

Plasticidade muscular no exercício físico

Plasticity in muscular exercise

AGUIAR AF, AGUIAR DH. Plasticidade muscular no exercício físico. **R. bras. Ci. e Mov** 2009;17(3):104-113.

RESUMO: O objetivo deste estudo foi elaborar uma revisão dos principais mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de hipertrofia e modulação fenotípica do músculo esquelético, em resposta ao exercício/treinamento físico. Inicialmente, apresentamos uma visão geral do músculo esquelético, com ênfase nas características gerais das fibras musculares e na plasticidade muscular. Em seguida, descrevemos a morfologia e a participação dos mionúcleos e das células satélites durante a hipertrofia muscular, e também, a atuação dos fatores de crescimento sobre a atividade das células satélites. Finalmente, apontamos as principais vias moleculares que mediam as alterações na expressão de proteínas músculo-específicas, de acordo com a especificidade das respostas funcionais ao exercício/treinamento físico.

Palavras-chave: Músculo esquelético; Exercício físico; Células satélites; Vias moleculares.

ABSTRACT: The aim of this study was prepare a review of the majors cellular and molecular mechanisms involved in hypertrophy and phenotypic modulation of skeletal muscle in response to exercise/physical training. Initially, we present an overview of skeletal muscle, with emphasis on the general characteristics of the muscle fibers and muscle plasticity. Then, we describe the morphology and participation of myonuclei and satellite cells during muscle hypertrophy, and also the action of growth factors on the activity of cells satellites. Finally, we showed the key molecular pathways that mediate changes in the expression of muscle-specific proteins, according to the specificity of functional responses to the exercise/physical training.

Key Words: Skeletal muscle; Physical exercise; Satellite cells; Molecular pathways.

Andreo F. Aguiar¹
Danilo H. Aguiar²

¹UNESP, IBB

²UEPB/ João Pessoa

Recebido em: 20/11/2009
Aceito em: 14/01/2010

Contato: Andreo Fernando Aguiar - andreoaguiar@hotmail.com

Introdução

O músculo estriado esquelético exibe alta plasticidade, o que habilita este tecido alterar suas características morfológicas, metabólicas e funcionais, em resposta a estímulos específicos^{37,17}. Neste contexto, as adaptações fenotípicas musculares podem ocorrer em várias situações, como o envelhecimento, a imobilização, a microgravidade, a desnervação e o exercício/treinamento físico.

O treinamento resistido promove marcante aumento da força e da massa muscular, além de induzir a modulação dos tipos de fibras e das isoformas de miosinas de cadeia pesada (MHC) do tipo MHCIIb para MHCIIa⁸. Por outro lado, o treinamento aeróbico conduz a pequenas mudanças na massa muscular, entretanto, induz ao aumento do número de mitocôndrias, da atividade das enzimas do metabolismo oxidativo²² e da captação de oxigênio em exercício submáximo⁵⁴.

Em adição, os ajustes e/ou adaptações musculares para atender a demanda mecânica e metabólica do exercício/treinamento físico resultam em acentuadas modificações na expressão gênica e tradução de proteínas músculo-específicas^{45,41}. Assim, o controle da massa muscular é mediado pelas vias intracelulares que afetam a taxa de síntese e degradação de proteínas. Uma maior taxa de síntese do que degradação leva a uma maior massa muscular, enquanto o oposto conduz à diminuição da mesma⁴.

Esta revisão apresenta uma breve descrição da morfologia e dos mecanismos celulares que mediam o processo de hipertrofia do músculo esquelético no exercício físico. Reciprocamente, os avanços no entendimento das respostas moleculares envolvidas no controle da expressão de genes relacionados ao processo de hipertrofia e modulação do perfil fenotípico muscular serão abordados, na tentativa de

responder uma questão fundamental no campo da ciência dos esportes: Como o músculo se adapta ao exercício físico?

A compreensão e pesquisa das respostas morfológicas e moleculares do músculo esquelético ao exercício físico ainda são pouco esclarecidas para os cientistas do esporte, pois estas abrangem considerável conhecimento no campo da biologia celular e molecular. Este trabalho segue a atual tendência de rápido progresso no conhecimento deste campo de pesquisa. O entendimento destas respostas é relevante para o interesse público e para as futuras pesquisas na ciência do esporte, visto que, fornece evidências para um melhor direcionamento dos programas de exercício, tanto no âmbito esportivo (atletas de elite), como na promoção da saúde (manutenção da massa muscular e prevenção da sarcopenia).

Características Gerais do Músculo Esquelético

O músculo estriado esquelético é um tecido complexo, versátil e heterogêneo, constituído por células multinucleadas especializadas, as fibras musculares, que apresentam mionúcleos localizados na região periférica da fibra, abaixo da membrana plasmática. Além disso, residem no músculo esquelético adulto uma população de pequenas células mononucleares, as células satélites³³, sendo denominadas também de mioblastos adultos indiferenciados²¹. Estas células ocupam uma posição periférica (entre a lâmina basal e a membrana plasmática) em relação à miofibra adjacente, e participam da manutenção, crescimento e regeneração do tecido muscular.

Morfológicamente, as fibras musculares são constituídas por estruturas repetidas, os sarcômeros, unidade contrátil fundamental da fibra muscular. Cada sarcômero é formado por várias

proteínas, as proteínas contráteis miosina (filamento grosso), tropomiosina, troponina e actina (filamento fino), além das proteínas estruturais, responsáveis pela organização e integridade funcional do sarcômero. A contração muscular ocorre através da interação entre a actina e a porção globular da molécula de miosina, após a hidrólise do ATP, pela miosina ATPase (mATPase)²⁹.

Segundo Talmadge e Roy⁵², a velocidade de contração de um músculo é diretamente proporcional a atividade da mATPase, da porção globular da miosina. Tal evento foi demonstrado em análises de fibras isoladas, que revelaram uma alta correlação entre o tipo de fibra, baseado na atividade da mATPase, com a especificidade da miosina de cadeia pesada (MHC)³⁷. Neste contexto, Pette, Staron³⁸ classificaram os tipos de fibras musculares em fibras de contração lenta (do inglês: *slow fibers*): tipo I, expressando MHCI e fibras de contração rápida (do inglês: *fast fibers*): tipo II, subdivididas em tipo IIA, com MHCIIa; tipo IID, com MHCIId e tipo IIB, com MHCIIb. Os autores classificaram estas fibras como puras, uma vez que expressavam uma única isoforma de MHC. As fibras do tipo IID (MHCIId) são equivalentes as fibras IIX (MHCIIx), descritas em ratos⁴⁶.

Além das fibras puras, existem as fibras “híbridas”, que expressam duas ou mais isoformas de MHC. Essas fibras foram classificadas em Tipo IC, com MHCI > MHCIIa; tipo IIC, com MHCIIa > MHCI; tipo IIAD, com MHCIIa > MHCIId; tipo IIDA, com MHCIId > MHCIIa; tipo IIDB, com MHCIId > MHCIIb e tipo IIBD, com MHCIIb > MHCIId^{37,38}.

As características genéticas, morfofisiológicas e bioquímicas distintas dos tipos de fibras, conferem ao tecido muscular uma ampla diversidade estrutural, metabólica e funcional^{46,37}.

Além disso, o músculo exibe alta plasticidade, o que habilita este tecido alterar suas características estruturais, metabólicas e funcionais em consequência de estímulos que modificam o ambiente muscular (hipóxia e estresse térmico), a atividade contrátil (exercício de resistência, estimulação elétrica, desnervação e envelhecimento), a carga no músculo (exercício resistido e microgravidade), e o fornecimento de substrato (intervenção nutricional)^{37,17,32}.

As possíveis adaptações do músculo esquelético em resposta ao exercício físico têm sido amplamente investigadas. Os estímulos sucessivos dos diferentes modelos de treinamento físico podem provocar ajustes específicos no fenótipo das fibras musculares, a fim de suprir as necessidades funcionais e metabólicas do organismo e, assim, otimizar o desempenho físico.

Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia do Músculo Esquelético

O treinamento resistido (TR) tem sido divulgado como um potente estímulo, capaz de promover a hipertrofia e induzir à modulação dos tipos de fibras e isoformas de MHC, aumentando a força e a potência muscular^{8,27,6}. A magnitude e especificidade das adaptações musculares aos diversos modelos e protocolos de TR (frequência, intensidade, duração), são dependentes de alterações na expressão gênica (conteúdo de mRNA) e na tradução de proteínas músculo-específicas^{45,41}, que promovem o aumento da síntese de proteínas miofibrilares.

O conteúdo de proteínas miofibrilares representa aproximadamente 85% do volume da fibra muscular²³. Assim, as alterações no balanço entre a síntese e degradação de proteínas miofibrilares podem contribuir para o aumento ou redução da massa muscular. Nesta linha de investigação, vários trabalhos apontam um

aumento da síntese protéica, após uma única sessão de treinamento resistido, que pode permanecer elevada por até 24 h⁴⁴, 36 h³¹ e 48 h³⁹. Neste contexto, Laurent *et al.*²⁸ sugerem que os estágios iniciais de aumento da síntese protéica, são mediados por uma maior eficiência traducional. Já, em níveis posteriores, o aumento de mRNA torna-se crítico para a continuidade deste processo¹.

Em adição, Booth *et al.*⁷ argumentam que o fator determinante da taxa de síntese protéica pode não ser a concentração total de mRNA, mas sim uma maior eficiência no processo de tradução. Em humanos, Welle *et al.*⁵⁶, demonstraram que o exercício pode estimular a síntese protéica sem alterar as concentrações de RNA total e mRNA. Os autores argumentam que se houver uma maior disponibilidade de ribossomos e de fatores traducionais (fatores de iniciação e elongação) para traduzir os mRNAs, o aumento da concentração de mRNA pode levar ao aumento da síntese protéica. Neste sentido, Psilander *et al.*⁴¹ sugerem que o aumento da síntese protéica seja resultado de uma melhora transcricional, de uma maior estabilidade das moléculas de mRNA, de uma maior taxa de tradução, ou a combinação desses processos.

Consistente com o aumento da síntese protéica, Staron *et al.*⁵¹, mostraram um aumento de 10 a 30% na área de secção transversal (AST) das fibras musculares de indivíduos sedentários, após 12 semanas de treinamento resistido. Em adição, vários trabalhos relatam que o treinamento resistido crônico pode afetar positivamente a resposta aguda de síntese protéica muscular, após uma única sessão de exercício resistido^{40,43}, que favorece uma maior resposta anabólica muscular.

Teoricamente, o número de mionúcleos é o fator determinante da taxa de síntese protéica, uma vez que fornecem a quantidade necessária de DNA para suportar o aumento da transcrição. A

quantidade de citoplasma (área da fibra) controlada por um único mionúcleo caracteriza o conceito de domínio mionuclear¹⁰. Em humanos, Petrella *et al.*^{35,36} sugerem que até um limite moderado de hipertrofia, que alcance um tamanho máximo de ~ 2.000-2.250 μm^2 na área do domínio mionuclear, o aumento na AST das fibras é suportado, sem a necessidade de acrescentar novos mionúcleos. Tal fato ocorre devido à capacidade dos mionúcleos existentes na fibra de intensificar o processo de tradução e, assim, promover um aumento da síntese protéica. Porém, em modelos de treinamento resistido de longo prazo, que envolvem sessões repetidas de exercício, o aumento da AST das fibras pode exceder um volume citoplasmático suportável pelo mionúcleo. Neste caso, a adição de novos mionúcleos é necessária para suprir a hipertrofia das fibras musculares^{2,24}.

Com base no conhecimento de que os mionúcleos das fibras musculares maduras são considerados pós-mitóticos (não apresentam capacidade de divisão), sugere-se que a adição de novos mionúcleos seja realizada somente pelas células satélites (CS), também denominadas de células mio-satélites. As CS são precursores mio-gênicos com intensa atividade mitogênica, que contribuem para o crescimento muscular pós-natal, para a regeneração das fibras musculares danificadas e para a manutenção do músculo esquelético adulto⁵⁰. O número de CS é dependente da espécie, da idade e do tipo de fibra considerado, e sua frequência varia ao longo da fibra muscular, sendo 20% maior na região da junção mioneural e próximo de capilares sanguíneos⁴⁷. Além disso, os músculos de contração rápida de ratos apresentam menor porcentagem de CS, em relação aos músculos de contração lenta¹⁸.

As CS podem ser ativadas em resposta a miotraumas severos ou adaptativos, que requerem a regeneração muscular. Este mecanismo envolve a proliferação e/ou diferenciação das CS^{21,9}, que poderão participar da formação de novas fibras (apenas em situações de necrose seguida de regeneração), originarem novas células satélites ou diferenciar-se em novos mionúcleos. Consistente com a participação das CS no processo de hipertrofia, Kadi *et al.*²⁵ observaram em humanos um aumento do número de CS, após 30 (19%) e 90 (31 %) dias de treinamento resistido, porém, o número de mionúcleos permaneceu inalterável por todo período de treinamento. Os autores argumentam que as mudanças moderadas no tamanho (~ 20%) da fibra muscular podem ser alcançadas, sem a adição de novos mionúcleos. Já, em músculo humano suportando acentuada hipertrofia (AST da fibra > 25%), a adição de novos mionúcleos, via recrutamento de células satélites, parece ser necessária para suportar o aumento da AST das fibras³⁶. Segundo os autores, a presença basal de CS é o fator determinante, em resposta ao treinamento, para aumentar a quantidade de CS, incorporar novos núcleos e atingir maior hipertrofia muscular.

O controle e ativação das CS podem ser influenciados por vários fatores de crescimento, que atuam como reguladores positivos, como os hormônios (GH, do inglês *growth hormone*; insulina, *insulin* e testosterona, *testosterone*), os fatores de crescimento (IGF-I, *insulin-like growth factor*; HGF, *hepatocyte growth factor*; FGF, *fibroblast growth factor*) e as citocinas (IL-6, *interleukin-6*; IL-15, *Interleukin-15*); e/ou reguladores negativos: o TGF- β , *transforming growth factor-beta*⁹. Além disso, as CS tanto no estado quiescente como no estado ativado, expressam marcadores miogênicos²¹, que controlam as fases de ativação, proliferação e

diferenciação durante o processo de crescimento ou reparo muscular⁵⁰. Vários marcadores para CS foram identificados, entre eles o *Pax7*, o *Sox8*, o *c-Met*, a proteína *CD34*^{9,48,13,34} e os fatores de regulação miogênica (*MRFs*, *myogenic regulatory factors*)⁵⁰.

Os *MRFs* são proteínas pertencentes à família dos fatores transcricionais “basic helix-loop-helix” (BHLH), da qual fazem parte a *Miogenina*, *MRF4*, *MyoD* e o *Myf5*⁵⁰. Estes fatores compartilham um domínio homólogo bHLH, que é necessário para a ligação com o DNA e para a dimerização com fatores transcricionais da família da proteína E. Os heterodímeros MRF-proteína E e os monômeros de *MRFs* ligam-se a seqüências de DNA (5'-CANNTG-3'), conhecidas como *Ebox*, presentes na região promotora de vários genes músculo – específicos, levando à expressão dos mesmos¹⁴.

As CS quiescentes não expressam os *MRFs*, porém, quando comprometidas com a proliferação e diferenciação, passam a expressar os *MRFs*⁵⁰. Consistente com a idéia de que os *MRFs* estejam envolvidos com as adaptações musculares em resposta ao treinamento físico, Bickel *et al.*⁶ e Psilander *et al.*⁴¹ mostraram um aumento na expressão de mRNA para *MyoD*, *miogenina* e *MRF4*, no músculo vasto lateral, após uma única sessão de treinamento resistido.

Na ausência de estímulo, as CS permanecem inativas (estado quiescente), apresentando uma alta relação núcleo/ citoplasma, com poucas organelas, núcleo menor e aumento da heterocromatina, comparado aos mionúcleos. Porém, quando ativadas, as CS exibem um aumento da relação citoplasma/núcleo, aumento do número de organelas intracelulares e redução da heterocromatina⁴⁹.

Em resposta a estímulos adaptativos (miotrauma do treinamento resistido) as CS são

ativadas, proliferam-se e se diferenciam em mioblastos²¹. Uma pequena proporção de células satélites que sofreram proliferação retorna ao estado quiescente e restabelecem a população de células satélites, pelo processo de auto-renovação¹⁵ (Figura 1). Já, os mioblastos comprometidos com a regeneração migram para a região danificada e fundem-se à fibra muscular pré-existente para reparar o local da microlesão e/ou adicionar

núcleos para ampliar a capacidade de síntese protéica e, assim, promover a hipertrofia. Entretanto, em casos de lesões mais severas que sobrevenha a necrose da fibra (ação de toxinas e distrofia muscular), os mioblastos poderão alinhar-se e fundir-se entre si, para formar uma nova miofibrila^{21,9} (Figura 1).

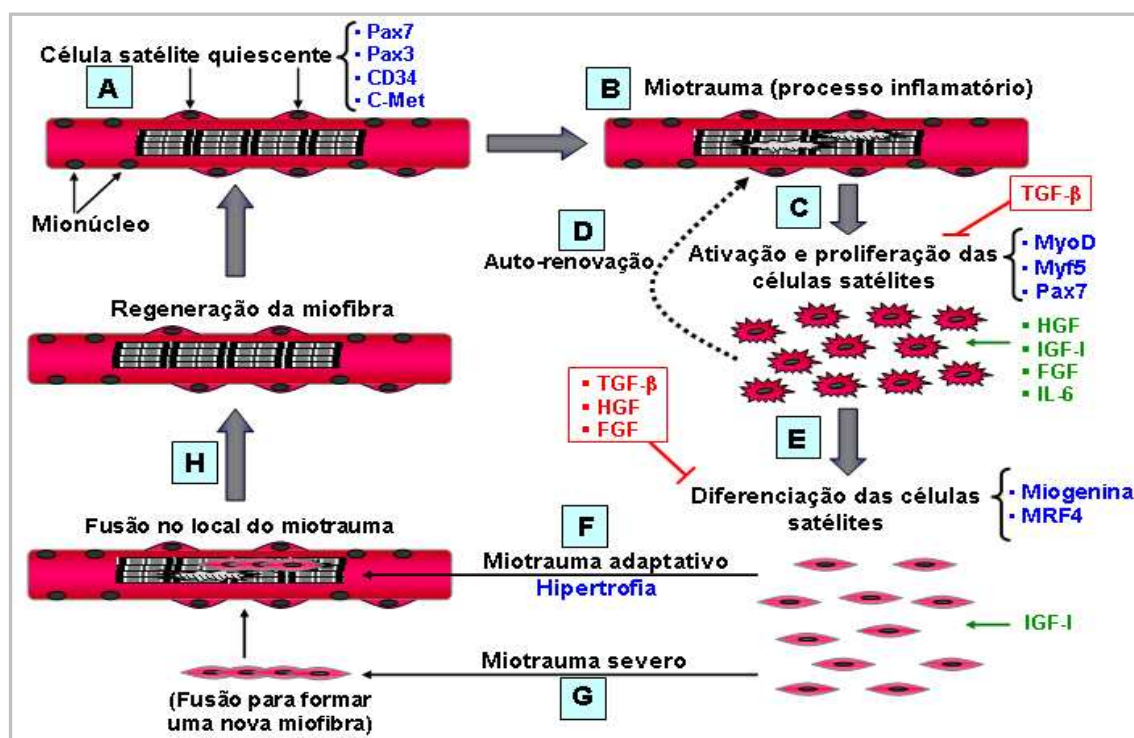


Figura 1 - Regeneração Muscular. Fibra muscular normal com célula satélite quiescente e mionúcleo (A). Após um miotrauma (B), as células satélites quiescentes são ativadas, proliferam-se (C) e se diferenciam em mioblastos (E). No miotrauma adaptativo do exercício físico, os mioblastos migram para a região danificada e fundem-se à fibra muscular pré-existente para reparar o local da microlesão e/ou adicionar núcleos para ampliar a taxa síntese protéica (hipertrofia) (F). Porém, em situações de miotraumas severos que ocorra necrose das fibras (ação de toxinas e distrofia), os mioblastos poderão se alinhar e fundir-se entre si, para formar uma nova miofibrila (G), e reparar o dano da fibra muscular (H). Durante o processo de regeneração, alguns mioblastos retornam ao estado quiescente e restabelecem a população de células satélites (D). A fase de ativação das células satélites é caracterizada pela alta expressão de MyoD e Myf5, e na diferenciação ocorre um aumento na expressão de Miogenina e MRF4 (Azul). Cada estágio do processo de regeneração é mediado por fatores de crescimento, que atuam como reguladores positivos (verde) ou reguladores negativos (vermelho) - Adaptado de Charge e Rudnick⁹.

Controle molecular da síntese protéica ao exercício físico

Além do processo de hipertrofia, as adaptações fenotípicas musculares (por exemplo: a modulação dos tipos de fibras e isoformas de miosinas; a síntese de enzimas glicolíticas e oxidativas), observadas em diferentes modelos e protocolos de exercício/treinamento físico, são dependentes dos estímulos fisiológicos extrínsecos (estresse mecânico, estiramento) e intrínsecos

(níveis de cálcio intracelular, hipóxia e estado redox), que afetam o tecido muscular^{3,55}.

Neste contexto, os estímulos específicos são transduzidos por receptores de superfície celular (moléculas transmembranas), ativando uma “cascata” de moléculas intracelulares, que integram esta informação⁵⁵ e, assim, controlam as mudanças quantitativas e qualitativas no músculo, por meio da ativação ou repressão de genes músculo específicos⁵. Dentre as vias moleculares,

destaca-se a via da Calcineurina (proteína fosfatase dependente da Ca^{+2} /Calmodulina, *calmodulin-dependent protein phosphatase*).

Investigações recentes apontam a via da Calcineurina (CaN) como um sensor molecular de atividade contrátil, sendo ativada em resposta as elevações sustentadas na concentração de Ca^{+2} intracelular, após a ligação entre o Ca^{+2} e a proteína Calmodulina (Ca^{+2} - Calmodulina)¹¹. A CaN ativa será responsável pela retirada do fosfato ligado ao substrato NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), que em condições basais encontra-se no sarcoplasma¹¹. Após a retirada do fosfato, o NFAT é translocado para a região promotora nuclear (DNA)⁴² e irá promover a ativação de genes músculo-específicos^{11,16}.

Pesquisas recentes apontam à participação de várias outras vias moleculares no controle do fenótipo muscular, incluindo a via das proteínas kinases CaMKs, *Ca⁺²/calmodulin-dependent protein kinases*¹² e AMPKs, *AMP-activated protein kinases*²⁶; a via do NF- κ B, *nuclear factor Kappa β* ³⁰; a via do MEF2, *myocyte enhancer factor-2*¹², além dos hormônios insulina, *insulin*^{55,12} e IGF-I, *insulin-like growth factor*⁵³.

Nesta linha de investigação, vários estudos fornecem fortes evidências da atuação do IGF-I como potente sinal anabólico no tecido muscular^{19,20}. Os sinais mecânicos específicos que atingem as células musculares, como por exemplo, a perturbação mecânica ocasionada pela contração durante o exercício físico, induz à liberação do IGF, que se liga ao receptor na superfície celular e, portanto, ativa uma “cascata” de eventos intracelulares, por meio da via IRS→PI3K→AKT→mTOR→p70S6K.

Inicialmente, o IGF ligado ao receptor irá recrutar o IRS (*insulin response substrate*), causando a ativação da PI3K (*phosphatidylinositol-3 kinase*), que adiciona fosfato a AKT (*serine-threonine*

kinase), tornando-a ativa para fosforilar o mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e, subseqüentemente, a p70S6K (*p70S6 Kinase*), que atua como potente estimulador da síntese protéica^{19,53}.

As diferentes vias de sinalização intracelular são ativadas de acordo com a especificidade das respostas funcionais, onde múltiplos processos são necessários para regular a expressão de genes músculo-específicos responsáveis pelas alterações das propriedades contráteis e metabólicas das fibras musculares.

Conclusões

A população de células satélites é o principal componente celular envolvido na regeneração e hipertrofia do músculo esquelético. No entanto, tem sido demonstrada uma participação expressiva dos mionúcleos no aumento da síntese protéica, até certo limite de hipertrofia. As diferentes vias moleculares de sinalização, que mediam o aumento da síntese protéica e outras alterações fenotípicas musculares, são ativadas de acordo com a especificidade da resposta funcional, a fim de suprir a demanda mecânica e metabólica das sessões de exercício/treinamento físico. Assim, a hipertrofia compensatória induzida pelo exercício/treinamento resistido, esta associada ao aumento da síntese de proteínas contráteis e aos eventos moleculares envolvidos no recrutamento e comprometimento das células satélites com a regeneração muscular. No entanto, numerosas questões requerem mais investigações e esclarecimentos.

Pesquisas futuras são necessárias para elucidar a interação entre as células satélites, os mionúcleos, as vias moleculares e os fatores transcricionais durante o processo de hipertrofia muscular. A maioria dos estudos sobre os fatores transcricionais foi realizado durante a miogênese

in vitro. Além disso, os efeitos dos diferentes modelos e protocolos de exercício/treinamento físico sobre a atividade das células satélites e das vias moleculares que transduzem os sinais mecânicos em sinais químicos permanecem não compreendidos.

Com o avanço tecnológico, a utilização das técnicas de biologia molecular no campo da ciência do esporte e do exercício, segue a perspectiva futura de compreender os eventos que mediam as adaptações musculares ao exercício/treinamento físico. A utilização dessas técnicas, por meio de marcadores moleculares e da análise da expressão de genes e proteínas músculo-específicos, contribuirá para o melhor entendimento dos mecanismos e da interação entre os processos regulatórios que controlam as adaptações morfofuncionais e fenotípicas do músculo esquelético.

Referências

- Adams GR. Role of insulin-like growth factor-I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. **Exerc Sport Sci Rev** 1998;26:31-60.
- Allen DL, Monke SR, Talmadge RJ, Roy RR, Edgerton VR. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied and atrophied mammalian skeletal muscle fibers. **J Appl Physiol** 1995;78:1969-1976.
- Baar K, Esser KA. Phosphorylation of p70S6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **Am J Physiol Cell Physiol** 1999;276:C120-C127.
- Baar K, Nader G, Bodine S. Resistance exercise, muscle loading/unloading and the control of muscle mass. **Essays Biochem** 2006;42:61-74.
- Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling Pathways in Skeletal Muscle Remodeling. **Annu Rev Biochem** 2006;75:19-37.
- Bickel CS, Slade J, Mahoney ED, Haddad D, Dudley A, Adams GR. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. **J Appl Physiol** 2005;98:482-488.
- Booth FW, Tseng BS, Fluck M & Carson JA. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. **Acta Physiol Scand** 1998;162:343-350.
- Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, Ragg KE, Ratamess NA, Kraemer WJ, Staron RS. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. **Eur J Appl Physiol** 2002;88:50-60.
- Chargé SBP, Rudnick MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. **Physiol Rev** 2004;84:209-238.
- Cheek DB. The control of cell mass and replication. The DNA unit- a personal 20- year study. **Early Hum Dev** 1985;12:211-239.
- Chin ER, Olson EN, Richardson JA, Yang Q, Humphries C, Shelton JM, Wu H, Zhu W, Bassel-Duby R, Williams RS. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. **Genes Dev** 1998;12:2499-2509.
- Chin ER. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. **J Appl Physiol** 2005;99:414-423.
- Cornelison DD, Olwin BB, Rudnicki MA, Wold BJ. MyoD(-/-) satellite cells in single-fiber culture are differentiation defective and MRF4 deficient. **Dev Biol** 2000;224:122-137.
- Davis RL, Cheng PF, Lassar AB, Weintraub H. The MyoD DNA binding domain contains a recognition code for muscle-specific gene activation. **Cell** 1990;60:733-746.
- Deasy BM, Jankowski RJ, Huard J. Muscle-derived stem cells: characterization and potential for cell-mediated therapy. **Blood Cells Mol Dis** 2001;27:924-933.
- Dupont-Versteegden EE, Knox M, Gurley CM, Houle JD, Peterson CA. Maintenance of muscle mass is not dependent on the calcineurin-NFAT pathway. **Am J Physiol Cell Physiol** 2002;282:1387-1395.
- Fluck M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. **Rev Physiol Biochem Pharmacol** 2003;146:160-161.
- Gibson MC, Schultz E. The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in soleus and extensor digitorum longus muscles. **Anat Rec** 1982;202:329-337.
- Glass DL. Molecular mechanisms modulating muscle mass. **Trend Mol med** 2003;9:344-350.
- Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. **Physiology** 2005;20:232-238.

20. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. **J Appl Physiol** 2001;9:534-551.
21. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 2002;29:218-222.
22. Hoppeler H. Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle. **Int J Sports Med** 1986;7:187-204
23. Kadi F, Thornell LE. Concomitant increase in mionuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. **Histochem Cell Biol** 2000;113:99-103.
24. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, Andersen JL. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. **J Physiol** 2004;558:1005-1012.
25. Kemp BE. *et al.* AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. **Biochem Soc Trans** 2003;31:162-168.
26. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Pottleiger J, Stone MH, Ratamess NA, Triplett-McBride T. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc** 2002;34:364-380.
27. Laurent G, Sparrow M, Millward. Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscle. **Biochem J** 1978;176:407-417.
28. Lowey S, Slayter HS, Weeds AG, Baker H. Substructure of the myosin molecule.I. Subfragments of myosin by enzymic degradation. **J Mol Biol** 1969;42:1-29.
29. Ma K, Mallidis C, Artaza J, Taylor W, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S. Characterization of 5'-regulatory region of human myostatin gene: regulation by dexamethasone in vitro. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001;281:E1128-E1136.
30. MacDougall JD, Gibala MJ, Tarnopolsky MA, MacDonald JR, Interisano SA, Yarasheski KE. The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. **Can J Appl Physiol** 1995;20:480-486.
31. Magaudda L, Mauro DD, Trimarchi F, Anastasi G. Effects of physical exercises on skeletal muscle fiber: ultrastructural and molecular aspects. **Basic Appl Myol** 2004;14:17-21.
32. Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibers. **J Biophys Biochem Cytol** 1961;9:493-495.
33. Michal J, Xiang Z, Davenport G, Hayek M, Dodson MV, Byrne KM. Isolation and characterization of canine satellite cells. **Vitro Cell Dev Biol Anim** 2002;38:467-480.
34. Petrella JK, Kim JS, Cross JM, Kosek DJ, Bamman MM. Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance trained young and older men and women. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2006;291:E937-E946.
35. Petrella JK, Kim JS, Mayhew DL, Cross JM, Bamman M. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in human is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. **J Appl Physiol** 2008;104:1736-1742.
36. Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. **Microsc Res Tech** 2000;50: 500-509.
37. Pette D, Staron RS. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. **Histochem cell biol** 2001;115: 359-372.
38. Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. **Am J Physiol** 1997;273:E99-E107.
39. Phillips SM, Parise G, Roy BD, Tipton KD, Wolfe RR, Tamopolsky MA. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. **Can J Physiol Pharmacol** 2002;80: 1045-1053.
40. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. **J Appl Physiol** 2003;95: 1038-1044.
41. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. **Annu Rev Immunol** 1997;15:707-747.
42. Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. **Exerc Sport Sci Rev** 2003;31:127-131.
43. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE & Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. **Annu Rev Physiol** 2004;66:799-828.
44. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: Significance for metabolism and performance. In: Bethesda MD. Handbook of physiology: Skeletal muscle. **Am Physiol Soc** 1983;10:555- 632.
45. Schiaffino S, Reggiani C. Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. **J Appl Physiol** 1994; 77:493-501.

46. Schmalbruch H & Hellhammer U. The number of nuclei in adult rat muscles with special reference to satellite cells. **Anat Rec** 1977;189:169-175.
47. Schmidt K, Glaser G, Wernig A, Wegner M, Rosorius O. Sox8 is a specific marker for muscle satellite cells and inhibits myogenesis. **J Biol Chem** 2003; 278:29769-29775.
48. Schultz E & McCormick KM. Skeletal muscle satellite cells. **Rev Physiol Biochem Pharmacol** 1994; 123: 213-57.
49. Seale P, Rudnicki MA. A new look at the origin, function, and “stem-cell” status of muscle satellite cells. **Exp Biol** 2000;218:115-124.
50. Staron RS, Leonardi MJ, Karapondo DL, Malicky ES, Falkel JE, Hagerman FC, Hikida RS. Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining. **J Appl Physiol** 1991;70:631-640.
51. Talmadge RJ, Roy RR. Eletrophoretic separation of rat skeletal muscle myosin heavy-chain isoforms. **J Appl Physiol** 1993;75:2337-2340.
52. Tidball JG. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. **J Appl Physiol** 2005;98:1900-1908.
53. Trappe S, *et al.* Single muscle fiber adaptations with marathon training. **J Appl Physiol** 2006;101:721-727.
54. Wackerhage H & Woods NM. Exercise-induced signal transduction and gene regulation in skeletal muscle. **J Sports Sci Med** 2002;1:103-114.
55. Welle S, Bhatt K, Thornton CA. Stimulation of myofibrillar synthesis by exercise is mediated by more efficient translation of mRNA **J Appl Physiol** 1999;86:1220-1225.