



UMA REVISÃO SOBRE A PLASTICIDADE DO MÚSCULO ESQUELÉTICO: expressão de isoformas de cadeia pesada de miosina e correlação funcional

Review on the plasticity of skeletal muscle: expression of myosin heavy chain isoforms and functional correlation

Roberto Farina Piovesan^a, Manoela Domingues Martins^b, Kristianne Porta Santos Fernandes^c, Sandra Kalil Bussadori^d, Heloísa Sobreiro Selistre-de-Araújo^e, Raquel Agnelli Mesquita-Ferrari^f

^a Aluno de Mestrado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: ropiovesan@hotmail.com

^b Docente do Mestrado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: manomartins@gmail.com

^c Docente do Mestrado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: kristianneporta@gmail.com

^d Docente do Mestrado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: skb@osite.com.br

^e Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP - Brasil, e-mail: hsaaraujo@power.ufscar.br

^f Mestrado em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Centro de Pós-Graduação, São Paulo, SP - Brasil, e-mail: raquel.mesquita@gmail.com

Resumo

INTRODUÇÃO: o músculo esquelético é um tecido dinâmico com a habilidade intrínseca de se adaptar aos estímulos ambientais como resultado de mudanças qualitativas e quantitativas na expressão gênica, sendo esta capacidade definida como plasticidade. Este tecido é composto por populações de fibras rápidas e lentas que diferem fenotipicamente por expressarem diferentes isoformas de cadeias pesadas de miosina (CPM). Miosinas constituem uma família de proteínas chamadas “motores moleculares” com atividade ATPásica conhecidas por seu importante papel no processo de contração muscular. **OBJETIVO:** realizar um levantamento, por meio de dados expostos na literatura, da relação existente entre a expressão de diferentes CPM no processo de remodelamento muscular em condições fisiológicas e patológicas. **METODOLOGIA:** a pesquisa foi realizada por meio de levantamento de dados descritos na literatura, sendo consultados os bancos de dados internacionais “Pubmed” e “Highwire Press” e os bancos de dados nacionais Scielo e Lilacs, no período de janeiro a abril de 2008.

RESULTADOS: A fibra muscular pode alterar suas características contráteis por meio de mudanças nas quantidades das CPM. A velocidade de encurtamento do músculo esquelético varia de acordo com a isoforma de CPM que possui, conferindo assim ao tecido muscular a capacidade de adaptação frente a estímulos fisiológicos e patológicos. **CONCLUSÃO:** A fibra muscular pode alterar suas propriedades contráteis por meio de mudanças nas quantidades de isoformas de CPM que a constitui.

Palavras-chave: Músculo esquelético. Cadeia pesada de miosina. Isoformas. Tipo de fibra. Plasticidade.

Abstract

INTRODUCTION: *Skeletal muscle is a dynamic tissue with the intrinsic ability to adapt to endogenous stimuli and environmental signals such as exercise, hormonal changes, and electrical stimulation as the result of qualitative and quantitative changes in gene expression. This tissue consists of populations of slow and fast fiber type which differ phenotypically due to the expression of different subsets of myosin isoforms. Myosins comprise a family of ATP-dependent motor proteins and are best known for their role in muscle contraction.* **OBJECTIVE:** *The aim of present study was to elaborate a literature review about muscle remodeling, especially myosin heavy chain (MHC) expression, during tissue remodeling in both physiological and pathological conditions.* **METHODS:** *This research was carried out using international databanks, such as "Pubmed" and "Highwire Press", as well as the national databanks Scielo and Lilacs between January and April 2008.* **RESULTS:** *The review's results allowed to verify that velocity of skeletal muscle shortening depends on the isoforms of myosin heavy chain (MHC), conferring on muscles the remarkable ability to adapt their performance to the physiological and pathological requirements. Muscle fibers can alter its contractile properties by changing the absolute amounts of MHC isoforms.*

Keywords: *Skeletal muscle. Myosin heavy chain. Isoforms. Fiber type. Plasticity.*

INTRODUÇÃO

Os músculos esqueléticos são tecidos dinâmicos que podem alterar suas características fenotípicas, proporcionando melhor adaptação funcional com estímulos variados (1-3). A habilidade de adaptação do tecido muscular durante o crescimento pós-natal e o exercício é dependente de mudanças qualitativas e quantitativas na expressão gênica induzida pelos diversos estímulos, e essa adaptação envolve seletivamente a indução ou repressão da expressão de subconjuntos de genes (4, 5). Estímulos mecânicos influenciam a expressão gênica no músculo e em outros tipos celulares, incluindo fibroblastos e osteoblastos. A adaptação com relação à massa muscular é regulada tanto de forma local como sistêmica, entretanto, quando o músculo é exercitado, somente ele se torna hipertrófico e não todos os músculos do corpo (5).

Dentre os importantes fatores determinantes das características fenotípicas musculares, encontram-se o tipo de inervação, atuação de hormônios, atividade contrátil (5-7) e condição de alongamento (8-11).

Com o avanço cada vez maior das técnicas e conhecimentos nas áreas de biologia celular e tecidual, genética e saúde, grandes benefícios e facilidades são proporcionados ao estudo das adaptações e alterações musculares em treinamento físico, particularmente em relação à expressão de proteínas musculares, como a miosina, envolvidas na contração muscular e que garantem a especificidade desse processo. Desta forma, a proposta do presente estudo foi fazer uma revisão da literatura sobre a estrutura e plasticidade muscular, de forma a elucidar as alterações e adaptações deste tecido com vários estímulos patológicos e/ou fisiológicos e, em especial, a expressão de cadeias pesadas de miosina (CPM) nestes diferentes processos de remodelamento muscular.

METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada por meio de levantamento de dados descritos na literatura, sendo consultados os bancos de dados internacionais “Pubmed” e “Highwire Press” e os bancos de dados nacionais Scielo e Lilacs, no período de janeiro a abril de 2008. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram músculo esquelético, cadeia pesada de miosina, isoformas, tipo de fibra e plasticidade para as pesquisas realizadas nos bancos de dados nacionais e suas versões na língua inglesa, “skeletal muscle”, “myosin heavy chain”, “isoforms”, “fiber type” e “plasticity” para a busca em bancos de dados internacionais (Pubmed e Highwire Press), não havendo critérios para exclusão quanto ao ano de publicação e os idiomas dos artigos.

RESULTADO

Após a realização do levantamento dos dados descritos na literatura sobre a plasticidade muscular e, mais especificamente, sobre as alterações nas quantidades e tipos de isoformas de CPM em vários estímulos aos quais o tecido muscular pode ser submetido, os resultados foram organizados em tópicos de forma a facilitar o entendimento, conforme segue.

O músculo esquelético e sua composição quanto ao tipo de fibra

O movimento é a propriedade básica da vida e ele só é conseguido graças a motores moleculares que convertem energia química em energia mecânica, gerando força para o movimento (12).

As fibras dos músculos esqueléticos contêm miofibrilas, estruturas multinucleadas resultantes da fusão de vários mioblastos, que são formadas de filamentos proteicos arranjados em unidades chamadas sarcômeros. Os sarcômeros contêm principalmente actina e miosina, que são as principais proteínas contráteis. O arranjo dos filamentos de actina e miosina é responsável pela aparência estriada transversal do músculo (13, 14).

Os músculos esqueléticos adultos são compostos de vários tipos de fibras, sendo caracterizados por diferenças quanto ao tipo de contração e classificados em dois grandes grupos, lento ou de contração lenta (tipo I) e rápido ou de contração rápida (tipo II) (15,16). Porém existem ainda subtipos de fibras rápidas que são as seguintes IIa, IIb e IIc(x) sendo a IIb a mais rápida. A fibra IIa é uma fibra rápida intermediária, possuindo potencial moderadamente desenvolvido para geração de força, utilizando tanto o metabolismo oxidativo como o glicolítico para a produção de energia durante a contração muscular, sendo rápida, porém com certa resistência à fadiga. A fibra IIb utiliza predominantemente o metabolismo glicolítico para a produção de energia, sendo mais rápida, porém mais fatigável que a IIa.

A composição do músculo em relação aos diferentes tipos de fibras depende da função do músculo. Músculos posturais como, por exemplo, o músculo sóleo, possuem maior proporção de fibras de contração lenta (tipo I), oxidativas e resistentes à fadiga, enquanto os músculos envolvidos em atividades rápidas e que exigem força, como por exemplo bíceps braquial, possuem maior quantidade de fibras de contração rápida (tipo II) altamente fatigáveis (5, 17).

A classificação de tipos de fibras musculares pode ser feita utilizando-se diferentes métodos. Uma das classificações se baseia na atividade ATPásica da miosina e as diferenças nessa atividade dependem do tipo de CPM que está constituindo a fibra muscular visto que a propriedade contrátil de cada tipo de fibra é determinada, em parte, pelo tipo e quantidade de CPM que a fibra contém (15, 18).

Outra maneira de classificar as fibras musculares é através da identificação de diferenças em propriedades metabólicas da fibra muscular histoquimicamente e, para isso, estudam-se as enzimas-chave dos metabolismos aeróbico e anaeróbico. De acordo com essas diferenças metabólicas, é possível chegar à seguinte classificação: fibras rápidas glicolíticas (FG), fibras rápidas oxidativas (FOG) e fibras lentas oxidativas (SO) (19).

A miosina e o processo de contração muscular

O aparato contrátil é organizado em uma unidade funcional, o sarcômero, que consiste da combinação de filamentos finos e grossos. O filamento fino, que está ancorado pelo citoesqueleto à linha Z, consiste da polimerização de hélices de actina, com moléculas de tropomiosina ancoradas. Uma molécula de tropomiosina é associada com sete moléculas de actina e um complexo de troponina é associado com cada tropomiosina. A troponina consiste de três subunidades: troponina T, que representa o sítio de ligação à tropomiosina, troponina C, que representa o sítio de ligação ao cálcio e troponina I, que é a subunidade que inibe a formação de pontes cruzadas entre a actina e a miosina quando a concentração de cálcio no meio intracelular está abaixo do limiar de ativação (20). O filamento grosso consiste de dímeros de CPM de aproximadamente 200 kDa e 4 cadeias leves de 20 kDa. A região NH₂-terminal de cada CPM termina em uma cabeça globular denominada região S1 que possui um sítio de ligação para o ATP (atividade ATPásica) e outro para ligação com a actina (18).

A contração esquelética e cardíaca resulta da interação entre a actina e a miosina (ponte cruzada), de forma cíclica, na qual a energia química obtida a partir da hidrólise de ATP é convertida em trabalho mecânico, força e encurtamento. Os mecanismos da atividade ATPásica da miosina e actomiosina têm sido extensivamente estudados *in vitro* e *in situ* em fibras musculares esqueléticas. Essencialmente, o ciclo ponte-cruzada é uma reação enzimática, segundo descrito por Huxley, em 1953. Esse processo pode ser simplificado e representado como dois estágios. **Estágio de geração de força** no qual as pontes cruzadas estão fortemente formadas e **estágio de não geração de força** no qual as pontes de miosina estão destacadas da actina (21-23).

O aumento da força isométrica com o aumento de cálcio mioplasmático pode ser explicado pelo recrutamento de pontes cruzadas no estágio de geração de força requerendo a hidrólise de ATP (22).

Numerosos tipos de miosina, constituindo 18 classes distintas, foram descritos. Nas células musculares estriadas, a miosina é a proteína mais abundante, representando aproximadamente 25% do conteúdo total proteico e, nessas células, a miosina presente é a do subgrupo chamado classe II ou miosina convencional, que é uma miosina sarcomérica, estando associada ao processo de contração muscular. Assim, a miosina das células musculares é considerada um “motor molecular” devido à capacidade de converter a energia química liberada pela hidrólise do ATP em força mecânica (18, 24) e sendo, portanto, extremamente importante na contração muscular.

A miosina de classe II é um heterohexâmero, contendo duas cadeias pesadas (CPM) de aproximadamente 200 kDa e quatro cadeias leves (CLM) (duas cadeias essenciais de miosina leve e duas cadeias regulatórias de miosina leve) de aproximadamente 20 kDa, as quais possuem importante papel de modulação durante a contração muscular (17, 23, 25). A CPM é responsável pela atividade ATPásica (geração de energia) para contração muscular enquanto que as CLMs desempenham funções regulatórias. A expressão de genes, tanto para a miosina pesada quanto para a leve, é controlada por muitos fatores, incluindo descargas do motoneurônio, condições de sobrecarga e hormônios (26).

Existem múltiplas isoformas para as cadeias pesada e leve de miosina. Isoformas são proteínas muito similares, codificadas por genes distintos, capazes de desempenharem as mesmas funções das originais (contração muscular), mas pequenas diferenças dessas isoformas, ou seja, nas sequências de aminoácidos que as constituem, podem causar diferentes propriedades estruturais e funcionais como, por exemplo, na velocidade e geração de força durante a contração muscular (26).

Na contração, durante o ciclo de ATPase, o domínio motor da miosina (ou ponte cruzada) sofre uma série de alterações conformacionais resultando na translocação da miosina com relação ao filamento de actina. A sequência dos eventos moleculares da ligação cruzada entre actina e miosina parece ser similar para todas as isoformas de miosinas intensamente estudadas (27).

Miosinas são tipicamente constituídas de três domínios funcionais: (1) domínio motor, interage com a actina e liga o ATP; (2) domínio pescoço, que liga cadeias leves ou calmodulina, e (3) domínio da cauda, que serve como âncora e posiciona o domínio motor para que ele consiga interagir com a actina (28).

A região N-terminal da molécula de cada CPM consiste em uma cabeça globular conhecida como região S1, que contém o sítio de ligação ao ATP e, portanto, é responsável pela atividade ATPásica

da molécula de miosina (12, 18, 26, 27, 29). A cabeça globular (S1) também contém a superfície para ligação à actina e pode ser dividida em três partes pela digestão com papaína: domínios de 25 kDa, 50 kDa e 20 kDa (26).

Já está estabelecido que as propriedades mecânicas essenciais de contração muscular, isto é, máxima velocidade de contração e força gerada por ponte cruzada, são propriedades relacionadas ao tipo de CPM no tecido muscular (27). Quando o tipo de atividade muscular muda, a proporção de isoformas particulares de CPM também muda (1), porém, combinações diferentes de cadeias pesadas e leves podem aparecer na mesma fibra muscular e até no mesmo filamento de miosina (25).

O músculo esquelético expressa CPM tipo I e proporções variadas das isoformas rápidas IIa, IIx e IIb (16, 27). Músculos de humanos e vários mamíferos parecem não expressar a isoforma de CPMIIb em condições normais. Nesse contexto, fibras previamente classificadas como IIb nos humanos foram mais recentemente classificadas como IId, baseado em sua constituição de CPM (30). A isoforma de CPM IId(x) foi descoberta em músculos rápidos de ratos, graças ao avanço das técnicas de separação por eletroforese de isoformas de CPM de fibras individuais (31, 32). Há grande similaridade entre a atividade ATPásica da CPMIIb e IId(x) e, assim, em muitos estudos, fibras IId podem ter sido classificadas erroneamente como IIb.

A velocidade máxima de encurtamento ($V_{m\acute{a}x}$) da fibra muscular é menor nas fibras do tipo I quando comparada às fibras rápidas e dentro da população de fibras rápidas o tipo IIb apresenta maior $V_{m\acute{a}x}$ quando comparada com os outros tipos, IId e IIa que possuem valores de V_{max} similares, porém mais baixos que o tipo IIb (1, 30, 33). O músculo tem capacidade de adaptação a diferentes estímulos impostos, como o treinamento físico, alongamento entre outros, pela modulação da expressão gênica destas isoformas 1.

Os resultados encontrados por Delp e Duan (34) demonstraram que fibras rápidas do tipo IId/x constituem uma significativa proporção da massa muscular do rato adulto e representam um tipo intermediário aos tipos de fibras IIa e IIb no que diz respeito ao tamanho da fibra e ao potencial oxidativo.

Existe um polimorfismo de expressão de isoformas de CPM em miofibrilas individuais, ou seja, fibras tanto em desenvolvimento quanto em músculos esqueléticos adultos apresentam-se como híbridas, coexpressando mais do que um tipo de isoforma de CPM em diferentes proporções (35). Este polimorfismo varia de acordo com o tipo de músculo como, por exemplo, no músculo plantar existe grande polimorfismo, enquanto que no músculo sóleos de rato adulto pode ser encontrada uma população aproximadamente de 70% de fibras que expressam somente um tipo de isoforma de CPM, a CPM lenta do tipo I (36).

Condições que interferem na expressão de CPM

No músculo esquelético de adulto, a expressão de diferentes isoformas de CPM é determinada por fatores como a atividade neural, influência hormonal e fatores mecânicos, como, por exemplo, à sobrecarga funcional (exercício, alongamento, estimulação neuromuscular, outros) e decréscimo da atividade muscular (imobilização, situações de ausência de gravidade, outros) (6, 37, 38).

A atividade neuromuscular é importante para o estabelecimento dos tipos de fibras musculares específicas durante o desenvolvimento pós-natal e para subsequente manutenção das propriedades desses fenótipos. O aumento da atividade neuromuscular e sobrecarga mecânica são condições que induzem transições de rápidas para lentas enquanto redução na atividade neuromuscular e redução de sobrecarga mecânica provocam transições de lentas para rápidas (30).

A estimulação elétrica crônica de baixa frequência é um método já muito bem estabelecido e usado para induzir mudanças específicas nas propriedades musculares. Essa estimulação, ao contrário do exercício, restringe-se somente ao músculo estimulado e, portanto, é menos influenciada por mudanças que ocorrem no corpo durante o treinamento. Esse modelo de estimulação crônica permite o estudo tanto das alterações funcionais quanto das alterações que ocorrem em nível molecular e assim oferece a possibilidade de investigar sua influência sobre a expressão de genes específicos (19). Salmons

e Vrbová (39) utilizaram este modelo de estimulação elétrica crônica nos músculos extensor longo dos dedos (EDL) e tibial anterior de coelho e no músculo flexor longo dos dedos (FDL) de gato a 10 Hz e verificou que houve conversão desses músculos, que eram rápidos, para lentos.

Outro exemplo de plasticidade muscular com relação à expressão de CPMs de adaptação foi demonstrado por Buller et al. (40) que verificaram que quando um músculo lento como o sóleo é reinervado por fibras nervosas, que normalmente inervam músculos rápidos, a sua velocidade de contração aumenta. Quando feito o inverso, ou seja, músculos rápidos reinervados com fibras nervosas de sóleo (lentas), esses passam a ter menor velocidade de contração (41).

Em 1998, Jaschinski et al. (42) verificaram que músculos classificados como rápidos podem ser transformados em músculos de contração lenta através de estimulação crônica de baixa frequência. Esse processo engloba a transição de fibras rápidas para lentas, com alterações sequenciais na composição de CPM. Em seu estudo, encontrou que nos músculos dos membros inferiores de coelhos, no qual a CPM II_d(X) é a isoforma rápida predominante, as transições obedeceram à seguinte sequência: CPM II_d(X) ® CPM II_a ® CPM I, sendo essa última isoforma, que corresponde à mais lenta isoforma, predominante em músculos estimulados por 60 dias. Portanto está claro que a estimulação crônica de baixa frequência induz, nos músculos rápidos de rato, pronunciadas alterações na expressão de isoformas de CPM, porém parece que este efeito permanece restrito à expressão das miosinas rápidas.

Um consistente achado do uso da estimulação crônica de baixa frequência é o aumento da resistência à fadiga que pode estar associada com o aumento da capilarização e marcada elevação na capacidade aeróbica-oxidativa induzida por este tipo de estimulação. O aumento da densidade capilar, isto é, número de capilares por área, é uma combinação de aumento no número de capilares e uma redução no diâmetro da fibra-muscular, e essas duas situações ocorrem após estimulação crônica (19).

De forma similar, a estimulação elétrica crônica de baixa frequência, o estiramento pode causar transições nas isoformas de CPM. Em músculo esquelético de rato, o alongamento causa repressão do tipo rápido de CPM e ativação dos genes de miosina lenta (3, 4, 9, 43).

Mudanças na quantidade de isoformas de CPM não são sempre acompanhadas por mudanças nos níveis de seus RNAm, o que sugere vários mecanismos de controle para as isoformas de CPM (33).

Um dos hormônios que interfere na expressão gênica de miosina é o hormônio da tireoide, mais especificamente o T₃ (triiodotironina), que modula as alterações na expressão de CPM de miosina esquelética induzidas por atividade ou inatividade. Há aproximadamente duas décadas, tornou-se aparente que esse hormônio tireoideano T₃ exerce um efeito profundo na plasticidade do músculo estriado devido à sua grande influência na expressão de família de genes de CPM das proteínas motoras (36, 44). A exemplo disso, no miocárdio a expressão de CPM a é induzida pelo hormônio da tireoide enquanto que a expressão de CPM b é reprimida por este hormônio (45). Já no músculo esquelético o hipotireoidismo é uma condição que induz transições de fibras rápidas para lentas enquanto o hipertireoidismo provoca transições de lentas para rápidas (30).

A expressão gênica proteica específica para o tipo de fibra não é restrita somente para as isoformas de miosina, existindo, também, para muitas outras proteínas musculares como, por exemplo, isoformas para as cadeias leves essenciais e regulatórias, para as três subunidades de troponina, tropomiosina, várias proteínas reguladoras de cálcio, entre outras (25, 46, 47).

A atividade contrátil é um poderoso e rápido regulador da expressão de isoformas de CPM. Em roedores, aproximadamente dois dias de estimulação motora nervosa de baixa frequência induziu a repressão de RNAm de CPM II_b seguido por um pequeno aumento nos níveis de RNAm de CPM II_a (48). O'Neill et al. (48) estudaram o efeito do treinamento através do exercício na regulação da expressão de isoformas de CPM no músculo esquelético humano e observaram que as concentrações de RNAm das isoformas de CPM não se alteravam significativamente após três horas de única sessão de treinamento em bicicleta ergométrica, porém, após o término de um período de sete dias de treinamento, houve um significativo decréscimo no RNAm de CPM II_x. Esses achados sugerem que a indução de alguns genes de músculos esqueléticos é resultado de um efeito cumulativo da atividade contrátil. Em adição a isso, também foi observado que indivíduos que já praticavam atividade anteriormente, apresentavam uma resposta mais acentuada ao treinamento proposto.

O treinamento de “endurance” (resistência) causa mudanças na expressão de miosina de músculos esqueléticos levando a uma redução na quantidade do tipo de miosina rápida, ou tipo IIB, e aumento do tipo de miosina lenta (6).

O modelo de hipertrofia compensatória, conseguido em experimentos animais através da retirada do músculo sinergista (músculo que auxilia o músculo principal da função avaliada) ao que está sendo estudado, também é muito utilizado para estudar o efeito da sobrecarga funcional sobre a expressão gênica e síntese proteica (7).

Um dos modelos utilizados para verificar a adaptação muscular na redução de atividade é submeter o músculo à ausência de gravidade, utilizando experimentos realizados no espaço. Essa situação resulta em dramáticas adaptações no sistema muscular com significativa perda de massa muscular com correspondente redução na área de secção transversa. Depois de 14 dias no espaço, a porcentagem de CPMIIa diminuiu bastante e as porcentagens de IIB e IID foram significativamente maiores, sendo que a CPM IID se tornou a isoforma predominante em ratos após 14 dias no espaço. Esses dados mostram que a ausência de gravidade provoca transformações nos músculos, de forma que fibras rápidas IIa se tornam mais rápidas ainda (47).

As mudanças nas isoformas de CPM tendem a seguir uma sequência geral de transições reversíveis, quer seja de rápido para lento ou de lento para rápido: CPMI CPMIIa \hat{U} CPMIID(x) \hat{U} CPMIIB (30).

Os estudos *in vitro* realizados por Sakiyama et al. (11) e Kurokama et al. (49) utilizaram o alongamento mecânico em mioblastos da linhagem C2C12 e verificaram influência direta sobre a expressão de isoformas de miosina, encontrando valores maiores tanto para a CPM IIa quanto para IID, após a aplicação do alongamento. Assim, verificaram que as células miogênicas respondem a estímulos e alterações no meio ambiente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em todos esses dados, fica mais claro que diferenças na velocidade de contração e atividades ATPásica de fibras musculares esqueléticas têm sido correlacionadas com variações em seus conteúdos de miosina. Diferenças significantes na atividade ATPásica são verificadas para grande número de miosinas (11, 46).

Além disso, fica evidente a necessidade de um melhor conhecimento acerca do tecido muscular esquelético, desvendando o seu comportamento e mecanismos envolvidos durante seu remodelamento em situações fisiológicas, como as adaptações em diferentes exigências, incluindo treinamento físico, utilização de medicamentos, hormônios, estimulação elétrica, alongamento, entre outras, e patológicas, incluindo miopatias e a diversidade de doenças reumáticas que cursam com alterações musculares.

REFERÊNCIAS

1. Capitanio M, Canepari M, Cacciafesta P, Lombardi V, Cicchi R, Maffei M, et al. Two independent mechanical events in the interaction cycle of skeletal muscle myosin with actin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(1):87-92.
2. Goldspink G. Gene expression in muscle in response to exercise. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):121-6.
3. Mckoy G, Hou Y, Yang SY, Vega Avelaira D, Degens H, Goldspink G, et al. Expression of Ankrd2 in fast and slow muscles and its response to stretch are consistent with a role in slow muscle function. *J Appl Physiol*. 2005;98(6):2337-43.
4. Goldspink G. Molecular mechanisms involved in the determination of muscle fiber mass and phenotype. *Adv Exerc Sports Physiol*. 1999;5(2):27-39.

5. Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* (Bethesda). 2005;20:232-8.
6. Bigard XA, Janmot C, Merino D, Lienhard F, Guezennec YC, D'Albis A. Endurance training affects myosin heavy chain phenotype in regenerating fast-twitch muscle. *J Appl Physiol*. 1996;81(6):2658-65.
7. Lieber RL. *Skeletal muscle structure and function – implications for rehabilitation and sports medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992.
8. Gunning P, Hardeman E. Multiple mechanisms regulate muscle fiber diversity. *FASEB J*. 1991;5(15):3064-70.
9. Goldspink G, Scutt A, Loughna PT, Wells DJ, Jaenicke T, Gerlach, GF. Gene expression in skeletal muscle in response to stretch and force generation. *Am J Physiol*. 1992;262(3 Pt 2):R356-63.
10. Staron RS, Johnson P. Myosin polymorphism and differential expression in adult human skeletal muscle. *Comp Biochem Physiol B*. 1993;106(3):463-75.
11. Sakiyama K, Abe S, Tamatsu Y, Ide Y. Effects of stretching stress on the muscle contraction proteins of skeletal muscle myoblasts. *Biomed Res*. 2005;26(2):61-8.
12. Goldspink G. Selective gene expression during adaptation of muscle in response to different physiological demands. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1998;120(1):5-15.
13. Jansen KM, Pavlath GK. Mannose receptor regulates myoblast motility and muscle growth. *J Cell Biol*. 2006;174(3):403-13.
14. Hooper SL, Thuma JB. Invertebrate muscles: muscle specific genes and proteins. *Physiol Rev*. 2005;85:1001-60.
15. Lefeuvre B, Crossin F, Fontaine-Perus J, Bandman E, Gardahaut MF. Innervation regulates myosin heavy chain isoform expression in developing skeletal muscle fibers. *Mech Dev*. 1996;58(1-2):115-27.
16. Baldwin M, Haddad F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J Appl Physiol*. 2001;90(1):345-57.
17. Libera LD, Carpena E. Myosin heavy and light chains and myosin light chain kinase in skeletal and smooth muscle of some wild avian species. *Comp Biochem Physiol*. 1997;116(B):45-50.
18. Liang CS, Kobiyama A, Shimizu A, Sasaki T, Asakawa S, Shimizu N, et al. Fast skeletal muscle myosin heavy chain gene cluster of medaka *Oryzias latipes* enrolled in temperature adaptation. *Physiol Genomics*. 2007;29(2):201-14.
19. Pette D, Vrbová G. Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1992;120:116-202.
20. Murphy AM. Contractile protein phenotypic variation during development. *Cardiovasc Res*. 1996;31(Spec No):E25-33.
21. Eisenberg BR, Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. A stereological study. *Cell Tissue Res*. 1981;220(3):449-71.
22. Sieck GC, Regnier M. Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle: invited review: plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle. *J Appl Physiol*. 2001;90(3):1158-64.

23. Cammarato A, Dambacher CM, Knowles AF, Kronert WA, Bodmer R, Ocorr K, et al. Myosin transducer mutations differentially affect motor function, myofibril structure, and the performance of skeletal and cardiac muscles. *Mol Biol Cell*. 2008;19(2):553-62.
24. Lu BD, Allen DL, Leinwand LA, Lyons GE. Spatial and temporal changes in myosin heavy chain gene expression in skeletal muscle development. *Dev Biol*. 1999;216(1):312-26.
25. Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev*. 1996;76(2):371-423.
26. Reggiani C, Bottinelli R, Stienen GJM. Sarcomeric myosin isoforms: fine tuning of a molecular motor. *News Physiol Sci*. 2000;15:26-33.
27. Iorga B, Adamek N, Geeves MA. The slow skeletal muscle isoform of myosin shows kinetic features common to smooth and non-muscle myosins. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3559-70.
28. Sellers JR. Myosins: a diverse superfamily. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1496(1):3-22.
29. Lutz GJ, Razzaghi S, Lieber RL. Cloning and characterization of the S1 domain of four myosin isoforms from functionally divergent fiber types in adult *Rana pipiens* skeletal muscle. *Gene*. 2000;250(1-2):97-107.
30. Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech*. 2000;50(6):500-9.
31. Maier A, Gorza L, Schiaffino S, Pette DA. Combined histochemical and immunohistochemical study on the dynamics of fast to slow fiber transformation in chronically stimulated rabbit muscle. *Cell Tissue Res*. 1988;254(1):59-68.
32. Staron RS, Pette D. The multiplicity of myosin light and heavy chain combinations in histochemically typed single fibres. Rabbit tibialis anterior muscle. *Biochem J*. 1987;243(3):695-9.
33. Jackubiec-Puka A, Ciechomska I, Morga J, Matusiak A. Contents of myosin heavy chains in denervated slow and fast rat leg muscles. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1999;122(3):355-62.
34. Delp MD, Duan C. Composition and size of type I, IIa, IIb/x and IIb fibers and citrate synthase activity of rat muscle. *J Appl Physiol*. 1996;80(1):261-70.
35. Di Maso NA, Caiozzo VJ, Baldwin KM. Single-fiber myosin heavy chain polymorphism during postnatal development: modulation by hypothyroidism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(4):R1099-106.
36. Caiozzo VJ, Haddad F, Baker M, McCue S, Baldwin KM. MHC polymorphism in rodent plantaris muscle: effects of mechanical overload and hypothyroidism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;278(4):709-17.
37. Verzola RMM, Mesquita RA, Peviani S, Ramos OHP, Moriscot AS, Perez S, et al. Early remodeling of rat cardiac muscle induced by swimming training. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(5):621-7.
38. Mesquita RA, Micocci KC, Perez S, Salvini TF, Selistre-de-Araújo HS. Remodelamento muscular induzido por treinamento: expressão de miosina em músculo esquelético de rato - uma análise qualitativa. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(2):117-22.
39. Salmons S, Vrbová G. The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles. *J Physiol*. 1969;201(3):535-49.

40. Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speed of their responses. *J Physiol.* 1960;205:581-97.
41. Pette D. Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle. Historical perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;90(3):1119-24.
42. Jaschinski F, Schuler M, Peuker H, Pette D. Changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms of rat muscle during forced contractile activity. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 1):C365-70.
43. Loughna PT, Morgan MJ. Passive stretch modulates denervation induced alterations in skeletal muscle myosin heavy chain mRNA levels. *Pflügers Arch.* 1999;439(1-2):52-5.
44. Larsson L, Muller U, Li X, Schiaffino S. Thyroid hormone regulation of myosin heavy chain isoform composition in young and old rats, with special reference to Iix myosin. *Acta Physiol Scand.* 1995;153(3):109-16.
45. Caiozzo VJ, Haddad F. Thyroid hormone: modulation of muscle structure, function, and adaptive responses to mechanical loading. *Exerc Sport Sci Rev.* 1996;24:321-61.
46. Weiss A, Leinw LA. The mammalian myosin heavy chain gene family. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1996;12:417-39.
47. Staron RS, Kraemer WJ, Hikida RS, Fry AC, Murray JD, Campos G. Fiber type composition of four hindlimb muscles of adult Fisher 344 rats. *Histochem Cell Biol.* 1999;111(2):117-23.
48. O'Neill DS, Zheng D, Anderson WK, Dohm GL, Houmard JA. Effect of endurance exercise on myosin heavy chain gene regulation in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999;45(2 Pt 2):R414-9.
49. Kurokawa K, Abe S, Sakiyama K, Takeda T, Ide T, Ishigami K. Effects of stretching stimulation with different rates on the expression of MyHC mRNA in mouse cultured myoblasts. *Biomed Res.* 2007;28(1):25-31.

Recebido: 30/05/2008

Received: 05/30/2008

Aprovado: 04/05/2009

Approved: 05/04/2009

Revisado: 13/07/2009

Reviewed: 07/13/2009