

REGULAÇÃO DO SLC2A4 E PPARGC1A EM DIFERENTES TIPOS DE FIBRA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS APÓS EXERCÍCIO EXAUSTIVO AGUDO

Isabele da Silva Pereira ¹

Paulo Elesson Guimarães de Oliveira ²

Maria Alice Felipe Oliveira ³

Denner Silvino da Silva ⁴

Juliana Osório Alves ⁵

RESUMO

O exercício exaustivo trata-se de um exercício físico de alta intensidade que alcança o limite energético da musculatura esquelética. O músculo esquelético é caracterizado por fibras glicolíticas e oxidativas. A prática do exercício contribui para o aumento do conteúdo mitocondrial nessas fibras com melhora capacidade oxidativa e captação da glicose. O objetivo do estudo foi analisar a expressão dos genes SLC2A4 e PPARGC1A envolvidos no metabolismo energético em diferentes tipos de fibra do músculo esquelético de ratos após exercício exaustivo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará. Foram 20 ratos machos divididos em Grupo Controle (10); grupo Exercício (10). Após duas semanas de adaptação, o grupo EXC foi submetido à uma sessão de exercício exaustivo. Os animais foram sacrificados por eutanásia e amostras do gastrocnêmio, porção branca (GB) e vermelha (GV) e sóleo (SOL) foram dissecadas para posteriores análises. A análise quantitativa da expressão gênica foi realizada através da técnica de PCR em tempo real utilizando o sistema Biorad CFX 96. Os resultados apontam um aumento significativo da expressão do gene SLC2A4 no grupo EXC na porção GV (3,63) e no músculo SOL (2,7), enquanto foi reduzido no GB (1,04) com $p < 0,05$. Além disso, a expressão do gene PPARGC1 α foi maior na porção GV (2,03) e no músculo SOL (2,06) em comparação com a porção GB (1,19). Em conclusão, os resultados do presente estudo sugerem que os efeitos positivos do exercício exaustivo agudo na regulação do metabolismo glicolítico observadas com a resposta transcricional do SLC2A4 podem estar associados a resposta transcricional do PGC-1 α induzida pelo exercício sendo esse efeito mais consistente em fibras musculares com maior capacidade oxidativa.

Palavras-chave: Glicose, metabolismo energético, biogênese mitocondrial.

¹ Mestranda do Curso de Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará - UFC, bel06silva@gmail.com;

² Graduando pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual do Ceará - UECE, paulo.elesson@gmail.com;

³ Graduanda pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual do Ceará - UECE, alicemafo2@gmail.com;

⁴ Graduando pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Estadual do Ceará - UECE, denner.silvino@aluno.uece.br;

⁵ Professor orientador: Doutoranda, Centro Universitário Estácio do Ceará, juosorio@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O músculo esquelético tem um papel vital na locomoção e dá uma importante contribuição ao metabolismo energético corporal, dispondo cerca de 80% do carregamento da glicose pós-prandial (DEFRONZO *et al.*, 1985; ZIARATH; HAWLEY, 2004). A saúde metabólica corporal está associada a habilidade do músculo esquelético em transitar entre a captação e oxidação de substratos derivados de lipídios e carboidratos em resposta a biodisponibilidade desses substratos e de hormônios (KELLEY, 2005). Em diversas doenças relacionadas ao estilo de vida, como a obesidade e o diabetes tipo 2, há uma perda da plasticidade muscular na qual as taxas de oxidação de substratos não aumentam eficientemente em resposta a sua disponibilidade (GALGANI; MORO; RAVUSSIN, 2008, 2008; KELLEY, 2005; KELLEY; MANDARINO, 2000).

A glicose é um substrato essencial para o metabolismo e homeostase de células eucariotas, sendo o músculo esquelético crítico para a disponibilidade e regulação da glicose sérica. A glicose não pode difundir passivamente na célula sendo transportada através da membrana celular por transportadores de glicose (GLUTs). O SLCA4 é a principal isoforma de transportador de glicose expresso no músculo esquelético e tem uma elevada capacidade em aumentar o transporte de glicose através da membrana celular por meio da difusão facilitada (GOODYEAR; KHAN, 1998). Os mecanismos pelos quais a contração/exercício estimula a translocação de SLCA4 e captação de glicose parecem surgir de fatores locais no músculo esquelético como o cálcio, CaMK, MAPKp38, AMPK e as espécies reativas de oxigênio e o óxido nítrico (MERRY; MCCONELL, 2009).

Uma importante adaptação do músculo esquelético que ocorre com o exercício físico é o aumento do conteúdo mitocondrial na fibra muscular pelo aumento da biogênese mitocondrial. Aumentos da biogênese mitocondrial no músculo esquelético induzido pelo exercício estão associados a uma variedade de benefícios relacionados a saúde incluindo melhoras na capacidade oxidativa, tolerância ao exercício e resistência a insulina (HOLLOSZY, 1967; HOLLOSZY; COYLE, 1984; IRRCHER *et al.* 2003, 2008; ZIARATH; HAWLEY, 2004).

O co-ativador-1 α do receptor ativado de proliferador de peroxima - γ (PPARGC-1 α) tem sido citado como um regulador integral da biogênese mitocondrial (Olesen *et al.*, 2010). O gene PPARGC1-1 α interage e co-ativa uma variedade de fatores transcricionais e receptores

nucleares envolvidos na regulação aumentada de ambos genes nucleares e mitocondriais (Olesen et al, 2010). Tem sido demonstrado que o PPARGC-1 α regula uma variedade de processos celulares como a termogênese, metabolismo de glicose, remodelamento do tipo de fibra, e fosforilação oxidativa em vários tecidos (PUIGSERVER *et al.* 1998; WU *et al.* 1999; LIN *et al.*, 2002. A expressão de PPARGC-1 α no músculo pode ser induzido por uma variedade de estímulos associados ao exercício (GOTO *et al.*, 2000; BAAR *et al.*, 2002; IRRCHER *et al.* 2003; PILEGARRD *et al.*, 2003; RUSSELL *et al.*, 2003).

Enquanto alguns estudos têm confirmado que o exercício crônico podem ativar vias que levam a indução do PPARGC-1 α e SLC2A4 (SAFDAR, *et al.*, 2011; POPOV 2014; CONCEIÇÃO *et al.*, 2016;), pouco se sabe sobre o papel específico desses genes em fibras oxidativas e glicolíticas de ratos após uma sessão de exercício exaustivo.

METODOLOGIA

Material Biológico

O projeto foi realizado no Laboratório de Bioquímica e Expressão Gênica (LABIEX), no Instituto Superior de Ciências Biomédicas (ISCB), da Universidade Estadual do Ceará (UECE). O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA), número 5236655/2016 na UECE, respeitando os princípios éticos de experimentação e uso de animais.

Foram utilizados 20 ratos machos albinos (da linhagem wistar), com dois meses de vida peso de 220 à 250g, obtidos do biotério pertencente ao ISCB da Universidade Estadual do Ceará. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas cada, em ambiente de temperatura controlada de 22 a 25°C, com ração e água *ad libitum*.

O estudo foi composto por dois grupos experimentais: Controle (CTL) e Exercício (EXC), ambos os grupos foram compostos por oito animais cada. Os animais foram ambientados a uma esteira ergométrica para uso de roedores, por duas semanas durante a noite. A adaptação a esteira consistiu de uma caminhada em esteira motorizada durante 5 minutos, a uma velocidade de 0,4km/h na primeira semana e 10 minutos, a 0,4km/h na segunda semana. O exercício exaustivo consistiu de um exercício incremental com etapas de 3

minutos de corrida com carga constante e incrementos de 0,2 km/h entre as etapas subsequentes do exercício físico até a exaustão do animal.

Os animais foram anestesiados com Tiopental sódico (150mg/Kg) via intraperitoneal e eutanasiados por decapitação, 24 após o exercício. As amostras do músculo sóleo e gastrocnêmio (porção branca e vermelha) foram dissecadas, pesadas e congeladas em nitrogênio líquido. Após, foram acondicionadas no freezer -80°C.

Análise da Expressão Gênica por PCR quantitativo

Os genes quantificados no presente estudo foram: o *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PPARGC1A) e o *Solute Carrier Family 2* (SLC2A4). O RNA total será extraído utilizando o reagente Trizol® de acordo com as especificações do fabricante. A concentração do RNA foi determinada a 260 nm e a pureza do RNA determinada pela razão 260/280 (~1.9) via espectrofotômetro. A Síntese de DNA complementar (cDNA) foi realizado pelo kit ImProm-II Reverse Transcription System de acordo com as especificações do fabricante.

A análise da expressão gênica foi realizada por PCR em tempo real utilizando o sistema Biorad CFX 96 e os ensaios foram realizados em duplicata utilizando cDNA previamente sintetizado. O gene de referência utilizado foi o TBP (proteína de ligação TATAbox). Os valores normalizados de Ct (Q) são calculados através a fórmula $2^{-\Delta Ct}$.

Tratamento Estatístico

Os resultados foram analisados tomando como base a média das replicatas utilizadas e seu correspondente erro padrão. A significância estatística foi considerada quando os resultados apresentarem probabilidade de ocorrência da hipótese nula ser menor que 5% ($p < 0,05$). Para comparação entre os grupos foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) one-way.

DESENVOLVIMENTO

Músculo esquelético

O músculo esquelético compreende 55% da massa corpórea de mamíferos, com função locomotora e onde uma série de eventos moleculares ocorrem alterando o metabolismo energético. As fibras do músculo esquelético são divididas em três tipos: tipo I (oxidativa), tipo IIa (oxidativa) e tipo IIb (glicolítica). As fibras dos tipos I e IIa, são aeróbicas, enquanto a do tipo IIb são anaeróbicas. As fibras oxidativas são caracterizadas por maior oxidação dos ácidos graxos e maior taxa de concentração mitocondrial e atividade de enzimas. O músculo esquelético regula a produção energética e é a maior fonte de reserva de glicogênio, cerca de 4x maior que o presente no fígado, também possui alta sensibilidade das fibras a insulina, com foco nas fibras glicolíticas. Foi relatado que uma única sessão de exercício já proporciona maior sensibilidade das fibras a insulina por até 48h não apenas no músculo esquelético como em todo o corpo. (ZIARATH; HAWLEY, 2004; GALGANI; MORO, RAVUSSIN, 2008; EGAN; KORATH, 2012)

A proporção do tipo de fibra e seu papel em determinados tipos de exercício físico visto sua heterogeneidade foram intensamente estudados, observando por exemplo que atletas possuem maior proporção de fibras oxidativas, enquanto em velocistas tem maior número de fibras glicolíticas. A PGC-1 α é um dos fatores reguladores do fenótipo da musculatura esquelética, coativando fatores transcripcionais ativadores de genes mitocondriais, que estimulam a biogênese mitocondrial. (ZIARATH; HAWLEY, 2004)

Gene PPARGC-1 α

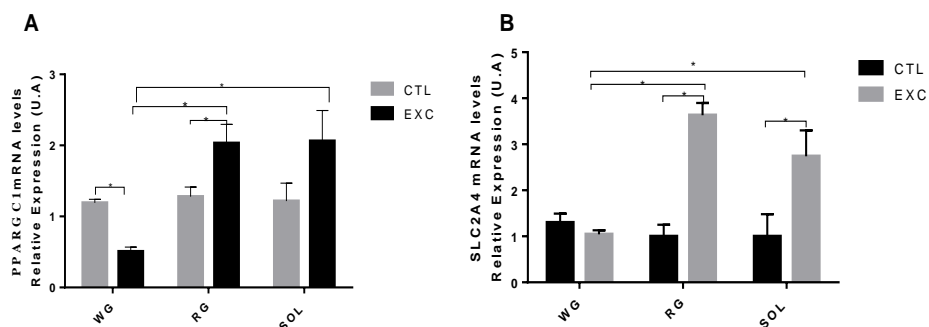
O gene PPARGC-1 α (co-ativador-1 α do receptor ativado de proliferador de peroxima - γ) é codificado a proteína é denominada PGC-1 α , na qual a ativação se deve a fosforilação por AMPK. A PGC-1 α atua como regulador da transcrição de genes ativadores de enzimas e biogênese mitocondrial (LITTLE, *et al.*, 2010). A biogênese mitocondrial é um processo único e complicado já que as mitocôndrias são compostas por produtos gênicos de ambos genomas nuclear e mitocondrial. Ainda, a biogênese mitocondrial requer uma coordenada resposta dos genomas nucleares e mitocondriais para manter o arranjo de proteínas durante a síntese de organelas. Esta resposta coordenada é alcançada por uma grande variedade de fatores de transcrição e coativadores transcripcionais (HOOD, 2001; ADHIHETTY *et al.* 2003).

Gene SLC2A4

O gene SLC2A4 é localizado no meio intracelular, assim, sua translocação a superfície celular é essencial para a manutenção da homeostase geral da glicose em resposta a perturbações agudas na glicose sérica (BRYANT *et al.*, 2002). A captação de glicose no músculo esquelético durante o exercício dinâmico pode aumentar em até 50 vezes (KATZ *et al.*, 1986) e é regulado através da entrega da glicose a célula muscular, do seu transporte através da membrana plasmática e do seu fluxo através do metabolismo intracelular (GOODYEAR; KHAN, 1998). Sob condições submáximas de exercício com níveis adequados de glicose extracelular, a captação de glicose parece ser limitada pelo transporte de glicose na membrana celular (RICHTER *et al.*, 2001)

Tanto o exercício crônico como o agudo promovem alterações na expressão do gene SLC2A4, especialmente no exercício agudo há um aumento na fosforilação do receptor da insulina, aumento da transdução do sinal da insulina e captação da glicose. O mecanismo de translocação da GLUT4 estimulado pela sensibilização por insulina foi definido como diferente do produzido pela contratibilidade do exercício físico. (RÖCKL, *et al.* 2010; CORRÊA- GIANELLA *et al.* 2013). Relatos da literatura descrevem uma possível relação entre a ativação do NFκB via inflamação, com a repressão do SLC2A4. A literatura também relaciona o aumento da glicose sérica com o desenvolvimento de inflamação e ativação de cascatas próoxidantes, o que poderia explicar em parte o mecanismo de resistência a insulina diminuir a expressividade da SLC2A4. (CORRÊA- GIANELLA *et al.*, 2013; MORAIS *et al.*, 2014; YONAMINE *et al.*, 2017)

RESULTADOS E DISCUSSÃO



Os resultados encontrados no presente estudo apontam o nível de mRNA do gene SLC2A4 aumentado no grupo exercício em comparação com o grupo controle na porção GV e no músculo SOL, enquanto que foi reduzido no GB do gastrocnêmio. O gene SLC2A4 no grupo EXC foi maior na porção GV (3,63 p <0,05) e no músculo SOL (2,7 p <0,05) em comparação ao GB (1,19 p <0,05). Além disso, a expressão do gene PPARGC1 α foi maior na porção GV (2,03 p <0,05) e no músculo SOL (2,06 p <0,05) em comparação com a porção GB (1,19 p <0,05). O presente estudo demonstrou um aumento expressivo do gene PPARGC1A nas fibras do tipo I ou oxidativa do músculo esquelético (SOL e GV).

Sabe-se que o exercício agudo e crônico promove modificações na transcrição dos genes, ativando ou reprimindo. O PPARGC1A e o SLC2A4 são genes regulados positivamente pelo exercício crônico, porém ainda não é citado na literatura como ocorre a expressão desses genes horas após uma sessão de exercício exaustivo em diferentes tipos de fibras. O exercício agudo é descrito em alguns estudos como capaz de ativar o PPARGC1A citosólico. De fato, o presente estudo aponta um aumento da expressão desse gene com respostas diferentes de acordo com o tipo de fibra estudado. (TERADA; TABATA, 2004; WRIGHT *et al.*, 2007; LITTLE *et al.*, 2011; BONAFIGLIA *et al.*, 2017)

O SLC2A4 no músculo esquelético é estimulado pela contração muscular, portanto exercícios aeróbicos ou anaeróbicos promovem uma maior produção de SLC2A4 na celular muscular, permitindo uma maior sensibilidade a insulina e portanto maior captação da glicose sérica. (KIDO, *et al.* 2016). Corrêa-Gianella e colaboradores (2013) relataram que a mínima translocação da proteína GLUT4 promovida pela contração muscular já poderia alterar significativamente a captação de glicose. Uma única sessão de exercício exaustivo, portanto possivelmente aumentaria a expressão de SLC2A4 como mostra no presente estudo.

Esses resultados sugerem um aumento de proteína intracelular com ativação pós-transcricional mediada pela fosforilação de AMPK e p38 MAPK. O PGC-1 α age pela coativação de outros fatores de transcrição, incluindo coativadores capazes de acetilação de histonas. Essa coativação está envolvida na regulação transcricional e no processamento de RNA (OLESEN *et al.*, 2010).

O PPARGC-1 α co-ativa muitos genes ligados ao metabolismo energético, como o gene SLC2A4, que codifica um principal transportador de glicose no músculo esquelético (PACHECO *et al.*, 2017). Estudos anteriores reportam esta regulação positiva e negativa em

culturas de células (YANG *et al.*, 2018) e em camundongos deficientes em PPARGC1 α (VAINSHTEIN *et al.*, 2015) e em camundongos com sobre-expressão de PPARGC1 α . Assim, os tipos de fibra GV e o SOL predominantemente oxidativos mostraram uma forte resposta transcricional do gene SLC2A4.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo concluiu que uma sessão de exercício exaustivo foi capaz de modular positivamente a expressão dos genes PPARGC1A e SLC2A4. Ainda, o exercício exaustivo agudo induziu uma alta resposta na regulação do metabolismo energético intracelular em tecidos oxidativos quando comparados a tecidos glicolíticos. Ainda, o gene PGC-1 α parece ser um regulador chave nesse processo por ser altamente modulado pelo exercício físico e pela sua capacidade de expressar diversos genes importantes envolvidos no metabolismo intracelular.

REFERÊNCIAS

- ADHIHETTY, P. J.; LJUBICIC, V.; MENZIES, K. J.; HOOD, D. A. Differential susceptibility of subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria to apoptotic stimuli. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 289, C994–C1001, 2005.
- BAAR, K.; WENDE, A. R.; JONES, T. E.; MARISON, M.; NOLTE, L. A.; CHEN, M.; KELLY, D. P.; HOLLOSZY, J. O. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. **FASEB J**, v. 16, n. 14, p. 1879-86, 2002.
- BONAFIGLIA, J. T.; EDGETT, B. A.; BAECHLER, B. L.; NELMS, M. W.; SIMPSON, C. A.; QUADRILATERO, J.; GURD, B. J. Acute upregulation of *PGC-1* mRNA correlates with training-induced increases in SDH activity in human skeletal muscle. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 42, p. 656–666, 2017.
- BRYANT, N. J.; GOVERS, R.; JAMES, D. E. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 3, p. 267–277, 2002.
- CONCEIÇÃO, M. S.; CHACON-MIKAHIL, M. P. T.; TELLES, G. D.; LIBARDI, C. A.; JUNIOR, E. M. M.; VECHIN, F. C.; ANDRADE, A. L.; GÁSPARI, A. F.; BRUM, P. C.; CAVAGLIERI, C. R.; SERAG, S.; SPIEGELMAN, B. M.; HAWLEY, J. A.; CAMERA, D.

- M. Attenuated PGC-1 α Isoforms following Endurance Exercise with Blood Flow Restriction. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 9, p. 1699-707, 2016.
- CORRÊA-GIANNELLA, M. L.; MACHADO, U. F. SLC2A4 gene: a promising target for pharmacogenomics of insulin resistance. **Pharmacogenomics**, v. 14, n. 8, p. 847–850, 2013.
- DEFRONZO, R. A.; GUNNARSSON, R.; BJÖRKMAN, O.; OLSSON, M.; WAHREN, J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. **J Clin Invest**, v. 76, n. 1, p. 149–155, 1985.
- EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 5, p. 162- 184, 2013.
- GALGANI, J. E.; MORO, C.; RAVUSSIN, E. Metabolic flexibility and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 295, n. 5, p. E1009–E1017, 2008.
- GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu Rev Med**, v. 49, p. 235-61, 1998.
- GOTO, M.; TERADA, S.; KATO, M.; KATOH, M. YOKOZEKI, T.; TABATA, I.; SHINOMOKAWA, T. cDNA Cloning and mRNA analysis of PGC-1 in epitrochlearis muscle in swimming exercised rats. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 274, p 350–354, 2000.
- HOLLOSZY, J. O. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. **J Biol Chem**, v. 10, n. 242, p. 2278-82, 1967.
- HOLLOSZY, J. O.; COYLE, E. F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 56, n. 4, p. 831-8, 1984.
- HOOD, D. A. Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 90, n. 3, p. 1137-57, 1985.
- IRRCHEER, I.; ADHIHETTY, P. J.; JOSEPH, A. M.; LJUBICIC, V.; HOOD, D. A. Regulation of Mitochondrial Biogenesis in Muscle by Endurance Exercise. **Sports Med**, v. 33, n. 11, p. 783-793, 2003.
- KATZ, A.; BROBERG, S.; SAHLIN, K.; WAHREN, J. Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. **Am. J. Physiol**, v. 251, p. E65–E70, 1986.
- KELLEY, D. E. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. **J Clin Invest**, v. 115, n. 7, p. 1699–1702, 2005.
- KELLEY, D. E.; MANDARINO, L. J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 677-83, 2000.

KIDO, K.; ATO, S.; YOKOKAWA, T.; MAKANAE, Y.; SATO, K.; FUJITA, S. Acute resistance exercise-induced IGF1 expression and subsequent GLUT4 translocation. **Physiol Rep**, v. 4, n. 16, p. e12907, 2016.

LIN, J.; WU, H.; TARR, P. T.; ZHANG, C. Y.; WU, Z.; BOSS, O.; MICHAEL, L. F.; PUIGSERVER, P.; ISOTANI, E.; OLSON, E. N.; LOWELL, B. B.; BASSEL-DUBY, R.; SPIEGELMAN, B. M. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. **Nature**, v. 15, n. 418, p. 797-801, 2002.

LITTLE, J. L.; SAFDAR, A.; CERMAK, N.; MARK, A. Tarnopolsky,² and Martin J. Gibala. Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1_α in trained human skeletal muscle. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.298, p. R912–R917, 2010.

MERRY, T.; MCCONELL, G. Skeletal Muscle Glucose Uptake During Exercise: A Focus on Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide Signaling. **Life**, v. 61, n. 5, p. 479-484, 2009.

MORAES, P. A.; YONAMINE, C. Y.; PINTO- JUNIOR, D. C.; ESTEVES, J. V.; MACHADO, U. F.; MORI, R. C. Insulin acutely triggers transcription of Slc2a4 gene: participation of the AT-rich, E-box and NFκB-binding sites. **Life Sci**, v. 114, p. 36-44, 2014.

OLESEN, J.; KIILERICH, K.; PILEGAARD, H. PGC-1α-mediated adaptations in skeletal muscle. **Pflugers Arch**, v. 460, n. 1, p. 153-62, 2010.

MERRY, T. L.; MCCONELL, G. K. Skeletal Muscle Glucose Uptake During Exercise: A Focus on Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide Signaling. **Life**, v. 61, n. 5, p. 479–484, 2009.

PACHECO, C.; SANTOS, L. H. P; ALVES, J. O.; QUEIROZ, A. N.; SOARES, P. M.; CECCATTO, V. M. REGULAÇÃO GÊNICA DA VIA AMPK PELO EXERCÍCIO FÍSICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE *IN SILICO*. **Rev Bras Med Esporte**, v.23, n.4, p. 328-334, 2017.

PILEGAARD, H.; SALTIN, B.; NEUFER, P. D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1α gene in human skeletal muscle. **J Physiol**, v. 546, n. 3, p. 851–858, 2003.

POPOV, D. V.; BACHININ, A. V.; LYSENKO, E. A.; MILLER, T. F.; VINOGRADOVA, O. L. Exercise-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α isoforms in skeletal muscle of endurance-trained males. **J PhysiolSci**, v. 64, n. 5, p. 317-23, 2014.

PUIGSERVER, P.; WU, Z.; PARK, C. W.; GRAVES, R.; WRIGHT, M.; SPIEGGEMAN, B. M.; A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. **Cell**, v. 20, n. 92, p. 829-39. 1998.

RICHTER, E. A.; DERAIVE, W.; WOJTASZEWSKI, J. F. P. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. **J. Physiol**, v. 535, p. 313–322, 2001.

RÖCKL, K. S. C.; WITCZAK, C. A.; GOODYEAR, L. J. Signaling Mechanisms in Skeletal Muscle: Acute Responses and Chronic Adaptations to Exercise. **IUBMB Life**, v. 60, n. 3, p. 145–153, 2008.

RUSSELL, A. P.; FEILCHENFELDT, J.; SCHREIBER, S.; PRAZ, M.; CRETENAND, A.; GOBELET, C.; MEIER, C. A.; BELL, D. R.; KRALLI, A.; GIACOBINO, J. P.; DÉRIAZ, O. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 52, n. 12, p. 2874-81, 2003.

RYDER, J. W.; CHIBALIN, A. V.; ZIERATH, J. R. Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. **Acta. Physiol. Scand**, v. 171, p. 249–257, 2001.

SAFDAR, A.; LITTLE, J. P.; STOKL, A. J.; HETTINGA, B. P.; AKHTAR, M.; TARNOPOLSK, M. A. Exercise Increases Mitochondrial PGC-1 α Content and Promotes Nuclear-Mitochondrial Cross-talk to Coordinate Mitochondrial Biogenesis. **The journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 12, p. 10605–10617, 2011.

TERADA, S.; TABATA, I. 2004. Effects of acute bouts of running and swimming exercise on PGC-1 α protein expression in rat epitrochlearis and soleus muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, v. 286, p. E208–E216.

VAINSHTEIN, A.; TRYON, L. D.; PAULY, M.; HOOD, D. A. Role of PGC-1 α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 1, n. 308, p. C710-9, 2015.

WU, Z.; PUIGSERVER, P.; ANDERSSON, U.; ZHANG, C.; ADELMANT, G.; MOOTHA, V.; TROY, A.; CINTI, S.; LOWELL, B.; SCARPULLA, R. C.; SPIEGELMAN, B. M. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic

coactivator PGC-1. **Cell**, v. 98, p. 115–124, 1999.

YANG, X. Y.; TSE, M. C. L.; HU, X.; JIA, W. H.; DU, G. H.; CHAN, C. B. Interaction of CREB and PGC-1 α Induces Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 Expression in C2C12 Myotubes. **Cell PhysiolBiochem**, v. 50, p. 1574-1584, 2018.

YONAMINE, C. Y.; PINHEIRO-MACHADO, E.; MICHALANI, M. L.; ALVES-WAGNER, A. B.; ESTEVES, J. V.; FREITAS, H. S.; MACHADO, U. F. Resveratrol Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetic Obese Mice by Regulating Glucose Transporter Expression in Skeletal Muscle and Liver. **Molecules**, v. 14, n. 22, p. 1-13, 2017.

ZIERATH, J. R.; HAWLEY, J. A. . Skeletal Muscle Fiber Type: Influence on Contractile and Metabolic Properties. **PLoS Biol**, v. 2, n. 10, p. e348,2004.