

### A PARTICIPAÇÃO DA GLICOGÊNIO SINTASE CINASE 3 NA MODULAÇÃO DE VIAS HIPERTRÓFICAS MUSCULARES E AS INFLUÊNCIAS EXERCIDAS PELO EXERCÍCIO DE FORÇA NESTAS SINALIZAÇÕES

Bruno Gil Aldenucci<sup>1,2</sup>, Luis Fernando Hoinaski<sup>1,3</sup>, Everson Araújo Nunes<sup>1,4</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Objetivo do presente trabalho é revisar quais as influências da Glicogênio Sintase Cinase 3 na modulação de vias hipertróficas musculares exercidas pelo exercício de força. **Revisão de Literatura:** A glicogênio sintase cinase 3 (GSK-3) é uma serina/treonina presente em todos os eucarióticos. Regula várias funções celulares, incluindo desenvolvimento, metabolismo, expressão gênica, tradução protéica, organização do citoesqueleto, regulação do ciclo celular, e apoptose. Adicionalmente é regulador negativo tanto do crescimento patológico como normal. É inibida por vias como da fosfatidilinositol-3-cinase/Proteína cinase B (também denominada Akt). Durante o exercício físico a atividade da Akt é aumentada significativamente, inibindo a GSK-3. A GSK-3 exerce influência negativa sobre fatores transcricionais como: fator nuclear de células T ativadas (NFAT),  $\beta$ -catenina e fator de iniciação de eucarióticos 2B (eIF2B), os quais estimulam síntese protéica e conseqüente hipertrofia muscular. **Conclusão:** Entender os mecanismos de sinalização que controlam o desenvolvimento do músculo esquelético auxilia na formação de tratamentos para doenças catabólicas, distúrbios neuromusculares, podendo reduzir também o tempo de reabilitação pós-trauma músculo-esquelético.

**Palavras – chave:** Exercício de força, Hipertrofia, Glicogênio Sintase Cinase 3, Proteína Cinase B (Akt).

1 – Programa de Pós Graduação Lato Sensu da Universidade Gama Filho em Fisiologia do Exercício: Prescrição de Exercício.

2 – Fisioterapeuta e Mestrando do Programa de Biologia Celular e Molecular, na área de concentração de Fisiologia Humana, da Universidade Federal do Paraná.

3 – Bacharel em Educação Física pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

#### ABSTRACT

The role of glycogen synthase kinase-3 on muscle hypertrophy pathways modulation and the influence of resistance exercise on this signaling

**Objective:** the objective of this study is to review the influence of glycogen synthase kinase 3 on muscle hypertrophy pathways as the resistance exercise modulation over these pathways. **Literature Review:** The glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) is a serine/threonine kinase found in every eukaryotic cell. It regulates several cellular functions, including development, metabolism, gene expression, protein translation, cytoskeleton organization, cell cycle and apoptosis. Furthermore it is a negative regulator of both pathologic and normal growth. Phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (also known Akt) pathway inhibits GSK-3. During exercise de Akt activity increases significantly and inhibits GSK-3. The GSK-3 exerts negative influences on transcriptional factors as nuclear factor of activated T cells (NFAT) and  $\beta$ -catenin and on eukaryotic initiation factor 2B (eIF2B). These factors induce protein synthesis and consequently muscle hypertrophy. **Conclusion:** Understanding the signaling mechanism which controls skeletal muscle development is important for the treatment of catabolic diseases, neuromuscular disorders, as well as for reducing the duration of rehabilitation period following musculoskeletal trauma.

**Key words:** Resistance exercise, Hypertrophy, Glycogen Synthase Kinase 3, Protein Kinase B.

Endereço para correspondência:  
brunoaldenucci@hotmail.com  
personal-fernando@hotmail.com

4 – Doutor pelo Programa de Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná

## INTRODUÇÃO

O exercício físico promove numerosas adaptações celulares e moleculares no músculo esquelético. Essas adaptações resultam em parte de alterações no processo transcricional, o qual influencia a expressão de genes e proteínas responsivas ao exercício promovendo aumento do metabolismo celular, melhora da capacidade funcional e reduz o risco de desenvolvimento de doenças crônicas (Aschenbach e colaboradores, 2006).

O exercício de força principalmente com caráter excêntrico é um potente estímulo hipertrófico (Kraemer e colaboradores, 2002; Smilios e colaboradores, 2002). Promove micro-traumas estimulando processo de reparo o qual desencadeia a ativação de genes musculares específicos (Velden e colaboradores, 2006).

A atividade contrátil associada com exercício estimula múltiplas vias de sinalização intracelular e mudanças na transcrição gênica (Coffey e colaboradores, 2005). Essas diversas vias influenciam negativamente a atividade da glicogênio sintase cinase 3 (GSK-3). A inibição da GSK-3, estimula alguns fatores transcricionais e traducionais, resultando no aumento de expressão de proteínas e consequente hipertrofia muscular (Bodine e colaboradores, 2001; Rommel e colaboradores, 2001; Kraemer e colaboradores, 1999).

Portanto o objetivo deste estudo é revisar e pesquisar na literatura as influências do exercício de força na modulação de vias hipertróficas musculares, em específico as vias de inativação da GSK-3 e as influências que esta pode exercer na transcrição e tradução protéica. Foi utilizado o portal de busca Pubmed com as palavras-chave: glicogênio sintase cinase 3, exercício de força, Akt, hipertrofia, GSK-3 e NFAT, GSK-3 e  $\beta$ -catenina, GSK-3 e eIF2B. Foram utilizados artigos do ano de 1990 a 2008.

## CARACTERIZAÇÃO DA GSK-3

A GSK-3 é uma serina/treonina cinase originalmente descoberta pela sua capacidade em fosforilar e inibir a glicogênio sintase, e está presente em todos eucarióticos (Nikouline e colaboradores, 2002; Ding, Chen e McCormick, 2000; Hardt e Sadoshima, 2002). Ela é expressa em músculos esqueléticos e foi

identificada em duas formas  $\alpha$  (serina 21) e  $\beta$  (serina 9). As duas isoformas contêm potenciais sítios de fosforilação serina e tirosina (Lajoie e colaboradores, 2004; Nikouline e colaboradores, 2002; Wojtazewski e colaboradores, 2001). Esta enzima está ativa em células em repouso e é inibida por diversos hormônios como insulina, fator de crescimento endotelial, fator de crescimento derivado de plaquetas (Nikouline e colaboradores, 2002), fator de crescimento similar a insulina-1 (IGF-I) e exercício (Frost e Lang, 2007).

A GSK-3 $\beta$  é comumente localizada no citoplasma, mas também pode ser achada no núcleo. Fosforila substratos celulares; regula uma variedade de funções celulares, incluindo desenvolvimento, metabolismo, expressão gênica, tradução protéica, organização do citoesqueleto, regulação do ciclo celular, e apoptose (Doble e Woodgett, 2003); é um regulador negativo tanto do crescimento patológico como normal. Sua inativação estimula muitas funções celulares (Dorn e Force, 2005; Hardt e Sadoshima, 2002). A regulação desta enzima se dá pela fosforilação do resíduo serina 9, pela proteína cinase B (também denominada Akt) ativada (Ding, Chen e McCormick, 2000). A fosforilação da GSK-3 pela Akt leva a inativação dessa enzima. (Sakamoto e colaboradores, 2003).

## OUTRAS PROTEÍNAS IMPORTANTES NA REGULAÇÃO DA GSK-3

GSK-3 é um substrato da Akt, onde sinalizam para diversos processos como regulação da glicogênio sintase em resposta a insulina (Lajoie e colaboradores, 2004; Sakamoto e colaboradores, 2003). Akt é um emergente crítico para regulação do metabolismo celular, crescimento, e sobrevivência de múltiplos sistemas (Deshmukh e colaboradores, 2006). A sua atividade é aumentada por diversos estímulos, incluindo fatores de crescimento, hormônios, aumento de cálcio intracelular e adenosina monofosfato cíclico (AMPC), esses aumentados também pelo exercício físico (Sakamoto e colaboradores, 2004; Vanhaesebroeck e Alessi, 2000).

A Akt é fundamental para o desenvolvimento corporal, celular e metabólico, principalmente na musculatura esquelética. Neste tecido, o nível de atividade

contrátil é de grande importância para essa regulação. (Lai e colaboradores, 2004; Sakamoto e colaboradores, 2003).

Como participação metabólica, pode-se citar o papel da Akt na homeostase da glicose, incluindo a inativação da GSK-3 pela fosforilação do resíduo serina 9 (Rosas e colaboradores, 2006), que promove subsequente aumento na síntese de glicogênio via glicogênio sintase (Lajoie e colaboradores, 2004). Diversas proteínas participam de vias intercomunicantes que regulam tradução e síntese de proteínas, entre as principais estão: proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), uma serina/treonina cinase que tem como seu substrato alvo a proteína ribossomal S6 (p70S6K) (Nader e Esser, 2001), GSK-3 e a proteína ligadora-1 do fator de iniciação eucariótico 4E (4EBP-1). A Akt possui essas proteínas como alvos diretos ou indiretos, tendo assim grande influência na síntese proteica durante a hipertrofia muscular (Lai e colaboradores, 2004; Velden e colaboradores, 2006).

A fosforilação dos resíduos serina 473 e treonina 308 da Akt, ativando-a, podem ser induzidas pelo IGF-I ou pela insulina, através da ativação da via do fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) (Ding, Chen e McCormick, 2000; Lajoie e colaboradores, 2004). Sadowski e colaboradores (2001) ainda citam que GH também ativa a PI3K. A via do IGF-I é uma das principais vias para inativação da GSK-3, depois da ligação deste fator com seu receptor duas principais vias de sinalização são ativadas no músculo esquelético: proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK) e PI3K (Haddad e Adams, 2004; Coolican e colaboradores, 1997).

A ativação da PI3K se dá em resposta a vários fatores de crescimento, promovendo inativação da GSK-3. A PI3K fosforila o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) e resultando na formação do fosfatidilinositol-3-fosfato (PI-3P), lipídio com função de segundo mensageiro (Lai e colaboradores, 2004; Kirwan e Aguila, 2003). A Akt possui um domínio homólogo a plecstrina (PH) que responde a ligação do lipídio PI-3P (Frech e colaboradores, 1997; Andjelkovic e colaboradores, 1997), onde é fosforilada no resíduo treonina 308 pela cinase dependente de fosfoinosítido (PDK)-1 (Anderson e colaboradores, 1998), e no resíduo serina 473

pela cinase dependente de fosfoinosítido (PDK)-2 (Gold e colaboradores, 1999), ativando-a (Frost e Lang, 2007; Weeren e colaboradores, 1998). Muitas evidências indicam que a hipertrofia muscular mediada por IGF-I ocorre através da via de sinalização da PI3K/Akt (Vyas e colaboradores, 2002). Ativação desta via requer o recrutamento do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-I), resultando em aumento da atividade enzimática da PI3K (Velden e colaboradores, 2006; Christ-Roberts e colaboradores, 2003).

Bodine e colaboradores (2001) e Rommel e colaboradores (2001), sugeriram que a ativação da Akt é um grande contribuinte para o processo de hipertrofia muscular, demonstrando também que a inativação da GSK-3 $\beta$  conseqüente da ativação da Akt contribui significativamente para hipertrofia do músculo esquelético. Este processo foi confirmado por Lai e colaboradores (2004), os quais demonstraram que ratos com deficiência de Akt apresentaram deficiência no crescimento. Em ratos transgênicos, o aumento na expressão de GSK-3 $\beta$  resultou na redução da hipertrofia muscular esquelética (Antos e colaboradores, 2002).

### **GLICOGÊNIO SINTASE CINASE 3 E HIPERTROFIA MUSCULAR**

A lesão muscular desencadeada pelo exercício excêntrico induz a liberação de TNF, citocina esta que estimula IRS-I, PI3K e Akt (Aguila e colaboradores, 2000). Durante o exercício físico em ambas as intensidades, submáxima e máxima, a atividade da Akt é aumentada significativamente (40% e 110% respectivamente). Estes aumentos na atividade da Akt são acompanhados por aumento na fosforilação dos resíduos treonina 308 e serina 473 (Sakamoto e colaboradores, 2004). Segundo Sakamoto e colaboradores (2003) a magnitude da atividade da Akt depende da intensidade do exercício.

Velden e colaboradores (2006) citam que muitos investigadores têm demonstrado o efeito estimulatório do IGF-I na tradução do RNA mensageiro (mRNA). DeVol e colaboradores (1990), relataram grande concentração de mRNA do IGF-I em células musculares durante hipertrofia de ratos não diabéticos, a qual geralmente ativa fatores de

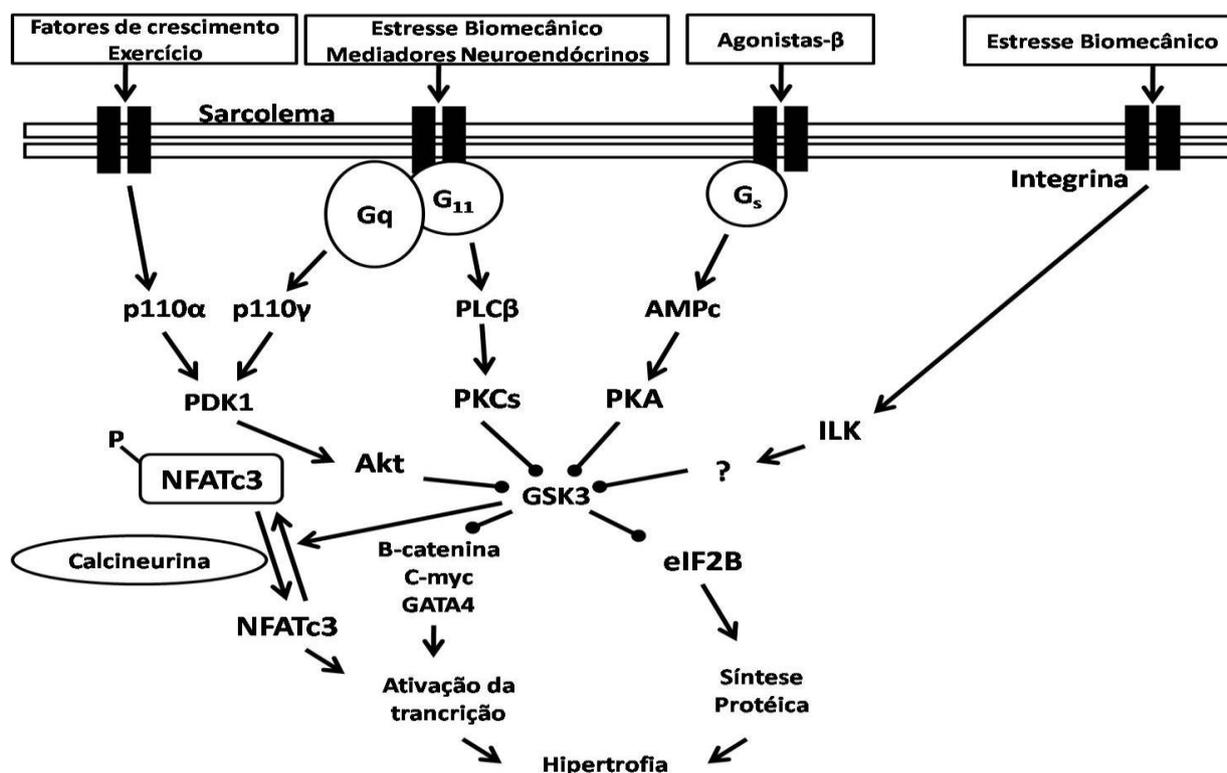
iniciação eucarióticos (eIFs) através da via PI3K/Akt.

Velden e colaboradores (2006) citam que recentemente GSK-3 $\beta$  tem sido implicada na regulação negativa tanto da hipertrofia muscular cardíaca como esquelética. Ativação da Akt e conseqüente inibição da GSK-3 $\beta$  promove tradução dependente do fator de iniciação eucariótico 2B (eIF2B) pelo IGF-I. A possibilidade da regulação da expressão de proteínas pelos efeitos crônicos da inibição da GSK-3, é suportada pelo fato da GSK-3 fosforilar numerosos fatores transcricionais como eIF2B gerando sua inativação (Nikouline e colaboradores, 2002).

A IGF-I promove acréscimo de proteínas, expressão de genes específicos musculares, e fusão mioblástica durante diferenciação miogênica. Todos estes eventos acontecem em decorrência com a inibição da GSK-3 $\beta$  (Velden e colaboradores, 2006). Em estudo realizado por Vyas e colaboradores (2002) demonstrou-se que a fosforilação da GSK-3 $\beta$  foi aumentada depois da exposição à IGF-I durante 15 minutos, 30 minutos, uma hora e 12 horas respectivamente, na linhagem de miotubos C2C12. A atividade da GSK-3 $\beta$

diminuiu de 12 a 33% a 1 minuto, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 12 horas e 24 horas após IGF-I adicionado a incubação. O IGF-I e a inibição da GSK-3 $\beta$  estimulam a formação de miotúbulos pelo aumento de mionúcleos através do aumento da fusão mioblástica (Velden e colaboradores, 2006).

A regulação negativa da expressão de genes específicos musculares pela GSK-3 $\beta$  ocorre pelo controle que ela desempenha sobre fatores transcricionais como fator nuclear de células T ativadas (NFAT) e  $\beta$ -catenina (Beals e colaboradores, 1997; Aberle e colaboradores, 1997). Em resposta a inibição da GSK-3 $\beta$  observa-se aumento na formação de miotubos e expressão de genes específicos musculares de maneira dependente de NFAT ou  $\beta$ -catenina (Velden e colaboradores, 2006). A Akt, GSK-3, e  $\beta$ -catenina são regulados por exercício no músculo esquelético humano, e são possíveis mediadores moleculares sobre processos metabólicos e transcricional no músculo esquelético (Sakamoto e colaboradores, 2004). A FIGURA 2 representa as influências da GSK-3 na modulação de vias hipertróficas.

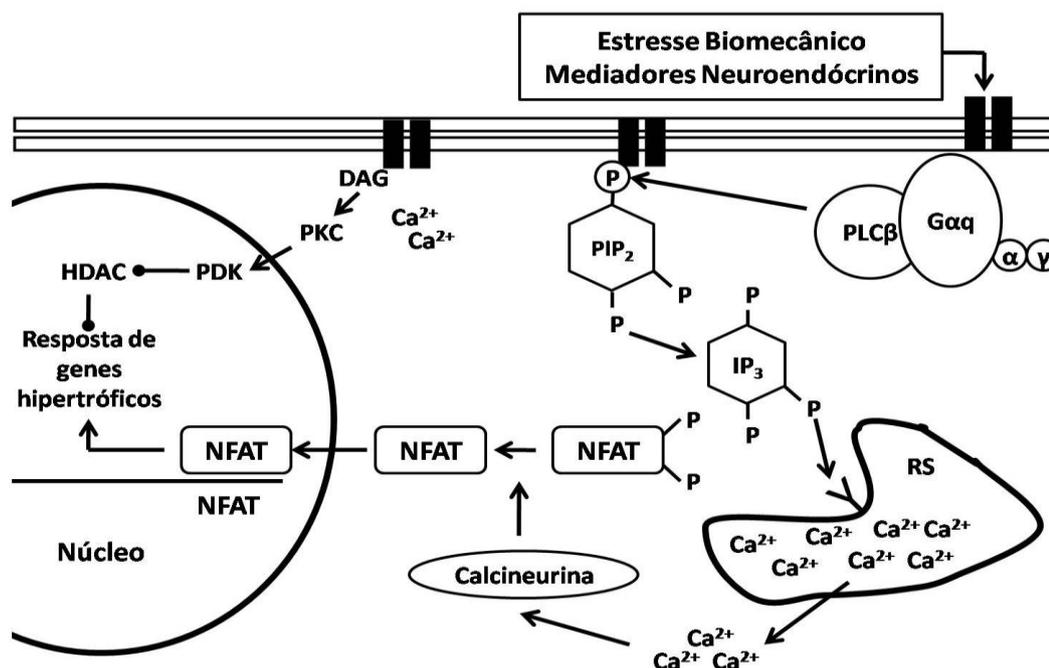


**FIGURA 2** – Estimulação de vias hipertróficas pela inativação da GSK-3 (adaptado de Gerald, Dorn e Force, 2005).

### GLICOGÊNIO SINTASE CINASE 3 E FATOR NUCLEAR DE CÉLULAS T ATIVADAS

A NFAT é um substrato da calcineurina. Aumentos no cálcio intracelular podem ativar uma fosfatase calmodulina regulatória, da calcineurina (Crabtree e Olson, 2002). Sobre condições basais a NFAT está fosforilado e encontrado no citoplasma. Em

resposta ao aumento de cálcio intracelular, calcineurina torna-se ativada e desfosforila NFAT, ocorrendo sua translocação para o núcleo. Dentro do núcleo, associado com outros fatores de transcrição, as proteínas NFAT ativam a transcrição gênica (Hilloti e colaboradores, 2004). A FIGURA 3 representa a desfosforilação do NFAT pela calcineurina e conseqüente importação para o núcleo.



**FIGURA 3** – Translocação do NFAT para o núcleo pela influência da calcineurina (adaptado de Gerald, Dorn e Force, 2005).

A refosforilação do NFAT por diversas cinases resulta na sua exportação do núcleo (Antos e colaboradores, 2002; Horsley e colaboradores, 2001). A GSK-3 fosforila resíduos serina necessários para exportação do NFAT promovendo a saída deste do núcleo, portanto a inibição da GSK-3 torna mais lenta a saída do NFAT do núcleo (Beals e colaboradores, 1997).

A redução da atividade da GSK-3β permite NFAT permanecer no núcleo por um longo período de tempo, promovendo assim, aumento na ativação de genes hipertróficos (Vyas e colaboradores, 2002).

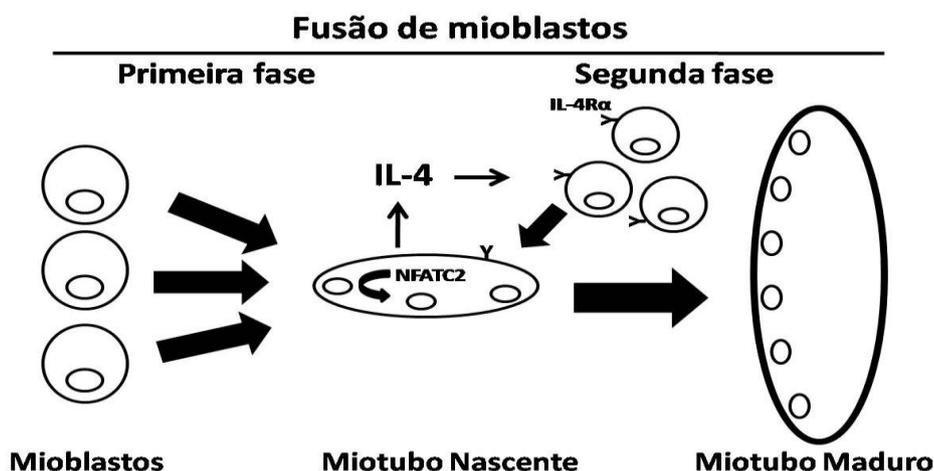
Quando a sinalização por cálcio é terminada, o NFAT pode ser refosforilado por diversas proteínas cinases como GSK-3, proteína cinase A (PKA), caseína cinase-1,

p38 MAP cinase e c-Jun NH2 – terminal cinase (JNK), promovendo a saída desse fator de transcrição do núcleo (Shen e colaboradores, 2006).

De acordo com Velden e colaboradores (2006) numerosos estudos têm demonstrado o papel do NFAT para sinalização de respostas hipertróficas no músculo esquelético. A via de sinalização do NFATc1 estimula a ativação de precursores miogênicos de células responsáveis pelo processo inflamatório e tem mostrado efeitos hipertróficos na linhagem de miotubos C2C12 em resposta ao IGF-I (Bedair e colaboradores, 2004). NFATc2 foi recentemente postulado na formação de miotubos através da indução da produção de interleucina-4 (IL-4) pelos miotubos nascentes. A IL-4 produzida se liga a

subunidade  $\alpha$  do receptor de interleucina 4 (IL-4R $\alpha$ ) presente nos mioblastos, atraindo os mioblastos para se fusionarem com o miotubo

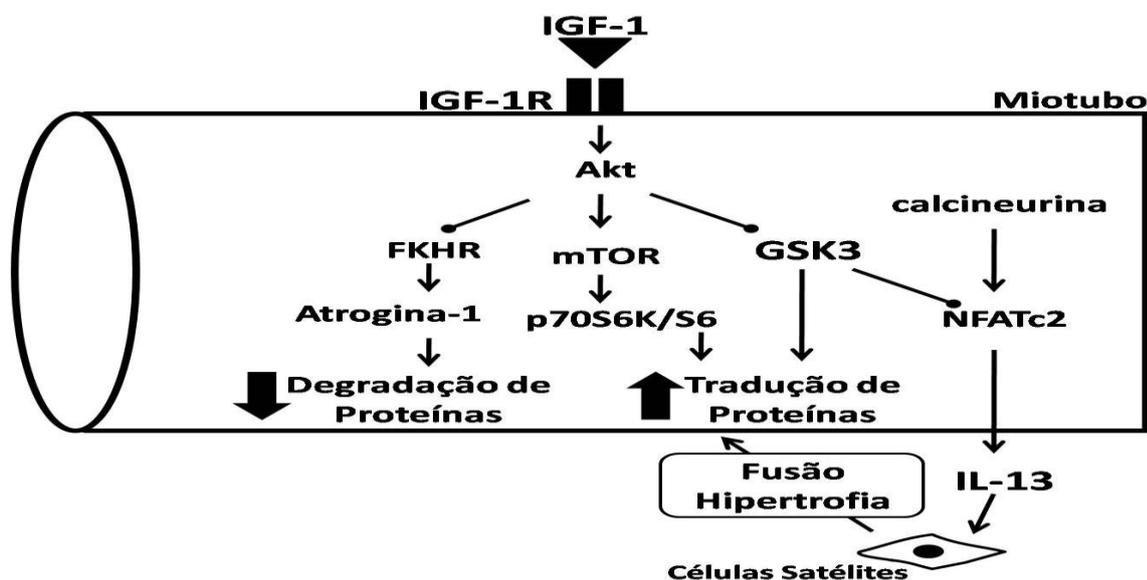
nascente promovendo acréscimo de mionúcleos (Horsley e colaboradores, 2003). A FIGURA 4 representa esse processo.



**FIGURA 4** – Fusão miotubo-mioblasto pela influência da IL-4 (adaptado de Horsley e colaboradores, 2003).

Segundo Jacquemin e colaboradores (2007) a secreção de IL-13 pelos miotubos, dependente do NFATc2, aumenta o recrutamento de células reserva para

fusionarem-se com os miotubos, desencadeando hipertrofia. A FIGURA 5 representa esse processo.



**FIGURA 5** – Hipertrofia estimulada pela influência da IL-13 (adaptado de Jacquemin e colaboradores, 2007).

Segundo Vyas e colaboradores (2002) existem recentes evidências de que as isoformas do NFAT o NFATc2 e o NFATc3 desenvolvem papel importante no controle do tamanho do músculo esquelético. Sugerindo

que o NFATc1 não é o único membro da família de fatores transcricionais envolvidos na regulação da hipertrofia de miotubos.

Estudo realizado em células musculares em diferentes estágios de

miogênese, demonstraram a translocação para o núcleo de NFATc3 somente em mioblastos, e NFATc1 e NFATc2 somente em miotubos (Abbott e colaboradores, 1998). Sendo a translocação para o núcleo de NFATc2 restrita a miotubos recém formados. Esta limitação sugere papel importante do NFATc2 na regulação do crescimento de células musculares multinucleadas (Horsley e colaboradores, 2001).

Durante o crescimento de células musculares multinucleadas, mioblastos inicialmente fusionam-se para formar miotubos com um número limitado de núcleos, e um subsequente aumento de núcleos e do tamanho do miotubo é controlado por vias moleculares reguladas pelo NFATc2 (Horsley e colaboradores, 2001).

### **GLICOGÊNIO SINTASE CINASE 3 E FATOR DE INICIAÇÃO DE EUCARIÓTOS 2B**

A iniciação da tradução do mRNA é um complicado processo que envolve proteínas regulatórias como eIFs (Farrell e colaboradores, 1999). Uma dessas proteínas denominada fator de iniciação de eucarióticos 2B, exerce um papel importante na hipertrofia muscular em resposta ao exercício.

Segundo Sakamoto e Goodyear (2002) o exercício de força aumenta a ativação do eIF2B, e Kubica e colaboradores (2004) descreveram que o exercício de força eleva a atividade de eIF2B 16 horas pós-exercício. Em estudo realizado por Farrell e colaboradores (1999) e por Farrell e colaboradores (2000) tanto em ratos diabéticos como não diabéticos, o exercício de força moderado causou aumento na atividade de eIF2B.

Sob condições basais a GSK-3 suprime a atividade do eIF2B via fosforilação da serina 540 da subunidade  $\epsilon$ , portanto é possível que o exercício estimule a síntese protéica através da inibição da GSK-3. (Sakamoto e Goodyear, 2002).

Pap e Cooper (2001) demonstraram que a GSK-3 $\beta$  controla a sobrevivência celular e a síntese protéica global através da fosforilação do eIF2B. GSK-3 $\beta$  fosforila o resíduo serina 535 da subunidade  $\epsilon$  do eIF2B tanto em células de mamíferos como de insetos, resultando na inativação deste fator e subsequente inibição da iniciação da tradução (Williams, Pavitt e Proud, 2001; Welsh e colaboradores, 1998). Segundo Farrell e

colaboradores (2000) com a atividade de eIF2B diminuída a associação de eIF4E com eIF4G diminui e a síntese protéica declina. Portanto a inibição da GSK-3 mantém eIF2B ativo, estimulando síntese protéica.

### **GLICOGÊNIO SINTASE CINASE 3 E $\beta$ -CATENINA**

$\beta$ -catenina é uma proteína multifuncional (Olmeda e colaboradores, 2003) da família de proteínas associadas às caderinas, as quais têm como função interação célula-célula por junções aderentes (Hunter, 1997). Faz parte da via de sinalização Wnt (Behrens e colaboradores, 1998), e interage com fatores transcricionais como da família do fator potenciante linfóide (LEF), fatores de células T (TCFs) (TCF/LEF) para modulação da expressão gênica (Olmeda e colaboradores, 2003).

As concentrações de  $\beta$ -catenina são regulados pela GSK3 $\beta$  e pela proteína supressora de tumor *adenomatous polyposis coli* (APC). A GSK-3 $\beta$  ativada, fosforila  $\beta$ -catenina e leva a sua degradação (Velden e colaboradores, 2006; Ougolkov e colaboradores, 2005; Nakamura e colaboradores, 1998). Segundo Sakamoto e colaboradores (2004) em recentes estudos, o exercício diminui a fosforilação de  $\beta$ -catenina.

Kim e colaboradores (2005) citam que a superexpressão de  $\beta$ -catenina mediada por adenovirus em miócitos após diferenciação induz hipertrofia e aumento do tamanho do miócito. Concentrações altas de  $\beta$ -catenina estão associadas com a formação do complexo de fatores transcricionais da família TCF/LEF (Cadigan e Liu, 2005). Adicionalmente segundo Goichberg e colaboradores (2001) durante diferenciação muscular há um abundante aumento de  $\beta$ -catenina.

TCF-1 e LEF-1 foram originalmente definidos como fatores transcricionais específicos de células linfóides, porém mais tarde foi achada expressão destes fatores em vários tipos celulares (Molenaar e colaboradores, 1998). TCF/LEFs formam uma subfamília do grupo de alta mobilidade (HMG)-box que contém uma superfamília de fatores transcricionais (Hoppler e Kavanagh, 2006; Hurlstone e Clevers, 2002). No núcleo o complexo  $\beta$ -catenina-LEF/TCF1 ativa a transcrição de genes responsivos a LEF/TCF1

específicos e envolvidos na proliferação e sobrevivência celular (Kim e colaboradores, 2005; Pan e colaboradores, 2005).

Portanto a inibição da GSK-3 impede a degradação da  $\beta$ -catenina que mantém sua atividade transcricional (Hinoi e colaboradores, 2000; Peifer e colaboradores, 1994).

## CONCLUSÃO

A inibição da GSK-3 é importante alvo para estimulação de síntese de glicogênio, síntese protéica e conseqüente hipertrofia muscular, devido ao exercício e a estimulação deste. O exercício de força promove inibição da GSK-3 pela via Akt/PI3K. Com essa inibição os processos transcricionais e traducionais são estimulados, ocorrendo aumento do turnover protéico e conseqüente hipertrofia.

Entender os mecanismos de sinalização que controlam o desenvolvimento do músculo esquelético é importante para o tratamento de doenças catabólicas, distúrbios neuromusculares e redução do tempo de reabilitação de trauma musculoesquelético.

A GSK-3 têm envolvimento em diversos processos patofisiológicos, mas ainda os caminhos pelo qual influencia nesses processos não são totalmente conhecidos. Quando a influência da GSK-3 nesses processos for completamente entendida, esta pode se tornar um potente alvo farmacológico, sendo um atraente alvo terapêutico.

## REFERÊNCIAS

- 1- Abbott, K.L.; Friday, B.B.; Thaloor, D.; Murphy, T.J.; Pavlath, G.K. Activation and Cellular Localization of the Cyclosporine A-sensitive Transcription Factor NF-AT in Skeletal Muscle Cells. *Molecular Biology of the Cell*. Atlanta. Vol. 9. 1998. p. 2905-2916.
- 2- Aberle, H.; Bauer, A.; Stappert, J.; Kispert, A.; Kemler, R.  $\beta$ -catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *The EMBO Journal*. Thomson. Vol. 16. Num. 13. 1997. p. 3797-3804.
- 3- Aguila, L.F.D.; Krishnan, R.K.; Ulbrecht, J.S.; Farrell, P.A.; Correll, P.H.; Lang, C.H.; Zierath, J.R.; Kirwan, J.P. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI 3-kinase, and Akt-kinase in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. Stanford. Vol. 279. 2000. p. E206-E212.
- 4- Anderson, K.E.; Coadwell, J.; Stephens, L.R.; Hawkins, P.T. Translocation of PDK-1 to the plasma membrane is important in allowing PDK-1 to activate protein kinase B. *Current Biology*. Cambridge. Vol. 8. 1998. p. 684-691.
- 5- Andjelkovic, M.; Alessi, D.R.; Meier, R.; Fernandez, A.; Lamb, N.J.C.; Frech, M.; Cron, P.; Cohen, P.; Lucocq, J.M.; Hemmings, B.A. Role of Translocation in the Activation and Function of Protein Kinase B. *The Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 272. Num. 50. 1997. p. 31515-31524.
- 6- Antos, C.L.; McKinsey, T.A.; Frey, N.; Kutschke, W.; McAnally, J.; Shelton, J.M.; Richardson, J.A.; Joseph, A.; Hill, J.A.; Olson, E.N. Activated glycogen synthase-3 $\beta$  suppresses cardiac hypertrophy in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Stanford. Vol. 99. 2002. p. 907-912.
- 7- Aschenbach, W.G.; Ho, R.C.; Sakamoto, K.; Fujii, N.; Li, Y.; Kim, Y.; Hirshman, M.F.; Goodyear, L.J. Regulation of Dishevelled and  $\beta$ -catenin in rat skeletal muscle: an alternative exercise-induced GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. Stanford. Vol. 291. 2006. p. E152-E158.
- 8- Beals, C.R.; Sheridan, C.M.; Turck, C.W.; Gardner, P.; Crabtree, G.R.; Nuclear Export of NFATc enhanced by glycogen synthase kinase 3. *Sciences*. Stanford. Vol. 275. 1997. p. 1930-1933.
- 9- Bedair, H.S.; Ho, A.M.; Fu, F.H.; Huard, J. Skeletal Muscle Regeneration: an update on recent findings. *Current Opinion in Orthopaedics*. Philadelphia. Vol. 15. 2004. p. 360-363.
- 10- Behrens, J.; Jerchow, B.A.; Wurtele, M.; Grimm, J.; Asbrand, C.; Wirtz, R.; Kuhl, M.; Wedlich, D.; Birchmeier, W. Functional Interaction of an Axin Homolog, Conductin, with  $\beta$ -Catenin, APC, and GSK3 $\beta$ . *Science*. Stanford. Vol. 280. 1998. p. 596-599.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

- 11- Bodine, S.C.; Stitt, T.N.; Gonzalez, M.; Kline, W.O.; Stover, G.L.; Bauerlein, R.; Zlotchenko, E.; Scrimgeour, A.; Lawrence, J.C.; Glass, D.J.; Yancopoulos, G.D. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*. Houston. Vol. 3. 2001. p. 1014-1019.
- 12- Cadigan, K.M.; Liu, Y.I. Wnt signaling: complexity at the surface. *Journal of Cell Science*. Cambridge. Vol. 119. 2005. p. 395-402.
- 13- Coffey, V.G.; Zhong, Z.; Shield, A.; Canny, B.J.; Chibalin, A.V.; Zierath, J.R.; Hawley, J.A. Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans. *The FASEB Journal*. Stanford. Vol. 20. 2006. p. 190-192.
- 14- Coolican, S.A.; Samuel, D.S.; Ewton, D.Z.; McWade, F.J.; Florini, J.R. The Mitogenic and Myogenic Actions of Insulin-like Growth Factors Utilize Distinct Signaling Pathways. *The Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 272. Num. 10. 1997. p. 6653-6662.
- 15- Crabtree, G.R.; Olson, E.N. NFAT Signaling: Choreographing the Social Lives of Cells. *Cell*. Cambridge. Vol. 109. 2002. p. S67-S79.
- 16- Christ-Roberts, C.Y.; Pratipanawatr, T.; Pratipanawatr, W.; Berria, R.; Belfort, R.; Mandarino, L.J. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. *Journal Of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 95. 2003. p. 2519-2529.
- 17- Deshmukh, A.; Coffey, V.G.; Zhong, Z.; Chibalin, A.V.; Hawley, J.A.; Zierath, J.R. Exercise-Induced Phosphorylation of the Novel Akt Substrates AS160 and Filamin A in Humans Skeletal Muscle. *Diabetes*. Stanford. Vol. 55. 2006. p. 1776-1782.
- 18- DeVol, D.L.; Rotwein, P.; Sadow, J.L.; Novakofski, J.; Bechtel, P.J. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Stanford. Vol. 259. 1990. p. E89-E95.
- 19- Ding, V.W.; Chen, R.H.; McCormick, F. Differential Regulation of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  by Insulin and Wnt Signaling. *The Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 275. Num. 42. 2000. p. 32475-32481.
- 20- Doble, B.W.; Woodgett, J.R. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *Journal of Cell Science*. Cambridge. Vol. 116. 2003. p. 1175-1186.
- 21- Farrell, P.A.; Hernandez, J.M.; Fedele, M.J.; Vary, T.C.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S. Eukaryotic initiation factors and protein synthesis after resistance exercise in rats. *Journal of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 88. 2000. p. 1036-1042.
- 22- Farrell, P.A.; Fedele, M.J.; Vary, T.C.; Kimball, S.R.; Lang, C.H.; Jefferson, L.S. Regulation of protein synthesis after acute resistance exercise in diabetic rats. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*. Stanford. Vol. 39. 1999. p. E721-E727.
- 23- Frech, M.; Andjelkovic, M.; Ingley, E.; Reddy, K.K.; Falck, J.R.; Hemmings, B.A. High Affinity Binding of Inositol Phosphates and Phosphoinositides to the Pleckstrin Homology Domain of RAC/Protein Kinase B and Their Influence on Kinase Activity. *The Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 272. Num. 13. 1997. p. 8474-8481.
- 24- Frost, R.A.; Lang, C.H. Protein Kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass. *Journal Of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 103. 2007. p. 378-387.
- 25- Gerald, W.; Dorn, L.L.; Force, T. Protein Kinase Cascades In The Regulation of Cardiac hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*. Michigan. Vol. 115. Num. 3. 2005. p. 527-537.
- 26- Goichberg, P.; Shtutman, M.; Ben-Ze'ev, A.; Geiger, B. Recruitment of  $\beta$ -catenin to cadherin-mediated intercellular adhesions is involved in myogenic induction. *Journal of Cell*

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

Science. Cambridge. Vol. 114. 2001. p. 1309-1319.

27- Gold, M.R.; Scheid, M.P.; Santos, L.; Dang-Lawson, M.; Roth, R.A.; Matsuuchi, L.; Duronio, V.; Krebs, D.L. The B Cell Antigen Receptor Activates the Akt (Protein Kinase B)/Glycogen Synthase Kinase-3 Signaling Pathway Via Phosphatidylinositol 3-Kinase. *The Journal of Immunology*. Maryland. Vol. 163. 1999. p. 1894- 1905.

28- Haddad, F.; Adams, G.R. Inhibition of MAP/ERK kinase prevents IGF-I-induced hypertrophy in rat muscles. *Journal Of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 96. 2004. p. 203-210.

29- Hardt, S.E.; Sadoshima, J. Glycogen Synthase Kinase-3 A Novel Regulator of Cardiac Hypertrophy and Development. *Journal of the American Heart Association*. Dallas. Vol. 90. 2002. p. 1055-1063.

30- Hilioti, Z.; Gallagher, D.A.; Low-Nam, S.T.; Ramaswamy, P.; Gajer, P.; Kingsbury, T.J.; Birchwood, C.J.; Levchenko, A.; Cunningham, K.W. GSK-3 kinases enhance calcineurin signaling by phosphorylation of RCNs. *Genes & Development*. New York. Vol. 18. 2004. p. 35-47.

31- Hinoi, T.; Yamamoto, H.; Kishida, M.; Takada, S.; Kishida, S.; Kikuchi, A. Complex formation of adenomatous polyposis coli gene product and axin facilitates glycogen synthase kinase-3  $\beta$ -dependent phosphorylation of  $\beta$ -catenin and down-regulates  $\beta$ -catenin. *Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 275. 2000. p. 34399–34406.

32- Hoppler, S.; Kavanagh, C.L. Wnt signaling: variety at the core. *Journal of Cell Science*. Cambridge. Vol. 120. 2006. p. 385-393.

33- Horsley, V.; Jansen, K.M.; Mills, S.T.; Pavlath, G.K. IL-4 Acts as a Myoblast Recruitment Factor during Mammalian Muscle Growth. *Cell*. Cambridge. Vol. 113. 2003. p. 483-494.

34- Horsley, V.; Friday, B.F.; Matteson, S.; Kegley, K.M.; Gephart, J.; Grace K. Pavlath, G.K. Regulation of the Growth of Multinucleated Muscle Cells by an NFATC2-

dependent Pathway. *The Journal of Cell Biology*. Stanford. Vol 153. Num. 2. 2001. p. 329-338.

35- Hunter, T. *Oncoprotein Networks*. Cell. Cambridge. Vol. 88. 1997. p. 333-346.

36- Hurlstone, A.; Clevers, H. T-cell factors: turn-ons and turn-offs. *The EMBO Journal*. Thomson. Vol. 21. Num. 10. 2002. p. 2303-2311.

37- Jacquemin, V.; Butler-Browne, G.S.; Furling, D.; Mouly, V. IL-13 mediates the recruitment of reserve cells for fusion during IGF-1-induced hypertrophy of human myotubes. *Journal of Cell Science*. Cambridge. Vol. 120. 2007. p. 670-681.

38- Kirwan, J.P.; Aguila, L.F.D. Insulin Signalling, Exercise and Cellular Integrity. *Biochemical Society Transactions*. London. Vol. 31. 2003. p. 1281-1285.

39- Kraemer, W.J.; Adams, K.; Cafarelli, E.; Dudley, G.A.; Dooly, C.; Feigenbaum, M.S.; Fleck, S.J.; Franklin, B.; Fry, A.C.; Hoffman, J.R.; Newton, R.U.; Potteiger, J.; Stone, M.H.; Ratamess, N.A.; McBride, T.T. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine & Science In Sports & Exercise*. Indianapolis. Vol. 34. Num. 2. 2002. p. 364-380.

40- Kraemer, J.W.; Hakkinen, K.; Newton, R.U.; Nindl, B.C.; Volek, J.S.; McCormick, M.; Gotshalk, L.A.; Gordon, S.E.; Fleck, S.J.; Campbell, W.W.; Putukian, M.; Evans, W.J. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *Journal of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 87. Num. 3. 1999. p. 982-992.

41- Kubica, N.; Kimball, S.R.; Jefferson, L.S.; Farrell, P. A. Alterations in the expression of mRNAs and proteins that code for species relevant to eIF2B activity after an acute bout of resistance exercise. *Journal Of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 96. 2004. p. 679-687.

42- Lai, K.M.V.; Gonzalez, M.; Poueymirou, W.T.; Kline, W.O.; Na, E.; Zlotchenko, E.; Stitt, T.N.; Economides, A.N.; Yancopoulos, G.D.; Glass, D.J. Conditional Activation of Akt in

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

Adult Skeletal Muscle Induces Rapid Hypertrophy. *Molecular and Cellular Biology*. Washington. Vol. 24. Num. 21. 2004. p. 9295-9304.

43- Lajoie, C.; Calderone, A.; Trudeau, F.; Lavoie, N.; Massicotte, G.; Gagnon, S.; Béliveau, L. Exercise Training attenuated the PKB and GSK-3 dephosphorylation in the myocardium of ZDF rats. *Journal of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 96. 2004. p. 1606-1612.

44- Molenaar, M.; Roose, J.; Peterson, J.; Venanzi, S.; Clevers, H.; Destre'e, O. Differential expression of the HMG box transcription factors XTcf-3 and XLeF-1 during early *Xenopus* development. *Mechanisms of Development*. Amsterdam. Vol. 75. 1998. p. 151-154.

45- Nader, G.A.; Esser, K.A. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *Journal Of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 90. 2001. p. 1936-1942.

46- Nakamura, T.; Hamada, F.; Ishidate, T.; Anai, K.; Kawahara, K.; Toyoshima, K.; Akiyama, T. Axin, an inhibitor of the Wnt signalling pathway, interacts with  $\beta$ -catenin, GSK-3 $\beta$  and APC and reduces the  $\beta$ -catenin level. *Genes to Cells*. Stanford. Vol.3. 1998. p. 395-403.

47- Nikoulina, S.E.; Ciaraldi, T.P.; Mudaliar, S.; Carter, L.; Johnson, K.; Henry, R.R. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 Improves Insulin Action and Glucose Metabolism in Human Skeletal Muscle. *Diabetes*. Stanford. Vol. 51. 2002. p. 2190-2198.

48- Olmeda, D.; Castel, S.; Vilaró, S.; Cano, A.  $\beta$ -Catenin Regulation during the Cell Cycle: Implications in G2/M and Apoptosis. *Molecular Biology Of The Cell*. Stanford. Vol. 14. 2003. p. 2844-2860.

49- Ougolkov, A.V.; Fernandez-Zapico, M.E.; Savoy, D.N.; Urrutia, R.A.; Billadeau, D.D. Glycogen Synthase Kinase-3B Participates in Nuclear Factor  $\kappa$ B-Mediated Gene Transcription and Cell Survival in Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Research*. Stanford. Vol. 65. 2005. p. 2076-2081.

50- Pan, W.; Jia, Y.; Wang, J.; Tao, D.; Gan, X.; Tsiokas, L.; Jing, N.; Wu, D.; Li, L.  $\beta$ -Catenin regulates myogenesis by relieving I-mfa-mediated suppression of myogenic regulatory factors in P19 cells. *Proceedings of the National Academy of Scincies of the Unted States of America*. Stanford. *Proceedings of the National Academy of Scincies of the Unted States of America*. Stanford. Vol. 102. Num. 48. 2005. p. 17378-17383.

51- Pap, M.; Cooper, G.M. Role of Translation Initiation Factor 2B in Control of Cell Survival by the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt/Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Signaling Pathway. *Molecular and Cellular Biology*. Washington. Vol. 22. Num. 2. 2002. p. 578-586.

52- Peifer, M.; Sweeton D.; Casey M.; Wieschaus E. Wingless signal and Zeste-white 3 kinase trigger opposing changes in the intracellular distribution of Armadillo. *Development*. Cambridge. Vol. 120. 1994. p. 369-380.

53- Rosas, M.; Dijkers, P.F.; Lindemans, C.L.; Lammers, J.J.; Koenderman, L.; Coffey, P.J. IL-5-mediated eosinophil survival requires inhibition of GSK-3 and correlates with  $\beta$ -catenin relocalization. *Journal of Leukocyte Biology*. Stanford. Vol. 80. 2006. p. 186-195

54- Rommel, C.; Bodine, S.C.; Clarke, B.A.; Rossman, R.; Nunez, L.; Stitt, T. N.; Yancopoulos, G.D.; Glass, D.J. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nature Cell Biology*, Houston. Vol. 3. 2001. p. 1009-1013.

55- Sadowski, C.L.; Wheeler, T.T.; Wang, L.; Sadowski, H.B. GH Regulation of IGF-I and Suppressor of Cytokine Signaling Gene Expression in C2C12 Skeletal Muscle Cells. *Endocrinology*. Stanford. Vol. 142 Num. 9. 2001. p. 3890-3900.

56- Sakamoto, K.; Arnolds, D.E.; Ekberg, I.; Thorell, A.; Goodyear, L.J. Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

Amsterdam. Vol. 319. Num. 2. 2004. p. 419-425.

57- Sakamoto, K.; Aschenbach, W.G.; Hirshman, M.F.; Goodyear, L.J. Akt Signaling in Skeletal Muscle: regulation by exercise and passive stretch. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*. Stanford. Vol. 285. 2003. p. E1081-E1088.

58- Sakamoto, K.; Goodyear, L.J. Exercise Effects on Muscle Insulin Signaling and Action Invited Review: Intracellular signaling in contracting skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 93. 2002. p. 369-383.

59- Shen, T.; Liu, Y.; Cseresnye's, Z.; Hawkins, A.; Randall, W.R.; Schneider, M.F. Activity- and Calcineurin-independent Nuclear Shuttling of NFATc1, but Not NFATc3, in Adult Skeletal Muscle Fibers. *Molecular Biology of the Cell*. Stanford. Vol. 17. 2006. p. 1570-1582.

60- Smilios, I.; Piliandis, T.; Karamouzis, M.; Tokmakidis, S.P. Hormonal Responses after Various Resistance Exercise Protocols. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Indianapolis Vol. 35. Num. 4. 2003. p. 644-654.

61- Vanhaesebroeck, B.; Alessi, D.R. The PI3K-PDK1 connection : more than just a road to PKB. *Biochemical Journal*. Portland. Vol. 346. 2000. p. 561-576.

62- Velden, J.L.J.V.D.; Langen, R.C.J.; Kelders, M.C.J.M.; Wouters, E.F.M.; Heininger, Y.M.W.J.; Schols, A.M.W.J. Inhibitor of glycogen synthase kinase 3B activity is sufficient to stimulate myogenic differentiation. *American Journal Physiology- Cell Physiology*. Stanford. Vol. 290. 2006. p. C453-C462.

63- Vyas, D.R.; Spangenburg, E.E.; Abraha, T.W.; Childs, T.E.; Booth, F.W. GSK-3 $\beta$  negatively regulates skeletal myotube hypertrophy. *Journal of Applied Physiology*. Stanford. Vol. 283. 2002. p. C545-C551.

64- Weeren, P.C.V.; Bruyn, K.M.T.; Smits, A.M.M. V.; Lint, J.V.; Burgering, B.M.T. Essential Role for Protein Kinase B (PKB) in Insulin-induced Glycogen Synthase Kinase 3 Inactivation. *The Journal of Biological*

*Chemistry*. Stanford. Vol. 273. Num. 21. 1998. p. 13150-13156.

65- Welsh, G.I.; Miller, C.M.; Loughlin, A.J.; Price, N.T.; Proud, C.G. Regulation of eukaryotic initiation factor eIF2B: glycogen synthase kinase-3 phosphorylates a conserved serine which undergoes dephosphorylation in response to insulin. *Federation of European Biochemical Societies*. Cambridge. Vol. 421. 1998. p. 125-130.

66- Williams, D.D.; Pavitt, G.D.; Proud, C.G. Characterization of the Initiation Factor eIF2B and Its Regulation in *Drosophila melanogaster*. *The Journal of Biological Chemistry*. Stanford. Vol. 276. Num. 6. 2001. p. 3733-3742.

67- Wojtazewski, J.F.P.; Nielsen, P.; Kiens, B.; Richter, E.A. Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3 in Human Skeletal Muscle Effects of Food Intake and Bicycle Exercise. *Diabetes*. Stanford. Vol. 50. 2001. p. 265-269.

Recebido para publicação em 05/10/2009  
Aceito em 10/12/2009