



9º Congresso de Pós-Graduação

PAPEL DAS MOLÉCULAS AMPK E PGC-1? NO CONTROLE DA MASSA MUSCULAR

Autor(es)

ANDRÉ KATAYAMA YAMADA

Orientador(es)

ROZANGELA VERLENGIA

1. Introdução

INTRODUÇÃO Na última década o aprimoramento de ferramentas moleculares implicou no avanço da biologia do músculo-esquelético (COFFEY e HAWLEY, 2007; BALDWIN e HADDAD, 2010; NADER, 2006; WACKERHAGE e RATCKEVICIUS, 2008). Uma diversidade de moléculas envolvidas tanto na síntese protéica como na degradação foram determinadas (SANDRI, 2008; GLASS, 2003). O princípio dos mecanismos de sinalização é um processo denominado de cross-talk, no qual um espectro de moléculas interagem entre si (GLASS, 2011). Assim, o conceito de que uma única proteína ou fator de transcrição é responsável pelo fenótipo final não é mais plausível (ADAMS e HADDAD, 1996). Recentemente um amplo corpo de evidências vem mostrando que moléculas envolvidas no status energético das células possuem um enorme potencial em regular a massa muscular-esquelética (AGUILAR et al., 2007; MOURNIER et al., 2009; LANTIER et al., 2010; SANDRI et al., 2006; HANDSCHIN et al., 2007). Por exemplo, elevações da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) são observados em casos de extremo gasto energético, como nos exercícios de longa duração (LEE-YANG et al., 2009). A AMPK estimularia o programa genômico da mitocôndria direcionando as adaptações oxidativas (HARDIE, 2011). Isso resultaria provavelmente no bloqueio/inibição de uma proteína quinase denominada de mTORC1, envolvida no processo de síntese protéica e hipertrofia muscular (MOUNIER et al., 2011). O PGC-1? possui importante papel na expressão gênica da mitocôndria e aumentos do DNA mitocondrial no músculo esquelético (FERNANDEZ-MARCOS e AUWERX, 2011). Quanto ao seu efeito sobre a massa muscular, este parece apresentar um efeito protetor contra a atrofia muscular (SANDRI et al., 2006). Dessa forma, a AMPK e PGC-1? emergem como moléculas que desempenham papel crucial no controle da massa muscular, e que atuam em conjunto com outras moléculas como mTORC1, FoxO, Akt, MuRF1 e Atrogin-1. O fato dessas moléculas atuarem tanto a nível metabólico, assim como no controle da massa muscular e serem pouco explorados, leva a necessidade de entender melhor os mecanismos moleculares envolvidos.

2. Objetivos

Discutir o papel da AMPK e PGC-1a no controle da massa muscular-esquelética

3. Desenvolvimento

Foram utilizados os bancos de dados eletrônicos: PubMed e Highwire

4. Resultado e Discussão

A proteína quinase ativada por AMPK (AMPK) é uma proteína treonina/quinase heterotrimérica composta de uma região catalítica e

duas regiões regulatórias (STEINBERG e KEMP, 2009). A AMPK monitora a homeostase energética e é ativada quando a razão AMP/ATP aumenta (HARDIE, 2011). Condições estressantes como exercício, privação alimentar e disfunções mitocondriais aumentam a atividade desta molécula (LEE-YANG et al., 2009; CHING et al., 2010; ROMANELLO et al., 2010). A AMPK é reconhecida por seu efeito catabólico às células, pois inibe a síntese de proteínas (STEINBERG e KEMP, 2009). Atualmente os estudos vem dando uma maior importância da AMPK nos processos que regulam a massa muscular (MOUNIER et al., 2011). A expressão inativa da AMPK induz aumentos na massa muscular em condições in vivo (AGUILAR et al., 2007). Já modelos knock-out da AMPK tem mostrado que essa deleção em camundongos leva a hipertrofia tanto in vivo como in vitro (LANTIER et al., 2010; MOUNIER et al., 2009). Um dado interessante é que o uso da AICAR (uma droga seletiva da AMPK e que é usada em diabéticos) leva a atrofia muscular (TONG et al., 2009). Mais fascinante ainda é o estudo que mostrou que músculos deficientes para p70S6K1 (enzima envolvida na tradução proteica e marcadora de hipertrofia) apresentam elevados níveis de AMPK e atrofia muscular. A inibição da AMPK nestas células musculares restauram o crescimento muscular (AGUILAR et al., 2007). A AMPK bloqueia proteínas envolvidas na síntese de proteínas como o alvo mamífero de rapamicina (mTORC1) (MOUNIER et al., 2009). Os possíveis mecanismos dessa inibição é a fosforilação de complexo tuberous esclerose (TSC2) resultando na atividade da Rheb, e dessa forma inibindo a mTORC1 (MOUNIER et al., 2011). Outra possibilidade é a dissociação de Raptor com a mTORC1 (GWINN et al., 2008). Aumentos de AMPK são associados com aumentos do MuRF1 e Atrogin-1 (genes envolvidos na atrofia), e além disso, esse mecanismo é dependente do aumento nuclear do FoxO (KRAWIEC et al., 2007). Uma dúvida que ainda intriga cientistas é entender o por que que a ativação da AMPK induz atrofia e bloqueia a mTORC1 e mesmo assim tem efeito benéfico, enquanto que aumento da massa muscular concomitante com elevações da mTOR também está relacionado com um metabolismo aumentado, e consequentemente melhor funcionalidade muscular. O co-ativador-1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) é um co-ativador proteico transcricional (HANDSCHIN, 2010). O PGC-1 α foi inicialmente caracterizado no tecido adiposo marrom e atualmente sabe-se que essa molécula exerce importante função no metabolismo oxidativo, na biogênese mitocondrial e gliconeogênese hepática (PUIGSERVER et al., 1998). O PGC-1 α interage com diversos receptores hormonais e fatores de transcrição incluindo ERR α , PPAR α , NRF-1, MEF2 com o objetivo de ser recrutado pelo gene promotor alvo (SCARPULLA, 2008). Da mesma forma que a AMPK, recentemente o PGC-1 α tem sido associado com a regulação da massa muscular. Durante atrofia muscular em diferentes condições a expressão de PGC-1 α diminui (BRAULT et al., 2010; AOI et al., 2010). Importante ressaltar que nenhum estudo verificou realmente o efeito direto da atrofia muscular na regulação do PGC-1 α a nível fisiológico e em condições normais. A maioria dos estudos empregaram animais transgênicos, existindo a possibilidade de que níveis diminuídos de PGC-1 α pode ser um efeito secundário e que a atrofia seria decorrente da inatividade física. Apesar dessas suposições, existe o fato do efeito protetor do PGC-1 α em inibir a atrofia. A superexpressão in vivo do PGC-1 α é suficiente em bloquear a atrofia muscular, e este mecanismo parece estar relacionado com a supressão de FoxO (SANDRI et al., 2006).

5. Considerações Finais

O músculo-esquelético possui incrível plasticidade e várias moléculas importantes foram dissecadas ao longo do tempo. O advento e o aperfeiçoamento da biologia molecular auxiliou na determinação de diversas proteínas como mTOR, IGF-1, Miostatina. No entanto, ainda são escassos os estudos que investigaram o papel de outras moléculas, principalmente as envolvidas no status energético e metabolismo aeróbio. Nesse momento, as moléculas como AMPK e PGC-1 α emergem como fatores promissores na regulação da massa muscular. A AMPK atua inibindo a via mTOR, e assim estimula atrofia muscular, e este mecanismo envolvido é via TSC2. O entendimento desse mecanismo tem grande implicação no objetivo de adaptação requerida ao tipo de exercício. Já o PGC-1 α exerce um efeito protetor, inibindo a atrofia, possivelmente por meio da supressão de FoxO. Futuros estudos, determinando outras moléculas envolvidas no status energético devem ser realizados nos próximos anos. Esses mecanismos devem ser analisados em conjunto com as moléculas anabólicas a fim de promover maior avanço nessa área. Isso abrirá possibilidades de desenvolver futuras terapias e na aplicação do exercício.

Referências Bibliográficas

ADAMS, G.R.; HADDAD, F. The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Applied Physiology*, v. 81, p. 1509-2516, 1996. AGUILAR, V.; ALLIOUACHENE, S.; SOTIROPOULOS, A.; SOBERING, A.; ATHEA, Y.; DJOUADI, F.; MIRAUX, S.; THIAUDIERE, E.; FORETZ, M.; VIOLLET, B.; DIOLEZ, P.; BASTIN, J.; BENIT, P.; RUSTIN, P.; CARLING, D.; SANDRI, M.; VENTURA-CLAPIER, R.; PENDE, M. S6 kinase deletion suppresses muscle growth adaptations to nutrient availability by activating AMP kinase. *Cell Metabolism*. v. 5, p. 476-487, 2007. AOI, W.; NAITO, Y.; MIZUSHIMA, K.; TAKANAMI, Y.; KAWAI, Y.; ISHIKAWA, H.; YOSHIKAWA, T. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. v. 298, p. E799-E806, 2010. BALDWIN, K.M.; HADDAD, F. Research in the exercise sciences: where we are and where do we go from here Part II. *Exercise Sports Science Reviews*. v. 38, p. 42-50, 2010. BRAULT, J.J.; JESPERSEN, J.G.; GOLDBERG, A.L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha or 1beta overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin-ligases, and disuse atrophy. *Journal of Biological Chemistry*. v. 285, p. 19460-19471,

2010. CHING, J.K.; RAJGURU, P.; MARUPUDI, N.; BANERJEE, S.; FISCHER, J.S. A role for AMPK in increased insulin action after serum starvation. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. v. 299, p. C1171-1179, 2010. COFFEY, V.G.; HAWLEY, J.A. The molecular bases of training adaptation. *Sports Medicine*. v. 37, p. 737-763, 2007. FERNANDEZ-MARCOS, P.J.; AUWERX, J. Regulation of PGC-1 β , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *American Journal of Clinical Nutrition*. v. 93, p. 884S-890S, 2011. GLASS, D.J. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends in Molecular Medicine*. v. 9, p. 344-350, 2003. GLASS, D.J. PI3 regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. v. 346, p. 267-278, 2011. GWINN, D.M.; SHACKELFORD, D.B.; EGAN, D.F.; MIHAYLOVA, M.M.; MERY, A.; VASQUEZ, D.S.; TURK, B.E.; SHAW, J.R. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular Cell*. v. 20, p. 214-226, 2008. HANDSCHIN, C.; CHIN, S.; LI, P.; LIU, F.; MARATOS-FLIER, E.; LEBRASSEUR, N.K.; YAN, Z.; SPIEGELMAN, B.M. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1 α muscle-specific knock-out mice. *Journal of Biological Chemistry*. v. 282, p. 30014-30021, 2007. HANDSCHIN, C. Regulation of skeletal muscle cell plasticity by the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 β . *Journal of Receptors and Signal Transduction*. v. 30, p. 376-384, 2010. HARDIE, D.G. Energy sensing by the AMP-activated protein kinase and its effects on muscle metabolism. *Proceedings Nutritional Society*. v. 70, p. 92-99, 2011. KRAWIEC, B.J.; NYSTROM, G.J.; FROST, R.A.; JEFFERSON, L.S.; LANG, C.H. AMP-activated protein kinase agonists increase mRNA content of the muscle-specific ubiquitin ligases MAFbx and MuRF1 in C2C12 cells. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. v. 292, p. E1555-1567, 2007. LANTIER, L.; MOUNIER, R.; LECLERC, J.; PENDE, M.; FORETZ, M.; VIOLLET, B. Coordinated maintenance of muscle cell size control by AMP-activated protein kinase. *FASEB Journal*. v. 24, p. 3555-3561, 2010. LEE-YANG, R.R.; CANNY, B.J.; MYERS, D.E.; McCONNELL, G.K. AMPK activation is fiber type specific in human skeletal muscle: effects of exercise and short-term exercise training. *Journal of Applied Physiology*. v. 107, p. 283-289, 2009. MOUNIER, R.; LANTIER, R.; LECLERC, J.; SOTIROPOULOS, A.; PENDE, M.; DAEGELEN, D.; SAKAMOTO, K.; FORETZ, M.; VIOLLET, B. Important role for AMPK α 1 in limiting skeletal muscle cell hypertrophy. *FASEB Journal*. v. 23, p. 2264-2273, 2009. MOUNIER, R.; LANTIER, L.; LECLERC, J.; SOTIROPOULOS, A.; FORETZ, M.; VIOLLET, B. Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *Cell Cycle*. v. 15, no prelo, 2011. NADER, G.A. Concurrent strength and endurance training: from molecules to man. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. v. 28, p. 1965-1970, 2006. PUIGSSERVER, P.; WU, Z.; PARK, C.W.; GRAVES, R.; WRIGHT, M.; SPIEGELMAN, B.M. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. v. 92, p. 829-839, 1998. ROMANELLO, V.; GUADAGNIN, E.; GOMES, L.; RODER, I.; SANDRI, C.; PETERSEN, Y.; MILAN, G.; MASIERO, E.; DEL PICCOLO, P.; FORETZ, M.; SCORRANO, L.; RUDOLF, R.; SANDRI, M. Mitochondrial fission and remodeling contributes to muscle atrophy. *EMBO Journal*. v. 29, p. 1774-1784, 2010. SANDRI, M.; LIN, J.; HANDSCHIN, C.; YANG, W.; ARANY, Z.P.; LECKER, S.H.; GOLDBERG, A.L.; SPIEGELMAN, B.M. PGC-1 α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings National Academy of Sciences*. v. 103, p. 16260-16265, 2006. SANDRI, M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology*. v. 23, p. 160-170, 2008. SCARPULLA, R.C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiological Reviews*. v. 88, p. 611-638, 2008. STEINBERG, G.R.; KEMP, B.E. AMPK in health and disease. *Physiological Reviews*. v. 89, p. 1025-1078, 2009. TONG, J.F.; YAN, X.; ZHU, M.J.; DU, M. AMP-activated protein kinase enhances the expression of muscle-specific ubiquitin ligases despite its activation of IGF-1/Akt signaling in C2C12 myotubes. *Journal of Cellular Biochemistry*. v. 108, p. 458-468, 2009. WACKERHAGE, H.; RATKEVICIUS, A. Signal transduction pathways that regulate muscle mass. *Essays in Biochemistry*. v. 44, p. 99-108, 2008.