

EXERCÍCIO INDUZ E REGULA A BIOGÊNESE MITOCONDRIAL: UMA VISÃO DA LITERATURA

EXERCISE INDUCES AND REGULATES MITOCHONDRIAL BIOGENESIS: A VIEW FROM THE LITERATURE

EL EJERCICIO INDUCE Y REGULA LA BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL: UNA VISIÓN DESDE LA LITERATURA

Ozanildo Vilaca do Nascimento¹

1. Professor Associado da Faculdade de Educação e Fisioterapia-FEFF/UFAM. Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBiotec Instituto de Ciências Biológicas – ICB-Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5030-8084>

E-mail: ozanildo@bol.com.br

RESUMO

Introdução: O estímulo metabólico do exercício físico pode impulsionar direta ou indiretamente a indução da biogênese mitocondrial via PGC-1 α .

Objetivo: evidenciar ação do exercício físico como estimulador do PGC-1 α , o maestro chave responsável pela cascata de sinalização da biogênese mitocondrial, através de uma revisão bibliográfica.

Métodos e resultados: Para atingir este objetivo, este estudo utilizou artigos originais retirados das bases de dados online MEDLINE (Pubmed), Scopus e Scielo, descrevendo as palavras-chave, "mitocôndria", "biogênese", "exercício físico. As referências escolhidas foram selecionadas de forma específica para a temática proposta. Todos os artigos utilizados e publicados foram revisados por pares limitados ao período de 2012 a 2022 e somente em língua inglesa.

Conclusão: o exercício estimula a homeostase energéticas, estimulando o complexo Ca²⁺/calmodulina, proteína quinase 5'-AMP - ativada (AMPK) juntamente com a Sirtuina 1 (SIRT 1), levando a regulação do PGC-1 α , que por sua vez, estimula proteínas específicas na replicação ou na transcrição do RNA mitocondrial.

PALAVRAS CHAVES: Mitocôndrias, Exercício, PGC-1 α , Genes.

ABSTRACT

Introduction: The metabolic stimulus of physical exercise can directly or indirectly drive together with other regulators such as miRNAs, epigenetic marks, and nutritional strategies drive the induction of mitochondrial biogenesis via PGC-1 α .

Objective: To highlight the action of physical exercise as a stimulator of PGC-1 α , the key conductor responsible for the signaling cascade of mitochondrial biogenesis, through a literature review.

Methods and Results: To achieve this goal, this study used. The original articles for this review were taken from MEDLINE (Pubmed), Scopus, and Scielo online databases, describing the keywords, "mitochondria", "biogenesis", "exercise", "MIRNAs", "nutrition", and "phytochemicals". The chosen references were selected specifically for the proposed theme. All articles used and published were peer-reviewed limited to the period 2012 to 2022 and only in English language.

Conclusion: exercise stimulates PGC-1 α by perturbing energy homeostasis, stimulating the Ca²⁺/calmodulin complex, 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) along with Sirtuin 1 (SIRT 1), leading to regulation of PGC-1 α , which in turn stimulates specific and regulatory proteins to mitochondrial biogenesis directly in mitochondrial RNA replication or transcription.

KEY WORDS: Mitochondria; Exercise; PGC-1 α , Genes.

RESUMEN

Introducción: El estímulo metabólico del ejercicio físico puede impulsar directa o indirectamente junto con otros reguladores como los miRNAs, las marcas epigenéticas y las estrategias nutricionales la inducción de la biogénesis mitocondrial vía PGC-1 α .

Objetivo: Evitar que el ejercicio físico se convierta en un estimulador de la PGC-1 α , la clave maestra responsable de la cascada de señalización de la biogénesis mitocondrial, a través de una revisión bibliográfica.

Métodos y resultados: Para lograr este objetivo, este estudio utilizó. Los artículos originales de esta revisión se tomaron de las bases de datos en línea MEDLINE (Pubmed), Scopus y Scielo, describiendo las palabras clave, "mitocondria", "biogénesis", "ejercicio", "MIRNAs", "nutrición" y "fitoquímicos". Las referencias elegidas fueron seleccionadas de forma específica para el tema propuesto. Todos los artículos utilizados y publicados fueron revisados por pares, limitados al período de 2012 a 2022 y sólo en idioma inglés.

Conclusión: el ejercicio estimula la PGC-1 α por la perturbación de la homeostasis energética, estimulando el complejo Ca²⁺/calmodulina, la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK) junto con la Sirtuina 1 (SIRT 1), lo que lleva a la regulación de la PGC-1 α , que a su vez estimula proteínas específicas y reguladoras de la biogénesis mitocondrial directamente en la replicación o transcripción del ARN mitocondrial.

PALABRAS CLAVE: Mitocondrias; Ejercicio; PGC-1 α , Genes.

INTRODUÇÃO

O estresse metabólico ocasionado pelo exercício físico no músculo esquelético é um dos fatores determinantes para estimular a biogênese mitocondrial. Esse estresse metabólico ocasionado tanto pelo volume, pela intensidade ou tipo do exercício é capaz de induzir o PGC-1 α a dar início a biogênese mitocondrial (Granata, et al., 2018). As modificações no RNAm do PGC-1 α pode ser verificada desde do início do estímulo e pode perdurar até 6 horas após o término do estímulo (Granata, et al., 2018; Joseph et al., 2012).

Embora haja consenso entre pesquisadores que o exercício seja responsável em sua maior parte pelo aumento da quantidade de mitocondrial mais, ainda não se sabe como e qual o tipo de treinamento aeróbico ou anaeróbico é capaz de manipular especificadamente as vias da biogênese mitocondrial (Carter et al., 2015).

Entretanto, o estímulo gerado pelo exercício físico induz a sinalização dos reguladores da homeostase energética como o complexo Ca²⁺/calmodulina, proteína quinase 5'-AMP - ativada (AMPK) juntamente com a Sirtuina 1 (SIRT 1) estimulam a regulação um dos principais maestros da biogênese mitocondrial PGC-1 α . (Schlagowsk et al., 2014- Granata, et al., 2018);. Portanto, o objetivo desta revisão é de informar de forma geral como treinamento afeta ou modificam a ação do PGC-1 α na indução da biogênese mitocondrial.

MATERIAL E MÉTODOS

Os artigos originais desta revisão foram retirados das bases de dados online MEDLINE (Pubmed), Scopus e Scielo, descrevendo as palavras-chave, "mitocôndria", "biogênese", "exercício físico", e seus respectivos termos em inglês. Os critérios de inclusão foram artigos publicados a partir do ano de 2012 a 2022, selecionadas de forma específica para a temática propostas.

Todos os artigos foram revisados por pares na língua inglesa. Os critérios de exclusão foram os artigos que não preenchem os critérios de inclusão.

RESULTADOS

BIOGÊNESE MITOCONDRIAL

As mitocôndrias são organelas versáteis regulando praticamente todas as funções e o metabolismo celulares. O procedimento pelo qual a célula, tecido ou órgãos aumenta a quantidade e volume mitocondrial e estipulado como biogênese mitocondrial (Zorov et al., 2014).

A biogênese mitocondrial é regulada por fatores de transcrição nucleares específicos. Esses fatores de transcrição são ativados em resposta entre outros, o exercício físico. Em certos ensaios a biogênese mitocondrial foi relacionada com a sinalização do coativador alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC1 α) (Jamwal et al., 2020; Sharafi et al., 2017).

A sinalização por fosforilação ou desacetilação (AMPK e SIRT1) ativa o PGC-1 α cria uma rede de interação com outros fatores de transcrição, como os NRF1, NRF2 e o receptor relacionado ao estrogênio- α (ERR- α), ambos interagem com o fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), que por sua vez opera na transcrição e replicação do DNA mitocondrial (DNAMt), ocasionando a biogênese mitocondrial (Cameron et al., 2016).

COMO EXERCÍCIO INDUZ O PGC-1A A REGULAR A BIOGÊNESE MITOCONDRIAL

Uma das proteínas chave para verificar o início da biogênese mitocondrial induzida pelo exercício é a expressão do PGC-1 α (Jiang et al., 2017). Embora, a biogênese mitocondrial induzida pelo exercício tenha a participação do PGC-1 α seja consenso na literatura, mas, pesquisas que utilizam ratos nocautes para PGC-1 α exercitados indicaram haver a biogênese mitocondrial mesmo sem a presença desta proteína (Islam et al., 2020).

O estímulo metabólico do exercício desperta as vias de sinalização energéticas controladas pelas AMPK, p38 MAPK e Sirtuina 1 que estimulam a expressão do RNAm do PGC-1 α não só após a sessão do exercício, mas durante o período de recuperação entre as sessões do exercício permanecendo entre 8 e 14 horas (Granata et al., 2020).

Vainshtein et al., 2015 conduziram um estudo para demonstrar se o exercício alterava a via de sinalização do PGC-1 α em animais nocaute para PGC-1 α . Os resultados indicaram uma ampliação na transcrição de PGC-1 α dentro do núcleo seguida pela transcrição de genes responsáveis pelas enzimas oxidativas e do complexo da fosforização oxidativa. Essas informações ampliam as evidências da importância do PGC-1 α na interferência de adaptações na capacidade oxidativa da fibra muscular como resultado do exercício.

Além de abordar como exercício induz a expressão do PGC-1 α é importante salientar que após uma análise de 174 estudos Granata et al. (2018) e seus colaboradores observaram e concluíram que o aumento induzido pelo exercício no RNAm do PGC-1 α é mais bem regulada em intensidades de exercício de forma submáxima.

O EXERCÍCIO FÍSICO E A BIOGÊNESE MITOCÔNDRIAL

O exercício de resistência de forma aeróbica é reconhecido por realizar adaptações metabólicas no músculo esquelético induzindo a sinalização do PGC-1 α que por sua vez leva a expressão genética de NRF-1, NRF-2, p53, e TFAM, coordenando assim a regulação de proteínas mitocondriais presente no núcleo como no próprio DNAm (Islam et al., 2020).

Esta afirmação que o exercício resistência aeróbico trazia adaptações e regulação nas proteínas e na própria mitocôndria já tinha sido apresentada no trabalho clássico Holloszy, na

década de 60, após ratos praticarem corrida intervalada por seis semanas em esteira. Ainda não existe consenso entre pesquisadores como esse mecanismo acontece, mas já existem evidências que a expressão de PGC-1 α na fibra muscular está diminuída de forma basal, mas está aumentado após sessão de exercício de resistência aeróbica tanto de forma aguda como crônica (Hood et al., 2016). Essa relação da resposta ao exercício de resistência aeróbica na indução na expressão de PGC-1 α no músculo esquelético está relacionada com a quantidade de fibras musculares oxidativas (Perry & Hawley, 2018).

Uma quantidade expressiva de PGC-1 α é encontrado em fibras com alto metabolismo oxidativo são capazes de aumentar tanto biogênese mitocondrial quanto oxidação de ácidos graxos em resposta a estímulos ocasionado pelo exercício. Portanto, o PGC-1 α atua em certas atividades metabólicas por se unir a diversos fatores de transcrição, levando a uma ampliação da expressão de genes relacionados a função respiratória, proporcionando um incremento da capacidade enzimática para beta-oxidação de ácidos graxos, ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa (Cochran et al., 2014).

Afirmativa evidenciada pelo estudo de Edgett et al. (2013) após biopsia realizada ao término de sessões de exercícios intervalados em cicloergômetro com intensidade entre 73%, 100%, e 133% do VO₂max. Em todas as intensidades proposta pelo protocolo, houve um aumento nos volumes das mitocôndrias, ocasionado pelo aumento da biogênese mitocondrial no músculo esquelético.

Por outro lado, Mang et al. (2021) submeteram 13 atletas adultos a um protocolo agudo de caminhada de 45 minutos com intervalo de 10 minutos entre cada sessão. Neste experimento o objetivo era observar as modificações dos marcadores da biogênese mitocondrial e fosforilação oxidativa antes e após aplicação do protocolo. Os autores observaram que os marcadores PGC-1 α , fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), cálcio/calmodulina-dependente da proteína quinase (CaMK), complexos de cadeia de transporte de elétrons (CTE I-IV), e a proteína de choque térmico 72 (Hsp72), não foram expressos no músculo esquelético após a aplicação do protocolo.

Já em estudos com animais nocaute para PGC-1 α após sessão de exercício de resistência, esses animais demonstram um aumento na expressão para PGC-1 α , entretanto, em animais com superexpressão de PGC-1 α houve um aumento significativo para PGC-1 α e

para as enzimas oxidativas associadas a fibras de contração lenta presente no músculo esquelético (Drake et al., 2015). Essa possibilidade de a fibra ser mais oxidativa esta relacionada com a maior expressão de Myh7 uma miosina de cadeia pesada com baixa atividade ATPase (Murgia et al., 2017).

Existe indicação entre pesquisadores que o treino força (treinamento resistido), assim como de resistência aeróbica ou concorrente (treinamento resistido/treinamento de resistência aeróbica), além da hipertrofia muscular podem levar a expressão de PGC-1 α como consequência a biogênese mitocondrial. As fibras musculares estriadas são multinucleadas e seus núcleos estão localizados em certas regiões ao longo da fibra, abaixo da membrana plasmática. Esses núcleos são domínios nucleares responsáveis de gerar síntese de novas estruturas como organelas e proteínas (Psilander et al., 2019)

Durante o processo de hipertrofia muscular ocasionado pelo treinamento de força, novos mionúcleos são acrescentados e fundidos na fibra muscular, pela migração, fusão e diferenciação de células satélites, que serão recrutados posteriormente, pois estariam alojadas como memória na fibra muscular, ou seja, a musculatura cria uma memória em indivíduos treinados. De qualquer forma quando individuo interrompe seu treinamento, ao retornar a uma rotina de treinos, terá uma obtenção mais rápida da força e massa muscular devido a memória desenvolvida durante o treinamento (Gundersen, 2016).

A teoria da memoria muscular e defendida com cautela por alguns pesquisadores na influência das adaptações mitocondriais, mesmo isso acontecendo ainda não está bem esclarecido como o fato acontece (Egner et al., 2013).

Para verificar se a memoria muscular tem relação com biogênese mitocondrial Lee et al. (2018) utilizou ratos Sprague-Dawley que foram divididos em quatro grupos: controle não treinado (n=8), treinados (n=8), pré-treinados (n=8) e retreinados (n=8). O protocolo de treinamento realizados pelos grupos de ratos treinados, consistia em subir em uma escada 45 vezes, divididos em três series de 5 repetições, com intervalo de 1 minuto entre as 5 repetições e de 2 minutos entre as series. Esse protocolo era repetido duas vezes durante o dia por oito semanas. A sobrecarga era amarrada no dorso do animal (30%/kg/peso corporal).

Para destreinamento os animais permaneceram em uma gaiola por 20 semanas. Os resultados obtidos indicaram um aumento de 20% nos números de mionucleos entre os

grupos treinados quando comparado aos controles não treinados. Houve um aumento duas vezes mais na massa muscular no grupo de retreinados em comparação com o grupo treinado. O volume mitocondrial, os níveis de expressão do gene da biogênese mitocondrial e o conteúdo de cópias de DNA mitocondrial foram expressivamente maiores nos músculos retreinados em semelhança com os outros grupos que participaram do protocolo de treinamento.

Um fato interessante disposto pelos autores é que fibras oxidativas (tipo I) foram expressivamente acrescentadas apenas nos músculos dos ratos retreinados. Além mais, o estudo in vitro usando miotubos tratados com fator de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1) indicaram maiores níveis de expressão nos genes mitocondriais, indicando uma redução de glicose e insulina aumentam a fosforilação da AMPK um dos sensores para a expressão do PGC-1 α (Drake et al., 2015), sugerindo que os mionúcleos adquiridos em treinamento anteriores facilitam a biogênese mitocondrial em resposta ao treinamento que a fibra muscular será submetida posteriormente.

Em atletas Psilander et al. (2015) observaram se o treino concorrente, levaria a um aumento do conteúdo de proteínas e enzimas mitocondriais em ciclistas profissionais. Após oito semanas de treinamento de 60 minutos de resistência aeróbica (n=9) e o treinamento de resistência aeróbica 60 minutos seguido de treinamento de força realizados no aparelho leg press (n=9), realizados e duas vezes por semana as biopsias revelaram que em apenas o grupo que realizou o treino de resistência houve modificações nas proteínas e enzimas mitocôndrias.

Outra forma de observar se exercício colabora com a biogênese mitocondrial são treinos realizados com Sprint intervalados em 21 adultos saudáveis (n=11 homens e n=10 mulheres) realizaram por quatro semanas nove sessões de Sprint com duração de 30s num ciclo ergométrico com intervalo de recuperação ativa de 4 min. Foram colhidas amostras do vasto lateral antes e após 48 h do protocolo. O que chamou atenção aos pesquisadores foi que os resultados indicaram uma presença maior da síntese de proteína nos atletas masculino (citossólicas ~135%; /P=0,038) e mitocondriais (~135%;/P=0,056) quando comparados com aos atletas femininas (Scalzo, et al., 2013).

O treinamento pode ter saturado o receptor nucleares de estrogênios (ERs), ligado ao 17- β estradiol presente em mulheres, ocasionando uma redução na expressão dos fatores

nucleares respiratórios (NRFs), levando a uma diminuição do fator de transcrição TFAM responsável pela replicação, transcrição e tradução do DNA mitocondrial (Li et al., 2013; Hood et al., 2016).

Tanto homens como mulheres exibem taxas respiratórias máximas similares, mas, uma menor sensibilidade nas taxas de produção e transporte de ADP pela mitocôndria, mesmo apresentando uma transferência e funções semelhante de carnitina palmitol transferase I, as mulheres exibiam maior sensibilidade à inibição respiratória mediada por malonil-CoA (Miotto et al., 2018).

Serpiello et al. (2012) investigaram a expressão do RNAm de proteínas e enzimas relacionadas a biogênese mitocondrial, em dez indivíduos saudáveis, sendo homens (n=7) e mulheres (n=3), após 4 semanas de treinamento intervalado (3 series de 5 Sprint máximos de 4 segundos, com 20 segundos de intervalo entre as series). Esse protocolo de treinamento era realizado três vezes por semana em uma esteira rolante com duração de 4 semanas. Amostra de sangue foram retiradas 1 e 4 horas após a última sessão de treinamento e a biopsia do musculo vasto lateral realizada em repouso após a última sessão de treinamento. Os resultados indicaram um aumento na fosforilação da acetil-CoA carboxilase (86%) e Ca²⁺ calmodulino-dependente da proteína quinase II (69%). O PGC-1 α (208%) e fator respiratório nuclear 1 (92%). O que chamou atenção dos pesquisadores foi o aumento expressivo do RNAm das proteínas mitocondriais em apenas 4 semanas sem modificações aparente na performance aeróbica.

Quinze homens saudáveis foram divididos em três grupos, um grupo 100 minutos de exercício de resistência aeróbica. Esses mesmos indivíduos foram divididos em dois grupos, o grupo um que realizava o HIT duas vezes ao dia (n = 8) e o grupo dois que realizava uma sessão de HIT uma vez ao dia (n = 7), todas as sessões eram realizadas 8 a 14h após a realização dos 100 minutos de treinamento de resistência. O experimento foi realizado durante três semanas utilizando um cicloergômetro. Os resultados apresentados após o experimento indicaram que a etapa da fosforilação oxidativa foi aumentada somente para o grupo que realizou a sessão de HIT duas vezes durante o dia (P < 0,05), mas o PGC1 α não sofreu modificações significativas neste grupo (P > 0,05) (Gu et al., 2016).

Está bem documentado a ação especializada do PGC-1 α na biogênese mitocondrial até certo momento pesquisadores acreditavam que essa proteína teria apenas uma isoforma. Pesquisas atuais demonstram haver outros promotores, ocasionando novas transcrições.

Esses novos promotores do PGC-1 α estariam no músculo esquelético em um splicing alternativo gerando os PGC-1 α -a, 1 α -b e PGC-1 α -c, de que certa forma essas variantes influenciariam na biogênese mitocondrial. Informações indicam ainda haver uma equivalência no número de PGC-1 α -a, PGC-1 α -b, e PGC-1 α -c tanto em roedores como em humanos (Popov et al., 2015).

O PGC-1 α -1a é uma proteína de 797 aminoácidos sendo expressa próxima ao promotor consensual do PGC-1 α , ao mesmo tempo o PGC-1 α -b e PGC-1 α -c são expressos em um promotor alternativo de 13,7 kb a montante do O PGC-1 α . As regiões N-terminais de PGC1 α -1a, PGC1 α -b e PGC1 α -c são menores (4 e 13 aa respectivamente) quando comparados os do PGC-1 α -1a (Popov et al., 2015; Chang et al., 2012).

Entretanto, outros pesquisadores entre eles Shen et al. (2012) indicaram uma outra isoforma para o PGC-1 α -1a (NT-PGC-1a) presente no exon 7, ou seja, uma isoforma N-truncado com 35-38 kDa, com 270 aminoácidos, sendo expresso na fibra muscular, mas sem interferências nos genes mitocondriais (Thom et al., 2014; Ruas et al., 2012).

Lochmann et al (2015) após exercitar roedores durante 60 minutos em uma roda de exercícios conseguiram aumentar a hidroximetilação do promotor do PGC-1 α , além da ação dos promotores alternativos na ativação da histona ativação H3K4me3.

Em conjunto, estes resultados demonstram que intervenções epigenéticas evidenciam em parte as mudanças induzidas pelo exercício pelas isoformas de PGC-1 α do músculo esquelético.

Ydfors et al. (2015) investigamos a expressão de PGC-1 α , e PGC-1-a em dois modelos de treinamento um grupo (n= 8) realizava 4 series de 10 repetições no aparelho leg press com 80% de 1 RM enquanto um grupo (n= 8) realizavam 60 minutos treinamento de resistência aeróbica numa bicicleta ergométrica a 70% (VO_{2max}). Os resultados demonstraram haver um aumento na expressão tanto PGC-1 α , e PGC-1-a em ambos os protocolos (P < 0,01) 2 horas após o final do exercício, sendo uma diferença maior no exercício de resistência aeróbica (P <

0.05), desta forma fica evidenciado que ambos os protocolos são capazes de expressar a forma truncada e não truncada de PGC-1 α .

Ainda a poucos estudos sobre a interferência da temperatura ambiente sobre as PGC-1 α -a, 1 α -b e PGC-1 α -c. Nove indivíduos saudáveis pedalarão durante 1h a 65% (VO_{2max}) a -2 °C e a 20 °C. Uma biópsia muscular foi realizada 3 horas antes e 3 horas após o final dos protocolos no músculo vasto lateral. Em ambos os protocolos houve expressão da PGC-1 α , sendo o protocolo realizado no frio com maior evidência (p = 0,028), mas não houve reposição na expressão das isoformas PGC-1 α -a, 1 α -b e PGC-1 α -c (Larson et al., 2020).

Allan et al. (2020) investigaram se a imersão em água fria pós-exercício e a baixa carga de glicogênio, separadamente e em combinação, afetaria de preferência o PGC-1 α ou o promotor PGC-1 α -1a ou PGC-1 α -1b. Os resultados indicaram que a expressão do gene PGC-1 α do promotor PGC-1 α -1b é mais responsivo ao estímulo do exercício e do frio do que a região promotora canônica do PGC-1 α . O PGC-1 α -1a teve sua expressão maior em repouso e foi menor em resposta ao exercício e ao frio. Além disso, começar uma sessão de exercícios com concentrações mínimas de glicogênio parece influenciar no aumento da expressão do gene PGC-1 α independentemente da região promotora. Estes resultados descrevem que o resfriamento pós-exercício pode ter importância na sinalização molecular da biogênese mitocondrial.

Já Popov et al. (2014) observaram a resposta de sete atletas de esporte de endurance (ciclismo, cross-country, corredores e esquiadores), após realizaram um treinamento de 90 minutos (62 % de VO_{2max}), o objetivo foi investigar o efeito do exercício aeróbico agudo sobre a expressão de PGC-1 α -1a variantes de transcrição no músculo esquelético humano. Os resultados indicaram que os níveis de expressão de após o exercício chegaram 200 vezes para o PGC-1 α - 1b- e 1c.

EXERCÍCIO, ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS E A BIOGÊNESE MITOCÔNDRIAL

Dietas são utilizadas para prolongar o desempenho. Atualmente com utilização da biologia molecular para esclarecer as adaptações do músculo esquelético durante, e em resposta ao exercício, novas abordagens nutricionais, alimentos funcionais, ou princípios ativos presentes nos alimentos, juntamente com o exercício são utilizados para esclarecer ou evidenciar a biogênese mitocondrial. Como estratégia nutricional pesquisas observam se

atletas que ingerem pouco ou nenhum carboidrato melhora a capacidade oxidativa da fibra muscular e com isso levam a modificações da dinâmica mitocondrial e na sinalização do PGC-1 α .

Para testar essa hipótese ciclistas profissionais (n=10) se exercitaram 60 minutos (VO₂max 65 \pm 1 ml/kg/min/ 478 \pm 33 mmol/kg de dw de glicogênio muscular), com as reservas de glicogênio baixas o mesmo protocolo foi repetido pelos atletas (VO₂max 65 \pm 1 ml/kg/min/ 166 \pm 21 mmol/kg de dw). As biópsias musculares foram feitas antes e 3 h depois do exercício. O RNAm do PGC-1 α foi maior no protocolo realizado com baixo glicogênio (8,1 vezes vs. 2,5 vezes) entretanto, a AMPK p38 e a carboxilase acetil-CoA (ACC) não foram alterados após as 3 horas da aplicação do protocolo, demonstrando que o exercício de resistência aeróbico com déficit de glicogênio amplifica o PGC-1 α levando a uma maior biogênese mitocondrial (Psilander et al., 2013).

Em outro estudo Kim et al. (2014) utilizaram ratos Wistar expostos a um protocolo de natação de duas sessões de uma hora e meio com 45 minutos de intervalo entre as sessões. Esse protocolo foi repetido durante três dias consecutivos. A redução do glicogênio foi observada pelas reduções do conteúdo total de várias enzimas glicogenolíticas (glicogênio fosforilase, fosforilase quinase) e glicolíticas (PFK, GAPDH, LDH) que foram reduzidas durante a realização das sessões de natação. Houve um aumento na expressão da proteína PGC-1 α 18 h após as sessões do exercício, mas, não na função de enzimas que metabolizam o piruvato. Para observar se déficit de glicogênio interferia na expressão do PGC-1 α os pesquisadores utilizaram a electroporação.

O DNA de PGC-1 α no músculo tríceps do animal foi cultivado em mioblastos C2C12 na presença de um plasmídeo RNAsi de PGC-1 α . Os resultados indicaram que durante a expressão de PGC-1 α houve em 1 α % de reduções nos níveis das enzimas glicogênio fosforilase, fosforilase quinase (PHK), e proteína fosfofrutoquinase (PFK), enquanto a quebra de PGC-1 α em cultura aumentou a expressão destas proteínas.

Da mesma forma, algumas proteínas e enzima mitocondrial que participam da fosforilação oxidativa levam 18-24 h ou até ~7 dias para terem seus picos de expressão após a realização do exercício, misturadas com vários outros lipídios e lipoproteínas, a partir disso,

são integradas em mitocôndrias existentes ou usadas para criar novas mitocôndrias (Smiles et al., 2016).

A literatura aponta de que apenas três a cinco sessões diárias de treinamento de resistência podem reduzir a síntese de glicogênio e o acúmulo de lactato, mas de que forma, a célula regula e o tempo que ela necessita para completa esse evento ainda e desconhecido (Smiles & Camera, 2015).

Portanto, para haver um maior aproveitamento dos substratos energéticos oxidativos, com a estratégia de redução do acúmulo de glicogênio, para serem usados ou construirmos novas mitocôndrias, o PGC-1 α provável atue na desregulação das enzimas da via glicogenólise por uma forma de repressão dos genes dessas enzimas.

Hipótese foi justificada pelo aumento da expressão de PGC-1 α e de enzimas do complexo da cadeia de elétrons em camundongos submetidos a uma cirurgia de denervação de fibras oxidativas e suas isoformas e não proliferação das fibras glicolíticas do tipo II (Kuo et al., 2015).

Ainda na perspectiva do treinamento de exercício realizado com reservas de glicogênio muscular diminuídas o que pode ampliar as adaptações mitocôndrias e enzimas das vias oxidativas colaborando com a biogênese mitocondrial. Quinze homens saudáveis foram divididos em três grupos, um grupo 100 minutos de exercício de resistência aeróbica. Esses mesmos indivíduos foram divididos em dois grupos, o grupo um que realizava o HIT duas vezes ao dia (n = 8) e o grupo dois que realizava uma sessão de HIT uma vez ao dia (n = 7), todas as sessões eram realizadas 8 a 14h após a realização dos 100 minutos de treinamento de resistência e sempre com as reservas de glicogênio reduzidas.

O experimento foi realizado durante três semanas utilizando um cicloergômetro. Os resultados apresentados após o experimento indicaram que a etapa da fosforilação oxidativa foi aumentada somente para o grupo que realizou a sessão de HIT duas vezes durante o dia (P < 0,05). Os marcadores do citrato muscular, mitocôndria e PGC1 α , PPAR α e as proteína da cadeia de transporte de elétrons não sofreram modificações significativas entre os grupos HIT (P > 0,05). Os marcadores de aptidão aeróbica foram aumentados no grupo 100 minutos. Enquanto os níveis de lactato sanguíneo e a percepção do esforço foram menores entre o grupo dos 100 minutos e o que realizou a sessão HIT duas vezes ao dia (P < 0,05).

Em conclusão os pesquisadores observaram que as adaptações do condicionamento aeróbico podem ser alcançadas somente pela utilização do protocolo de baixa intensidade, entretanto, resposta maiores relacionadas com as adaptações nas mitocôndrias e na percepção do esforço, esses resultados são mais expressos no treinamento HIT realizado em duas sessões quando comparados aos outros protocolos realizados neste experimento (Ghiarone et al., 2019).

Princípios ativos presentes nos alimentos como os fotoquímicos já tem seu papel determinante na saúde e qualidade de vida dos indivíduos, mas, na forma como eles atuam na biogênese mitocondrial ainda existe mais perguntas do que respostas.

Os fotoquímicos são metabolitos secundários sintetizados para proteger a planta contra agressão de predadores ou doenças. Estudos atuais indicam os compostos fenólicos como flavonoide quercetina juntamente com exercício físico atuando na modificação da massa mitocondrial e sua função (Ferrara et al., 2021).

A quercetina é um pigmento encontrado na cebola, vinho tinto, chá verde, maca, cereja e alcaparras, sendo um flavonoide mais presente na dieta com consumo variando entre 3 a 38 mg diariamente (Ferrara et al., 2021; Martel, et al., 2019). Este flavonoide é o que tem se tornado amplamente estudado juntamente com o exercício físico e tem corroborado eficazmente na indução da biogênese mitocondrial.

Daneshvar et al. (2013) um ensaio clínico controlado por placebo e duplo-cego teve como estudo em 26 jogadores de badminton durante oito semanas. Os atletas foram divididos aleatoriamente a um grupo recebendo quercetina (1000 mg) ou placebo (1000 mg de dextrose). Após oito semanas de suplementação foi aplicada um teste exaustão máxima em um ciclo ergômetro para avaliar VO₂max. Os resultados indicaram um aumento significativo no tempo de permanência no teste até a exaustão no grupo da quercetina ($P < 005$) quando comparado ao grupo do placebo ($P > 005$), indicando um aumento da resistência e performance dos atletas. Os autores concluíram essa possibilidade na mudança ocasionada nas mitocôndrias.

Takami et al. (2019) investigaram ação de vários alimentos contendo antioxidantes catequinas, astaxantina, glutathione e antocianina e o flavonoide quercetina (3 cebolas/40 mg de quercetina/100 g e 3 maçãs/5 mg de quercetina/100 g) em 20 homens jovens saudáveis

que foram divididos em grupo controle ($n = 10$) e um grupo antioxidante ($n = 10$). Todos os indivíduos participaram de uma sessão 30 min de ciclismo com 60% VO_{2max} , 3 dias por semana e consumiram diariamente os alimentos contendo a quercetina. O experimento durou 4 semanas. Os resultados indicaram um aumento significativo no volume de treinamento e VO_{2max} somente no grupo antioxidante. Os autores concluíram que com os antioxidantes da dieta proporcionaram o aumento da termogênese e uma maior contribuição para o aproveitamento dos substratos energéticos contidos nos alimentos o que contribuiu para o aumento da carga de trabalho o que foi comprovado pelo aumento do VO_{2max} .

Esse aumento do dispêndio energético pode ter gerado uma sinalização resultando em um aumento da razão intracelular de AMP/ATP, levando a uma ativação da AMPK, que por sua vez induz o PGC1 α como consequência a regulação e a expressão de diversos genes envolvidos na homeostase energética celular levando ao aumento da expressão de genes implicados na função respiratória e enzimas para beta-oxidação de ácidos graxos, ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa, ocasionando a biogênese.

In vitro Rayamajhi et al. (2013) neste ensaio a quercetina induziu a biogênese mitocondrial em células HepG2 através da expressão do PGC-1 α estimulando o DNA mitocondrial e as proteínas do complexo respiratória (COX IV).

Em animais Casuso et al. (2014) dividiram quatro grupos de ratos Wistar: quercetina-sedentário (Q-sedentário: $n = 9$); quercetina-exercitado (Q-exercitado: $n = 8$); não quercetina-sedentário (NQ-sedentário: $n = 8$); e não quercetina-exercitado (NQ-exercitado: $n = 8$). O protocolo de exercício foi realizado em uma esteira rolante 5 dias por semana durante 6 semanas. Os grupos quercetina ingeriram 25 mg/kg de quercetina diariamente por seis semanas por gavagem.

A sirtuina 1 (SIRT1), PGC-1 α , a enzima da citrato sintase (CS), catalase (CAT), e da superóxido dismutase (SOD) foram observados e avaliados. No grupo Q-sedentário, houve uma modulação da atividade enzimática antioxidante para CAT ($P < 0,001$) e SOD ($P < 0,01$) resultado não encontrado para o grupo Q-exercitado. Enquanto, o grupo Q-sedentário mostrou um aumento na atividade de CS ($P < 0,01$) ativando a transcrição de SIRT1 ($P < 0,001$) e PGC-1 α ($P = 0,03$), esses resultados não foram encontrados nos grupos exercitados. Em conclusão os autores observaram haver ação pró-oxidante da quercetina num estado de

sedentarismo. Enquanto, que no estado exercitado esse flavonoide compromete a biogênese mitocondrial.

Ratos C57BL/6 machos após receberem 12 semanas foram divididos em: grupo de controle (C) e exercício (E) recebendo oralmente 100 µl de propilenoglicol como veículo. Já os grupos quercetina (Q) e de exercício suplementado com quercetina (EQ) receberam oralmente a quercetina (10 mg/kg de peso corporal) dissolvida em 50% propilenoglicol durante cinco dias por semana por 8 semanas via gavagem 1 hora após o protocolo de exercício, que correspondia a realizar 60 minutos de exercício aeróbico (85% do VO₂ máx.) numa esteira rolante cinco dias por semana por 8 semanas.

O resultado demonstrou uma redução expressiva nas citocinas, expressou significativamente o Tfam mRNA, diminuiu consideravelmente os marcadores de lipogênese e aumentou enormemente os marcadores de lipólise no músculo esqueléticos dos ratos C57BL/6 machos (Kwon et al., 2014).

Ainda utilizando ratos C57BL/6 eles foram randomizados em quatro grupos: baixa dieta de gordura LF (n = 10), alta dieta com gordura HF (n = 10), alta dieta com gordura suplementada com 17 mg/kg de quercetina HF/ Q (n = 10) e dieta de gordura com extrato de cebola vermelha (RO) HF + RO (n = 10). A suplementação teve a duração de 9 semanas. O objetivo era verificar qual dieta traria melhor termogênese semelhante à produzida pelo exercício, com isso observando se as adaptações geradas pelas dietas nas mitocôndrias poderiam induzir a biogênese mitocondrial. O gasto calórico proporcionado pela atividade diária dos ratos foi medido por calorimetria indireta durante todo o experimento. Após 9 semanas a biopsia do músculo gastrocnêmico e quadríceps foram retirados.

Os resultados indicam que a quercetina e a suplementação com extrato de cebola vermelha (RO) reduziram a gordura gerada pela dita com alto teor de gordura enquanto, o dispêndio de energia foi maior apenas no grupo HF/Q. Embora, o grupo RO e o grupo LF tenham aumentado o número de mitocôndrias, apenas o grupo HF/Q expressou genes relacionados com a complexos IV e V da cadeia respiratória. Indicando que a quercetina teve uma maior participação no desacoplamento das enzimas NADH e FADH favorecendo a maior produção de ATP (Henagan et al., 2014).

Esse desacoplamento pode ter sido realizado com ajudar da expressão do PGC-1 α /NRF-1 e TFAM o que pode ter induzido a biogênese das mitocôndrias (Li et al., 2016). Os pesquisadores diante destes resultados concluíram que o grupo RO aumentou a termogênese através do dispêndio energético ocasionado pela atividade física diária, enquanto que os resultados semelhantes foram alcançados pelo grupo HF/Q estava relacionado com a ação dos genes que geram a biogênese mitocondrial (Henagan et al., 2015).

Elevando o argumento da implicação da quercetina na produção da termogênese adaptativa, o que elevaria uma maior captação de energia pela célula muscular aumentando então o dispêndio calórico (Chodari al., 2021). Isso possibilitaria o complexo AMPK/proteína quinase B elevar a produção de AMP como, resultado a sinaliza a via da AMPK/SIRT/PGC-1 α proporcionando a biogênese mitocondrial.

Entretanto, existem pesquisadores que não concordam com esses resultados e argumentam que a quercetina teria quase, ou nenhuma atuação sobre o metabolismo dos lipídios, pouco resultado sobre o condicionamento aeróbico com isso, não indução da biogênese mitocondrial (Craig et al., 2021).

CONCLUSÃO

A proposta desta revisão foi de levantar evidências dos eventos moleculares relevantes relacionados às adaptações mitocondriais que advém da indução do exercício na biogênese mitocondrial. Entretanto, a indução da biogênese mitocondrial não se limita ao estímulo metabólico do exercício, existe outras vias que são responsáveis que ativam certas kinases como a AMPK, p38 MAPK e Sirtuina 1, desta forma sinalizando a expressão do PGC-1 α o maestro da biogênese mitocondrial.

Foram achadas informações indicando que intensidades submáximas e exercícios de forma aeróbica intensificam a expressão do PGC-1 α . Juntamente com o exercício os miRNAs operam nas transcrições não codificadas no próprio genoma da mitocondrial e a epigenética atuando na metilação de vários genes sinalizadores da via da biogênese mitocondrial entre eles proteína quinase ativada por AMP (AMPK).

E importante observar também o papel das estratégias nutricionais utilizando o déficit de glicogênio, e os fotoquímicos, ou seja, atletas que ingerem pouco ou nenhum carboidrato melhoraram a capacidade oxidativa da fibra muscular e os compostos fenólicos como o flavonoide quercetina atuam na modificação da massa mitocondrial e sua função com isso

intensificam a expressão do PGC-1 α . Finalmente, ainda existem muitos aspectos da sinalização mitocondrial associados ao exercício que permanecem indefinidos. Portanto, pesquisas futuras possam estabelecer quais os mecanismos ou os biomarcadores seriam capazes de regular ou controlar essa sinalização para que ocorra a biogênese mitocondrial induzidas pelo treinamento, sejam estabelecidas em breve.

REFERENCIAS

Allan R, Morton JP, Close GL, Drust B, Gregson W, Sharples AP. (2020). PGC-1 α alternative promoter (Exon 1b) controls augmentation of total PGC-1 α gene expression in response to cold water immersion and low glycogen availability. *European Journal of Applied Physiology*, 120(11), 2487-2493.

Cameron RB, Beeson CC, Schnellmann RG. (2016). Development of therapeutics that induce mitochondrial biogenesis for the treatment of acute and chronic degenerative diseases. *Journal of medicinal chemistry*, 59(23), 10411-10434.

Carter HN, Chen CC, Hood DA. Mitochondria, muscle health, and exercise with advancing age. *Physiology*. 2015;30(3):208–23.

Chang JS, Fernand V, Zhang Y, Shin J, Jun HJ, Joshi Y, Gettys TW (2012) NT-PGC-1 α protein is sufficient to link beta3-adrenergic receptor activation to transcriptional and physiological components of adaptive thermogenesis. *J Biol Chem*

Chodari L, Dilsiz Aytemir M, Vahedi P, Alipour M, Vahed SZ, Khatibi SMH, Eftekhari A. (2021). Targeting Mitochondrial Biogenesis with Polyphenol Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.

Cochran AJ, Percival ME, Tricarico S, Little JP, Cermak N, Gillen JB, Tarnopolsky MA, Gibala M J. 2014. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. *Exp Physiol* 99: 782–791

Craig DM, Ashcroft SP, Belew MY, Stocks B, Currell K, Baar K, Philp A. (2015). Utilizing small nutrient compounds as enhancers of exercise-induced mitochondrial biogenesis. *Frontiers in physiology*, 6, 296

Edgett BA, Foster WS, Hankinson PB, Simpson CA, Little JP, Graham RB, Gurd BJ. (2013). Dissociation of increases in PGC-1 α and its regulators from exercise intensity and muscle activation following acute exercise. *PLoS ONE* 8: e71623.

Ferrara L, Joksimovic M, D'Angelo, S. (2021). Modulation of mitochondrial biogenesis: Action of physical activity and phytochemicals. *Journal of Physical Education and Sport*, 21(1), 425-433.

Granata C, Jamnick NA, Bishop DJ. (2018). Principles of exercise prescription, and how they influence exercise-induced changes of transcription factors and other regulators of mitochondrial biogenesis. *Sports Medicine*, 48(7), 1541-1559.

Granata C, Oliveira RS, Little JP, Bishop DJ. (2020). Forty high-intensity interval training sessions blunt exercise-induced changes in the nuclear protein content of PGC-1 α and p53 in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(2), E224-E236.

Gu D, Zou X, Ju G, Zhang G, Bao E, Zhu Y. (2016). Mesenchymal stromal cells derived extracellular vesicles ameliorate acute renal ischemia reperfusion injury by inhibition of mitochondrial fission through miR-30. *Stem cells international*, 2016.

Islam H, Hood DA, Gurd BJ. (2020). Looking beyond PGC-1 α : emerging regulators of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis and their activation by dietary compounds. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 45(1), 11-23.

Jamwal S, Blackburn JK, Elsworth JD. (2021). PPAR γ /PGC1 α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 219, 107705.

Jiang S, Teague AM, Tryggstad JB, Chernausek SD. (2017). Role of microRNA-130b in placental PGC-1 α /TFAM mitochondrial biogenesis pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 487(3), 607-612.

Joseph AM, Joannisse DR, Baillot RG, Hood DA. (2012). Mitochondrial dysregulation in the pathogenesis of diabetes: potential for mitochondrial biogenesis-mediated interventions. *Experimental diabetes research*, 2012.

Larson C, Opichka M, McGlynn ML, Collins CW, Slivka D. (2020). Exercise-and Cold-Induced Human PGC-1 α mRNA Isoform Specific Responses. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5740.

Lochmann TL, Thomas RR, Bennett Jr JP, Taylor SM. (2015). Epigenetic modifications of the PGC-1 α promoter during exercise induced expression in mice. *PLoS One*, 10(6), e0129647.

Mang ZA, Fennel ZJ, Realzola RA, Wells AD, McKenna Z, Droemer C, Amorim FT. (2021). Heat acclimation during low-intensity exercise increases and Hsp72, but not markers of mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation, in skeletal tissue. *Experimental Physiology*, 106(1), 290-301.

Perry CG, Hawley JA. (2018). Molecular basis of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: Historical advances, current knowledge, and future challenges. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a029686.

Popov DV, Bachinin AV, Lysenko EA, Miller TF, Vinogradova, O. L. (2014). Exercise-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α isoforms in skeletal muscle of endurance-trained males. *The Journal of Physiological Sciences*, 64(5), 317-323.

Popov DV, Lysenko EA, Kuzmin IV, Vinogradova OL, Grigoriev, A. I. (2015). Regulation of PGC-1 α isoform expression in skeletal muscles. *Acta Naturae (англоязычная версия)*, 7(1 (24)).

Psilander N, Frank P, Flockhart M, Sahlin K. (2013). Exercise with low glycogen increases PGC-1 α gene expression in human skeletal muscle. *European journal of applied physiology*, 113(4), 951-963.

Rayamajhi N, Kim SK, Go H, Joe Y, Callaway Z, Kang JG, Chung HT. (2013). Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of HO-1 in HepG2 cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

Ruas JL, White JP, Rao RR, Kleiner S, Brannan KT, Harrison BC, Greene NP, Wu J, Estall JL, Irving BA, Lanza IR, Rasbach KA, Okutsu M, Nair KS, Yan Z, Leinwand LA, Spiegelman BM (2012) A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell* 151:1319–133

Schlagowski AL, Singh F, Charles AL, Gali Ramamoorthy T, Favret F, Piquard F, Zoll J. (2014). Mitochondrial uncoupling reduces exercise capacity despite several skeletal muscle metabolic adaptations. *Journal of Applied Physiology*, 116(4), 364-375.

Serpiello FR, McKenna MJ, Bishop DJ, Aughey RJ, Caldow MK, Cameron-Smith D, Stepto NK. (2012). Repeated sprints alter signaling related to mitochondrial biogenesis in humans. *Med Sci Sports Exerc*, 44(5), 827-834.

Sharafi Dehrhm F, Soori R, Rastegar MM M, Sadegh A. (2017). The effect of high intensity interval training on muscular biomarkers of mitochondrial

Shen T, Liu Y, Schneider MF (2012) Localization and regulation of the N terminal splice variant of PGC-1alpha in adult skeletal muscle fibers. *J Biomed Biotechnol* 2012:989263

Thom R, Rowe GC, Jang C, Safdar A, Arany Z (2014) Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis in muscle by truncated peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC)-1alpha. *J Biol Chem*

Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, Hood DA. (2015). Role of PGC-1 α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 308(9), C710-C719.

Ydfors M, Fischer H, Mascher H, Blomstrand E, Norrbom J, Gustafsson T. (2013). The truncated splice variants, NT-PGC-1 α and PGC-1 α 4, increase with both endurance and resistance exercise in human skeletal muscle. *Physiological reports*, 1(6), e00140.

Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ (2014). Espécies mitocondriais reativas de oxigênio (ROS) e liberação de ROS induzida por ROS. *Physiological reviews*, 94 (3), 909-950.