



Artigo revisão

MECANISMOS MOLECULARES SINALIZADORES DA ADAPTAÇÃO AO TREINAMENTO FÍSICO

MOLECULAR SIGNALING OF TRAINING-INDUCED ADAPTATIONS

Resumo:

Cláudio César Zoppi
Laboratório de Fisiologia do Exercício
Faculdade Social da Bahia (FSBA), Salvador
E-mail: czoppi@fsba.edu.br

O treinamento físico é conhecido por induzir uma série de adaptações específicas ao estímulo aplicado. As alterações fisiológicas e bioquímicas a que o organismo se submete em resposta ao estímulo crônico do treinamento, já estão demonstradas na literatura específica e, portanto, são bem conhecidas. Por outro lado, informações a respeito da sinalização intracelular que leva a tais adaptações são escassas, bem como as vias intracelulares que desencadeiam esses sinais. Neste artigo, através da revisão da literatura, procuramos mostrar como os treinamentos de hipertrofia e endurance adotam diferentes formas de sinalização e, por esse fato, induzem adaptações diferenciadas, específicas aos seus estímulos.

Palavras-chave: Fator de crescimento, síntese protéica, hipertrofia, endurance.

Abstract

Training is known to induce several adaptations. Physiological and biochemical changes induced by exercise training are already demonstrated in specific literature and therefore already well known. On the other hand, scanty data concerning intracellular signaling molecules and pathways, as well, are available. Here, we provided a recent literature review, about the differences in the models adopted by endurance and resistance training to induce their own specific skeletal muscle adaptations.

Keywords: Growth factor, protein synthesis, hypertrophy, endurance, weight training

Introdução:

O treinamento físico é conhecido por induzir uma série de adaptações bioquímicas e fisiológicas, as quais são creditadas a melhora do rendimento esportivo¹.

Sabe-se que tais respostas adaptativas são específicas ao estímulo aplicado e, portanto, de alguma forma decodificada intracelularmente. Os mecanismos celulares responsáveis por essa sinalização ainda são pouco

compreendidos e, nos últimos anos, começaram a receber maior atenção de pesquisadores.

Em revisão apresentada sobre o assunto, há pouco mais de uma década, Booth e Thomason² apenas hipotetizavam algumas moléculas, tais como AMP_c, ATP, ADP e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) como possíveis sinalizadores intracelulares do processo adaptativo. Desde então, avanços significativos foram feitos nessa área.

Normalmente, o processo adaptativo e a conseqüente melhora do rendimento esportivo se dão alterando o *turnover* protéico¹.

Essa alteração pode se dar basicamente de duas formas. A primeira é aumentando a síntese proteica, conseqüentemente aumentando a concentração das proteínas específicas. A segunda é aumentando o tempo de meia vida das proteínas intracelulares ou, ainda, utilizando as duas estratégias simultaneamente, que é o que parece acontecer em nosso organismo.

O desenvolvimento da biologia molecular teve enorme importância ao trazer novas metodologias que permitiram esse tipo de estudo. Embora essa área ainda apresente mais perguntas que respostas, grandes avanços foram feitos no sentido de desvendar como as fibras musculares traduzem o sinal mecânico do exercício em um sinal químico intracelular.

Regulação da síntese protéica: O papel do exercício físico.

Todas as células, com exceção aos eritrócitos, possuem o mesmo material genético, isto é, cerca de 100.000 genes dos quais apenas uma fração em cada célula está ativada. A maioria dos genes normalmente está suprimida e sua ativação depende de uma série de fatores tanto endógenos (hormônios e fatores de crescimento) quanto exógenos (influência do meio ambiente)³.

O processo de síntese protéica envolve a ativação dos genes específicos, sua transcrição e tradução. O treinamento físico, por sua vez, modula esses processos de forma específica ao tipo de estímulo empregado, atuando, ao que parece, em todas as fases da síntese protéica, conforme demonstram os estudos detalhados a seguir.

Nesse sentido, observações recentes mostram que apenas o aumento da transcrição proveniente da ativação gênica não garante aumento na concentração da proteína por ele codificada. Tais dados sugerem que exista mais de um local de regulação da expressão gênica e que adotar somente a quantidade de mRNA como marcador pode levar a interpretações enganosas⁴.

De fato, estudos demonstram que a regulação da expressão de novas proteínas se dá principalmente no nível da tradução e não da transcrição do gene em questão^{3,5,6}.

Por outro lado, a fase mais abordada pelos estudos nesta área é a transcrição, através da quantificação do mRNA. Booth e Baldwin⁷, por exemplo, quantificaram o aumento de uma série de mRNA de proteínas musculares tais como, Citocromo C oxidase, Hexoquinase, GLUT 4, dentre outras, induzido pelo exercício físico.

Tendo em vista o panorama atual da área, tem-se como objetivo neste ensaio: 1) organizar os dados atuais da literatura acerca do efeito de diferentes tipos de exercício sobre os diversos fatores que estimulam a ativação e

transcrição gênica; 2) apontar para a necessidade de novos estudos em torno dos fatores regulatórios da tradução, apontados como o principal local de regulação da expressão de novas proteínas.

Regulação da expressão gênica e síntese de proteínas contráteis em resposta ao treinamento resistido:

Grande parte dos estudos nesta área vem focando principalmente a indução da hipertrofia muscular em decorrência do aumento na expressão de proteínas contráteis.

Nesse sentido, foi demonstrado que os principais estímulos para induzir-se tal adaptação são; o alongamento e a sobrecarga, e ainda outra metodologia que parece ser muito eficaz, embora involuntária, é a estimulação elétrica^{3,8}.

Recentemente Yang et al⁹ demonstraram uma das prováveis ligações entre o estresse mecânico da sobrecarga imposta aos músculos e a regulação da expressão do gene que codifica as moléculas de miosina. Os autores mostraram que tal regulação é feita pelo fator de crescimento mecânico (MGF). Esse fator de crescimento possui muita similaridade com o IGF-1 e está presente apenas em células musculares que foram sujeitas a tensão. Outros dados que comprovam a ação regulatória do MGF é que animais distróficos apresentam baixas concentrações desse fator, mesmo depois de submetido à sobrecarga⁹. Acredita-se, portanto, que a alteração estrutural, desencadeada pelo estresse deste tipo de estímulo na distrofina, proteína localizada na membrana sarcolemal, parece estar associada à expressão desse fator e, assim, desencadear o processo adaptativo, no caso, a síntese de mais moléculas de miosina¹⁰.

No entanto, a regulação gênica da expressão de proteínas contráteis parece sofrer regulação de outros fatores além do MGF. Carson et al¹¹ demonstraram que o elemento de resposta sérico 1 (SER 1) em conjunto com o fator de resposta sérico (SRF) são fundamentais na ativação da transcrição do gene α -actina. Tanto SER 1 quanto SRF se encontram aumentados em músculos submetidos a treinamento de hipertrofia^{11,12}. Além dos fatores citados anteriormente, outros parecem ser determinantes no processo de sinalização da expressão de proteínas contráteis. Dentre eles, o IGF I parece estar associado ao processo de ativação gênica, sinalizando aumento da transcrição de proteínas contráteis¹³. A ativação do AKT, outro fator estimulante da expressão gênica, também demonstrou ser suficiente para induzir hipertrofia¹⁴. Dunn et al¹⁵ mostraram também o papel crucial da calcineurina, fosfatase dependente da calmodulina, no controle da hipertrofia muscular. Essa enzima atua na defosforilação do fator nuclear de células T (NFAT) ativas, que na ausência de grupamentos fosfatos ligados à sua estrutura, agem na ativação de vários genes envolvidos na síntese de proteínas contráteis.

Além disso, uma classe de inibidores também atua na sinalização da hipertrofia muscular. A miostatina parece ser a principal substância inibitória da síntese de proteínas contráteis^{16,17}, inibindo a ativação dos genes específicos das proteínas contráteis. A inibição da síntese de miostatina, portanto, favorece a hipertrofia muscular. Mais recentemente, uma outra forma de inibição da

síntese de proteínas contráteis foi relatada inativando a enzima glicogênio sintase quinase-3 β ¹⁸.

Ao contrário do observado anteriormente com relação à regulação da ativação e transcrição gênica, os dados acerca da regulação da tradução não são igualmente fartos. Sabe-se que diferentes regimes de treinamento (endurance e resistido) utilizam diferentes formas de regulação. Por exemplo, o treinamento resistido induz fosforilação da enzima p70^{s6k}, enzima ribossômica que atua na tradução de novas proteínas, enquanto o treinamento de endurance não induz essa modulação covalente¹⁴ e, portanto, deve recrutar outro mecanismo de regulação da tradução do mRNA.

A p70^{s6k} especificamente, na forma fosforilada acelera a tradução dos mRNA de proteínas contráteis, aumentando, assim, a síntese dessas proteínas, induzindo a hipertrofia muscular¹⁹.

Regulação da expressão gênica e síntese de proteínas em resposta ao treinamento de endurance:

De forma diferenciada ao observado no treinamento resistido, o treinamento de endurance induz aumento do mRNA de várias proteínas mitocondriais²⁰. A sinalização para as adaptações desse tipo de exercício parece ter seu início na ativação da AMP quinase (AMPK)²¹. Embora a ativação da AMPK ainda seja motivo de controvérsia na literatura, sua ativação inicia uma cascata de eventos, que implica aumento de vários fatores de transcrição, como, por exemplo, o NRF-1²³. Esse fator se liga aos promotores gênicos ALA sintase e mTFA, resultando, em última instância, na síntese de proteínas mitocondriais²², dentre elas, enzimas mitocondriais que atuam na fosforilação oxidativa²³. Além disso, os dados apresentados por Wu et al²⁴, mostram que a concentração de cálcio sarcoplasmático, também controla a expressão da Citocromo c oxidase através da regulação da quinase dependente de calmodulina, a qual provavelmente ativa fatores de transcrição gênicos dessa proteína.

A cascata de eventos desencadeada pela AMPK parece ser responsável também pelo aumento da expressão de GLUT4, transportador de glicose muscular, provavelmente em decorrência do aumento dos fatores de transcrição MEF2A e MEF2D²⁵, os quais se encontram aumentados em decorrência do treinamento de endurance²⁶.

Por outro lado, nenhum trabalho foi encontrado mostrando qual seria o mecanismo de regulação da tradução de novas proteínas estimuladas por esse tipo de treinamento.

Além dos fatores de regulação da expressão gênica, descritos anteriormente, dados recentes da literatura ainda apontam uma outra forma de regulação e outros fatores regulatórios da síntese proteica, que são o estado redox intracelular e os radicais livres respectivamente.

Regulação redox da expressão gênica e da contração muscular: O papel das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs).

Assim com a transferência de íons H^+ entre espécies químicas é definida como o pH de uma solução aquosa, as transferências de elétrons entre as espécies químicas determinam o estado redox (oxidação e redução) de uma solução aquosa.

Oxidação e redução acontecem sempre simultaneamente. Essa é uma lei básica da química. Pelo fato das leis da química também se aplicarem à biologia, oxidação e redução de moléculas biológicas também ocorrem ao mesmo tempo. Tais reações são conhecidas como reações de óxido-redução²⁷.

Estudos desenvolvidos nos últimos anos deram novo enfoque ao papel das EROs às estruturas biológicas. Há poucos anos, acreditava-se que, pela sua característica oxidante, capazes de alterar o estado redox intracelular, tais espécies eram responsáveis apenas pelo desencadeamento de danos oxidativos às biomoléculas.

Estudos mais recentes demonstram que baixas concentrações de EROs podem regular uma série de mecanismos moleculares ligados a processos intracelulares extremamente importantes, tais como resposta imune, proliferação celular, adesão celular, metabolismo, envelhecimento e morte celular²⁷.

Atualmente, existem evidências suficientes que comprovam o papel regulatório da expressão gênica exercida pelas EROs e que as concentrações para tanto, são bem abaixo do necessário para que danos oxidativos ocorram²⁸. Portanto grande parte do enfoque dos estudos atuais da área têm sido no sentido de desvendar os sensores redoxes intracelulares²⁹.

A forma pela qual as EROs desempenham o papel de reguladores, parece estar ligada a oxidação do grupamento tiol de resíduos de cisteína de quinases e fosfatases, que controlam os processos que levam à expressão gênica^{30,31}.

Vários mecanismos regulados pelo estado redox vêm sendo descritos pela literatura, dentre eles podemos citar a regulação dos fatores de transcrição nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) e o fator *heat shock 1* (HSF 1)³⁰.

O NF- $\kappa\beta$ é um complexo protéico que ativa a transcrição de múltiplos genes em resposta a uma variedade de estímulos e foi o primeiro fator de transcrição a demonstrar sua regulação redox. Os genes ativados pelo NF- $\kappa\beta$ parecem codificar proteínas responsáveis pela defesa do organismo a patologias, desenvolvendo papel chave no mecanismo imunológico³¹. O NF- $\kappa\beta$ é responsável também pela expressão de genes que codificam proteínas musculares específicas, tais como as miosinas e GLUT 4³² e, portanto, tais proteínas estão sujeitas também a regulação redox de sua expressão.

Outro fator de transcrição regulado pelo estado redox intracelular é o ativador protéico 1 (AP-1). O AP-1 é um dímero expresso por dois genes, *jun* e *fos*. Além disso, sua ligação ao DNA também é controlada pelo estado redox³³. Uma das proteínas que possuem sua expressão controlada pelo AP-1 é uma das subunidades da enzima Glutathione S-transferase³¹.

A expressão de algumas proteínas mitocondriais também são reguladas pelo estado redox, a partir do estado redox do fator de transcrição *GA-binding*

protein (GA-BP). O GA-BP controla a expressão de genes nucleares que incluem os que codificam subunidades da citocromo C oxidase, bem como o fator de transcrição mitocondrial 1 (mtF1)³⁴.

Além da regulação da expressão gênica, que normalmente acontece em resposta a um estímulo crônico de treinamento, a regulação da contração muscular é feita em resposta à alteração aguda dentro das fibras musculares como também sofre alguns efeitos do estado redox.

Em recente trabalho, Reid³⁵ mostra que os níveis de estado redox intracelulares controlam os níveis de força muscular e que a contração ótima se dá quando existe uma razão adequada entre oxidantes e antioxidantes. Essa razão não é encontrada no estado de repouso e tão pouco numa situação onde a produção de agentes oxidantes ou especificamente de EROs se torna demasiadamente abundante, mas sim numa faixa intermediária entre o repouso e a situação de estresse oxidativo.

Embora ainda não se saiba exatamente o mecanismo pelo qual a contração muscular é regulada pelo estado redox, aparentemente existem três alvos intracelulares que possam responder à regulação pelas EROs.

A primeira hipótese que se aventa, diz respeito ao metabolismo do cálcio. Já se sabe que algumas proteínas do retículo sarcoplasmático são sensíveis à modulação redox, dentre essas proteínas especula-se que o canal de liberação sensível a rianodina seria um possível ponto de regulação e que vem recebendo a atenção de vários estudos^{36,37,38}. Aparentemente, as EROs ou outros oxidantes aumentariam a liberação de cálcio para o sarcoplasma, gerando maior número de pontes cruzadas e, conseqüentemente, maior tensão desenvolvida.

Outro alvo em potencial é a ATPase-Ca⁺² dependente, que possui grupamentos sulfidríla em seu sítio ativo que podem alterar a atividade dessa enzima, de acordo com seu estado redox, regulando, assim, a retirada do cálcio citossólico^{39,40}.

E, finalmente, as proteínas contráteis poderiam ser os alvos dessa regulação, tendo em vista a susceptibilidade dos miofilamentos à modulação redox⁴¹. Dentre as principais proteínas contráteis, especula-se que a miosina e a troponina apresentam maior sensibilidade a essa regulação, por apresentarem grande quantidade de grupamentos tiólicos^{42,43}. A actina e a tropomiosina parecem ser muito menos susceptíveis a esse tipo de regulação⁴⁴. A sensibilidade da miosina de cadeia leve a modulação redox foi muito pouco estudada³⁵. Dessa forma, regulando a contração muscular, as EROs poderiam ser controladoras indiretas da expressão dos demais fatores de ativação da transcrição gênica, sintetizados em resposta ao exercício físico.

Concluindo, os estudos acerca do assunto têm se preocupado em demonstrar uma relação de causa e efeito entre o aumento dos fatores de ativação e transcrição gênica com a quantidade de mRNA, sem, no entanto, ater-se aos mecanismos que possam levar ao aumento efetivo da transcrição. Com relação à regulação do processo de tradução, os dados ainda são escassos e mais estudos se fazem necessários a fim de elucidar o controle desse mecanismo do processo de síntese protéica.

Agradecimentos:

O autor gostaria de agradecer à FAPESP (processo número 98/15922-9) pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas:

1. Noakes, T.D. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10(3):123-45.
2. Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev* 1991; 71(2):541-585.
3. Goldspink, G. Selective gene expression during adaptation of muscle in response to different physiological demands. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1998; 120(1):5-15
4. Booth FW, Tseng BS, Fluck M, Carson JA. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. *Acta Physiol Scand* 1998; 162(3):343-350.
5. Booth FW, Kirby CR. Changes in skeletal muscle gene expression consequent to altered weight bearing. *Am J Physiol* 1992; 262(3 Pt 2):R329-32.
6. Goldspink G, Scutt A, Loughna PT, Wells DJ, Jaenicke T, Gerlach GF. Gene expression in skeletal muscle in response to stretch and force generation. *Am J Physiol* 1992; 262(3 Pt 2):R356-63.
7. Booth FW, Baldwin K. *Muscle plasticity: Energy demand/supply processes*. New York: University Press; 1996.
8. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol* 2002; 543(Pt 2):399-411.
9. Yang SY, Alnaqeeb M, Simpson H, Goldspink G. Molecular cloning, regulation and mRNA processing of an insulin-like growth factor I which is expressed in skeletal muscle induced to undergo rapid growth. *Journal Muscle Research Cell Motility* 2002; (17): 487-497.
10. Goldspink, G. Local growth regulation is associated with an isoform of IGF-I that is expressed in normal muscles but not in dystrophic mdx or

dydy mouse muscles when subjected to stretch. *Journal Physiology* 1996; 495P-162P.

11. Carson JA, Yan Z, Booth FW, Coleman ME, Schwartz RJ, Stump CS. Regulation of skeletal alpha-actin promoter in young chickens during hypertrophy caused by stretch overload. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1):C918-24.
12. Fluck M, Carson JA, Schwartz RJ, Booth FW. SRF protein is upregulated during stretch-induced hypertrophy of rooster ALD muscle. *J Appl Physiol* 1999; 86(6):1793-9.
13. McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B, Goldspink G. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol.* 1999;516 (Pt 2):583-92.
14. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 2001; 3(11):1014-9.
15. Dunn SE, Chin ER, Michel RN. Matching of calcineurin activity to upstream effectors is critical for skeletal muscle fiber growth. *J Cell Biol* 2000; 151(3):663-72.
16. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387(6628):83-90
17. Sharma M, Langley B, Bass J, Kambadur R. Myostatin in muscle growth and repair *Exerc Sport Sci Rev* 2001; 29(4):155-8.
18. Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossman R, Nunez L, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol* 2001; 3(11):1009-13.
19. Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol* 1999; 276(1Pt 1):C120-127.
20. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neufer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(4):E806-14.

21. Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol* 1996; 270(2 Pt 1):E299-304.
22. Hood, D.A. Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Journal Applied Physiology* 2001; 90(3):1137-1157.
23. Zheng D, MacLean PS, Pohnert SC, Knight JB, Olson AL, Winder WW, Dohm GL. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. *J Appl Physiol*. 2001; 91(3):1073-83.
24. Wu H, Kanatous SB, Thurmond FA, Gallardo T, Isotani E, Bassel-Duby R, Williams RS. Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK. *Science* 2002; 296(5566):349-52.
25. Mora S, Pessin JE. The MEF2A isoform is required for striated muscle-specific expression of the insulin-responsive GLUT4 glucose transporter. *J Biol Chem* 2000; 275(21):16323-8.
26. MacLean PS, Zheng D, Jones JP, Olson AL, Dohm GL. Exercise-induced transcription of the muscle glucose transporter (GLUT 4) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292(2):409-14.
27. Sen CK. Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: introduction. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(3):368-70.
28. Hancock, J.T. Superoxide, hydrogen peroxide and nitric oxide as signaling molecules: their production and role in disease. *British Journal Biomedical Science* 2001; 54:38-46.
29. Sen, C.K. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol* 1998;55(11):1747-58.
30. Jackson M.J. Free radicals in skin and muscle: damaging agents or signals for adaptation? *Proceedings Nutritional Society* 1999; 58(3):673-676.
31. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press; 1999.
32. Kaliman P, Canicio J, Testar X, Palacin M, Zorzano A. Insulin-like growth factor-II, phosphatidylinositol 3-kinase, nuclear factor-kappaB and inducible nitric-oxide synthase define a common myogenic signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274(25):17437-44.

33. Clive DR, Greene JJ. Cooperation of protein disulfide isomerase and redox environment in the regulation of NF-kappaB and AP1 binding to DNA. *Cell Biochem Funct* 1996; 14(1):49-55.
34. Martin ME, Chinenov Y, Yu M, Schmidt TK, Yang XY. Redox regulation of GA-binding protein-alpha DNA binding activity. *J Biol Chem* 1996;271(41):25617-23.
35. Reid, M.B. Redox modulation of skeletal muscle contraction: What we know and what we don't. *J Appl Physiol* 2001;90(2):724-31
36. Anzai K, Ogawa K, Ozawa T, Yamamoto H. Oxidative modification of ion channel activity of ryanodine receptor. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2(1):35-40.
37. Dulhunty A, Haarmann C, Green D, Hart J. How many cysteine residues regulate ryanodine receptor channel activity? *Antioxid Redox Signal* 2000; 2(1):27-34.
38. Hamilton SL, Reid MB. RyR1 modulation by oxidation and calmodulin. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2(1):41-5.
39. Daiho T, Kanazawa T. Reduction of disulfide bonds in sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase by dithiothreitol causes inhibition of phosphoenzyme isomerization in catalytic cycle. This reduction requires binding of both purine nucleotide and Ca²⁺ to enzyme. *J Biol Chem* 1994; 269(15):11060-4.
40. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase function by direct attack on the ATP binding site. *Circ Res.* 1997 Jan;80(1):76-81
41. Haycock JW, Jones P, Harris JB, Mantle D. Differential susceptibility of human skeletal muscle proteins to free radical induced oxidative damage: a histochemical, immunocytochemical and electron microscopical study in vitro. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92(4):331-40.
42. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59(3):527-605.
43. Crowder MS, Cooke R The effect of myosin sulphhydryl modification on the mechanics of fibre contraction. *J Muscle Res Cell Motil* 1984; 5(2):131-46.
44. Liu DF, Wang D, Stracher A. The accessibility of the thiol groups on G- and F-actin of rabbit muscle. *Biochem J* 1990; 266(2):453-9.

Endereço para correspondência

Faculdade Social da Bahia
Av. Oceânica, n. 2717
40170-010 - Salvador, BA

Recebido em 06/07/2005

Aprovado em 08/08/2005