
REVISÃO

Mecanismos moleculares antioxidantes modulados pelo exercício físico

Molecular mechanisms of antioxidants modulated by exercise

Camila Baumer Tromm, Luciano Acordi da Silva, D.Sc., Ricardo Aurino de Pinho, D.Sc.

Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma/SC

Resumo

A geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) é um fenômeno biológico que ocorre durante a vida celular. Estes compostos podem ativar vias de sinalização envolvidas na regulação do crescimento, proliferação, diferenciação e apoptose. A presença contínua de pequenos estímulos induzidos pelo exercício provoca elevações mínimas nas concentrações de espécies reativas de oxigênio, as quais são hábeis para induzir a expressão de enzimas antioxidantes e outros mecanismos de defesa. O NFκB e MAPK são duas grandes vias de sinalização que podem ser ativadas em resposta às EROs induzidas pelo exercício, tanto agudo quanto crônico (treinamento). Embora o papel destes compostos sobre a ativação de enzimas antioxidantes venha sendo investigado, os mecanismos intrínsecos da adaptação antioxidante permanecem obscuros.

Palavras-chave: treinamento físico, transdução de sinal, defesa antioxidante.

Abstract

The generation of reactive oxygen species is a biological phenomenon which occurs during cell life. These compounds can activate signaling pathways involved in regulating growth, proliferation, differentiation and apoptosis. The continued presence of a small stimuli induced by exercise, causes minimal elevations in concentrations of reactive oxygen species, which are able to induce expression of antioxidant enzymes and other defense mechanisms. The NFκB and MAPK are two major signaling pathways that can be activated in response to reactive oxygen species induced by exercise, both acute and chronic (training). Although the role of these compounds on the activation of antioxidant enzymes has been investigated, the intrinsic mechanisms of antioxidant adaptation remain unclear.

Key-words: physical training, signal transduction, antioxidant defense.

Recebido em 29 de março de 2012; aceito em 11 de junho de 2012.

Endereço para correspondência: Camila Baumer Tromm, Av. Universitária, 1105, 88806-000 Criciúma SC, Tel: (48) 3431-2773, E-mail: milatromm@hotmail.com

Introdução

A geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) é um fenômeno biológico que ocorre durante a vida celular. Durante as últimas duas décadas, muita atenção tem sido dada aos efeitos prejudiciais de EROs, como estresse oxidativo que consequentemente pode provocar envelhecimento e diversas patogêneses. No entanto, mais recentemente surgiram evidências de que EROs não são apenas agentes prejudiciais para a estrutura e função celular mas são moléculas de sinalização que regulam o crescimento, proliferação, diferenciação e apoptose celular [1,2]. Algumas proteínas antioxidantes podem ser rapidamente ativadas durante o estresse oxidativo induzido por uma única sessão de exercício físico [3], enquanto que outras proteínas são ativadas mais lentamente após o treinamento físico [4].

Existem evidências de que a presença contínua de pequenos estímulos, que provocam elevações mínimas nas concentrações de EROs são hábeis para induzir a expressão de enzimas antioxidantes e outros mecanismos de defesa. A base deste fenômeno pode ser explicada pelo conceito de hormese, a adaptação ao exercício ocorre por meio de estímulos que expõem a célula a baixas doses de oxidantes, mas sendo inibida por altas doses do mesmo [2,5]. Neste contexto, EROs podem ser benéficos, atuando como sinalizadores para aumentar as defesas antioxidante do organismo [2].

A resposta adaptativa obtida com o treinamento físico resulta dos efeitos cumulativos de sessões repetidas de exercício, onde a célula é exposta a baixos níveis de EROs durante cada sessão de exercício [5]. Isto torna a célula mais resistente ao estresse oxidativo, por pelo menos três mecanismos: 1) aumento da expressão [6] e atividade [7] de enzimas antioxidantes; 2) redução na produção de oxidantes [8]; 3) Controle do fluxo de elétrons mitocondrial [9]. Embora o papel de EROs sobre a ativação de enzimas antioxidantes vem sendo investigado, os mecanismos intrínsecos da adaptação antioxidante permanecem obscuros.

Geração de EROs

Os mecanismos de geração de EROs durante o exercício físico ocorrem em diversos compartimentos celulares, tais como, mitocôndrias, membranas e citoplasma.

Na mitocôndria, uma das formas de produção de EROs durante o exercício é devido a um escape de elétrons na cadeia de transporte de elétrons (CTE). O escape de elétrons entre o complexo I e ubisemiquinona e entre ubisemiquinona e o complexo III parecem ser os responsáveis pela maior parte dos superóxidos gerados [10]. Estudos *in vitro* mostram que a CTE gera superóxido a partir da redução univalente do O_2 . Este único elétron vem da redução da ubiquinona que em vez de aceitar outro elétron e um próton para formar ubiquinol, pode doar o seu elétron desemparelhado para o O_2 , formando superóxido. Salo *et al.* [11] demonstraram que

a estabilidade da família ubiquinona diminui com o aumento da temperatura, e a transferência de elétrons ao longo da CTE diminui enquanto a transferência eletrônica direta ao oxigênio (a reação “vazamento”) aumenta, gerando mais superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Estima-se que de 2-4% do oxigênio consumido por seres humanos seja reduzido a $O_2^{\cdot-}$ por mitocôndrias.

No citoplasma, a produção de EROs durante o exercício exaustivo pode ser causada pela ativação da enzima xantina oxidase. O exercício intenso pode causar isquemia fazendo com que o ATP seja convertido em ADP, AMP, inosina e hipoxantina. Sob tais condições a enzima xantina desidrogenase intracelular (XDH) é convertida em xantina oxidase (XO), que utiliza o O_2 como acceptor de elétrons, gerando diretamente $O_2^{\cdot-}$ e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Quando o oxigênio é reperfundido uma explosão de $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 ocorre. Tem sido argumentado que a XO pode desempenhar um papel mais importante na produção de radicais livres do que a CTE durante exercícios exaustivos [12]. No entanto é mais provável que ambos contribuam, dependendo do tipo, intensidade e duração do exercício.

Nas membranas plasmáticas a produção de EROs, especialmente em casos de exercícios excêntricos, é resultado da migração de neutrófilos e outras células fagocíticas do organismo como parte de uma resposta imune à lesão tecidual [13]. Macrófagos e neutrófilos ativam a enzima NADPH oxidase que em sua reação oxida NADPH a NADP, utilizando neste processo o oxigênio como acceptor de elétrons, formando consequentemente $O_2^{\cdot-}$. Este superóxido em contato com óxido nítrico pode formar peroxinitrito. Ou então pode sofrer ação da SOD e ser dismutado a H_2O_2 . O H_2O_2 pode ser convertido em HOCl, que em contato com Ferro ou outro H_2O_2 pode gerar o radical hidroxila. No entanto, o papel da resposta inflamatória e o dos neutrófilos ainda permanecem mal caracterizados.

O desequilíbrio entre os mecanismos de produção e de neutralização das EROs, a favor da produção, denomina-se estresse oxidativo. Este fenômeno natural é resultado de uma incapacidade dos sistemas antioxidantes em combater a produção adicional de EROs [10].

Sistema de defesa antioxidante

O sistema de defesa antioxidante é constituído por proteínas enzimáticas como a Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPX) e Tioeredoxina Redutase (TRX) (responsável pela manutenção dos grupos tiol das proteínas); e por antioxidantes não enzimáticos, como o ascorbato (doador de elétrons), urato (sequestrador do radical hidroxila e peroxila) glutathione reduzida (doador de elétrons e precursora da GPX), tocoferol (doador de elétrons), flavonoides e carotenoides (supressores do oxigênio singlet) [14].

Mecanicamente a SOD dismuta o $O_2^{\cdot-}$ a H_2O_2 , sendo que a CAT e GPX catalisam a degradação subsequente do H_2O_2 a H_2O . No músculo esquelético, 15 – 35% da atividade da SOD encontra-se nas mitocôndrias e o restante no citosol

[15]. Já as concentrações da CAT são mais elevadas nos peroxissomas do que nas mitocôndrias [16]. A GPX tem aproximadamente 45% de atividade no citosol e o restante na mitocôndria [15], e parece demonstrar maior afinidade com o H_2O_2 em altas concentrações [17].

Estudos reportaram que uma única sessão de corrida (70 min) é capaz de aumentar a atividade das enzimas antioxidantes no músculo esquelético de ratos [18], e também após uma sessão de natação [19]. Contudo o treinamento físico tem também demonstrado aumento na atividade destas enzimas em ratos após corrida aeróbia [20] e treinamento resistido [21].

Sinalização da biogênese mitocondrial

EROs podem ativar vias de sinalização envolvidas na biogênese mitocondrial. EROs têm demonstrado induzir a ramificação e alongamento do mtDNA (DNA mitocondrial). O aumento no mtDNA foi acompanhado por uma indução na massa mitocondrial. Esta resposta parece ser mediada por PGC-1 α (coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma) e NRF-1 (fator nuclear respiratório 1), pois a expressão de ambos aumenta após tratamento com LPS (lipopolissacarídeos) [22]. Recentemente um estudo demonstrou que EROs podem induzir o aumento da atividade e expressão de PGC-1 α através de vias tanto de MAPK-dependente como MAPK-independente (Proteína Quinase Mitogênica Ativada) [23]. Estes dados demonstram que EROs são agentes envolvidos no aumento da biogênese mitocondrial. A ativação da MAPK aumenta o mRNA (RNA mensageiro) de PGC-1 α . Este fato é provavelmente mediado por uma ativação transcricional, haja vista que a ativação da MAPK leva a melhor atividade de PGC-1 α [24]. A regulação de PGC-1 α , sua transcrição e tradução, é acompanhada pelo aumento na atividade do DNA de NRF-1. Adicionalmente, a ativação farmacológica crônica do MAPK resultou em aumentos das enzimas mitocondriais como citocromo c, citrato sintase, e malato desidrogenase no músculo esquelético [25]. Assim, a ativação da MAPK parece ser outro importante regulador da biogênese mitocondrial em condições de alta demanda energética nas células musculares.

Fatores de transcrição antioxidantes

Fatores de transcrição são proteínas adicionais exigidas pela RNA polimerase para iniciar a transcrição e são responsáveis pela regulação da expressão gênica. Um fator de transcrição (chamado de fator de sequência específica de ligação ao DNA) é uma proteína que se liga a sequências específicas de DNA, assim, controla o fluxo (ou transcrição) da informação genética do DNA para o mRNA. O mRNA carrega informações do DNA aos ribossomos, onde serve como molde para a síntese de proteínas (são intermediários no fluxo da informação genética) e são transcritos pela RNA polimerase

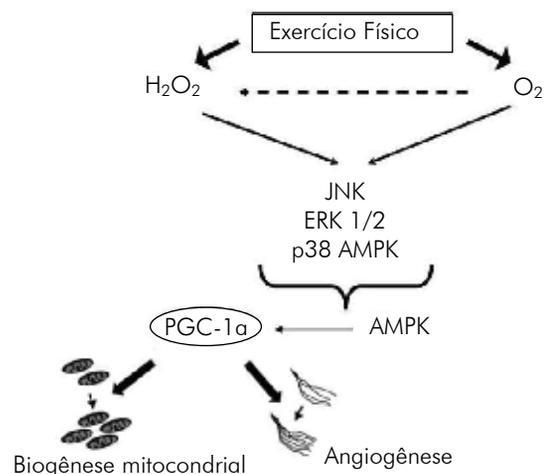
[26]. As moléculas de RNA são sintetizadas a partir de moldes do DNA (isso é transcrição) e as proteínas são sintetizadas a partir de moldes de RNA (isso é tradução) [27].

MAPK

A família de proteínas MAPK é composta por quatro módulos de sinalização no músculo esquelético: 1) quinase extracelular (ERK) 1 e 2 (ERK1/2); 2) p38 MAPK; 3) c-Jun N-terminal quinase (JNK) e 4) ERK5 ou grande MAPK. Estes ramos de MAPK são estimulados por citocinas, fatores de crescimento e estresse celular e têm como função regular várias atividades celulares como a expressão gênica [28]. Um papel importante de ativação da MAPK pelo exercício é a regulação da transcrição do status redox no músculo esquelético. O estresse mecânico e metabólico associado ao exercício aumenta a produção de EROs que são neutralizadas devido ao aumento na adaptação antioxidante através da regulação de enzimas antioxidantes [29]. A atividade da MAPK pode parcialmente mediar essa resposta. O H_2O_2 induz a ativação de ERKs, JNKs [30] e desencadeia a fosforilação da p38 MAPK aumentando o transporte de glicose no músculo esquelético.

ERK1/2 é ativada rapidamente após treinamento físico com diferente volume e intensidade [31]. Da mesma forma que em humanos sedentários e treinados após sessão de ciclismo submáximo [32] e maratona [33]. A magnitude da fosforilação de ERK1/2 durante o exercício correlaciona-se com a intensidade do protocolo [32], e tanto exercício de endurance como resistido [34] podem aumentar ERK1/2. Protocolos de exercício intenso estimulam a transdução de sinal através da via JNK [35]. A fosforilação de JNK aumenta linearmente com os níveis de força muscular [36]. Portanto, a tensão muscular total, em vez da duração do estímulo parece ser o modulador influente sobre a atividade de JNK.

Figura 1 - Via de sinalização envolvida na ativação de MAPK e PGC-1 α induzida pelo exercício físico.



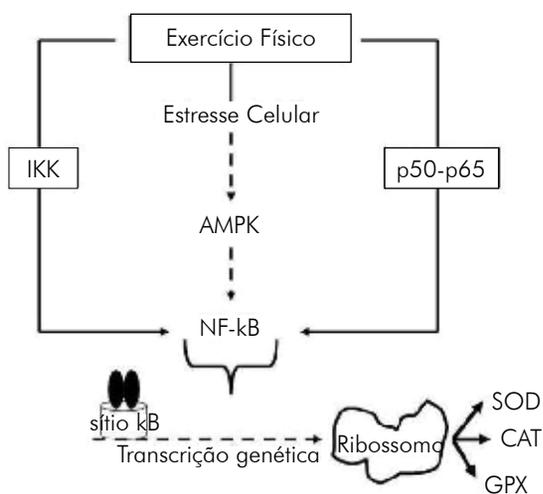
NFκB

NFκB (Fator Nuclear Kappa B) é composto por cinco membros, incluindo p50, p52, p65, RelB, e c-Rel. Evidências sugerem que o heterodímero p50 e p65 são os principais responsáveis pela atividade de NFκB no músculo esquelético. Contrações musculares estimulam o retículo sarcoplasmático liberando cálcio aumentando os níveis de EROs, que ativam diversas vias de sinalização, incluindo MAPK. O aumento do cálcio intracelular, a acumulação de EROs [38], e a ativação da MAPK [39] ativam o NFκB, levando à hipótese de que o exercício também ativa o NFκB.

Alguns estudos demonstraram que uma única sessão de corrida em esteira aumenta a fosforilação de IKK, aumentando a atividade do NFκB no músculo esquelético de ratos [40,41]. O treinamento físico também pode alterar a composição e atividade do NFκB. Doze semanas de corrida resultou em fosforilação aumentada de IKK, sugerindo que a ativação do NFκB foi elevada após o treinamento [29]. Diferenças na atividade de NFκB após o treinamento podem refletir a natureza (intensidade, duração e frequência) do exercício realizado ou a recuperação entre as séries do exercício.

NFκB responde a EROs aumentando a transcrição de pelo menos três genes antioxidantes importantes, incluindo MnSOD (SOD dependente de manganês), iNOS (óxido nítrico sintase) e glutamilsteína sintetase [42]. Assim, é possível que o aumento do NFκB verificado após o exercício promova maior resistência celular ao estresse oxidativo.

Figura 2 - Via de sinalização envolvida na ativação de NFκB induzida pelo exercício físico.



AP-1

Outro fator de transcrição regulado pelo estado redox intracelular, induzido pelo exercício, é o ativador protéico 1

(AP-1). O AP-1 é um dímero expresso por dois genes, *jun* e *fos* [27]. Uma das proteínas que possuem sua expressão controlada pelo AP-1 é uma das subunidades da enzima Glutaciona S-transferase [5]. O AP-1 regula a expressão gênica em resposta a uma variedade de estímulos incluindo EROs. Além disso, sua ligação ao DNA também é controlada pelo estado redox. Hollander *et al.* [43] relataram que o AP-1 foi aumentado no músculo esquelético de ratos após um realização de uma sessão de exercício de longa duração (corrida). O aumento de AP-1 ocorreu simultaneamente ao aumento na expressão do mRNA de MnSOD.

Exercício e adaptação antioxidante

Alguns tecidos corporais, tais como, fígado, coração e cérebro haja vista uma maior taxa de consumo de oxigênio, expressam um número maior de enzimas antioxidantes em relação aos órgãos com menor consumo de oxigênio. A atividade de enzimas antioxidantes no músculo esquelético varia amplamente em função dos tipos de fibra. Por exemplo, fibras musculares tipo I possuem maior atividade antioxidante do que as fibras tipo IIa e fibras tipo IIb [44]. É fato que a atividade contrátil pode causar um aumento na geração de EROs in vitro e in vivo [45,46]. Contudo a exposição repetida das células musculares ao estresse oxidativo é capaz de promover uma adaptação ao sistema de defesa antioxidante protegendo contra potenciais danos oxidativos [6-8].

Entre as enzimas antioxidantes no músculo esquelético, a atividade SOD tem sido consistentemente aumentada com o treinamento de forma dependente da intensidade (caminhada/corrida) [47]. A MnSOD é a principal responsável pelo aumento observado na atividade da SOD total, enquanto a atividade CuZnSOD (SOD dependente de cobre e zinco) parece pouco afetada [47,48]. Na atividade da GPX também tem sido demonstrado um aumento após o treinamento aeróbio (corrida) [49]. Da mesma forma, uma sessão extenuante de natação demonstrou induzir aumento da SOD no miocárdio e no diafragma de ratos [50].

Há algumas evidências de que a adaptação antioxidante ocorra devido à expressão proteica, com os níveis da proteína e seu mRNA sendo aumentados com o treinamento. No entanto, os dados são limitados e controversos. Por exemplo, em alguns estudos a atividade e a expressão da MnSOD aumentaram com treinamento aeróbio (corrida) nos músculos de ratos, mas a expressão do mRNA da MnSOD não foi afetada [51]. Já a expressão do mRNA de CuZnSOD foi elevada com o treinamento, com nenhuma mudança na expressão da proteína [52]. Geralmente mRNAs têm uma meia-vida curta e nos estudos citados acima o tecido muscular foi recolhido entre 24h e 48h após o exercício. Pode-se concluir que o mRNA pode aumentar apenas transitoriamente após sessões únicas de exercício. Em contraste com a atividade da SOD, a literatura é bastante limitada em relação à regulação gênica da GPX e CAT. Os dados disponíveis indicam que os níveis do

mRNA da GPX de ratos treinados não são diferentes daqueles em ratos controle [52].

A adaptação ao treinamento de enzimas antioxidantes é fortemente influenciada por uma série de fatores fisiológicos e ambientais. Resumidamente, ratas demonstraram menor extensão no dano oxidativo muscular induzido pelo exercício e melhor adaptação ao treinamento (corrida) do que ratos, possivelmente devido ao efeito antioxidante do estrogênio [53]. Animais e humanos idosos geralmente mostram uma escala menor de adaptação antioxidante do que jovens indivíduos exercitando em uma carga de trabalho semelhante [54]. A razão para esta discrepância pode estar relacionada com mudanças em ambos os sistemas de defesa antioxidante e a capacidade de transdução de sinal.

Expressão de genes antioxidantes regulados pelo exercício

O primeiro a reportar a ativação de JNK, ERK1 / 2, p38 MAPK no músculo esquelético de ratos após uma sessão de corrida em esteira foi Goodyear *et al.* [31]. Este grupo mostrou posteriormente que p42 e p44MAPK (ERK1 / 2) foram fosforiladas após exercício em cicloergometro no músculo humano, juntamente com a ativação de MEK1 e Raf-1 [55]. Desde então, alguns estudos têm mostrado que a MAPK pode ser ativada pela atividade contrátil em musculoesquelético [55,56]. Os sinais que desencadeiam a ativação da MAPK têm sido atribuídos a uma variedade de estímulos fisiológicos associados ao exercício, incluindo liberação hormonal, liberação de cálcio, atividade neural, e força mecânica [57]. No entanto, a influência do exercício sobre as enzimas da família MAPK de forma individual e suas integrações em outras vias de sinalização são ainda discretas.

Comparado à MAPK, o conhecimento sobre o efeito do exercício na sinalização do NFκB é relativamente limitado. Hollander *et al.* [43] demonstraram pela primeira vez que NFκB foi significativamente elevado em musculo-esquelético após uma sessão de exercício prolongado (aproximadamente 60 min de corrida). O aumento de NFκB foi acompanhado pelo aumento na expressão do mRNA de MnSOD no músculo exercitado. Ji *et al.* [41] realizaram uma série de experimentos para analisar a cascata de sinalização de NFκB em resposta ao exercício. Estes autores encontraram níveis mais elevados de NFκB após o exercício (corrida até a exaustão), juntamente com aumento da atividade de IKK e acumulação de p50 no núcleo celular. Em um estudo recente, Ho *et al.* [40] relataram que a ativação NFκB foi elevada no sóleo (fibras tipo I) e no gastrocnêmio (fibras tipo II) durante 60 min de corrida em esteira, acompanhado por fosforilação de IKK. Em ratos adultos, a atividade basal do NFκB foi duas vezes maior no sóleo e no diafragma em relação ao gastrocnêmio e três vezes maior no sóleo em comparação ao extensor longo dos dedos. Esses dados indicam que a ativação do NFκB é dependente do tipo de fibra muscular. Estas diferenças po-

dem refletir as concentrações das enzimas antioxidantes nas diferentes fibras musculares A ativação de NFκB também parece ser influenciada pelo estado metabólico da célula muscular [58]. Durham *et al.* [59] mostraram que os níveis de NFκB foram reduzidos abaixo do nível pré exercício após uma sessão de exercício resistido extenuante, mas retornando ao nível basal após uma recuperação de 60 min. Sugerindo que a contração muscular é provavelmente necessária para ativação desta via de sinalização.

Conclusão

A geração de EROs durante a contração muscular tem um papel importante na adaptação do músculo ao estresse oxidativo induzido pelo exercício, ativando vias de sinalização de enzimas antioxidantes e outras proteínas vitais para a célula. O NFκB e MAPK são duas grandes vias de sinalização que podem ser ativadas em resposta às EROs induzidas pelo exercício. Tanto o exercício agudo quanto o treinamento ativam essas vias de sinalização. Contudo, o treinamento físico parece ser capaz de promover resistência celular ao estresse oxidativo prolongando a adaptação antioxidante. Além disso, a existência de múltiplos sítios redox-sensíveis nos genes antioxidantes sugere que a ativação sinérgica e interação de diversos fatores de transcrição são requeridos para garantir a exatidão da expressão genética de enzimas antioxidantes.

Referências

1. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2011;194:7-15.
2. Ji LL, Cabrera G, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1067:425-35.
3. Tromm CB, Bom K, Silva DM, Wingist G, Rosa GL, Pinho RA, et al. Suplementação com taurina reduz estresse oxidativo em soro após exercício excêntrico. *Brazilian Journal of Biomechanics* 2011;5:34-44.
4. Cabrera CG, Domenech E, Vina J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med* 2008;44:126-131.
5. Zoppi CC. Mecanismos moleculares sinalizadores da adaptação ao treinamento físico. *Rev Saúde Com* 2005;1:60-70.
6. Frederico M, Luz G, Justo SL, Silva S, Medeiros C, Barbosa VA et al. Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol. *Free Radic Res* 2009;11:1-8.
7. Silva LA, Rosani MM, Souza PS, Severino JB, Fraga D, Streck EL et al. Comparação do treinamento físico de quatro e oito semanas sobre a atividade da cadeia transportadora de elétrons e marcadores de estresse oxidativo em fígado de camundongos. *Rev Bras Med Esporte* 2010;16:126-9.
8. Coelho BLP, Rocha LGC, Scarabelot KS, Scheffer D, Rosani MM, Silveira PCL, et al. Physical exercise prevents the exacerbation of oxidative stress parameters in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010;47:169-19.

9. Silva LA, Pinho CA, Scarabelot KS, Fraga DB, Volpato AM, Boeck CR. Physical exercise increases mitochondrial function and reduces oxidative damage in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:861-7.
10. Cadenas E, Davies KJA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Méd* 2000;29:222-30.
11. Salo DC, Donovan CM, Davies KJA. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. *Free Radic Biol Med* 1991;11:239-46.
12. Vina J, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Minana JB, Pallardo FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *IUBMB Life* 2000;50:271-77.
13. McArdle A, van der Meulen JH, Catapano M, Symons MC, Faulkner JA, Jackson MJ. Free radical activity following contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26:1085-91.
14. Powers SK, DeRuisseau KC, Quindry J, Hamilton KL. Dietary antioxidants and exercise. *J Sports Sci* 2004;22:81-94.
15. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress Antioxidant in exercise. *Curr Med Chem* 2001;8:829-38.
16. Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Oliveira J, Duarte J. Exercício e stress oxidativo cardíaco. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2003;22:651-78.
17. Jenkins RR, Goldfarb A. Introduction: oxidant stress, aging, and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:210-2.
18. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Oh-Ishi S, Suzuki K, et al. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1995;79:129-35.
19. Gunduz F, Senturk UK, Kuru O, Aktekin B, Aktekin MR. The effect of one year's swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiol Res* 2004;53:171-6.
20. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, et al. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;266:R375-R380.
21. Cakir-Atabek H, Demir S, Pinarbaşili RD, Gündüz NJ. Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress. *Strength Cond Res* 2010;24:2491-7.
22. Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Whorton AR, Piantadosi CA. Lipopolysaccharide stimulates mitochondrial biogenesis via activation of nuclear respiratory factor-1. *J Biol Chem* 2003;278:41510-18.
23. Irrcher I, Ljubovic V, Hood DA. Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 α transcription in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C116-C123.
24. Irrcher I, Ljubovic V, Kirwan AF, Hood DA. AMP activated protein kinase-regulated activation of the PGC-1 α promoter in skeletal muscle cells. *PLoS One* 2008;3:e3614.
25. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, Jensen EB, Chen M, Holloszy JO. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000;88:2219-26.
26. Beelman CA, Parker R. Degradation of mRNA in eukaryotes. *Cell* 1995;81:179-83.
27. Cooper GM, Hausman RE. *A célula – uma abordagem molecular*. Porto Alegre: Artmed; 2007.
28. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001;81:807-69.
29. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007;103:388-95.
30. Kefaloyianni E, Gaitanaki C, Beis I. ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal* 2006;18:2238-51.
31. Goodyear LJ, Chang PY, Sherwood DJ, Dufresne SD, Moller DE. Effects of exercise and insulin on mitogen-activated protein kinase signaling pathways in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996;271:403-8.
32. Widgren U, Wretman C, Lionikas A, Hedin G, Henriksson J. Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2000;441:317-22.
33. Yu M, Blomstrand E, Chibalin AV, Krook A, Zierath JR. Marathon running increases ERK1/2 and p38 MAP kinase signalling to downstream targets in human skeletal muscle. *J Physiol* 2001;536:273-82.
34. Creer A, Gallagher P, Slivka D, Jemiolo B, Fink W, Trappe S. Influence of muscle glycogen availability on ERK1/2 and Akt signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:950-6.
35. Fujii N, Boppart MD, Dufresne SD, Crowley PF, Jozsi AC, Sakamoto K et al. Overexpression or ablation of JNK in skeletal muscle has no effect on glycogen synthase activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:200-8.
36. Martineau LC, Gardiner PF. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension. *J Appl Physiol* 2001;91: 693-702.
37. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E145-61.
38. Kamata H, Manabe T, Oka S, Kamata K, Hirata H. Hydrogen peroxide activates I κ B kinases through phosphorylation of serine residues in the activation loops. *FEBS Lett* 2002;519:231-7.
39. Chen BC, Lin WW. PKC- and ERK-dependent activation of I kappa B kinase by lipopolysaccharide in macrophages: enhancement by P2Y receptor-mediated CaMK activation. *Br J Pharmacol* 2001;134:1055-65.
40. Ho RC, Hirshman MF, Li Y, Cai D, Farmer JR, Aschenbach WG, et al. Regulation of I κ B kinase and NFkappaB in contracting adult rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C794-C801.
41. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Steinhafel N, Vina J. Acute exercise activates nuclear factor NFkappaB signaling pathway in rat skeletal muscle. *FASEB J* 2004;18:1499-506.
42. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000;28:463-99.
43. Hollander J, Fiebig R, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise. *Pflug Arch (Eur J Physiol)* 2001;442:426-34.
44. Ji LL, Fu RG, Mitchell EW. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: Effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol* 1992;73:1854-9.

45. Davies KJ, Quantanilla AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;107:1198-205.
46. Bejma J, Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999;87:465-70.
- 47.
48. Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holluszy JO. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: Adaptive response to exercise. *J Gerontol* 1985;40:281-86.
49. Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Antioxidant enzyme systems in rat liver, and skeletal muscle: influences of selenium deficiency, chronic training and acute exercise. *Arch Biochem Biophys* 1988;263:150-60.
50. Leewenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: Responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol* 1994;267:R439-R445.
51. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in the ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1993;265:2094-8.
52. Oh-ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N et al. Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:326-32.
53. Gore M, Fiebig R, Hollander J, Griffiths M, Leeuwenburgh C, Ohno H, Ji LL. Exercise training alters antioxidant enzyme gene expression in rat skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:1139-45.
54. Tiidus PM, Houston ME. Vitamin E status does not affect the response to exercise training and acute exercise in female rats. *J Nutr* 1993;123:834-40.
55. Ji LL. Exercise at old age: Does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci* 2001;923:236-47.
56. Aronson D, Violan, MA, Dufresne SD, Zangen D, Fielding R, Goodyear LJ. Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1997;99:1251-7.
57. Ryder J, Fahlman R, Wallberg-Henriksson H, Alessi D, Krook A, Zierath J. Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2000;275:1457-62.
58. van Ginneken MM, Graaf-Roelfsema E, Keizer HA, van Dam KG, Wijnberg ID, van der Kolk JH, et al. Effect of exercise on activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, c-Jun NH2 terminal kinase, and heat shock protein 27 in equine skeletal muscle. *Am J Vet Res* 2006;67:837-44.
59. Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2008;44:142-52.
60. Durham WJ, Li YP, Gerken E, Farid M, Arbogast S, Wolfe RR, Reid MB. Fatiguing exercise reduces DNA binding activity of NFkappaB in skeletal muscle nuclei. *J Appl Physiol* 2004;97:1740-05.