



Influência do Treinamento Físico Aeróbio no Transporte Mitocondrial de Ácidos Graxos de Cadeia Longa no Músculo Esquelético: Papel do Complexo Carnitina Palmitoil Transferase

Influence of Aerobic Physical Training in the Mitochondrial Transport of Long Chain Fatty Acids in the Skeletal Muscle: Role of the Carnitine Palmitoil Transferase

Alex Shimura Yamashita¹
 Fábio Santos Lira¹
 Waldecir Paula Lima^{1,2}
 Luiz Carlos Carnevali Jr.¹
 Daniela Caetano Gonçalves¹
 Fábio Luis Tavares¹
 Marília Cerqueira Leite Seelaender¹

1. Grupo de Biologia Molecular da Célula. Instituto de Ciências Biomédicas I – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP, Brasil.
 2. Centro Federal de Educação Tecnológica de São Paulo (CEFET-SP) – São Paulo SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Marília Cerqueira Leite Seelaender
 Grupo de Biologia Molecular da Célula. Instituto de Ciências Biomédicas I – Universidade de São Paulo – São Paulo SP, Brasil.
 Av. Professor Lineu Prestes, 1524. Cidade Universitária, São Paulo – SP, Brasil.
 Email: seelaend@icb.usp.br

Submetido em 05/11/2006
 Versão final recebida em 02/11/2007
 Aceito em 09/12/2007

RESUMO

O ácido graxo (AG) é uma importante fonte de energia para o músculo esquelético. Durante o exercício sua mobilização é aumentada para suprir as necessidades da musculatura ativa. Acredita-se que diversos pontos de regulação atuem no controle da oxidação dos AG, sendo o principal a atividade do complexo carnitina palmitoil transferase (CPT), entre os quais três componentes estão envolvidos: a CPT I, a CPT II e carnitina acilcarnitina translocase. A função da CPT I durante o exercício físico é controlar a entrada de AG para o interior da mitocôndria, para posterior oxidação do AG e produção de energia. Em resposta ao treinamento físico há um aumento na atividade e expressão da CPT I no músculo esquelético. Devido sua grande importância no metabolismo de lipídios, os mecanismos que controlam sua atividade e sua expressão gênica são revisados no presente estudo. Reguladores da expressão gênica de proteínas envolvidas no metabolismo de lipídios no músculo esquelético, os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) alfa e beta, são discutidos com um enfoque na resposta ao treinamento físico.

Palavras-chave: metabolismo de lipídios, transporte de ácido graxo de cadeia longa, expressão gênica e receptores ativados por proliferadores de peroxissomas.

ABSTRACT

Fatty acids are an important source of energy for the skeletal muscle. During exercise, their mobilization is increased to supply the muscle energetic needs. Many points of regulation act in the fatty acids metabolism, where the carnitine palmitoiltransferase (CPT) complex is the main control system. Three compounds named CPT I, CPT II and carnitine acyl carnitine translocase (CACT) are components of this system. Its function is to control the influx of fatty acids inside the mitochondria for posterior oxidation and energy production. There is a pronounced increase in both activity and gene expression of CPT I in the skeletal muscle in response to exercise. Due to its importance in lipid metabolism, the controlling mechanisms are reviewed in the present study. The modulation of gene expression by peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) alpha and beta during the physical training is also discussed in this review.

Keywords: lipid metabolism, long chain fatty acid transport, gene expression, peroxisome proliferator activated receptors.

INTRODUÇÃO

Carboidratos (CHO), ácidos graxos (AG), corpos cetônicos e alguns aminoácidos são oxidados no repouso e no exercício para a ressíntese de ATP, sendo que em condições normais CHO e AG são os substratos mais utilizados pelo músculo esquelético⁽¹⁾. A oxidação de CHO e AG tem sido amplamente discutida e seu estudo, provavelmente, surgiu com a criação da calorimetria no início do século XX. Krogh e Lindhard⁽²⁾ mostraram a contribuição relativa do CHO e do AG durante o exercício através da detalhada análise do comportamento da razão de troca respiratória (RER). O aumento da

intensidade do exercício foi acompanhado pelo aumento do RER, sugerindo um declínio na oxidação de AG e um aumento da oxidação de CHO⁽²⁾.

A regulação da oxidação de CHO e AG é extremamente complexa e finamente coordenada. Dependendo da intensidade do exercício podemos utilizar predominantemente carboidratos ou lipídios como fonte de energia⁽³⁾. Atualmente, potenciais sítios de regulação do metabolismo de lipídios são referidos na literatura^(4,5): (1) mobilização de AG do tecido adiposo, através do balanço da taxa de lipólise e reesterificação no interior do adipócito e mobilização e transporte do AG do tecido adiposo para a circulação; (2) transporte do AG no plasma, por

meio de transportadores plasmáticos específicos, como a albumina e na forma de triacilglicerol (TAG) encontrados nas lipoproteínas, principalmente na lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL - *very low density lipoprotein*); (3) captação do AG pelo músculo esquelético por proteínas transportadoras localizadas no sarcolema; (4) mobilização de AG do *pool* de TAG intramuscular; (5) transporte do AG para o interior da mitocôndria, utilizando o complexo carnitina palmitoil transferase (CPT); e (6) oxidação do AG no interior da mitocôndria, sujeita à regulação da β -oxidação, pelo tipo de AG.

Dentre os vários pontos de regulação descritos destaca-se a atividade do complexo CPT. As primeiras evidências demonstrando a importância do complexo CPT na oxidação de lipídios foram destacadas por Fritzy e Yue⁽⁶⁾, que através da incubação de cardiomiócitos, mostraram evidências do papel do complexo CPT no transporte de AG para o interior da mitocôndria em conjunto com a carnitina. Atualmente, acredita-se que a enzima CPT I esteja envolvida na regulação da oxidação de lipídios, limitando a entrada de AG de cadeia longa para o interior da mitocôndria, tendo a sua atividade e expressão gênica moduladas pelo treinamento físico⁽⁴⁻⁸⁾.

Por ser considerado um ponto chave na regulação do metabolismo de lipídios, nosso laboratório investiga o papel do complexo CPT em diversos modelos experimentais, que induzem alterações no metabolismo de gorduras (anorexia-caquexia associada ao câncer, desnutrição, desnervação hepática, treinamento contínuo e intermitente, suplementação com carnitina, com ácido linoléico conjugado, com cafeína e com TAG de cadeia média). Portanto, o presente trabalho traz uma revisão de literatura, a fim de discutir o papel das proteínas responsáveis pelo transporte mitocondrial de AG no músculo esquelético e de discutir os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) alfa e beta, reguladores da expressão gênica de proteínas envolvidas no metabolismo de lipídios.

Caracterização dos Ácidos Graxos

Os AG são os lipídios encontrados em maior abundância na maioria dos animais. Sua principal e mais conhecida função é de substrato energético, sendo uma eficiente fonte para ressíntese de ATPs, já que cada grama de gordura fornece 9 quilocalorias⁽⁴⁾. Por ser uma classe bem ampla, os ácidos graxos podem ter diferentes funções de acordo com sua estrutura, em consideração o tamanho, número de insaturações e posição das mesmas. O AG é definido como um ácido carboxílico com uma cadeia de hidrocarboneto⁽⁹⁾. Uma forma de classificar os AG é pelo número de duplas ligações entre os carbonos: o AG é saturado quando não há duplas ligações entre os carbonos, já o AG com pelo menos uma dupla ligação é chamado de insaturado. Este ainda pode ser um mono ou poliinsaturado, nesse último caso quando houver mais que uma dupla ligação^(4,9). Os AG com 12 ou mais carbonos de comprimento são conhecidos como ácido graxos de cadeia longa, AG contendo entre 6 a 10 carbonos são chamados de AG de cadeia média e de 4 ou menos carbonos são denominados de cadeia curta⁽¹⁰⁾.

Os AG mais abundantes na composição da gordura nos seres humanos são o ácido palmítico e esteárico, embora possam ser encontrados outros AG com diferentes comprimentos de cadeia⁽⁴⁾. Além de servirem como reserva de energia e estarem armazenados nos adipócitos na forma de TAG, os AG participam da estrutura da membrana celular, principalmente na forma de fosfolipídios, contribuindo em conjunto com proteínas específicas para a formação de uma barreira de permeabilidade seletiva. Os ácidos graxos poliinsaturados são ácidos essenciais e são os principais precursores dos eicosanóides

(prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), mediadores químicos da resposta inflamatória. Os AG poliinsaturados também desempenham outras funções tais como: sinalização celular (podem interferir na sinalização celular dos receptores insulínicos) e podem agir como "ligantes" de receptores localizados no núcleo (alterando sua atividade biológica)⁽¹¹⁾.

Em contrapartida, os ácidos graxos saturados também podem apresentar essas mesmas funções de sinalização celular e mediação intercelular, entretanto gerando respostas diferentes e até mesmo antagonistas às geradas pelos ácidos graxos polinsaturados⁽¹¹⁾.

Estoques lipídicos

A gordura armazenada no organismo está predominantemente na forma esterificada, o TAG, em células do tecido adiposo. Durante o exercício de intensidade moderada, sob estímulo dos hormônios lipolíticos, como a adrenalina, atuando sobre os receptores do tipo β , induzem os adipócitos do tecido periférico à liberação de AG e glicerol no plasma, processo aumentado em cerca de três vezes, regulado pela atividade da enzima intracelular lipase hormônio sensível⁽¹²⁾. Além disso, o fluxo sanguíneo é aumentado e a taxa de reesterificação dos ácidos graxos encontra-se diminuída nessas condições⁽¹³⁾.

Os AG não esterificados suprem a maior parte da necessidade energética do músculo durante um exercício de baixa intensidade (25% do consumo máximo de oxigênio - VO_{2max}), mas com o aumento na intensidade do exercício para 65% do VO_{2max} , a contribuição dos ácidos graxos plasmáticos como substrato para o músculo esquelético diminui, enquanto outras fontes de ácidos graxos passam a ser importantes⁽¹⁴⁾. Em intensidades maiores, o fluxo sanguíneo para o tecido adiposo é diminuído devido à maior atividade do sistema nervoso simpático, o acúmulo de lactato inibe a lipólise e há o aumento da reesterificação⁽¹⁵⁾.

Além da capacidade do músculo esquelético em utilizar AG não esterificados ou livres provenientes do tecido adiposo, a contribuição dos AG esterificados na forma de TAG associados às lipoproteínas circulantes como substrato para o músculo esquelético é bastante importante⁽¹⁶⁾. A observação de que as concentrações de TAG circulante diminuem durante a realização de exercício prolongado sugere que a utilização muscular está aumentada⁽¹⁷⁾. O AG derivado do TAG circulante é captado pelo músculo após sua hidrólise pela ação de uma lipase encontrada no endotélio adjacente ao órgão, a lipase lipoprotéica (LPL). Acreditava-se que a contribuição do TAG associado a lipoproteínas era insignificante no exercício ou durante o treinamento⁽¹⁸⁾. Contudo, o músculo é provavelmente o maior sítio de captação de TAG plasmático em humanos^(19,20). O aumento na captação do TAG da circulação sugere que a atividade aumentada da LPL deva ter um papel na reposição dos estoques de TAG muscular, outra fonte de AG para o músculo em atividade^(21,22).

Realmente, o aumento na captação e oxidação do AG proveniente da circulação não é suficiente para explicar a utilização total de substratos lipídicos durante a atividade física, conforme ressaltado por Saltin e Astrand⁽²³⁾. Acredita-se que a razão para tal paradoxo é que, em indivíduos altamente treinados, o TAG intramuscular proporcione uma grande parte do total de AG oxidados, ao contrário dos indivíduos não treinados, que obtêm mais AG do tecido adiposo periférico que requer uma ação mais proeminente das catecolaminas^(24,25). As principais fontes intracelulares de AG são provenientes das gorduras neutras dos adipócitos localizados entre as fibras musculares, e aqueles dispostos em gotículas localizadas ao longo da superfície do sistema mitocon-

drial⁽²¹⁾, preferencialmente nas fibras oxidativas de contração lenta⁽²⁶⁾. No esforço prolongado, a hidrólise deste *pool* pode representar cerca de 5 a 15% do *turnover* energético total nas fases finais do exercício⁽²⁷⁾. Recentemente, nosso grupo avaliou o efeito do treinamento de corrida moderado em ratos e a participação do TAG intracelular e perimissial – adipócito localizado no perimísio, adjacente às fibras musculares – no metabolismo lipídico do músculo esquelético. Imediatamente após a sessão de exercício foi observada uma diminuição da área e do conteúdo de TAG intracelular no músculo gastrocnêmio. Acerca do TAG perimissial houve uma diminuição da área e do número de adipócitos no músculo gastrocnêmio após o período de treinamento, os mesmos resultados não foram observados no exercício agudo. Demonstrando que a alteração no *pool* de TAG intracelular possui uma regulação de curto prazo, enquanto o TAG perimissial necessita de estímulos crônicos (treinamento) para que ocorram mudanças em sua ultraestrutura⁽²¹⁾.

Esta fonte intracelular de TAG, na forma de gotículas lipídicas, tem importância se considerarmos que constitui a via direta de suprimento das mitocôndrias podendo ter grande relevância na contribuição da oxidação durante o exercício, uma vez que algumas barreiras físicas, como o endotélio e o sarcolema, tornam-se irrelevantes quando o TAG intracelular é mobilizado⁽²⁸⁾.

Transporte de AG para o interior da mitocôndria

O AG é transportado para dentro da mitocôndria através do complexo carnitina palmitoil transferase. O transporte envolve uma etapa dependente de carnitina em conjunto com a ação enzimática do complexo CPT⁽⁹⁾, considerado o principal sítio de regulação da oxidação de ácidos graxos. Três componentes enzimáticos estão envolvidos: CPT I, CPT II e carnitina acilcarnitina translocase (CACT)⁽²⁹⁾. Após ativação pela acil-CoA sintetase, gerando acil-CoA, o ácido graxo de cadeia longa é transesterificado a acilcarnitina através da ação catalítica da CPT I. A CACT age sequencialmente, transferindo o complexo carnitina acil-CoA para a segunda carnitina palmitoil transferase que, então, regenera a carnitina e o acil-CoA graxo. A CPT I encontra-se inserida na membrana externa da mitocôndria, sendo uma enzima transmembrânica com dois domínios. Importante ressaltar, que tanto a extremidade N-terminal quanto a C-terminal da CPT I estão voltadas para o lado citosólico da membrana. A CPT II situa-se na membrana interna mitocondrial, ligada à sua face interna⁽²⁹⁾. CPT I e CPT II apresentam propriedades cinéticas distintas, assim como sensibilidade a inibidores e apresentam valores de *K_m* (constante de *Michaelis-Menten*) diferentes⁽³⁰⁾. A primeira possui um tamanho maior, atingindo peso molecular entre 83000 - 97000 KDa⁽³¹⁻³²⁾, enquanto a segunda apresenta peso molecular equivalente a 69000 KDa⁽³³⁾. A CPT I está sujeita à inibição promovida por diversos fatores como o malonil-CoA (reversível), TG-CoA e B827-33-CoA, ésteres de ácidos carboxílicos oxirânicos (irreversível)⁽³⁴⁾. A inibição induzida pelo malonil-CoA representa uma das formas de regular, em condições fisiológicas, a atividade da CPT I e, portanto, a oxidação de ácidos graxos⁽³⁵⁾. Ocorrem diferentes isoformas da CPT I no organismo, relacionadas à sensibilidade distinta ao malonil-CoA. Já a forma da CPT II não varia entre os diferentes tecidos.

Portanto, três mecanismos de regulação são descritos para a CPT I: (a) mudanças na atividade máxima da enzima; (b) variação da concentração de malonil-CoA; e (c) alteração na sensibilidade da enzima à inibição por malonil-CoA⁽³⁶⁾.

As propriedades cinéticas e regulatórias da CPT I mudam conforme o estado nutricional e o quadro hormonal⁽³⁷⁾. Durante o jejum, por

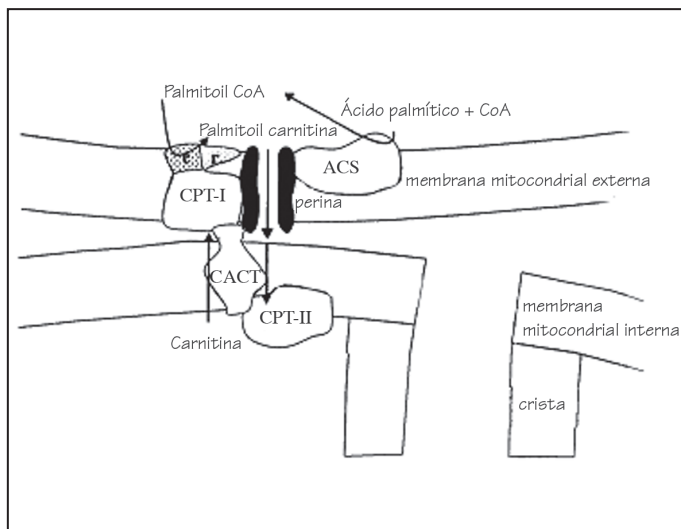


Figura 1. Transporte mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa. (r) sítio de ligação ao malonil CoA; (c) sítio catalítico da CPT I voltado para o citosol; ACS: acil CoA sintetase; CPT I: carnitina palmitoil transferase; CACT: carnitina acil-carnitina translocase; CPT II: carnitina palmitoil transferase II⁶⁴.

exemplo, há marcado aumento da atividade da CPT I, que se reduz após a ingestão de alimento, verificando-se uma mudança da ordem de 2,5 vezes na atividade da enzima, em função de modificações na sensibilidade ao malonil-CoA⁽³⁷⁾. Thumelin et al.⁽³⁶⁾, não observaram, contudo, alteração da atividade da CPT II sob as mesmas circunstâncias. A insulina⁽³⁸⁾, o glucagon⁽³⁹⁾, os hormônios tireoideanos⁽⁴¹⁾, a vasopressina⁽⁴²⁾ e as catecolaminas⁽⁴³⁾ são hormônios que regulam a atividade da CPT I. Os hormônios sexuais também têm influência sobre a atividade do complexo CPT⁽⁴⁰⁾.

Sabe-se que o treinamento pode aumentar a eficiência do transporte de ácidos graxos de cadeia longa através da membrana mitocondrial pela otimização no funcionamento do complexo CPT⁽⁵⁻⁸⁾, por meio da diminuição da concentração de malonil-CoA, inibidor reversível da atividade da CPT I, que se encontra diminuído no músculo esquelético durante a realização do exercício, explicando dessa maneira o aumento na oxidação de AG promovida pelo treinamento⁽⁴⁴⁾. A acetil-CoA carboxilase (ACC) é a enzima que cataliza a formação de malonil-CoA. Essa enzima é inativada pela proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Estudos mostram que o aumento na atividade AMPK após a realização de exercícios e consequente fosforilação da ACC inibe a formação do malonil-CoA, otimizando a entrada de AG acetilados para o interior da mitocôndria pela CPT I⁽⁴⁵⁾.

Evidências sugerem que a alteração no conteúdo de ACC e na concentração de malonil-CoA regula a entrada de AG de cadeia longa na mitocôndria no músculo esquelético em repouso⁽⁴⁶⁾. Porém, é questionável se o mesmo mecanismo regulatório atua durante o exercício realizado em diferentes intensidades. Van Loon et al.⁽³⁾ observaram que a diminuição da oxidação de AG de cadeia longa ocorrida com o aumento da intensidade do exercício de bicicleta agudo foi acompanhada pelo aumento na concentração de acil-carnitina e consequente diminuição da concentração de carnitina livre intramuscular, embora resultados obtidos em nosso laboratório demonstrem que em ratos submetidos ao treinamento físico crônico em diferentes intensidades, podem aumentar a oxidação de AG⁽⁴⁷⁾.

Metabolismo de Lipídios e Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomas (PPARs)

Alterações ocorridas no metabolismo de lipídios estão, na maior parte das vezes, relacionadas a alterações na expressão gênica das enzimas regulatórias. Atualmente, acredita-se que muitas dessas alterações são mediadas por mecanismos dependentes da ativação de receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs), que possuem um papel central na armazenagem e catabolismo de AG⁽⁴⁸⁾.

Esses receptores nucleares foram identificados pela primeira vez em 1990, quando a isoforma alfa mostrou-se capaz de induzir a proliferação de peroxissomas no fígado de ratos⁽⁴⁸⁾. Subseqüencialmente, dois outros tipos de PPARs, gama e beta, foram identificados⁽⁴⁹⁾. Desconsiderando-se seus nomes, tanto o PPAR gama como o PPAR beta não respondem a proliferação de peroxissomas⁽⁵⁰⁾. Estudos sobre as funções fisiológicas dos PPARs têm sido desenvolvidos com diferentes modelos que investigam sua função na homeostase lipídica⁽⁵¹⁾, na proliferação e diferenciação celular, bem como no controle da inflamação⁽⁵²⁾.

Minnich et al.⁽⁵³⁾ atribuem a isoforma alfa o aumento na expressão gênica da CPT I, já que a partir da administração de ureído-fibrato 5 (UF-5), agonista da isoforma alfa, verificou-se um aumento na expressão da CPT I muscular e hepática, na beta oxidação mitocondrial de AG e uma diminuição da concentração plasmática de TAG, concluindo-se que esses efeitos são mediados pela ação do PPAR alfa.

Uma grande quantidade de componentes têm sido identificados como ligantes dos PPARs. Os AG e seus derivados são ligantes das 3 isoformas conhecidas⁽⁵⁴⁾. Além dos ligantes dos PPARs estimularem a expressão gênica, o treinamento também exerce um papel importante ao influenciar a expressão gênica de várias enzimas ligadas ao transporte e oxidação de AG⁽⁷⁾. No entanto, os mecanismos moleculares responsáveis pelas alterações na expressão gênica de proteínas promovida pelo treinamento não estão totalmente elucidados.

Existem na literatura poucos estudos relacionando o aumento na expressão gênica do PPAR, principalmente do PPAR alfa, a um aumento concomitante na expressão de proteínas relacionadas ao transporte e oxidação de AG, tendo apenas o treinamento ou o estímulo elétrico como modelos de estudo no músculo esquelético^(7,55-57).

Cresci et al.⁽⁵⁷⁾ a partir da estimulação elétrica crônica do nervo motor do músculo grande dorsal de caninos, observaram um aumento na expressão gênica da enzima acil-CoA desidrogenase de ácidos graxos de cadeia média (MCAD), acompanhado por um aumento na expressão do PPAR alfa. Horowitz et al.⁽⁵⁶⁾ utilizando como modelo experimental o treinamento físico em cicloergômetro em mulheres, observaram um aumento no conteúdo de MCAD, e da acil-CoA desidrogenase de ácidos graxos de cadeia longa, da citrato sintase e do PPAR alfa. Dessa forma, sugeriram que o treinamento físico possivelmente atue na expressão e no conteúdo de enzimas relacionadas com a oxidação de lipídios através do PPAR alfa.

Em contraste, Tunstall et al.⁽⁷⁾ verificaram que após a realização de uma sessão aguda de exercício aeróbio no ciclo ergômetro, por uma hora de duração, a expressão gênica das proteínas translocase de ácido graxo/CD36 (FAT/CD36), proteína responsável pela captação do AG no sarcolema, e CPT I não mostraram mudanças significativas no músculo esquelético, enquanto o treinamento (9 dias de exercício) teve um aumento 3 horas após o término do exercício na expressão da FAT/CD36 e CPT I, acompanhado de um aumento

na oxidação de ácidos graxos em humanos, embora a expressão da PPAR alfa tenha permanecido inalterada. Russell et al.⁽⁵⁸⁾ observaram que após 6 semanas de treinamento aeróbio de corrida ocorreu um aumento no conteúdo de RNAm da CPT I e PPAR alfa no músculo vasto lateral. Além disso, a expressão gênica do PPAR alfa estava maior nas fibras musculares de contração lenta em comparação com as fibras de contração rápida. Corroborando tais resultados, estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa mostram que a aplicação do protocolo de treinamento contínuo em ratos, realizado em piscina, 5 vezes por semana, durante 8 semanas, aumentou a expressão gênica e a atividade máxima da CPT I no músculo gastrocnêmio, em conjunto com o aumento no conteúdo de RNAm do PPAR alfa, sugerindo que esse receptor nuclear está envolvido diretamente no controle da oxidação de ácidos graxos influenciada pelo treinamento⁽⁴⁷⁾.

Estudos recentes demonstraram que o PPAR beta tem um importante papel no controle do metabolismo de AG no músculo esquelético⁽⁵⁹⁾. Muoio et al.⁽⁶⁰⁾ verificaram que a ausência do PPAR alfa e a ativação do PPAR beta por um ligante exógeno aumentou a expressão gênica de proteínas como piruvato desidrogenase quinase 4, malonil-CoA decarboxilase e CPT I, somando ao fato de que essas duas isoformas de PPAR se ligam ao mesmo elemento responsivo ao PPAR, podendo dessa maneira ter respostas idênticas.

Portanto, os PPARs, principalmente as isoformas alfa e beta, estão envolvidos no transporte e oxidação de AG por mediar a expressão gênica de proteínas relacionadas ao metabolismo de AG, incluindo o complexo CPT⁽⁵⁸⁾ e outras enzimas relacionadas com o transporte de AG no sarcolema, mostrando uma estreita relação entre esses receptores nucleares e o metabolismo de AG no músculo esquelético.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma das respostas ao treinamento é o aumento da capacidade de oxidar lipídios pelo músculo esquelético. Nesse contexto, destaca-se a enzima que controla a entrada de AG para o interior da mitocôndria. Identificar os mecanismos de controle é extremamente importante para entender a regulação da oxidação de AG no músculo esquelético⁽⁵⁾. O inibidor reversível da atividade da CPT I, o malonil-CoA, explica parcialmente as alterações na oxidação de lipídios durante o exercício, sugerindo que outros fatores estejam envolvidos nesse processo⁽⁶¹⁾. Estudos recentes identificaram a presença da FAT/CD36 na mitocôndria do músculo esquelético de ratos⁽⁶²⁾ e humanos⁽⁶³⁾, demonstrando sua participação na oxidação de AG durante o exercício físico e seu papel no transporte de AG mitocondrial. Acreditava-se anteriormente que essa proteína estava envolvida apenas no transporte de AG no sarcolema.

Outro fator que está envolvido na regulação do metabolismo de lipídios são os PPARs, por controlarem a expressão gênica de proteínas envolvidas no metabolismo de lipídios, em especial as proteínas relacionadas com a oxidação de AG. O mecanismo preciso do balanço da ativação do PPAR alfa pelo PPAR beta e o controle da entrada de AG para o interior da mitocôndria do músculo esquelético pode explicar parcialmente o aumento da oxidação de lipídios em resposta ao treinamento.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*. 1998; 14: 263-83.
- Krogh A, Lindhard J. The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. *Biochem J*. 1920; 14: 290-363.
- Van Loon LJC, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WHM, Wagenmakers AJM. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilization in humans. *J Physiol*. 2001; 536: 295-304.
- Jeukendrup AE, Saris WH, Wagenmakers AJM. Fat metabolism during exercise: a review. Part I: Fatty acid mobilization and muscle metabolism. *Int J Sports Med*. 1998; 19: 231-44.
- Spriet LL. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34: 1477-84.
- Fritz IB, Yue KTN. Long-chain carnitine acyltransferase and the role of acylcarnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxidation induced by carnitine. *J Lipid Res*. 1963; 4: 279-88.
- Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, Collier GR, Bonen A, Hargreaves M, et al. Exercise training increase lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 2002; 283: E66-72.
- Lima WP, Carnevali LC, Eder R, Costa Rosa LF, Bacchi EM, Seelaender MC. Lipid metabolism in trained rats: effect of guarana (Paullinia cupana Mart.). *Clin Nutr*. 2005; 24: 1019-28.
- Gurr MI, Harwood JL. Lipid biochemistry. An introduction. Chapman & Hall, 1991.
- Gunstone F. Fatty acids - nomenclature, structure, isolation and structure determination, biosynthesis and chemical synthesis. Fatty acid and lipid chemistry. Blackie Academic & professional: Glasgow, 1996; 1-33.
- Van Dorp DA. Essential fatty acids metabolism. Proceedings of nutritional society, 1975.
- Wolfe RR, Klein S, Carraro F, Weber JM. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol*. 1990; 258: E382-9.
- Romijn JA, Klein S, Coyle EF, Sidossis LS, Wolfe RR. Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol*. 1993; 75: 108-13.
- Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR. Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J Appl Physiol*. 1995; 79: 1939-45.
- Boyd AE 3rd, Giamber SR, Mager M, Lebovitz HE. Lactate inhibition of lipolysis in exercising man. *Metabolism*. 1974; 23: 531-42.
- Terjung RL, Mackie BG, Dudley GA, Kaciuba-Uscilko H. Influence of exercise on chylomicron triacylglycerol metabolism: plasma turnover and muscle uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 1983; 15: 340-7.
- Morio B, Holmback U, Gore D, Wolfe RR. Increased VLDL-TAG turnover during and after acute moderate-intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 801-6.
- Henriksson J. Muscle fuel selection: effect of exercise and training. *Proc Nutr Soc*. 1995; 54: 125-38.
- Rosner S. Studies on an intravenous fat tolerance test. Methodological, experimental and clinical experiences with Intralipid. *Acta Med Scand Suppl*. 1974; 564: 1-24.
- Lithell H, Cedermark M, Froberg J, Tesch P, Karlsson J. Increase of lipoprotein-lipase activity in skeletal muscle during heavy exercise. Relation to epinephrine excretion. *Metabolism*. 1981; 30: 1130-4.
- Belmonte MA, Aoki MS, Tavares FL, Seelaender MC. Rat myocellular and perimysial intramuscular triacylglycerol: a histological approach. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 60-7.
- Enevoldsen LH, Simonsen L, Bulow J. Postprandial triacylglycerol uptake in the legs is increased during exercise and post-exercise recovery. *J Physiol*. 2005; 568: 941-50.
- Saltin B, Astrand PO. Free fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(Suppl): 752S-757S.
- Kanaley JA, Mottram CD, Scanlon PD, Jensen MD. Fatty acid kinetic responses to running above or below lactate threshold. *J Appl Physiol*. 1995; 79: 439-47.
- Ranallo RF, Rhodes EC. Lipid metabolism during exercise. *Sports Med*. 1998; 26: 29-42.
- Abernethy PJ, Thayer R, Taylor AW. Acute and chronic responses of skeletal muscle to endurance and sprint exercise. A review. *Sports Med*. 1990; 10: 365-89.
- Saltin B, Kiens B, Savard G, Pedersen PK. Role of hemoglobin and capillarization for oxygen delivery and extraction in muscular exercise. *Acta Physiol Scand*. 1986; 556: 21-32.
- Brouns F, van der Vusse GJ. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. *Br J Nutr*. 1998; 79: 117-28.
- Kenner J, Hoople C. Fatty acid import into mitochondrial. *Bioch Biophys Acta*. 2000; 1486: 1-17.
- Declercq PE, Falck JR, Kuwawagima M, Tuminski H, Foster DW, McGarry JD. Characterization of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *J Biol Chem*. 1987; 262: 3812-21.
- Zammit VA, Corstorphine CG, Kelliher MG. Evidence for distinct functional molecular sizes of carnitine palmitoyltransferase I and II in rat liver mitochondria. *Biochem J*. 1988; 250: 415-20.
- Zammit VA, Corstorphine CG, Kelliher MG. Target size analysis by radiation inactivation of carnitine palmitoyltransferase activity and malonyl-CoA binding in outer membranes from rat liver mitochondria. *Biochem J*. 1989; 263: 89-95.
- Murthy MSR, Pande SV. Characterization of a solubilized malonyl-CoA-sensitive carnitine palmitoyltransferase from the mitochondrial outer membrane as a protein distinct from the malonyl-CoA-insensitive carnitine palmitoyltransferase of the inner membrane. *Biochem J*. 1990; 268: 599-604.
- Woeltje KF, Kuwawagima M, Foster DW, McGarry J. D. Characterization of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. II. Use of detergents and antibodies. *J Biol Chem*. 1987; 262: 9822-7.
- McGarry JD, Sen A, Esser V, Woeltje KF, Weis B, Foster DW. New insights into the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. *Biochem*. 1991; 73: 77-84.
- Thumelin S, Esser V, Chary D, Kolodziej M, Zammit VA, McGarry JD, et al. Expression of liver carnitine palmitoyltransferase I and II genes during development in the rat. *Biochem J*. 1994; 300: 583-7.
- McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann Rev Biochem*. 1980; 49: 395-420.
- Cook GA, Gamble MS. Regulation of carnitine palmitoyltransferase by insulin results in decreased activity and decreased apparent K_i values for malonyl CoA. *J Biol Chem*. 1987; 262: 2050-6.
- Bjornsson OG, Duerden JM, Bartlett SM, Sparks JD, Sparks CE, Gibbons GF. The role of pancreatic hormones in the regulation of lipid storage, oxidation and secretion of primary cultures of rat hepatocytes: short and long term effects. *Biochem J*. 1992; 281: 381-6.
- Weinstein I, Cook GA, Heimberg M. Regulation by oestrogen of carnitine palmitoyltransferase in hepatic mitochondria. *Biochem J*. 1986; 237: 593-9.
- Saggerson ED, Carpenter CA. Malonyl CoA inhibition of carnitine acyltransferase activities: effects of thiol-group reagents. *FESB Lett*. 1982; 137: 124-5.
- Siddiqui RA. An enquiry into the metabolic basis of cancer cachexia using Walker 256 carcinosarcoma. [Doctor in Philosophy Thesis]. Canberra, Australian National University, 1987.
- Barke RA, Brandy PS, Brandy LJ. The regulation of mitochondrial fatty acid oxidation and hepatic gene expression by catecholamine. *Journal of Surgical Research*. 1993; 54: 95-101.
- Hutber CA, Rasmussen BB, Winder WW. Endurance training attenuates the decrease in skeletal muscle malonyl-CoA with exercise. *J Appl Physiol*. 1997; 83: 1917-22.
- Kiens B, Roepstorff C. Utilization of long-chain fatty acids in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand*. 2003; 178: 391-6.
- McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 7-18.
- Carnevali Jr LC. O PPAR α como mediador de alterações no metabolismo lipídico no músculo esquelético de ratos treinados [Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências]. São Paulo (SP): Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2006.
- Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart JC, Staels B. PPARs: Transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 967: 7-18.
- Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*. 2001; 169: 453-9.
- Ferré P. The biology of Peroxisome Proliferator-activated receptors, relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004; 53: 43-50.
- Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol*. 2002; 440: 223-34.
- Chinetti JC, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res*. 2000; 49: 497-505.
- Minnich A, Tian N, Byan L, Bilder G. A potent PPAR alpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol*. 2001; 280: E270-9.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*. 1999; 20: 649-88.
- Schmitt B, Fluck M, Decombaz J, Kreis R, Boesch C, Wittwer M, et al. Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiol Genomics*. 2003; 15: 148-57.
- Horowitz JF, Leone TC, Feng W, Kelly DP, Klein S. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPAR alpha in the metabolic response to training. *Am J Physiol*. 2000; 279: E348-55.
- Cresci S, Wright LD, Spratt JA, Briggs FN, Kelly DP. Activation of a novel metabolic gene regulatory pathway by chronic stimulation of skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1996; 270: C1413-20.
- Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Cretteband A, Gobelet C, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle. *Diabetes*. 2003; 52: 2874-81.
- Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ . *PLoS Biology*. 2004; 2: 1532-9.
- Muoio DM, MacLean PS, Lang DB, Li S, Houmard JA, Way JM, Winegar DA, Corton JC, Dohm GL, Kraus WE. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulation on muscle skeletal of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha knock-out mice. Evidence of compensatory regulation by PPAR delta. *J Biol Chem*. 2002; 277: 26089-97.
- Holloway GP, Bezaire V, Heigenhauser GJF, Tandon NN, Glatz JFC, Luiken JJF, et al. Mitochondrial long chain fatty acid oxidation, fatty acid translocase/CD36 content and carnitine palmitoyltransferase I activity in human skeletal muscle during aerobic exercise. *J Physiol*. 2006; 571: 201-10.
- Campbell SE, Tandon NN, Woldegiorgis G, Luiken JJF, Glatz JFC, Bonen A. A novel function for fatty acid translocase (FAT/CD36). Involvement in long chain fatty acid transfer into the mitochondria. *J Biol Chem*. 2004; 279: 36235-41.
- Bezaire V, Bruce CR, Heigenhauser GJF, Tandon NN, Glatz JFC, Luiken JJF, et al. Identification of fatty acid translocase on human skeletal muscle mitochondrial membranes: essential role in fatty acid oxidation. *Am J Physiol*. 2006; 290: E509-15.
- Zammit VA, Fraser F, Corstorphine CG. Regulation of mitochondrial outer membrane carnitine palmitoyltransferase (CPT I): role of membrane topology. *Adv Enzyme Regul*. 1997; 37: 295-317.