

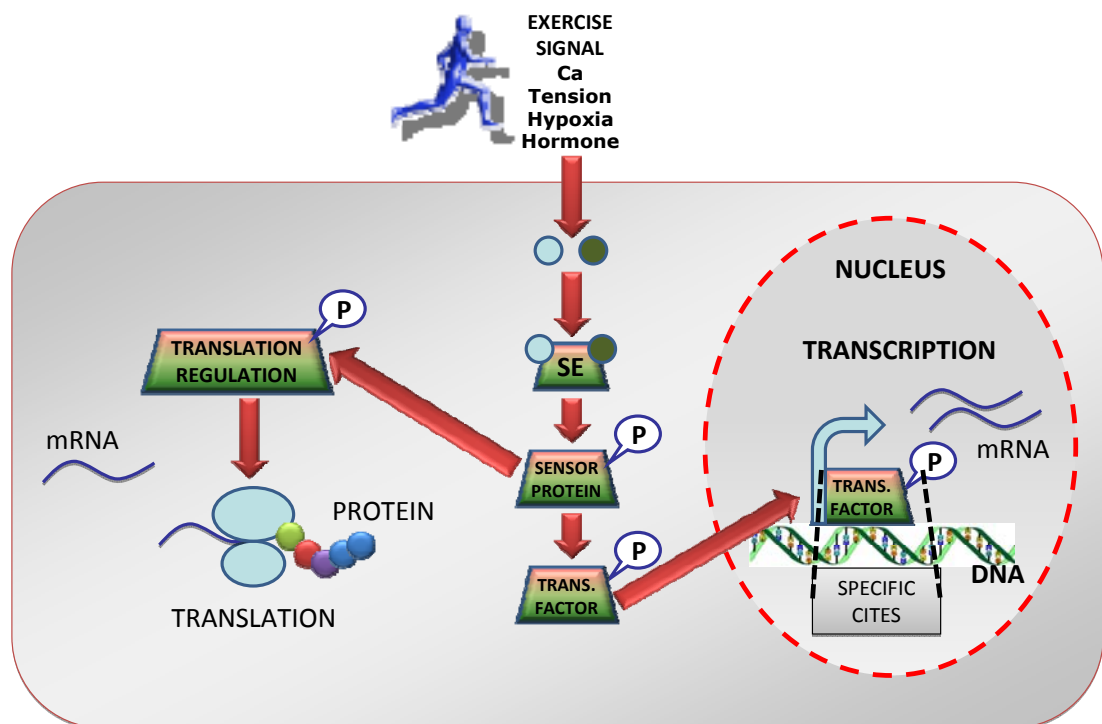
ACTIVIDAD FÍSICA, SALUD Y RENDIMIENTO FÍSICO: *Bases Moleculares.**

Carlos Saavedra, MSc. (Univ. Laval, Canada)

Dpto de Salud y Rendimiento Humano
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID.

El músculo es un tejido sumamente plástico y su fenotipo varía según la especificidad del esfuerzo que realice. Muy simplificado, el proceso de adaptación al esfuerzo de la célula muscular tendría la siguiente secuencia:

Ejercicio → Señalización intracelular → Inicio de la replicación de **Secuencias específicas de ADN** → **Formación de proteínas específicas** (luego de la transcripción correspondiente).



Esto es un esquema del proceso general, cuya complejidad es mayor y cuya especificidad (*de señalizaciones y proteínas*) depende del tipo de ejercicios realizados. La respuesta específica dependerá fundamentalmente de:

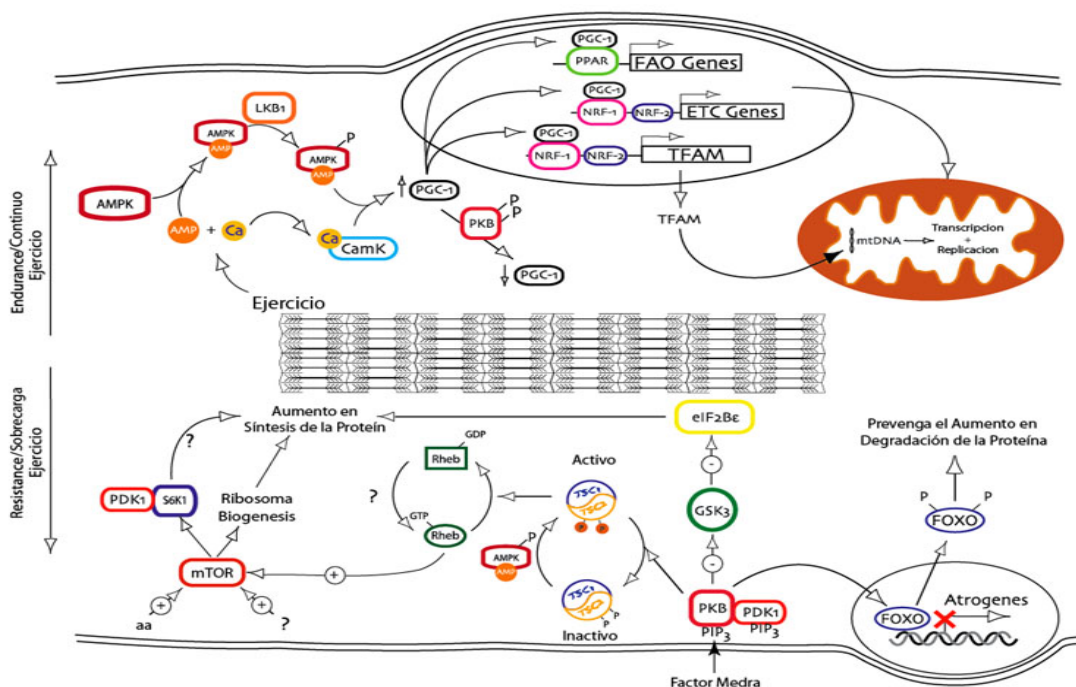
- **intensidad**
- **duración**
- **volumen del estímulo**
- **así como la vida media de la proteína expresada**

**(Esta revisión está basada en el artículo de Coffey y Hawley, publicado en la revista Sport Medicine de sept. del 2007)*

Así, como consecuencia última, el ejercicio de **endurance** o larga duración y baja intensidad, va a generar un fenotipo distinto en contraste con el fenotipo que generará el entrenamiento de **sobrecarga**.

Esta diferencia morfológica y funcional, generada por distintos tipos de entrenamiento, es el resultado de la activación de diferentes mecanismos moleculares y genéticos. Gracias a la existencia de nuevas tecnologías es posible visualizar cómo diferentes tipos de entrenamiento afectan señales proteicas específicas y la expresión de genes de respuesta temprana en la célula muscular.

Este gráfico enviado especialmente por K. Baar del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Universidad de Dundee, muestra un esquema de lo que es la secuencia de dichas adaptaciones específicas según el tipo de entrenamiento.



Como podemos apreciar, la cascada de señales que originan los distintos tipos de entrenamiento, originan o gatillan síntesis de proteínas diversas sobre la estructura contráctil del músculo. Unas destinadas a estimular procesos de biogénesis mitocondrial, transformación de fibras y tipo de substratos energéticos, mientras que otras son destinadas a la hipertrofia muscular y fortalecer las estructuras contráctiles del sarcomero.

No podemos dejar de lado o de mencionar que el avance tecnológico que la ciencia ha experimentado en estos últimos años, ha permitido el estudio de los efectos del entrenamiento en aspectos genéticos y moleculares del músculo esquelético.

La siguiente revisión se estructura esencialmente en 4 partes:

I.Introducción.

II.Análisis de la señales generadas como consecuencia de la contracción muscular

- a) Mensajeros primarios**
- b) Mensajeros secundarios**

III.Respuestas Genéticas y Moleculares a:

- a) Ejercicios de Sobrecarga**
- b) Ejercicios de Endurance**
- c) Ejercicio mixto**

IV. Conclusiones.

**Esta revisión esta basada en los trabajos de investigación y publicaciones enviadas por Hawley, Baar, Pedersen, Heagreves y que ha sido posible editar gracias a la invitación cursada a Carlos Saavedra de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Politécnica de Madrid y a la supervisión e interpretación de José Areta de la Fac de Ciencias Biologicas de la Universidad Nacional de la Plata .(2007)*

Introducción.

La especificidad de las respuestas al ejercicio

Como resultado de la alteración de la homeostasis celular, el músculo puede controlar la cantidad y calidad de proteínas que contiene en su sarcoplasma. La síntesis de estas proteínas está determinada por mecanismos específicos de señalización e inicio de la transcripción de ADN que mediante el proceso de traducción dará origen a proteínas nuevas. *(Para mayor comprensión de estos fenómenos recomendamos ver Vocabulario básico en www.biosportmed.cl)*

Las consecuencias funcionales de la respuesta están determinadas por: volumen, intensidad y frecuencia del ejercicio, así como la vida media de la proteína. De hecho, muchas características de las adaptaciones al entrenamiento son específicas del tipo de estímulo que genere el ejercicio.

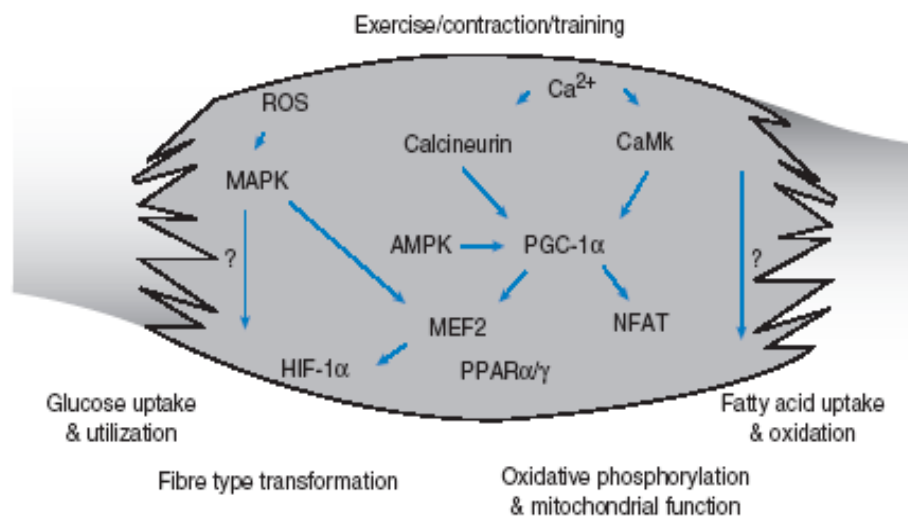
La contracción genera aumentos pasajeros en la concentración de mRNA que para los genes más comunes tiene valores máximos entre las 3 y 12 hs post ejercicio y vuelve a los niveles basales dentro de las 24 hs.

Repetidos estímulos de entrenamiento pueden llevar a un aumento agudo en la actividad transcripcional y en la subsiguiente síntesis proteica. Por lo tanto la adaptación a largo plazo sea probablemente resultado de los efectos acumulativos del efecto a corto plazo de cada una de las sesiones de entrenamiento.

Entrenamiento prolongado de endurance y de sobrecarga producen una variedad de cambios funcionales y morfológicos en la célula muscular.

Estos resultados morfológicos distintos son consecuencia de la activación o represión de vías de señalización específicas, lo que llevará a una expresión específica de ciertos genes. Por lo que a largo plazo esto generará una historia en el fenotipo del músculo asociado al tipo de entrenamiento a largo plazo.

De todo esto se desprende que "teóricamente" el entrenamiento de endurance y de sobrecarga corresponden a un mismo continuum adaptativo. Una mayor comprensión de los mecanismos e interacción de las vías de señalización en el músculo podrían ser de utilidad para entender la etiología de enfermedades, y el mantenimiento de la capacidad funcional y metabólica del músculo con el envejecimiento y la edad.



Este es un esquema simple de las vías que permiten diversas adaptaciones a partir del ejercicio y sus respectivos cambios en las concentraciones de Ca y factores de transcripción.(Heagreves). Los resultados finales permiten manifestaciones diferentes en el rendimiento y la salud del ser humano.

Vías de Transducción de señales en el músculo Esquelético

La señal mecánica que se genera durante una contracción muscular se convierte en un evento molecular (*liberación de moléculas e inicio de procesos citológicos*) como consecuencia de regulación por mensajeros primarios y secundarios. Estos mensajeros inician una cascada de eventos que resultan en una activación o represión de vías de regulación de genes inducida por el ejercicio, lo que finalmente lleva síntesis o degradación de proteínas tanto funcionales como estructurales.

Mensajeros Primarios putativos:

El estudio del funcionamiento de estos mensajeros de manera esquemática no es simple, esencialmente por 2 motivos:

- I. Los propuestos mecano-receptores que conectan los eventos neuronales, mecánicos y bioquímicos**
- II. La numerosa cantidad de candidatos como potenciales mensajeros primarios que transducen la señal mecánica.**

Es de esperar también que los mensajeros primarios no actúen aisladamente, y es probable que la señalización por mensajeros primarios implique señales

multifacéticas y que interactúen entre sí. De todas maneras se han determinado numerosos mensajeros primarios, entre ellos encontramos:

- **Estiramiento mecánico**
- **Flujo de calcio**
- **Estado redox**
- **Estado de fosforilación.**

Estiramiento mecánico:

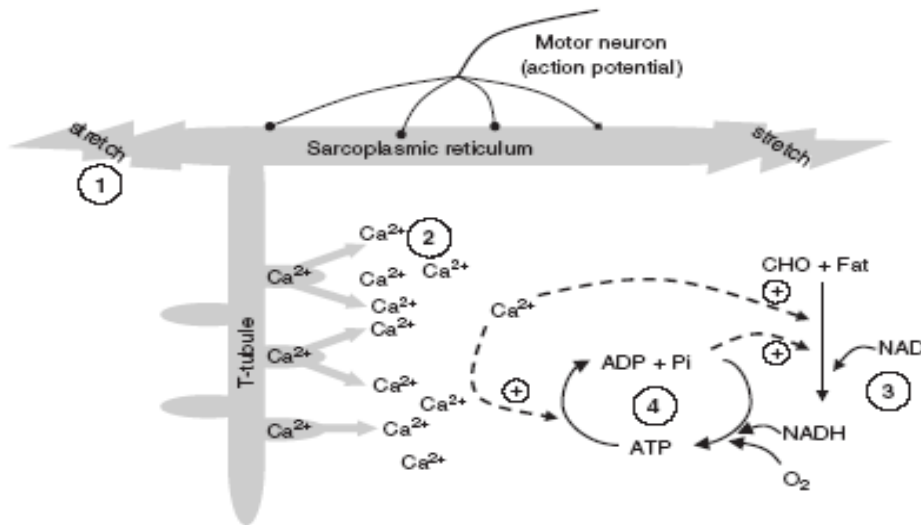
El estímulo mecánico modula la función celular y afecta directamente la forma y la función del tejido. Si bien no es fácil medir el efecto estructural en la transducción mecánica *in vivo*, se ha demostrado que el stress mecánico produce procesos tanto *in vivo* como *in vitro*. La perturbación mecánica de la célula media la activación de las cascadas de señalización de calcineurina, MAPK e IGF que se pueden observar en el esquema anterior. *(Para mayor comprensión de estas proteínas recomendamos leer: Señales del músculo esquelético: www.biosportmed.cl)*

Las células son capaces de distinguir entre las fuerzas mecánicas actuando en la célula. Usando la misma magnitud de estrés mecánico se han visualizado diferentes adaptaciones usando stress en sentido axial o transversal, así como también se ha observado la activación específica de proteínas usando estiramientos cíclicos uni y multiaxiales.

La especificidad en mecano-transductores sugeriría que la frecuencia e intensidad de la contracción contribuiría a la especificidad de la adaptación inducida por el ejercicio.

Calcio:

La activación neural del músculo esquelético genera una acción de potencial que resulta en una liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático al sarcoplasma, y lo contrario sucede (retoma) cuando cesa la acción de potencial. La velocidad y capacidad de liberación y retoma de calcio es alterada con la actividad física. El ejercicio moderado prolongado (*60-70 %de VO2 max*), aumenta el número de bombas de calcio activas para la retoma del calcio, mientras que un solo estímulo intenso de alta intensidad (*mayor a 100 % de VO2 max*) produce disminución temporaria de entre un 20 y 50% de la actividad de liberación y retoma de calcio, volviendo a niveles basales luego de 20 minutos. Esta alteración aguda de la concentración de calcio también activaría eventos secundarios mientras recupera los niveles iniciales.



Estímulos repetidos generan una disminución en la perturbación de la liberación y retoma de calcio, y como consecuencia de esto un aumento en la circulación del calcio y resistencia a la fatiga.

Por ende el ejercicio de endurance provoca un aumento de la cantidad de calcio durante un período largo, mientras que el ejercicio de sobrecarga generaría ciclos cortos con niveles intracelulares de calcio muy grandes⁽²²⁾. Tiene sentido sugerir que hay una respuesta citosólica específica como resultado de esto, provocándose así expresión de genes y síntesis proteica⁽²³⁾. Como conclusión el calcio es un regulador importante en la especificidad de eventos adaptativos como consecuencia e la actividad física, siendo regulada su respuesta por intensidad y volumen de ejercicio.

Potencial Redox:

El mecanismo redox genera como consecuencia una relación $[NAD]/[NADH]$ determinada, la que es producto de las reacciones de la vía glicolítica y del metabolismo lipídico en la mitocondria. El mantenimiento del estado del potencial redox produce compuestos de oxígeno reactivos (*de ahora en adelante ROS, del inglés Reactive Oxygen Species*), altamente oxidantes y son amortiguados por sistemas de antioxidantes.

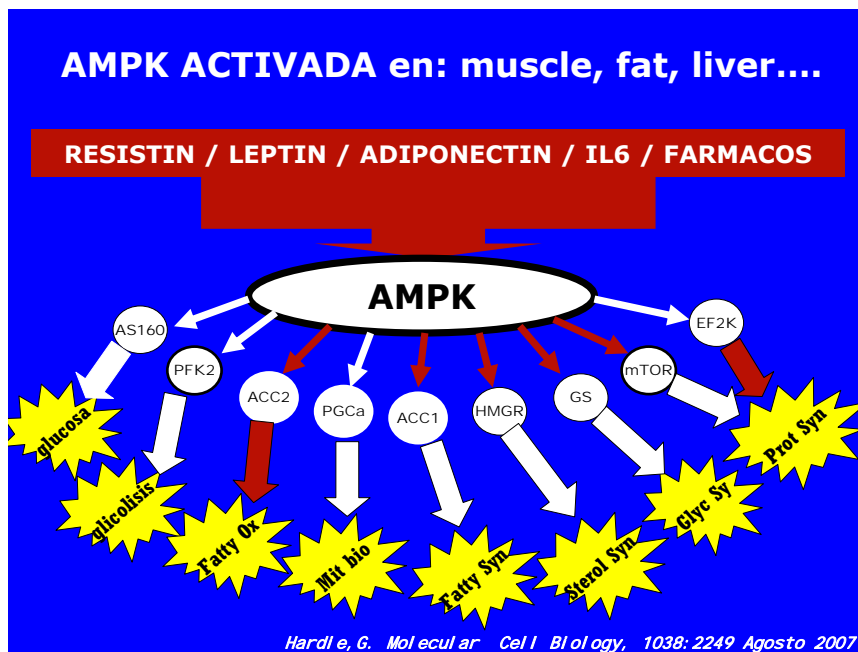
La actividad física, gracias a su estímulo de las vías metabólicas y consumo de oxígeno, genera altas concentraciones de ROS. Aunque no se ha establecido un fenómeno de causa-efecto directo, evidencia indirecta sugiere que el stress oxidativo modularía la señalización inducida por el ejercicio. El potencial redox y los resultantes radicales libres (ROS) ocasionados por el ejercicio actuarían como señaladores fundamentalmente de 2 formas:

- El estado redox tendría un efecto directo en la regulación transcripcional y en la especificidad de unión de factores de transcripción (incluidos NFκB y activator protein 1 (AP1)).
- Por el efecto de ROS en numerosos elementos de la función celular, esto tendría un efecto indirecto en el metabolismo mitocondrial y una disminución de la sensibilidad del miofilamento al Ca²⁺.

Potencial de fosforilación:

La restitución de los enlaces fosfato de alta energía del ATP requiere el uso de las vías glucolítica y/o fosforilación oxidativa. La contracción muscular trae como consecuencia un aumento en [ADP + Pi], lo que produce señales de retroalimentación para balancear el consumo y producción de ATP. La concentración de AMP intracelular es también un regulador importante de las vías de consumo y regeneración de ATP ⁽²⁹⁾.

Por lo tanto cualquier actividad que produce una inhibición en la resíntesis de ATP o un mayor aumento del uso del mismo produce en última instancia un aumento en la relación [AMP]/[ATP], lo que produce un aumento en la actividad de la AMPK (5' monofosfato de Adenosina protein kinasa activada) la cual está catalogada con una proteína master que regula finalmente cascadas específicas de señalización para eventos tales como síntesis de glucosa, oxidación de ácidos grasos y expresión génica.



Como podemos ver AMPK juega un rol esencial en mecanismos de regulación del metabolismo energético que abarca desde la síntesis de glucosa a la oxidación de los ácidos grasos pasando por estimulación de procesos de biogénesis mitocondrial.

Mensajeros secundarios:

Posterior a la señal de mensajeros primarios, se activan kinasas y fosfatasa adicionales para mediar la señal inducida por la actividad física.

En las células de mamíferos existen muchas vías o cascadas de señalización, las cuales están reguladas en muchos niveles a altos niveles de sensibilidad y que tienen mucha interacción entre sí, lo que produce una red compleja y altamente complicada. En esta parte el artículo se restringirá al análisis de:

- **AMPK**
- **Calmodulina/Calcineurina**
- **IGF**
- **Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) - NF κ B**

AMP Kinasa:

Las funciones fundamentales de AMPK han sido nombradas y resumidas en el esquema anterior cuando se hizo alusión al potencial de fosforilación como mensajero primario, a aquello se puede agregar a modo de resumen que AMPK estimula procesos tanto para generar como para conservar ATP.

Aún hay mucho por descubrir con respecto al rol de AMPK en el músculo, y recientes trabajos han descubierto en el músculo esquelético, la existencia de varias isoformas de esta kinasa responsables de la incorporación de glucosa al músculo de manera independiente de insulina como también del aumento de oxidación de ácidos grasos dejando o desinhibiendo a CPT, transportador de grasa del citoplasma a la mitocondria. . *(mas información podrá encontrar en AMPK: regulador metabólico: www.biosportmed.cl)* La activación de las distintas isoformas estaría determinada por el tiempo e intensidad del estímulo así como del tipo de fibra que se trate (por ejemplo la activación de AMPK es mayor en fibras rojas oxidativas que en blancas glucolíticas).

Considerando a AMPK como modificadora de la expresión génica y síntesis proteica, vemos que ha sido vinculada a la activación de factores de transcripción asociados a la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, y con la inhibición de la síntesis proteica por regular componentes de la vía de señalización IGF/Insulina.

Respetando a como se le ha señalado: "sensora del estado energético", se ha detectado la activación de AMPK en ejercicios aeróbicos submáximos y en ejercicios de intensidad progresiva en bicicleta y treadmill. Sin embargo la respuesta de AMPK dependería del estado adaptativo del músculo, ya que entrenamientos de corta y larga duración de ejercicios prolongados y

submáximos intermitentes, disminuyen la respuesta aguda de AMPK al compararse antes y después de un período de entrenamiento al mismo valor absoluto de exigencia.

En concordancia con esto, se ha visualizado aumento en la actividad de AMPK en ciclistas sólo al trabajarse con la intensidad adecuada (entrenamientos intervalados al 90% del VO₂ Max). También se ha detectado un aumento en la actividad de AMPK en trabajos supramáximos de 30 segundos de duración (tipo sprint de ciclismo)

Son pocos los estudios que se han realizado sobre la actividad de AMPK en relación a los ejercicios de sobrecarga. Varios estudios han informado que tanto uno, como repetidos estímulos generarían fosforilación (activación) de AMPK y expresión génica.

El significado fisiológico de la activación de AMPK como consecuencia del ejercicio de sobrecarga aún no se ha determinado, pero al menos se detecta un aumento en la captación y transporte de glucosa independiente de la señal de insulina.

Aún no se han realizado muchos estudios sobre la activación diferencial de AMPK en ejercicios de endurance y sobrecarga. Sin embargo Atherton et al. han realizado un experimento con ratas en el que realizaban estimulaciones eléctricas simulando ejercicios de endurance y sobrecarga. Ellos visualizaron que aumentaba la actividad de AMPK inmediatamente después y luego de tres horas como respuesta al ejercicio de resistencia, pero no como consecuencia del ejercicio de sobrecarga.

Sin embargo Coffey et al. reportaron un aumento atenuado de la actividad de AMPK tanto en ciclistas como levantadores de pesas como resultado de su práctica habitual. Pero al realizar los pesistas entrenamientos de ciclismo y viceversa, se observó aumento marcado de la fosforilación de AMPK. Esto soporta la idea de que son el fenotipo y el estímulo de trabajo lo que altera la respuesta de AMPK antes que el modo de ejercicio *per se*.

El hecho de que se detecte una activación diferencial de AMPK como consecuencia del entrenamiento a largo plazo de endurance y sobrecarga, sugiere a AMPK como un intermediario clave en la adaptación divergente de estas formas de entrenamiento distintas.

Señalización por Serina-Treonina kinasas dependientes de Calcio-Calmodulina (CaMK):

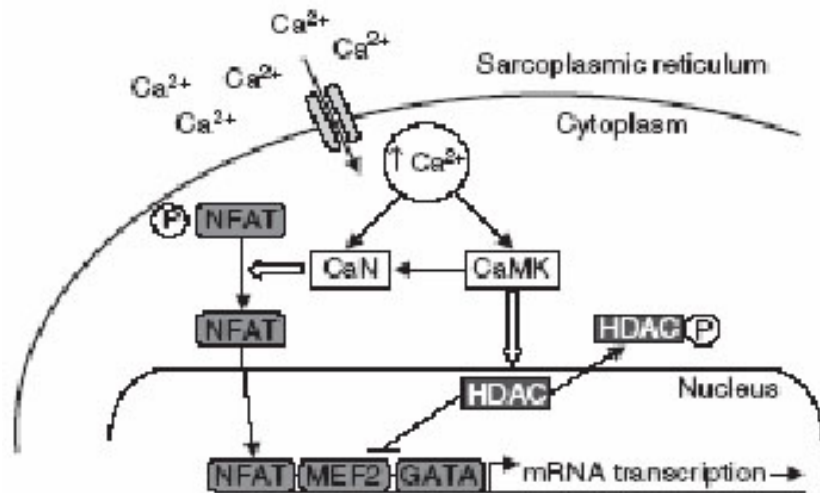
Son un grupo de proteínas mono y polifuncionales, de las cuales CaMK II y CaMK IV son las que fundamentalmente se encuentran en el músculo. Estas han sido asociadas a la activación de la expresión génica.

- CaMK II → Asociada a la expresión de proteínas mitocondriales.
- CaMK IV → Asociada a la expresión de proteínas contráctiles.

Aparentemente CaMK II es la CaMK predominante en respuesta al ejercicio de endurance, siendo activada rápidamente luego de empezado el ejercicio, dependiendo su activación de la intensidad del ejercicio⁽⁶⁵⁾.

No se sabe exactamente cómo es el mecanismo que lleva a la adaptación celular pero se ha sugerido las siguientes repercusiones downstream de CaMK:

- Produciendo activación del Factor Nuclear de células T Activadas (NFAT)
- Extrusión nuclear de histona desacetilasa¹



Por otro lado, el flujo intracelular de Ca⁺² leve pero prolongado aumenta la actividad de Calcineurina, y ésta luego:

- Desfosforila y activa NFAT
- Actúa como co-regulador de la hipertrofia muscular junto con IGF, y también tendría efecto en la proliferación miogénica y en la diferenciación de células satélite.
- La calcineurina, con su actividad, está relacionada tanto con la plasticidad muscular induciendo a la transformación de fibras rápidas a lentas, como con la regulación de la hipertrofia, lo que

¹ Recordar que la acetilación de las histonas aumenta la actividad transcripcional.

resultaría paradójico considerando lo contrapuesto que resultan la forma y función de los distintos tipos de fenotipos musculares. También calcineurina estaría implicada como co-reguladora de la hipertrofia muscular en concomitancia con IGF. Se ha propuesto a calcineurina como un inductor de la expresión génica de fibras oxidativas lo que explicaría y permitiría la obtención de un fenotipo metabólicamente más eficiente. Recientemente Hollozy ha demostrado que no participa directamente en la biogénesis mitocondrial.

Sin embargo la inducción de cada una de estas vías estaría determinada por la intensidad y duración de la actividad contráctil.

Ha de considerarse que la información ha sido obtenida fundamentalmente a partir de cultivos celulares y experimentos con animales transgénicos, y poco se ha estudiado en humanos, por lo que aún queda mucho por comprender sobre el efecto del ejercicio en estas vías.

Vía de señalización de Insulina/ILGF (insuline like growth factor):

Esta vía contiene elementos muy útiles para comprender la proteólisis muscular y la regulación de los procesos de atrofia e hipertrofia. Además muchos de los componentes de la vía tienen roles adicionales con respecto a la regulación de la toma de glucosa, síntesis de glucógeno, y crecimiento y diferenciación celular.

La secreción de IGF-1 es estimulada en el músculo como consecuencia de la actividad contráctil, y ella actúa como un factor de crecimiento autócrino/parácrino uniéndose a su receptor de membrana (IGFR = Insuline Growth Factor Receptor) produciendo así las cascadas de señalización que a continuación se analizarán.

Akt/Protein-quinasa B:

En el músculo se encuentran distintas isoformas de la familia Akt fundamentalmente Akt 1 y Akt 2 teniendo cada una de ellas distintas funciones:

- Akt 1 → Asociada a la hipertrofia muscular
- Akt 2 → Implicada en la señalización para el transporte de glucosa.

Por otro lado Akt está relacionada con múltiples funciones celulares:

Síntesis proteica; actúa sobre:

- Target de rapamicina en mamíferos (mTOR)
- Complejo 2 de esclerosis tuberosa (TSC2)

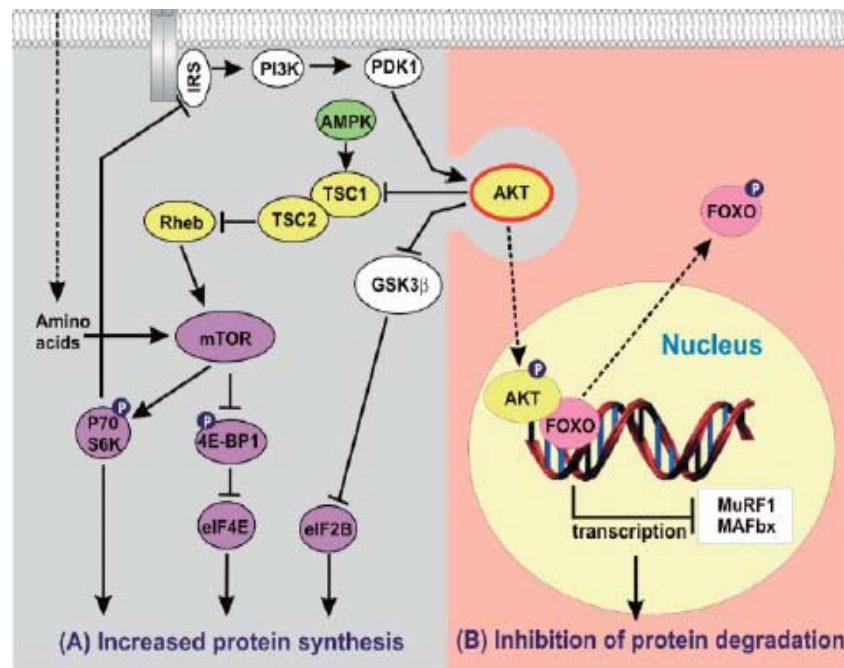
- o Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)

Atrofia; actúa sobre:

- FoxO1

Transporte de glucosa; actúa sobre:

- Substrato de Akt de 160 kDa (AS160)



Como se ve en el primer gráfico Akt juega varios roles. En este gráfico se muestra la cascada de señales que permite la inhibición de la degradación de proteínas mediante su incorporación en el núcleo de la célula.

La vía Akt-mTOR pareciera mediar la hipertrofia por la activación del inicio de la traducción y por el aumento de la cantidad de proteínas ribosomales.

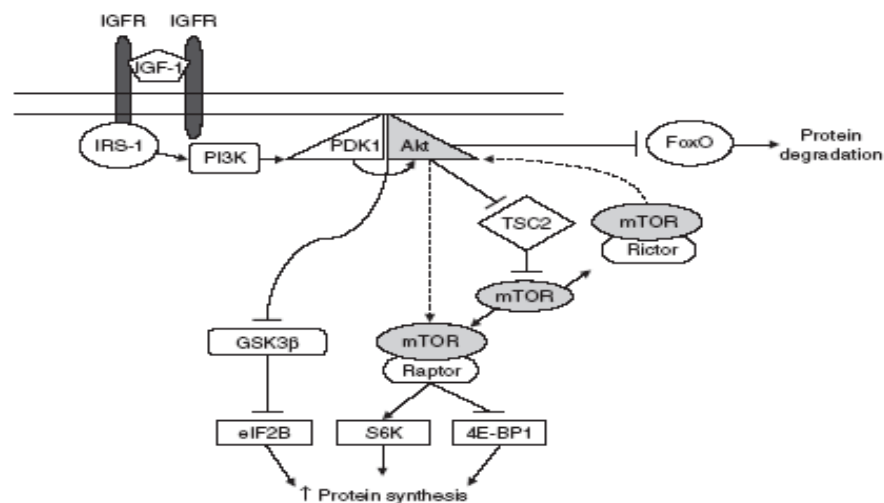
TSC2 y GSK3 β son señalizadores que inhiben la hipertrofia muscular, Akt los inactiva:

- TSC2: produce su acción inhibitoria al ser fosforilada por AMPK. Ella inhibe la acción hipertrófica de mTOR. Akt no sólo activa mTOR (como ya se nombró), sino que también inhibe la fosforilación de TSC2 por regular la actividad de AMPK.
- GSK3 β : Previene la activación del factor eucariota de iniciación (eIF) 2B.

Akt junto con 3 hidroxifosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (complejo Akt-PI3K) reduce la degradación de proteínas mediante la fosforilación del factor nuclear

FoxO1 la interacción con 3 hidroxilfosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), ello hace que se trasloque FoxO1 al citosol. Ya que FoxO es responsable de la transcripción de genes relacionados con la atrofia, los que actúan en la degradación de proteínas contráctiles, su traslocación produce una disminución de su actividad ^(81,82, 97).

Por otro lado, en el gráfico siguiente, AKT es fosforilada por PI3K, pero en esta fosforilación es sólo parcial. Akt es una seronina/treonina quinasa, y PI3K sólo fosforila entre 308, quedando ser 473 disponible para generar una actividad plena



Es muy importante observar el CUADRO siguiente para comprender lo contrapuesta que es la información relacionada con la función de Akt como respuesta al ejercicio en el músculo:

Este cuadro deja en evidencia que las respuestas resultan ambiguas. Algo a considerar es que en el laboratorio de Coffey, atletas con historias de entrenamiento distintas, mostraron distintas respuestas a los estímulos.

De esto se deduce que aún queda por develar qué es lo que induce la activación de Akt, pero se puede concluir que Akt es un regulador crítico en la adaptación de la célula muscular. Akt sería un mensajero putativo primario para el control de síntesis proteica y transporte de glucosa. También parece ser un mediador primario en la adaptación al entrenamiento tanto de sobrecarga como endurance.

Estudio	Estímulo	Resultado
HUMANOS		
Leger et al. ¹⁰⁴	Sobrecarga 2-3 dias/Semana x 8 semanas	F-aumenta 1.4 veces
Dreyer et al. ⁵⁹	Sobrecarga 10 x 10 extensiones de pierna, con 70% de 1 RM	F- Aumenta 100%
Eliasson et al. ¹⁰⁵	Sobrecarga i- 4x6 EXC ii- 4x6 CON	F-No se modifica
Creer et al. ¹⁰³	Sobrecarga 3 x 10 70% de 1 RM (aprox.)	F-auemneta 1.5 veces
Coffey et al. ⁶¹	Bicicleta i-60' (a 70% VO _{2max}) ii- sobrecarga 8 x 5 extensiones de piernas con peso máximo.	F- i-Aumenta 50% ii- No hay cambios
Sakamoto et al. ¹⁰⁰	Bicicleta i-30 min a 70% VO _{2max} ii- 6 x 60'' a 125% VO _{2max}	A- Aumenta: i-40% y ii-110%
Thorell et al. ¹⁰¹	Bicicleta 60 min, a 70% de VO _{2max}	P- Aumenta 180%
Widegren et al. ¹⁰²	Bicileta a una pierna, 60 min a 70% de VO _{2max}	A- No cambia
RATAS		
Krisan et al. ¹⁰⁸	Sobrecarga 3 x 10 a 75% de 1 RM, 3 veces por semana (12 semanas)	A + T- No cambia
Bolster et al. ⁹⁸	Sobrecarga 1 x 50 cada día por 4 días	F-Aumenta 200 % Aprox.
Reynolds et al. ¹⁰⁷	Treadmill a voluntad (3 meses)	F + T – Aumenta 45-50%
Williamson et al. ¹⁰⁶	Treadmill c/ 10% inclinación, 26m/min 10, 20 y 30 min	F- No cambia
Sakamoto et al. ¹⁰⁹	Treadmill i- 60 min, 20m/min, 12% inclinacion ii- 16m/min aumentando inclinación 1% cada 2 minutos hasta fatiga	A- Aumenta: i-80-150% & ii-150%
Markuns et al. ¹¹⁰	Treadmill 5,10,30,60 min a 25m/min con 10% de inclinación	A + P- Sin cambios
RATONES		
Wojtaszewski et al. ¹¹¹	Treadmill 60 min, 22m/min con 10% de inclinación	F- Sin cambios

A = actividad; CON = Concéntrico; EXC = excéntrico; F = Fosforilación; RM = Repetición Máxima; T = Proteína total

Target de Rapamicina en Mamíferos (mTOR).

mTOR forma complejos con otras proteínas que son capaces de sensar diversas señales y producir respuestas tales como⁽¹¹²⁾:

- **Traducción de mRNA**
- **Biogénesis Ribosomal**
- **Metabolismo de nutrientes**

Los complejos que forma son fundamentalmente por unión a las proteínas "raptor" y "rictor", donde, sus principales repercusiones serían :

- **mTOR-Raptor → Regulador positivo del crecimiento celular**
- **mTOR-Rictor → Activación de Akt y regulación del citoesqueleto de actina.**

El complejo mTOR-Raptor no sólo es activado vía Akt, sino que también es regulado por una proteína G (llamada Rheb), la que es regulada por el complejo TSC 1/2 ^(96,119) ; la secuencia sería esta:

- **TSC 1/2 → Rheb → mTOR-Raptor**

Con respecto a la activación de mTOR como consecuencia de la actividad física, en experimentos con ratas, se observó como consecuencia de estímulo eléctrico, aumento en la fosforilación de mTOR al trabajar altas intensidades (60 contracciones de 3 segundos a 100 Hz), lo que no fue posible de observar con estímulos de menor frecuencia (3 horas a 10Hz). Ha de considerarse también que en otro estudio en ratas, el entrenamiento a voluntad, tanto de sobrecarga, como "endurance", mostró en ambos casos, aumento de la fosforilación de mTOR.

Dado que se ha asociado a mTOR como desencadenante de un respuesta para generar síntesis proteica para generar hipertrofia, es difícil concebir que se active como resultado de entrenamiento de endurance, sin embargo hay nueva evidencia que sugiere que mTOR estaría implicada en la regulación de la función mitocondrial ⁽¹²⁷⁾.

Poco se ha estudiado sobre la activación de mTOR en Humanos en músculos *in vivo* , pero se ha observado aumento en la fosforilación de mTOR luego de 8 semanas de entrenamiento de sobrecarga, entregando una fuerte evidencia del rol de mTOR en procesos anabólicos como consecuencia del entrenamiento con sobrecarga.

Las dianas principales downstream de mTOR son:

- **Proteína ribosomal p70 S6 kinasa (p70 S6K)**
- **Proteína de unión a eIF4E (4E-BP1)**
- **eIF4B**

Las cuales vinculan mTOR con la traducción del RNAm y el aumento de síntesis proteica y tamaño celular.

Proteína ribosomal p70 S6 kinasa y factor de iniciación 4E-BP1:

Son los efectores mejor conocidos de la señalización Akt-mTOR. Las células de mamíferos tienen dos isoformas de S6K (S6K 1 y 2). S6K1 tiene a su vez 2 complejos: uno nuclear (p70 S6K) y uno citosólico (p85 S6K); y su función sería regular el tamaño de las fibras musculares ^(120,129).

S6K ejerce su efecto mediante varios sustratos diana. Numerosos estudios demuestran que p70 S6K es activada como resultado de entrenamiento de sobrecarga, relacionada a la hipertrofia muscular y que el entrenamiento de endurance no produce activación de p70 S6K. Para ello las cargas ejecutadas o ejercitadas de manera excéntricas resultarían esenciales para la activación de S6K1 y por tanto para la hipertrofia.

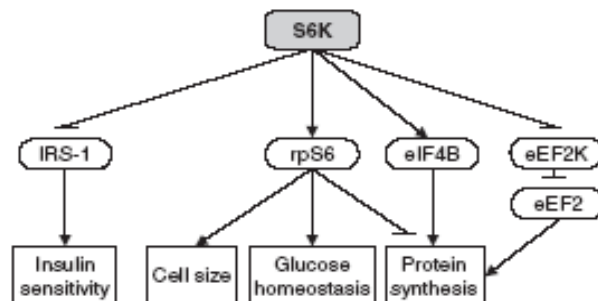


Fig. 4. Putative downstream targets and functions of ribosomal protein S6 kinase (S6K). Bars denote inhibition, arrows denote activation. eEF2 = eukaryotic elongation factor 2; eEF2K = eukaryotic elongation factor 2 kinase; eIF4B = eukaryotic initiation factor 4B; IRS-1 = insulin receptor substrate-1; rpS6 = ribosomal protein S6.

La regulación de la hipertrofia y otros procesos celulares a largo plazo por S6K1 está menos claro; ésta quinasa tendría efectos recíprocos en la síntesis proteica y en la represión de IGF.

Con respecto a 4E-BP1, ella se ve altamente activada con electroestimulación de alta frecuencia, y emula en gran medida la actividad de S6K1. Por lo contrario, en un estímulo tipo endurance, la actividad de 4E-BP1 se ve

disminuida, mostrando un efecto negativo del entrenamiento de endurance en la maquinaria de traducción y en la síntesis proteica(46).

Sin embargo Koopman et al. y Dreyer et al. observaron disminución de la actividad de 4E-BP1 como consecuencia de entrenamiento de sobrecarga. Es de destacar que estos estudios usaron personas sedentarias para los experimentos, y en ellas se veía aumento en la actividad de AMPK lo que llevaría a la alteración de kinasas de respuesta temprana implicadas en la síntesis proteica.

En síntesis: hay evidencia que soporta el efecto de síntesis proteica inducida por entrenamiento de sobrecarga que tiene IGF, y aún hay por ver qué otras vías son las que regulan a mTOR-Raptor. Además, el entrenamiento de endurance tendría un efecto sobre el transporte de glucosa mediado por Akt, y parecería tener un efecto negativo en la maquinaria de traducción.

Señalización por citoquinas:

Las citoquinas son pequeños polipéptidos liberados en sitios inflamados, en respuesta a numerosos factores. Dado que ciertos tipos de actividad física producen procesos inflamatorios en el músculo, es preciso comprender cómo estas vías de señalización afectan a la dinámica de la célula. En el músculo se destaca la citoquina **TNF α** asociada con los procesos de proteólisis y supresión de la síntesis proteica.

Los efectos de TNF α (y motivos de ellos) son fundamentalmente los siguientes:

Induce Resistencia	Insulino-	Supresión de Síntesis Prot.	Aumento de proteólisis
<i>Por impedir la fosforilación de IRS-1 y AS160⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾</i>		<i>Por disminución en la expresión de los genes de IGF-1 e IGFBP(binding protein), y afección en la iniciación de la elongación y en la eficiencia traduccional en el músculo⁽¹³⁹⁻¹⁴⁰⁾</i>	<i>Por aumentar la expresión de los genes de ubiquitina, y por tanto la Ubiquitina libre en el citosol.⁽¹³⁸⁾</i>

TNF α resulta ser indicativo de una respuesta inflamatoria aguda en respuesta a daños musculares producidos por la actividad física. Pero no todos los tipos de actividad física producen daño muscular, y el ejercicio produciría, según su naturaleza, respuestas pro y **anti-inflamatorias**.

Por ejemplo se observó una disminución del 40% en la cantidad de proteína de TNF α en hombres que realizaron entrenamiento de ciclismo de baja intensidad durante 8 semanas y no se observa respuesta inflamatoria como resultado de

entrenamiento de natación. Como contrapartida se observó aumento en los niveles de $TNF\alpha$ como resultado de ejercicios que producen daño muscular como por ejemplo entrenamiento de sobrecarga excéntrica y una carrera de maratón, así como bajar corriendo por una montaña.

Downstream, $TNF\alpha$ mediante una serie de pasos activa un elemento muy importante denominado Factor Nuclear Kappa ($NF\kappa B$). Ello produce la activación de genes implicados en muchos procesos celulares, entre ellos la degradación proteica mediada por Ubiquitina. Diversos estudios han encontrado una relación marcada entre la activación de $NF\kappa B$ y la activación de la atrofia muscular, en experimentos de atrofia y desuso muscular. Así como también se observa aumento e invariabilidad de actividad de $TNF\alpha$ respectivamente en actividades que producen daño muscular, y en las que no, también sucede lo propio con $NF\kappa B$. Sin embargo también se ha documentado disminución en la actividad de $NF\kappa B$ como resultado de entrenamiento con sobrecarga .

Respuestas Genéticas y Moleculares al Ejercicio.

La actividad física produce la activación de señales proteicas que llevan a la activación de numerosos genes de respuesta temprana, factores de transcripción y maquinaria celular para promover la transcripción de RNAm específicos.

Hay diversos mecanismos que contribuyen a la cantidad neta de proteína presente, entre ellos:

- **Relación entre síntesis y degradación del RNAm.**
- **Nivel base de abundancia de cada proteína**
- **Mecanismos adicionales de control de la traducción**

A continuación se analizarán los mecanismos que se ponen en marcha a nivel molecular como respuesta a los esfuerzos de endurance, sobrecarga y entrenamientos mixtos (Sobrecarga + Endurance).

Respuestas moleculares al ejercicio de Endurance:

El entrenamiento de endurance provee una serie de adaptaciones, centrales y periféricas, que en relación al músculo, se pueden resumir en:

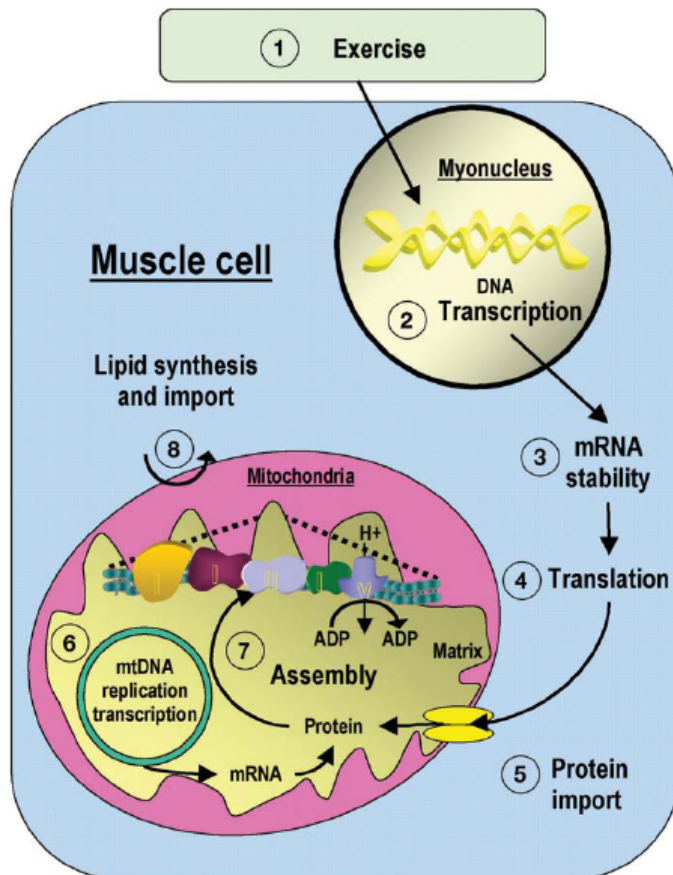
- *Aumento en la proporción de fibras tipo I.*
- *Alteración en el patrón neural de reclutamiento de fibras*
- *Cambio en la bioenergética del músculo*
- *Mejora en la respuesta metabólica, uso de sustratos y en el equilibrio ácido-base*
- *Aumento de las reservas de glucógeno*
- *Mejora en el uso del glucógeno en esfuerzos submáximos por un aumento en la oxidación de lípidos.*
- *Mejora en la metabolismo del lactato*
- *Aumento de densidad capilar*
- *Aumento de densidad mitocondrial y su respectiva actividad enzimática*

Son diversas las variables asociadas a una capacidad funcional mayor por parte del músculo: consumo de oxígeno, transporte de sustratos y capacidad buffer, pero el aumento en el rendimiento en actividades de endurance está determinado esencialmente por el aumento densidad mitocondrial y la actividad enzimática, o sea, por **la biogénesis mitocondrial**.

Biogénesis mitocondrial:

Las mitocondrias son las principales estructuras subcelulares que determinan la capacidad oxidativa y la resistencia a la fatiga a ejercicios de larga duración. El entrenamiento de endurance puede producir un aumento de entre 50 y 100% del contenido proteico mitocondrial en 6 semanas, pero la vida media de de una proteína es de 1 semana, lo que indica que se necesita un entrenamiento continuo para mantener el contenido mitocondrial.

La biogénesis mitocondrial es un proceso altamente regulado y coordinado, que implica la interacción de genomas mitocondrial y nuclear. Cada uno de estos genomas aporta material para el contenido proteico final de la mitocondria, siendo el genoma nuclear el que aporta mayor cantidad de genes (aproximadamente el 95% del total). Además de considerar los genomas nuclear y mitocondrial como determinantes en la calidad y cantidad de mitocondrias y proteínas mitocondriales, es de vital importancia también considerar la maquinaria que regula el transporte de proteínas precursoras del citosol a la mitocondria ⁽⁸⁾.



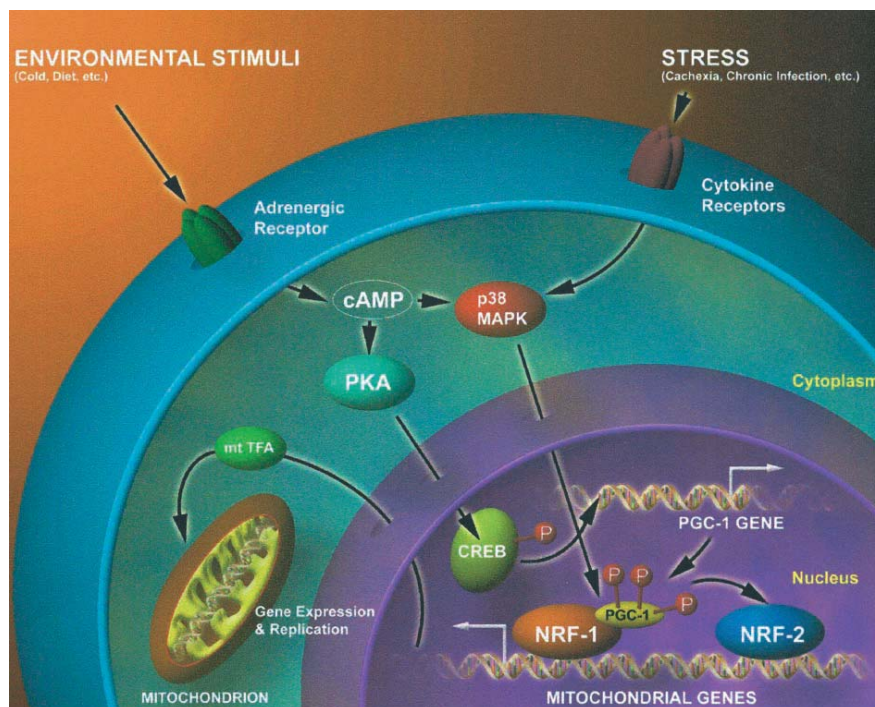
El aumento de la densidad mitocondrial o del reticulum mitocondrial en el músculo esquelético es regulado por un complejo proceso que requiere la expresión coordinada de un gran número de genes. Requiere de la expresión del genoma mitocondrial y nuclear siendo este último responsable del 90% de los genes necesarios para este proceso de biogénesis mitocondrial. Por lo tanto, factores de transcripción y traducción, comunes a todo proceso de síntesis de proteínas en las células, también representan un rol esencial en la regulación de la biogénesis mitocondrial.

Para la expresión génica mitocondrial, son esenciales, como en otros fenómenos de expresión génica los factores de transcripción y los co-activadores transcripcionales. **No hay un factor de transcripción único que determine este proceso, sino varios de ellos parecieran ser importantes:**

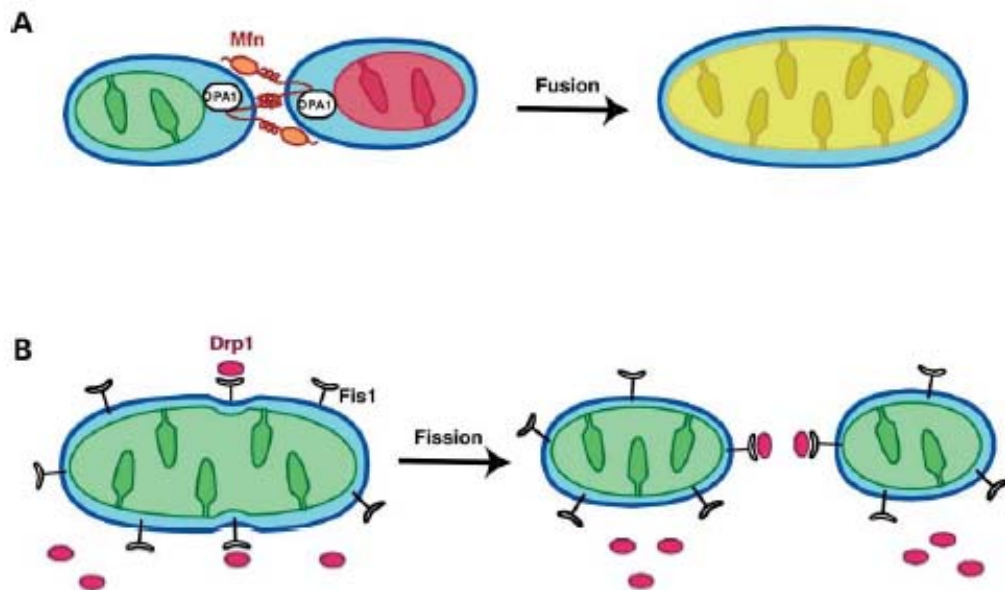
- **Egr-1** (gen de respuesta de crecimiento temprano) → Asociado fundamentalmente con la síntesis de citocromo C oxidasa .

- NRF 1 & 2 (Factores nucleares de respiración 1 y 2) → Implicados en el control de genes de factores de transcripción genes mitocondriales y el factor de transcripción mitocondrial A (Tfam)
- **PGC-1 α** (co-activador 1 α del receptor- γ proliferador de peroxisomas)→ Co-activador de diversos factores de transcripción mitocondrial, regulación del metabolismo lipídico.

Se ha propuesto a PGC-1 α como potencial “regulador master” de la biogénesis mitocondrial. Experimentos donde se ha sobreexpresado PGC-1 α han demostrado un gran aumento en la cantidad y funcionalidad de las fibras tipo I, así como aumento del contenido mitocondrial, y aumento en la actividad de Tfam. Ha de destacarse que Tfam es activada tanto por NRF 1 & 2 como por PGC-1 α , y pareciera estar asociada al ensamblaje de proteínas mitocondriales.



PGC-1 α es co-activador del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), lo que lleva a la expresión de genes relacionados con la oxidación de ácidos grasos en mitocondria y al aumento de cantidad de fibras de tipo I, por lo que esto lleva al aumento de la capacidad de usar lípidos durante ejercicios de endurance.



La biogénesis y mantención de la arquitectura mitocondrial es controlada por mecanismos de fusión (A) y fisión (B) para lo cual una proteína llamada mitofusina ha sido fuertemente implicada en estos procesos.

Wang y col. en ratas transgénicas con una sobre expresión de PPAR poseen un contenido de DNA mitocondrial 2 a 3 veces superior, una mayor cantidad de fibras del tipo I y un 90% de mayor capacidad física.

Podemos concluir que PGC-1 α , no está solo asociada a la regulación del metabolismo aeróbico, sino también a la calidad mitocondrial y a la transformación de fibras rápidas a lentas.

Como resultado de la actividad física, y en consonancia con los procesos que se suceden vemos que:

- **Endurance → Potente estimulador de genes y la proteínas de PGC-1 α**
- **Sobrecarga → Mínimo efecto en la expresión de mRNA y proteínas de PGC-1 α**

Expresión de genes asociados al metabolismo:

Sumado a la biogénesis mitocondrial se expresan proteínas relacionadas al metabolismo, esto implica a enzimas y transportadores asociados al

metabolismo de carbohidratos y lípidos, tales como hexoquinasa, lipoproteína lipasa y carnitina palmitoil-transferasa.

El entrenamiento de endurance produce un aumento marcado en la abundancia y transcripción del mRNA asociado a una variedad de genes asociados metabolismo en el período de recuperación post-ejercicio. Esta actividad parece llegar a un máximo algunas horas después del entrenamiento y generalmente vuelve a niveles basales luego de 24hs . Este hecho también permite decir que el ejercicio repetido sistemáticamente permite un "efecto acumulativo" que favorece procesos de hipertrofia estructural y funcional.

Respuestas moleculares al ejercicio de sobrecarga:

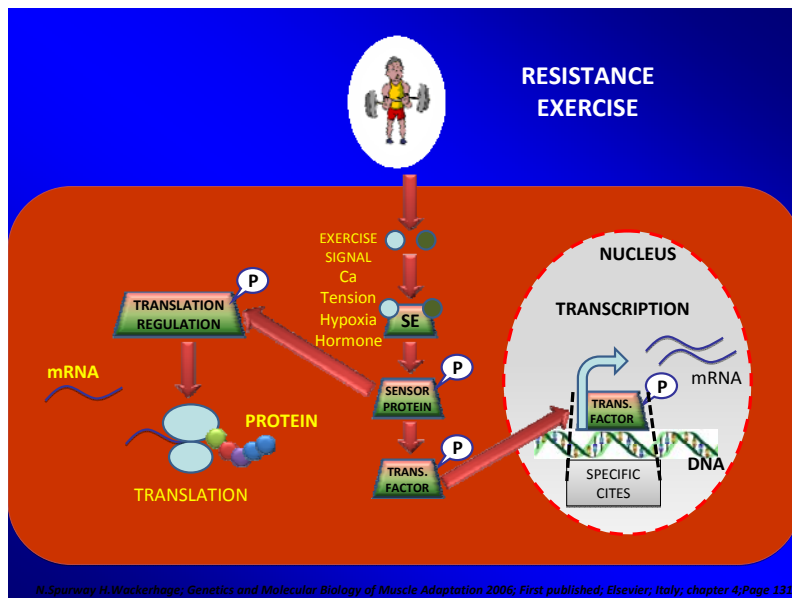
Las adaptaciones fisiológicas como consecuencia del entrenamiento de sobrecarga se pueden resumir en:

- **Aumento de la sección transversal del músculo**
- **Alteración del patrón de reclutamiento de fibras**

El aumento de la sección transversal se da como consecuencia del aumento de la síntesis proteica en relación con la degradación de proteínas. En este aspecto podemos distinguir que dicho aumento es por un aumento de la síntesis de proteínas en relación a la degradación, o que también puede estar dirigida o determinada por una disminución en los fenómenos catabólicos o de degradación de proteínas sin que necesariamente pueda aumentar la síntesis.

Por otro lado, el entrenamiento con sobrecarga tiene efecto en la disminución de la activación de las vías que activan la atrofia muscular. Agregado a esto, la hipertrofia se da no solo por el aumento de proteínas celulares sino también por la aparición de nuevas células musculares.

Nuevamente sabiendo de la diferenciación que existiría entre el tipo de proteínas que se sintetizan dependiendo del tipo de esfuerzo, los fenómenos de síntesis de proteínas poseen en bases generales los mismos procesos:



“La actividad física contra resistencia produce valores específicos de los señaldores putativos primarios, lo que lleva a una respuesta específica de los mensajeros secundarios, lo que finalmente termina repercutiendo en la regulación de la atrofia e hipertrofia por alteración de la maquinaria de expresión génica y por tanto en el aumento o disminución de proteínas musculares”

Hipertrofia:

En la síntesis proteica el aumento de las proteínas ribosomales es fundamental, ya que el aumento en las proteínas ribosomales implica un aumento marcado en la cantidad de proteínas sintetizadas por cada porción de ARN mensajero conteniendo información sobre las proteínas contráctiles. La regulación de la síntesis proteica está regulada por 3 procesos: iniciación de la traducción, elongación y terminación. Dado que el proceso clave es la iniciación, resulta ser el punto que determina la síntesis global de proteínas en el músculo, y suele ser el paso mayormente regulado por las vías de control de la traducción^(130,212-214).

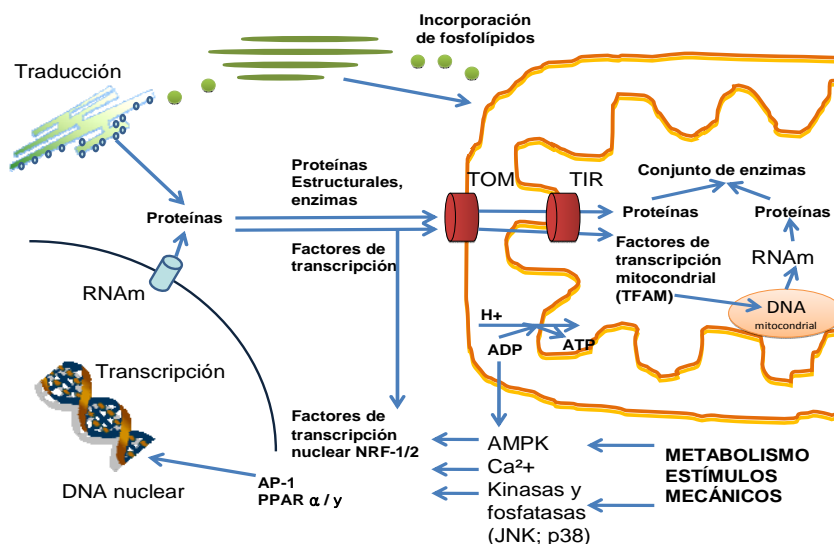
Tanto IGF-1 como la proteína de unión a IGF (IGF Binding protein) tienen un rol fundamental en la hipertrofia^(218,219), ya que, entre otros podemos ver que desencadenan los siguientes procesos:

- Aumento del inicio de la traducción (aumento de síntesis protéica).
- Aumento de kinasas relacionadas con la maquinaria de traducción
 - Aumento de reclutamiento de células satélite (del potencial proliferativo y de su vida).

De todas maneras los resultados de experimentos con humanos han dado resultados ambiguos, ya que en ciertos casos la cantidad de ARN mensajero aumentó, en otros disminuyó y en otros se mantuvo sin cambios. Sin embargo no hemos de desilusionarnos con estos resultados, ya que otro estudio ha asociado el aumento de fuerza con polimorfismos del promotor de IGF-1 luego de un entrenamiento de 10 semanas de entrenamiento con sobrecarga.

Con respecto a las células satélite, además del ya nombrado rol en la hipertrofia por la adición de nuevas células musculares, vemos que están asociadas a la reparación y mantenimiento de las células musculares. Un componente regulador fundamental de las células satélite es un grupo de factores de la familia del factor regulador miogénico (MRF), que se expresa asociado al daño muscular, son un grupo de factores transcripcionales y quinasas que inducen la transición de la quiescencia de las células satélite a la activación, proliferación y diferenciación²³⁴. La respuesta que inducen estos factores parece no disminuir como resultado de largos períodos de entrenamiento.

Los MRFs también se han visto expresados como resultado del entrenamiento de endurance. Pero dado que los ejercicios de endurance no producen mayor daño muscular, estos factores estarían asociados a procesos de biogénesis mitocondrial.



“Las señales resultantes de la actividad física activan factores de transcripción nucleares que producen la expresión de ciertos genes a nivel nuclear, los que pueden dar tanto proteínas estructurales, enzimas o factores (como TFAM) que tendrán efecto sobre el metabolismo glucolítico y lipídico tanto por la producción de enzimas citosólicas, como por un aumento de la actividad de las mitocondrias, dado por un aumento de su calidad y cantidad . TOM y TIM son transportadores que ingresan preproteínas sintetizadas en el citosol hacia adentro de la mitocondria.”

La sobredosis localizada y consiguiente sobre expresión de IGF-1 induce hipertrofia muscular . IGF involucra PI3K, Akt y mTOR señales mediadas por p70 S6K y 4E-BP1. Todo esto hace posible responsabilizar a IGF-1 y señalarlo como un regulador multifactorial potente de la hipertrofia

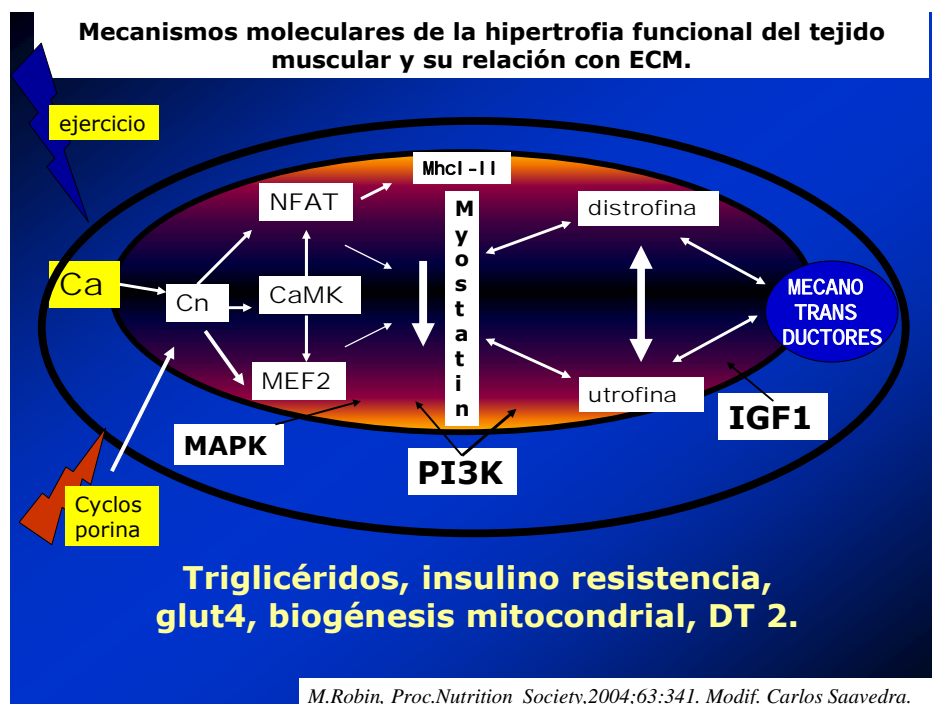
Atrofia:

Caracterizada por una disminución en las proteínas estructurales y contráctiles del músculo, y el diámetro del músculo. No se trata del caso inverso a la hipertrofia, sino que en ella se aprecia una serie de vías de señalización propias.

En este caso la degradación de proteínas, excede a la síntesis de proteínas.

Se podrían nombrar al menos 3 sistemas que regulan la proteólisis:

- Sistema de proteínas asociadas al desensamblado
- Sistema de Ubiquitina
- Sistema represor de hipertrofia (por miostatina)



En este grafico `podemos observar la interrelación que existe entre el estímulo del ejercicio, las modificaciones de Ca y otros mecano receptores que regulan los niveles de miostatina.

Sistema de proteínas asociadas al desensamblado:

Formado fundamentalmente por 3 grupos distintos de proteínas con funcionalidades distintas pero todas en general tienen como función, de forma coordinada, romper los componentes de la fibra muscular en porciones más pequeñas que las originales, a saber podemos encontrar:

- Familia Calpain dependiente de Ca → Desensamblado miofibrilar
- Caspasas → Desensamblado de actino-miosina.
- Catepsina → Degradación de receptores, canales y transportadores de membrana.

Sistema de Ubiquitina-proteasoma:

Hay una serie de ubiquitinas en el músculo que se ligan a las proteínas previo a la degradación (llamadas atrogin-1 y MuRF), y su presencia es regulada durante el proceso de atrofia. La presencia de estas ubiquitinas ha sido asociada con diabetes mellitus, uremia, pérdida de inervación, liberación de glucocorticoides e inactividad muscular. El proteasoma de Ubiquitina dependiente de ATP es el encargado de la destrucción de proteínas miofibrilares. En otras palabras, hay estados fisiológicos que inducen a la síntesis de ubiquitinas, y éstas se unen a las proteínas para posteriormente ser destruidas por un proteasoma. Entre otras proteínas, las ubiquitinas han de afectar también a las MRFs (ver hipertrofia) por lo que también estarían afectando la proliferación de las células satélite.

Si bien no se sabe exactamente cuáles son los procesos que median el inicio de la síntesis de las ubiquitinas, se supone que está dado vía: FoxO, TNF α , MAPK y NF κ B.

Sistema de inhibición de la hipertrofia (por Miostatina):

La miostatina o "factor 8 de crecimiento y diferenciación", no es en sí un inductor de la atrofia, sino que inhibe la hipertrofia. Tal cosa queda patente al visualizarse un marcado aumento de la masa muscular en animales y humanos deficientes de esta proteína. Según parece la miostatina ejerce su efecto sobre las células satélite: sobre su capacidad de proliferación, diferenciación y renovación. Todavía no está del todo claro cómo la actividad física activa o inactiva estos procesos. Sintéticamente, lo que se ha observado, es un aumento en la cantidad de Ubiquitina en la respuesta inmediata a los ejercicios de sobrecarga, pero se ha documentado una disminución de un mínimo de un 40% en la cantidad de ARN mensajero de ubiquitina como consecuencia de

una sola sesión entrenamiento de sobrecarga y luego de un período de desuso muscular de entre 2 y 6 semanas.

La respuesta muscular a los procesos de atrofia dependería fundamentalmente de la historia de entrenamiento, ya que un músculo falto de entrenamiento luego de un entrenamiento de sobrecarga tendría como consecuencia daño muscular y por tanto actividad proteolítica pro remodelación, pero a largo plazo se produciría una inhibición de los procesos de atrofia pudiendo mejorar la capacidad hipertrófica del músculo.

Respuestas moleculares al entrenamiento mixto:

Se llama entrenamiento mixto a la integración de entrenamientos de endurance y sobrecarga en un plan de entrenamiento regular. Son pocos los estudios que han buscado descubrir los mecanismos que se suceden para que el organismo se adapte a este tipo de esfuerzos, y los resultados que se han obtenido en general son ambiguos, ya que se han documentado una gran variedad de adaptaciones como consecuencia del entrenamiento mixto.

Es comprensible que haya tal variedad de resultados dada la naturaleza compleja de las vías de señalización y la expresión génica. Es lógico sugerir que las adaptaciones específicas de cada uno de los modos de entrenamiento resultan incompatibles al menos a nivel celular y molecular. Cabe aca también señalar que esto posiblemente dependa del estado de entrenamiento del músculo ya que al parecer, el músculo que recién se inicia en un proceso de entrenamiento, se observan cambios de ambos tipos o referentes a ambos tipos de estímulos. Entre las incompatibilidades de los distintos tipos de adaptaciones podemos nombrar:

- Entrenamiento de sobrecarga pesado no induce biogénesis mitocondrial
- El aumento de la sección transversal de las miofibrillas aumentan la distancias de difusión de oxígeno y otros substratos (además el entrenamiento de endurance no tiene un efecto marcado en el tamaño de las miofibrillas)
- La alteración de las concentraciones de AMP y Ca^{2+} y la consecuente fatiga residual tendrían efecto negativo en los procesos de síntesis proteica y en la habilidad para generar fuerza.

La gran mayoría de estudios realizados han buscado encontrar tan solo la consecuencia de los procesos de entrenamiento (como por ejemplo el VO_{2max} o los niveles de fuerza máxima), pero no cuales son los procesos intermedios que permiten llegar a una mejora de esos valores.

Entre los datos que se han obtenido últimamente, podemos encontrar un trabajo como el de Ridey y col. en el que no encontraron diferencias en la

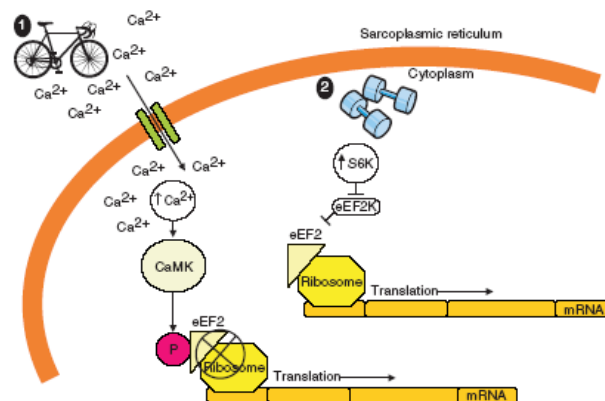
actividad de succinato deshidrogenasa comparando músculos hipertrofiados con músculos normales en roedores. Pero contrapuesto a este resultado encontramos el trabajo de Stone, donde encontraron una disminución de los niveles de citrato sintasa en donde había hipertrofia. Sumado a esto Putman y col. vieron disminuidos los niveles de fuerza cuando se realizaba entrenamiento mixto en comparación al entrenamiento de fuerza solo. Sumado a esto, es de considerar que fenotipos altamente especializados retienen la capacidad de generar adaptaciones del "polo opuesto del continuum adaptativo".

Hay que tener en cuenta que no sólo existe diferencia entre fenotipos relacionados a rendimientos específicos, sino que también los eventos moleculares son divergentes ello es lo que tiene como consecuencia esa diferencia estructural y funcional. Un posible mecanismo que regule la especificidad del entrenamiento puede ser la fase de elongación en la traducción ya que éste resulta ser el paso que limita la velocidad de la síntesis proteica . Un componente clave para ello es el factor de elongación 2 de eucariotas (eEF2), que media la traslocación de los ribosomas a lo largo del ARNm, el cual es inactivado cuando es fosforilado por la kinasa eEF2K, la cual parecería estar regulada upstream por Calmodulina y por AMPK (quinasas asociadas a la respuesta al entrenamiento de endurance).

En concordancia con lo que muestra la siguiente figura, se ha documentado que entrenamiento como por ejemplo 90 minutos de ciclismo a 67% de VO_{2max} o 3 horas de un estímulo tipo endurance han demostrado un aumento de calmodulina y una consecuente fosforilación e inactivación de eEF2, disminuyendo así la elongación en el proceso de traducción, disminuyendo la síntesis protéica.

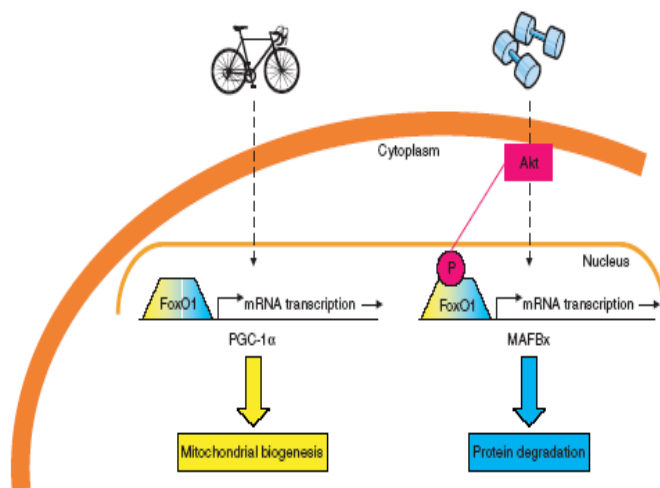
A la inversa se ha demostrado que señales de IGF-1, p70 S6K y mTOR como consecuencia del entrenamiento de sobrecarga, aumentan la actividad de eEF2, aumentando de esa forma la síntesis proteica.

Tomado de esta forma la regulación mediada por eEF2 representaría el punto de divergencia en el control de la síntesis protéica.



Otro punto importante a considerar es a FoxO como factor transcripcional, el cual ha sido implicado en promover la abundancia de ARNm de genes relacionados a la biogénesis mitocondrial y a la degradación de proteínas miofibrilares. FoxO ejerce su efecto en regiones promotoras e inicia la transcripción de genes como PGC-1 α y MuRF. La actividad nuclear de FoxO está regulada por Akt. La activación de Akt como resultado de entrenamiento con sobrecarga llevaría a la fosforilación de FoxO y a la traslocación de éste del núcleo hacia el citosol (y también degradado en el citosol por el proteasoma citosólico), dejando así de ejercer su efecto como promotor de genes asociados la capacidad aeróbica³). Por otro lado la ubicación de FoxO llevaría a la disminución de la síntesis neta de proteína por el aumento de la expresión del gen de Ubiquitina. Por lo tanto la expresión alterada de FoxO como consecuencia de formas opuestas de entrenamiento, llevaría a generar la expresión de mecanismos contradictorios de expresión génica, y esto finalmente tendría como consecuencia la pérdida de la especificidad en la adaptación.

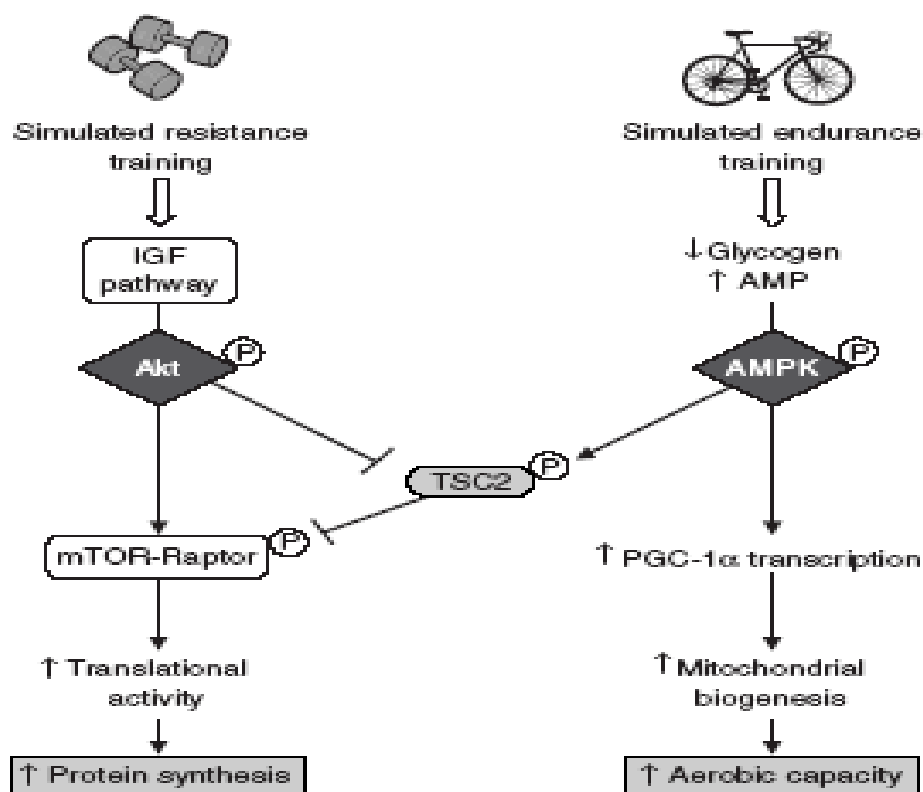
The Molecular Bases of Training Adaptation



Sin embargo el mecanismo más convincente que mediaría la especificidad de adaptación al entrenamiento y la subsecuente interferencia por el entrenamiento mixto, el de AMPK-Akt como switch-máster, hipótesis propuesta por Atherton . Se ha observado una relación recíproca en la activación de AMPK y Akt como resultado de estímulos divergentes:

Estimulación de Baja Frecuencia	Estimulación de Alta Frecuencia
Aumento de la actividad de AMPK-TSC2 y aumento de la expresión de los genes de PGC-1 α e inhibición de la iniciación mediada por mTOR	Aumento de la hipertrofia mediada por Akt, junto con la disminución de AMPK y supresión de la actividad de TSC2.

Visto de esta forma AMPK y Akt resultarían vías divergentes, y cuando cada una de ellas es activada, el músculo adquiriría, respectivamente, un fenotipo aeróbico o hipertrófico.



Conclusión:

Esta breve y resumida síntesis de los procesos y fenómenos moleculares del ejercicio, permite ver el inmenso campo que resta aun por conocer mejor la extraordinaria plasticidad del tejido muscular, entendiéndose a este como un tejido que se adapta positiva y negativamente al uso y desuso. Dichos cambios son de una dependencia multifactorial en que las características del ejercicio son específicas siendo la intensidad y la duración las variables que mas inciden en el tipo de adaptación que el músculo puede experimentar. Por otro lado nos permite especular con cierto grado de objetividad que existe aun un gran campo por modificar en los tipos de entrenamientos que deberían llevar los deportistas especializados y también el tipo de ejercicio que apuntaría hacia un cuadro fisiopatológico u otro que se relación con las enfermedades del tipo osteoarticular, cardio-respiratorio o metabólicas.

Referencias: www.biosportmed.cl

Vocabulario de siglas utiles en este tipo de lecturas.

8OH-dG 8-hydroxy 2-deoxyguanosine
AD Alzheimer's disease
ADA American Diabetes Association
adPEO autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia
AICAR 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside
AIF apoptosis inducing factor
AMPK adenosine monophosphate protein kinase
ANT adenine nucleotide translocase
ANT1 muscle-heart specific isoform of mitochondrial adenine nucleotide translocator
Apaf-1 apoptosis-protease activating factor 1
Ape/Ref-1 apurinic-apyrimidinic endonuclease/redox effector factor
ATF2 activating transcription factor 2
ATP adenosine triphosphate
BAT brown adipose tissue
BIA bioimpedance analysis methods
BM Bethlem myopathy
BMI body mass index
BP bodily pain
CAD coronary artery disease
CaMK Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase
CARD caspase-recruitment domain
Cat catalase
CBP CREB-binding protein
CI confidence interval

CICR Ca₂₊-induced Ca₂₊ release
COX cytochrome c oxidase activity
CR caloric restriction
CRE cAMP response element
CREB cAMP response element binding protein
CS citrate synthase
CSA cyclosporin A
Cyp D cyclophilin D
CyP-D cyclophilin D
DA dopaminergic
DIABLO direct inhibitor of apoptosis-binding protein with a low isoelectric point
DISC death inducing signaling complex
DLW doubly labeled water
Drp1 dynamin-related protein 1
ECM extracellular matrix
EE energy expenditure
EndoG endonuclease G
ERR estrogen-related receptor
GH general health
GLUT 4 glucose transporter 4
GPx glutathione peroxidase
GRACILE growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload lactic acidosis, and early death
GST glutathione transferase
HCR high capacity runners
HDAC histone deacetylase
HR heptad repeat domain
HRQL health-related quality of life
HtrA2 high temperature requirement protein A2
IAP inhibitor of apoptosis protein
IMF intermyofibrillar
IMS intermembrane space
KSS Kearns-Sayre syndrome
LCR low capacity runners
LENS European Laboratory of Non Linear Spectroscopy
LHON Leber's hereditary optic neuropathy
M myosin
MAC mitochondrial apoptosis-induced channel
MEF2 myocyte enhancer factor 2
MELAS mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes
MERRF myoclonic epilepsy with ragged-red fibers
MET metabolic equivalent
mETC electron transport chain
Mfn mitofusin
MH mental health
MHC myosin heavy chain
MLC myosin light chain
MNGIE mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome

MOMP mitochondrial outer membrane permeabilization
mPTP mitochondrial permeability transition pore
mtDNA mitochondrial DNA
NARP neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis
NCX sodium (Na⁺) - Ca²⁺ exchanger
nDNA nuclear DNA
NRF-1 nuclear respiratory factor 1
NRF-1 nuclear respiratory factor 1
NRF-2 nuclear respiratory factor 2
OT optical trap
OXPHOS oxidative phosphorylation
PAD physical activity duration
PARL presenilin-associated rhomboid like
PBR peripheral benzodiazepine receptor
PD Parkinson's disease
PEO progressive external ophthalmoplegia
PF physical functioning
PGC-1 PPAR α coactivator-1
PGC-1 PGC-1 knockout
PGWBI psychological general well-being inventory
Pi phosphate
PI3K-Akt phosphatidylinositol 3-kinase-Akt
PKC protein kinase C
PRMT1 PGC-1 methyltransferase 1
PRO patients-reported-outcome
Prx peroxiredoxins
PTP permeability transition pore
RE emotional role limitation
RNS reactive nitrogen species
ROS reactive oxygen species
RP physical role limitation
RRFs ragged red-like fibers
RyR ryanodine receptor
SDH succinate dehydrogenase
SDS-PAGE polyacrylamide gel electrophoresis
SERCA2 SR Ca²⁺-ATPase
SF social functioning
SF-36 short form 36 items health survey
SOD superoxide dismutase
SR sarcoplasmic reticulum
SRC-1 steroid receptor coactivator-1
List of Abbreviations XV
SS subsarcolemmal
SURF1 surfactant gene
TBW total body water
TCA tricarboxylic acid
Tfam transcription factor A
TIM transporters of the inner membrane
TNF tumor necrosis factor
TOM transporters of the outer membrane
TP thymidine phosphorylase

UCMD Ullrich congenital muscular dystrophy

VDAC voltage dependent anion channel

V_o velocity

VT vitality

WHO World Health Organization

W_{max} maximum power output

WT wild-type