



PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Aspectos fisiológicos e estruturais que influenciam o desenvolvimento do tecido muscular¹

Leandro Sâmia Lopes²

Parte do exame de qualificação do autor (1)

Doutor em Zootecnia – UFLA/DZO – leandrosamia@yahoo.com.br (2)

Resumo

Objetivou-se com esta revisão, abordar os mecanismos responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento do tecido muscular, do pré natal até a fase final de desenvolvimento do animal, bem como seus reflexos na produção e qualidade da carne. Em estudos de produção de bovinos de corte, o conhecimento de fatores que determinam o crescimento e desenvolvimento dos tecidos são de extrema importância para a adequação de programas nutricionais, definição da idade de abate, ambiência entre outros fatores, pois podem ser determinantes na quantidade e na qualidade da carne produzida devido principalmente a relação entre gordura intramuscular e músculo. O entendimento do crescimento e desenvolvimento do tecido muscular é um dos principais objetivos na produção animal, principalmente quando se visa a produção de carne. A massa muscular é grandemente determinada pelo número de fibras musculares e do tamanho destas fibras. Diversas pesquisas sugerem que animais com maiores números de fibras musculares de tamanho médio produzem carne em maiores quantidades e de melhor qualidade. É

durante a miogênese, que ocorre a grande multiplicação das células musculares, determinando assim quantas fibras musculares serão formadas. Então, o número de fibras musculares é principalmente determinado por fatores genéticos e por fatores ambientais que são capazes de afetar a migênese pré natal.

Termos para indexação: fibra muscular, miogênese, tecido muscular

Physiological aspects and structures that influence the development of muscle tissue

Abstract

The objective of this review will address the mechanisms responsible for the growth and development of muscle tissue, the prenatal stage to the final development of the animal and its impact on production and meat quality. In studies of production of beef cattle, knowledge of factors that determine growth and tissue development are extremely important to the adequacy of nutrition programs, setting the age at slaughter, ambiance and other factors, they may determine the amount and the quality of meat produced mainly the relationship between intramuscular fat and muscle. Understanding the growth and development of muscle tissue is a major goal in livestock production, especially when it concerns the production of meat. Muscle mass is largely determined by the number of muscle fibers and the size of these fibers. Several studies suggest that animals with larger numbers of muscle fibers of medium size produce meat in larger quantities and better quality. It is during myogenesis, which is the great multiplication of muscle cells, thus determining how many muscle fibers are formed. Then, the number of muscle fibers is primarily determined by genetic and environmental factors that are likely to affect the myogenesis prenatal.

Index Terms: muscle fiber, myogenesis, muscle tissue

1 INTRODUÇÃO

Em estudos de produção de bovinos de corte, o conhecimento de fatores que determinam o crescimento e desenvolvimento dos tecidos são de extrema importância para a adequação de programas nutricionais, definição da idade de abate, ambiência entre outros fatores, pois podem ser determinantes na quantidade e na qualidade da carne produzida devido principalmente a relação entre gordura intramuscular e músculo.

Crescimento pode ser entendido como as mudanças que promovem aumento de peso, altura, comprimento e circunferência ao longo da idade. Já desenvolvimento pode ser entendido como as mudanças na conformação corporal e das funções do organismo.

O entendimento do crescimento e desenvolvimento do tecido muscular é um dos principais objetivos na produção animal, principalmente quando se visa a produção de carne. O tecido muscular constitui, em média, 40% da massa corporal e de 53 a 64% da carcaça.

A massa muscular é grandemente determinada pelo número de fibras musculares e do tamanho destas fibras. Embora sendo componentes funcionais essenciais dentro do músculo, células de gordura, tecidos conectivos, capilares e fibras nervosas são menos importantes na determinação das características musculares.

Diversas pesquisas sugerem que animais com maiores números de fibras musculares de tamanho médio produzem carne em maiores quantidades e de melhor qualidade. É durante a miogênese, que ocorre a grande multiplicação das células musculares, determinando assim quantas fibras musculares serão formadas. Então, o número de fibras musculares é principalmente determinado por fatores genéticos e por fatores ambientais que são capazes de afetar a migênese pré natal.

Desta maneira, dentro de uma mesma espécie animal, uma das características que mais afeta o número e o tamanho das fibras musculares é a

seleção, raça e seus cruzamentos, que tem como objetivos aumentar o desempenho animal.

Diante do exposto, objetivou-se com esta revisão, abordar os mecanismos responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento do tecido muscular, do pré natal até a fase final de desenvolvimento do animal, bem como seus reflexos na produção e qualidade da carne.

2 PRINCÍPIOS DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

2.1 Miogênese Pré-natal

A miogênese pode ser dividida em duas etapas, a determinação e a diferenciação. A determinação é o processo no qual as células pluripotentes estão se multiplicando e são mobilizadas para o processo miogênico, se transformando em mioblastos.

A diferenciação ocorre quando os mioblastos migram, proliferam e alinham-se no tecido conjuntivo, fundindo em seguida, formando miotubos multinucleados, localizados no centro de cada célula, quando perdem a capacidade de divisão. Os miotubos, por sua vez, passam por um processo chamado de modulação, quando a síntese de proteína miofibrilar é acelerada, originando as fibras musculares, também chamadas de fibras primárias (Figura 1).

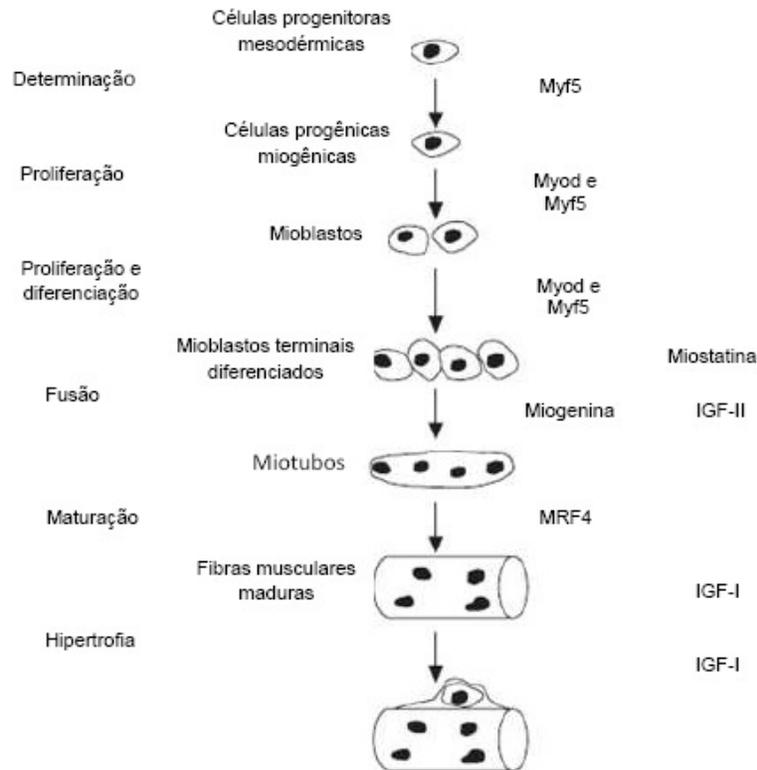


Figura 1: Eventos básicos da miogênese e seus fatores de controle.

No segundo terço de gestação, outros mioblastos utilizam as miofibrilas primárias como suporte para alinharem-se e formam as fibras secundárias. As fibras secundárias passam por hipertrofia e se ligam a outros miotubos através de uma forte ligação permitindo a comunicação célula a célula. O período de mioblasto fetal quando as fibras musculares secundárias são formadas, determina o número final de fibras no adulto.

A miogênese é uma fase de crescimento animal determinado por fatores regulatórios de transcrição miogênica, chamados de MRF`s. Os MRF`s mais conhecidos atualmente são 4: Myf-5 (*myogenic factor 5*), MyoD (*myogenic determination factor D*), fator MRF4 e miogenina. Cada um dos genes transcreve um fator de transcrição que regula a expressão dos genes durante o processo de miogênese.

Os fatores de transcrição MyoD e o Myf-5, que são fatores primários que controlam a diferenciação ou especificação das células miogênicas, ou

seja, na transcrição das células miogênicas progenitoras em mioblasto. Cada MRF pode induzir uma completa miogênese em células não musculares, tais como fibroblastos, resultando na formação de uma célula muscular.

A miogenina e o fator MRF4 atuam na fase de diferenciação, quando os mioblastos se proliferam e se fundem para dar origem aos miotubos. A miogenina está associada a fusão dos mioblastos mononucleados em miofibras multinucleadas, ou seja, quando seu gene é expresso, as fibras musculares se desenvolvem dos mioblastos que foram previamente formados. Já o fator MRF4 é expresso principalmente na fase pós-natal.

Todos fatores de transcrição são reguladores que controlam as etapas da formação muscular, atuando como ativadores de transcrição, ligando-se a sítios específicos de DNA e codificando para a produção de RNAm específicos.

Ao contrário de muitos fatores de crescimento e transcrição, a miostatina, também conhecida como GDF-8, é uma proteína relacionada a regulação da miogênese, pois possui a função de inibir ou atrasar o crescimento muscular. Quando está na sua forma ativa, a miostatina se liga a seu receptor na membrana (Activina IIB) exercendo seu efeito repressor sobre o crescimento muscular. Quando ela tem sua ação diminuída ou impedida pode provocar alterações na multiplicação celular, podendo levar um animal a possuir o dobro de fibras musculares do que um animal normal.

Outros fatores de transcrição que interferem na formação da fibras musculares são os fatores nucleares de ativação de células T (NFAT's). Essas proteínas são ativadas via calcineurina. Os NFAT`s se associam com outras proteínas que serão ligadas ao DNA, induzindo genes responsáveis por interações célula-célula. Sua atividade de transcrição é modulada pela concentração de Ca^{2+} no citoplasma, de forma que, dependendo dessa concentração, os NFAT's podem seguir vários caminhos. As concentrações de Ca^{2+} regulam as ações da calcineurina, que atua regulando os NFAT's.

Durante o período embrionário e fetal, o crescimento do músculo é caracterizado pelo aumento no número de fibras musculares e seus agrupamentos, que é conhecido como hiperplasia, e na grande maioria das

espécies animais não ocorre aumento no número de células musculares após o nascimento.

A quantidade de fibras musculares ao nascimento é, portanto, fator determinante do potencial de crescimento do animal, uma vez que o incremento da massa muscular no período pós natal ocorre exclusivamente a partir do aumento do tamanho das células previamente formadas.

Desse modo, o número total de fibras musculares é a somatória das fibras primárias e secundárias. As fibras musculares primárias são mais resistentes às influências do meio ambiente, sendo responsáveis principalmente pelas variações no número total de fibras que ocorre entre diferentes " ninhadas ". As fibras secundárias por serem menos resistentes as influências do meio ambiente, como por exemplo a possibilidade de nutrição *in utero*, são responsáveis pela diferença que ocorre no número de fibras que ocorre dentro de mesmas " ninhadas " .

2.2 Crescimento Muscular Pós-Natal

Durante o crescimento pós natal, o aumento na massa muscular é principalmente devido ao aumento do tamanho da fibra muscular, que é conhecido com hipertrofia, devido aumento na quantidade de proteína, cuja síntese é potencializada como resultado da fusão dos núcleos, provenientes das células satélites, às fibras musculares já formadas.

A hipertrofia promove o aumento da área transversal da fibra bem como o aumento no seu comprimento, efetuado através da adição de unidades de sarcômeros nas extremidades das miofibrilas existentes. A proliferação das miofibrilas dentro das fibras musculares é a principal responsável pelo seu aumento de diâmetro.

O número de miofibrilas em uma simples fibra muscular pode aumentar de 10 a 15 vezes durante o tempo de vida do animal, mas o período no qual os animais venham a atingir o máximo diâmetro das fibras depende de uma

série de fatores incluindo idade a maturidade, espécie, raça, sexo, nutrição e atividade física. No caso de bovinos, geralmente machos inteiros apresentam maiores diâmetros das fibras quando comparados com fêmeas e machos castrados, enquanto que aqueles animais mais velhos e bem alimentados apresentam maiores diâmetros de fibra do que aqueles animais mais jovens e mal alimentados.

Animais selecionados para altas taxas de crescimento tendem a apresentar fibras musculares com maiores diâmetros que os demais e maior frequência de fibras glicolíticas, pois estas fibras apresentam maior diâmetro que fibras musculares oxidativas. Este fato assume uma importância prática, pois as mudanças nas frequências das fibras musculares, pode afetar a qualidade final da carne produzida.

Outros aspectos produtivos como manejo nutricional e atividade física, também podem promover alterações na frequência de fibras musculares, influenciando diretamente a qualidade da carne.

2.2.2 Formação de células satélites

Músculo esquelético é capaz de promover reparos, regeneração e crescimento durante todo período da vida. É estimado que de 70 a 90% do DNA contido na miofibrila seja acumulado no período pós-natal. Isto ocorre mesmo sabendo que o número de miofibrilas são constantes desde o nascimento e e que as mesmas são incapazes de realizarem mitose. As células satélites são consideradas o equivalente adulto dos mioblastos embrionários provendo novos núcleos para crescimento e fibras musculares esqueléticas danificadas.

As células satélites são capazes de se dividir, servindo como doadoras de núcleos quando são incorporadas às fibras musculares, aumentando, assim a quantidade de DNA, permitindo o aumento na síntese protéica na fibra muscular (Figura 2).

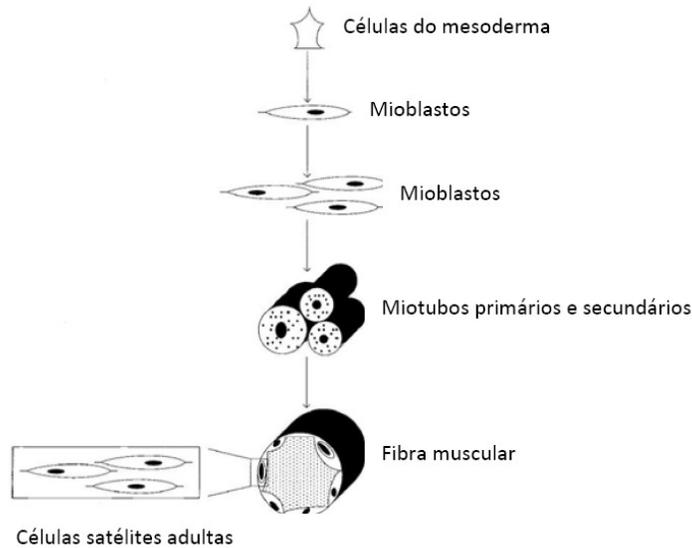


Figura 2: Diferenciação da fibra muscular.

Somente uma pouca quantidade de células satélite estão presentes nos músculos. Foi estimado que as células satélites somam de 1 a 10% dos núcleos presentes na fibra muscular. Sob ativação, as células satélites se proliferam, fundem uma a outra e com o sarcolema da miofibrila e adicionam mais núcleos para a miofibrila.

Algumas células satélites retornam para seu estado inicial e permanecem em seus locais extracelular para garantir que a quantidade de células progenitoras não será esgotada. A fusão das células satélites com as fibras musculares maduras, resulta em um aumento no conteúdo de DNA no músculo que pode suportar um aumento na massa muscular.

Células satélites, são mais densas em em músculos oxidativos, em função de um aumento na densidade de células satélites em associação à proximidade capilares, de região da fibra muscular onde ocorre maior número de mionúcleos e em junções neurais. As células oxidativas apresentam de 5 a 6 vezes mais células satélites que fibras glicolíticas. Por outro lado, células satélites aderidas às fibras de contração lenta (oxidativas) proliferam-se, fundem-se e amadurecem mais rapidamente que aquelas células presentes

próximas às fibras de contração rápida (glicolíticas), podendo ter papéis diferenciados na formação e diferenciação de fibras rápidas e lentas.

2.3 Turnover Protéico no Tecido Muscular

O termo turnover pode ser definido como: renovação ou substituição de substâncias biológicas bem como a mudança de materias entre diferentes compartimentos permitindo assim adaptar as mudanças externas exigidas. Em relação a proteína, turnover protéico, pode ser entendido como capacidade de síntese e degradação.

O processo de síntese protéica, é um complexo que exige síntese de RNA, seguida por tradução, modificação e modelagem. Já o processo de degradação, envolve um passo irreversível, por isso é altamente controlado pela célula, pois é um um processo altamente despendioso em energia.

A síntese proteíca é aumentada em resposta a insulina, hormônio do crescimento, IGF-1 , número de ribossomos e sua taxa de deposição de proteína. Por outro lado, atividade física, jejum prolongado, glucagon, cortisol e os processos proteolíticos como proteossomos, enzimas lisossomais (catepsinas) e enzimas cálcio-dependentes (μ e m calpaína) potencializam a degradação proteíca.

As calpaínas são enzimas importantes na regulação da taxa de degradação protéica, sendo inibidas por uma enzima chamada calpastatína. Calpaínas degradam especialmente proteínas musculares, como titina, desmina e troponina T e outras enzimas de menor importância no tecido muscular. A miosina é degradada de uma forma lenta e incompleta enquanto a actina não sofre ação dessas proteases. A ação das calpaínas nas proteínas do sarcômero, resulta na desestabilização da disco Z. Isso é devido em partes a quebra da N-terminal final da molécula de titina, que conecta a actina à zona Z.

A degradação realizada das calpaínas resulta na geração de uma grande quantidade de polipeptídeos que será então degradados à aminoácidos pelas enzimas lisossomais, denominadas catepsínas.

Para que ocorra crescimento muscular ou acúmulo de proteína, a taxa de síntese protéica deve superar o processo de degradação, promovendo um turnover protéico positivo, o que pode ocorre em virtude de uma redução na atividade das calpaínas sendo inibidas pela alta atividade da enzima calpastatina, ou de um grande aumento na síntese protéica no tecido muscular.

3 FORMAÇÃO DA MIOFIBRILAS

Células musculares maduras são compostas de proteínas contráteis arranjadas em unidades contráteis funcionais chamadas miofibrilas. As proteínas miofibrilares somam a maior parte de proteínas na célula muscular, compreendendo entre 55 e 65% do total das proteínas na miofibrila (Figura 3).

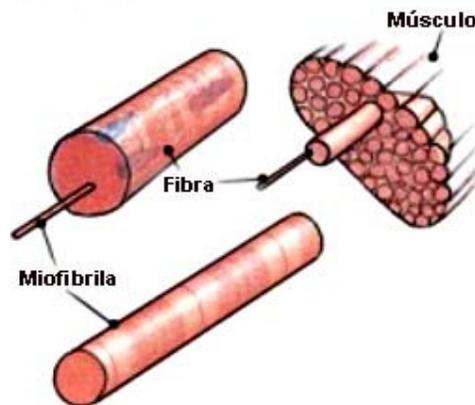


Figura 3: Distribuição da miofibrila dentro do músculo esquelético.

Existem uma grande quantidade de miofibrilas em cada célula muscular, arranjados lado a lado e conectados uma a outra com proteínas chamadas filamentos intermediários. Os filamentos intermediários fornecem

um suporte físico para as miofibrilas, sendo o principal filamentos encontrado no músculo a proteína desmina.

Miofibrila são longos fios de proteínas compostas por múltiplas repetições de sarcômeros, que são conectados de ponta a ponta na miofibrila.

3.1 Estrutura do sarcômero

O sarcômero é a unidade primária de contração muscular. Cada unidade é formada pela parte da miofibrila que fica entre duas linhas Z. Próximo a linha Z, o sarcômero é formado por apenas actina, essa região é chamada de banda I. A porção central do sarcômero que é formada por miosina é chamada de banda A. Uma zona clara no centra da banda A é denominada zona H, e dividindo esta zona está a linha M (Figura 4).

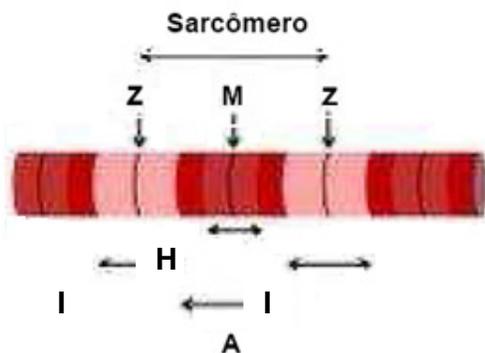


Figura 4: Miofibrila mostrando o sarcômero e suas diversas bandas e linhas.

Existem mais de 20 diferentes proteínas que compõem a miofibrila. Seis destas proteínas constituem 90% do total (miosina, actina, titina, tropomiosina, troponina e nebulina). Estas proteínas são classificadas de acordo com suas funções contráteis, reguladoras e citoesqueléticas.

O sarcômero é composto por dois tipos de filamentos: Fino e grosso. Estes filamentos são denominados de miofilamentos, sendo que eles se

diferenciam em sua composição, dimensão, posição no sarcômero e nas suas propriedades químicas.

Os filamentos grossos constituem-se basicamente da proteína miosina, sendo denominados filamentos de miosina. Estes filamentos nos músculos possuem um diâmetro de 14-16nm e comprimento de 1,5 μ m.

Os filamentos finos apresentam como principal proteína a actina, sendo denominados de filamentos de actina, porém em sua constituição existem outras proteínas importantes como tropomiosina e troponina. Este filamento possui diâmetro aproximado de 6-8nm e comprimento de 1,0 μ m. Constituem a banda I do sarcômero estendendo-se até a banda A, entre os filamentos de miosina.

A tropomiosina e a troponina, são proteínas relacionadas a contração muscular, sendo denominadas proteínas reguladoras, atuando na regulação da actina-miosina devido a sensibilidade e capacidade de atuarem como receptoras de cálcio.

Entre as proteínas citoesqueléticas, pode-se destacar a titina que atua longitudinalmente em cada metade do sarcômero, da linha M ao disco Z; e a nebulina, que está localizada paralela ao filamento fino, estendendo-se em todo o comprimento do sarcômero, da banda A até o disco Z.

4 TIPO DE FIBRA MUSCULAR

Nem todas células musculares são equivalentes, sendo a classificação dos tipos de fibras feitas por observações grosseiras.

As fibras musculares podem ser classificadas em vermelhas ou brancas, dependendo da proporção de fibras presentes no músculo, apesar que muitos músculos apresentam uma mistura dos dois tipos de fibras existentes.

Existem duas simples classificações que levam em consideração as funções desempenhadas pelas fibras musculares.

1) De acordo com a resposta contrátil, que são determinadas pela composição das proteínas e do retículo sarcoplasmático. As fibras podem ser lentas ou rápidas dependendo de sua velocidade de contração, isto é, na taxa na qual a tensão se desenvolve durante a contração e desaparece durante o relaxamento.

2) De acordo com a habilidade no consumo de energia devido a atividade contrátil com adequada produção de ATP. As fibras podem ser resistentes à fadiga ou não, dependendo da sua habilidade em manter o desempenho contrátil durante a estimulação repetitiva.

Com esse critério, 3 principais tipos de fibras podem ser identificados.

- 1) Contração lenta, resistente a fadiga (fibra vermelha ou oxidativa)
- 2) Contração rápida, resistente a fadiga (fibra intermediária)
- 3) Contração lenta, não resistente a fadiga (fibra branca ou glicolítica)

As fibras brancas e vermelhas apresentam diferenças estruturais, funcionais e metabólicas. Uma das principais características, é a quantidade de mioglobina, responsável pela coloração vermelha no músculo e na carne que irá determinar a percepção sensorial da cor da carne.

A mioglobina transporta oxigênio necessário para o metabolismo oxidativo, que é característico das fibras de contração lenta (fibras vermelhas). Já as fibras brancas por apresentar um metabolismo anaeróbico, ou seja, produz energia na ausência de oxigênio, não apresenta grande quantidade de mioglobina na sua constituição.

Outra diferença que ocorre entre os tipos de fibras, é a menor quantidade de vasos sanguíneos e gordura nas fibras brancas. Porém são células que apresentam o sarcômero e o retículo sarcoplasmático maior em relação as fibras vermelhas, o que pode resultar em uma carne mais macia devido a maior liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, promovendo uma maior ativação das enzimas calpaínas e pela maior distância entre as linhas Z do sarcômero, o que resulta em uma carne com melhor qualidade.

Outro fator relacionado ao tipo de fibra e a qualidade da carne, pode ser explicado pela velocidade de contração muscular, onde fibras brancas

apresentam uma contração mais rápida por momentos curtos, proporcionando uma carne mais macia, diferente das fibras vermelhas que apresentam uma contração mais lenta e demorada, originando uma carne mais dura.

5 PRINCIPAIS FATORES QUE ATUAM NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO MUSCULAR

5.1 Hormônio do Crescimento (GH)

O GH, também chamado de somatotropina, é uma proteína que consiste de 191 aminoácidos, sendo considerado o principal hormônio que atua na regulação dos processos de crescimento. Sua síntese e secreção é coordenada pelas células somatotópicas localizadas na hipófise anterior ou pituitária. Sua liberação pela pituitária depende de fatores fisiológicos como: neurotransmissores, peptídeos hipotalâmicos e metabólitos circulantes.

Devido a sua grande quantidade de funções, o GH pode desempenhar ambas funções de anabolismo e catabolismo. Possivelmente diferentes partes da mesma molécula atuam em diferentes rotas no metabolismo. Como agente anabólico, tem como função vital atuar no controle da partição de nutrientes no processo de crescimento. Contrário a esse processo, de forma catabólica, atua na lipólise impedindo a síntese de gordura e promovendo a liberando ácidos graxos, sendo também considerado diabetogênico, induzindo resistência dos tecidos periféricos à insulina.

A liberação de GH é controlada por dois hormônios presentes no hipotálamo. A secreção é controlada pelo fator liberador de somatotropina (SRF), e é inibido pela ação do hormônio somatostatina (SRIF).

O receptores de GH são denominados receptores somatogênicos. Os receptores de GH estão distribuídos em são encontrados na maioria dos tecidos do corpo. O fígado é uma fonte abundante de receptores de GH, onde

eles mediam a síntese e secreção de IGF`s. Receptores de GH também podem ser encontrados em ossos, cartilagens, tecido adiposo e muscular.

A principal função do GH é sua influência na formação de proteínas e ácidos nucleicos, onde o estímulo dado para os tecidos promove um aumento na atividade dos ribossomos que estão envolvidos no processo de tradução. Após o estímulo inicial da atividade dos ribossomos, a síntese de vários tipos de RNA nas células podem ser estimulados.

A aceleração da síntese de RNA nos ribossomos, aumenta o número de unidade de proteína sintetizada na célula. Então primeiramente, o efeito no anabolismo protéico depende do efeito estimulante para a síntese de RNA.

Aliado aos efeitos protéicos anabólicos, o GH tem um efeito estimulatório na membrana de transporte de aminoácidos e açúcares em vários tecidos alvos estimulando a entrada e a incorporação de aminoácidos para o crescimento de tecido muscular, além de atuar na diminuição da taxa de degradação protéica.

Quando animais são tratados com GH, este atua promovendo um balanço positivo de nitrogênio no corpo. Isto é refletido pela redução de aminoácidos circulantes, diminuição da concentração de nitrogênio uréico sanguíneo e uma reduzida excreção de nitrogênio via urina. Esse efeito do GH na conservação de fornece aminoácidos para aumento da hipertrofia muscular e acréscimo de proteína necessários para o crescimento.

Existem evidências em caprinos, bovinos e suínos que indicam uma correlação positiva entre secreção diária de GH e deposição de tecido magro e uma correlação inversa com tecido adiposo na carcaça.

5.2 Fator de Crescimento Semelhante a insulina (IGF ou Somatomedina)

IGF`s são pequenos peptídeos que mediam muitas funções do GH. Estes fatores de crescimento atuam em múltiplas funções no crescimento e

desenvolvimento animal, atuando como hormônios circulantes bem como fatores de crescimento que são produzidos em muitos, mas não em todos tecidos atuando em rotas autócrina, parácrina e endócrinas.

Suas funções se assemelham aos efeitos da insulina no metabolismo, e aos efeitos do GH no crescimento, afetando a divisão celular e a diferenciação dos tecidos derivados do mesoderma embrionário.

As concentrações séricas de IGF no animal neonato são relativamente baixas, com um aumento gradual com a idade pós-natal, atingindo o pico de produção na puberdade e então ocorrendo um declínio durante a fase adulta. A relativa concentração constante dos níveis circulantes de IGF-I, proporcionalmente as concentrações de GH, faz com que as medições dos níveis de IGF-I seja mais fácil de se determinar que as concentrações de GH, provendo uma excelente medida de crescimento e status de GH do animal.

Os dois tipo de somatomedinas (IGF-I e IGF-II) apresentam características biológicas e bioquímicas diferentes. O IGF-I é considerado o IGF primário biologicamente ativo em animais adultos sendo secretado em grande quantidade pelo fígado em resposta a ação do GH podendo também ser secretado pelas células do tecido muscular como mioblastos, células satélites, miofibrilas e fibroblastos (Figura 5).



Figura 5: Síntese de IGF-1 no fígado a partir de GH.

A síntese de IGF-II é independente do GH, sendo importante na regulação inicial do crescimento fetal. Da mesma forma que o IGF-I, o IGF-II são capazes de regulação miogênica, porém mais altas concentrações de IGF-II são necessárias para induzir os mesmos efeitos que aqueles produzidos pelo IGF-I. Acredita-se que os efeitos do IGF-II no tecido muscular e em outras células sejam mediadas por receptores de IGF tipo I, ou também por receptores de insulina.

IGF-II apresentam baixas afinidades para estes receptores, desse modo concentrações mais altas de IGF-II são necessárias para induzir funções musculares.

A ação do GH no metabolismo animal pode ser direta ou indireta. Quando o GH atua de forma direta, ocorre a interação do hormônio com seu receptor nos diferentes tecidos alvos, podendo ser independente ou dependente de IGF-1. Quando o GH atua de maneira indireta, o hormônio estimula a produção de IGF-1 no fígado, e este exerce efeitos biológicos no tecido alvo de maneira endócrina.

No tecido muscular, os IGF`s aumentam a entrada de glicose e aminoácidos na célula, diminui a proteólise e aumenta a síntese protéica, apresentando efeitos direto nas células precursoras musculares, aumentando a proliferação e diferenciação do mioblasto e das células satélites.

Quando o IGF-I atua nas células satélites do tecido muscular, sua ação estimula um aumento na proliferação das mesmas, proporcionando um aumento no número de núcleos da fibra muscular, proporcionando uma maior capacidade de síntese protéica resultando em uma hipertrofia muscular.

A produção de IGF-I e sua concentração plasmática dependem de vários fatores, como status nutricional, espécie, raça, sexo e desenvolvimento somático. Porém não basta apenas haver síntese de IGF-I. Existem duas proteínas que se ligam ao IGF-I que atuam de forma antagônica. Essas proteínas são chamadas de IGFBP (IGF *binding proteins*), onde a IGFBP-2 ao se ligar ao IGF-I anula seu efeito, e a IGFBP-1 tem como função a

potencialização dos efeitos biológicos do IGF-1. Assim, as IGFBP`s regulam a ação do IGF em uma série de rotas. Como as ligações são reversíveis e também há um equilíbrio químico com IGF livre (forma não ligada), o complexo IGF-IGFBP atua como uma constante fonte de IGF adicional. Como os níveis de IGF livre diminuem pelo seu uso no metabolismo, ele é substituído através da liberação de IGF via IGFBP.

Desse modo um dos fatores que pode ser responsável pelo desempenho animal é a relação existente entre IGFBP-1 e IGFBP-2 mesmo quando animais apresentam a mesma concentração de IGF-I plasmático.

5.3 Miostatina

Miostatina é uma fator de crescimento secretado com ações autócrinas e parácrinas no tecido muscular. A miostatina é expressa em muitas células no início do desenvolvimento embrionário e também mais tarde na miogênese podendo ser encontrada nas células satélites e nas miofibrilas maduras. A miostatina não é restrita ao tecido muscular, podendo estar presente no tecido adiposo e na glândula mamária.

Ao contrário de muitos fatores de crescimento e transcrição que regulam a miogênese, a miostatina é um regulador negativo do crescimento muscular. Embora muitas fatores de crescimento atrasam a diferenciação pelo aumento da proliferação, a miostatina reduz a taxa de proliferação celular atrasando a diferenciação.

A miostatina inibe a diferenciação miogênica inibindo a expressão dos fatores de transcrição miogênica (Myod e miogenina). Quando mioblastos são tratados com miostatina a proliferação celular e a síntese de proteína e de DNA são reduzidas. Em contraste, quando a atrofia muscular é induzida, a síntese de miostatina e RNAm são aumentadas nas fibras musculares, indicando que a miogenina apresenta importante papel na ativação e recrutamento das células satélites que são responsáveis pela regeneração das fibras musculares.

Uma ocorrência natural do gene da miostatina bovina foi identificado resultando na inativação da molécula de miostatina. Isso foi mostrado ser a causa da hipertrofia muscular que resulta na então chamada "musculatura dupla" presentes em algumas raças bovinas. Raças bovinas como Blue Belgian, Piedmontese e Asturiana de la Valle apresentam uma inativação mutacional da molécula da miostatina.

5.4 Testosterona

A produção de testosterona pelos testículos é controlada pela ação de hormônios produzidos pela hipófise e hipotálamo, estimulando o crescimento e desenvolvimento dos testículos.

A testosterona é um hormônio responsável por várias funções fisiológicas, promovendo libido, perda de gordura e manutenção dos tecidos musculares e ósseo. A produção de testosterona pelos testículos apresenta maior efeito na fase em que os animais têm maior aumento de peso devido a maior taxa de deposição de proteína.

A testosterona aumenta a retenção de nitrogênio no músculo promovendo uma maior síntese proteica, podendo aumentar também os níveis de outros hormônios como o IGF-I, promovendo uma maior atividade das células satélites.

Além das mudanças na forma, tamanho, aparência e número de fibras musculares, os andrógenos de uma forma geral atuam podem proteger o tecido muscular do catabolismo e dos hormônios glicocorticóides inibindo assim suas funções, aumentam a eficiência da contração muscular devido ao maior número de unidades motoras no músculo melhorando assim a transmissão neuromuscular, além de aumentar a síntese de glicogênio.

A substituição de corticosteróides catabólicos, por competitividade na ligação de andrógenos ao receptor, é hipotetizada como o mecanismo responsável pela diminuição da degradação protéica e consequente aumento

da massa muscular. A testosterona também pode atuar reduzindo os níveis de tiroxina na plasma, sendo um mecanismo pelo qual a ação anabólica do andrógeno é mediada.

Os andrógenos também podem atuar de forma direta na célula muscular, devido a presença de receptores de andrógenos, com alta afinidade para a testosterona.

O efeito anabólico dos andrógenos pode ser observado quando é feita a comparação entre animais inteiros, castrados e fêmeas. Onde animais inteiros apresentam maior ganho de peso, melhor eficiência alimentar, maior deposição de músculo na carcaça e uma carne menos macia em virtude da menor quantidade de gordura depositada na carcaça quando comparados com animais castrados e fêmeas.

5.5 β -Adrenérgicos

O nome β -Adrenérgicos ou simplesmente betagonistas é devido a forma com que atuam no organismo. As células apresentam receptores α e β na sua superfície, que se prendem a moléculas mensageiras específicas presentes na corrente sanguínea. Os agonistas que se ligam aos receptores β_1 e β_2 são os mais importantes quando se visa o estudo de animais produtores de carne, pois ocorrem com maior frequência nos tecidos muscular e adiposo.

Os β -Adrenérgicos também podem ser chamados de repartidores de nutrientes devido a seus efeitos no redirecionamento dos nutrientes para serem usados no tecido muscular oriundos do tecido adiposo. O betagonista é um mensageiro químico que ativa um receptor betadrenérgico, na qual estimula o catabolismo de lipídeos dentro das células, acelerando a taxa com que os ácidos graxos liberados são oxidados, onde a maior parte da energia obtida nessa oxidação é utilizada para a síntese protéica.

Os receptores estão na membrana da célula e ao interagir com um agente agonista transmite um sinal para o interior da célula, chamado AMP

cíclico, cuja produção é afetada pela enzima adenilato ciclase. O AMP cíclico é o responsável pela ativação enzimática na célula, controlando assim o metabolismo celular. Essas alterações no metabolismo promovem um aumento na lipólise e uma diminuição da lipogênese.

A causa principal de aumento na síntese proteica através da utilização de β -Adrenérgicos, é a menor taxa de degradação protéica, sendo evidenciada uma diminuição da atividade das enzimas lisossomais (catepsinas) e não lisossomais (calpaínas) bem como um aumento na atividade da enzima calpastatina.

Os efeitos anabólicos dos β -Adrenérgicos inclui hipertrofia, mudança na frequência dos tipos de fibra, alteração na síntese de DNA e conseqüentemente da síntese protéica promovendo uma maior hipertrofia nas fibras glicolíticas, que são fibras de maior tamanho. Para que ocorra um crescimento muscular mais eficientes, os β -Adrenérgicos aumentam a circulação sanguínea promovendo uma maior captura de aminoácidos pelos músculos.

Alguns aspectos devem ser levados em consideração quanto a utilização de β -Adrenérgicos, pois estes diminuem o glicogênio da carcaça, resultando em glicólise ineficiente no *pos mortem*, podendo originar carne do tipo DFD e devido a baixa quantidade de gordura apresentada pela carcaça, o que pode levar a um encurtamento dos sarcômeros causado pelo rápido resfriamento e falta de gordura na carcaça que atua como um isolante térmico.

5.6 Hormônio da Tireóide

Hormônios da tireóide são reguladores chave no crescimento e desenvolvimento, no controle de número de células, e funções metabólicas e fisiológicas.

O estado de hipotireoidismo ou hipertireoidismo na vida pós-natal não deixa dúvidas que os hormônios da tireóide são extremamente importantes na influência do crescimento, porém apresentam menor importância quando

comparados a necessidade da glândula da tireóide na vida fetal. No pré-natal, induzem o mioblasto a deixar o ciclo celular, a se diferenciar e expressar fenótipo muscular específico.

Dois principais compostos metabolicamente ativos são produzidos: triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), onde o T4 é a forma principal a ser secretada, e a T3 é a forma mais ativa apresentando maior distribuição nos tecidos com uma maior afinidade de ligação nos sítios de ligação.

A ligação dos hormônios da tireóide com as proteínas plasmáticas e nucleares apresentam uma importância para seu transporte, para sua distribuição dentro do corpo e para sua utilização metabólica. Os hormônios estimulam o metabolismo oxidativo e funções anabólicas de todas células que atuam, promovendo consumo de oxigênio, balanço de minerais, síntese e metabolismo de proteína, carboidratos e lipídeos.

Seus efeitos no crescimento muscular é muito potente apresentando uma natureza anabólica e catabólica. Se deficientes na fase pós-natal, podem causar retardo no desenvolvimento de muitos sistemas, incluindo o sistema nervoso central e no crescimento corporal em comprimento e peso.

O estado de hipotireoidismo pode diminuir a síntese de proteína e aumentar a taxa de degradação protéica. Quando fornecido de forma exógena, o hormônio pode reestabelecer o turnover protéico normal, mas existem limites para a diminuição do efeito catabólico realizado pelo hormônio.

Os efeitos dos hormônios da tireóide podem afetar o crescimento e o apetite, o que pode levar a uma maior síntese de GH aumentando os níveis de somatomedinas (IGF`s). Dessa forma, o estímulo do crescimento pelos hormônios da tireóide, pode ser provavelmente via regulação dos receptores de somatomedinas.

LOPES, L.S. Aspectos fisiológicos e estruturais que influenciam o desenvolvimento do tecido muscular. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 18, Ed. 123, Art. 834, 2010.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bass, J.J.; Sharma, M.; Oldham, J.; Kambadur, R. Muscle Growth and Genetic Regulation. In: Cronjé, P.B.; Boomker, E.A.; Henning, P.H.; Schultheiss, W.; Van der Walt, J.G. **Ruminant Physiology - Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction**. 1 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 225-236.

Breier, B.H.; Oliver, M.H.; Gallaher, B.W. Regulation of Growth and Metabolism During Postnatal Development. In: Cronjé, P.B.; Boomker, E.A.; Henning, P.H.; Schultheiss, W.; Van der Walt, J.G. **Ruminant Physiology - Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction**. 1 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 187-204.

Buttery, P.J.; Brameld, J.M.; Dawson, J.M. Control and Manipulation of Hyperplasia and Hypertrophy in Muscle Tissue. In: Cronjé, P.B.; Boomker, E.A.; Henning, P.H.; Schultheiss, W.; Van der Walt, J.G. **Ruminant Physiology - Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction**. 1 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 237-254.

DINGBOOM, E.G.; WEIJS, W.A. The Effect of Growth and Exercise on Muscle Characteristics in Relation to Meat Quality. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P. **Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality**. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 83-102.

GOLDSPINK, G. Local and Systemic Regulation of Muscle Growth. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P. **Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality**. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 157-172.

HOPKINS, D.L.; TAYLOR, R.G. Post-mortem Muscle Proteolysis and Meat Tenderness. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P. **Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality**. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 363-388.

HOSSNER, K.L. **Hormonal Regulation of Animal Farm Growth**, 1 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, 2005. 223p.

KAMBADUR, R.; BISHOP, A.; SALERNO, M.S.; MCCROSKERY, S.; SHARMA, M. Role of Myostatin in Muscle Growth. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P. **Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality**. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 297-316.

LAWRENCE, T.L.J.; FOWLER, V.R. **Growth of Farm Animals**, 2 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, 2002. 347p.

OLIVO, R.; OLIVO, N. **O mundo das Carnes – Ciência, Tecnologia & Mercado**. 4. ed. Criciúma, 2006. 214p.

REHFELDT, C.; FIEDLER, I.; STICKLAND, N.C. Number and Size of Muscle Fiber in Relation to Meat Production. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P. **Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality**. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p.1-38, 2004.

STICKLAND, N.C.; BAYOL, S.; ASHTON, C.; REHFELDT, C. Manipulation of Muscle Fiber Number During Prenatal Development. In: TE PAS, M.F.W.; EVERTS, M.E.; HAAGSMAN, H.P.

LOPES, L.S. Aspectos fisiológicos e estruturais que influenciam o desenvolvimento do tecido muscular. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 18, Ed. 123, Art. 834, 2010.

Muscle Development of Livestock Production: Physiology, Genetics and Meat Quality. 1. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p, 69-82, 2004.

WARRISS, P.D. **Meat science: An introductory text.** 1 ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, 2000. 310p.

Waterlow, J.C. **Protein Turnover.** 2. ed. Oxfordshire: Cabi Publishing, p. 301 2006.