

ARTIGOS

**O PAPEL DAS CÉLULAS SATÉLITES NAS RESPOSTAS ADAPTATIVAS
DO TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO***

**THE ROLE OF SATELLITE CELLS ON ADAPTATIVES
STATES OF SKELETAL MUSCLE TISSUE**

Ana Cláudia Mattiello Sverzut**, Leila Chimelli***

Sverzut, A.C.M., Chimelli, L. O papel das células satélites nas respostas adaptativas do tecido muscular esquelético. *Rev. Fisioter. Univ. São Paulo*, v.6, n.2, p.132-9, jul./dez., 1999.

RESUMO: O tecido muscular esquelético é sensível a modificações agudas e crônicas induzidas por exercícios. As células satélites (CS) estão diretamente envolvidas nas respostas de caráter regenerador e nos processos de hipertrofia e hiperplasia no músculo adulto. Elas representam células quiescentes, localizam-se entre a lâmina basal e a membrana plasmática da fibra muscular e são estimuladas por fatores de crescimento liberados pelos leucócitos e pelas próprias fibras musculares lesadas. No processo de hipertrofia muscular, de acordo com a teoria dos domínios nucleares, novos núcleos das células satélites devem ser acrescentados às fibras adultas. As fibras do tipo 2 parecem ser mais susceptíveis a estas modificações tróficas em treinamentos de resistência. No processo de hiperplasia, uma importante relação pode ser estabelecida entre o desenvolvimento de lesão celular e regeneração. Dois tipos morfológicos podem ser identificados e classificados como "novas fibras": fragmentações de células originais, às vezes apresentando núcleos centralizados, e grupos de fibras pequenas no interstício, com núcleos periféricos. O aspecto histológico singular das células musculares permite que, nos processos de lesão e regeneração, apenas a porção danificada da fibra seja remodelada. Esta condição é dependente da migração e incorporação de CS à região danificada, ainda que, a resolução total do processo seja dependente da extensão da lesão e da integridade da lâmina basal da fibra muscular. De maneira genérica, entre 7 e 21 dias têm-se a resolução total do processo. São comentados aqui os principais mecanismos envolvidos nesses processos e os fatores indutores, podendo subsidiar conceitos para a prática fisioterápica.

DESCRITORES: Oligodendrologia, fisiologia. Sistema musculoesquelético. Exercício. Músculos, fisiologia.

* Este trabalho é parte da Monografia apresentada no Curso de Pós-Graduação do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

** Fisioterapeuta Colaborador do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP. Docente da Universidade de Ribeirão Preto, SP.

*** Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Ana Cláudia Mattiello Sverzut. Rua Episcopal, 2119 – Apto 72. 13560-580 - São Carlos, SP.
e-mail: acms@linkway.com.br

Atividade muscular contrátil determina alterações nas fibras musculares de caráter estrutural, bioquímico e fisiológico. As modificações tróficas assim como as de caráter regenerador são determinadas pelas já conhecidas células satélites. O objetivo desta revisão é correlacionar os principais aspectos envolvidos nos processos de hipertrofia, hiperplasia e reparação/regeneração das fibras musculares esqueléticas e o papel das células satélites (CS).

INTRODUÇÃO

As fibras musculares esqueléticas são classificadas como células permanentes, portanto, na vida pós-natal, não têm a capacidade de sofrer proliferação. Esta condição é determinada durante a embriogênese quando os mioblastos se fundem por ativação gênica e formam as células musculares esqueléticas que são multinucleadas. Ocorrida esta fusão, os núcleos não mais podem replicar seu DNA³. Este estado de multinucleação determina um conhecido aspecto funcional das fibras musculares adultas caracterizado como domínios nucleares. Através destes domínios nucleares torna-se definido topograficamente um respectivo volume celular para cada núcleo, ou seja, cada núcleo torna-se responsável pela homeostasia de uma região correspondente⁵¹. Apesar das células musculares esqueléticas não serem capazes de se dividir, podem sofrer variações em três dimensões: no comprimento longitudinal, no volume da secção transversal e em número. A variação do volume celular é dependente da síntese de proteínas contráteis que determina, por sua vez, aumento de miofibrilas em número e em volume. O crescimento longitudinal é determinado pelo recrutamento de novos mioblastos que se fundirão às fibras preferencialmente na porção terminal⁵², aumentando, desta forma, o conteúdo protéico e o número total de núcleos da célula. O aumento no número total de células no músculo adulto é dependente da incorporação de “novos mioblastos” no espaço intersticial.

Sobre a capacidade do músculo adulto de se regenerar e de sofrer modificações tróficas há informações documentadas desde a segunda metade do século 18, mas foi no século 19 que investigações e observações foram feitas através da aplicação de estímulos químicos e físicos nos diversos tipos de fibras

e em diferentes músculos, documentando modificações de caráter regenerador¹⁶. No século 20, Mauro²⁸, definiu a existência e a localização das CS.

As CS são populações de células miogênicas encontradas somente na periferia das fibras musculares pós-natal⁵⁵, que representam 2-10% do total de mionúcleos associados às fibras¹⁴. São mononucleares e localizam-se entre a lâmina basal e a membrana plasmática da miofibrila²⁸. Encontram-se distribuídas igualmente ao longo da fibra muscular, principalmente na região das junções neuromusculares^{24,27}, mas o número de CS parece variar com o tipo de fibra e com a espécie animal¹⁷. A CS é caracterizada por um núcleo heterocromático, com citoplasma escasso e poucas organelas^{4,13}. Elas são consideradas um reservatório de células progenitoras (*stem cell*) que devem ser recrutadas, pois estão mitoticamente em estado quiescente, ou em G₀ no músculo saudável, aguardando um estímulo apropriado para desempenharem sua função na fibra adjacente^{4,13}. Em estudos realizados *in vivo* e *in vitro* foi observado que são funcionalmente semelhantes aos mioblastos embrionários, no entanto, no indivíduo adulto, as células satélites representam a única subclasse de células miogênicas⁴. O estado fisiológico do músculo reflete a proporção de células satélites ativas / inativas. Em animais jovens e em crescimento, alta proporção de células metabolicamente ativas é observada enquanto o oposto é observado para animais idosos¹⁴.

Na seqüência, o papel dessas células é correlacionado às alterações tróficas das fibras musculares esqueléticas.

Hipertrofia celular

Nas células permanentes, o processo de proliferação celular está impedido por impossibilidade de duplicação do DNA celular. Portanto, dependendo do estímulo, estas células deveriam somente sofrer modificações de volume que são identificáveis ao microscópio de luz (ML) por aumento da área de secção transversal das fibras. Sabe-se que esta resposta é dependente de um balanço positivo entre síntese e degradação protéica dado por aumento da síntese e redução (ou não modificação) da degradação protéica⁴⁸.

Algumas substâncias parecem estar envolvidas na resposta adaptativa citada anteriormente. Basicamente, são hormônios como insulina e glucagon, hormônio do crescimento (GH) e fatores de crescimento como os IGFs (“insulin-like growth factors”), hormônios da tireóide e

testosterona. De forma genérica, a insulina representa um fator regulador do balanço protéico, pois estimula o transporte de aminoácidos na fibra muscular e estimula a síntese de proteínas miofibrilares diretamente, assim como inibe a degradação protéica (conjuntamente com o glucagon). Os hormônios da tireóide participam da síntese protéica, quando encontram-se em níveis baixos, enquanto o excesso ou a falta desse hormônio determina estados proteolíticos. A ação do GH, na promoção do crescimento e portanto hipertrofia, é dependente da ação dos fatores de crescimento "insulin-like" descritos a seguir.

Mais recentemente, alguns autores vêm sugerindo a participação das CS no desenvolvimento de hipertrofia muscular não diretamente ligada a lesão celular^{1,2,35}. O princípio fundamental, apontado por estes autores e que dá suporte a participação das CS na hipertrofia, advém do conceito de domínio nuclear: se um núcleo deve controlar um determinado volume de citoplasma, a fusão de CS à fibra remanescente deveria ser necessária nas condições em que haveria aumento do conteúdo citoplasmático (hipertrofia), promovendo em paralelo a manutenção dessa relação (núcleo/citoplasma). Porém, ainda existem poucos experimentos que empregaram metodologia suficiente para dar suporte a esta afirmação. Phelan e Gonyea³⁵ observaram que a irradiação gama impediu a ativação e proliferação das CS, assim como a hipertrofia do músculo sóleo em membros de ratos que sofreram ablação cirúrgica dos músculos sinergistas. Adams e McCue¹ verificaram aumento de massa muscular (9%) e do conteúdo de DNA no músculo tibial anterior de ratos que foram infundidos com IGF-I (fator de crescimento "insuline-like I"); nos ratos infundidos com salina, não observaram variação na massa muscular assim como no conteúdo de DNA. Ambos relatos caracterizaram a participação das CS no aumento dos micronúcleos nas fibras musculares, correlacionando-as diretamente à hipertrofia muscular.

Em humanos, a hipertrofia de células musculares esqueléticas é sabidamente desencadeada por exercícios físicos de resistência.^{8,11,46,49} Schantz et al.⁴³ observaram que a área de secção transversal das fibras do músculo vasto lateral aumentou cerca de 49% nos indivíduos alterofilistas, quando comparado com estudantes de educação física. A intensidade de ganho muscular ao exercício, entretanto, apresenta valores controversos, podendo observar-se resultados de diminuição da área de secção transversal³³ e variação estatisticamente não significativa^{25,26} com o exercício. Dentre estes estudos,

não há relatos sobre o envolvimento predominante de um tipo celular. Alguns autores observaram hipertrofia de ambos os tipos de fibras, oxidativas (Fibras Tipo 1 – FT1) e glicolíticas (Fibras Tipo 2 – FT2)^{8,11,20,43}; outros verificaram que as FT2 foram mais susceptíveis às modificações tróficas e que a duração do programa de treinamento influenciou na intensidade de resposta²⁶. Esses autores demonstraram que longos treinamentos de exercícios de resistência proporcionaram maior grau de hipertrofia e, segundo estudos de Hakkinen et al.²⁰, a hipertrofia de ambos os tipos de fibras foi observada através de programas de resistência desenvolvidos entre 16 a 24 semanas. Programas com cerca de 8 semanas, segundo os mesmos autores, foram capazes de desencadear somente hipertrofia significativa das FT2, sugerindo que, a longo prazo, o treinamento de resistência possa desencadear hipertrofia das FT1^{11,46}. Sabe-se que existe uma série ilimitada de trabalhos, utilizando-se de modelos animais ou humanos, que abordam os graus de hipertrofia, correlacionando-as com o tipo de atividade física. De maneira geral, pode-se verificar entre eles diferentes protocolos de treinamento, vinculadas ao perfil dos indivíduos, à carga utilizada, à duração do programa bem como ao número de indivíduos. Muitas vezes os resultados apresentados limitam a análise estatística e, portanto, a extrapolação dos dados para a população como um todo.

A hipertrofia muscular, obtida especificamente nos programas que utilizam a contração muscular excêntrica, está vinculada ao processo de regeneração tecidual e hiperplasia.

Hiperplasia celular

O processo de hiperplasia caracteriza um estado reversível de adaptação celular em que o número final de células está aumentado em relação ao inicial, proporcionando um aumento no volume total do órgão. No músculo esquelético, esta condição é estritamente dependente da participação das CS⁵⁰. Estudos recentes têm demonstrado uma estreita relação entre lesão celular e hiperplasia. Na primeira semana de exercício excêntrico, Alway et al.⁷ observaram que 25-50% das fibras musculares apresentaram alguns graus de lesão morfológica e, que associado a isso, havia um aumento de cerca de 27% no total do número de fibras musculares. Nas semanas consecutivas o índice de lesão celular diminuiu, porém os valores de hiperplasia não

declinaram significativamente em correspondência aos anteriores⁶. Por outro lado, Antonio e Gonyea¹⁰ verificaram altos índices de hiperplasia associadas a baixos índices de lesão celular e sugeriram que a ocorrência de hiperplasia deve estar associada a outros fatores como tensão imposta à fibra, crescimento rápido e “splitting” (fragmentação) por exacerbação de volume celular, e, ainda, por extrema intensidade do estímulo⁵¹. Mais recentemente, Phelan e Gonyea³⁵ confirmaram que o processo de hiperplasia ocorria em situações em que a condição de lesão celular não foi diretamente desencadeada. Estes autores verificaram aumento no número de pequenas células que expressavam MHC (“myosin heavy chain”) embriônico, uma isoforma da molécula de miosina não encontrada nas fibras musculares adultas, sugerindo portanto que a presença deste tipo de miosina aponta a participação das CS neste processo. Esse mesmo tipo de MHC foi observado nas fibras musculares seguindo a aplicação de uma miotoxina – notexina⁵⁰. Neste caso, pôde-se observar um paralelo entre os processos de lesão e de regeneração celular. De acordo com os achados obtidos nos referidos estudos e em outros envolvendo modelos animais, o processo de hiperplasia parece ser mais consistente, quando o estímulo envolve estiramento das fibras do que quando envolve sobrecarga⁹. Além disso, os resultados obtidos para massa muscular foram mais pronunciados, quando o estímulo dado determinou inclusive lesão celular^{5,7,9,45}. Em outras palavras, a magnitude do estímulo parece determinar o tipo de resposta: estímulos de baixa intensidade, que causam pouca lesão celular, devem determinar hipertrofia e estímulos de alta intensidade, que causam lesão extensiva, devem determinar hipertrofia e hiperplasia^{12,41}; ainda que esta afirmativa não represente um consenso entre os pesquisadores⁴⁷.

Ainda é incerto se o(s) mecanismo(s) celular(es) exato(s) vem determinar alterações no número de fibras musculares. Nesse sentido, o que se observa no âmbito morfológico é a presença de dois tipos de fibras: no primeiro caso, umas fibras pequenas, agrupadas entre si, com núcleos periféricos eucromáticos, expressando MHC embriônica e miofilamentos; no segundo caso, as fibras assemelham-se a fragmentações de células originais (“splitting”), podendo apresentar-se com citoplasma basofílico, sendo os núcleos geralmente centralizados. Alguns autores acreditam que, no primeiro caso, sejam exclusivamente oriundas da fusão de

diversas células satélites no interstício e que têm pouca relação com o processo de lesão⁴⁷. Outros sugerem que novas fibras possam também ser oriundas de fibras fragmentadas (“splitting”) e que tenham estreita relação com o processo de lesão celular, assim como possam representar fibras atroficas, como consequência do modelo experimental, no entanto, não descartam a possibilidade de representarem inclusive a fusão das CS^{6,35}.

Lesão e necrose das fibras musculares esqueléticas

A resposta degenerativo/necrótica da fibra muscular esquelética, como resultado da tensão excessiva aplicada à célula ou trauma, deve estimular mecanismos que ativam o processo de reparação. A extensão e o sucesso da regeneração variam com a natureza da lesão, mas em todas as situações o processo envolve revascularização, infiltração celular, fagocitose da célula ou fragmentos danificados, proliferação e fusão das células precursoras do músculo, que representam as células satélites, e finalmente reinervação. A lesão é caracterizada por rompimento dos miofilamentos, anormalidades mitocondriais, descontinuidade sarcolemal e um desequilíbrio hidro-eletrolítico dos constituintes celulares que ativam enzimas intracelulares e outras proteínas, como fatores do complemento: C5b-9 que desencadeiam o mecanismo de lise celular e são quimiotáticos, principalmente para macrófagos, no sítio da lesão^{13,19}.

A integridade da lâmina basal é importante no sucesso da regeneração, servindo como base para a formação do novo miotubo (precursor das miofibrilas) e o desenvolvimento mínimo de fibrose. No entanto, verifica-se igualmente que o processo de regeneração também ocorre em situações onde a lâmina basal está ausente¹⁹.

A fagocitose da área danificada é uma outra condição importante para a regeneração muscular¹⁸. Leucócitos polimorfonucleares estão presentes no sítio da lesão em três horas após o dano inicial. Os macrófagos já podem ser vistos em seis horas, aumentando proporcionalmente até que, após vinte e quatro horas, constituem o tipo celular predominante no foco da lesão e nesta fase os polimorfonucleares são raramente identificados³⁴.

Assim como são importantes para a remoção do tecido morto, as células fagocíticas também liberam fatores que são quimiotáticos para células precursoras de músculo e são mitóticos para as mesmas³⁹.

O exercício excêntrico, especificamente, é conhecido

promotor lesão celular, especialmente em músculos não treinados. Darr e Schultz¹⁵ observaram ativação das CS 24 horas após o exercício excêntrico de ratos em esteira e apontaram que a quantidade de células ativas foi superior que o nível de lesão tecidual. A ativação das CS também foi observada em aves que sofreram estiramento muscular crônico⁵³. Nesses estudos, e em outros mais, o princípio de ativação celular acompanha o processo de lesão celular, podendo inclusive associar-se a hipertrofia^{22,54} e hiperplasia^{29,53} muscular.

Ativação e proliferação das células satélites

O início da proliferação celular parece variar, segundo alguns autores^{30,38}. Utilizando-se o nucleotídeo bromodeoxiuridina (BrdU) como marcador da replicação do DNA e portanto da proliferação, identificase coloração positiva desde 30 horas até 48 horas pós-lesão^{30,38}. Miotubos têm sido observados dentro de três dias, sendo que seu número parece aumentar em 7 dias^{30,38}. A fusão dos miotubos nas miofibras tem início no sexto dia e se estende até o décimo dia pós-lesão³⁹.

O exato mecanismo de controle da proliferação e fusão das células satélites, *in vivo*, é extremamente complexo e envolve fatores que podem atuar de maneira direta ou indireta. Tem sido analisada a participação de componentes da matrix extracelular (MEC) e alguns fatores de crescimento.

Componentes da MEC, como a laminina, a fibronectina e o próprio colágeno, desempenham importante papel na manutenção das células satélites no estado quiescente e na regulação da proliferação e fusão⁴². Interagindo com a membrana celular, esses componentes desempenham importante função regulatória e estrutural, podendo afetar a morfologia da célula, organização do citoesqueleto, biosíntese e expressão gênica, entre outros aspectos.

Fatores de crescimento (FC) são pequenos peptídeos que estimulam ou inibem a divisão celular ou afetam a diferenciação celular, sendo produzidos e regulados localmente, atuam de forma autócrina ou parácrina¹⁹. Os FC que atuam na proliferação dividem-se em duas categorias: fatores competentes e fatores de progressão. Os fatores competentes são aqueles responsáveis pela "re-entrada" das células no ciclo celular (de G₀ para G₁) e por induzir o início da síntese proteica; são eles: o fator de crescimento fibroblástico - ácido e básico (FGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)

e fator de crescimento derivado dos macrófagos (MDGF). Os fatores de progressão atuam tardiamente no ciclo celular, estando envolvidos na transição da fase G₁ para o estágio de síntese de DNA (S); são eles: fatores de crescimento "insulin-like" (IGF-I e IGF-II) e fator de crescimento endotelial (EGF) e mitógeno de *Bischoff* para CS. Há também FC que influenciam a diferenciação celular, podendo ser os mesmos que regulam a proliferação celular¹⁹.

Incorporação das CS às fibras remanescentes

Qualquer que seja o estímulo desencadeador, as respostas obtidas de hipertrofia, hiperplasia ou simplesmente regeneração muscular, devem cursar com a ativação, proliferação e fusão das CS às células remanescentes. Diversos estudos têm demonstrado que não há redução do processo regenerativo, após múltiplos ciclos de lesão e reparação, e que nem mesmo há variação no número de CS^{31,32,44}. Observa-se, portanto, que as CS têm uma enorme capacidade proliferativa, porém dados quantitativos, envolvendo várias espécies, confirmam que a população de células satélites não é constante durante a vida. Sugere-se que a porcentagem de núcleos, representando células satélites, diminui a medida em que o músculo atinge seu peso adulto e que este número cai ainda mais com o envelhecimento¹⁴.

Através de estudos realizados com um anestésico miotóxico, que lesa especificamente as células musculares, deixando íntegras as CS e terminações nervosas e vasculares, foi verificado que as CS migram para o sítio necrótico das fibras musculares⁴⁰. A lâmina basal deveria limitar a mobilidade das CS às direções proximal e distal em relação às fibras musculares, funcionando como barreira a sua movimentação. Sabe-se, porém, que as CS têm a capacidade de cruzar a lâmina basal e se fundir às células vizinhas²³. A migração das CS em direção às miofibras degeneradas parece ocorrer por duas vias: inicia nas porções distais das fibras e segue a recondução à porção necrótica, ou durante a revascularização da área necrótica, alcançando diretamente os seus destinos^{36,37}. As fibras musculares sofrem geralmente lesão do tipo parcial; sob estas circunstâncias, as CS migram para o sítio necrótico e determinam um processo definido como regeneração contínua²¹. Através desse processo parece haver justaposição das CS, que determinam o aspecto basofílico do citoplasma e de centralização nuclear ao ML, e subsequente fusão em miotubos.

Está claro que o tipo de lesão deve influenciar a extensão do processo de regeneração, principalmente quando a lesão envolve comprometimento da lâmina basal. Quando esta se manteve intacta, a regeneração se completa em 7 dias; quando destruída extensamente, o processo pode alcançar até 21 dias¹³. Nas lesões por sobrecarga poucas fibras são danificadas, portanto o processo regenerativo é mais rápido¹⁵. Nas lesões do tipo isquêmicas ou do tipo esmagamento pode haver concomitantemente proliferação de tecido conjuntivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma série ilimitada de estudos demonstrando que o tecido muscular esquelético é bastante plástico e, conseqüentemente, susceptível aos exercícios de

resistência. Porém, cuidados gerais devem ser tomados considerando os objetivos do treinamento e as características intrínsecas dos indivíduos.

A atividade física, em si, é modulada por fatores como: duração, frequência, carga e modalidade do estímulo. Estes fatores determinam um nível habitual de atividade e criam estímulos de treinamento de intensidade e aspectos variados. A capacidade adaptativa das fibras musculares ocorrerá somente quando a magnitude e a duração do estímulo exceder o limiar adaptativo preexistente daquelas fibras⁵¹.

Os resultados obtidos representam portanto, a somatória desses fatores e apontam a razão pela qual pode ser obtida hipertrofia e/ou hiperplasia nos modelos utilizados. Muitos aspectos nessas vias, porém, permanecem para ser elucidados.

Sverzut, A.C.M., Chimelli, L. The role of satellite cells on adaptatives states of skeletal muscle tissue. *Rev. Fisioter. Univ. São Paulo*, v.6, n.2, p.132-9, jul./dez., 1999.

ABSTRACTS: Skeletal muscle tissue is extremely sensitive to the acute and chronic stresses induced by exercises. Satellite cells are directly involved in processes of regeneration, hypertrophy and hyperplasia in adult muscle tissue. They represent quiescent cells, which are located between the basal lamina and the sarcoplasmic membrane of muscle fiber, and are stimulated by growth factors released by leucocytes and damaged muscle fibers themselves. In the process of muscular hypertrophy, the increase and maintenance of the cytoplasmic proteic content of adult fibers should be dependent on the addition of new nuclei (nuclei domain theory). The type 2 fibers seem to be more susceptible to these trophic changes in resistance training. In the process of hyperplasia there is an important relationship between the development of cellular lesion and regeneration. Two morphological cell types can be identified, and classified as "new fibers": branches of original cells, occasionally presenting central nuclei, and groups of small fibers in the interstice, with peripheral nuclei. The peculiar histological appearance of muscle cells allows, in the process of degeneration, that only the damaged region of the fiber is remodeled. This condition depends on the migration and incorporation of satellite cells to the damaged region, even if the total resolution of the process is dependent on the extension of the lesion, and the integrity of the basal lamina of muscle fiber. In general, total resolution of the process occurs between 7 and 21 days. In this review paper, the main mechanisms involved in these processes and the inductor factors which can subsidize concepts to the physiotherapeutic practice are discussed.

KEYWORDS: Oligodendrologia, physiology. Musculoskeletal system. Exercise. Muscles, physiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, G.R., McCue, S.A. Localized infusion of IGF-I results in skeletal hypertrophy in rats. *J. Appl. Physiol.*, v.84, p.1716-22, 1997.
2. Albernethy, P.J., Jürimae, J., Logan, P.A., Taylor, A.W., Thayer, R.E. Acute and chronic response of skeletal muscle to resistance exercise. *Sports Med.*, v.17, p.22-38, 1994.
3. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D. *Molecular biology of the cell*. 3.ed. New York: Garland Publishing, 1994. p.1150-95: Differentiated cells and maintenance of tissues.
4. Allen, R.E., Rankin, L.L. Regulation of satellite cells during skeletal muscle growth and development. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.194, p.81-6, 1990.

5. Alway, S.E. Perpetuation of muscle fibers after removal stretch in Japanese quail. *Am. J. Physiol.*, v.260, p.C400-8, 1991.
6. Alway, S.E., Gonyea, W.J., Davis, M.E. Muscle fiber formation and fiber hypertrophy during the onset stretch-overload. *Am J. Physiol.*, v.259, p.C92-C102, 1990.
7. Alway, S.E., Grumbt, W.H., Gonyea, W.J., Stray-Gundersen, J. Contrasts in muscle and myofibers of elite male and female bodybuilders. *J. Appl. Physiol.*, v.67, p.24-31, 1989.
8. Alway, S.E., Grumbt, W.H., Stray-Gundersen, J., Gonyea, W.J. Effect of resistance training on elbow flexors of highly competitive body-builders. *J. Appl. Physiol.*, v.72, p.1512-21, 1992.
9. Antonio, J., Gonyea, W. J. Skeletal muscle fiber hyperplasia. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.25, p.1333-45, 1993.
10. Antonio, J., Gonyea, W.J. The role of fiber hypertrophy and hyperplasia in intermittently stretched avian muscle. *J. Appl. Physiol.*, v.74, p.1893-8, 1993.
11. Bell, D., Jacobs, I. Muscle fibre area, fibre type and capillarization in male and female body builders. *Can. J. Sports Sci.*, v.15, p.115-9, 1990.
12. Carlson, B.M., Faulkner, J.A. The regeneration of skeletal muscle fibers following injury: a review. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.15, p.187-98, 1983.
13. Chambers, R., McDermott, J.C. Molecular basis of skeletal muscle regeneration. *Can. J. Appl. Physiol.*, v.21, p.155-84, 1996.
14. Champion, D.R. The muscle satellite cell. *Int. Rev. Cytol.*, v. 87, p.225-51, 1984.
15. Darr, K.C., Schultz, E. Exercise induced satellite cell activation in growing and mature skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, v.63, p.1816-21, 1987.
16. Field, E.J. Muscle regeneration and repair. In: Bourne G.H., ed. *Structure and function of muscle*. New York : Academic Press, 1960. p.139-70.
17. Gibson, M.C., Schultz, E. The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in the soleo and extensor digitorum longus muscles. *Anat. Rec.*, v.202, p.329-37, 1982.
18. Grounds, M.D. Phagocytosis of necrotic muscle in muscle isografts is influenced by the strain, age and sex of host mice. *J. Pathol.*, v.153, p.71-83, 1987.
19. Grounds, M.D. Towards understanding skeletal muscle regeneration. *Pathol. Res. Pract.*, v.187, p.1-22, 1991.
20. Hakkinen, K., Komi, P.V., Tesch, P.A. Effect of combined concentric and eccentric strength training and detraining on force-time, muscle fibre, and metabolic characteristics of leg extensor muscles. *Scand. J. Sports Med.*, v.3, p.5-58, 1981.
21. Hall-Craggs, E.C.B. The regeneration of skeletal muscle fibers per continuum. *J. Anat.*, v.117, p.171-8, 1974.
22. Hather, B.M., Tesch, P.A., Buchanan, P., Dudley, G.A. Influence of eccentric actions on skeletal muscle adaptations to resistance training. *Acta Physiol. Scand.*, v.143, p.177-85, 1991.
23. Hughes, S.M., Blau, H.M. Migration of myoblasts across basal lamina during skeletal muscle development. *Nature*, v.345, p.350-3, 1990.
24. Kelly, A.M. Perisynaptic satellite cells in the developing and mature rat soleus muscle. *Anat. Rec.*, v.190, p.891-903, 1978.
25. Larsson, L., Tesch, P.A. Motor unity fibre density in extremely hypertrophied skeletal muscle in men: muscle electrophysiological signs of fibre hyperplasia. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v.55, p.130-6, 1986.
26. MacDougall, J.D., Sale, D.G., Elder, G.C.B., Sutton, J.R. Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v.48, p.117-26, 1982.
27. Maruenda, C., Armstrong, C.F. Satellite and invasive cells in frog sartorius muscle. *Tissue Cell Res.*, v.10, p.749-72, 1978.
28. Mauro, A. Satellite cells of skeletal muscle fibers. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, v.9, p.493-5, 1961.
29. McCormick, M. K., Schultz, E. Mechanisms of nascent fiber formation during avian skeletal muscle hypertrophy. *Dev. Biol.*, v.150, p.319-34, 1992.
30. McGeachie, J., Grounds, M.D. Initiation e duration of muscle precursor replication after mild and severe injury to skeletal muscle of mice. *Cell. Tissue Res.*, v.248, p.125-30, 1987.
31. Mong, F.S. Satellite cells in the regenerated and regrafted skeletal muscles of rats. *Experientia*, v.44, p.601-3, 1988.
32. Morlet, K., Grounds, M.D., McGeachie, J.K. Muscle precursor replication after repeated regeneration of skeletal-muscle in mice. *Anat. Embryol.*, v.180, p. 471-8, 1989.
33. Nygaard, E; Nielsen, E. Skeletal muscle fiber capillarization with extreme endurance training in man. In: Eriksson, B.; Furberg, B., ed. *Swimming medicine IV*. Baltimore : University Park Press, 1978. v.6, p.282-93.
34. Papadimitriou, J.M., Robertson, T.A., Mitchell, C.A., Grounds, M.D. The process of new plasmalemma formation in focally injured skeletal muscle fibres. *J. Struct. Biol.*, v.103, p.124-34, 1990.
35. Phelan, J.N., Gonyea, W.J. Effect of radiation on satellite cell activity and protein expression in overload mammalian skeletal muscle. *Anat. Rec.*, v. 247, p.179-88, 1997.
36. Phillips, G.D., Hoffman, J.R., Knigthon, D.R. Migration of myogenic cells in rat extensor digitorum longus muscle studied with a split autograft model. *Cell Tissue Res.*, v.262, p.81-8, 1990.
37. Phillips, G.D., Lu, D., Carlson, B.M. Survival of myogenic cells in freely grafted rectus femoris and extensor digitorum longus muscle. *Am. J. Anat.*, v.180, p.365-71, 1987.

38. Roberts, P., McGeachie, J., Grounds, M.D., Smith, E. Initiation and duration of myogenic precursor cell replication in transplants of intact skeletal muscle: An autoradiographic study in mice. *Anat. Rec.*, v.224, p.1-6, 1989.
39. Robertson, T.A., Maley, M.A., Grounds, M.D., Papadimitriou, J.M. The role of macrophages in skeletal muscle regeneration using local and whole body irradiation. *J. Anat.*, v.181, p.265-76, 1993.
40. Sadeh, M., Czyzewski, K., Stern, L.Z. Chronic myopathy induced by repeated bupivacaine injections. *J. Neurol. Sci.*, v.67, p.229-38, 1985.
41. Salleo, A. La Spada, A., Falzea, G., Denaro, M.G., Ciccarello, R. Response of satellite cells and muscle fibers to long-term compensatory hypertrophy. *J. Submicrosc. Cytol.*, v.15, p.929-40, 1983.
42. Sanes J. R. (1994). The matrix extracellular. In: Engel, A.G.; Franzini-Armstrong, C., ed. *Myology*. New York : McGraw-Hill, 1994. p.242-60.
43. Schantz, P., Randall-Fox, E., Hutchington, W., Tyden, A., Astrand, P.O. Muscle fibre type distribution, muscle cross-sectional area and maximal voluntary strength in humans. *Acta Physiol. Scand.*, v.117, p.219-26, 1983.
44. Schultz, E., Jaryszak, D.L. Effects of skeletal muscle regeneration on the proliferation potential of satellite cells. *Mech Ageing Dev.*, v.30, p.63-72, 1985
45. Sola, O.M., Christensen, D.L., Martin, A.W. Hypertrophy and hyperplasia of adult chicken anterior latissimus dorsi muscles following stretch with denervation. *Exp. Neurol.*, v.41, p.76-100, 1973.
46. Staron, R.S., Hagerman, F.C., Hikida, R.S. The effects of detraining on an elite power lifter. *J. Neurol. Sci.*, v.51, p.247-57, 1981.
47. Takami, T., Akatsura, A., Tokunaga, M., Ishige, K., Ushiyama, S., Shiraishi, T. Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats. *Am. J. Physiol.*, v.273, p.C246-C256, 1997.
48. Tawa, N., Goldberg, A.L. Protein and amino acid metabolism in muscle. In: Engel, A.G.; Franzini-Armstrong, C., ed. *Myology*. New York : McGraw-Hill, 1994. p. 683-707.
49. Tesch, P.A., Lindberg, S. Blood lactate accumulation during arm exercise in world class kayak paddlers and strength trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, v.52, p.441-5, 1984.
50. Whalen, R.G., Harris, J.B., Butler-Browne, G.S., Sesodia, S. Expression of myosin isoforms during notexin-induced regeneration of rat soleus muscles. *Dev. Biol.*, v.141, p.24-40, 1990.
51. White, T.P., Esser, K.A. Satellite cell and growth factor involvement in skeletal muscle growth. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.21, p.S158-S163, 1989.
52. Williams, P.E., Goldspink, G. Longitudinal growth of striated muscle fiber. *J. Cell. Sci.*, v.9, p.751-67, 1971.
53. Winchester, P.K., Davis, M.E., Alway, S.E., Gonyea, W.J. Satellite cell activation of the stretch-enlarged anterior latissimus dorsi muscle of adult quail. *Am. J. Physiol.*, v.260, p.C206-C212, 1991.
54. Wong, T.S., Both, F.W. Protein metabolism in rat tibialis anterior muscle after stimulated chronic eccentric exercise. *J. Appl. Physiol.*, v.69, p.1718-24, 1990.
55. Zhang, M., McLennan, I.S. Use of antibodies to identify satellite cells with a light microscopy. *Muscle Nerve*, v.17, p.987-94, 1994.