



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Mecanismos de ação de suplementos musculares

Licenciatura em Ciências Biomédicas

Orientador: Dr. Manuel Aureliano P. M. Alves

Discente: Emílio Furlan Bonato

**Faro
Julho2013**

Resumo

A hipertrofia muscular pode ser devida ao aumento da síntese proteica e/ou à redução do catabolismo de proteínas. O aumento da síntese proteica muscular encontra-se diretamente relacionado com o balanço proteico, o qual, por sua vez, está relacionado com os suplementos.

Os aminoácidos atuam em variados processos da expressão génica, neles incluído o processo de síntese proteica. Um grupo específico dos mesmos, os aminoácidos de cadeia ramificada, apresenta especial relevância. A leucina é um destes aminoácidos, e destaca-se devido à sua capacidade de promover o aumento da velocidade da síntese proteica através de uma cascata de sinalização iniciada na mTOR. Entretanto, o β -hidroxi- β -metilbutirato, um metabolito da leucina, apresenta-se como um possível precursor do colesterol, levando a uma redução da velocidade da degradação proteica após o exercício.

Palavras-chave: Hipertrofia muscular; síntese proteica; aminoácidos; aminoácidos de cadeia ramificada; mTOR.

Abreviaturas:

AA, Aminoácido;

ACR, Aminoácidos de cadeia ramificada;

CK, Creatina quinase;

CR, Creatina;

DCCR, Complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada;

HMB, β -hidroxi- β -metilbutirato;

HMG-CoA, β -hidroxi- β -metilglutaril coenzima A;

LDH, Lactato Desidrogenase;

SNC, Sistema nervoso central;

mTOR, mammalian Target of Rapamycin;

ATACR, Aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada;

GS, glutamina sintetase;

Val, Valina;

Ile, Isoleucina;

Leu, Leucina;

KIC, α -cetoisocaproato.

Abstract

Muscle growth is related to an increase on protein synthesis and reduced protein catabolism, or both. The muscular protein synthesis is directly related to the protein balance, which can be improved with supplements. Acknowledged of that, trials were made, in which were verified that, in the correct dosage, dietary supplements of the right kind, did in fact offered help to the growth of lean body mass.

Aminoacids interact in a variety of way on the genetic expression, protein synthesis being one of them. The branched chain aminoacids, in particular, presents themselves with a special relevance. Leucine, besides being one of those special aminoacids, have a special relevance to it, due to its ability to increase the rate of protein synthesis on muscle cells by triggering a signal cascade at mTOR. Meanwhile β -hydroxi- β -methylbutyrate, one of leucine's metabolites, presents it self as a possible cholesterol precursor, thus, preventing the muscle proteins breackdown after the workout.

Índice

I.	Introdução	1
II.	1. Balanço proteico, exercício contra-resistência e os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)	1
II.	2. Aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)	2
II.	2.1. Leucina na regulação da síntese proteica	3
II.	2.2. Estimulação da produção proteica pela leucina	5
II.	2.3. Imunocompetência derivada do exercício	11
II.	2.4. HMB – Metabolito da leucina	12
III.	Conclusão	15
IV.	Bibliografia	16

Índice de Figuras

- Figura 1** - Relação entre o catabolismo dos ACR pela aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ATACR) e a síntese de alanina e glutamina, esta última mediada pela enzima glutamina sintetase (GS) no tecido muscular (WAGENMAKERS, 1998).. 3
- Figura 2** - Etapas de replicação de DNA. A leucina actua pós-transcricionalmente, aquando da fase inicial da tradução do mRNA para proteína. 5
- Figura 3** - Sinalização da síntese protéica mediada por leucina, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e exercício de força.mTOR- proteína cinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos; 4E-BP1- inibidor do fator de iniciação da tradução protéica denominada eIF4E; AMPK- proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMP); PKB- proteína cinase B; IRS-1- substrato do receptor de insulina 1; PI3-K- fosfatidil-inositol-3-cinase). (Adaptado de ROGERO; TIRAPEGUI, 2008). . 6
- Figura 4** – Efeito dos diferentes AAs, Leucina(Leu), Ile(Isoleucina) e Val(Valina) individualmente, na formação do complexo 4E-BPI/eIF4E e eIF4G/eIF4E e na fosforilação das enzimas 4E-BPI e eIF4E (ANTHONY et al., 2000). 8
- Figura 5** - Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Os aminoácidos leucina e isoleucina formam acetil-CoA. O aminoácido leucina pode formar acetoacetato (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008). 10
- Figura 6** - Regulação do complexo enzimático desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR). (ATACR= aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; α -CCR= α -cetoácidos de cadeia ramificada; R-CoA= acil-CoA) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008). 11
- Figura 7** - Acção dos ACR como precursores de Glutamina no tecido muscular aquando do exercício prolongado, suprindo assim a necessidade sentida, por este, de Glutamina. 12
- Figura 8** - Metabolismo do HMB nos humanos (NISSEN; SHARP, 2003). 13

Índice de Tabelas

Tabela 1 - a) Diferença entre o efeito de um conjunto completo de AA essenciais e dos ACRs isoladamente na síntese proteica muscular. (adaptado de GARLICK, 1998); b) Efeito de diferentes AAs individualmente no aumento da síntese proteica e qual o mais importante para o efeito. (adaptado de ANTHONY <i>et al.</i>, 2000).	2
Tabela 2 - Efeito da infusão de glucose na síntese proteica com uma mistura completa de AAs, AAs essenciais, BCAAs ou não essenciais (GARLICK; GRANT, 1998).....	4
Tabela 3 – Actividade de cada um dos ACRs individualmente, e o efeito do mesmo na concentração sérica dos restantes AAs (ANTHONY <i>et al.</i>, 2000).....	4
Tabela 4 - Efeito da sinalização feita pelo complexo mTOR aquando da iniciação da tradução dependente da leucina (ANTHONY <i>et al.</i>, 2000).	7
Tabela 5 - Estudo realizado a fim de averiguar o efeito permissivo da insulina na síntese proteica (ANTHONY <i>et al.</i>, 2000).....	7

I. Introdução

Contrariando os preconceitos encontrados na sociedade em relação aos suplementos alimentares, este trabalho demonstrou os benefícios da sua adequada utilização para os praticantes de exercício contra-resistência. A sua utilização incorreta é a principal causa dos preconceitos encontrados na sociedade atual. Tendo isto, estudos recentes verificaram que com a correta suplementação, certos nutrientes auxiliam no ganho de massa muscular e também trazem benefícios para a saúde.

I. 1. Balanço proteico, exercício contra-resistência e os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)

A hipertrofia muscular deve-se primeiramente, ao aumento da massa proteica muscular, seja pelo aumento da síntese proteica ou pela diminuição da degradação proteica. O exercício de força pode resultar em uma melhoria do balanço proteico muscular (síntese-degradação), porém, se o exercício for de maior intensidade e prolongado, tal balanço somente é possível quando devidamente conjugado à ingestão de nutrientes adequada, levando por vezes à necessidade de recorrer a suplementos alimentares (TIPTON, 2004).

Para o estudo do balanço metabólico no exercício de força, deve-se levar em consideração as diferentes estratégias nutricionais. Com isto, o melhor potenciador do aumento da massa proteica muscular, é a conjugação do exercício de força com o aumento da disponibilidade de aminoácidos (aminoácidos de cadeia ramificada -ACR- mais especificamente) (TIPTON, 2004).

Verificou-se que uma mistura de aminoácidos (AA), ou de um hidrolisado proteico após uma sessão de exercício de força, estimula a taxa de síntese proteica no músculo humano e promove um balanço proteico positivo (KOOPMAN *et al.*, 2005), devido a um grupo restrito de AA (os ACR) ou, mais especificamente, ao efeito da leucina, fator estimulatório da iniciação da fase de tradução mRNA-proteína (BLOMSTRAND, 2006).

I. 2. Aminoácidos de cadeia ramificada (ACR)

Quando há exercício físico, observa-se um aumento na oxidação de AA no interior das células musculares. As células do músculo esquelético humano podem oxidar pelo menos seis aminoácidos, sendo estes a leucina, isoleucina, valina, aspartato, glutamato e a asparagina. No entanto, verificou-se que durante o exercício intenso são oxidados preferencialmente os ACRs, nomeadamente a Leucina (Tab. 1) (WAGENMAKERS, 1998).

Tabela 1 - a) Diferença entre o efeito de um conjunto completo de AA essenciais e dos ACRs isoladamente na síntese proteica muscular. (adaptado de GARLICK, 1998); b) Efeito de diferentes AAs individualmente no aumento da síntese proteica e qual o mais importante para o efeito. (adaptado de ANTHONY *et al.*, 2000).

a)

Amino acid infused	Glucose infusion	Plasma glucose (mM)	Protein synthesis (%/day)		
			Gastrocnemius	Plantaris	Heart
None (control)	-	5.8±0.1	7.58±0.44	8.45±0.48	15.60±0.45
None (glucose)	+	9.6±0.3	8.03±0.31	9.26±0.34	16.98±0.38
Complete mixture	+	10.2±0.2	10.48±0.08	12.97±0.46	18.34±0.68
Essentials	+	9.8±0.3	9.94±0.49	12.09±0.64	18.67±0.40
Non-essentials	+	10.0±0.3	8.56±0.43	9.79±0.52	18.01±0.26
Branched-chain	+	9.1±0.4	9.92±0.34	11.81±0.76	17.81±0.20
Methionine	+	10.4±0.6	7.46±0.32	9.10±0.55	17.74±0.21
Alanine	+	10.1±0.4	7.45±0.11	9.15±0.51	17.19±0.61
Glutamine	+	9.2±0.4	7.15±0.38	8.85±0.48	16.40±0.26
Glutamine	-	5.9±0.1	7.32±0.39	7.82±0.39	15.97±0.69

b)

Grupo	Insulina	Valina	Isoleucina	Leucina	Síntese Proteica
	pmol/L	µmol/L			nmol phe/(mg proteína .h)
Controlo	57	170	86	129	0.81
Valina	66	9695	116	137	0.88
Isoleucina	129	188	6148	125	0.78
Leucina	104	61	21	2086	1.34

Ao contrário dos outros aminoácidos, que são oxidados primariamente no tecido hepático, o sistema enzimático mais ativo para a oxidação dos ACRs está localizado no músculo esquelético (SHIMOMURA *et al.*, 2006b). Os ACRs (isoleucina, leucina e valina), de elevada importância na regulação da síntese proteica muscular (Fig. 1), são aminoácidos essenciais, ou seja, adquiridos através da alimentação, sendo necessário

assim, um plano dietético específico que vise a administração dos mesmos de uma forma regular.

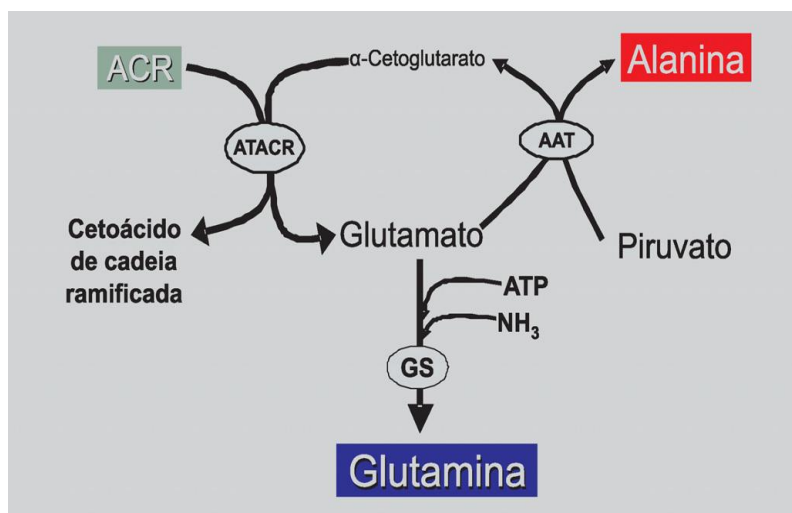


Figura 1 - Relação entre o catabolismo dos ACR pela aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ATACR) e a síntese de alanina e glutamina, esta última mediada pela enzima glutamina sintetase (GS) no tecido muscular (WAGENMAKERS, 1998).

A leucina encontra-se envolvida no controlo de curto prazo da etapa de tradução na síntese proteica, sendo este efeito sinérgico com a insulina.

II. 2.1. Leucina na regulação da síntese proteica

Verificou-se que a administração endovenosa de glicose e dos ACRs, por períodos de uma hora, em ratos privados de alimentação, aumenta a síntese proteica no músculo esquelético de igual modo que uma mistura contendo glicose e todos os AAs (Tab. 2) (GARLICK; GRANT, 1998). Tal facto sugere que o efeito anabólico de uma mistura completa de AAs, pode ser reproduzido pelo fornecimento de uma mistura constituída somente pelos três ACRs. Contudo, o efeito anabólico causado pelos mesmos ACRs sobre a síntese proteica muscular, pode ser atribuído, maioritariamente à leucina, uma vez que, em estudo com músculo perfundido, foi verificado que o fornecimento deste AA, isoladamente, estimula a síntese proteica muscular tão bem quanto o conjunto completo dos ACR (Tab. 2) (LI; JEFFERSON, 1978). Claramente, a leucina destingue-

se dos outros AA ao aumentar a síntese de proteína, estando esta envolvida no controlo de curto prazo da etapa de tradução (Tab. 3).

Tabela 2 - Efeito da infusão de glucose na síntese proteica com uma mistura completa de AAs, AAs essenciais, BCAAs ou não essenciais (GARLICK; GRANT, 1998).

Aminoácido administrado	Glucose	Glucose plasmática (mM)	Síntese proteica (%/day)		
			Gastrocnêmio (músculo femural)	“Plantaris” (Plantar/planta do pé)	Coração
Nenhum (controlo)	-	5.8	7.58	8.45	15.60
Nenhum (glucose)	+	9.6	8.03	9.26	16.98
Mistura completa	+	10.2	10.48	12.92	18.34
Essenciais	+	9.8	9.94	12.09	18.67
Não-essenciais	+	10.0	8.56	9.79	18.01
BCA	+	9.1	9.92	11.81	17.81
Metionina	+	10.4	7.46	9.10	17.74
Alanina	+	10.1	7.45	9.15	17.19
Glutamina	+	9.2	7.15	8.85	16.40
Glutamina	-	5.9	7.32	7.82	15.97

Tabela 3 – Actividade de cada um dos ACRs individualmente, e o efeito do mesmo na concentração sérica dos restantes AAs (ANTHONY *et al.*, 2000).

Grupo	Insulina	Valina	Isoleucina	Leucina	Síntese proteica
	pmol/L	μmol/L			nmol phe/(mg protein · h)
Controlo	57	170	86	129	0.81
Valina	66	9695	116	137	0.88
Isoleucina	129	188	6148	125	0.78
Leucina	104	61	21	2086	1.34

Sabe-se que a leucina exerce os seus efeitos ao nível pós-transcricional, mais especificamente, durante a fase de iniciação da tradução do RNA mensageiro em proteína (Fig. 2).

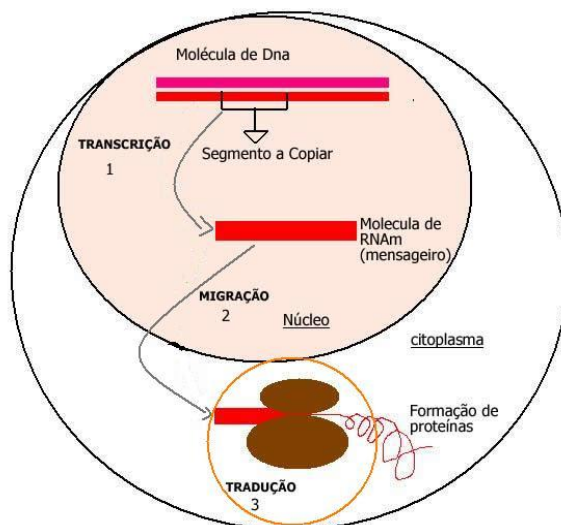


Figura 2 - Etapas de replicação de DNA. A leucina actua pós-transcripcionalmente, aquando da fase inicial da tradução do mRNA para proteína.

II. 2.2. Estimulação da produção proteica pela leucina

O aumento da concentração intracelular da leucina promove a ativação da proteína cinase denominada mTOR (“mammalian Target of Rapamycin”), que por sua vez, estimula a síntese proteica principalmente por meio de três proteínas regulatórias (Fig. 3): Proteína cinase ribossomal S6 de 70 kDa; Proteína 1 ligante do factor de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1) e factor de iniciação eucariótico 4G (eIFG) (ANTHONY *et al.*, 2000; ANTHONY, J.C.; ANTHONY *et al.*, 2001).

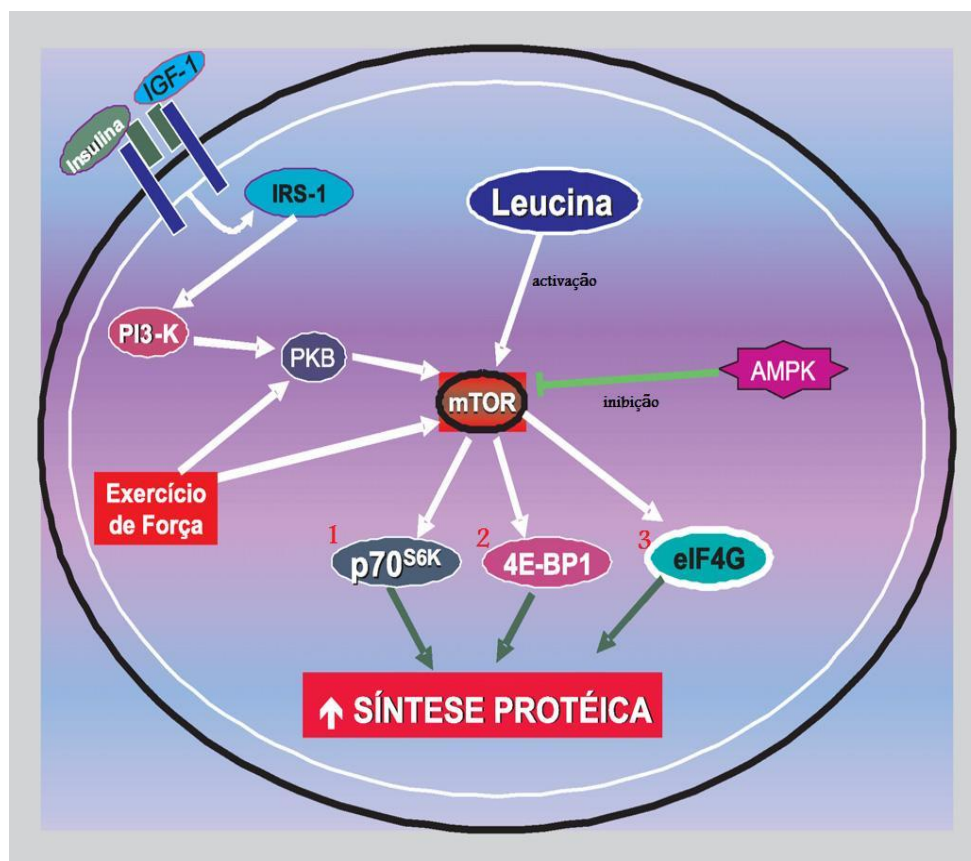


Figura 3 - Sinalização da síntese proteica mediada por leucina, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e exercício de força. mTOR- proteína cinase denominada alvo da rapamicina em mamíferos; 4E-BP1- inibidor do fator de iniciação da tradução proteica denominada eIF4E; AMPK- proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMP); PKB- proteína cinase B; IRS-1- substrato do receptor de insulina 1; PI3-K- fosfatidil-inositol-3-cinase). (Adaptado de ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

Estudos realizados em ratos demonstraram que a administração de leucina induziu a fosforilação da 4E-BP1. Esta fosforilação está envolvida na iniciação da cascata de sinalização que promove a formação do complexo eIF4F (sem o qual não há continuidade na etapa de tradução mRNA-proteína), que por sua vez, causa o aumento da fosforilação de p70^{S6k} e estimulação da síntese proteica (Fig. 3) (ANTHONY *et al.*, 2000).

Após a administração de pequenas refeições contendo leucina, ou uma combinação de leucina e hidratos de carbono a ratos, verificou-se um aumento da velocidade da síntese proteica muscular associada à fosforilação da 4E-BP1. Consequentemente, há uma inibição da formação do complexo 4E-BP1-eIF4E e um aumento do complexo eIF4G-eIF4E. Estes resultados demonstraram que o efeito da leucina, na iniciação da tradução proteica após a refeição vem do efeito potenciador da leucina na formação do complexo eIF4F (ANTHONY *et al.*, 2000).

A leucina mostrou ser um AA excepcional entre os ACRs devido à sua capacidade de estimular a síntese proteica no músculo esquelético *in vivo*.

Estudos posteriores em culturas de células confirmaram que, a fosforilação da 4E-BP1 e da S6K1 na presença de leucina, envolve a via de sinalização do complexo mTOR. A fim de investigar o papel da sinalização deste complexo na estimulação da iniciação da tradução e na síntese proteica *in vivo*, administraram-se, por via endovenosa, a ratos privados de alimentação, rapamicina (inibidor específico de mTOR), duas horas antes da administração de leucina. Verificou-se que a rapamicina inibiu por completo a fosforilação de 4E-BP1 e de S6K1 dependente da leucina. Estes resultados sugerem a sinalização através do mTOR como sendo algo essencial para a estimulação da iniciação da tradução dependente da leucina (Tab. 4) (ANTHONY *et al.*, 2000).

Tabela 4 - Efeito da sinalização feita pelo complexo mTOR aquando da iniciação da tradução dependente da leucina (ANTHONY *et al.*, 2000).

Grupos	Fosforilação da 4E-BP1 (% grupo controlo)	Fosforilação da S6K1 (% grupo controlo)	Síntese proteica (% grupo controlo)
Controlo	100	100	100
Rapamicina	19	15	76
Controlo+Leucina	600	1547	142
Rapamicina+Leucina	40	20	103

O estudo acima referido permite relacionar a resposta anabólica desencadeada pela leucina sobre a síntese proteica muscular, por meio da capacidade de mTOR detectar a presença intracelular da mesma, bem como o efeito da leucina na síntese proteica (ANTHONY *et al.*, 2001).

Tabela 5 - Estudo realizado a fim de averiguar o efeito permissivo da insulina na síntese proteica (ANTHONY *et al.*, 2000).

Grupo	Insulina pmol/L	Valina μmol/L	Isoleucina μmol/L	Leucina μmol/L	Síntese proteica nmol phe/(mg proteína · h)
Controlo	57	170	86	129	0.81
Valina	66	9695	116	137	0.88
Isoleucina	129	188	6148	125	0.78
Leucina	104	61	21	2086	1.34

Ao considerar que a insulina exerce um papel permissivo (auxílio do aumento da síntese proteica dependente da leucina) sobre a síntese proteica na presença de AA,

levou-se a cabo um estudo cuja finalidade foi averiguar esta permissividade (Tab. 5). Neste estudo, verificou-se que a administração oral de valina (Val), isoleucina (Ile) e leucina (Leu) a ratos privados de alimento, causou ligeiro aumento na concentração de insulina sérica em comparação com o grupo de controlo (Tab. 5).

De facto, verificou-se que o fornecimento de leucina aumentou a síntese proteica em 65% quando comparado com o grupo de controlo. Em contrapartida, nem a administração de valina, nem de isoleucina mostrou qualquer efeito na síntese proteica (Tab. 5) (ANTHONY *et al.*, 2000).

Além disso, a leucina também foi o mais eficiente dos ACRs no que diz respeito ao aumento do número de eIF4E disponível para formação do complexo eIF4G-eIF4E (Fig. 4), este aumento, mais uma vez, realça a interação existente entre a leucina e a mTOR. Este estudo, vem relacionar a resposta anabólica sobre a síntese protéica muscular, por meio da capacidade de mTOR detectar alterações na concentração intracelular de leucina.

Note-se também que, além disso, a administração de leucina provocou uma redução da concentração sérica de valina e isoleucina em comparação com o grupo controlo (Tab. 5). A redução da valina e isoleucina após a administração de leucina pode ser sinal de um maior consumo dos AAs em causa, devido a um aumento da velocidade de síntese proteica, aumento este, que teria sido causado pela leucina (ANTHONY *et al.*, 2000).

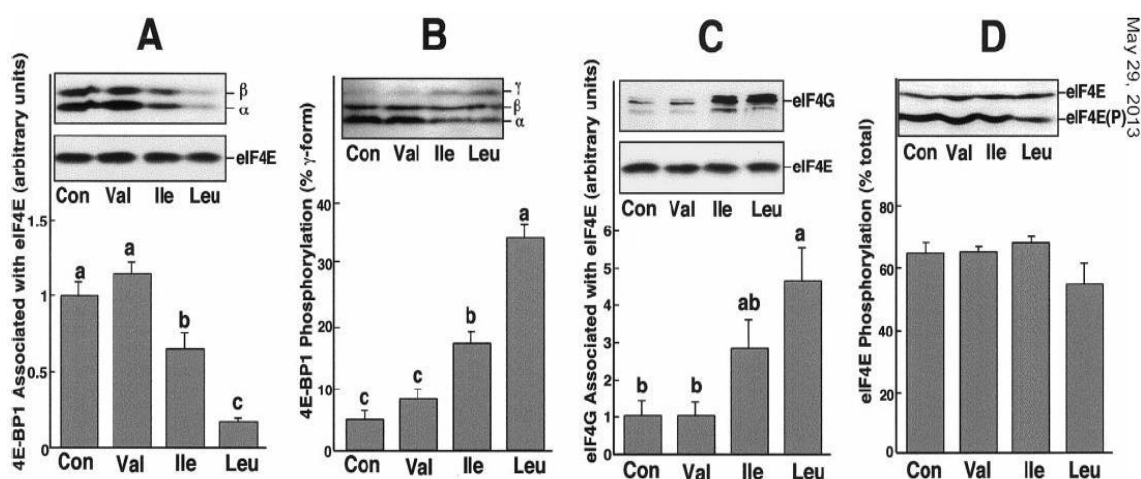


Figura 4 – Efeito dos diferentes AAs, Leucina(Leu), Ile(Isoleucina) e Val(Valina) individualmente, na formação do complexo 4E-BP1/eIF4E e eIF4G/eIF4E e na fosforilação das enzimas 4E-BP1 e eIF4E (ANTHONY *et al.*, 2000).

No caso da administração de hidratos com leucina, verificou-se que os resultados foram idênticos à administração de leucina isoladamente. Assim, os resultados sugerem que a leucina, entre os ACRs, é o único AA com capacidade regulatória da velocidade da síntese proteica no músculo esquelético. Apesar da leucina causar um pequeno aumento da concentração sérica de insulina aos 30 minutos, tal concentração apresenta um aumento muito superior, que permanece durante os primeiros 60 minutos, quando da administração de hidratos de carbono, administração esta que não produz qualquer efeito quanto à velocidade da síntese proteica, fazendo assim, com que o efeito da leucina não possa ser explicado através do aumento da insulina sérica (KIMBALL; JEFFERSON, 2006a).

Estes estudos vieram mostrar também, que a somatostatina mantém os níveis de insulina nos níveis basais de jejum durante os 60 minutos seguintes à administração da leucina, atenuando o seu efeito na síntese proteica, tornando-se assim notório que a inibição da secreção de insulina (administração de somatostatina) atenuou o aumento da fosforilação da 4E-BPI e da p70^{S6k} induzido pela leucina (KIMBALL; JEFFERSON, 2006a).

Demonstrou-se assim que o aumento da insulina sérica não estimula por si a síntese proteica muscular, contudo, o seu aumento tem um efeito permissivo à estimulação da síntese proteica dependente da leucina.

II. 2.4. Metabolismo dos ACRs durante o exercício físico

Durante o exercício físico ocorre a captação dos ACRs pelo tecido muscular. Quando o exercício é de duração prolongada, verifica-se uma significativa libertação de ACR pelo tecido hepático, aliada à diminuição da sua concentração plasmática (Rogeró; Tirapegui, 2008). Os ACRs são transaminados nos seus respectivos α -cetoácidos por meio da reacção catalisada pela aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada (ATA CR) com subsequente oxidação realizada pelo complexo enzimático desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR) (Rogeró; Tirapegui, 2008).

O grupo amino dos ACRs é transaminado com o α -cetogluturato, formando assim glutamato, o qual, por sua vez é transaminado em piruvato (proveniente da via glicolítica) a fim de formar alanina, ou então, aminado pela reacção catalisada pela glutamina sintetase dando origem à glutamina (Fig. 5) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

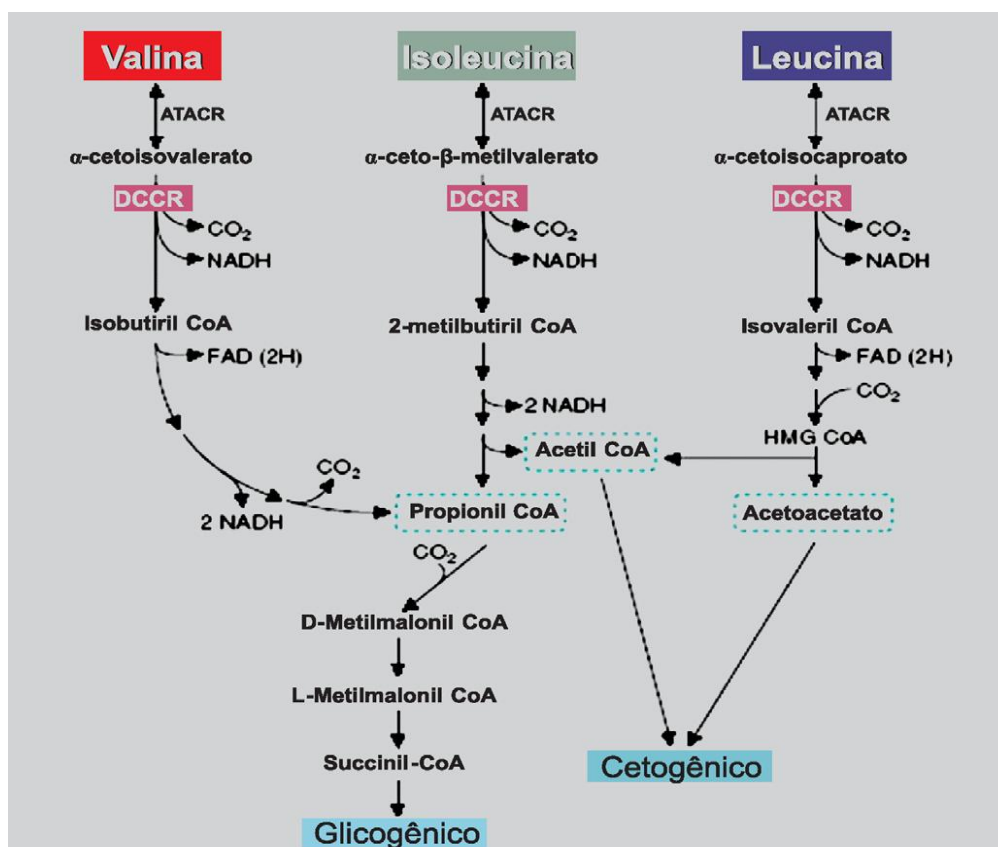


Figura 5 - Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Os aminoácidos leucina e isoleucina formam acetil-CoA. O aminoácido leucina pode formar acetoacetato (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

A enzima DCCR é a enzima limitante do fluxo das reações envolvidas na oxidação dos ACRs, existindo cerca de 5-8% na forma ativa (desfosforilada) em repouso e 20-25% na forma ativa durante o exercício físico (Fig. 6) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

A ativação da DCCR está relacionada com a concentração de ACRs e de α-cetoácidos de cadeia ramificada na fibra muscular, com a depleção do glicogénio muscular, com a diminuição de pH e da razão ATP:ADP (WAGENMAKERS, 1998). A relação inversa entre a ativação do complexo DCCR e a concentração muscular de glicogénio suportam a ideia de que estratégias de suplementação com hidratos de carbono durante o exercício físico diminuem a taxa de oxidação de aminoácidos por meio da diminuição da atividade do complexo DCCR (Fig. 6). Cabe destacar que o aumento da ativação do complexo DCCR (e da oxidação de leucina) ocorre sobretudo durante o exercício intenso (70-80% VO₂max) e prolongado (Rogerio; Tirapegui, 2008).

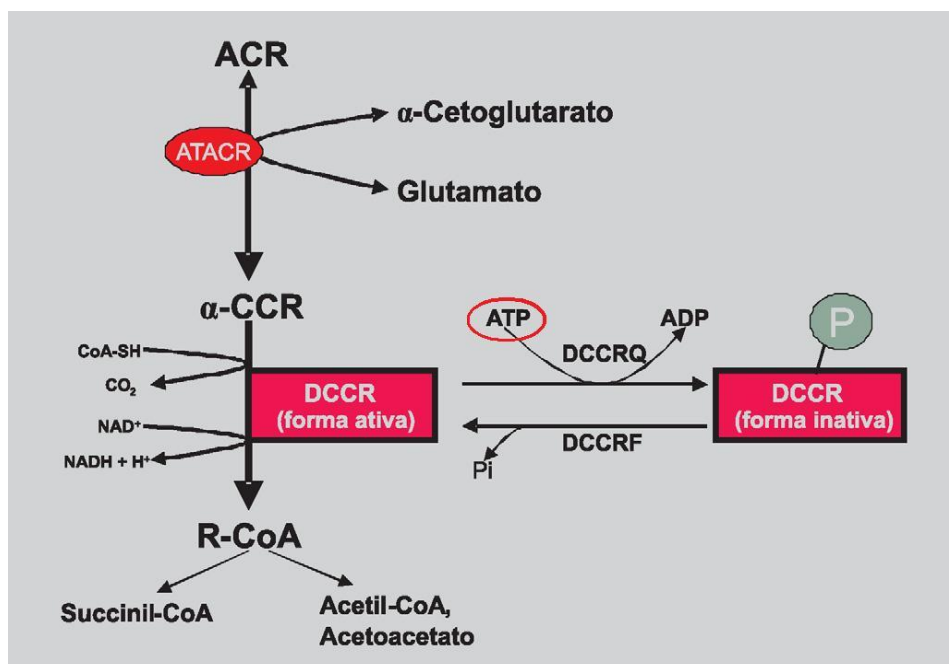


Figura 6 - Regulação do complexo enzimático desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada (DCCR). (ATACR= aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; α -CCR= α -cetoácidos de cadeia ramificada; R-CoA= acil-CoA) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

II. 2.3. Imunocompetência derivada do exercício

Dados epidemiológicos e experimentais sugerem que o exercício físico moderado proporciona uma melhoria da imunocompetência. No entanto, quando intenso e prolongado, o exercício físico está associado a uma imunossupressão temporária, a qual afeta macrófagos, neutrófilos e linfócitos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008), levando a um aumento da incidência de infeções do trato respiratório superior nos períodos após exercício físico intenso ou eventos competitivos. Exemplo disso é a inibição da síntese de citocinas por macrófagos e linfócitos T e a diminuição da concentração plasmática de glutamina, sendo esta utilizada, em taxas elevadas, por células de divisão rápida incluindo os leucócitos, fornecendo-lhes energia e favorecendo a biossíntese de nucleotídeos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

Durante o exercício prolongado e de intensidade moderada, a diminuição da concentração de glicose, decorrente da depleção dos estoques de glicogénio hepático, é um dos fatores conhecidos por afetar o sistema nervoso central (SNC) e causar fadiga (teoria da fadiga central) (BLOMSTRAND, 2006).

Os mecanismos envolvidos são multifatoriais, sendo a diminuição da concentração plásmica de glutamina referida previamente apenas um deles. Sabendo que os ACRs podem facilmente atuar como precursores da síntese de glutamina no tecido muscular, temos a hipótese de que, aquando de exercício físico intenso conjugado à suplementação com os ACRs, estes sejam os responsáveis por fornecerem grupos amina em reações de transaminação, levando assim, à formação de glutamato, o qual, por sua vez seria transformado em glutamina na reação catalisada pela enzima glutamina sintetase (Fig. 8), suprimindo assim, a necessidade energética sentida pelas células aquando da depleção de glicogénio (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

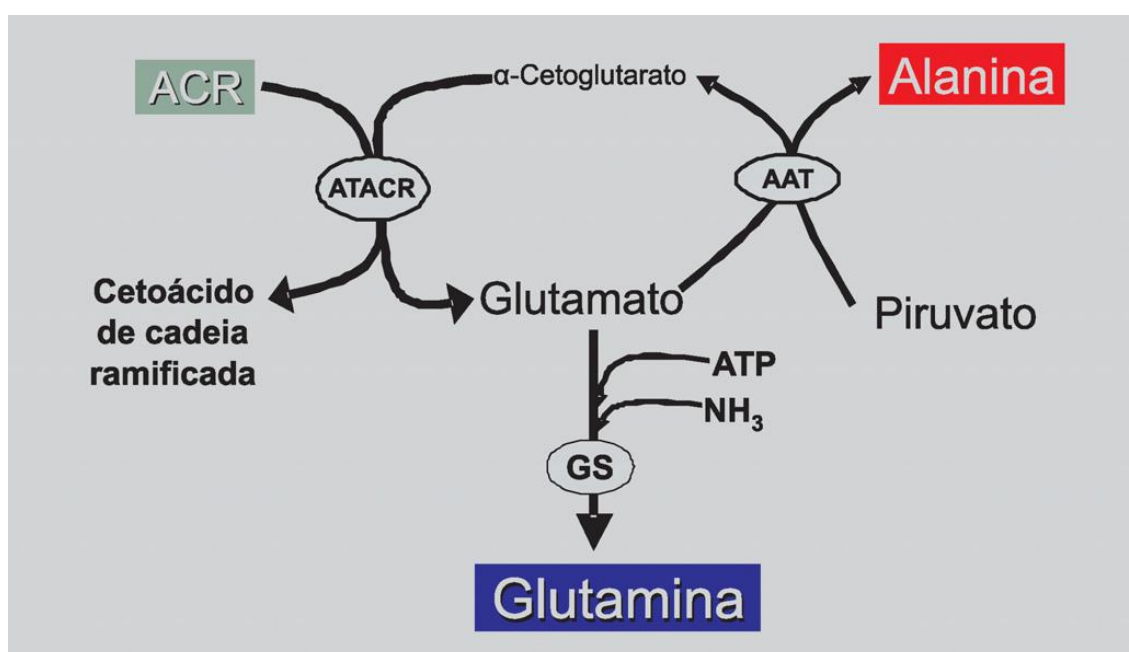


Figura 7 - Acção dos ACR como precursores de Glutamina no tecido muscular aquando do exercício prolongado, suprimindo assim a necessidade sentida, por este, de Glutamina. (ATACR= aminotransferase de aminoácidos de cadeia ramificada; AAT= alanina aminotransferase; GS= enzima glutamina sintetase) (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

II. 2.4. HMB – Metabolito da leucina

Estudos realizados em animais mostraram que o HMB é sintetizado a partir do α -cetoisocaproato (KIC) no fígado, fazendo assim, com que seja considerado um produto/metabolito da leucina. Aproximadamente 5% da leucina oxidada é convertida em HMB (ALVARES; MEIRELLES, 2008). No que se refere à imunocompetência derivada do exercício, pensou-se que os ACRs e seus derivados estivessem igualmente envolvidos na modulação do sistema imune além da síntese proteica muscular,⁶ no entanto, tem-se verificado que talvez apenas um de seus metabolitos, o HMB, seja o

verdadeiro responsável sobre esse efeito positivo relativamente ao metabolismo proteico (ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

A lógica que acompanha a suplementação com ACRs é a de que, no citosol das células hepatocitárias e musculares, o HMB é primeiramente convertido em β -hidroxi- β -metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), e que daqui possa seguir por dois caminhos distintos (Fig. 9): a sua conversão em colesterol pela enzima HMG-CoA redutase, ou sua conversão em acetil-CoA pela enzima HMG-CoA sintetase, sendo que assim tornar-se-ia em substrato para geração de energia (ALVARES; MEIRELLES, 2008).

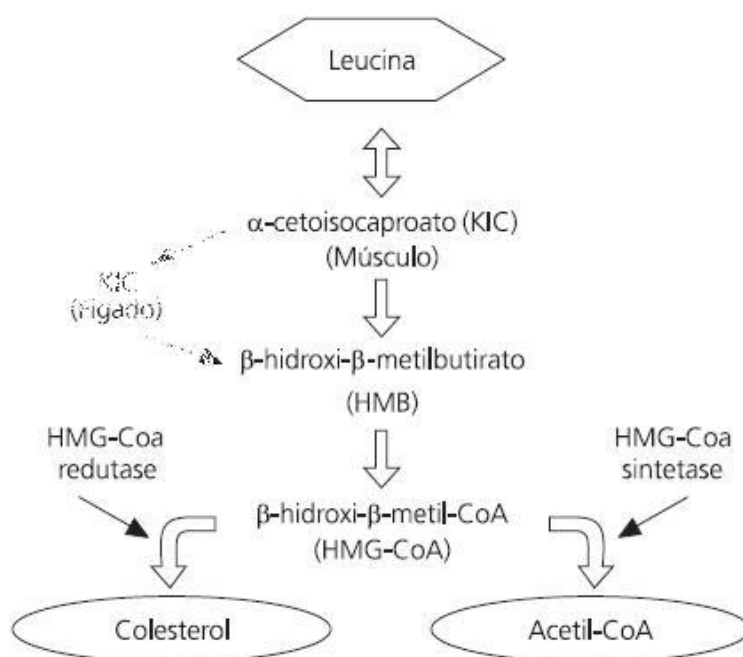


Figura 8 - Metabolismo do HMB nos humanos (NISSEN; SHARP, 2003).

Após períodos de exercício intenso e de duração prolongada, dá-se uma grande necessidade de colesterol nas células devido à danificação das mesmas resultantes do exercício, tornando-se aqui relevante a HMG-CoA proveniente da suplementação de HMB (NISSEN; SHARP, 2003). Visto o HMB suplementado poder ser transformado em Acetil-CoA e colesterol, este poderá muito bem ser de vital importância para a hipertrofia muscular durante o período de recuperação pós-treino (Fig. 8).

O período pós-treino, a nível celular, resume-se à reparação das células musculares danificadas, havendo, conseqüentemente uma elevada demanda por

colesterol. Há que ter em atenção que o colesterol existente no organismo pode não ser o suficiente para a reparação total da célula, o que resultaria numa consequente perda de volume muscular. Daí recorrer-se à suplementação com HMB, o qual viria a ser transformado em colesterol durante esse período de maior demanda pelo mesmo, sendo o principal responsável pela redução do catabolismo celular muscular, facilitando assim, a hipertrofia muscular desejada (NISSEN; SHARP, 2003).

Vemos assim, que o benefício oferecido pelo HMB encontra-se não só no aumento da velocidade da síntese proteica como também na redução do catabolismo proteico.

Estudos recentes vieram mostrar que o HMB além de ser um precursor de colesterol, também mostra-se mais eficiente no recrutamento de colesterol para as células.

Esta ação é defendida em um estudo com jovens, adultos e idosos iniciantes ou não no treino contra-resistência com colesterol superior a 200mg/dL (NISSEN; SHARP, 2003).

Este mesmo estudo demonstra que, para além da atividade física, também a suplementação pode ter efeitos terapêuticos (diminuição do colesterol) para além do efeito estético procurado pelos praticantes de exercício contra-resistência. Mais que defender a atividade física, este estudo vem mostrar que a suplementação com HMB potencia o saudável benefício da atividade física, pondo assim em causa alguns preconceitos que ainda existem sobre a suplementação.

III. Conclusão

Os efeitos no aumento da síntese proteica muscular, dos aminoácidos de cadeia ramificada, ou somente a leucina, têm sido alvo de estudos tanto em animais, como em indivíduos treinados e destreinados. Os resultados mostraram que, o aumento da concentração sérica de leucina provoca a diminuição de substâncias utilizadas como intermediários e substratos na síntese proteica, assim como um aumento da mesma.

Neste trabalho mostra-se que a infusão de leucina, ou β -hidroxi- β -metilbutirato diretamente (metabolito da leucina), provoca um aumento da fosforilação do inibidor do fator de iniciação de tradução proteica (4E-BPI), tal como a ativação da mTOR (mammalian Target of Rapamycin), um iniciador da cascata de replicação, levando deste modo, a um aumento da velocidade de síntese proteica muscular no indivíduo.

Demonstrou-se, ao longo do trabalho que a hipertrofia muscular alcança-se mediante um saldo proteico, alcançado com mais eficiência com a utilização dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR), sendo estes, na sua grande maioria, metabolizados no sistema muscular esquelético, ao contrário dos restantes AA.

Demonstrou-se também que HMB, metabolito da leucina, precursor do colesterol para a recuperação celular, mostrou ter um efeito recrutador do colesterol disponível no organismo de indivíduos com o mesmo acima dos 200mg/dL, mostrando-se assim, eficaz também para o recrutamento de nutrientes para o meio intracelular.

IV. Bibliografia

ALVARES, T.S.; MEIRELLES, C. M. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on strength and hypertrophy. *Rev. Nutr., Campinas, 21(1):49-61, jan./fev., 2008.*

ANTHONY, J.C.; ANTHONY, T.G.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J. Nutr.*, v.131, n.3, p.856S-860S, 2001.

ANTHONY, J.C.; YOSHIZAWA, F.; ANTHONY, T.G.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J. Nutr.*, v.130, n.10, p.2413-2419, 2000.

BLOMSTRAND, E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J. Nutr.*, v.136, n.2, p.544S-547S, 2006.

GARLICK, P.J.; GRANT, I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochem. J.*, v.254, n.2, p.579-584, 1998.

KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.83, n.2, p.500S-507S, 2006a.

KOOPMAN, R.; WAGENMAKERS, A.J.; MANDERS, R.J.; ZORENC, A.H.; SENDEN, J.M.; GORSELINK, M.; KEIZER, H.A.; VAN LOON, L.J. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.288, n.4, p.E645-E653, 2005.

LI, J.B.; JEFFERSON, L.S. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta.*, v.544, n.2, p.351-359, 1978.

NISSEN SL, SHARP RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol.* 2003; 94(2):651-9.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. Branched chain aminoacids effects with fisical exercise. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 44, n. 4, out./dez., 2008.

SHIMOMURA, Y.; HONDA, T.; SHIRAKI, M.; MURAKAMI, T.; SATO, J.; KOBAYASHI, H.; MAWATARI, K.; OBAYASHI, M.; HARRIS, R.A. Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *J. Nutr.*, v.136, n. p.250S-253S, 2006b.

TIPTON. K.D.; WOLFE, R.R. Protein and amino acids for athletes. *J. Sports Sci.*, v.22, n.1, p.65-79, 2004.

WAGENMAKERS, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, v.26, n. p.287-314, 1998.