



# Nya aspekter på aminosyrors roll i den muskulära anpassningen till träning

Uthållighets- och styrketräning är två skilda träningsformer som har olika effekt på muskeln och dess proteinomsättning. Regelbunden styrketräning ger en ökning av kontraktile proteiner och därmed muskelmassa och styrka, medan uthållighetsträning ökar syntesen av oxidativa enzymer och förbättrar den muskulära uthålligheten. Tillgången på aminosyror är viktig för den muskulära anpassningen. Kan träningseffekten rent av förbättras genom adekvat nutrition?



**HENRIK MASCHER, JÖRGEN TANNERSTEDT OCH EVA BLOMSTRAND**

ÅSTRANDLABORATORIET, GYMNASTIK- OCH IDROTTSHÖGSKOLAN OCH INSTITUTIONEN FÖR FYSIOLOGI OCH FARMAKOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM

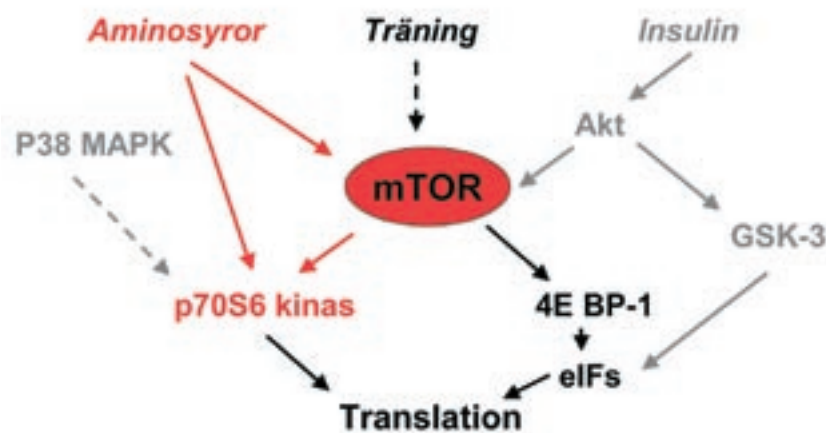
## BAKGRUND

Kostens och kanske framför allt kolhydraternas betydelse för prestationsförmågan är känd sedan länge. Anledningen till det stora intresset för kolhydrater kan sammanfattas på följande sätt: lagren av kolhydrater (glykogen) i kroppen är begränsade, mängden kolhydrater i muskeln är relaterad till uthållighet och mängden glykogen som lagras kan fördubblas genom att kostens sammansättning förändras (20). Mängden fett ansågs tidigare inte så betydelsefull på grund av de stora depåer som finns lagrade i kroppen vilket innebär att tillgången på fett som substrat är mer än tillräcklig. På senare år har dock intresset för kostens fettinnehåll ökat när det visat sig att ett högt fett- och lågt kolhydratinnehåll i kosten kan påverka genuttryck av proteiner som reglerar transport och oxidation av fettsyror (11). Protein förknippas ofta med styrketräning och explosiva idrotter där kravet på kraftutveckling är stort. Intresset för protein och aminosyror i samband med uthållighetsträning har emellertid ökat då nya resultat tyder på att återhämtningen kan förbättras med proteinintag i samband med träning. Återhämtningen har blivit en allt viktigare faktor när träningsvolymen ökar inom många idrotter.

Proteiner omsätts kontinuerligt i kroppens alla vävnader och organ. Störst är omsättningen i levern och magtarmkanalen samt skelettmuskulaturen. I vävnaderna, till exempel musklerna, råder en balans mellan syntes och nedbrytning så länge ingen förändring sker i muskelmassa. I samband med



Bild 1: Försökspersonen utför maximala koncentriska kontraktioner med ett ben.



Figur 1. Tänkbara signalvägar som aktiveras av aminosyror, träning och insulin.

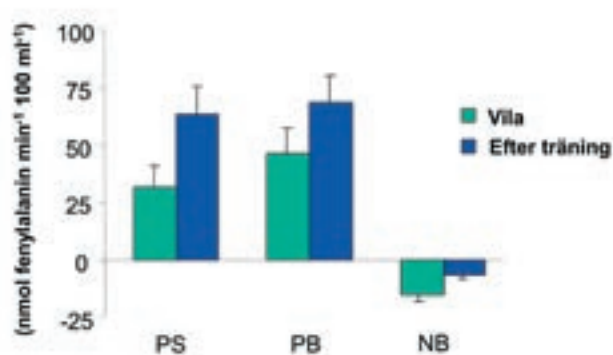
styrketräning eller vid rehabilitering efter muskelskada är syntesen större än nedbrytningen och muskeltillväxt sker. Tvärtom gäller i katabola situationer såsom efter operation och trauma då muskelproteiner bryts ned. Sett ur ett kortare tidsperspektiv, redan efter en natts fasta är muskelnedbrytningen större än syntesen och en nettonedbrytning av protein sker, vilket relativt snabbt förändras vid tillförsel av aminosyror då syntesen ökar och blir större än nedbrytningen (19). De flesta undersökningar av hur träning påverkar muskeltillväxt har studerat proteinsyntes, kunskaper na

om proteinnedbrytning är betydligt mindre beroende på att nedbrytningen är mer komplex och inte lika väl kartlagd. För att bestämma förändringar i proteinsyntes finns två olika metoder: användning av stabila isotoper ( $^{15}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) och mätning av enzymaktivitet, eller snarare förändring i aktivitet hos de enzymer som styr nybildningen av protein. Proteinnedbrytning i muskeln kan även den bestämmas med hjälp av isotopteknik. Dessutom kan en indikation fås genom att mäta genuttryck för s.k. ubiquitin ligaser som fäster ubiquitin på de molekyler som skall brytas ned.

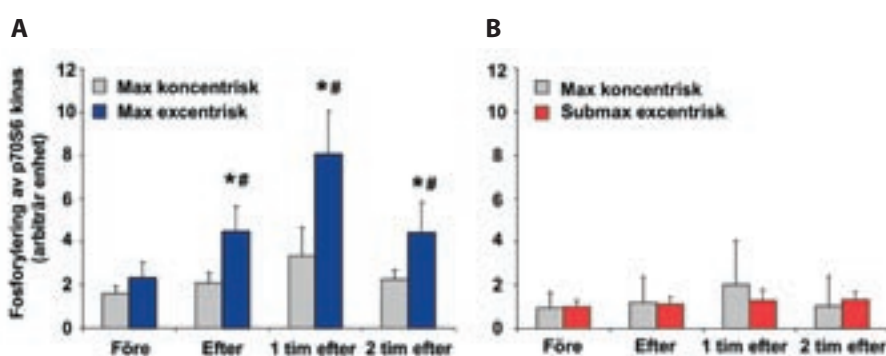
### Signalvägar för proteinsyntes i skelettmuskeln

I samband med träning (muskelkontraktion) förändras snabbt den cellulära miljön, jonkoncentrationer förändras ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  och  $\text{K}^{+}$ ), metaboliter ökar (ADP och AMP), mjölk-syra produceras med följden att pH sjunker, syretryck och temperatur förändras. Pågår träningen dessutom en längre tid kommer så småningom glykogenlagren att tömmas ut. Dessa förändringar tillsammans med ökad muskelspänning aktiverar en kaskad av reaktioner i cellen. Dessa reaktioner katalyseras av enzym som aktiveras genom fosforylering eller i vissa fall defosforylering, dvs. en eller flera fosfatgrupper kopplas på eller tas bort från enzymet. Vissa signalvägar reglerar glukosupptag i cellen medan andra är involverade i initiering av proteinsyntes. Även hormoner och vissa aminosyror kan aktivera dessa signalvägar, hormonerna genom att de binds till receptorer på muskelcellens yta och därmed aktiverar signalvägen. Hur aminosyrornas effekt medieras är däremot inte känt. En hypotes är att det finns speciella aminosyrareceptorer som på samma sätt som för hormoner aktiverar signaleringen när aminosyran binds till receptorn. En annan hypotes är att en ökning i intracellulär koncentration av aminosyran har en direkt effekt på vissa enzymsteg i signalvägen.

Den mest undersökta signalvägen är den som aktiveras av insulin via aktivering av följande enzymer PI3 kinas, Akt, mTOR och p70S6 kinas (Fig. 1). P70S6 kinas aktiverar i sin tur det ribosomala enzymet S6 som därmed initierar translation av mRNA och nybildning av protein. I försök på experimentdjur har man funnit att styrketräning och nervstimulering av muskeln kan aktivera signalvägen Akt-mTOR-p70S6 kinas. Dessutom korrelerar aktiveringen av p70S6 kinas med muskeltillväxt och proteinsyntes. Fosforylering av mTOR aktiverar även andra enzym, s.k. initieringsfaktorer eIF2, eIF4, 4E-BP1, som också initierar translationen av mRNA i cellen (Fig. 1). Även dessa enzymer aktiveras av muskelkontraktion. Aktivering av olika signalvägar sker snabbt i samband med träning medan förändringar i mängden mRNA sker senare. Två till 12 tim efter träningen har man funnit ökade mRNA uttryck för både tillväxtrelaterade enzymer och enzymer som reglerar cellens energimetabolism (11).



Figur 2. Förändringar i syntes (PS), nedbrytning (PB) och nettosyntes (NS) av muskelprotein efter ett styrketräningsspass. Värdena anger medelvärde  $\pm$  SE. Data från (1).



Figur 3. Fosforylering av enzymet p70S6 kinas i muskelbiopsier tagna i samband med A) maximala excentriska och koncentriska isokinetiska kontraktioner (4 x 6 kontraktioner) och B) submaximala excentriska och maximala koncentriska isokinetiska kontraktioner (4 x 6 kontraktioner). Värdena visar medelvärde  $\pm$  SE för 10 försökspersoner i A och sex försökspersoner i B. \* $p < 0.05$  vs. före arbete, # $p < 0.05$  för excentriska vs. koncentriska kontraktioner. Data från (9).

### Muskulär anpassning till styrketräning

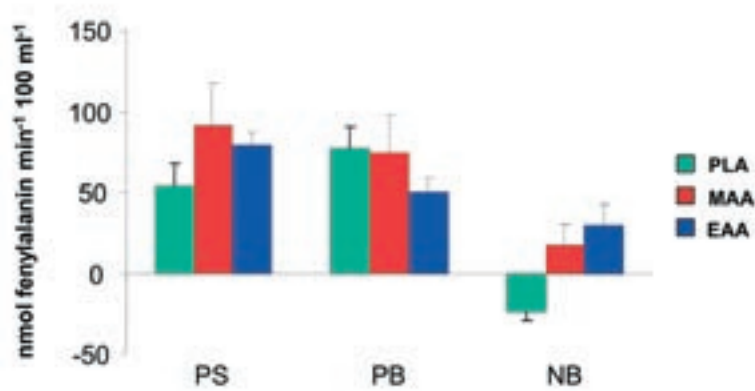
Under styrketräning har man troligtvis en relativt stor påverkan på proteinomsättningen eftersom träningen ger en muskeltillväxt, både mängden kontraktila och icke-kontraktila proteiner har rapporterats öka (6). De kontraktila proteinerna utgör 75-80 % av muskelproteinerna och effekten av regelbunden styrketräning kan relativt snabbt mätas i form av ökad muskelvolym och ökad maximal styrka. Ökningen i muskelvolym sker senare än styrkeökningen, som i början av träningen förbättras genom den neurala anpassningen, men efter några månaders träning ser man en ökning i muskelvolym. Träningseffekten påverkas av hur ofta man tränar, belastning, träningspassets längd och viloperioder mellan aktiviteterna samt typ av kontraktion. En träningsfrekvens av två till tre gånger per vecka tycks vara tillräckligt för att ge maximal ökning i muskelmassa hos otränade personer (2). Färre eller fler

träningstillfällen kan resultera i mindre ökning av muskelvolymen vilket tyder på att ökningen i proteinsyntes är beroende av såväl träningsfrekvens som återhämtningsperioden mellan träningspassen. Vanligtvis består ett styrketräningsspass av upprepade muskelkontraktioner med både en koncentrisk (förkortning av muskeln) och en excentrisk (förlängning av muskeln) fas. Flera undersökningar har visat att de excentriska kontraktionerna är effektivare än de koncentriska när det gäller att stimulera muskeltillväxt i samband med träning och efter inaktivitet, medan andra studier har funnit samma ökning i muskeltvänsnittsyta efter koncentrisk och excentrisk träning (se 9). Dessa skillnader kan bero på att olika träningsmodeller används, men sammantaget pekar resultaten på att excentriska kontraktioner är effektivare.

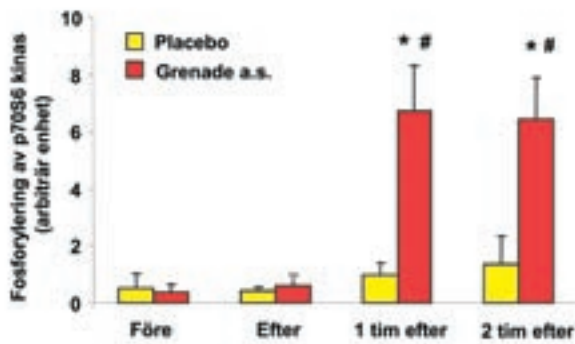
Efter ett enstaka styrketräningsspass kan proteinsyntesen vara förhöjd så länge som 48 tim efter träningens slut.

Även proteinnedbrytningen är dock förhöjd och även om proteinbalansen (syntes - nedbrytning) förbättrats är den fortfarande negativ (Fig. 2). I dessa studier har man använt isotopteknik för att bestämma syntes och nedbrytning vid samma tillfälle. Fördelen med denna teknik är att proteinsyntes och nedbrytning kan kvantifieras, nackdelen är att långa mätperioder krävs och förändringar under den tidiga återhämtningsperioden är svåra att mäta. Undersöks i stället förändringar i enzymaktivering som markör för proteinsyntes har man den fördelen att man kan undersöka vad som sker under de första timmarna efter träning. Denna metodik användes för att undersöka hur ett styrketräningsspass i form av 4 x 10 repetitioner i benpress påverkade p70S6 kinas. Lite överraskande fann vi endast en partiell fosforylering av p70S6 kinas, men ingen aktivering av enzymet upp till 2 tim efter träning (12). Detta tolkades som om att den träningsmängd som genomfördes inte var tillräcklig för att stimulera proteinsyntesen hos dessa försökspersoner som kan beskrivas som medeltränade. Resultat från senare studier tyder på att liknande typ av styrketräning aktiverar enzymet p70S6 kinas hos otränade och uthållighetstränade personer, men inte hos personer som styrketränar regelbundet (7, 14). Detta visar att försökspersonernas träningsbakgrund är en viktig faktor att beakta när man studerar träningseffekt. Aktiveringen av p70S6 kinas tycks dock inte ske via den ovan beskrivna signalvägen som stimuleras av insulin, Akt-mTOR-p70S6 kinas, eftersom varken Akt eller mTOR aktiverades av styrketräningen. Vilka enzymer och vilken signalväg som aktiverar p70S6 kinas i samband med styrketräning är inte känt. Vid jämförelse av proteinsyntesen efter koncentrisk och excentrisk träning varierar resultaten, troligtvis på grund av att olika typer av träning studerats. Nyligen presenterades dock data som visar att maximala excentriska kontraktioner stimulerar syntesen av myofibrillära protein i högre grad än maximala koncentriska kontraktioner (15). Detta stöds av resultat från en nyligen slutförd undersökning som visar att maximala excentriska kontraktioner, men inte submaximala excentriska eller maximala koncentriska kontraktioner, aktiverar p70S6 kinas (Fig. 3), vilket tyder på att både kraftutveckling och kontraktionsform har betydelse när det gäller att stimulera proteinsyntesen.





Figur 4. Effekt av nutrition på muskelns proteinomsättning i samband med styrketräning. PLAC: placebo, EAA: essentiella aminosyror och MAA: blandning av alla 20 aminosyror. Övriga förkortningar se figuretext till Fig. 2. Värdena anger medelvärde  $\pm$  SE. Data från (17).



Figur 5. Effekt av grenade aminosyror på fosforylering av enzymet p70S6 kinas i muskelbiopsier tagna före, efter, 1 tim och 2 tim efter ett styrketräningspass (benpress 4 x 10 repetitioner på 80 % av max). \* $p < 0.05$  vs. före arbete, # $p < 0.05$  grenade aminosyror vs. placebo. Värdena anger medelvärde  $\pm$  SE. Data från (12).

### Protein och aminosyror effekt i samband med styrketräning

Intag av proteinhydrolysat från olika proteinkällor, t.ex. vassle och kasein från mjölk, stimulerar proteinsyntesen ytterligare efter träning medan proteinnedbrytningen inte påverkas och man får en positiv proteinbalans. Tidpunkten för proteinintag har visat sig betydelsefull, intag före eller direkt efter ett träningspass ger en bättre effekt än några timmar senare (18). Samma positiva effekt fann man när endast de åtta essentiella aminosyrorna intogs, dvs. de aminosyror som kroppen inte själv kan bilda (Fig. 4). Den anabola effekten av protein och aminosyror beror troligtvis på en kombination av ökad tillgänglighet av aminosyror som byggstenar för nya proteiner samt en effekt av att någon/några av de essentiella aminosyrorerna, t.ex. de grenade aminosyrorerna (leucin, isoleucin och valin) har en direkt stimulerande effekt på proteinsyntesen. Nyligen rapporterades att när proteinhydrolysat med extra leucin intogs i samband med styrketräning

ökade proteinsyntesen i högre grad än vid intag av enbart proteinhydrolysat (13).

I några undersökningar har nutritionens roll på enzymsignalering studerats. I en av dessa fick försökspersonerna mjölkprotein och kolhydrater efter ett styrketräningspass och man fann en kraftig ökning i fosforylering av enzymerna p70S6 kinas och 4E-BP1 i muskeln 3 tim efter träning (8). I en annan undersökning visade det sig att intag av enbart de tre grenade aminosyrorerna i samband med styrketräning var tillräckligt för att aktivera enzymet p70S6 kinas 1 och 2 tim efter träningen (Fig. 5). Resultaten från dessa två studier talar för att en aktivering av p70S6 kinas och 4E-BP1 är nödvändig för att stimulera proteinsyntesen i samband med styrketräning. I den sistnämnda studien fann man även att mTOR fosforyleringen ökade, men inte fosforyleringen av Akt och GSK-3, vilket tyder på att de grenade aminosyrorerna aktiverar mTOR via en ännu okänd signalväg (se 5). Insulinhalten i artär-

blod var endast något förhöjd vid intag av de grenade aminosyrorerna, vilket talar för att effekten inte medieras av insulin utan att aminosyrorerna har en direkt effekt på enzymaktiveringen.

### Muskulär anpassning till uthållighetsträning

Uthållighetsträning skiljer sig i stor utsträckning från styrketräning vilket också återspeglas i proteinomsättningen. Uthållighetsträning ger en ökad syntes av mitokondriella proteiner, inklusive oxidativa enzymer vilket möjliggör en ökad fettförbränning och förbättrar på så sätt den muskulära uthålligheten. Kunskaperna om hur ett enstaka träningspass påverkar proteinomsättningen är betydligt mindre än vad som gäller styrketräning. Effekten påverkas förutom av intensitet och duration också av mängden glykogen i muskeln. Träning med reducerade glykogennivåer leder till en nettonedbrytning av muskelprotein under ett relativt normalt träningspass (3), men också till ökad transkription av gener som har betydelse för anpassningen till träning (10). Resultat från djurstudier tyder på att proteinnedbrytningen inte förändras under själva arbetet men ökar efter arbete och att proteinsyntesen minskar under själva arbetet för att efter arbete öka till en nivå som är högre än innan arbetet (6). Detta stöds av resultaten i några humanstudier som visar att proteinsyntesen är förhöjd timmarna efter både 45 min och 4 tim promenad, men även 24 tim efter 1 tim intensiv träning med ett ben. Hur proteinnedbrytningen påverkas vet man inte och därför inte heller om det sker en nettosyntes eller nettonedbrytning av muskelprotein (18).

När det gäller effekt på enzymsignalering har flera undersökningar visat att aktiviteten av enzymet Akt ökar efter cykelarbete, en ökning som tycks vara intensitetsberoende (14, 16). I båda undersökningarna fann man även en ökning i fosforylering av GSK-3 (minskning i aktivitet) och i den förstnämnda studien även av mTOR, men inte p70S6 kinas efter arbetet (14). Resultaten kan tyda på att uthållighetsarbete aktiverar proteinsyntesen via en annan signalväg som är oberoende av p70S6 kinas, t.ex. via Akt, GSK-3 och eIF2B (Fig. 1).

### Protein och aminosyror effekt i samband med uthållighetsträning

Endast ett fåtal studier har undersökt hur proteinintag i samband med uthållighetsträning påverkar muskelns



proteinomsättning. Levenhagen och medarbetare visade att proteinintag direkt efter 1 tim cykelarbete ger en ökad proteinsyntes och en positiv proteinbalans (mätt med stabila isotoper). När samma proteinmängd intas 3 tim efter tränings slut får man dock ingen effekt. Resultaten talar således för att även i samband med uthållighetsträning har proteinintag en stimulerande effekt på muskelns proteinsyntes och att tidpunkten för näringstillförsel är viktig även efter uthållighetsarbete (se 18). I andra undersökningar har försökspersoner fått enbart de tre grenade aminosyrorna i samband med olika typer av uthållighetsarbete. Dessa aminosyror, framför allt leucin, är de som rönt störst intresse genom åren när det gäller att påverka proteinomsättningen. Leucin har i *in vitro* försök på isolerade muskler från råttor visat sig både stimulera proteinsyntesen och hämma proteinnedbrytningen. Undersökningar på human muskulatur i vila och i återhämningsperioden efter 1 tim cykelarbete tyder på att de grenade aminosyrorna har en anabol effekt även på den humana skelettmuskulaturen (4). Vid intag av grenade aminosyror minskade utflödet av fenylalanin från muskeln, en aminosyra som inte omsätts i muskeln. Ett minskat utflöde tyder på en mindre nettonedbrytning av muskelprotein, men det bör påpekas att trots tillförsel av grenade aminosyror förhindras inte nettonedbrytning helt efter arbete (4). Intag av enbart grenade aminosyror är därför sannolikt inte tillräckligt för att ge en positiv proteinbalans utan tillskott av övriga essentiella aminosyror behövs. Undersökningar av huruvida effekten av aminosyror medieras via enzymsignalering och i så fall vilka signalvägar som aktiveras saknas ännu så länge. Resultat från djurförsök talar för att näringstillförsel i samband med uthållighetsarbete (2 tim löpning) kan aktivera initieringsfaktorerna eIF4 i muskeln efter träningen (se 5, 18).

Sammanfattningsvis kan sägas att tillgängligheten av protein/aminosyror är nödvändig för den muskulära anpassningen till träning vid både styrke- och uthållighetsträning. Betydligt fler studier har undersökt effekterna på styrketräning, men vid båda typer av träning är dock kunskaperna om de bakomliggande mekanismerna ännu så länge små. Genom den omfattande forskning som pågår inom området kommer med all säkerhet de molekylära och cellulära förändringar som sker i samband med träning att

kartläggas inom en relativt snar framtid. Därmed öppnas nya möjligheter att förbättra och optimera träningen, t.ex. genom kombination av olika typer av aktiviteter (uthållighet och styrketräning). Denna kunskap är också avgörande för att förstå och eventuellt kunna påverka träningseffekten genom förändringar i nutritionens sammansättning.

FINANSIELLT STÖD till forskningsgruppen har erhållits från Centrum för Idrottsforskning, Gymnastik- och idrottshögskolan i Stockholm och Carlsberg Sverige.

### Referenser

1. Biolo G, Maggi SP, Williams BD, Tipton KD & Wolfe RR (1995) Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E514-E520.
2. Bird SP, Tarpenning KM & Marino FE (2005). Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness. *Sports Med* 35: 841-851.
3. Blomstrand E & Saltin B (1999). Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects. *J Physiol* 514: 293-302.
4. Blomstrand E & Saltin B (2001). BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E365-E374.
5. Blomstrand E, Eliasson J, Karlsson HKR & Köhne R. 2006. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after exercise. *J Nutr* 136: 269S-273S.
6. Booth FW, Tseng BS, Fluck M & Carson JA (1998). Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. *Acta Physiol Scand* 162: 343-350.
7. Coffey VG, Zhong Z, Shield A, Canny BJ, Chibalin AV, Zierath JR, and Hawley JA (2006). Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans. *FASEB J* 20: 190-192.
8. Deldicque L, Louis M, Thiesen D, Nielens H, Dehoux M, Thissen J-P, Rennie M.J & Francaux M (2005). Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 37: 731-736.
9. Eliasson J, Elfegoun T, Nilsson J, Köhne R, Ekblom B & Blomstrand E. 2006. Maximal lengthening contractions increase p70S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, in press.
10. Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B & Pedersen BK. 2005. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol* 98: 93-99.
11. Hawley JA, Tipton KD & Millard-Stafford ML. 2006. Promoting training adaptations through nutritional interventions. *J Sport Sci* 24: 709-721.
12. Karlsson HKR, Nilsson P-A, Nilsson J, Chibalin AV, Zierath JR & Blomstrand E. 2004. Branched-chain amino acids increase p70<sup>S6k</sup> phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E1-E7.
13. Koopman, R., Wagenmakers, A. J., Manders, R. J., Zorenc, A. H., Senden, J. M., Gorselink, M., Keizer, H. A. & van Loon, L. J. (2005) Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E645-E653.
14. Mascher H, Garver J, Andersson H, Ekblom B & Blomstrand E. 2006. Molecular signalling in human skeletal muscle in the recovery period after endurance exercise. Abstract 11<sup>th</sup> Annual Congress, European College of Sport Science, Lausanne.
15. Moore DR, Phillips SM, Babraj JA, Smith K, and Rennie MJ (2005). Myofibrillar and collagen protein synthesis in human skeletal muscle in young men after maximal shortening and lengthening contractions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E1153-E1159.
16. Sakamoto K, Arnolds DE, Ekberg I, Thorell A & Goodyear LJ (2004). Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 319: 419-425.
17. Tipton KD, Ferrando AA, Phillips SM, Doyle D & Wolfe RR (1999). Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 276: E628-E634.
18. Tipton KD & Wolfe RR. 2004. Protein and amino acids for athletes. *J Sports Sci* 22: 65-79.
19. Wolfe RR. 2000. Protein supplements and exercise. *Am J Clin Nutr* 72: 551S-557S.
20. Åstrand P-O, Rodahl K, Dahl H & Strömme S. 2003. *Textbook of Work Physiology*, 4th edition, Human Kinetics, Champaign, IL s. 379-381.