



universität  
wien

# MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit:

„Einfluss von Krafttraining und Supplementierung von Aminosäuren auf Proteinsynthese auf molekularer Ebene unter besonderer Berücksichtigung der mTOR-Signalkaskade“

Verfasser

Zvonimir Vučur, Bakk. rer. nat.

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066 628

Studienrichtung lt. Studienblatt: Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuerin / Betreuer: Ao Univ.Prof. Dr.med. Gerhard Smekal



*„Der Herr ist mein Hirte, nichts wird mir fehlen.“ Ps 23, 1*

*„Bittet, dann wird euch gegeben; sucht, dann werdet ihr finden; klopft an, dann wird euch geöffnet. Denn wer bittet, der empfängt; wer sucht, der findet; und wer anklopft, dem wird geöffnet“. Mt 7,7-8*



#### Abstract (englisch)

Many new mechanisms of regulating muscle protein synthesis are being researched in last few years. The novel discoveries in this field are important in understanding of the influence of exercise and nutrition on regulating the process of protein synthesis as the healthy muscle tissue is important for overall health. After a short introduction in the mechanisms of protein synthesis particularly the influence of resistance exercise and nutrition on the mTOR signaling cascade has been presented in this paper. Generally the studies in this work have shown that in untrained and moderately trained subjects nutrition and resistance exercise enhance the mTOR-signaling and concordantly muscle protein synthesis for several hours. Only a small number of studies have investigated the long term effects of resistance exercise and nutrition on mTOR signaling cascade. Those studies show that long term exercise with and without supplementation enhances the mTOR signaling in resting conditions in previous untrained subjects. However in subjects with several years of training history in resistance training the mTOR signaling after a bout of resistance exercise was unchanged. Long term changes in mTOR signaling have yet to be studied in further detail.

#### Abstract (deutsch)

Viele neue Mechanismen der Regulation von Proteinsynthese wurden in letzten Jahren erforscht. Aktuelle Erkenntnisse in diesem wissenschaftlichen Bereich sind für das Verständnis Einflusses der Bewegung und Ernährung auf die Regulierung des Prozesses der Proteinsynthese wichtig, da das gesunde Muskelgewebe eine wesentliche Bedingung für allgemeine Gesundheit des Menschen darstellt. Nach einer Einführung in den Prozess der Proteinsynthese und Erstellung des Zusammenhangs mit Krafttraining und Ernährung werden die Mechanismen der mTOR-Signalkaskade erläutert. Generell zeigen die Studien eine gleichzeitige Steigerung in mTOR-Signalisierung und der MPS für mehrere Stunden infolge des Krafttrainings und Ernährung bei untrainierten und Probanden und Hobbysportler. Die langfristigen Effekte von Krafttraining und Supplementierung wurden aber nur in wenigen Studien untersucht. Diese Studien zeigen, dass die Aktivität der mTOR-Signalkaskade in Ruhe infolge des Krafttrainings mit und ohne Supplementierung bei untrainierten und mäßig trainierten Probanden gesteigert ist. Allerdings ist die mTOR-Signalkaskade infolge eines Krafttrainings bei Probanden mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining unverändert. Aufgrund der wenigen Studien müssen die langfristigen Effekte von Krafttraining noch detaillierter untersucht werden.



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
2	Krafttraining, Muskel und -Hypertrophie.....	11
2.1	Muskelaufbau und Muskelhypertrophie.....	13
3	Proteine und Muskelproteinsynthese.....	14
3.1	Aminosäuren.....	15
3.1.1	Aminosäuren - Aufbau.....	15
3.1.2	Einteilung von Aminosäuren.....	16
3.2	Proteinturnover bzw. Proteinumsatz.....	19
3.3	Grundlegende Mechanismen der Muskelproteinsynthese.....	20
3.4	Proteinsynthese.....	24
3.4.1	DNA, RNA und genetischer Code.....	25
3.4.2	Transkription.....	26
3.4.3	Translation.....	27
4	Methodik.....	30
4.1	Zusammenfassung Reviews: Signalkaskaden, Krafttraining und Ernährung.....	32
5	Zentrale Rolle von mTOR in Muskelhypertrophie.....	33
5.1	„Upstream“ Regulation von mTOR.....	34
5.1.1	Hormonelle Einflüsse von IGF-1/Insulin auf mTOR.....	35
5.1.2	Mechanische Deformation und mTOR Aktivierung.....	37
5.1.3	Ernährung und Aminosäuren.....	38
5.1.4	Energielevel und Hypoxie: AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK).....	39
5.2	„Downstream“ Wirkung von mTORC1 auf Proteinsynthese.....	40
5.2.1	p70S6k, rpS6 und eEF2.....	40
5.2.2	4E-BP1.....	41
6	Zusammenfassung der aktuellen Studienlage.....	42
6.1	Studien, die Einfluss von Krafttraining auf mTOR-Kaskade untersuchten.....	42
6.1.1	Drummond et al. 2009: "Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis".....	42

6.1.2	Eliasson et al. 2006: “Maximal lengthening contractions increase p70 S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply”	45
6.1.3	Koopman et al. 2006: „Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers”	49
6.1.4	Dreyer et al. 2006: „Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle”	51
6.1.5	Dreyer et al., 2010: „Resistance exercise increases leg muscle protein synthesis and mTOR signalling independent of sex”	54
6.1.6	Tannerstedt et al. 2009: “Maximal lengthening contractions induce different signaling responses in the type I and type II fibers of human skeletal muscle”	56
6.1.7	Camera et al., 2010: “Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise”	58
6.1.8	Coffey et al. 2006: „Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans”	60
6.1.9	Deldicque et al. 2008: “Decrease in Akt/PKB signalling in human skeletal muscle by resistance exercise”	62
6.1.10	Wilkinson et al. 2008: „Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle”	64
6.1.11	Léger et al. 2006: „Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy”	68
6.1.12	Li et al., 2012: “Reduced AMPK-ACC and mTOR signaling in muscle from older men, and effect of resistance exercise”	69
6.1.13	Kumar et al., 2009: “Age-related differences in the dose–response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men”	72
6.1.14	Mascher et al. 2008: „Repeated resistance exercise training induces different changes in mRNA expression of MAFbx and MuRF-1 in human skeletal muscle”	74
6.2	Studien, die Einfluss von Krafttraining und Supplementierung auf mTOR-Kaskade untersuchten	76

6.2.1	Dreyer et al. 2008: “Leucin-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle” .....	76
6.2.2	Farnfield et al. 2009: “Whey Protein Ingestion Activates mTOR-dependent Signalling after Resistance Exercise in Young Men: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial” .....	79
6.2.3	West et al. 2011: “Rapid aminoacidemia enhances myofibrillar protein synthesis and anabolic intramuscular signaling responses after resistance exercise” ..	81
6.2.4	West et al. 2009: „Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men” .....	84
6.2.5	Koopman et al. 2007: „Protein ingestion further augments S6K1 phosphorylation in skeletal muscle following resistance type exercise in males” .....	85
6.2.6	Burd et al. 2010: „Resistance exercise volume affects myofibrillar protein synthesis and anabolic signalling molecule phosphorylation in young men” .....	89
6.2.7	Moore et al. 2009: „Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men” .....	91
6.2.8	Reidy et al. 2012: „Protein Blend Ingestion Following Resistance Exercise Promotes Human Muscle Protein Synthesis” .....	93
6.2.9	Areta et al. 2013: “Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis” ...	95
6.2.10	Reitselder et al. 2011: „Whey and casein labeled with L-[1-13C]Leucin and muscle protein synthesis: effect of resistance exercise and protein ingestion” .....	99
6.2.11	Glover et al., 2008: “Resistance exercise decreases eIF2Bepsilon phosphorylation and potentiates the feeding-induced stimulation of p70S6k1 and rpS6 in young men” .....	101
6.2.12	Apró und Blomstrand, 2010: „Influence of supplementation with branched-chain amino acids in combination with resistance exercise on p70 S6 Kinase phosphorylation in resting and exercising human skeletal muscle” .....	103
6.2.13	Karlsson et al., 2004: „Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise” .....	106
6.2.14	Ferreira et al. 2014: „Periexercise coingestion of branched-chain amino acids and carbohydrate in men does not preferentially augment resistance exercise-induced	

increases in phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B-mammalian target of rapamycin pathway markers indicative of muscle protein synthesis” .....	107
6.2.15 Drummond et al. 2008: „Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging” .....	109
6.2.16 Fujita et al. 2009: “Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis” .....	112
6.2.17 Churchward-Venne et al. 2012: „Supplementation of a suboptimal protein dose with Leucin or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men” .....	115
6.2.18 Hulmi et al. 2009: “Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men” .....	120
6.3 Studien, die Einfluss von Supplementierung auf mTOR-Kaskade untersuchten ..	122
6.3.1 Dickinson et al., 2011: „Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids” .....	122
6.3.2 Glynn et al. 2010: „Excess Leucin intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women” .....	124
6.3.3 Smith et al. 2009: “No major sex differences in muscle protein synthesis rates in the postabsorptive state and during hyperinsulinemia-hyperaminoacidemia in middle-aged adults” .....	125
6.3.4 Fujita et al. 2007: „Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis” .....	128
6.3.5 Smith et al. 2008: „Differences in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Signaling in the Postabsorptive State and in Response to Food in 65–80 Year Old Men and Women.” .....	130
6.3.6 Liu et al., 2004: „Unlike insulin, amino acids stimulate p70S6k but not GSK-3 or glycogen synthase in human skeletal muscle” .....	133
6.3.7 Liu et al., 2001: „Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action” .....	134
6.3.8 Greiwe et al., 2001:“ Leucin and insulin activate p70 S6 kinase through different pathways in human skeletal muscle” .....	135

6.3.9	Guillet et al. 2004: “Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans” .....	136
6.3.10	Cuthbertson et al, 2005: “Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle” .....	138
6.4	Zusammenfassung der Ergebnisse von verwendeten Studien .....	141
6.4.1	Akt/PKB .....	141
6.4.2	AMPK.....	144
6.4.3	TSC2.....	147
6.4.4	mTOR .....	148
6.4.5	4E-BP1 .....	150
6.4.6	p70S6k.....	153
6.4.7	S6K1 .....	155
6.4.8	rpS6.....	157
6.4.9	eEF2.....	160
6.4.10	MPS .....	162
7	Diskussion der Ergebnisse .....	163
8	Literaturverzeichnis .....	167
9	Abbildungsverzeichnis.....	181
10	Tabellenverzeichnis .....	191
11	Abkürzungsverzeichnis.....	193
12	Anhang.....	195
13	Erklärung .....	197



## 1 Einleitung

Schon in den ersten Wettkämpfen in der Antike wurde Ernährung als wichtiger Bestandteil und einer der wichtigsten Elemente in der sportlichen Leistung erkannt.

Für lange Zeit waren die wissenschaftlichen Möglichkeiten begrenzt, so dass die Rolle von Ernährung nur ungenau bestimmt war. Durch Entwicklung von Wissenschaft werden die Aufgaben einzelner Nährstoffe genauer verstanden. Zum Beispiel wurden Aufgaben von Proteinen im Organismus erst in den letzten Jahrzehnten verstanden. Im 19. Jh. wurde Protein als wesentlicher Energielieferant für Muskelkontraktion gedacht (Tarnopolsky, 2003). Am Anfang des 20. Jh. wurde das Paradigma verlassen und die Rolle von Kohlenhydraten und Fetten als primäre Substrate für die Energiebereitstellung erkannt (Tarnopolsky, 2003; Hazell & Lemon, 2009). Heute ist es bekannt, dass Proteine für die Energiebereitstellung eine eher untergeordnete Rolle spielen. Sie sind vor allem Bestandteile von Gewebestrukturen oder gehören zu verschiedenen Stoffwechselsystemen (Lamprecht & Smekal, 2004). Da Proteine eine wichtige Rolle beim Ersatz und Neuaufbau von verschiedenen Substanzen, speziell von Muskelfasern, Enzymen und Hormonen spielen, legen Sportler besonderen Wert auf ausreichende Proteinzufuhr und -Supplementation. Speziell im Krafttraining haben sich durch starkes Marketing die proteinreichen Supplemente bei Sportlern auf allen Leistungsebenen als ein wichtiges Element der Ernährung etabliert.

Generell wird in der Wissenschaft akzeptiert, dass regelmäßiges Krafttraining die Muskelmasse durch gesteigerte Proteinsynthese gegenüber dem Proteinabbau erhöht (Bowell, 2007). Der Skelettmuskel reagiert auf mechanischen Reiz und Ernährung durch Erhöhung oder Verringerung der Muskelmasse und die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch relativ wenig bekannt (Schoenfeld, 2010). Durch den Fortschritt der Forschungsmethodik, wurden viele neue Informationen über die grundlegenden Mechanismen der Proteinsynthese erforscht. Die Arbeit hat zum Ziel, den Einfluss von Krafttraining und Ernährung (vor allem Aminosäuren) auf Proteinsynthese auf molekularer Ebene zu erläutern. In der Abb. 1 wird das Krafttraining als ein Signal dargestellt, das die spezifische Adaptation hervorruft. Durch die Steuerung einzelner Variablen des Trainings (z. B. Belastungsumfang, -Intensität, -Dauer, Übungsauswahl) wird die eindeutige und spezifische Anpassung an das Training gesteuert. Wenn der Stimulus durch regelmäßiges und langfristiges Krafttraining erfolgt, wird es zu Muskelwachstum führen. Die Ernährung,

Alter und Trainingsstatus beeinflussen gleichzeitig zum Training wesentlich die Anpassungsreaktionen (Spiering et al., 2008).

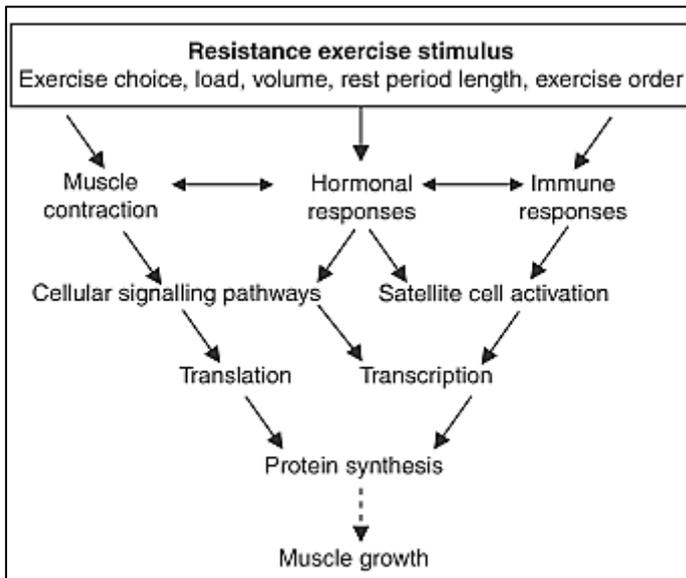


Abbildung 1: Krafttraining und Muskelwachstum (Spiering et al., 2008).

Die Anpassungsreaktionen von Muskeln werden durch „signalling transduction cascades“ (Signalkaskaden oder Signalwege) (Matsakas & Patel, 2009) reguliert. Betrachtet man das Krafttraining im Kontext der funktionellen Hypertrophie der Skelettmuskulatur auf molekularer Ebene, muss ein effektives Training entsprechende anabolische Signalkaskaden aktivieren (Abb.1). Trainingsstimuli müssen durch Dauer, Intensität und Häufigkeit optimal gestaltet werden, damit es zu einer Adaptation der Muskulatur kommt (Adams, 2010).

In den letzten Jahren wurde erkannt, dass Signalwege als äußerst komplexe Netzwerke der Informationsübertragung funktionieren und die Regulation von Muskelmasse ein komplexes und präzises Zusammenspiel von mehreren Signalkaskaden umfasst (Silverthorn, 2009; Russel, 2009). Die wichtigsten Signalkaskaden bezogen auf die Muskelhypertrophie wurden als Akt/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR), Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) und Calcium (Ca<sup>+</sup>)-abhängige Signalkaskaden identifiziert (Schoenfeld, 2010). Aufgrund der Komplexität von Signalkaskaden wird in Rahmen dieser Arbeit ein Überblick über die integrative Rolle von mTOR im Prozess der Muskelhypertrophie abgeben.

Die Bedeutung für das Verständnis der Prozesse, die Muskelhypertrophie und die Regulation muskulärer Kraft, liegt nicht nur im Bereich von Leistungssport, sondern stellt für das Gesundheitswesen der Gesellschaft eine wichtige Rolle dar. Die Gesamtpopulation

wird immer älter und die über 65-Jährigen sind etwa zu 25-50% von Sarkopenie (altersbedingter Muskelschwund) stark betroffen (Drummond et al, 2008). Die Aufrechterhaltung von Muskelmasse könnte wesentlich zur Krankheitsprävention und höherer Lebensqualität beitragen (Hornberger, Sukhija & Chien, 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Verbindung zwischen Begriffen Krafttraining, Muskel und Muskelhypertrophie erstellt sowie der Prozess der Proteinsynthese erläutert. Im Hauptteil der Arbeit ist die Rolle vom mTOR beschrieben und die Studienlage zu diesem Thema sowie die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt. Am Schluss erfolgte ein Fazit über die Wirkung von Krafttraining und/oder Supplementierung über mTOR-Signalkaskade auf die Proteinsynthese.

## 2 Krafttraining, Muskel und -Hypertrophie

Im Sport wird Kraft als Fähigkeit des Nerv-Muskelsystems durch Innervation- und Stoffwechselprozesse mit Muskelkontraktionen Widerstände zu überwinden, ihnen entgegenzuwirken bzw. sie zu halten, definiert (Grosser, Starischka & Zimmerman, 2008). Einfacher lässt es sich nach (Haber, 2009, S. 151) die Kraft „... als *Fähigkeit des Muskels, Spannung zu entwickeln* ...“ definieren. In den Definitionen sind drei grundsätzliche Kontraktionsformen der Muskulatur enthalten: konzentrisch bzw. überwindend, exzentrisch bzw. nachgebend und isometrisch bzw. haltend. Da sich der Muskel bei der Arbeit nicht nur verkürzt, sondern auch verlängert, wurde ein neuer Begriff „Muskelaktion“ eingeführt (nach Knuttgen und Komi, 1994: übernommen aus Hohmann, Lames und Letzelter, 2010).

Die Kraftfähigkeiten werden in Maximalkraft, Schnellkraft, Reaktivkraft und Kraftausdauer differenziert (Grosser et al., 2008; Güllich & Schmidtbleicher, 1999). Schnellkraft, Reaktivkraft und Kraftausdauer sind als Subkategorien der Maximalkraft zu verstehen, da Maximalkraft die Basisfähigkeit anderer Kraftfähigkeiten darstellt (Güllich & Schmidtbleicher, 1999).

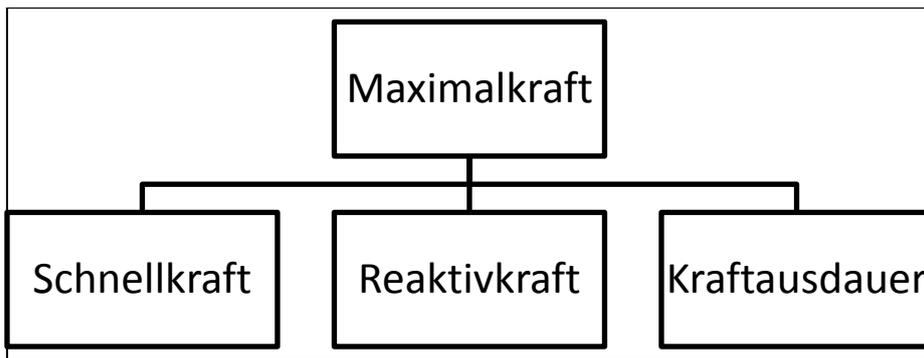


Abbildung 2: Erscheinungsformen der Kraft (modifiziert nach Grosser et al., 2008)

In der wissenschaftlichen Literatur werden Methoden im Krafttraining je nach Autor und Betrachtungsweise unterschiedlich klassifiziert. Muskelwachstum (Muskelhypertrophie) wird am wirksamsten stimuliert, wenn die Trainingsreize hohe muskuläre Spannungen, hohe intrazelluläre  $H^+$ -Konzentrationen und eine möglichst starke Ausschöpfung energiereicher Phosphate in der Muskelelle verbinden. Um maximale Muskelhypertrophie auszulösen, sind Methoden bis zur Erschöpfung mit submaximalen Kontraktionen sehr effektiv (Güllich & Schmidtbleicher, 1999).

Nach Güllich & Schmidtbleicher (1999), Schnabel et al. (2008) und Grosser et al. (2008) können verschiedene Varianten der submaximalen Trainingsmethoden folgendermaßen zusammengefasst werden: Die Belastungsintensität sollte zwischen 60-90% des Ein-Wiederholungsmaximum (1-WM) gewählt werden. Da bei gleicher Belastungsintensität die Wiederholungsanzahl sehr stark schwanken kann, empfehlen Autoren die unterschiedliche Anzahl an Wiederholungen in einer Serie – von sechs bis zwanzig Wiederholungen.

Auch anhand der maximalen Anzahl der Wiederholungen in einer Serie (bis zum Abbruch), kann die Höhe des Widerstandes beurteilt werden. Die maximale Last, die in einer bestimmten Anzahl vor Ermüdung bewältigt werden kann, wird als Wiederholungsmaximum bezeichnet (Zatsiorsky und Kraemer, 2008). Auch wenn keine feste Beziehung zwischen Größe der gehobenen Last und der Wiederholungszahl bis zum Abbruch von Wiederholungsmaximum besteht, ist das Wiederholungsmaximum ein hilfreicher Parameter zur Beurteilung der Belastungsintensität (Zatsiorsky und Kraemer, 2008). Insgesamt 3 bis 6 Serien sollten durchgeführt werden und die Pause zwischen Serien sollte zwischen 2 und 3 min sein. Bewegungsausführung sollte langsam bis zügig sein.

Tabelle 1: Belastungsnormative im hypertrophieorientierten Training. EWM: „Ein-wiederholungsmaximum“.

Belastungsintensität	60 bis 85(90)% des EWM
Serien/Übung oder Serien/Muskelgruppe	(3) 5 bis 6
Wiederholungen/Serie	6 (8) bis 20 (15)
Interserielle Pause	2 bis 3 min
Bewegungsgeschwindigkeit	Langsam bis zügig

Quelle: modifiziert nach Güllich & Schmidtbleicher, 1999; Schnabel et al., 2008 und Grosser et al., 2008.

Alle Varianten der Methoden submaximaler wiederholter Krafteinsätze haben gemeinsam, dass die betonte Entwicklung der Muskelkraft und ausgeprägte Skelettmuskelhypertrophie als Anpassung erfolgen (Schnabel et al., 2008).

## 2.1 Muskelaufbau und Muskelhypertrophie

Der Skelettmuskel besteht aus vielen Bündeln von Muskelfasern (Brenner, 2005; Lindel, 2011). Das Gesamtvolumen des Muskels ist von der Anzahl und Größe einzelner Muskelfasern abhängig (Wackerhage & Rennie, 2006). Während die Anzahl der Muskelfasern voraussichtlich genetisch determiniert ist, wird die Größe von Muskelfasern durch Reize aus Umwelt reguliert (Wackerhage & Rennie, 2006).

Muskelfasern haben einen Durchmesser von etwa 10-100 µm und sind mehrere Zentimeter lang (Brenner, 2005; Lindel, 2011). Sie entstehen aus Myotuben. Im Prozess der Entwicklung von Muskelfasern ordnen sich zunächst einkernige Myoblasten in Ketten an. Die Myoblasten fusionieren anschließend in Myotuben, die sich zu Muskelfaser ausdifferenzieren. Einige einkernige Zellen bleiben als Satellitenzellen erhalten (Brenner, 2005). Jede Muskelfaser besteht aus einem Bündel von Myofibrillen. Zwischen den Myofibrillen liegt Zytoplasma (in Muskelfasern auch Sarkoplasma genannt). Die Myofibrillen bestehen aus Myofilamenten. Es sind Eiweißstrukturen, die in Aktin- und Myosinfilamenten eingeteilt werden (Brenner, 2005; Weineck, 2004). Aufgrund der Anordnung von Myofibrillen werden die Skelettmuskeln als quergestreifte Muskulatur bezeichnet (Brenner, 2005; Lindel, 2011).

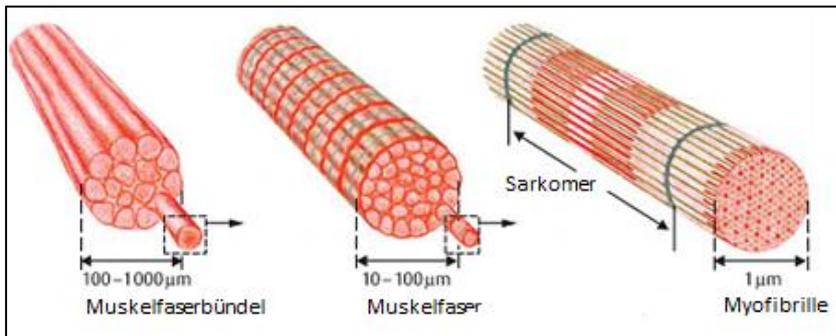


Abbildung 3: Aufbau der Skelettmuskelfaser. 1) Faserbündel, 2) Muskelfaser (Muskelzelle), 3) Myofibrille (Silbernagl & Despopoulos, 2001, S. 61)

Im Prozess der Muskelhypertrophie nehmen die Myofibrillen und Sarkoplasma zu. Durch Proteinsynthese werden die neu aufgebauten Aktin- und Myosinfilamente an der Peripherie jeder Myofibrille hinzugefügt (Schaps, Kessler & Fetzner, 2008; MacDougall, 2003). Die Vergrößerung und vermehrte Anzahl von Aktin- und Myosinfilamenten sowie Zunahme von Anzahl der Sarkomere innerhalb der Muskelfaser führen zum größeren Muskelquerschnitt (Fleck & Kraemer, 1997). Da Hypertrophie auf Erhöhung der Proteinsynthese basiert, setzt sie eine verstärkte Aktivität des genetischen Apparates voraus (Weineck, 2004).

### 3 Proteine und Muskelproteinsynthese

Proteine stellen neben Kohlenhydraten und Fetten eine wichtige Gruppe von Nährstoffen in unserem Organismus dar. Der Name kommt aus dem Griechischen „*Protos*“, was „Erster“ oder „Vorrangiger“ bedeutet (Horn, 2012). Skelettmuskulatur macht bis zu etwa 40% des Körpergewichtes aus (Di Pasquale, 1997). Eine durchschnittliche, erwachsene Person mit etwa 70 kg Körpergewicht enthält 10-12 kg (etwa 20%) von Protein und davon befinden sich 60-75% in der Muskulatur (Wagenmakers, 2006; MacLaren & Morton, 2012).

Strukturell betrachtet sind Proteine Biopolymere, die aus kleinen monomeren Bausteinen, den Aminosäuren, zusammengesetzt sind (Silverthorn, 2009). Wenn eine Kette nur zwei Aminosäuren besitzt, wird die Kette als Dipeptid und eine Kette von 3 bis 10 Aminosäuren wird als Oligopeptid bezeichnet. Mittellange Ketten mit 10 bis 100 Aminosäuren werden als Polypeptide und Ketten mit mehr als 100 Aminosäuren werden als Proteine bezeichnet (Horn, 2012).

### 3.1 Aminosäuren

In der Natur werden mehr als 300 Aminosäuren unterschieden aber nur 20 (21 mit Selenocystein) werden als proteinogene Aminosäuren bezeichnet. Sie werden für die Proteinsynthese verwendet (Wu, 2009; Horn, 2005). Die anderen Aminosäuren werden nicht in die Proteine eingebaut. Sie haben wichtige Funktionen als Produkte des intermediären Stoffwechsel: sie sind Bestandteile von Enzymen, dienen als Neurotransmitter im Zentralnervensystem, als Vorstufen der biogenen Amine und spielen eine bedeutende Rolle in der Hormonsynthese (Vaupel und Biesalski, 2010).

#### 3.1.1 Aminosäuren - Aufbau

Aminosäuren sind kleine Moleküle, welche aus einer Carboxylgruppe (COOH), einer Aminogruppe (NH<sub>2</sub>), einem Wasserstoff-Atom, einer variablen Seitenkette und einem im Zentrum liegenden  $\alpha$ -C-Atom bestehen (Knippers, 2006; Horn, 2005). Lediglich durch die variable Seitenkette (Rest) unterscheiden sich Aminosäuren, die in menschlichen Proteinen vorkommen, voneinander (siehe Abbildung 3) (Königshoff und Brandenburger, 2012).

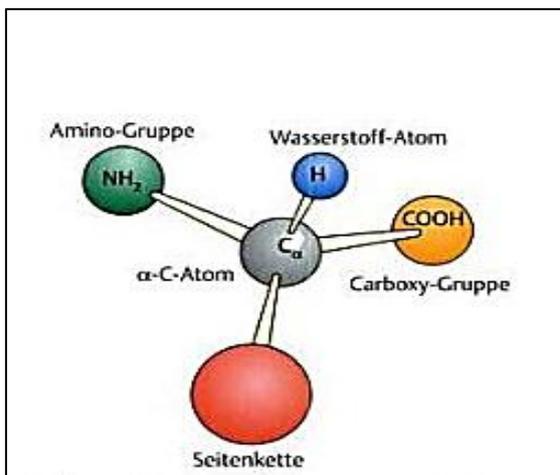


Abbildung: Generalisierte Struktur einer Aminosäure (Quelle: Knippers, 2006, S.37)

Durch den griechischen Buchstaben „ $\alpha$ “ wird die Position des Kohlenstoffatoms gekennzeichnet. Das  $\alpha$ -C-Atom ist in proteinogenen Aminosäuren asymmetrisch substituiert und stellt ein Stereozentrum bzw. Chiralitätszentrum dar. Deshalb werden die Aminosäuren als chiral bezeichnet (Horton, 2008). Chiral bezeichnet die Tatsache, dass es von der Aminosäure jeweils zwei Strukturen (Isomere) gibt, welche spiegelbildlich zueinander sind (Horn, 2005). Die beiden Strukturen werden als L- und D-Enantiomere bzw. L- und D-Aminosäuren bezeichnet (Horton, 2008; Rehner und Daniel, 2010; Königshoff und Brandenburger, 2012). Bei der D-Form von Aminosäuren steht die

Aminogruppe rechts und bei der L-Form steht sie links (Koolman, 2003). Glycin ist eine Ausnahme, da der Rest aus zwei H-Atomen besteht und das  $\alpha$ -C-Atom somit nicht vier verschiedene Substituten gebunden werden kann (Horton et al., 2008).

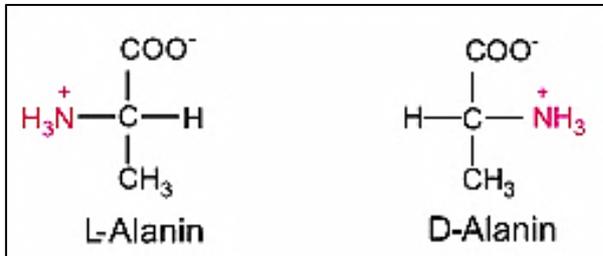


Abbildung 4: Enantiomere der Aminosäure Alanin (Rehner und Daniel, 2010, S. 232).

Im Kontext dieser Arbeit sollte zwischen den L- und D-Aminosäuren unterschieden werden. Für die Proteinsynthese werden nur die L-Aminosäuren verwendet, dadurch dass Ribosome, tRNA und Aminoacyl-tRNA-Synthetase selektiv die L-Aminosäuren binden und für die Proteinsynthese bereitstellen (Munk, 2008).

### 3.1.2 Einteilung von Aminosäuren

Es wird zwischen essenziellen und nicht-essenziellen Aminosäuren unterschieden. Die nicht-essenziellen Aminosäuren können vom Körper selbst hergestellt werden. Die essenziellen Aminosäuren können nicht vom menschlichen Körper gebildet werden und müssen mit der Nahrung dem Organismus zugeführt werden (Zalpour, 2010). In der Tab. 2 werden die zwanzig proteinogenen Aminosäuren dargestellt. In die Gruppe der essenziellen Aminosäuren gehören: Valin, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Lysin, Threonin und Tryptophan. Zusätzlich sind bei Säuglingen Arginin und Histidin essenziell. Zu den nicht-essenziellen Aminosäuren gehören: Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Prolin, Serin und Tyrosin (Zalpour, 2010; Königshof & Brandenburger, 2012). Selenocystein ist eine Selen enthaltende Aminosäure und wird als die 21. Aminosäure, die in spezifische Proteine eingebaut wird, bezeichnet (Elliot & Elliot, 2009; Cooper und Hausman, 2009, S. 322). Die Aminosäuren werden nach verschiedenen Kriterien in der Literatur eingeteilt, allerdings wird in Rahmen dieser Arbeit auf die Einteilung hinsichtlich chemischer Eigenschaften nicht eingegangen (dazu siehe Königshof & Brandenburger, 2012, S. 86).

Tabelle 2: Aminosäuren und Abkürzungen.\*Aspartam ist ein künstliches Süßstoff; \*\*BCAA (verzweigtkettigen Aminosäure) werden bei niedrigen Speicher von Glykogen zur Energiegewinnung herangezogen.

Aminosäuren	Abkürzungen		Essenziel	Diverses
Alanin	Ala	A	Nein	kann aus Pyruvat hergestellt werden
Arginin	Arg	R	Nein	
Asparagin	Asn	N	Nein	
Asparaginsäure	Asp	D	Nein	Bildet die Struktur des Aspartam*
Cystein	Cys	C	Nein	
Glutamin	Gln	Q	Nein	Etwa die Hälfte aller AS im AS-Pool
Glutaminsäure	Glu	E	Nein	
Glycin	Gly	G	Nein	
Histidin	His	H	Nein	
Isoleucin	Ile	I	Ja	BCAA**
Leucin	Leu	L	Ja	BCAA**
Lysin	Lys	K	Ja	
Methionin	Met	M	Ja	
Phenylalanin	Phe	F	Ja	Bildet die Struktur des Aspartam*
Prolin	Pro	P	Nein	
Serin	Ser	S	Nein	
Threonin	Thr	T	Ja	
Tryptophan	Trp	W	Ja	
Tyrosin	Tyr	Y	Nein	
Valin	Val	V	Ja	Branched-chain Amino Acid** BCAA

(Quelle: modifiziert nach Löffler, 2007, S. 47; Dunford & Doyle, 2012, S. 154)

Proteine spielen für die Energiebereitstellung eine eher untergeordnete Rolle und sie sind vor allem Bestandteile von Gewebestrukturen oder gehören zu verschiedenen Stoffwechselsystemen (Lamprecht & Smekal, 2004). Sie erfüllen strukturelle (z.B. Kollagen), kontraktile (z.B. Aktin und Myosin) sowie regulatorische (z.B. Hormone und Enzyme) Rollen und haben eine wichtige Bedeutung im Immunsystem (Bowtell, 2007).

Im Organismus bestehen aber keine Energiereserven von Proteinen wie bei Fetten oder Kohlenhydraten. Da im Körper ständiger Auf-, Ab- und Umbau der Eiweißstrukturen stattfindet, entsteht eine dynamische Eiweißreserve oder freier Aminosäurepool, der dem Organismus zur Verfügung steht (Lamprecht & Smekal, 2004).

Die Angaben bezüglich der Größe von der dynamischen Reserve sind in der fachlichen Literatur unterschiedlich angegeben. Nach de Maarés (2003) und Dunford & Doyle (vgl. 2012, S. 160) stehen im Aminosäurepool etwa 150 g freier Aminosäuren zur Verfügung. Nach Wagenmakers (2006) beinhaltet sie etwa 200-230 g freier Aminosäuren. Nach Stein und Jauch (2003) beträgt der Aminosäurepool etwa 120 g und der größte Teil an freien Aminosäuren liegt intrazellulär vor. Demnach werden freie Aminosäuren in zwei Pools eingeteilt. Während sich im Plasma nur ein kleiner Teil der freien Aminosäuren befindet,

sind im Skelettmuskel etwa 70-80% der freien Aminosäuren lokalisiert (Biesalski & Grimm, 2011). Allerdings liegen nur etwa 0,5-1 % aller Aminosäuren im Organismus als freie Aminosäuren vor und sie sind in Blutplasma oder intra- und extrazellulärem Raum lokalisiert (Paul, Gautsch & Layman, 1998; Mero, 1999).

Physiologisch gelangen die Aminosäuren auf drei Wegen in den Aminosäurenpool:

*“...from dietary protein during digestion, from tissue protein breakdown, or as dispensable—that is, non-essential—amino acids formed in the body from NH<sub>3</sub> and a carbon source... ”* (Lemon, 2000, S. 135).

Den Aminosäurenpool verlassen die freien Aminosäuren durch

*“...secretion into the gut, incorporation into tissue protein, oxidation—amino acid nitrogen lost in urine or sweat; carbon in breath—or incorporation into carbohydrate or fat for storage energy— amino nitrogen lost in urine...”* (Lemon, 2000, S. 135).

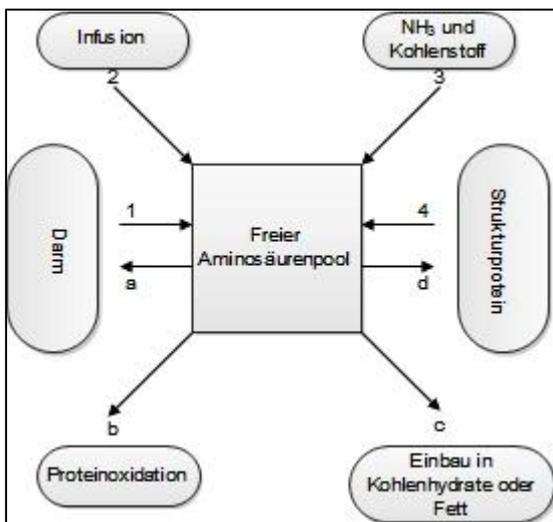


Abbildung 5: Vereinfacht dargestelltes freies Aminosäurenpool. Die Pfeile repräsentieren die physiologischen Wege der Aminosäuren in und aus dem Aminosäurenpool. Durch Verdauung von Nahrung (1), Proteinabbau im Gewebe (4), durch Infusion in Laboratorium für Studienzweck (2) und Bildung der nicht essenziellen Aminosäuren aus NH<sub>3</sub> und Kohlenstoff (3) gelangen die Aminosäuren in den Aminosäurenpool. Durch Sekretion in das Darm (a), die Proteinoxidation (b), die Umwandlung der Aminosäuren in Fett und Kohlenhydrate (c) und den Einbau in Strukturprotein (d) werden die Aminosäuren aus dem Aminosäurenpool in Gewebe eingebaut (modifiziert nach Lemon, 2000, S.135)

In der Abbildung 5 wurde der Proteinmetabolismus vereinfacht dargestellt. Die Pfeile stellen unterschiedliche metabolische Wege von freien Aminosäuren in und aus dem freien Aminosäurenpool.

Das Konzept vom Proteinturnover (siehe Kap. 3.3) ist das Ergebnis vom dynamischen Austausch von Proteinen zwischen Eiweißstrukturen und Aminosäurenpool (Rodriguez, 2013).

### 3.2 Proteinturnover bzw. Proteinumsatz

Generell bezeichnet der Begriff „Turnover“ Erneuerung oder Ersatz biologischer Substanzen sowie Austausch vom Material zwischen unterschiedlichen Kompartimenten. In Zusammenhang mit Protein in Organismus, bezeichnet der Begriff Proteinturnover (deut. Proteinumsatz) sowohl Proteinsynthese als auch Proteinabbau (Wagenmakers, 2000; Waterflow, 2006; Vaupel und Biesalski, 2010). Er wird durch physiologische und pathophysiologische Faktoren (z.B. Fasten, Ernährung, Training, Krankheit, Alterungsprozess, usw. ...) beeinflusst (Liu & Barret, 2002).

Aus dem Verhältnis von Proteinsynthese und Proteinabbau, spiegelt sich die positive oder negative Proteinbilanz (Rodriguez, 2013) wieder. Der Proteinverlust bzw. Proteinabbau wird auf Proteindegradation und -Ausscheidung in Urin, Schweiß, Stuhl, usw. zurückgeführt. Die Proteinsynthese ergibt sich aus dem Protein, das durch Nahrung aufgenommen wird und aus dem „Recycling“ von Proteinen (vgl. Di Pasquale, 1997). Das „Recycling“ von Proteinen spielt eine wichtige Rolle. Sogar bis 80% des Bedarfs an Aminosäuren werden durch die Reutilisation abgebauter Proteine gedeckt (Vaupel & Biesalski, 2010). Der tägliche Proteinumsatz, also die täglich auf- und abgebaute Menge an Protein, beträgt nach Wagenmakers (2006) etwa 280g und nach Dunford & Doyle (2012) etwa 320g. Nach Vaupel und Biesalski (2010) und Königshoff und Brandenburger (2012) liegt er bei 300g. Wird die fraktionelle Proteinsynthese unterschiedlicher Gewebe im Organismus betrachtet, liegt die Umsatzrate von Muskeln mit 1,15% pro Tag unter der Umsatzrate der Leber (2,50%) oder „*very low density protein*“ (LDL, 5-6%). Die Subfraktionierung im Muskel zeigte, dass die Umsatzrate von myofibrillären Proteinen bei 1% und die von Enzymen und mitochondrialen Proteine etwas höher liegt (Wagenmakers, 2006, S. 430). Die Umsatzrate von 1,15% pro Tag bedeutet, dass bei einem 70kg schweren Mann mit 7kg Muskelprotein täglich etwa 70g von Muskelmasse ab- und aufgebaut werden. Interessant ist, dass der Muskel auch trotz des großen Proteinanteils nur etwa 25-30% zum gesamten Proteinumsatz beiträgt (Wagenmakers, 2006, S. 430; Bowtell, 2007, S. 95). In der Abb. 6 ist eine schematische Darstellung von Muskelproteinumsatz und freiem Aminosäurenpool. In der Abbildung wird der tägliche Aminosäurenfluss zwischen unterschiedlichen Kompartimenten gezeigt.

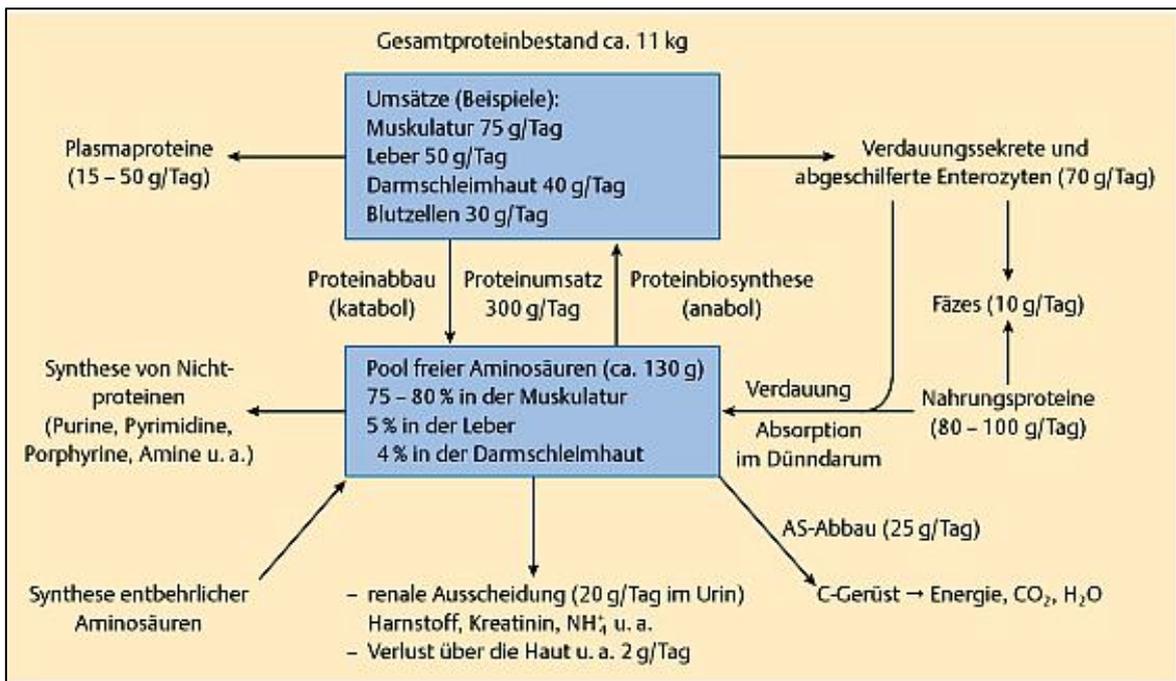


Abbildung 6: Täglicher Proteinumsatz beim gesunden, etwa 70kg schweren Erwachsenen (Vaupel & Biesalski, 2010, S. 120).

### 3.3 Grundlegende Mechanismen der Muskelproteinsynthese

Je nach Gewebe haben Proteine eine spezifische und begrenzte Lebensdauer und werden im Körper ständig auf- und abgebaut. Belastungen reduzieren die Lebensdauer der Proteine und sie werden dadurch schneller abgebaut und als Antwort des Organismus auf die Belastung werden neue Proteine wieder schneller aufgebaut. Die belastungsspezifischen Änderungen kommen nur in belastetem Gewebe (z.B. wenn M. Quadrizeps Femoris durch Krafttraining belastet wird, führt es zu einer lokalen Hypertrophie) vor (Bant, Ophey & van den Berg, 2011). Die Proteinsynthese wird durch endokrine und neuronale Faktoren reguliert. Die Belastung führt zur Erhöhung der Bildungsrate der Proteine und vermehrter Proteinsynthese (vgl. Bant, Ophey & van den Berg, 2011, S. 186).

Die Proteinsynthese und -abbau sind nicht konstant und variieren nach Änderung der physiologischen Verhältnisse und durch unterschiedliche Mechanismen, die das Wachstum von Zellen, ihre Funktionen, usw., regulieren (Brosnan et al., 2011). Die genaueren molekularen Mechanismen, durch die Bewegung und Ernährung auf Prozesse der Proteinsynthese und -Abbau einwirken, haben erst vor kurzem, sich aufzulösen, begonnen (Apró & Blomstrand, 2010).

In der Abb. 7 ist eine vereinfachte theoretische Darstellung der Signalübertragung gegeben. Ein extrazelluläres Signal aktiviert eine Kaskade, die infolge der Aktivierung eine funktionelle Adaptation hervorruft (Spiering et al., 2008).

Die Signalkaskaden unterscheiden sich in den zeitlichen (schnell- und langzeitwirkenden Kaskaden) und räumlichen (Entfernung zw. Zellen) Eigenschaften (vgl. Williamson, 2012, S. 285).

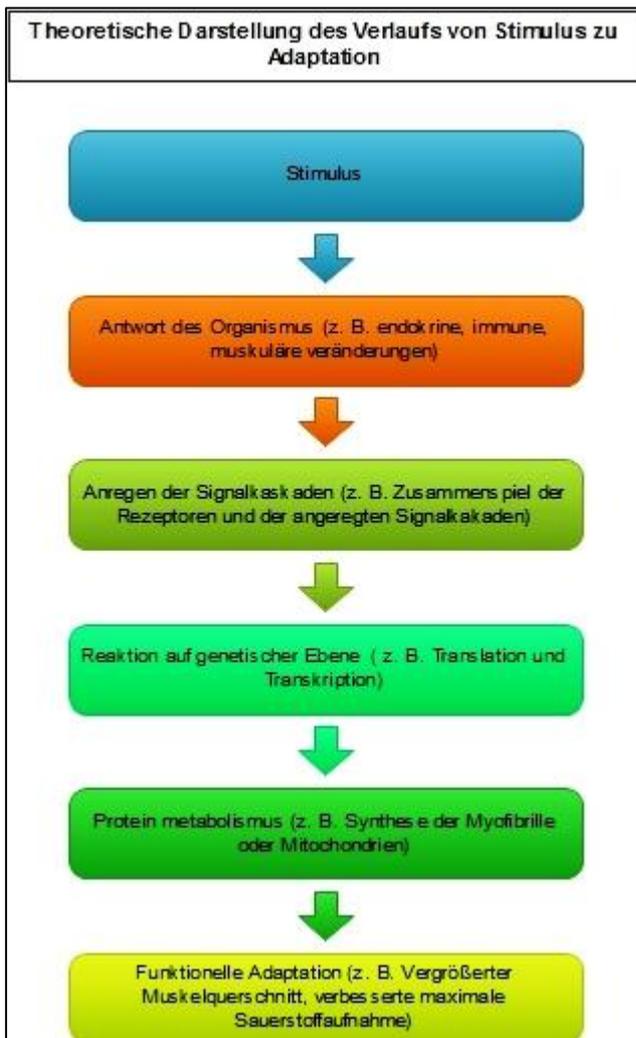


Abbildung 7: Theoretische Antwort eines physiologischen Systems auf einen Reiz. Der "Upstream"-Stimulus aktiviert eine Signalkaskade um eine Adaptation hervorzurufen (modifiziert nach Spiering et al., 2008).

Es werden verschiedene Formen von Signalübertragung unterschieden. Die Kommunikation zwischen verschiedenen Geweben, Organen und Zellen erfolgt durch Produktion endogener Signalmoleküle einer signalgebender Zelle und der Weiterleitung des Signals an eine signalempfangende Zelle (Heinrich, Haan, Hermanns, Löffler, Müller-Newen & Schaper, 2007, S. 760; Buselmeier, 2009).

Je nach Art des Signalmoleküls und Signalwegs, unterscheiden sich das autokrine, parakrine, endokrine (Spinas & Fischli, 2001; Rassow 2012), sowie das synaptische (bzw. neuronale) und kontaktabhängige („*contact-dependent*“ oder „*cell-cell Interactions*“) Signal (Alberts et al. 2008, S. 882; Buselmaier, 2009).

Unabhängig von der Art der Signalmolekülen, antwortet die Zielzelle mittels eines entsprechenden Rezeptors, an den die Signalmoleküle anbinden und eine Antwort in der Zielzelle hervorrufen (vgl. Alberts et al. 2008, S. 881).

Im Fall der genaktivierenden Signale wird eine Änderung in der Rezeptordomäne eine kettenförmige Reaktion auslösen, die das Signal bzw. „Nachricht oder Anweisung“ zum Nukleus der Zelle bringt (Elliot & Elliot, 2009). Der Prozess, durch den die extrazellulären Signale durch die Zellmembran übertragen werden, wird als Signaltransduktion bezeichnet. Die Bindung des extrazellulären Signalmoleküls an der Membran aktiviert einen Membranrezeptor, dessen Aktivierung zur weiteren Aktivierung von intrazellulären Molekülen führt, welche die zelluläre Antwort erzeugen. Das extrazelluläre Signalmolekül wird als primärer Botenstoff oder Ligand (engl. Primary Messenger) bezeichnet und intrazellulär werden mehrere Signalmoleküle gebildet, die als sekundäre Botenstoffe (engl. second Messenger) bezeichnet werden (Silverthorn, 2009).

Viele intrazelluläre Proteine wirken aufgrund des „on“ und „off“-Zustandes als molekulare on- und off-„Schalter“ (engl. „Switches“) (vgl. Alberts et al., 2008, S. 895).

Zwei Arten von Regulation der Signalproteinaktivität können unterschieden werden: Phosphorylierung und GTP-Bindung (vgl. Cooper & Hausman, 2009, S. 340; Alberts et al., 2008, S. 895).

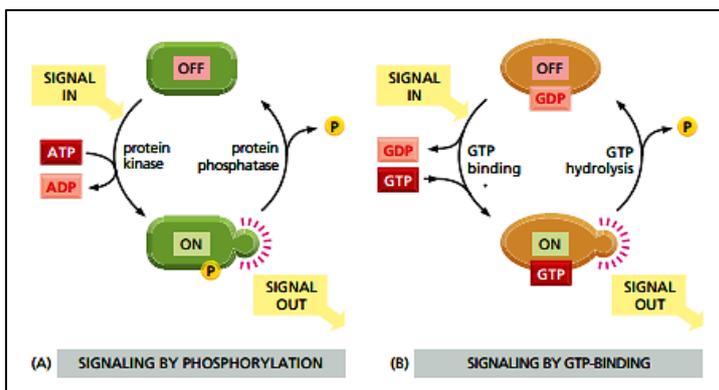


Abbildung 8: A) Phosphorylierung und B) GTP-Bindung. Bei beiden Arten von Regulation wird Phosphat zur Aktivierung von Signalprotein hinzugefügt (Alberts et al. 2008, S. 895)

Unter Phosphorylierung von Proteinen wird der Prozess, durch den eine oder mehrere Phosphatgruppen von ATP auf Proteinsubstraten an Serin-, Threonin- und Tyrosinreste

eines Proteins übertragen wird, verstanden (Mattson, 2004). Dadurch wird die Konformation der Proteine stark verändert und es führt zu Aktivierung von Protein in einer Signalkaskade (Elliot & Elliot, 2009). Die Phosphorylierung ist eine wichtige Modifikation der Proteine, dadurch dass mit ihr die Aktivität von Enzymen, Ionenkanälen, Transkriptionsfaktoren entscheidend gesteuert wird (Doenecke, Koolman, Fuchs & Gerok, 2005). Es ist ein reversibler Prozess, das Proteine aktiviert und deaktiviert (vgl. Krauss, 2003, S. 120) und dieser Prozess reguliert fast jeden Aspekt von Zelleben (Cohen, 2002).

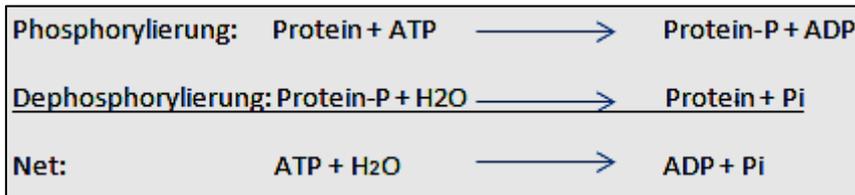


Abbildung 9: Protein-Phosphorylierungszyklus. Protein Kinasen katalysieren kovalente Bindung von Phosphat auf Proteinsubstrat. Protein Phosphatasen katalysieren Phosphatentfernung von dem Protein. Als Resultat der beiden Prozesse wird ATP (Adenosin 5'-Triphosphat) hydrolysiert und daraus entsteht das ADP (Adenosin 5'-Diphosphat) und Phosphat (Pi) (MacDonald, 2004, S. 89)

Bei Dephosphorylierung wird die Phosphat-Gruppe entfernt und die Produkte der Reaktion sind das nicht-phosphorylierte Protein und ein Phosphat-Ion. Das Phosphat-Ion und das ADP werden zur Resynthese von ATP verwendet (Wackerhage, 2006).

Signalproteine werden von „Protein Kinasen“ phosphoryliert und Dephosphorylierung erfolgt durch „Protein Phosphatasen“ (Wackerhage et al., 2011; Alberts et al., 2008, S. 895; Cooper & Hausman, 2009). GTP-Binding-Proteins, auch G-Proteine genannt, stellen einen anderen üblichen Mechanismus der Aktivierung von Signalproteinen (vgl. Cooper & Hausman, 2009, S. 340; Alberts et al., 2008, S. 896). Eingehende Signale werden von den GTPasen empfangen und an nachgeschalteten Komponenten der Signalkaskaden weiter übertragen. Die Aktivierung bzw. „Switch“-Funktion basiert auf zyklischem Übergang zwischen den aktiven GTP-bindendem und inaktiven GDP-bindendem Zustand. Die Bindung von GTP anstatt von GDP bewirkt den Übergang eines Proteins in aktive Form und die Hydrolyse von GTP durch eine GTPase wandelt das Protein in seine inaktive GDP-gebundene Form um (Krauss, 2003, S. 197).

### Crosstalk und Verzweigung der Signalkaskaden

Die Signalkaskaden sollten nicht als lineare Kaskaden, wo alle Signalmoleküle in einer hierarchischen Ordnung stehen, verstanden werden. Durch zunehmende Forschungen wurde erkannt, dass sich die Signalkaskaden beeinflussen und als Signalnetzwerke

zusammenwirken (siehe Abb. 10). Die wichtige Eigenschaft von Signalkaskaden wird als „Crosstalk“ bezeichnet (Heinrich et al. 2007; vgl. Krauss, 2003, S. 125; vgl. MacDonald, 2004, S. 92). Der Begriff bezeichnet die Interaktion von Signalkaskaden miteinander, wo eine Signalkaskade eine Andere aktivieren oder hemmen kann (vgl. Cooper & Hausman, 2009, S.645). Durch das Crosstalk wird die Komplexität von Signalwegen gesteigert (Heinrich et al. 2007) und verleiht den Zellen eine hohe Plastizität und Variabilität bei der Signalübertragung und –Verarbeitung, so dass eine genaue Steuerung in Bezug auf Wachstum und Entwicklung des Organismus möglich ist (vgl. Krauss, 2003, S. 125). Kombinieren der unterschiedlichen Signalkaskaden stellt einen wichtigen Mechanismus zur Erzeugung spezifischer zellulärer Antwort dar (Hammes, Lange & McPhaul, 2006). In der Abb. 10 wird Cross-Talk-Eigenschaft vereinfacht dargestellt.

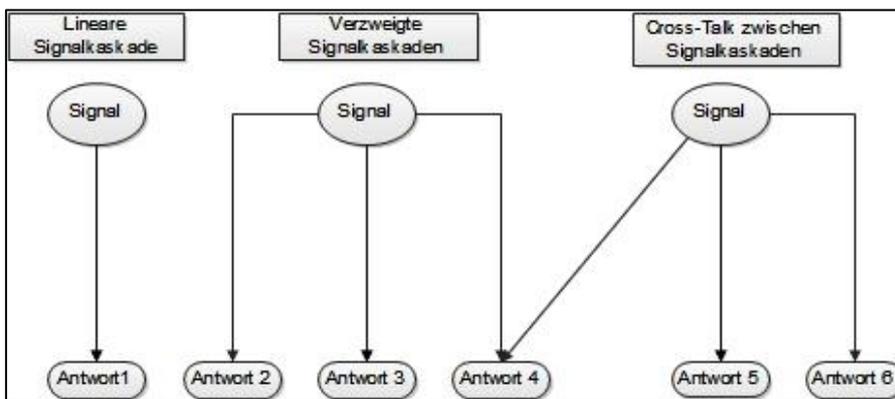


Abbildung 10: Simplifizierte Darstellung von der Linearität und Cross-Talk zwischen den Signalkaskaden. A) Pfad E-S bezeichne eine lineare Kaskade, Pfad E1-E3 stellt eine verzweigt-kettigen Kaskade dar und Pfad E4 und Pfad E5 stehen für Beispiel des Cross-talk, wobei eine Kaskade auf andere wirkt (Krauss, 2003, S. 124).

### 3.4 Proteinsynthese

Um den Zusammenhang zwischen dem Prozess der Proteinsynthese und Einfluss von Belastung auf den Prozess wurde Proteinsynthese in diesem Teil der Arbeit etwas näher erläutert. Durch Wirkung auf die Initiations-, Elongations- und Terminationsfaktoren wird Prozess der Proteinsynthese entscheidend reguliert (vgl. Kap. 3.5.3). Die umfassendste Definition der Proteinsynthese beschreibt alle erforderlichen Prozesse, um ein Gen zu transkribieren, verarbeiten und modifizieren, um ein völlig funktionelles Protein zu erzeugen (Stipanuk & Caudill, 2013, S. 259).

Proteinsynthese erfolgt in zwei Schritten: Transkription von DNA in RNA und Translation von RNA in Protein (Bowtell, 2007). Bei der Transkription wird die Information der DNA auf die RNA übertragen. Translation bezeichnet den Prozess, durch den die Information von der mRNA in Protein transkribiert wird (Wackerhage, 2006). Am Ende der Signalkaskaden stehen die transkriptionalen und translationalen Faktoren sowie andere Proteine, die z.B. Genexpression, Proliferation oder Differenzierung der Zelle regulieren (Wackerhage et al., 2011; Heinrich et al., 2007).

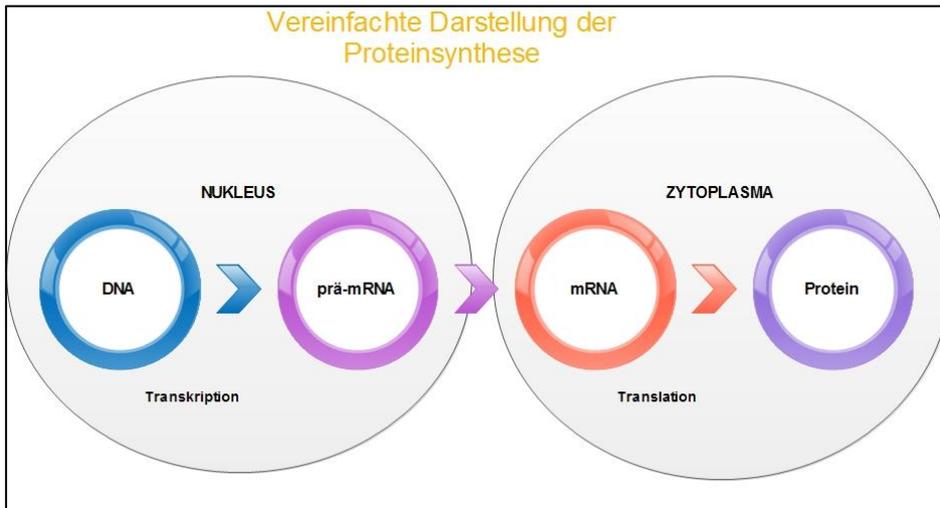


Abbildung 11: Vereinfachte Darstellung der Proteinsynthese.

Der Prozess der Proteinsynthese kann grob auf transkriptionaler (Bindung an Promotor Gen), post-transkriptionaler (z.B. Polydenylierung), translationaler (z.B. tRNA-Beladung, Effizienz der Translation) und post-translationaler (z.B. Proteininstabilität) Ebene beeinflusst werden (Tarnopolsky, 2003, S. 92). Die feine Abstimmung der Proteinsynthese wird durch Regulation von Translation Initiation (Menge an Ribosomen gebunden an mRNA), Translationseffizienz und Regulation von Syntheserate der ribosomalen Proteine (Erhöhung von Kapazität des proteinsynthetischen Apparates) kontrolliert (Wagenmakers, 2006; Hornberger et al, 2006).

### 3.4.1 DNA, RNA und genetischer Code

DNA ist eine Nukleinsäure und Träger von Gen-Information. Das Gen ist ein kleiner Teil von der DNA, das Informationen zur Herstellung von Proteinen trägt. Jedes Gen hat eine definierte Position und eine individuelle Struktur und Funktion. Die Gesamtheit der Gene einer Zelle oder eines Organismus wird als Genom bezeichnet (Passarge, 2008; Knippers, 2006).

Nur ein kleiner Teil von DNA (etwa 5%) codiert Gene und beinahe alle Gene sind Entwurfsanweisungen für Proteine (Wackerhage, 2006, S. 124).

DNA kommt als ein doppelsträngiges Molekül (Doppelhelix), das aus einer Kette von Nukleotiden besteht, vor. Nukleotiden bestehen aus Nukleotidbasen, einem Zuckermolekül (Deoxyribose) und Phosphatrest (Passarge, 2008; Silbernagl & Despopoulos, 2001).

In DNA unterscheiden sich zwei Purin- (Adenin und Guanin) und zwei Pyrimidinnukleotidbasen (Cytosin und Thymin) (Königshoff und Brandenburger, 2012; Passarge, 2008).

RNA ist einzelsträngig, enthält Ribose als Zuckermolekül und Base Uracil anstelle von Thymin in DNA (Plattner & Hentschel, 2011; Knippers, 2006, S. 10; Passarge, 2008; Schaff & Zschocke, 2013)

In Zellen bestehen unterschiedliche RNA-Arten, die unterschiedliche Funktionen im Prozess der Proteinsynthese erfüllen (Königshoff und Brandenburger, 2012; Cooper & Hausman, 2009, S. 326; Löffler, 2007, S. 164.; Schaff & Zschocke, 2013):

- Transfer-RNA (tRNA) hat die Funktion, Aminosäuren zum Proteinsyntheseapparat zu übertragen.
- Ribosomale RNA (rRNA) sind die Struktur- und Funktionselemente von Ribosomen.
- Messenger-RNA (mRNA) dienen als Matrize bei der Proteinsynthese. Sie enthalten die Kopien der Gene (Teile von DNA mit Anweisungen für die Proteinsynthese) und programmieren den Proteinsyntheseapparat.
- microRNA (miRNA) und „small interfering RNA“ (siRNA) dienen der Regulation mRNA-Stabilität und Hemmung der Translation (siRNA leitet Abbau der mRNA und miRNA verhindert die Translation),
- small nuclear RNA (snRNA) sind an unterschiedlichen Vorgängen beteiligt bzw. wichtig vor allem als Strukturelementen der Spleißosomen,
- small nucleolar RNA (snoRNA) sind an der Modifikation von RNA beteiligt.

Im genetischen Code sind biologischen Regeln definiert, nach denen, die Sequenz von Nukleotid-Basenpaaren der DNA in eine Abfolge von Aminosäuren übertragen wird, die letztlich in Proteine umgewandelt werden (Passarge, 2008; Christen & Jaussi, 2005).

### 3.4.2 Transkription

Proteinsynthese beginnt mit einem Signal von Nährstoffen, Hormonen oder mechanischen Signalen (Kontraktion), welche die Genexpression herleiten (Bowtell, 2007). Damit

Genexpression induziert werden kann, muss ein Signal zum Nucleus einer Zelle übertragen und an die DNA weitergeleitet werden (Tarnopolsky, 2003, S. 91).

Im Prozess der Transkription wird nur einer von zwei Strängen der DNA-Doppelhelix in eine einsträngige, komplementäre mRNA übersetzt (Knippers, 2006; Passarge, 2008).

Der Prozess wird durch das Enzym „RNA Polymerase II“ katalysiert (Wackerhage 2006; Knippers 2006). Um die Polymerasen zu rekrutieren, sind die Transkriptionsfaktoren notwendig, welche sich an die DNA binden und der Polymerase den Weg weisen (Buselmaier, 2009). Das Enzym RNA-Polymerase II bindet zunächst an den sogenannten Promotor eines Gens. Der basale Promotor ist eine etwa 100 Basenpaare lange DNA-Sequenz des Gens (Wackerhage, 2006) und die Bindungsstelle (Promotor) liegt vor dem Gen-Anfang (Knippers, 2006).

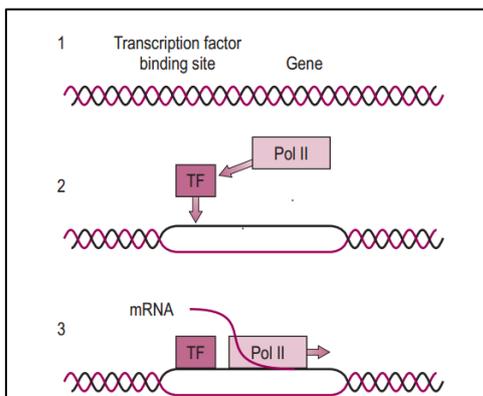


Abbildung 12: Translation von einem Gen (DNA-Sequenz) (Übernommen aus Wackerhage, 2006, S. 126). In der Abbildung sind drei Phasen von Translation zu unterscheiden: 1) Zeigt die DNA in dem Doppelhelix.2) Transkriptionsfaktoren binden zu Transkription Faktor Bindungsstelle und rekrutieren die RNA Polymerase II an den Promotor das links von dem Gen liegt. 3) Polymerase II liest die DNA von Start- zu StopKodon und transkribiert dabei die DNA-Sequenz zu mRNA. Weiteres wird die RNA „Spliced“ und vorbereitet zur Transport aus dem Nucleus.

Die RNA-Polymerase II kopiert die DNA von Start- bis zum Stopp-Kodon kopieren und synthetisiert eine prä-mRNA (Wackerhage, 2006). Die Prä-mRNA wird post-transkriptional (Knippers 2006; Buselmeier, 2009; Wackerhage, 2006) modifiziert. Nach dem die Prä-mRNA verarbeitet wird, verlässt es als fertige mRNA den Nucleus und gelangt in Zytoplasma (Hirsch-Kaufmann & Schweiger, 2009).

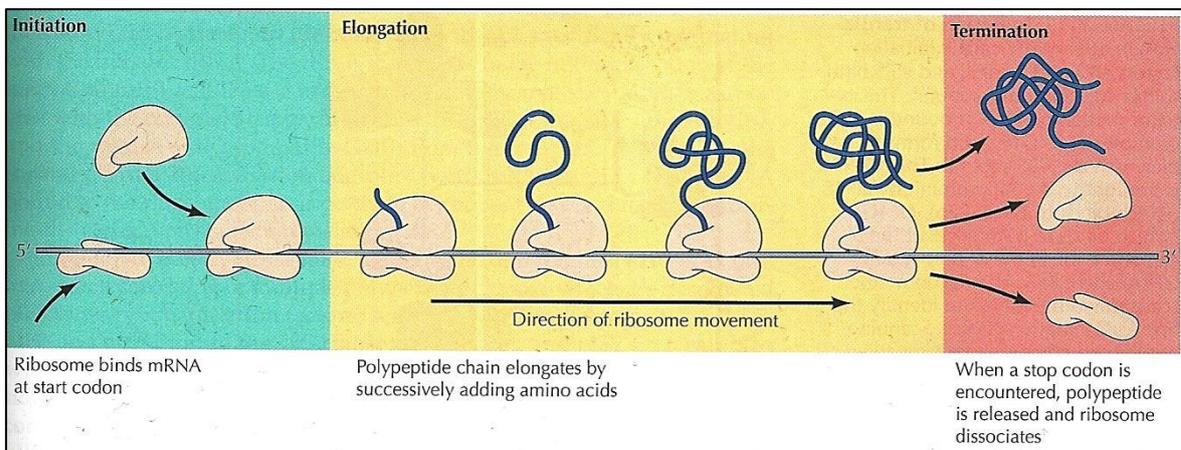
### 3.4.3 Translation

Im Prozess der Translation wird die Basensequenz der mRNA nach Regeln des genetischen Codes in eine Aminosäuresequenz übersetzt. Jeweils drei aufeinander folgende Basen bestimmen, welche Aminosäuren in die wachsende Polypeptidkette

eingebaut werden (Rassow, 2012). Im Prozess der Translation wirken Ribosome, mRNA, „transfer“-RNA (tRNA), freie Aminosäuren und zusätzliche Protein-Faktoren zusammen (Hirsch-Kauffmann & Schweiger, 2009).

Die tRNA transportieren die notwendigen freien Aminosäuren zum Ribosom, an dem die Translation stattfindet (Rassow, 2012). Sie bewegen sich entlang des mRNA-Stranges und verknüpfen nach Anweisungen oder auch Codons der mRNA die Aminosäuren in eine vorgegebene Sequenz, die Proteine darstellen (vgl. Clark, 2010, S. 204).

Es werden drei Phasen, die an Ribosomen stattfinden, unterschieden: Initiation, Elongation und Termination (Tarnopolsky, 2003; Wackerhage, 2006; Bowtell, 2007; Schaaf, 2013).



Slika 1: Übersicht von Translation: Initiation, Elongation und Terminierung der Translation (Cooper & Hausman, 2009, S. 319)

Die Initiation umfasst alle Prozesse, die zur Zusammenstellung von vollständigem Ribosom führen (Rassow, 2012).

Sie beginnt mit der Bindung von dem Initiationsfaktor eIF4F an die Cap-Struktur der mRNA. Der eIF4F besteht aus drei Proteinen: eIF4E (Cap-bindendes Protein), eIF4A (RNA-Helicase) und eIF4G (multivalentes Adaptermolekül, dass mehrere Bindungsstellen besitzt) (Rassow, 2012; Kulozik, 2000; Munk & Jahn, 2010). Durch eIF4E wird die Cap-Struktur der mRNA erkannt. Die eIF4A bindet an ein Ende der mRNA und kann Sekundärstrukturen an der mRNA auflösen. Das eIF4G bindet an das PABP (Poly(A)-bindende Protein) und Interagiert mit eIF3. eIF3 ist ein Teil des 43S-Präinitiationskomplex zusammen mit GTP, Initiator-Methionyl-tRNA, eIF2 und 40S-Untereinheit des Ribosoms (Muckenthaler & Preiss, 2008).

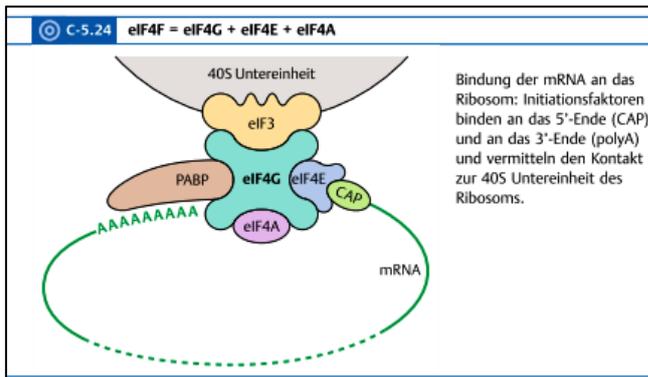


Abbildung 13: eIF4E-Komplex und Bindung der mRNA an das Ribosom (Rassow, 2012, S. 458).

Der 43S-Präinitiationskomplex bildet in Verbindung mit eIF4F ein 48S-Präinitiationskomplex (Wechselwirkung von eIF4G und eIF3) (Rassow, 2012; Kulozik, 2000; Munk & Jahn, 2010). Der 48S-Präinitiationskomplex bewegt sich dann entlang der mRNA bis zum Startcodon, der eine Basenpaarung mit Initiator-Methionyl-tRNA eingeht. Die Interaktion von der Initiator-Methionyl-tRNA mit der mRNA bewirkt die Bindung der 60S-Untereinheit des Ribosoms und somit wird das vollständige 80S-Ribosom komplettiert (Rassow, 2012).

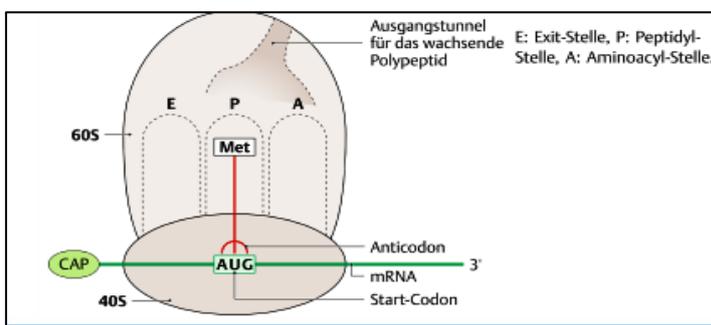


Abbildung 14: 80S Ribosom. E=Exitstelle für tRNA, P=Peptidylstelle und A= (Aminoacyl)-Stelle. An der A-Stelle werden die tRNA gebunden, an der P-Stelle dient der Peptidbildung und an der E-Stelle wird die entladene tRNA freigesetzt (Rassow, 2012, S. 460).

In der Elongationsphase werden die einzelnen Aminosäuren zu einer Peptidkette bzw. zu einem Protein zusammengeführt. Wichtige Rollen in der Elongationsphase spielen die eukaryotischen Elongationsfaktoren („eucaryotic elongation Factors“ oder eEFs) und das Enzym Peptidyl-Transferase, das die Verbindung von Aminosäuren katalysiert, die in eine Kette verbunden werden (Wagenmakers, 2006; Wackerhage, 2006; Schaff und Zschocke, 2013). Während der Translation werden beladenen tRNA an das Ribosom transportiert und an das Anticodon der mRNA gebunden. In diesem Schritt spielt eEF1 eine wichtige Rolle. Danach wird zwischen dem Initiator-Methionin und einer zweiten Aminosäure eine Peptidbindung aufgebaut (katalysiert von der 60S-Untereinheit des Ribosoms). Im

nächsten Schritt wird der Ribosom an der mRNA weiter bewegt und es wird eine freie Stelle für die nächste tRNA vorbereitet. Dieser Schritt wird durch eEF2 und GTP katalysiert (Rassow, 2012; Kulozik, 2000).

Die (Amino)-Peptidkette wird bis zum einem Stoppkodon an der mRNA verlängert (Abb. 15). Bei der Terminierung enthalten normale Zellen keine tRNA mit passenden Kodons. Die wird Polypeptidkette wird durch geeignete Stoppkodons in der mRNA abgeschlossen (Rassow, 2012).

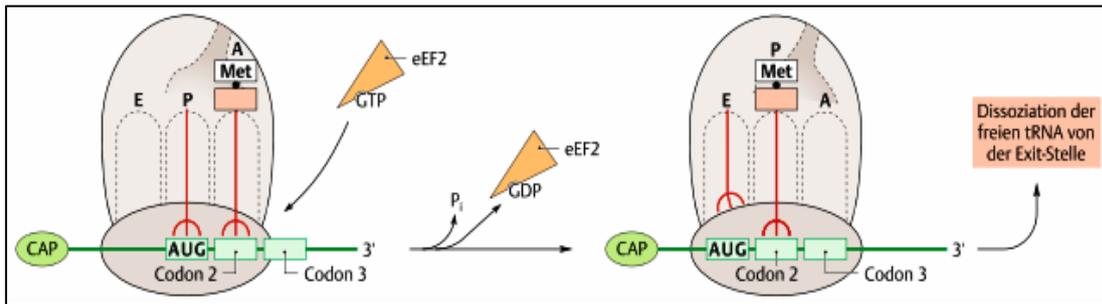


Abbildung 15: Elongation- Translokation von Ribosom am der mRNA (Rassow, 2012, S. 461)

#### 4 Methodik

In diesem Kapitel ist die methodische Vorgehensweise und Literaturrecherche detailliert beschrieben. Am Anfang sind notwendige Grundlagen zum Thema aus verschiedenen Fachbüchern erarbeitet.

Zur Recherche wurden neben Fachbücher und Fachartikeln auch Online-Ressourcen verwendet. Im Internet wurde fast ausschließlich die Datenbank „pubmed“ angewendet. Die Arbeit ist hermeneutisch geschrieben. Sie befasst sich mit der grundlegenden Frage, inwieweit die Proteinsynthese auf molekularer Ebene (Signaltransduktion im Skelettmuskel) durch Krafttraining und/oder Proteinsupplementierung beeinflusst wird.

Aufgrund der Komplexität des Themas wurde zunächst durch anerkannte Reviews und Lehrbücher ein systematischer Überblick über das Thema gewonnen. In einem weiteren Schritt wurde das Thema auf einen wesentlichen Aspekt eingegrenzt: Zentrale Rolle von mTOR im Prozess der Hypertrophie und die aktuelle Studienlage zu diesem Aspekt verarbeitet sowie eine Zusammenfassung der Ergebnisse erstellt.

Folgende Kriterien wurden zur finalen Auswahl der Studien berücksichtigt:

- Alle Studien mussten an Menschen oder Zellkulturen durchgeführt werden,
- In allen Studien haben nur gesunde erwachsene Probanden und/oder Probandinnen teilgenommen,

- In allen Studien mussten Probanden ein Krafttrainingsprogramm durchgeführt haben.

Studien an Zellkulturen wurden im Kapitel 5 einbezogen, um in Studien entdeckten Mechanismen der Einwirkung von mTOR darzustellen. Um die zentrale Frage dieser Arbeit bzw. Einfluss von Krafttraining und Proteinsupplementierung auf mTOR-Kaskade zu beantworten, wurden ausschließlich klinische Studien an menschlichen Probanden zur Auswertung herangezogen.

Die Suche über elektronische Datenbank „Pubmed“ erfolgte nach Eingabe und Verbinden von für die Arbeit wichtigen Schlüsselwörtern.

Folgende Reviews aus anerkannten Zeitschriften wurden zum Thema gesichtet:

- Spiering et al. (2008): “Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways”
- Deldicque, Theisen & Francaux (2005): “Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle”
- Schoenfeld et al. (2010): “The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training”
- Coffey & Hawley (2007): “The Molecular Bases of Training Adaptation”
- Shi et al., (2008): „Modulation of skeletal muscle fiber type by mitogen-activated protein kinase signaling”
- Bassel-Duby & Olson (2006): “Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. Annual review of biochemistry”
- Gundersen, (2011): ”Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise”
- Kraemer & Ratamess, 2005): “Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training”
- Crewther, Keogh, Cronin & Cook, (2006): “Possible Stimuli for Strength and Power Adaptation”
- Meijer & Dubbelhuis, (2004): ”Amino acid signalling and the integration of metabolism”
- Wulschleger, Loewith & Hall (2006). „TOR signaling in Growth and Metabolism”

Folgende Suchbegriffe in der Datenbank "Pubmed" kamen zum Einsatz: „protein, protein synthesis, molecular pathways, resistance exercise, amino acid signaling (signalling), amino acid signaling pathways, hypertrophy, anabolic signaling, amino acid supplement, weight training, strength training, “upstream” und “downstream” von mtor, translation initiation, protein synthesis regulation.

#### 4.1 Zusammenfassung Reviews: Signalkaskaden, Krafttraining und Ernährung

Durch Training und Ernährung aktivierte Muskelhypertrophie ist von diversen Signalkaskaden abhängig (Spiering et al., 2008). Mehrere Signalkaskaden wurden in der Literatur beschrieben, welche die Anpassungen an das Training und Ernährung regulieren. Nach dem die Bedeutung der erhöhten Proteinsynthese in Zusammenhang mit Krafttraining und Ernährung gebracht wurde, sollte ein Augenmerk auf Protein aufbauende Signalkaskaden gelenkt werden.

In der Abb. 16 werden Kaskaden dargestellt, welche die Anpassungen infolge vom Training und Ernährung regulieren.

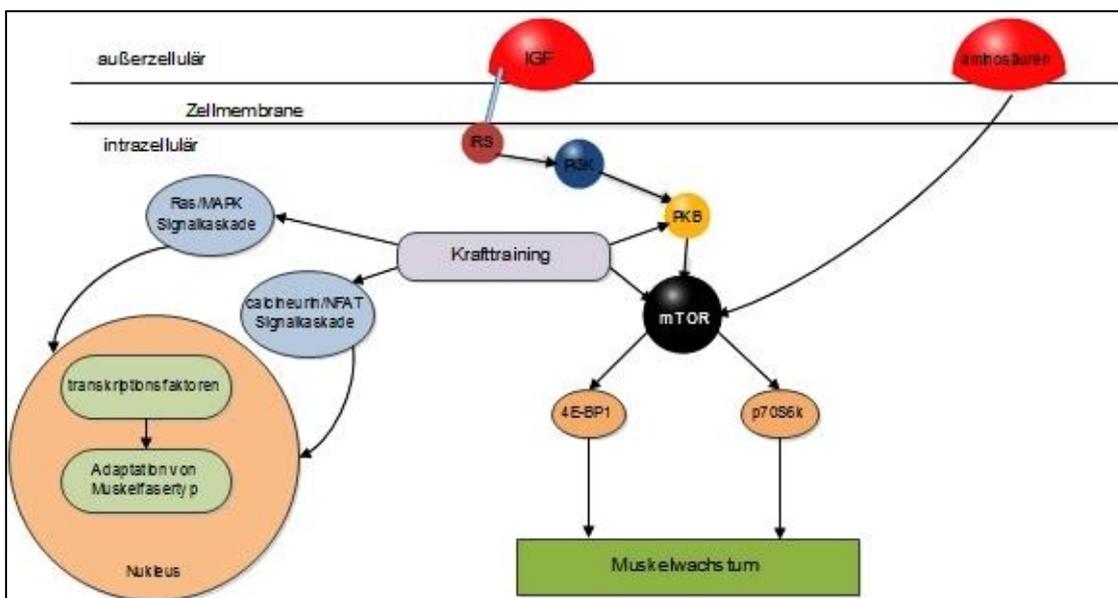


Abbildung 16: Aminosäuren- und trainingsinduziertes Signal. Aminosäuren aktivieren mTOR und stimulieren dadurch Muskelwachstum. Training aktiviert mTOR durch seine „Upstream“ Effektoren wie PKB und unterstützt die Muskelhypertrophie. Durch Training werden auch calcineurin/NFAT sowie Ras/MAPK Kaskaden aktiviert. IGF-(Insulin Growth Faktor), GSK3 (Glycogen synthase kinase 3), eIF2B (eukaryotic initiation factor 2B) (modifiziert nach Deldicque et al., 2005)

Mechanische Deformation des Muskels (z.B. Kontraktion oder Dehnung) Muskelwachstum aktiviert mehrere Signalkaskaden. Gut charakterisierte Kaskaden sind Protein Kinase B (PKB oder Akt)/mTOR-Signalkaskade, MAPK-abhängige Signalkaskaden, Calcium ( $Ca^{+}$ ) /Calcineurin-abhängige Kaskaden, IGF-1/Insulin

abhängige Kaskaden und Aminosäuren abhängige Kaskade (Spiering et al., 2008; Schoenfeld, 2010; Coffey & Hawley, 2007). Neben Muskelwachstum beeinflussen MAPK-abhängige und Calcium ( $\text{Ca}^+$ )-abhängige (wie z.B. Calcineurin/NFAT-Kaskade) Signalkaskade auch die Muskelfaseradaptation (Deldicque et al., 2005; Shi et al., 2008; Bassel-Duby & Olson, 2006; Gundersen, 2011). Hormoneinfluss wird in der Abb. 16 durch die IGF/Insulin-mTOR-Kaskade dargestellt. Durch mechanische Arbeit (z.B. Krafttraining) werden bestimmte hormonelle Änderungen im Körper angeregt. Die akuten physiologischen Änderungen und chronischen Anpassungen spielen eine wichtige Rolle im Prozess der Muskelhypertrophie. Erhöhte Hormonkonzentration erhöht die Wahrscheinlichkeit für Interaktion der Hormone mit Membranrezeptoren und untertützt somit das Muskelwachstum. Abhängig von dem Krafttrainingsprotokoll und der Ernährung werden die Konzentrationen von Insulin und Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (engl. Insulin-like Growth Faktors, IGF), Testosteron und Wachstumsfaktor (engl. Growth Hormone) beeinflusst (Spiering et al., 2008; Schoenfeld, 2010; Kraemer & Ratamess, 2005; Crewther, Keogh, Cronin & Cook, 2006). Die Ernährung – vor allem die Aminosäuren - übt auch wesentlichen Einfluss auf das Muskelwachstum aus (Meijer & Dubbelhuis, 2004). Die Aminosäuren beeinflussen und regulieren die Proteinsynthese und den Proteinabbau sowohl über mTOR-abhängigen als auch über mTOR-unabhängigen Signalkaskaden (Wullschleger et al., 2006).

Auch wenn noch viele Fragen in diesem Bereich offen stehen, können die Signalkaskaden in als mTOR-abhängige und mTOR-unabhängige Signalkaskaden eingeteilt werden. Die mTOR-Kinase wird durch Training, Ernährung und hormonelle Änderungen beeinflusst (Deldicque et al., 2005). Aufgrund ihrer Komplexität wird im Rahmen dieser Arbeit die zentrale Rolle von mTOR dargestellt.

## 5 Zentrale Rolle von mTOR in Muskelhypertrophie

Es wurde festgestellt, dass mTOR einer der Schlüsselregulatoren von Muskelwachstum ist, dadurch, dass er Signale von Wachstumsfaktoren, Nährstoffen und Energiestatus der Zelle integriert (Sandri, 2008; Hoppeler et al., 2011; Wagenmakers 2006). Die mTOR-Kinase beeinflusst die Proteinsynthese durch komplexes Zusammenspiel mit Effektoren (siehe Kap. 5.2), welche den proteinsynthetischen Apparat regeln (Breen & Phillips, 2012; Hay & Sonenberg, 2006). mTOR besteht aus zwei Komplexen: mTOR Komplex 1 (mTORC1)

und mTOR Komplex 2 (mTORC2) (Laplante & Sabatini, 2009; Phillips, Baar & Lewis, 2011).

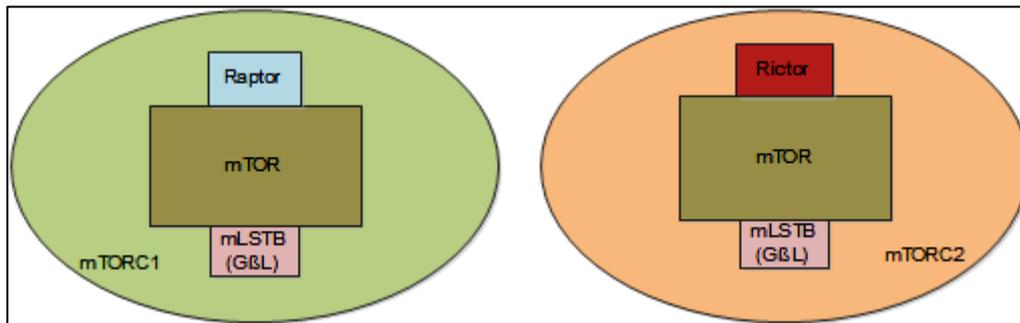


Abbildung 17: Komponenten von mTORC1 und mTORC2 (modifiziert nach Frost & Lang, 2011, S. 84)

Das mTORC1 ist ein rapamycin-sensitiver Komplex bestehend aus: mTOR („mammalian Target of Rapamycin“), Raptor („regulatory associated Protein of mTOR“) und mLST8 („mammalian lethal with SEC13 protein 8“ auch als „G-Protein Beta-like Protein“ bezeichnet, GβL). Das mTORC2-Komplex besteht aus: mTOR, Rictor (rapamycin-insensitiv companion of mTOR), mLST8 (Frost & Lang, 2011; Dobashi, Watanabe, Miwa, Suzuki & Koyama, 2011). Die mTOR-Komplexe unterscheiden sich durch regulatorische Proteine Raptor und Rictor, wodurch die spezifische Wirkung von mTORC1 und mTORC2 erzeugt wird (Kimball, 2014). mTORC1 spielt eine wichtige Rolle im Prozess der Translation-Initiation und Translation-Elongation und stellt somit einen wichtigen Regulator der Proteinsynthese, Zellwachstums, Lipidsynthese, Autophagie und Mitochondriensynthese und -Aktivität dar. mTORC1 fördert auch die Ribosomen-Biogenese, welche zusätzlich die translationale Kapazität der Zelle erhöht (Laplante & Sabatini, 2009; Foster & Fingar, 2010; Kimball, 2014). mTORC2 kontrolliert Zellüberleben, -Metabolismus, -Proliferation und die strukturelle Organisation des Zytoskellets (Caron et al., 2011; Jacinto et al., 2004; Coffey & Hawley, 2007).

### 5.1 „Upstream“ Regulation von mTOR

In der Abb. 18 wurden unterschiedliche Kaskaden, die mTOR beeinflussen, dargestellt. Für lange Zeit galt die IGF-1/PI3K/Akt-Kaskade als Hauptregulator von mTOR. In den letzten Jahren aber wurden durch Forschungen auch andere Kaskaden erkannt, die Aktivität von mTOR regulieren (Yamada, Verlengia & Bueno Junior, 2012).

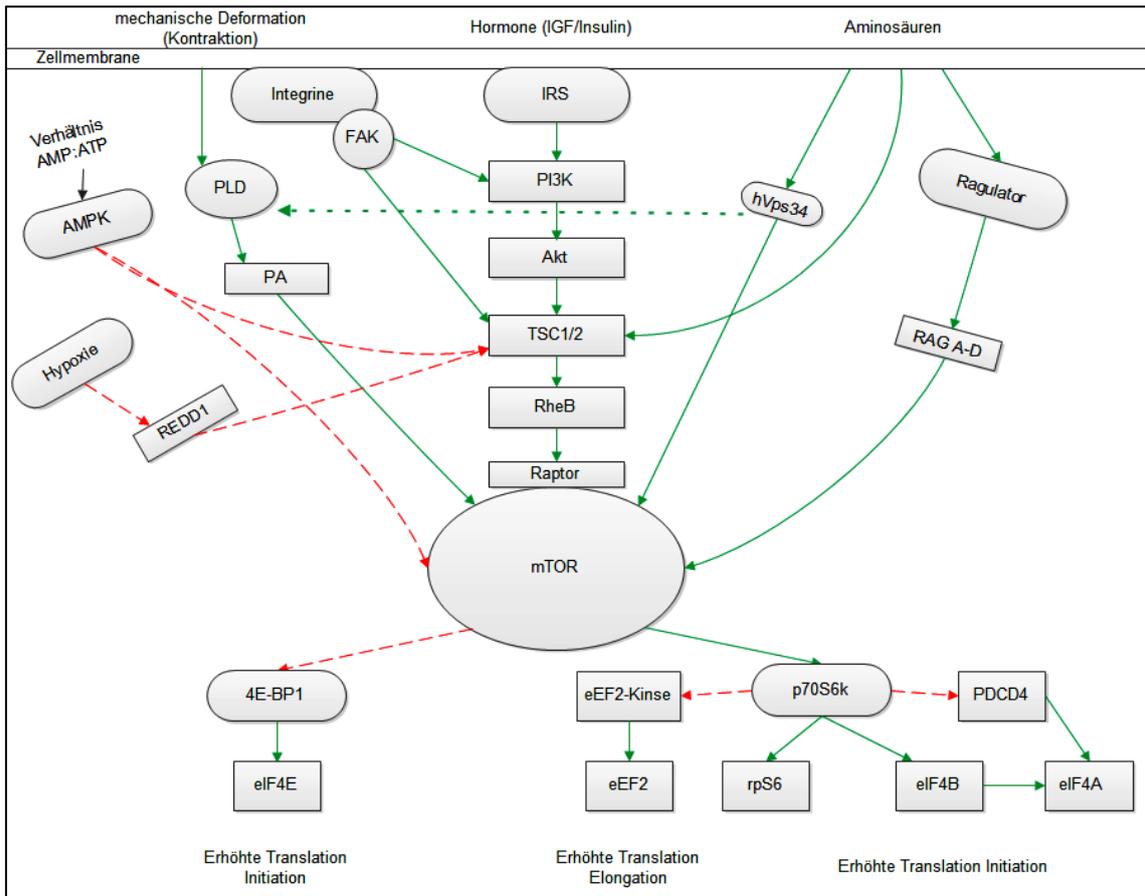


Abbildung 18: Grüne Linien stellen stimulierenden Effekt auf mTOR dar. Rote gestrichelte Linien stellen hemmenden Effekt auf mTOR dar (modifiziert nach Favier, Benoit & Freyssenet, 2008; Kumar et al, 2009; Yoon et al., 2009; Atherton & Smith 2012; Panzhinskiy, Culver, Ren, Bagchi & Nair 2013; Kimball 2014).

Neben den gut ausgeforschten hormonellen Einfluss von Insulin und IGF-1 kann mTORC1-Kaskade durch eine Vielzahl anderer Stimuli sowohl hemmend als auch stimulierend reguliert werden. Mechanische Deformationen des Muskels, Integrine und Aminosäuren werden als stimulierende Mechanismen auf die mTOR-Aktivität anerkannt. Im Gegensatz wirken AMP-aktivierte Protein Kinase (AMPK) bei niedrigem Energieniveau (z.B. bei Belastung) und REDD1 (Regulated in Development and DNA damage responses) unter Hypoxie hemmend auf mTORC1 (Panzhinskiy et al, 2013, S. 219).

### 5.1.1 Hormonelle Einflüsse von IGF-1/Insulin auf mTOR

Durch Einflüsse von IGF-1 und Insulin wird die PI3K-Akt-mTOR-Kaskade aktiviert. Akt (auch als Protein Kinase B bezeichnet) ist ein Teil der Signalkaskaden, welche einerseits die Wirkungen von Insulin auf Glukosestoffwechsel ausüben und andererseits den Zellwachstum und das Überleben der Zellen beeinflussen (Wackerhage, 2006; Liebermann, Marks & Smith, 2007).

„...Akt has numerous targets including those including those involved in protein synthesis (mTOR), tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) and glycogen synthase kinase 3 (GSK 3), protein degradation (Forkhead Box O1; FOXO1), glucose transport (Akt substrate of 160 kDa; AS 160)...” (Maughan & Gleeson, 2010, S. 250).

Es sind mehrere Isoformen von Akt und davon sind Akt1 und Akt2 in hauptsächlich in Skelettmuskel exprimiert. Es wurde auch erkannt dass die Akt-Isoformen unterschiedliche Funktionen haben. Akt 1 wird mit Signalprozessen der Hypertrophie während Akt2 mit Signalprozessen im Glukosemetabolismus verbunden (Coffey & Hawley, 2007).

Bei Bindung von IGF-1 an IGF-1 Rezeptor, Insulin Rezeptor oder IGF-2 Rezeptor sowie bei Bindung von Insulin an das IRS (Insulin Receptor Substrate) wird die PI3K aktiviert (Wackerhage, 2006). PI3K stimuliert die Produktion von Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate [PtdIns(3,4,5)P3 oder PIP3] und PIP3 aktiviert Akt. Akt phosphoryliert und inhibiert Tuberous Sclerosis Komplex-1 und -2 (TSC1/2) (Löffler, 2007; Panzhinskiy et al., 2013). TSC1/2 reguliert die Aktivierung von Rheb (Ras Homolog enriched in Brain). Unphosphoryliertes TSC inaktiviert Rheb (Abb. 19). Bei phosphorylierung von TSC2, wird Rheb aktiv und dessen aktive Form an mTORC1 bindet und die mTORC1-Aktivität stimuliert (Laplane & Sabatini, 2009; Lee, Inoki & Guan, 2006). TSC2 stellt somit über Rheb eine Verbindung zwischen mTORC1 und Akt her. Es ist ein negativer Regulator des mTOR-Komplex und folglich der Proteinsynthese (Laplane & Sabatini, 2009).

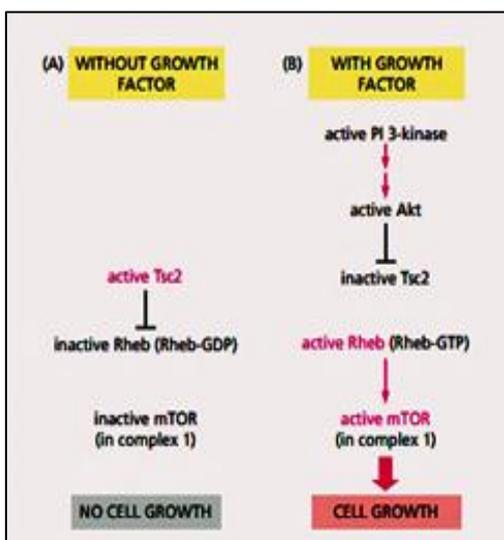


Abbildung 19: A) ohne den Wachstumsfaktoren hemmt TSC2 (Rheb GTP) Rheb und mTORC1. B) Die Wachstumsfaktoren aktivieren den Akt. Akt hemmt TSC2 und fördert damit die Aktivierung von Rheb. Rheb aktiviert mTORC1 und somit den Zellwachstum (Alberts et al., 2008, S. 935).

## 5.1.2 Mechanische Deformation und mTOR Aktivierung

### a) Aktivierung via Phospholipase D (PLD)-Phosphatidic Acid (Phosphatidsäure)

Die Aktivierung von mTOR erfolgt auch unabhängig von PI3K-Akt-Kaskade (O'Neil, Duffy, Frey & Hornberger, 2009).

Die Phospholipase D (PLD) und die Phosphatidsäure (PA) wurden als wichtige Regulatoren der mTOR-Kaskade erkannt (Hornberger et al., 2006; Foster, 2007; Sun et al., 2008; Jaafar et al., 2013). Die Phospholipasen gehören unter Phospholipide und sie sind Hauptbestandteile der physiologischen Membran (Koolman und Röhm, 2003). Die PA ist ein Stoffwechselprodukt von der Phospholipase D (Foster 2007).

Studien von Hornberger, Chu, Mak, Hsiung, Huang & Chien (2006), You et al. (2012), Jaafar et al. (2013) und Joy et al. (2014) zeigen, dass die Phosphatidsäure mTORC1-Aktivität erhöht. In der Studie von Hornberger et al. (2006) wurde gezeigt, dass die PLD-abhängige Zunahme der Phosphatidsäure einen wesentlichen Mechanismus darstellt, durch den mechanische Stimuli mTORC1 beeinflussen. Allerdings hat eine andere die Studie von You et al. (2014) dargestellt, dass nicht nur die PDL sondern diacylglycerol kinase  $\zeta$  (DGK $\zeta$ ) eine wichtige Rolle für die Erhöhung von PA-Konzentration und PA-mTOR-Signalkaskade spielt. Die genauen Mechanismen in PLD-PA-mTOR-Signalkaskade sind allerdings größtenteils unerforscht.

### b) Integrin/FAK und mTOR

Eine weitere Hypothese ist, dass die mechanischen Signale die mTOR-Kinase durch „*focal adhesion complexes*“ (deut. Fokale Adhäsion, FAC) anregen. Durch fokale Adhäsion werden Zellen mit der extrazellulären Matrix verbunden (Silverthorn, 2009). FAC verbinden zytoskelettale Proteine mit extrazellulärer Matrix und übermitteln somit die mechanischen Signale zur Membran (Miyagoe-Suzuki & Takeda, 2011). In Skelettmuskel exprimieren FAC die  $\beta$ 1-Integrine, welche von Focal Adhesive Kinase (FAK) gebunden werden (Panzhinskiy et al., 2013). In Studien in vitro von Xia, Nho, Kahm, Kleidon & Henke C. (2004) und Gan, Yoo & Guan (2006) wurde gezeigt, dass FAK auf mTOR über PI3K/Akt-Kaskade und durch TSC2 wirken kann. Durieux et al. (2009) konnten zeigen, dass FAK den Effekt von muskulärer Belastung auf die Expression von Translationsfaktoren fördert. Allerdings sind mehr Studien notwendig, um die genaue Rolle von FAK in mTOR-Kaskade zu bestimmen (Panzhinskiy et al., 2013).

### 5.1.3 Ernährung und Aminosäuren

Neben den mechanischen Reizen (Kontraktion und Dehnung) der Skelettmuskulatur, stellt die Ernährung einen weiteren wesentlichen Faktor der Zellanpassung dar. Aminosäuren beeinflussen durch mehrere mTOR-abhängige und unabhängige Signalmechanismen die Proteinsynthese und Proteinabbau (Wullschleger et al., 2006; Laplante & Sabatini, 2009).

#### a) TSC1/2-Rheb

Es wurde vorgeschlagen (Gao et al., 2002; Matsakas & Pavel, 2009), dass Aminosäuren die Aktivität von mTORC1 durch Hemmung von TSC1/2 und Aktivierung von Rheb regulieren. Andererseits konnten es die Studien von Nobukuni et al. (2005) und Smith et al. (2005) nicht bestätigen. In diesen Studien wurde gezeigt, dass Aminosäuren mTOR unabhängig von TSC1/2 beeinflussen. Folglich ist die Rolle von TSC/Rheb in der aminosäureabhängigen Aktivierung von mTOR noch zu klären.

#### b) hVps34

Einen anderen möglichen Mechanismus stellt die Class III PI3K, hVps34 („human vacuolar protein sorting 34“) (Wullschleger et al., 2006; Byfield, Murray & Backer, 2005; Nobukuni et al., 2005) dar. Byfield et al. (2005) beschreiben hVPS34 als einen wichtigen Teil des Aminosäureregulationsmechanismus von mTOR. Die Studie von Nobukuni et al. (2005) bestätigt, dass Insulin und Aminosäuren unterschiedliche Signalkaskaden auslösen und die aminosäurenbedingte mTOR-Aktivierung durch PI3K-class III reguliert wird. Gulati und Mitarbeiter (2008) untersuchten in ihrer Studie den Mechanismus von hVps34 in aminosäurenabhängiger Aktivierung von mTOR. Die Studie zeigte, dass Aminosäuren eine Steigerung in intrazellulärer  $Ca^{2+}$  Konzentration verursachen und dies zu erhöhten Bindung von Calmodulin an hVps34 führt und zu Aktivierung von Vps34. hVps34 generiert folglich PI3P („phosphatidyinositol 3 phosphate“), dass über einen unbekanntem Mechanismus mTORC1-Aktivität stimuliert.

#### c) PLD

In neueren Studien wurde auch PLD in Zusammenhang mit Aktivierung von mTORC1 durch Aminosäuren in Verbindung gebracht. In *in vitro* Studien von Xu et al. (2011), Yoon, Du, Backer, Frohman & Chen (2011) und Yoon & Chen, (2013) haben gezeigt, dass die PLD wichtig für die Aktivierung von mTORC1 über die hVps34-PLD1-Siganalkaskade. Außerdem konnte in den Studien festgestellt werden, dass die hVps34-PLD1-Siganalkaskade parallel zu Rag-Siganlkaskade wirkt.

#### d) Rag GTPasen

Weiteren möglichen Mechanismus stellen die Rag GTP-asen dar. Nach Laplante & Sabatini (2009) und Kimball (2014) regulieren die Aminosäuren über Rag GTPasen die Aktivität von mTORC1. Die aktiven Komplexe RagA/B-GTP und RagC/D-GDP binden direkt an Raptor des mTORC1 und regulieren somit seine Aktivität. Ist RagA/B an GDP und RagC/D an GDP gebunden kann mTOR-Aktivität nicht aktiviert werden (Jewell, Russell & Guan, 2013; Kimball, 2014).

#### 5.1.4 Energielevel und Hypoxie: AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK)

Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) dient als regulatorische Schnittstelle für Signale, die den zellulären Energiestoffwechsel aktivieren. AMPK ist ein Energie-Sensor-Protein in der Skelettmuskulatur und beeinflusst eine Vielzahl an Stoffwechselwegen inklusive Fettsäureoxidation, Fettsäuresynthese, Glykolyse und Glukoneogenese (MacDonald, 2004).

Ein wichtiger Effekt von AMPK hinsichtlich der Proteinsynthese ist die Hemmung von mTOR (Deshmukh et al., 2008; Fujita et al., 2007; Maughan & Gleeson, 2010; Liu & Quian, 2014). AMPK hemmt die mTOR-Aktivität einerseits durch die Phosphorylierung von TSC1/2 und andererseits durch direkte Phosphorylierung von mTOR (Matsakas & Patel, 2009; Liu & Quian, 2014). Allerdings ist die Hemmung von mTOR infolge AMPK durch Krafttraining nur kurzzeitig (Matsakas & Patel, 2009).

Einer der größten Stimuli für AMPK ist die Muskelarbeit bzw. Muskelkontraktion. Die AMPK wird durch die Erhöhung der Konzentration von AMP (Adenosinmonophosphat) im Vergleich zu ATP (Adenosintriphosphat) infolge der entweder limitierten ATP Produktion durch metabolischen Stress (z. B. Hypoxia) oder erhöhten Energiebedarf (z.B. Muskelkontraktion) aktiviert (Richter & Rudermann, 2009; MacDonald, 2004; Hardie, 2007).

*“...When AMP is high and ATP is low, AMP activates AMPK by dislodging ATP from the subunit of AMPK and making it more sensitive to phosphorylation by AMPK kinases...” (Maughan & Gleeson, 2010, S. 249).*

Unterschieden werden drei Untereinheiten von AMPK:  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  Untereinheit (MacDonald, 2004; Deshmukh et al., 2008; Richter & Rudermann, 2009) und bei allen drei Untereinheiten werden weitere Isoformen unterschieden (MacDonald, 2004). In Skelettmuskulatur, Herz und Leber überwiegt die AMPK $\alpha$ 2-Isoform (Li, Verdijk, Sakamoto, Ely, van Loon & Musi, 2012).

Hypoxie hemmt die mTOR-abhängige Phosphorylierung von mTOR und dieser Effekt wird durch REDD1 und TSC-Komplex gesteuert (Katiyar et al., 2009).

## 5.2 „Downstream“ Wirkung von mTORC1 auf Proteinsynthese

mTOR beeinflusst Proteinsynthese durch Phosphorylierung von p70S6k („p70 ribosomal S6 kinase“), 4E-BP1 („eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1“) und eEF2 (eukaryotic elongation factor 2) und reguliert somit Initiation und Elongation im Prozess der Translation (vgl. Kap. 3.5.3) (Wackerhage, 2006; Blomstrand et al., 2006; Kaul, Pattan & Rafeequi, 2011; Breen & Phillips, 2012; Panzhinskiy et al., 2013).

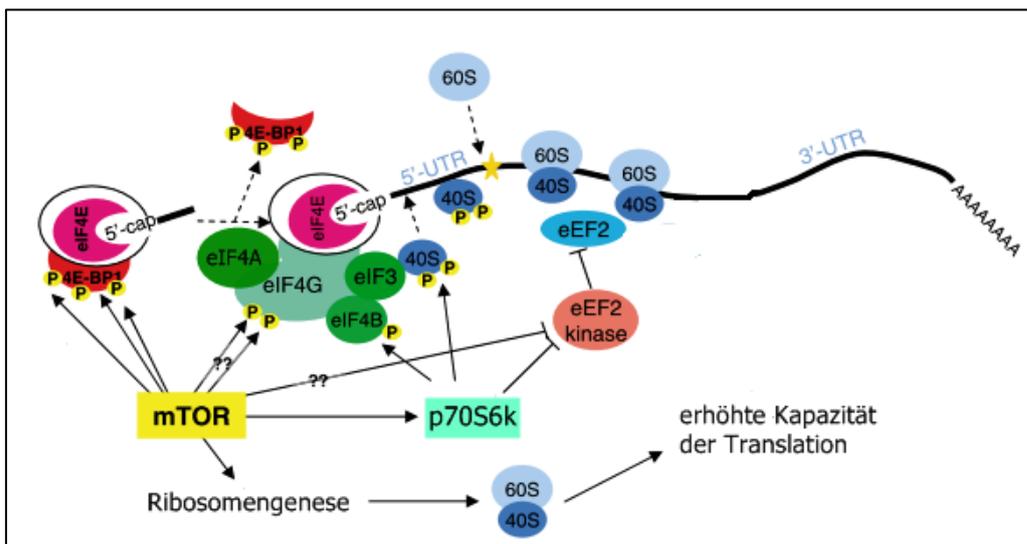


Abbildung 20: Schematischer Überblick über die Zusammenhänge zwischen downstream Faktoren der mTOR-Signalkaskade und Translation. Schwarze Linie stellt mRNA dar. Pfeile weisen auf die Signalverbindung und Phosphorylierung von einzelnen Molekülen hin. Geschürtelte Linien stellen eine Trennung oder eine Bindung der einzelnen Moleküle (modifiziert nach Averous & Proud, 2006).

### 5.2.1 p70S6k, rpS6 und eEF2

p70S6k1 (70-kDa ribosomal protein S6 kinase 1) und p85S6k1 sind Isoformen von ribosomal Protein S6 Kinase 1 (S6K1), die als ein wichtiger Regulator von Zellengröße erkannt wurde (Ruvinsky & Meyuhas, 2006).

Die Phosphorylierung von p70S6k1 führt zur weiteren Phosphorylierung von „ribosomal Protein S6“ (rpS6), welcher in der kleinen ribosomalen Untereinheit 40S präsent ist (De Bandt, 2003; Wagemakers, 2006; Hue & Bertrand, 2004). Eine weitere wichtige Rolle von p70S6k1 ist die Phosphorylierung von „programmed cell death 4“ (PDCD4). PDCD4 bindet an eIF4A und ist ein negativer Regulator von eIF4A. Die Bindung von PDCD4 hemmt die Interaktion von eIF4A mit eIF4G und hemmt somit die Translation Initiation

(Suzuki et al., 2008; Kimball, 2014). Durch Phosphorylierung von PDCD4 wird die Bindung an eIF4A gelöst und die Interaktion mit eIF4G begünstigt. Außerdem phosphoryliert p70S6k1 auch eIF2B und fördert somit die Aktivität von eIF4A (Ma & Blenis, 2009; Dennis, Jefferson & Kimball, 2012).

Weiter wird die Translation auf Ebene der Elongation beeinflusst. Die Elongationsfaktoren (eEFs) regulieren die Elongation im Prozess der Translation. Durch p70S6k1 wird die Aktivität von Elongationsfaktor eEF2 steuert. eEF2 ist für die GTP-abhängige Translokation bzw. Fortbewegung des Ribosoms an der mRNA während Translation zuständig und seine Aktivität wird durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert (Bandt, 2003; Munk & Jahn, 2010; Rassow, 2012). Für die Regulation von Phosphorylierungsstatus von eEF2 ist eEF2-Kinase zuständig (Munk & Jahn, 2010, S. 208; Pigott et al., 2012; Kaul, Pattan & Rafeequi, 2011). Durch gesteigerte Signalisierung von p70S6k wird die eEF2-Kinase phosphoryliert und folglich die Aktivität von eEF2-Kinase gehemmt. Dadurch wird die eEF2 dephosphoryliert und aktiviert und somit die Elongation gefördert, was in erhöhter Translationsgeschwindigkeit resultiert (Wang & Proteun, 2006; Matsakas & Patel, 2009; Liu & Quian, 2014).

Die eEF2-Kinase wird von AMPK stimulierend beeinflusst. Wenn die Aktivität von der eEF2-Kinase gesteigert wird, phosphoryliert es eEF2. Durch Phosphorylierung von eEF2 wird die Aktivität gehemmt und Translationsgeschwindigkeit herabgesetzt (Munk & Jahn, 2010; Hizli et al., 2013; Liu & Quian, 2014).

### 5.2.2 4E-BP1

mTOR erhöht durch Hemmung von 4E-BP1 die Translationsfähigkeit der Zelle. 4E-BP1 in nicht aktiven Zustand wirkt hemmend auf die Translation (Wackerhage, 2006; Watson, 2011). Im nicht phosphoryliertem Zustand ist 4E-BP1 an „eukaryotic translation initiation factor 4E“ (eIF4E) gebunden, der mit der Helikase (eIF4A) und einem Strukturprotein (eIF4G) den eIF4F-Komplex bildet. Durch die Phosphorylierung von 4E-BP1 von mTOR wird die Bindung zum eIF4E inhibiert (Kulozik, 2000; Wackerhage, 2006; Ma & Blenis, 2009; Liu & Quian, 2014; Kimball, 2014). Dadurch wird eIF4E freigesetzt und eIF4F-Komplex kann gebildet werden (Kulozik, 2000; Wackerhage, 2006; Ma & Blenis, 2009; Liu & Quian, 2014; Kimball, 2014).

Der eIF4F-Komplex spielt eine wichtige Rolle in Zusammenstellung von Präinitiationskomplex (besteht aus eIF2, eIF3 und 40S ribosomalen Einheit und Methionyl-tRNA) in der Initiationsphase der Translation (Kimball, 2014; Kulozik, 2000).

## 6 Zusammenfassung der aktuellen Studienlage

Studien wurden anhand der beschriebenen Kriterien ausgewählt. Die Ergebnisse der Studien wurden zusammenfassend dargestellt. Die Studien werden grob eingeteilt nach Kriterien: Krafttraining, Krafttraining mit Supplementation und Supplementation.

### 6.1 Studien, die Einfluss von Krafttraining auf mTOR-Kaskade untersuchten

In diesem Abschnitt werden die Studien, welche den Einfluss von Krafttraining auf die mTOR-Signalkaskade untersuchen dargestellt.

#### 6.1.1 Drummond et al. 2009: "Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis"

In der durchgeführten Studie wurden die Auswirkungen von einem mTORC1-Inhibitor (Rapamycin) auf die Rolle von mTORC1 in Regulation von Muskelproteinsynthese (MPS) untersucht. In Rahmen der Studie wurden 15 männliche Probanden untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 7 Probanden in der Rapamycin-Gruppe und 8 Probanden in der Kontrollgruppe zugewiesen. Zur Zeit der Studie waren Probanden sportlich nicht aktiv.

Tabelle 3: Probanden Charakteristika

Probanden	Alter (Jahren)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Fettfreie Masse (kg)	Körperfettanteil (%)
Rapamycin G.	28 ± 2	178 ± 3	78 ± 5	60 ± 4	21 ± 2
Kontrollg.	29 ± 2	176 ± 2	74 ± 5	57 ± 2	18 ± 3

Quelle: Drummond et al., 2009

Alle Probanden durften kein Training 24h vor dem Studienbeginn durchführen. Am Tag vor der Studie bekamen die Probanden eine Mahlzeit um 18:00 Uhr und eine weitere kleine Mahlzeit um 22:00 Uhr erhalten. Zusätzlich durften die Probanden nur Wasser trinken. Das in der Studie absolvierte Krafttraining bestand aus Beinpressen am Gerät. Insgesamt führten die Probanden 11 Serien mit je 10 Wiederholungen bei 70% des 1-WM aus. Die interserielle Pause betrug 3 min. Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen. Die erste Muskelbiopsie wurde 150 min nach Beginn der Tracer-Infusion entnommen. Nach der zweiten Muskelbiopsie starteten die Probanden in der Kontrollgruppe das Training. Die Rapamycin-Gruppe konsumierte 12mg Rapamycin und startete das Training 2 h später. Die dritte und vierte Muskelbiopsie wurden 1h und 2h

post-Training entnommen. In der Analyse wurde die Phosphorylierung von mTOR, 4E-BP1, eEF2 sowie S6K1.

Im Vergleich zum Basalwert wurde die Phosphorylierung von mTOR 1h nach der Belastung in der Kontrollgruppe und nur 2h post-Belastung in der Rapamycin-Gruppe signifikant höher. Die verzögerte Phosphorylierung nach Rapamycinsupplementierung deutet darauf hin, dass mTOR zum Teil vom Rapamycin gehemmt wird. Die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>234/235</sup> und an Ser<sup>240/244</sup> zeigte in der Kontrollgruppe eine signifikante Steigerung 1h nach der Belastung und in der Rapamycin-Gruppe nach 2h von Belastung. Dies entspricht einer verspäteten Phosphorylierung von mTOR und S6K1 durch Rapamycin. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war signifikant reduziert im Vergleich zu den Basalwerten 1h nach der Belastung nur in der Kontrollgruppe. Weiterer „downstream“ mTOR Faktor eEF2 wurde signifikant dephosphoryliert 2h post-Belastung nur in der Kontrollgruppe. Bei beiden Faktoren zeigte die Rapamycin Gruppe keine signifikante Veränderung. Dies zeigt dass durch mTOR Rapamycin eEF2 gehemmt wird und die Synthese somit negativ beeinflusst. Weiteres wurden auch AMPK und Akt untersucht. Akt zeigte eine signifikante Steigerung der Phosphorylierung sowohl 1h post-Belastung als auch 2h post-Belastung im Vergleich zu den Basalwerten in beiden Gruppen (Kontrollgruppe: 1h Post-Training:  $2.2 \pm 0.3$ -fach; 2h Post-Training:  $1.7 \pm 0.2$ -fach; Rapamycin-Gruppe: 1h Post-Training:  $1.9 \pm 0.2$ -fach; 2h Post-Training:  $1.5 \pm 0.2$ -fach). Die Phosphorylierung von AMPK $\alpha$ -Kinase wurde signifikant gesteigert für beide Gruppen bei den Messungen 1h und 2h nach der Belastung (Daten wurden in der Studie nicht präsentiert).

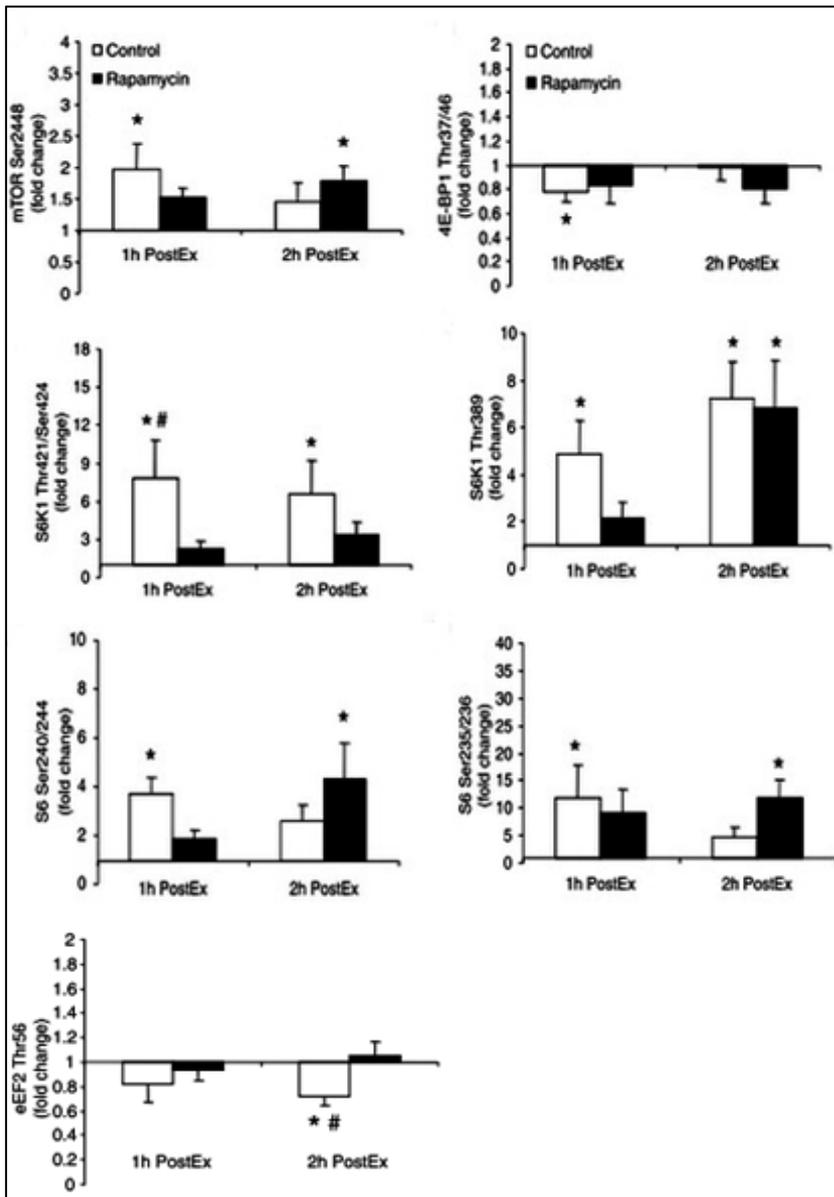


Abbildung 21: Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup>, S6K1 an Thr<sup>389</sup> und an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup>, vonrp S<sup>6234/235</sup> und rpS6<sup>240/244</sup> 1h und 2h post-Belastung. \*Signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P < 0,05) (Drummond, 2009).

Die MPS war in der Kontrollgruppe signifikant höher im Vergleich sowohl zu Ausgangswert als auch zur Rapamycin-Gruppe. Dies zeigt, dass die MPS durch die Hemmung von mTOR verringert ist.

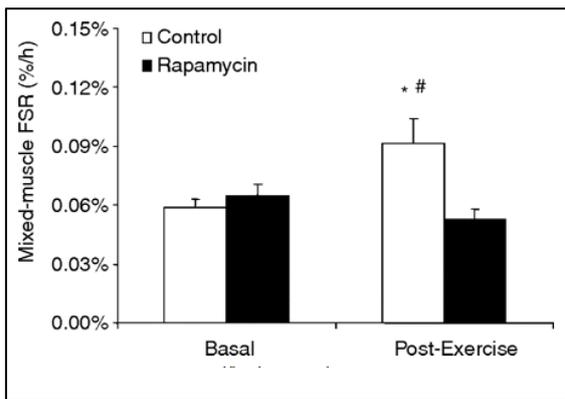


Abbildung 22: Muskelproteinsynthese pre- und post-Belastung als „mixed-muscle protein fractional synthetic rate (FSR)“ dargestellt. \*Signifikant unterschiedlich zum Basalwert. # Signifikant unterschiedlich zu Rapamycin-Gruppe ( $P < 0,05$ ) (Drummond, 2009).

Schlussfolgernd, lässt sich es sagen, dass mTOR-Signalkaskade tatsächlich eine wichtige Rolle in Regulierung von MPS spielt und durch Hemmung von mTOR keine signifikante Steigerung von MPS erzielt werden kann.

#### 6.1.2 Eliasson et al. 2006: “Maximal lengthening contractions increase p70 S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply”

Eliasson und Mitarbeiter (2006) untersuchten den Effekt von maximalen exzentrischen Muskelkontraktionen an Phosphorylierung von Signalmolekülen, die MPS regulieren. In der Studie wurden 16 untrainierte männliche Probanden (Alter:  $26 \pm 1$  Jahr; Größe  $181 \pm 1$  cm; Gewicht:  $75 \pm 2$  kg,  $VO_{2max}$ :  $3.92 \pm 0.15$  l/min) eingeschlossen. Die Studie wurde in 2 unterschiedlichen Trainingsprotokollen zusammengestellt.

##### Trainingsprotokoll 1:

10 Probanden führten unilaterale maximale exzentrische und konzentrische Kontraktionen an der Beinpress-Maschine durch. Insgesamt machten die Probanden 4 Serien je 6 Wiederholungen mit 5 min interserieller Pause maximalen exzentrischen Kontraktionen mit einem Bein und maximale konzentrische Kontraktionen mit anderem Bein. Nach exzentrischer und konzentrischer Muskelaktivität wurden Muskelbiopsien entnommen und Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6 und rpS6 untersucht.

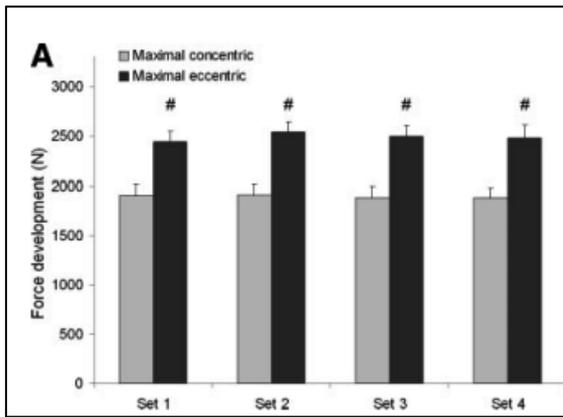


Abbildung 23: Kraftentwicklung nach maximalen exzentrischen und konzentrischen Muskelkontraktionen. #  $P < 0,05$  signifikanter unterschiedlich für exzentrische gegen konzentrische Kontraktionen (Eliasson et al, 2006).

Die exzentrische Kraftentwicklung war signifikant höher als konzentrische Kraftentwicklung. Die Analyse ergab keine signifikanten Veränderungen in Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> unabhängig der Kontraktionsform im Vergleich zum Basalwert (Abb. 23). Die mTOR-Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> zeigte keine signifikanten Änderungen. Eine Tendenz jedoch zu höherer Phosphorylierung war nach exzentrischer Kontraktionsform zu beobachten. Maximale exzentrische Kontraktionen führten zu signifikant höherer Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>369</sup> und Ser<sup>424</sup>/Thr<sup>421</sup> 1 und 2h nach dem Training im Vergleich zum Basalwert und konzentrischen Kontraktionsform.

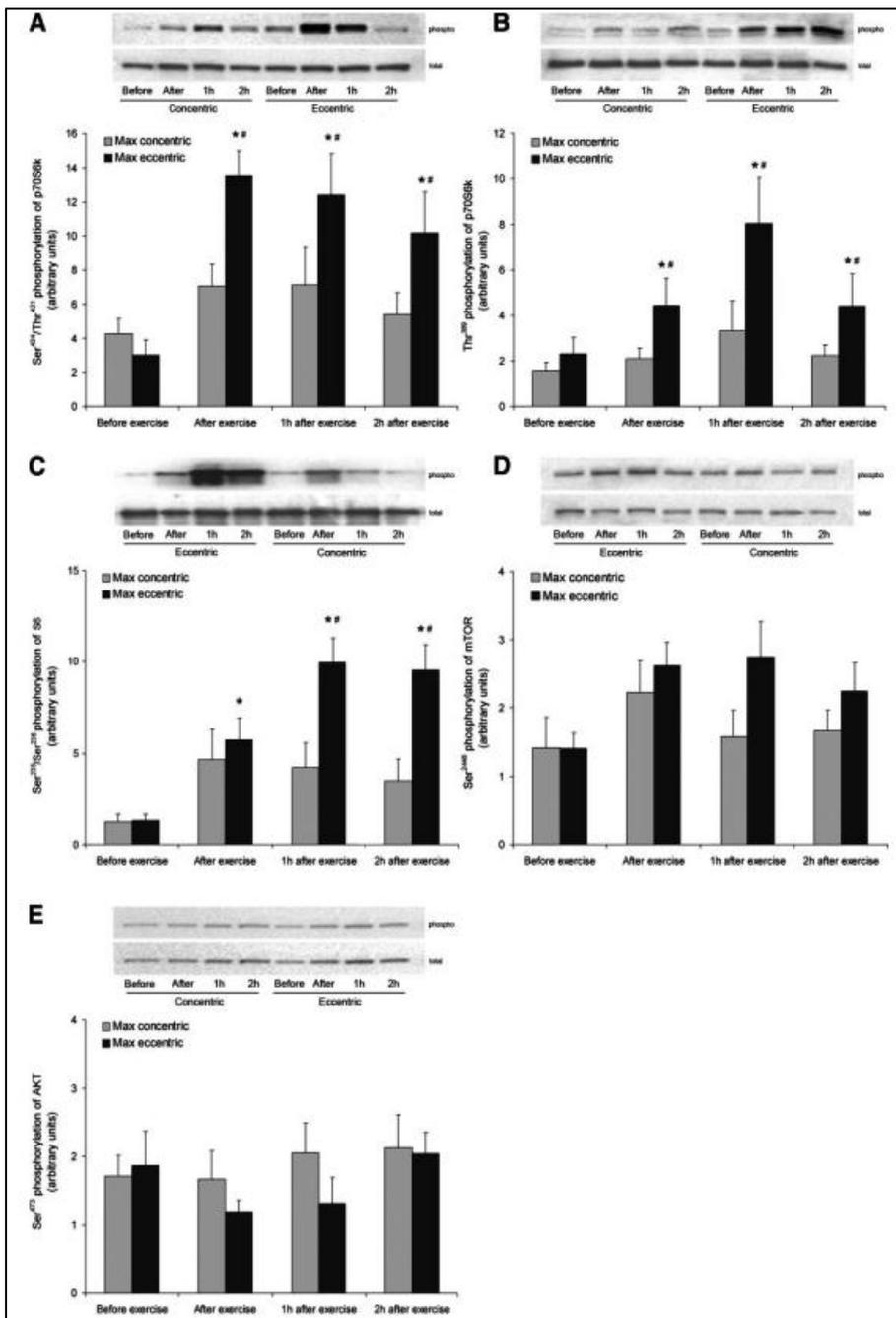


Abbildung 24: Phosphorylierung von A) p70S6k an Ser<sup>424</sup>/Thr<sup>421</sup> und B) an Thr<sup>389</sup>, C) spS6 an Ser<sup>235</sup>/Ser<sup>236</sup>, D) mTOR an Ser<sup>2448</sup>, E) Akt an Ser<sup>473</sup> pre- und post-Krafttraining. \*Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikanter Unterschied zwischen den exzentrischen und konzentrischen Kontraktionen (Eliasson et al., 2006).

Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> war infolge maximaler exzentrischer Kontraktionen signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert und konzentrischen Kontraktionsform zu allen Messzeitpunkten. Phosphorylierung von mTOR und Akt war nicht signifikant unterschiedlich zwischen konzentrischen und exzentrischen Kontraktionen infolge des Krafttrainings.

### Trainingsprotokoll 2:

In zweitem Trainingsprotokoll führten 6 Probanden submaximale exzentrische und maximale konzentrische Kontraktionen durch. Insgesamt machten die Probanden 4 Serien je 6 Wiederholungen mit 5 min interserieller Pause zwischen maximalen konzentrischen mit einem Bein und submaximalen exzentrischen Kontraktionen mit anderem Bein. Nach exzentrischer und konzentrischer Muskelaktivität wurden Muskelbiopsien entnommen und Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6 und rpS6 gemessen.

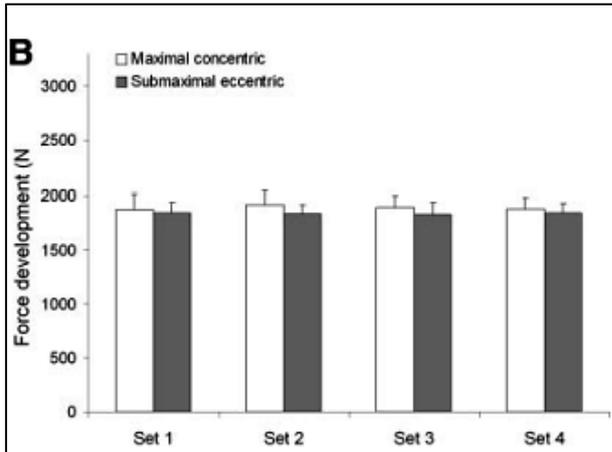


Abbildung 25: Kraftentwicklung nach submaximalen exzentrischen und maximalen konzentrischen Muskelkontraktionen (Eliasson et al., 2006).

Kraftentwicklung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen submaximalen exzentrischen und maximalen konzentrischen Kontraktionen (Abb. 20). Die submaximalen exzentrischen Kontraktionen zeigten keine signifikanten Änderungen von Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und rpS6 zu keinem Messzeitpunkt infolge von Training (Abb. 26).

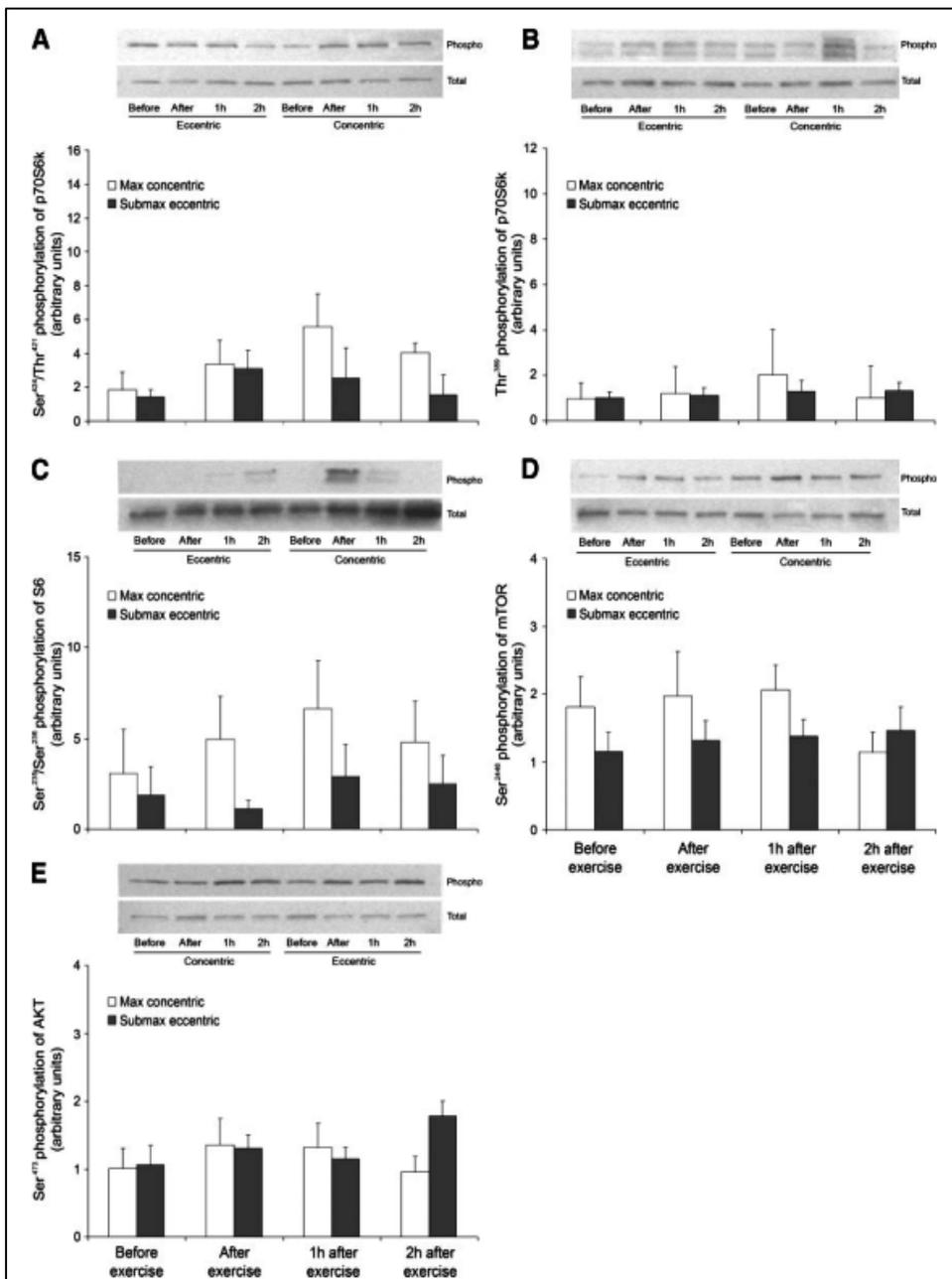


Abbildung 26: Phosphorylierung von A) p70S6k an Ser424/Thr421 und B) an Thr389, C) spS6 an Ser235/Ser236, D) mTOR an Ser 2448, E) Akt an Ser473 nach submaximalen Konzentrischen und exzentrischen Kontraktionen (Eliasson et al., 2006).

### 6.1.3 Koopman et al. 2006: „Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers“

Koopman et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie die Wirkung von Krafttraining auf die Translationskontrolle im Skelettmuskel. In die Studie wurden insgesamt 8 männliche Probanden (Tab. 4) eingeschlossen und die Phosphorylierung von AMPK, 4E-BP1, S6K1 und rpS6 gemessen.

Tabelle 4: Deskriptive Darstellung von ausgewählten Probandenmerkmalen

Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (m)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Fettanteil des Körpers (%)	Fett freie Masse (kg)
22,5±0,9	74,9±2,8	1,80±0,01	23,3±0,7	17,8±2,4	61,3±2,1

Quelle: Koopman et al., 2006.

Alle Probanden waren sportlich nicht aktiv und gesund. Zwei Tage vor der Studie mussten sich Probanden an die standardisierten Mahlzeiten zu bestimmten Uhrzeiten halten und durften keine sportlichen Aktivitäten eingehen.

In der Studie absolvierten die Probanden 5 min am Fahrradergometer zum Aufwärmen. Weiterhin umfasste die Methodik 3 Serien je 10 Wiederholungen am Rückenzug-Gerät, Schulterpressen und Bankdrücken. Ferner wurden 8 Serien je 10 Wiederholungen bei 75% des 1-WM von Beinpressen und Beinstrecken an der Maschine mit 2 min interserieller Pause durchgeführt. Muskelbiopsien wurden vor, sofort nach und 30 min und 120 min nach dem Training von dem M. vastus lateralis entnommen. Die Phosphorylierung von S6K1 zeigte eine signifikante Steigerung 30 min nach dem Training. Die Phosphorylierung von S6K1 in beiden Muskelfasertypen signifikant erhöht aber in Muskelfasern Typ II war die Steigerung in größerem Ausmaß als in Typ I Fasern. Nach 30 min post-Belastung Periode war die Phosphorylierung von S6K1 nur noch in Muskel fasern Typ II signifikant erhöht. Die AMPK-Phosphorylierung an Thr<sup>172</sup> signifikant höher nach dem intensivem Krafttraining war im Vergleich zum Basalwert vor der Belastung.

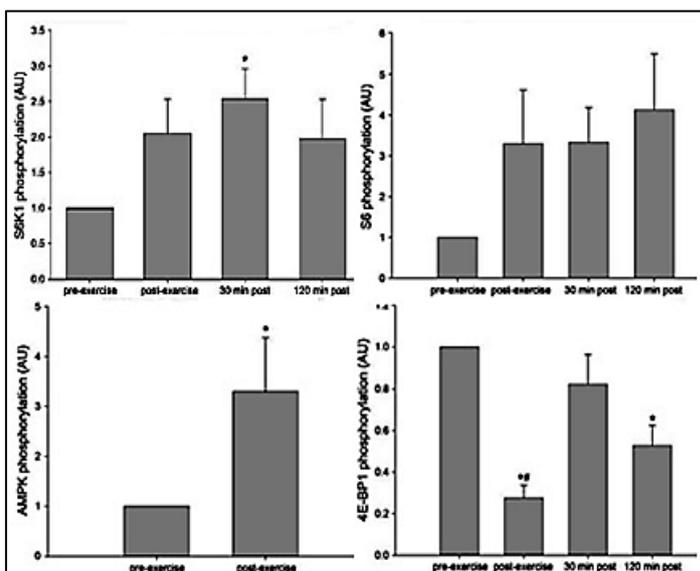


Abbildung 27: Phosphorylierung von S6K1 an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup>, rpS6 an Ser<sup>235/236</sup>, AMPK an Thr<sup>172</sup> und 4E-BP1 an Thr<sup>37</sup> vor und nach der Belastung \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikanter unterschiedlich von gemessener Phosphorylierung 30 min post-Belastung (Koopman et al. 2006).

Der 4E-BP1 wurde sofort nach dem Krafttraining signifikant dephosphoryliert im Vergleich zum Basalwert. Nach 30 min gab es keine signifikante Veränderung und 120 min post-Training war 4E-BP1 wieder signifikant dephosphoryliert im Vergleich zu Messpunkt pre-Training. Die Phosphorylierung von rpS6 zeigte keine signifikante Veränderung infolge des Krafttrainings aber eine nicht signifikante erhöhte Phosphorylierung konnte bis 2h post-Belastung gemessen werden.

Die Studie konnte zeigen, dass infolge des Krafttrainings die Phosphorylierung von AMPK erhöht ist und dies zur Dephosphorylierung von 4E-BP1 führt. In der Erholungsphase war die S6K1-Phosphorylierung erhöht und in Muskel des Fasertyps II stärker ausgeprägt. Allerdings war die Phosphorylierung von rpS6 nur insignifikant erhöht.

#### 6.1.4 Dreyer et al. 2006: „Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle“

Studie von Dreyer und Kollegen (2006) untersuchten Effekte des Krafttrainings auf zellulären Mechanismen, die MPS hemmen. Insgesamt wurden 11 Probanden (7 Männer, 4 Frauen) in die Studie eingeschlossen (Tab. 5).

Tabelle 5: Eigenschaften von Probanden

<b>Table 1. Physical characteristics of the subjects</b>	
<b>Characteristic</b>	<b>Mean <math>\pm</math> s.e.m. (n = 11)</b>
Age (years)	27 $\pm$ 2
Height (cm)	168 $\pm$ 3
Weight (kg)	71 $\pm$ 5
Body mass index (kg m <sup>-2</sup> )	25.3 $\pm$ 1.3
Lean body mass (kg)	53 $\pm$ 3
Body fat (%)	23 $\pm$ 2
Leg lean mass (kg)	8.9 $\pm$ 0.6

Quelle: Dreyer et al., 2006.

Alle Probanden waren gesund und sportlich aber in keinem regelmäßigen Trainingsprogramm zur Zeit der Studie. Ein Tag vor der Studie durften Probanden keine sportliche Aktivität ausüben. Am Abend vor der Studie bekamen die Probanden ein standardisiertes Essen verabreicht. Während der Studie absolvierten die Probanden ein Krafttraining, das aus 10 Serien je 10 Wiederholungen an Beinpresse-Trainingsgerät bei 70% des 1-WM mit 3 min interserieller Pause bestand. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen und neben der MPS wurde auch die Phosphorylierung von AMPK, Akt (PKB), TSC, mTOR, 4E-BP1, p70S6k1 und eEF2 gemessen.

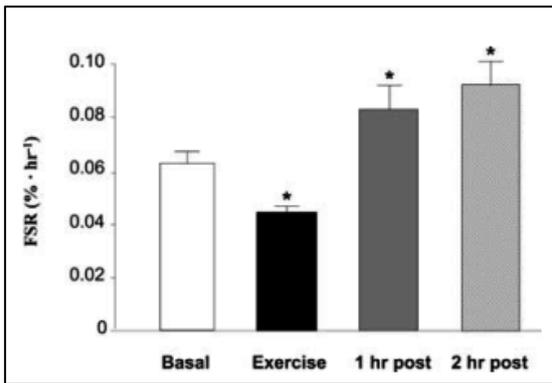


Abbildung 28: MPS dargestellt als „mixed muscle fractional synthesis rate (FSR)“ vor, während, 1h und 2h post-Belastung. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2006).

Die Messung der MPS (dargestellt als fractional synthetic rate, FSR) zeigte, dass sie sofort infolge des Krafttrainings signifikant reduziert ist. Aber in der Erholungsphase ist die MPS 1h und 2h nach der Belastung signifikant höher als im Vergleich zum Basalwert.

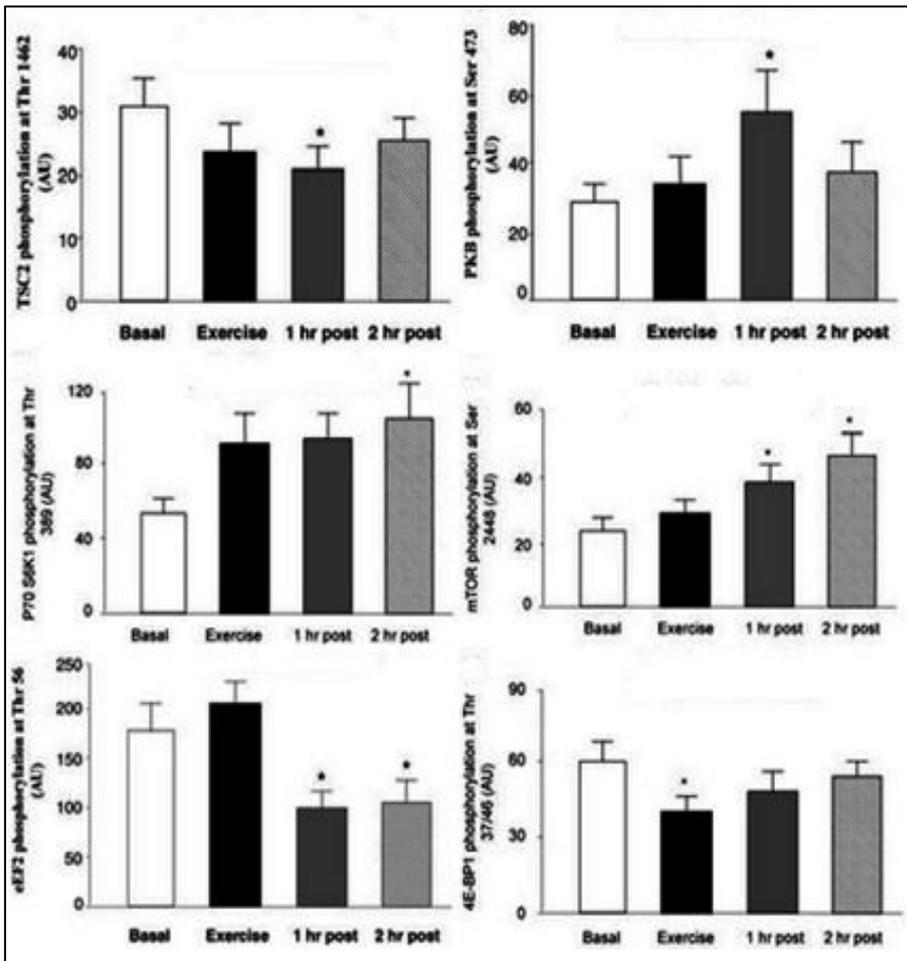


Abbildung 29: Phosphorylierung von TSC an Thr<sup>1462</sup>, AKT (PKB) an Ser<sup>473</sup>, p70S6k1 an Thr<sup>389</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, eEF2 an Thr<sup>56</sup> und 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> vor, unmittelbar post- sowie 1 und 2h post-Krafttraining. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2006).

Die Phosphorylierung von TSC an Thr<sup>1462</sup> war 1h nach der Belastung signifikant reduziert. Die AKT(PKB)-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> war sofort nach der Belastung nicht signifikant verändert aber 1h nach dem Training war sie signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von p70S6k1 an Thr<sup>389</sup> war unmittelbar und 1h nach dem Training höher aber nicht statistisch signifikant. Zwei Stunden post-Training war die Phosphorylierung von p70S6k1 signifikant höher im Vergleich zum Basalwert.

Analyse zeigte eine signifikant höhere Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> 1h und 2h nach dem Krafttraining. Die eEF2-Phosphorylierung an Thr<sup>56</sup> war sofort nach dem Training nicht signifikant verändert aber 1h und 2h post-Training war eEF2 signifikant dephosphoryliert im Vergleich zum Basalwert. Die 4E-BP1-Phosphorylierung an Thr<sup>37/46</sup> war signifikant niedriger unmittelbar nach der Belastung. Allmählich kehrte die Phosphorylierung 2h nach der Belastung zum Basalwert zurück.

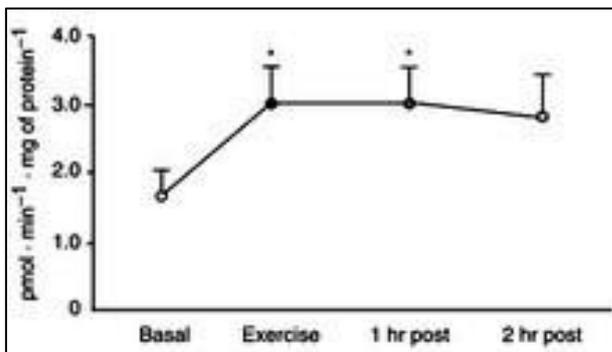


Abbildung 30: AMPKα2-Aktivität vor, während und post-Belastung. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2006).

AMPKα2-Aktivität war sofort nach und 1 h post-Krafttraining signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Allerdings war die Aktivität von AMPK 2h nach dem Krafttraining nicht mehr signifikant unterschiedlich vom Basalwert.

Ergebnisse der Studie konnten feststellen, dass unmittelbar post-Krafttraining die erhöhte AMPK-Aktivität und verringerte 4E-BP1-Aktivität die MPS hemmen. Jedoch 1-2h post-Belastung wurde die MPS gesteigert entsprechend der erhöhten Aktivität von Akt, mTOR, S6K1 und eEF2.

6.1.5 Dreyer et al., 2010: „Resistance exercise increases leg muscle protein synthesis and mTOR signalling independent of sex”

In der Studie wurde akuter Einfluss von Krafttraining auf mTOR-Kaskade in Männern und Frauen untersucht. Insgesamt 17 junge Probanden (9 Männer, 8 Frauen) nahmen an der Studie teil (Tab. 6).

Tabelle 6: Charakteristika der Probanden.

Subject Characteristics & Absolute and Relative Exercise Load			
	Male	Female	P value
N	9	8	
Age	27.1 ± 2.1	26.0 ± 3.4	0.901
Height (cm)	175.9 ± 2.8	162.7 ± 2.8	0.005
Body Weight (kg)	77.9 ± 4.5	62.8 ± 2.7	0.014
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 1.4	23.8 ± 1.1	0.453
Whole Body Lean Mass (kg)	60.6 ± 3.1	43.0 ± 1.3	0.001
Whole Body Fat Mass (kg)	15.7 ± 2.6	17.7 ± 2.1	0.580
% Body Fat	19.4 ± 2.3	27.6 ± 2.2	0.020
Leg Volume (L)	11.4 ± 0.7	10.6 ± 0.6	0.400
Single Leg Lean Mass (kg)	10.4 ± 0.8	7.3 ± 0.3	0.002
% of Total Leg Mass	77 ± 3	63 ± 2	
Single Leg Fat Mass (kg)	2.7 ± 0.4	4.0 ± 0.4	0.050
% of Total Leg Mass	20 ± 2	34 ± 2	
Total weight lifted (kg)	6421 ± 535	5072 ± 350	0.053
Total wt. lifted/Bilateral Leg Lean Mass	303.4 ± 14.5	353.6 ± 18.9	0.053

Values are mean ± SE

Quelle: Dreyer et al., 2010

Alle Probanden durften 24 Stunden vor der Studie keine anstrengende körperliche Aktivität eingehen. Am Abend vor der Studie wurde Probanden eine standardisierte Mahlzeit (12kcal/kg; 60% Kohlenhydraten, 20% Fett, 20% Proteine) verabreicht.

Probanden absolvierten ein Krafttraining, das aus 10 Serien je 10 Wiederholungen an Beinpressen-Trainingsgerät bei 70% des 1-WM mit 3 min interserieller Pause bestand. Insgesamt 4 Muskelbiopsien wurden während der Studie entnommen. Die erste Biopsie wurde morgens am Tag der Studie entnommen und der Zeitmesspunkt als „Baseline“ bezeichnet. Die zweite Muskelbiopsie wurde nach unmittelbar vor der Studie entnommen und als der Zeitmesspunkt als „Exercise“ bezeichnet. Die dritte Muskelbiopsie wurde 1h nach dem Training entnommen und als „1hr-Post“ bezeichnet. Die Letzte wurde 2 Stunden nach dem Training entnommen und als „2hr-Post“ bezeichnet. MPS sowie Phosphorylierung von mTOR-Signalkaskade bei Frauen und Männer wurden gemessen.

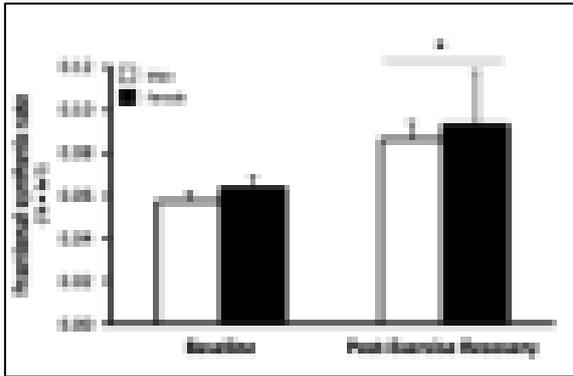


Abbildung 31: MPS vor der Studie und durchschnittliche MPS 2h post-Belastung. Männer (leere Balken), Frauen (schwarze Balken). \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2010).

Die MPS war signifikant höher sowohl bei Frauen als auch bei Männern im Vergleich zum Basalwert und zwischen Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der MPS infolge des Krafttrainings.

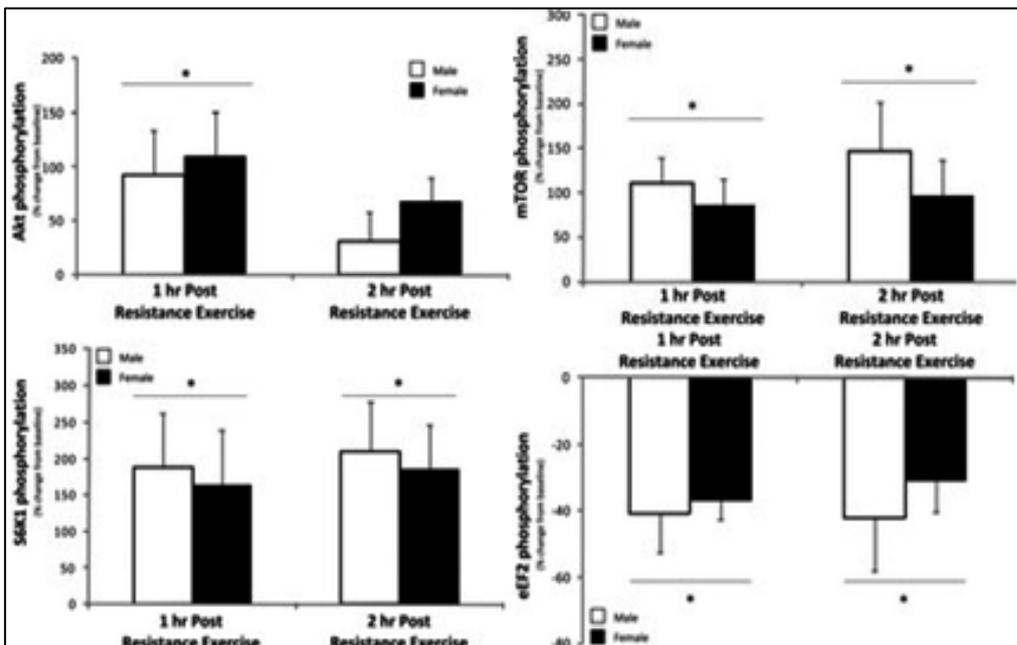


Abbildung 32: Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, S6K1 an Thr<sup>389</sup> und eEF2 an Thr<sup>56</sup>. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2010).

Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> war bei beiden Geschlechtern 1h nach dem Training signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Zwei Stunden nach dem Training war die Phosphorylierung nicht mehr signifikant verändert im Vergleich zum Basalwert. Zwischen Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> war bei „Baseline“ zwischen Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich. In der Erholungsphase 1h und 2h nach dem Training war mTOR bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Zwischen den Geschlechtern ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede zu keinem Messzeitpunkt. Die Phosphorylierung

von S6K1 an Thr<sup>389</sup> war bei beiden Geschlechtern infolge des Krafttrainings signifikant erhöht. Kein signifikanter Unterschied zwischen Geschlechtern wurde zu keinem Messzeitpunkt gemessen. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> war signifikant niedriger sowohl bei den Männern als auch den Frauen nach dem Krafttraining in der Erholungsphase im Vergleich zu den Basalwerten. Zwischen den beiden Gruppen ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied zu keinem Messzeitpunkt. Krafttraining hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> im Vergleich zum Basalwert weder bei den Frauen oder bei den Männern zu keinem Messzeitpunkt (Daten wurden in der Studie nicht gezeigt).

Die Ergebnisse zeigen, dass durch das Krafttraining hervorgerufene Veränderung in der mTOR-Signalkaskade und der MPS unabhängig von Geschlecht sind.

#### 6.1.6 Tannerstedt et al. 2009: “Maximal lengthening contractions induce different signaling responses in the type I and type II fibers of human skeletal muscle”

Die Studie von Tannerstedt et al. (2009) untersuchte, ob das Krafttraining die Phosphorylierung von Signalmolekülen in Muskelfasern Typ I und Typ II unterschiedlich beeinflusst. Insgesamt 6 gesunde männliche Probanden (Alter: 28±1 Jahre; Größe: 181±3 cm; Gewicht 57±3 kg; BMI: 23±0.7 kg/m<sup>2</sup>; VO<sub>2max</sub>: 3.88±0.26 l/min) nahmen an der Studie teil. Sie waren 2-mal in der Woche sportlich aktiv (z. B. Fußball, JuJutsu, Laufen, Krafttraining). Zwei Tage vor der Studie durften die Probanden keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten eingehen. Während der Studie mussten sie an dem Beinstrecken-Gerät 4 Serien je 6 exzentrische Wiederholungen bei maximalem Widerstand bis zur Ermüdung mit 5 min interserieller Pause durchführen. Sowohl vor dem Training als auch 1 und 2 Stunden nach dem Training wurden Muskelbiopsien von dem M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von Signalmolekülen gemessen.

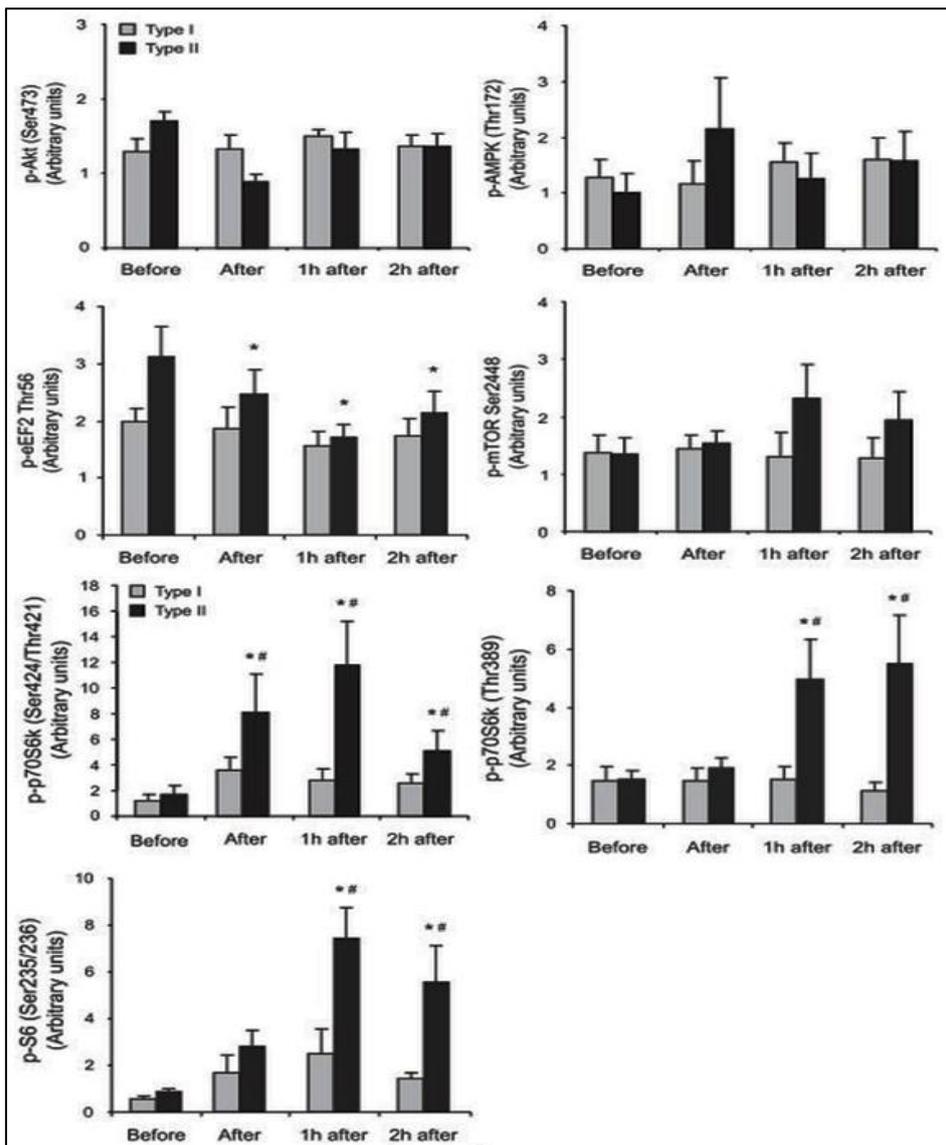


Abbildung 33: Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup>, AMPK an Thr<sup>172</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, eEF2 an Thr<sup>56</sup>, p70S6k an Ser<sup>424/Thr421</sup> und an Thr<sup>389</sup> sowie rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> vor und nach der Belastung. Graue Balken repräsentieren Muskelfasertyp I und schwarze Balken Muskelfasertyp II. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikant unterschiedlich von Muskelfasertyp I (Tannerstedt et al., 2009).

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup>, AMPK an Thr<sup>172</sup> und mTOR an Ser<sup>2448</sup> zeigte, dass kein signifikanter Effekt auf die Phosphorylierung durch das Krafttraining bei beiden Muskelfasertypen besteht. Die eEF2 an Thr<sup>56</sup> wurde signifikant dephosphoryliert nur in Muskelfaser vom Typ II im Vergleich zum Basalwert vor dem Training. Die Analyse der Phosphorylierung von p70S6k an Ser<sup>424/Thr421</sup> und an Thr<sup>389</sup> zeigte, dass in den Muskelfasern vom Typ II p70S6k signifikant mehr phosphoryliert ist im Vergleich zu Muskelfasertyp I unmittelbar, 1h und 2h infolge des Krafttrainings und im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von rpS6 war in Muskelfaser Typ II signifikant höher im Vergleich zu Muskelfaser Typ I zu den Messzeitpunkten 1h und 2h post-Belastung.

Zusammengefasst zeigte die Studie, dass infolge des Krafttrainings in Muskelfasertyp II die Phosphorylierung von p70S6k und rpS6 sowie die Dephosphorylierung von eEF2 stärker als in Muskelfasertyp I ausfällt. Der Unterschied könnte teilweise die stärker ausgeprägte Muskelhypertrophie in Muskelfasertyp II erklären. Außerdem weist die Studie darauf hin, dass Aktivierung von p70S6k und rpS6 auch unabhängig von Akt-mTOR-Signalkaskade erfolgen kann.

#### 6.1.7 Camera et al., 2010: “Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise”

Camera und Mitarbeiter (2010) untersuchten in ihrer Studie akuten Auswirkungen von Kraft- oder Ausdauertraining auf Signaltransduktion. Während der Studie haben insgesamt 16 junge männliche Hobbysportler entweder Krafttraining oder Ausdauertraining durchgeführt. In Rahmen dieser Arbeit werden die Ergebnisse bezüglich Ausdauertrainings nicht interpretiert.

Vor dem Studienbeginn wurden die Probanden aufgefordert, kein Alkoholkonsum und keine intensive körperliche Aktivität einzugehen. Am Abend vor der Studie wurde den Probanden eine standardisierte Mahlzeit (3g KH/kg, 0,5 Proteine/kg und 0,3 Fett/kg) vorgeschrieben. Acht Probanden erfüllten das Krafttrainingsprotokoll (n=8; Alter=28.4±1.6 Jahre; Gewicht=81.8±5.6 kg; 1-WM am Beinstrecken-Gerät=120.0 ± 10.4 kg). Nach einem Aufwärmen übten die Probanden 8 Serien je 5 Wiederholungen bei 80% des 1-WM mit 3 min interserielle Pause am Beinstrecken-Trainingsgerät aus. Um trainingsbedingte Änderungen im Prozess der Signaltransduktion zu bestimmen, wurden die Muskelbiopsien vom M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von Akt, TSC2, mTOR, AMPK, p70S6k und 4E-BP1 gemessen. Die Muskelbiopsien wurden vor, unmittelbar nach, 15 min, 30 min und 60 min nach der Belastung beschaffen. Die Phosphorylierung von Akt wurde an zwei Stellen gemessen: Akt<sup>Thr308</sup> und Akt<sup>Ser473</sup>. Die Analyse zeigte eine signifikant höhere Phosphorylierung von Akt 30 und 60 min post-Belastung im Vergleich zum Basalwert sowie den Messzeitpunkten unmittelbar nach der Belastung und 15min nach der Belastung. Akute Auswirkungen in der Analyse waren bei TSC2 nicht zu bemerken. Krafttraining hat die Phosphorylierung von TSC2 weder unmittelbar nach oder zu einem anderen Zeitpunkt der Messung nicht signifikant beeinflusst.

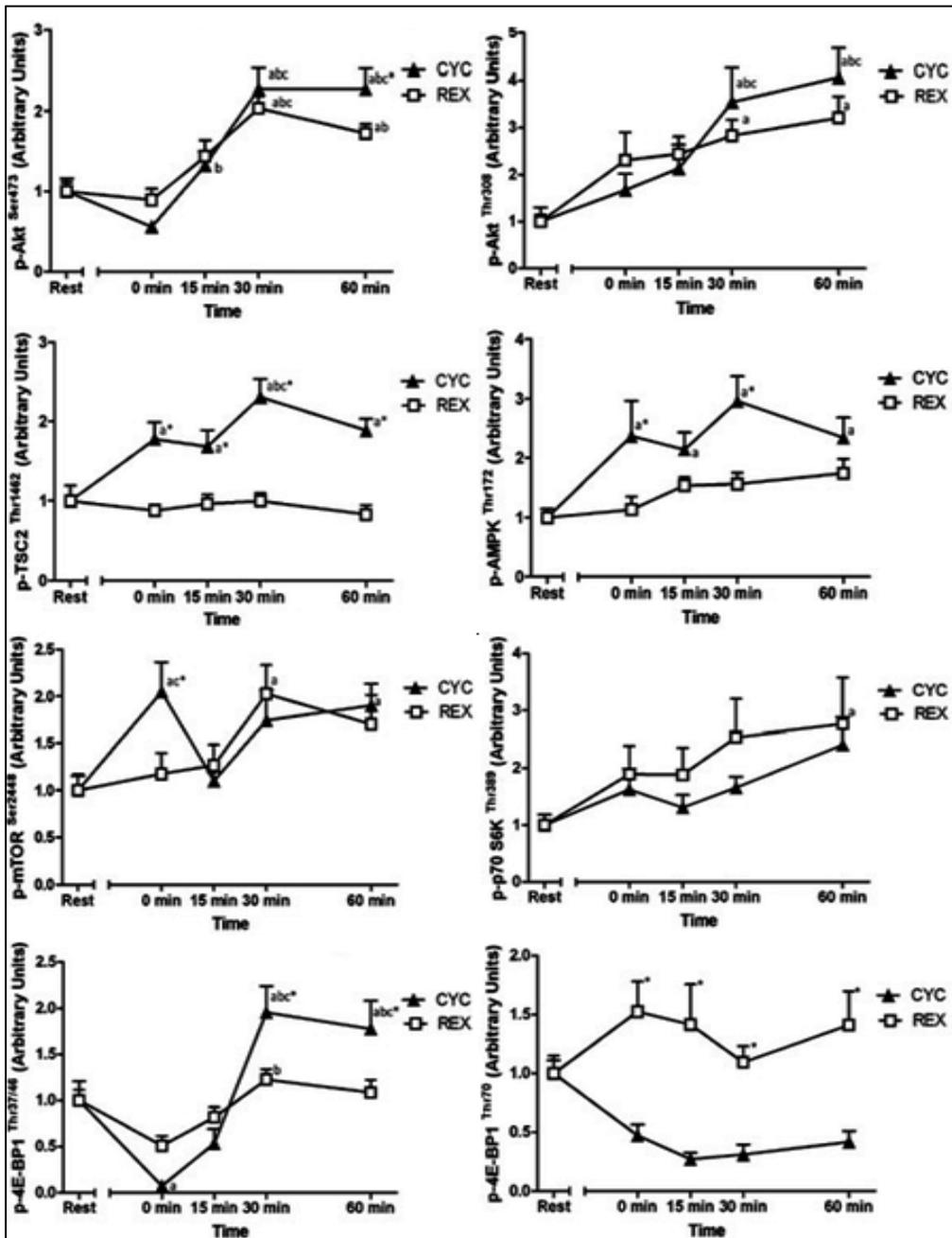


Abbildung 34: Phosphorylierung von Akt an Thr<sup>308</sup> und Ser<sup>473</sup>, TSC2 an Thr<sup>1462</sup>, AMPK<sup>Thr172</sup>, mTOR<sup>Ser2448</sup>, p70S6k<sup>Thr389</sup>, 4E-BP1 an Thr<sup>70</sup> und an Thr<sup>37/46</sup> vor und nach dem Krafttraining. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich zwischen Trainingsmodus zu gleichem Messzeitpunkt, a) sig. unterschiedlich zum Basalwert, b) unterschiedlich zu 0 min, c) unterschiedlich zu 15 min. (Camera et al., 2010).

Die Phosphorylierung von AMPK zeigte einen leichten Anstieg aber keine signifikante Änderung post-Belastung. Die Phosphorylierung von mTOR 30 min und 1h post-Krafttraining signifikant erhöht. Die p70S6k –Phosphorylierung wurde 1h infolge des Krafttrainings signifikant erhöht. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 wurde in der Erholungsphase bis 1h post-Krafttraining erhöht aber die Steigerung war nicht signifikant. Die Studie konnte zeigen, dass schon 30 min post-Krafttraining die Signaltransduktion durch mTOR-Signalkaskade stimuliert ist. Dass die Aktivität mancher Signalproteine trotz

der steigenden Tendenz nicht signifikant wurde, ist möglicherweise auf den relativ geringen Trainingsumfang in der Studie zurückzuführen.

#### 6.1.8 Coffey et al. 2006: „Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans”

Coffey und Mitarbeiter befassten sich in ihrer Studie mit akuten Effekten des divergierenden Trainingsreizes auf Prozess der Signaltransduktion in der Skelettmuskulatur bei Menschen mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining oder Ausdauertraining. Insgesamt nahmen 13 Probanden an der Studie teil. Die Probanden wurden in 2 Gruppen nach der Trainingserfahrung eingeteilt. Bei 6 Probanden handelte es sich um Radfahrer mit 8 Jahren Trainingserfahrung. Bei anderen 7 Probanden handelte es sich um Athleten aus dem Kraftdreikampf (engl. „Powerlifting“) mit 9 Jahren Trainingserfahrung, dass mit dem Gewichtheben vergleichbar ist.

	Endurance-trained (n=6)	Strength-trained (n=7)
Height (cm)	181 ± 4	179 ± 6
Mass (kg)	74.7 ± 3.1	96.9 ± 5.9*
Age (yr)	28.7 ± 2.5	30.7 ± 3.2
Training history (yr)	8.5 ± 1.1	9.0 ± 2.7
VO <sub>2peak</sub> (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	65.2 ± 2.6	36.9 ± 2.8*
Maximum strength (N·m)		
Concentric	214 ± 16	309 ± 17*
Eccentric	243 ± 22	389 ± 23*

Abbildung 35: Charakteristika der Studienteilnehmer (Coffey et al., 2006)

Einen Tag vor der Studie bekamen die Probanden durften die Probanden keine physischen Anstrengung eingehen und mussten standardisierte vorverpackte Mahlzeiten am Abend vor Studienbeginn konsumieren. In der Studie führten sie Ausdauer- und Krafttraining durch. Die Ausdauerbelastung bestand aus 1h kontinuierliches Radfahren bei 70% der VO<sub>2max</sub>. Als das Krafttraining wurde die einbeinige Kniexetension am Gerät in 8 Serien mit jeweils 5 Wiederholungen bei maximaler Intensität mit 3 min Erholung zwischen den Serien durchgeführt. Die Muskelbiopsien wurden vor, unmittelbar danach und 3 Stunden nach dem Training entnommen und die Phosphorylierung von AMPK, Akt, TSC2, P70S6K und rpS6 gemessen.

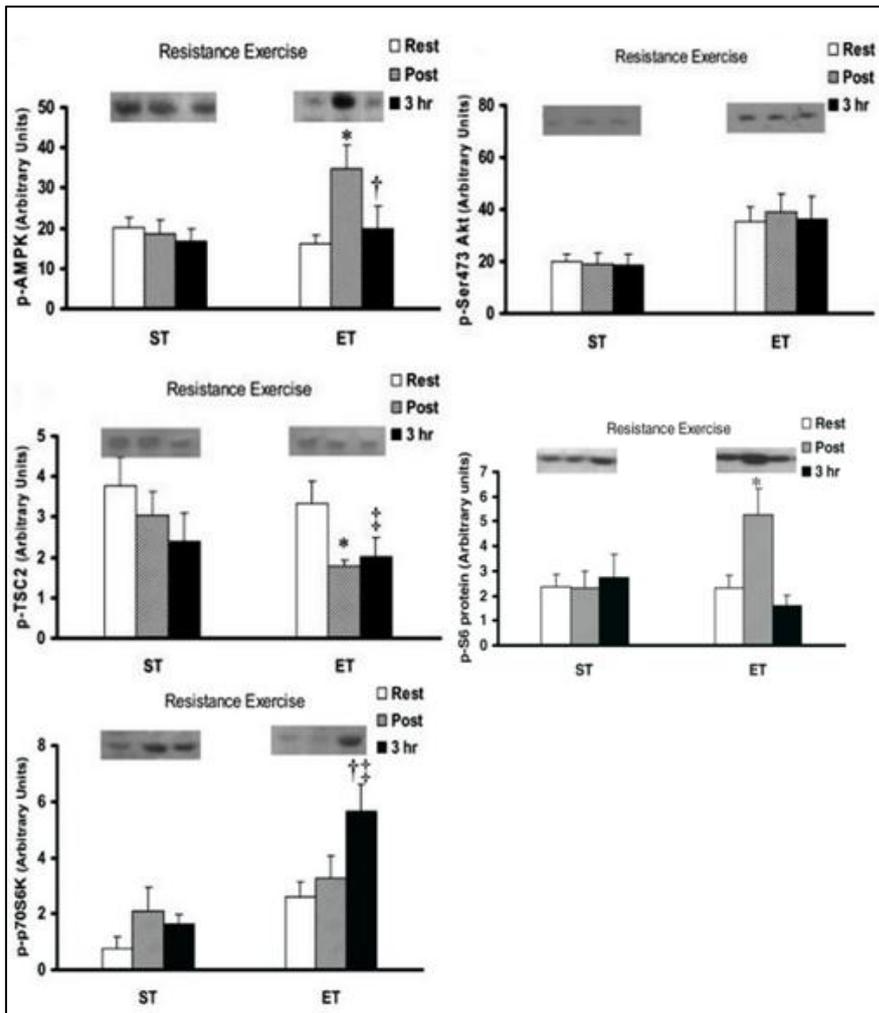


Abbildung 36: Phosphorylierung von AMPK, Akt, TSC2, p70S6k und rpS6 nach Kraft- und Ausdauertraining. ST: krafttrainierte Probanden, ET: ausdauertrainierte Probanden. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. † P<0,05 signifikanter Unterschied post vs. 3 h (†††P <0.001). (Coffey et al., 2006).

Die Ergebnisse zeigten, dass infolge des Krafttrainings AMPK-Phosphorylierung bei ausdauertrainierten Sportlern erhöht war. Aber bei Sportler mit langjähriger Erfahrung im Krafttraining war die erhöhte Phosphorylierung nicht gegeben. Obwohl die Phosphorylierung von Akt nach dem Krafttraining erhöht war, stellte die Studie keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten unabhängig von der Trainingserfahrung fest. Nach dem Krafttraining war TSC2 signifikant dephosphoryliert bei ausdauertrainierten Probanden. Bei den Probanden, die eine langjährige Krafttrainingserfahrung haben, zeigte die Analyse keine signifikante Änderung von TSC2. Die Phosphorylierung von p70S6k fiel nach dem Krafttraining fiel nur bei der Gruppe der Ausdauerathleten signifikant höher aus. Bei Kraftsportler wurde die Phosphorylierung erhöht aber die Steigerung war nicht signifikant im Vergleich zu den Basalwerten. Die Phosphorylierung von rpS6 war nur nach bei ausdauertrainierten Probanden unmittelbarer

post-Belastung signifikant erhöht. Bei den Sportlern mit langjähriger Trainingserfahrung im Krafttraining war die Phosphorylierung von rpS6 nicht signifikant verändert in 3h post-Belastung.

Die Ergebnisse zeigen, dass langjährige Trainingserfahrung im Krafttraining die Signalantworten infolge des Krafttrainings dämpft und das Krafttraining keine signifikante Veränderung in der Phosphorylierung einzelner Signalmolekülen bei Probanden mit langjähriger Trainingserfahrung im Krafttraining bewirkt.

#### 6.1.9 Deldicque et al. 2008: “Decrease in Akt/PKB signalling in human skeletal muscle by resistance exercise”

In der Studie wurden die Effekte des Krafttrainings auf Akt/PKB-mTOR-Signalkaskade untersucht. Neun sportlich nicht aktive junge männliche Probanden ( $27.7 \pm 0.55$  Jahre, BMI  $24 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ ) haben an der Studie teilgenommen. Zwei Tage vor der Studie durften sie keine anstrengende sportliche Aktivität eingehen und am Abend vor der Studie wurde eine Mahlzeit eingenommen. Das Krafttraining bestand aus 10 Serien je 10 Wiederholungen bei 80% des 1-WM mit 2:30 min interserieller Pause an der Beinstreckermaschine am Trainingsgerät. Nach dem Training bekamen die Probanden ein standardisiertes Frühstück (7% Protein, 74% Kohlenhydrate und 19% Fett) und am Abend wieder ein standardisiertes Abendessen (22% Protein, 48% Kohlenhydrate und 30% Fett) zur Konsumation.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 3 Muskelbiopsien (in Ruhe, unmittelbar nach dem Krafttraining und 24h nach dem Training) entnommen und die Phosphorylierung von Akt/mTOR-Signalkaskade gemessen. Die Analyse akuter Trainingseffekte zeigte, dass die Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> und an Thr<sup>308</sup> unmittelbar post-Training signifikant niedriger ist als vor dem Training war. Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> war mehr als um das 20-fache erhöht. Allerdings war die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>37/46</sup> nur insignifikant gesteigert. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> war unverändert infolge des Krafttrainings. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 war an Thr<sup>37/46</sup> signifikant niedriger unmittelbar nach dem Krafttraining als der Basalwert.

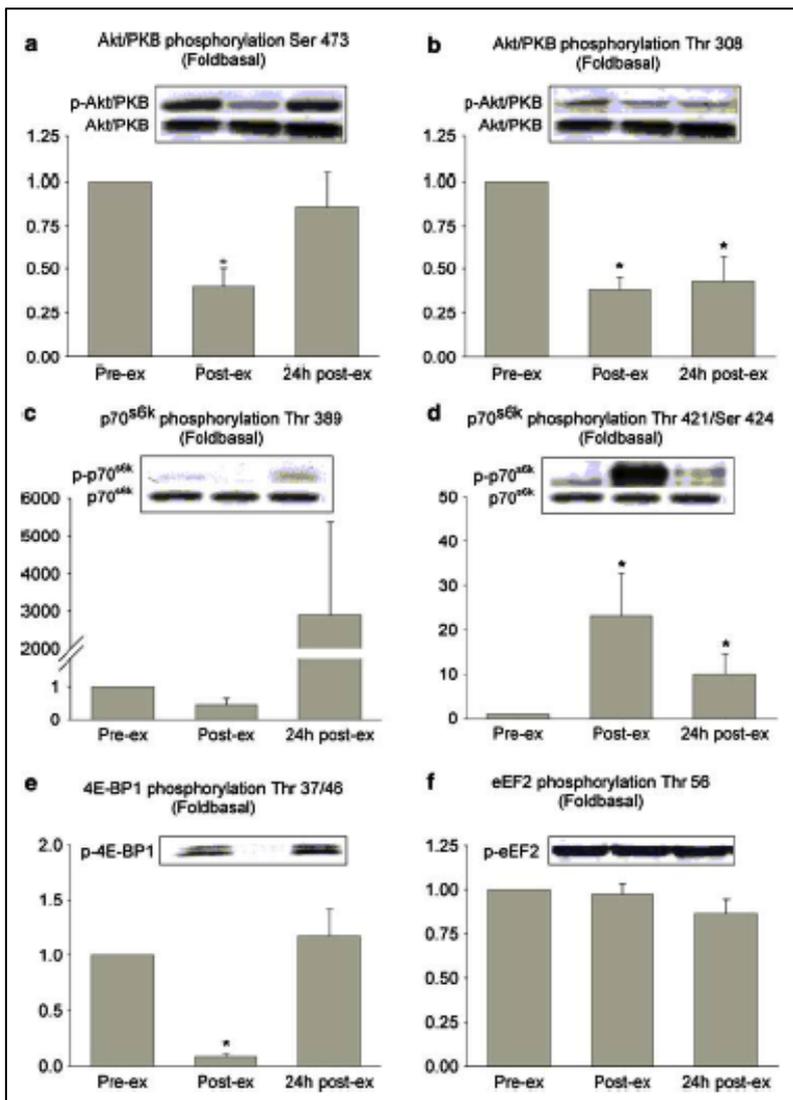


Abbildung 37: Phosphorylierung von a) und b) Akt/PKB, c) p70S6k, d) 4E-BP1 und e) eEF2 infolge eines Krafttrainings und 24 nach dem Krafttraining. \* $P < 0,05$  Signifikant unterschiedlich post-Belastung vs. vor der Belastung (Deldicque et al., 2008).

Die Analyse 24h nach dem Training zeigte, dass die Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> wieder zum Basalwert zurückkehrte. Allerdings war die Phosphorylierung von Akt an Thr<sup>308</sup> immer noch gehemmt. Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> war auch 24 Stunden nach dem Training signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Allerdings war die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> bei fast allen Probanden 24h nach dem Training nicht mehr signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Basalwert.

Zusammenfassend konnten Ergebnisse zeigen, dass im gefasteten (nüchternem) Zustand die Akt-Signalkaskade unmittelbar nach dem Krafttrainings gehemmt ist.

6.1.10 Wilkinson et al. 2008: „Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle”

Die Studie von Wilkinson et al. (2008) verglich akute und chronische Effekte des Krafttrainings an Signalmechanismen vor und nach durchgeführtem 10-wöchigen Trainingsprogramm. Die Studie wurde an 10 männlichen Probanden (Alter:  $20.5 \pm 0.6$ ; Größe:  $179.6 \pm 2.2$  cm; Gewicht:  $89.4 \pm 4.8$  kg;  $VO_{2max}$ :  $43.9 \pm 2.1$  ml/kg\*min) durchgeführt. Alle Probanden waren mindestens 8 Monate vor der Studie sportlich nicht aktiv. Die Probanden führten im Rahmen der Studie ein unilaterales Trainingsprogramm (einbeiniges Kraft – und Ausdauertraining) durch. Über 10 Wochen haben sie mit einem Bein ein Krafttrainingsprotokoll und mit anderem Bein ein Ausdauertrainingsprotokoll absolviert. Als Krafttraining wurde einbeiniges Beinstrecken am Gerät durchgeführt. Am Beginn der Studie führten die Probanden 3 Serien je 10-12 Wiederholungen bei 80% des 1-WM aus. Im Laufe des Trainingsprogrammes wurde die Anzahl der Serien auf 8 erhöht und die Wiederholungsanzahl blieb gleich. Das Ausdauertraining bestand aus einbeinigem Radergometer, das besonders für diese Studie konstruiert war. Die Probanden fingen mit 30 min bei 75%  $VO_{2max}$  an. Im Laufe der Studie erhöhte sich die Dauer der Ausdauerbelastung auf 45 min bei gleichbleibender Intensität.

Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis vor und nach dem Training entnommen und MPS sowie Phosphorylierung von AMPK, mTOR, Akt, p70S6k, rpS6, eIF4E gemessen.

Vor Beginn des Trainingsprogramms zeigte die Analyse keinen Unterschied in myofibrillärer (als „myofibrillar FSR“ dargestellt) und mitochondrialer MPS (als „mitochondrial FSR“ dargestellt) in „Rest“. Im untrainierten Zustand bewirkte das Krafttraining signifikant höhere Steigerung in myofibrillärer MPS ( $p < 0.05$ , 67%) als das Ausdauertraining. Nach absolviertem 10-wöchigem Trainingsprogramm war die myofibrilläre MPS in „Rest“ signifikant höher in krafttrainiertem Bein als in ausdauertrainiertem Bein. In trainiertem Zustand war die Steigerung von myofibrillärer MPS 37% ( $p < 0.05$ ) signifikant höher nach dem Krafttraining als nach dem Ausdauertraining. Allerdings war die Steigerung in myofibrillärer MPS nach dem Krafttraining geringer als in untrainiertem Zustand.

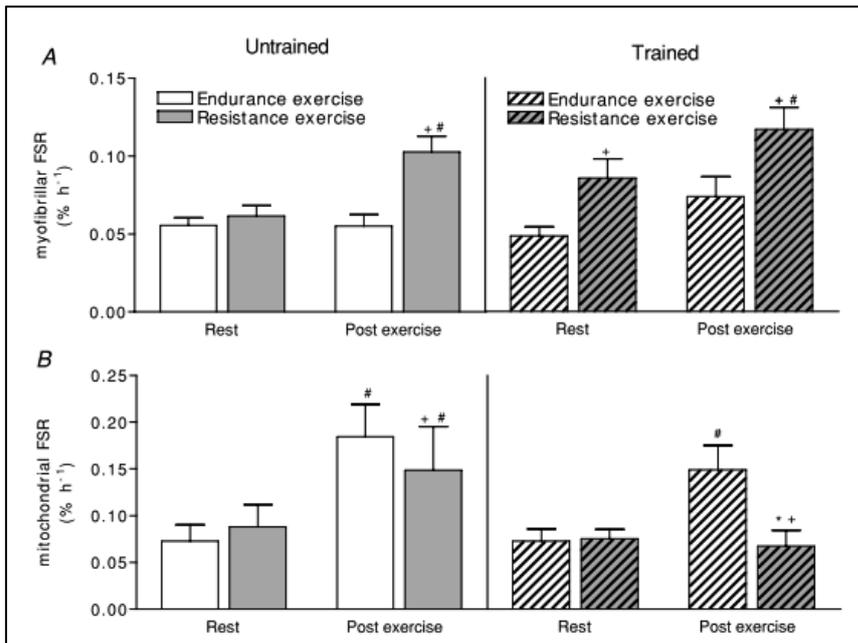


Abbildung 38: Darstellung von A) myofibrillärer und B) mitochondrialer MPS als „fractional synthesis rate (FSR)“ in „Rest“ und als durchschnittliche MPS für 4h post-Belastung. + P<0,05 signifikant unterschiedlich von Ausdauerbelastung, von gleichem Trainingszustand und zu gleichem Messzeitpunkt; # P<0,05 signifikant unterschiedlich von „Rest“ in gleich trainiertem Bein zu gleichem Trainingszustand; \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Wilkinson et al., 2008)

Mitochondriale MPS wurde in untrainiertem Zustand sowohl nach dem Ausdauer- als auch nach dem Krafttraining signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Allerdings war diese Steigerung nach dem Ausdauertraining signifikant höher als nach dem Krafttraining Training. Nach 10 Wochen des Trainings war die Steigerung infolge des Trainings in mitochondrialer MPS nur noch nach dem Ausdauertraining messbar.

Die Phosphorylierung von AMPK $\alpha$  an Thr172 war 6-fach erhöht in untrainiertem und trainiertem Zustand sofort nach dem Training. Schon 4h post-Belastung war die Phosphorylierung wieder nicht mehr signifikant unterschiedlich von Basalwerten. Es bestand kein Effekt bezüglich Trainingsprogrammdauer oder Trainingsmodus. Die Analyse der Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> zeigte, dass in untrainiertem Zustand sofort nach dem Krafttraining und Ausdauertraining sowie 4h post-Training 1,5-fach erhöht ist. Nach dem erfüllten Trainingsprogramm wurde Akt-Phosphorylierung in Ruhe signifikant erhöht im Vergleich zu „resting“ Basalwert in untrainiertem Zustand. In trainiertem Zustand kam nach einem Krafttraining zu signifikanter Steigerung von Akt-Phosphorylierung unmittelbar nach der Belastung (1,5-fach über „Rest“). Die mTOR-Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> war erhöht sofort nach dem Kraft- und Ausdauertrainings sowohl in untrainiertem als auch untrainiertem Zustand. In trainiertem Zustand war die Phosphorylierung signifikant höher 4h post-Krafttraining als zum gleichen Messzeitpunkt

nach dem Ausdauertraining. Die p70S6k-Phosphorylierung an Thr<sup>389</sup> wurde im untrainierten Zustand nach beiden Trainingsmodi erhöht (nach dem Krafttraining 1,7-fach und nach Ausdauertraining 1,9-fach). Zum Messzeitpunkt 4h post-Belastung war die p70S6k-Phosphorylierung signifikant erhöht post-Krafttraining im Vergleich zu post Ausdauertraining. Im trainierten Zustand war die Phosphorylierung von p70S6k erhöht unmittelbar nach beiden Trainingsmodi. Allerdings 4h post-Belastung war die Phosphorylierung nicht mehr unterschiedlich im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> in untrainiertem und trainiertem Zustand war signifikant erhöht 4h post-Krafttraining. Nach 10-wöchigem Trainingsprogramm war die Phosphorylierung von rpS6 in „Rest“ signifikant niedriger als in „Rest“ vor dem Trainingsprogramm. In untrainiertem Zustand war die eIF4E-Phosphorylierung an Ser<sup>209</sup> unmittelbar nach dem Training in beiden Trainingsmodus unverändert. Allerdings zeigte die Analyse eine signifikante Erhöhung der Phosphorylierung 4h nach dem Krafttraining. Im trainierten Zustand war die Phosphorylierung signifikant höher in „Rest“ nach dem Krafttraining im Vergleich zu gleichem Messzeitpunkt vor dem absolvierten Trainingsprogramm. Die Phosphorylierung war signifikant erhöht unmittelbar nach und 4h nach dem Training im Vergleich zum Basalwert. Außerdem zeigte die Analyse, dass die Phosphorylierung 4h nach dem Krafttraining signifikant höher ausfällt als nach Ausdauertraining zum gleichen Messzeitpunkt.

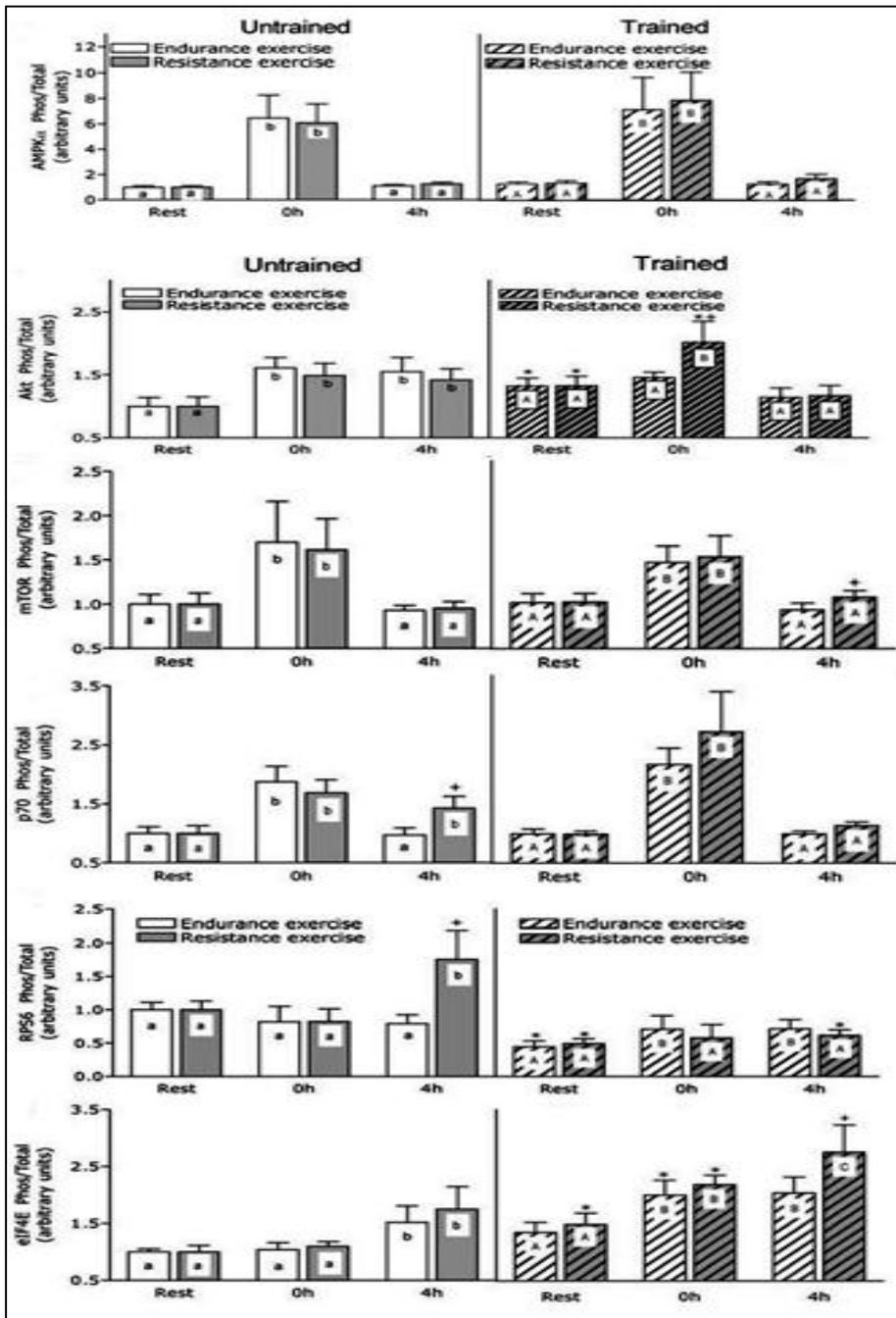


Abbildung 39: Phosphorylierung von AMPK $\alpha$  an Thr<sup>172</sup>, Akt an Ser<sup>473</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup>, rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> und eIF4E an Ser<sup>209</sup> (Wilkinson et al., 2008).

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Krafttraining akute und chronische Steigerung in Phosphorylierung von Signalproteinen der Akt-mTOR-p70S6k bewirkt. In der Studie wurde auch festgestellt, dass sowohl myofibrilläre und mitochondriale MPS infolge eines Krafttrainings gesteigert werden. Jedoch war nach absolviertem 10-wöchigem Krafttrainingsprogramm nur noch die myofibrilläre MPS infolge des Krafttrainings erhöht, was auf die zunehmend spezifische Trainingsadaptation hinweisen könnte.

6.1.11 Léger et al. 2006: „Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy”

Léger und Mitarbeiter (2006) untersuchten den Einfluss eines 8-wöchigen Krafttrainings mit dem Ziel der Kraftaufbau und anschließendem 8-wöchigen Abtrainingsprogramm auf mTOR-Signalkaskade.

An der Studie nahmen 25 männliche Probanden im mittleren Alter teil (Tab. 7). Alle Probanden waren sportlich aktiv aber in keinem regelmäßigen Krafttrainingsprogramm für mindestens 12 Monate.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik von Probanden.

Parameter	Strength group	Endurance group
Age (years)	36.8 $\pm$ 5.5	32.8 $\pm$ 2.5
Height (cm)	177 $\pm$ 7	180 $\pm$ 7
Weight (kg)	80 $\pm$ 13	77 $\pm$ 13
$\dot{V}O_{2,max}$ (ml kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	45.1 $\pm$ 6.3	47.7 $\pm$ 8.0
Leg Extension		
Maximal strength (kg)	114 $\pm$ 19	125 $\pm$ 30
Endurance (repetitions)	22 $\pm$ 5	22 $\pm$ 8
Leg Press		
Maximal strength (kg)	251 $\pm$ 49	245 $\pm$ 55
Endurance (repetitions)	30 $\pm$ 8	37 $\pm$ 6
Squat		
Maximal strength (kg)	183 $\pm$ 15	190 $\pm$ 40
Endurance (repetitions)	33 $\pm$ 5	38 $\pm$ 7

Quelle: Leger et al., 2006.

Im Rahmen der Studie absolvierten Probanden einen 8-wöchiges Krafttrainingsprogramm und anschließend darauf ein 8-wöchiges Abtrainingsprogramm. Die Trainingshäufigkeit war 2-mal in den ersten 4 Wochen und 3-mal in den letzten 4 Wochen eines Trainingsprogrammes. Das Krafttraining bestand aus Beinstrecken, Beinpressen und Kniebeugen. Insgesamt wurden die Muskelbiopsien vor Beginn der Studie (pre-Training), nach dem Aufbautrainingsprogramm (post-Training) und nach Abtrainingsprogramm (post-Abtraining) entnommen. Die Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1 wurden gemessen.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> zeigte signifikant höhere Phosphorylierung 8 Wochen post-Training im Vergleich pre-Training und post-Abtraining. Die mTOR-Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> war post-Training signifikant höher als pre-Training. Post-Abtraining blieb mTOR-Phosphorylierung signifikant erhöht im Vergleich zum pre-Training.

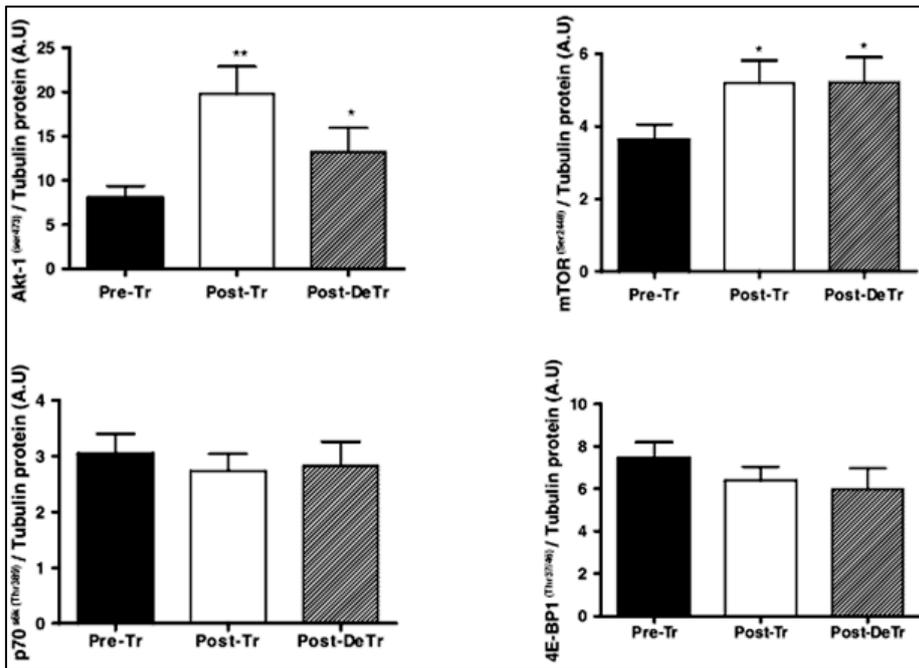


Abbildung 40: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich von Post-Training. \*\*P<0,05 signifikant unterschiedlich von Pre-Training (Leger et al., 2006).

„Downstream“ Effektoren von mTOR, 4E-BP1 und p70S6k, zeigten keine signifikante Veränderung weder nach Aufbau- oder Abtrainingsprogramm.

Die Ergebnisse in der Studie konnten zeigen, dass 8-wöchiges Krafttraining die Phosphorylierung von Akt und mTOR erhöht und dies mit einer Hypertrophie (10%) zusammenhängt. Während der Abtrainingsphase wurde der Effekt an Akt rückgängig und eine geringe Muskelatrophie (5%) beobachtet. Dass keine signifikante Veränderung von p70S6k und 4E-BP1 beobachtet werden konnte, liegt vermutlich an der späten Entnahme der Muskelbiopsien (48–72 h post-Training) und an der Tatsache, dass die Phosphorylierung nicht nach akutem Krafttraining gemessen wurde. Zusammenfassend konnte die Studie zeigen, dass Akt und mTOR-Signalkaskade mit einer Hypertrophie und Atrophie in Verbindung mit entsprechender muskulärer Aktivität zusammenhängt.

6.1.12 Li et al., 2012: “Reduced AMPK-ACC and mTOR signaling in muscle from older men, and effect of resistance exercise”

Li und Mitarbeiter (2012) untersuchten in ihrer Studie die Effekte von langfristigem Krafttraining auf mTOR-Signalkaskade. Insgesamt 64 Probanden nahmen an der Studie teil. Alle Probanden wurden nach Alter in zwei Gruppen eingeteilt. In die Gruppe „Young“ wurden die 32 Probanden im Alter zwischen 19-41 Jahren und in die Gruppe „Older“ wurden 32 Probanden im Alter zwischen 64-86 Jahren eingeteilt.

	Younger	Older
<i>n</i>	32	32
Age, yrs	24 ± 1	73 ± 1*
Body weight, kg	75.5 ± 1.6	77.7 ± 1.9
Height, m	1.81 ± 0.11	1.72 ± 0.10*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.9 ± 0.5	26.2 ± 0.6*

Abbildung 41: Probandencharakteristika (modifiziert nach Li et al., 2012).

Alle Probanden waren in den 5 Jahren vor der Studie sportlich nicht aktiv. Im Rahmen der Studie haben ältere Probanden ein Krafttrainingsprogramm (3-mal Krafttraining in der Woche) über 12 Wochen absolviert. Das Krafttraining bestand aus je 4 Serien am Beinpressen-Gerät und 4 Serien am Beinstrecken-Gerät. An jeder Übung wurden in den ersten 4 Wochen 10-15 Wiederholungen und nach der vierten Woche 8-10 Wiederholungen durchgeführt. Die Intensität wurde von 60% der 1-WM am Anfang des Trainingsprogramms auf 75% des 1-WM nach 4 Wochen gesteigert. Die Pause zwischen den Serien waren 90 sec und 3 min zwischen den Übungen. Die jungen Probanden absolvierten kein Training in der Studie. Die Muskelbiopsien wurden von M. vastus lateralis entnommen und AMPK an Thr<sup>172</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup>, S6K an Thr<sup>389</sup> untersucht. In der Analyse wurden junge und ältere Probanden (Abb. 42) zu Beginn der Studie und Phosphorylierung bei älteren Probanden vor- und nach 12-wöchigem Krafttraining (Abb. 43) verglichen.

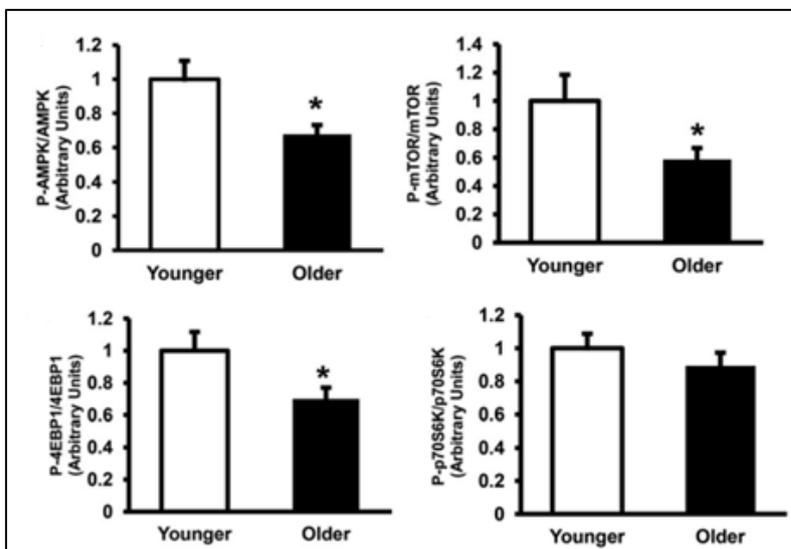


Abbildung 42: Vergleich der Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k in "rest" zwischen jungen und älteren Probanden (Li et al., 2012).

Die Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 gemessen bei den jungen und älteren Probanden war in „Rest“ signifikant niedriger bei den älteren als bei jüngeren Probanden.

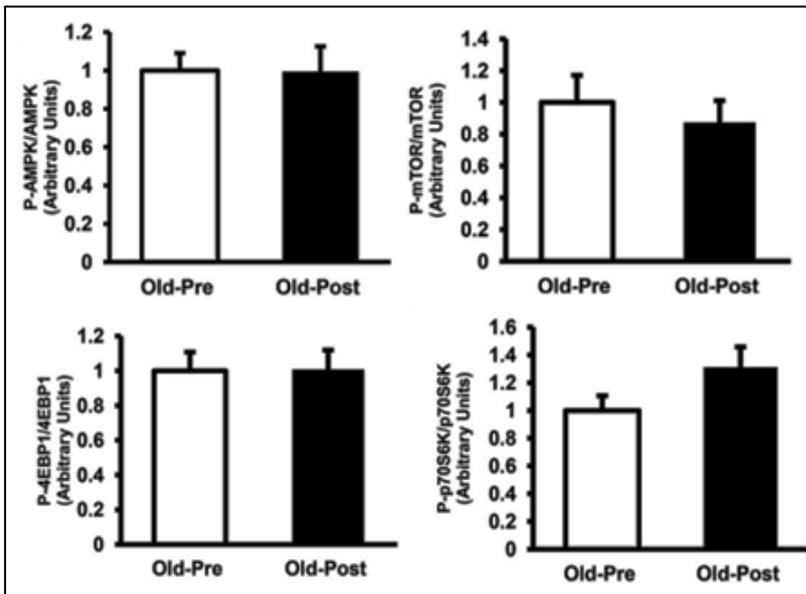


Abbildung 43: Vergleich der Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k nach 12-wöchigem Trainingsprogramm bei älteren Probanden (Li et al., 2012).

Das 12-wöchige Krafttraining konnte bei den älteren Probanden keine signifikante Veränderung in der Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k in „Rest“ bewirken.

Zusätzlich wurde in der Studie auch die AMPK-Aktivität untersucht. Nach 12 Wochen regelmäßiges Training ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied bei der AMPK-Phosphorylierung, mTOR und 4E-BP1 bei älteren Probanden im Vergleich zu den Basalwerten vor der Studie.

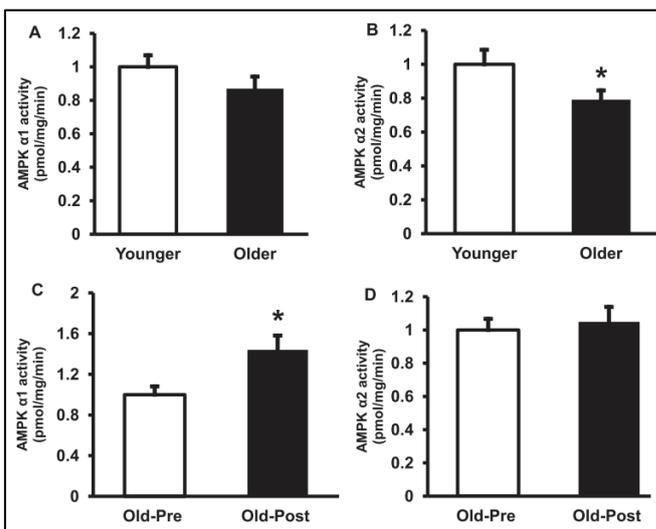


Abbildung 44: Aktivität von AMPKα1 und AMPKα2 pre- und post des absolvierten Trainingsprogramms (Li et al., 2012).

Zusätzlich wurde die Aktivität von AMPK-Isoformen (AMPKα1 und AMPKα2) gemessen. Es wurde festgestellt, dass in „Rest“ Aktivität von AMPKα1 durch langfristiges

Krafttraining erhöht wird und die Aktivität von AMPK $\alpha$ 2 nicht signifikant gesteigert wird. Allerdings war AMPK $\alpha$ 2-Aktivität in Ruhe bei den älteren Probanden niedriger als bei den jüngeren Probanden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei jungen Probanden die Phosphorylierung von Akt-mTOR-Signalkaskade in Ruhe höher ist. Das regelmäßige Krafttraining konnte keine Steigerung der Phosphorylierung von Akt-mTOR-Signalkaskade bewirken. Die Aktivität von AMPK-Isoform, AMPK $\alpha$ 1, war nach dem Trainingsprogramm signifikant erhöht.

#### 6.1.13 Kumar et al., 2009: “Age-related differences in the dose–response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men”

Die Studie verglich den Effekt von dem Krafttraining in jungen (24 $\pm$ 6 Jahre) und älteren (70 $\pm$ 5 Jahre) Probanden auf die MPS und die Phosphorylierung von 4E-BP1, p70S6k und eEF2.

Tabelle 8: Probanden Charakteristika.

Probanden	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Fettfreie Masse (kg)	Fettfreie Masse Bein li. (kg)	1-WM unilateral leg extension (kg)
jung	23 $\pm$ 4	11.9 $\pm$ 2.7	10.5 $\pm$ 2.5	75 $\pm$ 14
alt	24 $\pm$ 2	10.7 $\pm$ 4	9.3 $\pm$ 2.3	41 $\pm$ 11

Alle Probanden waren gesunde und aktive Hobbysportler. Die Probanden wurden in jeder Altersgruppe in 5 Subgruppen je 5 Probanden eingeteilt. Jede Subgruppe führte in Rahmen der Studie Krafttraining mit unterschiedlicher Intensität durch:

- Intensität von 20% des 1-WM absolvierten Probanden 3 Serien je 27 Wiederholungen
- Intensität von 40% des 1-WM absolvierten Probanden 3 Serien je 14 Wiederholungen
- Intensität von 60% des 1-WM absolvierten Probanden 3 Serien je 9 Wiederholungen
- Intensität von 75% des 1-WM absolvierten Probanden 3 Serien je 8 Wiederholungen
- Intensität von 90% des 1-WM absolvierten Probanden 3 Serien je 2 Wiederholungen:

Die interserielle Pause unabhängig von der Belastungsintensität betrug 2 min. Das Krafttraining bestand aus dem Beinstrecken am Gerät. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von p70S6k, 4E-BP1 und eEF2 wurde 10 min, 1h, 2h und 4h post-Belastung sowie die MPS gemessen.

In der Analyse wurden Ergebnisse der Phosphorylierung und die Messung der MPS für Belastungsintensität 60-90% des 1-WM gemittelt, da zwischen diesen Belastungsintensitäten kein signifikanter Unterschied gemessen wurde. Es wurde festgestellt, dass 1h bis 2h post-Belastung bei den jüngeren Probanden die MPS signifikant höher ist als bei den älteren Probanden zu gleichem Messzeitpunkt.

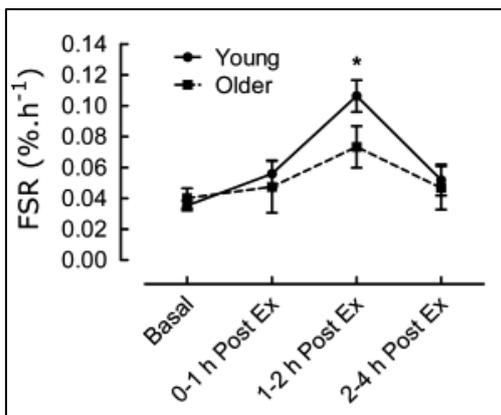


Abbildung 45: Zeitverlauf der gemittelten MPS (als „fractional synthesis rate (FSR) dargestellt) gemittelt für Probanden, die mit einer Belastungsintensität zw.60-90% trainiert haben. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich von „Older“ zu gleichem Zeitpunkt (Kumar et al., 2009, S. 214).

Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> und 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war 1-2h post-Belastung bei jungen Probanden signifikant höher als bei älteren Probanden und bei allen anderen Messzeitpunkten bestand kein altersbedingter Unterschied. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> wurde unmittelbar nach der Belastung 20% niedriger und 1 Stunde nach dem Krafttraining war die Phosphorylierung im Vergleich zum Basalwert 120% gesteigert ohne einen Unterschied zwischen den Altersgruppen. Die Änderungen waren aber nicht signifikant.

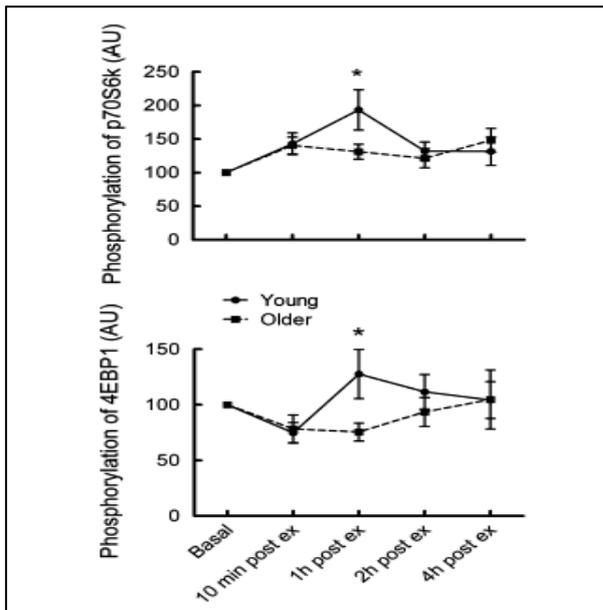


Abbildung 46: Phosphorylierung von p70S6k und 4E-BP1 (gemittelt für Intensität von 60-90%). \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich von „Older“ zu gleichem Zeitpunkt (Kumar et al., 2009, S. 214).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei jüngeren Probanden die MPS 1-2h post-Belastung höher ist als bei älteren Probanden. Dazu zeigen Ergebnisse, dass Signaltransduktion bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden gehemmt ist.

#### 6.1.14 Mascher et al. 2008: „Repeated resistance exercise training induces different changes in mRNA expression of MAFbx and MuRF-1 in human skeletal muscle“

Die Studie befasste sich mit dem Einfluss des Krafttrainings auf die Signaltransduktion im Skelettmuskel. In ihr wurden 2 Krafttrainingseinheiten an 2 getrennten Tagen absolviert. Es wurde vor der Studie angenommen, dass das darauffolgende Training die anabolische Antwort des Skelettmuskels verstärkt. Acht junge männliche Probanden (Alter  $23 \pm 1$  Jahre; Größe  $181 \pm 1$  cm; Gewicht  $75 \pm 4$  kg; Body Mass Index BMI  $22.9 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup>; maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_{2max}: 3.91 \pm 0.16$  l/min) nahmen an der Studie teil. Das Krafttraining bestand aus 4 Serien je 10 Wiederholungen bei 80% des 1-WM mit 5 min interserieller Pause an dem Beinpressen-Gerät. Die Muskelbiopsien wurden von M. vastus lateralis 15 min, 1h und 2h post-Belastung entnommen.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> war nicht signifikant unterschiedlich zu keinem Messzeitpunkt weder nach erstem noch nach zweitem Krafttraining im Vergleich zum Basalwert. Allerdings war die Steigerung der Phosphorylierung nach zweitem Training ein wenig höher im Vergleich zum Basalwert als nach erstem Krafttraining. Die Phosphorylierung von mTOR wurde an Ser<sup>2448</sup> und Ser<sup>2481</sup> gemessen. Die

Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> war nach beiden Trainingseinheiten signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Zwischen den beiden Trainingseinheiten ergab die Analyse keinen Unterschied in mTOR Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup>. Allerdings zeigte die Analyse, dass die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2841</sup> nur nach zweiter Trainingseinheit im Vergleich zum Basalwert signifikant erhöht war.

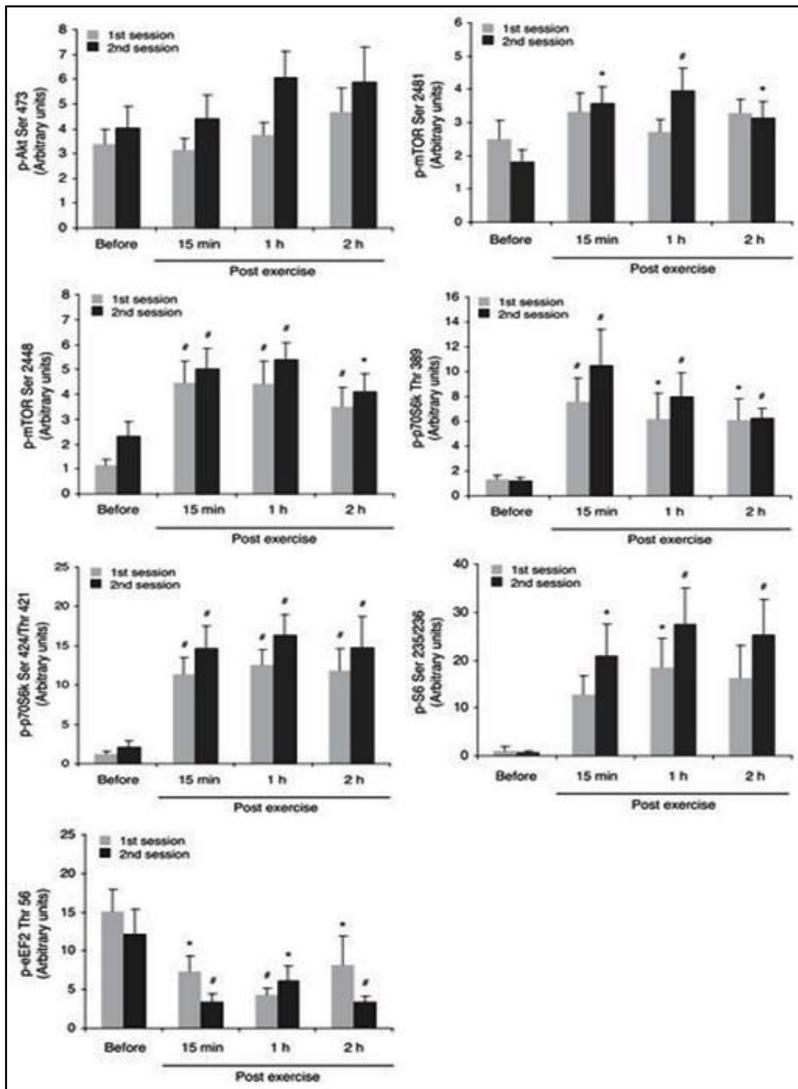


Abbildung 47: Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup> und Ser<sup>2481</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup> und an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup>, rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> und eEF2 an Thr<sup>56</sup> zu 15 min, 1h und 2h post-Belastung. Graue Balken stellen die erste Trainingseinheit dar und schwarze Balken stellen die zweite Trainingseinheit dar. \*P< 0.05 und #P<0.01 signifikant unterschiedlich zum Basalwert von Belastung („Before“) (Mascher et al., 2009).

Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> und Thr<sup>389</sup> war sowohl nach erstem Krafttraining als auch nach zweitem Krafttraining signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert und die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied in

Phosphorylierung zwischen beiden Trainingseinheiten. Die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> war stark erhöht 1h nach erstem Krafttraining. Nach zweiter Trainingseinheit war die Phosphorylierung zu allen Messzeitpunkten signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> war nach erstem und zweitem Training signifikant dephosphoryliert zu allen Messzeitpunkten im Vergleich zum Basalwert. Kein signifikanter Unterschied konnte in Phosphorylierung zwischen beiden Trainingseinheiten zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich aus der Studie schließen, dass das Krafttraining die regulierenden Signalmoleküle im Prozess der Proteinsynthese stimuliert und wiederholtes Krafttraining nur eine geringe zusätzliche Erhöhung der Aktivität dieser Signalmoleküle bewirkt.

## 6.2 Studien, die Einfluss von Krafttraining und Supplementierung auf mTOR-Kaskade untersuchten

Dieser Abschnitt beinhaltet Studien, welche eine Kombination von Krafttraining und Supplementierung untersuchen.

### 6.2.1 Dreyer et al. 2008: “Leucin-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle”

Dreyer et al. (2008) untersuchten die Effekte der Supplementierung von Kohlenhydraten und Aminosäuren auf Signalregulierung von mTOR und die MPS. In der Studie nahmen 16 männliche Probanden teil.

Tabelle 9: Eigenschaften von Probanden.

	Control	EAA+CHO
<i>n</i>	8	8
Age, yr	27±2	30±2
Height, cm	176±3	177±2
Weight, kg	78±5	81±3
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25±1	26±1
Lean body mass,kg	61±3	62±2
Body fat, %	19±2	20±2
Leg lean mass, kg	10.4±0.7	10.8±0.4

Quelle: Dreyer et al., 2008

Sie waren sportlich inaktiv und wurden zwecks der Studie in zwei Gruppen eingeteilt: eine Kontrollgruppe ohne Supplementierung und eine weitere Gruppe, die 1h nach der

Belastung eine Lösung von essenziellen Aminosäuren mit Kohlenhydraten (EAA+CHO Gruppe) eingenommen hat. Das Supplement war im Getränkeform und setzte sich aus Aminosäuren (supplementierte Menge: 0.35g/kg·FFM (Fettfreie Masse); Histidin, 8%; Isoeucin, 8%; Leucin, 35%; Lysin, 12%; Methionin, 3%; Phenylalanin, 14%; Threonin, 10%; Valin, 10%) und Kohlenhydraten (Saccharose, 0.5 g/kg·LM) zusammen. Insgesamt wurden je nach fettfreier Masse des Probanden etwa 20g Aminosäuren verabreicht. Alle Studienteilnehmer durften 24h vor dem Studienbeginn kein anstrengendes körperliches Training eingehen und bekamen standardisierte Mahlzeit zur Konsumation. Als Belastung wurden 10 Serien je 10 Wiederholungen bei 70% der 1-WM an der Beinpresse mit 3 min interserieller Pause durchgeführt.

Die Phosphorylierung von Akt, TSC2, mTOR, S6K1, 4E-BP1, eEF2 sowie MPS wurden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten gemessen: Ruhephase („Baseline“), Training, 1h und 2h nach der Belastung. Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> war unverändert unmittelbar post- Belastung aber 1h infolge des Krafttrainings war sie signifikant erhöht. In der Kontrollgruppe kehrte die Phosphorylierung von Akt auf das Ausgangsniveau zurück 2h post-Training. In der EAA+CHO Gruppe blieb sie 2h nach der Belastung signifikant erhöht. Die TSC2-Phosphorylierung zeigt keine Veränderung unmittelbar post-Belastung sowie 1h nach der Belastung. Darüber hinaus wurde eine Tendenz einer erhöhten Phosphorylierung nach der Einnahme von dem Supplement beobachtet (p=0,08) allerdings war die Steigerung nicht signifikant. Die mTOR-Phosphorylierung war unmittelbar post-Belastung, 1h und 2h post-Belastung signifikant höher als vor der Belastung. Allerdings war die Phosphorylierung von mTOR 2h nach der Belastung signifikant höher in der EAA+CHO Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

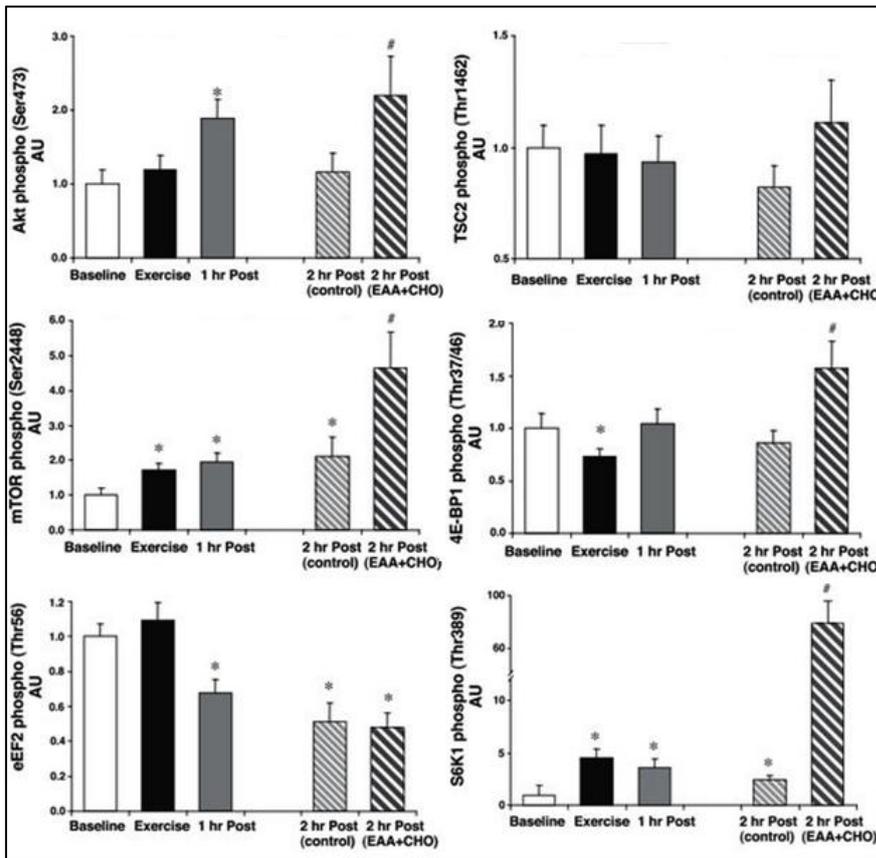


Abbildung 48: Phosphorylierung von Akt, TSC2, mTOR, 4E-BP1, eEF2 und S6K1 nach dem Krafttraining und Supplementierung. \* $P < 0,05$  Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. #  $P < 0,05$  signifikant unterschiedlich von 2h post-Belastung (Kontrollgruppe) (Dreyer et al., 2008).

Die Phosphorylierung von 4E-BP1 zeigt eine signifikante Reduzierung unmittelbar post-Belastung im Vergleich zum Basalwert aber schon 1h nach der Belastung wurde die Phosphorylierung wieder gesteigert. Jedoch 2h nach der Belastung zeigen die Ergebnisse, dass die EAA+CHO Gruppe eine signifikant höhere Phosphorylierung im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichte ( $p < 0,05$ ). Außer unmittelbar nach der Belastung zeigte eEF2 eine signifikante Reduzierung in Phosphorylierung in beiden Gruppen. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zw. beiden Gruppen.

Die Phosphorylierung von S6K1 wurde signifikant erhöht zu allen Messpunkten im Vergleich zum Basalwert sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei EAA+CHO-Gruppe. Darüber hinaus war die Steigerung in der Phosphorylierung von S6K1 12h post-Belastung signifikant höher als in der Kontrollgruppe zu gleichem Messzeitpunkt.

Die Messung der MPS (als „fractional synthesis rate“ (FSR)) ergab einen signifikanten Abfall der MPS sofort nach der Belastung. Schon 1h und 2h post-Belastung war die MPS signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Die MPS war nach der EAA+CHO Supplementierung signifikant höher 2h nach der Belastung als in der Kontrollgruppe.

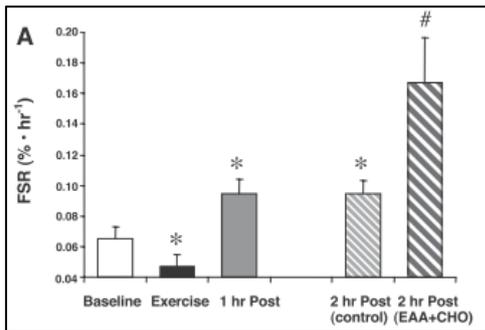


Abbildung 49: Messung von MPS (als FSR dargestellt) vor und nach dem Krafttraining und SUPPLEMENTIERUNG. \*P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. # P<0,05 signifikant unterschiedlich von 2h post-Belastung (Kontrollgruppe) (Dreyer et al., 2008).

Die Studie bestätigt, dass durch das Krafttraining die MPS stimuliert wird und die Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten die MPS zusätzlich steigern kann. Weiter konnte die wichtige Rolle der mTOR-Signalkaskade in Bezug auf die MPS bestätigt werden.

#### 6.2.2 Farnfield et al. 2009: “Whey Protein Ingestion Activates mTOR-dependent Signalling after Resistance Exercise in Young Men: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial”

Farnfield et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie die Wirkung von Krafttraining und PROTEINSUPPLEMENTIERUNG auf die mTOR-Signalkaskade. An der Studie nahmen insgesamt 14 untrainierte Männer teil. Die Belastung setzte sich aus 3 Serien mit je 12 Wiederholungen (12-WM) von Beinstrecken am Gerät mit je 2 min Pause zwischen den Serien.

Tabelle 10: Probandencharakteristika.

Probanden	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Placebo	23.0±0,9	178.0±3.5	76.7±4.5	24.1±0.1
WPI-Gruppe	21.9±0.8	176.7±2.8	76.2±2.8	24.5±1.1

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bekam ein Placebo (Kontrollgruppe) und die andere Gruppe (WPI-Gruppe) bekam Molkeprotein Isolate (WPI) mit 25% der BCAA-Anteil verabreicht. Das Supplement war in 200 ml Wasser gelöst und beinhaltete 26.6g von dem Molkeprotein (davon 6.6g BCAA). Die Studie hat den Einfluss von Krafttraining auf mTOR-Kaskade durch die Phosphorylierung von Akt, mTOR, 4E-BP1, p70S6k und rpS6 evaluiert. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis vor, 2h, 4h und 24h nach der Belastung entnommen und die Phosphorylierung gemessen.

Akt an Ser<sup>473</sup> zeigte keine signifikante Veränderung in Phosphorylierung zu keinem Zeitpunkt der Messung unabhängig von der WPI-Supplementierung. Die mTOR-Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> zeigt eine signifikante Erhöhung 2h nach der Belastung und in der WPI-Gruppe. Zu den anderen Zeitpunkten zeigt mTOR keine signifikante Änderung von der Phosphorylierung. Eine deutliche Tendenz zur Steigerung der Phosphorylierung zeigt mTOR in der Kontrollgruppe 4h nach der Belastung aber die Steigerung war nicht signifikant.

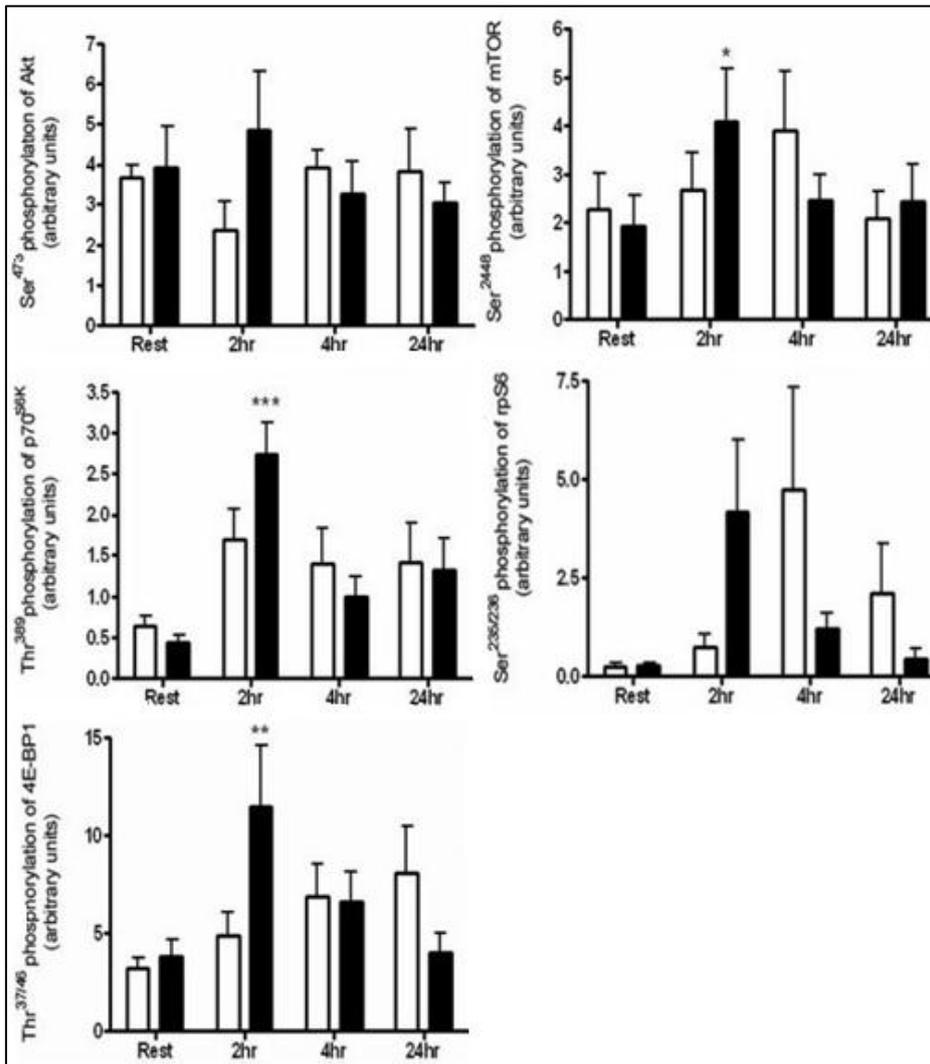


Abbildung 50: \*P<0,05 signifikant unterschiedlich vom Basalwert, \*\*P<0,01 signifikant unterschiedlich von den Basalwerten, \*\*\*P<0,001 signifikant unterschiedlich vom Basalwert. Leere Balken repräsentieren Placebo und schwarze Balken WPI (Farnfield et al., 2009).

Die Phosphorylierung von „downstream“ Faktor von mTOR, 4E-BP1, war nach 2 h in der WPI-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu den Basalwerten. In der Kontrollgruppe zeigte 4E-BP1 keine signifikant höhere Phosphorylierung. Allerdings zeigen die Ergebnisse eine Steigerung der Werte bis 24 post-Belastung in der Kontrollgruppe. Ein

weiterer „downstream“ Faktor von mTOR, p70S6k wurde in der Studie untersucht. Die Phosphorylierung von p70S6k fiel signifikant höher in der WPI-Gruppe 2h nach der Belastung im Vergleich zum Basalwert aus. Zu den anderen Zeitpunkten gab es bei beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Phosphorylierung von rpS6 zeigte in der Studie eine hohe Intervariabilität und die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten. Allerdings zeigte sich die Tendenz zu einer erhöhten Phosphorylierung in der WPI-Gruppe schon 2h post-Belastung und in der Kontrollgruppe kam es zu ähnlicher Steigerung 4h post-Belastung.

Generell zeigt die Studie, dass eine Supplementierung von dem Molkeprotein eine vorübergehende Steigerung in Phosphorylierung von mTOR-Signalkaskade und somit die Translation Initiation im Prozess der Proteinsynthese stimuliert.

#### 6.2.3 West et al. 2011: “Rapid aminoacidemia enhances myofibrillar protein synthesis and anabolic intramuscular signaling responses after resistance exercise”

West und Mitarbeiter (2011) untersuchten in ihrer die Auswirkung von unterschiedlichen Supplementierungsmustern gleicher Dosiierung von Molkeprotein nach dem Krafttraining auf die MPS im Muskel. Im Rahmen der Studie wurden 8 männliche Hobbysportler (Alter:  $21,5 \pm 1$  Jahre, Größe:  $1,81 \pm 0,02$  m, Gewicht:  $80,1 \pm 3,5$  kg, BMI  $24,3 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$ ) untersucht. Zwei Tage vor dem Studienbeginn durften die Probanden keine anstrengende Aktivität eingehen und am Tag zuvor spätestens um 22:00 Uhr essen. Alle Probanden haben in Rahmen der Studie an zwei unterschiedlichen Tagen ein Krafttraining absolviert und konsumierten Molkeprotein (als Getränk mit Wasser) als entweder BOLUS oder PULSE bei einem von diesen 2 Testtagen. Bei BOLUS konsumierten die Probanden 25g des Supplements auf einmal und bei PULSE bekamen die Probanden 2,5g alle 20 min verabreicht. Unter anderem beinhaltet das supplementierte Molkeprotein insgesamt 12,8g essenziellen Aminosäuren (EAA) und 3,5g Leucin. Um Einfluss auf die Proteinsynthese zu messen, wurde die Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, rpS6, 4E-BP1 und eEF2 sowie die MPS (als „fractional protein synthesis“, FSR) gemessen. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis in der Erholungsphase entnommen.

Die Analyse zeigte, dass das Krafttraining und die Supplementierung mit dem Protein die MPS in der Erholungspause nach dem Krafttraining erhöhten. Allerdings war die Steigerung der MPS höher in BOLUS Gruppe als in PULSE Gruppe 1-3 und 3-5 Stunden post-Belastung.

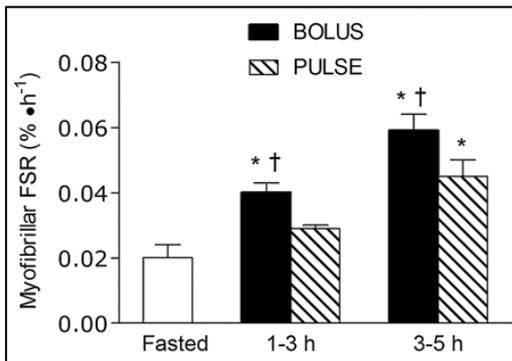


Abbildung 51: MPS nach Supplementierung mit BOLUS und PULSE. †P < 0.05 signifikant höher von PULSE zum gleichen Zeitpunkt, \*P < 0.05 signifikant höher als „Fasted“ (West et al., 2011)

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> und Thr<sup>308</sup> war 1h post-Belastung erhöht aber zeigte keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Basalwert bei BOLUS und PULSE-Supplementierung.

Die Phosphorylierung von mTOR war erhöht aber bei beiden Supplementierungsmustern nicht signifikant verändert. Die Phosphorylierung von S6K1 war signifikant höher sowohl nach BOLUS und PULSE im Vergleich zum Basalwert. Allerdings ist die Phosphorylierung von S6K1 nach BOLUS signifikant höher als bei PULSE zum Messzeitpunkt 1h post-Belastung. Die rpS6-Phosphorylierung zeigte ähnliche Phosphorylierungsmuster wie S6K1. Zu allen Zeitpunkten der Messung war rpS6 signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Bei BOLUS war die Phosphorylierung von rpS6 1h post-Belastung signifikant höher als bei PULSE. Bei anderen Messpunkten ergab die Messung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu PULSE. Bei 4E-BP1 zeigte die Analyse keine signifikante Änderung weder im Vergleich zu Supplementierungsmuster noch zum Basalwert. Die Phosphorylierung von eEF2 zeigte eine signifikante Dephosphorylierung nach PULSE 1h und 5h nach der Belastung im Vergleich zum Basalwert. PULSE zeigte auch signifikant erhöhte Dephosphorylierung von eEF2 im Vergleich zu BOLUS 1h nach der Belastung.

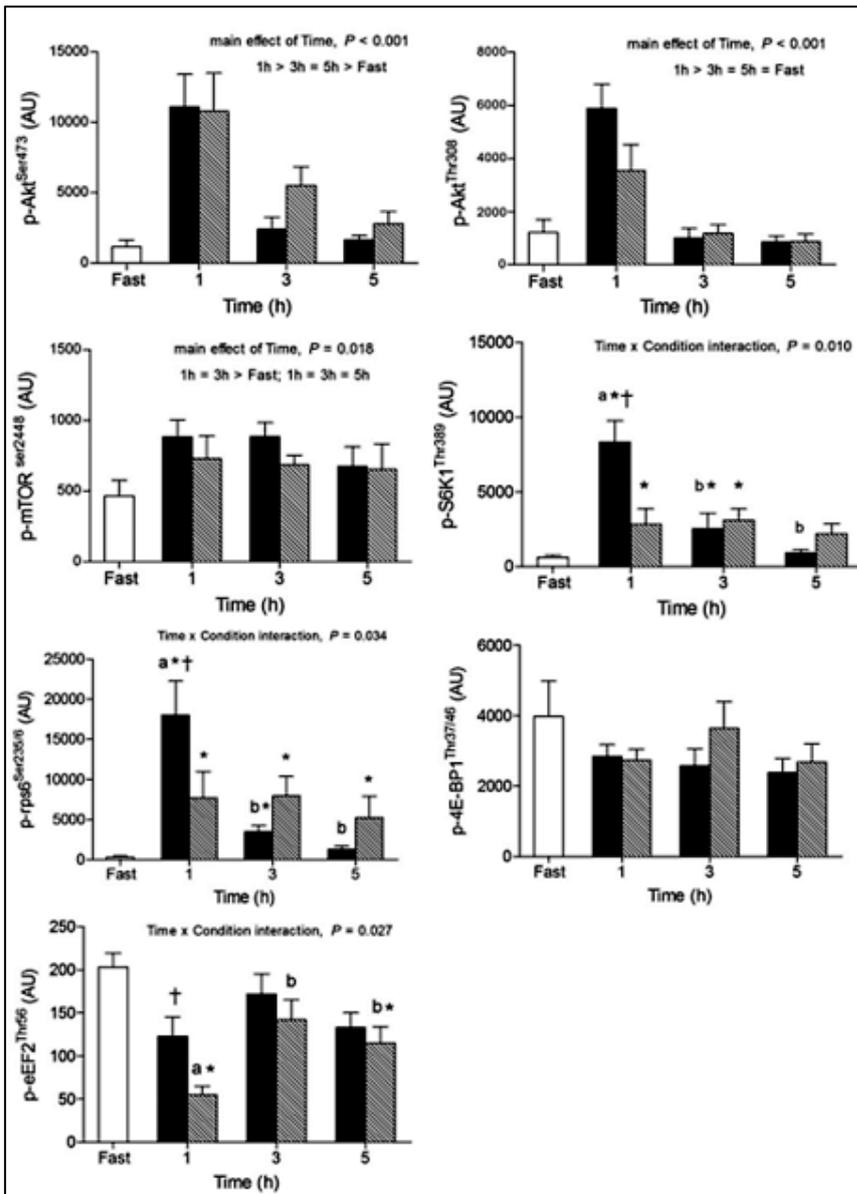


Abbildung 52: Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> und an Thr<sup>308</sup>, mTOR, S6K1, rpS6, 4E-BP1 und eEF2. . †P < 0.05 unterschiedlich von PULSE zum gleichen Zeitpunkt, \* P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert, unterschiedliche Buchstaben stehen für signifikanten Unterschied bei gleichem Supplementmuster zu unterschiedlichen Zeitpunkten (West te al., 2011).

Signifikant stärkste Dephosphorylierung zeigte PULSE 1h nach der Belastung im Vergleich zu anderen Messpunkten bei Supplementierungsmuster 3h und 5h post-Belastung.

Die Studie kommt zum Schluss, dass „*rapid aminoacidemia*“ die MPS in höherem Ausmaß steigert als wenn identische Dosis an Protein in kleineren Mengen über längere Periode konsumiert wird. Außerdem konnte die Studie zeigen, dass wichtige Regulatoren der Proteinsynthese auf molekularer Ebene auch unabhängig von mTOR durch Supplementierung und Krafttraining aktiviert werden können.

6.2.4 West et al. 2009: „Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men“

Das Ziel dieser Studie war den Einfluss des Krafttrainings und durch Krafttraining induzierter Änderungen der Hormonkonzentration auf die MPS und die Phosphorylierung von Signalproteinen, die Translation Initiation regulieren, zu untersuchen.

Acht junge untrainierte männliche Probanden (Alter:  $20 \pm 1.1$  Jahre;  $1.79 \pm 0.03$  m;  $84.1 \pm 4.1$  kg) wurden in die Studie eingenommen. Während der Studie führten sie an zwei separaten Tagen unterschiedliche Trainingsprotokolle durch. Der Unterschied zwischen den Protokollen war im Belastungsumfang. Bei einem Trainingsprotokoll führten die Probanden unilaterale Armbeuge am Kabelzug (4 Serien je 10 Wiederholungen bei 95% des 1-WM mit je 120 sec interserieller Pause) durch. Beim zweiten Trainingsprotokoll wurden zusätzlich Beinpressen am Gerät (5 Serien je 10 Wiederholungen bei 90% des 1-WM mit 60 sec interserielle Pause), Beinstrecken und Beinbeugen am Gerät (3 Serien je 12 Wiederholungen bei 90% des 1-WM mit 60 sec interserielle Pause) absolviert. Nach dem Training wurden Probanden 25 g Molke Protein verabreicht. Muskelbiopsien wurden von M. biceps brachii entnommen.

Die MPS wurde nach dem Training gemessen und die Analyse zeigte, dass sowohl nach niedrigem und hohem Belastungssumfang die MPS signifikant im Vergleich zum Basalwert erhöht war. Zwischen beide Trainingsprotokolle ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied.

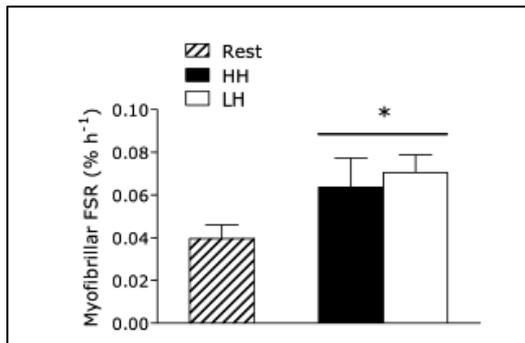


Abbildung 53: MPS (als myofibrilläre „fractional synthesis rate“, FSR) in „Rest“ und nach beiden Trainingsprotokollen. Schwarzer Balken bezeichnet hohen Belastungsumfang und offener Balken bezeichnet niedrigen Belastungsumfang. \*  $P < 0.05$  unterschiedlich vom Basalwert („Rest“). (West et al., 2009)

Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> wurde infolge des Krafttrainings signifikant erhöht unabhängig der Trainingsintensität. Die eEF2-Dephosphorylierung an Thr<sup>56</sup> war statistisch nicht signifikant, nur eine Tendenz zur Dephosphorylierung konnte in der beobachtet werden.

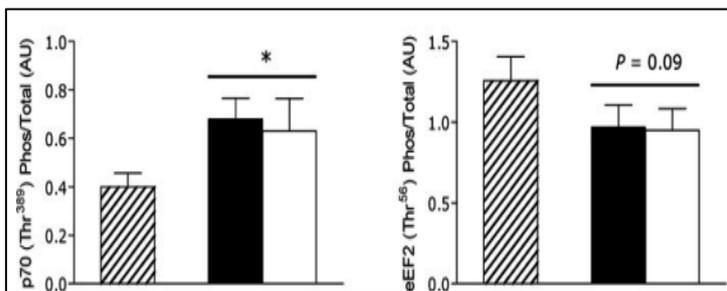


Abbildung 54: Phosphorylierung von p70S6k und eEF2. Mit Linien ausgefüllte Balken bezeichnen Basalwert („Rest“), schwarze Balken bezeichnen hohen Belastungsumfang und offene Balken bezeichnen niedrigen Belastungsumfang. \*  $P < 0.05$  signifikant unterschiedlich vom Basalwert („Rest“) (West et al., 2009).

Die Studie bestätigt, dass infolge des Krafttrainings und Supplementierung die MPS erhöht wird und tatsächlich zwei wichtige Regulatoren der Translation Initiation und Elongation aktiviert werden.

#### 6.2.5 Koopman et al. 2007: „Protein ingestion further augments S6K1 phosphorylation in skeletal muscle following resistance type exercise in males“

Koopman und Kollegen untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von der Supplementierung von Kohlenhydraten (CHO) und/oder Proteine (PRO) vor und nach dem Training auf Signalmechanismen der MPS. In der Studie wurden 7 untrainierte männliche Probanden untersucht (Tab. 11).

Tabelle 11: Charakteristika der Probanden.

	Characteristic
Age, y	22.5 ± 0.9
Weight, kg	74.9 ± 2.8
Height, m	1.80 ± 0.01
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	23.3 ± 0.7
Body fat, %	17.8 ± 2.4
Fat free mass, kg	61.3 ± 2.1
Fat mass, kg	13.6 ± 2.1
HbA <sub>1c</sub> , %	5.3 ± 0.1
1-RM leg press, kg	198 ± 7
1-RM leg extension, kg	105 ± 3
Weight leg press during training, kg	148 ± 5
Weight leg extension during training, kg	79 ± 5

Quelle: Koopman et al., 2007.

Am Abend vor der Studie bekamen alle Probanden standardisiertes Essen zur Konsumation. Als Krafttraining absolvierten die Probanden 3 Serien je 10 Wiederholungen Bank-, Schulterdrücken und am Rückenzug-Gerät sowie 8 Serien je 10 Wiederholungen 75% des 1-WM am Beinpressen-Gerät und Beinstrecken am Gerät mit je 2min Pause zwischen den Serien. Vor dem Training, unmittelbar danach und 1h später wurde den Probanden ein Supplement in Getränkeform (5 mL/kg) verabreicht. Im Getränk wurden entweder Kohlenhydrate (CHO) oder Kohlenhydrate mit Proteinen (CHO+PRO) vermischt. Die supplementierte Menge von CHO betrug 0.3g/kg und die Proteingruppe bekam zum CHO zusätzlich 0.3g/kg Kasein Hydrolysat verabreicht.

Die Muskelbiopsien wurden von M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37</sup>, S6K1 an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> und Thr<sup>389</sup> sowie rpS6 an Thr<sup>389</sup> gemessen.

#### Analyse der Ergebnisse vor und unmittelbar post-Belastung

Die Analyse zeigte, dass die Phosphorylierung von 4E-BP1 unmittelbar nach der Belastung signifikant dephosphoryliert in CHO und CHO+PRO Gruppe ist. Die Phosphorylierung von S6K1 an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> war in beiden Gruppen zu gleichem Ausmaß erhöht und S6K1-Phosphorylierung an Thr<sup>389</sup> wurde nur in der CHO+PRO-Gruppe signifikant erhöht. Während in der Gruppe ohne der Proteinsupplementierung die rpS6 signifikant dephosphoryliert war, konnte in der Gruppe mit der Proteinsupplementierung eine signifikant höhere Phosphorylierung beobachtet werden.

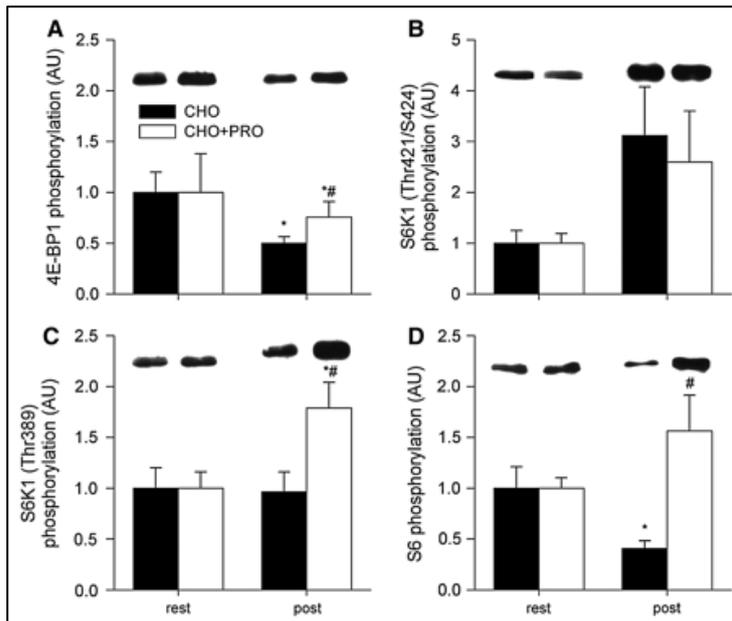


Abbildung 55: Vergleich von Phosphorylierung von A) 4E-BP1 an Thr37, S6K1 an B) Thr421/Ser424 und an C) Thr<sup>389</sup> und D) rpS6 Thr389 vor- und sofort post-Training. \* P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert. # signifikant unterschiedlich von CHO-Supplementierung (Koopman et al., 2007).

### Analyse der Ergebnisse in der post-Belastungsphase

In der Erholungsphase 1-4h nach dem Krafttraining war die Phosphorylierung von 4E-BP1 sowohl in CHO und CHO+PRO erhöht (nicht signifikant höher). Die Phosphorylierung von S6K1 an Thr<sup>421</sup>/Ser<sup>424</sup> war in beiden Gruppen erhöht aber statistisch nicht signifikant. Die Phosphorylierung von rpS6 war in CHO+PRO signifikant höher als in CHO-Gruppe.

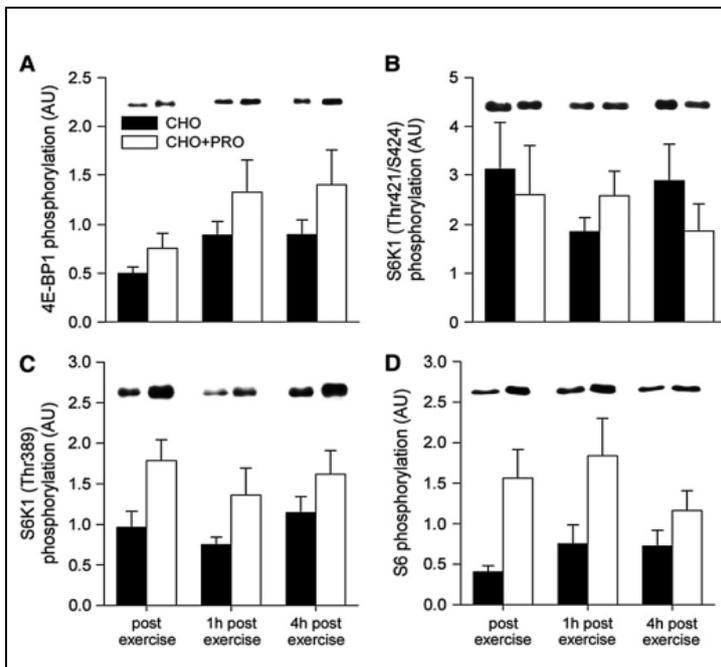


Abbildung 56: Vergleich der Phosphorylierung von A) 4E-BP1 an Thr37, S6K1 an B) Thr421/Ser424 und an C) Thr389 und D) rpS6 Thr389 in der Erholungsphase von 1-4h post-Belastung (Koopman et al., 2007).

Die Studie verglich die Phosphorylierung in Betracht auf mögliche muskelfasertypische Unterschiede von rpS6. Die Studie verglich die Phosphorylierung von rpS6 in Muskelfasern Typ I und II vor und unmittelbar nach dem Krafttraining (Tab. 12). Infolge des Krafttrainings und CHO+PRO war die Phosphorylierung von rpS6 signifikant erhöht in Muskelfasern Typ I im Vergleich zum Basalwert und CHO-Supplement. In Muskelfasern Typ II ergab die Analyse keine signifikante Steigerung.

Tabelle 12: Phosphorylierung von S6 in Muskelfasertyp I und II vor und unmittelbar post-Belastung \* P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert. #P < 0.05 signifikant unterschiedlich von CHO.

	Treatment		P-values		
	CHO	CHO+PRO	Treatment	Time	Interaction
Type I			0.16	<0.001	<0.05
Rest	32 ± 2	31 ± 2			
Postexercise	42 ± 3*	53 ± 6**			
Type II			0.35	<0.001	0.16
Rest	30 ± 2	29 ± 2			
Postexercise	44 ± 4	50 ± 2			

<sup>1</sup> Values are expressed as means ± SEM, n = 7. \*Different from resting values, P < 0.05; \*\*different from CHO treatment, P < 0.05.

Quelle: Koopman et al., 2007

In der Erholungsphase 1-4h nach der Belastung zeigen die Ergebnisse, dass maximale Phosphorylierung von rpS6 in beiden Muskelfasertypen 1h Post-Belastung erreicht wurden. Während der gesamten Erholungsphase war die Phosphorylierung von rpS6 signifikant höher in CHO+PRO Supplementierung als bei CHO-Supplement.

Tabelle 13: Phosphorylierung von rpS6 in Muskelfasertyp I und II vor und unmittelbar post-Belastung.

	Treatment		P-values		
	CHO	CHO+PRO	Treatment	Time	Interaction
Type I			<0.01	<0.001	0.21
Postexercise	42 ± 3	53 ± 6			
1 h postexercise	67 ± 6	86 ± 7			
4 h postexercise	42 ± 4	55 ± 5			
Type II			<0.05	<0.001	0.15
Postexercise	44 ± 4	50 ± 2			
1 h postexercise	59 ± 6	82 ± 6			
4 h postexercise	48 ± 6	56 ± 2			

<sup>1</sup> Values are expressed as means ± SEM, n = 7.

Quelle: Koopman et al., 2007

Aus den Ergebnissen der Studie lässt sich es schließen, dass die Phosphorylierung von S6K1 durch Supplementierung mit Kohlenhydraten und Aminosäuren zum Krafttraining zusätzlich stimuliert wird.

#### 6.2.6 Burd et al. 2010: „Resistance exercise volume affects myofibrillar protein synthesis and anabolic signalling molecule phosphorylation in young men”

Die Studie von Burd et al. (2010) befasste sich damit, ob unterschiedlicher Belastungsumfang die Signalmoleküle und MPS auch in unterschiedlicher Weise beeinflusst. In der Studie nahmen 8 junge Männer teil. Alle Männer (Alter:  $24.3 \pm 1.6$  Jahre, Gewicht:  $84.3 \pm 3.3$  kg, BMI:  $25.01 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup>) hatten bereits Erfahrung in Krafttraining und trainierten untere Extremitäten mindestens einmal in der Woche über 1 Jahr. Eine Woche vor der Studie wurden die Probanden mit dem Studienprotokoll und Trainingsequipment vertraut gemacht und 1-WM für jedes Bein am Beinstrecken-Gerät wurde bestimmt. Drei Tage vor der Studie durften die Probanden keine anstrengende körperliche Aktivität eingehen und die Nahrungsaufnahme wurde aufgezeichnet.

Im Studiendesign wurde vorgesehen, dass die Probanden eine einbeinige Kniestreckung am Gerät durchführen. Mit einem Bein mussten sie 1 Serie (1SET) und mit anderem Bein 3 Serien (3SET) mit je 2 min interserielle Pause bei 70% des 1-WM absolvieren. Dieses unilaterale Design wurde in der Studie gewählt, um den Einfluss der Variabilität zwischen den Probanden auszuschließen. Nach absolvierten Übungen und 24h später wurde Probanden 20g Molke Protein verabreicht. Die Muskelbiopsien wurden 5h, 24h und 29h nach dem Training den Probanden vom M. vastus lateralis entnommen und die MPS sowie die Phosphorylierung von p70S6k und rpS6.

Am Abend nach dem Übungsprotokoll durften die Probanden spätestens um 22:00 h eine Mahlzeit zu sich nehmen und diese sollte etwa gleich sein wie die Mahlzeiten in den letzten drei Tagen vor Studienbeginn.

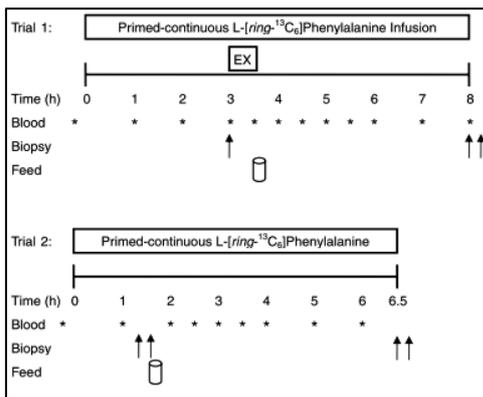


Abbildung 57: Schematische Darstellung des Studienprotokolls: Blutabnahme, Muskelbiopsie und Supplementierung (Burd et al., 2011).

Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> wurde 5h nach Supplementierung signifikant erhöht in 1SET und 3SET im Vergleich zu den Basalwerten. Weiterhin zeigte die Analyse, dass auch zum Zeitpunkt 29h in 3SET Gruppe nach Supplementierung die Phosphorylierung signifikant höher ist im Vergleich zum Basalwert und 1SET Gruppe. Die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>240/244</sup> wurde signifikant höher in 3SET Gruppe 5h nach der Belastung und Supplementierung. Ebenfalls zeigte die Analyse einen signifikant höheren Wert zum Messzeitpunkt bei 1SET und 3SET im Vergleich zu 24h und den Basalwerten.

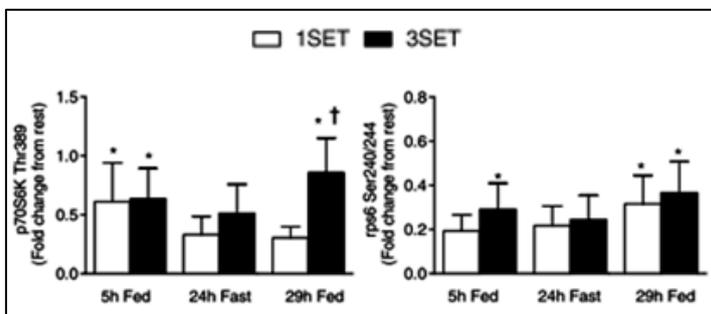


Abbildung 58: Phosphorylierung von p70S6k und rpS6. \* P<0.05 signifikant unterschiedlich vom Basalwert, † P<0.05 signifikant unterschiedlich von 1SET zu gleichem Messzeitpunkt (Burd et al., 2011).

Die MPS wurde als „myofibrillar fractional synthesis rate (FSR)“ dargestellt. Die MPS wurde sowohl bei 1SET und 3SET nach 5h signifikant erhöht, und die Steigerung der MPS in 3SET war signifikant höher als in 1SET. Nach 29h war die MPS nur in 3SET signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Bei 1SET ergab die Analyse nach 29h keine signifikante Veränderung von MPS. Weiteres war die Erhöhung von MPS in 3SET auch im Vergleich zu 1SET signifikant.

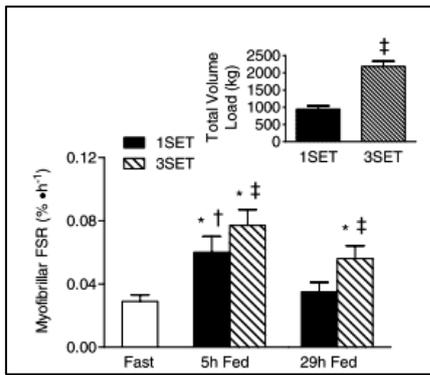


Abbildung 59: Belastungsvolumen (Total Volume Load (kg) nach 1SET und 3SET. MPS (als myofibrilläre „fractional synthesis rate“, FSR) in „Rest“ vor der Belastung, 5h post-Belastung (1SET und 3SET) und Supplementierung sowie 24-29 h post-Belastung. \*signifikant unterschiedlich von „Rest“ ( $P < 0.05$ ). †signifikant unterschiedlich von 29h ( $P < 0.05$ ). ‡signifikant unterschiedlich von 1SET 1SET ( $P < 0.05$ ) (Burd et al., 2011).

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass ein höherer Belastungsumfang im Training in Kombination mit Supplementierung stärkere Steigerung der MPS bewirkt.

#### 6.2.7 Moore et al. 2009: „Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men“

Die Studie untersuchte die Effekte von unterschiedlicher Dosierung von supplementärem Protein auf die MPS und auf einzelne Regulatoren der Proteinsynthese wie S6K1 und rpS6. In der Studie nahmen 6 junge männliche Probanden teil (Durchschnittsalter:  $22.6 \pm 2$  Jahren; Gewicht:  $86.1 \pm 7.6$  kg; Größe:  $1.82 \pm 0.1$  m). Die Probanden waren sportlich aktiv und hatten im Krafttraining mindestens 4 Monate bis 8 Jahre Trainingserfahrung. Im Rahmen der Studie führten die Probanden Krafttraining an 5 unterschiedlichen Tagen durch mindestens 1 Woche getrennt durch. Das Krafttraining bestand aus Beinpressen, -strecken und -beugen am Gerät. An jeder Übung übten die Probanden 4 Serien je 8-10 Wiederholungen bis zur maximalen Erschöpfung mit je 2 min interserieller Pause aus. Sofort nach dem Krafttraining wurde den Probanden ein proteinhaltiges Supplement verabreicht. Das Supplement bestand aus dem Volleiprotein, dass in 400 ml Wasser aufgelöst wurde. Insgesamt wurden den Probanden 0, 5, 10, 20 oder 40g an Proteinsupplement im Wasser aufgelöst und nach einem Krafttraining verabreicht. Die Muskelbiopsien von M. vastus lateralis wurden 1 und 4h nach dem Training und Supplementation entnommen und untersucht.

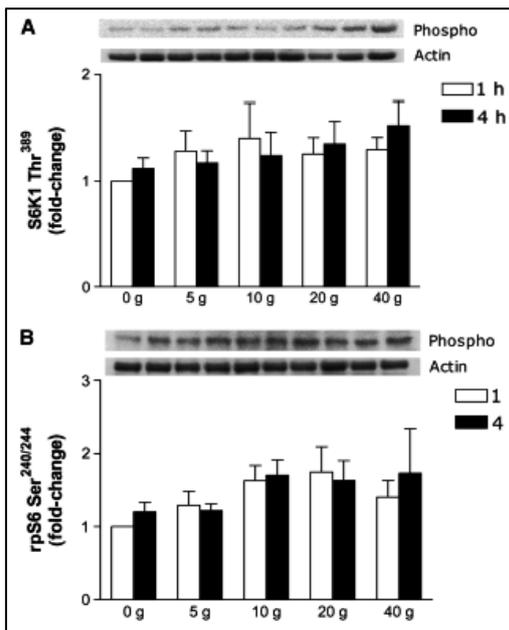


Abbildung 60: Phosphorylierung von A) S6K1 und B) rpS6 (Moore et al., 2009).

Die Analyse zeigte, dass es trotz der Einnahme des Proteinsupplements nach dem Krafttraining keine signifikante Änderung in der Phosphorylierung von S6K1 an Thr<sup>389</sup> und rpS6 an Ser<sup>240/244</sup> unabhängig von der Zeit und der supplementären Proteinmenge gab. Die Messung der MPS zeigte dagegen, dass ein Einfluss von der Proteinmenge in Supplement auf die Stimulierung der MPS besteht. Im Vergleich mit Basalwert ergab die Analyse eine signifikante Steigerung von der MPS durch die Supplementierung mit 5g, 10g, 20g und 40g Vollei Protein. Weiter zeigte die Analyse einen dosisabhängigen Unterschied in Steigerung der MPS. Die Supplementierung von 20g Volleiprotein erhöhte die MPS signifikant im Vergleich zu 5g und 10g Volleiprotein. Zwischen 20g und 40g Volleiproteinsupplement gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.29$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass 20g Volleiprotein die MPS maximal steigern und bei weiterer Supplementierung keine signifikante Steigerungen zu erzielen sind.

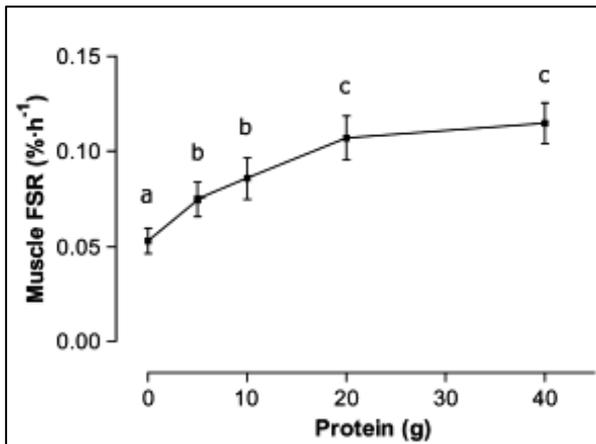


Abbildung 61: MPS (als “fractional synthesis rate, FSR” dargestellt) infolge des Krafttrainings und Supplementierung. Unterschiedliche Buchstaben unterschieden sich signifikant voneinander ( $P < 0.01$ ;  $n = 6$ ) (Moore et al., 2009).

Ergebnisse zeigen, dass maximale Steigerung der MPS mit 20g an supplementärem Protein erreicht wird und weitere Supplementierung keine zusätzlichen Vorteile bewirkt. Die Phosphorylierung von S6K1 und rpS6 wurde nicht signifikant erhöht. Möglicherweise liegt es an der längeren Trainingserfahrung der Probanden.

#### 6.2.8 Reidy et al. 2012: „Protein Blend Ingestion Following Resistance Exercise Promotes Human Muscle Protein Synthesis”

Reidy et al. (2012) untersuchten in ihrer Studie Einfluss von Proteinsupplementierung nach dem Krafttraining auf der MPS. An der Studie partizipierten 19 Probanden (17 Männer und 2 Frauen). Sie waren gesunde Freizeitsportler und weniger als zwei Mal in der Woche sportlich aktiv. Im Rahmen der Studie bekamen Probanden entweder eine Proteinmischung (PB), die aus Soja-, Molkeprotein und Kasein bestand, oder Molkeprotein Isolat (WP) in 300 ml Wasser gelöst eine Stunde infolge des Krafttrainings verabreicht.

Tabelle 14: Deskriptive Charakteristika der Probanden.

	<i>n</i>	Age	BMI	Fat	FFM	Lean mass
		<i>y</i>	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	<i>%</i>	<i>kg</i>	<i>kg</i>
PB	10	23.1 ± 1.0	25.9 ± 0.8	24.3 ± 1.7	60.3 ± 3.5	57.3 ± 3.3
WP	9	25.1 ± 1.2	25.5 ± 1.0	24.1 ± 2.5	61.2 ± 3.0	57.9 ± 2.8

<sup>1</sup> Data are mean ± SEM. FFM, fat-free mass; PB, protein blend; WP, whey protein.

Quelle: Reidy et al., 2012

Die Menge an Leucin und essenziellen Aminosäuren war in beiden Supplementen gleich dosiert. Gesamtmenge an supplementärem Protein war 0.30-0.35g/kg fettfreie Masse in beiden Gruppen, was insgesamt zwischen 15-20g Protein ausmacht. 72 Stunden vor der

Studie durften Probanden keine anstrengende sportliche Aktivität eingehen. Ein standardisiertes Abendessen wurde Probanden serviert. Die Probanden führten ein Krafttraining an Beinstrecker-Gerät bestehend aus 8 Serien je 10 Wiederholungen und 3 min interserieller Pause aus. Die Intensität wurde von 50% des 1-WM in der ersten Serie allmählich auf 70% des 1-RM zwischen Serien 4-8 gesteigert.

Die Muskelbiopsien wurden vor dem Training und sofort nach der Supplementierung sowie 3h und 5h nach dem Krafttraining entnommen und die MPS sowie die Phosphorylierung der Akt-mTOR-Kaskade gemessen.

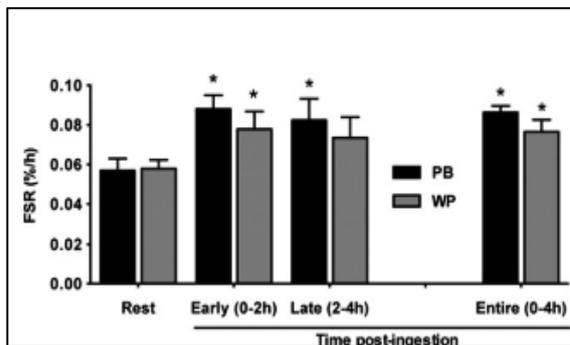


Abbildung 62: MPS (als fractional synthesis rate, FSR) in drei Phasen: frühe („early“, 0-2h), späte („late“, 2-4h) und gesamte Erholungsphase (entire, 0-4). Schwarze Balke: PB, graue Balken: WP. \*signifikant unterschiedlich von „Rest“ (P < 0.05) (Reidy et al., 2012).

Die Analyse der MPS wurde in 3 Perioden eingeteilt: frühe (0-2h), späte (2-4h) und gesamte Erholungsphase. Es wurde festgestellt, dass MPS in den beiden Gruppen nach dem Krafttraining und der Supplementierung in der frühen Erholungsphase erhöht ist. In der späten Erholungsphase war die MPS nur in der PB-Gruppe erhöht. Wenn die MPS über den Verlauf von 4h betrachtet wurde, konnte in beiden Gruppen eine signifikante Steigerung der MPS und keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen konnten beobachtet werden. Die Analyse zeigte, dass keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Phosphorylierung von Akt (Ser<sup>308</sup>), mTOR (Ser<sup>2448</sup>), 4E-BP1 (Thr<sup>37/42</sup>), rpS6 (Ser<sup>240/244</sup>) und p70(S6K1) (Ser<sup>389</sup>) bestehen (Tab. 15).

Im Vergleich zu den Basalwerten war die Phosphorylierung von Akt nur 2h nach Supplementierung erhöht. Die Phosphorylierung von mTOR, 4E-BP1 und rpS6 war signifikant erhöht sowohl 2h und 4h in der Erholungsphase. Die p70S6k1-Phosphorylierung war nur in der PB-Gruppe signifikant erhöht zu Messzeitpunkten 2 und 4h in der Erholungsphase. In der WP-Gruppe zeigten die Ergebnisse nur eine Tendenz (p=0.07) zu höherer Phosphorylierung aber erreichte keine statistische Signifikanz 2h in der Erholungsphase.

Tabelle 15: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k, rpS6 und 4E-BP1 während der Erholungspause nach dem Krafttraining und Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich von den Basalwerten ( $P < 0.05$ ); \*\* unterschiedlich von den Basalwerten ( $P=0,07$ ) (Reidy et al., 2012).

Protein	2 h postingestion		4 h postingestion	
	PB	WP	PB	WP
	phosphorylated/total, <i>fold of rest</i>			
Akt Ser <sup>308</sup>	1.17 ± 0.14*	1.27 ± 0.16*	1.06 ± 0.15	0.87 ± 0.18
mTORC1 Ser <sup>2448</sup>	3.51 ± 1.48*	3.01 ± 0.46*	2.78 ± 0.68*	2.83 ± 0.47*
p70S6K1 Ser <sup>389</sup>	21.3 ± 7.25*	12.7 ± 3.12**	11.9 ± 3.76*	6.20 ± 1.30
rpS6 Ser <sup>240/244</sup>	3.32 ± 1.33*	2.38 ± 0.85*	1.95 ± 0.43*	1.55 ± 0.55*
4E-BP1 Thr <sup>37/42</sup>	1.27 ± 0.09*	1.34 ± 0.17*	1.27 ± 0.10*	1.17 ± 0.10*

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Supplementierung aus Proteinmischung aus Soja-, Molkeprotein und Kasein die mTOR-Signalkaskade gleichermaßen effektiv wie Molkeprotein steigert und die Supplementierung der MPS sowie regulierenden Signalmechanismus stimuliert.

### 6.2.9 Areta et al. 2013: “Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis”

In dieser Studie wurden die Auswirkungen des unterschiedlichen Supplementierungsmusters von 20g Molkeprotein auf die MPS und Signalmechanismus. In dieser Studie wurden insgesamt 24 männliche Probanden untersucht (Tab. 16). Vor dem Studienbeginn wurden den Probanden standardisierte Mahlzeiten 72 Stunden vor der Studie verabreicht.

Tabelle 16: Probandeneigenschaften.

	Group		
	Bolus	Intermediate	Pulse
<i>n</i>	8	7	8
Age (years)	25 ± 5	25 ± 3	25 ± 5
Body mass (kg)	83.6 ± 10.5	80.5 ± 11.1	82.0 ± 6.4
Percentage fat	16.7 ± 5.2	14.6 ± 6.9	15.1 ± 5.8
Lean body mass (kg)	66.2 ± 5.4	65.3 ± 6.4	66.5 ± 5.3
1 RM (kg)	125 ± 9	128 ± 21	137 ± 18
1 RM/body mass (kg)	1.51 ± 0.18	1.59 ± 0.16	1.68 ± 0.21

Data are mean ± SD. RM, repetition maximum.

Quelle: Areta et al., 2013

Sie hatten mindestens 2 Jahre Trainingserfahrung und absolvierten ein Krafttraining mindestens 2-mal in der Woche. Als das Krafttraining wurden 4 Serien je 10 Wiederholungen bei 80% des 1-WM mit 3 min interserieller Pause am Beinstrecker-Gerät absolviert. Die Probanden bekamen nach der Kraftuntersuchung ein von 3 möglichen

Supplementen verabreicht. Nach dem Krafttraining wurden die Probanden in 3 Gruppen je 8 Personen zugewiesen. In jeder Gruppe wurden 80g Molkeprotein durch unterschiedliche Muster supplementiert. In der Gruppe „Bolus“ bekamen Probanden 2\*40g alle 6h. In der Gruppe „Pulse“ wurden 8\*10g alle 1,5h und in der Gruppe „Intermediate (INT)“ wurden 4\*20g alle 3h verabreicht. Muskelbiopsien wurden in „Rest“ vor dem Krafttraining, 1h, 4h, 6h, 7h und 12h nach dem Training entnommen, um die MPS und Signalprozesse zu messen.

Die Analyse zeigte, dass die MPS bei allen Supplementierungsmustern und zu allen Messzeitpunkten erhöht im Vergleich zum Basalwert war (Abb. 63). Signifikante Steigerungen ergab die Messung der MPS in der Erholungsphase 1h bis 4h nach dem Training unabhängig von Art der Supplementierung und der supplementierten Menge. Zu den späteren Messzeitpunkten 4-6h und 6-12h in der Erholungsphase wurde in der Gruppe INT signifikant höherer Wert der MPS im Vergleich zu Gruppen Bolus und Pulse gemessen. Wird die durchschnittliche MPS über ganze Erholungsperiode 1-12h betrachtet, kann in der Gruppe INT signifikant höhere MPS als in den anderen zwei Gruppen beobachtet werden.

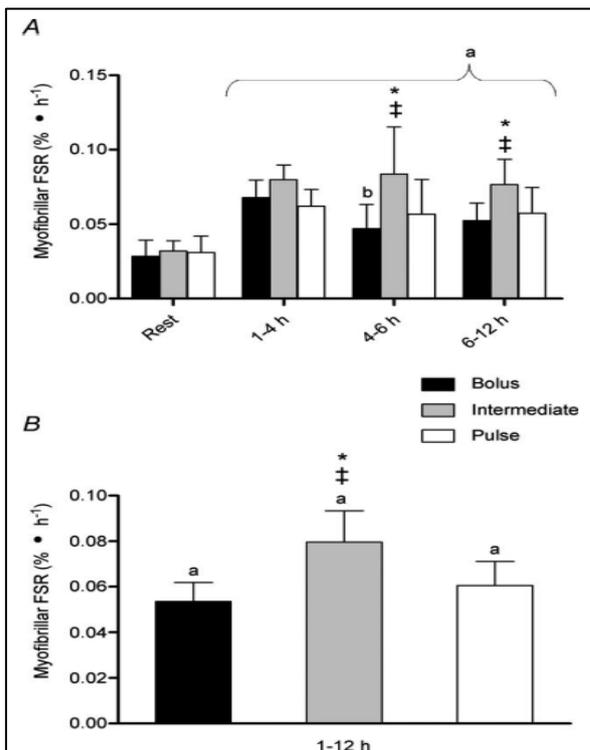


Abbildung 63: MPS (als myofibrilläre fractional synthesis rate, FSR" dargestellt) in A) 4 Phasen: „rest“, 1-4h, 4-6h, 6-12h und B) gemittelt über ganze Erholungsphase 1-12h. a) signifikant unterschiedlich von „rest“; b) signifikant unterschiedlich von 1-4h; ‡) signifikant unterschiedlich von Bolus; \*) signifikant unterschiedlich von Pulse zu gleichem Zeitpunkt ( $P < 0.05$ ) (Areta et al, 2013).

Die Akt-Phosphorylierung wurde an Ser<sup>473</sup> gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass 1h post-Belastung Akt in der Gruppe Bolus signifikant erhöht war im Vergleich zu Pulse und INT zu gleichem Messzeitpunkt sowie allen anderen Messzeitpunkten innerhalb der gleichen Supplementierung. Zum Messzeitpunkt 7h post-Belastung war in den Gruppen Bolus und Pulse signifikant höher als INT. Die Phosphorylierung von TSC2 an Thr<sup>1462</sup> war signifikant erhöht nur in Bolus Gruppe 1h und 7h nach dem Training im Vergleich zum Basalwert. Nach 4h in der Erholungsphase zeigte TSC2 bei INT eine signifikant geringere Phosphorylierung als in beiden anderen Gruppen. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> zeigte gleichartige signifikante Steigerung im Vergleich zum Basalwert in allen drei Gruppen. Die höchste Phosphorylierung von mTOR erreicht Bolus Gruppe 1 und 7h nach dem Training. Die Steigerung war aber nicht signifikant unterschiedlich zu Pulse und INT zu den gleichen Messzeitpunkten.

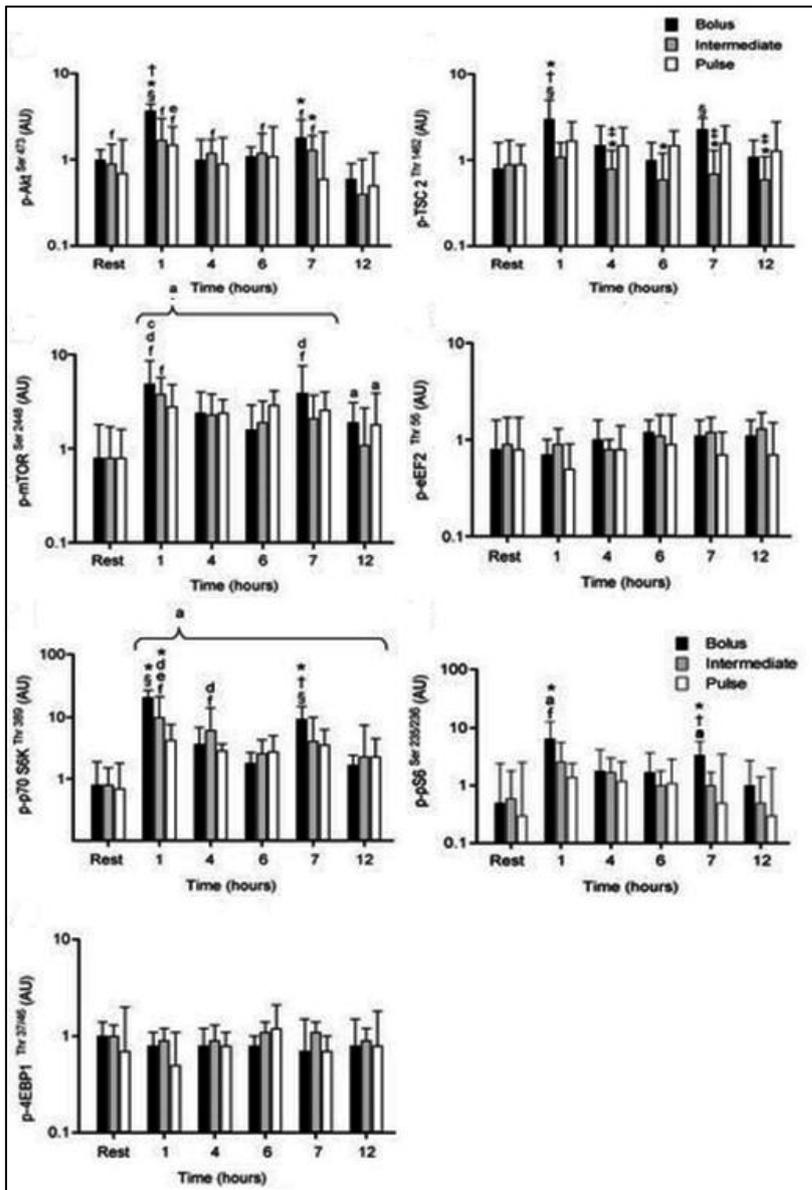


Abbildung 64: signifikant unterschiedlich: §-von allen Messzeitpunkten gleicher Supplementierung; a- rest; d- 6h post-Belastung; f- 12h post-Belastung; \*- Pulse; †-Int; bei gleichem Zeitpunkt ( $P < 0.05$ ) (Areta et al., 2013)

Die Phosphorylierung von p70S6k war in allen Gruppen über die ganze Erholungspause von 12h signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert aber alle drei Gruppen erreichten höchste Phosphorylierung zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. In der Gruppe Bolus erreichten Probanden die maximale Phosphorylierung schon 1h und auch 7h post-Belastung, INT nach 1h und 4h in der Erholungsphase und bei der Gruppe Pulse wurden keine signifikanten Unterschiede bei allen Messpunkten in Erholungsphase gemessen. In der Gruppe Bolus war die Phosphorylierung von p70S6k 1h nach dem Training und 7h nach dem Training signifikant höher als in anderen Gruppen. Die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> wurde nur in Bolus 1h und 7h nach dem Training signifikant erhöht im

Vergleich zum Basalwert, Pulse und Int. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Veränderung der eEF2-Phosphorylierung in keiner Gruppe im Vergleich zum Basalwert. Zusammenfassend konnte die Studie zeigen, dass Supplementierung einer höheren Dosis (40g alle 6h) von Molkeprotein die mTOR-Signalkaskade stärker stimuliert. Allerdings über die ganze Erholungsperiode (1-12h) betrachtet, konnte die Supplementierung von 20g Molkeprotein alle 3h am stärksten die MPS steigern im Vergleich zu Supplementierung von 40g alle 6h oder 8\*10g alle 1,5h.

#### 6.2.10 Reitselder et al. 2011: „Whey and casein labeled with L-[1-13C]Leucin and muscle protein synthesis: effect of resistance exercise and protein ingestion”

Das Ziel der Studie war die anabolische Antwort des Skelettmuskels auf Krafttraining und Supplementierung mit Molkeprotein und Kasein zu untersuchen. Insgesamt 17 junge männliche Probanden wurden nach Zufallsprinzip entweder in die Kontrollgruppe (n=8) oder in die Proteingruppe (n=9) zugeordnet.

Tabelle 17: Deskriptive Statistik von Probanden.

Probanden	Kontrollgruppe	Proteingruppe
Alter (Jahre)	28 ± 2	26±2
Gewicht (kg)	79±3	74±2
Body Mass Index (BMI, kg/m <sup>2</sup> )	24.3±0.7	22.7±0.7
1 Wiederholungsmaximum (1-WM, kg)	66±4	67±4
Fettfreies Körpergewicht (FFG, kg)	58±2	57±2

Die Probanden in der Proteingruppe führten zwei identische Trainingsprotokolle mit unterschiedlicher Supplementierung aus. Alle Probanden haben in letzten 6 Monaten kein regelmäßiges Training durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde 1-WM von einbeinigem Beinstrecken am Gerät bestimmt und Probanden mussten für 3 Tage vor der Studie die Aufnahme von Mahlzeiten und Getränken aufzeichnen. Am Tag der Studie führten Probanden in beiden Gruppen je 8 Wiederholungen in 10 Serien bei 80% der 1-WM mit 3 min interserieller Pause. Die Kontrollgruppe bekam nach dem Krafttraining nur Wasser verabreicht. Die Probanden in Proteingruppe bekamen ein Getränk mit entweder Molke oder Kasein (Proteinmenge in Getränk: 0.3 g/kg FFG) und die Menge an supplementärem Protein entsprach etwa 20g. Die Getränke wurden innerhalb 5min nach dem Training konsumiert.

Muskelbiopsien von *M. vastus lateralis* wurden in Probanden 1h vor dem Training, 1h, 3h, 5h und 6h nach dem Training, um die MPS und die Veränderungen in der Signalkaskade Akt-mTOR-p70S6k zu messen. Um die MPS zu analysieren, wurden die Ergebnisse in 3 Phasen eingeteilt: 1-3.5h, 3.5-6h und der Verlauf über die ganze Erholungsperiode in den Zeitraum von 1-6h.

Die durchschnittliche MPS über die gesamte Erholungsphase war signifikant höher nach Molke- und Kaseinsupplementierung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während Supplementierung von dem Molkeprotein eine höhere Steigerung von der MPS in der frühen Erholungsphase bewirkte, konnte die Supplementierung von dem Kasein in der späteren Erholungsphase die MPS höher als Molkeprotein steigern.

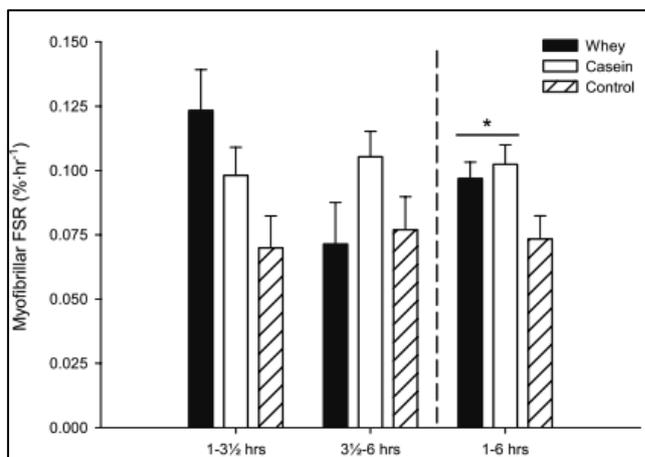


Abbildung 65: Die MPS (als „fractional synthesis rate“, FSR dargestellt) in drei Phasen: 1-3.5h, 3.5-6h und gemittelt über ganze Erholungsperiode 1-6h. \*signifikant höher als Kontrollgruppe („control“) (Reitselder et al. 2011).

Die Phosphorylierung von Akt wurde an Thr<sup>308</sup> und an Ser<sup>473</sup> signifikant höher nach Molke- und Kaseinsupplementierung als in der Kontrollgruppe 1h post-Training (60 min,  $P < 0.05$ , p-Akt an Thr<sup>308</sup>  $P = 0.058$ ). Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> nach 60 min und 210 min war signifikant erhöht in Proteingruppen im Vergleich zum Messzeitpunkt 1h vor Training. Zwischen der Kasein- und Molkesupplementierung zeigen die Messungen keine signifikanten Unterschiede zu keinem Messzeitpunkt.

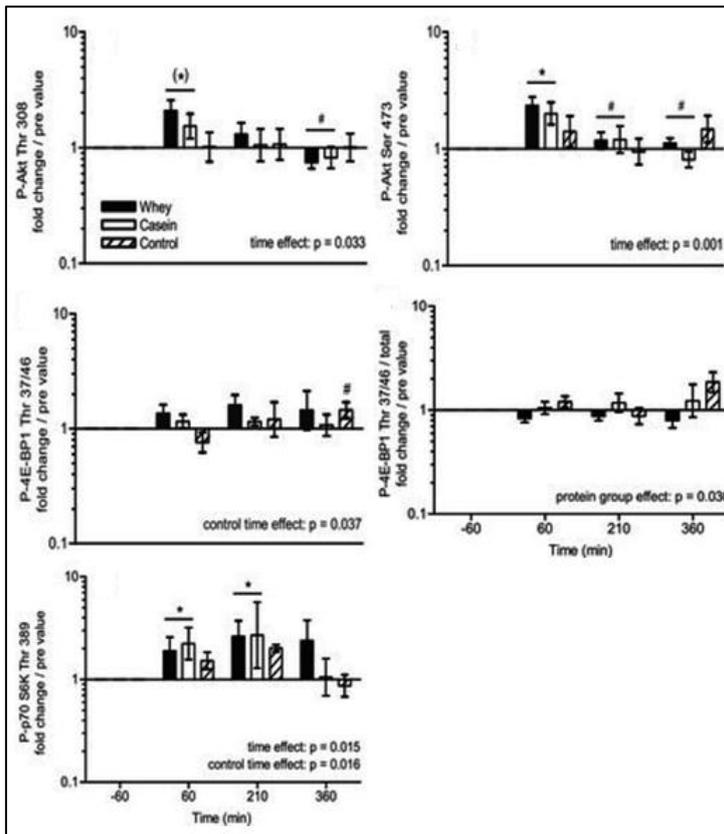


Abbildung 66: Phosphorylierung von Akt Thr<sup>308</sup> und an Ser<sup>473</sup>, 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup>. (\*) $P = 0.058$ ; \* $P < 0,05$  signifikant unterschiedlich zwischen Messzeitpunkten und Basalwert (-60 min). #  $P < 0,05$  signifikant unterschiedlich zwischen Messzeitpunkten und 60 min (Reitselder et al. 2011).

Die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> zeigen signifikante Unterschiede zwischen der Kasein- und Molkeproteinsupplementierung nach 210 min und 360 min in der Erholungsphase. In der Kontrollgruppe konnte signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkten 60 min und 360 min post-Belastung.

Zusammenfassend konnte in der Studie gezeigt werden, dass das Molkeprotein und das Kasein insgesamt gleichwertige Steigerung in der MPS trotz, der zeitlich unterschiedlichen Stimulierung von 4E-BP1, bewirken.

6.2.11 Glover et al., 2008: “Resistance exercise decreases eIF2Bepsilon phosphorylation and potentiates the feeding-induced stimulation of p70S6k1 and rpS6 in young men”

Studie von Glover und Mitarbeiter (2008) befasste sich mit Einfluss von Krafttraining und Supplementierung mit Protein auf Signalmoleküle, die den Prozess der Translation Initiation steuern. In der Studie nahmen 9 männliche Probanden (Alter:  $23.7 \pm 0.4$  Jahre; Gewicht:  $80.8 \pm 4.0$  kg; Größe:  $178 \pm 2$  cm; BMI:  $25.5 \pm 1.0$  kg/m<sup>2</sup>) teil. Alle Probanden

waren sportlich und absolvierten 3 bis 4-mal in der Woche Krafttraining. Das Krafttraining in der Studie bestand aus Beinstrecken und Beinpressen am Gerät. Die Probanden führten beide Übungen nur mit einem Bein aus und das andere Bein diente als Vergleich („nonexercised comparator“). An zwei durch 2 Wochen getrennten Tagen wurde ein Krafttraining absolviert. Von jeder Übung wurden 4 Serien je 10 Wiederholungen (10-WM wurde eine Woche vor Studienbeginn bestimmt) durchgeführt. Bei einem Krafttraining („on one trial“) wurde mit 30g Proteine, 123g Kohlenhydrate und 12g Fett (3000 kJ) supplementiert. Supplement wurde in drei gleich große Portionen je 10g Protein, 41g CHO und 4g Fett alle 90min nach der Belastung verabreicht. Muskelbiopsien wurden 6h nach der Belastung entnommen und Phosphorylierung von mTOR-Signalkaskade zu Zeitpunkten 1.5, 3, 4.5 Stunden danach gemessen. Durch das Studiendesign wurden 4 experimentelle Bedingungen geschaffen:

- a) „rest-fasted“ (kein Training-kein Supplement),
- b) „rest-fed“ (kein Training- Supplement),
- c) „exercise-fasted“ (Training-kein Supplement) und
- d) „exercise fed“ (Training-Supplement).

Die Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> wurde nach Zustand a und c signifikant erhöht. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> zeigte keine Veränderung infolge Supplementierung oder Krafttraining. Die Phosphorylierung von S6K an Thr<sup>389</sup> war nur nach dem Training mit und ohne Supplementierung signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Infolge des Krafttrainings war rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> signifikant erhöht und Supplementierung an sich hatte keinen zusätzlichen Einfluss auf die Phosphorylierung. Allerdings zeigte die Analyse, dass die Supplementierung zum Krafttraining einen synergetischen Effekt hat und die Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>240/244</sup> zusätzlich erhöht.

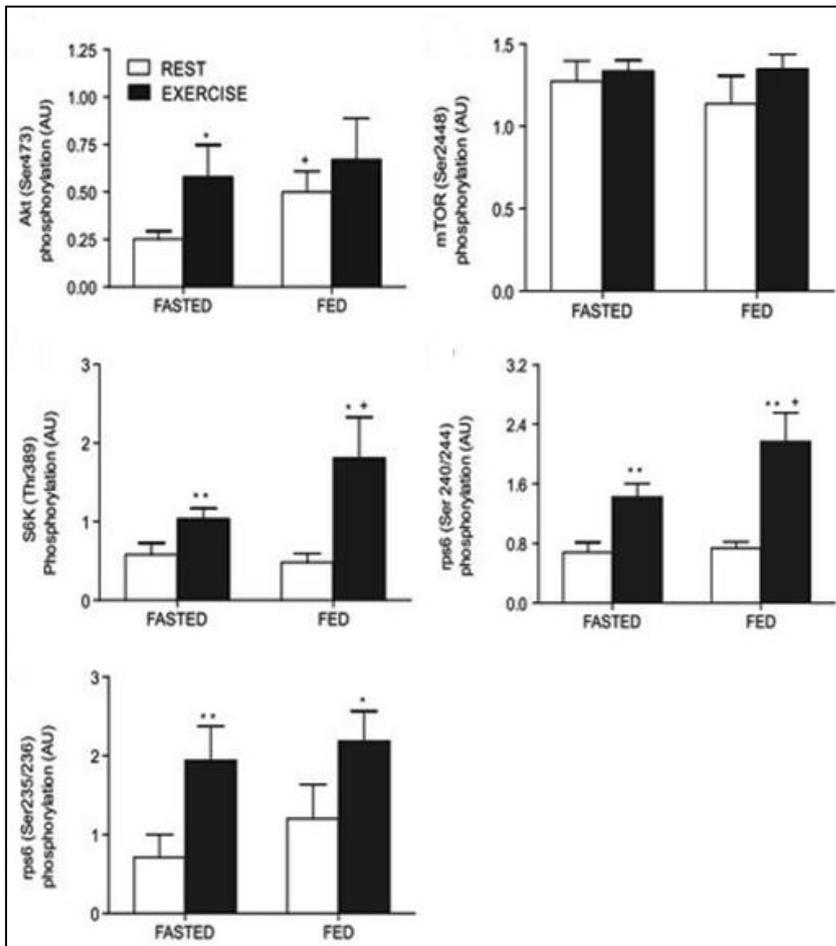


Abbildung 67: Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, S6K an Thr<sup>389</sup> sowie rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> und Ser<sup>240/244</sup>. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 signifikant unterschiedlich von "rest", + P < 0.05 signifikant unterschiedlich von "fast" bei gleicher Aktivitätszustand (Glover et al, 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Krafttraining und die Supplementierung synergetisch den Signalmechanismus der MPS bei den jungen Männern stimulieren.

#### 6.2.12 Apró und Blomstrand, 2010: „Influence of supplementation with branched-chain amino acids in combination with resistance exercise on p70 S6 Kinase phosphorylation in resting and exercising human skeletal muscle”

Apró und Blomstrand (2010) untersuchten Einfluss von BCAA und Krafttraining auf die Enzyme, die Proteinsynthese regulieren. Insgesamt nahmen neun Probanden (4 Männer und 5 Frauen) an der Studie teil. Probanden waren Hobbysportler (Laufen, Radfahren, Akrobatik) und in keinem regelmäßigen Krafttrainingsprogramm zur Zeit der Studie eingeschlossen.

Tabelle 18: Probandeneigenschaften.

Probanden	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	VO <sub>2</sub> max (l/min)
Männer	27±1	180±4	73±7	3.18±0.23
Frauen	24±2	162±2	51±2	2.16±0.04

Zwei Tage vor der Studie wurde den Probanden eine standardisierte Diät verordnet und die Probanden durften keine anstrengende körperliche Aktivität eingehen. Sie führten an zwei durch 4 Wochen getrennte Studientage ein Trainingsprotokoll durch.

In der Studie führten die Studienteilnehmer ein Krafttraining an zwei durch mindestens 2 Wochen voneinander getrennte Studientage aus. Das Krafttraining bestand aus 4 Serien je 10 Wiederholungen bei 80 % der 1-WM und 4 Serien je 15 Wiederholungen bei 65% der 1-WM und mit 5 min interserielle Pause an der Beinpresse. Dabei wurde nur ein Bein belastet. An einem der zwei Trainingstage bekamen die Probanden anstatt Placebo (Wasser mit Geschmackverstärker) eine BCAA-Lösung mit 45% Leucin, 30% Valin und 25% Isoleucin. Die Supplementierung erfolgte vor dem Aufwärmen, unmittelbar vor der Belastung, nach der 4. Serie, sofort nach der Belastung sowie 15 und 45 min nach der Belastung. Jeder Proband bekam insgesamt 85mg BCAA/kg\*Körpergewicht verabreicht.

Während der Studie wurden insgesamt 6 Muskelbiopsien entnommen und der Einfluss von den BCAA und dem Krafttraining auf den mTOR-Signalweg wurde durch die Messung von Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>743</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup>, rpS6 an Ser<sup>235/236</sup>, AMPK an Thr<sup>172</sup>, eEF2 an Thr<sup>56</sup>.

Die AMPK-Phosphorylierung wurde nach der Belastung weder in belastetem noch in unbelastetem Bein nicht signifikant erhöht. Die Phosphorylierung von Akt zeigte keine signifikante Änderung sowohl nach Placebo als auch nach der BCAA-Supplementierung in belastetem oder unbelastetem Bein. Die Phosphorylierung von mTOR nach der Belastung war sowohl in belastetem als auch unbelastetem Bein nach der Belastung signifikant erhöht unabhängig von der Supplementierung. Allerdings zeigte die Analyse dass, die Phosphorylierung tendenziell (p=0.073) höher in der BCAA-Gruppe ist. Die Phosphorylierung von p70S6k wurde nur nach Supplementierung mit den BCAA signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert und dem Placebo.

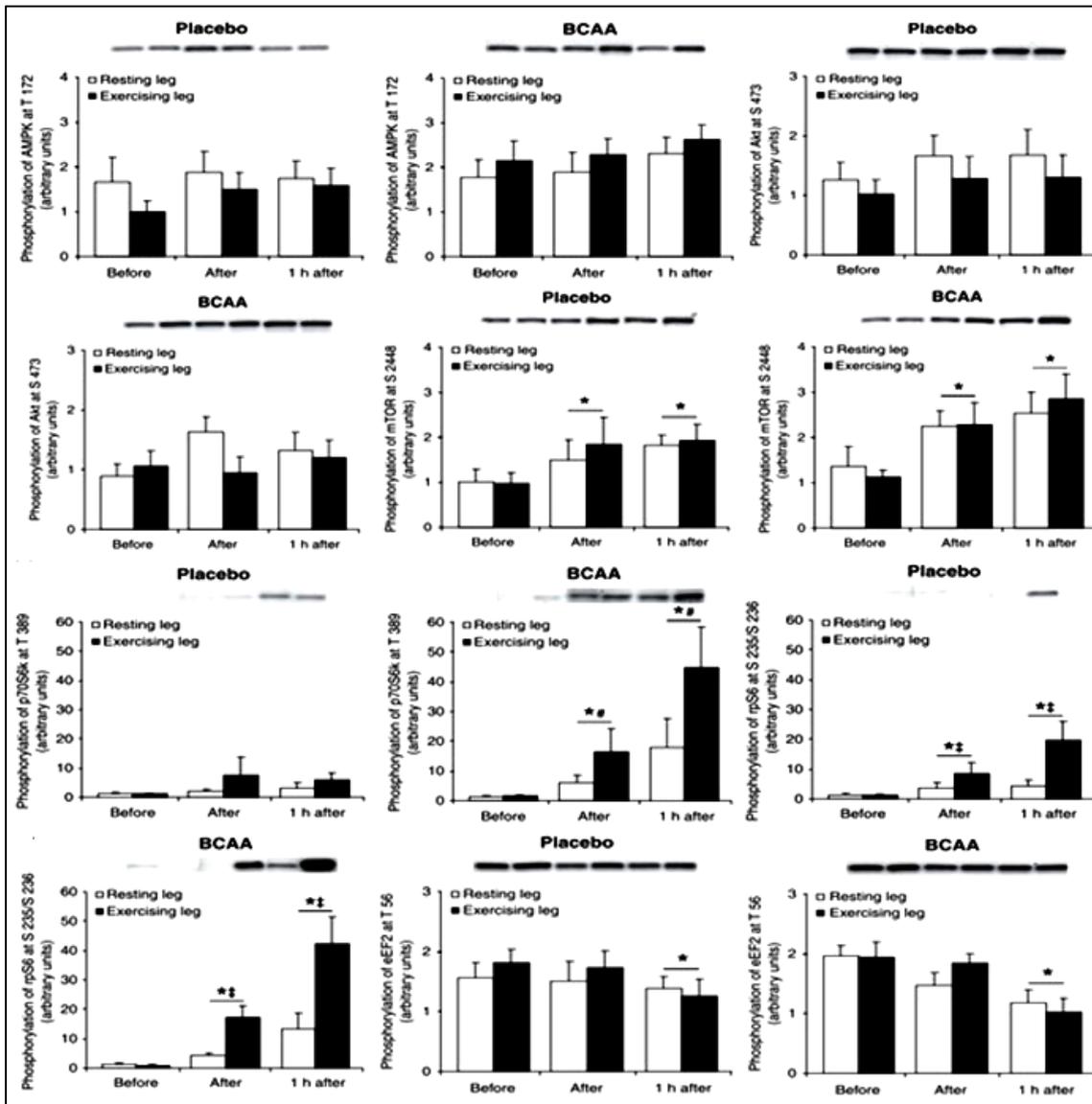


Abbildung 68: Phosphorylierung von AMPK an Thr<sup>172</sup>, Akt an Ser<sup>473</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup>, rpS6 an Ser<sup>235/236</sup>, eEF2 an Thr<sup>56</sup>. \*P < 0.05 vs. vor Belastung; #P < 0.05 vs. Placebo; †P < 0.05 vs. unbelastetem Bein (Apró & Blomstrand, 2010).

Die Phosphorylierung von rpS6 wurde signifikant erhöht nach der Belastung sowohl mit als auch ohne Supplementierung. Beim belasteten Bein ist die Phosphorylierung signifikant stärker als in dem unbelasteten Bein ausgefallen. Der Elongationsfaktor eEF2 wurde 1h nach dem Krafttraining und 1h nach Supplementierung dephosphoryliert.

Ergebnisse der Studie bestätigen, dass das Krafttraining und die Supplementierung mit den BCAA die Phosphorylierung von Akt-Signalkaskade stimulieren.

6.2.13 Karlsson et al., 2004: „Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise”

In dieser Studie wurde Effekt der BCAA auf die Phosphorylierung von p70S6 und ribosomales Protein S6 (rpS6) untersucht. Insgesamt 7 männliche Probanden (Alter: 24±1 Jahre; Größe: 178±2 cm; Gewicht 74.4±3.5 kg) nahmen an der Studie teil. Probanden waren 1 bis 2-mal in der Woche sportlich aktiv. Zwei Tage vor der Studie durften die Probanden keine anstrengende körperliche Aktivität eingehen. Sie führten Krafttraining an zwei durch einen Monat getrennte Tage aus. Bei einem Training bekamen die Probanden das Placebo und bei anderem Training eine BCAA-Lösung verabreicht. Die BCAA-Lösung bestand aus 100mg BCAA/kg Körpergewicht gelöst in 1,050ml Wasser. Zusammensetzung der BCAA war 45% Leucin, 30% Valin und 25% Isoleucin. Krafttraining bestand aus 4 Serien je 10 Wiederholungen bei 80% des 1-WM am Beinpressen-Gerät. Die interserielle Pause dauerte 5 min. Das Supplement wurde vor dem Training, während Training und in der Erholungsphase 15, 30, 60 und 90 min post-Belastung konsumiert. Die Muskelbiopsien wurden von M. vastus lateralis entnommen und Phosphorylierung von p70S6 und rpS6 gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Phosphorylierung von p70S6 an Ser<sup>424</sup> und/oder Thr<sup>421</sup> sowohl nach dem Placebo als auch nach der BCAA-Supplementierung signifikant erhöht war unmittelbar post-Belastung im Vergleich zu den Basalwerten. Der Effekt von dem Training war auch 2h nach der Belastung noch zu messen. Die BCAA-Supplementierung zeigte noch weitere signifikante Steigerung von der Phosphorylierung in der Erholungsphase im Vergleich zum Basalwert und zum Placebo. Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> war in beiden Gruppen unmittelbar nach dem Training nicht signifikant verändert.

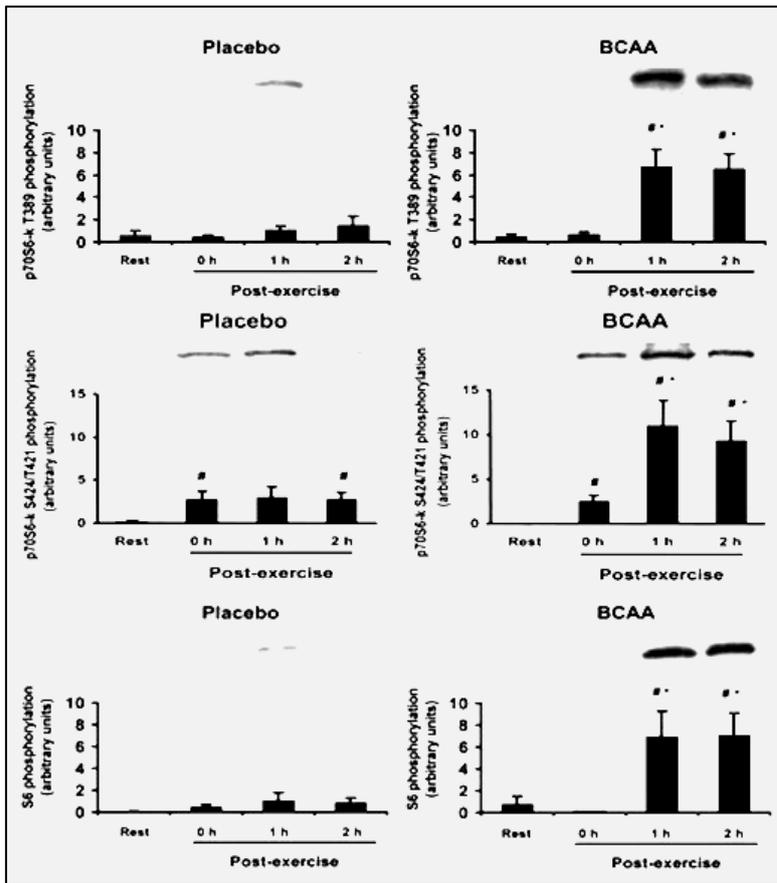


Abbildung 69: Phosphorylierung von p70S6k an Ser<sup>424</sup> und Thr<sup>421</sup>, Thr<sup>389</sup> in „Rest“, unmittelbar nach, 1h und 2h post-Belastung (Karlsson et al. 2004).

Allerdings wurde in der Erholungsphase 1h und 2h post-Belastung die Phosphorylierung in der BCAA-Gruppe signifikant höher sowohl im Vergleich zum Basalwert als auch im Vergleich zu Supplementierung mit Placebo. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie bei der Phosphorylierung von rpS6. Es zeigte sich, dass rpS6 in der BCAA Gruppe signifikant höher phosphoryliert als in der Placebo-Gruppe war.

Zusammengefasst steigern die BCAA die Signaltransduktion durch die erhöhte Phosphorylierung von p70S6k und rpS6 und fördern somit die MPS.

6.2.14 Ferreira et al. 2014: „Periexercise coingestion of branched-chain amino acids and carbohydrate in men does not preferentially augment resistance exercise-induced increases in phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B-mammalian target of rapamycin pathway markers indicative of muscle protein synthesis“

Ferreira und Mitarbeiter (2014) untersuchten in ihrer Studie die Effekte des Krafttrainings in Verbindung mit der Supplementierung auf die MPS und den Signalmechanismus im Skelettmuskel. An der Studie nahen insgesamt 27 männliche Probanden teil. Alle Probanden waren zwischen 18 und 30 Jahre alt und in keinem Krafttrainingsprogramm zur

Zeit der Studie. Zwei Tage vor dem Studienbeginn haben die Probanden ihre Nahrungsaufnahme aufgezeichnet und kontrolliert. In Rahmen der Studie absolvierten Probanden ein Krafttraining und bekamen unterschiedliche Supplemente verabreicht. Das Krafttraining bestand aus 4 Serien je 8-12 Wiederholungen bei 75%-80% des 1-WM am Beinpressen- und Beinstrecken-Gerät. Zwischen den Serien und Übungen dauerte die Pause 2.5 min. Je nach dem Supplement wurden die Probanden in verschiedene Gruppen eingeteilt. In einer Gruppe wurden Kohlenhydrate (CHO), in der zweiten Gruppe und Kohlenhydraten (CHO+BCAA), in der dritten Gruppe Placebo (PLC) verabreicht. Die Verteilung von Aminosäuren in den BCAA war 50% Leucin, 25% Isoleucin und 25% Valin. Die Dosierung von den BCAA betrug 120mg/kg\*Körpergewicht. Alle Supplemente wurden in 450ml Getränk gelöst. Supplementiert wurden je 150ml des Getränks 30 min, unmittelbar pre- und post-Training. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1 wurde gemessen.

<b>Akt (ng/mg)</b>	<b>group: 0.114</b>	<b>time: 0.031</b>	<b>group x time: 0.075</b>
	<b>PLC</b>	<b>CHO</b>	<b>CHO + BCAA</b>
<i>PRE</i>	202.86 ±85.01	263.29 ±144.80	260.54 ±96.44
<i>0.5 hr post-exercise</i>	260.55 ±411.35*	550.52 ±732.68*	190.36 ±134.18*
<i>2 hr post-exercise</i>	85.33 ±63.16*	131.14 ±128.69*	598.79 ±735.08*
<i>6 hr post-exercise</i>	38.87 ±47.11	61.24 ±81.85	193.4 ±289.98
<b>mTOR (AU/mg)</b>	<b>group: 0.28</b>	<b>time: 0.003</b>	<b>group x time: 0.714</b>
	<b>PLC</b>	<b>CHO</b>	<b>CHO + BCAA</b>
<i>PRE</i>	23.69 ±22.30	22.57 ±22.01	24.88 ±22.80
<i>0.5 hr post-exercise</i>	28.42 ±30.59*	39.66 ±83.60*	111.64 ±35.21*
<i>2 hr post-exercise</i>	33.12 ±29.70*	50.34 ±61.73*	49.36 ±18.27*
<i>6 hr post-exercise</i>	27.12 ±22.51	26.31 ±21.92	28.72 ±22.28
<b>p70S6K (ng/mg)</b>	<b>group: 0.059</b>	<b>time: 0.001</b>	<b>group x time: 0.309</b>
	<b>PLC</b>	<b>CHO</b>	<b>CHO + BCAA</b>
<i>PRE</i>	191.92 ±107.79	150.63 ±92.09	218.58 ±120.81
<i>0.5 hr post-exercise</i>	169.06 ±124.58	215.12 ±148.26	237.86 ±139.96
<i>2 hr post-exercise</i>	110.84 ±55.21	215.84 ±256.29	266.34 ±288.40
<i>6 hr post-exercise</i>	1148.62 ±1530.34*	881.74 ±664.17*	4353.32 ±6131.50*
<b>4E-BP1 (µg/mg)</b>	<b>group: 0.549</b>	<b>time: 0.183</b>	<b>group x time: 0.456</b>
	<b>PLC</b>	<b>CHO</b>	<b>CHO + BCAA</b>
<i>PRE</i>	12.59 ±5.38	10.21 ±4.27	11.54 ±5.81
<i>0.5 hr post-exercise</i>	8.54 ±4.91	9.77 ±3.41	9.27 ±4.25
<i>2 hr post-exercise</i>	8.93 ±1.97	10.75 ±2.89	11.46 ±3.53
<i>6 hr post-exercise</i>	8.58 ±2.03	11.38 ±2.60	9.67 ±2.34

Skeletal muscle phosphoprotein content of intermediates within the PI3K/Akt-mTOR signaling pathways for the PLC (n = 10), CHO (n = 9), and CHO + BCAA (n = 8) groups. Values are means ± SD. No significant group x time interactions were observed (p > 0.05). A significant main effect for group occurred for IRS-1 (p = 0.002), and significant main effects for time were observed for all intermediates except for 4E-BP1. † denotes a significant increase (p = 0.001) compared to PLC. \* denotes a significant increase (p < 0.05) compared to PRE.

Abbildung 70: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1. \*signifikanter Unterschied zu pre (P<0,05) (Ferreira et al., 2014).

Die Akt- und mTOR-Phosphorylierung in zeigte eine signifikante Steigerung infolge des Krafttrainings und der Supplementierung in allen Gruppen im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von p70S6k zeigte eine signifikante Steigerung 6h nach dem

Training in allen drei Gruppen unabhängig von der Supplementierung. Bei 4E-BP1 ergab die Analyse keine signifikante Steigerung in der Phosphorylierung bei keiner Gruppe und zu keinem Zeitpunkt.

Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass die Supplementierung mit den BCAA und Kohlenhydraten zum Krafttraining keine signifikante weitere Steigerung von der Phosphorylierung der mTOR-Signalkaskade.

#### 6.2.15 Drummond et al. 2008: „Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging“

Drummond und Mitarbeiter (2008) untersuchten ob, altersabhängige Unterschiede in der MPS infolge von der Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren (EAA) und des Krafttrainings bestehen. An der Studie nahmen 13 sportlich nicht aktive Probanden teil (Tab. 19).

Tabelle 19: Deskriptive Eigenschaften der Studienteilnehmer.

	Young Men (n = 7)	Old Men (n = 6)
Age, yr	29.7±1.7*	70.0±2.1
Weight, kg	88.9±5.4	81.3±5.2
Height, cm	177.1±2.0	173.5±3.9
LM, kg	64.7±3.1	59.6±3.4
Leg LM, kg; R + L	21.9±1.1	18.9±1.1
FM, kg	30.5±7.8	18.8±2.0
%BF, kg	22.8±2.8	23.0±1.3
Abs. 1RM, kg	102.6±8.2*	78.4±5.2
Rel. 1RM, 1RM/LM	1.6±0.1	1.3±0.1
Rel. 1RM, 1RM/Leg LM	4.7±0.3	4.2±0.4
Average weight lifted/set, N	705.0±3.7*	466.0±3.7
RNA/Protein, µg/mg	8.4±1.3	7.4±0.7

Values are means ± SE. LM, lean mass; R, right leg; L, left leg; FM, fat mass; %BF, percent body fat; 1RM, one-repetition maximum. \*Significantly different from old subjects ( $P < 0.05$ ).

Quelle: Drummond et al. 2008

Allen Probanden wurde eine standardisierte Mahlzeit am Abend vor der Studie vorbereitet und 24h vor der Studie durften die Probanden keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten eingehen. Die Probanden wurden in zwei Gruppen nach dem Alter eingeteilt. In der Gruppe „Young“ wurden 7 junge Probanden (29±1.7 Jahre) und in der Gruppe „Old“ wurden 6 ältere Probanden im Alter von 70 (±2.1) Jahren zugeordnet. Das Krafttraining bestand aus 8 Serien je 10 Wiederholungen bei 70% des 1-WM an einem Beinstrecken-Gerät. Das Proteinsupplement wurde den Probanden 1h nach dem Training in Form von 500 ml Lösung mit 20g EAA (Histidin (8%), Isoleucin (8%), Leucin (35%), Lysin (12%), Methionin (3%), Phenylalanin (14%), Threonin (10%) und Valin (10%) verabreicht. Insgesamt wurden in der Studie 5 Muskelbiopsien von M. vastus lateralis entnommen. Die erste Muskelbiopsie („Baseline Muscle Biopsie“) wurde 2h vor Training

entnommen. Weitere Muskelbiopsien wurden 1h vor Training und 1h, 3h und 6h in der Erholungsphase post-Training entnommen. Die MPS und die Phosphorylierung von AMPK, Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 wurden gemessen.

Die MPS wurde als „mixed muscle fractional synthesis rate (FSR)“ und als durchschnittliche MPS über die ganze Erholungsperiode dargestellt. Sie zeigte eine signifikante Steigerung bei jungen Probanden in der Erholungsperiode 1-3h nach der Belastung im Vergleich zum Basalwert und im Vergleich zu älteren Probanden zum gleichen Messzeitpunkt. Drei bis sechs Stunden post-Belastung war die MPS signifikant gesteigert in beiden Gruppen im Vergleich zum Basalwert und kein signifikanter Unterschied konnte zwischen den älteren und jüngeren Probanden festgestellt werden. Die Messung von der durchschnittlichen MPS über die ganze Erholungsperiode ergab eine ähnliche Steigerung von der MPS bei beiden Gruppen.

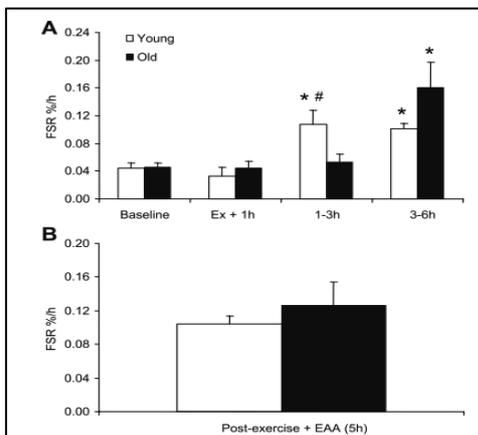


Abbildung 71: A) MPS („fractional synthesis rate“, FSR) zu „Baseline“, Unmittelbar post-Belastung bis 1h post-Belastung (Ex+1h), 1-3h post-Belastung (1-3h) und 3-6h post-Belastung (3-6h). B) Durchschnittliche MPS über 5h nach Supplementierung (Post-exercise+EAA). \*signifikant unterschiedlich von „Baseline“. #signifikant unterschiedlich von „Old“ zu gleichem Messzeitpunkt (Drummond et al. 2008).

Die Analyse von mTOR „Upstream“-Regulatoren Akt und AMPK zeigte deutliche Unterschiede zwischen den jungen und älteren Probanden. Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> wurde bei den jungen Probanden signifikant erhöht im Vergleich zu „Baseline“ nur 3h post-Training. Bei den älteren Probanden zeigte die Analyse keine signifikante Änderung von Akt-Phosphorylierung weder im Vergleich zu den jungen Probanden noch im Vergleich zum „Baseline“. Die Phosphorylierung von AMPK $\alpha$  an Thr<sup>172</sup> war höher bei den älteren Probanden 1h und 3h nach der Belastung im Vergleich zum Basalwert und im Vergleich zu den jungen Probanden. Sechs Stunden nach der Belastung ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede bei beiden Gruppen und/oder Baseline. Die mTOR-Phosphorylierung an Ser<sup>2448</sup> war signifikant höher in beiden Gruppen im Vergleich zum

Basalwert zu allen Messzeitpunkten. Die Phosphorylierung von S6K1 wurde bei jungen Probanden 1h und 3h post-Belastung signifikant erhöht im Vergleich zu „Baseline“. Bei den älteren Probanden war S6K1 zu allen Zeitpunkten signifikant erhöht im Vergleich zu „Baseline“. Allerdings zeigte die Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu keinem Messzeitpunkt.

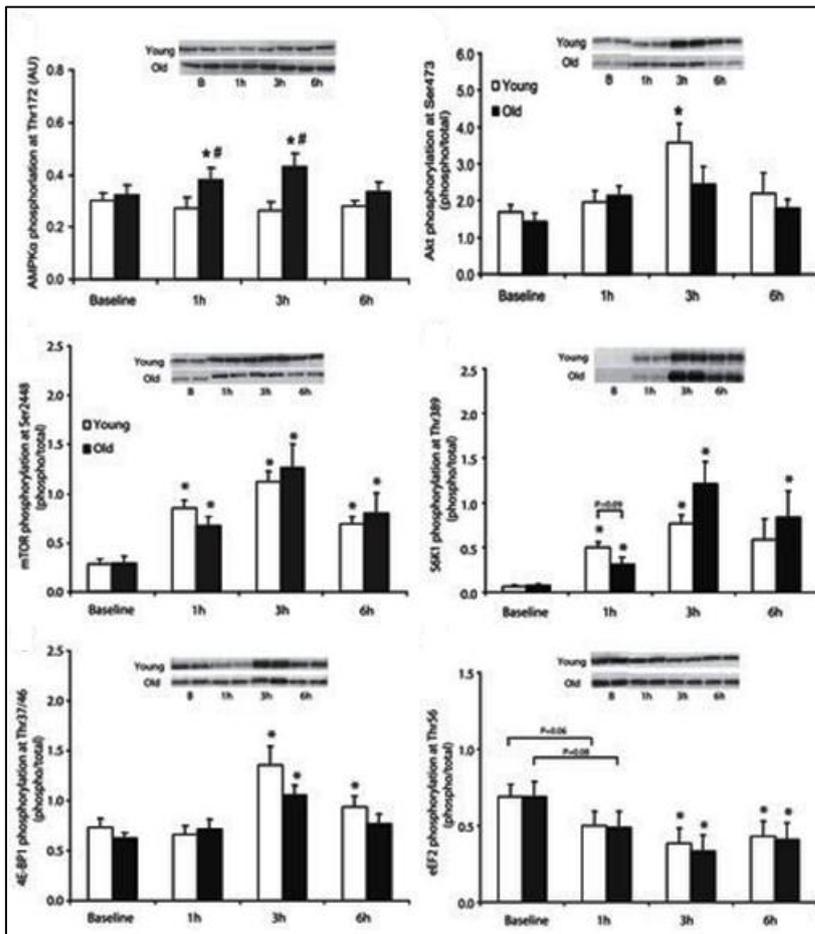


Abbildung 72: Phosphorylierung von AMPK, Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 vor und 1h, 3h und 6h post-Belastung und Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich von „Baseline“ (P<0,05). #signifikant unterschiedlich von „Old“ zu gleichem Messzeitpunkt (Drummond et al. 2008).

Die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war 3h und 6 h post-Training signifikant erhöht im Vergleich zu Ausgangswert und bei älteren Probanden war dies der Fall nur nach 3h in der Erholungsphase. Die eEF2-Phosphorylierung an Thr<sup>56</sup> war signifikant dephosphoryliert in beiden Gruppen 3h und 6h nach der Belastung im Vergleich zur Ausgangswert. Zusätzlich zeigten die Ergebnisse eine Tendenz (p=0.06 und p=0.08) zur niedrigeren Phosphorylierung schon 1h nach der Belastung im Vergleich zu Baseline.

6.2.16 Fujita et al. 2009: “Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis”

In der Studie untersuchten Fujita et al. (2009) den Einfluss von Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren (EAA) und Kohlenhydraten (CHO) vor dem Krafttraining auf MPS. In der Studie nahmen 22 männliche und weibliche Probanden teil (Tab. 20). Alle Probanden waren gesund und zur Zeit der Studie sportlich nicht aktiv.

Tabelle 20: Eigenschaften von Probanden.

	Fasting	EAA + CHO
<i>n</i>	11 (M = 7, F = 4)	11 (M = 6, F = 5)
Age, yr	27±2	25±1
Height, m	1.68±0.03	1.70±0.01
Weight, kg	71.3±4.5	69.4±2
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.3±1.3	23.9±0.8
Lean body mass, kg	52.5±3.4	51.0±1.9
Body fat, %	23.4±2.4	23.3±2.4
Leg lean mass, kg	8.8±0.6	8.4±0.4

Values are mean ± SE. Fasting data are from Ref. 9. EAA + CHO, essential amino acids plus carbohydrates; M, men; F, women. There were no significant differences between groups.

Quelle: Fujita et al. 2009

Am Abend vor der Studie bekamen die Probanden ein standardisiertes Essen und 24h vor der Studie durften sie kein körperliches Training eingehen. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe („Fasting“) erhielt keine Supplemente vor dem Training verabreicht und die andere Gruppe bekam eine Lösung aus den essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten 1h vor dem Training (EAA+CHO). Das Training bestand aus 10 Serien je 10 Wiederholungen am Beinstrecken-Gerät bei 70% des 1-WM mit je 3 min Pause zwischen den Serien. Das Supplement bestand aus den EAA (0.35g/kg fett freie Masse) und CHO (Saccharose, 0.5g/kg fett freie Masse). Die Zusammensetzung von den EAA war: Histidin (8%), Isoleucin (8%), Leucin (35%), Lysin (12%), Methionin (3%), Phenylalanin (14%), Threonin (8%) und Valin (10%). Insgesamt wurden 5 Muskelbiopsien von M. vastus lateralis entnommen. Die MPS und mTOR-Signalkaskade wurden zu 4 unterschiedlichen Messzeitpunkten (vor Training, unmittelbar nach dem Training, 1h und 2h nach dem Training) gemessen.

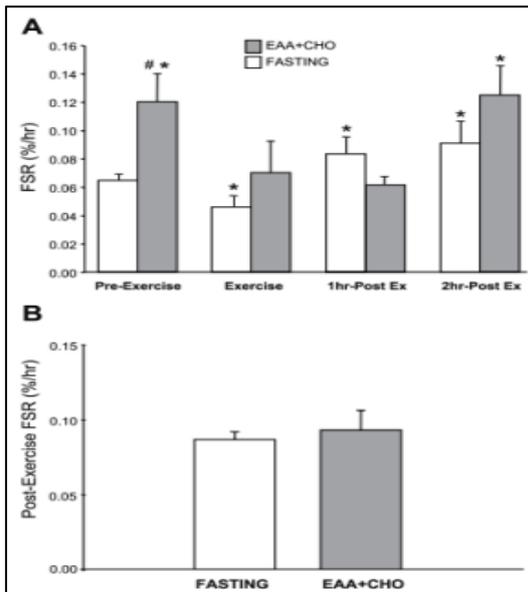


Abbildung 73: A) MPS (als „fractional synthesis rate“, FSR dargestellt) vor dem Training („Pre-Exercise“), unmittelbar post-Training („Exercise“), 1h post-Training („1hr-Post Ex“), 2h post-Training („2hr-Post Ex“). Graue Balken stellen Veränderungen nach der Belastung mit Supplementierung dar und leere Balken stellen Veränderungen nach der Belastung ohne Supplementierung („Fasting“). B) durchschnittliche MPS gemittelt über 2h Erholungsphase. \*signifikanter Unterschied zu „Fasting pre-Exercise“. #signifikanter Unterschied zu „Fasting“ zum jeweiligen Zeitpunkt (Fujita et al. 2009).

Die Analyse der MPS stellte fest, dass durch die Supplementierung von EAA+CHO die MPS schon vor dem Krafttraining signifikant erhöht war. Bedingt durch das Training war die MPS unmittelbar nach der Belastung und 1h post-Belastung nicht mehr erhöht. Allerdings 2h post-Belastung war die MPS wieder signifikant gestiegen. In der „Fasting“-Gruppe war die MPS durch das Krafttraining unmittelbar post-Belastung signifikant reduziert. Jedoch stieg die MPS signifikant in der Erholungsphase 1h und 2h post-Belastung an. Die durchschnittliche MPS über 2h nach dem Training zeigte hingegen keine signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Aktivität von AMPK $\alpha$ 2 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu keinem Messzeitpunkt und war bei beiden Gruppen signifikant erhöht 1h und 2h post-Training. Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> zeigte signifikante Steigerung vor dem Training durch die Supplementierung und blieb während des Trainings bis 1h post-Training signifikant erhöht im Vergleich zu „Fasting“-Gruppe. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> wurde durch Supplementierung vor dem Training signifikant erhöht. Zu allen anderen Zeitpunkten war die mTOR-Phosphorylierung in der EAA+CHO Gruppe nicht signifikant unterschiedlich vom Basalwert oder „Fasting“-Gruppe. In der „Fasting“-Gruppe war die mTOR-Phosphorylierung signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert 1h und 2h nach dem Training. Die Phosphorylierung von S6K1 wurde durch die Supplementierung

signifikant gesteigert vor dem Training im Vergleich zum Basalwert und im Vergleich zu „Fasting“-Gruppe. In der Post-Trainingsphase (Messzeitpunkten 1h und 2h) wurde bei beiden Gruppen signifikant höhere Phosphorylierung gemessen und zwischen den Gruppen ergaben Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied. Das eEF2 wurde an Thr<sup>56</sup> signifikant dephosphoryliert in der EAA+CHO Gruppe nach Supplementierung vor dem Training und zu Messzeitpunkten 1h und 2h post-Training. Auch wenn die Phosphorylierung von eEF2 in der „Fasting“-Gruppe vor dem Training signifikant höher war als in der EAA+CHO Gruppe, wurde 2h nach dem Training kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar. Die Phosphorylierung von 4EB-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war infolge der Supplementierung vor dem Training signifikant erhöht. In der Posttrainingsphase war die Phosphorylierung nicht mehr signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Allerdings war die Phosphorylierung unmittelbar nach und 1h post Belastung signifikant höher als in der „Fasting“-Gruppe.

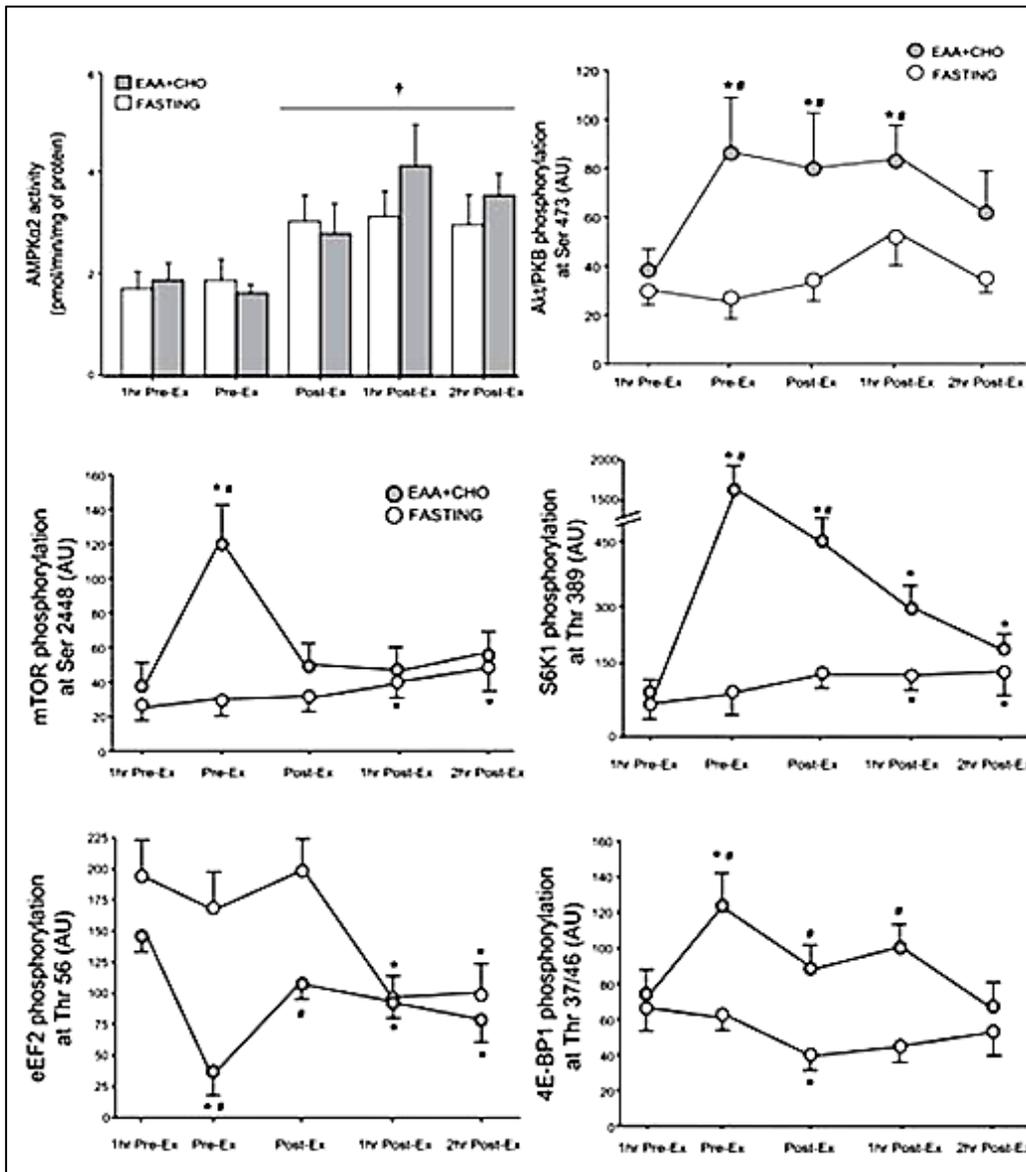


Abbildung 74: AMPK $\alpha$ 2-Aktivität. Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, eEF2 und 4E-BP1 vor und nach dem Krafttraining und Supplementierung. \*signifikanter Unterschied zu „Fasting pre-Exercise“. #signifikanter Unterschied zu „Fasting“ zum jeweiligen Zeitpunkt (Fujita et al. 2009).

Zusammenfassend lässt sich aus Ergebnissen ableiten, dass die Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten vor dem Krafttraining die MPS in gleichem Maße wie das Krafttraining ohne Supplementierung trotz der zum Teil verstärkt stimuliertem Signalprozess durch Supplementierung stimuliert.

6.2.17 Churchward-Venne et al. 2012: „Supplementation of a suboptimal protein dose with Leucin or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men“

Die Studie von Churchward-Venne et al. (2012) hatte zum Ziel, die Effekte von unterschiedlichen Konzentrationen von Molkeprotein, Leucin und essenziellen

Aminosäuren (EAA) auf die MPS zu vergleichen. Besonders wurde die Rolle von Leucin in Prozessen der Signalübertragung und als Stimulator der MPS in der Studie analysiert. In der Studie nahmen 24 sportlich aktive männliche Probanden teil (Tab. 21).

Tabelle 21: Charakteristika der Probanden.

	WHEY	LEU	EAA-LEU
Age (years)	22.1 (0.8)	21.5 (1.1)	22.5 (1.3)
Height (m)	1.8 (0.02)	1.8 (0.02)	1.8 (0.02)
Weight (kg)	77.3 (3.9)	76.5 (3.9)	75.4 (2.7)
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	25.0 (1.2)	24.2 (1.2)	23.8 (0.7)
Fat-free mass (kg)	63.2 (2.9)	64.6 (3.8)	63.4 (2.4)
Body fat (%)	17.9 (2.2)	16.1 (2.4)	16.5 (1.2)

Values are mean ± SEM (n = 8 per treatment group).

Quelle: Churchward-Venne et al., 2012.

Sie wurden in 3 Gruppen je nach verabreichter Supplementierung eingeteilt. Eine Gruppe (MOLKE) bekam 25g Molke Protein (Gesamt- Leucin: 3g), zweite Gruppe (LEU) bekam 6,25g Molke Protein (Gesamt-Leucin:3g) mit Leucin-Äquivalent zu MOLKE-Gruppe und dritte Gruppe (EAA-LEU) bekam 6,25g Molke Protein mit essenziellen Aminosäuren gleichwertig zu MOLKE-Gruppe mit Ausnahme von Leucin. In der Tab. 22 ist die Aminosäurezusammenstellung von allen drei Supplementen dargestellt.

Tabelle 22: Gesamtmenge und Anteil an essenziellen Aminosäuren der einzelnen Supplemente.

	Nutritional treatment		
	WHEY	LEU	EAA-LEU
Alanine (g)	1.15	0.29	0.29
Arginine (g)	0.53	0.13	0.13
Aspartic acid (g)	2.80	0.70	0.70
Cystine (g)	0.78	0.19	0.19
Glutamic acid (g)	4.10	1.03	1.03
Glycine (g)	0.43	0.11	0.11
Proline (g)	1.05	0.26	0.26
Serine (g)	0.63	0.16	0.16
Tyrosine (g)	0.88	0.22	0.22
Tryptophan (g)	0.68	0.17	0.17
Histidine (g)*	0.55	0.14	0.55
Isoleucine (g)*	1.35	0.34	1.35
Leucine (g)*	3.00	3.00	0.75
Lysine (g)*	2.70	0.68	2.70
Methionine (g)*	0.58	0.14	0.58
Phenylalanine (g)*	0.88	0.22	0.88
Threonine (g)*	1.10	0.28	1.10
Valine (g)*	1.38	0.34	1.38
Total (g)	24.57	8.40	12.55
ΣEAAs (g)	11.54	5.14	9.29
ΣNEAAs (g)	13.03	3.26	3.26

\*Content included as an essential amino acid (EAA). NEAA, non-essential amino acid.

Quelle: Churchward-Venne et al., 2012

In Rahmen der Studie führten die Probanden ein unilaterales Krafttraining, das aus Beinstrecken und Beinpressen am Gerät bestand, aus. Von jeder Übung übten die Probanden 4 Serien je 10-12 Wiederholungen (10-WM wurde eine Woche vor der Studie

bestimmt) mit einer interseriellen Pause von 2 min aus. Sofort nach der Belastung wurde den Probanden ein der drei möglichen Supplemente verabreicht. Insgesamt 7 Muskelbiopsien von wurden von dem M. vastus lateralis entnommen. Von unbelastetem Bein (FED) wurden 4 Muskelbiopsien und von belastetem Bein (EX-FED) 3 Muskelbiopsien entnommen. Somit wurden 2 experimentelle Bedingungen geschaffen:

- a) „exercice-fed“ (Training und Supplementierung),
- b) „fast-fed“ (kein Training und Supplementierung),

In der Abb. 75 wird das experimentelle Protokoll dargestellt.

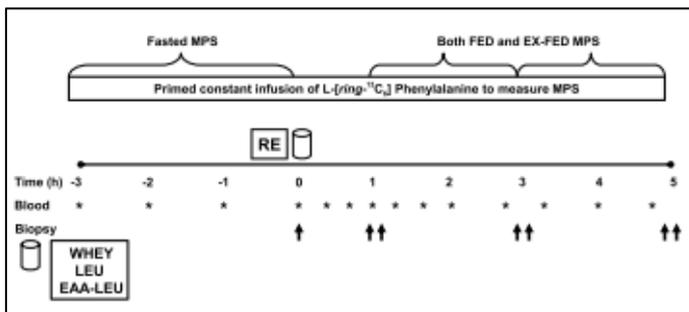


Abbildung 75: Der Studienprotokoll. Studienteilnehmer konsumierten MOLKE, EAA-LEU oder LEU unmittelbar nach der Belastung. \* stellt die entnommenen Blutproben, ein Pfeil nach oben unilaterale Muskelbiopsie und zwei Pfeile nach oben bilaterale Muskelbiopsie dar (Churchward-Venne et al., 2012).

In der Studie wurden unter anderem die Phosphorylierung von Akt-mTOR-Kaskade und die MPS gemessen.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> wurde in sowohl bei belastetem (EX-FED) als auch unbelastetem Bein (FED) infolge Supplementierung in allen 3 Gruppen 1h nach der Belastung signifikant erhöht. Zwischen FED und EX-FED ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> zeigte eine signifikante Erhöhung nach 3h in FED im Vergleich zu Ausgangswert. In belastetem Bein zeigte die Analyse eine signifikante Steigerung von mTOR-Phosphorylierung zu allen Messzeitpunkten 1h, 3h und 5h nach der Belastung. In der EX-FED Gruppe war die mTOR Phosphorylierung 1h nach der Belastung signifikant höher im Vergleich zu 5h nach der Belastung. Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> zeigte signifikante Unterschiede in belastetem (EX-FED) und in unbelastetem (FED) Bein im Vergleich zu Ausgangswerten. In FED war die Phosphorylierung von p70S6k nach 3h und 5h signifikant höher in LEU und MOLKE Gruppen als bei EAA-LEU Gruppe und im Vergleich zu den Basalwerten.

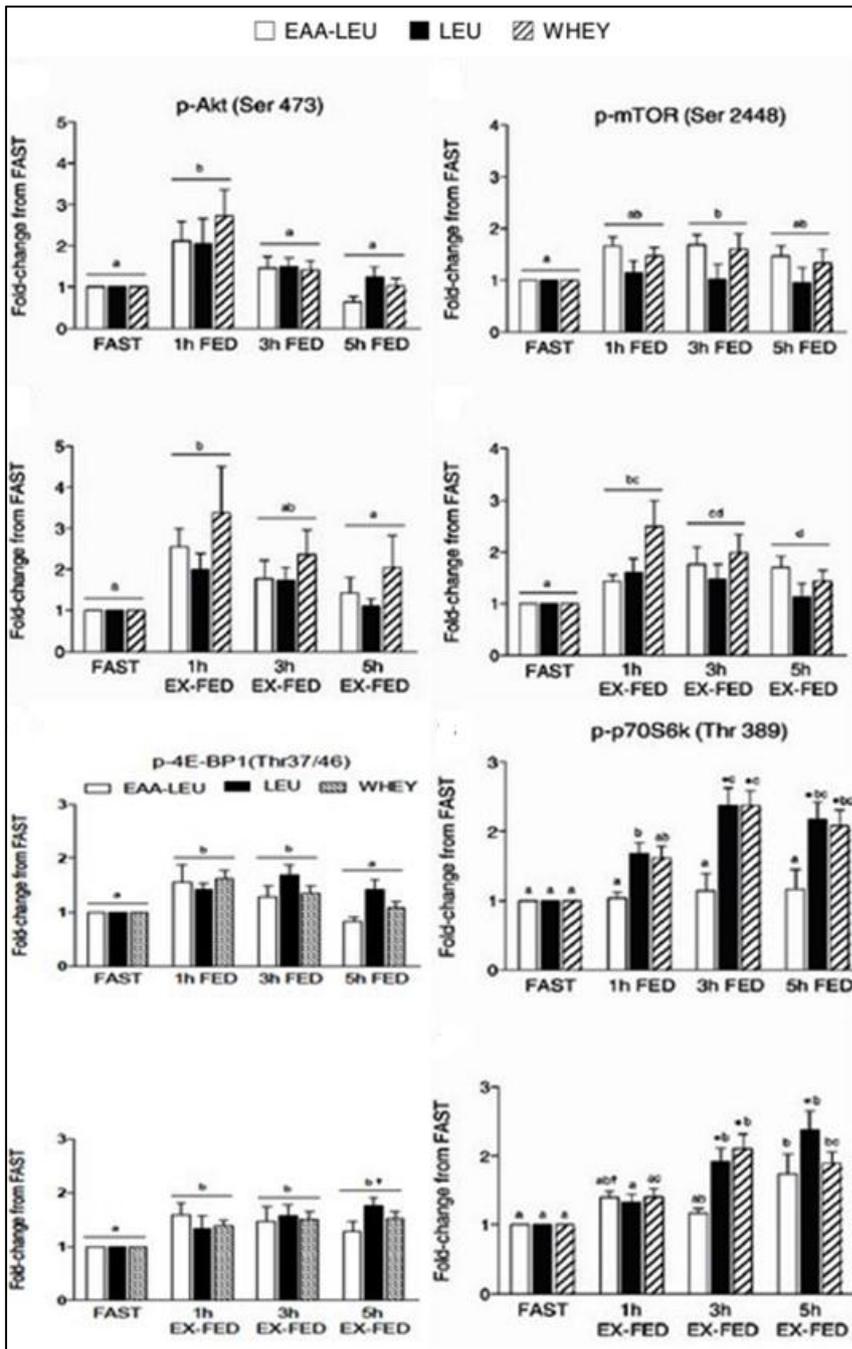


Abbildung 76: Die Phosphorylierung von Akt, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k nach dem Krafttraining und Supplementierung (EX-FED) und Supplementierung ohne Krafttraining (FED). \* signifikant unterschiedlich von EAA-LEU zu zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ). †signifikant unterschiedlich zum LEU zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ). ‡signifikant unterschiedlich zu WHEY zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ) (Churchward-Venne et al., 2012).

In belastetem Bein zeigte die Analyse eine signifikant höhere Phosphorylierung in MOLKE und LEU Gruppen 3h nach der Belastung im Vergleich zu EAA-LEU Gruppe, die in der LEU Gruppe auch 5h nach der Belastung noch vorhanden war. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 war signifikant erhöht im Vergleich zu Ausgangswerten sowohl bei FED und EX-FED Zustand im Vergleich zum Basalwert. In FED war sie

Erhöhung zu Messpunkten 1h und 3h signifikant. Bei letztem Messpunkt kehrte der Wert zum Ausgangswert zurück und war nicht mehr signifikant unterschiedlich. In EX-FED wurde 4E-BP1 zu allen Messzeitpunkten im Vergleich signifikant erhöht. Bei letztem Messzeitpunkt 5h nach der Belastung zeigte die EX-FED eine signifikant höhere Phosphorylierung im Vergleich zu FED zum gleichen Zeitpunkt.

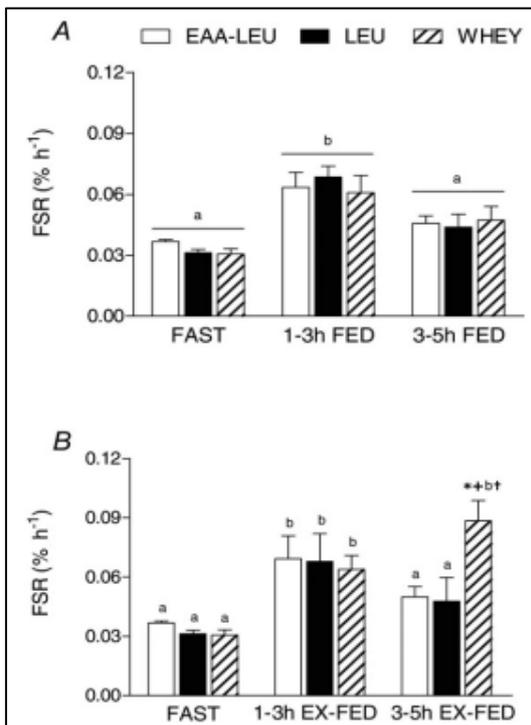


Abbildung 77: Die MPS (als “fractional synthetic rate”, FSR) während FAST (Basalwert), frühe Erholungsphase (1–3 h) und späte Erholungsphase (3–5 h) für Ex-FED und FED Zustand. Unterschiedliche Buchstaben: signifikant unterschiedlich voneinander innerhalb des gleichen Zustands; \*signifikant unterschiedlich von EAA-LEU zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ); + signifikant unterschiedlich von LEU zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ); †signifikant unterschiedlich von FED zum gleichen Messzeitpunkt ( $P < 0.05$ ). (Churchward-Vene et al., 2012).

Durch die Supplementierung ohne Krafttraining (FED) wurde die MPS signifikant erhöht 1-3h post-Belastung. In der späteren Erholungsphase (3-5h) konnte keine signifikante Steigerung von MPS gemessen werden. Wenn Supplementierung mit dem Krafttraining kombiniert war (EX-FED) konnte die Steigerung von der MPS sowohl in der früheren Erholungsphase (1-3h) als auch in der späteren Erholungsphase (3-5h) nur bei der WHEY-Gruppe beobachtet werden.

Die Studie zeigt, dass schon geringe Mengen von dem Molkeprotein (6,25g) die MPS in der früher Erholungsphase nach der Belastung zu gleichem Ausmaß wie 25g Molkeprotein stimuliert, wenn Leucinanteil oder Anteil an essenziellen Aminosäuren mit dem Anteil in der höheren Dosis gleich ist. Allerdings konnte die höhere Menge von Molkeprotein (25g)

die MPS für längere Zeit aufrechterhalten (bis 5h). Die Stimulierung von mTOR-Signalkaskade war auch bei einer geringeren Menge von dem Molkeprotein ausreichend, um die MPS zu fördern.

#### 6.2.18 Hulmi et al. 2009: “Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men”

Das Ziel der Studie war akute und langfristige Effekte von Krafttraining und Supplementierung von Protein auf Signalwege bezüglich Muskelhypertrophie. Insgesamt 29 Probanden nahmen an der Studie teil. Studie dauerte 21 Wochen und insgesamt 48 Trainingseinheiten wurden absolviert. Die Probanden wurden je nach verabreichtem Supplement in drei Gruppen eingeteilt: die Proteingruppe (n=9, Alter: 24.7±5 Jahre), die Placebogruppe (n=9, Alter: 27.4±3.1 Jahre) oder die Kontrollgruppe (n=11, Alter: 25.2±5 Jahre).

Zweimal wöchentlich wurde das Krafttraining für eine Dauer von 12 Wochen durchgeführt. Für jede Übung im Training wurden die Anzahl der Serien erhöht (von 2-3 bis 3-5) und die Anzahl der Wiederholungen in jeder Serie dementsprechend verringert (von 15-20 bis 5-6) während des 21-wöchigen Zeitraums der Studie. Die Belastungsintensität im Training wurde allmählich von 40 auf 85% des 1-WM erhöht. Unmittelbar vor und nach dem Training wurde den Probanden ein bestimmtes Supplement verabreicht. Die Proteingruppe bekam 15g Molkeprotein in 250ml Wasser gelöst zur Konsumation. Zur Analyse wurden Muskelbiopsien 30min vor dem Training, 1h und 48h post-Training von M. vastus lateralis entnommen. Nach beendetem Trainingsprogramm wurde die letzte Muskelbiopsie 4 bis 5 Tage nach letztem Training entnommen. Auf diese Art konnte akuter und chronischer Einfluss von dem Krafttraining und der Supplementierung auf mTOR-Signalkaskade erfasst und untersucht werden.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> zeigte eine kurzfristige Steigerung 1h post-Training aber sie war nicht signifikant (p=0.096) in der Proteingruppe. Nach 21 Wochen war die Akt-Phosphorylierung in Protein- und Placebogruppe signifikant niedriger im Vergleich mit dem Basalwert vor der Studie. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> war nur in der Proteingruppe signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert 1h post-Belastung als auch nach 21 Wochen des regelmäßigen Trainings in Ruhe. In der Placebo- und Kontrollgruppe zeigten die Ergebnisse keinen kurz- oder langfristigen Effekt von Krafttraining auf mTOR. Die Phosphorylierung von p70S6k an Thr<sup>389</sup> war 1 Stunde nach dem Training sowohl in der Proteingruppe als auch in der Placebogruppe signifikant erhöht

im Vergleich zu den Basalwerten. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Protein- und Placebogruppe zu gleichem Messzeitpunkt.

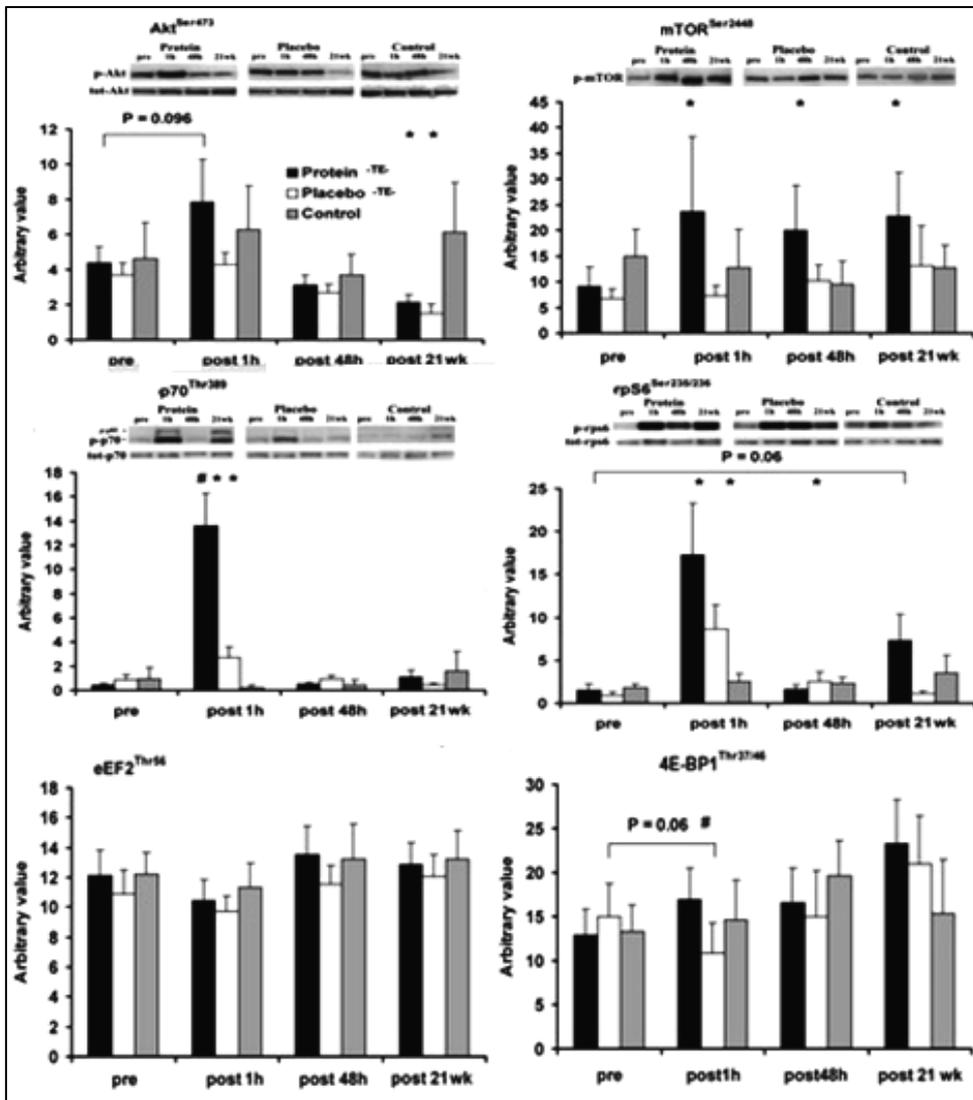


Abbildung 78: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p80S6k, rpS6, eEF2 und 4E-BP1 nach dem Krafttraining und 21-wöchigem Krafttrainingsprogramm. \* (P<0,05) signifikant unterschiedlich vom Basalwert („pre“), # (P<0,05) signifikanter Unterschied zwischen Protein- und Placebogruppe (Hulmi et al., 2009).

Die Analyse zeigte, dass das Krafttraining kombiniert mit Supplementierung den größten Effekt bewirkt. Phosphorylierung von rpS6 an Ser<sup>235/236</sup> war in Protein- und Placebogruppe signifikant erhöht 1h post-Krafttraining im Vergleich zu den Basalwerten. Allerdings war die kurzfristige Phosphorylierung in der Proteingruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen. Die Analyse von der eEF2-Phosphorylierung an Thr<sup>56</sup> konnte keine akuten oder langfristigen Effekte von dem Krafttraining in keiner Gruppe feststellen. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war signifikant niedriger in der Placebogruppe 1h post-Belastung. Nach der Proteinsupplementierung war die Phosphorylierung in der

Proteingruppe gegenüber der Placebogruppe erhöht, aber der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ( $P=0,06$ ).

Generell zeigte die Studie, dass das Krafttraining mTOR-Signalkaskade stimuliert und die Supplementierung des Molkeproteins den Effekt von Krafttraining auf die mTOR-Signalkaskade zusätzlich steigert.

### 6.3 Studien, die Einfluss von Supplementierung auf mTOR-Kaskade untersuchten

In diesem Abschnitt werden nur Studien, welche die Effekte von der Supplementierung an sich untersucht haben, dargestellt.

#### 6.3.1 Dickinson et al., 2011: „Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids“

Die Studie von Dickinson et al. (2011) beschäftigt sich mit damit, ob die MPS und Stimulierung der mTORC1-Signalkaskade durch die Supplementierung von essenziellen Aminosäuren (EAA) beeinflusst wird. In der Studie nahmen 8 junge gesunde männliche Probanden (Alter:  $25\pm 2$  Jahre; Größe:  $171\pm 4$  cm; Gewicht:  $70\pm 5$  kg), die zur Zeit der Studie sportlich nicht aktiv waren, teil.

Sie wurden aufgefordert, 24h vor der Studie keine anstrengende körperliche Aktivität einzugehen. Am Abend vor der Studie nahmen die um 18:00 und 22:00 eine in standardisierte Mahlzeit zu sich. Die Probanden bekamen bei jedem Verfahren eine Lösung mit 10g essenziellen Aminosäuren (EAA: Histidin 11%, Isoleucin 10%, Leucin 18%, Lysin 16%, Methionin 35%, Phenylalanin 16%, Threonin 14% und Valin 12%) in 350 ml nicht kalorischem Getränk aufgelöst. In einem der zwei Verfahren wurde den Probanden zusätzlich 16mg Rapamycin zur Einnahme vor Supplementierung mit EAA verabreicht. Insgesamt wurden 5 Muskelbiopsien von M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von mTOR, rpS6, 4E-BP1, eEF2 und MPS gemessen.

Die Phosphorylierung von mTOR zeigte 2h post-Supplementierung mit EAA-Getränk einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und Rapamycin-Verfahren. Die Zugabe von dem Rapamycin hat die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> 2h post-Rapamycineinnahme im Vergleich zu Kontrollverfahren trotz der EAA-Supplementierung gehemmt. Zum gleichen Zeitpunkt gab es keinen Unterschied zwischen der EAA-Supplementierung und dem Basalwert. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> war schon 1h nach der EAA-Supplementierung sowohl in dem Kontrollverfahren als auch in

der Rapamycingruppe signifikant erhöht. Dabei ergab die Analyse eine Tendenz ( $p=0,06$ ) zur erhöhten Phosphorylierung ohne der Supplementierung von dem Rapamycin.

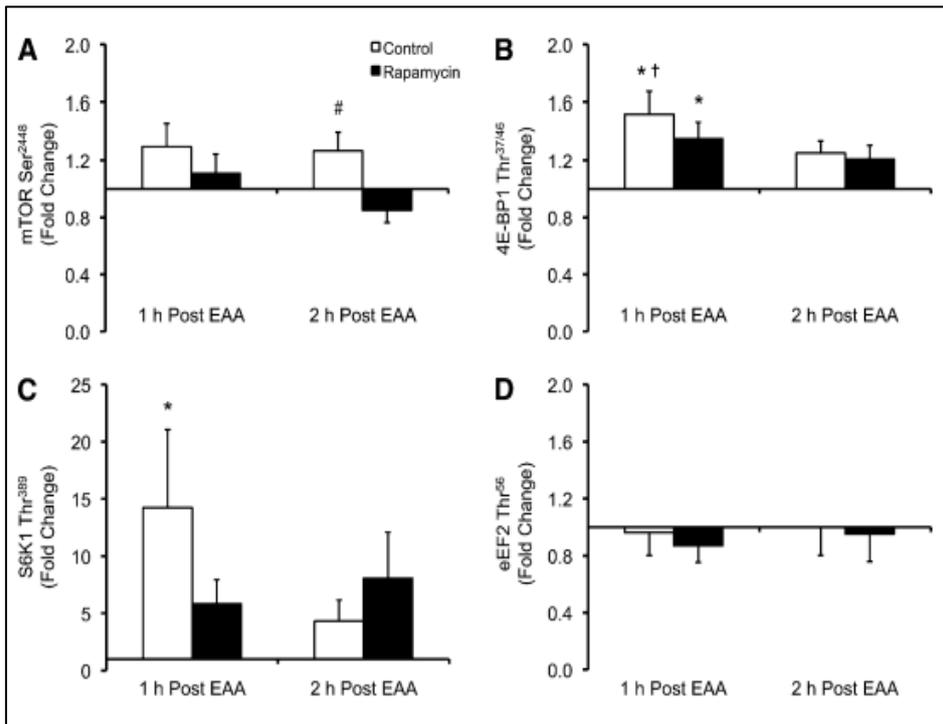


Abbildung 79: Phosphorylierung von TOR, 4E-BP1, S6K1 und eEF2 (Dickinson et al., 2011, S. 860). \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert ( $P<0,05$ ). #signifikant unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe ( $P<0,05$ ). † unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe ( $P = 0,06$ ) (Dickinson et al., 2011).

Die Phosphorylierung von S6K1 wurde an Thr<sup>389</sup> gemessen. Bereits 1h nach der EAA-Supplementierung wurde die Phosphorylierung im Kontrollverfahren signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Zu gleichem Zeitpunkt zeigte sich eine Tendenz ( $p=0,08$ ) zu einer höheren Phosphorylierung im Vergleich zur Rapamycinzugabe. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> zeigte keine signifikanten Unterschiede in keinem der beiden Verfahren weder im Vergleich zum Basalwert noch zwischen den beiden Verfahren.

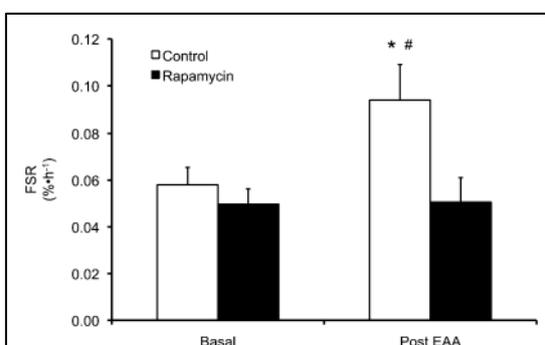


Abbildung 80: MPS als "fractional synthetic rate"(FSR) dargestellt. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert ( $P<0,05$ ). #signifikant unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe ( $P<0,05$ ) (Dickinson et al., 2011).

Die Analyse von der MPS zeigte nach der EAA-Supplementierung eine signifikant höhere Syntheserate im Kontrollverfahren im Vergleich zum Basalwert und auch im Vergleich zu Rapamycinverfahren. Dies zeigt, dass durch die Hemmung von mTORC1 die Steigerung der MPS infolge der EAA-Supplementierung blockiert ist.

### 6.3.2 Glynn et al. 2010: „Excess Leucin intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women“

Die Absicht der Studie war es die MPS und die grundlegenden Mechanismen infolge der Supplementierung von den essenziellen Aminosäuren (EAA) mit unterschiedlichem Leucinanteil zu untersuchen. In der Studie nahmen 6 männliche und 8 weibliche sportlich inaktive Probanden teil (Tab. 23).

Tabelle 23: Deskriptive Eigenschaften von Probanden.

	CTRL	LEU
<i>n</i> (men, women)	3, 4	3, 4
Age, <i>y</i>	32 ± 2	29 ± 2
Height, <i>cm</i>	170 ± 5	167 ± 6
Weight, <i>kg</i>	73 ± 3	71 ± 6
BMI, <i>kg·m<sup>-2</sup></i>	26 ± 1	25 ± 1
Lean body mass, <i>kg</i>	53 ± 4	50 ± 6
Body fat, %	25 ± 3	27 ± 4

<sup>1</sup> Values are mean ± SEM.

Quelle: Glynn et al, 2010

Die Probanden durften keine anstrengende körperliche Aktivität 48h vor der Studie eingehen. In der Studie wurden insgesamt 5 Muskelbiopsien von M. vastus lateralis entnommen und die MPS, sowie die Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 60, 120 und 180min nach Supplementation gemessen. Probanden wurden in zwei Gruppen je nach Supplementierung eingeteilt. Die Kontrollgruppe (CTRL) und die Leucingruppe (LEU) bekamen 10g essenziellen Aminosäuren mit unterschiedlichem Leucinanteil verabreicht. Der Anteil von Leucin in CTRL-Gruppe war 1,8g und in der LEU-Gruppe 3,5g.

Die Analysen (Tab. 24) ergaben, dass in der Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> kein signifikanter Unterschied infolge der Supplementierung in den beiden Gruppen zu keinem Messzeitpunkt im Vergleich zum Basalwert besteht. Die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> zeigte eine signifikante Steigerung 120 und 180min post-Supplementierung in beiden Gruppen im Vergleich zum Basalwert. Zwischen den Gruppen konnten in der Analyse keine Unterschiede ermittelt werden. Die Phosphorylierung von S6K1 an Thr<sup>389</sup> wurde in der LEU Gruppe zu allen Messzeitpunkten signifikant erhöht und in der CTRL

zeigte die Analyse signifikante Steigerung nur 60 und 180min nach der Belastung im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 wurde nur in der LEU Gruppe nach 60 und 120min signifikant höher im Vergleich zum Basalwert. Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> wurde in beiden Gruppen 60 min post-Belastung signifikant verringert und 120min post-Belastung nur in LEU Gruppe.

Tabelle 24: Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 nach Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren.

Time postnutrient ingestion	60 min		120 min		180 min	
	CTRL	LEU	CTRL	LEU	CTRL	LEU
	<i>Fold of baseline</i>					
Akt (Ser <sup>473</sup> )	0.95 ± 0.14	1.38 ± 0.13	1.21 ± 0.27	1.17 ± 0.23	0.79 ± 0.13	0.87 ± 0.15
mTOR (Ser <sup>2446</sup> )	1.48 ± 0.16	2.79 ± 0.72*	2.12 ± 0.44*	2.48 ± 0.5*	2.04 ± 0.41*	2.64 ± 0.58*
S6K1 (Thr <sup>389</sup> )	12.5 ± 3.38*	39.5 ± 12.1*	2.04 ± 0.35	4.69 ± 1.31*	6.19 ± 1.26*	9.62 ± 3.72*
4E-BP1 (Thr <sup>37/46</sup> )	1.02 ± 0.10	1.86 ± 0.34*	1.39 ± 0.18	2.01 ± 0.48*	1.26 ± 0.27	1.52 ± 0.42
eEF2 (Thr <sup>56</sup> )	0.66 ± 0.13	0.66 ± 0.06*	1.20 ± 0.14	0.83 ± 0.18*	1.03 ± 0.15	0.96 ± 0.24

Quelle: Glynn et al, 2010

Die Messung der MPS ergab eine signifikante Steigerung in beiden Gruppen im Vergleich zum Basalwert 60min post-Belastung. Zu den weiteren Messzeitpunkten gab es keine signifikante Steigerung der MPS in beiden Gruppen.

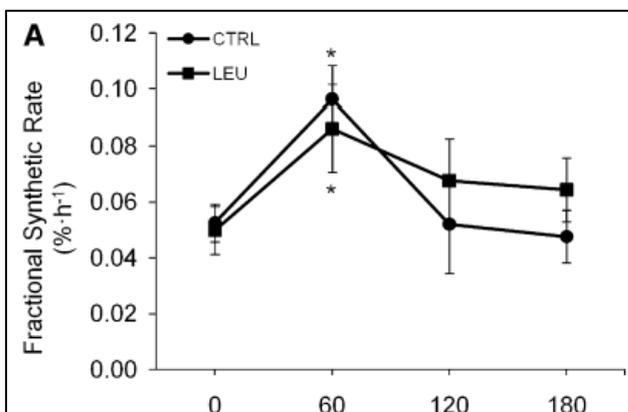


Abbildung 81: MPS (als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt) nach Supplementierung.\*signifikant unterschiedlich von dem Basalwert (P<0,05) (Glynn et al, 2010).

6.3.3 Smith et al. 2009: “No major sex differences in muscle protein synthesis rates in the postabsorptive state and during hyperinsulinemia-hyperaminoacidemia in middle-aged adults”

Die Hypothese von Smith und Mitarbeiter war, dass die anabolische Antwort infolge der Nahrungsreizen (Aminosäuren und Insulin) größer wäre in den Männern als Frauen in mittlerem Alter (Alter: 37.7±1.5 Jahre). Zu diesem Zweck wurden die MPS sowie mehrere Elemente des intrazellulären Signalnetzwerks Akt, mTOR, p70S6k und eEF2 gemessen.

An der Untersuchung nahmen 8 männliche und 8 weibliche Probanden (Tab. 25).

Tabelle 25: Probanden Charakteristika.

	Men	Women	P Value
Age, yr	38±2	37±2	0.75
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.5±1.0	25.0±0.9	0.75
Body mass, kg*	78.5±4.5	68.4±1.8	0.05
Fat-free mass, kg*	62.1±2.8	46.2±2.0	<0.001
Appendicular muscle mass, kg*	27.1±1.3	17.8±1.1	<0.001

Quelle: Smith et al., 2009

Alle Probanden waren sportlich weniger als 1.5h in der Woche aktiv und zur Zeit der Studie in keinem sportlichen Trainingsprogramm. Drei Tage vor Studienbeginn durften sie keine anstrengenden physischen Aktivitäten eingehen. Am Abend vor der Studie bekamen die Probanden eine Mahlzeit mit Energiemenge von 50.2kJ/kg Körpergewicht verabreicht (Einteilung von Makronutrienten: 15% Proteine, 55% Kohlenhydrate, 30% Fett). Bis zum Ende der Studie haben die Probanden keine weiteren Mahlzeiten konsumiert.

In der Studie wurden die Werte nach Fasten über Nacht und nach „...hyperinsulinemic-hyperaminoacidemic-euglycemic-clamp...“ (Smith et al., 2009) gemessen.

Die Phosphorylierung von Akt an Ser<sup>473</sup> und an Thr<sup>308</sup>, mTOR an Ser<sup>2448</sup> und p70S6k an Thr<sup>389</sup> zeigte eine signifikante Steigerung im Vergleich zu Ausgangswerten nach Infusion von Aminosäuren und Insulin sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen und dabei wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied ermittelt.

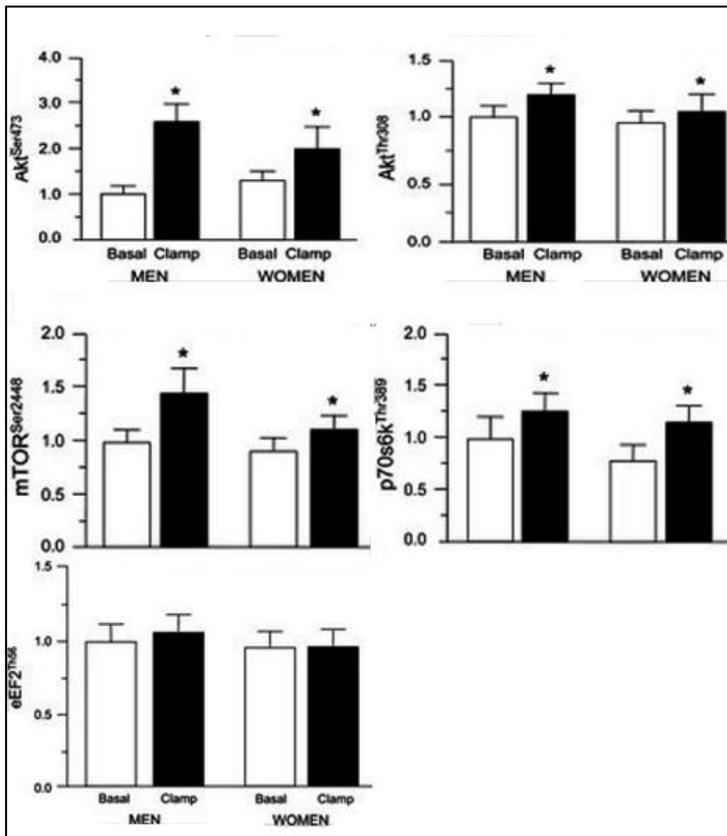


Abbildung 82: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und eEF2 „...hyperinsulinemic-hyperaminoacidemic-euglycemic-clamp...“. Schwarze Balken bezeichnen „Supplementierung („clamp“)“ und leere Balken bezeichnen keine Supplementierung (Basal. \*signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P<0,05). (Smith et al., 2009).

Die Phosphorylierung von eEF2 an Thr<sup>56</sup> zeigte keine signifikante Änderung infolge nach Infusion von Aminosäuren im Vergleich zum Basalwert. Allerdings wurde herausgefunden, dass eine Tendenz zu einer niedrigen Konzentration von phosphoryliertem eEF2 bei Frauen vor und nach Infusion (p=0.11) besteht.

Die Messungen zeigten, dass sich die Basalwerte zwischen den Männern und Frauen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Nach der Aminosäuren- und Insulin-Infusion konnte eine signifikante Steigerung der MPS im Vergleich zum Basalwert bei den beiden Geschlechtern festgestellt werden. Weiter ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede in Ausmaß der Steigerung der MPS zwischen den Männern und Frauen.

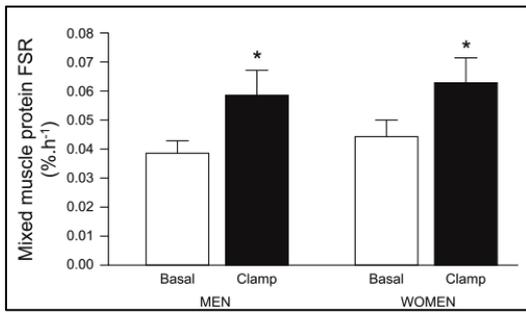


Abbildung 83: MPS (als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt). \*signifikanter Unterschied zum Basalwert (P<0,05) (Smith et al., 2009).

Ergebnisse lassen darauf schließen, dass zwischen Männern und Frauen in mittlerem Alter keine signifikanten Unterschiede in der MPS infolge von Supplementierung (Aminosäuren und Insulin) bestehen. Die Signalkaskade war zu gleichem Ausmaß stimuliert bei den beiden Geschlechtern.

#### 6.3.4 Fujita et al. 2007: „Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis“

Die Studie von Fujita et al. (2007) untersuchte den Einfluss von Aminosäuren und Kohlenhydraten auf die „upstream“ and „downstream“ Faktoren der mTOR-Kaskade. In der Studie nahmen insgesamt 14 junge männliche sportlich aktive Probanden teil, die zur Zeit der Studie sportlich in keinem regelmäßigen Trainingsprogramm waren (Tab. 27).

Tabelle 26: Probandeneigenschaften.

Probanden	Kontrollgruppe	Nutrition Gruppe
Alter (Jahre)	27±2 Jahre	25±2 Jahre
Größe (m)	1.73±0.03	1.71±0.01
Gewicht (kg)	77±6	70±4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25±2	24±1
Fettfreie Muskelmasse (FFM)	59±4	55±2
Fettfreie Muskelmasse Bein	10±1	9±1

Am Abend vor der Studie bekamen alle Probanden ein standardisiertes Abendessen und eine kleinere Mahlzeit um 22:00 Uhr verabreicht. In den letzten 24 Stunden vor der Studie wurde allen Probanden anstrengende körperliche Aktivität untersagt. Die Probanden wurden in der Studie in 2 Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe (Control) bekam kein Supplement und in der anderen Gruppe (Nutrition) wurde mit Aminosäuren supplementiert. Zur „Nutrition“-Gruppe wurde eine Lösung (Getränk von 500 ml), die essenzielle Aminosäuren (EAA) und Kohlenhydrate (KHO) enthielt, verabreicht. Die Zusammensetzung der essenziellen Aminosäuren in der Lösung (500ml Wasser) war: 8%

Histidin, 8% Isoleucin, 35% Leucin, 12% Lysin, 3% Methionin, 14% Phenylalanin, 10% Threonin und 10% Valin. Insgesamt wurden 0.35g/kg\*FFM EAA (19.4±0.7g) und 0.5g/kg\*FFM KHO (27.3±1.1g) den Probanden in „Nutrition“-Gruppe verabreicht. Um den Einfluss von dem Supplement an die mTOR-Kaskade zu bestimmen, wurden Muskelbiopsien von M. vastus lateralis entnommen und die Phosphorylierung von Akt, TSC2, AMPK, mTOR, 4E-BP1, S6K1 und eEF2 zusätzlich zur MPS gemessen. Die MPS wurde in der „Nutrition“-Gruppe infolge der Supplementierung mit den Aminosäuren und Kohlenhydraten signifikant erhöht.

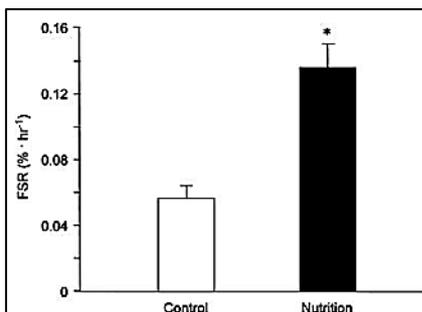


Abbildung 84: Die MPS als „fractional synthesis rate, FSR“ dargestellt. Leerer Balken stellen MPS ohne Supplementierung dar. Schwarzer Balken stellt die MPS nach Supplementierung mit EAA+KHO dar. \*signifikant unterschiedlich im Vergleich zu „Control“ (P<0,05) (Fujita et al., 2007).

AMPK an Thr<sup>172</sup> wurde in der „Nutrition“-Gruppe signifikant dephosphoryliert im Vergleich zu den Basalwerten. Die Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> wurde nach Supplementeinnahme signifikant erhöht. Durch Supplementierung konnte die Phosphorylierung von TSC2 an Thr<sup>1462</sup> nicht signifikant verändert werden. Die Phosphorylierung von mTOR und „downstream“ Effektoren S6K1 an Thr<sup>389</sup>, 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> wurde durch die Supplementierung signifikant gesteigert. Weiter kam es zu signifikanter Dephosphorylierung von eEF2 infolge der Supplementierung in der „Nutrition“-Gruppe.

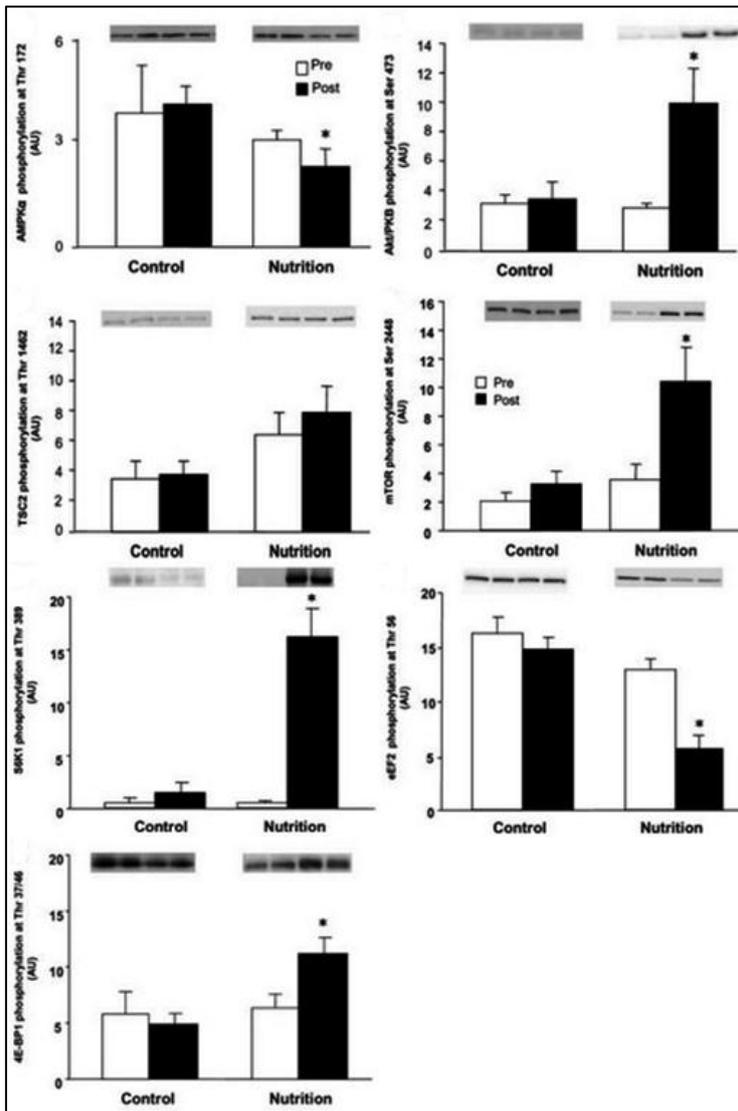


Abbildung 85: Phosphorylierung von AMPK, Akt, TSC2, mTOR, S6K1, eEF2 und 4E-BP1 infolge der Supplementierung von Aminosäuren und Kohlenhydraten. „Control“ bezeichnet die Kontrollgruppe und „Nutrition“ bezeichnet die Ernährungsgruppe. \*signifikant unterschiedlich im Vergleich zu pre ( $P < 0,05$ ) (Fujita et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Supplementierung von Aminosäuren und Kohlenhydraten die Phosphorylierung von der mTOR-Signalkaskade hinsichtlich der MPS auf stimulierende Weise verändern und die Signaltransduktion sowohl Prozesse der Translation Initiation und Elongation fördert.

### 6.3.5 Smith et al. 2008: „Differences in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Signaling in the Postabsorptive State and in Response to Food in 65–80 Year Old Men and Women.“

Studie von Smith und Kollegen (2008) untersuchten, ob bei älteren Personen ein Unterschied in der MPS und der Signaltransduktion besteht. In der Studie wurden 29

Probanden (13 Männer und 16 Frauen) im Alter zwischen 65 und 80 Jahren eingeschlossen (Tab. 28).

Tabelle 27: Charakteristika von Probanden.

	Men	Women	P-value
Age (years)	71±2	69±1	0.16
Body mass index (kg·m <sup>-2</sup> )	36±1	38±2	0.34
Body mass (kg) <sup>a</sup>	108±3	98±4	0.09
Fat free mass (kg) <sup>a</sup>	67±2	51±2	<0.001
Fat free mass (% body weight)	62±1	52±1	<0.001
Appendicular muscle mass (kg) <sup>a</sup>	29±1	22±1	<0.001
Appendicular muscle mass (% FFM)	43±1	43±1	0.40
Thigh muscle volume (cm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	2477±113	1963±93	0.002

Quelle: Smith et al., 2008

Alle Probanden waren vor der Studie sportlich inaktiv und gesund. Am Abend vor der Studie bekamen Probanden eine standardisierte Mahlzeit um 20:00 Uhr mit kalorischem Wert von 50kJ/kg(Körpergewicht) (15% Proteine, 55% Kohlenhydrate und 30% Fett) verabreicht. Am Tag der Studie wurden um 08:00 Uhr den Probanden die Muskelbiopsien von M. quadriceps femoris entnommen und sofort danach wurde die Infusion von [5,5,5-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]L-Leucin gestartet und bis zum Ende der Studie beibehalten. 210 min nach dem Beginn der Tracerinfusion wurde eine zweite Muskelbiopsie entnommen und die Basalwerte von Akt, p70S6k, eIF-4E, eIF4E-BP1 und eEF2 wurden gemessen. Im Anschluss an die zweite Muskelbiopsie wurde eine Mahlzeit den Probanden verabreicht und sie wurde in kleinere Bolus eingeteilt. Insgesamt wurde bei jedem Probanden 70mg Protein\*kg/FFM\*h in 2,5 h supplementiert. Die letzte Muskelbiopsie wurde 360 min post-Tracerinfusion entnommen, um die MPS und der Signalprozess zu messen.

Die Analyse zeigte (Abb. 85 A), dass die MPS in gefastetem Zustand bei älteren Frauen signifikant höher ist als bei den älteren Männern. Nach der Supplementierung ergab die Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Bei den Männern hatte die Supplementierung signifikante Steigerung der MPS zur Folge und bei den Frauen wurde kein Effekt von der Supplementierung nachgewiesen. Wird die durch Supplementierung verursachte Veränderung in der MPS betrachtet (Abb. 85 B), so zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Bei den Männern war die MPS post-Supplementierung (angepasst an die gesamte Muskelmasse) signifikant erhöht und bei den Frauen gab es keine signifikante Änderung im Vergleich zum Basalwert.

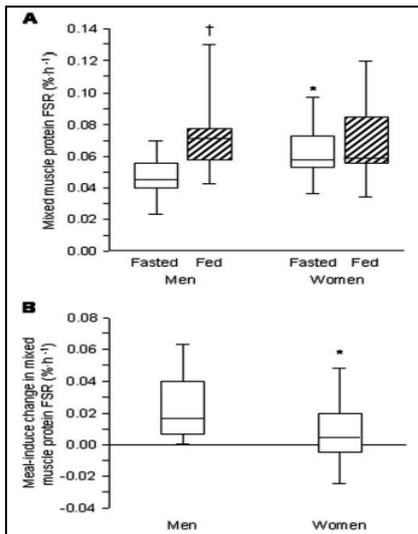


Abbildung 86: MPS (als "fractional synthetic rate"(FSR) dargestellt). \*signifikanter Unterschied zum Basalwert ( $P < 0,05$ ). †signifikant unterschiedlich zu entsprechendem Basalwert in gleichem Geschlecht ( $P < 0,05$ ) (Smith et al., 2008).

Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Phosphorylierung von Akt an Thr<sup>308</sup>, p70S6k an Thr<sup>389</sup>, eIF4E an Ser<sup>209</sup> und 4E-BP1 an Thr<sup>37/46</sup> zwischen den Geschlechtern nach der Supplementierung. Die signifikanten Steigerungen in der Phosphorylierung von Akt und p70S6k im Vergleich zum Basalwert waren in den Männern und Frauen ähnlich. Die Phosphorylierung von 4E-BP1 und eIF4E war infolge Supplementierung nur bei den Männern signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert. Dagegen zeigte die Analyse eine signifikante Dephosphorylierung von eEF2 bei den Frauen im Vergleich zu den Männern sowohl infolge Supplementierung als auch in Ruhe.

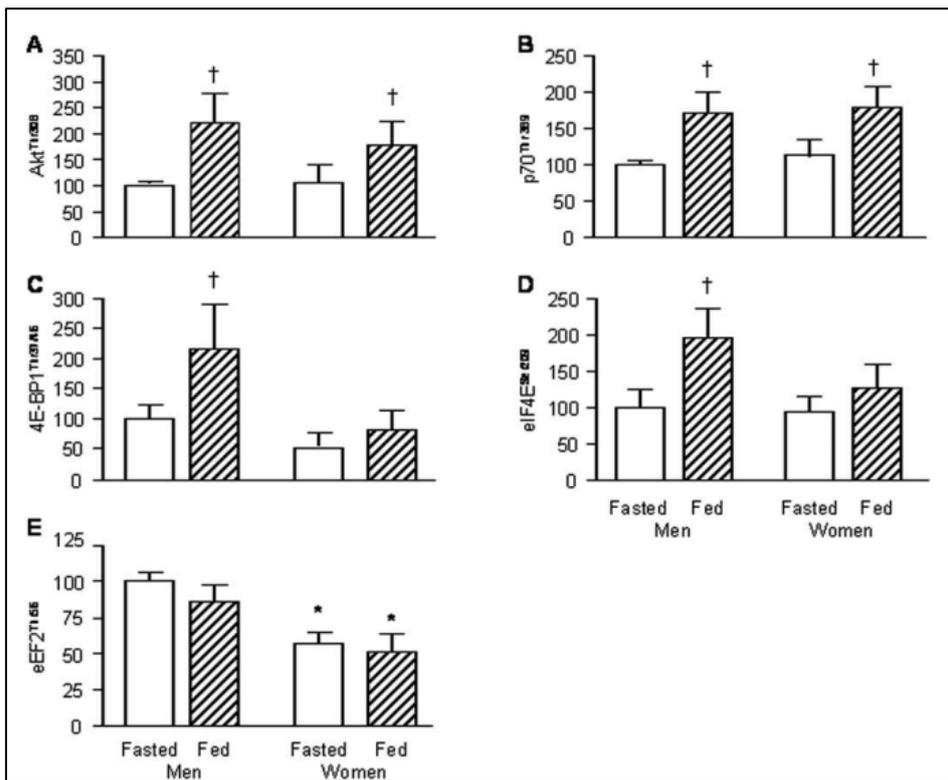


Abbildung 87: Phosphorylierung von A) Akt, B) p70S6k, C) 4E-BP1, D) eIF4E und E) eEF2 nach und ohne Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich von dem entsprechenden Wert bei Männern ( $P < 0,05$ ). †signifikant unterschiedlich zu entsprechendem Basalwert in gleichem Geschlecht ( $P < 0,05$ ) (Smith et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Signalprozesse bei den älteren Männern infolge von der Supplementierung ein stärkerer Anstieg von der MPS zu verzeichnen ist, aber bei den Frauen höhere MPS beobachtet werden kann. Diese wird durch die Ergebnisse bezüglich der mTOR-Signalkaskade bestätigt.

6.3.6 Liu et al., 2004: „Unlike insulin, amino acids stimulate p70S6k but not GSK-3 or glycogen synthase in human skeletal muscle“

Die Studie befasste sich mit dem Einfluss von der Aminosäuren und Insulin auf p70S6k-Aktivität in menschlichem Skelettmuskel in vivo. Insgesamt 24 Probanden (19 Männer, 5 Frauen) im Alter zwischen 20 und 32 Jahren nahmen an der Studie teil. Sie wurden in 3 Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe („Amino acid protocol“, n=9) bekam Infusionslösung von Aminosäuren, dass aus essenziellen und nicht essenziellen Aminosäuren bestand. Die zweite Gruppe (Low Insulin; n=6) erhielten eine systemische Infusion von Normalinsulin (Humulin) für 2h mit einer konstanten Rate von 1 mU/kg\*min. Blutglukose wurde innerhalb 10% der Basalwert gehalten. In der dritten Gruppe (High Insulin) wurde Probanden Humulin für 2 h mit einer konstanten Rate von 20 mU/kg\*min verabreicht.

Zusätzlich wurden Aminosäuren mit Rate von 0.007 ml (0.59 $\mu$ mol)/min\*kg infundiert. Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis des anderen Beines entnommen. Analyse zeigte, dass Aminosäuren die p70S6k-Phosphorylierung signifikant erhöht haben im Vergleich zum Basalwert. In der Gruppe „High Insulin“ war die Phosphorylierung signifikant höher im Vergleich zum Basalwert, Aminosäuren und Low Insulin.

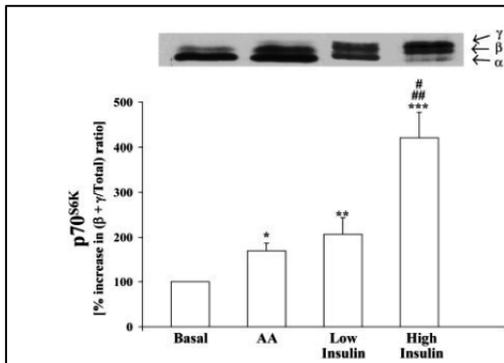


Abbildung 88: Effekte von Inulin oder Aminosäuren auf p70S6k. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,002), \*\* signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,02), \*\*\*signifikant unterschiedlich vom Basalwert P(0,003); #signifikant unterschiedlich von AA-Gruppe (P<0,002), ## signifikant unterschiedlich von „Low Insulin“ Gruppe (P<0,02). (Liu et al., 2004).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Aminosäuren und Insulin die Aktivität von p70S6k stimulieren.

6.3.7 Liu et al., 2001: „Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action“

Studie von Liu et al. (2001) untersuchte den Einfluss von den BCAA an die Proteinsynthese bzw. ob die BCAA p70S6k und den eIF4E-BP1-Komplex aktivieren und somit die Proteinsynthese beeinflussen. In der Studie wurden 7 gesunde Probanden (5 Männer und 2 Frauen) im Alter 20-31 Jahre eingeschlossen. Jeder Proband wurde an zwei durch 8 Wochen getrennten Tagen untersucht. Probanden durften 48h vor der Studie keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten eingehen. In erstem Teil der Studie wurde während der Studie Probanden BCAA-Lösung (Leucin, Valin und Isoleucin in äquimolarer Lösung) mit Rate 1.66  $\mu$ mol/min\*kg für 30 min infundiert. Im zweiten Teil der Studie wurde den Probanden Dexamethasone drei Tage (2mg alle 6h) vor der Studie sowie am Tag der Studie verabreicht. Muskelbiopsien wurden von M. vastus lateralis entnommen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Basalwerte von p70S6k in beiden Supplementen vergleichbar sind und das BCAA-Supplement die Phosphorylierung von p70S6 signifikant steigert.

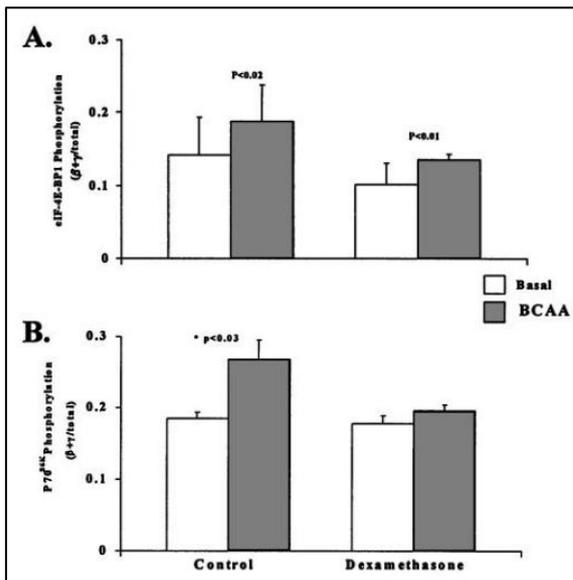


Abbildung 89: Phosphorylierung von eIF-4E-BP1 und p70S6k nach Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert.(Liu et al., 2001).

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass die BCAA die Regulatoren der MPS aktiviert und somit die MPS stimuliert.

### 6.3.8 Greiwe et al., 2001:“ Leucin and insulin activate p70 S6 kinase through different pathways in human skeletal muscle”

Studie befasste sich mit Einwirkung von Leucin und Insulin auf die MPS durch Phosphorylierung von 70-kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6k). Insgesamt nahmen 8 weibliche und 10 männliche Probanden an der Studie teil (Tab. 29). Jeweils 6 Probanden wurden in Leucin, Leucin+Insulin und Insulin Gruppe eingeteilt.

Tabelle 28: Probanden Charakteristika.

Parameter	Women (n = 8)	Men (n = 10)
Age, yr	21 ± 1	21 ± 3
Height, cm	165 ± 9	182 ± 9
Weight, kg	60.7 ± 9	80.2 ± 14.6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.3 ± 1.8	24.0 ± 2.8
Body fat, %	27 ± 5	15 ± 7
$\dot{V}O_{2max}$ , ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	36.6 ± 4.7	44.4 ± 6.9

Values are means ± SD. BMI, body mass index.  $\dot{V}O_{2max}$ , maximal oxygen uptake. Body fat was determined by dual-energy X-ray absorptiometry.

Quelle: Greiwe et al., 2011

Alle Supplemente wurden infundiert und durch die Muskelbiopsien von dem M. vastus lateralis wurde die Phosphorylierung von p70S6k gemessen. Gemessene Konzentrationen von Plasmaleucin wurden mit der Konzentration von Leucin infolge einer proteinreichen

Mahlzeit vergleichbar. Die Plasmaglukose war bei allen drei Infusionsprotokollen bei ~89mg/dl.

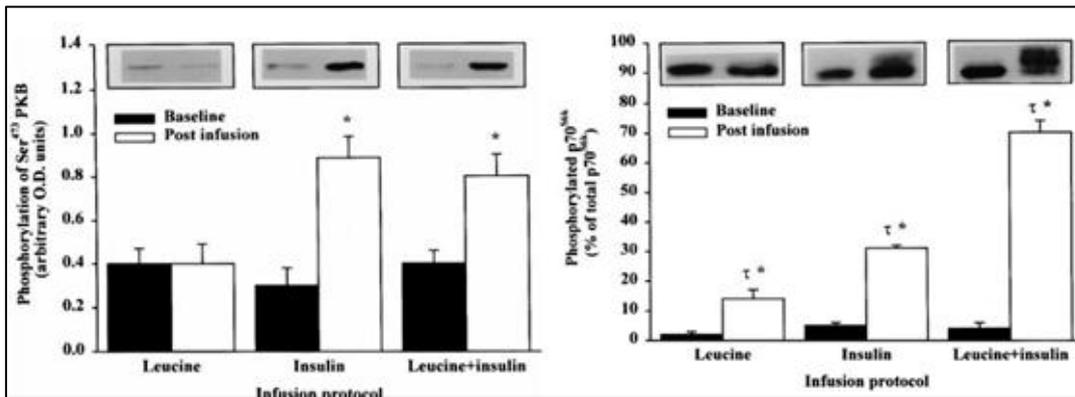


Abbildung 90: Phosphorylierung von Akt (PKB) und p70S6k nach Infusion mit Supplementen. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert („Baseline“) ( $P < 0,05$ ).  $\tau$  signifikant unterschiedlich von alle anderen offenen Balken ( $P < 0,05$ ) (Greive et al., 2011).

Die Akt-Phosphorylierung an Ser<sup>473</sup> war nur Insulininfusion und Insulin/Leucin-Infusion signifikant erhöht. Leucin alleine hat keine signifikante Veränderung bewirkt. Die Ergebnisse zeigten, dass p70S6k-Phosphorylierung infolge Leucin- und Insulininfusion signifikant erhöht ist und infolge der Kombination von Leucin+Insulin die höchste Phosphorylierung erreicht wird.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Aminosäuren, bestimmt Leucin, p70S6k unabhängig von Insulinkaskade stimulieren und bestätigen, dass es andere Signalkaskaden gibt, welche die Proteinsynthese regulieren außer der insulinabhängigen Kaskaden. Zusammen mit Insulin übt Leucin den synergetischen Effekt an die MPS-Regulatoren aus.

6.3.9 Guillet et al. 2004: “Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans”

In der Studie war das Ziel, die Mechanismen des altersbedingten Verlusts von Protein in Muskel und verringerte MPS zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 14 Probanden in die Studie aufgenommen (Tab. 30).

Tabelle 29: Probandeneigenschaften.

	Young	Elderly
Age (yr)	25±1	72±2*
Body weight (kg)	78.7±3.3	75.4±3.3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.4±1.2	26.9±0.8
Body fat mass (%)	15.4±2.8	23.9±1.9*
Fat free mass (kg)	65.5±2.3	57.4±2.5*
Muscle mass (DEXA), kg	41.8±2.0	33.7±1.9*

Values are means ± SEM. \*Significant difference between young and elderly subjects, P<0.05.

Quelle: Guillet et al., 2004

Je nach Alter wurden Probanden in zwei Gruppen zugeordnet: „Young“ (Alter: 25±1 Jahre) und „Elderly“ (72±2 Jahre). In Rahmen der Studie wurden den Probanden Insulin und Aminosäuren infundiert. Die Muskelbiopsien wurden von dem M. vastus lateralis entnommen, um die MPS und entsprechende Signalmechanismen zu bestimmen. Die Phosphorylierung von Akt (PKB), mTOR, 4E-BP1 und rpS6 wurden vor und während „...euglycemic hyperinsulinemic hyperaminoacidemic clamp...“(Guillet al al., 2004, S. 1586)“ gemessen.

Analyse der Ergebnisse zeigte, dass die MPS in Ruhe signifikant niedriger bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden ist. Weiter zeigten die Ergebnisse, dass bei beiden Gruppen die MPS infolge der erhöhten Konzentrationen von Insulin und Aminosäuren signifikant im Vergleich zum Basalwert höher ist. Dabei war der Ausmaß der Steigerung von der MPS höher bei den jüngeren als bei den älteren Probanden.

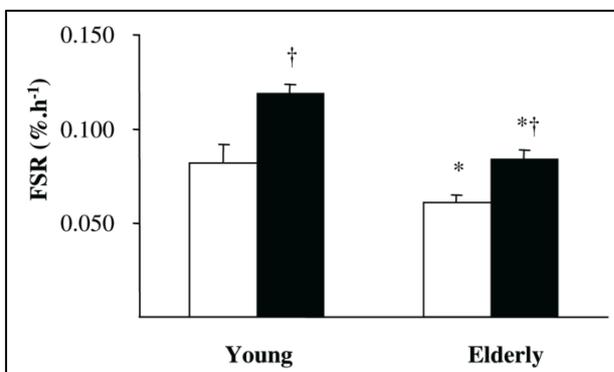


Abbildung 91: MPS (als „fractional synthesis rate“ dargestellt, FSR) bei jungen und älteren Probanden vor und nach „...euglycemic hyperinsulinemic hyperaminoacidemic clamp...“. \*signifikant unterschiedlich zu „Young“ (P<0,05). †signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P<0,05) (Guillet et al., 2004).

Die Phosphorylierung von Akt (PKB), mTOR und 4E-BP1 zeigte signifikante Steigerung infolge der erhöhten Konzentrationen von Insulin und Aminosäuren im Vergleich zu den Basalwerten in den beiden Gruppen ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Phosphorylierung von S6K1 zeigte nur bei den jüngeren Probanden eine signifikante Steigerung im Vergleich zum Basalwert und bei den älteren Probanden konnte keine Steigerung festgestellt werden.

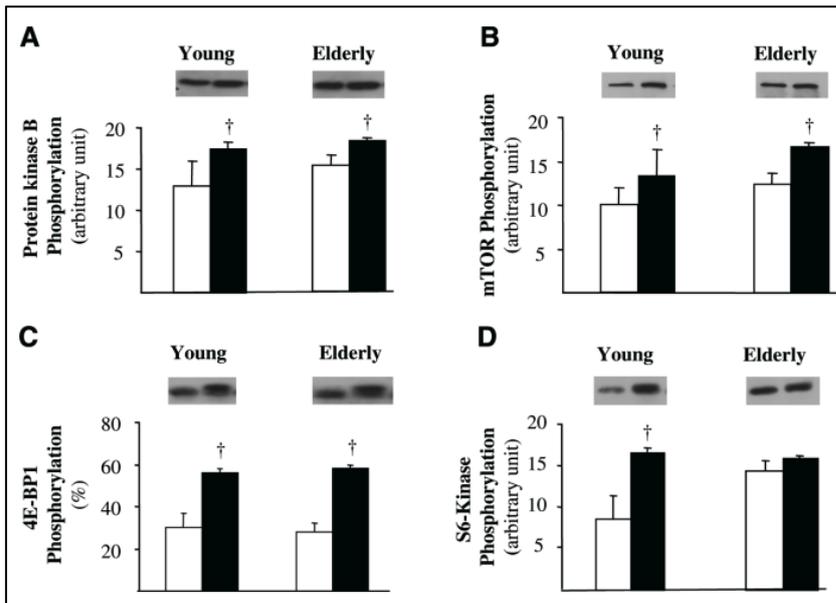


Abbildung 92: Phosphorylierung von Akt, mTOR, 4E-BP1 und S6K1 pre- und post-Supplementierung. †signifikant unterschiedlich zum Basalwert ( $P < 0,05$ ) (Guillet et al., 2004).

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei den älteren als auch bei den jüngeren Menschen die MPS infolge der Supplementierung erhöht sind. Allerdings ist bei älteren Menschen die Reaktion auf die Supplementierung von Insulin und Aminosäuren im Vergleich zu den jüngeren Probanden gedämpft. Weiter haben die Ergebnisse gezeigt, dass ein Unterschied in rpS6-Aktivierung zwischen den jungen und älteren Probanden besteht und dies der Grund für geringere Steigerung von der MPS in den älteren Probanden.

### 6.3.10 Cuthbertson et al, 2005: “Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle”

In der Studie von Cuthbertson et al. (2005) wurde der Einfluss von Aminosäuren auf die MPS und die Phosphorylierung von der Signalmolekülen untersucht. Insgesamt 44 männliche Probanden nahmen an der Studie teil (Tab. 31).

Tabelle 30: Probandencharakteristika in der Studie.

Age (years)	28 ± 6	70 ± 6
Height (m)	1.77 ± 0.06	1.75 ± 0.05
Weight (kg)	75 ± 10	79 ± 13
Body mass index (BMI, $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	24 ± 3	26 ± 4
Body fat (%)	18 ± 6	24 ± 5
Lean body mass (kg)	60 ± 6	55 ± 8
Appendicular lean soft tissue mass (ALST, kg)	29 ± 3	24 ± 3
Appendicular muscle mass (kg)	25 ± 3	21 ± 3
Total skeletal muscle mass (kg)	33 ± 3	28 ± 4

Quelle: Cuthbertson et al., 2005

Probanden wurden je nach Alter in zwei Gruppen eingeteilt. In die Gruppe „Young“ wurden Probanden mit Alter von  $28 \pm 8$  Jahren und in Gruppe „Elderly“ wurden Probanden mit Alter von  $70 \pm 6$  Jahre zugeordnet. Sie bekamen in Züge der Studie ein Proteinsupplement mit 0, 2.5, 5, 10, 20 und 40g (nur in Elderly) der essenziellen Aminosäuren (EAA) verabreicht. Muskelbiopsien von dem M. vastus lateralis wurden vor und 3h nach EAA-Supplement entnommen. Die MPS und die Phosphorylierung von mTOR, p70S6k und 4E-BP1 (Daten nicht erwähnt) wurden gemessen.

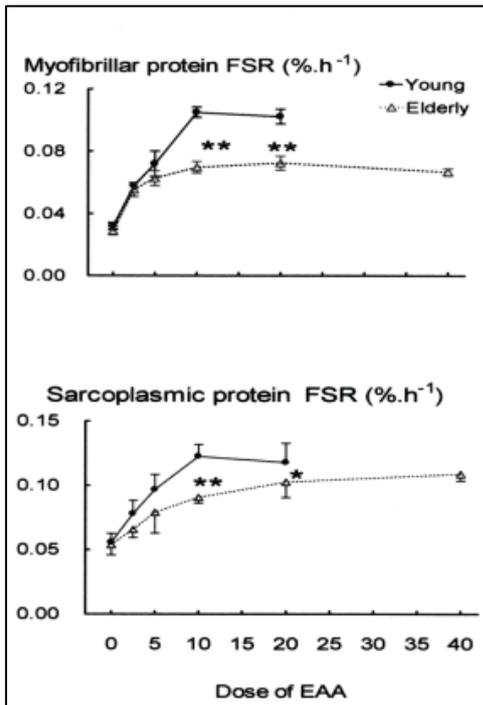


Abbildung 93: Myofibrilläre („myofibrillar protein FSR“) und sarkoplasmatische („sarcoplasmic protein FSR“) MPS bei jüngeren und älteren Probanden nach Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert ( $P < 0,05$ ) (Cuthbertson et al., 2005).

Die myofibrille MPS (als FSR dargestellt) wurde bei den jungen Probanden dosisabhängig von 2.5 bis 10g gesteigert. Mit 20g wurde kein weiterer signifikanter Effekt in Vergleich mit Supplementierung mit 10g hervorgerufen. Die sarkoplasmatische MPS („sarcoplasmic protein FSR“) zeigte ähnliches Verhalten. Bei den älteren Probanden wurden auch dosisabhängige Steigerungen in der MPS festgestellt. Allerdings sind die Kurven in der Grafik flacher und nach rechts verschoben. Die höchste verabreichte Dosis von 40g bei älteren Probanden konnte die MPS nicht mehr weiter steigern.

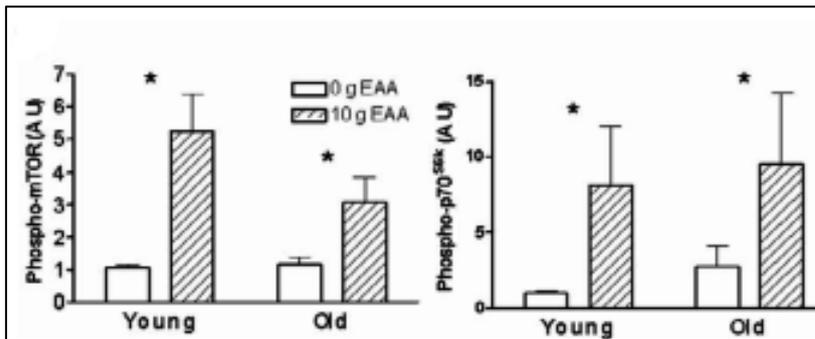


Abbildung 94: Phosphorylierung von mTOR und p70S6k vor und nach Supplementierung. \*signifikant unterschiedlich vom Basalwert ( $P < 0,05$ ) (Cuthbertson et al., 2005).

Analyse zeigte, dass die Phosphorylierung von mTOR an Ser<sup>2448</sup> und p70S6k an Thr<sup>389</sup> signifikant erhöht im Vergleich zum Basalwert in den beiden Gruppen wurde. Jedoch war die Phosphorylierung stärker bei den jüngeren Probanden. Die Studie stellte auch erhöhte Phosphorylierung von 4E-BP1 in den beiden Gruppen infolge der Supplementierung im Vergleich zum Basalwert. Bei den jungen Probanden zeigten die Ergebnisse eine höhere Phosphorylierung im Vergleich zu älteren Probanden. Die Ergebnisse konnten aber nicht quantifiziert dargestellt werden.

Zusammenfassen kann gesagt werden, dass die MPS bei jüngeren und älteren Probanden infolge von Supplementierung erhöht wird. Allerdings ist bei älteren Probanden der Anstieg in MPS geringer und dies mit Signalkaskade mTOR in Zusammenhang liegen könnte.

## 6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse von verwendeten Studien

Insgesamt wurden 43 Studien, die Kriterien erfüllten, in die Analyse eingeschlossen. Die Studien geben keine einheitlichen Antworten bezüglich der Signalkaskaden und Aktivierung von einzelnen Signalmolekülen in mTOR-Kaskade. Teilweise liegt es an Studiendesign, Probandenauswahl in Studien und Studiendauer. Dennoch lassen sich allgemeine Schlüsse bzw. Tendenzen aus Ergebnissen der Studien ableiten. In diesem Teil der Arbeit werden ausgewählte „Upstream“ und „Downstream“ Effektoren von mTOR dargestellt. Die Zusammenfassung wurde nach wichtigsten Signalmolekülen in mTOR-Kaskade aufgeteilt.

### 6.4.1 Akt/PKB

Die akuten Effekte von Krafttraining auf Akt wurden in mehreren Studien untersucht. In vivo Untersuchungen lieferten widersprüchliche Ergebnisse.

#### Krafttraining

Mehrere der in der Arbeit vorliegenden Studien stellten einen Effekt auf Aktivierung von Akt infolge des Krafttrainings fest. Unmittelbar nach dem Krafttraining zeigten Deldicque et al. (2008), dass Akt-Aktivität gehemmt war. Dreyer et al. (2006), Wilkinson et al. (2008), Drummond et al. (2009), Dreyer et al. (2008), Glover et al. (2008), Dreyer et al. (2010), Camera et al. (2010), Reidy et al. (2012) zeigen in ihren Studien eine Steigerung von Akt-Aktivität 1h bis 2h nach einem Krafttraining bei 60-80% des 1-WM bei jungen untrainierten Menschen und Hobbysportlern. Weiter zeigt die Studie von Dreyer et al. (2010), dass kein Unterschied in der Aktivierung von Akt bezüglich des Geschlechts besteht. Diese ist infolge des Krafttrainings nach Wilkinson (2008) und Camera et al. (2010) auch unabhängig vom Trainingszustand. In der Studie von Glover et al. (2008) war die Aktivierung von Akt sogar bis 6h nach dem Krafttraining erhöht. Schon 24h nach einem Krafttraining war die Akt-Aktivität wieder gleich zum Basalwert (Deldicque et al., 2008). Regelmäßiges Krafttraining erhöht die Basalaktivität von Akt bei Hobbysportlern in mittlerem Alter (Léger et al, 2006). Zwischen Muskelfasertypen besteht kein Unterschied zwischen Muskelfasertypen I und II bezüglich Akt-Aktivierung (Tannerstedt et al., 2009). Langfristiger Effekt von Krafttraining (über 21 Wochen) bei zuvor untrainierten Probanden war die niedrigere Aktivität von Akt in Ruhe (Hulmi et al., 2009).

### Krafttraining und Supplementierung

Einige Studien belegen, dass die Supplementierung unterschiedlicher proteinhaltiger Supplemente in Kombination mit Krafttraining Akt-Aktivität beeinflusst. Dreyer et al. (2008), Drummond et al. (2008), Fujita et al. (2009), Reitselder et al. (2011), West et al. (2011), Churchward-Venne et al. (2012), Reidy et al. (2012), Areta et al. (2013), Ferreira et al. (2014) zeigen eine Erhöhung von Akt-Aktivität infolge einer Supplementierung mit Aminosäuren (essenzieller Aminosäuren, Molkeprotein, Kasein oder BCAA) in Kombination zum Krafttraining bei jungen Menschen und Hobbysportler.

Dreyer et al. (2008), Drummond et al. (2008) und Fujita et al. (2009) konnten zeigen, dass Supplementierung mit 20g bis 45g essenziellen Aminosäuren vor oder nach dem Krafttraining bei untrainierten Männern die Aktivität von Akt bis 6h post-Training steigert. Zusätzlich wurde ein altersabhängiger Unterschied festgestellt. Bei älteren Probanden erzeugten Krafttraining und Supplementierung keine signifikante Steigerung von Akt-Aktivität (Drummond et al., 2008).

Supplementierung mit 6,25g bis 40g von Molkeprotein vor oder nach dem Krafttraining konnte die Aktivität von Akt kurzfristig bis 4h post-Training steigern (West et al., 2011; Reitselder et al., 2011; Reidy et al., 2012; Areta et al., 2012; Churchward-Venne et al., 2012). Churchward-Venne et al. (2012) zeigte, dass Supplementierung mit geringer Menge von 6,25g Molkeprotein nach dem Krafttraining gleichen Effekt auf Akt-Aktivität wie 25g Molkeprotein ausübt, wenn Leucinmenge in beiden Dosen gleich ist. Unterschiedliche Supplementierungsmuster wurden in 2 Studien untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Supplementierung von 25g (Areta et al. 2012) oder 40g (West et al. 2011) Molkeprotein die Akt-Aktivität post-Training signifikant steigert, wenn die ganze verabreichte Dosis in einem Vorgang konsumiert wird. Wenn die gleiche Dosis über mehrere Stunden in kleineren Mengen konsumiert wird, wird der Effekt auf Akt-Aktivität geringer. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass 20g Kasein den gleichen steigernden Effekt auf Akt-Aktivität wie 20g Molkeprotein hat (Reitselder et al., 2011). Ferreira et al. (2014) zeigte, dass die Supplementierung mit BCAA und Kohlenhydraten in Kombination mit Krafttraining eine Steigerung von Akt-Aktivität bewirkt aber die Steigerung war nicht signifikant größer im Vergleich zu Steigerung nach dem Krafttraining ohne Supplementierung.

### Supplementierung

Supplementierung ohne Krafttraining mit Leucin und Insulin (Greiwe et al., 2001), Insulin und Aminosäuren (Guillet et al., 2004; Smith et al., 2008; Smith et al., 2009) und

Kombination von und Kohlenhydrate (Fujita et al., 2007) zeigten einen stimulierenden Effekt auf Akt-Aktivierung. Zusätzlich konnte die Studie von Smith et al. (2008) und Smith et al. (2009) herausfinden, dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Menschen in mittlerem Alter und zwischen älteren Menschen in Aktivierung von Akt nach Supplementierung bestehen. Weiter konnten Smith und Mitarbeiter et al. (2009) keinen geschlechtsspezifischen Unterschied feststellen. Guillet et al. (2004) zeigte, dass keine altersspezifische Unterschiede in Aktivierung von Akt nach Supplementierung bestehen aber in Ruhe jüngere Probanden höheren Basalwert haben.

### Kein Effekt

Allerdings konnten nicht alle Studien in dieser Arbeit den Effekt von Krafttraining und/oder Supplementierung bestätigen. Eliasson et al. (2006), Mascher et al., (2008), Tannerstedt et al. (2009) und Hulmi et al. (2009) konnten kein Effekt von Krafttraining auf Akt-Aktivität bestätigen. Weiter konnten Coffey et al. (2006) bei Sportler mit langjähriger Trainingserfahrung keine Veränderung in Akt-Aktivität feststellen. Supplementierung mit (Ápro und Blomstrand et al., 2010), Molkeprotein (Farnfield et al., 2009) oder essenziellen Aminosäuren (Deldicque et al., 2008) zeigte nur eine nicht signifikanten Effekt oder kein Effekt auf Akt-Aktivität. Glynn et al. (2010) zeigen, dass Supplementation mit essenziellen Aminosäuren kein Effekt auf Aktivierung von Akt bei jungen Menschen bewirkt.

### Schlussfolgerung

In insgesamt 21 von 30 Studien in dieser Arbeit konnten eine erhöhte Aktivität von Akt infolge des Krafttrainings und/oder Supplementierung nachweisen.

Generell lassen Studien darauf schließen, dass bei jungen untrainierten Menschen und Hobbysportlern durch Krafttraining die Akt-Aktivität unmittelbar nach dem Krafttraining gehemmt ist. Allerdings nach einer kurzen Periode (1 bis 2h) wird die Akt-Aktivität erhöht und die gesteigerte Aktivität konnte bis 6 Stunden nach dem Krafttraining festgestellt werden. Es bestehen keine Unterschiede zwischen Geschlechtern und die Veränderung in Akt-Aktivität infolge eines Krafttrainings ist vom Trainingszustand unabhängig. Auch zwischen Muskelfasertypen konnten keine Unterschiede in Akt-Aktivität festgestellt werden. Hingegen war bei Athleten mit langjähriger Trainingserfahrung die Steigerung von Akt-Aktivität nach einem Krafttraining nicht signifikant (Coffey et al., 2006). Regelmäßiges Krafttraining über 8 Wochen konnte bei Hobbysportlern in mittlerem Alter Proteingehalt von Akt erhöhen. Nach Kombination von Krafttraining und

Supplementierung zeigen Studien, dass unterschiedliche proteinhaltige Quellen die Aktivität von Akt steigern können. Supplementierung von essenziellen Aminosäuren, Molkeprotein, Kasein, , Kombination von Aminosäuren und Insulin haben anregende Wirkung auf Akt-Aktivität. Schon eine niedrige Supplementierungsdosis von 6,25g von Molkeprotein zeigt stimulierende Wirkung auf Akt-Aktivität. Unterschiedliche Supplementierungsmuster von Molkeprotein in Studien von West et al. (2011) und Areta et al. (2012) zeigen, dass schnellere Konsumation von gleicher Dosis von Molkeprotein einen höheren Effekt auf die Akt-Aktivität hat. Reidy et al. (2012) und Reitselder et al. (2011) konnten zeigen, dass zwischen Molkeprotein, einer Proteinmischung aus Soja, Milch- und Molkeprotein sowie Kasein kein Unterschied in Steigerung von Akt-Aktivierung besteht. Dreyer et al. (2008) und Fujita et al. (2009) konnten den stimulierenden synergetischen Effekt von essenziellen Aminosäuren in Kombination mit Krafttraining feststellen. Sowohl die Supplementierung vor als auch nach dem Krafttraining bewirkte höhere Akt-Aktivität zu höherem Ausmaß als nur Krafttraining. Drummond et al. (2009) konnten dazu feststellen, dass Akt-Aktivität nur bei jungen Probanden erhöht wird. Die Supplementierung von Kombination aus BCAA und Kohlenhydraten konnte die Aktivität von Akt erhöhen aber die Erhöhung war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Erhöhung nach dem Krafttraining ohne Supplementierung (Ferreira et al., 2014). Studien, die nur Supplementierung und Aktivität von Akt beobachtet haben, konnten feststellen, dass die Akt-Aktivität durch Supplementierung von Aminosäuren, Leucin und Insulin gesteigert wird und dabei keine Unterschiede zwischen Männer und Frauen in mittlerem oder späterem Alter bestehen.

Manche Studien konnten keine Steigerung von Akt infolge eines Krafttrainings bestätigen. Dies lag möglicherweise an der längeren interseriellen Pause in Trainingsdesign der Studie (Tannerstedt et al., 2009; Elliason et al., 2006; Mascher et al., 2008; Apró und Blomstrand et al., 2010), an einer zu niedrigeren Trainingsintensität (Hulmi et al. 2009) oder an Studiendesign bezüglich der Entnahme von Muskelbiopsien (Deldicque et al. 2008) sowie an einer kleinen Anzahl an Probanden.

#### 6.4.2 AMPK

Die AMPK-Aktivität nach Ausdauerbelastung wurde schon oft untersucht (vgl. Winder, Taylor & Thomson, 2006) aber nur wenige Studien untersuchten die AMPK-Signal und Phosphorylierung infolge eines Krafttrainings, was die Kenntnisse über Einfluss des Krafttrainings stark begrenzt. In dieser Arbeit wurde in 11 Studien die AMPK-Aktivität

nach dem Krafttraining und/oder Supplementierung gemessen. Erkenntnisse aus Studien sind nicht einheitlich aber Mehrheit von 11 Studien zeigen, dass AMPK Aktivität durch Krafttraining und/oder Supplementierung beeinflusst wird.

### Krafttraining

Koopman et al. (2006), Dreyer et al. (2006), Wilkinson und Mitarbeiter (2008), Fujita et al. (2009) und Camera et al. (2010) stellten fest, dass AMPK bis 4h nach dem Krafttraining bei untrainierten Menschen und Hobbysportler erhöht aktiviert wird. Schon 4h nach der Belastung war die AMPK in der Studie nicht mehr erhöht aktiviert.

Weiter untersuchte die Studie von Dreyer et al. (2006) die AMPK-Isoformen und die Ergebnisse zeigen, dass AMPK $\alpha$ 1-Aktivität durch Krafttraining nicht beeinflusst war und das Krafttraining AMPK $\alpha$ 2-Aktivität signifikant steigert.

Coffey et al. (2006) konnte bei Athleten mit langjährigen Trainingserfahrung in Krafttraining keine signifikante Änderung von AMPK herausfinden und bei ausdauertrainierten Sportler eine gesteigerte AMPK-Aktivität bis 1h infolge des Krafttraining beobachten.

Li et al. (2012) untersuchten Effekte von langfristigem Krafttraining auf AMPK bei älteren Menschen. Sie konnten einen altersspezifischen Unterschied in ihrer Studie herausfinden. Die Ergebnisse der Studie darlegen, dass ältere Probanden niedrigere AMPK $\alpha$  -Aktivität in Ruhe als junge Probanden haben. Bei älteren Probanden konnte 12-wöchiges Trainingsprogramm keine signifikante Änderung von AMPK $\alpha$  -Aktivität in Ruhe bewirken. Allerdings war bei Betrachtung von Isoformen die Aktivität von Isoform AMPK $\alpha$ 1 erhöht und von der AMPK $\alpha$ 2 nicht signifikant verändert.

### Krafttraining und Supplementierung

Drummond et al. (2008) zeigen altersbedingte Unterschiede in AMPK $\alpha$ -Aktivierung infolge des Krafttrainings und Supplementierung mit etwa 20 g essenziellen Aminosäuren. Bei jungen Probanden ergab die Analyse keine signifikante Änderung von AMPK $\alpha$ -Aktivität, während bei älteren Probanden AMPK $\alpha$  1 und 3h post-Belastung und Supplementierung erhöht aktiviert ist. Fujita et al. (2009) konnten keine signifikante Änderung von AMPK $\alpha$ 2-Aktivität bei jungen Probanden infolge des Krafttrainings und Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten feststellen. Die Aktivität von AMPK $\alpha$ 2 war erhöht nur bei älteren Probanden 1 und 2h post-Belastung.

### Supplementierung

Fujita et al. (2007) zeigen, dass durch Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten AMPK $\alpha$  gehemmt ist.

### Kein Effekt

Nicht alle Studien konnten die Veränderung von AMPK feststellen. Tannerstedt et al. (2009) konnte keine Veränderung in Aktivität von AMPK weder in Muskelfasern Typ I und Typ II nach einem Krafttraining feststellen. Studie von Apró und Blomstrand (2010) untersuchten Effekt von Krafttraining und BCAA-Supplementierung. Ergebnisse der Studie zeigen, dass AMPK-Aktivität nach dem Krafttraining nicht signifikant gesteigert wird und die Supplementierung von BCAA keinen hemmenden Effekt auf AMPK bewirkt.

### Schlussfolgerung

Tatsächlich bewirkt Krafttraining in meisten Studien eine Steigerung von AMPK-Aktivität, allerdings ist zu beachten, dass AMPK nach einem Krafttraining nur kurzfristig (bis 3h post-Training) besteht. Dies entspricht der Rolle von AMPK als Energiesensor der Zelle, da es durch „...*low energy status*...“ von der Zelle infolge einer Belastung ausgelöst wird. Dieser Zustand wird in der Erholungsphase nach der Belastung und durch Nahrung innerhalb wenigen Stunden aufgehoben (vgl. Maughan & Gleeson, 2010, S. 251). Bei Athleten mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining wurde festgestellt, dass das Krafttraining keine signifikante Veränderung bewirkt. Allerdings wurde bei Athleten mit langjähriger Erfahrung in Ausdauertraining AMPK nach einem Krafttraining erhöht (Coffey et al., 2006). Nach Kombination von Krafttraining und Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren zeigen Ergebnisse, dass AMPK-Aktivität bei älteren Probanden erhöht war. Dies kann auf höheren zellulären energetischen Stress bei älteren Probanden hinweisen (Drummond et al., 2008). Bei jungen Probanden konnte Krafttraining in Kombination mit Supplementierung von keine Veränderung in AMPK-Aktivität hervorrufen (Apró und Blomstrand, 2010). Die Supplementierung nach einem Krafttraining konnte die AMPK-Aktivierung nicht hemmen. Hingegen zeigten Fujita et al. (2007), dass Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten ohne körperlichen Belastung die AMPK-Aktivität hemmt.

Isomorphen von AMPK wurden in wenigen Studien beobachtet. Bei jungen untrainierten Probanden konnten Dreyer et al. (2006) und Fujita et al. (2009) stimulierende Effekte des Krafttrainings auf AMPK $\alpha$ 2-Aktivität feststellen. Die Supplementierung mit essenziellen

Aminosäuren konnte keinen zusätzlichen Effekt auf AMPK ausüben (Fujita et al., 2009). Bei älteren Probanden wurde eine niedrigere Aktivität in Ruhe von AMPK $\alpha$ 2 im Vergleich zu jüngeren Probanden gemessen (Li et al., 2012). Zusätzlich konnte die Studie von Li et al. (2012) feststellen, dass langfristiges Krafttraining (12 Wochen) in zuvor untrainierten älteren Probanden die AMPK $\alpha$ 2-Aktivität in Ruhe nicht signifikant verändert. Allerdings wurde eine signifikante Steigerung von AMPK $\alpha$ 1-Aktivität in Ruhe infolge des 12-wöchigen Trainingsprogramms festgestellt.

Die gegensätzlichen Ergebnisse zwischen den Studien über die basale und stimulierte AMPK Aktivität und besonders bei Isoformen von AMPK kann durch Unterschiede in experimentellen Bedingungen, unterschiedliche Studienprotokolle sowie verschiedenen untersuchten Bevölkerungsgruppen erklärt werden.

#### 6.4.3 TSC2

Wenige Studien befassten sich mit Einfluss von Krafttraining auf TSC und diskrepante Ergebnisse wurden in Studien dargelegt.

##### Krafttraining

Die Studien von Dreyer et al. (2006) stellten fest, dass TSC bei untrainierten Probanden 1h nach dem Krafttraining aktiviert (dephosphoryliert) war. Dreyer et al. (2008) zeigen, dass 1h nach dem Krafttraining die TSC-Aktivität tendenziell erhöht aktiviert war. Coffey et al. (2006) konnten die Ergebnisse in ihrer Studie bestätigen nur bei Athleten, die eine langjährige Erfahrung in Ausdauertraining haben. Bei Athleten, die langjährige Trainingserfahrung in Krafttraining haben, konnte keine signifikante Veränderung in TSC-Aktivität beobachtet werden.

##### Krafttraining und Supplementierung

Dreyer et al. (2008) konnten feststellen, dass Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren 1h nach dem Krafttraining die TSC-Aktivität nach weiterer Stunde (2h nach der Belastung) inaktiviert aber die Inaktivierung war nicht signifikant. Studie von Areta et al. (2013) zeigt, dass Supplementierung von 40g alle 6h Molkeprotein nach dem Krafttraining TSC signifikant höher inaktiviert.

##### Kein Effekt

Camera et al. (2010) konnten zeigen, dass Krafttraining keine signifikante Veränderung von TSC2 bewirkt. Fujita et al. (2007) hingegen konnten keine signifikanten

Veränderungen von TSC2-Phosphorylierung infolge Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten in ihrer Studie zeigen.

### Schlussfolgerung

Die Ergebnisse aus vorhandenen Studien sind sehr inkonsistent. Die kleine Anzahl an Studien in vivo an Menschen machen es schwierig zuverlässig die genaue Aktivierung von TSC zu aufzuklären. Generell zeigen Studien in dieser Arbeit, dass Krafttraining bei inaktiven Probanden und auch ausdauertrainierte Probanden kurzfristig TSC aktivieren kann. Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren oder Molkeprotein infolge des Krafttrainings konnte TSC-Aktivität hemmen. Allerdings konnten Studien von Camera et al. (2010) und Fujita et al. (2007) kein Effekt von Krafttraining oder Supplementierung feststellen. Die genauen Ursachen der diskordanten Ergebnisse in den Studien, müssen in weiteren Forschungen nachgegangen werden.

#### 6.4.4 mTOR

Die meisten Studien bestätigen Aktivierung von mTOR nach dem Krafttraining und/oder proteinhaltiger Supplementation.

### Krafttraining

Die meisten Studien konnten erhöhte Aktivierung von mTOR nach dem Krafttraining beobachten. In Studien von Dreyer et al. (2006), Coffey et al. (2006), Wilkinson et al. (2008), Dreyer et al. (2008), Mascher et al. (2008), Drummond et al. (2009), Fujita et al. (2009), Apró und Blomstrand (2010), Dreyer et al. (2010), Camera et al. (2010), Reidy et al. (2012) und Ferreira et al. (2014) war mTOR bei jungen Probanden und Hobbysportler 1 bis 4 h nach dem Krafttraining erhöht aktiviert. Weiter zeigen Wilkinson et al. (2008), dass die Aktivierung von mTOR unabhängig vom Trainingsstatus ist. Einen altersabhängigen Unterschied fanden Li et al. (2012) heraus. In der Studie wurde festgestellt, dass ältere Probanden eine geringere Aktivität von mTOR „in Ruhe“ aufweisen. Eine Tendenz zu höherer mTOR-Aktivität war in Muskelfaser Typ II (Tennerstedt et al., 2009) und eine Tendenz zu höherer Aktivierung war nach exzentrischen Kontraktionsform Eliasson et al. (2006) festgestellt.

Auch zeigen die Ergebnisse der Studien, dass nach absolviertem 12-wöchigem Trainingsprogramm bei älteren Probanden in Ruhe die Aktivität von mTOR nicht signifikant verändert wird. Hingegen zeigen Léger et al. (2006), dass bei untrainierten

Probanden in mittlerem Alter die mTOR-Aktivität nach 8-wöchigem Trainingsprogramm erhöht ist.

### Kombination von Krafttraining und Supplementierung

Studien haben gezeigt, dass Supplementierung mit 15 bis 40g Molkeprotein (Farnfield et al., 2009; Hulmi et al., 2009; West et al. 2011; Reidy et al., 2012; Areta et al., 2013; Churchward-Venne et al., 2012), 5 bis 10g (Apró und Blomstrand 2010; Ferreira et al., 2014) und 10 bis 20g essenziellen Aminosäuren (Cuthbertson et al. 2005; Dreyer et al., 2008; Drummond et al., 2008; Fujita et al., 2009) in Kombination mit Krafttraining die mTOR-Aktivität bis 6h post-Training erhöht.

Dazu konnten sie zeigen, dass Supplementierung zum Krafttraining die mTOR-Aktivität schneller erhöht im Vergleich zu Krafttraining ohne Supplementierung (Farnfield et al., 2009), die Aktivierung von mTOR durch Supplementierung höher gesteigert wird (Dreyer et al., 2008; Ferreira et al. 2014). Churchward-Venne et al. (2012) zeigen zusätzlich, dass zur Steigerung von mTOR-Aktivität nach dem Krafttraining schon eine geringe Menge von 6,25g Molkeprotein ausreicht, wenn Leucinmenge gleich wie in der Dosis von 25g Molkeprotein ist. Höhere Dosis an Supplementen brachte keine weitere Steigerung in mTOR-Aktivität. Nach Kombination von Krafttraining und Supplementierung konnten keine altersbedingte Unterschiede in mTOR-Aktivierung festgestellt werden (Drummond et al., 2008).

Die Supplementierung sowohl 1h pre- als auch 1h post-Krafttraining bewirken erhöhte mTOR-Aktivität (Dreyer et al., 2008; Fujita et al., 2009).

Langfristige Kombination von Supplementierung und Krafttraining (21 Wochen) konnte die mTOR-Aktivität in Ruhe bei zuvor untrainierten jungen Probanden signifikant steigern (Hulmi et al. 2009).

### Supplementierung

Fujita et al. (2007), Dickinson et al. (2011), Glynn et al. (2010), Guillet et al. (2004) und Cuthberthson et al. (2004) haben das Effekt von proteinreicher Supplementierung in ihren Studien bestätigt. Fujita et al. (2007) zeigten, dass Supplementierung von essenziellen Aminosäuren eine Steigerung in mTOR-Aktivierung bewirkt. Cuthberthson und Mitarbeiter (2004) bestätigten die Ergebnisse von Fujita et al. (2007) und konnte ergänzend zeigen, das mTOR bei jungen Probanden signifikant höher aktiviert wird als bei

älteren Probanden. Der signifikante Unterschied zwischen jungen (25±1 Jahre) und alten (72±2 Jahre) Probanden konnte in der Studie von Guillet et al. allerdings (2004) nicht bestätigt werden. Die könnte allerdings auf die Art der Supplementierung zurückgeführt werden. In einer Studie wurde mit „...euglycemic hyperinsulinemic hyperaminoacidemic clamp...(Guillet al al., 2004, S. 1586)“ und in anderen Studien in Form einer Getränk verabreicht.

### Kein Effekt

Nicht alle Studien konnten gesteigerte Aktivität von mTOR bestätigen. Bei sehr gut trainierten Probanden (3-4\*Krafttraining in einer Woche) konnten Glover et al. (2008) keine Veränderung von mTOR feststellen. Hulmi et al. (2009) konnten nach dem Krafttraining bei untrainierten Probanden ohne Supplementierung auch keine Änderung in mTOR-Aktivität sowohl nach infolge des Krafttrainings als auch nach 21 Wochen des regelmäßig durchgeführten Krafttrainings feststellen.

### Schlussfolgerung

Generell wird durch Krafttraining die mTOR-Aktivität kurzfristig erhöht. Die Supplementierung vor oder nach dem Krafttraining kann die Aktivität von mTOR noch weiter steigern und verlängern. Schon geringere Dosis an Proteinsupplement zum Krafttraining ist ausreichend um mTOR-Aktivität zu steigern. Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in mTOR-Aktivierung. Langfristiges Effekt von Krafttraining und Supplementierung ist die erhöhte mTOR-Aktivität in Ruhe. Supplementierung proteinreicher Nahrungsmittel steigert die Aktivität von mTOR und möglicherweise besteht ein altersspezifischer Unterschied, dass allerdings nicht studienübergreifend bestätigt werden kann. Manche Studien konnten keine signifikante Aktivitätssteigerung von mTOR feststellen. In diesen Studien könnte es an zu niedriger Trainingsintensität (40% des 1-WM) liegen oder an Studiendesign bzw. einer zu langen interseriellen Pause (Eliasson et al., 2006; Tannerstedt et al., 2009).

#### 6.4.5 4E-BP1

Studien haben sehr unterschiedliche Effekte von Krafttraining und/oder Supplementierung dargelegt.

### Krafttraining

Dreyer et al. (2006), Deldicque et al. (2008), Koopman et al. (2006), Dreyer et al. (2008), Drummond et al. (2009), Fujita et al. (2009), Kumar et al. (2009) zeigten in ihren Studien, dass 4E-BP1 unmittelbar nach dem Krafttraining signifikant erhöht aktiviert (dephosphoryliert) war. Jedoch ist die verstärkte Aktivität infolge des Krafttrainings schon nach 1 bis 2 h nach der Belastung nicht mehr gegeben. In Studie von Camera et al. (2010) zeigten die Ergebnisse bei Hobbysportler in Krafttraining eine Tendenz zu höherer Aktivität von 4E-BP1 sofort nach einem Krafttraining. Zusätzlich hat die Studie von Kumar et al. (2009) einen altersspezifischen Unterschied festgestellt. Bei jungen Probanden war die Aktivität von 4E-BP1 signifikant niedriger 1 h nach der Belastung. Langfristiges Training konnte bei untrainierten Personen keine signifikante Veränderung der 4E-BP1-Aktivität bewirken (Léger et al., 2006; Li et al., 2012).

### Krafttraining und Supplementierung

Supplementierung mit 20 bis 25g essenziellen Aminosäuren vor oder nach dem Krafttraining hatte eine signifikant niedrigere Aktivität von 4E-BP1 1 bis 6h post-Training zur Folge (Dreyer et al., 2008; Drummond et al., 2008; Fujita et al., 2009). Bei jungen Probanden war Aktivität länger gehemmt als bei älteren Probanden (Drummond et al., 2008).

Kombination der Supplementation etwa von 20 g Molkeprotein und Krafttraining konnte die 4E-BP1-Aktivität bis 5h nach der Belastung hemmen. Dabei hat schon eine geringe Dosis von 6,25g von Molkeprotein niedrigere Aktivität von 4E-BP1 bewirkt, wenn die Leucinmenge mit der Dosis von 25g Molkeprotein ausgeglichen war (Reitseder et al. 2009; Farnfield et al., 2009; Churchward-Venne et al., 2012; Reidy et al., 2012).

Kasein in Kombination mit Krafttraining konnte die gesteigerte Aktivität von 4E-BP1 unmittelbar nach der Belastung nicht hemmen, allerdings bewirkte es eine Hemmung der 4E-BP1-Aktivität 1 bis 4h post-Training (Koopman et al., 2007). Allerdings kann nach Darlegungen von Reitseder et al. (2009) Molkeprotein die Aktivität von 4E-BP1 zu höherem Ausmaß als Kasein in Erholungszeitraum 1-6 Stunden nach der Belastung bewirken.

Hulmi et al. (2009) bestätigten in ihrer Studie, dass Aktivität von 4E-BP1 unmittelbar nach dem Krafttraining signifikant niedriger ist. Durch Supplementierung mit 15g Molke Protein wird die Phosphorylierung von 4E-BP1 1 h nach dem Krafttraining nicht verändert.

Langfristiges Krafttraining in Kombination mit Supplementierung (Molkeprotein) konnte keine signifikante Veränderung von Aktivität von 4E-BP1 bewirken (Hulmi et al., 2009).

### Supplementierung

Manche Studien haben Effekte von Supplementierung untersucht.

Fujita et al. (2007) und Dickinson et al. (2011) konnten zeigen, dass 1h nach Supplementierung mit etwa 20g essenziellen Aminosäuren und Kohlenhydraten die Aktivität von 4E-BP1 signifikant niedriger ist und schon 10g essenzieller Aminosäuren waren ausreichend um 4E-BP1-Aktivität 1h nach Supplementierung zu hemmen. Allerdings scheint es, dass genug Leucin in Supplement vorhanden sein muss, um Hemmung von 4E-BP1-Aktivität zu bewirken (Glynn et al., 2010). Guillet et al. (2004) zeigten, dass durch „hyperinsulemia“ und „hyperaminoacidemia“ die Aktivität von 4E-BP1 signifikant niedriger war und zwischen alten (72±2 Jahre) und jungen (25±1 Jahre) Probanden kein signifikanter Unterschied besteht. Smith et al. (2008) konnten einen geschlechtsspezifischen Unterschied feststellen. Bei älteren Menschen konnte nur bei Männern die gehemmte Aktivität von 4E-BP1 und bei Frauen konnte keine Veränderung beobachtet werden.

### Kein Effekt

Manche Studien konnten nicht keine Veränderung von 4E-BP1-Aktivität nach dem Krafttraining und Supplementierung von Molkeprotein (Hulmi et al., 2009; West et al., 2011; Areta et al., 2013) und feststellen (Ferreira et al., 2014). Dies könnte an der zu niedrigen Trainingsintensität (Hulmi et al., 2009), Probandenauswahl, Messzeitpunkt der 4E-BP1-Aktivität oder an dem Studiendesign liegen.

### Schlussfolgerung

Unmittelbar nach dem Krafttraining oder Kombination von Krafttraining und Supplementierung (Molkeprotein, Kasein und essenzielle Aminosäuren) wird die Aktivität von 4E-BP1 erhöht. Die Aktivität wird schon 1 h post-Belastung gehemmt. Bei jungen Probanden wurde eine stärkere Hemmung von 4E-BP1 infolge des Krafttrainings als bei älteren Probanden festgestellt. In Kombination mit Krafttraining wurde festgestellt, dass Supplementierung von geringen Mengen von Molkeprotein (6,25g) mit ausreichendem Leucingehalt stellte sich als ausreichend um die Aktivität von 4E-BP1 zu hemmen. Supplementierung an sich konnte sowohl die Aktivität von 4E-BP1 hemmen und dabei

wurde nur bei älteren Männern die Aktivität von 4E-BP1 gehemmt. Bei älteren Frauen konnte keine Veränderung in Aktivität von 4E-BP1 beobachtet werden.

#### 6.4.6 p70S6k

Mehrheit der in dieser Arbeit verwendeten Studien zeigen, dass durch Krafttraining und Supplementierung die Aktivität von p70S6k erhöht wird.

##### Krafttraining

Die Studien zeigen, dass die Aktivität von p70S6k bei jungen untrainierten Probanden und Hobbysportler unmittelbar nach dem Krafttraining bis 4 h erhöht aktiviert ist (Eliasson et al.; 2006; Dreyer et al., 2006; Wilkinson et al., 2008; Deldicque, et a., 2008; Mascher et al., 2008, Kumar et al., 2009; Tennerstedt et al., 2009; Camera et al., 2010; Coffey et al., 2010). Allerdings konnten Coffey et al. (2006) zeigen, dass die Aktivität von p70S6k infolge des Krafttrainings bei Athleten mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining nicht signifikant gesteigert wird. Dies konnte in der Studie nur bei langjährig ausdauertrainierten Athleten beobachtet werden.

Zusätzlich zeigen Studien, dass die Steigerung von Aktivität nach exzentrischen Muskelkontraktionen (Eliasson et al., 2006) und in Muskelfasertyp II (Tennerstedt et al., 2006) höher ist. Ein altersabhängiger Unterschied wurde in der Studie von Kumar et al. (2009) festgestellt. Die Studie zeigte, dass die Aktivität infolge des Krafttrainings bei einer Intensität von 60%-90% bei jüngeren Probanden gesteigert ist und bei älteren Probanden dies nicht der Fall ist. Nach 10-wöchigem Krafttrainingsprogramm war die Aktivität von p70S6k nach einem Krafttraining nur post-Training erhöht und 4h post-Belastung war sie nicht mehr von der „Baseline“ unterschiedlich (Wilkinson et al., 2010).

##### Krafttraining und Supplementierung

Supplementierung in Kombination von Krafttraining bewirkte in mehreren Studien die Steigerung von p70S6k-Aktivität. Die Supplementierung vor, während und nach der Belastung mit 6,25 bis 40g Molkeprotein (Farnfield et al., 2009; Hulmi et al., 2009; West et al., 2009; Burd et al., 2010; Reidy et al., 2012; Areta et al., 2012; Reitselder et al., 2011; Churchward-Venne et al., 2012), 20 bis 30g Kasein (Reitselder et. al, 2011; Glover et al., 2008) und 5 bis 10g (Karlsson et al., 2004; Apro & Blomstrand et al., 2010; Ferreira et al., 2014) in Kombination mit Krafttraining bewirkt eine Steigerung in Aktivität von p70S6k

unmittelbar nach bis 6h nach der Belastung und Supplementierung bei jungen untrainierten und trainierten Probanden.

Farnfield et al. (2009), Hulmi et al. (2009) und Ápro & Blomstrand et al. (2010) konnten in ihrer Studie zusätzlich zeigen, dass Supplementierung zum Krafttraining die Effekte von Krafttraining noch weiter erhöht. Die Aktivität von p70S6k war sowohl nach dem Krafttraining mit geringerem Belastungsumfang und nach höherem Belastungsumfang in Kombination mit Supplementierung zu gleichem Ausmaß gesteigert. Dies weist darauf hin, dass Belastungsumfang keinen unterschiedlichen Effekt auf die Steigerung von p70S6.Aktivität ausübt. Areta et al. (2012) zeigten zusätzlich, dass durch unterschiedliche Supplementierungsmuster von 80g Molkeprotein die Aktivität von p70S6k bis 12 h nach dem Krafttraining und Supplementierung erhöht ist. Allerdings war die Steigerung von p70S6 Aktivität höher nach Einnahme 2\*40g als 8\*10g oder 4\*20g Molke Protein. Weiter hat die Studie von Churchward-Venne et al. (2012) gezeigt, dass auch schon geringe Dosis von 6,25g Molkeprotein die Aktivität von p70S6k zu gleichem Ausmaß wie 25g Dosis von Molkeprotein steigern, wenn die Menge an Leucin in beiden supplementierten Dosen gleich ist. Dies weist auf die möglich wichtige Rolle von Leucin in Signaling. Zwischen Supplementierung mit gleicher Dosis an Molkeprotein oder Kasein infolge des Krafttrainings konnte kein Unterschied festgestellt werden (Reitselder et al., 2011).

### Supplementierung

Die Studie von Cuthbertson et al. (2005) zeigte, dass bei jungen und älteren Probanden die Phosphorylierung von p70S6 infolge Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren gesteigert war. Aber die Steigerung von Phosphorylierung war bei jungen Probanden bei gleicher supplementierter Menge höher als bei alten Probanden. Greiwe et al. (2001) zeigte, dass sowohl Leucin als auch Insulin die Phosphorylierung von p70S6k steigern. Den höchsten Effekt übte die Kombination von Leucin und Insulin aus. Studie von Liu et al. (2004) konnte auch zeigen, dass Aminosäuren und Insulin die Phosphorylierung beeinflussen. In der Studie wurden Insulin und Aminosäuren infundiert und Effekt von Aminosäuren, „niedrigem“ und hohem „Insulin“ verglichen. Sowohl Insulin und Aminosäuren erhöhten die Phosphorylierung von p70S6k. Allerdings zeigte die Studie den höchsten Effekt von Aminosäuren. Die Effekte von wurden von Liu et al. (2001) erforscht und die Ergebnisse zeigen, dass die Supplementierung von die Phosphorylierung von p70S6 steigert. Smith et al. (2008) infundierten Probanden im Alter 65-80mg Protein\*kg/FFM\*h in 2,5h und entnahmen 6h danach Muskelbiopsien. Die

Phosphorylierung von p70S6k war erhöht sowohl bei männlichen und weiblichen Probanden. Zwischen Geschlechtern ergab die Analyse kein Unterschied. Die Ergebnisse wurden auch bei Männern und Frauen im mittleren Alter bestätigt (Smith et al., 2009).

#### Kein Effekt

Hulmi et al. (2009) konnten keinen akuten Effekt von Krafttraining auf p70S6k-Aktivität feststellen. Allerdings könnten die Veränderungen aufgrund der niedrigen Belastungsintensität während des Trainings ausbleiben. Langfristige Effekte des Krafttrainings oder Kombination von Krafttraining und Supplementierung auf die Aktivität in Ruhe ergab keine Veränderungen zum „pre“-Training bei jungen und älteren Probanden (Leger et al., 2006; Hulmi et al., 2009; Li et al., 2012).

#### Schlussfolgerung

Das Krafttraining erhöht kurzfristig die Aktivität von p70S6k. Langfristig konnte Krafttraining keine Steigerung in p70S6k Aktivität in Ruhe bewirken unabhängig vom Alter der Probanden. Supplementierung von Molkeprotein, und Kasein in Kombination mit Krafttraining erhöht zusätzlich die Aktivität von p70S6k. In Kombination mit Krafttraining sind schon geringe Dosis von Molkeprotein ausreichend, um die Aktivität von p70S6k zu erhöhen, vorausgesetzt die Leucinmenge in Supplement vorhanden ist. Zwischen gleicher Dosis an Molkeprotein oder Kasein wurde kein Unterschied festgestellt. Die steigern die Aktivität von p70S6k schon bei geringen Mengen von 5 bis 10g. Supplementierung an sich bewirkt auch nur kurzfristige Steigerung von p70S6k-Aktivität. Ohne Belastung schient Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren oder Leucin und Insulin konnte auch die Aktivität von p70S6k erhöhen. Zwischen Männer und Frauen ergaben die Studien keinen Unterschied.

#### 6.4.7 S6K1

In 11 von 12 Studien in dieser Arbeit wird S6K1-Aktivität nach dem Krafttraining und/oder Supplementierung erhöht.

#### Krafttraining

Studien von Koopman et al. (2006), Dreyer et al. (2008), Fujita et al. (2009), Drummond et al. (2009), und Dreyer et al. (2010) stellten fest, dass bei jungen Probanden ohne

spezifische Trainingserfahrung in Krafttraining 2h post-Belastung die Aktivität von S6K1 erhöht ist. Zusätzlich wurde in der Studie von Dreyer et al. (2010) gezeigt, dass kein geschlechtsspezifischer Unterschied in Steigerung von S6K1-Aktivität besteht.

#### Krafttraining und Supplementierung

Dreyer et al. (2008), Drummond et al. (2008) und Fujita et al. (2009) konnten zeigen, dass Supplementierung von 20 bis 25g von essenziellen Aminosäuren vor oder nach dem Krafttraining die Aktivität von S6K1 bis 2h post-Training signifikant erhöht. Weiter erwähnte die Studie von Drummond et al. (2008), dass kein Unterschied in Aktivierung von S6K1 infolge Supplementierung und Belastung zwischen jungen und alten Probanden besteht. West et al. (2011) stellten fest, dass bis 3h nach Supplementierung mit Molkeprotein in Kombination mit Krafttraining die Aktivierung von S6K1-Aktivität erhöht ist. Zusätzlich konnte die Studie zeigen, dass Konsumation von höherer Dosis von Molkeprotein unmittelbar nach dem Krafttraining signifikant höhere Aktivierung von S6K1 hervorruft als Konsumation der gleichen Menge über längere Zeitspanne.

Kombination von Krafttraining und Supplementierung mit etwa 20g Kasein konnte in der Studie von Koopman et al. (2007) die Aktivität von S6K1 signifikant in der Erholungsphase bis 4h erhöhen.

#### Supplementierung

Fujita et al. (2007), Glynn et al. (2010) und Dickinson et al. (2011) konnten zeigen, dass auch Supplementierung an sich einen stimulierenden Effekt an die Aktivität von S6K1 hat. Fujita et al. (2007), Glynn et al. (2010) und Dickinson et al. (2011) verabreichten in ihrer Studie essenzielle Aminosäuren und die Aktivierung von S6K1 war infolge Supplementierung signifikant erhöht.

#### Kein Effekt

Die Studie von Moore et al. (2009) zeigte das Gegenteil zu anderen Studien. In der Studie wurde gezeigt, dass bei Sportlern mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining S6K1 infolge des Krafttrainings in Kombination mit Volleiproteinsupplement S6K1 nicht signifikant erhöht wird.

### Schlussfolgerung

Studien in dieser Arbeit zeigen, dass bei jungen und untrainierten Probanden sowie Hobbysportler nach dem Krafttraining und/oder Supplementierung kurzfristig die Aktivität von S6K1 erhöht ist.

Supplementierung von essenziellen Aminosäuren vor oder nach dem Krafttraining erhöhte noch weiter die Aktivität von S6K1 im Vergleich zum Krafttraining. Neben essenziellen Aminosäuren erhöht auch die Supplementierung von Molkeprotein und Kasein in Kombination von Krafttraining die Aktivität von S6K1. Es konnten keine altersbedingten Unterschiede in S6K1-Aktivierung festgestellt werden.

Bei Sportler mit langjähriger Trainingserfahrung in Krafttraining konnte jedoch keine Erhöhung in Aktivität von S6K1 infolge des Krafttrainings und Supplementierung festgestellt werden. Nur in einer Studie (Moore et al., 2009) war die Aktivität von S6K1 infolge des Krafttrainings und Supplementierung nicht signifikant erhöht, was möglicherweise auf die kleine Stichprobe in der Studie oder die langjährige Trainingserfahrung der Probanden und damit verbundene niedrigere Signaltransduktion zurückgeführt werden konnte.

#### 6.4.8 rpS6

Mehrheit der Studien zeigen, dass Krafttraining und/oder Supplementierung die rpS6-Aktivität erhöht.

### Krafttraining

Eliasson et al. (2006), Koopman et al. (2006), Mascher et al. (2008), Glover et al. (2008), Tannerstedt et al. (2009) und Apró & Blomstrand et al. (2010) konnten feststellen, dass Krafttraining die Aktivität von rpS6 bis 2 h post-Belastung steigert. Dabei zeigen Eliasson et al. (2006), dass maximale exzentrische Kontraktionen höhere Aktivierung von rpS6 bewirken. Tannerstedt et al. (2009) stellten fest, dass die Aktivierung von rpS6 infolge des Krafttrainings stärker in Muskelfasern Typ II als in Muskelfaser Typ I ist.

Wilkinson et al. (2008) verglichen in ihrer Studie akuten Effekt von Krafttraining in untrainiertem und trainiertem Zustand. Die Studie hat gezeigt, dass bei untrainierten Probanden die Aktivität von rpS6 infolge des Krafttrainings signifikant höher war. Krafttraining konnte keine Veränderung von rpS6-Aktivität in trainiertem Zustand bewirken. In trainiertem Zustand nach 10-wöchigem Krafttrainingsprogramm war allerdings die Aktivität Ruhe niedriger als vor dem Trainingsprogramm.

### Krafttraining mit Supplementierung

Hulmi et al. (2009), Burd et al. (2010), West et al. (2011), Areta et al. (2012) und Reidy et al. (2012) konnten zeigen, dass 15-25g Molkeprotein in Kombination mit Krafttraining die Aktivität von rpS6 bis 5h post-Training signifikant erhöht.

Studie von Farnfield et al. (2009) konnten nur eine nicht signifikante Steigerung in Aktivität von rpS6 feststellen. Allerdings war nach dem Krafttraining ohne Supplementierung ähnliche Steigerung in Aktivität von rps6 zum späteren Zeitpunkt zu beobachten. Dies könnte darauf hinweisen, dass die durch Supplementierung die Aktivität früher erhöht wird. Zusätzlich konnten Burd et al. (2010) feststellen, dass nach Supplementierung und höherem Belastungsumfang die rps6-Aktivität zu höherem Ausmaß gesteigert ist als nach einem Krafttraining mit niedrigerem Belastungsumfang. West et al. (2011) und Areta et al. (2012) konnten feststellen, dass die Aktivität von rpS6 höher gesteigert ist, wenn Konsumation von einer bestimmten Dosis von Molkeprotein in kürzeren Zeiträumen konsumiert wird.

Die Supplementation mit 20g Kasein in Kombination mit Krafttraining konnte die rps6-Aktivität signifikant erhöhen und Effekt bis 4 Stunden erhalten bleibt (Koopman et al. 2007). Zusätzlich zeigen Ergebnisse der Studie eine signifikante Erhöhung von rpS6-Aktivierung unmittelbar nach der Belastung nur in Muskelfasern Typ I. In Muskelfasern Typ II war die Erhöhung der Aktivität nicht signifikant aber trotzdem gesteigert. In der Erholungsphase war die Aktivierung von rpS6 bis 4h erhöht in beiden Muskelfasertypen ohne signifikanten Unterschied. Glover et al. (2008) konnten in ihrer Studie Effekt von Kaseinsupplementation bestätigen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass nach dem Krafttraining und Kaseinsupplementation bei sportlich erfahrenen Probanden die Aktivität von rpS6 erhöht ist.

Neben essenziellen Aminosäuren und Kasein konnte auch die Supplementation mit 6 bis 10g in Kombination mit Krafttraining (Karlsson et al. 2004; Apró und Blomstrand, 2010) die Aktivität von rpS6 signifikant erhöhen. In den Studien konnte gezeigt werden, dass Kombination von Supplementierung und Krafttraining stärkeren Effekt auf Aktivität von rps6 hat als Krafttraining an sich.

In der Studie von Hulmi et al. (2009) wurde auch langfristiger Effekt von Krafttraining und Supplementierung mit Molkeprotein untersucht und Ergebnisse zeigen, dass nach 21 Wochen Krafttraining in Kombination mit Molke Protein die rpS6-Aktivität in Ruhe tendenziell höher war.

### Supplementierung

In der Studie von Guillet et al. (2004) war nach „...euglycemic hyperinsulinemic hyperaminoacidemic clamp...“ festgestellt, dass infolge von Infusion von Aminosäuren und Insulin rpS6 nur bei jungen Probanden ( $25 \pm 1$  Jahre) erhöht aktiviert wird. Bei älteren Probanden ( $72 \pm 2$  Jahre) konnten keine Veränderungen in rpS6-Aktivität beobachtet werden.

### Kein Effekt

In der Studie von Moore et al. (2009) wurde nach dem Krafttraining unterschiedliche Dosis an Volleiprotein (0, 5, 10, 20 und 40g) supplementiert. Die Studie zeigte, dass das Krafttraining bei trainierten Probanden keine signifikante Änderung von rpS6 Phosphorylierung unabhängig von Supplementierung bewirkt. Dennoch zeigen Ergebnisse, dass die nicht signifikante Steigerung von rpS6-Aktivität dosisabhängig war und mit 20g Volleiprotein die höchste Aktivierung von rpS6 festgestellt war.

### Schlussfolgerung

Krafttraining erhöht die Aktivität von rpS6 bis 2h post-Belastung. Exzentrische Kontraktionen bewirken höhere Steigerung der rpS6-Aktivität (Eliasson et al., 2006) und vor allem in Muskelfasertyp II wird die Aktivität erhöht (Tannerstedt et al., 2009). In untrainiertem Zustand war die Aktivitätssteigerung von rpS6 höher als in trainiertem Zustand. Langfristiges Krafttraining (10 Wochen) bewirkte bei untrainierten Probanden eine niedrigere Aktivität von rpS6 in Ruhe.

Supplementierung mit (Karlsson et al., 2004; Apró und Blomstrand, 2010), Kasein (Koopman et al., 2007; Glover et al., 2008) und Molkeprotein (Farnfield et al., 2009; Hulmi et al., 2009; Burd et al. 2010; West et al., 2011; Reidy et al., 2012) in Kombination mit Krafttraining bewirkten verlängerte Steigerung von rpS6 im Vergleich zu Krafttraining ohne Supplementierung. West et al. (2011) und Areta et al. (2012) konnten feststellen, dass Supplementierung mit einer bestimmten Dosis (20g und 40g) nach dem Krafttraining höhere Aktivität von rpS6 zu Folge hat als die Supplementierung der gleichen Dosis über längeres Zeitintervall. Burd et al. (2010) konnten zusätzlich feststellen, dass höherer Belastungsumfangsumfang (3 Serien) höhere Aktivität von rpS6 auslöst als Krafttraining mit niedrigerem Umfang (1 Serie). Auch wenn die Studie von Moore et al. (2009) keine signifikante Steigerung in rpS6-Aktivität bestätigen konnte, wurde in der Studie eine dosisabhängige Steigerung von rpS6-Aktivität festgestellt werden.

In experimentellen Bedingungen konnte Supplementierung an sich einen altersabhängigen Unterschied feststellen. Infolge Supplementierung von Aminosäuren und Insulin war die rpS6-Aktivität nur bei jungen Probanden erhöht (Guillet et al., 2004).

#### 6.4.9 eEF2

Die meisten Studien konnten die Hemmung von eEF2 und somit die Stimulierung von eEF2 feststellen.

##### Krafttraining:

Drummond et al. (2009), Dreyer et al. (2006), Dreyer et al. (2008), Mascher et al. (2008), Kumar et al. (2009), Fujita et al. (2009), Dreyer et al. (2010) und West et al. (2011) konnten 15min bis 2h post-Krafttraining eine signifikante Aktivierung (Dephosphorylierung) von eEF2 in jungen unспортlichen Probanden und Hobbysportler feststellen. Darüber hinaus zeigt die Studie von Dreyer und Mitarbeiter (2010), dass bei jungen Männern und Frauen kein Unterschied in Aktivierung von eEF2 infolge des Krafttrainings besteht. Weiter zeigen Kumar et al. (2009), dass nach dem Krafttraining mit Belastungsintensitäten von 60% und 90% 1-WM zwischen jungen und älteren Männern kein Unterschied in dem Einfluss auf eEF2 besteht. Tannerstedt et al. (2009) demonstrierten in ihrer Studie, dass die Aktivität von eEF2 bis 2h nach dem Krafttraining nur in Muskelfasern Typ II gehemmt wird und bei Muskelfaser Typ I Krafttraining keine signifikante Veränderung in eEF2-Aktivität bewirkt.

##### Supplementierung und Krafttraining:

Nach Supplementierung von 20 bis 25g essenziellen Aminosäuren vor oder nach dem Krafttraining war die Aktivität von eEF2 signifikant erhöht (Dreyer et al. 2008; Drummond et al. 2008; und Fujita et al. 2009). Weiter stellten Drummond et al. (2008) fest, dass bis 6h post-Krafttraining und Supplementierung von essenziellen Aminosäuren die Aktivität von eEF2 –Aktivität gesteigert ist und kein altersbedingter Unterschied besteht.

Apró und Blomstrand (2010) belegen, dass bis 1h post-Supplementierung mit 5 bis 6g in Kombination mit Krafttraining die Aktivität von eEF2 gehemmt ist.

Nach Supplementierung mit 25g Molkeprotein in Kombination mit Krafttraining war die eEF2-Aktivität erhöht (West et al., 2009; West et al. 2011). Darüber hinaus konnte die

Studie von West et al. (2009) zeigen, dass nach geringem und nach hohem Belastungsumfang die eEF2-Aktivität in gleichem Ausmaß beeinflusst wird.

#### Supplementierung

Supplementierung an sich zeigte widersprüchliche Ergebnisse. In der Studie von Fujita et al. (2007) und Glynn et al. (2010) konnte gezeigt werden, dass 2h post-Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren die Aktivität von eEF2 erhöht war. In der Studie von Smith und Mitarbeiter (2009) konnte nach „...hyperinsulinemic-hyperaminoacidemic-euglycemic-clamp...“ keine Veränderung in der Aktivität von eEF2 beobachtet werden. Zusätzlich zeigte die Studie, dass zwischen Männer und Frauen in mittlerem Alter kein Unterschied in eEF2-Aktivität weder in Ruhe noch infolge der Supplementierung besteht. Im Gegensatz stellten bei älteren Menschen Smith et al. (2008) fest, dass nach Supplementierung in beiden Geschlechtern die Aktivität von eEF2 tendenziell gesteigert ist. Weiteres hatten ältere Frauen etwa 40% erhöhte eEF2-Aktivität in Ruhe und auch nach Supplementierung als Männer.

#### Kein Effekt

Nicht alle Studien konnten Veränderung von eEF2-Aktivität infolge des Krafttrainings und/oder Supplementierung berichten.

Deldicque und Kollegen (2008) konnten keinen Unterschied in Phosphorylierung von eEF2 nach dem Krafttraining feststellen. Auch 24 Stunden nach der Belastung war die Phosphorylierung von eEF2 vom Basalwert nicht unterschiedlich. Studie von Hulmi et al. (2009) konnte keine Änderung von eEF2-Aktivierung infolge von einem Krafttraining oder Kombination von Krafttraining und Supplementierung mit Molkeprotein sowie nach 21-wöchigem Krafttrainingsprogramm und Supplementierung feststellen. Areta et al. (2012) konnten keine Veränderung infolge des Krafttrainings und Supplementierung mit Molkeprotein beobachten. Dickinson et al. (2011) zeigten, dass die Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren keine Veränderung von eEF2 bei jungen Probanden bewirken.

#### Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigten die Studien, dass die Aktivität von eEF2 bis 2h post-Krafttraining in sportlich inaktiven Probanden erhöht ist Drummond et al. 2009; Dreyer et al., 2006; Dreyer et al., 2008; Mascher et al., 2008; Kumar et al., 2009; Fujita et al., 2009; Dreyer et al., 2010; West et al., 2011). Bei jungen untrainierten Probanden bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Aktivierung von eEF2 infolge eines Krafttrainings

und die Aktivierung von eEF2 wurde vor allem in Muskelfasern Typ II festgestellt (Dreyer et al., 2010; Tannerstedt et al., 2009).

Kombination von Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren, BCAA und Molkeprotein vor oder nach dem Krafttraining konnte die Aktivität von eEF2 bis 6h post-Belastung steigern (Dreyer et al. 2008; Drummond et al. 2008; und Fujita et al. 2009). Allerdings konnten die Studien keinen signifikanten Effekt von Supplementierung und Krafttraining im Vergleich zu Krafttraining an sich bewirken (Dreyer et al. 2008, Fujita et al. 2009). Supplementierung an sich konnte einen stimulierenden Effekt an Aktivität von eEF2 zeigen (Fujita et al., 2007; Glynn et al., 2010). In Ausmaß der Aktivierung infolge der Supplementierung konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden allerdings wurde bei älteren Frauen eine höhere Aktivität von eEF2 in Ruhe beobachtet.

#### 6.4.10 MPS

Die MPS infolge des Krafttrainings und Supplementierung wurde schon oft untersucht. Generell wird angenommen, dass die MPS infolge des Krafttrainings und Supplementierung erhöht wird. Ein Plateau in der MPS-Steigerung wird bei Intensitäten zwischen 60-90% des 1-WM erreicht. Die Steigerung der MPS kann bis 48 h dauern und die Supplementierung wirkt synergetisch um Krafttraining, um die MPS zu erhöhen. (Kumar, Atherton, Smith & Rennie, 2009; Atherton & Smith, 2012). Alle Studien, die in dieser Arbeit verwendet wurden und die MPS gemessen haben, konnten schon erforschte und beschriebene Veränderungen in MPS bestätigen.

## 7 Diskussion der Ergebnisse

### Signalübertragung: mTOR-Signalkaskade

Generell bestätigen die Studien, dass Krafttraining und/oder Supplementierung mit Aminosäuren (Molkeprotein, EAA, BCAA, Kasein) die mTOR-Signalkaskade oder zumindest die einzelnen Elemente der Kaskade für mehrere Stunden nach der Belastung oder nach der Supplementierung bei untrainierten und mäßig trainierten Personen (weniger als 3h Training in der Woche) stimulieren. Die Studien konnten bestätigen, dass zwischen den Männern und Frauen keine geschlechtspezifischen Unterschiede in der Aktivierung von der mTOR-Signalkaskade und in der Signalübertragung bestehen. Die Stimulierung ist jedoch von der Belastungsintensität und der supplementierten Dosierung von Protein abhängig. Weiter konnte in Studien bestätigt werden, dass bei älteren Personen (Alter >65 Jahre) die Signalübertragung über die mTOR-Signalkaskade und die MPS im Vergleich zu jüngeren Probanden gehemmt sind. Nämlich zeigen die Studien, dass die Steigerung der MPS und Aktivierung von der mTOR-Signalkaskade bei älteren Probanden in geringem Ausmaß ausfällt und zeitlich verzögert ist.

Mit zunehmender Trainingserfahrung wird die Signalantwort in der mTOR-Kaskade weniger stark. Bei Menschen, die eine langjährige Trainingserfahrung im Krafttraining haben, konnte dieses keine signifikante Veränderung in der mTOR-Signalkaskade bewirken. Dies könnte daran liegen, dass die ruhende MPS schon gesteigert ist. Diese Veränderungen im Prozess der Signalübertragung könnten somit weniger ausgeprägt sein oder eine höhere Effizienz im Signalprozess besitzen. Studien haben auch gezeigt dass die Kombination von Krafttraining und Supplementierung von Proteinen synergetische Wirkung auf die mTOR-Signalkaskade hat.

Unterschiede in dem Studiendesign, isoformenspezifische Antworten des Organismus auf die Trainingsintensität haben zu zum Teil diskrepanten Erkenntnissen geführt. Experimenteller Design, unterschiedliche Muskelfasertypen, Proben und Art und Intensität/Dauer der Kontraktionsaktivität kann nur zum Teil einige dieser diskordanten Feststellungen in Studien erklären.

### Zusammenhang zwischen mTOR-Signalkaskade und MPS

Unmittelbar nach dem Krafttraining ist die MPS gehemmt. Unmittelbar nach Krafttraining ist die MPS gehemmt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Aktivität von AMPK (aktive Rolle als Energiesensor der Zelle) stark erhöht und folglich mTOR und seine downstream-Faktoren

(4E-BP1, p70S6k und eEF2). Besonders verstärkt ist der hemmende Effekt von 4E-BP1 unmittelbar nach der Belastung auf die MPS, der aber durch eine Supplementierung zum Teil aufgehoben werden kann. In der Erholungsphase nach 1h steigt gleichzeitig die Aktivität von Akt und die upstream-Faktoren von mTOR (4E-BP1, p70S6k und eEF2). Somit wird die hemmende Wirkung von AMPK und mTOR auf die MPS nach und nach aufgehoben.

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der Studien lassen offene Fragen bezüglich unserem Verständnis der spezifischen Aufgaben und Steuerungsmechanismen der MPS. Kritisch ist in der Methodik anzumerken, dass eine kleine Anzahl an Probanden und das Studiendesign (unterschiedliche Trainingsgestaltung, niedrige Belastungsintensität, unterschiedliche interserielle Pausendauer) oft gegensätzliche Ergebnisse lieferten. Zum Beispiel sind drei Akt-Isoformen im Skelettmuskel bekannt und die Effekte von Krafttraining und Supplementierung auf die Isoformen wurden in Studien noch nicht genau untersucht. Manche Studien konnten keine Steigerung in mTOR messen aber trotzdem die gesteigerte Aktivität von downstream-Faktoren wie p70S6k feststellen. Dies legt nahe, dass auch mTOR-unabhängige Signalkaskaden gleichzeitig die p70S6k-Aktivität regulieren. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um diese Annahme zu bestätigen. Eine besonders wichtige Rolle in der Aktivierung von downstream-Faktoren in mTOR-Signalkaskade könnte vor allem die Aminosäure Leucin haben. Die Studien zeigen nämlich, dass die Supplementierung von einer geringeren Dosis an Molkeprotein die gleiche Wirkung auf Signalprozesse wie eine höhere Dosis hat, wenn die Leucinmenge erhöht ist. Ein Vergleich von Molkeprotein und Kasein konnte zeigen, dass beide Supplemente in gleichem Ausmaß die mTOR-Signalkaskade stimulieren, allerdings war die Steigerung in MPS nicht identisch. Der Unterschied konnte durch die Aktivität der mTOR-Kaskade nicht erklärt werden, sondern andere Mechanismen werden vermutet, welche die MPS-Steigerung regeln. Weiter wurde festgestellt, dass exzentrische Kontraktionen downstream-Effektoren von mTOR stärker in Muskelfasern Typ II als Typ I stimulieren. Dies würde auch stärkere die Hypertrophie der Muskelfasern Typ II erklären. Allerdings ist mehr Forschung notwendig um dieses zu bestätigen.

### Forschungsperspektiven

Viel neues Wissen wurde in letzten Jahren über die mTOR-Kaskade generiert. Jedoch stehen noch viele Fragen unter großem Forschungsbedarf. Die upstream-Regulatoren von mTOR-Signalkaskade (Integrine, PLD, PA, Ragulator, RAG A-D, hVps34) sollten in

humanen Studien detaillierter untersucht werden, um unser Verständnis bezüglich der Regulation des für unsere allgemeine Gesundheit wichtigen Prozess der Proteinsynthese zu vertiefen. Weiterhin sollte das Zusammenspiel von mehreren Signalkaskaden in gleichem Zeitraum betrachtet werden und in einem längeren Zeitprotokoll nach der Belastung, um genauere Informationen in Bezug auf die Signalübertragung und die Veränderung von der MPS zu bekommen.

Aufgrund der vielfältigen Funktionen von mTOR hinsichtlich der Lipidsynthese, der Proteinsynthese und im Glukosemetabolismus könnten die Signalprozesse der mTOR bei Patienten mit Sarkopenie, Diabetes Mellitus Typ 2, Adipositas oder metabolischem Syndrom einen weiteren interessanten Ansatz für Forschungen in der Zukunft darstellen. Dadurch könnte die Behandlung der Patienten durch rehabilitative Maßnahmen möglicherweise verbessert und optimiert werden.

Wenig bekannt sind die chronischen Auswirkungen von Krafttraining und Supplementierung auf Signalprozess. Aus wenigen Studien sind die Erkenntnisse begrenzt und mehr Studien sind notwendig um, eindeutige Antworten auf die langfristige Auswirkung zu geben.



## 8 Literaturverzeichnis

- Adams, G. (2010). The molecular Response of Skeletal Muscle to Resistance Training. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 61(3), 61-67.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Martin, R. & Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell* (5. Ausg.). New York, Abingdon: Garland Science.
- Apro, W. & Blomstrand, E. (2010). Influence of supplementation with branched-chain amino acids in combination with resistance exercise on p70S6 kinase phosphorylation in resting and exercising human skeletal muscle. *Acta Physiologica*, 200(3), 237–248.
- Atherton, P., J. & Smith, K. (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *The Journal of Physiology*, 590, 1049-1057.
- Averous, J & Proud, C. G. (2006). When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene*, 25(48), 6423-6435.
- Bandt, J.-P. (2003). Insulin and the regulation of amino acid catabolism and protein turnover. In L. A. Cynober, *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition* (2. ed., pp. 185-200). London u.a.: Crc Pr Inc.
- Bant, H., Ophrey, M. & van den Berg, R. (2011). Rehabilitation und Training. In H. Bant (Hrsg.), *Sportphysiotherapie* (S. 183-229). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Bassel-Duby, R. & Olson, E. N. (2006). Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annual review of biochemistry*, 75, 19-37.
- Biesalski, H.-K. & Grimm, P. (2011). *Taschenatlas der Ernährung*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Blomstrand, E., Eliasson, J., Karlsson, H. K. & Köhnke, R. (2006). Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *The Journal of nutrition*, 136, 269S-273S.
- Bowtell, J. L. (2007). Protein and amino acid requirements for athletes. In D. MacLaren, *Nutrition and sport* (pp. 93-118). Edinburgh; London; New York: Elsevier.
- Breen, L. & Phillips, S. M. (2012). Interactions between exercise and nutrition to prevent muscle waste during aging. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 708-715.
- Brenner, R. (2005). Muskulatur. In R. Klinke, H.-C. Pape & S. Silbernagl, *Physiologie* (5. Ausg., S. 101-137). Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme Verlag.
- Brosnan, M. E., Brosnan, J. T. & Young, V. R. (2011). Integration of Metabolism 3: Protein and Amino Acids. In S. Lanham-New, I. A. Macdonald & H. M. Roche (Ed.), *Nutrition and Metabolism* (S. 72-102). Chichester [u.a.]: Wiley-Blackwell.
- Burd, N. A., Holwerda, A. M., Selby, K. C., West, D. W., Staples, A. W., Cain, N. E. et al. (2010). Resistance exercise volume affects myofibrillar protein synthesis and anabolic signalling molecule phosphorylation in young men. *The Journal of physiology*, 588(16), 3119-3130.

- Buselmaier, W. (2009). *Biologie für Mediziner*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Byfield, M. P., Murray, J. T. & Backer, J. M. (2005). hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase. *The Journal of biological chemistry*, 280(38), 33076-33082.
- Camera, D. M., Edge, J., Short, M. J., Hawley, J. A. & Coffey, V. G. (2010). Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(10), 1843-1852.
- Caron, E., Ghosh, S., Matsuo, Y., Ashto-Beaucage, D., Therrien, M., Lemieux, S., Perreault, C., Roux, P., P. und Kitano, H. (2010). *A comprehensive map of the mTOR signaling network*. *Molecular Systems biology*, Zugriff am 15 November 2012, unter <http://www.nature.com/msb/journal/v6/n1/pdf/msb2010108.pdf>
- Christen, P. & Jaussi, R. (2005). *Biochemie: Eine Einführung mit 40 Lerneinheiten*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Clark, D. (2010). *Molecular Biology: an Academic Cell Update*. Burlington, San Diego, London: ELSEVIER Inc.
- Churchward-Venne, T. A., Burd, N. A., Mitchell, C. J., West, D. W., Philp, A., Marcotte, G. R., Baker, S. K, Baar, K., Phillips, S. M. Supplementation of a suboptimal protein dose with Leucin or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 11), 2751-2765.
- Coffey, V. G. & Hawley, J. A. (2007). The Molecular Bases of Training Adaptation. *Sports Medicine*, 37(9), 737-763.
- Coffey, V. G., Zhong, Z., Shield, A., Canny, B. J., Chibalin, A. V., Zierath, J. R. & Hawley J. A. (2006). Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans. *FASEB journal*, 20(1), 190-192.
- Cohen, P. (2002). The origins of protein phosphorylation. *Nature Cell Biology*, 4, E127 - E130.
- Cooper, G. M. & Hausman, R. E. (2009). *The Cell*. Washington, DC: ASM Press.
- Crewther, B., Keogh, J., Cronin, J. & Cook, C. (2006). Possible Stimuli for Strength and Power Adaptation. *Sports Medicine*, 36(3), 215-238.
- Cuthbertson, D., Smith, K., Babraj, J., Leese, G., Waddell, T., Atherton, P., Wackehage, H., Taylor, P. M. & Rennie, M. J. (2005). Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *The FASEB Journal*, 19(3), 422-424.
- Deldicque, L., Atherton, P., Patel, R., Theisen, D., Nielens, H., Rennie, M. J. & Francaux, M. (2008). Decrease in Akt/PKB signalling in human skeletal muscle by resistance exercise. *European journal of applied physiology*, 104(1), 57-65.
- Deldicque, L., Theisen, D. & Francaux, M. (2005). Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*, 94(1-2), 1-10.

- Dennis, M. D., Jefferson, L. S., Kimball, S. R. (2012). Role of p70S6K1-mediated Phosphorylation of eIF4B and PDCD4 Proteins in the Regulation of Protein Synthesis. *The Journal of Biochemical Chemistry*, 287(51), 42890–42899.
- Deshmukh, A., S., Treebak, J., T., Long, Y., C., Viollet, B., Wojtaszewski, J., F. und Zierath, J., R. (2008). Role of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase subunits in skeletal muscle mammalian target of rapamycin signaling. *Molecular Endocrinology*, 22 (5), 1105-1112.
- Di Pasquale, M. (1997). *Amino acids and proteins for the athlete: the anabolic edge*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Dickinson, J. M., Fry, S. C., Drummond, M. J., Gundersmann, D. M., Walker, D. K., Glynn, E. L., Timmerman, K. L., Dhanani, S., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2011). Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. *The Journal of nutrition*, 141(5), 856-862.
- Dobashi, Y., Watanabe, Y., Miwa, C., Suzuki, S. & Koyama, S. (2011). Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades. *International journal of clinical and experimental pathology*, 4(5), 476-495.
- Doenecke, D., Koolman, J., Fuchs, G. & Gerok, W. (2005). *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Dreyer, H. C., Drummond, M. J., Pennings, B., Fujita, S., Glynn, E. L., Chinkes, D. L., Dhanani, S., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2008). Leucin-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle in human muscle. *The American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 294(2), 392 - 400.
- Dreyer, H. C., Fujita, S., Glynn, E. L., Drummond, M. J., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2010). Resistance exercise increases leg muscle protein synthesis and mTOR signalling independent of sex. *Acta Physiologica*, 199(1), 71–81.
- Dreyer, H., C., Fujita, S., Cadenas, J., G., Chinkes, D., L., Volpi, E. und Rasmussen, B., B. (2006). Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human. *Journal of Physiology*, 576(2), 613-624.
- Drummond, M. J., Bell, J. A., Fujita, S. D., Glynn, E. L., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2008). Amino Acids are necessary for the Insulin-Induced Activation of mTOR/S6K1 Signaling and Protein Synthesis in Healthy and Insulin Resistant Human Skeletal Muscle. *Clinical Nutrition*, 27(3), 447–456.
- Drummond, M. J., Dreyer, H. C., Pennings, B. F., Shaheen, D., Dillon, E. L., Sheffield-Moore, M., Volpi, E. & Rasmussen B. B. (2008). Skeletal muscle Protein anabolic respoce to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *Journal of Applied Physiology*, 104(5), 1452-1461.

- Drummond, M. J., Fry, C. S., Glynn, E. L., Dreyer, H. C., Dhadani, S., Timmerman, K. L., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2009). Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 7), 1535-1546.
- Dunford, M. & Doyle, J. A. (2012). *Nutrition for sport and exercise* (2. Ausg.). Belmont, Calif. [u.a.]: Wadsworth, Cengage Learning.
- Durieux, A. C., D'Antona, G., Desplanches, D., Freyssenet, D., Klossner, S., Bottinelli, R. & Flück M. (2009). Focal adhesion kinase is a load-dependent governor of the slow contractile and oxidative muscle phenotype. *The Journal of physiology*, 587(14), 3703-3717.
- Eliasson, J., Elfegoun, T., Nilsson, J., Köhnke, R., Ekblom, B. & Eva, B. (2006). Maximal lengthening contractions increase p70 S6 kinase phosphorylation in human skeletal muscle in the absence of nutritional supply. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 291(6), 1197 - 1205.
- Elliot, W. H. & Elliot, D. C. (2009). *Biochemistry and Molecular Biology*. New York: Oxford University Press Inc.
- Favier, F., B., Benoit, H. und Freyssenet, D. (2008). Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *European Journal of Physiology*, 456(3), 587-600.
- Farnfield, M. M., Carey, K. A., Gran, P., Trennery, M. K. & Cameroon-Smith, D. (2009). Whey Protein Ingestion Activates mTOR-dependent Signalling after Resistance Exercise in Young Men: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial, *Nutrients*, 1(2), 263-275.
- Ferreire, M.P., Li, R., Cooke, M., Kreider, R. B. & Willoughby D. S. (2014). Periexercise coingestion of branched-chain amino acids and carbohydrate in men does not preferentially augment resistance exercise-induced increases in phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B-mammalian target of rapamycin pathway markers indicative of muscle protein synthesis. *Nutrition research (New York, NY)*, 34(3), 191-198.
- Fleck, S. J. & Kraemer, W. J. (1997). *Designing Resistance Training Programs* (2. Ausg.). Champaign, Ill.: Human Kinetics Publ.
- Foster, D. A. (2007). Regulation of mTOR by Phosphatidic Acid?. *Cancer Research*, 67(1), 1-4.
- Foster, K., G. & Fingar, D., C. (2010). Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony. *The Journal of biological chemistry*, 285(19), 14071-14077
- Frost, R. A. & Lang, C. H. (2011). mTor Signaling in Skeletal Muscle During Sepsis and Inflammation: Where Does It All Go Wrong? *Physiology*, 26(2), 83-96.
- Fujita, S., Dreyer, H. C., Drummond, M. J., Glynn, E. L., Cadenas, J. G., Yoshizawa, F., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. al. (2007). Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis. *The Journal of Physiology*, 582, 813-823.

- Fujita, S., Dreyer, H. C., Drummond, M. J., Glynn, E. L., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2009). Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*, 106(5), 1730-1739.
- Gan, B., Yoo, Y. & Guan, J. L. (2006). Association of focal adhesion kinase with tuberous sclerosis complex 2 in the regulation of s6 kinase activation and cell growth. *The Journal of biological chemistry*, 281(49), 37321-37329.
- Gao, X., Zhang, Y., Arrazola, P., Hino, O., Kobayashi, T., Yeung, R. S., Ru, B. & Pan, D. (2002). TSC tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling. *Nature cell biology*, 4(9), 699-704.
- Glover, E. I., Oates, B. R., Tang, J. E., Moore, D. R., Tanopolsky, M. A. & Phillips, S. M. (2008). Resistance exercise decreases eIF2Bepsilon phosphorylation and potentiates the feeding-induced stimulation of p70S6K1 and rpS6 in young men. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(2), 606-610.
- Glynn, E. L., Fry, C. S., Drummond, M. J., Timmerman, K. L., Dhanani, S., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2010). Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women. *The Journal of nutrition*, 140(11), 1970-1976.
- Greiwe, J. S., Kwon, G., McDaniel, M. L. & Semenkovich, C. F. (2001). Leucin and insulin activate p70 S6 kinase through different pathways in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 281(3), E281-E471.
- Grosser, M., Starischka, S. und Zimmerman, E. (2008). *Das neue Konditionstraining*. München: BLV Buchverlag GmbH. & Co. KG
- Gulati, P., Gaspers, L. D., Dann, S. G., Jouaqin, M., Nobukuni, T., Natt, F., Kozma S. C., Thomas, A., P. & Thomas, G. (2008). Amino acids activate mTOR complex 1 via Ca<sup>2+</sup>/CaM signaling to hVps34. *Cell metabolism*, 7(5), 456-465.
- Guillet, C., Prod'homme, M., Balage, M., Gachon, P., Giraudet, C., Morin, L., Grizard, J. & Boirie, Y. (2004). Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans, *The FASEB Journal*, 18(13), 1586-1587.
- Güllich, A. & Schmidtbleicher, D. (1999). Struktur der Kraftfähigkeiten und ihrer Trainingsmethoden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50 (7/8), 223 - 234.
- Gundersen, K. (2011). Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 86(3), 564–600.
- Haber, P. (2009). *Leitfaden zur medizinischen Trainingsberatung: Rehabilitation bis Leistungssport* (3., aktualisierte und erweiterte Auflage). Wien [u.a.]: Springer.
- Hammes, S. R., Lange, C. A. & McPhaul, M. J. (2006). Mechanisms of Hormone Action. In M. S. Runge, C. Patterson & V. A. McKusick, Principles of Molecular Medicine (pp. 291-308). Totowa: Humana Press Inc.

- Hardie, G. D. (2007). AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Natur Reviews. Molecular cell biology*, 8(10), 774-785.
- Hay, N. & Sonenberg, N. (2006). Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Development*, 18(16), 1926-1945.
- Hazell, T. J. & Lemon, P. W. (2009). Proteins. In J. A. Driskell & I. Wolinsky, *Nutritional Concerns in Recreation, Exercise and Sport* (pp. 75-91). Boca Raton, Fal. [u.a.] : CRC Press.
- Heinrich, P. C., Haan, S., Hermanns, H. M., Löffler, G., Müller-Newen, G. & Schaper, F. (2007). Kommunikation zwischen Zellen: Extrazelluläre Signalmoleküle, Rezeptoren und Signaltransduktion. In G. Löffler, *Biochemie und Pathobiochemie* (8. Ausg., S. 755-808). Berlin [u.a.]: Springer.
- Hirsch-Kauffmann, M., Schweiger, M. & Schweiger, M.-R. (2009). *Biologie und molekulare Medizin für Mediziner und Naturwissenschaftler* (7. Ausg.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Hizli, A. A., Chy, Y., Swager, J., Carter, J. H., Liao, Y., Welcker, M. et al. (2013). Phosphorylation of eukaryotic elongation factor 2 (eEF2) by cyclin A-cyclin-dependent kinase 2 regulates its inhibition by eEF2 kinase. *Molecular and Cellular Biology*, 33(3), 596-604.
- Hohmann, A., Lames, M. & Letzelter, M. (2010). *Einführung in die Trainingswissenschaft*. Wiebelsheim: Limpert Verlag.
- Hoppeler, H., Baum, O., Mueller, M. und Lurman, G. (2011). Molekulare Mechanismen der Anpassungsfähigkeit der Skelettmuskulatur. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie*, 59(1), 6-13.
- Horn, F. (2012). *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. (5. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Hornberger, T. A. & Esser, K. A. (2004). Mechanotransduction and the regulation of protein synthesis in skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(2), 331-335.
- Hornberger, T. A., Sukhija, K. B. & Chien, S. (2006). Regulation of mTOR by mechanically induced signaling events in skeletal muscle. *Cell cycle*, 5(13), 1391-1396.
- Hue, L. & Bertrand, L. (2004). Anabolic effects and signaling pathways triggered by amino acids in the liver. In L. A. Cynober, *Metabolic & Therapeutic Aspects of Amino Acids in Clinical Nutrition* (2. ed., pp. 291-305). Boca Raton, Fal. [u.a.]: CRC Press.
- Hulmi, J. I., Tannerstadt, J., Selänne, H., Kainulainen, H., Kovanen, V. & Mero, A. A. (2009). Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men. *Journal of Applied Physiology*, 106 (5), 1720-1729.
- Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M. A., Hall, A. & Hall, M. N. (2004). Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nature cell biology*, 6(11), 1122-1128.
- Jaafar, R., De Larichaudy, J., Chanon, S., Euthine, V., Durand, C., Naro, F., Bertolino P., Vidal, H., Lefai, E. & Némoz, G. (2013). Phospholipase D regulates the size of skeletal muscle cells through

the activation of mTOR signaling. *Cell communication and signaling*, Zugriff am 09 April 2014 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23915343>.

Jewell, J. L., Russell, R. C. & Guan, K. L. (2013). Amino acid signalling upstream of mTOR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(3), 133–139.

Joy, J. M., Gundermann, D. M., Lowery, R. P., Jäger, R., McCleary, S. A., Purpura, M., Roberts, M. D., Wilson, S.M.C., Hornberger, T., A. & Wilson, J. M. (2014). Phosphatidic acid enhances mTOR signaling and resistance exercise induced hypertrophy. Zugriff am 01 September 2014 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24959196>.

Karlsson, H., Nilsson, P. A., Nilsson, J., Chibalin, A. V., Zierath, J. R. & Blomstrand, E. (2004). Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *287*(1), E1-E7.

Katiyar, S., Liu, E., Knutzen, C. A., Lang, E. R., Sankar, S., Toth, J. I. et al. (2009). REDD1, an inhibitor of mTOR signalling, is regulated by the CUL4A–DDB1 ubiquitin ligase. *EMBO Reports*, *10*(8), 866–872.

Kaul, G., Pattan, G. & Rafeequi, T. (2011). Eukaryotic elongation factor-2 (eEF2): its regulation and peptide chain elongation. *Cell biochemistry and function*, *29*(3), 227-234.

Kimball, S. R. (2014). Integration of signals generated by nutrients, hormones, and exercise in skeletal muscle. *American Journal of Clinical Nutrition*, *99*(1), 237S-242S.

Knippers, R. (2006). *Molekulare Genetik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Koerber, K. W., Männle, T. & Leitzmann, C. (2004). *Vollwert-Ernährung. Konzeption einer zeitgemäßen und nachhaltigen Ernährung*. Stuttgart: Haug.

Königshoff, M. und Brandenburger, T. (2012). *Kurzlehrbuch Biochemie*. Stuttgart: Thieme Verlag.

Koolman, J. & Röhm, K.-H. (2003). *Taschenatlas der Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Koopman, R., Pennings, B., Zorenc, A. H & van Loon, L. J. (2007). Protein ingestion further augments S6K1 phosphorylation in skeletal muscle following resistance type exercise in males. *The journal of nutrition*, *137*(8), 1880-1886.

Koopman, R., Zorenc, A. H., Gransier, R. J., Cameron-Smith, D. & van Loon, L. J. (2006). Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *290*, E1245–E1252.

Kraemer, W., J. & Ratamess, N., A. (2005). Fundamentals of resistance training: Progression and Exercise Prescription. *Medicine & Science in Sports&Exercise*, *36*(4), 674-688.

Krauss, G. (2003). *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation* (3. Ausg.). Weinheim: WILEY-VCH Verlag.

Kulozik, A. E. (2000). *Molekulare Medizin. Grundlagen - Pathomechanismen - Klinik*. New York, Berlin: Walter de Gruyter.

- Kumar, V., Atherton, P., Smith, K. und Rennie J.M. (2009). Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 106(6), 2026-2039.
- Kumar, V., Selby, A., Rankin, D., Patel, R., Atherton, P., Hildebrandt, W., Williams, J., Smith, K., Seynnes, O., Hiscock, N. & Rennie, M. J. (2009). Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 1), 211-217.
- Lamprecht, M. & Smekal, G. (2004). Sport und Ernährung. In R. Pokan, H. Förster, P. Hofmann, H. Hörtnagl, E. Ledl-Kurkowski & M. Wonisch, *Kompendium der Sportmedizin* (S. 179-226). Wien: Springer Verlag.
- Laplante, M., Sabatini, D., M. (2009). mTOR signaling at a glance. *Journal of Cell Science*, 122, 3589-3594.
- Lee, C.-H., Inoki, K. & Guan, K.-L. (2006). mTOR Pathway as a Target in Tissue Hypertrophy. *Pharmacology and Toxicology*, 47, 443-467.
- Leger, B., Cartoni, R., Praz, M. L., Deriaz, O., Crettenand, A., Gobelet, C., Rohmer, P., Konzelmann, M. & Luthi, F. & Russel, A. P. (2006). Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *The Journal of Physiology*, 576(3), 923 -933.
- Lemon, P. W. (2000). Effects of Exercise in Protein Metabolism. In R. J. Maughan, *Nutrition in Sport* (pp. 133-152). Oxford: Blackwell Science.
- Li, M., Verdijk, L. B., Sakamoto, K., Ely, B., van Loon, L. J. & Musi, N. (2012). Reduced AMPK-ACC and mTOR signaling in muscle from older men, and effect of resistance exercise. *Mechanisms of ageing and development*, 133(11-12), 655-664.
- Liebermann, M., Marks, A. D. & Smith, C. (2007). *Marks' Essential Medical Biochemistry*. Philadelphia [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins
- Lindel, K. (2011). *Muskeldehnung* (2. Ausg.). Berlin : Springer Verlag.
- Liu, B. & Quian, S. B. (2014). Translational reprogramming in cellular stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 5(3), 301-305.
- Liu, Z. & Barret, E. J. (2002). Human protein Metabolism: its measurement and regulation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 283(6), 1105-1112.
- Liu, Z., Jahn, L. A., Long, W., Fryburg, D. A., Wei, L. & Barret, E. J. (2001). Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(5), 2136-2143.
- Liu, Z., Wu, Y. N., Jahn, . L., Price, W. J. & Barrett, E. J. (2004). Unlike insulin, amino acids stimulate p70S6K but not GSK-3 or glycogen synthase in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* , 286(4), E523-528.

- Löffler, G. (2007). Koordinierung des Stoffwechsels. In G. Löffler & G. Löffler (Hrsg.), *Biochemie und Pathobiochemie* (8. Ausg., S. 515-540). Berlin [u.a.]: Springer.
- Ma, X. M. & Blenis, J. (2009). Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *10*(5), 307-318.
- Maares, H. (2003). *Sportphysiologie*. (korr. Nachdruck der 9. Auflage). Köln: Sportverlag Strauss.
- MacDougall, D. J. (2003). Hypertrophy and Hyperplasia. In P. V. Komi, *Strength and power in sport* (2. Ed., pp. 252-265). Oxford [u.a.]: Blackwell Science.
- MacLaren, D. & Morton, J. (2012). *Biochemistry for Sport and Exercise Metabolism*. Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell.
- Matsakas, A. & Patel, K. (2009). Intracellular signalling pathways regulating the adaptation of skeletal muscle to exercise and nutritional changes. *Histol Histopathol*, *24*(2), 209-222.
- Matson, M. M. (Ed.). (2004). *Protein Phosphorylation in Aging and Age-Related Disease*. Amsterdam: Elsevier B. V.
- Maughan, R. & Gleeson, M. (2010). *The Biochemical Basis of Sports Performance* (2. Ed.). Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press.
- Meijer, A. J. & Dubbelhuis, P. F. (2004). Amino acid signalling and the integration of metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *313*(2), 397-404.
- Mero, A. (1999). Leucin Supplementation and Intensive Training. *Sports medicine*, *27*(6), 347-58.
- Miyagoe-Suzuki, Y. & Takeda, S. (2011). Mechanobiology in Skeletal Muscle: Conversion of Mechanical Information into Molecular Signal. In M. Noda, *Mechanosensing Biology* (pp. 51-63). Tokyo: Springer Tokyo.
- Moore, D. R., Robinson, M. J., Fry, J. L., Tang, J. E., Glover, E. I., Wilkinson, S. B., Prior, T., Tarnopolsky, M. A. & Phillips, S. M. (2009). Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *The American journal of clinical nutrition*, *9*(1), 161-168.
- Muckelthaler, M. U. & Preiss, T. (2008). Mechanismen der Translationkontrolle in Eukaryoten. In D. Ganten & K. Ruckpaul (Hrsg.), *Grundlagen der molekularen Medizin* (S. 139-158). Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
- Munk, K. & Jahn, D. (2010). *Genetik*. Stuttgart [u.a.] : Thieme .
- Munk, K. (2008). *Biochemie – Zellbiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Nobukuni ,T., Joaquin, M., Roccio, M., Dann, S. G., Kim, S.Y., Gulati, P, Byfeld, M. P., Backer, J., M., Natt, F., Bos, J. L., Zwartkruis, F., J., T., Thomas, G. (2005). Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*, 14238 –14243.
- O'Neil, T. K., Duffy, L. R., Frey, J. W. & Hornberger, T. A. (2009). The role of phosphoinositide 3-kinase and phosphatidic acid in the regulation of mammalian target of rapamycin following eccentric contractions. *The Journal of Physiology*, *587*, 3691-3701.

- Panzhinskiy, E., Culver, B., Ren, J., Bagchi, D. & Nair, S. (2013). Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Muscle Growth. In D. Bagchi, S. Nair & C. K. Sen, *Nutrition and enhanced sports performance* (pp. 217-227). Amsterdam; Boston: Elsevier Science.
- Passarge, E. (2008). *Taschenatlas Humangenetik* (3. Ausg.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Paul, G. L., Gautsch, T. A. & Layman, D. K. (1998). Amino Acid and Protein Metabolism During Exercise and Recovery. In I. Wolinsky, *Nutrition in exercise and sport* (3. Ed., pp. 125-159). Boca Raton, Fla. [u.a.]: CRC Press.
- Phillips, S. M., Baar, K. & Lewis, N. (2011). Nutrition for Weight and Resistance Training. In S. A. Lanham-New, S. J. Stear, S. M. Shirreffs & A. L. Collins, *Sport and Exercise Nutrition* (pp. 120-134). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Pigott, C., Mikolajek, H., Moore, C. E., Finn, S. J., Phippen, C. W., Werner, J. M. & Proud C. G. (2012). Insights into the regulation of eukaryotic elongation factor 2 kinase and the interplay between its domains. *The Biochemical Journal*, 442(1), 105-118.
- Rassow, J. (2012). *Biochemie* (3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Ausg.). Stuttgart: Thieme.
- Rehner, G. und Daniel, H. (2010). *Biochemie der Ernährung* (3. Auflage). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Reidy, P. T., Walker, D. K., Dickinson, J. M., Gundermann, D. M., Drummond, M. J., Timmerman, K. L., Fry, C. S., Borack, M. S., Cope, M. B., Mukherjea, R., Jennings, K., Volpi, E. & Rasmussen, B. B. (2013). Protein blend ingestion following resistance exercise promotes human muscle protein synthesis. *The Journal of Nutrition*, 143(4), 410-416.
- Reitselder, S., Agergaard, J., Doessing, S., Hellmark, I. C., Lund, P., Kristensen, N. B., Frydystyk, J., Flyvbjerg, A., Schjerling, P., van Hall, G., Kjaer, M. & Holm, L. (2011). Whey and casein labeled with L-[1-13C]Leucine and muscle protein synthesis: effect of resistance exercise and protein ingestion. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 300(1), E231-242.
- Richter, E., A. und Ruderman, N., B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise: Implications for and health and disease. *Biochemical Journal*, 418(2), 261-275.
- Rodriguez, N. R. (2013). Protein Requirements for the Female Athlete: From Research to Practice. In K. A. Beals, *Nutrition and the Female Athlete* (pp. 51-75). Boca Raton: CRC Press.
- Ruvinsky, I. & Meyuhas, O. (2006). Ribosomal protein S6 phosphorylation: from protein synthesis to cell size. *Trends in Biochemical Sciences*, 31(6), 342-348.
- Sandri, M. (2008). Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 23, 160-170.
- Schaff, C. P. & Zschocke, J. (2013). *Basiswissen Humangenetik* (2., überarb. Aufl. Ausg.). Berlin [u.a.]: Springer.
- Schaps, K.-P. W., Kessler, O. & Fetzner, U. (2008). *Das Zweite - kompakt: Gesundheitsstörungen - GK2*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Schnabel, G., Haare, H—D. & Krug, J. (Hrsg.). (2008). *Trainingslehre - Trainingswissenschaft*. Aachen: Meyer und Meyer Verlag.
- Schoenfeld, B. J. (2010). The Mechanisms on Muscle Hypertrophy and their Application to Resistance Training. *Journal of Strength and Conditioning*, 24(10), 2875 - 2872.
- Shi, H., Scheffler, J. M., Pleitner, J. M., Zeng, C., Park, S., Hannon, K. M., Grant, Al., L., Gerrard, D.E.(2008). Modulation of skeletal muscle fiber type by mitogen-activated protein kinase signaling. *The FASEB Journal*, 22(8), 2990-3000.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (2001). *Taschenatlas der Physiologie* (5., komplett überarb. und neu gestaltete Aufl.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Silverthorn, D. U. (2009). *Human physiology: an integrated approach* (4. Ed.). San Francisco, Calif. [u.a.]: Pearson, Cummings.
- Smith, E. M., Finn, S. G., Tee, A. R., Browne, G. J. & Proud, C. (2005). The tuberous sclerosis protein TSC2 is not required for the regulation of the mammalian target of rapamycin by amino acids and certain cellular stresses. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(19), 18717-18727.
- Smith, G. I., Atherton, P., Reeds, D. N., Mohammed, B. S., Jaffery, H., Rankin, D., Rennie, M. J., Mittendorfer, B. (2009). No major sex differences in muscle protein synthesis rates in the postabsorptive state and during hyperinsulinemia-hyperaminoacidemia in middle-aged adults. *The Journal of Applied Physiology*, 107(4), 1308-15.
- Smith, G. I., Atherton, P., Villareal, D. T., Frimel, T. N., Rankin, D. & Rennie, M. J. & Mittendorfer, B. (2008). Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65-80 year old men and women, Zugriff am 03 März 2013 unter <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0001875>.
- Spiering, B. A., Kraemer, W. J., Anderson, J. M., Armstrong, L. E., Nindl, B. C., Volek, J. S. & Maresh, C. M. (2008). Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. *Sports Medicine (Auckland, NZ)*, 38(7), 527-540.
- Spinas, G. A. & Fischli, S. (2001). *Endokrinologie und Stoffwechsel*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Stein, J. & Jauch K.-W. (2003). *Praxishandbuch Klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Stipanuk, M. H. & Caudill, M. A. (2013). *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition* (3. Ed.). St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders.
- Stone, M. H., Stone, M. & Sands, W. (2007). *Principles and Practice of Resistance Training*. Champaign: Human Kinetics.
- Sun, Y., Fang, Y., Yoon, M.-S., Zhang, C., Roccio, M., Zwartkrujis, F. J., Armstrong, M., Brown, H. A. & Chen, J. (2008). Phospholipase D1 is an effector of Rheb in the mTOR pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(24), 8286-8291.

- Suzuki, C., Garces, R., Edmonds, K., Hiller, S., Hyberts, S., Marintchev, A. & Wagner, G. (2008). PDCD4 inhibits translation initiation by binding to eIF4A using both its MA3 domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, *105*(9), 3274-3279.
- Tannerstedt, J., Apró, W. & Blomstrand, E. (2009). Maximal lengthening contractions induce different signaling responses in the type I and type II fibers of human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, *106*(4), 1412-1418.
- Tarnopolsky, M. (2003). Protein and amino acid needs for training and bulking up. In L. Burke & V. Deakin (Ed.), *Clinical Sports Nutrition* (pp. 73-99). North Ryde, NSW: MacGraw-Hill Australia Pty Ltd.
- Vaupel, P. und Biesalski, H.-K. Proteine. (2010). In Biesalski H.-K., Bischoff, S. C. und Puchstein, C. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (S. 109-133). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Wackerhage, H. & Atherton, P. (2006). Introduction to molecular exercise physiology. In N. Spurway & Wackerhage, H. (Ed.), *Genetics and molecular Biology of Muscle Adaptation* (pp. 197-227). Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.
- Wackerhage, H. & Rennie, M. J. (2006). How nutrition and exercise maintain the human. *Journal of Anatomy*, *208*(4), 451-458.
- Wackerhage, H. (2006). Introduction to molecular exercise physiology. In N. Spurway & Wackerhage, H. (Ed.), *Genetics and molecular Biology of Muscle Adaptation* (pp. 121-165). Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.
- Wackerhage, H., Lionikas, A., Gray, S. & Ratkevicius, A. (2011). Genetic and Signal Transduction Aspects of Strength Training. In M. Cardinale & R. N. Newton, *Strength and conditioning: biological principles and practical applications* (pp. 77-89). Chichester [u.a.]: Wiley-Blackwell.
- Wagenmakers, A. J. (2000). Amino Acid Metabolism in Exercise. . In R. J. Maughan, *Nutrition in Sport* (pp. 119-133). Oxford: Blackwell Science.
- Wagenmakers, A. J. (2006 ). The Metabolic Systems: Protein and Amino Acid Metabolism in Muscle. In e. C. Tipton, *ACSM's advanced exercise physiology* (pp. 421-437). Philadelphia, Pa. [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins .
- Wang, Y & Proud, C. G. (2006). The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *21*, 362-369.
- Waterflow, J. C. (2006). *Protein Turnover*. Wallingford, Oxon : C.A.B. Internat.
- Watson, J. D. (2011). *Watson Molekularbiologie* (6., aktualisierte Aufl. Ausg.). München: Pearson Studium.
- Weineck, J. (2004). *Sportbiologie* (9. Ausg.). Balingen: Spitta.
- West, D., Burd, N. A., Coffey, V. G., Baker, S. K., Burke, L. M., Hawley, J. A., Moore, D. R., Stellingwerff, T. & Phillips, S. M. (2011). Rapid aminoacidemia enhances myofibrillar protein

synthesis and anabolic intramuscular signaling responses after resistance exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 94(3), 795-803.

West, D., Kujbida, G., Moore, D., Atherton, P., Burd, N., Padzik, J., De Lisio, M., Tang, J. E., Parise, G., Rennie, M. J., Baker, S. K. & Phillips, S. M. (2009). Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *The Journal of Physiology*, 587(21), 5239-5247.

Whitney, E. und Rolfes, S. R. (2011). *Understanding Nutrition*. Wadsworth: Cengage Learning.

Wilkinson, S. B., Phillips, S. M., Atherton, P. J., Patel, R., Yarasheski, K. E., Tarnopolsky, M. A. & Rennie M. J. (2008). Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *The Journal of Physiology*, 586(15), 3701–3717.

Wilkinson, S. B., Philips, S. M., Atherton, P. J., Patel, R., Yarashenski, K. E., Tarnopolsky, M. A., Rennie, M. J. (2008). Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *The Journal of Physiology*, 586( Pt15), 3701 - 3717.

Williamson, M. (2012). *How Proteins work*. New York, NY [u.a.]: Garland Science.

Wu, G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, 37(1), 1-17.

Wullschleger, S., Loewith, R. & Hall, M. N. (2006). TOR signaling in Growth and Metabolism. *Cell*, S. 124(3), 471-484.

Xu, L., Salloum, D., Medlin, P. S., Saqcena, M., Yellen, P., Perrella, B. & Foster, D. A. (2011). Phospholipase D mediates nutrient input to mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *The Journal of biological chemistry*, 286(29), 25477-25486.

Yamada, A. K., Verlengia, R. & Bueno Junior, C. R. (2012). Mechanotransduction pathways in skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 32(1), 42-44.

Yoon, M. S., Du, G., Backer, J. M., Frohman, M. A. & Chen, J. (2011). Class III PI-3-kinase activates phospholipase D in an amino acid-sensing mTORC1 pathway. *The Journal of Cell Biology*, 195(3), 435-447.

Yoon, M.-S. & Chen, J. (2013). Distinct amino acid-sensing mTOR pathways regulate skeletal myogenesis. *Molecular biology of the cell*, 24(23), 3754-3763.

You, J. S., Frey, J. W. & Hornberger, T. A. (2012). Mechanical stimulation induces mTOR signaling via an ERK-independent mechanism: implications for a direct activation of mTOR by phosphatidic acid. *PLOS One*, Zugriff 18 Jänner 2014 unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471816/>

You, J.-S., Lincoln, H. C., Kim, C.-R., Frey, J. W., Goodman, C. A., Zhong, X.-P. & Hornberger T. A. (2014). The Role of Diacylglycerol Kinase  $\zeta$  and Phosphatidic Acid in the Mechanical Activation of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling and Skeletal Muscle Hypertrophy. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(3), 1551-1563.

Zalpour, C. (2010). *Anatomie Physiologie für die Physiotherapie. Lehrbuch für die Physiotherapie, Masseur/medizinische Bademeister und Sporttherapie*. München: Urban & Fischer Verlag.

Zatsiorsky, V., M. und Kraemer, W., J. (2008). *Krafttraining. Praxis und Wissenschaft*. Aachen: Meyer und Meyer Verlag.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krafttraining und Muskelwachstum (Spiering et al., 2008).....	10
Abbildung 2: Erscheinungsformen der Kraft (modifiziert nach Grosser et al., 2008) .....	12
Abbildung 3: Aufbau der Skelettmuskelfaser. 1) Faserbündel, 2) Muskelfaser (Muskelzelle), 3) Myofibrille (Silbernagl & Despopoulos, 2001, S. 61).....	14
Abbildung 4: Enantiomere der Aminosäure Alanin (Rehner und Daniel, 2010, S. 232).....	16
Abbildung 5: Vereinfacht dargestelltes freies Aminosäurenpool. Die Pfeile repräsentieren die physiologischen Wege der Aminosäuren in und aus dem Aminosäurenpool. Durch Verdauung von Nahrung (1), Proteinabbau im Gewebe (4), durch Infusion in Laboratorium für Studienzweck (2) und Bildung der nicht essenziellen Aminosäuren aus $\text{NH}_3$ und Kohlenstoff (3) gelangen die Aminosäuren in den Aminosäurenpool. Durch Sekretion in das Darm (a), die Proteinoxidation (b), die Umwandlung der Aminosäuren in Fett und Kohlenhydrate (c) und den Einbau in Strukturprotein (d) werden die Aminosäuren aus dem Aminosäurenpool in Gewebe eingebaut (modifiziert nach Lemon, 2000, S.135) .....	18
Abbildung 6: Täglicher Proteinumsatz beim gesunden, etwa 70kg schweren Erwachsenen (Vaupel & Biesalski, 2010, S. 120).....	20
Abbildung 7: Theoretische Antwort eines physiologischen Systems auf einen Reiz. Der "Upstream"-Stimulus aktiviert eine Signalkaskade um eine Adaptation hervorzurufen (modifiziert nach Spiering et al., 2008).....	21
Abbildung 8: A) Phosphorylierung und B) GTP-Bindung. Bei beiden Arten von Regulation wird Phosphat zur Aktivierung von Signalprotein hinzugefügt (Alberts et al. 2008, S. 895) .....	22
Abbildung 9: Protein-Phosphorylierungszyklus. Protein Kinasen katalysieren kovalente Bindung von Phosphat auf Proteinsubstrat. Protein Phosphatasen katalysieren Phosphatentfernung von dem Protein. Als Resultat der beiden Prozesse wird ATP (Adenosin 5'-Triphosphat) hydrolysiert und daraus entsteht das ADP (Adenosin 5'-Diphosphat) und Phosphat (Pi) (MacDonald, 2004, S. 89).....	23
Abbildung 10: Simplifizierte Darstellung von der Linearität und Cross-Talk zwischen den Signalkaskaden. A) Pfad E-S bezeichne eine lineare Kaskade, Pfad E1-E3 stellt eine verzweigt-kettigen Kaskade dar und Pfad E4 und Pfad E5 stehen für Beispiel des Cross-talk, wobei eine Kaskade auf andere wirkt (Krauss, 2003, S. 124).....	24
Abbildung 11: Vereinfachte Darstellung der Proteinsynthese. ....	25

Abbildung 12: Translation von einem Gen (DNA-Sequenz) (Übernommen aus Wackerhage, 2006, S. 126). In der Abbildung sind drei Phasen von Translation zu unterscheiden: 1) Zeigt die DNA in dem Doppelhelix.2) Transkriptionsfaktoren binden zu Transkription Faktor Bindungsstelle und rekrutieren die RNA Polymerase II an den Promotor das links von dem Gen liegt. 3) Polymerase II liest die DNA von Start- zu StopKodon und transkribiert dabei die DNA-Sequenz zu mRNA. Weiteres wird die RNA „Spliced“ und vorbereitet zur Transport aus dem Nucleus. ....	27
Abbildung 13: eIF4E-Komplex und Bindung der mRNA an das Ribosom (Rassow, 2012, S. 458).....	29
Abbildung 14: 80S Ribosom. E=Exitstelle für tRNA, P=Peptidylstelle und A=(Aminoacyl)-Stelle. An der A-Stelle werden die tRNA gebunden, an der P-Stelle dient der Peptidbildung und an der E-Stell wird die entladene tRNA freigesetzt (Rassow, 2012, S. 460) .....	29
Abbildung 15: Elongation- Translokation von Ribosom am der mRNA (Rassow, 2012, S. 461).....	30
Abbildung 16: Aminosäuren- und trainingsinduziertes Signal. Aminosäuren aktivieren mTOR und stimulieren dadurch Muskelwachstum. Training aktiviert mTOR durch seine „Upstream“ Effektoren wie PKB und unterstützt die Muskelhypertrophie. Durch Training werden auch calcineurin/NFAT sowie Ras/MAPK Kaskaden aktiviert. IGF-(Insulin Growth Faktor), GSK3 (Glycogen synthase kinase 3), eIF2B (eukaryotic initiation factor 2B) (modifiziert nach Deldicque et al., 2005) .....	32
Abbildung 17: Komponenten von mTORC1 und mTORC2 (modifiziert nach Frost & Lang, 2011, S. 84) .....	34
Abbildung 18: Grüne Linien stellen stimulierenden Effekt auf mTOR dar. Rote gestrichelte Linien stellen hemmenden Effekt auf mTOR dar (modifiziert nach Favier, Benoit & Freyssenet, 2008; Kumar et al, 2009; Yoon et al., 2009; Atherton & Smith 2012; Panzhinskiy, Culver, Ren, Bagchi & Nair 2013; Kimball 2014). .....	35
Abbildung 19: A) ohne den Wachstumsfaktoren hemmt TSC2 (Rheb GTP) Rheb und mTORC1. B) Die Wachstumsfaktoren aktivieren den Akt. Akt hemmt TSC2 und fördert damit die Aktivierung von Rheb. Rheb aktiviert mTORC1 und somit den Zellwachstum (Alberts et al., 2008, S. 935)......	36
Abbildung 20: Schematischer Überblick über die Zusammenhänge zwischen downstream Faktoren der mTOR-Signalkaskade und Translation. Schwarze Linie stellt mRNA dar. Pfeile weisen auf die Signalverbindung und Phosphorylierung von einzelnen Molekülen	

hin. Geschürkelte Linien stellen eine Trennung oder eine Bindung der einzelnen Moleküle (modifiziert nach Averous & Proud, 2006).	40
Abbildung 21: Die Phosphorylierung von mTOR an Ser <sup>2448</sup> , S6K1 an Thr <sup>389</sup> und an Thr <sup>421</sup> /Ser <sup>424</sup> , vonrp S <sup>6234/235</sup> und rpS6 <sup>240/244</sup> 1h und 2h post-Belastung. *Signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P <0,05) (Drummond, 2009).	44
Abbildung 22: Muskelproteinsynthese pre- und post-Belastung als „mixed-muscle protein fractional synthetic rate (FSR)“ dargestellt. *Signifikant unterschiedlich zum Basalwert. # Signifikant unterschiedlich zu Rapamycin-Gruppe (P <0,05) (Drummond, 2009).	45
Abbildung 23: Kraftentwicklung nach maximalen exzentrischen und konzentrischen Muskelkontraktionen. # P<0,05 signifikanter unterschiedlich für exzentrische gegen konzentrische Kontraktionen (Eliasson et al, 2006).	46
Abbildung 24: Phosphorylierung von A) p70S6k an Ser <sup>424</sup> /Thr <sup>421</sup> und B) an Thr <sup>389</sup> , C) spS6 an Ser <sup>235</sup> /Ser <sup>236</sup> , D) mTOR an Ser <sup>2448</sup> , E) Akt an Ser <sup>473</sup> pre- und post-Krafttraining. *Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikanter unterschiedlich zwischen den exzentrischen und konzentrischen Kontraktionen (Eliasson et al., 2006).	47
Abbildung 25: Kraftentwicklung nach submaximalen exzentrischen und maximalen konzentrischen Muskelkontraktionen (Eliasson et al., 2006).	48
Abbildung 26: Phosphorylierung von A) p70S6k an Ser424/Thr421 und B) an Thr389, C) spS6 an Ser235/Ser236, D) mTOR an Ser 2448, E) Akt an Ser473 nach submaximalen Konzentrischen und exzentrischen Kontraktionen (Eliasson et al., 2006).	49
Abbildung 27: Phosphorylierung von S6K1 an Thr <sup>421</sup> /Ser <sup>424</sup> , rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> , AMPK an Thr <sup>172</sup> und 4E-BP1 an Thr <sup>37</sup> vor und nach der Belastung *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikanter unterschiedlich von gemessener Phosphorylierung 30 min post-Belastung (Koopman et al. 2006).	50
Abbildung 28: MPS dargestellt als „mixed muscle fractional synthesis rate (FSR)“ vor, während, 1h und 2h post-Belastung. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et a., 2006).	52
Abbildung 29: Phosphorylierung von TSC an Thr <sup>1462</sup> , AKT (PKB) an Ser <sup>473</sup> , p70S6k1 an Thr <sup>389</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , eEF2 an Thr <sup>56</sup> und 4E-BP1 an Thr <sup>37/46</sup> vor, unmittelbar post- sowie 1 und 2h post-Krafttraining. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2006).	52
Abbildung 30: AMPK $\alpha$ 2-Aktivität vor, während und post-Belastung. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2006).	53

Abbildung 31: MPS vor der Studie und durchschnittliche MPS 2h post-Belastung. Männer (leere Balken), Frauen (schwarze Balken). *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2010).....	55
Abbildung 32: Phosphorylierung von Akt an Ser <sup>473</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , S6K1 an Thr <sup>389</sup> und eEF2 an Thr <sup>56</sup> . *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Dreyer et al., 2010).	55
Abbildung 33: Phosphorylierung von Akt an Ser <sup>473</sup> , AMPK an Thr <sup>172</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , eEF2 an Thr <sup>56</sup> , p70S6k an Ser <sup>424/Thr421</sup> und an Thr <sup>389</sup> sowie rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> vor und nach der Belastung. Graue Balken repräsentieren Muskelfasertyp I und schwarze Balken Muskelfasertyp II. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert, #P<0,05 signifikant unterschiedlich von Muskelfasertyp I (Tannerstedt et al., 2009).....	57
Abbildung 34: Phosphorylierung von Akt an Thr <sup>308</sup> und Ser <sup>473</sup> , TSC2 an Thr <sup>1462</sup> , AMPK <sup>Thr172</sup> , mTOR <sup>Ser2448</sup> , p70S6k <sup>Thr389</sup> , 4EB-BP1 an Thr <sup>70</sup> und an Thr <sup>37/46</sup> vor und nach dem Krafttraining. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich zwischen Trainingsmodus zu gleichem Messzeitpunkt, a) sig. unterschiedlich zum Basalwert, b) unterschiedlich zu 0 min, c) unterschiedlich zu 15 min. (Camera et al., 2010).....	59
Abbildung 35: Charakteristika der Studienteilnehmer (Coffey et al., 2006).....	60
Abbildung 36: Phosphorylierung von AMPK, Akt, TSC2, p70S6k und rpS6 nach Kraft- und Ausdauertraining. ST: krafttrainierte Probanden, ET: ausdauertrainierte Probanden. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. † P<0,05 signifikater Unterschied post vs. 3 h (†††P <0.001). (Coffey et al., 2006). ....	61
Abbildung 37: Phosphorylierung von a) und b) Akt/PKB, c) p70S6k,d) 4E-BP1 und e) eEF2 infolge eines Krafttrainings und 24 nach dem Krafttraining . *P<0,05 Signifikant unterschiedlich post-Belastung vs. vor der Belastung (Deldicque et al., 2008).....	63
Abbildung 38: Darstellung von A) myofibrillärer und B) mitochondrialer MPS als „fractional synthesis rate (FSR)“ in „Rest“ und als durchschnittliche MPS für 4h post-Belastung. + P<0,05 signifikant unterschiedlich von Ausdauerbelastung, von gleichem Trainingszustand und zu gleichem Messzeitpunkt; # P<0,05 signifikant unterschiedlich von „Rest“ in gleich trainiertem Bein zu gleichem Trainingszustand; *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert (Wilkinson et al., 2008).....	65
Abbildung 39: Phosphorylierung von AMPK $\alpha$ an Thr <sup>172</sup> , Akt an Ser <sup>473</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , p70S6k an Thr <sup>389</sup> , rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> und eIF4E an Ser <sup>209</sup> (Wilkinson et al., 2008).....	67
Abbildung 40: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich von Post-Training. ** P<0,05 signifikant unterschiedlich von Pre-Training (Leger et al., 2006). ....	69

Abbildung 41: Probandencharakteristika (modifiziert nach Li et al., 2012).....	70
Abbildung 42: Vergleich der Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k in "rest" zwischen jungen und älteren Probanden (Li et al., 2012). .....	70
Abbildung 43: Vergleich der Phosphorylierung von AMPK, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k nach 12-wöchigem Trainingsprogramm bei älteren Probanden (Li et al., 2012).....	71
Abbildung 44: Aktivität von AMPK $\alpha$ 1 und AMPK $\alpha$ 2 pre- und post des absolvierten Trainingsprogramms (Li et al., 2012).....	71
Abbildung 45: Zeitverlauf der gemittelten MPS (als „fractional synthesis rate (FSR) dargestellt) gemittelt für Probanden, die mit einer Belastungsintensität zw.60-90% trainiert haben. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich von „Older“ zu gleichem Zeitpunkt (Kumar et al., 2009, S. 214).....	73
Abbildung 46: Phosphorylierung von p70S6k und 4E-BP1 (gemittelt für Intensität von 60-90%). *P<0,05 Signifikant unterschiedlich von „Older“ zu gleichem Zeitpunkt (Kumar et al., 2009, S. 214).....	74
Abbildung 47: Phosphorylierung von Akt an Ser <sup>473</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> und Ser <sup>2481</sup> , p70S6k an Thr <sup>389</sup> und an Thr <sup>421</sup> /Ser <sup>424</sup> , rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> und eEF2 an Thr <sup>56</sup> zu 15 min, 1h und 2h post-Belastung. Graue Balken stellen die erste Trainingseinheit dar und schwarze Balken stellen die zweite Trainingseinheit dar. *P< 0.05 und #P <0.01 signifikant unterschiedlich zum Basalwert von Belastung („Before“) (Mascher et al., 2009). .....	75
Abbildung 48: Phosphorylierung von Akt, TSC2, mTOR, 4E-BP1, eEF2 und S6K1 nach dem Krafttraining und Supplementierung. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. # P<0,05 signifikant unterschiedlich von 2h post-Belastung (Kontrollgruppe) (Dreyer et al., 2008).....	78
Abbildung 49: Messung von MPS (als FSR dargestellt) vor und nach dem Krafttraining und Supplementierung. *P<0,05 Signifikant unterschiedlich vom Basalwert. # P<0,05 signifikant unterschiedlich von 2h post-Belastung (Kontrollgruppe) (Dreyer et al., 2008).	79
Abbildung 50: *P<0,05 signifikant unterschiedlich vom Basalwert, **P<0,01 signifikant unterschiedlich von den Basalwerten, ***P<0,001 signifikant unterschiedlich vom Basalwert. Leere Balken repräsentieren Placebo und schwarze Balken WPI (Farnfield et al., 2009).....	80
Abbildung 51: MPS nach Supplementierung mit BOLUS und PULSE. †P < 0.05 signifikant höher von PULSE zum gleichen Zeitpunkt, *P < 0.05 signifikant höher als „Fasted“ (West et al., 2011).....	82

Abbildung 52: Phosphorylierung von Akt an Ser <sup>473</sup> und an Thr <sup>308</sup> , mTOR, S6K1, rpS6, 4E-BP1 und eEF2. . †P < 0.05 unterschiedlich von PULSE zum gleichen Zeitpunkt, * P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert, unterschiedliche Buchstaben stehen für signifikanten Unterschied bei gleichem Supplementmuster zu unterschiedlichen Zeitpunkten (West et al., 2011).....	83
Abbildung 53: MPS (als myofibrilläre „fractional synthesis rate“, FSR) in „Rest“ und nach beiden Trainingsprotokollen Schwarzer Balken bezeichnet hohen Belastungsumfang und offener Balken bezeichnet niedrigen Belastungsumfang. * P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert („Rest“). (West et al., 2009) .....	85
Abbildung 54: Phosphorylierung von p70S6k und eEF2. Mit Linien ausgefühlte Balken bezeichnen Basalwert („Rest“), schwarze Balken bezeichnen hohen Belastungsumfang und offene Balken bezeichnen niedrigen Belastungsumfang. * P < 0.05 signifikant unterschiedlich vom Basalwert („Rest“) (West et al., 2009).....	85
Abbildung 55: Vergleich von Phosphorylierung von A) 4E-BP1 an Thr37, S6K1 an B) Thr421/Ser424 und an C) Thr <sup>389</sup> und D) rpS6 Thr389 vor- und sofort post-Training. * P < 0.05 unterschiedlich vom Basalwert. # signifikant unterschiedlich von CHO-Supplementierung (Koopman et al., 2007).....	87
Abbildung 56: Vergleich der Phosphorylierung von A) 4E-BP1 an Thr37, S6K1 an B) Thr421/Ser424 und an C) Thr389 und D) rpS6 Thr389 in der Erholungsphase von 1-4h post-Belastung (Koopman et al., 2007).....	87
Abbildung 57: Schematische Darstellung des Studienprotokolls: Blutabnahme, Muskelbiopsie und Supplementierung (Burd et al., 2011).....	90
Abbildung 58: Phosphorylierung von p70S6k und rpS6. * P<0.05 signifikant unterschiedlich vom Basalwert, † P<0.05 signifikant unterschiedlich von 1SET zu gleichem Messzeitpunkt (Burd et al., 2011).....	90
Abbildung 59: Belastungsvolumen (Total Volume Load (kg) nach 1SET und 3SET. MPS (als myofibrilläre „fractional synthesis rate“, FSR) in “Rest” vor der Belastung, 5h post-Belastung (1SET und 3SET) und Supplementierung sowie 24-29 h post-Belastung. *signifikant unterschiedlich von “Rest”(P < 0.05). †signifikant unterschiedlich von 29h (P < 0.05). ‡signifikant unterschiedlich von 1SET 1SET (P < 0.05) (Burd et al., 2011). .....	91
Abbildung 60: Phosphorylierung von A) S6K1und B) rpS6 (Moore et al., 2009).....	92
Abbildung 61: MPS (als “fractional synthesis rate, FSR” dargestellt) infolge des Krafttrainings und Supplementierung. Unterschiedliche Buchstaben unterschieden sich signifikant voneinander (P < 0.01; n = 6) (Moore et al., 2009).....	93

Abbildung 62: MPS (als fractional synthesis rate, FSR“) in drei Phasen: frühe („early“, 0-2h), späte („late“, 2-4h) und gesamte Erholungsphase (entire, 0-4). Schwarze Balke: PB, graue Balken: WP. *signifikant unterschiedlich von „Rest“(P < 0.05) (Reidy et al., 2012). .....	94
Abbildung 63: MPS (als myofibrilläre fractional synthesis rate, FSR” dargestellt) in A) 4 Phasen: „rest“, 1-4h, 4-6h, 6-12h und B) gemittelt über ganze Erholungsphase 1-12h. a) signifikant unterschiedlich von „rest“; b) signifikant unterschiedlich von 1-4h; ‡) signifikant unterschiedlich von Bolus; *) signifikant unterschiedlich von Pulse zu gleichem Zeitpunkt (P < 0.05) (Areta et al, 2013). .....	96
Abbildung 64: signifikant unterschiedlich: §-von allen Messzeitpunkten gleicher Supplementierung; a- rest; d- 6h post-Belastung; f- 12h post-Belastung; *- Pulse; †-Int; bei gleichem Zeitpunkt (P < 0.05) (Areta et al., 2013) .....	98
Abbildung 65: Die MPS (als „fractionall synthesis rate“, FSR dargestellt) in drei Phasen: 1-3.5h, 3.5-6h und gemittelt über ganze Erholungsperiode1-6h. *signifikant höher als Kontrollgruppe („control“) (Reitselder et al. 2011). .....	100
Abbildung 66: Phosphorylierung von Akt Thr <sup>308</sup> und an Ser <sup>473</sup> , 4E-BP1 an Thr <sup>37/46</sup> , p70S6k an Thr <sup>389</sup> . (*P =0.058;*P<0,05 signifikant unterschiedlich zwischen Messzeitpunkten und Basalwert (-60 min). # P<0,05 signifikant unterschiedlich zwischen Messzeitpunkten und 60 min (Reitselder et al. 2011). .....	101
Abbildung 67:Phosphorylierung von Akt an Ser <sup>473</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , S6K an Thr <sup>389</sup> sowie rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> und Ser <sup>240/244</sup> . *P < 0.05, **P < 0.01 signifikant unterschiedlich von „rest“, + P < 0.05 signifikant unterschiedlich von „fast“ bei gleicher Aktivitätszustand (Glover et al, 2008).....	103
Abbildung 68: Phosphorylierung von AMPK an Thr <sup>172</sup> , Akt an Ser <sup>473</sup> , mTOR an Ser <sup>2448</sup> , p70S6k an Thr <sup>389</sup> , rpS6 an Ser <sup>235/236</sup> , eEF2 an Thr <sup>56</sup> . *P < 0.05 vs. vor Belastung; #P < 0.05 vs. Placebo ; P < 0.05 vs. unbelastetem Bein (Apró & Blomstrand, 2010). .....	105
Abbildung 69:Phosphorlyierung von p70S6k an Ser <sup>424</sup> und Thr <sup>421</sup> , Thr <sup>389</sup> in „Rest“, unmittelbar nach, 1h und 2h post-Belastung (Karlsson et al. 2004). .....	107
Abbildung 70: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und 4E-BP1. *signifikanter Unterschied zu pre (P<0,05) (Ferreira et al., 2014).....	108
Abbildung 71: A) MPS („fractional synthesis rate”, FSR) zu “Baseline“, Unmittelbar post-Belastung bis 1h post-Belastung (Ex+1h), 1-3h post-Belastung (1-3h) und 3-6h post-Belastung (3-6h). B) Durchschnittliche MPS über 5h nach Supplementierung (Post-	

exercise+EAA). *signifikant unterschiedlich von „Baseline“. #signifikant unterschiedlich von „Old“ zu gleichem Messzeitpunkt (Drummond et al. 2008).....	110
Abbildung 72: Phosphorylierung von AMPK, Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 vor und 1h, 3h und 6h post-Belastung und Supplementierung. *signifikant unterschiedlich von „Baseline“ (P<0,05). #signifikant unterschiedlich von „Old“ zu gleichem Messzeitpunkt (Drummond et al. 2008). .....	111
Abbildung 73: A) MPS (als „fractional synthesis rate“, FSR dargestellt) vor dem Training („Pre-Exercise“), unmittelbar post-Training („Exercise“), 1h post-Training („1hr-Post Ex“), 2h post-Training („2hr-Post Ex). Graue Balken stellen Veränderungen nach der Belastung mit Supplementierung dar und leere Balken stellen Veränderungen nach der Belastung ohne Supplementierung („Fasting“). B) durchschnittliche MPS gemittelt über 2h Erholungsphase. *signifikanter Unterschied zu „Fasting pre-Exercise“. #signifikanter Unterschied zu „Fasting“ zum jeweiligen Zeitpunkt (Fujita et al. 2009).....	113
Abbildung 74: AMPK $\alpha$ 2-Aktivität. Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, eEF2 und 4E-BP1 vor und nach dem Krafttraining und Supplementierung. *signifikanter Unterschied zu „Fasting pre-Exercise“. #signifikanter Unterschied zu „Fasting“ zum jeweiligen Zeitpunkt (Fujita et al. 2009).....	115
Abbildung 75: Der Studienprotokoll. Studienteilnehmer konsumierten MOLKE, EAA-LEU oder LEU unmittelbar nach der Belastung. * stellt die entnommenen Blutproben, ein Pfeil nach oben unilaterale Muskelbiopsie und zwei Pfeilen nach oben bilaterale Muskelbiopsie dar (Churchward-Venne et al., 2012).....	117
Abbildung 76: Die Phosphorylierung von Akt, mTOR, 4E-BP1 und p70S6k nach dem Krafttraining und Supplementierung (EX-FED) und Supplementierung ohne Krafttraining (FED). * signifikant unterschiedlich von EAA-LEU zu zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05). +signifikant unterschiedlich zum LEU zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05). ‡signifikant unterschiedlich zu WHEY zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05) (Churchward-Venne et al., 2012). .....	118
Abbildung 77: Die MPS (als “fractional synthetic rate”, FSR) während FAST (Basalwert), frühe Erholungsphase (1–3 h) und späte Erholungsphase (3–5 h) für Ex-FED und FED Zustand. Unterschiedliche Buchstaben: signifikant unterschiedlich voneinander innerhalb des gleichen Zustands; *signifikant unterschiedlich von EAA-LEU zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05); + signifikant unterschiedlich von LEU zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05); †signifikant unterschiedlich von FED zum gleichen Messzeitpunkt (P < 0.05).(Churchward-Vene et al., 2012).....	119

Abbildung 78: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p80S6k, rpS6, eEF2 und 4E-BP1 nach dem Krafttraining und 21-wöchigem Krafttrainingsprogramm. * (P<0,05) signifikant unterschiedlich vom Basalwert („pre“), # (P<0,05) signifikanter Unterschied zwischen Protein- und Placebogruppe (Hulmi et al., 2009).....	121
Abbildung 79: Phosphorylierung von TOR, 4E-BP1, S6K1 und eEF2 (Dickinson et al., 2011, S. 860).*signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,05). #signifikant unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe (P<0,05). † unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe (P = 0.06) (Dickinson et al., 2011). .....	123
Abbildung 80: MPS als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt.*signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,05). #signifikant unterschiedlich von Rapamycin-Gruppe (P<0,05) (Dickinson et al., 2011). .....	123
Abbildung 81: MPS (als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt) nach Supplementierung.*signifikant unterschiedlich von dem Basalwert (P<0,05) (Glynn et al, 2010).....	125
Abbildung 82: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k und eEF2 „...hyperinsulinemic-hyperaminoacidemic-euglycemic-clamp...“. Schwarze Balken bezeichnen „Supplementierung („clamp““)“ und leere Balken bezeichnen keine Supplementierung (Basal. *signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P<0,05). (Smith et al., 2009). .....	127
Abbildung 83: MPS (als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt). *signifikanter Unterschied zum Basalwert (P<0,05) (Smith et al., 2009).....	128
Abbildung 84: Die MPS als „fractional synthesis rate, FSR“ dargestellt. Leerer Balken stellen MPS ohne Supplementierung dar. Schwarzer Balken stellt die MPS nach Supplementierung mit EAA+KHO dar. *signifikant unterschiedlich im Vergleich zu „Control“ (P<0,05) (Fujita et al., 2007). .....	129
Abbildung 85: Phosphorylierung von AMPK, Akt, TSC2, mTOR, S6K1, eEF2 und 4E-BP1 infolge der Supplementierung von Aminosäuren und Kohlenhydraten. „Control“ bezeichnet die Kontrollgruppe und „Nutrition“ bezeichnet die Nutritionsgruppe. *signifikant unterschiedlich im Vergleich zu pre (P<0,05) (Fujita et al., 2007).....	130
Abbildung 86: MPS (als “fractional synthetic rate”(FSR) dargestellt). *signifikanter Unterschied zum Basalwert (P<0,05). †signifikant unterschiedlich zu entsprechendem Basalwert in gleichem Geschlecht (P<0,05) (Smith et al., 2008). .....	132
Abbildung 87:Phosphorylierung von A) Akt, B) p70S6k, C) 4E-BP1, D) eIF4E und E) eEF2 nach und ohne Supplementierung. *signifikant unterschiedlich von dem	

entsprechenden Wert bei Männern (P<0,05). †signifikant unterschiedlich zu entsprechendem Basalwert in gleichem Geschlecht (P<0,05) (Smith et al., 2008). .....	133
Abbildung 88: Effekte von Inulin oder Aminosäuren auf p70S6k. *signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,002), ** signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,02), ***signifikant unterschiedlich vom Basalwert P(0,003); #signifikant unterschiedlich von AA-Gruppe (P<0,002), ## signifikant unterschiedlich von „Low Insulin“ Gruppe (P<0,02). (Liu et al., 2004). .....	134
Abbildung 89: Phosphorylierung von eIF-4E-BP1 und p70S6k nach Supplementierung. *signifikant unterschiedlich vom Basalwert.(Liu et al., 2001).....	135
Abbildung 90: Phosphorylierung von Akt (PKB) und p70S6k nach Infusion mit Supplementen. *signifikant unterschiedlich vom Basalwert („Baseline“) (P<0,05). τ signifikant unterschiedlich von alle anderen offenen Balken (P<0,05) (Greiwe et al., 2011). .....	136
Abbildung 91: MPS (als „fractional synthesis rate“ dargestellt, FSR) bei jungen und älteren Probanden vor und nach „...euglycemic hyperinsulinemic hyperaminoacidemic clamp...“. *signifikant unterschiedlich zu „Young“ (P<0,05). †signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P<0,05) (Guillet et al., 2004). .....	137
Abbildung 92: Phosphorylierung von Akt, mTOR, 4E-BP1 und S6K1 pre- und post-Supplementierung. †signifikant unterschiedlich zum Basalwert (P<0,05) (Guillet et al., 2004).....	138
Abbildung 93: Myofibrilläre („myofibrillar protein FSR“) und sarkoplasmatische („sarcoplasmic protein FSR“) MPS bei jüngeren und älteren Probanden nach Supplementierung. *signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,05) (Cuthbertson et al., 2005).....	139
Abbildung 94:Phosphorylierung von mTOR und p70S6k vor und nach Supplementierung. *signifikant unterschiedlich vom Basalwert (P<0,05) (Cuthbertson et al., 2005). .....	140

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Belastungsnormative im hypertrophieorientierten Training. EWM: „Einwiederholungsmaximum“ .....	13
Tabelle 2: Aminosäuren und Abkürzungen.*Aspartam ist ein künstliches Süßstoff; **BCAA (verzweigt-kettigen Aminosäure) werden bei niedrigen Speicher von Glykogen zur Energiegewinnung herangezogen.....	17
Tabelle 3: Probanden Charakteristika.....	42
Tabelle 4: Deskriptive Darstellung von ausgewählten Probandenmerkmalen .....	50
Tabelle 5: Eigenschaften von Probanden .....	51
Tabelle 6: Charakteristika der Probanden. ....	54
Tabelle 7: Deskriptive Statistik von Probanden. ....	68
Tabelle 8: Probanden Charakteristka.....	72
Tabelle 9: Eigenschaften von Probanden. ....	76
Tabelle 10: Probandencharakteristika. ....	79
Tabelle 11: Charakteristika der Probanden. ....	86
Tabelle 12: Phosphorylierung von S6 in Muskelfasertyp I und II vor und unmittelbar post-Belastung * $P < 0.05$ unterschiedlich vom Basalwert. # $P < 0.05$ signifikant unterschiedlich von CHO.....	88
Tabelle 13: Phosphorylierung von rpS6 in Muskelfasertyp I und II vor und unmittelbar post-Belastung. ....	88
Tabelle 14: Deskriptive Charakteristika der Probanden.....	93
Tabelle 15: Phosphorylierung von Akt, mTOR, p70S6k, rpS6 und 4E-BP1 während der Erholungspause nach dem Krafttraining und Supplementierung. *signifikant unterschiedlich von den Basalwerten ( $P < 0.05$ ); ** unterschiedlich von den Basalwerten ( $P=0,07$ ) (Reidy et al., 2012). ....	95
Tabelle 16: Probandeneigenschaften. ....	95
Tabelle 17: Deskriptive Statistik von Probanden. ....	99
Tabelle 18: Probandencharakteristka (Apró & Blomstrand, 2010).....	104
Tabelle 19: Deskriptive Eigenschaften der Studienteilnehmer. ....	109
Tabelle 20: Eigenschaften von Probanden. ....	112
Tabelle 21: Charakteristika der Probanden. ....	116
Tabelle 22: Gesamtmenge und Anteil an essenziellen Aminosäuren der einzelnen Supplemente. ....	116

Tabelle 23: Deskriptive Eigenschaften von Probanden.....	124
Tabelle 24: Phosphorylierung von Akt, mTOR, S6K1, 4E-BP1 und eEF2 nach Supplementierung mit essenziellen Aminosäuren.....	125
Tabelle 25: Probanden Charakteristika.....	126
Tabelle 27: Probandeneigenschaften.....	128
Tabelle 28: Charakteristika von Probanden.....	131
Tabelle 29: Probanden Charakteristika.....	135
Tabelle 30: Probandeneigenschaften.....	137
Tabelle 31: Probandencharakteristika in der Studie.....	138

## 11 Abkürzungsverzeichnis

4E-BP1	eukaryotic initiation factor 4E (eIF-4E) binding protein-1
1-WM	Einwiederholungsmaximum
4E-BP1	eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
ADP	Adenosindiphosphat
AKT	Proteinkinase B
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ATP	Adenosintriphosphat
BCAA	Verzweigt-kettigen Aminosäuren
EAA	Essenzielle Aminosäuren
eEF2	eukaryotic elongation factor 2
eEF2-Kinase	eukaryotic elongation factor 2 kinase
eIF4A	eukaryotic translation initiation factor 4A
eIF4E	eukaryotic translation initiation factor 4E
eIF4E	eukaryotic translation initiation factor 4E
eIF4G	eukaryotic translation initiation factor 4G
GAP	GTPase-aktivierendes Protein
GDP	guanosine diphosphate
GTP	Guanosine-5'-triphosphate
GβL	mammalian LST8/G-protein β-subunit like protein
IGF	Insulin-like growth factor
IGFR	Insulin-like growth factor receptor
LKB1	Serin Threonin Kinase 11 (STK11)
LKB1	Serin Threonin Kinase 11 (LKB1)
mLST8/GβL	mammalian LST8/G-protein β-subunit like protein
MPS	Muskelproteinsynthese
mSIN1	mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
p70S6k1	70-kDa ribosomal protein S6 kinase 1
PDCD4	programmed cell death 4
PDK1	Phosphoinositide-dependent kinase 1
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP <sub>3</sub>	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat
PTEN	Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10
Raptor	regulatory associated protein of mTOR
REDD1	Regulated in Development and DNA damage responses
Rheb	Ras-homolog-enriched-in-brain
Rictor	rapamycin-insensitive companion of mTOR
rpS6	ribosomal Protein S6
S6K1	protein S6 kinase 1
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
Vps34	human vacuolar protein sorting 34



**Daten zu meiner Person:**

Name und Nachname: Zvonimir Vucur  
Geburtsdatum: 06.01.1985  
Geburtsort: Zagreb, Kroatien  
Adresse: Währinger Gürtel 8/22  
Wohnort, PLZ: Wien, 1090  
E-Mail: zvucur@yahoo.de



**Abgeschlossene Ausbildung:**

- Allgemeines Gymnasium Velika Gorica, Kroatien (1999 – 2003)
- Universität Wien Bakk. Leistungssport (abgeschlossen 2010)
- Diplom-Schwerpunkte Bewegungsanalyse und Leistungsphysiologie)
- Verkaufsausbildung (Firma UPC)

**Arbeitserfahrung:**

- Raiffeisen Property International GmbH
- RegioData Research GmbH
- Verkauf (Firma UPC)
- Praktikum im Ausmaß von 80 Stunden im orthopädischen Spittal
- Praktikum im Ausmaß von 100 Bständig (Verkauf und Laufanalyse)
- Promotion Jobs (Styria Multimedia)
- Europameisterschaft in Wien: Security, Aufbau, Abbau
- Nachwuchstrainer Fußball
- Handwerkliche Arbeiten an der Messe Wien

**Zusätzliches:**

*Sprachen:*

- Deutsch
- Englisch
- Kroatisch

*Computer:*

- MS Word, Excel, PowerPoint, Access, Outlook
- Grundkenntnisse Vicon Nexus, Polygon und Bodybuilder
- Internet



## 13 Erklärung

### Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von anderen Personen vorgelegt.“

Ort, Datum      Unterschrift

\_\_\_\_\_