

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie (B1501)

Studijní obor: Biologie



Kristýna Jelínková

Úloha rozvětvených aminokyselin ve výživě sportovců se silovou zátěží

The role of branched-chain amino acids in nutrition of strength athletes

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Jan Caha

Praha, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 8. 5. 2018

Podpis

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli Mgr. Janu Cahovi za vedení, ochotu a laskavý přístup. Chtěla bych poděkovat také RNDr. Jitce Žurmanové, PhD. za odborné a cenné rady. Dále děkuji své rodině za podporu, bez které by moje studium nebylo možné.

Abstrakt

Významnou skupinou esenciálních aminokyselin – jsou aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (BCAA), mezi které se řadí leucin, izoleucin a valin. Existují důkazy, které naznačují, že doplňování rozvětvených aminokyselin může být velmi přínosné pro syntézu a snížení degradace svalových bílkovin u silových sportovců. Na druhé straně existují studie zjišťující, že suplementace BCAA není užitečná pro obnovu poškozených svalů a zmírnění bolesti po cvičení, tak jak se předpokládalo. Cílem této práce je shrnout problematiku metabolismu rozvětvených aminokyselin a porovnat jejich účinky při použití v podobě doplňků BCAA u silových sportovců.

Klíčová slova: aminokyseliny, leucin, BCAA, fitness, silový, svaly

Abstract

These are a significant group of essential amino acids – branched chain amino acids, including leucine, isoleucine and valine. There is evidence to suggest that supplementation of branched amino acids can be very beneficial for synthesis and reduction of muscle protein degradation in strength athletes. On the other hand, there are studies to find that BCAA supplementation is not useful for restoring damaged muscles and alleviating pain after exercise as expected. The aim of this work is to summarize the issue of branched amino acid metabolism and to compare their effects when used in the form of BCAA supplements in strength athletes.

Keywords: amino acids, leucin, BCAA, fitness, strength, muscles

Seznam zkratek

BCAA – Branches chain amino acids

CRP – C-reactive protein mTOR – mammalian target of rapamicin

raptor – regulatory associated protein of mTOR

eIF – Eucaryotic initiation factor

4E-BP1 – eIF4E binding protein 1

p70^{S6k} / S6k – ribosomal protein S6 kinase

IGF-1 – insulin-like growth factor 1 PI3K - fosfatidylinositol-3-kináza

Glut4 – Glucose transporter type 4

Glut1 – Glucose transporter type 1

HIF – hypoxia induced factor

VEGF - vascular endothelial growth factor

GH – Growth factor

T3 - Triiodothyronine

mRNA – mediátorská ribonukleonová kyselina

ATP – adenosin tri fosfát

BCAT – branched-chain aminotransferase

BCKA – branched-chain alpha-keto acid

BCKDH komplex – branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase

CoA – coenzym A

Kofaktor FAD – flavin adenine dinucleotide

EAA – essential amino acids

NEAA – non-essential amino acids

GLP-1 – glucagon-like peptide-1

T2DM – type 2 diabetes mellitus

5-HT – 5-hydroxytryptamin

DOMS – delayed onset muscle soreness

EIDM – exercise-induced muscle damage

Obsah

Úvod a cíle	1
Obecná charakteristika aminokyselin	2
2.1. Struktura aminokyselin	2
2.2. Rozdělení aminokyselin	3
Metabolismus aminokyselin	4
3.1. Rozvětvené aminokyseliny v těle.....	4
3.2. Aminokyseliny v gastrointestinálním traktu	4
3.3. Syntéza rozvětvených aminokyselin	5
3.3.1. Leucin a jeho postavení ve svalové syntéze	7
3.4. Degradace aminokyselin	7
3.4.1. Transaminace.....	8
3.4.2. Oxidační dekarboxylace	8
3.4.3. Dehydrogenace	9
Hormonální vliv rozvětvených aminokyselin.....	10
5.2. Rozvětvené aminokyseliny a rezistence na inzulín.....	10
5.3. Vliv BCAA na fyzickou a psychickou únavu	12
Využití BCAA při fyzické aktivitě	12
Suplementace rozvětvených aminokyselin	13
Závěr	17
Použitá literatura	18

Úvod a cíle

Aminokyseliny mají nezastupitelnou roli v lidském organismu. Jsou základním kamenem pro stavbu bílkovin, bílkovinných struktur včetně svalové tkáně, a tím i základem lidského života. Jejich význam je zejména pro syntézu tkáňových a plazmatických bílkovin, jsou důležitými prekurzory mnoha hormonů, neurotransmiterů, dusíkatých sloučenin a dalších specializovaných metabolitů (polyaminy, kreatin, fosfatidylserin,..). Ovlivňují také správnou funkci imunitního systému a reparaci tkání.

Významnou roli mají aminokyseliny esenciální, které se nesyntetizují z metabolických meziproductů v těle, ale člověk je odkázán na jejich příjem ze stravy. Mezi esenciální aminokyseliny patří i tzv. BCAA – rozvětvené aminokyseliny, konkrétně leucin, izoleucin a valin.

Tyto aminokyseliny jsou odlišné díky svému metabolismu, jsou oxidovány extrahepatálně. To znamená, že na rozdíl od ostatních esenciálních aminokyselin procházejí játry v nezměněné podobě a jsou transportovány do příslušných tkání, zejména do mozkové a svalové tkáně. V kosterní svalovině mohou sloužit jako prekurzor pro syntézu jiných aminokyselin a proteinů, nebo jako zdroj energie.

Rozvětvené aminokyseliny jsou často zařazeny do jídelníčku jako doplněk stravy, a to zejména sportovci a lidmi s vyšším fyzickým zatížením. BCAA jsou součástí stravy s účelem podpory anabolických procesů, a to zvýšením míry syntézy bílkovin a zmírnění jejich degradace. Předpokládá se, že podporují ochranu svalů, zlepšují regeneraci, snižují svalovou únavu a bolestivost svalů po fyzickém výkonu a tím zvyšují výkonnost. Mohou podporovat i imunitní funkce sportovce.

Nemálo sportovců je považuje za jeden ze základních suplementů v silovém i vytrvalostním sportu. Mnoho současných studií se zabývá vlivem konzumace rozvětvených aminokyselin na nárůst svalové hmoty a ochranou proti degradaci bílkovin. Je však otázkou, za jakých okolností mají rozvětvené aminokyseliny opravdu výše uvedené účinky.

V této práci se zaměřím na otázku konzumace rozvětvených aminokyselin, na jejich skutečný smysl a přínos pro sportovce. Cílem této práce je shrnout problematiku metabolismu rozvětvených aminokyselin a jejich účinku na výkon u silových sportovců, kteří je využívají jako doplněk stravy.

Obecná charakteristika aminokyselin

2.1. Struktura aminokyselin

Aminokyseliny jsou látky organického původu, které se nejčastěji vyskytují ve formě peptidů nebo proteinu. Z chemického hlediska jsou aminokyseliny substituční deriváty karboxylových kyselin. Každá aminokyselina má nejméně dvě ionizovatelné skupiny, a to karboxylovou skupinu $-\text{COOH}$, která může odštěpovat ionty H^+ , a aminoskupinu $-\text{NH}_2$, která ionty H^+ může přijímat. Právě obsah dusíku dělá z aminokyselin jednu z nejdůležitějších živin potřebnou pro lidský organismus. Aminokyseliny jsou základní stavební jednotkou bílkovin a peptidů, mají také řadu dalších důležitých biologických funkcí. Jsou prekurzory jiných aminokyselin, hormonů, purinů, pyrimidinů, neurotransmiterů, močoviny a dalších látek. Slouží také jako katalyzátory řady biochemických reakcí a mohou být zdrojem energie pro organismus (Harper, et al., 1984).

V přírodě se vyskytuje více jak 300 aminokyselin, avšak jen 20 jich je vázáno v proteinech. Tyto aminokyseliny označujeme jako kódované neboli proteinogenní (glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, serin, threonin, cystein, methionin, asparagová kyselina, glutamová kyselina, asparagin, glutamin, lysin, arginin, histidin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan a prolin) (Voet, 1995).

Všechny kódované aminokyseliny mají chirální uhlík α , díky němuž se mohou aminokyseliny vyskytovat ve dvou formách, a to pravotočivé D- a levotočivé L- formě. Biologicky významné aminokyseliny pro člověka se téměř vždy nachází v L-formě. V D-formě můžeme najít aminokyseliny vyskytující se v bakteriích, rostlinách a také aminokyseliny vznikající při tepelném zpracování potravy. Všechny proteinogenní aminokyseliny mají svou mezinárodní třípísmennou a jednopísmennou zkratku. Těchto dvacet aminokyselin můžeme brát jako základní, mají pro nás největší význam (Holeček, 2006). Úloha α -aminokyselin nespočívá pouze v podílení se na proteinové výstavbě, jsou to také významné metabolity. α -aminokyseliny mají využitelnost v energetice buňky a jsou prekurzory důležitých sloučenin, jako je hem, aminy, glutathion, nukleotidy a nukleotidové koenzymy (Voet, 1995).

Nadbytečné aminokyseliny z potravy nejsou ukládány ani vylučovány, ale většinou bývají přeměněny na běžné metabolické produkty (pyruvát, axalacetát a 2 - oxoglutarát). Proto mohou aminokyseliny sloužit jako prekursory pro výstavbu glukózy, mastných kyselin a ketonových látek a zároveň jsou metabolickým palivem (Voet, 1995).

2.2. Rozdělení aminokyselin

Aminokyseliny můžeme dělit z několika hledisek. Dle polaritě postranního řetězce je dělíme na polární a nepolární. Nepolární aminokyseliny jsou hydrofobní a mají v postranním řetězci pouze uhlík a vodík. Polární aminokyseliny jsou hydrofilní a mají v postranním řetězci atomy dusíku, síry, nebo kyslíku. Podle jejich produkce katabolismu je můžeme rozdělit na ketogenní, glukogenní a smíšené. Dále je můžeme rozdělit díky počtu aminoskupin a karboxylových skupin na neutrální, zásadité a kyselé.

Některé aminokyseliny mohou být v lidském organismu syntetizovány z jiných aminokyselin, z glukózy, případně z jiných mastných kyselin. Určité aminokyseliny není člověk schopen syntetizovat vůbec a je odkázán je přijímat z potravy (Voet, 1995).

Můžeme je tedy rozdělit na:

- Esenciální
- Neesenciální

Neesenciální aminokyseliny může tělo syntetizovat z metabolických prekursorů (Voet, 1995). Vyvážená strava by měla ale v dostatečném množství obsahovat i deset nezbytných čili esenciálních aminokyselin. A to proto, aby byl zabezpečen růst dítěte nebo udržen dobrý zdravotní stav v dospělosti (Harper et al., 1984). Pojem esenciální tedy vyjadřuje závislost člověka na některých přijatých aminokyselinách, které nedokáže sám syntetizovat. Mezi esenciální aminokyseliny řadíme valin, leucin, izoleucin, methionin, fenylalanin, tryptofan, lyzin a threonin. Dodatečně mezi ně byl doplněn arginin a histidin, které jsou esenciální pouze za určitých podmínek, a to ve fetálním období vývoje dítěte a při spermatogenezi (Harper et al., 1984).

Leucin, izoleucin a valin se řadí mezi aminokyseliny s rozvětveným řetězcem neboli BCAA - z anglického překladu branched-chain amino acids (Lynch & Adams, 2014). BCAA jsou tedy řazeny mezi esenciální aminokyseliny a stejně jako ostatní aminokyseliny se nedostávají do těla pouze suplementy, ale i potravou, a to ve formě bílkovin.

Metabolismus aminokyselin

3.1. Rozvětvené aminokyseliny v těle

Přesto, že aminokyseliny nemohou tvořit v organismu energetickou zásobu, tak buňky musí mít malou zásobu volných aminokyselin, které potřebují především pro výstavbu nových proteinů (Fernstrom, 2006). Při fyzické zátěži dochází ke snížení plazmatické koncentrace aminokyselin s rozvětveným řetězcem a musí být tedy doplňovány právě ze svalů (Blomstrand, et al., 2008). Kosterní svalstvo na rozdíl od jater, pankreatu a střevní sliznice, uvolňuje své proteiny pomaleji. Ve svalové tkáni se BCAA vyskytují ve vysokých hladinách (14-18%) a společně tvoří největší zásobu esenciálních aminokyselin v tělním fondu (35-40%). Mají tak nejvyšší podíl na uvolňování aminokyselin v době zvýšené potřeby (Fernstrom, 2006). Hladina aminokyselin v krevní plazmě je poměrně nízká a zůstává stabilní, nicméně po jídle bohatém na bílkoviny se může zvýšit až o 30–100 % (Fernstrom, 2006). Požitím potravního doplňku rozvětvených aminokyselin je způsoben až čtyřnásobný vzestup plazmatických rozvětvených aminokyselin (Louard, Barrett, & Gelfand, 1990). Můžeme tedy říct, že při anabolických procesech jsou hlavním plazmatickým zdrojem aminokyselin právě aminokyseliny přijaté potravou.

3.2. Aminokyseliny v gastrointestinálním traktu

V zažívacím traktu se bílkoviny přijaté z potravy tráví v žaludku a tenkém střevě, za účasti proteolytických enzymů – peptidáz, přičemž vznikají peptidy a aminokyseliny (Voet, 1995). Mezi tyto enzymy patří pepsin uvolňovaný do žaludku, dále chymotripsin, trypsin a elastáza vylučované do dvanáctníku (Ledvina, et al. 2009). Vzniklé aminokyseliny se vstřebávají z lumen střeva do slizničních buněk tenkého střeva především v kotransportu s Na^+ (Delpire & Gagnon, 2018). Většina aminokyselin získaných perorálním příjmem se dostane venou portae do jater, kde se účastní metabolismu. Primární úlohou jater je syntéza neesenciálních aminokyselin, kontrola plazmatických hladin aminokyselin a degradace proteinů krevní plazmy (albumin, prealbumin, CRP). Jsou zde vychytávány glukogenní aminokyseliny (alanin, threonin, serin) a přeměněny na jiné metabolické produkty. Toto však platí v případě neesenciálních aminokyselin (Adams, et al., 2015).

Naproti tomu, aminokyseliny s rozvětveným řetězcem jsou metabolizovány extrahepatálně. To znamená, že jsou beze změny transportovány do příslušných tkání, především do kosterní svaloviny a mozkové tkáně. Do svalových buněk jsou přenášeny transportérem CD98. Glykoprotein CD98 je transmembránový protein (68kDa), který hraje významnou roli při regulaci intracelulárních hladin vápníku a transportuje aminokyseliny typu L (SLC3A2 Gene – GeneCards). Tento glykoprotein se nezávisle na sodíku podílí na transportu nejen rozvětvených aminokyselin, ale také dalších velkých neutrálních aminokyselin, jako je fenylalanin, tyrosin, arginin, tryptofan a tyrosin (Boado, et al., 1999).

3.3. Syntéza rozvětvených aminokyselin

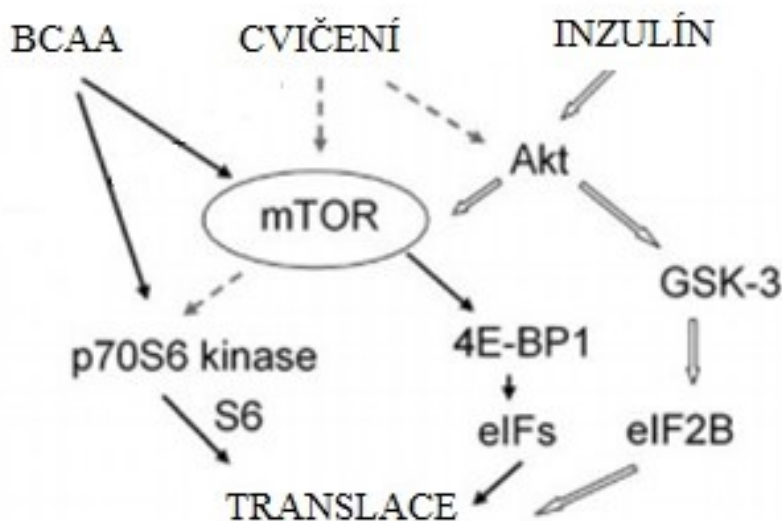
Klíčovým procesem pro život je neustálá degradace a re-syntéza všech buněčných proteinů. Člověk přemění každý den asi 1-2 % svých celkových tělesných proteinů, a to především ze svalu. Z těchto uvolněných aminokyselin je 75-80 % využito pro syntézu jiných proteinů. Dále z dusíku zbylých 25 % aminokyselin je přeměněno na ureu a uhlíkový skelet je následně degradován na amfibolické intermediáty (Harper et al., 1984). Právě BCAA jsou jedinými esenciálními aminokyselinami, které vykazují aktivní metabolismus přímo ve svalů.

Proteinová syntéza je primárně řízena signálními drahami, které aktivují translaci proteinů. Signální dráhy zahrnují fosforylaci mTOR.(mammalian target of rapamicin). Tato signálně závislá kaskáda reaguje na celou řadu podnětů od požití BCAA (především leucinu), hypoxický stres, růstové faktory, mitogeny až po deprivaci aminokyselin (Beg, et al., 2017). Dráha mTOR má klíčovou úlohu při iniciaci translace proteinů, a to prostřednictvím eukaryotických iniciačních faktorů (eIFs) a kináz. Aktivace této dráhy vede k zvýšené aktivitě proteinu, vázající se na eukaryotický iniciační faktor 4E (4E-BP1) a dalších iniciačních faktorů. Dráha mTOR i samotné BCAA zvyšují fosforylaci ribozomální 70-kDa S6 proteinové kinázy (p70^{S6k})(Anthony, et al., 2001). Aktivita mTOR je částečně řízena prostřednictvím interakce s regulačním proteinem známý jako raptor, proteinem beta-podjednotky G proteinu, které jsou součástí mTOR komplexu 1 (mTORC1) (Burgos & Cant, 2010).

Jak je již zmíněno, důležitou roli v proteinové syntéze hrají růstové faktory, a to především inzulínový růstový faktor (IGF-1). Tento růstový faktor reguluje několik buněčných procesů - stimuluje spojení regulátoru p85 s podjednotkou fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) a aktivuje kinázu Akt (Vivanco & Sawyers, 2002). Kináza Akt je hlavním

uzlem v buněčné signalizaci a má významnou roli v buněčném růstu, proliferaci, diferenciaci, metabolismu a migraci buněk (Beg et al., 2017), zároveň aktivuje mTOR komplex 1 (mTORC1) (Long, et al., 2005).

Při fyzické zátěži nebo podání rozvětvených aminokyselin se zvyšuje stimulace receptorů pro IGF-1. Následně se zvýší aktivita PI3 Akt dráhy, která je primárně zodpovědná za zvýšení dostupnosti glukózy do svalu přes transportér Glut4. To vede ke snížení glukózy v krvi, vynuceně se v buňkách změní metabolismus a je udržována glukózová homeostáza. Mezitím se uplatňují i růstové faktory, které také zvyšují příjem glukózy do buněk přes transportéry Glut1. Aktivací Akt je fosforylována GSK-3, čímž se snižuje její aktivita a následně vede s dalšími sekvencemi k translaci a anabolickému metabolismu potřebnému pro růst a opravu tkáně (Beg et al., 2017). Může to znamenat, že při dlouhodobé stimulaci se tyto signální dráhy podílí na svalové hypertrofii.



Obrázek 1: Schématické znázornění hlavních signálních drah a faktorů zapojených v proteinové syntéze ve svaly, po požití BCAA a/ nebo vyvolané cvičením. Z důvodů vysoké komplexity drah a probíhajícímu výzkumu nejsou na schématu znázorněny všechny regulační dráhy. mTOR – savčí cíl rapamicinu, GSK3 – glykogen syntáza kináza 3, eIF2B -iniciační faktor 2B, 4E-BP1 – protein vážící se na iniciační faktor 4E, eIFs- iniciační faktory, p70S6 kináza – S6 kináza (převzato a upraveno podle (Karlsson, et al., 2006))

Schopnost Akt/ mTOR/p70 S6 kinázy aktivovat svalový růst byla poprvé zmíněna Bodinem a spolupracovníky, kteří ukázali, že aktivace těchto drah je důležitá pro hypertrofii a regeneraci svalů u potkanů (Bodine, et al., 2001).

Mimo jiné mezi faktory ovlivňující svalovou hypertrofii patří nejen inzulínu podobný růstový faktor (IGF-1), ale také vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), růstový hormon (GH) a hormony štítné žlázy (T3) (Sernerer, et al., 2001). Fyzická zátěž také zvyšuje požadavek svalů na dodávku kyslíku, která, jestliže není uspokojena, způsobuje, že sval přechází do hypoxického stavu. Hypoxie je přirozeně kompenzována zvýšením aktivity transkripčního faktoru HIF, který přes aktivaci VEGF stimuluje angiogenezi a vyvolává metabolické změny ve svalových vláknech, které posilují převážně glykolýzu (Kelly, et al., 2003).

3.3.1. Leucin a jeho postavení ve svalové syntéze

Nejen, že leucin patří do rozvětvených aminokyselin, ale i samotný hraje klíčovou roli v regulaci proteinové syntézy ve svalů, a to aktivací enzymu zodpovědného za růst buněk (Mero, 1999). Tato významná aminokyselina nepřímo aktivuje fosforylaci p70 S6 kinázy a eIF4E komplexu, a tím zprostředkovává překlad mRNA a zahajuje translaci (Kimball & Jefferson, 2006).

Při podání infuzního leucinu ve studii v roce 1980 bylo dokázáno, že polovina leucinu podaného infúzí do tělního oběhu je extrahována do svalů, čtvrtina extrahována do střev a jater a dalších 10 % je extrahováno mozky. Právě v mozku má leucin přímý vliv na hypothalamus a tím navozuje pocit sytosti (Adams, et al., 2015). Bylo také zjištěno, že zhruba 40 % leucinu, který se dostal do svalů byl nahromaděn v intracelulárním volném poolu, asi 20 % leucinu mohlo být začleněno do proteinu a 40 % pravděpodobně zoxidováno (ALVESTRAND, et al., 1990). Přičemž bylo zaznamenáno, že zvýšením koncentrace leucinu dochází ke snížení koncentrace krevního valinu, izoleucinu, fenylalaninu, tyrosinu methioninu a threoninu (Sherwin, 1978).

3.4. Degradace aminokyselin

Zátěží při cvičení je podpořena oxidace rozvětvených aminokyselin v kosterním svalů, kdy dochází k jejich katabolismu. Všechny kroky katabolismu rozvětvených aminokyselin jsou uskutečněny v mitochondriích.

Produkty degradace aminokyselin jsou z organismu odstraněny ve formě močoviny. Vzniká také oxid uhličitý, voda, energie v podobě ATP a příslušné kofaktory. První kroky metabolismu mají všechny tři rozvětvené aminokyseliny shodné (Voet, 1995).

3.4.1. Transaminace

Prvním krokem metabolismu BCAA v periferních tkáních je **transaminace**, což je deaminace neboli odstranění α -aminoskupiny (Bixel, et al., 1997). Tato α -aminoskupina je odstraňována právě proto, aby mohl být z organismu odstraněn nadbytek dusíku a degradována uhlíkatá kostra (Voet, 1995). Při transaminaci dochází prostřednictvím enzymu aminotransferáza aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAT) ke vzniku keto-kyselin s rozvětveným řetězcem (BCKA) (Bixel et al., 1997). Tyto keto-kyseliny jsou poté začleněny do bílkovin, cirkulují tělem a jsou transportovány do svalů, mozku, ledvin, jater a srdce. V těchto orgánech vstupují keto-kyseliny do další metabolické reakce – oxidační dekarboxylace a postupně vznikají substráty pro cyklus kyseliny citronové (Hargreaves & Spriet, 2017).

3.4.2. Oxidační dekarboxylace

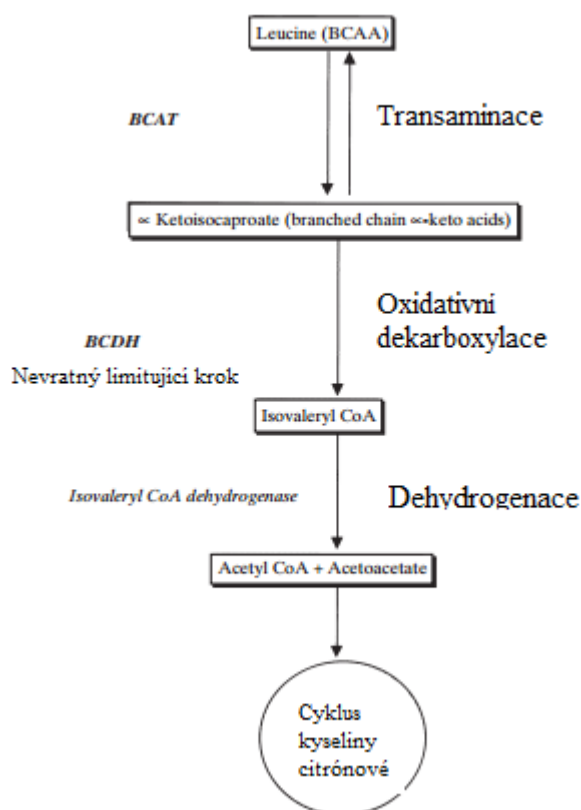
V tomto kroku je za potřebí tzv. BCDH komplexu (branched-chain keto acid dehydrogenase komplex). Komplex je uložen ve svalové buňce, jeho aktivita závisí na buněčné koncentraci BCAA a určuje katabolismus rozvětvených aminokyselin. Může se vyskytovat ve dvou formách, a to v aktivní (defosforylované) a neaktivní (fosforylované). BCDH komplex je regulován kovalentní modifikací – BCDH kinázou a fosfatázou. Kináza je zodpovědná za inaktivaci komplexu fosforylací a fosfatáza je zodpovědná za aktivaci komplexu defosforylací (Harris, et al., 1997).

Tento enzymový komplex hraje tedy důležitou roli i při fyzické aktivitě. V klidových podmínkách, kdy jsme fyzicky neaktivní je komplex BCDH v neaktivním/ fosforylovaném stavu. Při zátěži a požití BCAA je komplex BCDH ve svalech defosforylací aktivován (Suryawan et al., 1998). Ze studie prováděné na potkanech vyplývá, že cvičení, nebo hladovění vede k fosforylaci a tím inaktivaci komplexu BCDH (Shimomura, et al., 2006). V tomto kroku- oxidační dekarboxylaci, se z α -keto-kyseliny tvoří deriváty koenzymu A

(CoA, například acetyl-CoA se tvoří z leucinu) (Platell, et al. 2000). Tyto deriváty jsou dále metabolizovány četnými enzymatickými kroky mitochondriální matrix, což nakonec vede k tvorbě lipogenních, ketogenních nebo glukoneogenních substrátů (v játrech), jako je acetoacetyl-CoA, acetyl-CoA a propionyl-Co (Lynch & Adams, 2014).

3.4.3. Dehydrogenace

Třetí a zároveň poslední společnou reakcí BCAA je **dehydrogenace** kdy v postranním řetězci vznikne dvojná vazba mezi atomy uhlíku za účasti kofaktoru FAD a enzymu acyl-CoA-dehydrogenázy. Vzniklé α,β -nenasycené thioestery acyl-CoA vstupují do specifických metabolických drah, které jsou typické pro jednotlivé rozvětvené aminokyseliny (Voet, 1995). Mohou tedy vstupovat do Krebsova cyklu a tím se stanou substrátem pro tvorbu ATP.



Obrázek 2: Schématické zobrazení degradace BCAA. BCAT – branched-chain amino acid aminotransferase, BCDH – branched-chain keto acid dehydrogenase,

Hormonální vliv rozvětvených aminokyselin

Rozvětvené aminokyseliny mají vliv na produkci hormonů. V gastrointestinálním traktu a tukových depozitech mohou rozvětvené aminokyseliny regulovat uvolňování hormonů, které mohou potenciálně ovlivnit hladiny množství přijaté potravy (Potier, et al., 2009) a glykémie (Adams, et al. 2015). Tyto hormony regulují příjem potravy, energetický výdej a mohou signalizovat množství tuku v organismu (Roh, et al., 2003).

Signály z žaludku a tukových buněk jsou detekovány hypotalamickými neurony, což vede ke změně intracelulárních signalizačních drah, jako je mTOR. Právě touto signalizační dráhou je regulována řada hormonů, jako je leptin (Ropelle, 2008), ghrelin (Xu, et al., 2009) a GLP-1 (Bose, et al., 2005). Podle provedených studií můžeme říci, že požití rozvětvených aminokyselin zvyšuje hladiny leptinu a GLP-1 a snižuje hladiny ghrelu, což vede k utlumení hladu a pocitu sytosti. Je známo, že aminokyseliny stimulují také sekreci inzulínu, glukagonu, růstového hormonu a IGF-1. Účinnost sekrece hormonů se však u jednotlivých aminokyselin liší. Studie naznačují, že leucin a izoleucin nejen že stimulují sekreci inzulínu, ale mohou inhibovat sekreci glukagonu. Naproti tomu glycin, serin, alanin a aspartát stimulují více glukagon a méně inzulín (Nair & Short, 2005).

Velký vliv na sekreci hormonů ve spojení s aminokyselinami může mít stárnutí. Bylo prokázáno, že leucin má větší stimulační účinek u dětí než u dospělých jedinců. Vzhledem k tomu, že cirkulující koncentrace růstového hormonu a jeho hlavního efektoru – IGF1, s věkem klesají, je pravděpodobné, že stimulační účinek aminokyselin je s věkem také snížen (Loridan, et al., 1971).

5.2. Rozvětvené aminokyseliny a rezistence na inzulín

Hormon inzulín je důležitým regulačním hormonem při udržování glukózové homeostázy. Je také zapojen do anabolických procesů včetně růstu a vývoje tkání (Lynch & Adams, 2014), v našem případě tkáně svalové (Roberts, et al., 2013). Suplementace nebo dieta bohatá na BCAA je známá syntézou a ochranou svalových bílkovin, homeostázou glukózy a pozitivními účinky na regulaci tělesné hmotnosti (Lynch & Adams, 2014). Navzdory těmto pozitivním účinkům se ale ukázalo, že spolu s vysokou hladinou cukru v krvi, zvýšenou hladinou inzulínu a zvýšenými pro-zánětlivými markery jsou zvýšené

koncentrace cirkulujících rozvětvených aminokyselin v krvi spojené se zvýšeným rizikem cukrovky 2. typu a rezistencí na inzulín (Adams, et al., 2015).

V určité době může inzulín přijít o schopnost optimálně stimulovat transport glukózy do buněk. To znamená, že buňky se stávají rezistentními na inzulín – inzulínová rezistence. Inzulínová rezistence spolu s dalšími faktory jako je obezita, hypertenze a dyslipidemie tvoří sbírku kardiometabolických rizikových faktorů, které definují tzv. metabolický syndrom (Roberts et al., 2013). Za hlavní příčinu inzulínové rezistence je považována fyzická neaktivita (Laaksonen et al., 2002). Právě silový trénink stimuluje lepší metabolizaci glukózy, a proto mají trénovaní jedinci vyšší toleranci vůči glukóze (Yki-Jarvinen & Koivisto, 1983) a inzulínový účinek je mnohem vyšší (Szczypraczevska, et al., 1989).

Výsledky z mnoha studií naznačují, že zvyšující se hladiny BCAA v potravinách, mohou mít pozitivní vliv na obezitu a T2DM (diabetes mellitus 2. typu) (Qin, et al., 2011). Působí pozitivně na složení těla, hladiny glykémie (Lynch et al., 2006) a pocit sytosti (Cota, et al., 2006). Naopak řada jiných studií naznačuje, že zvýšené cirkulující hladiny BCAA jsou spojeny se špatným metabolickým zdravím. U lidí s obezitou se vyskytují zvýšené hladiny cirkulujících rozvětvených aminokyselin v krvi, což je spojeno s budoucí rezistencí na inzulín (Newgard, et al., 2009), kardiovaskulárním onemocněním (Qin, et al., 2011) a náchylností k T2DM (McCormack, et al., 2013).

Prvním předpokládaným mechanismem spojujícím zvýšenou hladinu BCAA a T2DM je skutečnost, že leucin aktivuje mTOR, což vede k odpojení inzulínové signalizace (Torres-Leal, et al. 2011). Dalším předpokladem může být dys-regulovaná degradace BCAA. Inzulín a IGF-1 obvykle potlačí degradaci bílkovin (Fryburg, et al., 1995), ale v případě inzulínové rezistence může být aminokyselinová aktivita zvýšena, a tím zvýšena i degradace bílkovin. Jelikož právě inzulín a IGF-1, které mohou inhibovat míru degradace bílkovin ve svalech jsou neaktivní, tak je narušena účinnost metabolismu BCAA a rozvětvené aminokyseliny zůstávají v krvi (Welle, et al., 1992). Můžeme spekulovat, zda zvýšená degradace bílkovin může být zmírněna dodatečnými BCAA ve stravě, nebo jejich vyloučením (Lynch & Adams, 2014).

5.3. Vliv BCAA na fyzickou a psychickou únavu

Únava během tréninku může souviset s různými faktory, které jsou ovlivněny intenzitou a délkou tréninku, výživovým postupem a skladbou tréninku. Jeden z faktorů ovlivňující centrální nervový systém a následnou únavu, je snížení hladin glukózy. Během delšího výkonu s mírnou intenzitou se snižují hladiny glukózy v krvi, způsobené vyčerpáním zásob glykogenu v játrech. Při cvičení je ale také faktorem způsobující únavu právě nárůst uvolňování neurotransmiterů v mozku, zejména 5 - hydroxytryptaminu (5-HT). Změny hladin 5-HT v mozku se podílejí na kontrole vzrušení, ospalosti a nálady, a proto mohou hrát roli právě během a po fyzické aktivitě (Blomstrand et al., 2008).

Během fyzické aktivity je snižována koncentrace rozvětvených aminokyselin ve svalu, ale jsou zvýšeny plazmatické hladiny peptidů obsahující aromatické aminokyseliny, zejména serotoninu (z tryptofanu) a katecholaminů (z tyrosinu a fenylalaninu). Tyto neurotransmitery stojí za integritou osobnosti, motivací a energií (Fernstrom, 2005). Zvýšením plazmatického poměru volného tryptofanu vůči BCAA se zvýhodní transport tryptofanu do mozku a tím může být uvolňován 5-HT z některých neuronů, které by mohly být odpovědné za únavu během cvičení (Blomstrand, et al., 2008).

Při požití rozvětvených aminokyselin se zvýší plazmatická koncentrace BCAA a vyváží se poměr koncentrací BCAA a volného tryptofanu. Tím se snižuje transport tryptofanu do mozku, syntéza 5-HT a je tedy zpomalen nástup únavy (Tanaka, et al., 1997).

Využití BCAA při fyzické aktivitě

Rozvětvené aminokyseliny jsou při fyzické aktivitě využívány třemi způsoby. V první řadě jako zdroj energie, kdy se účastní Krebsova cyklu. Také jsou prekurzorem svalových proteinů (Ferrando, et al., 1995) a dále mají anabolický charakter v souvislosti s aktivací signální dráhy mTOR a Akt dráhou.

Při silové zátěži dochází k poškození svalových vláken, degradaci proteinových struktur a snížení koncentrace volných aminokyselin v plazmě. Jedná se především o výrazné snížení plazmatických a sérových hladin leucinu až o 30 %. Tudíž ve svalu dochází k poklesu hladiny BCAA a snížení zásob glykogenu (Mero, 1999). V optimálním tréninkovém a výživovém režimu je svalový protein neustále v konstantním obratu, což znamená, že syntéza

bílkovin probíhá nepřetržitě a nahrazuje právě degradované proteiny. Dochází tedy ke zvýšené syntéze myofibrilárního proteinu, růstu objemu svalů a plochy průřezu svalových vláken, a to přibližně po dvou měsících tréninku. Zvýšení anabolické aktivity svalové tkáně není specificky definováno, ale obecně je známo, že za těchto podmínek rychlost syntézy svalových proteinů přesahuje rychlost jejich degradace (ALVESTRAND et al., 1990).

Při studiu metabolismu bílkovin bylo zjištěno, že syntéza bílkovin je zvýšena po dobu 24 až dokonce 48 hodin po silovém tréninku stejně jako degradace bílkovin (Phillips, et al., 1997). Při vhodném energetickém příjmu, který zahrnuje dostatek bílkovin by mělo být dosaženo přiměřeného nárůstu svalové hmoty (Tipton, et al., 1999). Někteří vědci se domnívají, že pro syntézu nových svalových proteinů musí být dostupné všechny EAA spolu s neesenciálními aminokyselinami (NEAA) ve stravě (Volpi, et al., 2003)

Drummond s Rasmussenem (2008) ukázali, že při požití roztoku obsahujícího esenciální aminokyseliny obohacené o leucin, dochází při silovém výkonu k výrazné aktivaci signální dráhy mTOR, což vede k aktivaci syntézy bílkovin ve svalech. Přidáním leucinu k běžným jídlům během dne může také dojít ke zvýšení syntézy bílkovin ve svalech u starších jedinců, u nichž dochází k přirozené atrofii (Drummond & Rasmussen, 2008). Další studie dokazuje, že leucin zlepšuje rychlost syntézy svalových bílkovin, zmírňuje bolestivost svalů po excentrickém cvičení a potlačuje svalovou proteolýzu (Louard, et al., 1995).

Suplementace rozvětvených aminokyselin

Prodej BCAA jako doplňků výživy se v posledních letech stal úspěšným obchodem, který vydělává několik milionů dolarů ročně. Při prodeji těchto produktů je uváděno tvrzení, že konzumace BCAA vede k anabolismu svalů, ochraně svalové hmoty a dodání energie (Wolfe, 2017). Teorie uvádějící, že BCAA mohou mít jedinečnou schopnost stimulovat syntézu svalových bílkovin byla předložena již více jak před 35 lety. Údaje potvrzující tuto hypotézu byly nejdříve získány ze studií na potkanech. V roce 1981 Buse přišel na to, že u potkanů BCAA mohou urychlovat syntézu svalových bílkovin (Buse, 1981). Právě leucin u potkanů stimuluje procesy zvyšující syntézu bílkovin nejméně dvěma odlišnými způsoby než u člověka. Prvním způsobem je regulace přes jiné signalizační dráhy, než je mTOR. Další možností je, že regulace in vivo je složitější, než je definováno v pokusech in vitro. Tato

studie je analogická s výsledky u studie s inzulínem, který u lidí způsobuje snížení proteolýzy a u zvířat stimuluje syntézu proteinů (Matthews, 2005).

Studie posuzující účinnost suplementace rozvětvených aminokyselin vycházejí především z pozorování bolestivosti svalů se zpožděným nástupem - DOMS (delayed onset muscle soreness) a poškození svalů vyvolaným cvičením – EIDM (exercise-induced muscle damage). To znamená, že jejich posouzení nemůže být relevantní, jelikož nebyly zkoumány přímo buněčné procesy ve svalech. Z výsledků jedné studie vyplývá, že DOMS vykazuje vrchol v druhém a třetím dnu po cvičení, kdy bolestivost u zkoumaných objektů byla nižší při podání BCAA před cvičením než u placebo. Z toho vyplývá, že opakovaná suplementace BCAA před silovým tréninkem má příznivější účinek na zmírnění DOMS a EIMD, než suplementace po tréninku (Ra, et al., 2017).

Řada dalších autorů se také zabývala tím, zda doplnění rozvětvených aminokyselin může mít vliv na zmírnění poškození svalů po cvičení. Jackman a kol. (2010) ve své studii uvádějí, že suplementace BCAA po excentrickém cvičení u netrénovaných jedinců zeslabuje vnímanou bolest, ale nezmění svalovou funkčnost (Jackman, et al., 2010). Howatson a kol. (2012) také uvádějí, že sedmidenní konzumace BCAA u netrénovaných lidí zeslabuje zvýšení svalové kreatin kinázy v séru (marker poškození svalové hmoty) a vnímání bolesti po jednom tréninku (Howatson et al., 2012). Nosaka a kol. (2006) uvádějí, že suplementace BCAA u zdravých lidí snižuje poškození svalů a bolestivost před a během tréninku po dobu 4 dní zotavování (Nosaka, et al., 2006). Účinky samotných rozvětvených aminokyselin byly zaznamenány ve studii od Kobayahi a kol. (2006). Požitím samotných BCAA byla zvýšena proteinová syntéza, ale bohužel pouze přechodně (Kobayashi, et al., 2006). V jedné studii byl prokázán funkční účinek leucinu, kdy jeho podávání vyvolává anabolický účinek tím, že snižuje rozpad svalových bílkovin, aniž by způsobil zvýšení jejich syntézy (Nair, et al., 1992).

Existují i další studie, které účinnost suplementace rozvětvených aminokyselin vylučují. Například White a kol. (2008) uvádějí, že suplementace rozvětvených aminokyselin neměla vliv na svalovou bolestivost, výkonnost, nebo hladinu kreatin kinázy v séru po excentrickém cvičení (White et al., 2008). Podobně uvádějí ve své studii i Stock a kol. (2010), že leucin poskytnutý subjektům před a po cvičení neovlivňuje kreatin kinázu, sérovou laktát dehydrogenázu a ani svalovou bolestivost, a to až do 72 hodin po cvičení. Je také uvedeno, že při požití BCAA nebyla zlepšena ani předpokládaná výkonnost (Stock, et al., 2010).

Ve většině citovaných studií s pozitivními výsledky byly rozvětvené aminokyseliny nebo samotný leucin podávány spíše intravenózně než enterálně. Svalové poškození bylo malé až středně velké, u větších svalových poškozeních již nebyl popsán žádný významný vliv (Fouré & Bendahan, 2017). Doba podávání se pohybovala v rozmezí od jedné hodiny, dvou hodin až po téměř celý den. Množství BCAA bylo obvykle několikanásobně vyšší, než je normální denní příjem. Bylo konzumováno více jak >200mg/kg/den po delší dobu (Coombes & McNaughton, 2000). Další věcí, na kterou se vyplatí poukázat je, že studie mohou být subjektivní, a to zejména při měření bolestivosti svalů.

Pokud se pozastavíme přímo u syntézy rozvětvených aminokyselin, můžeme zmínit následující studie. Je třeba poznamenat, že hlavním cílem konzumace doplňků rozvětvených aminokyselin je maximalizace anabolického stavu. Anabolické účinky jsou pravděpodobně zprostředkovány změnami signalizačních drah, které kontrolují syntézu proteinů. Tyto dráhy zahrnují již zmíněnou fosforylaci mTOR, sekvenční aktivaci 70-kDa S6 proteinové kinázy (p70S6 kináza) a zvýšenou aktivitu proteinu, vázající se na eukaryotický iniciační faktor 4E (4E-BP). Aktivace kinázy p70S6 a následná fosforylace ribozomálního proteinu S6 je spojena se zvýšením translace mRNA (Blomstrand, Eliasson, et al., 2006) a tím pádem se syntézou svalových bílkovin. Samotné rezistentní cvičení neovlivňuje fosforylaci p70 (S6k), avšak s příjmem BCAA se zvýší jak plazmatické koncentrace leucinu, izoleucinu a valinu až na dvě hodiny po aktivitě (Karlsson et al., 2004), tak i fosforylace p70 (S6k) (Apro & Blomstrand, 2010). To znamená, že požitím BCAA během a po cvičení je zvýšena i aktivita mTOR v období regenerace, ale bez účinku na Akt nebo GSK-3. Cvičení bez příjmu BCAA vede pouze k částečné fosforylaci kinázy p70S6 a snížení Akt. Výsledky naznačují, že GSK-3 není zapojen do anabolického účinku BCAA v lidských svalech (Blomstrand et al., 2006).

Předpokladem současných studií je teorie, která tvrdí, že aby byla nastartována syntéza svalových proteinů je nezbytná dostupnost všech aminokyselin (Wolfe, 2017). Přesto některé studie spekulují, zda může mít jedna nebo více rozvětvených aminokyselin schopnost signalizace buněk a následně vyvolat zvýšenou syntézu, nebo alespoň snížit degradaci svalových proteinů.

Jackman a kol. (2017) prokázali měřením fosforylačních stavů signalizačních proteinů mTORC1, že požitím všech tří rozvětvených aminokyselin po cvičení je stimulována odezva myofibrilární svalové proteinové syntézy. Tato myofibrilární odezva je vyšší až o 22 % než u placebo. V této studii byli konzumovány samotné BCAA bez souběžného požití jiných

esenciálních aminokyselin, bílkovin, nebo jiných makronutrientů. Nicméně s porovnáním se studii, kde byla konzumována jedna dávka syrovátkového proteinu po tréninku, obsahující stejné množství BCAA byla odezva syntézy bílkovin o 50 % vyšší (Jackman et al., 2017).

Moberg a kol. (2016) studovali proteosyntézu při podání samotného leucinu, samotných BCAA nebo samotných EAA. Po 90 minutách tréninku byla aktivita S6 kinázy-1 ve všech sledovaných skupinách zvýšena (placebo<Leucin<BCAA<EAA). To ukazuje, že přítomnost valin a izoleucinu zvyšuje odezvu mTORC1 na leucin. U doplňku s EAA bylo prokázáno dokonce až devítinásobné zvýšení aktivity S6 kinázy (Moberg et al., 2016).

Churchward-Vene a kol. (2014) dále ukázali, že požitím doplňku s nízkým obsahem bílkovin může být stejně účinné na stimulaci syntézy svalových bílkovin jako je doplněk s vysokým obsahem bílkovin, a to právě tehdy když obsahuje stejné množství rozvětvených aminokyselin. Závisí tedy na celkovém množství leucinu v přípravku, nikoli na výši obsahu bílkovin (Churchward et al., 2014).

Tyto studie společně podporují představu, že dostupnost EAA je faktor, který omezuje rychlost pro stimulaci maximální odpovědi syntézy svalových bílkovin. To znamená, že požití všech EAA může účinněji stimulovat iniciaci translace než samotné rozvětvené aminokyseliny. Předpokládá se však, že tento účinek je primárně způsoben BCAA a jsou tedy nezbytné pro stimulaci syntézy bílkovin. Můžeme tedy říci, že efekt doplňků rozvětvených aminokyselin má svůj význam. Přes uvedená negativa, můžeme suplementaci doplňky se zvýšeným obsahem aminokyselin s rozvětveným řetězcem považovat za přínosnou.

Závěr

Ze zmíněných studií můžeme posoudit, zda má konzumace doplňků rozvětvených aminokyselin význam pro silový výkon. Suplementy rozvětvených aminokyselin byly vždy ve světě „fitness“ vyzdvihovány na přední příčky doplňků pro svalový růst. V posledních letech se však diskutuje, zda tento doplněk opravdu funguje. Na základě publikovaných studií můžeme tento vliv považovat za sporný. V drtivé většině studií, které prokazují neúčinnost rozvětvených aminokyselin jako suplementu, poukazují ve svůj prospěch na starší studie. Tyto starší studie jsou většinou zkoumány na potkanech a krysách, nebo jsou rozvětvené aminokyseliny podávány v nezvykle velkých dávkách. Některé studie dokonce posuzují účinnost BCAA na základě bolestivosti svalů, což je velmi subjektivní, jelikož každý člověk má práh bolesti na jiné úrovni. Na druhé straně můžeme najít studie, které podrobně vysvětlují mechanismy syntézy bílkovin, zkoumají jednotlivé signalizační dráhy, a proto jsou důležité pro pochopení účinku rozvětvených aminokyselin. Převážná většina těchto studií poukazuje na dostupnost všech EAA pro to, aby byla stimulována syntéza bílkovin. Efektivita samotných rozvětvených aminokyselin zde však není vyloučena, jelikož právě BCAA jsou limitujícím substrátem pro nastartování proteinové syntézy. Rozvětvené aminokyseliny tedy potlačují degradaci svalových bílkovin a napomáhají jejich syntéze. Podle některých provedených studií mohou dokonce oddalovat nástup únavy, a to díky jejich hormonálním vlivům.

Citované studie poukazují na skutečnost, že rozvětvené aminokyseliny mohou být přínosným suplementem pro stimulaci syntézy bílkovin a oddálení únavy. Pro větší účinek tohoto doplňku může být žádoucí suplementace v kombinaci se všemi esenciálními aminokyselinami. Velkým přínosem pro sportovce by mohli být studie, zabývající se načasování konzumace suplementu BCAA kolem tréninkové jednotky.

Použitá literatura

Adams, Sean H, Lynch, J. C. (2015). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance, *10*(12), 723–736.

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171.Branched-chain>

ALVESTRAND, A., HAGENFELDT, L., MERLI, M., OURESHI, A., & ERIKSSON, L. S. (1990). Influence of leucine infusion on intracellular amino acids in humans. *European Journal of Clinical Investigation*, *20*(3), 293–298.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01858.x>

Anthony, J. C., Anthony, T. G., Kimball, S. R., & Jefferson, L. S. (2001). Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *The Journal of Nutrition*, *131*(3), 856S–860S.

<https://doi.org/10.1093/jn/131.3.856S>

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 (Oxford, England)*, *200*(3), 237–248. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1708.2010.02151.x>

Beg, M., Abdullah, N., Thowfeik, F. S., Altorki, N. K., & McGraw, T. E. (2017). Distinct Akt phosphorylation states are required for insulin regulated Glut4 and Glut1-mediated glucose uptake. *eLife*, *6*. <https://doi.org/10.7554/eLife.26896>

Bixel, M. G., Hutson, S. M., & Hamprecht, B. (1997). Cellular distribution of branched-chain amino acid aminotransferase isoenzymes among rat brain glial cells in culture. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society*, *45*(5), 685–694. <https://doi.org/10.1177/002215549704500506>

Blomstrand, E., Eliasson, J., Karlsson, H. K. R., & Kohnke, R. (2006). Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *The Journal of Nutrition*, *136*(1 Suppl), 269S–73S.

Boado, R. J., Li, J. Y., Nagaya, M., Zhang, C., & Pardridge, W. M. (1999). Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96(21), 12079–12084. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12079>

Bodine, S C, Stitt, T N, Gonzalez, M, Kline, W O, Stover, G L, Bauerlein, R, Zlotchenko, E, Scrimgeour, A, Lawrence, J C, Glass, D J, Yancopoulos, G. D. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*, 3(11), 1014–1019. <https://doi.org/10.1038/ncb1101-1014>

Bose, A. K., Mocanu, M. M., Carr, R. D., & Yellon, D. M. (2005). Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 19(1), 9–11. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-6892-4>

Burgos, S. A., & Cant, J. P. (2010). IGF-1 stimulates protein synthesis by enhanced signaling through mTORC1 in bovine mammary epithelial cells. *Domestic Animal Endocrinology*, 38(4), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2009.10.005>

Buse, M. G. (1981). In vivo effects of branched chain amino acids on muscle protein synthesis in fasted rats. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 13(9), 502–505. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1019316>

Coombes, J. S., & McNaughton, L. R. (2000). Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 40(3), 240–246.

Cota, Daniela, Proulx, Karine, Smith, Kathi A Blake, Kozma, Sara C, Thomas,, George, Woods, Stephen C, Seeley, R. J. (2006). Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5775), 927–930. <https://doi.org/10.1126/science.1124147>

Delpire, E., & Gagnon, K. B. (2018). Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-2Cl⁽⁻⁾ Cotransporter (NKCC) Physiological Function in Nonpolarized Cells and Transporting Epithelia. *Comprehensive Physiology*, 8(2), 871–901. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170018>

Drummond, M. J., & Rasmussen, B. B. (2008, May). Leucine-Enriched Nutrients and the Regulation of mTOR Signalling and Human Skeletal Muscle Protein Synthesis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282fa17fb>

Blomstrand F., CELSING, A., NEWSHOLME (2008). Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiologica Scandinavica*, 133(1), 115–121.
<https://doi.org/doi:10.1111/j.1748-1716.1988.tb08388.x>

Fernstrom, J. D. (2005). Branched-chain amino acids and brain function. *The Journal of Nutrition*, 135(6 Suppl), 1539S–46S.

Fernstrom, J., & Fernstrom, M. (2006). Branched-Chain Amino Acids in Exercise. *Journal of Nutrition*, (553S), 544–547.

Ferrando, A. A., Williams, B. D., Stuart, C. A., Lane, H. W., & Wolfe, R. R. (1995). Oral branched-chain amino acids decrease whole-body proteolysis. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 19(1), 47–54.
<https://doi.org/10.1177/014860719501900147>

Fouré, A., & Bendahan, D. (2017, October). Is Branched-Chain Amino Acids Supplementation an Efficient Nutritional Strategy to Alleviate Skeletal Muscle Damage? A Systematic Review. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9101047>

Fryburg, D. A., Jahn, L. A., Hill, S. A., Oliveras, D. M., & Barrett, E. J. (1995). Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(4), 1722–1729. <https://doi.org/10.1172/JCI118217>

Garlick, P. J., & Grant, I. (1988). Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *The Biochemical Journal*, 254(2), 579–584.

Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2017). Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029744>

Harper, A. E., Miller, R. H., & Block, K. P. (1984). Branched-chain amino acid

metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 4, 409–454, 23–24.

<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.002205>

Harris, R A, Hawes, J W, Popov, K M, Zhao, Y, Shimomura, Y, Sato, J, Jaskiewicz, J, Hurley, T. D. (1997). Studies on the regulation of the mitochondrial alpha-ketoacid dehydrogenase complexes and their kinases. *Advances in Enzyme Regulation*, 37, 271–293.

Holeček, M. (2006). *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin* (1. vydání). Praha: Grada., 147,148.

Howatson, G., Hoad, M., Goodall, S., Tallent, J., Bell, P. G., & French, D. N. (2012). Exercise-induced muscle damage is reduced in resistance-trained males by branched chain amino acids: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9, 20.
<https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-20>

Churchward-Venne, Tyler A, Breen, Leigh, Di Donato, D. M., Hector, Amy J, Mitchell, C. J., Moore, Daniel R, Stellingwerff, T., Breuille, Denis, Offord, E. A., & Baker, Steven K, Phillips, S. M. (2014). Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: a double-blind, randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(2), 276–286.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068775>

Jackman, S. R., Witard, O. C., Jeukendrup, A. E., & Tipton, K. D. (2010). Branched-chain amino acid ingestion can ameliorate soreness from eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(5), 962–970.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181c1b798>

Jackman, S. R., Witard, O. C., Philp, A., Wallis, G. A., Baar, K., & Tipton, K. D. (2017). Branched-Chain Amino Acid Ingestion Stimulates Muscle Myofibrillar Protein Synthesis following Resistance Exercise in Humans. *Frontiers in Physiology*.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00390>

Karlsson, H. K. R., 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), E1-7.

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00430.2003>

Karlsson, K. R., Ko, R., & Blomstrand, E. (2006). Branched-Chain Amino Acids : Metabolism , Physiological Function , and Application Branched-Chain Amino Acids Activate Key Enzymes in Protein Synthesis. *The Journal of Nutrition*, *136*(15), 269–273.

Kelly, Brian D, Hackett, Sean F, Hirota, Kiichi, Oshima, Yuji, Cai, Zheqing, Berg-Dixon, Shannon, Rowan, Ashley, Yan, Zhijiang, Campochiaro, P. A., & Semenza, G. L. (2003). Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circulation Research*, *93*(11), 1074–1081.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102937.50486.1B>

Kimball, S. R., & Jefferson, L. S. (2006). Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *The Journal of Nutrition*, *136*(1 Suppl), 227S–31S.

Kobayashi, H., Kato, H., Hirabayashi, Y., Murakami, H., & Suzuki, H. (2006). Modulations of muscle protein metabolism by branched-chain amino acids in normal and muscle-atrophying rats. *The Journal of Nutrition*, *136*(1 Suppl), 234S–6S.

L., Areta José, M., Burke Louise, L., Ross Megan, M., Camera Donny, D., West Daniel W, M., Broad Elizabeth, A., Jeacocke Nikki, R., M. D., Trent, Stellingwerff, M., P. S., & A., Hawley John, G., C. V. (2013). Timing and distribution of protein ingestion during prolonged recovery from resistance exercise alters myofibrillar protein synthesis. *The Journal of Physiology*, *591*(9), 2319–2331.
<https://doi.org/doi:10.1113/jphysiol.2012.244897>

Laaksonen, D. E., Lakka, H.-M., Salonen, J. T., Niskanen, L. K., Rauramaa, R., & Lakka, T. A. (2002). Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, *25*(9), 1612–1618.

LEDVINA, Miroslav, STOKLASOVÁ Alena, C. J. (2009). *Biochemie pro studující medicíny*. Karolinum, 410-423.

Long, X., Lin, Y., Ortiz-Vega, S., Yonezawa, K., & Avruch, J. (2005). Rheb

binds and regulates the mTOR kinase. *Current Biology : CB*, 15(8), 702–713.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.053>

Loridan, L., Sadeghi-Nejad, A., & Senior, B. (1971). Hypersecretion of insulin after the administration of l-leucine to obese children. *The Journal of Pediatrics*, 78(1), 53–58. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(71\)80263-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(71)80263-9)

Louard, R. J., Barrett, E. J., & Gelfand, R. A. (1990). Effect of infused branched-chain amino acids on muscle and whole-body amino acid metabolism in man. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 79(5), 457–466.

Louard, R. J., Barrett, E. J., & Gelfand, R. A. (1995). Overnight branched-chain amino acid infusion causes sustained suppression of muscle proteolysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 44(4), 424–429.

Lynch, C. J., & Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews. Endocrinology*, 10(12), 723–736.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171>

Lynch, C. J., Gern, B., Lloyd, C., Hutson, S. M., Eicher, R., & Vary, T. C. (2006). Leucine in food mediates some of the postprandial rise in plasma leptin concentrations. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 291(3), E621-30. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00462.2005>

Matthews, D. E. (2005, June). Observations of Branched-Chain Amino Acid Administration in Humans. *The Journal of Nutrition*.

McCormack, S E, Shaham, O, McCarthy, M A, Deik, A A, Wang, T J, Gerszten, R E, Clish, C B, Mootha, V K, Grinspoon, S, K Fleischman, A. (2013). Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatric Obesity*, 8(1), 52–61.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00087.x>

Mero, A. (1999). Leucine supplementation and intensive training. *Sports Medicine*, 27(6), 347–358. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927060-00001>

Moberg, M., Apro, W., Ekblom, B., van Hall, G., Holmberg, H.-C., & Blomstrand, E. (2016). Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance

exercise. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 310(11), C874-84.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00374.2015>

Nair, K. S., & Short, K. R. (2005). Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. *The Journal of Nutrition*, 135(6 Suppl), 1547S–52S.

Nair, K. S., Schwartz, R. G., & Welle, S. (1992). Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. *The American Journal of Physiology*, 263(5 Pt 1), E928-34. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.5.E928>

Newgard, Christopher B, An, Jie, Bain, James R, Muehlbauer, Michael J, Stevens, Robert D, Lien, Lillian F, Haqq, Andrea M, Shah, Svati H, Arlotto, Michelle, Slentz, Cris A, Rochon, James, Gallup, Dianne, Ilkayeva, Olga, Wenner, B. R., Yancy, W. S. J., Eisenson, H., Musante, G., Surwit, R. S., Millington, D. S., ... Svetkey, L. P. (2009). A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metabolism*, 9(4), 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>

Nosaka, K., Sacco, P., & Mawatari, K. (2006). Effects of amino acid supplementation on muscle soreness and damage. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 16(6), 620–635.

Phillips, S. M., Tipton, K. D., Aarsland, A., Wolf, S. E., & Wolfe, R. R. (1997). Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *The American Journal of Physiology*, 273(1 Pt 1), E99-107.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.1.E99>

Platell, C., Kong, S., Cauley, R. M., & Hall, J. C. (2000). Branched-chain amino acids, (November 1999), 706–717.

Potier, M., Darcel, N., & Tome, D. (2009). Protein, amino acids and the control of food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(1), 54–58.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831b9e01>

Qin, Li-Qiang, Xun, Pengcheng, Bujnowski, Deborah, Daviglius, Martha L, Van Horn, Linda, Stamler, Jeremiah, He, K. (2011). Higher branched-chain amino acid intake is associated with a lower prevalence of being overweight or obese in middle-aged East Asian and Western adults. *The Journal of Nutrition*, 141(2), 249–254.

<https://doi.org/10.3945/jn.110.128520>

Ra, Song-Gyu, Miyazaki, T., Kojima, Ryo, Komine, S., Ishikura, Keisuke, Kawanaka, K., Honda, Akira, Matsuzaki, Y., & Ohmori, H. (2017). Effect of BCAA supplement timing on exercise-induced muscle soreness and damage: a pilot placebo-controlled double-blind study. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07638-1>

Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013, January). Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology*. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>

Roh, C., Han, J., Tzatsos, A., & Kandror, K. V. (2003). Nutrient-sensing mTOR-mediated pathway regulates leptin production in isolated rat adipocytes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 284(2), E322-30. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00230.2002>

Ropelle, E. R. (2008). Central Exercise Action Increases the AMPK and mTOR Response to Leptin. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003856>

Serneri, G G, Boddi, M, Cecioni, I, Vanni, S, Coppo, M, Papa, M L, Bandinelli, B, Bertolozzi, I, Polidori, G, Toscano, T, Maccherini, M, Modesti, P. A. (2001). Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circulation Research*, 88(9), 961–968.

Sherwin, R. S. (1978). Effect of starvation on the turnover and metabolic response to leucine. *The Journal of Clinical Investigation*, 61(6), 1471–1481. <https://doi.org/10.1172/JCI109067>

Shimomura, Yoshiharu, Inaguma, Asami, Watanabe, Satoko, Yamamoto, Yuko, Muramatsu, Yuji, Bajotto, Gustavo, Sato, Juichi, Shimomura, Noriko, Kobayashi, Hisamine, Mawatari, K. (2010). Branched-chain amino acid supplementation before squat exercise and delayed-onset muscle soreness. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20(3), 236–244.

Shimomura, Yoshiharu, Yamamoto, Yuko, Bajotto, Gustavo, Sato, Juichi, Murakami, Taro, Shimomura, Noriko, Kobayashi, Hisamine, Mawatari, K. (2006). Nutraceutical effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle. *The Journal of*

Nutrition, 136(2), 529S–532S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.2.529S>

Stock, Matt S, Young, John C, Golding, Lawrence A, Kruskall, Laura J, Tandy, Richard D, Conway-Klaassen, Janice M, Beck, T. W. (2010). The effects of adding leucine to pre and postexercise carbohydrate beverages on acute muscle recovery from resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24(8), 2211–2219. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181dc3a10>

Suryawan, A., Hawes, J. W., Harris, R. A., Shimomura, Y., Jenkins, A. E., & Hutson, S. M. (1998). A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(1), 72–81.

Szczypaczewska, M., Nazar, K., & Kaciuba-Uscilko, H. (1989). Glucose tolerance and insulin response to glucose load in body builders. *International Journal of Sports Medicine*, 10(1), 34–37. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024870>

Tanaka, H., West, K. A., Duncan, G. E., & Bassett, D. R. J. (1997). Changes in plasma tryptophan/branched chain amino acid ratio in responses to training volume variation. *International Journal of Sports Medicine*, 18(4), 270–275. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972632>

Tipton, K. D., Ferrando, A. A., Phillips, S. M., Doyle, D. J., & Wolfe, R. R. (1999). Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. *The American Journal of Physiology*, 276(4 Pt 1), E628-34.

Torres-Leal, Francisco L, Fonseca-Alaniz, Miriam H, Teodoro, G. F., & de Capitani, Mariana D, Vianna, Daiana, Pantaleao, Lucas C, Matos-Neto, Emidio M, Rogero, Marcelo M, Donato, Jose Jr, Tirapegui, J. (2011). Leucine supplementation improves adiponectin and total cholesterol concentrations despite the lack of changes in adiposity or glucose homeostasis in rats previously exposed to a high-fat diet. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 62. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-62>

Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 2(7), 489–501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>

Voet, D. a J. G. V. (1995). *Biochemie*. Praha: Victoria.

Volpi, E., Kobayashi, H., Sheffield-Moore, M., Mittendorfer, B., & Wolfe, R. R.

(2003, August). Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*.

Welle, S., Barnard, R. R., Statt, M., & Amatruda, J. M. (1992). Increased protein turnover in obese women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 41(9), 1028–1034. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90133-U](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90133-U)

White, J. P., Wilson, J. M., Austin, K. G., Greer, B. K., St John, N., & Panton, L. B. (2008). Effect of carbohydrate-protein supplement timing on acute exercise-induced muscle damage. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-5-5>

Wolfe, R. R. (2017). Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. London. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0184-9>

Xu, Geyang, Li, Yin, An, Wenjiao, Li, Shenduo, Guan, Youfei, Wang, Nanping, Tang, Chaoshu, Wang, Xian, Zhu, Yi, Li, Xiaoying, Mulholland, Michael W, Zhang, W. (2009, August). Gastric Mammalian Target of Rapamycin Signaling Regulates Ghrelin Production and Food Intake. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0372>

Yki-Jarvinen, H., & Koivisto, V. A. (1983). Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes*, 32(10), 965–969.

SLC3A2 Gene - GeneCards | 4F2 Protein | 4F2 Antibody. *GeneCards - Human Genes* | *Gene Database* | *Gene Search* [online]. Copyright © 1996 [cit. 09.05.2018].
Dostupné z: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC3A2&keywords=CD98>