

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANTHONY WILLIAN BRASIL DOS SANTOS



A ativação da mTOR e sua importância no processo de Hipertrofia Muscular

CURITIBA

2019

ANTHONNY WILLIAN BRASIL DOS SANTOS

A ativação da mTOR e sua importância no processo de Hipertrofia Muscular

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Treinamento de Força e Hipertrofia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná. Orientador Prof. Dr. Wagner de Campos.

CURITIBA

2019

Dedico este trabalho aos meus maiores
incentivadores “Meus Pais e Monica Paz”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais, Antonio Brasil e Neli Brasil, que sempre confiaram em mim, apoiaram minhas decisões e entenderam minha ausência.

Agradeço a meu Amigo, Rhuan Rodrigues que sempre esteve presente nesta jornada, sua disciplina invejável e sua amizade contribuíram muito para este sucesso.

Ao professor e Amigo Bruno Tucunduva a minha inspiração e admiração, lhe agradeço pelas eternas contribuições na minha formação profissional.

Agradeço a Monica Paz, pelo incentivo, conselhos e apoio nessa jornada acadêmica.

RESUMO

O exercício resistido gera muitos benefícios para a saúde e para uma melhor autoestima. Uma única sessão de exercício resistido pode ativar mammalian-target of rapamycin signaling pathway mTOR e seus alvos em cascata como a phosphorylated 70S6 kinase p70S6K e eukaryotic initiation fator 4E-binding protein 4E-BP1 que modulam a síntese proteica, crescimento muscular e ao longo do tempo podem resultar em hipertrofia. Entender os mecanismos fisiológicos é muito importante para gerar mais pesquisas sobre a mTOR e outras vias de sinalização, usando a ciência para melhorar os resultados do treinamento.

Palavras-chave: Exercício resistido, Mtor, hipertrofia muscular.

ABSTRACT

Resistance exercise generates a lot of benefits for the purpose of improving health and self esteem. A single bout of resistance exercise might be active the mammalian-target of rapamycin signaling pathway and their downstream targets, phosphorylated 70S6 kinase and eukaryotic initiation factor 4E-binding protein which modulates protein synthesis, muscle growth and over time can result in hypertrophy. Understand the physiology mechanisms is very important to generate more researchs about mTOR and others signaling pathways and to use the science for enhance the results of training.

Keywords: Resistance exercise; Mtor; Muscular Hipertrophy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Objetivos	8
2. METODOLOGIA.....	9
3. DESENVOLVIMENTO.....	10
4. CONCLUSÕES.....	16
REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

O treinamento de força (TF) visa a remodelação dos músculos por meio de uma resposta anabólica as micro lesões causadas nas fibras musculares após um exercício, (ADAM M. GONZALEZ et al., 2015). Uma única sessão de treinamentos desencadeia uma série de eventos fisiológicos que dão início a regeneração muscular ativando diversas vias de sinalização bioquímicas, algumas delas específicas para o reparo das células, (DONNY M. CAMERA et al. 2016) neste artigo será abordado especificamente da ativação da proteína quinase e ou via de sinalização *mammalian-target of rapamycin* conhecida por mTOR.

1.1 OBJETIVOS

Geral:

Pesquisar na literatura os mecanismos de ativação da mTOR e sua importância para a hipertrofia e para o treinamento de força.

Específicos:

Descrever os mecanismos de ativação da mTOR.

Sintetizar as funções fisiológicas da ativação da mTOR

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão crítica da literatura. Através de pesquisa as bases de dados da Pubmed, Cochrane e Science Direct, foram identificados os artigos científicos que continham as palavras chaves *resistance exercise*, *mtor* e *akt* nos últimos 5 anos, destes, foram excluídos os artigos com pesquisas específicas em animais, doenças e sarcopenia.

Outras pesquisas foram excluídas por focar na ativação da via de sinalização bioquímica mTor através de ingestão de suplementos, anabolizantes ou por meios nutricionais.

A pesquisa encontrou 123 artigos entre revisão e pesquisas originais sendo que após aplicados os critérios de exclusão restaram 18 artigos que embasaram o desenvolvimento deste trabalho.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1. TREINAMENTO DE FORÇA

A via de sinalização mTOR é considerada a reguladora primária da síntese proteica. Sua ativação pode acontecer por meio de uma variedade de estímulos, como ingestão de aminoácidos, sinais hormonais e também podem ser regidos pela predisposição genética, mas sua ativação principal acontece pela prática do TF (ADAM M. GONZALEZ et al., 2015).

O TF além de ser o principal fator na ativação da mTOR também é antagônica e inibe as atividades da *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) via de sinalização que tenta manter a homeostase celular e o balanço energético, bloqueando os sinais hormonais anabólicos, pela ativação da degradação proteica muscular (JACKSON J. FYFE et al., 2016) e da biogênese mitocondrial (G. L. CLOSE et al.; 2016).

Uma única sessão de TF é capaz de dar início ou aumentar taxa de síntese proteica (SP) do organismo. A quebra da homeostase celular por meio do TF gera uma série de eventos que visam a reparação das fibras musculares e por consequência a hipertrofia (DONNY M. CAMERA et al., 2016).

O TF pode aparentemente, estimular o aumento da SP em até 48 horas após o exercício, este processo de regeneração a nível intracelular é regulado pela sinalização anabólica da Mtor (ADAM M. GONZALEZ et al., 2015).

3.2 IGF-1 *insulin-like growth fator*

O TF gera diversas reações no músculo esquelético e uma delas é o estímulo a secreção do hormônio *insulin-like growth factor* (IGF-1), 75% dessa proteína é originada no fígado, e boa parte de sua produção é controlada pelo *growth hormone* (GH). Esta é considerada a primeira etapa do processo de hipertrofia ou atrofia muscular que acontece conforme a disponibilidade de proteínas no organismo (DANIEL D. BIKLE et al., 2015).

O IGF-1 também reduz a produção de miostatina conhecida também como fator de crescimento e diferenciação 8 que inibe a síntese proteica (JAMIE K. PUGH et

al., 2015), com esta via desativada pode-se dar início a síntese proteica, contudo ainda existem alguns passos até a ativação da via mTOR.

O IGF-1 permeia a célula através do *insulin like growth factor receptor* (IGFR) que fosforila a *phosphatidylinositol-3-OH quinase* (P13K) que segue acionando a a *3'phosphoinositide-dependent protein kinase*(PDK1) que por sua vez ativa a *protein kinase B* (AKT) (DANIEL D. BIKLE et al., 2015) e (MANUELA MARABITA et al., 2016).

3.3 **AKT protein kinase B**

A AKT quando acionada fosforila a forkhead box O (FoxO), fatores de transcrição da família FoxO que é impedida de entrar no núcleo celular, a FoxO é grande responsável pela proteólise no tecido muscular (DANIEL D. BIKLE et al., 2015). A AKT também inibe o funcionamento da *tuberous sclerosis complex 2* (TSC2) que responde pela diferenciação e proliferação celular. (STINE KLEJS RAHBEK et. al., 2014) e (DONNY M. CAMERA et al., 2016).

A *Glycogen synthase kinase 3 beta* (GSK3b) é inibida pela ação da AKT e por sua vez inativa a *Eukaryotic translation initiation factor 2B* (eIF2BB) possibilitando a síntese proteica (CHANG H. LIM et al., 2017) e (SEBASTIAN GEHLERT et al., 2015).

A inibição da atividade da TSC2 por fim, estimula a atividade da mTOR , foco deste artigo, contudo, pode-se deduzir que todos os mecanismos e efeitos cascatas que fazem parte deste processo ainda não são claros, no entanto os mecanismos supra citados foram altamente relatados pela literatura, havendo ainda muitos a serem explorados e pesquisados (DONNY M. CAMERA et al., 2016).

Vale ressaltar que, a AKT sozinha pode não ser o melhor marcador bioquímico para prever e identificar o volume de stress causado pelo TF pois ela é facilmente ativada por outros estímulos, como a nutrição (SEBASTIAN GEHLERT et. al., 2015).

3.4 mTOR *mammalian-target of rapamycin*

A via de sinalização mTOR é dividida em dois complexos a mTOR *raptor* e a mTOR *riCTOR*. A Rictor é responsável por regular a sensibilidade a insulina e ativação da AKT (NATHAN HODSON et al., 2017) e (DANIEL D. BIKLE et al., 2015).

A mTOR Raptor tem grande importância quando falamos de hipertrofia muscular devido ao seu papel central como reguladora da síntese proteica e da regeneração do tecido muscular (JAMES F. MARKWORTH et al., 2014), além do fato de ser um dos principais fatores de ativação do processo de biogênese ribossomal (VANDRE C. FIGUEIREDO et al., 2015) e (MANUELA MARABITA et al., 2016).

3.3.1 Biogênese Ribossomal

A Biogênese Ribossomal é a atividade dentro do ribossomo da célula e sua ativação está vinculada a sinalização da mTOR e outros sinais extracelulares. É importante destacar que a quantidade de conteúdo ribossomal determina a capacidade de síntese proteica da célula e do músculo esquelético (VANDRE C. FIGUEIREDO et al., 2015).

A ativação da mTOR pode ocorrer de diversas maneiras como ingestão de aminoácidos, insulina e exercícios físicos em geral (MARIA PONTES FERREIRA et al., 2014). mas seu principal mecanismo de ativação é o TF em suas ações excêntricas (DONNY M. CAMERA et al., 2016).

A mTOR quando acionada age sob efeito cascata fosforilando seus principais alvos, a *phosphorylated 70S6 kinase* (P70S6K) e inibindo a ação da *eukaryotic initiation factor 4E-binding protein* (4E-BP1) ambas de fundamental importância no aumento da síntese proteica (JAMES F. MARKWORTH et al., 2014) e (LANE MICHAEL T. et al., 2017).

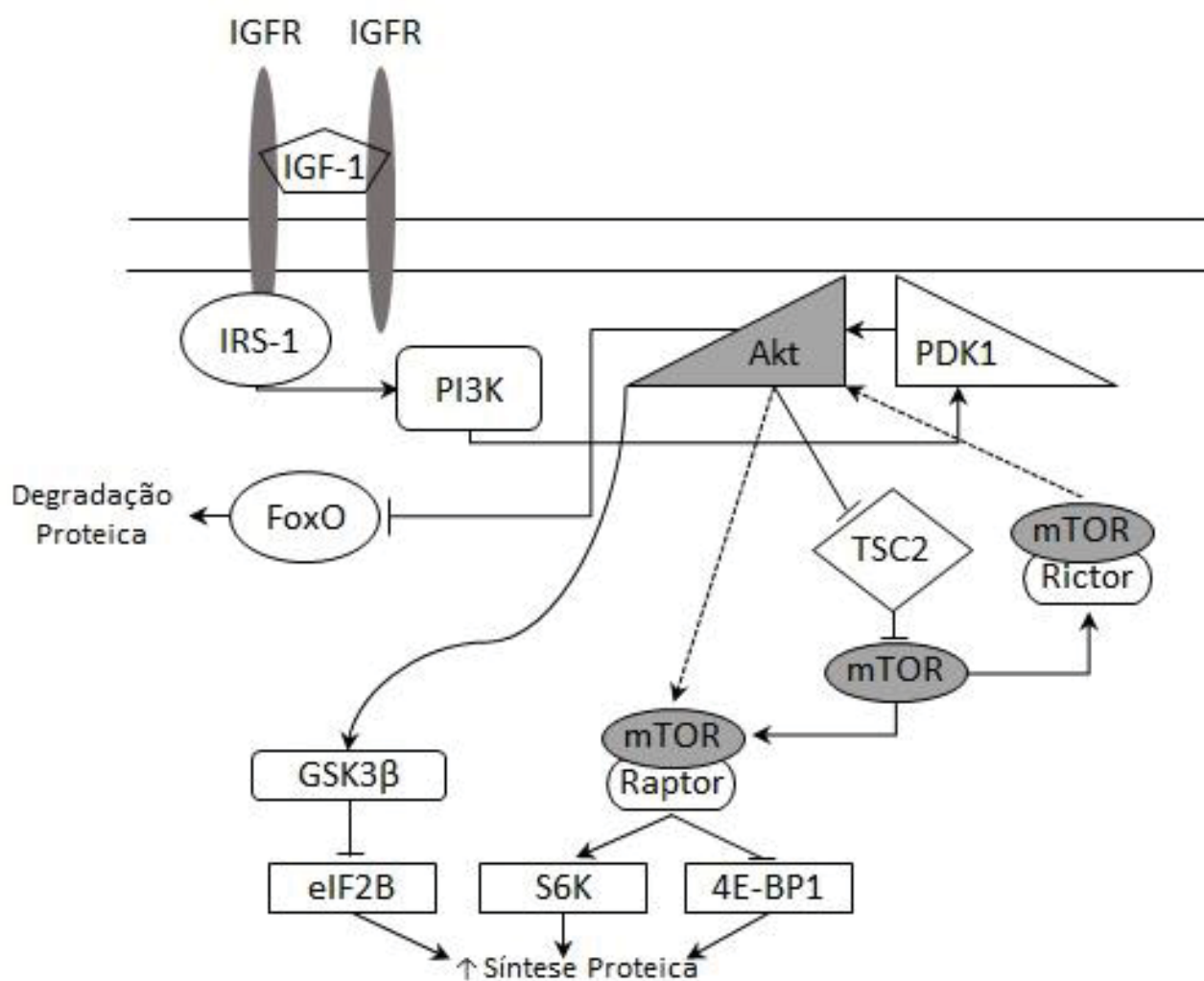
3.4.1 P70S6K

A P70S6K é associada ao crescimento e proliferação da fibra muscular, também é essencial para manter a estrutura e a produção de força durante o processo de hipertrofia e é uma estimuladora da biogênese ribossomal (MANUELA MARABITA et al., 2016).

3.4.2 4E-BP1

A 4E-BP1 promove a síntese proteica através da translação do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e do aumento do tamanho da célula (JAMIE K. PUGH et al., 2015).

Figura 1 – Via de Sinalização Bioquímica IGF-1 – Simplificada:



3.5 Destaques em Pesquisas

Hyun Lim e colaboradores (2017) recrutou levantadores de peso para verificar a diferença na ativação das células satélites e dos sinais anabólicos a nível molecular com diferentes abordagens de TF e o principal resultado encontrado aconteceu com o TF dinâmico tradicional e resultou em um aumento na expressão de mTOR em 288%, P70S6K em 809% e 4E-BP1 em 139% 3 horas após a execução do protocolo de treino.

Adam M. Gonzalez e colaboradores (2015) aplicaram um protocolo de TF em homens treinados, este protocolo era similar ao que os atletas utilizam para hipertrofia muscular, durante o exercício foi notado um grande aumento na fosforilação da p70S6k. Duas horas após o exercício sua fosforilação era de 102% superior ao valor coletado antes do protocolo, retornando aos valores basais 6 horas após o protocolo de treinamento.

4 CONCLUSÕES

O treinamento de força promove uma série de adaptações fisiológicas e estéticas no tecido muscular e uma das mais notáveis é a hipertrofia, historicamente, a hipertrofia muscular tem sido considerada um processo lento e crônico. Bastante praticado atualmente, o treinamento de força tem fundamental importância na manutenção da saúde e bem-estar estético das pessoas.

Entender os mecanismos fisiológicos que regem o funcionamento do organismo é de fundamental importância para obter os melhores resultados no treinamento de força, sejam eles estéticos, de rendimento ou para saúde. A pesquisa e a revisitação destes mecanismos são de fundamental importância para a consolidação dos conhecimentos científicos e embasamento crítico para criação de novas ideias para pesquisas originais.

O entendimento do funcionamento simplificado da mTOR é muito importante para os treinadores que tem como foco o treinamento de força e a hipertrofia muscular e querem aprimorar suas capacidades e conhecimentos científicos.

REFERÊNCIAS

ADAM M. GONZALEZ; JAY R. HOFFMAN; JEREMY R. TOWNSEND; ADAM R. JAJTNER; ADAM J. WELLS; KYLE S. BEYER; DARRYN S. WILLOUGHBY; LEONARDO P. OLIVEIRA; DAVID H. FUKUDA; MAREN S. FRAGALA; JEFFREY R. STOUT. Association between myosin heavy chain protein isoforms and intramuscular anabolic signaling following resistance exercise in trained men. **Physiological Reports**, v. 3, p. 1-13, 2015.

ADAM M. GONZALEZ; JAY R. HOFFMAN; ADAM R. JAJTNER; JEREMY R. TOWNSEND; CARLEIGH H. BOONEA; KYLE S. BEYER; KAYLA M. BAKERA; ADAM J. WELLS; DAVID D. CHURCHA; GERALD T. MANGINEA; LEONARDO P. OLIVEIRA; JORDAN R. MOOND; DAVID H. FUKUDA; JEFFREY R. STOUT. Protein supplementation does not alter intramuscular anabolic signaling or endocrine response after resistance exercise in trained men. **Nutrition Research** v. 35, P. 990-1000, 2015.

CHANG HYUN LIM; THIEN SUONG LUU; LE QUY PHOUNG; TAE SEOK JEONG; CHANG KEUN KIM. Satellite cell activation and mTOR signaling pathway response to resistance and combined exercise in elite weight lifters. **European Journal of Applied Physiology**, v. 117, P. 2355-2363, 2017.

DANIEL D. BIKLE; CANDICE TAHIMIC; WENHAN CHANG; YONGMEI WANGA; ANASTASSIOS PHILIPPOU; ELISABETH R. BARTON. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions, **Elsevier** v. 80, p. 79-88, 2015.

DONNY M. CAMERA; WILLIAM J. SMILES; JOHNA A. HAWLEY. Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 98, p. 131–143, 2016.

DONNY M. CAMERA; DANIEL W. D. WEST; STUART M. PHILLIPS; TRACY RERECICH; TRENT STELLINGWERFF; JOHN A. HAWLEY; VERNON G. COFFEY; Protein Ingestion Increases Myofibrillar Protein Synthesis after Concurrent Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. p. 82-91, 2014.

G. L. CLOSE; D. L. HAMILTON; A. PHILP; L. M. BURKE; J.P. MORTON. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 98, P. 144-158, 2016.

JACKSON J. FYFE; DAVID J. BISHOP; EVELYN ZACHAREWICZ; AARON P. RUSSELL; NIGEL K. STEPTO. Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v. 310, P. 1297-1311, 2016.

JAMES F. MARKWORTH; LUKE D. VELLA; VANDRE C. FIGUEIREDO; DAVID CAMERON-SMITH. Ibuprofen treatment blunts early translational signaling responses in human skeletal muscle following resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 117, p. 20-08, 2014.

JAMIE K. PUGH; STEVE H. FAULKNER; ANDREW P. JACKSON; JAMES A. KING; MYRA A. NIMMO. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. **Physiological Reports**, v.3, p. 1-14, 2015.

LANE MICHAEL T; HERDA T.J.; FRY A.C.; COOPER M.A.; ANDRE M.J.; GALLAGHER P.M. Endocrine responses and acute mTOR pathway phosphorylation to resistance exercise with leucine and whey. **Biology of Sport**, v. 34, P. 197-203, 2017.

MANUELA MARABITA; MARTINA BARALDO; FRANCESCA SOLAGNA; MARCUS KRUGER; MARIO PENDE; BERT BLAAUW. S6K1 Is Required for Increasing Skeletal Muscle Force during Hypertrophy. **Cell Reports**, v.17, p.501-513, 2016.

MARIA PONTES FERREIRA; RUI LI; MATTHEW COOKEC; RICHARD B. KREIDER; DARRYN S. WILLOUGHBY. 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**, v. 34, P. 191-198, 2014.

NATHAN HODSON; CHRIS MCGLORY; SARA Y. OIKAWA; STEWART JEROMSON; ZHE SONG; MARKUS A. RÜEGG; D. LEE HAMILTON; STUART M. PHILLIPS; ANDREW PHILP. Differential localization and anabolic responsiveness of mTOR complexes in human skeletal muscle in response to feeding and exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 313, p. 604-611, 2017.

RYO KAKIGI; TOSHINORI YOSHIHARA; HAYAO OZAKI; YUJI OGURA; NORIKO ICHINOSEKI-SEKINE; HIROYUKI KOBAYASHI; HISASHI NAITO. Whey protein intake after resistance exercise activates mTOR signaling in a dose-dependent manner in human skeletal muscle. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, P. 735-742, 2014.

SEBASTIAN GEHLERT; FRANK SUHR; KATRIN GUTSCHE; LENA WILLKOMM; JULIA KERN; DANIEL JACKO; AXEL KNICKER; THORSTEN SCHIFFER; HENNING WACKERHAGE; WILHELM BLOCH. High force development augments skeletal muscle signalling in resistance exercise modes equalized for time under tension. **European Journal of Applied Physiology**, v. 467, P. 1343-1356, 2015.

STINE KLEJS RAHBEK; JEAN FARUP; ANDREAS BUCH MOLLER; MIKKEL HOLM VENDELBO; LARS HOLM; NIELS JESSEN; KRISTIAN VISSING. Effects of divergent resistance exercise contraction mode and dietary supplementation type on anabolic signalling, muscle protein synthesis and muscle hypertrophy. **Springer-Verlag Wien**, v. 46, P. 2377-2392, 2014.

VANDRE C. FIGUEIREDO; MARISSA K. CALDOW; VIVIEN MASSIE; JAMES F. MARKWORTH; DAVID CAMERON-SMITH; ANTHONY J. BLAZEVIK. Ribosome biogenesis adaptation in resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. **American Physiological Society**, v.309, p.72-83, 2015.