

Der akute Effekt von unterschiedlichen Krafttrainingsmethoden und Belastungsumfängen auf die Ermüdung und Kontraktionskraft des humanen Skelettmuskels unter besonderer Berücksichtigung des Ryanodin-Rezeptors Typ 1

(AZ 070105/15-16)

Daniel Jacko^{1,2}, Käthe Bersiner³, Gerrit Friederichs¹, Patrick Ritter¹, Linnea Nirenberg¹, Jan Eisenbraun¹, Markus de Marées⁴, Wilhelm Bloch¹ & Sebastian Gehlert^{1,3}

¹Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin

²Olympiastützpunkt-Rheinland, Köln

³Universität Hildesheim, Institut für Sportwissenschaft

⁴Ruhr-Universität-Bochum, Fakultät für Sportwissenschaft, Abteilung für Sportmedizin und Sporternährung

1 Problemstellung

Akute intensive Beanspruchung eines Muskels führt zu einer reversiblen Verminderung seiner Kontraktionskraft bzw. zur muskulären Ermüdung (ME). In zahlreichen sportlichen Disziplinen ist die Ermüdungswiderstands- bzw. Regenerationsfähigkeit der an der Zielbewegung beteiligten Muskulatur ein wesentlicher Faktor, der über den Wettkampferfolg entscheiden kann. Die Identifizierung von molekularen und zellphysiologischen Mechanismen, die der belastungsinduzierten ME zugrunde liegen, stellt die Voraussetzung für eine ursachenorientierte Herangehensweise für die Erforschung und Entwicklung von Strategien zur Erhöhung der Ermüdungswiderstandsfähigkeit sowie regenerativer Maßnahmen dar. Der Ryanodin-Rezeptor 1 (RyR1) ist im Skelettmuskel für eine fein abgestimmte Freisetzung von Kalzium (Ca^{2+}) aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) in das Cytosol zuständig und daher essentiell für die Muskelkontraktion (Allen, Lamb, & Westerblad, 2008). Vergangene Studien deuten darauf hin, dass die Modifikation des RyR1 in Form einer Hyperphosphorylierung an Serin 2843 eine mögliche Ursache für ME infolge von chronischer Überbelastung sein könnte (Bellinger et

al., 2008; Reiken et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde untersucht,

- › ob der Phosphorylierung des RyR1 an Serin 2843 ($\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$) auch eine Relevanz infolge von akuten, praxisnahen Krafttrainingsbelastungen zukommt und
- › ob diese Modifikation künftig als molekularer Indikator für den Muskelfunktionsstatus fungieren kann anhand dessen das Verständnis von muskulären Belastungs- und Regenerationsprozessen ausgeweitet und dadurch für die Entwicklung von Interventionen für die Sportpraxis nutzbar gemacht werden kann.

2 Methodik

Die Studie umfasste vier Interventionsgruppen mit je sechs Probanden. Jede Gruppe wurde mit einer unterschiedlichen Krafttrainingsmethode belastet, wobei an separaten Tagen drei verschiedene Volumina/Satzzahlen (1 [I] Satz, 5 [V] und 10 [X] Sätze) durchgeführt wurden.

Gruppe 1 (HYP): hypertrophieorientierte Belastung mit 8-10 Wiederholungen (Wdh)/Satz; Gruppe 2 (MAX): maximalkraftorientierte Belastung mit 3-5 Wdh/ Satz; Gruppe 3 (KA): kraftausdauerorientierte Belastung mit 23-25 Wdh/ Satz. Die genannten Gruppen absolvierten ihre Sätze im Bereich des jeweiligen Wiederholungsmaximums (WM). Das Trainingsgewicht wurde mit zunehmender Ermüdung von Satz zu Satz reduziert, um im entsprechenden WM-Bereich zu bleiben. Gruppe 4 (NI): niedrigintensive Belastung mit 70 % des 10 WM. Dementsprechend erfolgte in Gruppe 4 keine Ausbelastung. Die Pausendauer zwischen den Sätzen betrug in jeder Gruppe jeweils 2 min und die Kontraktionsdauer umfasste pro Wdh 6 s mit folgendem Kontraktionsmuster: 2 s Konzentrik – 1 s Isometrie – 2 s Exzentrik – 1 s Isometrie. Die Belastung erfolgte einbeinig an einer Beinstreckmaschine, die mit einem rechnergekoppelten Weg- sowie Kraftsensor ausgerüstet war.

2.1 Untersuchungsablauf

Um anhand von humanem Muskelgewebe Prozesse und Ursachen von ME untersuchen zu können, muss die Entnahme der Gewebeprobe zum gleichen Zeitpunkt erfolgen, zu dem auch die potentiell belastungsbedingte Funktionseinschränkung erfasst wurde. Da eine zeitgleiche Erhebung der ME via isometrischer Maximalkraftmessungen ($_{iso}F^{max}$) und Muskelbiopsien

organisatorisch nicht möglich sind, erfolgte eine Separierung beider Prozeduren, sodass jeder Satzzahlbereich auf je zwei Tage a und b aufgeteilt wurde (Ia – Ib; Va – Vb; Xa – Xb) (Abb. 1). Tag a, nachfolgend auch als Ermüdungstag bezeichnet, diente der Ermittlung der belastungsinduzierten ME. Hierfür wurde nach einem standardisierten Aufwärmprotokoll die $_{iso}F^{max}$ der Probanden im unermüdeten Zustand erfasst (F-pre). Nachfolgend absolvierte der Proband sein Belastungsprotokoll. 2 min nach Beendigung wurde ein zweiter $_{iso}F^{max}$ -Test zur Erfassung der unmittelbaren ME durchgeführt (F-post) und in der 25. Nachbelastungsminute folgte ein dritter isoF-max-Test (F-25post). Tag b diente der Entnahme der Muskelbiopsien. Der Ablauf an Tag b folgte dabei exakt dem gleichen Muster wie an Tag a, mit dem einzigen Unterschied, dass F-25 post durch eine Muskelbiopsie (B) ersetzt wurde.

Vorausgesetzt, dass die Messungen F-pre und F-post an Tag a und b reliabel sind (hohe bis sehr hohe ICC-Scores, Ergebnisse nicht dargestellt), kann davon ausgegangen werden, dass die an Tag a durch F-25post ermittelte ME auch für Tag b Gültigkeit hat. In diesem Fall ermöglicht dieses Vorgehen die Einsicht in molekulare Prozesse zu einem analogen Zeitpunkt, zu dem auch potentielle Funktionseinschränkungen ermittelt wurden und erlaubt die Untersuchung einer möglichen Beziehung zwischen ME und $pRyR1^{Ser2843}$.

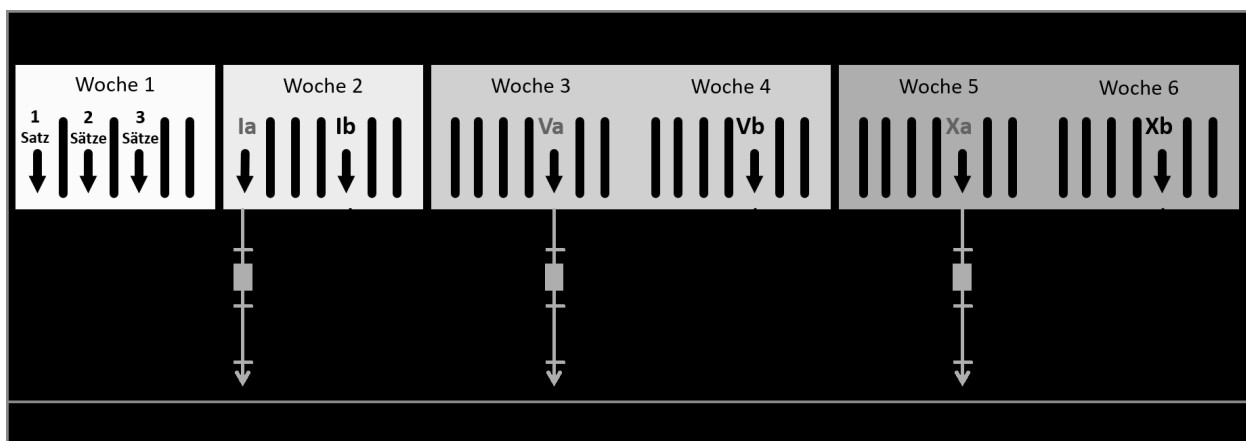


Abb. 1: Studiendesign. F-pre-I, -V, -X = Messung der isometrischen Maximalkraft ($_{iso}F^{max}$) 3 min vor der Ein (I)-, Fünf (V)- und Zehn (X)-Satz-Belastung;

F-post-I, -V, -X = $_{iso}F^{max}$ 2 min nach der I-, V- und X-Satz-Belastung;

F-25post-I, -V, -X = $_{iso}F^{max}$ -Messung 25 min nach der I-, V- und X-Satz-Belastung;

B-pre = Ruhebiopsie (unbelastetes Bein);

B-I, -V, -X = Muskelbiopsie 25 min nach der I-, V- und X-Satz-Belastung;

B-0X = Muskelbiopsie nach der X-Satz-Belastung am unbelasteten Bein.

Zusammenfassend: in Woche eins wurde eine Eingewöhnungsphase absolviert.

In Woche zwei begann die Ein-Satz-Belastung mit dem Tag der ME-Messung (Ia) und den Entnahmen der Ruhe- (B-pre) sowie Nachbelastungsbiopsie (B-I) an Tag Ib. In den Wochen drei und vier sowie fünf und sechs erfolgte (exklusive der Ruhebiopsie) das gleiche Prozedere mit fünf (V) bzw. zehn Sätzen (X). An Tag Xb wurde neben der standardmäßigen Biopsie am zuvor belasteten Bein (B-X) auch das unbelastete Bein biopsiert (B-0X), um potentielle, systemisch bedingte Wechselwirkungseffekte erfassen zu können.

3 Ergebnisse

Innerhalb der jeweiligen Belastungsgruppen (HYP, MAX, KA, NI) führten die verschiedenen Belastungsvolumina zu unterschiedlichen Ausprägungen der ME (Abb. 2). Während die Durchführung lediglich eines Satzes (I) in keiner der Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der F_{iso}^{max} führte, ist nach V in HYP sowie KA ein signifikanter Abfall zu beobachten. Nach X ist die F_{iso}^{max} gegenüber pre und I verringert, nicht jedoch gegenüber V. In MAX und NI erreicht die ME erst nach X ein signifikantes Niveau – in MAX gegenüber pre sowie I und in NI gegenüber pre, I sowie V.

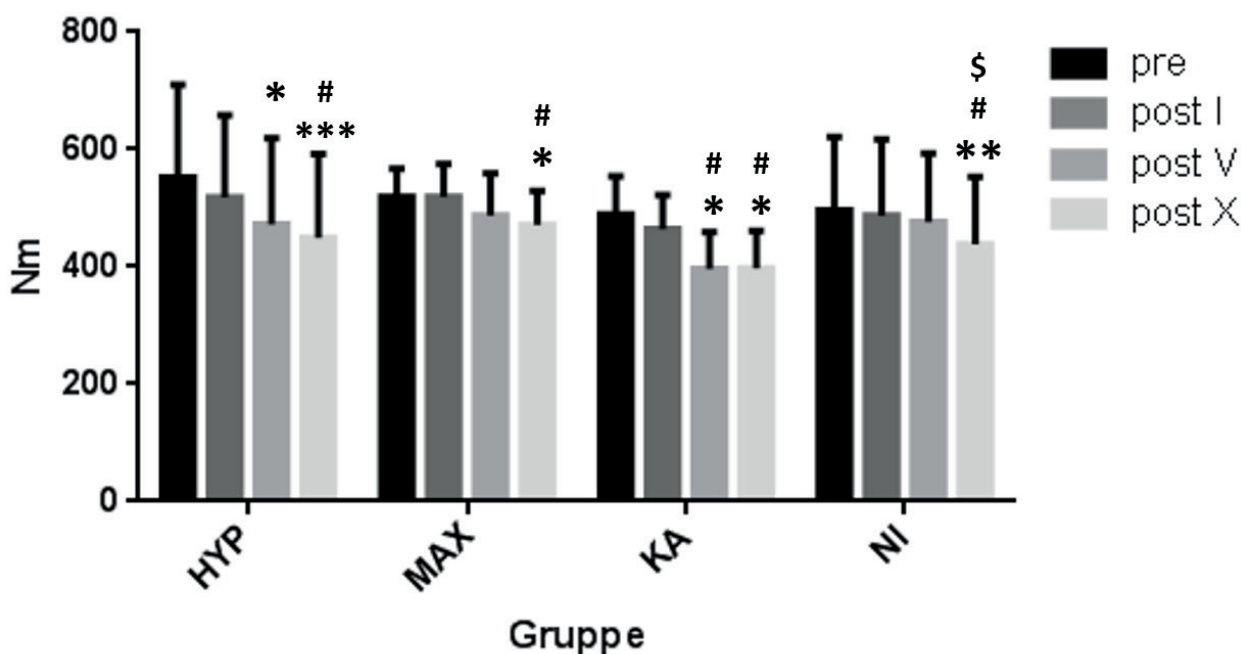


Abb. 2: Abfall des maximalen isometrischen Drehmoments in Abhängigkeit des Belastungsvolumens. Das maximale isometrische Drehmoment wurde vor (pre) sowie 25 min nach der Durchführung eines Satzes (post I), von 5 (post V) und zehn Sätzen (post X) in den folgenden Gruppen erhoben:

HYP: Hypertrophie orientierte Belastung mit 8-10 Wiederholungen (Wdh) im Bereich des Wiederholungsmaximums (WM);

MAX: maximalskraftorientierte Belastung mit 3-5 Wdh WM;

KA orientierte Belastung mit 23-25 Wdh WM;

NI: niedrig intensive, Belastung mit 10 Wdh bei 70 % des 10 WM.

*= Unterschiedlich zu pre mit $p < 0,05$;

** $p < 0,01$;

*** $p < 0,001$;

#= unterschiedlich zu I;

\$= unterschiedlich zu V. Fehlerbalken stellen die zweifache Standardabweichung dar.

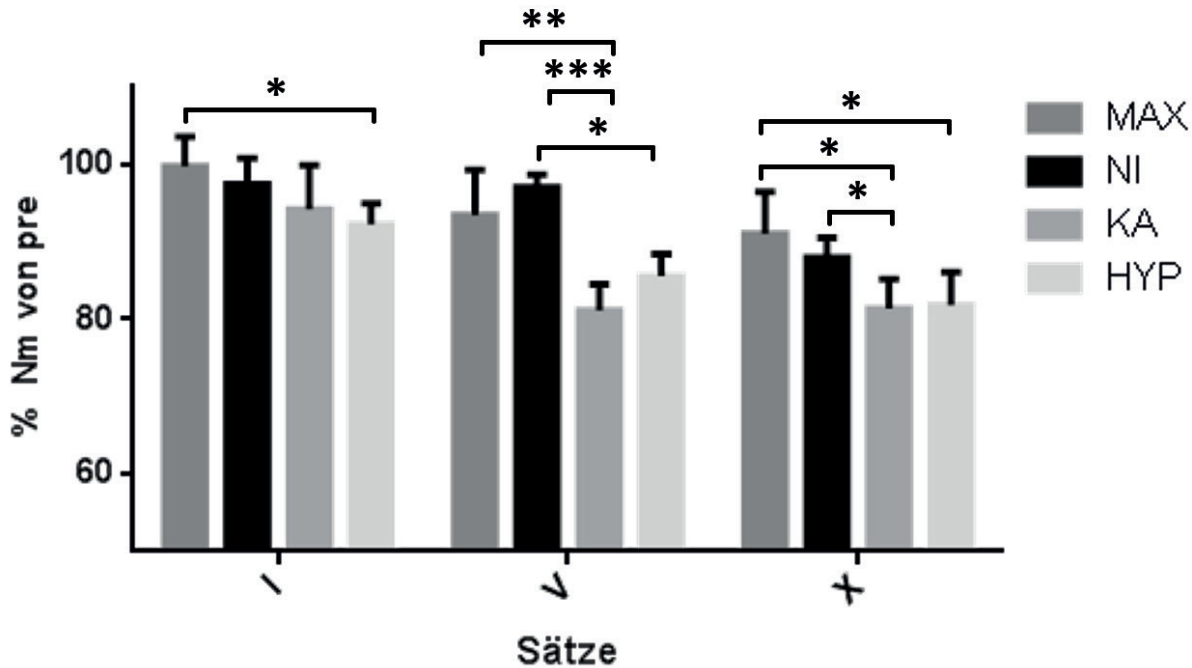


Abb. 3: Vergleich des Abfalls des maximalen isometrischen Drehmoments nach einem (I) fünf (V) und (X) Sätzen zwischen den Belastungsgruppen. Das maximale isometrische Drehmoment wurde vor (pre) sowie 25 min nach der Durchführung eines Satzes (post I), von 5 (post V) und zehn Sätzen (post X) in den folgenden Gruppen erhoben:

HYP: Hypertrophie orientierte Belastung mit 8-10 Wiederholungen (Wdh) im Bereich des Wiederholungsmaximums (WM);

MAX: maximalkraftorientierte Belastung mit 3-5 Wdh WM;

KA orientierte Belastung mit 23-25 Wdh WM;

NI: niedrig intensive, Belastung mit 10 Wdh bei 70 % des 10 WM. Die Prozentwerte beziehen sich auf die individuellen pre Werte.

*= $p < 0,05$;

**= $p < 0,01$;

***= $p < 0,001$. Fehlerbalken stellen die zweifache Standardabweichung dar.

Betrachtet man den Einfluss der unterschiedlichen Satzanzahlen auf die ME zwischen den Belastungsgruppen, zeigt sich bei der Durchführung eines Satzes (I), dass lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen MAX und HYP besteht (Abb. 3). Nach V ist die F_{iso}^{max} in KA signifikant verringert gegenüber NI sowie MAX bzw. in HYP gegenüber NI. Nach X weist die F_{iso}^{max} der Gruppe KA einen stärkeren Abfall gegenüber MAX und NI auf. Des Weiteren ist die F_{iso}^{max} in HYP geringer gegenüber MAX.

3.1 p RyR1^{Ser2843}

Bzgl. der Phosphorylierung des RyR1 konnte in keiner Gruppe und zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Auf- oder Runterregulation

beobachtet werden. Dies gilt sowohl für die Analyse mittels Western Blot (Abb. 4), als auch für die fasertypspezifische Betrachtung mittels Immunhistologie (Abb. 5, siehe Seite 6). Folglich konnte auch keine Korrelation zwischen der belastungsinduzierten ME und der p RyR1^{Ser2843} festgestellt werden (Daten nicht dargestellt).

4 Ergebnisdiskussion

Die Ermüdung bzw. der Kontraktionskraftverlust eines Muskels ist eine immanente Folge seiner Beanspruchung und die Fähigkeit die ME möglichst gering zu halten, bzw. sich von dieser schnell erholen zu können ist in zahlreichen Sportarten von großer Bedeutung für den Wettkampferfolg. In der vorliegenden Stu-

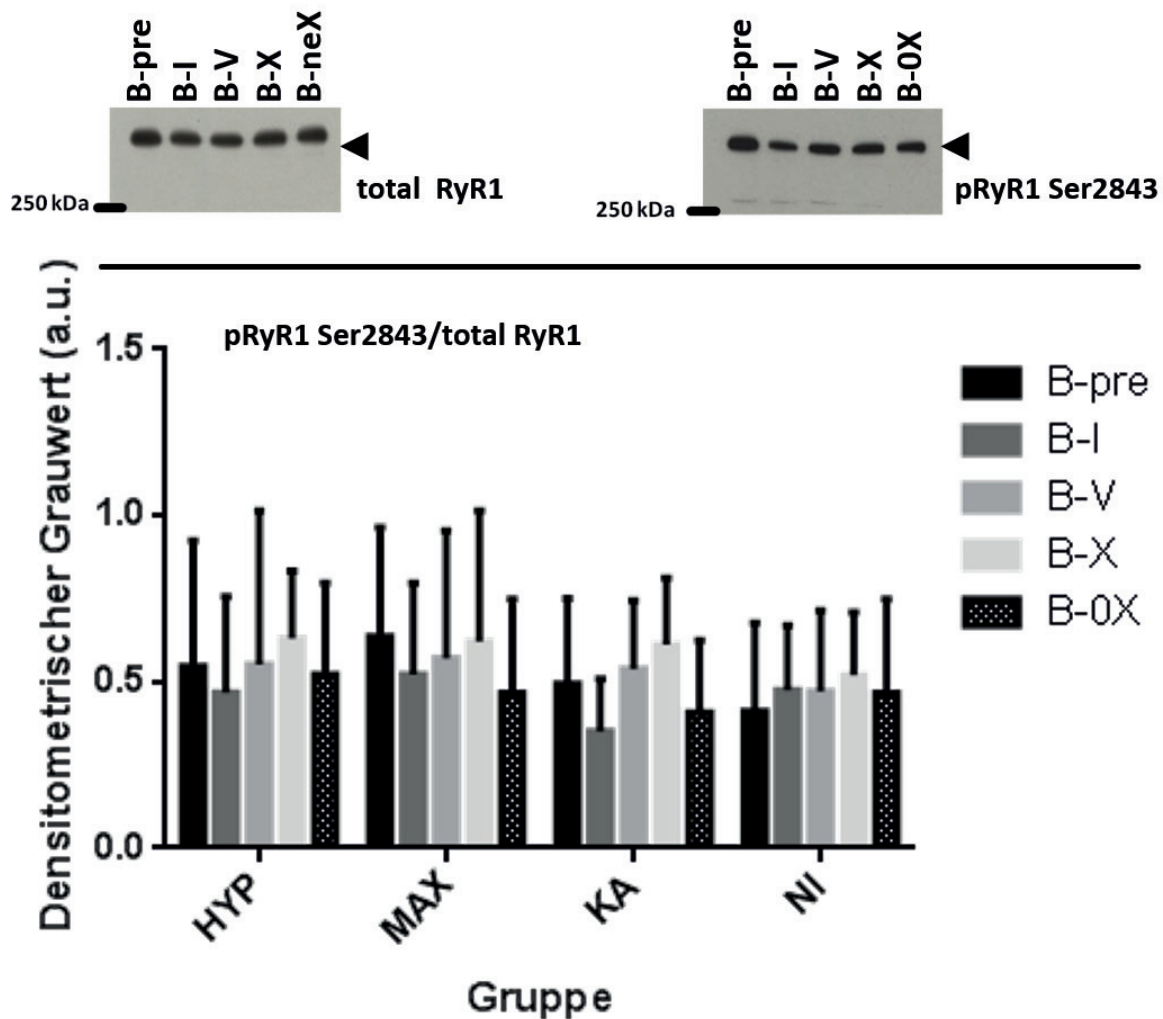


Abb. 4: Western Blot Analyse der Phosphorylierung des Ryanodin Rezeptors 1 an Serin 2843 ($RyR1^{Ser2843}$) im humanen Skelettmuskel (oben repräsentative Western Blots). $RyR1^{Ser2843}$ wurde in Skelettmuskelproben analysiert, die unter Ruhebedingungen (B-pre), 25 min nach der Belastung durch einen Trainingssatz (B-I), fünf (B-V) und zehn Trainingssätzen (B-X) aus dem quadriceps femoris des belasteten Beines, sowie 25-30 min nach X aus dem quadriceps femoris des unbelasteten Beines (B-0X) entnommen wurden. Als Ladungskontrolle wurde das totale Protein (total RyR1) verwendet. Fehlerbalken stellen die zweifache Standardabweichung dar.

die wurde untersucht, ob die $RyR1^{Ser2843}$ einen relevanten Mechanismus für die ME infolge von akuten Belastungen darstellt und somit künftig als molekularer Indikator zur Erforschung und Entwicklung von Trainings- und Regenerationsstrategien zur Steigerung der Ermüdungswiderstandsfähigkeit dienen kann.

Vorangegangene Arbeiten konnten einen Zusammenhang zeigen zwischen einer exzessiven $RyR1^{Ser2843}$ und verringerter Muskelkontraktibilität infolge von intensiver chronischer Ausdauerbelastung (Bellinger et al., 2008) und einem Herzfehler-bedingten chronischen hyperadrenergen Status (Reiken et al., 2003;

Rullman et al., 2013). Unklar war bislang, ob der $RyR1^{Ser2843}$ auch bei akuter belastungsindizierter ME eine Bedeutung zukommt. Wir konnten zeigen, dass die verschiedenen Krafttrainingsbelastungen zu unterschiedlichen Ausprägungsgraden der ME führen. Dabei ist das Ausmaß der ME ist zum einen innerhalb der Gruppen abhängig vom Belastungsvolumen bzw. von der Anzahl der durchgeführten Sätze. Zum anderen unterscheiden sich die Gruppen untereinander bzgl. des Ausmaßes induzierter ME im jeweiligen Satzzahlbereich. Es konnte jedoch in keiner Gruppe und zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Regulation der $RyR1^{Ser2843}$ beobach-

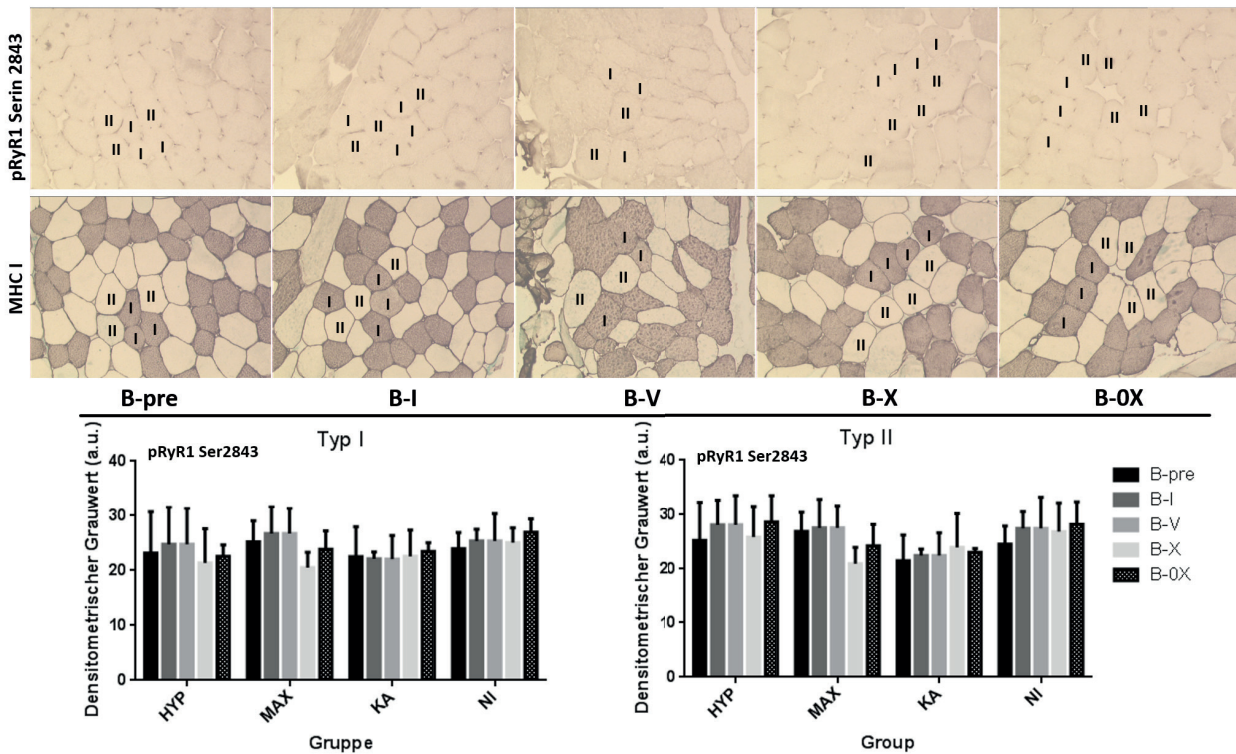


Abb. 5: Immunhistologische Analyse der Phosphorylierung des Ryanodin-Rezeptors 1 an Serin 2843 ($pRyR1^{Ser2843}$) im humanen Skelettmuskel (oben: repräsentative immunhistologische Bilder). $pRyR1^{Ser2843}$ wurde in Skelettmuskelproben analysiert, die unter Ruhebedingungen (B-pre), 25 min nach der Belastung durch einen Trainingssatz (B-I), fünf (B-V) und zehn Trainingssätzen (B-X) aus dem quadriceps femoris des belasteten Beines, sowie 25-30 min nach X aus dem quadriceps femoris des unbelasteten Beines (B-0X), entnommen wurden. Fehlerbalken stellen die zweifache Standardabweichung dar.

Oberes Bild: Repräsentative Immunhistologie. Oben, $pRyR1^{Ser2843}$; unten, Muskelfasertypisierung. Dunkel gefärbte Zellen zeigen Typ 1 und ungefärbte Zellen Typ 2 Muskelfasern an.

MHC I= Myosin Schwereketten 1.

tet werden. Folglich konnte auch kein Zusammenhang zwischen der $pRyR1^{Ser2843}$ und der ME infolge der hier angewendeten Belastungsmethoden festgestellt werden.

Die Divergenz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden und vorangegangenen Studien wird nachfolgend durch die Unterschiedlichkeit der Belastungsmodi zwischen den Interventionen erklärt.

Ein zuvor von Reiken et al. (2003) postulierter Mechanismus der $pRyR1^{Ser2843}$ basiert auf einer chronischen Erhöhung des Adrenalinstatus, was über die Aktivierung der Adrenalin/PKA (Protein Kinase A) -Achse zur Phosphorylierung bzw. hyperphosphorylierung des RyR1 führt. (vgl. auch Rullman et al. 2013, Bellinger et al.

2008a). Bellinger et al. (2008b) simulierten eine solche chronische hyperadrenerge Stimulation bei Mäusen, indem sie diese einer mehrwöchigen exzessiven Ausdauerbelastung aussetzten. Dabei konnten sie einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen chronischer Überlastung, der $pRyR1^{Ser2843}$ und der ME nachweisen.

Die Intervention in der vorliegenden Studie jedoch basiert auf akuten Belastungen die Praxisrelevanz besitzen und steht damit in einem gewollten, klaren Kontrast zu o.g. chronischen Be- bzw. Überlastungsmethoden. Zwar kann ebenfalls akut durchgeführtes Krafttraining zu ausgeprägten Anstiegen der venösen Adrenalin-konzentration führen (Pullinen et al., 2002), diese Anstiege sind jedoch von nur kurzer Dauer,

sodass bereits nach spätestens 15 min das Basalniveau wieder hergestellt ist (Goto et al., 2009). Daraus folgernd kann spekuliert werden, dass Erhöhungen des Adrenalinpiegels infolge von akuten Belastungen zu transient sind, um über eine Wirkung an den β 2-Rezeptoren der Skelettmuskultur eine manifeste $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$ via Adrenalin/AC/PKA-Achse zu bewirken. Dies könnte erklären, weshalb in der vorliegenden Studie in keiner Belastungsgruppe und zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$ zu verzeichnen war.

Andererseits widerspricht das Ausbleiben jeglicher Regulation infolge von krafttrainingsorientierten Reizen vorangegangenen Befunden von Gehlert et al. (2012), was jedoch durch die Diversität der Belastungsreize in dieser und der vorliegenden Studie erklärt werden könnte. Der bedeutendste Unterschied ist das verwendete Kontraktionsmuster. In der Studie von Gehlert et al. (2012) wurden an einem isokinetischen Beinstrecker drei Sätze mit je acht Wiederholungen maximal exzentrische Kontraktionen durchgeführt, ohne eine vorangegangene Eingewöhnungsphase. Es ist bekannt, dass Belastungen solcher Art ein weitaus höheres Potential besitzen, profunde strukturelle Muskelschäden zu verursachen, als Belastungen mit einem regulären Kontraktionsmuster, womit hier Bewegungen gemeint sind, die aus konzentrischen, isometrischen sowie exzentrischen Kontraktionen bestehen und wie sie in der vorliegenden Studie Anwendung fanden (Allen, Whitehead, & Yeung, 2005). Es wurde gezeigt, dass durch Muskelstrukturschäden, bedingt durch exzentrische Belastungen (Allen et al. 2005), und die Dehnung myofibrillärer Strukturen (Sonobe et al., 2008) eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) resultiert. Zudem ist der Anstieg der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ausgeprägter nach rein exzentrischen als nach rein isometrischen (Sonobe et al., 2008) oder konzentrischen (McBride, Stockert, Gorin, & Carlsen, Richard, C., 2000) Kontraktionen. Ca^{2+} ist bekannterweise ein Aktivator der Ca^{2+} /Calmodulin-anhängigen Protein Kinase 2 (CamKII), die wiederum wie auch die PKA, den RyR1 phosphoryliert (Hain et al., 1994; Suko et al., 1993).

Dies ist eine mögliche Erklärung dafür,

- wie akute KT-Belastungen in einer Adrenalin/PKA unabhängigen Weise zu einer Erhöhung der $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$ führen könnten und
- weshalb exzentrische – wie in der Studie von Gehlert et al. (2012) – nicht aber „reguläre“ Kontraktionen – wie sie in der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen – in einem Anstieg der $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$ resultieren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass akute KT-Belastungen zu einer ME führen. Das Ausmaß dieser ME ist im Wesentlichen vom Belastungsvolumen bzw. von der Anzahl der durchgeführten Sätze, sowie von der KT-Methode abhängig. Allerdings resultierte keine der insgesamt 12 unterschiedlichen Belastungsbedingungen in einer signifikanten Auf- oder Runterregulation der $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$.

Durch die vorliegende Arbeit konnten wir zeigen, dass die $\text{pRyR1}^{\text{Ser2843}}$ keinen relevanten Mechanismus für die ME infolge von akuten Belastungen darstellt, die nicht primär auf eine Muskelschädigung ausgelegt sind. Folglich kann auch ausgeschlossen werden, dass die Modifikation des RyR1 via Phosphorylierung an Serin 2843 künftig als Indikator fungieren kann, um akute Belastungs-/Erholungsprozesse auf molekularer Ebene zu untersuchen und daraus Ableitungen für die Trainingspraxis zu entwickeln.

5 Literatur

- Allen, D. G., Lamb, G. D., & Westerblad, H. (2008). Impaired calcium release during fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 104 (1), 296-305.
- Allen, D. G., Whitehead, N. P., & Yeung, E. W. (2005). Mechanisms of stretch-induced muscle damage in normal and dystrophic muscle: Role of ionic changes. *The Journal of physiology*, 567 (Pt 3), 723-735.
- Bellinger, A. M., Reiken, S., Dura, M., Murphy, P. W., Deng, S.-X., Landry, D. W. ... & Marks, A. R. (2008). Remodeling of ryanodine receptor complex causes leaky channels: A molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105 (6).
- Gehlert, S., Bungartz, G., Willkomm, L., Korkmaz, Y., Pfannkuche, K., Schiffer, T. ... & Suhr, F. (2012). Intense Resistance Exercise Induces Early and Transient Increases in Ryanodine Receptor 1 Phosphorylation in Human Skeletal Muscle. *PLOS ONE*, 7 (12).
- Goto, K., Ishii, N., Kizuka, T., Kraemer, R. R., Honda, Y., & Takamatsu, K. (2009). Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *European journal of applied physiology*, 106 (5), 731-739.
- Hain, J., Nath, S., Mayrleitner, M., Fleischer, S., & Schindler, H. (1994). Phosphorylation modulates the function of the calcium release channel of sarcoplasmic reticulum from skeletal muscle. *Biophysical journal*, 67 (5), 1823-1833.
- McBride, T. A., Stockert, B. W., Gorin, F. A., & Carlsen, Richard, C., R. C. (2000). Stretch-activated ion channels contribute to membrane depolarization after eccentric contractions. *Journal of applied physiology*, 88, 91-101.
- Pullinen, T., Mero, A., Huttinen, P., Pakarinen, A., & Komi, P. V. (2002). Resistance exercise-induced hormonal responses in men, women, and pubescent boys. *Medicine & science in sports & exercise*, 34 (5), 806-813.
- Reiken, S., Lacampagne, A., Zhou, H., Kherani, A., Lehnart, S. E., Ward, C. . . & Marks, A. R. (2003). PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: Defective regulation in heart failure. *The Journal of cell biology*, 160 (6), 919-928.
- Rullman, E., Andersson, D. C., Melin, M., Reiken, S., Mancini, D. M., Marks, A. R. . . & Gustafsson, T. (2013). Modifications of skeletal muscle ryanodine receptor type 1 and exercise intolerance in heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 32 (9), 925-929.
- Sonobe, T., Inagaki, T., Poole, D. C., & Kano, Y. (2008). Intracellular calcium accumulation following eccentric contractions in rat skeletal muscle in vivo: Role of stretch-activated channels. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 294 (4), R1329-37.
- Suko, J., Maurer-Fogy, I., Plank, B., Bertel, O., Wyskovsky, W., Hohenegger, M., & Hellmann, G. (1993). Phosphorylation of serine 2843 in ryanodine receptor-calcium release channel of skeletal muscle by cAMP-, cGMP- and CaM-dependent protein kinase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1175 (2), 193-206.