

# Der „Warburg-Effekt“ des Skelettmuskels. Die Glykolyse als essentielles Bindeglied zwischen Energiebereitstellung und Muskelwachstum

(AZ 070106/16-17)

*Sebastian Gehlert, Henning Wackerhage, Daniel Jacko, Axel Przyklenk, Sander Verbrugge,  
Gabi Kastenmüller & Wilhelm Bloch*

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

## 1 Problem

Das wesentliche Zwischenprodukt der Glykolyse, „Laktat“, wird seit Jahrzehnten überwiegend zur Diagnostik der Ausdauerleistungsfähigkeit verwendet. Obwohl Laktat mittlerweile erweiterte Funktionen zugewiesen bekommen hat und als energielieferndes Substrat, gefäßweitenregulierendes Molekül sowie bei der Satellitenzellaktivierung von Bedeutung ist, sind potentiell wachstumsfördernde Regulationen des glykolytischen Stoffwechsels wenig untersucht. Der deutsche Biochemiker und Nobelpreisträger Otto Warburg hatte bereits in den 20iger Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckt, dass wachsende Krebszellen vermehrt Laktat synthetisieren, was als der „Warburg-Effekt“ in die Literatur einging. Der Grund für den Warburg Effekt wurde erst in den letzten Jahren von Biochemikern identifiziert: Die Biosynthese von Purinen, Pyrimidinen für DNA und RNA sowie auch von Aminosäuren wird wesentlich von glykolytischen Intermediaten gespeist. Krebszellen steigern somit gezielt die Glykolyserate, um mehr DNA, RNA, Lipide und Aminosäuren zu synthetisieren, was eine essentielle Bedingung für ihr Wachstum ist.

Im adulten Skelettmuskel besitzen glykolytische Typ II Muskelfasern ein größeres Hypertrophiepotential als weniger glykolytische Typ I Muskelfasern. Wird die Muskelfaserhypertrophie z. B. mit IGF-1 oder Clenbuterol in der Zellkultur stimuliert, dann werden mehr glykolytische Enzyme und Intermediate synthetisiert, und die hypertrophierenden Fasern produzieren mehr Laktat. Dies suggeriert einen bislang uncharak-

terisierten Zusammenhang zwischen dem glykolytischen Potential von Muskelfasern, dem glykolytischen Fluss durch Training und dem Mechanismus der Muskelhypertrophie, welcher in diesem Zusammenhang jedoch weitgehend unbeschrieben ist. Unsere Kernhypothese beschreibt, dass ein modifizierter Warburg Effekt auch in krafttrainingsstimulierten, hypertrophierenden Muskelfasern induziert wird, was die Synthese von Nukleotiden, RNA für Ribosomen sowie von nicht-essentiellen Aminosäuren für die Proteinsynthese erhöht. Ein solcher Effekt kann auch damit begleitet sein, dass sich die Glykolyserate durch eine veränderte Expression der Pyruvatkinaseisoform anpasst. So kann eine erhöhte Expression der Pyruvatkinase 2 (PKM2) dazu führen, dass vermehrt Metabolite der Glykolyse zum Zwecke der Nukleotid und Aminosäuresynthese umgeleitet werden, während die Pyruvatkinase 1 (PKM1) einen erhöhten Fluss zugunsten der Pyruvatproduktion und damit Laktat reguliert. Zeitgleich sollte eine das Skelettmuskelwachstum fördernde anabole Signaltransduktion auch begleitet sein von einer erhöhten Phosphorylierung von Proteinen der mTOR Signalkaskade, insbesondere AKT und p70s6k (Adams, 2010).

Das Ziel dieser Studie war es, diese Hypothesen in einer krafttrainingsbasierten Untersuchung am Menschen zu testen, indem wir die wachstumsregulierende Signaltransduktion sowie die Metabolitenstruktur des Skelettmuskels in Ruhe, nach akutem und fortgesetztem Krafttraining in Muskelbiopsien untersuchen. Eine Zunahme der relevanten Metabolite im Skelettmuskel nach nur kurzfristiger Kraftbeanspruchung

könnte untermauern, dass dieser Stoffwechselweg im adulten Skelettmuskel von besonderer Bedeutung für die Anpassung an Training ist. Die Bestätigung dieser Hypothese würde nicht nur unser Verständnis der Muskelhypertrophie nach Krafttraining fundamental verändern sondern hätte auch praktische Konsequenzen für die Trainingsgestaltung im Leistungs- und Gesundheitssport, indem zum Beispiel die Kombination von anaeroben Training und Krafttraining ein hocheffektives Belastungskonzept für das Muskelwachstum darstellen könnte.

Aus den dargestellten ergaben sich zusammen mit den skizzierten Zusammenhängen der Modulation glykolytischer Metabolite durch Training 3 wesentliche Hypothesen:

1. Akutes Krafttraining führt zu einer erhöhten Expression von Pyruvatkinase 2 (PK-M2).
2. Eine akute Krafttrainingsbelastung führt zu einer signifikanten Aufregulation von wesentlichen Clustern glykolytischer Stoffwechselsintermediate sowie Vorläufern in der Nukleotid-, Purin- und Pyrimidinsynthese und der Synthese von nicht essentiellen Aminosäuren und Lipidvorstufen.
3. Das Vorkommen glykolytischer Metabolite im belasteten Skelettmuskel ist auch mit der aktivitätsbezogenen Phosphorylierung von Signaltransduktionsproteinen im mTOR Signalweg und damit der Initiation der Proteinsynthese assoziiert.

## 2 Methode

Durch hochschulinterne und externe Ausschreibungen wurden zunächst geeignete Probanden rekrutiert. Das Probandenkollektiv umfasste 14 gesunde, männliche Probanden zwischen 20 und 35 Jahren ( $24 \pm 3$  Jahre,  $183 \pm 7$  cm,  $79 \pm 0.9$  kg). Die Probanden wiesen ein normales Trainingsniveau in Alltagsportarten auf und verfügten über Krafttrainingserfahrung, waren jedoch nicht ausgewiesen kraft- oder ausdauertrainiert. Das Trainingsprogramm umfasste

13 Trainingseinheiten am Beinstrecker und der Beinpresse, die 3-mal wöchentlich durchgeführt wurden. Das Trainingsprogramm umfasste pro Gerät 3 Trainingssätze mit 10 Wiederholungen des 10 RMs bei einer Belastungspause von 2 min. Alle Probanden durchliefen im Vorfeld der Studie eine standardisierte Vortrainingsphase von 2 submaximalen Trainingseinheiten auf dem Beinstrecker und der Beinpresse. Eine kurze Angleichung von Trainingsinhalten sollte potentiell auftretende, sehr große Dynamiken in der Initialreaktion auf ein ungewohntes Trainingsprogramm dämpfen, um auch realitätsnahe Anpassungsreaktionen zu erzeugen. Für diese Trainingsphase wurden daher 2 Trainingseinheiten im Abstand von jeweils 48-Stunden vor der Haupttrainingsphase umgesetzt und erst danach die Trainingsphase mit den Muskelbiopsien vorgenommen. Vor Beginn der Trainings wurden in einer separaten Kraftdiagnostik die Intensitäten für die Trainingsbelastungen festgelegt. Das zugrundeliegende Belastungsmuster am Testtag wurde dann in der Studie zu den Trainings am verwendeten Krafttrainingsgerät umgesetzt. In Ruhe vor dem Training (T0), 45 min nach der ersten (T1) und 45 min nach der 13. und letzten Trainingseinheit (T5) wurden dann Muskelbiopsien 45 min nach Trainingsbelastung entnommen. Wir konnten in Vorversuchen zeigen, dass in diesem Zeitraum eine signifikante Akkumulation von Laktat im Muskel messbar ist und zudem auch eine signifikante Aktivierung der Proteinsyntheseinitiation stattfindet (Gehlert et al., 2014; Moore et al., 2011). Mit unserem Studiendesign konnte daher eine akute und chronische Belastung unter gleichzeitiger Akkumulation von Laktat und einer anabolen Signalgebung kombiniert werden (Gehlert et al., 2014; Willkomm et al., 2017).

## 3 Ergebnisse

Im Verlauf der Studie konnte ein signifikanter Anstieg der Phosphorylierung von pAKT an Serin 473 bis zum letzten Training (T5) bestimmt werden. Für p70s6k konnte ein signifikanter Anstieg der Phosphorylierung an Threonin 389 zu T1 (nach dem ersten Training) festgestellt werden jedoch eine deutlichen Reduktion zum letzten Training (T5). Bei den glykolytischen

Enzymen wurde keine Änderung des Expressionslevel der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase festgestellt jedoch eine Reduktion der Phosphofruktokinase (PFK1) bis zu T5. Es konnte ein deutlicher jedoch nicht signifikanter Anstieg der Pyruvatkinase 2 (PKM2) bis zu T5 festgestellt werden gekoppelt mit einem signifikanten Abfall der PKM1 Isoform zu T5. Somit konnte Hypothese 1 nicht statistisch gesichert bestätigt werden.

Sowohl Typ I als auch Typ II Fasern zeigten über den Zeitverlauf von T0 nach T5 nicht signifikante Anstiege des Muskelfaserquerschnittes ( $\mu\text{m}$ ) (Typ I,  $pN = 0,14$ ; Typ II,  $pN = 0,057$ ).

Für die Analyse der Metabolitenverteilung war für uns primär die Konzentration von Metaboliten wichtig, die den Clustern des Aminosäure-, Peptid-, Nucleotid und Kohlenhydratstoffwechsels zuzuordnen sind. Im Verlauf der Studie konnte von T0 nach T1 und besonders von T0 nach T5 ein signifikanter Abfall eines Metabolitenclusters des allgemeinen Aminosäurestoffwechsels nachgewiesen werden, während das Cluster für die verzweigt-kettigen Aminosäuren eine signifikante Steigerung zeigt (Abb. 1, Seite 4: Cluster 1, Block mit blauer Farbgebung vs. darunter liegender Block mit dominant roter Farbgebung (ab carboxyethylisoleucine). Wenige Metabolite des Nucleotidstoffwechsels zeigten signifikante Reduktionen größtenteils jedoch signifikante Erhöhungen ihrer Konzentration, besonders im direkten Vergleich von T0 zu T5 (Abb. 1, Seite 4: Cluster Nucleotide). Aufgrund der heterogenen Response der Metabolite konnte Hypothese 2 und 3 somit nicht eindeutig bestätigt werden. Entgegen der hypothetisierten Erhöhung von Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels durch glykolytisches Training kam es hier zu einer Reduktion der Metabolite (vorletztes Cluster in Abb. 1, Seite 4).

Im Skelettmuskel der Probanden konnte zudem von T0 nach T1, insbesondere aber von T1 nach T5 ein deutlicher Abfall der Metaboliten des Lipidstoffwechsels nachgewiesen werden, assoziiert mit einer Reduktion von Succinat als wesentliches Metabolit des mitochondrialen Energiestoffwechsels im Citratzyklus bzw. Komplex II der mitochondrialen Atmungskette.

## 4 Diskussion

Der im Antrag beschriebene Warburg-Effekt im Sinne einer Steigerung glykolytischer Intermediate für Wachstumsprozesse konnte am humanen Skelettmuskel und dem vorliegenden Studiendesign jedoch nicht zweifelsfrei entlang der aufgestellten Hypothesen bestätigt werden. Unsere Intervention konnte jedoch eine deutliche, wenngleich auch nicht signifikante Vergrößerung des Muskelfaserquerschnittes bei den Probanden induzieren. Damit kann man davon ausgehen, dass die Proteinsynthese nach jedem Training aufreguliert worden sein muss, um in lediglich 13 Trainingseinheiten eine entsprechende Anpassung zu bewirken. Über den Zeitverlauf unserer Intervention ist es dabei teilweise zu signifikanten Anpassungen von Enzymen des anaeroben Energiestoffwechsels gekommen. Die Reduktion des Phosphofruktokinase Levels (PFK1) könnte mit einer Verminderung der Geschwindigkeit des glykolytischen Stoffwechsels von T0 nach T5 assoziiert sein, da die PFK die Glykolyserate maßgeblich reguliert. Im Zusammenspiel mit der tendenziellen Steigerung der Isoform 2 der PKM2 und der Reduktion von Isoform 1 (PKM1) könnte sich daher tatsächlich als Folge dieser Intervention eine Reduktion der Glykolyserate und gleichzeitig eine Modifikation des glykolytischen Metabolitenflusses in Richtung der eingangs beschriebenen Hypothese ergeben haben (Lee et al., 2009). Überraschenderweise konnte in der Metabolomanalyse kein konsistenter Anstieg bzw. eine gerichtete Regulation der Metabolitenkonzentration des glykolytischen Stoffwechsels nachgewiesen werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein solcher Anstieg von glykolytischen Metaboliten durch akute Belastung einerseits oder eine Modifikation des glykolytischen Stoffwechsels andererseits generell nur in geringem Maße stattfindet. Erstaunlicherweise kam es im Verlauf der Studie bis zu T5 weniger zu einer konsistenten Erhöhung von relevanten Clustern des Muskelmetaboloms sondern zu einer deutlichen Verringerung (siehe Abb. 1). Hiervon waren insbesondere Metabolite des Aminosäure-, Peptid-, Nucleotid- sowie

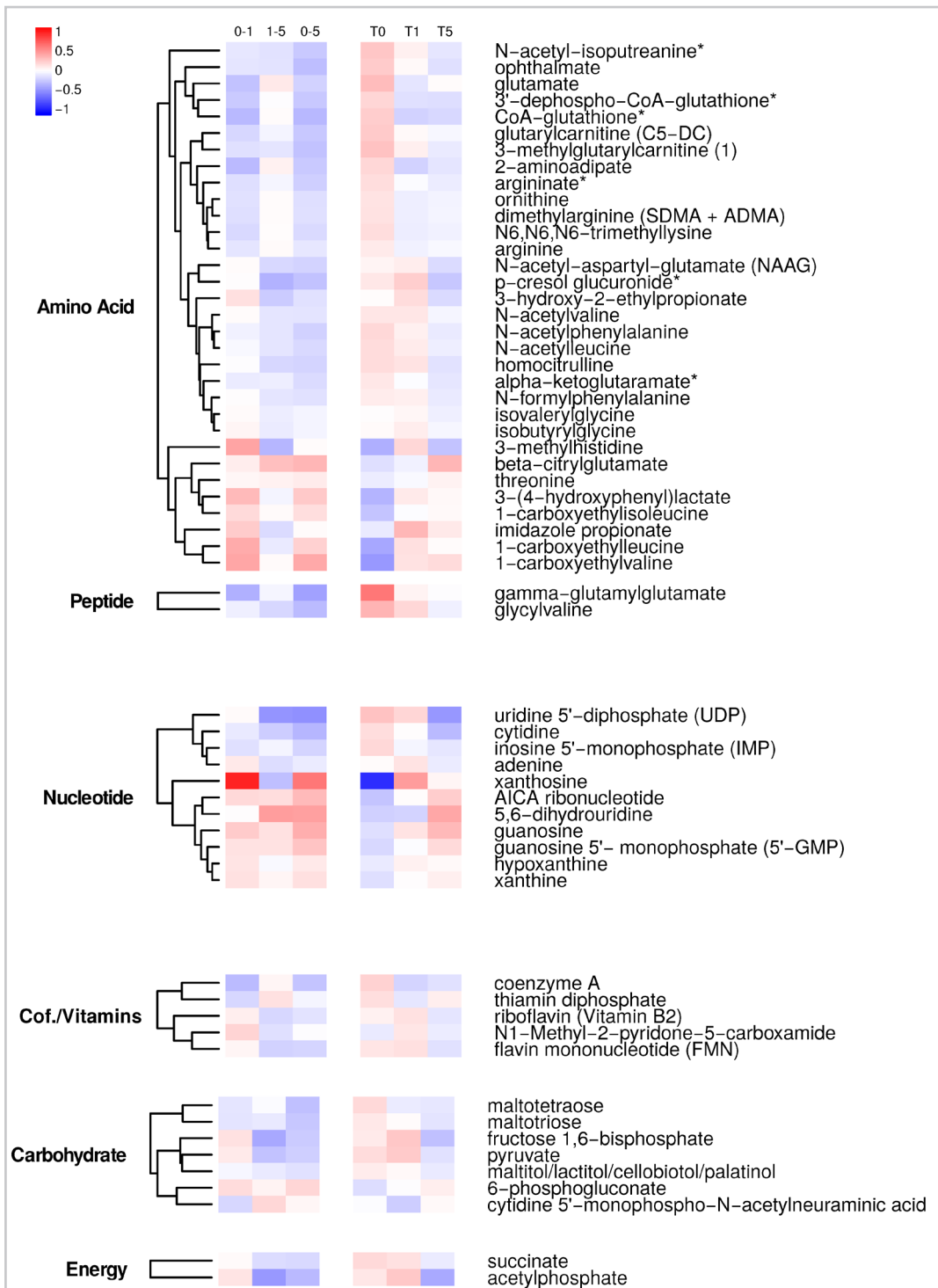


Abb. 1: Heatmap der Metabolitenverteilung in den untersuchten Skelettmuskelbiopsaten von T0 nach T5. Dargestellt sind Cluster von Metaboliten die dem Aminosäure-, Nucleotid-, Peptid, Kohlenhydrat-, und Energiestoffwechsel zuzuordnen sind und welche durch die Trainingsintervention in diesen Clustern signifikant hoch- oder herunterreguliert wurden ( $p < 0.05$ ). Lesbarkeit der Abbildung: erster Block von links; Darstellung der signifikanten Unterschiede von T0 nach T1 (erste Spalte), T1 nach T5 (zweite Spalte) und T0 nach T5 (dritte Spalte). Blaue Felder markieren signifikante Reduktionen, weiße Felder markieren keine Veränderung und rote Felder signifikante Steigerungen der Metabolitenlevel. Satte Farben markieren starke Änderungen, blasse Farben moderate Änderungen der Metabolitenkonzentrationen. Zweiter Block von links (dritte bis sechste Spalte); Darstellung der relativen Konzentrationen der Metabolitenlevel innerhalb der Proben unter Orientierung am Median aller Proben.

auch des Fettsäuremetabolismus betroffen. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig mit einer generellen Verringerung entsprechender Metabolite unter Ruhe zusammenhängen. Vielmehr kann eine rapide Aktivierung des Energiestoffwechsels zu einer Reduktion von Metaboliten durch erhöhten Substratbedarf aerober Stoffwechselprozesse erfolgen. Ein wesentlicher Indikator für ein durch glykolytische Kraftbeanspruchung induziertes Potential zur chronischen Modifikation des Skelettmuskelmetaboloms zeichnet sich durch die Änderung der Metabolitenstruktur von T1 nach T5 ab. Obwohl bereits im Vergleich T0 zu T1 deutliche Senkungen von Metaboliten des allgemeinen Aminosäure- und Nukleotid Stoffwechsels sowie Steigerungen von Metaboliten der verzweigt-kettigen Aminosäurestoffwechsels zu verzeichnen sind, wird diese Regulation von T1 nach T5 noch weiter verstärkt. Die gemessenen, signifikanten Verringerungen der Konzentrationen von Metaboliten, insbesondere von T1 nach T5, können durchaus als metabolische Vorkonditionierung des Muskelmetaboloms interpretiert werden, weil durch wiederholte und gleichförmige Trainingsreize eine erhöhte Aufnahme und Verstoffwechslung dieser Mediate durch enzymatische Anpassungen ermöglicht und nötig wird. Diese Vorkonditionierung vollzieht sich relativ schnell und innerhalb des Zeitfensters eines Mesozyklus. Da neben den wachstumsassoziierten Metaboliten auch Substrate des Energiestoffwechsels betroffen sind, eröffnet sich für Trainingswissenschaftler, Trainer und Athlet eine neue Sichtweise auf die zeitliche Gestaltung von Trainingsformen innerhalb von mittelfristigen Trainingszyklen sowie auch auf die metabolische Wirkung der Trainingsform „Krafttraining“ an sich. Krafttraining wird in seiner Funktion als allgegenwärtiges Trainingsprinzip häufig auf die Anpassungsprozesse des Muskelwachstums und den Kraftzuwachs reduziert. Mit dieser Untersuchung wird deutlich, dass ein fortgesetzter Kraftstimulus von wenigen Minuten Dauer in der Lage ist, kurz- und langfristig wesentliche Anpassungen des Skelettmuskelmetaboloms zu induzieren. Dies könnte mit erklären, warum sich Skelettmuskelanpassung in einem kaum zu differenzierenden Kontinuum zwischen struktureller und metabolischer Anpassung vollzieht und eine spezifische Nachvollziehbarkeit zwi-

schen definierter Belastung und Anpassungseffekt immer noch schwer zu fixieren ist.

## 5 Transfer und Praxisbezug

Eine mehrwöchige, praxisnahe Trainingssituation führt zu einer veränderten Expression anaerober Enzyme im humanen Skelettmuskel gekoppelt mit einer moderaten Muskelhypertrophie. Dies ist begleitet von einer signifikanten Anpassung des Muskelmetaboloms nach Training in metabolischen Netzwerken des Aminosäure-, Purin-, Kolenhydrat-, Lipid- und Nucleotidstoffwechsels. Aus den skizzierten Ergebnissen lassen sich jedoch zunächst keine direkten und für die Konzeption von spezifischen Trainingsinhalten- oder Empfehlungen verwertbaren Erkenntnisse ableiten. Sowohl erhöhte anabole Signaltransduktion als auch Muskelhypertrophie sind Phänomene, die als Folge von Krafttraining hinlänglich bekannt sind. In unserer Studie konnten wir jedoch mit einer innovativen Technik eine Vielzahl von Skelettmuskelmetaboliten nachweisen, metabolischen Netzwerken zuordnen und deren Änderung als Folge von akutem und chronischem Krafttraining darstellbar machen. Unsere Ergebnisse weisen dem Krafttraining als „mechanometabolische“ Beanspruchungsform daher eine maßgebliche Rolle zu, die akut aber auch mittelfristig in der Lage ist, ganze Cluster von metabolischen Pfaden zu modifizieren, sofern mindestens 13 Trainingseinheiten umgesetzt werden. Hierdurch werden offensichtlich Trainingseffekte ausgelöst, die neben Hypertrophie und Kraftgewinnen auch verbesserte metabolische Voraussetzungen für Anpassungen des Energiestoffwechsels auslösen. Wichtigerweise ist damit auch eine langfristige Veränderung des Skelettmuskelmetaboloms verbunden, welches diese Anpassungen über die Generierung und die Aufnahme wachstumsfördernder Metaboliten unterstützt und indirekt auch den adaptiven Zustand des Skelettmuskelwachstums reflektiert (Der-Torossian et al., 2013). Die Ergebnisse dieser explorativen Studie erweitern die bislang beschriebenen molekularen Wirkungen von Krafttraining um eine neue, innovative und vielversprechende metabolische Perspektive der Trainingsanpassung. Als besonders beachtenswert erscheint die Tatsache, dass eine Vielzahl

von Metaboliten unterschiedlicher metabolischer Netzwerke eine signifikante Veränderung innerhalb eines Trainingszeitraumes zeigten, der in etwa einem Mesozyklus entspricht. Weitere zeit-, intensitäts- und geschlechtsabhängige Studien müssen folgen, um zu überprüfen, wie persistent und mit welcher Dynamik sich solche Metabolomanpassungen im Muskel auf unterschiedliche Trainingsmuster vollziehen, welche global-physiologischen Parameter hiervon mit beeinflusst werden und welchen Vorteil der Athlet im Trainingsprozess hiervon hat.

## 6 Zusammenfassung

Es ist fraglich, ob akutes und chronisches Krafttraining mit dominant glykolytischer Energiebereitstellung die Expression glykolytischer Enzyme gekoppelt mit einer Anpassung metabolischer Netzwerke induzieren kann, welche für biosynthetische Prozesse im wachsenden Skelettmuskel von Bedeutung sind (Ohlendieck, 2010; Vander Heiden et al., 2011). Glykolytische Intermediate könnten hierbei eine große Rolle spielen, da sie für die Biosynthese von Nucleotiden, RNA, DNA und Aminosäuren wichtig sind. Dies könnte indirekt den von Otto-Warburg entdeckten „Warburg-Effekt“ für Krebszellen, auch im Skelettmuskel bestätigen und damit dem anaeroben Stoffwechsel eine erweiterte Rolle in der Regulation der Muskelanpassung zuweisen (DeBerardinis et al., 2008; Der-Torossian et al., 2013). Um dies zu überprüfen, führten männliche Probanden ein mehrwöchiges Krafttraining an der unteren Extremität mit insgesamt 13 Trainingseinheiten in 5 Wochen durch. In Ruhe sowie 45 min nach dem ersten und letzten Training wurden Muskelbiopsien am m. vastus lateralis entnommen und mittels Westernblotting auf die Expression von Proteinen der anabolen Signaltransduktion und glykolytischer Enzyme untersucht. Mittels Immunhistochemie wurde

die Hypertrophie von Typ I und II Skelettmuskelfasern bestimmt. Untersuchungsschwerpunkt war jedoch eine umfassende massenspektrometrische Analyse des Skelettmuskelmetaboloms. Wir konnten zeigen, dass es zu einer moderaten Hypertrophie innerhalb der Skelettmuskelfasern gekoppelt mit einer erhöhten Aktivierung anaboler Signaltransduktion kommt. Über den Zeitverlauf der Studie wurde zudem eine veränderte Expression glykolytischer Enzyme beobachtet, was potentiell auf eine Modulation des glykolytischen Flusses in Richtung vermehrter Herstellung von biosynthetisch relevanten Intermediaten hindeutet (Vander Heiden et al., 2011). Dies konnte in der Metabolomanalyse jedoch nicht eindeutig belegt werden, da es in einigen Metabolitenclustern zu einem Anstieg, zum überwiegenden Teil jedoch zu signifikanten Reduktionen der Metabolitenlevel über den Studienverlauf kam. Dies könnte damit erklärt werden, dass biosynthetische Prozesse im akuten Nachbelastungszustand eine rapide Aufnahme dieser Metaboliten bewirken. Die vorliegenden Ergebnisse können daher den „Warburg-Effekt“ im trainierenden humanen Skelettmuskel nicht bestätigen. Eine Vielzahl von Metaboliten unterschiedlicher metabolischer Netzwerke zeigten jedoch signifikante Änderungen innerhalb eines Trainingszeitraumes, der in etwa einem Mesozyklus entspricht. Hierzu gehörten Metabolite des Nucleotid- und Aminosäurestoffwechsel, die wachstumsfördernde Mediate zur Verfügung stellen, welche die Synthese von Muskelgewebe fördern. Die Erkenntnisse dieser explorativen Studie erweitern daher den molekularen Effekt von Krafttraining über bekannte Anpassungsszenarien auf die Ebene von metabolischen Netzwerken, welche ein sich adaptierendes Environment im Skelettmuskel reflektieren (Koopman, Ly, & Ryall, 2014).

## 7 Literatur

- Adams, G. (2010). The Molecular Response of Skeletal Muscle to Resistance Training. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 61 (3), 61-67.
- DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., & Thompson, C. B. (2008). The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell metabolism*, 7 (1), 11-20. doi:10.1016/j.cmet.2007.10.002
- Der-Torossian, H., Wysong, A., Shadfar, S., Willis, M. S., McDunn, J., & Couch, M. E. (2013). Metabolic derangements in the gastrocnemius and the effect of Compound A therapy in a murine model of cancer cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 4 (2), 145-155. doi:10.1007/s13539-012-0101-7
- Gehlert, S., Suhr, F., Gutsche, K., Willkomm, L., Kern, J., Jacko, D., ... Bloch, W. (2014). High force development augments skeletal muscle signalling in resistance exercise modes equalized for time under tension. *Pflugers archives*. doi:10.1007/s00424-014-1579-y
- Koopman, R., Ly, C. H., & Ryall, J. G. (2014). A metabolic link to skeletal muscle wasting and regeneration. *Frontiers in physiology*, 5, 32. doi:10.3389/fphys.2014.00032
- Lee, M. N., Ha, S. H., Kim, J., Koh, A., Lee, C. S., Kim, J. H., ... Ryu, S. H. (2009). Glycolytic flux signals to mTOR through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-mediated regulation of Rheb. *Molecular and cellular biology*, 29 (14), 3991-4001. doi:10.1128/MCB.00165-09
- Moore, D. R., Atherton, P. J., Rennie, M. J., Tarnopolsky, M. A., & Phillips, S. M. (2011). Resistance exercise enhances mTOR and MAPK signalling in human muscle over that seen at rest after bolus protein ingestion. *Acta physiologica*, 201 (3), 365-372. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02187.x
- Ohlendieck, K. (2010). Proteomics of skeletal muscle glycolysis. *Biochimica et biophysica acta*, 1804 (11), 2089-2101. doi:10.1016/j.bbapap.2010.08.001
- Vander Heiden, M. G., Lunt, S. Y., Dayton, T. L., Fiske, B. P., Israelsen, W. J., Mattaini, K. R., ... Locasale, J. W. (2011). Metabolic pathway alterations that support cell proliferation. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 76, 325-334. doi:10.1101/sqb.2012.76.010900
- Willkomm, L., Gehlert, S., Jacko, D., Schiffer, T., & Bloch, W. (2017). p38 MAPK activation and H3K4 trimethylation is decreased by lactate in vitro and high intensity resistance training in human skeletal muscle. *PLoS One*, 12 (5), e0176609. doi:10.1371/journal.pone.0176609