

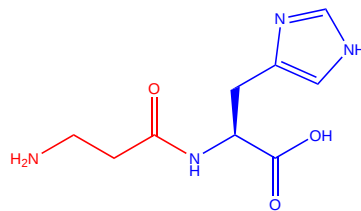


# CONCEPT

## 5. $\beta$ -Alanine

### 5.1 Inleiding

$\beta$ -alanine is een vrij nieuw voedingssupplement dat voor het eerst onder de aandacht van sporters kwam in 2006. In 2006 toonden Roger C. Harris en zijn collega's namelijk aan dat  $\beta$ -alanine-suppletie de concentratie carnosine in het spierweefsel wist te vergroten [111]. Dezelfde Roger C. Harris bracht ook het succesvolle voedingssupplement creatine onder de aandacht in 1992 door aan te tonen dat creatinesuppletie de totale hoeveelheid creatine in het spierweefsel vergrootte (zie hoofdstuk 7). Carnosine is een dipeptide van de twee aminozuren  $\beta$ -alanine en L-histidine. Carnosine vormt een belangrijke pH-buffer in de spiercellen, doordat het in staat is protonen ( $H^+$ ) op te vangen. Dit is vooral te wijten aan de imidazoolgroep van het histidineresidu [1]. Het ergogene effect van  $\beta$ -alanine-suppletie is ook voornamelijk gestoeld op een verbetering van de pH-buffercapaciteit. De  $\beta$ -alaninebeschikbaarheid is dan ook limiterend voor de synthese van carnosine, hetgeen  $\beta$ -alanine-suppletie



**Figuur 5.1:** Structuurformule van carnosine. In het rood weergegeven is het  $\beta$ -alanineresidu en in het blauw het L-histidineresidu. De imidazoolgroep heeft een pKa-waarde van 6.83.

interessant maakt. Carnosine zelf zou ook gesuppleerd kunnen worden, gezien dit afgebroken wordt tot  $\beta$ -alanine en L-histidine door carnosinases. Echter is carnosine duurder om te produceren wat het minder kosteneffectief maakt.

Carnosine komt in een vrij hoge concentratie voor in spiercellen, variërend van 10 tot 40 mmol per kg droge spiermassa [242], dit is gelijkend aan de concentratie van creatinefosfaat in spiercellen.

### 5.1.1 Biosynthese

$\beta$ -alanine vormt de precursor voor de dipeptide histidine. Omdat het effect van  $\beta$ -alanine te wijten is aan de productie van carnosine wordt in deze sectie vooral de biosynthese van carnosine behandeld. Het enzym carnosinesynthase is hier verantwoordelijk voor. De twee substraten voor dit enzym zijn  $\beta$ -alanine en L-histidine. Ook verbruikt het enzym een ATP-molecuul om de reactie te katalyseren [75]. De  $K_M$ -waarden van carnosinesynthase zijn geschat op 16  $\mu$ M en 1.8 mM voor respectievelijk L-histidine [118] en  $\beta$ -alanine [138]. De beschikbaarheid van  $\beta$ -alanine is dan ook limiterend voor de synthese van carnosine. Suppletie van  $\beta$ -alanine of carnosine aan muizen leidt tot een verhoogde expressie van het enzym [170].  $\beta$ -alanine kan *de novo* worden aangemaakt in de lever door degradatie van uracil [161]. Normaal gesproken is echter de meeste  $\beta$ -alanine afkomstig uit het dieet in de vorm van carnosine. Carnosine is vooral te vinden in vlees en vis en men krijgt bij een normaal dieet circa 0.3 gr  $\beta$ -alanine per dag binnen [16]. Suppletie van  $\beta$ -alanine bevordert de carnosinesynthase in spiercellen zoals in 2006 aangetoond door Roger C. Harris en zijn collega's [111]. In deze studie kregen proefpersonen vier weken lang 6.4 gr  $\beta$ -alanine per dag gesuppleerd waardoor de intramusculaire carnosineconcentratie met circa 65% steeg.

### 5.1.2 Absorptie

$\beta$ -alanine komt in de vorm van carnosine voor in de voeding. Het is met name te vinden in vlees en vis zoals eerder genoemd. Vegetariërs hebben dan ook een lagere hoeveelheid carnosine in de spieren dan omnivoren [81]. Na inname van carnosine uit de voeding komt deze in het darmstelsel terecht. Vanuit het darmstelsel wordt carnosine opgenomen door de enterocyten die de darmwand bekleden. Dit transport wordt waarschijnlijk verzorgd door het eiwit PEPT1, die carnosine samen met een proton langs de brush border leidt (de membraan aan de apicale zijde van de enterocyten) [228]. In de enterocyten wordt vervolgens al een deel van de carnosine gehydrolyseerd. Onderzoek in SKPT-cellen (niercellen) laat een lage efflux van carnosine zien aan de basolaterale zijde [128]. Mocht dit ook het geval zijn voor enterocyten, dan belandt slechts een klein deel van de door de darm opgenomen carnosine in de circulatie. De carnosine wordt door enzymen in de enterocyten afgebroken tot L-histidine en  $\beta$ -alanine.

Deze afbraak wordt gekatalyseerd door carnosinases [23]. Het is onbekend of paracellulairtransport van carnosine ook een rol van betekenis heeft bij de opname vanuit het darmlumen. Het overblijvende carnosine belandt vervolgens in de circulatie nadat het langs de basolaterale membraan wordt getransporteerd. In de circulatie bevinden zich ook carnosinases die verder leiden tot afbraak van de ingenomen carnosine.

In een experiment waarbij proefpersonen 200 gr rundergehakt kregen (goed voor zo'n 248 mg carnosine) werd een piekconcentratie gemeten van 32.7 mg carnosine per liter bloedplasma na 3.5 uur [183]. Na 5.5 uur was er geen carnosine meer detecteerbaar. Een gemiddeld persoon heeft circa vijf liter bloed door zijn vaatstelsel stromen en zo'n 55% daarvan beslaat het bloedplasma. In totaal dus iets meer dan twee en een halve liter bloedplasma. Dit betekent dat er ruwweg zo'n 100 mg carnosine in de circulatie aanwezig was van de proefpersonen toen de piekconcentratie werd gemeten. Deze gegevens doen concluderen dat een flink deel van de carnosine toch nog intact de bloedstroom bereikt na opname door het darmstelsel. Echter, om nuttig te zijn voor een verhoging van de carnosineconcentratie in spiercellen, dient het alsnog gehydrolyseerd te worden. De opname van intacte carnosine door spiercellen is namelijk zeer laag [22].

De absorptie van  $\beta$ -alanine is dus cruciaal om de carnosineconcentratie in spiercellen te verhogen.  $\beta$ -alanine wordt geabsorbeerd aan de apicale zijde van enterocyten door twee transporters [40]. Een transporter met hoge affiniteit en lage capaciteit die  $\text{Na}^+$ - en  $\text{Cl}^-$ -afhankelijk is, en een transporter met lage affiniteit en hoge capaciteit die protonafhankelijk is. Deze laatste verzorgt ook het transport van andere aminozuren en derivaten hiervan waaronder trimethylglycine. Zodra  $\beta$ -alanine in de circulatie belandt kan het opgenomen worden door de spiercellen, zodat het door carnosinesynthase samen met L-histidine carnosine kan vormen. De opname door spiercellen wordt waarschijnlijk ook verzorgd door  $\text{Na}^+$ - en  $\text{Cl}^-$ -afhankelijk transport [17]. Recentlijk bevestigden onderzoekers de aanwezigheid van de  $\text{Na}^+$ - en  $\text{Cl}^-$ -afhankelijke transporter TauT (taurine transporter) in de m. gastrocnemius van mensen [80]. Ook toonden zij de aanwezigheid aan van de transporter PAT1 (Eng.: proton-coupled amino acid transporter 1), een protongekoppelde aminozuurtransporter. TauT-mRNA-expressie bleek tevens ook verhoogd na acht weken  $\beta$ -alanine-suppletie in muizen [80].

Het laden van carnosine in spierweefsel lijkt een lineaire dosis-respons relatie te volgen [233]. Dit betekent dat de totale ingenomen hoeveelheid  $\beta$ -alanine primair bepalend is voor de stijging van de carnosineconcentratie in spiercellen. Opmerkelijk genoeg is de stijging van deze concentratie veel lager dan je zou verwachten op basis van de ingenomen hoeveelheid. In een studie werd berekend dat circa slechts 2.8% van de gesuppleerde  $\beta$ -alanine als carnosine in spierweefsel werd geïncorporeerd [232]. Het loont dus om naar

manieren te zoeken die de opslag van gesuppleerde  $\beta$ -alanine als carnosine in spierweefsel vergroten. De onderzoekers van diezelfde studie hypothetiseerden dat, net als bij creatine het geval is, insuline de opname zou kunnen verbeteren. De  $\beta$ -alaninetransporter TauT is immers  $\text{Na}^+$ -afhankelijk en insuline stimuleert de natrium-kalium-pomp-activiteit, waarschijnlijk doordat insuline zorgt voor translocatie van natrium-kalium-pompen naar het sarcolemma [235]. Dit stimuleert vervolgens het secundair transport van natrium-afhankelijke-transporters, zoals de TauT. De onderzoekers toetsten deze hypothese door proefpersonen  $\beta$ -alanine te geven bij twee maaltijden, zodat de stijging van  $\beta$ -alanine in de circulatie samenviel met een stijging van de seruminsulineconcentratie. Het samennemen met een maaltijd leidde inderdaad tot een grotere stijging van de intramusculaire carnosineconcentratie in de soleusspier, maar niet in de gastrocnemiuspier. Er wordt aangenomen dat dit komt doordat de insuline-gemedieerde translocatie van natrium-kalium-pompen naar het sarcolemma alleen plaats lijkt te vinden in oxidatieve spiervezels, en niet in glycolytische spiervezels [148]. De soleusspier beschikt met name over veel oxidatieve spiervezels [95]. Eerder onderzoek in ratten toonde ook aan dat met name de spieren die beschikten over veel oxidatieve spiervezels gevoeliger waren voor de effecten van insuline [127]. Naast het combineren met een insulogene maaltijd, is er ook bewijs dat het trainen van een spier an sich de opslag van gesuppleerd  $\beta$ -alanine als carnosine in spierweefsel verbetert [25]. De combinatie van een training en maaltijd verbetert aanzienlijk de hoeveelheid  $\beta$ -alanine die als carnosine in het spierweefsel wordt opgeslagen. Zo wordt een verbetering geobserveerd van 2.39% opslag als carnosine in het spierweefsel zonder maaltijd of training naar 5.65-5.82% met maaltijd en training [31].

### 5.1.3 Metabolisme en excretie

De retentie van  $\beta$ -alanine is vrij hoog met 97-98%, echter wordt slechts een fractie hiervan als carnosine in het spierweefsel opgeslagen [232, 31]. Het zou kunnen dat andere weefsels dan het spierweefsel ook een deel van de ingenomen  $\beta$ -alanine opslaan als carnosine, echter is de absolute hoeveelheid carnosine in andere weefsels aanzienlijk lager [85]. Zo bevat spierweefsel 5-8 mmol carnosine per kg [71]. De molaire massa van carnosine is 226.23 gr/mol. Uitgaande van een persoon van 70 kg, waarvan de spiermassa 40% van het totale lichaamsgewicht beslaat (28 kg), bevat de volledige spiermassa 31.7-50.7 gr carnosine. Ter vergelijking, de nier bevat ongeveer 61 mcg carnosine per gr [85]. Uitgaande van een gewicht van 150 gr per nier, beslaat de totale hoeveelheid carnosine in de nieren slechts 0.02 gr. Gelijkende hoeveelheden vindt men in het hart, de maag en het jejunum [85]. Met name om deze reden is het aannemelijk dat het merendeel van de  $\beta$ -alanine die niet in het spierweefsel wordt opgeslagen als carnosine wordt gemetaboliseerd i.p.v. elders opgeslagen.

Er wordt aangenomen dat een flink deel van de ingenomen  $\beta$ -alanine simpelweg geoxideerd wordt [232]. Onderzoek in ratten heeft inderdaad aangetoond dat meer dan 70% van de toegediende  $\beta$ -alanine werd afgebroken tot kooldioxide en een gedeelte ook geïncorporeerd werd in acetylhoudende substanties zoals vetzuren en cholesterol [99]. Om als substraat te fungeren van de citroenzuurcyclus (zie sectie 2.4.1) moet  $\beta$ -alanine ontdaan worden van zijn aminogroep. Dit wordt verzorgd door het enzym GABA-transaminase, die de transaminatiereactie katalyseert [99, 26] en tevens wordt de mRNA-expressie van het enzym ge-upreguleerd in spiercellen door  $\beta$ -alaninesuppletie [80]. Het product van deze transaminatiereactie is malonzuur semialdehyde dat verder gemetaboliseerd kan worden tot acetyl-CoA of acetaldehyde [99].

De afbraak van intramusculair carnosine verloopt zeer traag. Nadat er wordt gestopt met  $\beta$ -alaninesuppletie neemt de carnosineconcentratie met 2-4% per week af [16, 233]. Na een stijging van circa 30 tot 45% van de intramusculaire carnosineconcentratie wordt dan ook een rustperiode (Eng.: washout period) van 15 tot 20 weken geschat voor een betrouwbare uitvoering van een cross-over opgezette klinische studie [233].

## 5.2 Werkingsmechanisme

Al sinds het begin van de ontdekking van carnosine heeft het onderzoek naar de fysiologische rol ervan zich geconcentreerd op spierweefsel. Desondanks is tot de dag van vandaag nog steeds niet goed bekend wat de belangrijkste rol van carnosine in spierweefsel is. De meest voor de hand liggende rol van carnosine in spierweefsel is te wijten aan imidazoolgroep waarover de dipeptide beschikt, met een pKa-waarde van 6.83. Deze maakt het ideaal om als pH-buffer te fungeren en zo een stijgende concentratie protonen op te vangen. Een andere rol van carnosine lijkt te liggen in regulering van de excitatie-contractiekoppeling die de spiercontractie in gang zet (zie sectie 1.3). Hierbij worden  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen uit het sarcoplasmatisch reticulum (SR) vrijgemaakt. Het  $\text{Ca}^{2+}$  kan vervolgens binden aan troponine C, waardoor myosine en actine kruisbruggen kunnen vormen en zo de spier kunnen laten samentrekken. Recentelijk is een hypothese voorgesteld die de regulatie van  $\text{Ca}^{2+}$ - en  $\text{H}^{+}$ -ionen verenigt in één werkingsmechanisme [237].

### 5.2.1 pH-buffer

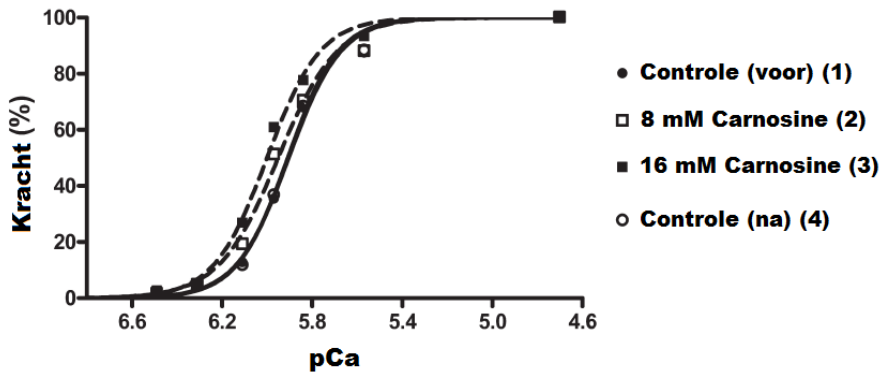
Tijdens een intensieve inspanning wordt er veel ATP gehydrolyseerd door de myosine ATPases om de sarcomeren van de spier samen te laten trekken (zie ook hoofdstuk 2, vergelijking 2.1). Een product van deze reactie is een proton ( $\text{H}^{+}$ ). Bij een laag energieverbruik worden (bijna) alle protonen die voortkomen uit de ATP-hydrolyse gebruikt in de mitochondria voor de ademhalingsketen. Echter, bij een hoog energieverbruik waarbij de ATP-omzet in het cytosol de

productie van ATP in de mitochondria overschrijdt, kan er opstapeling van deze protonen plaatsvinden met verzuring van de spier als gevolg. Een gedeelte van de protonen wordt opgevangen door productie van lactaat, omdat deze reactie één proton consumeert (zie ook sectie 2.3.1). Ook wordt een gedeelte gebufferd door de geproduceerde  $P_i$ . Hoewel  $P_i$  en  $H^+$  in een 1:1-ratio worden geproduceerd door ATP-hydrolyse, tezamen met ADP, worden alleen ADP en  $P_i$  gebruikt als substraten voor de glycolyse en  $H^+$  niet (zie hoofdstuk 2, vergelijking 2.3). Hierdoor ontstaat er een overschot aan  $H^+$  die niet gebufferd kan worden door het gegenereerde  $P_i$  van dezelfde reactie. Als resultaat zal de pH-waarde in de spiercel dalen.

$\beta$ -alanine beschikt over een imidazoolgroep met een pKa-waarde van circa 6.8, waardoor deze kan fungeren als protonbuffer in de spiercellen. Over het algemeen wordt aangenomen dat een daling van de pH-waarde in een spiercel zorgt voor slechtere prestaties. Het negatieve effect van een door inspanning veroorzaakte verzuring op de contractiele eigenschappen lijkt echter vrij gering [6]. Desalniettemin hebben voedingssupplementen die inspelen op de daling van de pH-waarde van de spiercellen die optreedt bij inspanning veel aandacht gekregen van onderzoekers, waaronder  $\beta$ -alanine. In een klinische studie werd een positieve correlatie gevonden tussen de intramusculaire carnosineconcentratie en de *in vitro*-buffercapaciteit [15]. Hierbij wordt een spierbiopt genomen en gehomogeniseerd, waarna er wordt gekeken hoeveel protonen er benodigd zijn om de pH-waarde van 7.1 naar 6.5 te brengen. Er werd echter geen  $\beta$ -alanine gesuppleerd in deze studie. In een andere studie gebeurde dit wel, hierbij werd geen verschil gevonden in de *in vitro*-buffercapaciteit tussen de groep die  $\beta$ -alanine kreeg en de groep die placebo kreeg [101]. *In vivo* wordt de buffercapaciteit van carnosine in mensen geschat op circa 7% [159]. Al met al lijkt de pH-buffercapaciteit ansich vrij bescheiden.

### 5.2.2 Verhoogde $Ca^{2+}$ -gevoeligheid

Zoals behandeld in secties 1.2 en 1.3, initieert een stijging van de  $Ca^{2+}$ -concentratie in spiercellen de spiercontractie. De calcium-ionen binden aan troponine C waardoor bindplaatsen op het actine beschikbaar komen om kruisbruggen te vormen met de myosinehoofden. Des te hoger de  $Ca^{2+}$ -concentratie is, des te meer kruisbruggen er gevormd worden. De  $Ca^{2+}$ -concentratie is daarmee bepalend voor de uiteindelijke krachtproductie van een spiercel, immers dicteert het het aantal gevormde kruisbruggen de contractiekracht. Als de  $Ca^{2+}$ -concentratie wordt uitgezet tegen de relatieve contractiekracht vormt zich een logaritmische curve, waarbij de drempelwaarde voor contractie ligt bij een  $Ca^{2+}$ -concentratie van circa  $10^{-7}$  mol/l, en de maximale contractie wordt bereikt bij een concentratie van circa  $10^{-4}$  mol/l. Onderzoek in menselijke type I en type II spiervezels suggereert dat  $\beta$ -alanine-suppletie mogelijk deze curve naar links



**Figuur 5.2:** De kracht-pCa-curve in menselijke spiervezels na toevoeging van carnosine in twee verschillende concentraties (8 mM en 16 mM). De  $\text{Ca}^{2+}$ -gevoeligheid van het contractiele apparaat is toegenomen na toevoeging van carnosine, omdat de curve naar links is verschoven. Analooq aan het gebruik van pH voor de  $\text{H}^+$ -concentratie drukt pCa de intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie uit als negatief logaritme van de  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie in mol/l. Figuur overgenomen uit [76].

kan verschuiven [76]. Dit houdt in dat bij eenzelfde  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie er meer kruisbruggen worden gevormd. Zo zorgt de  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie die leidt tot het behalen van 50% van de maximale krachtlevering er bij een hogere carnosineconcentratie voor dat 60% van de maximale krachtlevering wordt behaald. Met dezelfde  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie wordt dus meer kracht geleverd bij submaximale inspanningen. Dit zou er mogelijk voor kunnen zorgen dat een atleet minder snel prestatieverlies zal lijden bij dit soort inspanningen. De verhoogde  $\text{Ca}^{2+}$ -gevoeligheid van het contractiele apparaat bij een hogere carnosineconcentratie is misschien te danken aan een rol van carnosine als shuttlesysteem. Deze rol wordt behandeld in sectie 5.2.3.

### 5.2.3 Carnosineshuttlehypothese

Recentelijk is er een hypothese geformuleerd die de rol van carnosine als pH-buffer en  $\text{Ca}^{2+}$ -regelaar verenigt. Gezien zowel protonen als calciumionen kunnen binnen aan carnosine, stelden Swietach et al. voor dat carnosine fungeert als een diffunderende  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -wisselaar [237, 236]. Beide ionen komen zelf nagenoeg niet in vrije vorm in het cytoplasma, waardoor zij voor diffusie afhankelijk zijn van dragermoleculen. Tijdens contractie komen er protonen vrij van de ATP-hydrolyse door de ATPases van de myosinehoofden. Zo ontstaat er een grote concentratie van protonen in de nabijheid van de sarcomeren. Deze hogere protonconcentratie (en dus lokaal lagere pH-waarde) bevordert

de protonering van moleculen waaronder carnosine. Dit zorgt voor een ontlading van calciumionen, die eveneens aan carnosine binden. Anderzijds zorgt geleiding van het actiepotentiaal die de spiercontractie initieert voor uitvoer van calciumionen uit het sarcoplasmatisch reticulum. Deze sterke stijging van de  $\text{Ca}^{2+}$ -concentratie zorgt juist voor het tegengestelde proces: het 'laden' van carnosine met calciumionen, en ontlading van de protonen. Samenvattend vormt carnosine, als kleine dipeptide, de mobiele buffer voor deze moleculen in de cel, waardoor er een snelle uitwisseling tussen de celcompartimenten hiervan kan plaatsvinden. Mogelijk is dit een belangrijk mechanisme die verantwoordelijk is voor de ergogene effecten van het laden van carnosine in de spieren [31].

#### 5.2.4 Antioxidante activiteit

Tijdens spiercontractie worden er meer reactieve zuurstofverbindingen (ROS, Eng.: reactive oxygen species) en reactieve stikstofverbindingen (RNS, Eng.: reactive nitrogen species) gegenereerd [195]. Dit zijn moleculen die bijzonder reactief zijn waardoor zij reageren met andere moleculen aanwezig in een cel, zoals lipiden, eiwitten, koolhydraten en nucleïnezuren, en hierdoor schade berokkenen. Bijgevolg staan deze reactieve verbindingen op de voorgrond van verschillende ziektebeelden. Desalniettemin spelen zij ook een belangrijke rol voor het normaal functioneren van vele vitale processen [39]. Ook spelen zij een belangrijke rol bij uitputting van de spier. De reactieve verbindingen kunnen afkomstig zijn van de ademhalingsketen en verscheidene andere enzymgekatalyseerde reacties die betrokken zijn bij het celmetabolisme, maar ook van straling. Desalniettemin is de primaire bron van intracellulair ROS in de meeste cellen de mitochondria, afkomstig van de ademhalingsketen [18]. Hierbij ontstaat met name superoxide ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) door het lekken van elektronen uit de ademhalingsketen op  $\text{O}_2$ . Hoewel superoxide ansich geen sterke oxidant vormt, is het wel de precursor voor vele andere ROS en is daarmee betrokken bij oxidatieve kettingreacties [246]. Het moet echter opgemerkt worden dat er geen vaste relatie lijkt te bestaan tussen het mitochondriale zuurstofverbruik en  $\text{O}_2^{\cdot-}$ -productie, waardoor het geen gegeven is dat de productie hiervan stijgt in de mitochondria door een toename van het zuurstofverbruik door spiercontractie [54]. De belangrijkste bron van  $\text{O}_2^{\cdot-}$  in spiercellen zijn waarschijnlijk NADPH-oxidase (NOX)-enzymen [215]. Deze enzymen katalyseren de reductie van moleculair zuurstof tot superoxide met NADPH als substraat. Deze enzymen komen op verschillende plekken voor in een spiercel. Naast de mitochondria komen zij ook voor in het sarcolemma, de T-tubuli en het sarcoplasmatisch reticulum. Dit betekent dat superoxide gegenereerd door NOX zich ook buiten de mitochondria bevindt, en daardoor ook een ander effect heeft op de cel dan mitochondriaal geproduceerd superoxide. Dit is een belangrijk punt, daar de subcellulaire locatie van ROS belangrijk is voor het positieve, dan wel negatieve,

effect op de spieren. Hoewel er vroeger van werd uitgegaan dat iedere stijging van ROS of RNS schadelijk was voor cellen en ook betrokken is bij uitputting van de spieren, is er hedendaags meer dan voldoende bewijs die aantoont dat deze aanname te simplistisch is. Stijgingen van ROS of RNS spelen namelijk ook een belangrijke rol bij adaptatie van de spiercellen op inspanning, en in sommige gevallen is aangetoond dat suppletie van antioxidanten een negatief effect heeft op de adaptatie in de context van duursporten. Desalniettemin wordt aangedragen dat de antioxidantale werking van carnosine [139] mogelijk voordelig is [242]. Er is echter nooit direct onderzocht of dit een rol speelt bij het ergogene effect van  $\beta$ -alanine. Dergelijk onderzoek is zeer zeker benodigd gezien de complexe rol die ROS en RNS hebben in spiercellen zoals besproken.