

آثار شدت تمرینات تناوبی بر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری در قلب رت‌های نر مبتلابه انفارکتوس میوکارد

ارسلان دمیرچی^۱، بابک عبادی^۲

چکیده

مقدمه و هدف: انفارکتوس میوکارد (MI) شایع‌ترین نوع بیماری قلبی می باشد. بر اساس مطالعات اخیر، اختلال در عملکرد میتوکندری در پیشرفت نارسایی‌های قلبی پذیرفته شده است. فعالیت ورزشی نقش محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی دارد با این حال نقش پروتئین‌های درگیر در دینامیک میتوکندری در پاسخ به فعالیت ورزشی به خوبی مشخص نشده است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی آثار شدت تمرینات تناوبی بر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری در قلب رت‌های نر مبتلابه انفارکتوس میوکارد می باشد.

موارد و روش‌ها: پژوهش حاضر، تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل در رت‌های ویستار ۱۶ هفته‌ای بود. در این مطالعه، پس از ایجاد MI با بستن شریان کرونری (LAD) و اطمینان از ایجاد MI توسط اکوکاردیوگرافی، رت‌های به گروه‌های تمرینی تناوبی با شدت بالا (HIIT)، متوسط (MIIT)، پایین (LIIT)، انفارکتوس میوکارد بی‌تمرین (MI-SED) و کنترل سالم (C) تقسیم شدند. ۶ هفته پس از اجرای تمرینات ورزشی (۵ جلسه در هفته، هر جلسه یک ساعت)، سطوح پروتئین‌های MFN2، DRP1 و PGC-1 α یافت قلب به روش وسترن بلات اندازه‌گیری و تحلیل داده‌ها با استفاده از ANOVA و تست تعقیبی بونفرونی در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها: نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که سطوح پروتئین‌های MFN2 و PGC-1 α در گروه MI-SED نسبت به کنترل سالم کاهش و سطوح پروتئینی DRP1 افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq 0.05$). همچنین، سطوح پروتئین‌های MFN2 و PGC-1 α تنها در گروه MIIT نسبت به گروه MI-SED افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq 0.05$) و بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌دار وجود نداشت ($P \leq 0.05$). با این حال کاهش سطوح پروتئینی DRP1 در تمامی گروه‌های تمرینی نسبت به MI-SED معنی‌داری بود ($P \leq 0.05$) ولی تفاوتی بین سه شدت مختلف تمرین وجود نداشت ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) منجر به بهبود پروتئین‌های همجوشی و شکافت میتوکندری در رت‌های مبتلابه انفارکتوس میوکارد می‌شود. در حالی که تمرین تناوبی با شدت بالا و پایین (LIIT، HIIT) علی‌رغم کاهش معنی‌دار DRP-1، منجر به تغییرات قابل توجهی در محتوی پروتئینی MFN2 و PGC-1 α نشد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، تمرین تناوبی، شدت فعالیت ورزشی، DRP1، MFN2 و PGC-1 α

۱. استاد فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه گیلان، نویسنده مسئول ebadi.babak@gmail.com

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشند و بیماری عروق کرونری، به‌ویژه انفارکتوس میوکارد (MI) شایع‌ترین بیماری قلبی می‌باشد (۱). از لحاظ پاتولوژیکی، انفارکتوس میوکارد منجر به آسیب بافتی به واسطه ایسکمی میوکارد می‌شود که به دنبال آن تغییرات بیوشیمیایی ناشی از رپرفیوژن و تغییرات پاتولوژیک منجر به نارسایی قلبی بطن چپ (LV) و مرگ سلول‌های قلبی می‌گردد (۲، ۳). مرگ میوسیت‌ها آشناری از سیگنال‌ها درون سلولی مانند التهاب، استرس اکسیداتیو، جذب بافت نکروتیک و هایپرتروفی را تحریک می‌کنند. این تغییرات سلولی و مولکولی می‌تواند به‌صورت بالینی به‌عنوان تغییراتی در اندازه، حجم و عملکرد قلب ظاهر شوند (۴، ۵).

پس از انفارکتوس میوکارد عضله قلبی دچار اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود به‌طوری‌که اهمیت ناهنجاری‌های میتوکندریایی در پیشرفت نارسایی‌های قلبی پذیرفته شده است (۶، ۷). شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر ارتباط بین اختلال در عملکرد میتوکندری با انفارکتوس میوکارد از طریق نقص در عملکرد تنفسی میتوکندری و کاهش فعالیت آنزیم تنفسی نشان داده شده است (۸، ۹). از سوی دیگر، اختلال در عملکرد میتوکندری با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد (ROS) همراه است به‌طوری‌که اگرچه ایسکمی میوکارد به خودی خود باعث آسیب بافتی از طریق افزایش اسیدپتید، سدیم، کلسیم و تخلیه ATP می‌شود، رپرفیوژن، این اثرات زیان‌آور را به علت افزایش تولید ROS و جداسازی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری افزایش می‌دهد (۱۰، ۱۱). همچنین، در مطالعات انجام شده، استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عامل مهم برای توسعه هایپرتروفی قلبی، تولید سایتوکین‌های التهابی، فیبروز و مرگ سلولی شناخته شده است (۱۲، ۱۳). فاکتورهای رونویسی و گیرنده‌های هسته‌ای مانند فاکتور رونویسی هسته‌ای (NRFs) و گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم (PPARs)، رونویسی شبکه‌های ژنی درگیر در حفظ تعادل انرژی در بسیاری از بافت‌ها و سلول‌های متابولیکی را تنظیم می‌کنند (۱۴). PGC-1 α یکی از مهم‌ترین کوآکتیویتورهای رونویسی می‌باشد که به‌طور مثبتی بیان ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های متابولیکی و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و در نتیجه بر انتخاب سوبسترای قلبی، عملکرد میتوکندری، ظرفیت تولید ATP و نیز تولید ROS تأثیر می‌گذارد (۱۵).

مهم‌تر از همه، عملکرد میتوکندری به‌شدت به تغییرات مورفولوژیکی و ساختاری آن‌ها وابسته است که به‌عنوان دینامیک میتوکندری شناخته می‌شود (۱۶) و به‌طور مدام به فرایندهای همجوشی و شکافت تقسیم می‌شود که این دو فرایند مخالف توسط پروتئین‌های همجوشی شامل: OPA1، میتوفیوژن ۱ و MFN1/2 و پروتئین‌های شکافت شامل DRP1 و FIS1 کنترل می‌شود (۱۷). هر دو فرایند همجوشی و شکافت برای عملکرد متابولیسم سلولی ضروری می‌باشند به‌طوری‌که جداسازی میتوکندری‌های آسیب دیده یا مختل شده را قبل از آپوپتوز تسهیل می‌کنند (۱۸، ۱۹). تنظیم پروتئین‌های دینامیک میتوکندری یا مهار شکافت میتوکندری بیش‌ازحد اختلالات عملکرد میتوکندری را به‌منظور بهبود انفارکتوس میوکارد کاهش می‌دهد (۲۰، ۲۱). بنابراین، هدف قرار دادن این پروتئین‌ها که دینامیک میتوکندری را تنظیم می‌کنند می‌تواند از آسیب قلبی ناشی از ایسکمی میوکارد جلوگیری کند.

علی‌رغم، درک بیشتر از فرایندهای پاتولوژیک انفارکتوس میوکارد و استفاده از مداخلات دارویی مختلف در دهه‌های اخیر، مرگ و میر ناشی از این بیماری همچنان بالا است (۲۲، ۲۳). بنابراین، استراتژی‌های مداخله‌ای جدید برای جلوگیری و نیز بهبود آسیب ایسکمی/رپرفیوژن (I/R) و تغییرات پاتولوژیکی برای بهبود میزان بقا پس

از انفارکتوس میوکارد مورد نیاز می‌باشد. شواهد علمی نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی نقش محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی مختلف دارد که احتمالاً با کاهش عوامل خطرزای قلبی عروقی، بهبود رشد فیزیولوژیک قلب، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و نیز بهبود در عملکرد میتوکندریایی باشد (۲۴، ۲۵). بر این اساس، مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی تحریکات اولیه مناسبی را فراهم می‌کند که منجر به مقاومت قلبی پس از آسیب‌های ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن قلبی می‌شود (۲۶، ۲۷). مطالعات اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی بر دینامیک میتوکندری موجود است. تحقیقات اخیر به تأثیر تمرین هوازی بر تنظیم دینامیک میتوکندری و فواید بالقوه آن بر سلامت و درمان اختلالات قلبی پرداخته و اثر فعالیت شدید بر دینامیک میتوکندری را مثبت ارزیابی کرده‌اند (۳۰-۲۸). از طرفی عدم تغییر در دینامیک میتوکندری نیز گزارش شده است (۳۰). با این وجود، در حال حاضر این نکته به خوبی روشن است که در بیماری‌های قلبی عروقی، دینامیک میتوکندری‌های بافت عضله قلبی دستخوش تغییر می‌شوند (۳۱) و به نظر می‌رسد که هرگونه آثار فعالیت ورزشی بر بهبود بیماری‌های قلبی به واسطه مکانیسم‌های مربوط به دینامیک میتوکندری اتفاق بیافتد. در همین رابطه، اثر حفاظتی تمرین اینتروال هوازی بر دینامیک میتوکندریایی عضله قلبی موش‌ها پس از MI گزارش شده است (۲۱). تمرین ورزشی باعث بازیابی عملکرد میتوکندری از طریق مهار تغییر شکل پاتولوژیک دینامیک میتوکندری (مهار فرایند شکافت و بهبود فرایند همجوشی) می‌شود که می‌تواند با فعال‌سازی سیگنالینگ ERK1/2-JNK-P53 و افزایش بیان PGC-1 α مرتبط باشد (۲۱). PGC-1 α به‌عنوان تنظیم‌گر درون سلولی نقش مؤثری در تنظیم مسیرهای متابولیکی انرژی، ژن‌های درگیر در عملکرد تنفسی میتوکندری عضله قلبی از جمله PPAR α ، ERR α و NR3 α و نیز تنظیم و دینامیک میتوکندری دارد (۳۲). اگرچه تنظیم فعالیت PGC-1 α در عضله قلب کمتر شناخته شده است و به نظر می‌رسد که شدت فعالیت ورزشی عامل مؤثر بر تحریک و فعال‌سازی PGC-1 α باشد (۳۳) که از این مسیر دینامیک میتوکندری را تحت تأثیر قرار دهد. با این حال، پاسخ پروتئین‌های دینامیک میتوکندری، شامل MFN2 به‌عنوان پروتئین اصلی درگیر در فرایند همجوشی و DRP1 به‌عنوان پروتئین اصلی درگیر در فرایند شکافت، به‌شدت‌های مختلف فعالیت ورزشی درک نشده است. بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی آثار ۳ نوع شدت تمرین تناوبی بر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری در قلب رت‌های مبتلابه انفارکتوس میوکارد می‌باشد.

روش شناسی پژوهش

روش تحقیق حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. پس از اخذ مجوز اخلاق باکد (RHC.AC.IR.REC.1395.40) توسط کمیته اخلاق مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، ۵۵ سر رت نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با محدوده وزنی 20 ± 32 گرم از موسسه پاستور ایران خریداری و سپس به حیوان خانگی مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی منتقل شدند که مطابق با خط‌مشی انجمن ایرانیان حمایت از حیوانات آزمایشگاهی مورداستفاده برای اهداف علمی و آزمایشگاهی نگه‌داری شدند. کلیه رت‌ها در شرایط کنترل‌شده محیطی با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش، در قفس‌های ۴ تایی نگهداری شدند.

۱. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

۲. Estrogen-Related Receptor α

۳. nuclear receptors

روش مدل سازی انفارکتوس میوکارد (MI). برای القاء MI از روش مداخله مستقیم استفاده شد که در این روش شریان کرونری نزولی سمت چپ^۱ (LAD) رت‌ها توسط نخ بخیه مسدود شد (۳۴). در این روش، پس از سازگاری با محیط جدید، رت‌ها با استفاده از داروی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شده و موهای قفسه سینه آن‌ها به‌طور کامل اصلاح و در زیر دستگاه تهویه مصنوعی اینتوبه گردیدند (۳۵). در ادامه از سمت چپ قفسه سینه آن‌ها به میزان ۴ الی ۵ سانتی‌متر توسط تیغ بی‌سوری و سایر ابزار جراحی برشی افقی انجام گرفت تا پس از کنار زدن قفسه سینه عضله قلب به‌صورت کامل قابل روئیت باشد. در این مرحله LAD کاملاً آشکار می‌شد و سپس توسط نخ بخیه به‌طور کامل مسدود می‌گردید. پس از انسداد LAD به ترتیب قفسه سینه، عضلات و پوست بخیه می‌شدند. رت جراحی شده زیر دستگاه تنفس مصنوعی باقی می‌ماند تا به‌صورت طبیعی به هوش آمده و شروع به تنفس کند (۳۵). در نهایت رت‌ها در قفسه مجزا قرار می‌گرفتند تا بعد از گذشت یک هفته تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند. لازم به ذکر است تمام جراحی‌ها توسط متخصص دامپزشکی در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی انجام شد.

اکوکاردیوگرافی. پس از انجام جراحی و مسدود کردن LAD رت‌ها در قفسه‌های مجزا به مدت چهار هفته قرار گرفتند. پس از ۴ هفته (گذراندن دوره نقاهت) و همچنین پس از اتمام برنامه های تمرینی (در هفته دهم پس از جراحی) رت‌ها جهت انجام اکوکاردیوگرافی ابتدا طبق شرایط ذکر شده در بخش جراحی بی‌هوش شدند و توسط متخصص اکوکاردیوگرافی در بخش راد یولوژی بیمارستان قلب شهید رجایی با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی vivid7 ساخت کشور آمریکا با پروپ ۱۲ مگاهرتزی تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. طی این فرایند شاخص‌های کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه شدگی بطن چپ (FS) اندازه‌گیری شدند. سپس رت‌هایی که میزان FS کمتر از ۳۵ درصد داشتند و به MI مبتلا شده‌اند برای این مطالعه انتخاب شدند. کسر تزریقی و کسر کوتاه شدگی طبق فرمول‌های زیر محاسبه شدند (۳۶).

$$EF = (LVDd2 - LVDs2) / LVDd2,$$

$$FS = ((LVDd - LVDs) / LVDd) * 100$$

LVDd: قطر بطن چپ در پایان دیاستول، LVDs: قطر بطن چپ در پایان سیستول

پس از انجام اطمینان از القاء MI، در نهایت ۲۴ سر رت مبتلا به MI به‌طور تصادفی به ۴ گروه تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) (۶سر)، تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) (۶سر)، تمرین تناوبی با شدت پایین (LIIT) (۶سر) و گروه کنترل انفارکتوسی (MI-SED) (۶سر) تقسیم شدند. همچنین، ۶ سر رت دیگر بدون ابتلا به انفارکتوس میوکارد که جراحی بدون بستن LAD در آن‌ها صورت گرفته‌شده بود، به‌عنوان گروه کنترل سالم (C) (۶سر) انتخاب شدند. پس از تقسیم‌بندی رت‌ها، گروه‌های تمرینی به مدت ۱ هفته و ۵ جلسه در هفته با پروتکل تمرینی و دوییدن بر روی نوارگردان آشنا شدند که به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه انجام شد. پس از یادگیری و آشناسازی، آزمون فعالیت ورزشی بیشینه برای اندازه‌گیری معادل VO_{2max} انجام شد و ماکزیمم سرعت دوییدن رت‌ها محاسبه شد. سپس رت‌های هر گروه به اجرای پروتکل‌های تمرینی مختص گروه خود پرداختند. لازم به ذکر است که گروه‌های MI-SED و C هیچ نوع برنامه تمرینی و فعالیت ورزشی را در مدت زمان اجرای پروتکل‌های تمرینی تجربه نکردند.

2. left-anterior descending-coronary-artery

3. Santa Cruz

پروتکل تمرین ورزشی با شدت کم (LIIT): ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۵۵-۶۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد VO_{2max} ، سه روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۷).

پروتکل تمرین ورزشی با شدت متوسط (MIIT): ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۷۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO_{2max} ، سه روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۸).

پروتکل تمرین ورزشی با شدت زیاد (HIIT): ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد VO_{2max} ، سه روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۳۹).

جمع آوری نمونه‌ها. برای جمع آوری نمونه‌ها، همه‌ی گروه‌های تحقیق ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی حیوانات، قفسه‌ی سینه حیوان شکافته شده و خون به‌طور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس، قلب رت‌ها با دقت برداشته شده و در نهایت بطن چپ عضله قلب در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد و بلافاصله به میکروتیوب منتقل و در ازت مایع قرار داده شد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی گراد انتقال یافت.

اندازه‌گیری محتوی پروتئینی PGC-1 α ، MFN2 و DRP1. برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئین‌های مورد نظر از بافت قلب از روش وسترن بلات استفاده شد. پس از استخراج پروتئین، غلظت یکسانی از پروتئین‌های استخراج شده به روش SDS-PAGE الکتروفورز شده و باند های پروتئینی به روش بلاتینک به روی ورقه پلی وینیلیدن دی فلوراید (PVDF) منتقل شد. برای شناسایی باند های مربوط به پروتئین‌های PGC-1 α ، MFN2 و DRP1 از آنتی بادی‌های اولیه شرکت SANTA CRUZ علیه این پروتئین‌ها استفاده شد. همچنین، از آنتی بادی GAPDH شرکت SANTA CRUZ به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. این آنتی بادی‌ها توسط آنتی بادی ثانویه متصل به پراکسیداز شرکت SANTA CRUZ شناسایی شده و با استفاده از لومیناساس ظاهر شدند. پس از اسکن از فیلم ظاهر شده، شدت باند های حاصل با استفاده از نرم افزار دانسیومتری Image J به صورت کمی بیان گردید.

تجزیه و تحلیل آماری. داده‌ها، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پس از اینکه نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیر وویلک تأیید شد، جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت متغیرها بین گروه‌های تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. لازم به ذکر است که سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌های آماری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

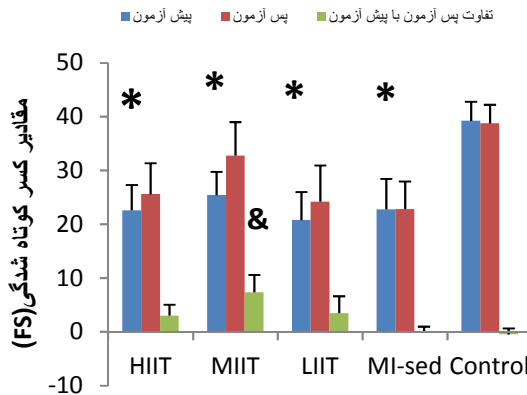
یافته‌های تحقیق

تغییرات وزن بدن، مقادیر کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه شدگی (FS) بین گروه‌های تحقیق در مراحل مختلف پژوهش در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. تغییرات وزن بدن، مقادیر کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه شدگی (FS) بین گروه‌های تحقیق (میانگین \pm انحراف استاندارد)

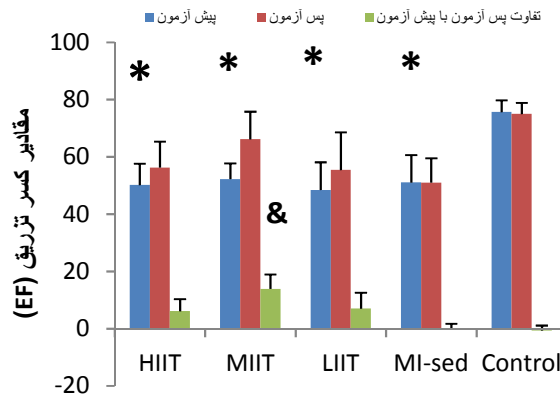
کنترل	MI-SED	LIIT	MIIT	HIIT		
۳۴۰/۳۰±۰۰/۸۰	۳۴۹/۴۱±۰۰/۲۸	۳۵۵/۳۲±۱۶/۸۰	۳۴۶/۲۹±۸۳/۶۲	۳۷۳/۳۱±۳۳/۶۵	پیش آزمون	وزن (گرم)
۳۷۵/۳۰±۳۳/۱۷	۳۸۰/۳۷±۵۰/۲۰	۳۸۲/۳۱±۵۰/۹۳	۳۶۳/۲۶±۳۳/۲۸	۳۵۰/۲۹±۰۰/۶۸	پس‌آزمون	
۷۵/۴±۶۵/۱۰	۵۱/۹±۰۵/۵۹	۴۸/۹±۴۳/۶۹	۵۲/۵±۲۳/۵۱	۵۰/۷±۱۴/۴۸	پیش آزمون	EF
۷۴/۳±۹۶/۹۰	۵۱/۸±۰۰/۵۱	۵۵/۱۳±۴۳/۱۶	۶۶/۹±۱۳/۶۵	۵۶/۹±۲۳/۱۳	پس‌آزمون	
۳۹/۳±۲۴/۵۳	۲۲/۵±۷۶/۶۷	۲۰/۵±۷۸/۲۰	۲۵/۴±۴۱/۳۶	۲۲/۴±۵۹/۷۰	پیش آزمون	FS
۳۸/۳±۷۶/۴۷	۲۲/۵±۸۳/۱۳	۲۴/۶±۱۹/۷۵	۳۲/۶±۷۷/۲۴	۲۵/۵±۶۰/۷۵	پس‌آزمون	

نتایج آزمون ANOVA نشان داد که در مقادیر EF و FS در مرحله پیش‌آزمون (۴ هفته پس از جراحی) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.05$). بر اساس نتایج آزمون بونفرونی مقادیر EF و FS در گروه‌های مبتلا به MI نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). به‌منظور مقایسه بین گروه‌های تحقیق پس از ۶ هفته تمرین، تفاوت بین پس‌آزمون با پیش‌آزمون هر گروه با آزمون ANOVA تحلیل شد که نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($P < 0.05$) به‌طوری‌که افزایش مقادیر EF و FS در گروه MIIT نسبت به گروه‌های HIIT و MI-SED معنی‌دار بود ($P < 0.05$) با این حال بهبود مقادیر EF و FS در گروه تمرینی HIIT و LIIT نسبت به گروه MI-SED از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$). (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقادیر کسر تزریقی گروه‌های تحقیق

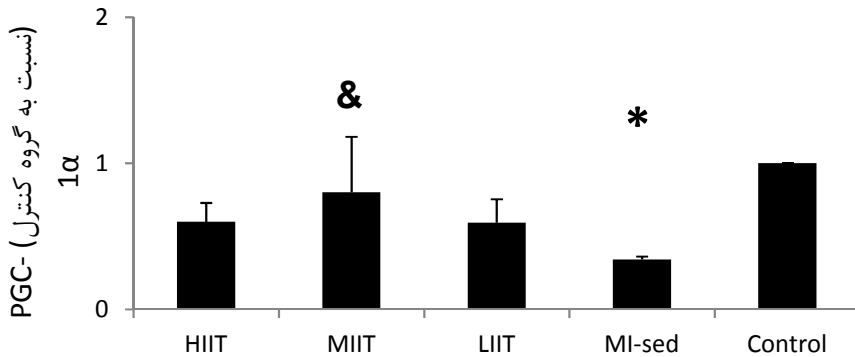
* معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم، & معنی‌داری نسبت به گروه MI-SED



نمودار ۱. مقادیر کسر تزریقی گروه‌های تحقیق

*معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم، &معنی‌داری نسبت به گروه MI-SED

نتایج تحلیل داده‌ها در ارتباط با سطوح پروتئین $PGC-1\alpha$ نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F=9/62, P=0/001, P<0/05$). بر اساس نتایج آزمون بونفرونی، سطوح پروتئینی $PGC-1\alpha$ عضله قلب در گروه MI-SED نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است ($P<0/05$) در حالی که MIT منجر به افزایش معنی‌دار $PGC-1\alpha$ نسبت به گروه MI-SED شد ($P<0/05$). با این حال، علی‌رغم افزایش پروتئین $PGC-1\alpha$ در گروه‌های HIIT و LIIT نسبت به گروه MI-SED، این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P>0/05$).

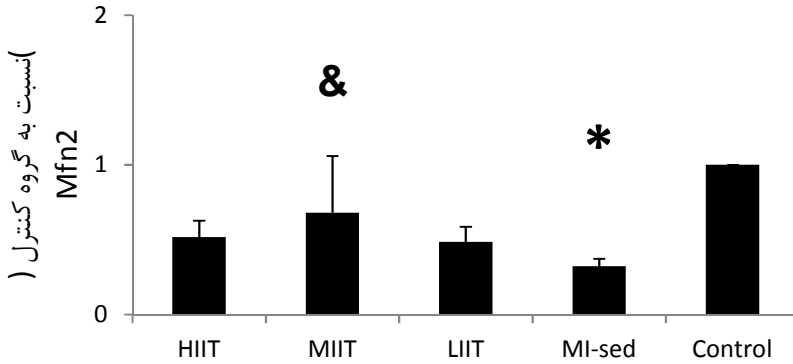


نمودار ۳. تغییرات $PGC-1\alpha$ در گروه‌های تحقیق

*معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم، &معنی‌داری نسبت به گروه MI-SED

همچنین، براساس نتایج تحلیل داده‌ها، بیان پروتئین MFN2 عضله قلب بین گروه‌های تحقیق تفاوت معنی‌داری داشت ($F=11/24, P=0/001, P<0/05$) به طوری که بر اساس نتایج آزمون بونفرونی، MFN2 در گروه MI-SED نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/05$). همچنین، سطوح این پروتئین در گروه MIT نسبت به

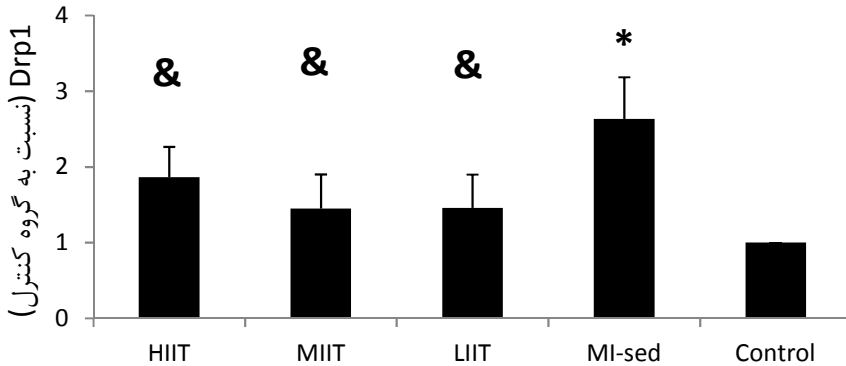
گروه MI-SED افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) درحالی‌که تغییرات MFN2 در گروه‌های تمرینی (HIIT، LIIT) دیگر معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).



نمودار ۳. تغییرات MFN2 در گروه‌های تحقیق

*معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم، &معنی‌داری نسبت به گروه MI-SED

در ارتباط با تغییرات DRP1 عضله قلبی، نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F=14/14, P=0.001, P < 0.05$) به طوری که سطوح این پروتئین در گروه MI-SED نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). همچنین، هر سه تمرین HIIT، MIIT و LIIT منجر به کاهش معنی‌دار DRP1 نسبت به گروه MI-SED شد ($P < 0.05$). با این حال، بین گروه‌های تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$).



نمودار. تغییرات DRP1 در گروه‌های تحقیق

*معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم، &معنی‌داری نسبت به گروه MI-SED

بحث و نتیجه‌گیری

انفارکتوس میوکارد با اختلال در عملکرد میتوکندری همراه است (۶، ۷) و تنظیم دینامیک میتوکندری نقش مهمی در بهبود اختلالات عملکرد میتوکندری به‌منظور بهبود MI ایفا می‌کند (۲۰، ۲۱). براساس یافته‌های پژوهش حاضر، انفارکتوس میوکارد منجر به کاهش پروتئین‌های PGC-1 α ، MFN2 (فرایند همجوشی) و افزایش پروتئین DRP1 (فرایند شکافت) می‌شود که با کاهش کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ همراه است. ژیانگ^۱ و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش کردند که دینامیک میتوکندری پس از MI به‌صورت پاتولوژیک تغییر می‌کند که بیانگر کاهش بیان پروتئین‌های همجوشی شامل MFN2 و OPA1 و نیز افزایش بیان پروتئین شکافت DRP1 است (۲۱). بر این اساس، نقش پروتئین‌های همجوشی (OPA1، MFN2) و شکافت (DRP1) به‌عنوان اهداف محافظتی از قلب تعیین شده است. به‌طوری‌که مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که بیش بیان MFN1/2 در سلول‌های قلبی منجر کاهش مرگ سلولی به دنبال آسیب اسکیمی رپرفیوژن می‌شود (۴۰). در مقابل، در پاسخ به آسیب اسکیمی-رپرفیوژن حاد، قطعه قطعه شدن میتوکندری به واسطه DRP1 شناسایی شده است. به‌طوری‌که مهار شکافت میتوکندری به واسطه DRP1 به واسطه مسیرهای بالادست منجر به محافظت از قلب می‌شود (۴۱). با افزایش شیوع بیماری‌های قلبی، MI به‌عنوان عامل اصلی مرگ و میر شناخته شده است که بازسازی معیوب پس از MI منجر به نارسایی‌های پیش‌رونده قلبی می‌شود (۴۲). از این‌رو توسعه درمان‌های جانبی برای جلوگیری از آسیب ناشی از MI یک چالش مهم بالینی می‌باشد. اگرچه تغییرات بافتی پس از MI به خوبی مستند شده است ولی مکانیسم‌های مولکولی آن هنوز به‌وضوح مشخص نیست. بازسازی قلبی یک فرایند پویا با شبکه تنظیمی پیچیده‌ای از جمله بسیاری از رویدادهای بیولوژیکی از جمله بهبود در عملکرد میتوکندری می‌باشد. در همین راستا، مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف می‌تواند منجر به افزایش پروتئین‌های PGC-1 α و MFN2 و کاهش پروتئین DRP1 شود، هرچند که افزایش پروتئین‌های PGC-1 α و MFN2 تنها در تمرین تناوبی با شدت متوسط معنی‌داری شد. همچنین، بهبود در مقادیر کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ (FS) نیز تنها در گروه MIIT معنی‌دار بود. در همین راستا ژیانگ و همکاران (۲۰۱۴) افزایش در پروتئین‌های MFN2 و OPA1 کاهش پروتئین DRP1 پس از هشت هفته تمرین تناوبی هوازی در رت‌های مبتلابه انفارکتوس میوکارد گزارش کردند (۲۱). مطالعات بسیار محدودی در زمینه آثار تمرینات ورزشی بر دینامیک میتوکندری وجود دارد به‌طوری‌که مکانیسم دقیق کنترل بازسازی میتوکندری به‌وضوح مشخص نیست. با این حال، به نظر می‌رسد گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در این فرایند داشته باشند. ROS میتوکندریایی ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند به تغییر سریع در بیان پروتئین‌های همجوشی و شکافت میتوکندریایی منجر شود (۴۳). به‌طوری‌که شواهد اخیر نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو (ROS) منجر به شکافت میتوکندریایی می‌شود (۴۴). با این حال باید توجه داشت که به‌نظر می‌رسد، نقش ROS در شکافت میتوکندری و تبدیل به واحدهای متلاشی‌شده وابسته به غلظت و مدت زمان مواجهه با آن باشد. بر این اساس، به نظر می‌رسد، تمرین ورزشی وابسته به شدت فعالیت می‌تواند منجر به افزایش سطوح متفاوتی از ROS شود (۴۵) و به دنبال آن پروتئین شکافت و همجوشی را تحت تأثیر قرار دهد. اگرچه آثار فعالیت ورزشی با تمرینات ورزشی در تولید ROS و همچنین دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌تواند متفاوت باشد، با این حال، اجرای وهله‌ها و جلسات فعالیت ورزشی حتی در پروتکل‌های تمرینی طولانی

مدت نیز منجر به افزایش گذرا در ROS در الگویی وابسته به شدت و مدت فعالیت ورزشی می‌شود. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر احتمالاً تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) منجر به تولید بهینه از ROS شده است که آثار مطلوب‌تر نسبت به تمرین با شدت بالا و پایین بر پروتئین‌های MFN2 و DRP1 داشته است، به طوری که تمرین تناوبی با شدت بالا با افزایش غلظت بالای از ROS منجر به کاهش اثرات مطلوب تمرین و نیز تمرین تناوبی با شدت متوسط با سطوح بسیار کمتر منجر به رسیدن به آستانه مورد نظر به منظور تحریک پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندریایی نشده باشد.

مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که PGC-1 α در سازگاری و نیز پاسخ به فعالیت ورزشی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ها نقش دارد. در همین راستا، فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش بیا mRNA و سطوح پروتئینی MFN1/2 در عضله اسکلتی می‌شود که هم‌راستا با افزایش PGC-1 α می‌باشد (۴۸). تنظیم دینامیک میتوکندری تحت تأثیر تنظیم‌کننده‌های متابولیکی درون سلولی می‌باشد که PGC-1 α یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم انرژی و نیز بایوژنز میتوکندری می‌باشد که در بازسازی میتوکندریایی از طریق تأثیر بر همجوشی و شکافت نقش دارد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که بیان MFN1/2 به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های عضلانی فاقد PGC-1 α کاهش می‌یابد (۴۶) درحالی‌که افزایش بیان PGC-1 α منجر به تحریک بیان mRNA و پروتئین MFN2 در سلول‌های عضلانی کشت شده می‌شود (۴۷). همچنین، بیش بیان PGC-1 α و مسیرهای بایوژنز میتوکندری ناشی از فعالیت ورزشی حساس به ردوکس سلولی می‌باشند به‌طوری‌که مهار ROS بیان PGC-1 α و بیان ژن‌های بایوژنز میتوکندری کنترل شده با PGC-1 α در عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد (۴۹). در مجموع این یافته‌های از نقش بایولوژیکی PGC-1 α همانند ROS در تنظیم رمودولینگ میتوکندریایی در نتیجه فعالیت ورزشی حمایت می‌کند. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر نیز، به نظر می‌رسد بخشی از تنظیم بیان پروتئین‌های دینامیک میتوکندری می‌تواند در نتیجه فعالیت PGC-1 α باشد که همسو با افزایش MFN2 و کاهش DRP-1 بیان PGC-1 α افزایش پیدا کرده است. اگرچه تنظیم فعالیت PGC-1 α در عضله قلب کمتر شناخته شده است و به نظر می‌رسد که شدت فعالیت ورزشی عامل مؤثر بر تحریک و فعال‌سازی PGC-1 α باشد (۳۳). بررسی‌ها نشان می‌دهد که کاهش در چرخه کلسیم، فعالیت کلسیم کالمودولین کیناز و همچنین کاهش بیان سیرتوئین می‌تواند منجر به مهار فعالیت PGC-1 α شود در مقابل فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل کلسیم افزایش بیان کلسیم کالمودولین کیناز و نیز افزایش بیان سیرتوئین منجر به تحریک فعالیت PGC-1 α شود. به‌طور کلی به نظر می‌رسد که القا انفارکتوس میوکارد منجر به کاهش بیان PGC-1 α شده است در مقابل تمرین تناوبی باعث بازسازی عملکردی آن شده و در نتیجه آن رمودولینگ میتوکندریایی از طریق افزایش بیان MFN2 و کاهش بیان DRP1 بهبود یافته است. اگرچه این تغییرات وابسته به شده فعالیت ورزشی می‌باشد و تمرین تناوبی با شدت متوسط آثار متابولیکی بهتری داشته و منجر به افزایش قابل‌توجهی در بیان پروتئین MFN2 و کاهش DRP1 داشته است.

به‌طور کلی علی‌رغم محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم اندازه‌گیری ROS، به نظر می‌رسد تمرین تناوبی با شدت‌های مختلف منجر به بهبود بازسازی عملکرد میتوکندری مختل شده در نتیجه MI از طریق تغییر در بیان پروتئین همجوشی و شکافت گردد که نقش تمرینات تناوبی با شدت متوسط در این زمینه بارزتر می‌باشد. همچنین، یافته‌های پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که تمرین تناوبی وابسته به شدت فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق فعال

سازی PGC-1 α و نیز احتمالاً از طریق تغییرات ROS قلبی منجر به تنظیم پروتئین‌های درگیر در فرایند‌های همجوری و شکافت میتوکندریایی شود.

منابع

1. Vega-Lugo JA, Parodi-Rullán RM, Soto-Prado J, Chapa-Dubocq X, Javadov S (2017). The effects of myocardial infarction with or without subsequent reperfusion on respiratory function of mitochondria in rat heart. *The FASEB Journal*.;31(1 Supplement):1080.8-8.
2. Wu Y, Yin X, Wijaya C, Huang M-H, McConnell BK (2011). Acute myocardial infarction in rats. *Journal of visualized experiments: JoVE*. (48).
3. Lujan HL, DiCarlo SE (2013). Mimicking the endogenous current of injury improves post-infarct cardiac remodeling. *Medical hypotheses*.;81(4):521-3.
4. Zornoff LA, Paiva SA, Minicucci MF, Spadaro J (2009). Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arquivos brasileiros de cardiologia*.;93(4):434-40.
5. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000). Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*.;35(3):569-82.
6. Heather LC, Carr CA, Stuckey DJ, Pope S, Morten KJ, Carter EE, et al (2009). Critical role of complex III in the early metabolic changes following myocardial infarction. *Cardiovascular research*.;85(1):127-36.
7. Sena S, Hu P, Zhang D, Wang X, Wayment B, Olsen C, et al (2009). Impaired insulin signaling accelerates cardiac mitochondrial dysfunction after myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*.;46(6):910-8.
8. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S (2008). Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovascular research*.;81(3):449-56.
9. Rosca MG, Vazquez EJ, Kerner J, Parland W, Chandler MP, Stanley W, et al (2008). Cardiac mitochondria in heart failure: decrease in respirasomes and oxidative phosphorylation. *Cardiovascular research*.;80(1):30-9.
10. Hausenloy DJ, Yellon DM (2003). The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. Academic Press.
11. Halestrap AP (2009). Mitochondria and reperfusion injury of the heart—a holey death but not beyond salvation. *Journal of bioenergetics and biomembranes*.;41(2):113-21.
12. Zhou S, Sun W, Zhang Z, Zheng Y (2014). The role of Nrf2-mediated pathway in cardiac remodeling and heart failure. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
13. Hori M, Nishida K (2008). Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovascular research*.81(3):457-64.
14. Huss JM, Kelly DP (2005). Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *Journal of Clinical Investigation*.;115(3):547.
15. Finck BN, Kelly DP (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. *Circulation*.115(19):2540-8.
16. Chan DC (2012). Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annual review of genetics*.46:265-87.
17. Hall A, Burke N, Dongworth R, Hausenloy D (2014). Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*171(8):1890-906.

18. Iglewski M, Hill JA, Lavandero S, Rothermel BA (2010). Mitochondrial fission and autophagy in the normal and diseased heart. *Current hypertension reports*.12(6):418-25.
19. Ong S-B, Hausenloy DJ (2010). Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *Cardiovascular research*.88(1):16-29.
20. Disatnik M-H, Ferreira JC, Campos JC, Gomes KS, Dourado PM, Qi X, et al (2013). Acute inhibition of excessive mitochondrial fission after myocardial infarction prevents long-term cardiac dysfunction. *Journal of the American Heart Association*.2(5):e000461.
21. Jiang H-K, Wang Y-H, Sun L, He X, Zhao M, Feng Z-H, et al (2014). Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics. *International journal of molecular sciences*.15(4):5304-22.
22. Icks A, Claessen H, Kirchberger I, Heier M, Peters A, Trentinaglia I, et al (2014). Mortality after first myocardial infarction in diabetic and non-diabetic people between 1985 and 2009. The MONICA/KORA registry. *European journal of epidemiology*.29(12):899-909.
23. Hosseini SH, Ghaemian A, Mehdizadeh E, Ashraf H (2014). Levels of anxiety and depression as predictors of mortality following myocardial infarction: A 5-year follow-up. *Cardiology journal*.21(4):370-7.
24. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D (2012). Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*.98(1):5-10.
25. Weiner RB, Baggish AL (2012). Exercise-induced cardiac remodeling. *Progress in cardiovascular diseases*.54(5):380-6.
26. Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis AN, Smuder AJ, Willis WT, et al (2012). Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.44(3):397-405.
27. Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M, et al (2012). Ischemia reperfusion injury, K ATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *Journal of Applied Physiology*. 012;113(3):498-506.
28. Yan Z, Lira VA, Greene NP (2012). Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exercise and sport sciences reviews*.40(3):159.
29. Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, et al (2005). Mitofusins 1/2 and ERR α expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *The Journal of physiology*.567(1):349-58.
30. Perry CG, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL (2010). Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*.;588(23):4795-810.
31. Kuzmicic J, del Campo A, López-Crisosto C, Morales PE, Pennanen C, Bravo-Sagua R, et al (2011). Mitochondrial dynamics: a potential new therapeutic target for heart failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*.64(10):916-23.
32. Finck BN, Kelly DP (2006). PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*.116(3):615.
33. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al (2014). Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.99(11):E2154-E61.

34. Fukuda S, Kaga S, Sasaki H, Zhan L, Zhu L, Otani H, et al (2004). Angiogenic signal triggered by ischemic stress induces myocardial repair in rat during chronic infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*.36(4):547-59.
35. Samsamshariat SA, Samsamshariat ZA, Movahed M-R (2005). A novel method for safe and accurate left anterior descending coronary artery ligation for research in rats. *Cardiovascular Revascularization Medicine*.6(3):121-3.
36. Scherrer-Crosbie M, Thibault HB (2008). Echocardiography in translational research: of mice and men. *Journal of the American Society of Echocardiography*.21(10):1083-92.
37. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al (2012). The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*.35(39):2722-31.
38. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes J-B, Skomedal T, Wisløff U, et al (2005). Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovascular research*.67(1):161-72.
39. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al (2013). Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research*.99(1):55-64.
40. Ong S-B, Subrayan S, Lim SY, Yellon DM, Davidson SM, Hausenloy DJ (2010). Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation*.121(18):2012-22.
41. Din S, Mason M, Völkers M, Johnson B, Cottage CT, Wang Z, et al (2013). Pim-1 preserves mitochondrial morphology by inhibiting dynamin-related protein 1 translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.110(15):5969-74.
42. Leistner DM, Zeiher AM (2012). Novel avenues for cell therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart Assoc*.
43. Yu T, Robotham JL, Yoon Y (2006). Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.103(8):2653-8.
44. Gomez-Lazaro M, Bonekamp NA, Galindo MF, Jordán J, Schrader M (2008). 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) induces Drp1-dependent mitochondrial fragmentation in SH-SY5Y cells. *Free Radical Biology and Medicine*.44(11):1960-9.
- ۴۵ Parker L, McGuckin TA, Leicht AS (2014). Influence of exercise intensity on systemic oxidative stress and antioxidant capacity. *Clinical physiology and functional imaging*.34(5):377-83.
46. St-Pierre J, Drori S, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jäger S, et al (2006). Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*;127(2):397-408.
47. Liesa M, Borda-d'Água B, Medina-Gómez G, Lelliott CJ, Paz JC, Rojo M, et al (2008). Mitochondrial fusion is increased by the nuclear coactivator PGC-1 β . *PLoS one*.3(10):e3613.
48. Ding H, Jiang N, Liu H, Liu X, Liu D, Zhao F, et al (2010). Response of mitochondrial fusion and fission protein gene expression to exercise in rat skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*.1800(3):250-6.

49. Kang C, O'moore KM, Dickman JR, Ji LL (2009). Exercise activation of muscle peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α signaling is redox sensitive. *Free Radical Biology and Medicine*.47(10):1394-400.