University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Fall 2022, 10(23), 54-63

Received: Feb 8, 2021 Revised: Jun 5, 2021 Accepted: Jul 16, 2021

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

The effect of eight-weeks of resistance training along with coenzyme Q10 supplementation on some factors of mitochondrial biogenesis in young male rats

Mohammad Javad Shafahi[1], Mohsen Salesi[2*], Rasoul Rezaei[3], Farhad Daryanoosh[2]

1. PhD in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.
2. Associate Professor, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Abstract

Background and Aim: The mitochondrial biogenesis-regulating protein of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) acts as a major signaling pathway for controlling of mitochondrial metabolism. Meanwhile, a transcription factor namely nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is recognized that also associated with PGC1α activation, and it has been shown to some extent to the pathway of one of these two transcription factors can affect the other. The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of resistance training along with coenzyme Q10 supplementation on Nrf2 and PGC-1α levels in male Sprague-Dawley rats. **Materials and Methods:** In this experimental study, 36 rats were randomly divided into six equal groups including resistance training, two resistance training and Q10 supplement (200 and 300 mg/kg/body weight), two supplement (200 and 300 mg/kg/body weight) and control group. The all supplements were applied as a gavage to the exercise-supplement and gavage supplement groups. Resistance training consisted of three sessions and five repetitions which were performed three days a week for eight weeks. One-way analysis of variance and Tukey tests at the significant level of $p<0.05$ were used to extract the results. **Results:** Nrf2 and PGC-1α expression increased significantly in resistance training and resistance training+supplement (200 mg/kg) groups ($p<0001$), while in resistance training group+supplement a dose of 300 mg/kg ($p<0.07$) and two groups of supplements ($p<0.09$) no significantly changes were observed. **Conclusion:** Due to the additive effect of resistance training combined with Q10 supplementation (a dose of 200 mg/kg) in improving Nrf2 and PGC-1α; it can be considered as a effective method in mitochondrial biogenesis.

Keywords: Resistance training, Coenzyme Q10, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.

Cite this article:
Shafahi, M.J., Salesi, M., Rezaei, R., & Daryanoosh, F. (2022). The effect of eight-weeks of resistance training along with coenzyme Q10 supplementation on some factors of mitochondrial biogenesis in young male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 10***(23), 54-63.**

***Coressponding Author, Address: Department of Sport Sciences, School of Education and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran; Email: mhsnsls@gmail.com**

https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.4140.1620

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
مقاله پژوهشی
پاییز ۱۴۰۱، دوره ۱۰، شماره ۲۳، ص ۶۳-۵۴
تاریخ دریافت: ۹۹/۱۱/۲۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۳/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۲۵

تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 بر بعضی عوامل بیوژنز میتوکندریایی در موش‌های صحرایی نر جوان

محمد جواد شفاهی[۱]، محسن ثالثی[۲*]، رسول رضایی[۳]، فرهاد دریانوش[۲]

۱. دکتری فیزیولوژِ ورزشی، بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی وروانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۲. دانشیار بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۳. استادیار بخش علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: پروتئین تنظیم کننده بیوژنز میتوکندریایی گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسیزوم گاما-۱ آلفا (PGC-1α) به عنوان عامل اصلی مسیر سیگنالینگ در کنترل متابولیسم میتوکندری عمل می‌کند. در عین حال، یک عامل رونویسی به نام عامل ۲ وابسته به اریتروئید عامل هسته‌ای-۲ (Nrf2) نیز شناخته شده که با فعال سازی PGC-1α رابطه دارد و تا حدودی مشخص شده است که مسیر یکی از این دو عامل رونویسی، می‌تواند بر دیگری تأثیر بگذارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 بر مقادیر Nrf2، PGC-1α در رت‌های نر نژاد اسپراگوداولی بود. **روش تحقیق**: در این تحقیق تجربی، ۳۶ سر رت به صورت تصادفی به شش گروه مساوی شامل گروه تمرین مقاومتی، دو گروه تمرین مقاومتی و مکمل Q10 با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن، دو گروه مکمل Q10 با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن، و کنترل تقسیم شدند. مکمل به رت‌ها در گروه‌های تمرین - مکمل و مکمل، گاواژ شد. تمرین مقاومتی شامل سه نوبت با پنج تکرار بود که سه روز در هفته و به مدت هشت هفته اجرا گردید. از آزمون‌های تحلیل واریانس یک راهه و توکی در سطح معنی داری p<۰/۰۵ برای استخراج نتایج استفاده شد. **یافته‌ها**: بیان Nrf2 و PGC-1α به طور معنی‌داری در گروه‌های تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی + مکمل (دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) افزایش یافت (p<۰۰۰۱)، در حالی که در گروه تمرین مقاومتی + مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم (p<۰/۰۷) و دو گروه دریافت کننده مکمل (p<۰/۰۹) تغییر معنی‌داری نکرد. **نتیجه گیری**: با توجه به اثر افزایشی ترکیب تمرینات مقاومتی همراه با مکمل دهی Q10 (با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) در بهبود Nrf2 و PGC-1α؛ می‌توان این شیوه را در بیوژنز میتوکندریایی موثر دانست.

واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، مکمل کوآنزیم Q10، عامل ۲ وابسته به اریتروئید عامل هسته‌ای-۲، گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسیزوم گاما-۱ آلفا.

* نویسنده مسئول، آدرس: شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی؛
پست الکترونیک: mhsnsls@gmail.com
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.4140.1620

مقدمه

گسترش شبکه میتوکندری از طریق افزایش محتوای پروتئین‌های میتوکندری عضله اسکلتی، بیوژنز میتوکندریایی[1] نامیده می شود (گرانتا[2] و دیگران، ۲۰۱۸). بیوژنز میتوکندریایی فرآیندی است در پاسخ به افزایش تقاضای سلولی برای تولید آدنوزین تری فسفات[3] (ATP) و یک نوع سازگاری به تمرینات ورزشی می‌باشد. این فرآیند برای رخدادهایی همچون تولید انرژی، سوخت و ساز سلول، تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن[4] (ROS)، سیگنالینگ کلسیم، چرخه پیری و مرگ سلولی؛ ضروری است. بیوژنز میتوکندریایی چرخه‌ای است که از بدو تولد وجود دارد و از تنفس هوازی بافت‌های گوناگون بدن نوزاد، پس از تولد شروع می‌شود. اگر چه مسیر کامل کنترل بیوژنز میتوکندریایی به وضوح روشن نشده، اما پیشرفت‌های زیادی در زمینه شناسایی عناصر کلیدی آن طی سال های گذشته حاصل شده است (رایان[5] و دیگران، ۲۰۰۷). یکی از تنظیم کننده مهم در بیان ژن‌های میتوکندریایی حین بیوژن، گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسیزوم گاما-۱ آلفا[6] (PGC-1α) است (لین[7] و دیگران، ۲۰۰۵). به دلیل این که مسیرهای مولکولی زیربنای بیوژنز میتوکندری ماهیت پیچیده‌ای دارند، تلقی کردن PGC-1α به عنوان تنظیم کننده اصلی بیوژنز میتوکندریایی، سخت است. عامل ۲ وابسته به اریتروئید عامل هسته‌ای-۲[8] (Nrf2) اخیراً به عنوان یک عامل تنظیم کننده در حال ظهور بیوژنز میتوکندریایی شناخته شده است. Nrf2 عنصر اصلی تنظیم کننده آنتی اکسیدان‌ها در سیستم‌های سلولی است که فعال سازی آن توسط استرس اکسیداتیو صورت می‌گیرد. Nrf2 یک عامل رونویسی است که متعلق به گروه پروتئینی زیپ لوسینی بازی[9] (bZip) می‌باشد و توسط ژن NFE2L2 کد گذاری می‌شود. Nrf2 در همه بافت‌ها وجود دارد، اما بیش از همه در مغز، کلیه، عضلات، ریه، قلب و کبد بیان می شود. Nrf2 باعث بیان بیش از ۲۰۰ ژن محافظتی می‌شود که منجر به سم زدایی سلولی و دفاع آنتی اکسیدانی می‌گردند. علاوه بر این، Nrf2 آنزیم‌های میتوکندریایی مختلف را تنظیم می‌کند که تحت تاثیر فعال سازی PGC-1α نیز قرار دارند. در بیوژنز میتوکندریایی، Nrf2 نه تنها با PGC-1α، بلکه با سایر عوامل رونویسی مانند عامل رونویسی میتوکندری A[10] (MtTFA) که پروتئین‌های میتوکندری و آنزیم‌های فعال در ماتریکس[11] میتوکندری را رمزگذاری می‌کند، همکاری می‌کند (اسکارپولا[12] و دیگران، ۲۰۰۸). در همین حال، PGC-1α و Nrf2 با عوامل آنتی اکسیدانی ارتباط نزدیکی دارند. اگرچه مسیر مستقیم مولکولی شناسایی نشده است، احتمالاً به این دلیل که هر دو به ROS وابسته هستند، یکی از این دو مسیر می‌تواند بر دیگری تأثیر بگذارد. فعالیت ورزشی مسیرهای تولید ROS مانند زنجیره انتقال الکترون را فعال می‌کند؛ مسیرهایی که موجب سازگاری مسیرهای اصلی سیگنالینگ و حفظ هموستاز می‌شوند. در حین فعالیت ورزشی، عضله اسکلتی تولید کننده اصلی ROS است و این ترکیبات موجب فعال سازی Nrf2 می‌شوند. در تحقیقی ضمن بررسی نقش Nrf2 در عضله اسکلتی و تأثیر آن بر محتوای میتوکندری و همچنین تعامل آن با فعالیت ورزشی (پروتکل دویدن بر روی نوارگردان، هشت هفته با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، سه روز در هفته، ۴۵ دقیقه در روز)، Nrf2 و محتوای میتوکندری پس از فعالیت به طور معنی دار افزایش یافت (نانسی[13] و دیگران، ۲۰۱۹). مطالعات معدودی پاسخ میتوکندریایی به تمرین ورزشی در عضلات را بررسی کرده اند. مطالعه هندی[14] و دیگران (۲۰۱۸) افزایش آنزیم های مرتبط با میتوکندری را پس از تمرین روی نوارگردان نشان داده اند. طبق نتایج مطالعه اسکاپولا[15] و دیگران (۲۰۱۸)، یک هفته تمرین به مدت شش ساعت در روز، با تکرار شش جلسه در هفته و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه روی نوارگردان؛ با افزایش بیان PGC-1α، MtTFA و DNA میتوکندریایی همراه بوده است.

امروزه مکمل‌های آنتی اکسیدانی به عنوان عاملی در خنثی کردن استرس اکسیداتیو ناشی از تمرینات ورزشی و بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (هندی و دیگران، ۲۰۰۹؛ برایان[16] و دیگران، ۲۰۱۳؛ سو[17] و دیگران، ۲۰۱۸). آنتی اکسیدان کوآنزیم Q10[19] فراگیرترین شکل یوبی‌کینون[18] در بدن انسان است که به عنوان یک کوفاکتور درون زای آنزیمی در تمام سلول‌های زنده انسان تولید می‌شود، به عنوان یک کاتالیزور در جابجایی پروتون-الکترون در میتوکندری و لیزوزوم‌ها ایفای نقش می‌کند، و از میتوکندری در مقابل آسیب رادیکال آزاد محافظت می‌نماید

1. Mitochonderial biogenesis
2. Granata
3. Adenosine triphosphate
4. Reactive oxygen species
5. Ryan
6. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
7. Lin
8. Nuclear factor erythroid -2related factor-2
9. Basic Leucine Zipper
10. Mitochonderial transcription factor A
11. Matrix
12. Scarpulla
13. Nancy
14. Handy
15. Scarpulla
16. Bryan
17. Su
18. Coenzyme Q-10
19. Ubiquitin

(راغوناث[1] و دیگران، ۲۰۱۸؛ سماواتی شریف و دیگران، ۲۰۱۶). کوآنزیم Q10 عمدتاً به وسیله لیپوپروتئین‌ها در خون حمل می‌شود و نقش آنتی‌اکسیدانی دارد (سان[2] و دیگران، ۲۰۰۷؛ وموند[3] و دیگران، ۲۰۱۷؛ عبادی و دیگران، ۲۰۰۴). از طرف دیگر، برخی از پژوهش‌های پیشین بیان کرده اند که اجرای فعالیت ورزشی به همراه مصرف کوآنزیم Q10 (به صورت منظم)، موجب کاهش بیان استرس اکسیداتیو، افزایش آنتی اکسیدان‌ها و همچنین افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود. استفاده از آنتی اکسیدان‌ها با هدف کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش و پیامدهای مرتبط با آن، یکی از موضوعات بحث برانگیز در مورد استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های رژیم غذایی، به ویژه در فرم مکمل است (گاردیو[4] و دیگران، ۲۰۱۴).

با توجه به پژوهش‌های پیشین، غالبا تاثیر تمرینات هوازی بر Nrf2 بررسی شده و تاثیر تمرین مقاومتی بر Nrf2 کمتر مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به تاثیر گذاری Nrf2 و PGC-1α بر یکدیگر و همچنین تاثیر مکمل کوآنزیم Q10 بر برخی از عوامل آنتی اکسیدانی، همچنین ناهمسو بودن تحقیقات قبلی در مورد دوز (دوز ۲۰۰ میلی‌گرم و ۳۰۰ میلی‌گرم) تاثیرگذار مکمل Q10 (دینکووا[5] و دیگران، ۲۰۱۰؛ پالا[6] و دیگران، ۲۰۱۶)؛ این سؤال ها مطرح است که فعالیت ورزشی مقاومتی به تنهایی و با مصرف مکمل آنتی اکسیدانی Q10 (با دوز های متفاوت)، چه اثراتی بر Nrf2 و PGC-1α دارد. برای یافتن پاسخ، پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل کوآنزیم Q10 بر مقادیر Nrf2 و PGC-1α در رت‌های نر نژاداسپراگوداولی[7] به اجرا درآمد.

روش تحقیق

تهیه و گروه بندی حیوانات: این پژوهش از نوع تجربی بود و توسط کمیته مراقبت از حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی شیراز با شناسه اخلاق به شماره IR.SUMS.REC.1399.639 تصویب گردید. جهت اجرای پژوهش، ۳۶ سر رت صحرایی نر نژاد اسپارگوداولی با محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شدند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه شیراز نگهداری شدند. قفس‌ها تیپ دو، از جنس پلی اتیلن با درب فلزی مشبک بودند و هر کدام قابلیت نگهداری چهار عدد رت را داشتند. رت ها به آب و غذا آزادانه دسترسی داشتند. غذای موش‌ها پلت استاندارد جوندگان بود که در قفس‌ها قرار می‌گرفت. ظروف آب حیوانات پلاستیکی و با درب فلزی بود. حیوانات تحت چرخه روشنایی_ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (از ۶ صبح تا ۶ عصر) قرار گرفتند. دمای محیط آزمایشگاه ۳±۲۳ درجه سانتی گراد و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد در تمام زمان‌ها حفظ شد. رت ها به صورت تصادفی به شش گروه (هر گروه شش رت) شامل گروه تمرین مقاومتی، تمرین و مکمل (با دو دوز مختلف ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن)، دو گروه مکمل (با دو دوز ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و کنترل تقسیم شدند.

نحوه اجرای پروتکل تمرین: پروتکل تمرین مقاومتی به صورت فعالیت بالا رفتن از یک نردبان بود که یک متر طول، تعداد ۲۶ پله با ارتفاع (فاصله) چهار سانتی متری و شیب ۸۵ درجه ای داشت. آشناسازی با تمرین به مدت یک هفته طول کشید. در دوران آشناسازی، موش‌ها بدون هیچ اضافه‌باری، فقط با چگونگی بالا رفتن از نردبان آشنا شدند. در ادامه، تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته، هفته‌ای سه جلسه به اجرا درآمد. طی تمرین وزنه‌ها متناسب با شدت تمرین نسبت به وزن رت‌ها، به دم آن‌ها بسته شد. هر جلسه تمرین شامل سه نوبت با پنج تکرار بود؛ به گونه ای که در فاصله هر تکرار، یک دقیقه استراحت؛ و در فاصله بین هر نوبت، دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به دم رت‌ها، ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود و به تدریج در هر هفته، ۱۰ درصد افزایش یافت و به ۱۰۰ درصد وزن بدن آن ها در هفته هشتم رسید (احمدی و دیگران، ۲۰۱۵). جزئیات پروتکل تمرینی در جدول ۱ بیان شده است.

نحوه مکمل دهی: برای تهیه مکمل Q10، ابتدا ۴۰۰ میلی گرم از پودر مکمل کو آنزیم Q10 از شرکت بالک ساپلمنت[8] آمریکا را با ترازو (با دقت ۰/۰۰۱) وزن کرده و در یک ظرف مدرج قرار دادیم. سپس ۱۰ میلی لیتر روغن زیتون (به عنوان حلال) به آن اضافه شد. مکمل در دو دوز مختلف شامل ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن رت ها در هر روز، در طول هشت هفته مداخله به رت ها خورانده شد؛ بدین صورت که ابتدای هر هفته دوز لازم محاسبه شد و به صورت گاواژ همزمان با انجام پروتکل تمرینی، به دو گروه مکمل- تمرین و مکمل گاواژ گردید (پالا و دیگران، ۲۰۱۶).

روش سنجش متغیرهای وابسته: بدین منظور از روش

1. Raghunath
2. Sun
3. Vomund
4. Garrido
5. Dinkova
6. Pala
7. Sprague-Dawley
8. Bulk supplement

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین مقاومتی به اجرا درآمده

مولفه های تمرین / هفته ها	جلسات (در هفته)	تعداد نوبت	تکرارها در هر نوبت	استراحت بین تکرارها (دقیقه)	استراحت بین نوبت ها (دقیقه)	بار تمرین (درصدی وزن بدن)
هفته اول	۳	۳	۵	۱	۲	۳۰
هفته دوم	۳	۳	۵	۱	۲	۴۰
هفته سوم	۳	۳	۵	۱	۲	۵۰
هفته چهارم	۳	۳	۵	۱	۲	۶۰
هفته پنجم	۳	۳	۵	۱	۲	۷۰
هفته ششم	۳	۳	۵	۱	۲	۸۰
هفته هفتم	۳	۳	۵	۱	۲	۹۰
هفته هشتم	۳	۳	۵	۱	۲	۱۰۰

وسترن بلات[1] استفاده شد. روش کار بدین صورت بود که ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و گاواژ[2]، رت‌ها قربانی شدند. ابتدا رت‌ها با ترکیبی از زایلازین[3] و کتامین[4] بیهوش شدند. عضله دوقلوی رت‌ها توسط پنس و قیچی جدا گردید و در یک پتری دیش حاوی نرمال‌سالین شسته شد، سپس توسط یک گاز آبگیری شد و در نهایت درون یک لوله آزمایشگاهی گذاشته شد، سریعا به تانک ازت مایع منتقل شد و سپس در دمای ۸۰- درجه نگهداری گردید. در پژوهش حاضر، برای سنجش میزان پروتئین Nrf2 و PGC-1α به ترتیب از آنتی بادی های شرکت‌های سانتاکروز بایو تکنولوژی[5] و آبکم[6] ساخت کشور آمریکا با حساسیت ۰/۰۲۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر استفاده شد.

روش های آماری: تجزیه و تحلیل با استفاده از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی انجام شد. جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها، از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف[7] و به منظور بررسی همگنی واریانس‌ها، از آزمون لون[8] استفاده شد. همچنین برای بررسی و مقایسه تغییرات متغیرهای وابسته در گروه‌های مختلف، از روش تحلیل واریانس یک راهه[9] و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری، از آزمون تعقیبی توکی[10] استفاده گردید. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ به اجرا در آمدند و سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه، میزان پروتئین Nrf2 بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری (p<۰/۰۰۰۱) داشت (جدول ۲)؛ به گونه ای که این شاخص در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه های کنترل، مکمل با دوز های ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور معنی دار بالاتر بود (جدول ۳). به علاوه، Nrf2 در گروه تمرین مقاومتی + مکمل با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به طور معنی دار بالاتر از گروه های کنترل، مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم بود؛ اما با سایر گروه ها تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۳). به علاوه، میزان پروتئین PGC-1α بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری (p<۰/۰۰۰۱) داشت (جدول ۲)؛ به گونه ای که در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه های کنترل، مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ گرم/کیلوگرم به طور معنی دار بالاتر بود (جدول ۳). از طرف دیگر، PGC-1α در گروه تمرین + مکمل با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه های کنترل، مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ گرم/کیلوگرم، و تمرین + مکمل با دوز ۳۰۰ گرم/کیلوگرم؛ به طوری معنی دار بالاتر بود؛ در حالی که در سایر گروه ها تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۳).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان پروتئین Nrf2 گروه تمرین مقاومتی نسبت به حالت بدون مداخله (گروه کنترل) و در مقایسه با مداخله مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم؛ به طور معنی داری بالاتر رفت. به علاوه شاخص مذکور پس از تمرین مقاومتی + مکمل با دوز ۲۰۰ میلی

1.Western blot
2. Gavage
3. Xylazine
4. Ketamine
5. Santa Cruz Biotechnology
6. Abcam
7. Kolmogorov–Smirnov
8. Levene
9. One-way ANOVA
10.Tukey

جدول ۲. توصیف (میانگین±انحراف استاندارد) و مقایسه Nrf2 و PGC-1α در رت‌های مورد مطالعه

متغیرها	کنترل	مکمل با دوز ۲۰۰	مکمل با دوز ۳۰۰	تمرین+ با مکمل دوز ۲۰۰	تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰	تمرین مقاومتی	F	p
Nrf2 (نانوگرم/میلی لیتر)	۵۴۵۰±۲۳	۵۱۹۴±۲۰	۵۹۱۰±۱۷	۱۱۰۸۴±۲۴	۸۱۷۰±۱۹	۱۷۰۲۴±۲۲	۱۲/۹۰	۰/۰۰۰۱ *
PGC-1α (نانوگرم/میلی لیتر)	۴۶۲۶±۲۳	۳۹۸۷±۱۸	۳۶۸۹±۱۷	۱۰۴۴۴±۳۴	۴۳۳۵±۲۱	۱۳۵۳۳±۵۹	۹/۹۴	۰/۰۰۰۱ *

*نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح p<۰/۰۵.

جدول ۳. نتایج آزمون توکی در خصوص مقایسه زوجی متغیرهای وابسته تحقیق

متغیرها	گروه ها	تمرین مقاومتی	تمرین + مکمل با دوز ۳۰۰	تمرین+ مکمل با دوز ۲۰۰	با دوز مکمل ۳۰۰	با مکمل دوز ۲۰۰	کنترل
Nrf2	تمرین مقاومتی	---	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۲ *	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۰۰۱ *
	تمرین + مکمل با دوز ۳۰۰	۰/۰۰۰۱ *	---	۰/۰۴ *	۰/۸۱	۰/۵۷	۰/۶۶
	تمرین + مکمل با دوز ۲۰۰	۰/۰۲ *	۰/۰۴ *	---	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۳ *	۰/۰۴ *
	مکمل با دوز ۳۰۰	۰/۰۰۰۱ *	۰/۸۱	۰/۰۴ *	---	۰/۹۹	۰/۹۹
	مکمل با دوز ۲۰۰	۰/۰۰۰۱ *	۰/۵۷	۰/۰۳ *	۰/۹۹	---	۰/۹۹
	کنترل	۰/۰۰۰۱ *	۰/۹۹	۰/۰۴ *	۰/۹۹	۰/۹۹	---
PGC-1α	تمرین مقاومتی	---	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۲ *	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۰۰۱ *
	تمرین + مکمل با دوز ۳۰۰	۰/۰۰۰۱ *	---	۰/۰۲ *	۰/۹۹	۰/۹۹	۰/۹۹
	تمرین + مکمل با دوز ۲۰۰	۰/۰۵ *	۰/۰۲ *	---	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۰۰۱ *	۰/۰۴ *
	مکمل با دوز ۳۰۰	۰/۰۰۰۱ *	۰/۸۱	۰/۰۰۰۱ *	---	۰/۹۹	۰/۹۹
	مکمل با دوز ۲۰۰	۰/۰۰۰۱ *	۰/۹۹	۰/۰۱ *	۰/۹۹	---	۰/۹۹
	کنترل	۰/۰۰۰۱ *	۰/۹۹	۰/۰۴ *	۰/۹۹	۰/۹۹	---

*نشانه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در سطح p<۰/۰۵.

گرم/کیلوگرم به طور معنی داری از حالت بدون مداخله (گروه کنترل) و به دنبال مداخله با مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم؛ بالاتر بود. از طرف دیگر، یافته های تحقیق حاضر دال بر بالاتر بودن میزان پروتئین PGC-1α پس از تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل، و مداخله مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ گرم/کیلوگرم، و تمرین+ مکمل با دوز ۳۰۰ گرم/کیلوگرم از یک سوی؛ و افزایش بیشتر این متغیر پس از تمرین + مکمل با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل، و مداخله با مکمل با دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ گرم/کیلوگرم، و تمرین + مکمل با دوز ۳۰۰ گرم/کیلوگرم؛ از سوی دیگر می باشد.

بر اساس جستجوی صورت گرفته، مطالعه حاضر از معدود پژوهش هایی است که یک اثر دوره تمرین مقاومتی و مکمل Q10 بر Nrf2 و PGC-1α عضلانی را مورد بررسی قرار داده است. همسو با این نتایج، تسو[1] و دیگران (۲۰۱۵) فعالیت Nrf2 عضله دوقلو را پس از چهار هفته تمرین ورزشی با ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بررسی کرده و افزایش فعالیت Nrf2 را گزارش کرده اند. علیرغم تفاوت در اندازه گیری فعال سازی Nrf2، این یافته‌ها نشان داد که تغییرات در Nrf2 وابسته به زمان هستند و برای شناسایی تغییرات در الگوی فعال سازی Nrf2؛ به یک دوره تمرین طولانی‌تر نیاز است. ناهمسو با نتایج تحقیق حاضر، گومز[2] و دیگران (۲۰۱۶) پروتکل پرش جلیقه با وزنه به عنوان یک شکل از تمرین مقاومتی را به مدت چهار هفته در موش‌های صحرایی بررسی کرده و عدم تغییر در بیان ژن Nrf2 در حیوانات جوان را گزارش کرده اند؛ در حالی که حیوانات مسن‌تر با اجرای همان پروتکل تمرین، کاهش قابل توجهی را در میزان Nrf2 نشان دادند. در پژوهشی دیگر بر روی انسان، یک گروه به استراحت در بستر پرداختند و یک گروه تمرین مقاومتی انجام دادند و مشخص گردید که استراحت در بستر یا انجام تمرین

1.Tesso
2. Gomes

مقاومتی، تغییر معنی‌داری در بیان ژن Nrf2 ایجاد نمی کند. بنظر می رسد برای روشن شدن این موضوع که آیا تمرین مقاومتی می‌تواند سیگنالینگ Nrf2 را القا کند، مطالعات بیشتری مورد نیاز است (سالانوا[1] و دیگران، ۲۰۱۹). به اعتقاد پژوهشگران، در صورتی که تمرین ورزشی با القاء استرس اکسیداتیو همراه باشد، افزایش فعالیت Nrf2 دیده می‌شود (سو[2] و دیگران، ۲۰۱۸). تمرینات قدرتی به همراه سایر عوامل، همانند عامل رشد شبه انسولین-۱[3] (IGF-1)، انسولین، تستوسترون و لوسین[4]؛ مسیر پیام‌دهی mTOR[5] را تحریک می‌کنند. بعد از تمرین، مکانیسم‌های آنابولیک مجددا فعال می‌گردند و سنتز پروتئین و فیبروژن عضلانی تحریک می‌شود. همچنین این مسیر با دریافت مواد غذایی به ویژه کربوهیدرات‌ها و آمینواسیدهای شاخه دار به خصوص لوسین، تقویت می‌شود و بر فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای[6] و میوژنین[7] که تنظیم کننده‌های شاخص در تمایز سلول‌های عضلانی است، تأثیر می‌گذارد. بر اساس شواهد، پس از هر دو نوع تمرین (هوازی و مقاومتی)، تعامل بین عوامل وابسته به استرس اکسیداتیو، PGC-1α و Nfr2 دیده می شود و سازگاری‌های متفاوتی با فعالیت ورزشی ایجاد می گردد. استرس اکسیداتیو تولید شده از میتوکندری حین فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق فعال کردن مستقیم Nrf2، موجب فعال شدن عامل پاسخ آنتی اکسیدان[8] (ARE) هسته‌ای و در نهایت، ایجاد یک پاسخ آنتی اکسیدانی شود. از طرف دیگر، تمرین مقاومتی از طریق فعال سازی مسیر PI3K - Akt /mTOR باعث فعال کردن فیلامنت اکتین می‌شود. اکتین به Nrf2 متصل شده و Nrf2 را فعال می کند و Nrf2 موجب فعال شدن ARE هسته‌ای و در نهایت، منجر به پاسخ آنتی اکسیدانی می گردد (نانسی[9] و دیگران ۲۰۱۹).

نقش کلیدی Nrf2 در بیوژنز میتوکندریایی در پژوهشی بررسی شده و پژوهشگران با استفاده از مدل‌های حیوانی فاقد ژن Nrf2 در مقابل مدل های دارای این ژن، دریافته اند که بیوژنز میتوکندریایی در گروه فاقد ژن Nrf2 ایجاد نمی شود (سو[10] و دیگران، ۲۰۱۸؛ هانگ[11] و دیگران، ۲۰۱۵). همسو با نتایج مطالعه حاضر، مری[12] و دیگران (۲۰۱۸) نشان داده اند که پس از پنج هفته تمرین ورزشی بر روی نوارگردان، با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، پنج روز در هفته؛ ظرفیت ورزشی، انرژی مصرفی کل بدن، توده میتوکندری عضله اسکلتی، و فعالیت سوپر اکسید دیسمیوتاز[13] افزایش می یابد. محققان دریافته اند که از نظر سیگنالینگ، ناحیه پروموتر NRF-1[14] شامل یک محل اتصال با Nrf2 است که نشان می‌دهد فعال سازی Nrf2 می‌تواند رونویسی NRF-1 را القا کند و سپس NRF-1 موجب فعال شدن mtTFA شود؛ روندی که بیوژنز میتوکندری را ایجاد می نماید. فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق فعال کردن Nrf2، موجب افزایش عمل بیوژنز میتوکندریایی عضله اسکلتی و بیان ژن عوامل دفاعی آنتی اکسیدانی شود (واموند[15] و دیگران، ۲۰۱۷). در خصوص اثرات فعالیت ورزشی بر بیوژنز میتوکندریایی در معدود نتایج موجود و همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، گرانتا[16] و دیگران (۲۰۱۸) اثر تمرین ورزشی با شدت ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی را بر پاسخ PGC-1α و بیوژنز میتوکندریایی رت‌های نر ارزیابی کرده و افزایش بیان NRF-1 و PGC-1α را مشاهده کرده اند. فعالیت ورزشی می تواند بیوژنز میتوکندریایی را با مکانیسم‌های مختلفی از جمله پیام رسان‌های ثانویه مثل کلسیم درون سلولی و نیتریک اکساید[17]؛ فعال کند. هم Nrf2 و هم PGC-1a همزمان در بیوژنز میتوکندریایی ناشی از ورزش فعال می‌شوند (بوهانون[18] و دیگران، ۲۰۱۸).

پژوهش ها در مورد تاثیر تمرینات مقاومتی و Q10 بر Nrf2 و PGC-1α خیلی محدود است و بیشتر مطالعات انجام شده تاثیر تمرین استقامتی را به صورت جداگانه بر Nrf2 یا PGC-1α بررسی کرده اند. همسو با نتایج تحقیق حاضر در خصوص تاثیر تمرین و مکمل، پژوهشگران به بررسی تاثیر تمرین هوازی و مکمل Q10 بر Nrf2 و عامل هسته‌ای کاپا بی[19] (NFκB) فعال‌شده از لنفوسیت‌های B پرداخته و گزارش شده است که Nrf2 و NFκB در گروه‌های تمرین و تمرین همراه با مکمل، در مقایسه با گروه کنترل؛ افزایش معنی‌داری پیدا می کند. پژوهشگران احتمال می‌دهند که فعال سازی Nrf2 با واسطه Q10، ممکن است از اکسیداسیون قسمت کینون Q10 ناشی شود. بر اساس نتایجی که بدست آوردیم، به نظر می رسد که تمرین مقاومتی + مکمل Q10 با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم، باعث افزایش Nrf2 و PGC-1α می شود. گزارش شده است که کوآنزیم Q10 یک آنتی اکسیدان داخل سلولی است که از فسفولیپیدهای غشا و پروتئین غشای میتوکندری محافظت می‌کند. پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که

1. Salanova
2. Su
3. Insulin-like growth factor 1
4. Leucine
5. Rapamycin pathway in mammals
6. Satellite cells
7. mesenchymal precursor cells
8. Antioxidant response element
9. Nancy
10. Su
11. Hong
12. Merry
13. Superoxide dismutase
14. Nuclear respiratory factors-1
15. Vomund
16. Granata
17. Nitric oxide
18. Bohanon
19. Nuclear factor kappa B

Q10 با عمل به عنوان یک آنتی اکسیدان و پاک کننده رادیکال‌های آزاد، باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود. فعالیت ورزشی هم Nrf2 را افزایش می‌دهد و به کنترل استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. تأثیر Q10 بر مکانیسم مولکولی آنتی اکسیدانی بحث برانگیز است. در پژوهش های قبلی نشان داده شده است که کمپلکس میتوکندری در پاسخ به مکمل Q10 تنظیم می‌شود. حضور Q10 در غشا داخلی میتوکندری ضروری است و Q10 به عنوان یک حامل الکترون در مجموعه‌های میتوکندری عمل می‌کند. Nrf2 یک عامل رونویسی است که به ARE هسته ای متصل می‌شود؛ بنابراین، رونویسی انواع ژن های محافظت کننده از سلول را افزایش می‌دهد (راغوناث و دیگران، ۲۰۱۸). فعالیت ورزشی عوامل رونویسی Nrf2 را تحریک می‌کند، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و دفاع آنتی اکسیدانی را تقویت می کند (بنتینجر[1] و دیگران، ۲۰۱۸). همان طور که ذکر شد، تمرینات مقاومتی همراه با مکمل ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم نتوانست تغییر معنی‌داری در میزان PGC-1α و Nrf2 گروه‌های تجربی در مقایسه با تمرین مقاومتی و تمرین + مکمل ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم ایجاد کند. علت را می‌توان به بالا بودن مقدار مکمل با دوز ۳۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن مربوط دانست، زیرا احتمال سرکوب مسیر آنتی اکسیدانی PGC-1α-Nrf2 با این دوز بالا وجود دارد. در نوبت های آخر تمرین، رت‌ها توانایی بالا رفتن از نردبان را نداشتند و بدون اضافه بار و استراحت بیشتری نردبان را صعود می کردند و این احتمال وجود دارد که بار و شدت تمرین در همه حالت ها یکسان نبوده است. از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به خستگی ناشی از تمرین در بعضی از گروه‌های مورد مطالعه که موجب عدم اجرای کامل با شدت برآورد شده پروتکل تمرین شد؛ و عدم ارزیابی عوامل دیگر مانند عامل رونویسی میتوکندری Tfam و NFκB (به دلیل محدودیت های مالی)؛ اشاره کرد. پیشنهاد می شود پژوهش های مشابهی با حجم نمونه بیشتر و اندازه گیری نشانگرهای استرس اکسیداتیو در خون، عضله اسکلتی و بافت های دیگر، به اجرا درآید.

نتیجه گیری: با توجه به این که اجرای تمرینات شدید ورزشی عمدتاً از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، باعث استرس اکسیداتیو و آسیب به بافت می‌شوند؛ بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر می توان گفت که انجام فعالیت‌های مقاومتی تدریجی همراه با مکمل آنتی اکسیدانی کوآنزیم Q10، بهبود بیشتر سیستم آنتی اکسیدانی بدن و تنظیم برخی از عوامل بیوژنز میتوکندریایی را در پی دارد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می کنند که هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

بدینوسیله از همکاری گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه شیراز که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند، صمیمانه تشکر می‌نماییم.

منابع

Ahmadi, J., Hassani, A., & Donyai, A. (2015). The effect of ginseng supplementation and six weeks of resistance training on aerobic and anaerobic power in sedentary male students. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, *3***(5), 45-55. [In Persian]**

Baar, K., Wende, A.R., Jones, T.E., Marison, M., Nolte, L.A., Chen, M.A.Y., & Holloszy, J. (2002). Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 16***(14), 1879-1886.**

Bentinger, M., Tekle, M., & Dallner, G. (2010). Coenzyme Q–biosynthesis and functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 396***(1), 74-79.**

Boccatonda, A., Tripaldi, R., Davì, G., & Santilli, F. (2016). Oxidative stress modulation through habitual physical activity. *Current Pharmaceutical design, 22***(24), 3648-3680.**

Bryan, H.K., Olayanju, A., Goldring, C.E., & Park, B.K. (2013). The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and-independent mechanisms of regulation. *Biochemical Pharmacology, 85***(6), 705-717.**

1. Bentinger

Ebadi, M., Sharma, S.K., Wanpen, S., & Amornpan, A. (2004). Coenzyme Q10 inhibits mitochondrial complex-1 down-regulation and nuclear factor-kappa B activation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 8***(2), 213-222.**

Garrido-Maraver, J., Cordero, M.D., Oropesa-Ávila, M., Vega, A.F., De La Mata, M., Pavón, A.D., & Sánchez-Alcázar, J.A. (2014). Coenzyme q10 therapy. *Molecular Syndromology*, *5***(3-4), 187-197.**

Gounder, S.S., Kannan, S., Devadoss, D., Miller, C.J., Whitehead, K.S., Odelberg, S.J., & Rajasekaran, N.S. (2012). Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. *Journal of Scientific Exploration, 7***(9), e45697.**

Granata, C., Jamnick, N.A., & Bishop, D.J. (2018). Principles of exercise prescription, and how they influence exercise-induced changes of transcription factors and other regulators of mitochondrial biogenesis. *Sports Medicine, 48***(7), 1541-1559.**

Handy, D.E., & Loscalzo, J. (2012). Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxidants & Redox Signaling*, *16***(11), 1323-1367.**

Hong, D.S., Kurzrock, R., Supko, J.G., He, X., Naing, A., Wheler, J., & Dezube, B.J. (2012). A phase I first-in-human trial of bardoxolone methyl in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clinical Cancer Research, 18***(12), 3396-3406.**

Kansanen, E., Kuosmanen, S.M., Leinonen, H., & Levonen, A.L. (2013). The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biology, 1***(1), 45-49.**

Kon, M., Kimura, F., Akimoto, T., Tanabe, K., Murase, Y., Ikemune, S., & Kono, I. (2007). Effect of coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. *Exercise Immunology, 13***(2), 76-88.**

Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B.M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism*, *1***(6), 361-370.**

Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *The Journal of Physiology, 594***(18), 5195-5207.**

Pala, R., Orhan, C., Tuzcu, M., Sahin, N., Ali, S., Cinar, V., ... & Sahin, K. (2016). Coenzyme Q10 supplementation modulates NFκB and Nrf2 pathways in exercise training. *Journal of Sports Science & Medicine, 15***(1), 196.**

Powers, S.K., & Jackson, M.J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews, 88***(4), 1243-1276.**

Raghunath, A., Sundarraj, K., Nagarajan, R., Arfuso, F., Bian, J., Kumar, A.P., ... & Perumal, E. (2018). Antioxidant response elements: discovery, classes, regulation and potential applications. *Redox Biology, 17***(6), *297-314.***

Samavati Sharif, M.A., Afshar, A., Siavoshy, H., & Keshvary, M. (2017). The effect of two exercises training on some of immune system markers in adolescent athletes. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 4***(8),55-65 . [In Persian]**

Scarpulla, R.C. (2008). Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator. *Annals of The New York Academy of Sciences, 4***(11), 345-367.**

Scarpulla, R.C. (2018). Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiological reviews, 88***(2), 611-638.**

Su, X., Jiang, X., Meng, L., Dong, X., Shen, Y., & Xin, Y. (2018). Anticancer activity of sulforaphane: the epigenetic mechanisms and the Nrf2 signaling pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 16***(11), 1345-1367.**

Sun, Z., Zhang, S., Chan, J.Y., & Zhang, D.D. (2007). Keap1 controls postinduction repression of the Nrf2-mediated antioxidant response by escorting nuclear export of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology, 27***(18), 6334-6349.**

Tebay, L.E., Robertson, H., Durant, S.T., Vitale, S.R., Penning, T.M., Dinkova-Kostova, A.T., & Hayes, J.D. (2015). Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine, 88***(6), 108-146.**

Vargas-Mendoza, N., Morales-González, Á., Madrigal-Santillán, E.O., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., García-Melo, L.F., & Morales-Gonzalez, J.A. (2019). Antioxidant and adaptative response mediated by Nrf2 during physical exercise. *Antioxidants, 8***(6), 196.**

Vomund, S., Schäfer, A., Parnham, M.J., Brüne, B., & Von Knethen, A. (2017). Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *International Journal of Molecular Sciences, 18***(12), 27-32.**

Wang, P., Li, C.G., Qi, Z., Cui, D., & Ding, S. (2016). Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Experimental Physiology, 101***(3), 410-420.**

Zhang, Y.P., Song, C.Y., Yuan, Y., Eber, A., Rodriguez, Y., Levitt, R.C., & Candiotti, K.A. (2013). Diabetic neuropathic pain development in type 2 diabetic mouse model and the prophylactic and therapeutic effects of coenzyme Q10. *Neurobiology of Disease, 58***(1), 169-178.**