Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

The effect of eight weeks of Moderate intensity interval training on the gene expression of indicators involved in the division and integration of mitochondria in the Soleus muscle of rats

Mohammadreza bandali.[1], Amir Hossein Haghighi[2*], Roya Askari [3]

1. PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.
2. Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.
3. Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

***Corresponding Author: Sabzevar- Towhid Shahr- Hakim Sabzevari University, Faculty of sport sciences. Dr Amir Hossein Haghighi.**
Email:ah.haghighi@hsu.ac.ir

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

Abstract

Background and Aim: Mitochondrial dynamics is affected by division and fusion, and exercise training may have an effect on it. The purpose of this research is to determine the effect of eight weeks of moderate intensity interval training on the gene expression of indicators involved in the division and integration of mitochondria in the Soleus muscle of rats. **Materials and Methods**: For this purpose, 12 male Wistar rats were randomly divided into two equal groups (*Six rats in each group)* of control and moderate intensity interval training (MIT). First, the residual test and the average maximum speed of the rats were calculated to design the training program. The exercise program included running on the treadmill with an intensity of 60-65% of the maximum speed (six intervals of four minutes) and active rest with an intensity of 30% of the maximum speed (six intervals of two minutes), In compliance with the principle of overload which was carried out for 8 weeks (5 sessions per week). In order to evaluate the gene expression changes of PGC-1α, Opa1, Fis1, Drp1, Mfn1/2 indices, the plantar muscle tissue of rats was extracted. The expression level of research genes was measured using pcr method. The data were analyzed using independent t-statistics at the significance level ($p \leq 0.05$). **Results:** The results showed that exercise in the mit group significantly decreased the expression of Drp1 and Fis1 genes and increased the expression of PGC-1α, Mfn1 and Mfn2 genes. But MIT exercises did not significantly change the expression of Opa1 gene. **Conclusion:** According to the findings of the present study, it can be said that the adaptation of intermittent exercise has a protective effect on the dynamics of mitochondrial quality, but in fact, it has not completely prevented the occurrence of mitochondrial division.

Keywords: Moderate intensity interval training, Mitochondrial dynamics, Skeletal muscles, Gene expression.

مطالعات کاربردی
علوم زیستی در ورزش

اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن برخی شاخص‌های درگیر در تقسیم و ادغام میتوکندری ها در عضله نعلی موش‌های صحرائی نر

محمدرضا بندلی[۱]، امیرحسین حقیقی[۲*]، رویا عسکری[۳]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۲- استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۳- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

***نویسنده مسئول:** سبزوار- توحید شهر- دانشگاه حکیم سبزواری – دانشکده علوم ورزشی - کد پستی ۹۶۱۷۸۳۶۷۷۸ - دکتر امیرحسین حقیقی تلفن ۰۵۱۴۴۰۱۲۷۶۵ – دورنگار ۰۵۱۴۴۰۱۲۷۵۳ E-mail: ah.haghighi@hsu.ac.ir

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

چکیده

زمینه و هدف: پویایی میتوکندری تحت تاثیر تقسیم و ادغام می‌باشد و تمرین ورزشی ممکن است بر آن موثر باشد. هدف از پژوهش حاضر، تعیین اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن برخی شاخص‌های درگیر در تقسیم و ادغام میتوکندری ها در عضله نعلی موش‌های صحرائی می‌باشد. **روش تحقیق:** برای این منظور، ۱۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه مساوی (هر گروه شش موش) کنترل و تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIT) تقسیم شدند. ابتدا آزمون وامانده‌ساز و میانگین سرعت بیشینه موش‌ها برای طراحی برنامه تمرینی، محاسبه شد. برنامه تمرینی شامل مراحل دویدن بر روی نوارگردان با شدت ۶۰ تا ۶۵ درصد سرعت بیشینه (شش تناوب چهار دقیقه‌ای) و استراحت فعال با شدت ۳۰ درصد سرعت بیشینه (شش تناوب دو دقیقه‌ای) بود که به مدت ۸ هفته و با تکرار ۵ جلسه در هفته، با رعایت اصل اضافه بار اجرا گردید. برای ارزیابی تغییرات بیان ژن شاخص‌های PGC-1α، Opa1، Fis1، Drp1، Mfn1 & 2 بافت عضله نعلی موش‌های صحرائی استخراج و بیان ژن‌ها با استفاده از روش PCR اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از روش آماری t مستقل در سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ تحلیل شدند. **یافته‌ها:** در گروه MIT، بیان ژن‌های Drp1 و Fis1 طور معنی دار کاهش؛ و بیان ژن‌های PGC-1α، Mfn1 و Mfn2 افزایش یافت؛ در حالی که تغییر معنی داری در بیان ژن opa1 ایجاد نشد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، می‌توان عنوان کرد احتمالا" سازگاری تمرینات ورزشی تناوبی اثر محافظتی بر پویایی کیفیت میتوکندریایی دارد، اما از بروز تقسیم میتوکندریایی، به طور کامل جلوگیری نمی کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت متوسط، پویایی میتوکندری، عضلات اسکلتی، بیان ژن.

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

مقدمه

میتوکندری به عنوان مرکز متابولیسم عضلانی، اندامکی پویا با تغییرپذیری بسیار زیاد است که نقشی فراتر از تولید انرژی در سلول ایفا می‌کند و عملکرد صحیح این اندامک برای سلامت سلول بسیار مهم و ضروری می‌باشد (واینبرگ[1]و دیگران، ۲۰۱۰). به طور کلی، عملکرد ناقص میتوکندری موجب استرس در تولید انرژی و در نتیجه افزایش کلسیم سلولی، افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و همچنین فعال‌شدن مسیرهای آپوپتوزی می‌شود. نتیجه‌ی این رویدادها، آسیب و مرگ سلول است که منجر به سالمندی، آتروفی عضلانی و سایر بیماری‌ها خواهد شد.

برای کنترل کیفیت عملکرد میتوکندریایی تعامل و هماهنگی فرایندهای بیوژنز میتوکندریایی[2] میتوفاژی[3]اهمیت دارد (کوزنتسوف[4]و دیگران، ۲۰۰۹). در شرایطی که استرس سلولی رخ دهد، قسمتی از میتوکندری آسیب می‌بینند. برای حفظ و کنترل کیفیت عملکردی میتوکندری، قسمت آسیب دیده باید حذف گردد. این فرآیند حذف انتخابی قسمت آسیب دیده میتوکندری را که شکلی از اتوفاژی است، فرآیند میتوفاژی گویند (تویگ[5]و دیگران، ۲۰۱۱). وقوع تجزیه قسمت آسیب دیده در میتوکندری، نیازمند جدا شدن آن قسمت از شبکه میتوکندریایی است که توسط فرآیند تقسیم یا تکه‌تکه شدن میتوکندری انجام می‌شود. فرآیند تقسیم توسط دو عامل پروتئین ۱ شکافت میتوکندریایی[6](fis-1) و پروتئین۱ مربوط به دینامین[7](Drp1) تنظیم می‌شود. Drp1 یک گروه از پروتئین‌های به شدت حفاظت شده است که قادرند خود را جمع کرده و به شکل حلقه مانند به دور میتوکندری بپیچند (تویگ و دیگران، ۲۰۱۱؛ روجو[8]و دیگران، ۲۰۰۲). با وجود اینکه محافظت از کیفیت و عملکرد میتوکندری، وابسته به از بین بردن میتوکندری‌های ناکارآمد و آسیب دیده است اما باید توجه داشت، سنتز میتوکندری جدید یا بایوژنز میتوکندریایی نیز مهم است. میتوکندری‌های کوچک و ناکارآمد یا در پی فرآیند بایوژنز حجیم‌تر و یا توسط فرآیند ادغام به هم متصل شده و یک میتوکندری بزرگ‌تر و با ظرفیت عملکردی بالاتر بوجود می‌آورند. مسیرهای سلولی متعددی این فرایند را تنظیم می‌کنند اما مشخص شده است که هم‌فعال کننده یک گیرنده گامای فعال کننده تکثیر پروکسی زوم[9](PGC-1α) به عنوان یک فاکتور کمکی رونویسی، تنظیم‌گر اصلی فرآیند بایوژنز میتوکندریایی محسوب می‌شود و از طریق بیان عامل تنفسی هسته‌ای ۱و۲[10](NFR 1/2) بیان ژن‌های درگیر در فرآیند بایوژنز میتوکندریایی را تنظیم می‌کند (آدهیتی[11]و دیگران، ۲۰۰۹؛ نارندرا[12]و دیگران، ۲۰۰۸). فرآیند ادغام نیز به وسیله پروتئین‌های ادغام دهنده‌ی عضله اسکلتی مثل میتوفیوژن ۱و۲[13](mfn1/2) و پروتئین آتروفی بینایی[14](opa1) انجام می‌شود. میتوفیوژن‌ها در غشای خارجی قرار گرفته‌اند و ادغام غشای خارجی را بر عهده دارند در حالی که opa1 ادغام غشای داخلی را انجام می‌دهد (سانتل[15]و دیگران،

1. Weinberg
2. Mitochondrial Biogenesis
3. Mitophagy
4. Kuznetsov
5. Twig
6. Mitochondrial fission 1 protein
7. Dynamin-related protein 1
8. Rojo
9. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 alpha (PGC-1α)
10. Nuclear respiratory factor 1و2
11. Adhihetty
12. Narendra
13. Mitofusin-1/2
14. Optic atrophy1
15. Santel

۲۰۰۱). میتوفیوژن ۲ نقش اصلی تنظیمی را در ادغام دارد و به طور مستقل این عمل را انجام می‌دهد. الگوهای بیان میتوفیوژن‌ها ویژه بافت هستند، در عضله اسکلتی mfn2 نسبت به mfn1 بیشتر بیان می‌شود (ایشی‌هارا[1]و دیگران، ۲۰۰۴؛ سانتل و دیگران، ۲۰۰۱).

هنگام عدم استفاده یا بکارگیری عضلات، به سرعت عملکرد میتوکندریایی کاهش می‌یابد. علاوه بر این مشخص شده است در این شرایط، تقسیم میتوکندریایی افزایش یافته و توانایی ادغام و بایوژنز میتوکندریایی کاهش می‌یابد. اگرچه دلیل اصلی آن هنوز کاملا شناخته نشده است اما احتمالا کاهش بیان ژن‌های درگیر در تنظیم فرآیندهای میتوکندریایی، عمده‌ترین دلیل آن باشد (ساندری[2]و دیگران، ۲۰۰۶). در شرایط عدم فعالیت عضلانی، بیان PGC-1α کاهش می‌یابد که در ادامه موجب کاهش بیان گیرنده آلفای وابسته به استروژن[3](ERRα) ، NRF1/2، فاکتور آ نسخه‌برداری میتوکندری[4](Tfam) و همچنین مارکرهای میتوکندریایی مثل سیتوکروم C می‌شود (آدهیتی[5]و دیگران، ۲۰۰۷). متاسفانه بیان سایر ژن‌های درگیر در فرآیند میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در یکی از محدود مطالعات موجود، اقبال و دیگران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که با عدم فعالیت در عضله اسکلتی به مدت ۷ روز، تقسیم میتوکندریایی اتفاق می‌افتد که با کاهش قابل توجهی در بیان ژن‌های mfn2 (۸۴ درصد) و opa1 (۷۰ درصد) همراه است. تحقیق دیگری نیز نشان داده شد بی‌تحرکی موجب کاهش بیان پروتئین‌های ادغام کننده غشای میتوکندریایی mfn2 و opa1 می‌شود و احتمالا" تعادل سلولی به سمت و به نفع فرآیند تقسیم میتوکندریایی شتاب می‌گیرد (واگاتسوما[6]و دیگران، ۲۰۱۱).

بر اساس جستجوهای انجام گرفته، بیشتر مطالعات برروی تمرینات هوازی تداومی انجام شده بود و استفاده از تمرینات تناوبی بسیار اندک بود. در مطالعه آو وان[7]و دیگران (۲۰۱۰) بر روی موش‌ها نشان داده شد چهار هفته تمرین استقامتی سبب افزایش ۴۰ درصدی PGC-1α mRNA و ۸۰ درصدی محتوای پروتئین PGC-1α می‌شود. در مطالعه دیگری، تاثیر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن PGC-1α درعضله نعلی موش‌های صحرایی نر بررسی شد و بیان ژن PGC-1α در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت (فتحی و دیگران،۲۰۱۶). در واقع اثر تمرینات تناوبی با شدت متوسط[8] (mit) بر ژن‌های تاثیرگذار بر فرآیند میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی بسیار اندک بوده و تحقیقات موجود، بیشتر بر روی حیوانات دیابتی و چاق اجرا شده و در آنها از تمرینات شدت بالا با یک یا تعداد محدودی از متغیرها استفاده شده است (هیات و دیگران، ۲۰۲۱؛ طبری و دیگران، ۲۰۱۹؛ تکلیمی و دیگران، ۲۰۲۱). در همین زمینه، تکلیمی و دیگران (۲۰۲۱)، اثر تمرینات تناوبی شدید و تمرینات تداومی با شدت متوسط را بر بیان ژن‌های mfn2 و drp1 در موش‌های صحرائی چاق مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که تغییر تعادل انرژی از طریق تمرینات تناوبی با شدت بالا و تمرینات مداوم با شدت متوسط می‌تواند باعث افزایش drp1 و mfn در عضلات اسکلتی موش‌های چاق شود و عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد.

با توجه به اهمیت این فرآیندها در عملکرد عضلات اسکلتی و همچنین بهبود شارژ انرژی سلولی توسط میتوکندری که بواسطه تمرینات ورزشی دچار تغییرات متعددی می‌شود، نیاز به تحقیق دارد که این فرآیندهای تنظیمی در تمرینات تناوبی با شدت متوسط چه تغییری می‌کند؟ آیا مدت زمان فعالیت ورزشی با این شیوه تمرینی در یک دوره تمرینی دو ماهه می‌تواند بیان ژن‌های مورد نظر در فرآیندهای میتوفاژی و پویایی میتوکندریایی را به سازگاری برساند و عملکرد میتوکندریایی در حد

نسخه پیش از انتشار ویراستاری نشده

1. Ishihara
2. Sandri
3. Estrogen-related receptor α
4. Mitochondrial transcription factor A
5. Adhihetty
6. Wagatsuma
7. Aoi W
8. Moderate intensity interval training

بالا حفظ شود یا خیر؟ بنابراین هدف تحقیق حاضر تعیین اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن برخی شاخص‌های درگیر در تقسیم و ادغام میتوکندری در عضله نعلی موش‌های صحرائی می‌باشد.

روش تحقیق

نمونه‌ها: در این پژوهش تجربی- آزمایشگاهی ۱۲ سر موش صحرائی نر ویستار با میانگین وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم در سن ۸-۷ هفتگی از مزرعه پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور بابل خریداری شد. تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد و درجه حرارت ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به غذا و آب در تمامی مراحل این تحقیق آزاد بود. موش‌ها به دو گروه شش تایی شامل گروه کنترل و تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIT) تقسیم شدند. سپس، موش‌های صحرائی بمدت یک هفته دوره آشنایی با محیط آزمایشگاه و نوارگردان را انجام دادند. طرح تحقیق در کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری به شماره IR.HSU.AEC.1401.017 ثبت شد.

پروتکل تمرین: قبل از اجرای برنامه تمرینی محقق ساخته، موش‌های صحرایی، آزمون ورزشی فزاینده را تا مرز خستگی انجام دادند. در ابتدا، پنج دقیقه گرم‌کردن به‌صورت خیلی آهسته انجام شد که تقریباً معادل با هشت متر در دقیقه بر روی تردمیل بود، بعد از گرم‌کردن، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی با سرعت ده متر در دقیقه شروع شد و به ازای هر سه دقیقه، پنج متر بر سرعت تردمیل افزوده شد تا حیوانات، دیگر قادر به دویدن نباشند (لندرو[1] و دیگران، ۲۰۰۷). سپس، میانگین سرعت بیشینه موش‌های صحرایی در گروه mit برای طراحی برنامه تمرین محاسبه شد. تمرینات گروه mit به‌مدت هشت هفته و با تکرار پنج روز در هفته بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان در ساعت مشخصی در طول روز انجام شد. تمرینات تناوبی با شدت متوسط (۶۰ الی ۶۵ ٪ سرعت بیشینه) با شیب صفر انجام شد و مدت تمرین در هر جلسه ۴۸ دقیقه بود که شامل شش دقیقه گرم‌کردن و سردکردن با شدت ۲۰٪ سرعت بیشینه بود و برنامه اصلی از دو بخش مرحله فعالیت با شدت ۶۰ الی ۶۵ ٪ سرعت بیشینه (شش تناوب، چهار دقیقه‌ای) و استراحت فعال با شدت ۳۰٪ سرعت بیشینه (شش تناوب، دو دقیقه‌ای) اجرا شد (شفیعی و دیگران، ۲۰۲۲) (جدول ۱).

جدول ۱: جزئیات برنامه تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIT)

روش تمرین، هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
تناوب متوسط								
تعداد تناوب	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶
زمان هر تناوب(دقیقه)	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴
سرعت هر تناوب(متر بر دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰
استراحت فعال								
تعداد تناوب	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶	۶
زمان هر تناوب(دقیقه)	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
سرعت هر تناوب(متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵

نمونه برداری و استخراج RNA: بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرائی با تزریق داخل عضلانی کتامین ۷۵ میلی-گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند (حدیدی و دیگران، ۲۰۱۵) . سپس، بافت عضله نعلی

1. Leandro

موش‌های صحرائی برداشته و در داخل میکروتیوب مخصوص، درون نیتروژن مایع منجمد شد و در نهایت در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه داری شد. برای سنجش ژن‌ها، ۵۰ میلی‌گرم بافت عضله نعلی برای استخراج (RNA) استفاده شد. استخراج RNA با استفاده از محلول ترایزول (یکتا تجهیز آزما، ایران) لیز شد و با دستگاه همگن‌کننده بافت کاملا هموژن شد. براساس دستورالعمل کیت برای جداسازی RNA از کلروفرم و ایزوپروپانول و برای شستشوی آن از اتانول ۷۵ درصد استفاده گردید. به منظور تعیین غلظت RNA استخراج شده، میزان ۱۰ میکرولیتر از آن برداشته شده و با ۱۹۰ میکرولیتر آب مقطر مخلوط گردیده و کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ[1] جهت اندازه‌گیری غلظت RNA با طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۸۰ مورد سنجش قرار گرفتند. برای تعیین یکپارچگی RNA استخراج شده مقدار چهار میکرولیتر از آن به همراه یک میکرولیتر بافر لودینگ بر روی ژل آگارز یک درصد قرار داده و تحت الکتروفورز قرار گرفت. دستگاه در ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت زمان ۳۰ دقیقه تنظیم گردید. سپس ژل با دستگاه نمایشگر ژل داک[2] مشاهده شد تا باندهای مربوط به RNA ریبوزومی 28_s و 18_s رویت شوند. حضور این باندها به صورت مشخص نشان‌دهنده یکپارچگی و عدم تجزیه و آسیب به RNA استخراج شده می‌باشد.

سنتز cDNA و اجرای PCR: سنتز (cDNA) با استفاده از کیت (سینا ژن) و براساس پروتکل سنتز cDNA موجود در کیت انجام شد. با اضافه‌کردن RNase inhibitor جهت از بین بردن آلودگی، سنتز cDNA در دستگاه PCR ساخت شرکت Analitik Jenaآلمان انجام شد. پروتکل دمایی همراه با مخلوط یک میکروگرم RNA و یک میکرولیتر پرایمر سنتز cDNA به مدت پنج دقیقه در دمای ۷۰ درجه انکوبه شد. سپس دو میکرولیتر مخلوط نوکلئوتیدها، چهار میکرولیتر بافرآنزیم ترانس کریپتاز معکوس، یک میکرولیتر آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، یک میکرولیتر پروتئین بازدارنده RNase اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه ۲۵ درجه، یک ساعت ۴۲ درجه و ۱۰ دقیقه ۷۰ درجه انکوبه شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم-افزار آنلاین پرایمر بلاست[3] طراحی شد و هم‌چنین از ژن β-Actin به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده گردید (جدول ۲).

جدول۲: پرایمرهای رفت و برگشت که در این مطالعه استفاده شدند.

ژن هدف	پرایمر رفت	پرایمر برگشت
Drp1	AAGGACAAGTGGTCCGAGTAAAG	**AGCCATATTTGCCGTCCTTCTC**
Fis1	CAT CGT GCT GCT GGA GGA	**TTG TTC TGG GGC TCA GTC TGT**
Mfn1	CTAGAGGATGGCTGCACTAAACAC	**AAGCAAACAGGGCCAATGTC**
Mfn2	ATG TCT GTG TGT CAC TTC C	**CAA TGA CCC ACT GTG AGA TGA**
Opa1	GGATCTGCTGTTGGAGGTGG	**GTCTTCTGAACTGGGAAGGG**
PGC-1α	CACCAAACCCACAGAGAACAG	**GGTGACTCTGGGGTCAGAG**
β-Actin	ACAAGCCACAGGATTACAAGAA	**CACCAATGTCCAGTCCAAGA**

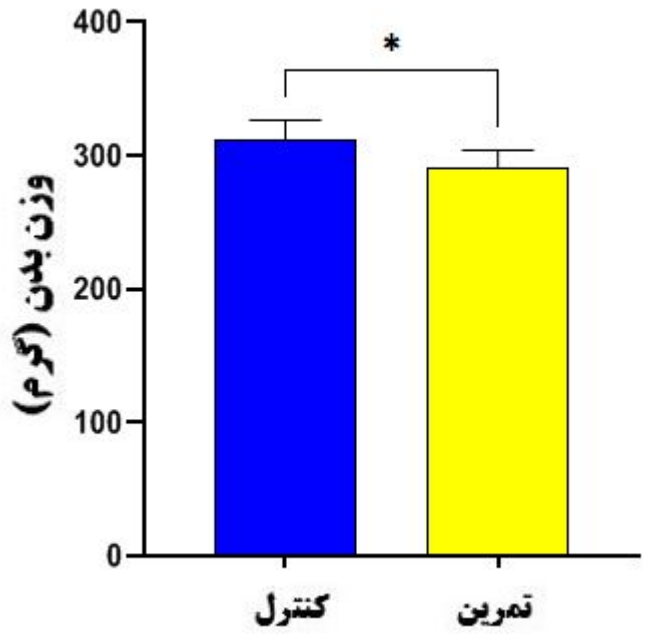
1. picodrop limited, Hinxton, United Kingdom
2. UVI doc
3. Primer-BLAST(NCBI)

نسخه پیش از انتشار

روش‌های آماری: کلیه نتایج به‌صورت (میانگین± انحراف استاندارد) بیان و جهت بررسی توزیع نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک و برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری t مستقل در سطح معنی داری (p≤۰/۰۵) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم افزار آماری گراف پد پریسم[1] نسخه ۹ انجام شد.

یافته‌ها

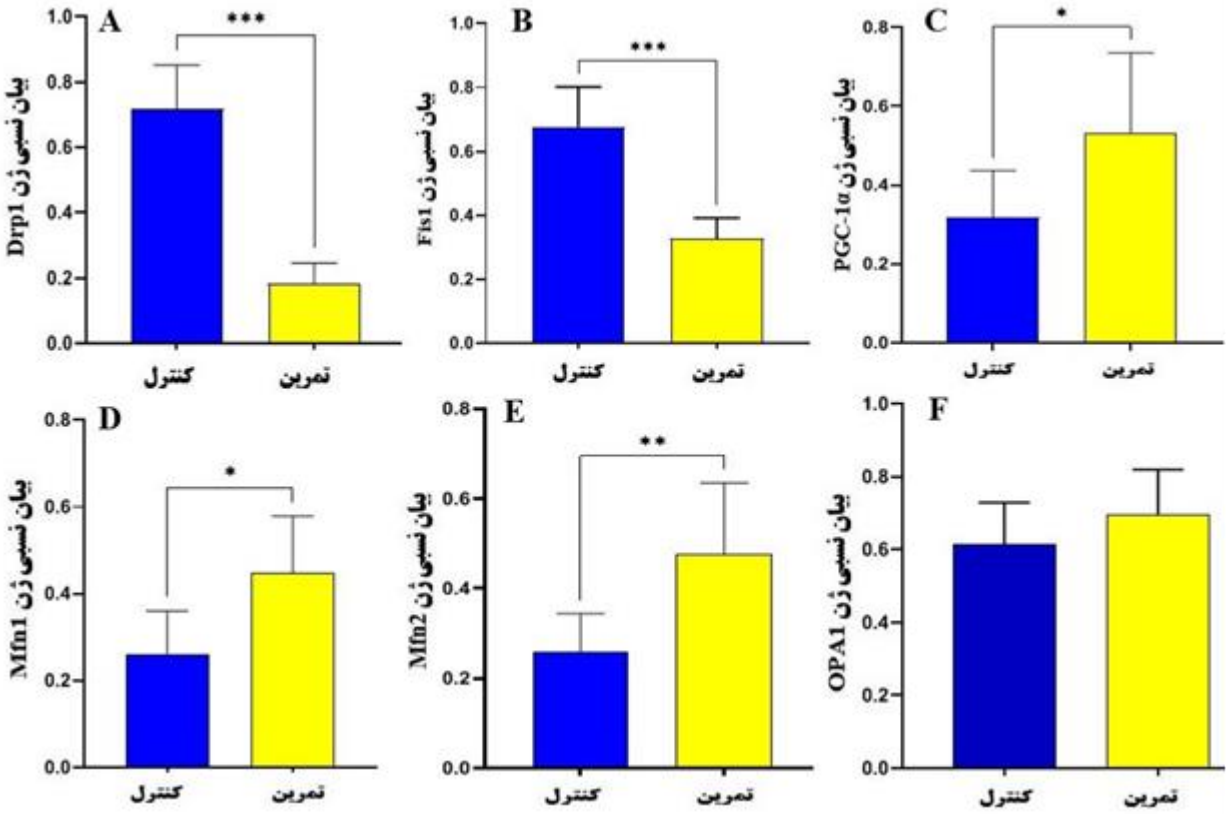
تغییرات وزن انتهایی موش‌های صحرائی در پایان دوره هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج آزمون آماری تی مستقل کاهش معنی دار وزن بدن موش‌های صحرائی گروه تمرین MIT نسبت به گروه کنترل را نشان داد (شکل ۱).



شکل ۱: تغییرات وزن موش‌های صحرائی در گروه‌های کنترل و تمرین تناوبی با شدت متوسط. * کاهش معنی دار گروه MIT نسبت به گروه کنترل نشان را می‌دهد.

نتایج بیان‌ژنی شاخص‌های موثر در پویایی میتوکندریایی (تقسیم) عضله نعلی نشان داد تمرینات ورزشی (MIT) باعث کاهش معنی دار نسبی در بیان ژن‌های drp1 و fis1 نسبت به گروه کنترل شده است (به ترتیب p≤۰/۰۰۱ ; p≤۰/۰۰۱). همچنین نتایج نشان داد تمرینات mit باعث افزایش معنی دار ژن‌های mfn1,2 و PGC-1α نسبت به گروه کنترل شد (p ≤۰/۰۱۱ ;p≤۰/۰۰۷ ;p≤۰/۰۳۲). اما بیان نسبی ژن opa1 نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی دار نداشت (p≤۰/۲۱۵)(شکل ۲).

1. GraphPad Prism



شکل ۲: پارامترهای بیان ژن‌های تقسیم و ادغام میتوکندری در عضله نعلی موش‌های صحرائی. تمرینات ورزشی در گروه mit به طور معنی دار بیان ژن‌های drp1 ، و fis1را کاهش داد و همچنین بیان ژن‌های PGC-1α ، mfn1 و mfn2 را افزایش داد. اما تمرینات mit تغییر معنی داری بر بیان ژن opa1 نداشت p≤۰/۰۵ ؛* p≤۰/۰۱ ؛** p≤۰/۰۰۱ ؛*** آزمون آماری t مستقل و داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار در هر گروه (n=6) نشان داده شده است.

بحث

نتایج ما نشان داد که تمرینات تناوبی با شدت متوسط باعث افزایش بیان نسبی ژن‌های mfn1,2 و PGC-1α و کاهش معنـی‌دار بیان ژن‌های drp1 و fis1 در عضله نعلی موش‌های صحرائی شد، اما بیان نسبی ژن opa1 در گروه تمرین نسبت به کنترل تغییر معنی‌داری نداشت.

مطالعات نشان داده‌اند افزایش بیان drp1، که در دوران بی‌تحرکی و عدم فعالیت‌بـدنی وجـود دارد، فسفوریلاسـیون drp1 را افزایش می‌دهد که موجب فعال‌شدن و افزایش فرآیند تقسیم میتوکندریایی می‌شود (نارندرا[1] و دیگران، ۲۰۰۸). مور و همکـاران (۲۰۱۹) تاثیر ورزش بر پویایی میتوکندری و نقش drp1 در عملکرد ورزشی و سازگاری تمرینی در عضلات اسکلتی را مورد بررسـی قـرار دادند. نتایج آنها افزایش بیان ژن شاخص تنظیم‌کننده تقسیم میتوکندری drp1 در عضلات اسکلتی آزمودنی‌های انسانی (مرد) و موش‌هـا در طول ورزش استقامتی را نشان داد. drp1 و fis1 هر دو در تقسیم میتوکندری درگیر هستند، اگر چه نقـش‌هـای غیـر مورفولـوژیکی و درگیر بودن آن‌ها در سلول ممکن است از طریق مسیرهای متفاوت باشد. drp1 می‌تواند پس از ترجمه از طریق فسفوریلاسیون، فعـال یـا تجزیه شود. فسفوریلاسیون drp1 باعث مهار فعالیت GTPase و ناتوانی drp1 در جابجایی از سیتوزول به روی بخشی از میتوکندری شده و در نتیجه فرآیند تقسیم میتوکندریایی را بـدنبال داشـته باشـد (یـان و دیگـران، ۲۰۱۷). در غیـاب fis1 در عضـله نعلـی، هیپرفیـوژن میتوکندری، کمبود زنجیره تنفسی و افزایش میتوفاژی ایجاد می‌شود. علاوه بر این، میتوفاژی غیرطبیعـی بـا اسـترس ورزش وامانده‌سـاز

1. Narendra

استقامتی تشدید شد، که نشان می‌دهد fis1 در حفظ میتوفاژی طبیعی در عضله کند انقباض غنی از میتوکندری در طول تمرین نقش دارد. علاوه بر این، از دست دادن یا ژن ناک اوت شده fis1 باعث تغییر فراساختار عضلانی و التهاب قوی در پاسخ به ورزش وامانده ساز حاد استقامتی می‌شود (زینگ و دیگران، ۲۰۱۹). بنابراین، نقش fis1 در حفظ ساختار و عملکرد طبیعی میتوکندری در حالت استراحت و تحت استرس ورزش مهم می‌باشد. به نظر می‌رسد تمرینات mit با کاهش بیان نسبی ژن Fis1 عملکرد طبیعی میتوکندری را بهبود داده است.

در شرایط عدم فعالیت، تقاضا و سطح مصرف ATP پایین می‌آید و با بالا بودن شیب پروتون در غشای داخلی میتوکندریایی، اکسیژن می‌تواند به صورت گونه‌های اکسیژن واکنشی[1](ROS) تولید شود. تولید ROS موجب آسیب DNA هسته‌ای و میتوکندریایی، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود (میتلر[2]و دیگران ۲۰۰۲). اختلال DNA هسته‌ای و میتوکندریایی موجب کاهش سنتز میتوکندری جدید و شبکه میتوکندریایی می‌شود و از آنجاییکه این کاهش موجب کاهش دفاع آنتی‌آکسیدانی خواهد شد، نتیجه‌ی آن ایجاد فشار اکسایشی در سلول است (یان[3]و دیگران، ۲۰۱۳). در تحقیق حاضر نیز افزایش بیان mfn1,2 و PGC-1α نشان دهنده‌ی افزایش قدرت سلول برای حفظ محتوی میتوکندری و فرآیند ادغام است که می‌تواند به عنوان یک فرآیند مکمل دفاعی در سلول عمل کند (وان[4]و دیگران، ۲۰۰۱). در واقع PGC-1α، بیان NRF-1 را به طور مستقیم و از طریق تعامل با شاخص ERRα انجام می‌دهد، که در نهایت رونویسی mfn2 را تنظیم می‌کند (باخ[5]و دیگران، ۲۰۰۳). همچنین PGC-1α بر مهار تقسیم و میتوفاژی تاثیر دارد، کاهش بیان ژن PGC-1α دلیل اصلی کاهش محتوی میتوکندریایی و افزایش نسبت تقسیم به ادغام میتوکندریایی عنوان شده است (ساچک[6]و دیگران، ۲۰۰۷). نتیجه کاهش سنتز و افزایش تجزیه میتوکندریایی، پدید آمدن یک محتوی میتوکندریایی ناکارآمد است. در یکی از محدود مطالعات موجود، اقبال و دیگران (۲۰۱۳)، در تحقیق خود نشان دادند با عدم فعالیت در عضله اسکلتی، تقسیم میتوکندریایی اتفاق می‌افتد که با کاهش قابل-توجهی در بیان ژن mfn2 (۸۴ درصد) و opa1 (۷۰ درصد) همراه است. نتیجه‌گیری مطالعه آن‌ها بیان‌کننده این بود که بکارگیری طولانی‌مدت از عضلات، نسبت فرآیند ادغام به تقسیم میتوکندریایی را در عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد و باعث افزایش محتوی میتوکندریایی می‌شود، در حالی که عدم بکارگیری عضلات، منجر به کاهش این نسبت و تکه‌تکه شدن میتوکندری می‌شود (اقبال و دیگران، ۲۰۱۳). در واقع این یافته‌ها حکایت از توانایی تمرین mit در افزایش بیان ژن‌های درگیر در ادغام میتوکندری دارد. کانگ[7]و دیگران (۲۰۱۵) و رهنرت[8]و دیگران (۲۰۱۶) عنوان کردند افزایش سطح PGC-1α می-تواند هدر رفت میتوکندریایی و آتروفی عضلانی ناشی از عدم فعالیت را کاهش دهد. اگرچه در پژوهش حاضر تاثیر تمرین تناوبی بر بیان ژن‌های مربوطه بررسی گردید اما با توجه به افزایش محتوی میتوکندریایی و از طرف دیگر افزایش ظرفیت هوازی موش‌ها در ۸ هفته (از سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به سرعت ۳۰ متر بر دقیقه) تایید کننده این بود که محتوی میتوکندریایی در پی ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط افزایش یافته است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند، سازگاری‌های عملکردی عضلانی، مانند افزایش فعالیت متابولیکی و ظرفیت‌های هوازی پس از چهار هفته تمرین ورزشی در موش و انسان رخ می‌دهد (دلا[9]و دیگران، ۲۰۰۲؛ فیست[10]و دیگران، ۲۰۰۱؛ فلیپس[11]و دیگران، ۱۹۹۶). تحقیقات متعددی نیز نشان داده-اند فعالیت‌بدنی به ویژه تمرین هوازی با فعال‌سازی مسیرهای مختلف از جمله مسیرهای وابسته به کلسیم و تخلیه شارژ انرژی موجب افزایش بیان PGC-1α شده و در نتیجه نسبت فرآیند ادغام به تقسیم میتوکندریایی را در عضلات اسکلتی افزایش می-

1. Reactive Oxygen Species
2. Mittler
3. Youn
4. Ono
5. Bach
6. Sacheck
7. Kang
8. Rahnert
9. Dela
10. Faist
11. Phillips

دهد و باعث افزایش محتوی میتوکندریایی می‌شود (دلا و دیگران، ۲۰۰۲؛ حدیدی و دیگران، ۲۰۱۵؛ فلیپس و دیگران، ۱۹۹۶).

تحقیق حاضر همچنین نشان داد که بیان نسبی ژن opa1 در گروه تمرین نسبت به کنترل تغییر معنی‌داری نداشت. در واقع شاخص opa1 افزایش پیدا کرد اما این افزایش معنی‌دار نبود. ادغام غشای داخلی توسط پروتئین وابسته با دایمین opa1 انجام می‌شود. علاوه بر نقش opa1 در ادغام غشای داخلی میتوکندری، opa1 برای سازماندهی چین خوردگی‌های میتوکندری و عملکرد آن ضروری است. در سلولهای عاری از این پروتئین، کرسیتاهای میتوکندری ساختار نامنظمی داشتند (الیشون و دیگران، ۲۰۰۳). مطالعات کمی بیان ژنی شاخص opa1 با تمرینات ورزشی را مورد سنجش قرار داده‌اند. در مطالعه‌ای کاهش میزان بیان ژن opa1 و mfn-2 در عضله قلبی موش‌های دیابتی اتفاق افتاد (سجودی و دیگران، ۲۰۲۰). این نتیجه با نتایج تحقیق حاضر ناهمسو می‌باشد که احتمالا" به علت دیابتی‌بودن و سنجش در عضله قلبی بود است. بنظر می‌رسد که تمرین تناوبی با شدت متوسط تا حدودی افزایش بیان ژن opa1 را ایجاد کرده است اما این شدت جهت سازگاری ژن opa1 کافی نبوده است. همچنین، ممکن است مدت زمان تمرینات ورزشی برای سازگاری در این ژن کافی نبوده و لازم بوده تا تمرینات ورزشی برای مدت طولانی‌تری ادامه داشته باشد. بنابراین با توجه به افزایش ظرفیت دویدن موش‌ها و قطعی بودن افزایش محتوی میتوکندریایی موش‌های گروه تمرین، می‌توان آن‌ها را به عنوان موش‌های تمرین‌کرده در نظر داشت و بیان کرد احتمالا" آنها از سطح بیان ژنی و پروتئینی بالاتری در متغیرهای مورد نظر و به ویژه PGC-1α برخوردار باشند. بالاتر بودن محتوی میتوکندریایی در عضلات اسکلتی موش‌های تمرین کرده موجب بالاتر بودن دفاع آنتی‌آکسیدانی آن‌ها شده که همین موضوع می‌تواند دلیل دیگر بروز نقص میتوکندریایی کمتر در آن‌ها باشد. با بروز نقص میتوکندریایی به علت افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و فشار اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای تجزیه‌کننده، کاهش ظرفیت اکسایشی و سایر سازگاری‌های بدست آمده پدیدار می‌شوند (پاورز[1] و دیگران، ۲۰۱۲). از محدودیت پژوهش حاضر، عدم سنجش شاخص‌های پروتئینی PGC-1α، opa1، fis1، drp1، mfn1,2 و شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی بوده که تحقیقات بعدی می‌توانند این موارد را در نظر بگیرد.

نتیجه‌گیری

می‌توان عنوان کرد که انجام فعالیت ورزشی (تناوبی هوازی) حتی بصورت متوسط، باعث افزایش عملکرد میتوکندریایی می شود. اگر چه مطالعات بیشتری در زمینه شدت و نوع فعالیت ورزشی جهت بهبود پویایی میتوکندری نیاز است.

تضاد منافع

بدینوسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچگونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

محققین از مسئولین بخش آزمایشگاه دانشکده علوم ورزشی و دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان و تمامی کسانی که ما را در اجرای تحقیق حاضر همراهی نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌دارند.

منابع

1. Powers

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

Adhihetty, P. J., O'Leary, M. F., Chabi, B., Wicks, K. L., & Hood, D. A. (2007). Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. *Journal Of Applied Physiology*, *102***(3), 1143-1151.** https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00768.2006

Adhihetty, P. J., Uguccioni, G., Leick, L., Hidalgo, J., Pilegaard, H., & Hood, D. A. (2009). The role of pgc-1α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle. *American Journal Of Physiology-Cell Physiology*, *297***(1), C217-C225.** https://doi.org/10.1152/ajpcell.00070.2009

Aoi, W., Naito, Y., Mizushima, K., Takanami, Y., Kawai, Y., Ichikawa, H., & Yoshikawa, T. (2010). The microrna mir-696 regulates pgc-1α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *298***(4), E799-E806**. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00448.2009

Bach, D., Pich, S., Soriano, F. X., Vega, N., Baumgartner, B., Oriola, J., ... & Zorzano, A. (2003). Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism: a novel regulatory mechanism altered in obesity. *Journal Of Biological Chemistry*, *278***(19), 17190-17197**. https://doi.org/10.1074/jbc.M212754200

Dela, F., Langfort, J., & Ploug, T. (2002). Glut4 and ampk protein expression in human skeletal muscle during 1 month of physical training. *Medicine & Science In Sports & Exercise*, *34***(5), S121.** https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2003.20120.x

Faist, V., König, J., Höger, H., & Elmadfa, I. (2001). Decreased mitochondrial oxygen consumption and antioxidant enzyme activities in skeletal muscle of dystrophic mice after low-intensity exercise. *Annals Of Nutrition And Metabolism*, *45***(2), 58-66.** https://doi.org/10.1159/000046707

Fathi, M. (2016). The effect of endurance activity on pgc-1 alpha gene expression in soleus and extensor digitorum longus muscles of adult male wistar rats. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research, 24**(106), 51-62.** http://journal.zums.ac.ir/article-1-3692-en.html

Hadidi, V., Kordi, M., Gaeini, A., Nekoi, A., Shafie, A., & Hajati Modaraie, M. (2015). Effect of eight weeks high intensity interval training on gene expression of pgc-1α, in male healthy rats fast-slow twitch muscles. *Journal Of Sport Biosciences*, *7***(4), 661-673. http://ensani.ir/fa/article/355164/**. [In Persian].

Heiat, F., Ghanbarzadeh, M., Shojaeifard, M., & Ranjbar, R. (2021). The effect of high-intensity interval training on the expression levels of PGC-1α and SIRT3 proteins and aging index of slow-twitch and fast-twitch of healthy male rats. *Science & Sports*, *36***(2), 170-175**. https://doi.org/10.1016/j.scispo.2020.06.002

Iqbal, S., Ostojic, O., Singh, K., Joseph, A. M., & Hood, D. A. (2013). Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. *Muscle & Nerve*, *48***(6), 963-970.** https://doi.org/10.1002/mus.23838

Ishihara, N., Eura, Y., & Mihara, K. (2004). Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via gtpase activity. *Journal Of Cell Science*, *117***(26), 6535-6546.** https://doi.org/10.1242/jcs.01565 Article history

Kang, C., Goodman, C. A., Hornberger, T. A., & Ji, L. L. (2015). Pgc-1α overexpression by in vivo transfection attenuates mitochondrial deterioration of skeletal muscle caused by immobilization. *The FASEB Journal*, *29***(10), 4092.** doi: 10.1096/fj.14-266619

Kuznetsov, A. V., & Margreiter, R. (2009). Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity. *International Journal Of Molecular Sciences*, *10***(4), 1911-1929**. https://doi.org/10.3390/ijms10041911

Leandro, C. G., Levada, A. C., Hirabara, S. M., Manhas-De-Castro, R. A. U. L., De-Castro, C. B., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2007). Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal Of Strength & Conditioning Research*, *21***(3), 751-756**. DOI: 10.1519/R-20155.1

Mittler, R. (2002). Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends In Plant Science*, *7***(9), 405-410.** DOI:https://doi.org/10.1016/S1360-1385(02)02312-9

Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal Of Cell Biology*, *183***(5), 795-803.** https://doi.org/10.1083/jcb.200809125

Ono, T., Isobe, K., Nakada, K., & Hayashi, J. I. (2001). Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of dna products in fused mitochondria. *Nature Genetics*, *28***(3), 272-275.** doi: 10.1038/90116.

Phillips, S. M., Green, H. J., Tarnopolsky, M. A., Heigenhauser, G. J., & Grant, S. M. (1996). Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *270***(2), E265-E272**. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.2.E265

Powers, S. K., Wiggs, M. P., Duarte, J. A., Zergeroglu, A. M., & Demirel, H. A. (2012). Mitochondrial signaling contributes to disuse muscle atrophy. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *303***(1), E31-E39.** https://doi.org/10.1152/ajpendo.00609.2011

Rahnert, J. A., Zheng, B., Hudson, M. B., Woodworth-Hobbs, M. E., & Price, S. R. (2016). Glucocorticoids alter crtc-creb signaling in muscle cells: impact on pgc-1α expression and atrophy markers. *Plos One*, *11***(7), E0159181.** https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.2.E265

Rojo, M., Legros, F., Chateau, D., & Lombès, A. (2002). Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane gtpase fzo. *Journal Of Cell Science*, *115***(8), 1663-1674.** https://doi.org/10.1242/jcs.115.8.1663

Sacheck, J. M., Hyatt, J. P. K., Raffaello, A., Thomas Jagoe, R., Roy, R. R., Reggie Edgerton, V., ... & Goldberg, A. L. (2007). Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *The FASEB Journal*, *21***(1), 140-155**. https://doi.org/10.1096/fj.06-6604com

Sandri, M., Lin, J., Handschin, C., Yang, W., Arany, Z. P., Lecker, S. H., ... & Spiegelman, B. M. (2006). Pgc-1α protects skeletal muscle from atrophy by suppressing foxo3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, *103***(44), 16260-16265.** https://doi.org/10.1073/pnas.0607795103

Santel, A., & Fuller, M. T. (2001). Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *Journal Of Cell Science*, *114***(5), 867-874**. https://doi.org/10.1242/jcs.114.5.867

Shafiei, A., Haghighi, A. H., Askari, R., Keyhani, A., Nabavizadeh, M. S., & Asadi-Shekaari, M. (2022). Effects of moderate-intensity interval training on gene expression and antioxidant status in the hippocampus of methamphetamine-dependent rats. *Neurotoxicity Research*, *40***(5), 1455-1463.** DOI: 10.1007/s12640-022-00532-4

Tabari, E., Mohebbi, H., Karimi, P., Moghaddami, K., & Khalafi, M. (2019). The effects of interval training intensity on skeletal muscle pgc-1α in type2 diabetic male rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*, *18***(4), 179-188.** http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5844-fa.html. [In Persian].

Taklimi, M. H., & Shadmehri, S. (2021). Changes in mitochondrial dynamic factors (mfn2 and drp1) following high intensity interval training and moderate intensity continuous training in obese male rats. Iranian journal of diabetes and obesity, 13(1). https://civilica.com/doc/1814116. [In Persian].

Twig, G., & Shirihai, O. S. (2011). The interplay between mitochondrial dynamics and mitophagy. *Antioxidants & Redox Signaling*, *14***(10), 1939-1951.** https://doi.org/10.1089/ars.2010.3779

Wagatsuma, A., Kotake, N., Mabuchi, K., & Yamada, S. (2011). Expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial biogenesis and dynamics in experimentally denervated muscle. *Journal Of Physiology And Biochemistry*, *67***, 359-370.** DOI: 10.1007/s13105-011-0083-5

Weinberg, F., Hamanaka, R., Wheaton, W. W., Weinberg, S., Joseph, J., Lopez, M., ... & Chandel, N. S. (2010). Mitochondrial metabolism and ros generation are essential for kras-mediated tumorigenicity. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, *107***(19), 8788-8793.** https://doi.org/10.1073/pnas.1003428107

Youn, J. Y., Zhang, J., Zhang, Y., Chen, H., Liu, D., Ping, P., ... & Cai, H. (2013). Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of nadph oxidase. *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*, *62***, 72-79.** https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.04.019

Yu, R., Liu, T., Ning, C., Tan, F., Jin, S. B., Lendahl, U., ... & Nistér, M. (2019). The phosphorylation status of ser-637 in dynamin-related protein 1 (drp1) does not determine drp1 recruitment to mitochondria. Journal of Biological Chemistry, 294**(46), 17262-17277.** https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008202

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Zhang, Z., Sliter, D. A., Bleck, C. K., & Ding, S. (2019). Fis1 deficiencies differentially affect mitochondrial quality in skeletal muscle. Mitochondrion, 49**, 217-226**. https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.09.005

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده