The Journal of
Qazvin University of Medical Sciences (JQUMS)
April, May 2020. Vol 24. Num 1

Research Paper

Effect of Aerobic Exercise With Blood Flow Restriction on Mitochondrial Dynamics Proteins of Human Skeletal Muscles

Ali Aryashakib[1], ***Bahman Mirzaei**[1], **Payam Saidie**[1]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Aryashakib A, Mirzaei B, Saidie P. Effect of Aerobic Exercise With Blood Flow Restriction on Mitochondrial Dynamics Proteins of Human Skeletal Muscles. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2020; 24(1):2-13. https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.1.1

https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.1.1

CC BY NC

Received: 20 Dec 2018
Accepted: 23 Apr 2019
Available Online: 01 Apr 2020

Keywords:
Aerobic exercise, Blood flow restriction, Mitochondrial dynamics, Dynamin-related protein 1, Mitofusin 2

ABSTRACT

Background Aerobic exercise with Blood Flow Restriction (BFR) plays an important role in skeletal muscle adaptation; however, the effects of this type of exercise on mitochondrial dynamics proteins are unclear.
Objective The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic exercise with and without BFR on mitochondrial dynamics proteins of human skeletal muscles.
Methods Participants were 5 young men (mean age, 33.4±2.30 years; mean weight, 79.64±10.49 kg; BMI, 26.24±2.27 kg/m^2). They performed aerobic exercise with BFR (AE+BFR) and without BFR (AE) in two separate days at five 2-min sessions and 1 min rest between the sessions. Western Blot method was used to measure the protein levels of Mitofusin 2 (MFN2) and Dynamin-Related Protein 1 (DRP1) in skeletal muscles.
Findings AE+BFR (1.02±0.05 vs. 0.77±0.03) and AE (0.65±0.08 vs 0.57±0.03) significantly increased the mean MFN2 protein level compared to the pre-test mean values (P<0.05). AE+BFR (3.54±0.46 and 5.01±0.66) and AE (3.38±0.38 vs. 2.82±0.59) also significantly reduced the mean DRP1 level (P<0.05). Moreover, AE+BFR had greater significant effect on the mean levels of MFN2 (0.24±0.01 vs. 0.08±0.04) and DRP1 (-1.46±0.22 vs. -0.33±0.12) compared to AE (P<0.05).
Conclusion It seems that aerobic exercise with BFR is a strong stimulant for the improvement of skeletal muscle mitochondrial dynamics.

Extended Abstract

1. Introduction

Blood Flow Restriction (BFR) as a new training method has been increasingly used to apply more physiological stress with low-intensity exercise. Exercise with BFR reduces oxygen delivery to skeletal muscle as well as the clearance of produced metabolites. It creates a stressful muscular environment that may be a strong stimulus for physiological adaptations [1]. However, the effect of BFR training with aerobic exercise on aerobic performance-related parameters has been received less attention. Changes and adaptations caused by exercise on muscle mitochondria can occur as a result of mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics (including fusion and fission), and the process of mitophagy which can be an important mechanism for improving muscle oxygen consumption and, consequently, athletic performance [8].

Mitochondrial fusion plays an important role in maintaining mitochondrial integrity and is dependent on mitofusin (MFN) 1 and 2 [9], while during mitochondrial fission,

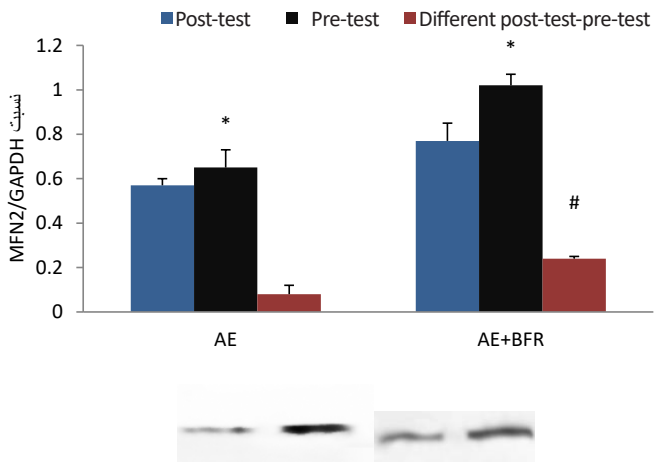
Corresponding Author:
Bahman Mirzaei
Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.
Tel: +98 (912) 32157778
E-Mail: mirzaei@fila-wrestling.com

mitochondrial fragmentation expands and is dependent on Dynamin-Related Protein 1 (DRP1) [11]. Despite the effective role of exercise with BFR, there is no study of the potential role of this type of activity on mitochondrial fusion and fission proteins. Therefore, due to this limitation, the aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise with and without BFR on mitochondrial dynamic proteins (MFN2 and DRP1) of human skeletal muscle.

2. Materials and Methods

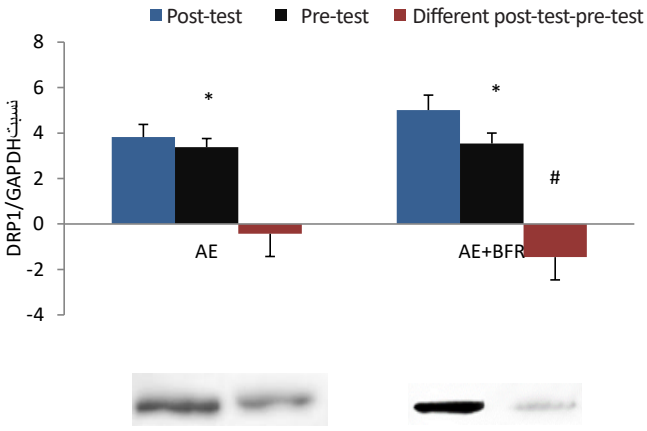
This is a quasi-experimental cross-sectional study with pre-test/post-test design. Participants were 5 male students at University of Guilan (Mean±SD age, 33.40±2.30 years; Mean±SD weight, 79.64±10.49 kg; BMI, 26.24±2.27 kg/m^2) who were selected using a convenience sampling method. They performed aerobic exercise with BFR (AE+BFR) and aerobic exercise (AE) without BFR in 2 days. In AE+BFR intervention, BFR was applied by the pressure cuff on the proximal thigh area, and then, after warming up (including walking, running, and stretching), the subjects began to walk (with a speed of 51 meters per minute) on the treadmill.

The walking program included five 2-minute sessions and 1 minute rest between each session, according to Takashi et al. [20]. BFR in the leg muscles was maintained throughout the training session and 1-min rest interval (for 14 minutes which reached 17 minutes with 3-min warming up). The BFR was lifted immediately after the fifth session of walking, and then a period of return to initial state, including



The Journal of
Qazvin University of Medical Sciences (JQUMS)

Figure 1. Effect of AE+BFR and AE on the MFN2 protein content (MFN2/GAPDH ratio), and western blot analysis of the expressions of MFN2 and GAPDH.* Significant compared to the pre-test phase (P<0.05), # significant compared to AE(P<0.05)



The Journal of
Qazvin University of Medical Sciences (JQUMS)

Figure 2. Effect of AE+BFR and AE on the DRP1 protein content (DRP1/GAPDH ratio), and western blot analysis of the expressions of MFN2 and GAPDH.* Significant compared to the pre-test phase (P<0.05); # significant compared to AE (P<0.05)

walking, was performed by subjects for 5-11 minutes. AE intervention was similar to BFR+BFR, but was performed without applying BFR. In order to evaluate the changes in MFN2 and DRP1, a biopsy of the lateral extensor muscle was performed in two stages: 5 minutes before the start of both exercise interventions and 3 hours after their completion. Western blotting was used to measure the protein values of MFN2 and DRP1. In order to determine the difference between pre-test and post-test scores and also the difference between scores of two interventions, the paired t-test was used at the significance level of 0.05.

3. Results

The results showed that both aerobic exercise with BFR (P=0.001) and without BFR (P=0.04) led to a significant increase in MFN2 protein value compared to the pre-test values. A comparison between the two interventions showed that AE+BFR led to a significant increase in MFN2 protein value compared to AE (P=0.01) (Figure 1). The results also showed that both AE+BFR (P=0.001) and AE (P=0.02) led to a significant increase in DRP1 protein value compared to the pre-test values. A comparison between the two interventions showed that AE+BFR also could significantly increase the DRP1 protein value compared to AE (P=0.003) (Figure 2).

4. Discussion

Although there is very limited information on the acute effects of aerobic exercise on mitochondrial dynamics proteins, the findings of the present study showed that aerobic exercise can increase mitochondrial dynamics by reducing fission and increasing fusion, regardless of the role of BFR. Due to the role of PGC-1α in the regulation of proteins involved in mitochondrial fusion and fission, and the up-regulation of PGC-1α activity, both aerobic exercise with and without BFR could increase MFN2 level and decrease DRP1 level by up-regulation of PGC-1α activity [25].

Although there is no direct evidence to compare the effect of exercise with and without BFR on PGC-1α signaling and its regulators in the present study, higher induction and stimulation of PGC-1α following exercise with BFR seems to have resulted in further stimulation of mitochondrial dynamics proteins. Moreover, it is possible that aerobic exercise with BFR leads to an optimal increase in Reactive Oxygen Species (ROS) and PGC-1α stimulation, followed by improved mitochondrial dynamics three hours before exercise [30, 31]. Overall, it was concluded that aerobic exercise with BFR can facilitate mitochondrial dynamics by increasing both mitochondrial fusion and fission processes.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study obtained its ethical approval from the Research Ethics Committee of Guilan University of Medical Sciences (Code: IR.GUMS.REC.1397.061).

Funding

This study was extracted from the PhD. thesis of the first author in Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht.

Authors' contributions

Conceptualization and validation: Ali Aryashakib and Bahman Mirzaei; Methodology, draft preparation, data analysis: All authors; Resources and funding acquisition: Ali Aryashakib; Editing and review: Bahman Mirzaei and Payam Saidie; Supervision and project administration: Bahman Mirzaei.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest

Acknowledgements

The authors would like to thank participants and the Faculty of Physical Education and Sports Sciences at University of Guilan for their cooperation.

تأثیر فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون بر پروتئین‌های دینامیک میتوکندری عضله اسکلتی انسان

علی آریاشکیب[۱]، *بهمن میرزایی[۱]، پیام سعیدی[۱]

۱ گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، ایران.

تاریخ دریافت: ۲۹ آذر ۱۳۹۷
تاریخ پذیرش: ۳ اردیبهشت ۱۳۹۸
تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

کلیدواژه‌ها:
فعالیت ورزشی هوازی، محدودیت جریان خون، دینامیک میتوکندری، DRP1، MFN2

چکیده

زمینه فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون (BFR) نقش مؤثری در سازگاری‌های عضله اسکلتی ایفا می‌کند؛ با این حال آثار این نوع فعالیت ورزشی بر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری مشخص نیست.

هدف هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی با و بدون BFR بر پروتئین‌های دینامیک میتوکندری عضله اسکلتی انسان است.

مواد و روش‌ها پژوهش حاضر از نوع کاربردی و نیمه‌تجربی بود و به لحاظ گردآوری داده‌ها، روش آزمایشی میدانی با طرح پیش‌آزمون پس‌آزمون با یک گروه در دو روز مجزا به فاصله ۱۰ روز به صورت سری با پنج مرد جوان و غیرورزشکار دانشگاه گیلان (سن ۲/۳۰±۳۳/۴۰ سال، وزن ۶۴/۴۹±۷۹/۱۰ کیلوگرم، شاخص توده بدنی ۲/۲۷±۲۶/۲۴) که دو مداخله فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون (AE+BFR) و فعالیت ورزشی هوازی بدون محدودیت جریان خون (AE) را اجرا کردند. فعالیت ورزشی هوازی شامل پنج مرحله فعالیت دودقیقه‌ای و یک دقیقه استراحت بین هر مرحله بود که با و بدون BFR اجرا شد. برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی میتوفیوژن ۲ (MFN2) و پروتئین مرتبط با دینامین ۱ (DRP1) عضله اسکلتی، از روش وسترن بلات استفاده شد.

یافته‌ها سطوح پروتئینی MFN2 در هر دو مداخله AE+BFR (۱/۰±۰۲/۰۵ در برابر ۰/۰۳±۰/۷۷) و AE (۰/۰±۶۵/۰۸ در برابر ۰/۰۳±۰/۵۷) نسبت به پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). همچنین، هر دو فعالیت AE+BFR (۳/۰±۵۴/۴۶ در برابر ۰/۶۶±۵/۰۱) و AE (۳/۰±۳۸/۳۸ در برابر ۰/۵۹±۲/۸۲) منجر به کاهش معنی‌دار DRP1 نسبت به پیش‌آزمون شدند (P<۰/۰۵). علاوه بر این، AE+BFR اثرات معنی‌داری بر افزایش MFN2 (۰/۰±۲۴/۰۱ در برابر ۰/۰۴±۰/۰۸) و کاهش DRP1 (۱/۰±۴۶/۲۲- در برابر ۰/۲۱±۰/۳۳-) نسبت به AE داشت (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری براساس یافته‌ها، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون، محرکی قوی برای بهبود دینامیک میتوکندری عضله اسکلتی باشد.

مقدمه

به‌کارگیری شیوه‌های تمرینی جدید و مؤثر، همواره مورد توجه محققان علوم ورزشی بوده است. اجرای تمرینات ورزشی با محدود کردن جریان خون[1]، به عنوان روش تمرینی جدید، برای به‌کارگیری استرس فیزیولوژیک بیشتر با شدت پایین تمرینات ورزشی به طور فزایندهای افزایش پیدا کرده است. تمرین ورزشی با محدودیت جریان خون، شامل کاهش جریان خون شریانی به عضلات است، در حالی که بازگشت وریدی مسدود می‌شود. فعالیت ورزشی همراه با BFR، باعث تحویل اکسیژن به عضلات اسکلتی، کاهش میزان پاک‌سازی متابولیت‌های تولیدی و ایجاد محیط عضلانی با استرس بالا می‌شود که ممکن است محرکی قوی برای سازگاری‌های فیزیولوژیکی باشد [۱].

در دهه اخیر، فعالیت ورزشی همراه با BFR به عنوان الگوی تمرینی مؤثر برای بهبود قدرت عضلانی و همچنین بهبود استقامت عضلانی بدون نیاز به تولید نیروی عضلانی اضافی، گسترش یافته است. این نوع تمرینات منجر به سازگاری‌های مختلفی از جمله افزایش سنتز پروتئین عضلانی، کاهش پروتئولیز، گسترش هیپرتروفی عضله اسکلتی، افزایش مویینگی عضلانی و نیز بهبود توان هوازی (VO_{2max}) می‌شود [۲-۴]. تمرینات BFR عمدتاً در فعالیت ورزشی مقاومتی مورد توجه قرار گرفته و فواید سازگاری

1. Blood Flow Restriction (BFR)

* **نویسنده مسئول:**
بهمن میرزایی
نشانی: رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی
تلفن: ۳۲۱۵۷۷۷۸ (۹۱۲) ۹۸+
رایانامه: mirzaei@fila-wrestling.com

با این نوع تمرینات، به‌خوبی درک شده است. با این حال، تأثیر تمرینات BFR با فعالیت ورزشی هوازی بر پارامترهای مرتبط با عملکرد هوازی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه‌های محدود انجام‌شده در این زمینه نشان می‌دهد تمرین استقامتی اینتروال همراه با BFR باعث افزایش OBLA و VO_{2max} می‌شود که نشان‌دهنده بهبود سازگاری‌های استقامتی است [۵]. با وجود این، مکانیسم احتمالی و مؤثر تأثیر فعالیت ورزشی هوازی همراه با BFR به‌خوبی مشخص نشده است.

سازگاری‌های عضله اسکلتی با فعالیت ورزشی، از جمله تغییرات در پلاستیک عضلات، بازسازی عضلانی و بازسازی مسیرهای سیگنالینگ سلولی به‌خوبی شناخته نشده است [۶،۷]. بهبود کارایی میتوکندری در نتیجه افزایش محتوای عضلانی آن یا از طریق بهبود در عملکرد میتوکندری‌ها می‌تواند مکانیسم مهم و اصلی درگیر در بهبود اکسیژن مصرفی عضلانی و درنتیجه، بهبود عملکرد ورزشی باشد. مطالعه انجام‌شده حاکی از این است که تغییرات و سازگاری‌های ایجادشده بر اثر تمرینات ورزشی بر میتوکندری عضلانی می‌تواند در نتیجه بیوژنز میتوکندری، دینامیک میتوکندری (شامل همجوشی و شکافت) و فرایند میتوفاژی اتفاق افتد [۸].

همجوشی میتوکندری نقش مهمی در حفظ یکپارچگی میتوکندری ایفا می‌کند؛ به طوری که اختلال همجوشی میتوکندری در عضله اسکلتی منجر به اختلال در عملکرد و کاهش کیفیت عملکردی میتوکندری می‌شود [۹]. هم‌جوشی میتوکندری به میتوفیوژن GTPases غشایی ۱ و ۲ (MFN1,2) و اپتیک آتروفی (OPA-1) وابسته است. MFN-1,2 پروتئین‌های غشایی کارکردی هستند که در غشای خارجی میتوکندری قرار دارند که منجر به هماهنگی هم‌جوشی غشای بیرونی میتوکندری بین نواحی شبکه می‌شوند [۱۰]. حذف ژن‌های MFN1,2 منجر به کاهش هم‌جوشی هر دو غشای میتوکندری و به طور قابل توجهی باعث اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود [۱۱].

هم‌جوشی میتوکندری متفاوت با شکافت میتوکندری است؛ به طوری که در طی شکافت میتوکندری تکه‌تکه شدن میتوکندری گسترش پیدا می‌کند. جایی که همجوشی نیاز به سالم ماندن پتانسیل غشای میتوکندری دارد، شکافت به دلیل از دست دادن بخشی از پتانسیل غشاست که میتوکندری‌های آسیب‌دیده را از سلول‌های سالم جدا می‌کند [۱۲]. بنابراین، شکافت میتوکندری برای حفظ کیفیت میتوکندری ضروری است. به‌خوبی مشخص شده است که پروتئین مرتبط با دینامین GTPase1-(DRP1)برای شکافت غشای بیرونی میتوکندری بسیار مهم است [۱۳]. در طی شکافت، میتوکندری، انتهای N GTPase DRP1 را از سیتوزول به سوی میتوکندری‌های آسیب‌دیده فرامی‌خواند و مهم‌ترین پروتئین درگیر در فرایند شکافت میتوکندری است [۱۴].

تمرین ورزشی، بهبود در کیفیت و کمیت میتوکندری را از طریق فرایندهای سازگاری هماهنگ، شامل بیوژنز میتوکندری، همجوشی و شکافت میتوکندری ایجاد می‌کند [۱۲، ۱۵]. همجوشی میتوکندری در سلول‌های فعال متابولیکی منجر به گسترش متابولیت‌ها، آنزیم‌ها و محصولات ژنی میتوکندریایی می‌شود. در این روند، عضله اسکلتی به دلیل نیاز بالا به انرژی در فعالیت ورزشی سودمند خواهد بود [۱۶]. با این حال، مطالعه‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی شدید منجر به کاهش بیان MFN1,2 در عضله اسکلتی رت‌ها تا ۲۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی می‌شود [۱۷، ۱۸]؛ اگرچه mRNAهای MFN1 و MFN2 در ۳ و ۱۲ ساعت پس از فعالیت ورزشی افزایش یافت می‌شود [۱۷]. مطالعه در مدل حیوانی نیز نشان می‌دهد فعال‌سازی DRP1 در عضله اسکلتی در طول فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد و تا واماندگی در سطح بالا باقی می‌ماند [۱۹].

با این حال، مطالعات بسیار محدودی در زمینه بررسی تأثیر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری در فعالیت ورزشی وجود دارد. از سویی دیگر، علی‌رغم نقش مؤثر فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون، مطالعه‌ای در زمینه نقش احتمالی این نوع فعالیت در پروتئین‌های هم‌جوشی و شکافت میتوکندریایی وجود ندارد؛ بنابراین، با توجه به محدودیت‌های علمی موجود، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر فعالیت ورزشی هوازی با و بدون محدودیت جریان خون بر پروتئین‌های دینامیک میتوکندری (MFN2 و DRP1) عضله اسکلتی انسان است.

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود که در قالب طرح متقاطع انجام شد که مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان بود. پس از فراخوان اولیه در سطح دانشگاه گیلان، ۱۰ مرد غیرورزشکار داوطلب از لحاظ سلامت عمومی (گرفتن شرح حال توسط پزشک از لحاظ سوابق بیماری و ناراحتی‌های جسمانی، مشکلات روان‌شناختی، خواب و فشار خون) مورد بررسی قرار گرفتند؛ درنهایت پنج مرد جوان (سن ۴۰/۳۰±۳۳/۲سال، وزن ۱۰/۴۹±۷۹/۶۴ کیلوگرم، شاخص توده بدنی ۲/۲۷±۲۶/۲۴) به صورت دردسترس و داوطلبانه به عنوان نمونه انتخاب شدند. پس از انتخاب آزمودنی‌ها، افراد دو مداخله فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون (AE+BFR) و فعالیت ورزشی هوازی بدون محدودیت جریان خون (AE) را در دو روز مجزا اجرا کردند.

همه آزمودنی‌ها طی یک جلسه آشنایی که چند روز قبل از شروع اجرای تحقیق برگزار شد، از شیوه انجام آزمون آگاهی کامل پیدا کردند و فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسش نامه‌های سلامتی و سوابق ورزشی را تکمیل کردند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، اندازه‌گیری شاخص‌های قد (متر نواری)، وزن و درصد

چربی با کالیپر صورت گرفت. آزمودنی‌های پژوهش حاضر، طی دوره تحقیق هیچ نوع فعالیت ورزشی سنگین نداشتند و از مصرف نوشیدنی‌های کافئین‌دار منع شدند. همچنین، از آزمودنی‌ها خواسته شد رژیم غذایی خود را در طول تحقیق حفظ کنند و روز قبل از مداخلات، رژیم غذایی یکسانی داشتند. علاوه بر این، آزمودنی‌ها دو ساعت قبل از شروع هر آزمون، هیچ‌گونه غذا یا مایعاتی غیر از آب مصرف نکردند.

به منظور آشناسازی با نحوه اجرای مداخلات ورزشی، آزمودنی‌ها در یک فعالیت ورزشی هوازی نظارت‌شده شرکت کردند. پس از آشناسازی، افراد دو فعالیت ورزشی هوازی با و بدون محدودیت جریان خون را با فاصله یک هفته اجرا کردند. در مداخله BFR، محدودیت جریان خون توسط کاف فشار[2] در ناحیه پروگزیمال ران اعمال شد و به دنبال آن، پس از گرم کردن (شامل راه رفتن، دویدن و حرکات کششی)، آزمودنی‌ها شروع به راه رفتن (سرعت ۵۱ متر در دقیقه) بر روی نوارگردان[3] کردند. برنامه راه رفتن شامل پنج نوبت دودقیقه‌ای و یک دقیقه استراحت بین هر نوبت بود که از مطالعه تاکاشی[4] و همکاران برگرفته شده بود [۲۰].

برای گرم کردن، جهت فعالیت ورزشی به همراه محدودیت جریان خون، آزمودنی‌ها با بستن شریان‌بند بر روی صندلی نشسته و محدودیت جریان خون به مدت ۳۰ ثانیه اعمال شد و سپس محدودیت جریان خون به مدت ۱۰ ثانیه برداشته شد. این حالت تا زمانی که فشار شریان‌بند از فشار اولیه ۱۲۰ به ۱۶۰ میلی‌متر جیوه برسد، حدوداً پنج‌بار تکرار شد. محدودیت جریان خون در عضلات پا در کل جلسه تمرین و یک دقیقه استراحت بین هر نوبت راه رفتن (۱۴ دقیقه محدودیت جریان خون) حفظ شد (به همراه تقریباً سه دقیقه گرم کردن به حدود ۱۷ دقیقه رسید). محدودیت جریان خون بلافاصله پس از پنجمین نوبت راه رفتن برداشته شد و یک دوره بازگشت به حالت اولیه، شامل راه رفتن توسط آزمودنی‌ها به مدت ۵ تا ۱۱دقیقه اجرا شد. فشار خون، میزان درک فشار و ضربان قلب در هر دو جلسه تمرینی به منظور اطمینان از ایمنی تمرین ارزیابی شد. مداخله فعالیت ورزشی بدون محدودیت جریان خون نیز مشابه BFR بود که بدون اعمال محدودیت جریان خون اجرا شد. هر دو مداخله فعالیت ورزشی در ساعات یکسان از پیش تعیین‌شده در دو روز مستقل انجام شد تا ریتم شبانه‌روزی تأثیری بر نتایج پژوهش نداشته باشد.

به منظور بررسی تغییرات MFN2 و DRP1، بیوپسی از عضله پهن جانبی در دو مرحله پیش از فعالیت‌های ورزشی (پنج دقیقه پیش از شروع هر دو مداخله فعالیت ورزشی) و سه ساعت پس از اتمام آن‌ها انجام شد. برای این منظور، بافت‌برداری از بخش جانبی عضله پهن جانبی بین فاصله ۱۵ تا ۲۵سانتی‌متری کشکک زانو صورت گرفت. میکروبیوپسی یک روش کمتر تهاجمی است که در مطالعات قبلی نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۲۱]. در این روش، میکروبیوپسی با استفاده از دستگاه اتوماتیک Max Core (ساخت شرکت BARD آمریکا) انجام شد. پس از بیوپسی، نمونه عضلانی پس از فریز در فریزر منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی MFN2 و DRP1 از روش وسترن بلات استفاده شد. پس از استخراج پروتئین از عضله اسکلتی، غلظت یکسانی از پروتئین‌های استخراج‌شده به روش SDS-PAGE الکتروفورز شد و باندهای پروتئینی به روش بلاتینگ روی ورقه پلی وینیلیدن دی فلوراید[5] منتقل شد. برای شناسایی باندهای مربوط به پروتئین‌های MFN2 و DRP1 از آنتی‌بادی‌های اولیه (شرکت SANTA CRUZ کالیفرنیا) علیه این پروتئین‌ها استفاده شد. همچنین، از آنتی‌بادی GAPDH (شرکت SANTA CRUZ کالیفرنیا) به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. این آنتی‌بادی‌ها توسط آنتی‌بادی ثانویه متصل به پراکسیداز (شرکت SANTA CRUZ) شناسایی شدند و با استفاده از لومینساس ظاهر شدند. پس از اسکن فیلم ظاهرشده، شدت باندهای حاصل، با استفاده از نرم‌افزار دانسیومتری Image J به صورت کمّی بیان شد.

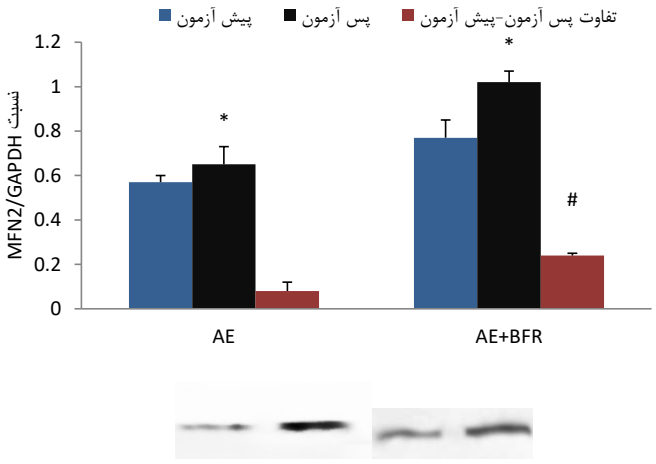
پس از کمّی‌سازی داده‌ها، بعد از اینکه نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو ویلک تأیید شد، جهت تعیین تفاوت بین پیش‌آزمون با پس‌آزمون و همچنین تفاوت بین دو مداخله تحقیق (اختلاف پس‌آزمون با پیش‌آزمون) از آزمون تی همبسته استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی مراحل ۰/۰۵≥ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد هر دو فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون (۱/۰۲±۰/۰۵ در برابر ۰/۷۷±۰/۰۳، P=۰/۰۰۱) و بدون محدودیت جریان خون (۰/۶۵±۰/۰۸ در برابر ۰/۵۷±۰/۰۳، P=۰/۰۴) منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی MFN2 نسبت به پیش‌آزمون می‌شود. همچنین، مقایسه اختلاف پس‌آزمون با پیش‌آزمون بین مداخلات تحقیق نشان داد فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی MFN2 نسبت به فعالیت ورزشی هوازی بدون محدودیت جریان خون می‌شود (۰/۲۴±۰/۰۱ در برابر ۰/۰۸±۰/۰۴، P=۰/۰۱) (شکل شماره ۱).

همچنین، بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، هر دو فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون (۳/۵۴±۰/۴۶ در برابر ۵/۰۱±۰/۶۶، P=۰/۰۰۱) و بدون محدودیت جریان خون (۳/۳۸±۰/۳۸ در برابر ۲/۸۲±۰/۵۹، P=۰/۰۲) منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئینی

2. Pressure Cuff
3. Tredmill
4. Takashi
5. Polyvinylidene difluoride (PVDF)



مجله‌علمی
دانشگاه‌علوم‌پزشکی قزوین

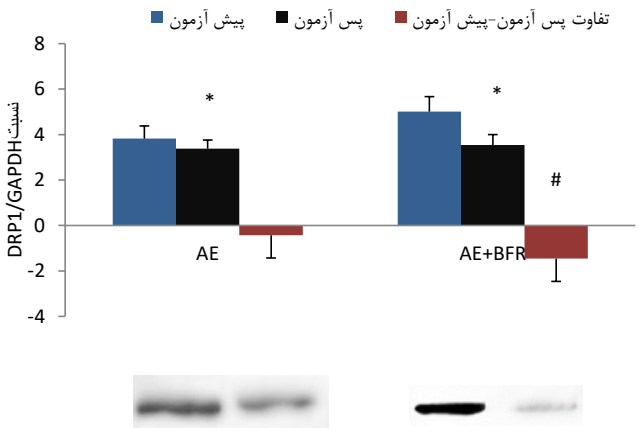
شکل ۱. تأثیر AE+BFR و AE بر محتوای پروتئینی MFN2 عضله اسکلتی. نمودار کمّی MFN2 نسبت به GAPDG. آنالیز وسترن بلات بیان پروتئین MFN2 و GAPDH.
* معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون (P<۰/۰۵)
# معنی‌داری نسبت به AE (P<۰/۰۵)

DRP1 نسبت به پیش‌آزمون شدند (شکل شماره ۲).

مقایسه اختلاف پس‌آزمون با پیش‌آزمون بین مداخلات ورزشی نیز نشان داد، فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئین DRP1 نسبت به فعالیت ورزشی هوازی بدون محدودیت جریان خون می‌شود (۴۶/۲۲±۱/۰- در برابر ۰/۲۱±۰/۳۳- ؛P=۰/۰۰۳).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد فعالیت ورزشی هوازی با و بدون محدودیت جریان خون منجر به افزایش پروتئین مرتبط با هم‌جوشی میتوکندری (MFN2) و کاهش پروتئین مرتبط با شکافت میتوکندری (DRP1) می‌شود، در حالی که اثرات فعالیت ورزشی با محدودیت جریان به طور قابل توجهی بیشتر بود. مطالعه قبلی انجام‌شده در این زمینه نشان داده است فعالیت ورزشی حاد ممکن است منجر به افزایش فرایند شکافت میتوکندری شود. بر این اساس، فعالیت ورزشی دویدن بر روی نوار گردان به مدت ۱۵۰ دقیقه باعث افزایش معنی‌دار سطوح پروتئینی Fis1 (به عنوان نشانگر درگیر در شکافت میتوکندری) و کاهش MFN1 عضله اسکلتی در رت‌ها می‌شود [۱۷]. مطالعه‌ای دیگر نیز در این زمینه نشان می‌دهد که ۹۰ دقیقه فعالیت ورزشی دویدن روی



مجله‌علمی
دانشگاه‌علوم‌پزشکی قزوین

شکل ۲. تأثیر AE+BFR و AE بر محتوای پروتئینی DRP1 عضله اسکلتی. نمودار کمّی DRP1 نسبت به GAPDG. آنالیز وسترن بلات بیان پروتئین DRP1 و GAPDH.*: معنی‌داری نسبت به پیش‌آزمون (P<۰/۰۵)
#: معنی‌داری نسبت به AE (P<۰/۰۵)

نوارگردان باعث افزایش فسفریلاسیون Drp1 و بدون تغییرات قابل توجه در بیان پروتئین‌های mfn1 و mfn2 عضله اسکلتی می‌شود [۲۲]. علاوه بر این، افزایش در فعالیت Drp1 به دنبال فعالیت ورزشی مقاومتی نیز گزارش شده است [۲۳].

در مقابل، برخی دیگر از مطالعات انجام‌شده در این زمینه نشان می‌دهند فعالیت ورزشی حاد می‌تواند منجر به افزایش بیان و پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری از جمله mfn1، mfn2 و fis1 در افراد سالم و نمونه‌های حیوانی شوند [۱۸، ۱۹]. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، اخیراً کروز[6] و همکاران افزایش در محتوای پروتئینی mfn2 عضله اسکلتی و عدم تغییرات معنی‌دار در محتوای پروتئینی Drp1 را به دنبال فعالیت ورزشی حاد و دوره استراحت سه‌ساعته پس از آن در افراد سالم گزارش کردند [۲۴].

یافته‌های این مطالعه نشان داد فعالیت ورزشی منجر به تسهیل دینامیک میتوکندری از طریق افزایش هر دو فرایند هم‌جوشی و شکافت میتوکندریایی می‌شود؛ اگرچه اطلاعات بسیار محدودی در زمینه آثار حاد فعالیت ورزشی هوازی بر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری وجود دارد، با این حال یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد فعالیت ورزشی هوازی بدون در نظر گرفتن نقش محدودیت جریان خون می‌تواند باعث افزایش دینامیک میتوکندری از طریق کاهش شکافت و افزایش همجوشی شود. نتایج متضاد گزارش‌شده در ارتباط با اثر حاد فعالیت ورزشی حاد بر پروتئین‌های دینامیک میتوکندری می‌تواند به دلیل دستورالعمل‌های مختلف ورزشی، به‌ویژه تفاوت در شدت فعالیت و همچنین زمان نمونه‌گیری باشد.

مکانیسم پاسخ Drp1 و Mfn2 به فعالیت ورزشی حاد درک نشده است؛ با این حال، مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که PGC-1α در پاسخ به فعالیت ورزشی به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ها نقش دارد. در همین راستا، فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش بیان mRNA و سطوح پروتئینی mfn1/2 در عضله اسکلتی می‌شود که هم‌راستا با افزایش PGC-1α است [۱۷]. مطالعات آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهند که بیان MFN1/2 به طور قابل‌توجهی در سلول‌های عضلانی فاقد PGC-1α کاهش می‌یابد؛ در حالی که افزایش بیان PGC-1α منجر به تحریک بیان mRNA و پروتئین MFN2 در سلول‌های عضلانی کشت‌شده می‌شود [۲۵، ۲۶]؛ بنابراین، با توجه به نقش PGC-1α در تنظیم پروتئین‌های درگیر در هم‌جوشی و شکافت میتوکندری و از سویی دیگر با توجه به تنظیم افزایشی وابسته به فعالیت ورزشی PGC-1α، به نظر می‌رسد هر دو فعالیت ورزشی هوازی با و بدون محدودیت جریان خون به واسطه تنظیم افزایشی PGC-1α منجر به افزایش Mfn2 و کاهش Drp1 شده است.

علاوه بر این، برای اولین‌بار، مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر نشان داد فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون اثرات قابل‌توجهی بر افزایش MFN2 و کاهش DRP1 عضله اسکلتی دارد. با این حال مکانیسم‌های مولکولی درگیر در پاسخ نشانگرهای مرتبط با دینامیک میتوکندری، به فعالیت ورزشیِ همراه با محدودیت جریان خون، مشخص نشده است. اخیراً گزارش شده است که فعالیت ورزشی استقامتی با محدودیت جریان خون می‌تواند منجر به افزایش فعالیت PGC-1α شود [۲۷].

برخی نشانگرها و واسطه‌های سلولی در نتیجه فعالیت ورزشی افزایش می‌یابند که ممکن است نقش تنظیمی برای PGC-1α و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آن داشته باشند. AMPK به عنوان حسگر انرژی درون‌سلولی می‌تواند منجر به فسفوریله شدن و افزایش فعالیت رونویسی PGC-1α شود [۲۸]. علاوه بر این، P53 نیز به عنوان یکی دیگر از سیگنالینگ‌های عضله اسکلتی نقش مؤثری در تنظیم فعالیت PGC-1α ایفا می‌کند [۲۸]؛ بنابراین ممکن است افزایش در فعالیت این نشانگرها و به دنبال آن فعال‌سازی PGC-1α دلیلی بر تفاوت بین فعالیت ورزشی هوازی با و بدون محدودیت جریان خون باشد. محدودیت جریان خون و ایسکمی که به دنبال فعالیت ورزشی با BFR اتفاق می‌افتد، می‌تواند باعث کاهش اکسیژن بافتی و به دنبال آن فعال‌سازی بیشتر حسگرهای انرژی از جمله AMPK شود [۲۷]؛ بنابراین، اگرچه شواهد مستقیمی برای مقایسه اثر فعالیت ورزشی با و بدون محدودیت جریان خون بر سیگنالینگ PGC-1α و تنظیم‌کننده‌های آن در مطالعه حاضر وجود ندارد، با این حال به نظر می‌رسد القا و تحریک بالاتر PGC-1α به دنبال فعالیت ورزشی با BFR، منجر به تحریک بیشتر پروتئین‌های مرتبط با دینامیک میتوکندری شده است.

علاوه بر نقش PGC-1α، گونه‌های اکسیژن فعال[7] نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در فرایندهای دینامیک میتوکندری ایفا می‌کنند؛ به طوری که، ROS میتوکندریایی ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند به تغییر سریع در بیان پروتئین‌های همجوشی و شکافت میتوکندریایی منجر شود [۲۹]. بر این اساس، شواهد اخیر نشان داده‌اند که ROS منجر به شکافت میتوکندریایی می‌شود [۳۰].

از سوی دیگر، مشخص شده است که فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون می‌تواند محرک مناسبی برای ROS باشد [۳۱]. با وجود این، باید توجه داشت که به نظر می‌رسد، ROS نقش تنظیم‌کنندگی دوگانه‌ای بر فرایندهای مرتبط با دینامیک میتوکندری داشته باشد. اگرچه ROS منجر به افزایش فرایند شکافت میتوکندریایی و پروتئین‌های درگیر در این فرایند از جمله DRP1 می‌شود [۳۰]، افزایش در ROS می‌تواند محرک مناسبی برای تحریک PGC-1α باشد که مهم‌ترین تنظیم‌کننده برای افزایش هم‌جوشی و کاهش شکافت میتوکندری است [۳۲].

6. Kruse

7. Reactive Oxygen Species (ROS)

به نظر می‌رسد که نقش ROS می‌تواند وابسته به مدت‌زمان مواجهه با ROS و میزان تولید آن باشد. این فرضیه نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد، با این حال ممکن است فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون منجر به افزایش مطلوب ROS و تحریک PGC-1α و به دنبال آن موجب بهبود دینامیک میتوکندریایی، سه ساعت پیش از فعالیت ورزشی شده است.

یافته‌های پژوهش حاضر برای اولین‌بار نشان داد فعالیت ورزشی هوازی با محدودیت جریان خون می‌تواند محرکی قوی برای افزایش پروتئین درگیر در فرایند هم‌جوشی میتوکندریایی (MFN2) و کاهش پروتئین درگیر در شکافت میتوکندریایی (DRP1) شود.

مهم‌ترین محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم اندازه‌گیری PGC-1α و سیگنالینگ درون‌سلولی AMPK و ROS بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی به منظور درک صحیح مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در بهبود عملکرد میتوکندری (با فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون) علاوه بر سیگنالینگ‌های مرتبط بالادستی (P38MAPK، AMPK و ROS)، عملکرد و بیوژنز میتوکندری نیز بررسی شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان با کد IR.GUMS.REC.1397.061 تأیید شده است.

حامی مالی

مقاله پژوهشی حاضر، مستخرج از رساله دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی آقای علی آریاشکیب که در دانشکده علوم ورزشی دانشگاه گیلان ارائه شده است و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و اعتبارسنجی: بهمن میرزایی و علی آریاشکیب؛ روش‌شناسی، تحلیل داده‌ها و نگارش: بهمن میرزایی، علی آریاشکیب و پیام سعیدی؛ منابع: علی آریاشکیب؛ ویراستاری: بهمن میرزایی، پیام سعیدی؛ نظارت و مدیریت پروژه: بهمن میرزایی.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافعی از سوی نویسندگان گزارش نشد.

References

[1] Paton CD, Addis SM, Taylor LA. The effects of muscle blood flow restriction during running training on measures of aerobic capacity and run time to exhaustion. Eur J Appl Physiol. 2017; 117(12):2579-85. [DOI:10.1007/s00421-017-3745-3] [PMID]

[2] Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG, Neves Jr M, et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. Med Sci Sports Exerc. 2012; 44(3):406-12. [DOI:10.1249/MSS.0b013e318233b4bc] [PMID]

[3] Ozaki H, Kakigi R, Kobayashi H, Loenneke JP, Abe T, Naito H. Effects of walking combined with restricted leg blood flow on mTOR and MAPK signalling in young men. Acta Physiol (Oxf). 2014; 211(1):97-106. [DOI:10.1111/apha.12243] [PMID]

[4] Larkin KA, MacNeil RG, Dirain M, Sandesara B, Manini TM, Buford TW. Blood flow restriction enhances post-resistance exercise angiogenic gene expression. Med Sci Sports Exerc. 2012; 44(11):2077-83. [DOI:10.1249/MSS.0b013e3182625928] [PMID] [PMCID]

[5] de Oliveira MFM, Caputo F, Corvino RB, Denadai BS. Short-term low-intensity blood flow restricted interval training improves both aerobic fitness and muscle strength. Scand J Med Sci Sports. 2016; 26(9):1017:25. [DOI:10.1111/sms.12540] [PMID]

[6] Gundersen K. Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: The molecular pathways of exercise. Biol Rev camb Philos Soc. 2011; 86(3):564-600. [DOI:10.1111/j.1469-185X.2010.00161.x] [PMID] [PMCID]

[7] Ferraro E, Giammarioli AM, Chiandotto S, Spoletini I, Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: Redox signaling and role of autophagy. Antioxid Redox Signal. 2014; 21(1):154-76. [DOI:10.1089/ars.2013.5773] [PMID] [PMCID]

[8] Gottlieb RA, Carreira RS. Autophagy in health and disease. 5. Mitophagy as a way of life. Am J Physiol Cell Physiol. 2010; 299(2):C203-10. [DOI:10.1152/ajpcell.00097.2010] [PMID] [PMCID]

[9] Eisner V, Lenaers G, Hajnóczky G. Mitochondrial fusion is frequent in skeletal muscle and supports excitation-contraction coupling. J Cell Biol. 2014; 205(2):179-95. [DOI:10.1083/jcb.201312066] [PMID] [PMCID]

[10] Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. J Biol Chem. 2005; 280(28):26185-92. [DOI:10.1074/jbc.M503062200] [PMID]

[11] Caffin F, Prola A, Piquereau J, Novotova M, David DJ, Garnier A, et al. Altered skeletal muscle mitochondrial biogenesis but improved endurance capacity in trained OPA1-deficient mice. J physiol. 2013; 591(23):6017-37. [DOI:10.1113/jphysiol.2013.263079] [PMID] [PMCID]

[12] Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. Science. 2012; 337(6098):1062-5 [DOI:10.1126/science.1219855] [PMID] [PMCID]

[13] Smirnova E, Shurland DL, Ryazantsev SN, van der Bliek AM. A human dynamin-related protein controls the distribution of mitochondria. J Cell Biol. 1998; 143(2):351-8. [DOI:10.1083/jcb.143.2.351] [PMID] [PMCID]

[14] James DI, Parone PA, Mattenberger Y, Martinou JC. hFis1, a novel component of the mammalian mitochondrial fission machinery. J Biol Chem. 2003; 278(38):36373-9. [DOI:10.1074/jbc.M303758200] [PMID]

[15] Miller BF, Hamilton KL. A perspective on the determination of mitochondrial biogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012; 302(5):E496-E9. [DOI:10.1152/ajpendo.00578.2011] [PMID] [PMCID]

[16] Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. Biochim Biophys Acta. 2012; 1817(10):1833-8. [DOI:10.1016/j.bbabio.2012.02.033] [PMID]

[17] Ding H, Jiang N, Liu H, Liu X, Liu D, Zhao F, et al. Response of mitochondrial fusion and fission protein gene expression to exercise in rat skeletal muscle. Biochim Biophys Acta. 2010; 1800(3):250-6. [DOI:10.1016/j.bbagen.2009.08.007] [PMID]

[18] Cartoni R, Léger B, Hock MB, Praz M, Crettenand A, Pich S, et al. Mitofusins 1/2 and ERRα expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. J physiol. 2005; 567(Pt 1):349-58. [DOI:10.1113/jphysiol.2005.092031] [PMID] [PMCID]

[19] Pagano AF, Py G, Bernardi H, Candau RB, Sanchez AMJ. Autophagy and protein turnover signaling in slow-twitch muscle during exercise. Med Sci Sports Exerc. 2014; 46(7):1314-25. [DOI:10.1249/MSS.0000000000000237] [PMID]

[20] Abe T, Sakamaki M, Fujita S, Ozaki H, Sugaya M, Sato Y, et al. Effects of low-intensity walk training with restricted leg blood flow on muscle strength and aerobic capacity in older adults. J Geriatr Phys Ther. 2010; 33(1):34-40. [PMID]

[21] Hayot M, Michaud A, Koechlin C, Caron MA, Leblanc P, Préfaut C, et al. Skeletal muscle microbiopsy: A validation study of a minimally invasive technique. Eur Respir J. 2005; 25(3):431-40. [DOI:10.1183/09031936.05.00053404] [PMID]

[22] Jamart C, Naslain D, Gilson H, Francaux M. Higher activation of autophagy in skeletal muscle of mice during endurance exercise in the fasted state. Am J Physiology Endocrinolo Metab. 2013; 305(8):E964-E74. [DOI:10.1152/ajpendo.00270.2013] [PMID]

[23] Kitaoka Y, Ogasawara R, Tamura Y, Fujita S, Hatta H. Effect of electrical stimulation-induced resistance exercise on mitochondrial fission and fusion proteins in rat skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab. 2015; 40(11):1137-42. [DOI:10.1139/apnm-2015-0184] [PMID]

[24] Kruse R, Pedersen AJT, Kristensen JM, Petersson SJ, Wojtaszewski JFP, Højlund K. Intact initiation of autophagy and mitochondrial fission by acute exercise in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Clini Sci (Lond). 2017; 131(1):37-47. [DOI:10.1042/CS20160736] [PMID]

[25] St-Pierre J, Drori S, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jäger S, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. Cell. 2006; 127(2):397-408. [DOI:10.1016/j.cell.2006.09.024] [PMID]

[26] Liesa M, Borda-d'Água B, Medina-Gómez G, Lelliott CJ, Paz JC, Rojo M, et al. Mitochondrial fusion is increased by the nuclear coactivator PGC-1β. PLoS One. 2008; 3(10):e3613. [DOI:10.1371/journal.pone.0003613] [PMID] [PMCID]

[27] Bahreinipour MA, Joukar S, Hovanloo F, Najafipour H, Naderi V, Rajiamirhasani AR, et al. Mild aerobic training with blood flow restriction increases the hypertrophy index and MuSK in both slow and fast muscles of old rats: Role of PGC-1α. Life Sci. 2018; 202:103-9. [DOI:10.1016/j.lfs.2018.03.051] [PMID]

[28] Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. Cell. 2014; 159(4):738-49. [DOI:10.1016/j.cell.2014.10.029] [PMID]

[29] Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. Proc Natl Acad Sci. 2006; 103(8):2653-8. [DOI:10.1073/pnas.0511154103] [PMID] [PMCID]

[30] Gomez-Lazaro M, Bonekamp NA, Galindo MF, Jordán J, Schrader M. 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) induces Drp1-dependent mitochondrial fragmentation in SH-SY5Y cells. Free Radic Biol Med. 2008; 44(11):1960-9. [DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.009] [PMID]

[31] Christiansen D, Murphy RM, Bangsbo J, Stathis CG, Bishop DJ. Increased FXYD1 and PGC-1α mRNA after blood flow-restricted running is related to fibre type-specific AMPK signalling and oxidative stress in human muscle. Acta Physiol (Oxf). 2018; 223(2):e13045. [DOI:10.1111/apha.13045] [PMID] [PMCID]

[32] Irrcher I, Ljubicic V, Hood DA. Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1α transcription in skeletal muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2009; 296(1):C116-C23. [DOI:10.1152/ajpcell.00267.2007] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank