

Research Paper

The effect of aerobic training and MitoQ supplementation on the gene expression of OPA1 and FIS1 in myocardial mitochondrial dynamic pathway in old male rats

 Sadollah Salarmohammadi¹,  Elham FarhadFar^{2*},  Zahra Sarlak³

Received: Dec 06, 2024

Revised: Apr 06, 2025

Accepted: Apr 07, 2025

Article info

1. Ph.D Student in Exercise Physiology, Department of Sport Physiology, CT. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Dez. C., Islamic Azad University, Dezful, Iran.

3. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Khod.C., Islamic Azad University, Khodabandeh, Iran.

*Corresponding Author Address:

Department of Physical Education and Sports Sciences, Dez. C., Islamic Azad University, Dezful, Iran;

Email: elhamfarhadfar@gmail.com

Extended abstract

Background and Aim: Aging is a complex biological process characterized by progressive functional decline, ultimately reducing quality of life. Cardiovascular diseases and their related mortality are markedly more prevalent in older adults, with aging recognized as a major risk factor for cardiovascular dysfunction. Mitochondrial impairment has been identified as a critical contributor to age-related cardiac deterioration. Proteins regulating mitochondrial dynamics, such as optic atrophy-1 (OPA1) and mitochondrial fission protein-1 (FIS1), play a key role in maintaining mitochondrial integrity and cellular homeostasis. Aerobic exercise training and MitoQ—an antioxidant targeting mitochondrial oxidative stress—have both been proposed as non-pharmacological interventions capable of improving mitochondrial function in aging. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of aerobic exercise training and MitoQ supplementation on OPA1 and FIS1 expression in the cardiac tissue of aged male rats.

Materials and methods: In this experimental study, 28 aged male Wistar rats were obtained from the Kerman physiology research center. After a one-week acclimation period under controlled laboratory conditions, animals were randomly assigned into four groups (n=7 per group): control, aerobic exercise, MitoQ supplementation, and combined aerobic exercise+MitoQ supplementation.

To determine training intensity, maximal oxygen consumption (VO_{2max}) was estimated based on maximal running speed (V_{max}). Aerobic exercise training was performed for

Cite this article:

Salarmohammadi S, FarhadFar E, Sarlak Z. The effect of aerobic training and MitoQ supplementation on the gene expression of OPA1 and FIS1 in myocardial mitochondrial dynamic pathway in old male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(36):58-71. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.8519.1931>



eight weeks, with session intensity adjusted according to the established relationship between treadmill speed and calculated VO_2max . Rats in the control and MitoQ groups did not perform training but were placed on the treadmill without running during the training sessions to equalize environmental stress exposure. MitoQ was administered only to the designated MitoQ (250 μm) and combined intervention groups.

At the end of the intervention period, cardiac tissue samples were collected, and gene expression levels of OPA1 and FIS1 were quantified using the $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ method, with 18S rRNA serving as the internal reference gene. The data was analyzed statistically using a two-way ANOVA test.

Results: Expression of the FIS1 gene was up-regulated in the cardiac tissue of aged male rats. Post-hoc analysis revealed that aerobic exercise significantly reduced FIS1 expression compared to the control group ($p=0.006$). In addition, the combined intervention of aerobic exercise and MitoQ supplementation significantly decreased the expression of both FIS1 and OPA1 compared to the MitoQ-only group ($p=0.02$). MitoQ supplementation alone significantly increased OPA1 gene expression in the cardiac tissue compared to the control group ($p=0.04$). A significant reduction in body weight was observed beginning in week 6 in both the aerobic exercise group and the combined aerobic exercise+MitoQ group ($p=0.001$).

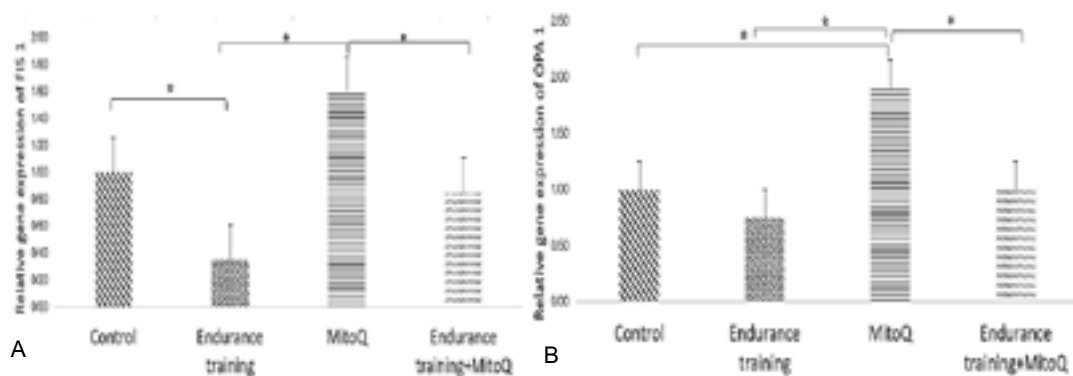


Figure 1. Comparison of aerobic exercise training and MitoQ supplementation effects on (A) mitochondrial fission protein-1 and (B) optic atrophy-1 in rats. *indicator of significant difference between groups at $p < 0.05$ level.

Conclusion: The findings of this study indicate that the antioxidant MitoQ supplementation influences mitochondrial fission and thereby alters mitochondrial dynamics in the cardiac tissue of aged rats. Furthermore, when combined with aerobic exercise, a modulatory effect on these mitochondrial processes was observed. This interaction may be attributed to exercise-induced oxidative stress, through which exercise appears to modify the impact of MitoQ on mitochondrial fission and fusion mechanisms in the heart. Collectively, these results highlight the potential of integrating antioxidant therapy with aerobic training to regulate age-associated mitochondrial alterations in cardiac tissue.

Keywords: Aerobic exercise, MitoQ supplement, Myocardial tissue, Mitochondrial biogenesis.

Ethical considerations: The present project has a code of ethics for working with laboratory animals, number IR-KHU.KRC.1000.250, from the Ethics Committee of the Institute of Movement Sciences, Kharazmi University, IRAN.

Compliance with ethical guidelines: In the present project, all work with laboratory animals was carried out according to the ethical charter, and the necessary standards were observed in the project.

Funding: This article is an excerpt from a doctoral dissertation by a student at Islamic Azad University, Central Tehran Branch.

Conflict of interest: There is no conflict of interest between authors.

اثر تمرین هوازی و مکمل دهی مایتوکیو (MitoQ) بر بیان ژن های OPA1 و FIS1 در گیر در مسیر دینامیک میتوکندریایی بافت میوکارد رت های نر پیر

سعیدالله سالارمحمدی^۱، الهام فرهادفر^{۲*}، زهرا سرلک^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۸

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۱۶

اطلاعات مقاله

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشکلات در بیشتر کشورهای جهان، مسئله پیری جمعیت و پیامدهای ناشی از آن در بروز بیماری های قلبی است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر تمرین هوازی و مکمل دهی مایتوکیو بر عوامل درگیر در مسیر سیگنالینگ دینامیک میتوکندریایی شامل اپتیک آتروفی-۱ (OPA1) و پروتئین فیژن میتوکندریایی-۱ (FIS1) در بافت قلب موش های پیر نر است. **روش تحقیق:** در مطالعه تجربی حاضر، تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر پیر نژاد ویستار به صورت تصادفی در چهار گروه هفت تایی شامل کنترل، تمرین هوازی، مکمل مایتوکیو، و تمرین هوازی+مکمل مایتوکیو تقسیم شدند. حیوانات پس از آشناسازی با محیط به مدت هشت هفته (پنج روز در هفته) تمرین هوازی با شدت ۷۰ درصد سرعت بیشینه را انجام دادند. مکمل دهی مایتوکیو به مدت هشت هفته به صورت محلول در آب خوراکی با غلظت ۲۵۰ میکرومولار انجام شد. برای ارزیابی متغیرها در بافت قلب از روش Real-time PCR استفاده گردید. آنالیز آماری داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p < 0.05$ انجام گردید. **یافته ها:** تمرین هوازی به طور معنی داری بیان ژن FIS1 را در بافت میوکارد کاهش ($p = 0.006$) و مکمل مایتوکیو میزان بیان ژن OPA1 را در بافت قلب موش های پیر افزایش داد ($p = 0.04$)؛ اما بر بیان ژن FIS1 تاثیر معنی داری نداشت ($p = 0.06$). از طرفی، ترکیب مایتوکیو و تمرین، بیان ژن دو متغیر FIS1 و OPA1 را نسبت به مکمل مایتوکیو، به طور معنی داری کاهش داد ($p = 0.02$). **نتیجه گیری:** مکمل مایتوکیو در نقش یک آنتی اکسیدان پیشرفته احتمالاً می تواند در دینامیک میتوکندریایی عضله قلبی پیر نقش داشته باشد و بیان ژن فرآیند همجوشی را بهبود بخشد. با این حال، ترکیب تمرین هوازی و مایتوکیو می تواند فرآیند همجوشی و شکافت میتوکندریایی را تعدیل کند.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، مکمل مایتوکیو، بافت میوکارد، بیوژنز میتوکندری.

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران.
۳. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد خدابنده، دانشگاه آزاد اسلامی، خدابنده، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول:
گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران؛

پست الکترونیک:

elhamfarhadfar@gmail.com

مقدمه

پیری در انسان یک فرآیند پیچیده است که با کاهش عملکرد وابسته به زمان همراه است و در نتیجه منجر به کاهش کیفیت زندگی می‌شود (۱). سالمندی یک بار اجتماعی-اقتصادی جهانی و یک چالش مهم مراقبت‌های بهداشتی خواهد بود (۲). از طرفی، بیماری‌های قلبی-عروقی و نرخ مرگ و میر ناشی از آن در جمعیت سالخورده بیشتر است و پیری یکی از عوامل خطر اصلی در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی است. با افزایش سن، هایپرتروفی پاتولوژیک، افزایش فیبروز بطن چپ و کاهش ظرفیت تمرینی رخ می‌دهد و متعاقب آن، میزان نرخ بیماری‌های قلبی-عروقی بالا می‌رود (۳-۶).

میان عوامل مختلف ایجاد کننده پیری، مهم‌ترین آنها استرس اکسیداتیو و التهاب است. در این راستا، میتوکندری‌ها منبع مهمی از گونه‌های فعال اکسیژن^۱ (ROS) در داخل سلول‌ها هستند. ROS نه تنها باعث ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود، بلکه به ماکرومولکول‌های سلولی مانند لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک نیز حمله می‌کند. تجمع این تغییرات مضر در سلول‌ها و بافت‌ها، باعث ایجاد اختلالات فیزیولوژیکی مرتبط با سن می‌شود (۷). افزایش استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پیری قلب ایفا می‌کند و تولید ROS مکانسیم بسیار مهمی در حفظ فرآیندهای فیزیولوژیکی است. با این حال، عدم تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌تواند منجر به انباشت رادیکال‌های آزاد و به دنبال آن، فعالیت مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با هایپرتروفی قلبی، فیبروز و التهاب شود.

در این بین، فرآیندهای درگیر در پویایی میتوکندری، از جمله شکافت (فیژن^۲) و همجوشی (فیوژن^۳)، برای حفظ عملکرد میتوکندری ضروری است. دینامیک میتوکندری، از جمله شکافت و همجوشی میتوکندری، توسط گوانوزین تری فسفاتازها^۴ (GTPases) در خانواده دینامین تنظیم می‌شود (۹-۱۱). پروتئین‌های موجود در غشای خارجی میتوکندری، Mitofusin 1/2 (Mfn1/2)، و غشای میتوکندری

داخلی، عامل اپتیک آتروفی^۵ (OPA-1)، همجوشی میتوکندری را تسهیل می‌کنند، در حالی که پروتئین مرتبط با Dynamin-1^۶ (Drp1) به پروتئین‌های گیرنده خود متصل می‌شود. غشای خارجی میتوکندری، از جمله پروتئین شکافت میتوکندری^۷ (MTF1)، MFF^۸ و پروتئین فیژن میتوکندریایی^۹ (FIS1) را شامل می‌شود (۱۲).

مکمل مایتوکیو^{۱۰} (MitoQ) یک مکمل آنتی‌اکسیدانی پیشرفته است که از یک تری فیل فسفونیوم (TPP⁺) و کوآنزیم Q10 تشکیل شده است و میزان انباشت آن در داخل میتوکندری ۷۰۰ تا ۸۰۰ برابر بیشتر از مکمل Q10 است. مکمل مایتوکیو به دلیل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالای خود (۱۳)، نقش محافظتی در بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های عصبی و کلیوی دیابتی ایفا می‌کند (۱۴). مطالعات نشان می‌دهد که مکمل مایتوکیو عملکرد میتوکندری و تولید ROS را تغییر می‌دهد (۱۵). همچنین برای این مکمل نقش‌های ضدپیری نیز تعریف شده است. بنابراین، تعیین اینکه آیا مکمل آنتی‌اکسیدانی هدفمند میتوکندری می‌تواند عملکرد میتوکندری بافت و سطوح ROS را تغییر دهد، مهم است. قبلاً نشان داده شده است که مکمل مایتوکیو باعث کاهش آسیب محتوای DNA میتوکندری^{۱۱} (mtDNA) ناشی از ورزش در عضله اسکلتی انسان می‌شود (۱۶).

با افزایش سن و پیشی گرفتن تولید ROS در عضله قلبی نسبت به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، اختلال در سنتز پروتئین‌ها و متعاقباً کاهش کیفیت میتوکندریایی رخ می‌دهد و می‌تواند منجر به کاهش توده عضله اسکلتی و قلبی ناشی از عدم انجام فعالیت ورزشی شود (۱۷). فعالیت بدنی از دیرباز نقش مهمی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، حفظ سلامتی و ارتقا کیفیت زندگی در افراد مسن داشته است (۱۸). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که حتی یک تا دو جلسه تمرین ورزشی در هفته می‌تواند طول عمر افراد را افزایش دهد و مشخص شده است سالمندانی که در طول زندگی خود از نظر بدنی فعال بوده‌اند، در مقایسه با افراد مسن غیرفعال، دارای سطوح بالاتری از سلامت متابولیک هستند (۱۹). تمرینات ورزشی منظم در سطح متوسط، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را تقویت کرده و در

1. Reactive Oxygen Species

2. Fission 1

3. Fusion

4. Guanosine triphosphates

5. Optic atrophy

6. Dynamin-related protein

7. Mitochondrial fission process protein 1

8. Mitochondrial fission factor

9. Mitoquinone mesylate

10. Mitochondrial DNA

(هر گروه هفت سر موش) شامل کنترل، تمرین هوازی، مکمل مایتوکو و تمرین هوازی+مکمل مایتوکو تقسیم شدند. طرح حاضر دارای کد اخلاق به شماره IR-KHU.1000.250 از کمیته اخلاق پژوهشکده علوم حرکتی دانشگاه خوارزمی است.

نحوه اجرای برنامه تمرینی: در طی مرحله آشنایی، موش‌ها به مدت دو هفته روی نوارگردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه دویدند. برای محاسبه حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max)، V_{max} اندازه گیری شد. در ابتدا، از موش‌ها یک آزمون فزاینده برای به دست آوردن V_{max} گرفته شد. آزمون فزاینده با گرم کردن ۱۰ متر در دقیقه آغاز شد و به تدریج (سه متر در دقیقه) تا زمان خستگی افزایش یافت. پس از پایان آزمون، سطوح لاکتات با استفاده از لاکتومتر اندازه گیری شد (شرکت لاکتات اسکات، کد ۳۷، ساخت آلمان^۵) و مقادیر بالای شش میلی مول بر لیتر، شدت بالا در نظر گرفته شد. سپس VO_2max محاسبه شد. تمرین هوازی بر اساس جدول یک انجام شد و با توجه به رابطه بین VO_2max محاسبه شده و سرعت نوارگردان، شدت متناسب با برنامه تمرینی با تنظیم سرعت نوارگردان تنظیم شد. گروه‌های کنترل و مکمل مایتوکو در طول پروتکل تمرین نکردند و هر جلسه برای القای استرس روی نوارگردان قرار گرفتند (۱۷).

نحوه مکمل دهی مایتوکو: مکمل مایتوکو با خلوص بالای ۹۹ درصد از شرکت مایتوکو در کشور نیوزلند خریداری (B18050، آوکلند^۶، نیوزلند) و سپس از طریق شرکت بوتیا طب کریمان وارد ایران شد. این مکمل طبق دستور العمل شرکت سازنده با دوز ۲۵۰ میکرومولار به صورت محلول در آب خوراکی (آب خوری) به مدت هشت هفته به موش‌ها داده شد (۱۷).

نحوه استخراج بافت: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، نمونه‌های بافت قلب استخراج شد. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا حیوانات با زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند و عضله قلب

پیش‌گیری از آسیب اکسیداتیو به‌طور معنی‌داری مؤثر است (۲۰). در محدود تحقیق انجام شده در زمینه اثر مکمل مایتوکو و تمرین هوازی بر بافت قلب، محققان نشان دادند که تمرین هوازی و مکمل مایتوکو می‌توانند اثرات مثبتی بر بهبود بیان AMPK^۱ به عنوان سنسور انرژی سلول قلب و سسترن-۲^۲ به عنوان یک عامل ضد پیری داشته باشند و همچنین مکمل مایتوکو می‌تواند میزان فعالیت آنزیمی گلوکاتایون پروکسیداز^۳ (GPx) را عنوان یک شاخص آنتی اکسیدانی، بهبود ببخشد (۱۷).

با این حال درک بیشتر از مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با میتوکندری در عضله قلبی به عنوان یک هدف درمانی برای کاهش آسیب بافت قلب به دنبال افزایش سن ضروری است و مطالعات بیشتری برای بررسی نقش عوامل درگیر در دینامیک میتوکندریایی که منجر به پاسخ محافظتی قلب شوند، لازم است. از طرفی، تمرینات هوازی می‌توانند اثرات مثبتی بر بیان ژن‌های درگیر در فرآیند فیژن-فیوژن میتوکندریایی داشته باشند و همچنین مکمل مایتوکو به عنوان یک مکمل ضدپیری معرفی شده است که می‌تواند یکی از آنتی اکسیدان‌های مؤثر بر جلوگیری از پیشروی فرآیند پیری باشد. از آنجایی که تاکنون کمتر پژوهشی در مورد اثر تمرین هوازی و مکمل مایتوکو بر دینامیک میتوکندریایی در عضله قلبی موش‌های پیر انجام شده است؛ در تحقیق حاضر به دنبال، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل آنتی اکسیدانی مایتوکو بر فرآیند دینامیک میتوکندریایی در بافت قلب موش‌های نر پیر هستیم و همچنین به بررسی هم‌زمان اثر تمرینات هوازی و مصرف مکمل بر عوامل درگیر می‌پردازیم.

روش تحقیق

نمونه‌ها و محیط پژوهش: در مطالعه تجربی حاضر، ۲۸ سر موش صحرایی پیر نر نژاد ویستار (سن 22 ± 1 ماه؛ وزن 400 ± 15 گرم) از مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان خریداری و در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و چرخه نور تاریک ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند و وزن موش‌ها سه روز در هفته ثبت گردید. پس از یک هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، حیوانات به‌طور تصادفی در چهار گروه

1. Adenosine monophosphate-activated protein kinase

2. Sestrin-2

3. Glutathione peroxidase

4. Maximum velocity

5. Lactate Scout Company/Code: 37, Germany

6. Auckland

جدول ۱. جزئیات برنامه تمرینی اجرا شده

پروتکل تمرینی	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
شدت تمرین (درصد سرعت پیشینه)	۳۰	۴۰	۴۵	۵۰	۶۰	۷۰	۷۰	۷۰
زمان (دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۸	۲۰	۲۲	۲۵	۳۰	۳۰

و ۱۰۰ نانوگرم cDNA بود. Real-time PCR با دستگاه استپ وان پلاس شرکت ABI آمریکا انجام شد. واکنش حرارتی به شرح زیر بود: مرحله ۱: دناتراسیون، ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله ۲: ۴۰ چرخه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۲۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه و در نهایت، آنالیز منحنی مذاب انجام شد. از ۶۰ درجه سانتیگراد شروع شد و ۰/۳ درجه سانتیگراد افزایش یافت. پرایمرها از شرکت Metabion، آلمان خریداری شد (جدول دو). در نهایت، سطح بیان ژن با روش $2^{-\Delta\Delta C_t}$ تعیین شد و 18S به عنوان ژن مرجع استفاده گردید (۱۷). روش های تحلیل آماری: در پژوهش حاضر داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد گزارش شدند. بعد از بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۵، از آنالیز آماری واریانس دو راهه و آزمون تعقیبی توکی^۶ جهت مقایسه بیان ژن ها در گروه های پژوهش استفاده شد. آنالیزها داده ها، با نرم افزار گراف پد پریزم و در سطح معنی داری $p < 0/05$ صورت گرفت.

یافته ها

شکل یک نشان دهنده بیان ژن FIS1 در بافت قلب موش های نر پیر است. نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که تعامل متقابل معنی داری بین تمرین هوازی و مکمل وجود ندارد ($F[1,24]=0/001$, $p=0/09$) اما اثر معنی داری برای تمرین هوازی ($F[1,24]=26/29$, $p<0/0001$) و اثر معنی دار برای مکمل مایتوکیو ($F[1,24]=12/74$, $p=0/001$) در مورد بیان ژن FIS1 مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد

برداشته و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و برای اندازه گیری های بیشتر به فریزر ۸۰- منتقل گردید (۱۷). روش سنجش بیان ژن: استخراج RNA تام توسط کیت ستونی^۱ طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد (سیناپیور، شماره کیت: ۶۰۳۱). ابتدا، ۲۰ میلی گرم از بافت قلب برای استخراج RNA هموژن و طبق دستورالعمل کیت RNA تام استخراج شد. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در دور ۱۲۰۰۰ جی به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و سوپرناتانت برداشته و با نسبت ۱ به ۵/۵ با بافر کیت مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول در دمای چهار درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ دقیقه و با دور ۱۲۰۰۰ جی سانتریفیوژ شد و بخش معدنی و آبی از هم جدا گردید. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۵/۵ با بافر شست و شو مخلوط و سپس سانتریفیوژ شد. تیوب حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ لاندا آب مقطر حل گردید. غلظت RNA با استفاده از دستگاه نانودارپ سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲، به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از یک میکروگرم از RNA و با استفاده از پرایمر تصادفی هگزامر^۲ و آنزیم ترانسکریپتاز برگشتی^۳ انجام شد. برای سنتز cDNA، از ۱۰۰ نانوگرم RNA تام و کیت سنتز cDNA شرکت پارس توس (پارس توس، شماره کیت: ۱۰۱۱۶۱) استفاده شد. Real-time PCR توسط مسترمیکس های راکس انجام شد (امپلیکون، دانمارک^۴) و واکنش PCR همچنین حاوی پرایمرهای فوروارد و معکوس، آب استریل

جدول ۲. توالی پرایمرها

ژن	پرایمر رفت	پرایمر برگشت
FIS1	TGAAGCCAGAGAACGTGTTG	CGAACCTCCGACTTTCGTCT
OPA1	CGAACCTCCGACTTTCGTCT	TGAAGCCAGAGAACGTGTTG
18S	GAGGTGAAATTCTGGACCGG	CGAACCTCCGACTTTCGTCT

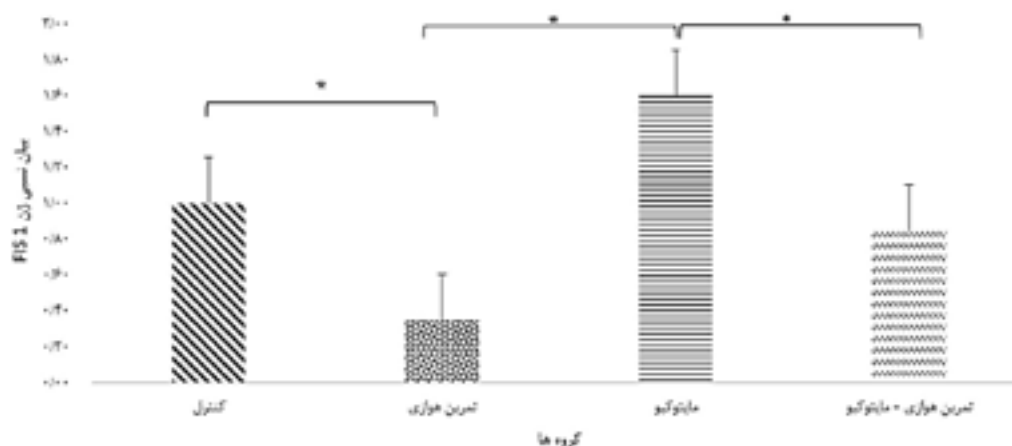
1. tRNA Mini-Preps Super Kit
2. Random hexamer primer

3. Reverse transcriptase
4. Amligon, Denmark

5. Kolmogrov-Smirnov
6. Tukey

گروه کنترل مایتوکیو شد ($p=0/007$). ترکیب مایتوکیو و تمرین، بیان ژن دو متغیر FIS1 و OPA1 را نسبت به گروه مایتوکیو به طور معنی داری کاهش داد ($p=0/02$).

که تمرین هوازی به طور معنی داری میزان بیان ژن FIS1 را در عضله قلبی نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p=0/006$). همچنین ترکیب تمرین هوازی و مکمل مایتوکیو منجر به کاهش معنی دار بیان ژن هدف در عضله قلبی نسبت به



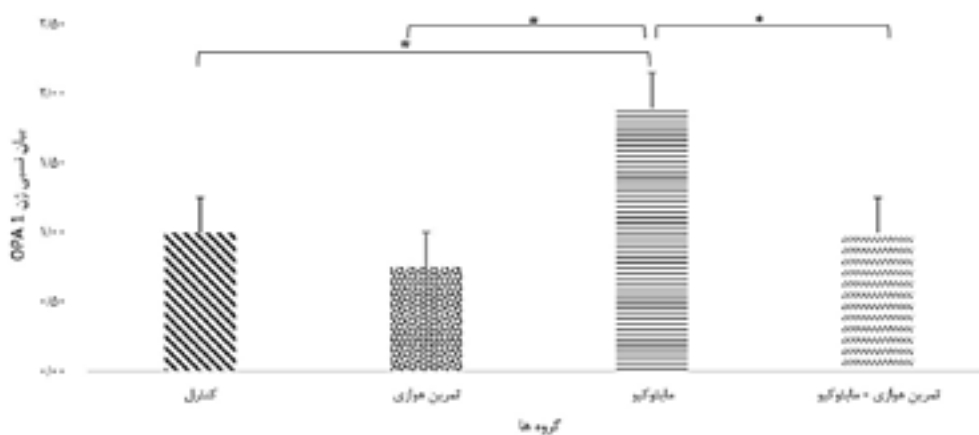
شکل ۱. مقایسه اثر تمرین هوازی و مکمل دهی مایتوکیو بر بیان نسبی ژن FIS1 در عضله قلب موش های مسن. FIS1: پروتئین فیژن میتوکندریایی-۱ * تفاوت معنی دار بین گروه ها در سطح $p \leq 0/05$.

بحث

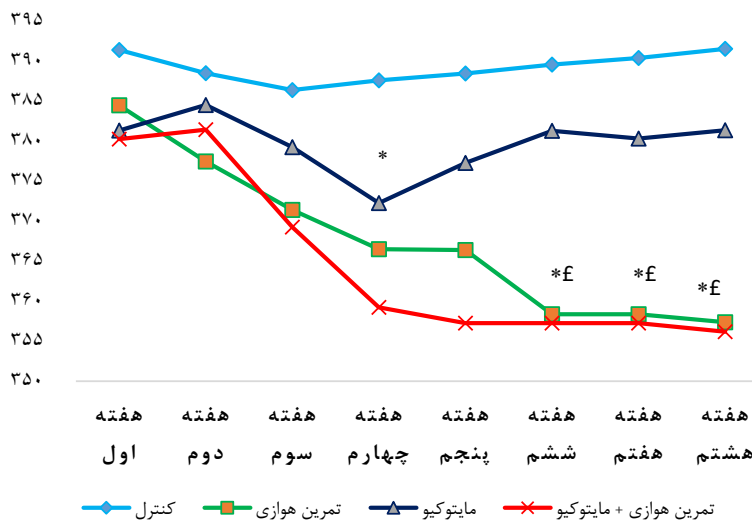
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بعد از هشت هفته مکمل دهی مایتوکیو، بیان ژن OPA1 که در فرآیند فیوژن درگیر است، در بافت قلب موش های پیر به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، اما بیان ژن FIS1 با توجه به میل افزایشی، تفاوت معنی داری از نظر آماری نداشت. پدیده همجوشی و شکافت به فرآیندهای کنترل کیفیت میتوکندری، از جمله بیوژنز میتوکندری و میتوفاژی کمک می کنند (۲۱). فرآیند شکافت، میتوکندری های آسیب دیده را برای میتوفاژی آماده می کند و سپس با میتوکندری های جدید جایگزین می شوند. Drp1، عضوی از خانواده بزرگ GTPase و آداپتورهای مربوط به آن در میتوکندری، اجزای اصلی شکافت میتوکندری هستند. پس از تغییرات پس ترجمه ای، Drp1 از سیتوزول به غشای خارجی میتوکندری منتقل می شود، جایی که به پروتئین آداپتور شکافت میتوکندری (FIS1) متصل می شود و سپس، فرآیند شکافت میتوکندری آغاز می شود. پروتئین ها اجزای آسیب دیده میتوکندری که توسط شکافت از هم جدا شده اند در نهایت با میتوفاژی از بین می روند (۲۲).

شکل دو نشان دهنده میزان بیان ژن OPA1 در عضله قلبی موش های نر پیر است. نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که تعامل متقابل معنی داری بین تمرین هوازی و مکمل وجود ندارد ($F[1,24]=1/29$, $p=0/26$) اما اثر معنی داری بین تمرین هوازی ($F[1,24]=9/87$, $p=0/004$) و مکمل مایتوکیو ($F[1,24]=1/67$, $p=0/008$) در بیان ژن OPA1 وجود دارد. نتایج نشان می دهد که مکمل مایتوکیو به طور معنی داری میزان بیان ژن OPA1 را در عضله قلبی نسبت به گروه کنترل افزایش داد ($p=0/04$). همچنین ترکیب تمرین هوازی و مکمل مایتوکیو منجر به کاهش معنی دار بیان ژن OPA1 در عضله قلبی نسبت به گروه کنترل مایتوکیو شد ($p=0/02$).

شکل سه نشان دهنده وزن موش ها طی هشت هفته است. وزن موش ها پس از هفته ششم در پاسخ به تمرین هوازی به تنهایی و همراه با مکمل مایتوکیو به طور معنی داری کاهش یافت ($p<0/001$). همانطور که در شکل سه نشان داده شده است، بیشترین کاهش وزن در گروه های تمرین هوازی و تمرین هوازی + مایتوکیو در هفته های ششم، هفتم و هشتم رخ داد ($p<0/05$).



شکل ۲. مقایسه اثر تمرین هوازی و مکمل دهی مایتوکیو بر بیان نسبی ژن OPA1 در عضله قلب موش‌های مسن. OPA1: عامل آتروفی اپتیک-۱، * تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در سطح $p \leq 0.05$.



شکل ۳. مقایسه تأثیر تمرینات هوازی و مکمل دهی مایتوکیو بر وزن موش‌های مسن در طول هشت هفته.

*: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل، f: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به هفته اول؛ سطح

معنی‌داری $p \leq 0.05$.

میتوکندری افزایش می‌دهد (۲۶، ۲۷). در تحقیق حاضر نیز نتایج مشابه به دست آمد و مکمل مایتوکیو منجر به افزایش بیان ژن درگیر در فرآیند فیوژن میتوکندریایی شده که نشان دهنده همراستا بودن تحقیق حاضر با سایر تحقیقات است، با این تفاوت که در بافت قلب پیر منجر به این اثر بخشی شده است. همچنین، در مدل موش با فشار خون بالا، مایتوکیو عملکرد انقباضی قلب و یکپارچگی شبکه میتوکندری را بهبود بخشید (۲۸). در مدل حیوانی ایسکمی-ریپر فیوژن، مایتوکیو عملکرد میتوکندری و قلب را

افزایش سن به‌طور قابل توجهی اثر بخشی مداخلات حفاظتی قلبی را کاهش می‌دهد، که به تغییرات درون سلولی منفی متعدد نسبت داده می‌شود. در این بین، تجویز ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌ها که به‌طور خاص میتوکندری را هدف قرار می‌دهد بسیار توصیه می‌شود (۲۳، ۲۴). از این رو، افزایش قدرت مداخله‌های درمانی در شرایط پیری ضروری می‌شود (۲۵). علاوه بر این، مایتوکیو از آسیب فرآیند دینامیک میتوکندری جلوگیری می‌کند و گردش میتوکندری را با افزایش اتوفاژی (میتوفاژی) و بیوژنز

با کاهش ROS حفظ می‌کند (۲۹). مطالعه ای همچنین نشان داد که مایتوکیو عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و فیبروز، آسیب قلبی و التهاب را احتمالاً با بهبود تغییرات در سطوح MFN2، FIS1 و PINK-1، کاهش می‌دهد (۳۰). نشان داده شده است که تعادل بین شکافت و همجوشی یک جنبه حیاتی برای حفظ عملکرد قلب است (۳۱). با این حال، نتایج مطالعات مختلف مشابه نیستند. تحقیقات در زمینه کشت سلول نشان می‌دهند که مایتوکیو هیچ اثری بر عملکرد میتوکندری مانند تولید ATP، پتانسیل غشا و یا تولید ROS ندارد؛ اما می‌تواند از آسیب اکسیداتیو جلوگیری کند. روندی که ممکن است به شرایط مختلف فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی و نوع بافت مربوط باشد (۳۲). البته باید در این زمینه تحقیقات بیشتری چه در زمینه کشت سلولی و حیوانی انجام شود.

علاوه بر این، روند پیری با افزایش چربی بدن مشخص می‌شود (۳۳). یک تحقیق نشان داد که مایتوکیو بر وزن بدن در افراد مبتلا به فشار خون تأثیری ندارد (۳۴) و به موازات این پژوهش، در تحقیق حاضر نیز کاهش معنی‌داری در وزن موش‌های مسن در مقایسه با گروه کنترل (به جز در هفته چهارم) مشاهده نشد. علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی هوازی باعث کاهش وزن بدن و توده چربی در موش‌ها با افزایش توانایی آنها در اکسید کردن اسیدهای چرب می‌شود (۳۵). در مطالعه حاضر نیز تمرینات هوازی منجر به کاهش وزن بدن در گروه‌های تمرینی در طول پروتکل شد که احتمالاً به دلیل کاهش توده چربی بوده است. البته باید در نظر داشت که کاهش وزن بدن در موش‌هایی که مکمل مایتوکیو و تمرین هوازی دریافت کرده بودند با شیب بیشتری در هفته چهارم رخ داد و در هفته ششم، هفتم و هشتم کاهش در وزن بدن موش‌ها به‌طور یکسانی اتفاق افتاد.

در تحقیق حاضر، تمرین هوازی به همراه مکمل مایتوکیو در مقایسه با گروهی که فقط مکمل مایتوکیو مصرف کرده بودند، کاهش معنی‌داری در بیان ژن های FIS1 و OPA1 در بافت قلب را نشان داد که احتمالاً نشان دهنده اثر تعدیلی تمرین هوازی بر دینامیک میتوکندری است و به نحوی تمرین ورزشی سعی در تعدیل کردن اثرات مایتوکیو بر میتوکندری دارد. احتمالاً با افزایش سطوح ROS حین انجام تمرینات ورزشی، مقداری از اثرات مکمل مایتوکیو در جهت

تعدیل استرس اکسیداتیو مصرف می‌شود و اثرات آن در جهت افزایش فیژن و فیوژن کاهش می‌یابد. با این حال، هنوز مکانسیم دقیق برای این اثر گزارش نشده است و به نوعی بررسی هر چه بیشتر استرس اکسیداتیو به موازات بررسی دو فرآیند فیژن و فیوژن می‌تواند دید روشن‌تری را از فرآیند رخ داده در این قسمت فراهم کند. تحقیقات نشان می‌دهد که افزودن مایتوکیو به پروتکل تمرین ورزشی، تأثیر تمرین ورزشی را بر سطوح MFN2، FIS1 و PINK-1 که در فرآیندهای همجوشی، شکافت و میتوفازی نقش دارند، تقویت می‌کند (۳۰). مطالعه دیگری روی نمونه‌های انسانی نشان داد که ترکیب تمرین و مایتوکیو اثرات افزایشی بر شاخص‌های عملکرد قلب دارد و فشار خون را در بیماران کاهش می‌دهد (۳۶). یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که تمرین تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، تمرین ورزشی احتمالاً اختلال عملکرد میتوکندری را با کاهش سطح FIS1 بهبود می‌بخشد و سطوح بالاتر FIS1 می‌تواند اتوفازی (۳۷)، آزادسازی سیتوکروم C، آپوپتوز و انتشار Ca^{++} از ذخایر کلسیم شبکه اندوپلاسمی را تحریک کند و از همجوشی GTPase، MFN1/2 و OPA1 (۳۸، ۳۹) جلوگیری کند. ورزش باعث کاهش سطح پروتئین FIS1 می‌شود که احتمالاً اثرات ثانویه به بهبود ساختار و عملکرد میتوکندری دارد. از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری تعداد بیشتری از ژن‌ها و پروتئین‌های درگیر در فرآیند فیژن و فیوژن اشاره کرد و هم‌زمان بررسی سطوح آنتی اکسیدان‌ها نیز می‌توانست دید روشن‌تری از اثرات تمرین و مکمل فراهم کند.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مکمل آنتی اکسیدانی مایتوکیو می‌تواند فرآیند فیژن میتوکندریایی را تحت تأثیر قرار دهد و از این طریق، دینامیک میتوکندری را در بافت قلب موش‌های پیر تغییر دهد. در این بین، تمرینات هوازی همراه با مصرف این مکمل می‌تواند اثرات تعدیلی بر این فرآیند داشته باشند که احتمالاً می‌تواند مرتبط با استرس اکسیداتیوی باشد که به دنبال انجام تمرینات ورزشی رخ می‌دهد و به نوعی تمرینات ورزشی می‌توانند تعدیل کننده اثرات این مکمل بر فرآیند فیژن و فیوژن میتوکندریایی در بافت قلب باشند. مصرف مکمل مایتوکیو و تمرین هوازی احتمالاً اثرات مثبتی بر دینامیک میتوکندریایی دارند. اما باید تحقیقات

بیشتری با هدف سنجش تغییرات دینامیک میتوکندیایی انجام شود تا اثرات احتمالی این مکمل روشن شود. **تعارض منافع**
 نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.
قدردانی و تشکر
 از پرسنل مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان به جهت همکاری بی‌دریغ‌شان در انجام طرح تحقیقاتی حاضر نهایت تشکر و قدردانی را دارم.

منابع

1. Leidal AM, Levine B, Debnath J. Autophagy and the cell biology of age-related disease. *Nature Cell Biology*. 2018;20(12):1338-48. <http://doi.org/10.1038/s41556-018-0235-8>.
2. Scott AJ, Ellison M, Sinclair DA. The economic value of targeting aging. *Nature Aging*. 2021;1(7):616-23. <http://doi.org/10.1038/s43587-021-00080-0>
3. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, Morimoto RI, Simon AK, Bjedov I, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nature Aging*. 2021;1(8):634-50. <http://doi.org/10.1038/s43587-021-00098-4>
4. Bell CG, Lowe R, Adams PD, Baccarelli AA, Beck S, Bell JT, et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biology*. 2019;20:1-24. <http://doi.org/10.1186/s13059-019-1824-y>
5. García-Prat L, Martínez-Vicente M, Perdiguero E, Ortet L, Rodríguez-Ubrea J, Rebollo E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature*. 2016;529(7584):37-42. <http://doi.org/10.1038/nature16187>
6. Pouikli A, Parekh S, Maleszewska M, Nikopoulou C, Baghdadi M, Tripodi I, et al. Chromatin remodeling due to degradation of citrate carrier impairs osteogenesis of aged mesenchymal stem cells. *Nature Aging*. 2021;1(9):810-25. <http://doi.org/10.1038/s43587-021-00105-8>
7. Ortiz GG, Moisés FPP, Mireles-Ramírez M, Flores-Alvarado LJ, González-Usigli H, Sánchez-González VJ, et al. Oxidative stress: love and hate history in central nervous system. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2017;108:1-31. <http://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.01.003>
8. Sun J, Zhang L, Zhang J, Ran R, Shao Y, Li J, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on splenocytes and thymocytes in an aging rat model induced by d-galactose. *International Immunopharmacology*. 2018;58:94-102. <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.017>
9. Li Y, Lin R, Peng X, Wang X, Liu X, Li L, et al. The role of mitochondrial quality control in anthracycline-induced cardiotoxicity: from bench to bedside. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022. <http://doi.org/10.1155/2022/3659278>
10. Tahrir FG, Langford D, Amini S, Mohseni Ahooyi T, Khalili K. Mitochondrial quality control in cardiac cells: Mechanisms and role in cardiac cell injury and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(6):8122-33. <http://doi.org/10.1002/jcp.27597>
11. Manechote C, Palee S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Roles of mitochondrial dynamics modulators in cardiac ischaemia/reperfusion injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(11):2643-53. <http://doi.org/10.1111/jcmm.13330>

12. Cao K, Riley JS, Heilig R, Montes-Gómez AE, Vringer E, Berthenet K, et al. Mitochondrial dynamics regulate genome stability via control of caspase-dependent DNA damage. *Developmental Cell*. 2022;57(10):1211-25. e6. <http://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.03.019>
13. Sun C, Liu X, Di C, Wang Z, Mi X, Liu Y, et al. MitoQ regulates autophagy by inducing a pseudo-mitochondrial membrane potential. *Autophagy*. 2017;13(4):730-8. <http://doi.org/10.1080/15548627.2017.1280219>
14. Xiao L, Xu X, Zhang F, Wang M, Xu Y, Tang D, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1. *Redox Biology*. 2017;11:297-311. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.022>
15. Chun OK, Floegel A, Chung S-J, Chung CE, Song WO, Koo SI. Estimation of antioxidant intakes from diet and supplements in US adults. *The Journal of Nutrition*. 2010;140(2):317-24. <http://doi.org/10.3945/jn.109.114413>
16. Williamson J, Hughes CM, Cobley JN, Davison GW. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ, attenuates exercise-induced mitochondrial DNA damage. *Redox Biology*. 2020;36:101673. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101673>
17. Rouholamini FS, Aminaei M, Aminizadeh S. The effect of eight weeks of endurance training and MitoQ supplementation on antioxidant capacity and the expression of sestrin-2 and AMPK in cardiac tissue of aged rats. *Experimental Gerontology*. 2024;196:112572. <http://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112572>
18. Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetes Care*. 2008;31(2):369-71. <http://doi.org/10.2337/dc07-1795>
19. Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk C-J, Caserotti P, Dela F, Evans AB, et al. Copenhagen consensus statement 2019: physical activity and ageing. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(14):856-8. <http://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100451>
20. Kayacan Y, Çetinkaya A, Yazar H, Makaracı Y. Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2021;127(6):504-8. <http://doi.org/10.1080/13813455.2019.1651868>
21. Hernandez-Resendiz S, Prunier F, Girao H, Dorn G, Hausenloy DJ, Action ECC. Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(12):6571-85. <http://doi.org/10.1111/jcmm.15384>
22. Youle RJ, Van Der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*. 2012;337(6098):1062-5. <http://doi.org/10.1126/science.1219855>
23. Khalifa EA, Nabil Ahmed A, Hashem KS, Allah AG. Therapeutic effects of the combination of alpha-lipoic acid (ala) and coenzyme Q10 (CoQ10) on cisplatin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Inflammation*. 2020;2020(1):5369797. <http://doi.org/10.1155/2020/5369797>
24. Feher J, Nemeth E, Nagy V, Lengyel G. The preventive role of coenzyme Q10 and other antioxidants in injuries caused by oxidative stress. *Archives of Medical Science*. 2007;3(4):305-14. <http://doi.org/10.3390/nu14163265>
25. Hosseini L, Vafaei MS, Badalzadeh R. Melatonin and nicotinamide mononucleotide attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury via modulation of mitochondrial function and hemodynamic parameters in aged rats. *Journal of*

Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2020;25(3):240-50. <http://doi.org/10.1177/1074248419882002>

26. Feillet-Coudray C, Fouret G, Ebabe Elle R, Rieusset J, Bonafos B, Chabi B, et al. The mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ ameliorates metabolic syndrome features in obesogenic diet-fed rats better than Apocynin or Allopurinol. Free Radical Research. 2014;48(10):1232-46. <http://doi.org/10.3109/10715762.2014.945079>

27. Yin X, Manczak M, Reddy PH. Mitochondria-targeted molecules MitoQ and SS31 reduce mutant huntingtin-induced mitochondrial toxicity and synaptic damage in Huntington's disease. Human Molecular Genetics. 2016;25(9):1739-53. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddw045>

28. Goh KY, He L, Song J, Jinno M, Rogers AJ, Sethu P, et al. Mitoquinone ameliorates pressure overload-induced cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in mice. Redox Biology. 2019;21:101100. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101100>

29. Adlam VJ, Harrison JC, Porteous CM, James AM, Smith RA, Murphy MP, et al. Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. The FASEB Journal. 2005;19(9):1088-95. <http://doi.org/10.1096/fj.05-3718com>

30. Rostamzadeh F, Najafipour H, Aminizadeh S, Jafari E. Therapeutic effects of the combination of moderate-intensity endurance training and MitoQ supplementation in rats with isoproterenol-induced myocardial injury: the role of mitochondrial fusion, fission, and mitophagy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024;170:116020. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116020>

31. Song M, Franco A, Fleischer JA, Zhang L, Dorn GW, 2nd. Abrogating mitochondrial dynamics in mouse hearts accelerates mitochondrial senescence. Cell Metabolism. 2017;26(6):872-83 e5. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.023>

32. Gioscia-Ryan RA, Battson ML, Cuevas LM, Eng JS, Murphy MP, Seals DR. Mitochondria-targeted antioxidant therapy with MitoQ ameliorates aortic stiffening in old mice. Journal of Applied Physiology. 2018;124(5):1194-202. <http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00670.2017>

33. Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:861. <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00861>

34. Masoumi-Ardakani Y, Najafipour H, Nasri HR, Aminizadeh S, Jafari S, Moflehi D. Effect of Combined Endurance Training and MitoQ on Cardiac Function and Serum Level of Antioxidants, NO, miR-126, and miR-27a in Hypertensive Individuals. BioMed Research International. 2022;2022:8720661. <http://doi.org/10.1155/2022/8720661>

35. Benito PJ, Lopez-Plaza B, Bermejo LM, Peinado AB, Cupeiro R, Butragueno J, et al. Strength plus endurance training and individualized diet reduce fat mass in overweight subjects: A randomized clinical trial. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(7). <http://doi.org/10.3390/ijerph17072596>

36. Masoumi-Ardakani Y, Najafipour H, Nasri HR, Aminizadeh S, Jafari S, Moflehi D. Effect of combined endurance training and MitoQ on cardiac function and serum level of antioxidants, NO, miR-126, and miR-27a in hypertensive individuals. BioMed Research International. 2022;2022(1):8720661. <http://doi.org/10.1155/2022/8720661>

37. James DI, Parone PA, Mattenberger Y, Martinou J-C. hFis1, a novel component of the mammalian mitochondrial fission machinery. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(38):36373-9. <http://doi.org/10.1074/jbc.M303758200>

38. Morciano G, Boncompagni C, Ramaccini D, Pedriali G, Bouhamida E, Tremoli E, et al. Comprehensive analysis of mitochondrial dynamics alterations in heart diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3414. <http://doi.org/10.3390/ijms24043414>
39. Yu R, Jin SB, Lendahl U, Nistér M, Zhao J. Human Fis1 regulates mitochondrial dynamics through inhibition of the fusion machinery. *The EMBO journal*. 2019;38(8):e99748. <http://doi.org/10.15252/emboj.201899748>

