پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۸، شمارهٔ ۳، پاییز ۱۳۹۵
ص ص : ۲۷- ۲۱

تاثیر هشت هفته تمرینات هوازی بر بیان ژن PGC-1α وVEGF در عضله قلبی رت های نر سالم

مریم شعبانی[۱]- سیروس چوبینه[۲] – مرجان افغان[۳] – مهدی هدایتی[۴*]

۱.دانشجوی دکتری دانشگاه شیراز، فارس، ایران ۲.استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تهران،تهران ، ایران
۳.کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ،تهران ، ایران ۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ، ایران

(تاریخ دریافت : ۱۸ / ۱۲ / ۱۳۹۲، تاریخ تصویب : ۰۴ / ۰۳ / ۱۳۹۳)

چکیده

مهم ترین تنظیم کننده بیوژنز میتوکندریایی، PGC-1α است که یک گیرنده سلولی است و کار تسهیل انتشار پروتئین های میتوکندریایی را انجام می دهد. هنچنین VEGF مهم ترین فاکتور رشدی درگیر در این فرایند می باشد. این مطالعه با هدف تعیین تاثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن VEGF و PGC-1α در عضله قلبی رت های نر سالم به روش تجربی بنیادی، انجام شد. دوازده سر رت نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم و سن هشت هفته به دو گروه آزمون (تمرین هوازی) و کنترل (هر گروه ۶ رت) تقسیم شدند. گروه آزمون، به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه، تمرینات شامل دویدن با شدت ۷۵-۷۰ درصد VO_{2max} به مدت ۳۰ دقیقه بر روی نوارگردان انجام دادند و همزمان، گروه کنترل به مدت پانزده دقیقه روی تردمیل با سرعت دو متر در دقیقه قرار گرفتند. در روز بعد از آخرین جلسه، رت ها تشریح و نمونه ها جهت استخراج RNA به آزمایشگاه منتقل شدند. برای بررسی بیان ژن های PGC1 وVEGF با استفاده از تکنیک SYBER Green Real-time PCR استفاده شد. برای تعیین میزان بیان نسبی گروه آزمون نسبت به گروه کنترل از نرم افزار REST نسخه ۲۰۰۹ استفاده شد. سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بیان ژن PGC-1α و VEGF در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۰/۹۷ و ۰/۸۵ برابر بود که از نظر آماری معنی دار نبود (به ترتیبP=۰/۹۵ وP=۰/۶۳). نتایج نشان دهنده تغییر غیرمعنی دار میزان بیان ژن PGC1-α و VEGF در عضله قلب به دنبال هشت هفته تمرین هوازی می باشد.

واژه‌های کلیدی

تمرین هوازی، فعال کننده تکثیر پروکسی زوم آلفا، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، عضله قلبی، موش صحرایی.

---

۱. عضو هیات علمی (مربی)، واحد هشتگرد، دانشگاه آزاد اسلامی، هشتگرد، ایران
* - نویسنده مسئول : تلفن: ۰۹۳۵۴۱۳۳۸۶۳
Email: hedayati@endocrine.ac.ir

مقدمه

بیوژنز میتوکندریایی یک سازگاری در سطح سلولی است که در پاسخ به فعالیت های هوازی ایجاد می شود. بیوژنز میتوکندریایی یعنی هر گونه افزایش در تعداد و توده میتوکندری و یا در میزان آنزیم ها یی که باعث افزایش عملکرد میتوکندری ها و میزان تولید ATP و متابولیسم چربی ها می شود (۳و۶) مهم ترین تنظیم کننده در بیوژنز میتوکندریایی، PGC-1[1] است که یک گیرنده سلولی است و کار تسهیل انتشار پروتئین های میتوکندریایی را انجام می دهد. PGC-1 دو ایزوفرم آلفا و بتا دارد که البته هر دوی آن ها در این فرآیند دخیل هستند، ولی آلفا مهم تر است.

نشان داده شده است که شرایط محیطی خاصی مانند دمای پایین یا رژیم پرکالری می تواند فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و در نتیجه رهایش نوراپی نفرین را افزایش دهد. این نوروترانسمیتر، گیرنده های بتاآدرنرژیک را فعال نموده و منجر به افزایش cAMP درون سلولی و تحریک گرمازایی در عضلات و بافت چربی قهوه ای می شود. یکی از عوامل اصلی این پاسخ PGC-1-α می باشد (۲۰). PGC-1-α در افزایش تعداد میتوکندری ها و رگ های خونی عضلات ایفای نقش می کند. اخیراً نشان داده شده است که PGC-1-α در کنترل اکسیداسیون چربی و آنژیوژنز حائز اهمیت بوده و در نتیجه، سازگازی با تمرین هوازی با واسطه PGC-1-α صورت میگیرد.(۱۸)

برای سنتز پروتئین PGC-1 ، ابتدا نیاز است ژن PGC-1 در سلول عضلانی و یا قلبی بیان و بعد از رونویسی به محتوای پروتئینی سنتز شود (۱). مطالعات پیشین گزارش کرده اند که تمرینات هوازی می توانند PGC-1 را افزایش دهند (۱۱،۱۶و۴). فرایند مهم دیگری که PGC-1α در عضله اسکلتی تنظیم می کند، رگ زایی است(۲). آنژیوژنز، فرایند افزایش چگالی مویرگ های بافتی از جمله عضله اسکلتی و قلبی است. ایجاد مویرگ، نیازمند تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال مویرگی است. افزایش چگالی مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل بین خون و بافت و کاهش مسافت انتشار اکسیژن ، موجب اختلاف اکسیژن خون سرخرگی-سیاهرگی، افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2MAX) و به تعویق افتادن خستگی می شود که در نتیجه تداوم اجرای فعالیت ورزشی با شدت بالاتر را میسر می سازد (۷و۱۰).

فاکتور های رشد زیادی در فرایند آنژیوژنز درگیرند، اما اکثر تحقیقات VEGF[2] را مهم ترین فاکتور رشدی درگیر در این فرایند ذکر کرده اند. واسطه بین PGC-1α و عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در این مسیر گیرنده آلفای وابسته به استروژن (ERRα)[3] است. یعنی PGC-1α از طریق افزایش ERRα باعث بیان VEGF در عضله اسکلتی می شود که به دنبال آن توده رگی عضله اسکلتی افزایش می یابد (۲).

با توجه به اهمیت شناسایی فعالیت های ورزشی که موجب افزایش آنژیوژنز و بیوژنز میتوکندریایی در بافت قلب و در نتیجه افزایش توان هوازی و نیز پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری ها می شوند، این مطالعه با هدف تعیین تاثیر هشت هفته تمرینات هوازی بر بیان ژن VEGF و PGC– 1α در عضله قلبی رت های نر سالم انجام شد.

مواد و روش ها

در تحقیق حاضر که از نوع تجربی بنیادی بود، دوازده سر رت نر بالغ از نژاد ویستار از انستیتو پاستور با میانگین

1. Peroxisome proliferator receptor-□co-activator-1
2. Vascular Endothelial Grows Factor
3. Estrogen-Related receptorα

وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم و سن هشت هفته خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران منتقل شدند. سپس رت ها به مدت سه روز برای سازگاری با محیط و رسیدن به حد وزنی مطلوب (۲۰۰+ گرم) نگهداری شدند. آشناسازی رت ها با پروتکل هوازی با ۱۰ جلسه تمرین در دو هفته انجام شد.

نمونه ها به دو گروه آزمون (تمرین هوازی) و کنترل تقسیم شدند. حیوانات تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای ۳±۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. آب حیوانات از طریق ظروف پلاستیکی مخصوص که بر روی درب قفس قرار داشتند، تأمین شد و در طول انجام پژوهش دسترسی به آب و غذا برای حیوان آزاد بود.

با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم مانند تجزیه و تحلیل گازهای تنفسی، با توجه به مطالعه هویدال و همکاران در سال ۲۰۰۷ (۸) پروتکل غیر مستقیم ولی با دقت زیاد مورد استفاده قرار گرفت. بعد از ۲۰-۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO2max ، سرعت نوارگردان هر دو دقیقه یک بار به میزان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا حیوانات، دیگر قادر به دویدن نباشند. ملاک برای رسیدن به VO2max، عدم افزایش VO2max با وجود افزایش سرعت است. سرعت VO2max ثبت شده، سرعتی است که در آن VO2 به فلات برسد. رسیدن به فلات با غلظت لاکتات بالاتر از ۶ میلی مول در لیتر و نسبت تنفسی VCO2/VO2، 1.05 معادل است . پژوهش ها نشان می دهند، ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO2max رت ها وجود دارد (۰/۹۸ - ۰/۹۴ =r، p<001/0). از این رو می توان با توجه به سرعت دویدن میزان VO2max رت ها را بدست آورد. از این رو، میزان VO_{2max} رت ها با توجه به سرعت دویدن روی نوار گردان تعیین گردید.

گروه آزمون، دو هفته اول ۱۰-۷ روز به منظور آشنا سازی با تمرین هوازی، به تمرین پرداختند، البته در همین زمان به منظور عملیاتی کردن پروتکل، برنامه به صورت پایلوت اجرا شد. برنامه پروتکل ورزشی، شامل هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه و هر جلسه ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۷۵-۷۰ درصد Vo2max بود و در همین زمان، گروه کنترل برای شبیه سازی به گروه تمرین، سه بار در هفته و هربار به مدت پانزده دقیقه روی تردمیل با سرعت دو متر در دقیقه قرار گرفتند. در پایان هر دو هفته آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی برآورد و سرعت تمرینی جدیدی در هفته بعد، اعمال شد. طرح پروتکل تمرین هوازی در این مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. در تمام طول دوره تمرین به هیچ عنوان از دستگاه شوک الکتریکی برای شرطی سازی حیوانات به دلیل انتقال استرس منفی به حیوان استفاده نشد. در زمان تمرین گروه آزمون، شیب تردمیل در هشت هفته تغییری نکرد (شیب صفر درجه). کلیه جلسات تمرین در زیر نور قرمز (به علت قرار داشتن چرخه فعالیت آن‌ها در تاریکی) انجام شد.

در روز بعد از آخرین جلسه تمرین، رت ها تشریح شدند. نمونه های بافت قلب از ناحیه ریشه آئورت جداسازی شده، بلافاصله در ازت مایع منجمد شدند، به طوری که فاصله زمانی بین جداسازی تا انجماد کمتر از سه دقیقه بود. سپس، این نمونه ها جهت استخراج RNA به آزمایشگاه انتقال داده شدند. برای بررسی بیان ژن های PGC1 وVEGF با استفاده از تکنیک SYBER Green Real-time PCR (Pars Genome Real-time PCR kit) ، ابتدا RNAی تام سلولی از بافت ها به دقت استخراج گردیده و پس از حصول اطمینان از سالم بودن RNAی استخراج شده، واکنش رونویسی معکوس انجام شده و cDNA تولید شد (Pars Genome microRNAs cDNA synthesis kit)، به عنوان نمونه

DNA الگو، با استفاده از پرایمرهای طراحی شده که در جدول ۲ آورده شده است، برای انجام واکنش PCR مورد استفاده قرار گرفت. برای تعیین میزان بیان نسبی گروه آزمون نسبت به گروه کنترل از نرم افزار REST نسخه ۲۰۰۹ استفاده شد. سطح معنی داری P <۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. طرح پروتکل تمرین هوازی

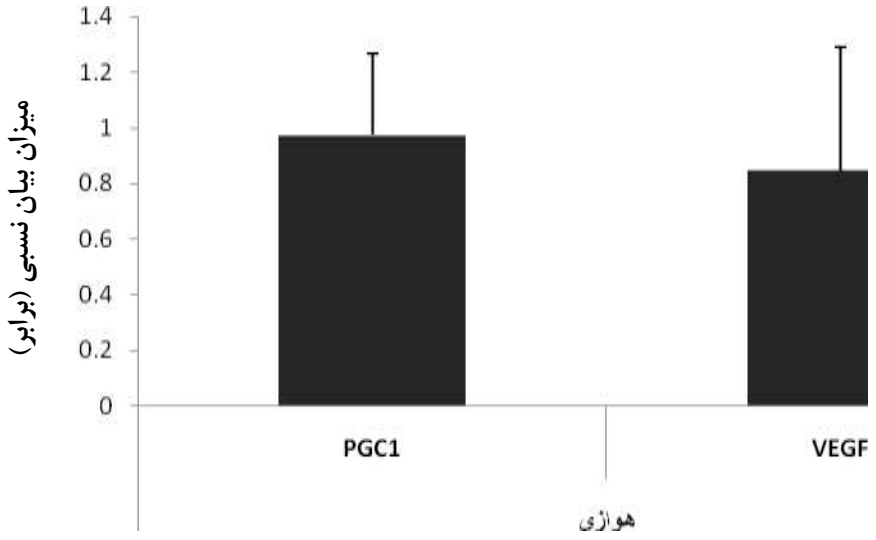
مراحل تمرین / مؤلفه تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین	سرد کردن
زمان تمرین (دقیقه)	۶ دقیقه	۳۰ دقیقه	۶ دقیقه
(شدت تمرین %$VO2_{max}$)	۵۰ تا ۶۰ درصد	۷۰-۷۵ درصد	۵۰ تا ۶۰ درصد

جدول ۲. توالی پرایمرهای ژن های PGC-1α و VEGF

ژن	پرایمر Forward	پرایمر Reverse
PGC-1α	ACCCACAGGATCAGAACAAACC	GACAAATGCTCTTTGCTTTATTGC
VEGF	ACTCCAGGGCTTCATCATTG	AATTGAGACCCTGGTGGACA

یافته های پژوهش

بیان ژن PGC-1α و VEGF در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۰/۹۷ و ۰/۸۵ برابر بود که از نظر آماری معنی دار نبود (به ترتیبP=۰/۹۵ وP=۰/۶۳) (شکل ۱).



شکل ۱: بیان نسبی ژن های PGC1 و VEGF در گروه آزمون نسبت به کنترل

بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش تأثیر اجرای تمرینات هوازی بر بیان ژن های PGC1-α و VEGF در بافت قلب رت های نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان دهنده تغییرات غیر معنی دار میزان بیان ژن PGC1-α و VEGF در عضله قلب به دنبال هشت هفته تمرین هوازی می باشد. همانطور که پیشتر ذکر شد، سازگازی با تمرین هوازی با واسطه PGC-1-α صورت میگیرد. PGC-1-α در افزایش تعداد میتوکندری ها و رگ های خونی عضلات ایفای نقش می کند. همچنین، از طریق افزایش ERRα باعث بیان VEGF در عضله اسکلتی می شود که به دنبال آن توده رگی عضله اسکلتی افزایش می یابد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه رنجبر و همکاران همسوست که نشان دادند میزان VEGF سرم در مردان و زنان فعال و غیر فعال متفاوت نمی باشد (۱۴). رولمن و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که تغییر در میزان VEGF سرم ناشی از تغییر در میزان بیان ژن آن در بافت های مختلف از جمله عضله اسکلتی فعال می باشد (۱۵). با این حال، نتایج پژوهش حاضر با نتایج مطالعه ایمیتسو و همکاران در سال ۲۰۰۶ ناهمسوست که نشان دادند تمرینات ورزشی از طریق فعال سازی مسیر کینازی Akt[1] و افزایش سطح eNOS[2][3]، میزان بیان ژن VEGF را در عضله قلبی افزایش می دهد (۹). از آنجایی که مطالعه حاضر نخستین پژوهش در زمینه تأثیر طولانی مدت اجرای تمرینات هوازی بر بیان ژن های PGC1-α و VEGF در بافت قلب می باشد، مطالعات مشابهی که بتوان نتایج آن را با یافته های این پژوهش مورد مقایسه قرار داد موجود نمی باشد. نورشاهی و همکاران در سال ۱۳۹۱ تاثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان تغییرات پروتئین VEGF سرمی موش های نر ویستار با دامنه سنی ۶±۶۴ روزه را مورد بررسی قرار دادند. فعالیت تمرینی شامل هشت هفته دویدن بر روی تردمیل بود. نتایج این پژوهش نشان داد که تمرینات استقامتی، میزان VEGF سرمی را به طور معنی داری افزایش داد ($P\leq0.05$) (۱۲). همچنین، دینگ و همکاران در سال ۲۰۰۴ تأثیر تمرینات هوازی را بر محتوای پروتئین VEGF در موش های صحرایی را مورد مطالعه قرار دادند. برنامه تمرینی شامل ۳۰ دقیقه دویدن در روز بر روی نوار گردان به مدت ۶ هفته بود. بایوپسی از موش ها در هفته اول، سوم و ششم به عمل آمد. میزان VEGF در پایان هفته اول، سوم و ششم به طور معنی داری افزایش یافت و بیشترین افزایش در هفته سوم مشاهده شد. بعد از تمرین، موش های تمرین داده شده به مدت سه هفته استراحت کردند و مجدداً بایوپسی از موش ها به عمل آمد. نتایج نشان داد که سه هفته بی تمرینی میزان VEGF را به طور معنی داری کاهش داد (۵).

از آنجایی که مقاله حاضر اولین مطالعه در زمینه تأثیر تمرینات هوازی بر بیان ژن PGC-1α در بافت عضله قلبی می باشد، مطالعه مشابهی در این زمینه جهت مقایسه یافته یافت نشد. با این حال، پیلگارد و همکاران در سال ۲۰۰۳ تأثیر تمرین کوتاه مدت با دوچرخه کارسنج را بر عضله پای مردان جوان فعال و غیر فعال مورد مقایسه قرار دادند. نتایج

مطالعه آنها نشان داد که تمرین کوتاه مدت، افزایش قابل توجه ولی موقتی در مقدار ترجمه و بیان ژن PGC-1α دارد که دو ساعت پس از اتمام تمرین به اوج خود می رسد. آنها پیشنهاد کردند مکانیسم های تنظیم کننده بیان ژن PGC-1α در اثر ورزش احتمالاً به آمادگی هوازی وابستگی بیشتری دارد (۱۳). همچنین دو مطالعه دیگر اثرات حاد ورزش را بر بیان ژن PGC-1α بررسی

1 . Serine-threonine Kinase, Akt
2 . Endothelial nitric oxide synthase, eNOS

نموده اند. ترادا و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که در رت ها، بیان ژن PGC-1α در عضله اسکلتی پس از ۶ ساعت شنا ۷ برابر افزایش یافت(۱۷). همچنین، تانستال و همکاران در همان سال در مطالعه ای بر روی انسان گزارش کردند که بیان ژن PGC-1α در عضله اسکلتی بلافاصله و ۳ ساعت پس از ۹ روز تمرین ورزشی بدون تغییر باقی مانده است(۱۹) ، که مشابه یافته های پژوهش حاضر می باشد. با این تفاوت که مطالعه حاضر در عضله قلب انجام شده و دوره تمرینی طولانی تری را مورد بررسی قرار داده است.

با وجود تناقضات در نتایج پژوهش های انجام شده و نیز اندک بودن مطالعات در این زمینه، تعیین تأثیر تمرین هوازی بر بیان ژن های PGC-1α و VEGF به انجام مطالعات بیشتر نیازمند است.

منابع و مآخذ

1.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.

2.Chinsomboon J,Ruas J,Gupta R, et al.2009.**The transcriptional coactivator PGC-1α mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle**. Proceeding of the National Academy of Sciences. 106(50), pp: 21401-21406.

3.Christopoulos, A, Ahn, A, Klein, J.D,et al.(2011). **Biology of vascular endothelial growth factor and its receptors in head and neck cancer: Beyond angiogenesis**. Head and neck.33: pp: 1220-1229.

4.Coffey, V. G & , . Hawley, J. A . (2007). **The molecular bases of training adaptation. Sports medicine**. 37(9): pp: 737-763.

5.Ding, Y. H., Luan, X. D., Li, J., Rafols, J. A., Guthinkonda, M., Diaz, F. G., & Ding, Y. (2004). **Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke**. Current neurovascular research, 1(5), 411-420.

6.Eggintons,H, Hudlicka o, Brown,M.D, et al. (1998). **Capillary growth in relation to blood flow and performance in overload rat skeletal muscle**. Apply Physiology.85: pp: 2025-2032.

7.Haram, P.M, Kemi,J, Lee,S.J, et al.(2009). **Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity**. Cardiovasc Res.81: pp: 723-732.

8.Hoydal M A, Wisloff U,Kemi O J, et al. (2007). **Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training**. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.14(6): pp: 753-760.

9.Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Miyauchi T. (2006). **Exercise training improves aging-induced downregulation of angiogenic signaling cascade in hearts**. Am J Physiol Heart Circ Physiol . 291: pp:1290-1298.

10.Jensen,L , Pilegaard,H , Neufer,P.D. (2004). **Effect of acute exercise and exercise training on VEGF splice variants in human skeletal muscle**. Molecular Human Reproduction. 282: pp: 335-398.

11.Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A & , . Gibala, M. J . (2010) . **A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanism**. J Physiol. 588(6): pp: 1011-1022

12.Nourshahi,M, Hedayati,M, Nemati,J,et al.(2012). **Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats**. Koomesh.13(4):pp: 474-479.

13.Pilegaard,H, Saltin,B, Neufer,D. (2003). **Exercise induces transient transcriptional activation of thePGC-1agene in human skeletal muscle** . J Physiol. 546(3): pp: 851–858.

14.Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, Taheri H. (2011) . **Effect of gender and physical activity on serum vascular endothelial growth factor at rest and response of submaximal exercise**. Iran J Endocrinol Metab . 3: pp: 294-300.

15.Rullman E, Rundqvist H, Wågsäter D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A (2007**). single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle.** J Appl Physiol . 102: pp: 2346-2351.

16.Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C, et al. (2003) . **Endurance Training in Humans Leads to Fiber Type-Specific Increases in Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Coactivator-1 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α in Skeletal Muscle**. Diabetes. 52 (12): pp: 2874 –2881.

17.Terada, S., Goto, M., Kato, M., Kawanaka, K., Shimokawa, T., & Tabata, I. (2002). **Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle**. Biochemical and biophysical research communications, 296(2): pp: 350-354.

18.Tesch, A. (2014). **Aerobic exercise does not compromise muscle**. J Appl Physiol, 116(6): pp: 611-620.

19.Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, Collier GR, Bonen A,Hargreaves M & Cameron-Smith D (2002**). Exercise trainingincreases lipid metabolism gene expression in human skeletalmuscle**. Am J Physiol Endocrinol Metab. 283: pp: 66–72.

20.Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha Vet al. (1999). **Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1**. Cell. 9;98(1): pp:115-24.