

# BÖLÜM 13

## PGC-1 $\alpha$ 'NIN EGZERSİZE BAĞLI BİYOKİMYASAL YANITLARI

Sibel TETİK DÜNDAR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

PGC-1 $\alpha$  (peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama ko-aktivatörü 1 alfa), enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkarılmıştır (Gu & ark., 2019).

Uyarlanabilir termojenez (vücudun ısı ürettiği süreç/vücut sıcaklığının sabit tutulması) dahil olmak üzere mitokondriyal biyogenez, glikoz / yağ asidi metabolizması, iskelet kasında lif tipi kodlamak, kalp gelişimi gibi çok çeşitli biyolojik tepkilere karışan ve çok çeşitli transkripsiyon faktörleri ile etkileşim içerisinde giren bir transkripsiyon koaktivatörüdür (Liang & Ward, 2006).

DNA' ya (Deoksiribo Nükleik Asit), onun dizisine özgü olan şekilde bağlanmayan protein / protein kompleksi olarak bilinen bu transkripsiyon koaktivatörünün fonksiyonu, gendeki transkripsiyon faktörleri ile etkileşim haline geçerek o genin transkripsiyon olasılığını artırmaktır (Puigserver & Spiegelman, 2003).

PPAR' ların (Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör) hepsi (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ /g, PPAR- $\beta$ / $\delta$ ) PGC-1 $\alpha$  tarafından transkripsiyonel ko-aktivasyona tabi olan, hücre içi reseptör ailesinden, kısmen büyük bir nükleer reseptör aile üyeleridir. PPAR- $\alpha$  lipit metabolizmasında, PPAR- $\gamma$ /g glikoz metabolizmasında, PPAR- $\beta$ / $\delta$  ise hem lipit hem de glikoz metabolizmasında etkindir. Yani PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\delta$  yağ oksidasyonunun kontrolünde önemli rol oynarlar (Van-Raalte & ark., 2004, Liang & Ward, 2006).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Antrenörlük Eğitimi Bölümü, stetik@erzincan.edu.tr

Not: Bu çalışma doktora tezinden üretilmiştir.

PGC-1 $\alpha$  geni, insanlarda 4. Kromozom, farelerde ise 5. Kromozom üzerinde yer alır. 798 amino asitten (farelerde 797) oluşan bir protein kodlaması yapar. Oksidatif metabolizmanın aktif olduğu dokularda (mitokondrinin yoğun olduğu kahverengi yağ dokusu, kalp, iskelet kası) yüksek seviyede bulunur. Bu seviye beyin ve böbrekte de yüksektir. Fakat karaciğerde düşük, beyaz yağ dokusunda ise çok daha düşük seviyede eksprese olur (Puigserver & ark., 1998).

PGC-1 $\alpha$ 'nın iskelet kası kompozisyonunun yeniden şekillenmesine neden olduğu bilinmektedir. Kemirgenler ve insanlar üzerinde yapılan hem kısa süreli hem de dayanıklılık içerikli antrenmanlarda PGC-1 $\alpha$  iskelet kasında kolaylıkla uyarılabilir (Baar & ark., 2002, Goto & ark., 2000, Norrbom & ark., 2004, Russell & ark., 2003).

PGC-1 $\alpha$  kasta yüksek oranda eksprese edilir. Ayrıca kas lif tiplerinin glikolitik (tip II) kas lifinden oksidatif (tip I) kas liflerine dönüşümünü sağlar (Gu & ark., 2019).

PGC-1 $\alpha$ , kas kreatin kinaz (MCK) desteğinin kontrolü altında, iskelet kasına özgü bir şekilde aşırı eksprese edilir. Bu doğrultuda yapılan çalışmada, MCKPGC-1 $\alpha$  genetiği değiştirilmiş fareden, elektrikle uyarılan izole kasların yorgunluğa karşı artan direnç gösterdiği belirtilmiştir (Lin ve ark., 2002). Bunun aksine, farklı düzeylerde PGC-1 $\alpha$  eksprese edilen farelerin, yavaş kasılan kasında mitokondri oranı, solunum kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve yorgunluğa karşı direnç düzeyinde azalmalar görülmüştür (Leone & ark., 2005).

Yapılan bir araştırmada, MCK promotörünü (transkripsiyonu başlatan DNA parçası) kullanarak, fare kasına aşırı PGC-1 $\alpha$  eksprese edilmiştir. Bunun neticesinde gastrocnemius kasında bazı kızarıklıklar gözlenmiştir. Aynı zamanda Miyogloblin ve MyHC-1 (miyozin ağır zinciri) gibi oksidatif lif genlerini önemli ölçüde artırdığı ve bu işleme kalsinörin sinyallemesinin de dahil olduğu tespit edilmiştir (Lin & ark., 2002). Bir başka çalışmada, PGC-1 $\alpha$  geni değiştirilmiş domuzlar ve vahşi tip domuzlarda yapılan karşılaştırma sonucu, oksidatif kas lifi sayısının arttığını ve glikolitik kas lifi oranında azalma olduğu belirlenmiştir (Ying & ark., 2016).

Egzersiz sırasında, artan sinir-kas (nöromusküler) uyarısı ve artan kasılma durumu, miyosit (kas hücresi) artırıcı faktör-2 (MEF-2) gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır. MEF-2 ekspresyonunun artması, PGC-1 $\alpha$  geninin promotör bölgesine daha fazla MEF-2 bağlanmasına yol açarak PGC-1 $\alpha$  ekspresyonunu artırır. (Czubryt & ark., 2003, Handschin & ark., 2003, Lin, Handschin & Spiegelman, 2005).

NAD' a (nikotinamid adenin dinükleotit) bağlı deasetilaz Sirtuin-1 olarak bilinen, insanlarda SIRT1 geni tarafından kodlanan protein olan SIRT1'in glikoz metabolizması ve oksidatif stresteki rolünü incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, yüksek konsantrasyonda glikoza (33mM) maruz kalan, kültür- lenmiş sıçan neonatal kardiyomyositleri kullanılmıştır. Glikoz seviyelerindeki yükselmenin, hücrel ROS (reaktif O<sub>2</sub> türleri) üretiminin artmasına ve PGC-1α protein seviyelerinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (Waldman & ark., 2018).

PGC-1α, transkripsiyonel bir koaktivatördür. Mitokondriyal transkripsiyon faktörü A, östrojenle ilişkili reseptör alfa, PPAR-α ve nükleer solunum faktörleri dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerine bağlanır (Scarpulla, 2011, Schreiber & ark., 2003, Uldry & ark., 2006, Wu & ark., 1999). Bu da oksidatif fosforilasyonda ve yağ asidi oksidasyonunda yer alan mitokondriyal genleri ve gen ekspresyonunu artırır (Scarpulla, 2011). Böylece mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı teşvik eder (Schreiber & ark., 2004, Uldry & ark., 2006, Wu & ark., 1999).

PGC-1α, kasta spesifik bir şekilde aşırı eksprese edildiğinde, miyonükleer birikime yol açar ve enerji gerektiren mitokondri ile ilgili proteinlerin yeterli transkripsiyonuna ve sentezine izin verdiği varsayılan miyonükleer alanların hacmini azaltır (Ross & ark., 2017). Miyonükleer birikim ve azalmış miyonükleer alanların boyutu; PGC-1α ekspresyonunun ve mitokondriyal biyogenezin de artırıldığı dayanıklılık antrenmanları sırasında iskelet kasında da meydana gelebilir. Dayanıklılık antrenmanı, yükseltilmiş PGC-1α ekspresyonu tarafından yönlendirilen iskelet kası liflerinde mitokondriyal biyogenez destekler (Goh & ark., 2019, Baar & ark., 2002, Irrcher & ark., 2003, Pilegaard, Saltin & Neuffer, 2003).

### **Araştırma Sonuçları**

Egzersizle birlikte aktive olan kaslardan indüklenen PGC-1α enerji metabolizması, mitokondrinin gelişmesi ve egzersize uyum ile ilişkilidir ve egzersiz sonrası kas hücresinde artış göstermektedir (Boström & ark., 2012, Wu & ark., 2012, Bauwens & ark., 2014, Polyzos & ark., 2018, Akın & Arıkan, 2020).

10 haftalık dayanıklılık egzersizleri sonucu, hücrede PGC-1α'nın mRNA genini artırarak, Fibronektin tip III alan içeren protein 5 (FNDC5) üretimini desteklediği bildirilmiştir (Boström & ark., 2012).

Bazı araştırmalar, uzun süreli hipoksi maruziyetinin insan iskelet kasında, PGC-1α ekspresyonunun azalmasına ve mitokondriyal yoğunluğun giderek

düşmesine neden olduğunu, aynı zamanda PGC-1 $\alpha$  ekspresyonundaki azalmanın hipoksik koşullar altında mitokondriyal sentezin de baskılanmasında önemli bir mekanizma olduğunu göstermiştir (Zhao & ark., 2019).

İskelet kasında PGC-1 $\alpha$ , aerobik antrenmanlara adaptasyon için önemlidir. Enerji gereksiniminin karşılanmasını, O<sub>2</sub> taşınmasını, enerji metabolizmasının performans artışına ve yorgunluk direncine bağlanmasını sağlar (Correia, Ferreira & Ruas, 2015). Dayanıklılık egzersizleri esnasında kasların yorgunluğa karşı direnci; glikojen depolanmasına, glikoz oksidasyonunun mobilizasyonuna (pasif durumdan aktif duruma geçiş) ve yağ asitlerini oksitleme kapasitesine bağlıdır (Paul & Holmes, 1975). Bu doğrultuda PGC-1 $\alpha$  hem glikojen depolama hem de yağ asidi oksidasyonunu desteklemektedir (Mormeneo & ark., 2012, Nikolić & ark., 2012, Agudelo & ark., 2019).

Kilo kaybı için rejim yapan obez kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, 1200 mg/gün Alfa Lipoik Asit ( $\alpha$ -LA) takviyesinin ve haftada 3 seans Faradik (bir elektriksel uyarıcı sistem) uygulamasının, antropometrik parametreler, vücut kompozisyonu, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Sirtuin-1, Nitrik Oksit (NO) ve PGC-1 $\alpha$  üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Randomize klinik çalışma, 100 obez yetişkin üzerinde gerçekleştirilmiştir. Denekler diyet ve fiziksel aktivite temelli olarak, bununla birlikte, Faradik,  $\alpha$ -LA,  $\alpha$ -LA + Faradik ve kontrol grubu olmak üzere 25' er kişilik dört gruba rastgele atanmıştır. Vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, yağ kütlesi ve yağsız kütle dahil olmak üzere antropometrik ölçümleri tahmin etmek için bir biyoelektrik empedans analiz cihazı kullanılmış, Sirtuin-1, PGC-1 $\alpha$ , VEGF ve NO seviyelerinin serum düzeyleri ölçülmüştür. Ölçümler uygulama öncesi ve 8 haftalık uygulama sonrası alınmıştır. Çalışmanın sonunda, ortalama serum Sirtuin-1 ve PGC-1 $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna kıyasla,  $\alpha$ -LA ve  $\alpha$ -LA + Faradik gruplarında önemli ölçüde artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki ortalama serum PGC-1 $\alpha$  (ng/mL) düzeyleri incelendiğinde; uygulama öncesi ölçümlerde,  $\alpha$ -LA; 7,88 $\pm$ 3,58, Faradik; 7,81 $\pm$ 3,63,  $\alpha$ -LA + Faradik; 6,68 $\pm$ 2,36, kontrol; 7,25 $\pm$ 3,23, uygulama sonrası ölçümlerde ise,  $\alpha$ -LA; 10,65 $\pm$ 4,64, Faradik; 8,41 $\pm$ 3,94,  $\alpha$ -LA + Faradik; 11,09 $\pm$ 5,57, kontrol; 6,84 $\pm$ 2,63 olarak belirlenmiştir (Mohammads-hahi & ark., 2020). Çalışma sonucu değerlendirildiğinde; PGC-1 $\alpha$ ' nın enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olması bilinmekle beraber mitokondrinin yoğun olduğu kahverengi yağ dokusunda daha fazla bulunduğu ve yağ oksidasyonunu artırdığı da bilinmektedir.  $\alpha$ -LA desteğiyle artan yağ yakı-

mı, ilgili örneklem grubunun yağ dokusunun fazla olması nedeniyle PGC-1 $\alpha$  ekspresyonunun bu bireylerde daha fazla eksprese olduğu düşünülmektedir.

Terada ve Tabata, farelerin iskelet kaslarında, düşük yoğunluklu egzersizle indüklenen PGC-1 $\alpha$  protein ekspresyonunun altında yatan mekanizmaları aydınlatmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada, 5-6 haftalık, 150-170g ağırlığındaki erkek ratlar kullanılmış, düşük şiddetli uzun süreli koşu ve yüzme egzersizi uygulanmıştır. Düşük şiddetli yüzme egzersizi sırasında, 45 dakikalık dinlenme ile 3 saatlik, 2 seans uygulama yapmışlar ve toplam 6 saat yüksüz yüzmüşlerdir. Ortalama yüzey alanı 190cm<sup>2</sup> olan 8 rat, 50cm derinlikteki bir fiçı içinde yüzdürülmüş ve su sıcaklığı 35°C olarak ayarlanmıştır. Egzersiz yapan ratların epitroklearis kasındaki PGC-1 $\alpha$  protein içeriği, düşük şiddetli yüzme egzersizinden hemen sonra %75, 6 saat sonra %95, 18 saat sonra ise %60 oranında artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, soleus kasındaki PGC-1 $\alpha$  protein içeriğinde önemli bir artış gözlenmediği bildirilmiştir (Terada & Tabata, 2004).

Edgett ve arkadaşları, akut egzersiz sonrası PGC-1 $\alpha$  ve düzenleyicilerindeki artışların, egzersiz yoğunluğundan ve kas aktivasyonundan ayrılması konusunda yaptıkları bir çalışmada, 8 sağlıklı ve zayıf (düşük yağ oranına sahip) erkeklerle çalışmışlardır. Farklı şiddetteki egzersizlerin, PGC-1 $\alpha$  ve düzenleyicilerinin, mRNA ifadesi üzerindeki akut etkilerini incelemek için, denekler maksimum aerobik güçlerinin %73, %100 ve %133' ünü hedefleyen üç ayrı yüksek şiddetli interval egzersiz (HIIT) seansı gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda, tüm HIIT' lerden sonra PGC-1 $\alpha$  mRNA ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, %100 şiddet ile yapılan HIIT' lerde +%790 oranında artış yakalanarak, diğer şiddetlerdeki (%73 şiddetinde; +%432, %133 şiddetinde; +%424) HIIT' lerden önemli ölçüde daha fazla artış olduğu tespit edilmiştir (Edgett & ark., 2013).

Chen ve arkadaşları, hafif aralıklı hipoksinin, glikoz toleransı, kas morfolojisi ve AMPK-PGC-1 $\alpha$  sinyali üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, vücut ağırlıkları 250g olan, 2 aylık, 28 erkek rat kullanılmıştır. Bir barınakta iklimlendirme yapılarak, ratlar vücut ağırlıklarına göre eşleştirilmiş, kontrol (n:7) ve hipoksi (n:7) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hipoksi uygulaması (O<sub>2</sub> oranı %14-15), haftada 6 gün, günde 8 saat, 8 hafta boyunca aralıklı olarak yapılmıştır. Kantitatif (nicel) PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) sonuçlarında hem kırmızı hem de beyaz quadriseps kasındaki PGC-1 $\alpha$  mRNA ifadesi, akut

8 saatlik bir hipoksi uygulamasının ardından, kontrol grubuna göre önemli ölçüde artış gösterdiği bildirilmiştir (Chen & ark., 2010).

Batthey ve arkadaşları (2021), dayanıklılık antrenmanından sonra miyonükleer sayı, miyonükleer alanların boyutları ve nükleer morfolojinin yeniden şekillenmesi için PGC-1 $\alpha$ 'nın gerekli olup olmadığını test etmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada, vahşi tip farelerin ve iskelet kasında PGC-1 $\alpha$  içermeyen farelerin tibialis anterior kasında, orta şiddetli dayanıklılık antrenmanının miyonükleer dağılımı, şekli ve organizasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Dayanıklılık antrenmanı yapan farelerin; daha büyük kas liflerinde, PGC-1 $\alpha$ 'nın hem miyonükleer alanın hem de sayının, lif kesit alanı ile ölçeklenmesini yönettiği belirlenmiştir. Bu sonuçtan hareketle, PGC-1 $\alpha$ 'nın dayanıklılık antrenmanına yanıt olarak kas liflerinde miyonükleer birikime katkıda bulunabileceği ve artan mitokondriyal protein üretimi talebini karşılamaya yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (Batthey & ark., 2022).

## **SONUÇ**

Yapılan araştırma sonuçlarından hareketle, enerji metabolizmasının düzenleyicisi konumunda olan PGC-1 $\alpha$ ; enerji gereksinimi, O<sub>2</sub> taşınması, yorgunluk direnç artışı, glikojen depolanması ve yağ oksidasyonu gibi birçok biyokimyasal yanıtın önemli destekleyicisi olduğu görülmektedir. Yüksek şiddetli interval antrenmanlar, dayanıklılık egzersizleri, akut-kronik zamanlı egzersizler, hipoksik şartlarda yapılan egzersizler ile PGC-1 $\alpha$  düzeyinde önemli ölçüde artış olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, PGC-1 $\alpha$  hem sporcular hem de sedanterler için performans artışına ve yağ yakımına neden olan oldukça önemli bir parametre olduğu düşünülmektedir.

## **KAYNAKÇA**

- Agudelo, L. Z. Ferreira, D. M. S. & Dadvar, S. (2019). Skeletal muscle pgc-1 $\alpha$  reroutes kynurenine metabolism to increase energy efficiency and fatigue-resistance. *Nat Commun*, 10 (1), 2767.
- Akın, G. & Arıkan, Ş. (2020). Sağlıklı genç yetişkinlerde dayanıklılık antrenmanlarının irisin hormon düzeyine etkisi. *Spormetre*, 18 (1), 242-252.
- Baar, K. Wende, A. R. & Jones, T. E. (2002). Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator pgc-1. *Faseb J*, 16 (14), 1879-86.
- Batthey, E. Furrer, R. & Ross, J. (2022). Pgc-1 $\alpha$  regulates myonuclear accretion after moderate endurance training. *J Cell Physiol*, 237 (1), 696-705.
- Bauwens, M. Wierdsma, R. & Royen, B. (2014). Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41 (4), 776-91.

- Boström, P. Wu, J. & Jedrychowski, M. P. (2012). A pgc1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481 (7382), 463-8.
- Chen, C. Y. Tsai, Y. L. & Kao, C. L. (2010). Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and ampk-pgc-1 $\alpha$  signaling. *Chinese Journal of Physiology*, 53 (1), 62-71.
- Correia, J. C. Ferreira, D. M. S. & Ruas, J. L. (2015). Intercellular: local and systemic actions of skeletal muscle pgc-1s. *Trends Endocrinol Metab*, 26 (6), 305-14.
- Czubryt, M. P. Mcanally, J. & Fishman, G. I. (2003). Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (pgc-1 alpha) and mitochondrial function by mef2 and hdac5. *Proc Natl Acad Sci Usa*, 100 (4), 1711-6.
- Edgett, B. A. Foster, W. S. & Hankinson, P. B. (2013). Dissociation of increases in pgc-1 $\alpha$  and its regulators from exercise intensity and muscle activation following acute exercise. *Plos One*, 8 (8), E71623.
- Goh, Q. Song, T. & Petrany, M. J. (2019). Myonuclear accretion is a determinant of exercise-induced remodeling in skeletal muscle. *eLife*, 8, E44876.
- Goto, M. Terada, S. & Kato, M. (2000). cDNA cloning and mRNA analysis of pgc-1 in epitrochlearis muscle in swimming-exercised rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 274 (2), 350-4.
- Gu, H. Li, J. & Ying, F. (2019). Analysis of differential gene expression of the transgenic pig with overexpression of pgc-1 $\alpha$  in muscle. *Mol Biol Rep*, 46 (3), 3427-3435.
- Handschin, C. Rhee, J. & Lin, J. (2003). An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha expression in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 (12), 7111-6.
- Irrcher, I. Adhietty, P. J. & Joseph, A. M. (2003). Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise. *Sports Medicine*, 33 (11), 783-793.
- Leone, T. C. Lehman, J. J. & Finck, B. N. (2005). Pgc-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol*, 3 (4), e101.
- Liang, H. & Ward, W. F. (2006). Pgc-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*, 30 (4), 145-51.
- Lin, J. Handschin, C. & Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the pgc-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*, 1 (6), 361-70.
- Lin, J. Wu, H. & Tarr, P. T. (2002). Transcriptional co-activator pgc-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 418 (6899), 797-801.
- Mohammadshahi, M. Zakizadeh, E. & Ahmadi-Angali, K. (2020). The synergic effects of alpha-lipoic acid supplementation and electrical isotonic contraction on anthropometric measurements and the serum levels of vegf, no, sirtuin-1, and pgc-1 $\alpha$  in obese people undergoing a weight loss diet. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 14, 1-7.
- Mormeneo, E. Jimenez-Mallebrera, C. & Palomer, X. (2012). Pgc-1 $\alpha$  induces mitochondrial and myokine transcriptional programs and lipid droplet and glycogen accumulation in cultured human skeletal muscle cells. *PLoS One*, 7 (1), e29985.
- Nikolić, N. Rhedin, M. & Rustan, A. C. (2012). Overexpression of pgc-1 $\alpha$  increases fatty acid oxidative capacity of human skeletal muscle cells. *Biochem Res Int*, 714074, 1-12.
- Norrbom, J. Sundberg, C. J. & Ameln, H. (2004). Pgc-1alpha mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 96 (1), 189-94.
- Paul, P. & Holmes, W. L. (1975). Free fatty acid and glucose metabolism during increased energy expenditure and after training. *Med Sci Sports*, 7 (3), 176-83.
- Pilegaard, H. Saltin, B. & Neufer, D. P. (2003). Exercise induces transient transcriptional activation of the pgc-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 546 (3), 851-858.

- Polyzos, S. A. Anastasilakis, A. D. & Efstathiadou, Z. A. (2018). Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59 (2) 260-74.
- Puigserver, P. & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (pgc-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*, 24 (1), 78-90.
- Puigserver, P. Wu, Z. & Park, C. W. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92 (6), 829-39.
- Ross, J. A. Pearson, A. & Levy, Y. (2017). Exploring the role of pgc-1 $\alpha$  in defining nuclear organisation in skeletal muscle fibres. *Journal of Cellular Physiology*, 232 (6), 1270-1274.
- Russell, A. P. Feilchenfeldt, J. & Schreiber, S. (2003). Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes*, 52 (12), 2874-81.
- Scarpulla, R. C. (2011). Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the pgc-1 family regulatory network. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 1813 (7), 1269-1278.
- Schreiber, S. N. Emter, R. & Hock, M. B. (2004). The estrogen-related receptor  $\alpha$  (err $\alpha$ ) functions in ppar $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (pgc-1 $\alpha$ )-induced mitochondrial biogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (17), 6472-6477.
- Schreiber, S. N. Knutti, D. & Brogli, K. (2003). The transcriptional coactivator pgc-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor  $\alpha$  (err $\alpha$ ). *Journal of Biological Chemistry*, 278 (11), 9013-9018.
- Terada, S. & Tabata, I. (2004). Effects of acute bouts of running and swimming exercise on pgc-1 $\alpha$  protein expression in rat epitrochlearis and soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286 (2), E208-16.
- Uldry, M. Yang, W. & St-Pierre, J. (2006). Complementary action of the pgc-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metabolism*, 4 (1), 97-41.
- Van-Raalte, D. H. Li, M. & Pritchard, P. H. (2004). peroxisome proliferator-activated receptor (ppar)-alpha: a pharmacological target with a promising future. *Pharm Res*, 21 (9), 1531-8.
- Waldman, M. Cohen, K. & Yadin, D. (2018). Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'sirt1 and pgc-1 $\alpha$ '. *Cardiovasc Diabetol*, 17 (1), 111.
- Wu, J. Bostrom, P. & Sparks, L. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150 (2), 366-76.
- Wu, Z. Puigserver, P. & Andersson, U. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator pgc-1. *Cell*, 98 (1), 115-124.
- Ying, F. Zhang, L. & Bu, G. (2016). Muscle fiber-type conversion in the transgenic pigs with overexpression of pgc-1 $\alpha$  gene in muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 480 (4), 669-674.
- Zhao, Y. J. Xie, C. C. & Li, X. H. (2019). Effects of hypoxic exercise on skeletal muscle mitochondrial autophagy in obese rats. *Biblioteca Digital Repositorio Academico Invest Clin*, 60(1), 20-26.