

A PGC-1 α szerepe az intramuszkuláris Lipidmetabolizmusban

Doktori Tézisfüzet

Mozaffaritabar Soroosh

Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
Sporttudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Radák Zsolt, egyetemi tanár, DSc,

Hivatalos bírálók: Dr. Ákos Koller, egyetemi tanár, DSc

Dr. István Karsai, egyetemi docens, PhD

Budapest

2025

1. Bevezetés

A metabolikus betegségek, például az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség világméretű járványa rámutat a vázizomzat és a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma koaktivátor 1-alfa (PGC-1 α) szerepének fontosságára az energiatermelés szabályozásában. A vázizomzat egy adaptív és alapvető szövet, amely a mozgásért és az anyagcsere szabályozásáért felel, valamint a legnagyobb endokrin szervként működik, amely az anyagcsere-folyamatokat és az egészséget szabályozza. Ez az alkalmazkodóképesség elsősorban a PGC-1 α gén által vezérelt, amely különösen magas szinten expresszálódik a bioenergetikailag aktív szövetekben, például a vázizomban. A PGC-1 α funkcióit komplex hálózatok szabályozzák, amelyekben olyan enzimek vesznek részt, mint az AMPK (adenozin-5'-monofoszfát-aktivált protein-kináz) és a sirtuin 1 (SIRT1). Ezek az enzimek a PGC-1 α upstream jelátvitelében működnek, aktiválva annak downstream útvonalait, így segítve a vázizomsejteket az energiaigényekhez való alkalmazkodásban az anyagcsere-folyamatok modulálásával.

Az intramuszkuláris trigliceridek (IMTG), amelyek lipidcseppek formájában raktározódnak a vázizomrostokon belül, különösen állóképességi gyakorlatok során fontos energiaforrásként szolgálnak. Az adipóz triglicerid-lipáz (ATGL) és a hormonérzékeny lipáz (HSL) kulcsfontosságú lipázok, amelyek az IMTG bontását a lipolízis folyamatán keresztül szabályozzák és hasznosítják. Az IMTG eloszlása és felhalmozódása jelentősen befolyásolja az izomműködést, az anyagcsere-egészséget és a metabolikus rendellenességek kialakulását.

Kimutatták, hogy a PGC-1 α javítja a vázizomzat képességét az IMTG-ből származó energia előállítására, növelve a mitokondriumok számát, a mitokondriális energiatermelő enzimeket, valamint befolyásolva a lipidbontó enzimeket. Például a SIRT1/PGC-1 α /Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 (FNDC5) tengely aktiválása fokozhatja a lipolízist a lipolitikus enzimek stimulálása révén.

Noha a PGC-1 α ismert a mitokondriális biogenezisben betöltött szerepéről, ebben a tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy milyen specifikus szerepe van az intramuszkuláris triglicerid-anyagcsere szabályozásában. Tíz hónapos hím egereket használtunk, beleértve mind a vad típusú, mind a transzgénikus C57BL/6-Tg egereket, hogy tanulmányozzuk, hogyan befolyásolja a PGC-1 α túlexpressziója az izomban az IMTG anyagcserét a testmozgás hatására. Ez a kutatás 40 középkorú egeret foglalt magában, összehasonlítva a mozgásszegény és a tízhetes intervenció alatt állóképességi edzést végző csoportokat. Kifejezetten arra terveztük a tanulmányt, hogy értékeljük

a PGC-1 α és az állóképességi edzés különálló és együttes hatásait az IMTG anyagcserére. Vizsgáltuk a mitokondriális funkciót, a mitokondriális egészség markereit, a lipidmetabolizmus enzimeit és jelátviteli molekulákat, hogy megértsük a mitokondriális változások és a lipíd bontás mechanizmusait a vázizomban.

Ez a tanulmány célja az volt, hogy jobban megértsük a vázizomzat válaszát a testmozgásra és a PGC-1 α túlexpressziójára. Az eredmények hozzájárulhatnak az optimális edzéstechnikák kidolgozásához az anyagcsere-egészség javítása érdekében, valamint a metabolikus betegségek, például az elhízás, az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kezelésének fejlesztéséhez.

2. Célkitűzések

Ez a kutatás a izom-specifikus PGC-1 α túlexpresszió és a gyakorlatokkal kapcsolatos alkalmazkodás mechanizmusainak feltárására készült, amely az IMTG anyagcserére épül. A fő cél az volt, hogy megállapítsuk, vajon az IMTG anyagcserében bekövetkező változások főként a PGC-1 α által okozottak-e, vagy más, a testmozgással kapcsolatos tényezők befolyásolják-e. A PGC-1 α -t elismert funkciói miatt ismerik a mitokondriális biogenezis és a zsírsav-oxidáció terén; azonban az IMTG anyagcserére gyakorolt konkrét hatása nem teljesen ismert.

2.1 Hipotézisek

A szakirodalmi áttekintés és azonosított kutatási hiányosságok alapján az alábbi hipotéziseket dolgoztuk ki:

Hipotézis 1: A PGC-1 α túlexpresszió a vázizomban és az állóképességi edzés javítja a mitokondriális egészség és funkció markereit, ami fokozott állóképességi teljesítményhez vezet.

Hipotézis 2: A PGC-1 α túlexpresszió a vázizomban és az állóképességi edzés javítja a triglicerid lebontásának markereit, ami a zsírok energiaforrásként való nagyobb mértékű felhasználásához vezet az egerek quadriceps izomszövetében.

Hipotézis 3: A PGC-1 α túlexpresszió a vázizomban és az állóképességi edzés modulálja a mitokondriális dinamikában részt vevő kulcsenzimek expresszióját, hozzájárulva a metabolikus rugalmasság és az edzéshez való alkalmazkodás javításához az egerek quadriceps izomszövetében.

Hipotézis 4: A PGC-1 α túlexpresszió a vázizomban és az állóképességi edzés megváltoztatja a

kulcsjelző utakat, mint például az AMPK- α és sirtuin utakat az egerek quadriceps izomszövetében.

2.2 A kutatás relevanciája

A tanulmány eredményei javítják a testmozgás által indukált vázizom alkalmazkodások mögött álló molekuláris mechanizmusok megértését. A testmozgás, anyagcsere és genetika közötti összetett kölcsönhatás megértése lehetővé teszi számunkra, hogy meghatározzuk, hogyan szabályozza a PGC-1 α a mitokondriális aktivitást és az intramuszkuláris lipid anyagcserét. Az eredmények jelentős következményekkel bírnak a metabolikus betegségek, például az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és a szív- és érrendszeri betegségek terápiás stratégiáinak kidolgozásában.

3. Anyagok és módszerek

3.1 Állatok: Tartás, kísérleti csoportok és etikai jóváhagyás

Ebben a vizsgálatban 40 C57BL/6-Tg (Ckm-Ppargc1a)^{31Brsp/J} egeret használtunk. Ezek a transzgénikus egerek a PGC-1 α gént specifikusabban fejezik ki a vázizomban, a kreatin-kináz izom-specifikus promóterének szabályozása alatt. Ez a genetikai módosítás az izomrost-összetétel változását eredményezi, amely több II-es típusú oxidatív fenotípust mutat, mint a normál vad típusú egerek. Az ilyen transzgénikus modellek különösen értékesek a vázizom-fiziológia, a testmozgáshoz való alkalmazkodás, az oxidatív kapacitás és a metabolikus homeosztázis vizsgálatában.

Hím egereket választottunk, hogy minimalizáljuk azokat a hormonális változásokat, amelyek befolyásolhatják az izomanyagcserét, mivel a nőstény hormonális ciklusai további megfontolásokat igényelnének. Az egerek mindegyike tíz hónapos volt, amely középkornak számít ebben a törzsben. A C57BL/6-Tg egerek középkora 8–15 hónap közé esik, amely összhangban van a The Jackson Laboratory meghatározásával, amely szerint a középkor 10–14 hónapra tehető. Az eredmények érvényességének biztosítása érdekében az egereket véletlenszerűen osztottuk négy kísérleti csoportba, miközben kor szerinti egyensúlyt tartottunk fenn, hogy minimalizáljuk a szelekciós torzítás kockázatát, és hasonló alapkarakterisztikákkal rendelkező csoportokat alakítsunk ki.

A fiziológiai paramétereket a PGC-1 α túlzott expressziójának jelenlétében és hiányában is összehasonlítottuk két mozgásszegény kontrollcsoport segítségével. Az első csoport tizenegy, normál vad típusú PGC-1 α szinttel rendelkező egeret (wt-C) tartalmazott, míg a második csoport tizenegy genetikailag indukált PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező egeret (PGC-1 α -C) foglalt magában.

Két további egércsoport edzésprogramon vett részt a testmozgás hatásainak vizsgálata érdekében. A PGC-1 α edzéscsoport (PGC-1 α -Ex) kilenc, magas PGC-1 α szinttel rendelkező egeret foglalt magában, akik részt vettek az edzésprogramban. Hasonlóképpen, a vad típusú edzéscsoport (wt-Ex) kilenc normál PGC-1 α szinttel rendelkező egeret tartalmazott, akik szintén részt vettek az edzésprogramban.

Az összes állatot a Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem Molekuláris Testmozgástudományi Kutatóközpontjának állatházában tartottuk, amely egy környezetileg szabályozott állattartó létesítmény. A létesítmény biztosította az optimális feltételeket az állatok gondozásához, ideértve a hőmérsékletet, páratartalmat, világítási ciklust (12 óra világos és sötét), valamint a szellőzést. Az egerek számára szabadon biztosítottunk standard laboratóriumi tápot és vizet, biztosítva a folyamatos táplálékellátást.

A Magyar Nemzeti Állatkísérleti Etikai Bizottság jóváhagyta az összes kísérleti eljárás során követett etikai normákat és kritériumokat. Ezt a tanulmányt a PE/EA/62-2/2021 engedélyszámon hagyta jóvá az etikai bizottság, garantálva, hogy minden állatkezelési, manipulációs és adatgyűjtési eljárást humánusan és az állatok jólétének legmagasabb tiszteletben tartásával hajtottunk végre.

3.2 Edzésprotokoll

Miután az edzéscsoportok egereit megismertettük a futószalaggal, a fáradtsági állóképességi teszt segítségével gyakorlatilag megmértük maximális futási kapacitásukat, amely kulcsfontosságú mutató az állatok futási teljesítményének meghatározásához Dougherty és mtsai., 2016. Az állóképességi teszt adatai alapján az edzést az állatok maximális futási kapacitásának 60%-án kezdtük, és az edzésintenzitást hetente fokozatosan növeltük.

Az edzés 60%-os maximális futási kapacitással kezdődött minden egér esetében. Az edzésprogram 10 héten át tartott, heti öt napon, napi 30 perces edzésekkel.

3.3 Western blot protokoll

3.3.1 Szövetgyűjtés és homogenizálás

Az etikai normák betartásával, 48 órával az utolsó edzés után, humánus módon elaltattuk az egereket, hogy eltávolítsuk a quadriceps izomszövetüket. A quadriceps izmot, amely kulcsfontosságú a futási mozgásban, folyékony nitrogénbe merítettük, hogy gyorsan lefagyasszuk a szövetet és megőrizzük annak metabolikus integritását. A fagyasztott izommintákat -80°C-on tároltuk, hogy biztosítsuk minőségüket és stabilitásukat a molekuláris elemzésekhez.

3.3.2 Szövetek homogenizálása

Pontos mérlegen 50–80 gramm quadriceps izmot mértünk ki azonos módon minden mintánál. Ezeket a mintákat lízis pufferrel homogenizáltuk, amely 137 mM NaCl-t, 20 mM Tris-HCl pH 8.0-t, 1% Nonidet P-40-et, 10% glicerint, valamint SIGMAFAST™ proteásgátló tablettát (S8820-20TAB) és PhosSTOP™ foszfátásgátló tablettát (4906845001) tartalmazott a lebomlás megelőzése érdekében.

3.3.3 Fehérjeextrakció és koncentráció meghatározása

A fehérjetartalom ellenőrzésére Bradford-tesztet végeztünk a minták proteinmennyiségének kalibrálásához a SDS-PAGE géleken történő Western blot vizsgálatokhoz.

3.3.4 Elektroforézis és szalagok detektálása

Miután a minták készen álltak a SDS-PAGE-re, 4–8 µl-t töltöttünk a gélekbe, majd elektroforézist végeztünk. A fehérjéket PVDF membránokra transzferáltuk, majd célzott antitestekkel inkubáltuk és vizsgáltuk a specifikus fehérjeszalagokat.

3.4 Statisztikai elemzés

A kísérleti adatok elemzéséhez GraphPad Prism 9.1.0 szoftvert használtunk. Az eredményeket **átlaggal ± SD vagy SEM** formában adtuk meg, és a szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Kétutas ANOVA-t és Fisher LSD post hoc tesztet alkalmaztunk az adatok értékeléséhez.

4. Eredmények

4.1 A PGC-1 α túlexpresszió hatása a futási távolságra

A kimerülésig futott távolságok összehasonlítása szignifikáns különbséget mutatott a vad típusú (wt-Ex) és a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező (PGC-1 α -Ex) csoportok között, mind a kiindulási állapotban, mind az edzésprogram után. Ez a fontos eredmény arra utal, hogy a PGC-

1 α túlexpressziója a vázizomban javítja az állóképességet, és valószínűleg növeli a kimerüléssel szembeni ellenállást testmozgás során. Jelentős, hogy még az edzésprogram megkezdése előtt is hosszabb futási távolságot figyeltünk meg a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező egereknél, ami kiemeli a PGC-1 α veleszületett szerepét az izomtéljesítmény szabályozásában. Az eredmények arra utalnak, hogy a PGC-1 α elősegítheti az olyan módosulásokat, mint a mitokondriális tartalom növekedése és a zsírsav-oxidáció kapacitásának fokozódása, amelyek késleltetik a fáradtságot az állóképességi gyakorlatok során. Ezen eredmények előnyei fontosak lehetnek olyan stratégiák kidolgozásában, amelyek izomfáradtság megelőzésére, állóképesség javítására vagy izomgyengeséggel kapcsolatos betegségek kezelésére irányulnak.

4.2 A PGC-1 α túlexpresszió és az edzésprogram hatása a mitokondriális és oxidatív stressz markerek szintjére

A vad típusú egerek és a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező egerek összehasonlítása során a western blot analízis azt mutatta, hogy a PGC-1 α túlexpressziója szignifikáns különbségeket eredményezett a mitokondriális funkcióhoz kapcsolódó fehérjeszintekben. Az eredmények szerint a PGC-1 α , FNDC5, LONP1, CS, SDHA és Mfn1 szintje megemelkedett a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező egerekben, míg a SIRT3 szintje alacsonyabb volt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a PGC-1 α túlexpresszió több anyagcsereútvonalat is befolyásolhat, például a mitokondriális biogenezist (CS, SDHA), a mitokondriális dinamikát (Mfn1) és esetleg a sejtes jelátvitelt (FNDC5, SIRT3).

Fontos, hogy az edzésprogram fehérjeszintekre gyakorolt hatása attól függött, hogy történt-e PGC-1 α túlexpresszió. Az edzésprogram növelte a wt-Ex csoportban a PGC-1 α és a Fis1 szintjét, amelyek kulcsfontosságú szerepet játszanak a mitokondriális fragmentációs folyamatban. Ezzel szemben a PGC-1 α -Ex csoportban a PGC-1 α , SIRT3 és Fis1 egyaránt növekedett az edzés hatására. Ezek az eredmények rávilágítanak az edzés és a PGC-1 α túlexpresszió által okozott változások bonyolult kapcsolatára a vázizomban.

4.3 A PGC-1 α túlexpresszió és az edzésprogram hatása az anyagcserével és adaptációs kapacitással kapcsolatos markerekre

A western blot analízis azt mutatta, hogy a PGC-1 α túlexpressziója a vázizomban magasabb AMPK- α szintet eredményezett, amely a sejtes energia kulcsfontosságú markere. Továbbá, ezek az állatok emelkedett mTOR szintet is mutattak, amely a fehérjeszintézissel és sejtzaporodással kapcsolatos, utalva a PGC-1 α és az mTOR jelátviteli utak közötti esetleges kapcsolatra. A PGC-

1 α túlexpresszióval rendelkező állatok emelkedett SIRT1 fehérjeszintet is mutattak, amely a sejtes folyamatok fontos szabályozója, kiemelve ezen szabályozó elemek közötti komplex interakciókat. Az endoteliális foszforilált NOS (peNOS) és eNOS aránya szignifikánsan nőtt a transzgénikus állatokban, ami arra utal, hogy a PGC-1 α hatással lehet a vázizom érhalózatának fejlődésére. Ezzel szemben a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező állatok csökkent neuronális NOS (nNOS) szinteket mutattak, ami arra utal, hogy a PGC-1 α különböző szabályozó szerepeket játszhat az NOS altípusok irányításában a vázizomban.

Az edzésprogram hatásainak elemzése azt mutatta, hogy mind a PGC-1 α -Ex, mind a wt-Ex csoportban szignifikánsan megnőtt a SIRT1 fehérjetartalom. Ez az eredmény arra utal, hogy az edzés és a PGC-1 α között szinergikus hatás létezik, amely hozzájárulhat az anyagcsere rugalmasságának és az izomteljesítmény javulásához.

4.4 A PGC-1 α túlexpresszió és az edzésprogram hatása a lipidmetabolizmus markerekre

A western blot analízis azt mutatta, hogy a PGC-1 α túlexpressziója a vázizomban magasabb GPR41 és PCYT2 szinteket eredményezett, ami arra utal, hogy a PGC-1 α szabályozó szerepet játszhat ezeknek a géneknek a kifejeződésében.

Az edzésprogram hatásai a lipázszintekre azt mutatták, hogy az edzés növelte a HSL és ATGL szintjét, amelyek kulcsszerepet játszanak a trigliceridek lebontásában mindkét csoportban (wt-Ex és PGC-1 α -Ex).

5. Következtetések

Összegzésként, eredményeink erős bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a PGC-1 α kulcsszerepet játszik a vázizom edzéshez való alkalmazkodásában, a mitokondriális dinamika és a kulcsfontosságú jelátviteli útvonalak modulálása révén. Továbbá, a PGC-1 α és a testmozgás önállóan is befolyásolja a lipidek lebontását. Az új eredmények, amelyek a PGC-1 α és a GPR41, illetve PCYT2 közötti interakciókat mutatják, jelentősek, mivel új terápiás beavatkozási lehetőségekre utalhatnak.

Ebben a részben megerősítjük, hogy hipotézisünk értékelése támogatja a PGC-1 α szerepét a mitokondriális dinamika és a lipidmetabolizmus szabályozásában, miközben hangsúlyozza a testmozgás önálló hatásait is ezekre a folyamatokra.

Hipotézisek értékelése

1. Hipotézis: A PGC-1 α túlexpressziója a vázizomban és az állóképességi edzésprogram javítja a mitokondriális egészséget és funkciójelzőket, ezáltal növelve az állóképességi teljesítményt.

Elfogadott: Eredményeink alátámasztják az első hipotézist. A PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező egerek hosszabb távokat tudnak futni, kevésbé fáradnak el, ami összhangban áll a PGC-1 α mitokondriális funkciót és oxidatív metabolizmust támogató ismert szerepével. Az eredmények azt is mutatják, hogy az edzés pozitívan befolyásolta a teljesítményt, amit az edzésprogramot követő értékelések, valamint a vad típusú egerek PGC-1 α szintjének növekedése is bizonyítanak. Emellett a mitokondriális biogenezis és az energia termelés fontos markerjeinek, például a CS, SDHA, LONP1 és PGC-1 α magasabb szintjei alátámasztják, hogy mind a PGC-1 α túlexpresszió, mind az edzésprogram hozzájárul az állóképességi teljesítmény javításához.

2. Hipotézis: A PGC-1 α túlexpressziója a vázizomban és az állóképességi edzésprogram javítja a trigliceridbontás markereit, növelve a zsírfelhasználást az egerek quadriceps izomszövetében.

Részben elfogadott: A testmozgás növeli a lipolitikus enzimek szintjét, így ezt az állítást alátámasztották. Ugyanakkor a PGC-1 α túlexpresszió önmagában nem befolyásolta szignifikánsan a HSL és ATGL enzimeket. Azonban az edzésen átesett, PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező állatok magasabb enzimértékeket mutattak, mint a vad típusú edzést végző állatok.

A trigliceridbontáshoz kapcsolódó anyagcsere-hatások jobb megértése érdekében mértük a zsírsav-receptorok, például a GPR41 és GPR43 expresszióját. A korábbi kutatások szerint ezek a receptorok az AMPK- α aktiválására hatnak, amely növeli a PGC-1 α aktivitását, javítva a mitokondriális számot és funkciót. Eredményeink szerint a GPR41 expressziója növekedett a PGC-1 α túlexpresszió hatására, míg a GPR43 expresszió változatlan maradt. Emellett a PCYT2, egy fontos lipid bioszintézis-szabályozó fehérje szintje is megemelkedett PGC-1 α túlexpresszió hatására, ami hozzájárulhat az izom anyagcsere-változásokhoz való alkalmazkodásához.

3. Hipotézis: A PGC-1 α túlexpressziója és az állóképességi edzésprogram modulálja a mitokondriális dinamikában szerepet játszó kulcsenzimek expresszióját, hozzájárulva a metabolikus rugalmassághoz és az edzésadaptációhoz az egerek quadriceps izomszövetében.

Elfogadott: Az eredmények megerősítik ezt a hipotézist. A PGC-1 α túlexpresszió növeli az Mfn1 szintjét, javítva a mitokondriumok szerkezeti integritását, míg az állóképességi edzés szignifikánsan növeli a Fis1 szintjét, amely az új mitokondriumok létrejöttének markere.

4. Hipotézis: A PGC-1 α túlexpressziója és az állóképességi edzésprogram megváltoztatja a kulcsfontosságú jelátviteli útvonalak, például az AMPK- α és sirtuin útvonalak expresszióját az egerek quadriceps izomszövetében.

Részben elfogadott: Az edzés önmagában nem változtatta meg a SIRT3 szintjét a vad típusú egerekben. Ugyanakkor a PGC-1 α túlexpresszióval rendelkező állatokban az edzés hatékonyan normalizálta a korábban csökkent SIRT3 szintet. Az AMPK- α vonatkozásában megállapítottuk, hogy a PGC-1 α túlexpresszió fokozza az AMPK- α aktivitását.

Ezek az eredmények rávilágítanak arra, hogy a PGC-1 α túlexpresszió és az állóképességi edzés független hatásokat mutathatnak, és ezek kombinált hatásai nem mindig eredményeznek szinergikus eredményeket, ami a köztük lévő komplex kapcsolatra utal. További kutatásokra van szükség az interakciók mechanizmusainak részletesebb megértéséhez.

6. Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Mozaffaritar S, Koltai E, Zhou L, Bori Z, Kolonics A, Kujach S, Gu Y, Koike A, Boros A, Radák Z. PGC-1 α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. J Physiol Biochem. 2024 May;80(2):329-335. doi: 10.1007/s13105-024-01006-1. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38261146; PMCID: PMC11074013.

Lei Z, Mozaffaritar S, Kawamura T, Koike A, Kolonics A, Kéring J, Pinho RA, Sun J, Shanguan R, Radák Z. The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (HIIT) on brain neuroplasticity of aged mice. Heliyon. 2024 Jan 10;10(2):e24421. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24421. PMID: 38293399; PMCID: PMC10826720.

Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Zsolt Radák , Dóra Aczél , Iván Fejes , Mozaffaritar Soroosh , Gabor Pavlik , Zsolt Komka , László Balogh , Zsófia Babszki , Gergely Babszki , Erika Koltai , Kristen M. McGreevy , Gordevicius Juozas , Steve Horvath , Csaba Kerepesi

Slowed epigenetic aging in Olympic champions compared to non-champions

GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION
(AGE) 2024 Paper: 10.1007/s11357-024-01440-5 PMID: 39601999

Zhou L, Mozaffaritarab S, Kolonics A, Kawamura T, Koike A, Kéring J, Gu Y, Karabanov R, Radák Z. Long-term iron supplementation combined with vitamin B6 enhances maximal oxygen uptake and promotes skeletal muscle-specific mitochondrial biogenesis in rats. *Front Nutr.* 2024 Jan 15;10:1335187. doi: 10.3389/fnut.2023.1335187. PMID: 38288063; PMCID: PMC10823527.

Radak Z, Pan L, Zhou L, Mozaffaritarab S, Gu Y, A Pinho R, Zheng X, Ba X, Boldogh I. Epigenetic and "redoxogenetic" adaptation to physical exercise. *Free Radic Biol Med.* 2024 Jan;210:65-74. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.005. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37977212.

Bakonyi P, Kolonics A, Aczel D, Zhou L, Mozaffaritarab S, Molnár K, László L, Kutasi B, Tanisawa K, Park J, Gu Y, Pinho RA, Radak Z. Voluntary exercise does not increase gastrointestinal motility but increases spatial memory, intestinal eNOS, Akt levels, and *Bifidobacteria* abundance in the microbiome. *Front Physiol.* 2023 Aug 16;14:1173636. doi: 10.3389/fphys.2023.1173636. PMID: 37664431; PMCID: PMC10468588.