


Egzersiziz Mitokondriyal Fonksiyon, Oksidatif Stres, Mitohormesis ve Kahverengi Yağ Dokusu Üzerine Etkisi/ Effect of Exercise on Mitochondrial Function, Oxidative Stress, Mitohormesis and Brown Adipose Tissue

EBRU ARSLANOĞLU BADEM¹, DERYA DIKMEN²

1. Gençlik ve Spor Bakanlığı, Spor Hizmetleri Genel Müdürlüğü, ebru.arslanoglu@gsb.gov.tr 

2. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ddikmen@hacettepe.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Received: 04.03.2022, Kabul Tarihi | Accepted: 19.01.2023, Yayın Tarihi | Date of Issue: 31.08.2024

Atıf | Reference: "ARSLANOĞLU BADEM, E.; DIKMEN, D. (2024). Egzersiziz Mitokondriyal Fonksiyon, Oksidatif Stres, Mitohormesis ve Kahverengi Yağ Dokusu Üzerine Etkisi. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 9(3), 520-534. <https://doi.org/10.25279/sak.1082615>"

Öz

Vücutta egzersiziz tipine, şiddetine ve süresine bağlı olarak fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Düzenli yapılan egzersizle birlikte kahverengi yağ dokusunun artışı spor performansını olumlu etkilemektedir. Egzersiziz; enerji üretimini ve oksijen kullanma kapasitesini de artırmaktadır. Artan mitokondriyal aktiviteyle birlikte oksidatif streste artış gözlenebilmektedir. Oksidatif stres etkisiyle oluşan serbest radikallerin artışı önlemek ve oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmek için vücutta antioksidan savunma sistemi devreye girmektedir. Genellikle tek bir akut egzersize karşı oluşturulan adaptif cevap sınırlıdır ve oksidatif hasarla sonuçlanır. Egzersiziz düzenli olarak yapıldığında ise vücutta oksidatif stresi azaltmak için bazı adaptasyonların gelişir. Kronik yapılan egzersizlerde süreç çift yönlüdür. Öncelikle serbest radikal oluşumu ve bunun sonucunda oksidatif stres gözlenir. Bunun ardından egzersiziz nedeniyle oluşan oksidatif stresin negatif etkilerini minimuma indirmek için vücudun antioksidan savunma sistemi devreye girer. Ayrıca son yıllarda mitokondriyal stresin kısa vadeli metabolik faydalar sağlayabileceği, artan stres direncinde ve yaşam süresinde uzun vadeli faydalar sağlayan hormetik yanıtı da tetikleyebileceği düşünülmektedir. Mitohormesis olarak adlandırılan bu yanıt canlılığın maruz kaldığı stres faktörlerine karşı adaptasyon sağlamasına yardımcı olmaktadır. Bu derlemenin amacı egzersiziz kahverengi yağ dokusu, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, buna bağlı olarak gelişen mitohormesis ile ilişkili yolları göstermektir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiziz, atletik performans, kahverengi yağlı doku, oksidatif stres

Abstract

Depending on the exercise's type, intensity, and duration, physiological events occur. The increase in brown fat tissue with regular exercise can positively affect sports performance. Thus by increased mitochondrial activity, an increase in oxidative stress may also occur. To prevent an increase of free radicals formed by the effect of oxidative stress and to inactivate them, an antioxidant defense system activates. Usually, the adaptive response is limited against a single acute exercise and results in oxidative damage. When exercise is regular, though, it can be observed that some adaptations occur to reduce oxidative stress. The process is bidirectional in regular exercise. Firstly, free radical formation and thus oxidative stress occurs. Subsequently, the antioxidant defense system activates to minimize the adverse effects of oxidative stress due to exercise. Also, recently, mitochondrial stress may provide short-term metabolic advantages and may trigger a hormetic response that provides long-term benefits on life expectancy. This response, also called mitohormesis helps increase protection against stress factors exposed to



organisms and adaptation. This study aims to underline the relations between exercise, brown adipose tissue, mitochondrial function, oxidative stress and consequent mitohormesis.

Keywords: Exercise, athletic performance, brown adipose tissue, oxidative stress

1. Giriş

Egzersizin, vücutta kardiyovasküler, nöroendokrin, solunum ve kas-iskelet sistemleri dahil olmak üzere birçok sistem üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (Boveris ve Navarro, 2008; Widmann, Nieß ve Munz, 2019). Düzenli yapılan egzersizler kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser gibi çeşitli kronik hastalık riskini azaltmaya yardımcı olurken (Widmann ve diğerleri, 2019), obezite ve metabolik sendrom gibi birçok hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için de faydalı olabilmektedir (Duclos ve diğerleri, 2013; Hou ve diğerleri., 2020; Petridou, Siopi ve Mougios, 2019). Yapılan egzersizin türüne, süresine ve şiddetine göre vücutta farklı etkiler gözlemlenmektedir (Fry ve diğerleri, 2013; McArdle, Katch ve Katch, 2006).

Egzersiz oksidatif kapasite ve termogenezi artırarak adipoz dokuda adaptasyonlara neden olmaktadır. Adipoz dokuda birbirinden farklı fonksiyonları olan beyaz ve kahverengi olmak üzere iki çeşit adiposit bulunmaktadır (Stanford, Middelbeek ve Goodyear, 2015). Düzenli yapılan egzersizlerin subkutan ve visseral beyaz yağ dokuda lipolizi ve serbest yağ asidi mobilizasyonunu arttırdığı, adipoziteyi azalttığı, GLUT-4 ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α) dahil olmak üzere çeşitli metabolik proteinlerin ekspresyonu arttırdığı bilinmektedir. Yağ dokusuna yönelik bu adaptasyonlar metabolik sağlığa katkıda bulunmaktadır (Roberts ve diğerleri, 2013; Stanford ve Goodyear, 2016). Egzersizin kahverengi yağ dokusuna etkisi ile ilgili çalışmalar ise daha yakın zamanlı olup, düzenli yapılan egzersizlerin beyaz yağ dokudan bej adipozit ekspresyonu yoluyla kahverengileşmeyi sağlayarak termogenezi ve enerji harcamasını artırdığı bulunmuştur (Plowman ve Smith, 2013). Egzersizle birlikte kahverengi ve bej yağ dokuda mitokondri morfolojisinde, sayısında ve aktivitesinde değişiklikler gözlenmektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda egzersizin mitokondriyal biyogenezi artırma yoluyla spor performansı üzerine olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir (Lehnig ve Stanford, 2018).

Hücrede enerji üretiminden sorumlu organel olan mitokondri, hücrel metabolizmanın birincil denetleyicisidir ve iskelet kası içinde retiküler bir ağ oluşturur (Russell, Foletta, Snow ve Wadley, 2014). Bu dinamik süreç, mitokondrinin büyümesi, bölünmesi ve sentezlenmesini içeren mitokondriyal biyogenez ile hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırıldığı mitofaji arasındaki dengeden oluşur (Russell ve diğerleri, 2014). Egzersizin iskelet kasında mitokondriyal biyogenezi desteklediği uzun zamandır bilinmektedir. Öncelikle mitokondriyal biyogenezin "ana düzenleyicisi" olarak bilinen PGC-1 α 'nın keşfi ve iskelet kasında egzersizle aktifleşen mitokondriyal biyogenezin anlaşılması üzerinde çalışılmış, daha sonra egzersizin mitokondrinin subsarkolemmal kısmında fonksiyon artışı sağladığı farkedilmiştir. Böylece egzersizin sadece mitokondri sayısını artırmadığı, bunun yanında artmış mitokondriyal biyogenez ve hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılması sonucunda mitokondride fonksiyonel bir artış sağladığı bulunmuştur (Drake, Wilson ve Yan, 2016; Yan, Lira ve Greene, 2012). Bu durum oksidatif kapasitesinin artmasına, antrenman sırasında ATP oluşumunun artmasıyla birlikte spor performansında artışa neden olmaktadır (D. Hood, 2001; D. A. Hood, Chabi, Menzies, O'Leary ve Walkinshaw, 2007).



Egzersiz etkisiyle mitokondriyal biyogenezde artış olması, gelişmiş oksidatif kapasite ve iskelet kası hipertrofisi gibi çeşitli adaptasyonlarla ilişkilendirilmektedir (Saeidi ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte egzersiz, morfolojik ve metabolik değişiklikleri harekete geçirmek için hücrel sinyal mekanizmalarını büyük ölçüde düzenleyebilen bir stres çeşidi olarak da tanımlanmaktadır (Russell ve diğerleri, 2014; Saeidi ve diğerleri, 2021). Egzersiz sırasında kan; iskelet kasları gibi aktif bölgelere yönlendirilirken, diğer dokularda hipoksi durumu gözlenir. Egzersizden sonra bu dokular büyük miktarda oksijene maruz kalırlar (De Groot, 1994; Gasparin, Spitzner, Ishii-Iwamoto, Bracht ve Constantin, 2003). Egzersiz ile iskelet kasında oksijen kullanımındaki artış, istirahatteki değerlerine göre 100 kat daha fazla olabilmektedir. Oksijen tüketimindeki bu artış, doğal olarak serbest radikallerin de artmasına ve dokularda oksidatif stres oluşmasına neden olmaktadır (D'Angelo ve Tafuri, 2020; De Groot, 1994). Akut egzersizde oksidatif stresin olumsuz etkileri olurken, düzenli yapılan egzersizlerde oksidatif strese adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir (Powers ve Shanely, 2002).

Egzersizle oluşan mitokondriyal stres, kısa vadeli metabolik faydalar sağlamasıyla birlikte hücrel stres direnci ve yaşam süresinde uzun vadeli faydalar sağlayan bir hormetik yanıt tetikleyebilmektedir (Yun ve Finkel, 2014). Mitohormesis adı verilen bu hormetik yanıt antioksidan enzimleri yükseltmekte, mitokondriyal biyogenezini artırmakta, mitokondriyal fonksiyonu güçlendirerek ve redoks homeostazını geliştirmektedir (Musci, Hamilton ve Linden, 2019).

Düzenli yapılan egzersizler tüm metabolik süreçler üzerinde önemli etkilerde bulunmaktadır. Egzersiz etkisiyle yağ dokuda ve iskelet kasında meydana gelen mitokondri miktarı ve aktivitesindeki artışla gözlenen adaptasyonlar sporcuların spor performanslarını artırmak açısından önemlidir. Düzenli egzersiz yapılması sonucunda beyaz adipositlerde kahverengileşme ile mitokondriyal fonksiyonun değişmesi, iskelet kasında meydana gelen mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres ve bunun sonucunda oluşan mitohormesis kavramlarının aydınlatılması daha etkin egzersiz programlarının oluşturulmasıyla sporcuların optimal spor performansına ulaşmasını sağlayabilecektir.

2. Genel Bilgiler

2.1.Egzersiz Kahverengi Yağ Dokusuna Etkisi

Düzenli yapılan egzersizle birlikte yağ dokuda bazı farklılaşmalar olmaktadır. Egzersiz etkisiyle yağ dokuda meydana gelen mitokondri sayısında ve aktivitesinde artışla birlikte spor performansı olumlu etkilenebilmektedir. Mitokondri, temel yağ dokusu işlevleri için gerekli enerji merkezidir ve temel metabolik fonksiyonlarının çoğunda yer alır. Mitokondri, oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP formunda enerji üretir, hücre metabolizması için substratlar üretir, lipid dönüşümünü düzenler, yeni adipositlerin oluşumunu ve adipokin salgılanmasını kontrol eder (Heinonen, Jokinen, Rissanen ve Pietiläinen, 2020).

İnsanlarda enerji metabolizmasında görevli olan yağ dokusunun beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki farklı formu bulunur. Beyaz yağ dokusunun temel görevi, triaçilgliserol formunda enerji depolamak iken kahverengi yağ dokusu (KYD) glikoz ve lipidlerin oksidasyonu ile oluşan enerjiyi ısı formunda dağıtma özeliğine sahiptir (Cypess ve diğerleri, 2009; Nedergaard, Bengtsson ve Cannon, 2007). Beyaz yağ dokusu depoları genellikle bir ya



da birkaç mitokondri bulundururken ve kahverengi adipositler, multiloküler lipid damlacık yapısı, doku içindeki yüksek miktarlarda mitokondri sayısı ile karakterizedir (Bartelt ve Heeren, 2014).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda beyaz adipositlerden kaynaklanan ve bunlarla yakın ilişki içinde olan ama işlevsel olarak KYD özelliği gösteren "bej veya brite" adipositlerin varlığı dikkat çekmektedir (Wu ve diğerleri, 2012). Bej adipositler beyaz yağ dokudan soğuğa maruziyet, egzersiz ya da kurkumin, berberin ve kateşin gibi bazı besin bileşenleri gibi uyarıların etkisiyle farklılaşarak oluşmaktadır (Meyer ve diğerleri, 2015; van Marken Lichtenbelt ve Schrauwen, 2011). Kahverengi ve bej adipositler, iç zarlarında bir proton taşıyıcısı olan eşleşmemiş protein-1' (UCP-1) içeren birçok mitokondri bulundurur. Normal şartlarda mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında, protonları (H⁺) mitokondri matriksinden zarlar arası bölgeye taşıyan protein kompleksleri kullanılır ve bunun sonucunda ATP üretimi gerçekleşir. Ancak KYD'de oksidatif fosforilasyon sırasında bu dokuya özgü UCP-1 protein yardımıyla ATP yerine ısı oluşumu gerçekleşir (Flouris ve diğerleri, 2017; Villarroya, Cereijo, Villarroya ve Giralt, 2017). Düzenli yapılan egzersizlerin beyaz yağ dokudan bej adiposit ekspresyonu yoluyla kahverengileşmeyi sağlayarak termogenezi ve enerji harcamasını artırdığı bulunmuştur (Plowman ve Smith, 2013). Egzersizle birlikte kahverengi ve bej yağ dokuda mitokondri morfolojisinde, sayısında ve aktivitesinde meydana gelen değişikliklerle birlikte mitokondriyal biyogenezde artış olmakta ve bunun da spor performansı üzerine olumlu etkileri olabilmektedir (Lehnic ve Stanford, 2018).

Bir diğer mekanizmaya göre de; egzersizle birlikte iskelet kasında PGC-1 α seviyelerinde artış olması fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteinin ekspresyonunu etkilemektedir. Bunun sonucunda FNDC5 proteinin proteolitik ürünü olan irisin beyaz adipositlerin yüzeyine bağlanarak UCP-1 ekspresyonunu indüklemektedir. Bu süreç beyaz yağ hücrelerinin bej adipositlere dönüşümü ile sonuçlanmaktadır (Boström ve diğerleri, 2012). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; kas dokusu tarafından salgılanan FNDC5/irisinin KYD dokusu içinde bulunan UCP-1 ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (Boström ve diğerleri, 2012). İnsanlarda da FNDC5/irisinin ile KYD arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Moreno-Navarrete ve diğerleri, 2013).

Egzersiz etkisiyle oluşan PGC-1 α ekspresyonundaki artışın yağ dokusunda UCP-1 ekspresyonunu düzenleme rolüne sahip olduğu belirtilmektedir. Bunun sonunda da beyaz adipositlerin kahverengileşmesinin indüklenebileceği düşünülmektedir (Boström ve diğerleri, 2012; Gill ve La Merrill, 2017). Adipositlerinde UCP-1 veya PGC-1 α olmayan farelerle yapılan genetik çalışmalar, KYD olmayan hücre hatlarında PGC-1 α 'nın UCP-1'i güçlü bir şekilde aktive edebilen tek protein olduğunu göstermiştir. Ayrıca farmakolojik olarak beyaz adipositlere PGC-1 α verildiğinde, mitokondriyal gen ekspresyonunu ve mitokondriyal biyogenezi indüklediği bulunmuştur (Cheng, Ku ve Lin, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle kronik dayanıklılık egzersizi yapmanın termojenik genlerin ekspresyonunu artırarak KYD'de kahverengileşmeyi artırdığı ve potansiyel olarak tüm vücut enerji harcamasını artırmaya katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Sepa-Kishi ve Ceddia, 2016).

2.2.Egzersizin Mitokondriyal Fonksiyona Etkisi

Mitokondri hücrelerde oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminden sorumlu organeldir. Mitokondrinin; hücrel homeostazın sağlanması, kalsiyum (Ca) metabolizmasının



düzenlenmesi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve temizlenmesi, hücrenin redoks durumunun düzenlenmesi gibi hayati görevleri bulunmaktadır (Song, Ballard, Yi ve Sutovsky, 2014; Zhang ve diğerleri, 2014). Egzersiz sırasında iskelet kasında homeostazın sağlanabilmesi için hücrelerdeki mitokondrilerin büyümesi, bölünmesi, sentezlenmesi ve hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılarak denge oluşturulması gerekir (Russell ve diğerleri, 2014). Bu süreçlerin birleşimi olarak tanımlanan mitokondriyal biyogenez, iskelet kasının egzersiz karşısındaki önemli bir adaptasyonudur (Tsiloulis ve Watt, 2015).

Kas kasılması sırasında miyosit içinde üretilen metabolik, mekanik ve hipoksik streslere yanıt veren çok sayıda sinyal yolu arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır (Tsiloulis ve Watt, 2015). Egzersiz süresince oluşan kas kasılmaları sırasında kas içindeki ATP taleplerindeki artış, adenozin monofosfat (AMP) seviyelerini yükselterek AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna yol açar. AMPK anabolizmanın inhibisyonu yoluyla metabolizmanın kilit düzenleyicisidir, böylece ATP tüketimini en aza indirir ve ATP üretimini uyararak için katabolizmayı uyarır. AMPK aktivitesi, artan mitokondriyal içerik ve fonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (D. A. Hood, Uguccioni, Vainshtein ve D'souza, 2011; Huertas, Casuso, Agustín ve Cogliati, 2019). Özellikle dayanıklılık egzersizlerinin yapılması ile dokular için gerekli mitokondrinin içeriği ve bileşim (protein-lipid oranı) bu yolla artırabilmektedir (Huertas ve diğerleri, 2019).

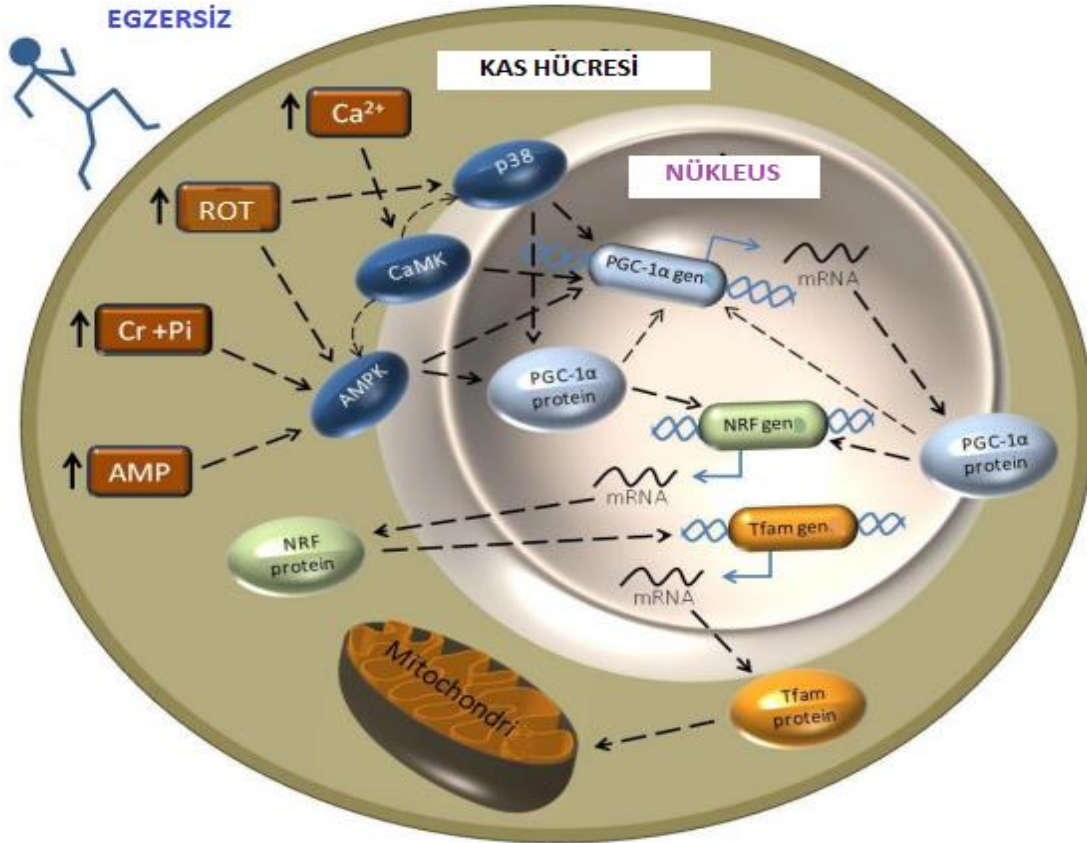
Ayrıca egzersizle indüklenen reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi, mitojenle aktive olan protein kinaz 38'in (p38 MAPK) aktivitesini artırır ve bunun sonucunda Elektron Transport Sisteminde (ETS) görevli önemli bir koenzim olan NAD⁺ üretimindeki artış, NAD⁺/NADH oranını doğrudan etkiler. Tüm bu sinyallerin fosforilasyon, deasetilasyon ve/veya ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla mitokondriyal biyogenezin "ana düzenleyicisi" olarak bilinen PGC-1 α 'yı doğrudan veya dolaylı olarak aktive ettiği vurgulanmaktadır (Şekil 1)(Gan, Fu, Kelly ve Vega, 2018; Huertas ve diğerleri, 2019; Zhang ve diğerleri, 2014).

PGC-1 α , peroksizom aktivatör reseptör (PPAR) ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür. PGC-1 α , PGC-1 β gibi diğer koaktivatörlerle birlikte mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genlerin ekspresyonunu düzenler, böylece mitokondriyal içeriği ve işlevi düzenlemiştir olur (Scarpulla, 2012). PGC-1 α 'nın aktivitesi kalsiyum, AMP ve ROT ile ilgili kinazlar tarafından koordine edilir. Bu kinazlar, fosforilasyon yoluyla PGC-1 α aktivitesini düzenler (Fiorenza ve diğerleri, 2018). Yapılan çalışmalarda tek bir akut egzersizin bile PGC-1 α ekspresyonunu arttırdığı belirtilmektedir (Akimoto ve diğerleri, 2005; Terada, Kawanaka, Goto, Shimokawa ve Tabata, 2005). PGC-1 α aktivitesinde akut egzersiz sonucunda gözlenen artışın NAD⁺ bağımlı deasetilaz sirtuin 1 (SIRT1) yoluyla olduğu düşünülmektedir (Cantó ve diğerleri, 2010). Egzersiz mitokondriyal biyogenezini düzenlemeye ek olarak çekirdekte PGC-1 α translokasyonunu da indüklemektedir (Safdar ve diğerleri, 2011).

Egzersiz sırasında vücuttaki yoğun fizyolojik değişiklikler sonucunda mitokondri, diğer organeller gibi zarar görebilmektedir. Bu nedenle, kas hücrelerinin yeni mitokondri üretmesi, sağlıklıları tutma ve hasarlıları ortadan kaldırması gerekmektedir. Bu mitokondriyal yaşam döngüsü, iskelet kasındaki kalite ve fonksiyonu belirler. Bu durum metabolik fonksiyonun ve fiziksel performansın belirleyicisidir (Conley, 2016; Yan ve diğerleri, 2012). Egzersiz, temel olarak nükleer genomdaki transkripsiyonları (NRF1/2 ile etkileşim yoluyla) ve mitokondriyal genomu (Tfam geninin transkripsiyonu yoluyla) koordine eder. Hücrede sağlıklı ve hasarlı mitokondrilerin birbirinden ayrı durduğu düşünülür. Hasar görmüş mitokondri, muhtemelen



mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına bağlı olarak, tek başına veya kombinasyon halinde hareket eden otofaji proteinleri ile tanınıp, fagositoz sonucu yaşam döngüsünü tamamlar. Düzenli yapılan egzersiz mitokondriyal biyosentez dinamikleri ve mitofajinin kombinasyonu yoluyla mitokondriyal kapasiteyi geliştirdiği düşünülmektedir (Drake ve diğerleri, 2016).



Şekil 1. Mitokondriyal Biyogeneze Genel Bakış (Zhang ve diğerleri, 2014). ROT: reaktif oksijen türleri, Cr: kreatin, Pi: bağlı olmayan fosfat grubu, AMP: adenosin monofosfat, p38: p38 mitojenle aktive olan kinaz, CaMK: kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinazlar, AMPK: AMP ile aktive olan protein kinaz, PGC-1α: peroksizom proliferatif aktive edici reseptör-y koaktivatör 1α, NRF: nükleer solunum faktörleri, Tfam: mitokondriyal transkripsiyon faktörü A

2.3.Egzersizin Oksidatif Stres ile İlişkisi

Egzersiz süresince oksijen tüketiminin artması, serbest radikallerin artışıyla sonuçlanır. Serbest radikaller (SR), genellikle reaktif oksijen veya reaktif azot türleri olarak bilinmektedir (McArdle ve diğerleri, 2006; Valko ve diğerleri, 2007). Vücutta SR kontrolsüz bir şekilde arttığında, lipit ve proteinlerin oksitlenmesine, DNA hasarı oluşmasına, enzimlerin aktivitelerinde bozulmalara sebep olur (Plowman ve Smith, 2013).

Egzersiz sonrası serbest radikallerin oluşumunu önlemek ve oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmek için vücutta antioksidan savunma sistemi bulunur (Droge, 2002; Lobo, Patil,

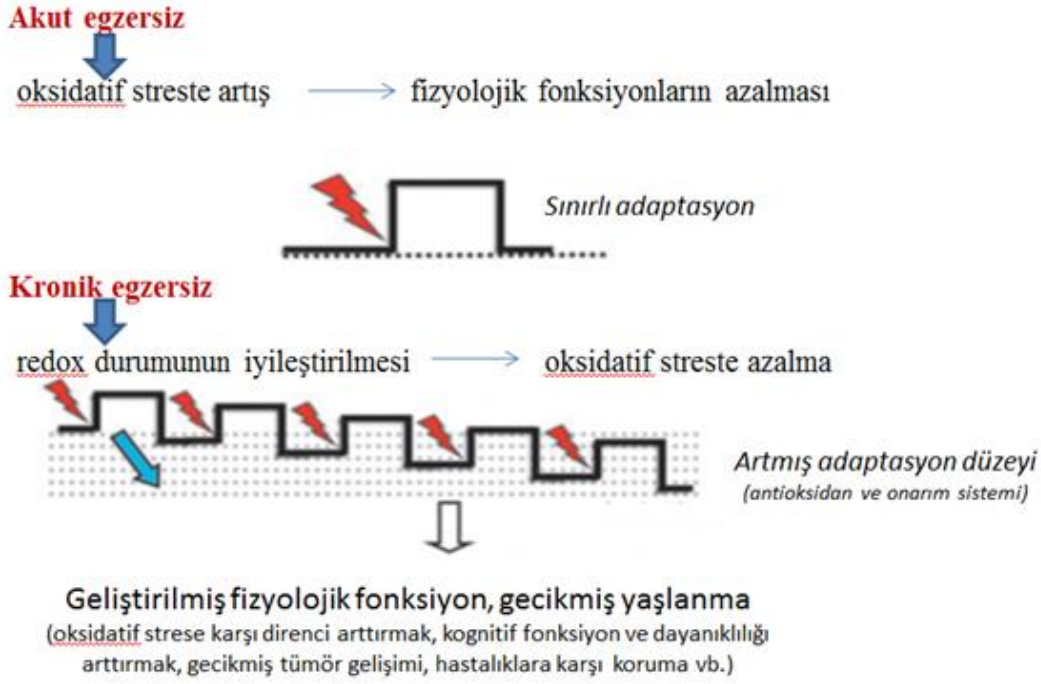


Phatak ve Chandra, 2010). Serbest radikallerin üretimi ve onları baskı altına alan antioksidan bileşenlerin miktarı arasında bir dengesizlik olursa hücrede oksidatif stres oluşur (Kawamura ve Muraoka, 2018; Plowman ve Smith, 2013; Urso ve Clarkson, 2003). Oksidatif stresin; ateroskleroz, diyabet, kanser gibi birçok hastalığın oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir (Neeraj, Singh ve Singh, 2013). Sporcularda oksidatif stres oluşması ise kas yorgunluğu, kas hasarı, kas ağrısı, sürantrenman ve azalan fiziksel performans ile doğrudan ilişkilidir (Kawamura ve Muraoka, 2018).

Yüksek şiddette yapılan akut egzersiz, oksidatif hasarı artırıp lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verebilir. Tek bir egzersize karşı oluşturulan adaptif cevap sınırlıdır ve genellikle oksidatif hasar görülür. Oksidatif hasarın orta düzeyde olması ise oksidatif hasar onarım sisteminin başlatılması için önemlidir (Radak, Chung ve Goto, 2008). Uzun süreli aerobik egzersiz sırasında oksijen tüketimi arttığı için SR üretiminde de artış olmaktadır. Buna bağlı olarak ETS'de elektron iletimi bozulmakta ve superoksit radikalinde artış olduğu görüşü kabul edilmektedir (Bloomer ve Goldfarb, 2004; Parry, Roberts ve Kavazis, 2020).

Egzersiz düzenli olarak yapıldığında vücutta oksidatif stresi azaltmak için bazı adaptasyonların geliştiği gözlenmektedir. (Parry ve diğerleri, 2020; Quindry, Stone, King, ve Broeder, 2003). Düzenli olarak yapılan dayanıklılık egzersizi ile antioksidan enzim seviyelerinde artış görülmekte, bunun sonucunda oksidatif stres, lipid peroksidasyonu aktivitesi, oksidatif protein ve DNA hasarı azalabilmektedir (Powers ve Shanely, 2002; Vincent ve diğerleri, 2002; Williamson ve Davison, 2020). Diğer taraftan bağışıklık sisteminde ROT; hücrel sinyalizasyon, enzim aktivasyonu, glikojen yenilemesinin kolaylaştırılması ve kas lifi kasılma gücü gibi konularda birkaç olumlu role sahiptir. Aerobik dayanıklılık antrenmanından sonra ROT tarafından yapılan hücrel sinyalizasyonda; mitokondriyal biyogenezi, kapillerleşmeyi, kas ve kalp hipertrofisini ve glukoz taşıma yeteneğini arttıran yollar vardır. ROT'lar vazodilatatör gibi davranır, kan akışını ve kan akış hızını optimize edebilirler (Gross, Baum ve Hoppeler, 2011).

Egzersiz ve dinlenme periyodları arasında aralıklar bulunduğu ve egzersiz düzenli olarak yapıldığında; oksidatif strese karşı antioksidan ve hasar onarım sistemleri devreye girer, hücrel yaşlanma süreci yavaşlar ve fonksiyonel kapasite artar. Kronik olarak yapılan egzersizlerde görülen etki çift yönlüdür. Önce serbest radikal oluşumu ve bunun sonucunda oksidatif stres gözlenir. Bununla birlikte egzersiz nedeniyle oluşan oksidatif stresin negatif etkilerini minimuma indirmek için antioksidan savunma sistemi devreye girer (Şekil 1) (Radak ve diğerleri, 2008). Yapılan çalışmalarda uzun süreli direnç egzersizlerinin hem sağlıklı hem de hasta bireylerde antioksidan savunma sistemini geliştirdiği ve oksidatif hasarı azalttığı bulunmuştur (Ismaeel, Holmes, Papoutsis, Panton ve Koutakis, 2019).



Şekil 2. Oksidatif Stres Oluşumunda Akut ve Kronik Egzersizin Etkisi (Radak ve diğerleri, 2008)

2.4.Egzersiz ve Mitokondriyal Hormesis (Mitohormesis)

Hormesis; iki fazlı bir doz-yanıt ilişkisidir ve hücre ya da organizmanın strese karşı geliştirdiği adaptif cevap olarak tanımlanmaktadır. Hormetik teori, canlıların toksik maddelerin düşük dozlarına kısa sürelerde maruz kaldıklarında yararlı cevaplar üretirken, uzun dönemde bu yanıtın canlının immün sistemi ve adaptasyonunu güçlendirdiğini belirtir. (Calabrese, 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda mitokondriyal stresin hem kısa vadeli metabolik faydalar hem de artan stres direnci ve yaşam süresinde uzun vadeli faydalar sağlayan bir hormetik yanıtı tetikleyebileceği öne sürülmüştür (Yun ve Finkel, 2014) ve "mitohormesis" kavramı ortaya çıkmıştır. Mitohormesis; mitokondriyi geçici olarak bozabilecek veya zarar verebilecek, strese karşı direnç yaratan ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştiren adaptif mekanizmaların aktivasyonuna yol açan oksidatif stres gibi akut, ölümcül olmayan bir strese yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Musci ve diğerleri, 2019). Mitohormesis; canlının maruz kaldığı stres faktörlerine, aşırı sıcaklıklara (sıcak/soğuk), hipoksik koşullara, iskemiye ve diğer faktörlere karşı korumayı artırarak adaptasyon sağlayabilmek için gerekli bir yanıtıdır (Vargas-Mendoza ve diğerleri, 2021).

Egzersiz ile birlikte makrofajların mitokondrileri içindeki ROT'ta geçici bir artışın, ROT'a karşı bir dizi savunma mekanizmasını indüklediği belirtilmektedir. Bu durum oksidatif olmayan enerji metabolizmasını indüklemekte ve ortamda ROT seviyelerinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Garaude ve diğerleri, 2016). Bu nedenle mitohormesisin antioksidan



enzimleri yükselterek, mitokondriyal biyogenezi artırarak, mitokondriyal fonksiyonu güçlendirerek ve redoks homeostazını geliştirerek sağlık yararlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Musci ve diğerleri, 2019).

Aerobik egzersizler, tekrarlayan akut stres dönemlerinin genel sağlık ve iskelet kası fonksiyonu üzerinde faydalı etkiler ortaya çıkardığı mitohormesisin en iyi örneklerinden birisidir (Merry ve Ristow, 2016). Aerobik egzersiz sonucunda oluşan oksidatif stres; miyofibriler protein sentezini, antioksidan ekspresyonu ve mitokondriyal biyogenezi uyarır. Bu durum, redoks homeostazı, mitokondriyal fonksiyonda iyileşme ve proteostaz yoluyla iskelet kası sağlığı ve işlevinde olumlu etkiler yaratır (Merry ve Ristow, 2016). Kas kütlesi ve gücünde artış, mitokondriyal fonksiyonda, oksidatif kapasitede ve antioksidan yanıtta iyileşme görülmektedir (Vargas-Mendoza ve diğerleri, 2021).

Egzersiz aynı zamanda otoimmün hastalıkları, özellikle romatizmal hastalıkları olan kişilerde inflamasyonu ve klinik durumları iyileştirir. Buna karşılık, antioksidanlarla takviyenin bu tür hastalıkları etkilemediği yaygın olarak bulunmuştur ve bazı araştırmalar semptomların kötüleştiğini bile göstermiştir (Zarse ve Ristow, 2021). Kronik düşük dozlu antioksidanların, vücut için faydalı hormetik yanıtı inhibe ederek organizmanın normalde üstleneceği adaptasyonları bloke etmesi mümkündür. Genel olarak eksojen antioksidan takviyesinin egzersizin mitohormetik etkilerinin çoğunu ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (Gomez-Cabrera ve diğerleri, 2008; Merry ve Ristow, 2016).

3. Sonuç ve Öneriler

Günümüzde egzersizin insan sağlığı ve spor performansı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok bilimsel çalışmanın sonucunda; düzenli yapılan egzersizlerin birçok kronik hastalığa karşı koruyucu olduğu, yağ doku ve iskelet kası başta olmak üzere vücutta birçok adaptasyonun gelişmesine yardımcı olduğu kabul edilmektedir.

Egzersizle birlikte kahverengi ve bej yağ dokuda mitokondri morfolojisinde, sayısında ve aktivitesinde değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. Soğuk ortamda antrenman ya da kamp yapılması, kurkumin, berberin ve kateşin gibi bazı besin bileşenlerinin yıllık antrenman planlarına paralel olarak beslenme periyotlamalarında yer alması kahverengi yağ dokuyu artırarak spor performansını olumlu etkileyebilir.

Egzersiz etkisiyle mitokondri sayısında artış, mitokondriyal biyogenezin sağlanması ve hasarlı mitokondrilerin ortadan kaldırılması sonucunda mitokondride fonksiyonel bir artış sağlamaktadır. Bununla birlikte egzersizle vücuda alınan oksijenin artması serbest radikallerin artışına ve dokularda oksidatif stres oluşmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stresin belirli miktarlarının sağlık için olumlu olabileceği konusunu gündeme getirmiştir. Akut veya düzenli yapılan egzersizlere karşı vücutta oluşan mitohormetik adaptasyonları indüklemek için gerekli stres miktarının, adaptif eşiğin hangi durumlarda aşıldığının ve hücrel hasarın ne zaman oluştuğunun belirlenmesi spor performansının optimize edilmesine yardımcı olacaktır.



Kaynaklar

- Akimoto, T., Pohnert, S. C., Li, P., Zhang, M., Gumbs, C., Rosenberg, P. B., Yan, Z. (2005). Exercise stimulates Pgc-1 α transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 280(20), 19587-19593.
- Bartelt, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(1), 24-36.
- Bloomer, R. J., & Goldfarb, A. H. (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Canadian journal of applied physiology*, 29(3), 245-263.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Long, J. Z. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
- Boveris, A., & Navarro, A. (2008). Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 224-229.
- Calabrese, E. J. (2015). Hormesis: principles and applications. *Homeopathy*, 104(02), 69-82.
- Cantó, C., Jiang, L. Q., Deshmukh, A. S., Matakı, C., Coste, A., Lagouge, M., Auwerx, J. (2010). Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell metabolism*, 11(3), 213-219.
- Cheng, C.-F., Ku, H.-C., & Lin, H. (2018). PGC-1 α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3447.
- Conley, K. E. (2016). Mitochondria to motion: optimizing oxidative phosphorylation to improve exercise performance. *Journal of Experimental Biology*, 219(2), 243-249.
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Doria, A. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*, 360(15), 1509-1517.
- D'Angelo, S., & Tafuri, D. (2020). Nutraceutical: their role in improving sports performance. *Sport Science*, 13(Suppl 1), 7-12.
- De Groot, H. (1994). Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepato-gastroenterology*, 41(4), 328-332.
- Drake, J. C., Wilson, R. J., & Yan, Z. (2016). Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 30(1), 13-22.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- Duclos, M., Oppert, J.-M., Verges, B., Coliche, V., Gautier, J.-F., Guezennec, Y., Strauch, G. (2013). Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes & metabolism*, 39(3), 205-216.



- Fiorenza, M., Gunnarsson, T., Hostrup, M., Iaia, F., Schena, F., Pilegaard, H., & Bangsbo, J. (2018). Metabolic stress-dependent regulation of the mitochondrial biogenic molecular response to high-intensity exercise in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 596(14), 2823-2840.
- Flouris, A. D., Dinas, P. C., Valente, A., Andrade, C. M. B., Kawashita, N. H., & Sakellariou, P. (2017). Exercise-induced effects on UCP1 expression in classical brown adipose tissue: a systematic review. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 31(2).
- Fry, C. S., Drummond, M. J., Glynn, E. L., Dickinson, J. M., Gundermann, D. M., Timmerman, K. L., Rasmussen, B. B. (2013). Skeletal muscle autophagy and protein breakdown following resistance exercise are similar in younger and older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(5), 599-607.
- Gan, Z., Fu, T., Kelly, D. P., & Vega, R. B. (2018). Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell Research*, 28(10), 969-980.
- Garaude, J., Acín-Pérez, R., Martínez-Cano, S., Enamorado, M., Ugolini, M., Nistal-Villán, E., Enriquez, J. A. (2016). Mitochondrial respiratory-chain adaptations in macrophages contribute to antibacterial host defense. *Nature immunology*, 17(9), 1037-1045.
- Gasparin, F., Spitzner, F., Ishii-Iwamoto, E., Bracht, A., & Constantin, J. (2003). Actions of quercetin on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. *Xenobiotica*, 33(9), 903-911.
- Gill, J., & La Merrill, M. A. (2017). An emerging role for epigenetic regulation of Pgc-1 α expression in environmentally stimulated brown adipose thermogenesis. *Environmental epigenetics*, 3(2), dvx009.
- Gomez-Cabrera, M.-C., Domenech, E., Romagnoli, M., Arduini, A., Borrás, C., Pallardo, F. V., Vina, J. (2008). Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *The American journal of clinical nutrition*, 87(1), 142-149.
- Gross, M., Baum, O., & Hoppeler, H. (2011). Antioxidant supplementation and endurance training: win or loss? *European Journal of Sport Science*, 11(1), 27-32.
- Heinonen, S., Jokinen, R., Rissanen, A., & Pietiläinen, K. H. (2020). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity reviews*, 21(2), e12958.
- Hood, D. (2001). Plasticity in skeletal muscle, cardiac, and smooth muscle invited review: Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 90, 1137-1157.
- Hood, D. A., Chabi, B., Menzies, K., O'Leary, M., & Walkinshaw, D. (2007). Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. In *Role of Physical Exercise in Preventing Disease and Improving the Quality of Life* (pp. 37-60): Springer.
- Hood, D. A., Uguccioni, G., Vainshtein, A., & D'souza, D. (2011). Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: implications for health and disease. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1119-1134.



- Hou, L., Ge, L., Li, Y., Chen, Y., Li, H., He, J., Chen, Y. (2020). Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica*, 57(7), 765-777.
- Huertas, J. R., Casuso, R. A., Agustín, P. H., & Cogliati, S. (2019). Stay fit, stay young: mitochondria in movement: the role of exercise in the new mitochondrial paradigm. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Ismaeel, A., Holmes, M., Papoutsi, E., Panton, L., & Koutakis, P. (2019). Resistance training, antioxidant status, and antioxidant supplementation. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 29(5), 539-547.
- Kawamura, T., & Muraoka, I. (2018). Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*, 7(9), 119.
- Lehnig, A. C., & Stanford, K. I. (2018). Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *Journal of Experimental Biology*, 221(Suppl_1), jeb161570.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2006). *Essentials of exercise physiology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Mitohormesis in exercise training. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 123-130.
- Meyer, G. A., Gibbons, M. C., Sato, E., Lane, J. G., Ward, S. R., & Engler, A. J. (2015). Epimuscular fat in the human rotator cuff is a novel beige depot. *Stem cells translational medicine*, 4(7), 764-774.
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E769-E778.
- Musci, R. V., Hamilton, K. L., & Linden, M. A. (2019). Exercise-induced mitohormesis for the maintenance of skeletal muscle and healthspan extension. *Sports*, 7(7), 170.
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Neeraj, J. P., Singh, S., & Singh, J. (2013). Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev*, 5(19), 14-22.
- Parry, H. A., Roberts, M. D., & Kavazis, A. N. (2020). Human skeletal muscle mitochondrial adaptations following resistance exercise training. *International journal of sports medicine*, 41(06), 349-359.
- Petridou, A., Siopi, A., & Mougios, V. (2019). Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, 92, 163-169.



- Plowman, S. A., & Smith, D. L. (2013). *Exercise physiology for health fitness and performance*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Powers, S. K., & Shanely, R. A. (2002). Exercise-induced changes in diaphragmatic bioenergetic and antioxidant capacity. *Exercise and sport sciences reviews*, 30(2), 69-74.
- Quindry, J. C., Stone, W. L., King, J., & Broeder, C. E. (2003). The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(7), 1139-1145.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 153-159.
- Roberts, M. D., Bayless, D. S., Company, J. M., Jenkins, N. T., Padilla, J., Childs, T. E., Rector, R. S. (2013). Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism*, 62(8), 1052-1056.
- Russell, A. P., Foletta, V. C., Snow, R. J., & Wadley, G. D. (2014). Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-general subjects*, 1840(4), 1276-1284.
- Saeidi, A., Haghghi, M. M., Kolahtouzi, S., Daraei, A., Abderrahmane, A. B., Essop, M. F., Zouhal, H. (2021). The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. *Obesity reviews*, 22(1), e13090.
- Safdar, A., Little, J. P., Stokl, A. J., Hettinga, B. P., Akhtar, M., & Tarnopolsky, M. A. (2011). Exercise increases mitochondrial PGC-1 α content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 286(12), 10605-10617.
- Scarpulla, R. C. (2012). Nucleus-encoded regulators of mitochondrial function: integration of respiratory chain expression, nutrient sensing and metabolic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1819(9-10), 1088-1097.
- Sepa-Kishi, D. M., & Ceddia, R. B. (2016). Exercise-mediated effects on white and brown adipose tissue plasticity and metabolism. *Exercise and sport sciences reviews*, 44(1), 37-44.
- Song, W.-H., Ballard, J. W. O., Yi, Y.-J., & Sutovsky, P. (2014). Regulation of mitochondrial genome inheritance by autophagy and ubiquitin-proteasome system: implications for health, fitness, and fertility. *BioMed research international*, 2014.
- Stanford, K. I., & Goodyear, L. J. (2016). Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*, 5(2), 153-162.
- Stanford, K. I., Middelbeek, R. J., & Goodyear, L. J. (2015). Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*, 64(7), 2361-2368.



- Terada, S., Kawanaka, K., Goto, M., Shimokawa, T., & Tabata, I. (2005). Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1 α protein expression in rat skeletal muscle. *Acta physiologica scandinavica*, 184(1), 59-65.
- Tsiloulis, T., & Watt, M. J. (2015). Exercise and the regulation of adipose tissue metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 175-201.
- Urso, M. L., & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- van Marken Lichtenbelt, W. D., & Schrauwen, P. (2011). Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301(2), R285-R296.
- Vargas-Mendoza, N., Angeles-Valencia, M., Morales-González, Á., Madrigal-Santillán, E. O., Morales-Martínez, M., Madrigal-Bujaidar, E., Chamorro-Cevallos, G. (2021). Oxidative Stress, Mitochondrial Function and Adaptation to Exercise: New Perspectives in Nutrition. *Life*, 11(11), 1269.
- Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J., & Giralt, M. (2017). Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(1), 26-35.
- Vincent, H. K., Shanely, R. A., Stewart, D. J., Demirel, H. A., Hamilton, K. L., Ray, A. D., Powers, S. K. (2002). Adaptation of upper airway muscles to chronic endurance exercise. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(3), 287-293.
- Widmann, M., Nieß, A. M., & Munz, B. (2019). Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle. *Sports Medicine*, 49(4), 509-523.
- Williamson, J., & Davison, G. (2020). Targeted Antioxidants in Exercise-Induced Mitochondrial Oxidative Stress: Emphasis on DNA Damage. *Antioxidants*, 9(11), 1142.
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., Schaart, G. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376.
- Yan, Z., Lira, V. A., & Greene, N. P. (2012). Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exercise and sport sciences reviews*, 40(3), 159.
- Yun, J., & Finkel, T. (2014). Mitohormesis. *Cell metabolism*, 19(5), 757-766.
- Zarse, K., & Ristow, M. (2021). Mitochondrial ROS signals prevent excessive immune response. *Nature Metabolism*, 3(5), 588-589.
- Zhang, Y., Uguccioni, G., Ljubcic, V., Irrcher, I., Iqbal, S., Singh, K., Hood, D. A. (2014). Multiple signaling pathways regulate contractile activity-mediated PGC-1 α gene expression and activity in skeletal muscle cells. *Physiological reports*, 2(5), e12008.



Beyanlar:

Bu makale tez çalışmasından üretilmemiştir. Herhangi bir toplantıda sözlü/yazılı olarak sunulmamış, bildiri kitapçığında özeti basılmamıştır. Herhangi bir kurum/kuruluş/şahıstan herhangi türde bir destek alınmamıştır. Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır. Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir. Yazar Katkıları: Fikir/kavram: EAB; Tasarım: EAB, DD; Denetleme: DD ; Veri toplama ve/veya Veri İşleme: EAB; Analiz ve/veya Yorum: EAB, DD ; Kaynak tarama: EAB; Makalenin Yazımı: EAB; Eleştirel inceleme: DD.

Extended Abstract

Regular exercise stimulates tissue adaptations, particularly in adipose and skeletal muscle. Exercise increases sports performance by enhancing mitochondrial activity and quantity in adipose and skeletal muscle tissue.

As a result of the effect of exercise, changes in mitochondria morphology, amount and activity are observed in brown and beige adipose tissue. Browning is achieved by expressing beige adipocytes from white adipose tissue, leading to increased thermogenesis and energy expenditure. Considering these results, it has been reported that exercise may positively affect sports performance by increasing mitochondrial biogenesis.

The increase in mitochondrial biogenesis under the influence of exercise is associated with various adaptations, such as improved oxidative capacity and skeletal muscle hypertrophy. However, *exercise* is defined as stress that can significantly regulate cellular signalling mechanisms to activate morphological and metabolic changes. During exercise, blood is directed to active areas such as skeletal muscles, while hypoxia is observed in other tissues. After exercise, these tissues are exposed to large amounts of oxygen. The increase in oxygen use in skeletal muscle with exercise can be 100 times greater than its values at rest. This increase in oxygen consumption naturally causes increased free radicals and oxidative stress in tissues. While oxidative stress has adverse effects in acute exercise, adaptation mechanisms to oxidative stress come into play in regular exercises. Mitochondrial stress induced by exercise can trigger a hormetic response that provides long-term benefits in cellular stress resistance and lifespan, along with short-term metabolic benefits. This hormetic response, known as mitohormesis, enhances antioxidant enzymes, mitochondrial biogenesis, function and redox homeostasis.

Athletes can improve their sports performance by designing more effective exercise programs through regular exercise and the concepts of changes in mitochondrial function with browning in white adipocytes, changes in mitochondrial function in skeletal muscle, oxidative stress, and mitohormesis. In line with this information, in this review, the relationship of exercise with brown adipose tissue, mitochondrial function, oxidative stress and mitohormesis will be discussed.