Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 32, No. 3, Autumn 2022 ORIGINAL ARTICLE

The effect of short endurance training on the expression level of PINK-1, Parkin and PGC-1α in the heart of nicotine-sensitized rats

Amir Abbas Lashgari[1], Mohammad Ali Azarbayjani[1], Maghsoud Peeri[1], Mohammad Nasehi[2]
[1] Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Cognitive and Neuroscience Research Center (CNRC), Amir-Almomenin Hospital, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

Abstract

Background: Nicotine alters the expression of various genes in the heart. PINK-1(PTEN-induced kinase1) is the major regulator of cellular mitophagy. Moreover, Parkin is a protein that plays a key role in the process of ubiquitination. Also, PGC-1ὰ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) is the main regulator of mitochondrial biogenesis. On the other hand, exercise has many positive physiological effects on patients suffering from heart failure. In this study, we aimed to investigate the effect of short endurance training on the expression of parkin, PINK1 and PGC- 1ὰ genes in the heart of nicotine-sensitive rats.

Materials and methods: in this study, male Wistar rats weighing approximately 180 to 200 gr were used. The animals received nicotine at dose of 0.21 mg/kg intraperitoneally. Real time PCR technique was used to evaluate the expression of genes.

Results: The results showed that nicotine decreased the expression of PGC-1ὰ gene ($p<0.05$) and had no effect on other genes ($p>0.05$). Short-term endurance training slightly increased the expression of all genes that was not statistically significant.

Conclusion: It seems that short-term exercise can reduce the pro–apoptotic and stimulant effects of oxidative stress induced by nicotine. In addition, long-term exercise may potentially induce a significant positive effect on mitophagy-related genes.

Keywords: *Nicotine, Exercise, Heart, Parkin, PINK-1, PGC-1α*

Cited as: Lashgari AA, Azarbayjani MA, Peeri M, Nasehi M. The effect of short endurance training on the expression level of PINK-1, Parkin and PGC-1α in the heart of nicotine-sensitized rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(3): **281-292.**

Correspondence to: Mohammad Ali Azarbayjani
Tel: *+98 9123172908*
E-mail: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir
ORCID ID: 0000-0002-3502-7487
Received: 10 Oct 2020; **Accepted:** 4 Sep 2022

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۲، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱، صفحات ۲۸۱ تا ۲۹۲

Original Article

اثر ورزش استقامتی کوتاه‌مدت بر بیان ژن‌های PINK-1, Parkin و PGC-1α در قلب موش‌های حساس‌شده به نیکوتین

امیرعباس لشگری[۱]، محمدعلی آذربایجانی[۱]، مقصود پیری[۱]، محمد ناصحی[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲]مرکز علوم اعصاب و شناخت (CNRC)، بیمارستان امیرالمومنین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *نیکوتین در قلب بیان ژن‌های مختلفی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. پروتئین PINK-1 (PTEN-induced kinase 1) تنظیم‌کننده اصلی میتوفاژی سلولی است. از طرف دیگر، Parkin پروتئینی است که در روند یوبیکیتیناسیون نقشی اساسی دارد و باعث القای مسیرهای نجات سلولی می‌گردد. همچنین، PGC-1α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری است. از سوی دیگر، ورزش اثرات مثبت فیزیولوژیک بسیاری بر بیمارانی دارد که از نارسایی قلبی رنج می‌برند. بنابراین هدف از این پژوهش تاثیر تمرین ورزش کوتاه مدت استقامتی بر بیان ژن‌های Parkin، PINK-1 و PGC-1α در قلب موش‌های حساس‌شده به نیکوتین بود.*

روش بررسی: *در این پژوهش از موش‌های نر نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوان‌ها نیکوتین را در مقدار ۰/۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت درون صفاقی دریافت کردند. برای بررسی بیان ژن‌های مورد مطالعه، در هر گروه بررسی بافت‌ها با تکنیک Real Time PCR انجام شد.*

یافته‌ها: *نتایج نشان داد که نیکوتین بیان ژن PGC-1α را کاهش داد (P< ۰/۰۵) و بر دیگر ژن‌ها تاثیری نداشت (P> ۰/۰۵). همچنین، ورزش کوتاه مدت استقامتی بیان تمام ژن‌ها را تا حدی کم افزایش داد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (P> ۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *به‌نظر می‌رسد ورزش کوتاه مدت استقامتی می‌تواند تاثیرات پرو-آپوپتوتیک و تحریک‌کننده‌ی استرس اکسیداتیو ناشی از نیکوتین را کاهش دهد. علاوه بر این، تمرین ورزشی طولانی‌مدت احتمالا بتواند بر ژن‌های موثر بر میتوفاژی تاثیری معنی‌دار و مثبت بگذارد.*

واژگان کلیدی: *نیکوتین، ورزش، قلب، Parkin، PINK-1، PGC-1α.*

مقدمه

نیکوتین آلکالوئید پاراسمپاتومیمتیک قدرتمند و ترکیب اصلی روانگردان موجود در تنباکو است که باعث تقویت اعتیاد به تنباکو و شیوع بالای عود در افرادی می‌شود که مصرف تنباکو را ترک کرده‌اند (۱). نیکوتین به گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی متصل می‌شود (۲). وقتی نیکوتین به این گیرنده‌ها متصل می‌شود، کانال‌های یونی این گیرنده‌ها باز می‌شوند و کاتیون‌های سدیم و کلسیم از آن عبور می‌کنند (۲). مصرف نیکوتین باعث افزایش ضربان قلب نیز می‌گردد که به دلیل تحریک پایدار سیستم سمپاتیک است. نیکوتین همچنین باعث نقص عملکرد سلول‌های اندوتلیال و مقاومت به انسولین می‌گردد (۲). مصرف تنباکو خطر انواع بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله سکته قلبی، ایست ناگهانی قلب و آنفارکتوس حاد میوکارد را بالا می‌برد (۳). کشیدن سیگار باعث بروز اثرات مخربی بر عملکرد اندوتلیال عروق می‌گردد (۴). نیکوتین

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، گروه فیزیولوژی ورزشی، امیرعلی آذربایجانی (**email**: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-3502-7487
تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۷/۱۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

ممکن است مستقیما با بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط باشد (۵). در مدل‌های حیوانی، نوزادانی که از ابتدا در معرض نیکوتین قرار می‌گیرند در هفته‌ها و ماه‌های بعد با عملکرد نامناسب دستگاه قلب و عروق مواجه می‌شوند (۶). البته این نکته شایان ذکر است که اثر مخرب نیکوتین بر دستگاه قلب و عروق به دوز نیکوتین، مدت زمان در معرض گرفتن نیکوتین و نحوه در معرض قرار گرفتن آن وابسته است (۷). نیکوتین بر سیستم نوروترانسمیتری سروتونرژیک و کولینرژیک تاثیر منفی می‌گذارد (۸). هر دوی این سیستم‌های نوروترانسمیتری در عمل سیستم قلب و عروق و تنفس تاثیر به سزایی دارند (۹). از سوی دیگر، تحقیقات بسیاری تاثیر نیکوتین بر بیان ژن‌های مختلف در ارگان‌های مختلف را به اثبات رسانیده‌اند (۱۰). نیکوتین در قلب نیز بیان ژن‌های مختلفی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. نیکوتین با افزایش بیان ژن‌های آنژیوپونتین-۱ و EGF باعث القا التهاب و فیبروز در قلب و کلیه می‌شود (۱۱). همچنین، نیکوتین باعث کاهش شدید بیان ژن PKCε در قلب می‌شود؛ این ژن در تنظیم هایپرتروفی بافت قلب و حفاظت از قلب در شرایط ایسکمی نقش بسیار مهمی دارد (۱۲). تاثیر نیکوتین بر ژن‌های موردنظر این پژوهش به درستی مشخص نشده است، اما شواهدی وجود دارد که نیکوتین بر میزان بیان ژن‌هایی نظیر PINK-1 تاثیر می‌گذارد (۱۳).

PINK-1 (PTEN-induced kinase 1) تنظیم‌کننده اصلی میتوفاژی سلولی است (۱۴). این پروتئین در از میان بردن میتوکندری‌های آسیب‌دیده نیز نقش مهمی دارد (۱۵). کاهش میزان PINK-1 به دلیل کاهش میتوفاژی سلولی باعث افزایش و تجمع میتوکندری‌های آسیب‌دیده می‌شود (۱۶). در کل، این پروتئین در شناسایی میتوکندری‌های از کار افتاده و نابود کردن آن‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند. PINK-1 با تحریک Parkin باعث می‌شود تا این پروتئین به میتوکندری بچسبد و پروسه اتوفاژی میتوکندری را اجرا کند (۱۷). بدون حضور PINK-1، Parkin نمی‌تواند به میتوکندری آسیب‌دیده متصل شود؛ در حالی‌که از سوی دیگر، بیان بیش از حد ژن PINK-1 باعث می‌شود تا Parkin حتی به میتوکندری‌های سالم هم متصل گردد (۱۸). از طرف دیگر، Parkin پروتئینی است که در روند یوبیکیتیناسیون نقشی اساسی دارد (۱۹). یوبیکیتیناسیون روندی است که در آن مولکول‌ها با یوبیکیتین نشان‌دار می‌گردند و برای از میان رفتن به لیزوزوم‌ها یا پروتئازوم‌ها منتقل می‌گردند (۲۰). این پروتئین با مهار آپوپتوز وابسته به میتوکندری و آپوپتوز غیروابسته به میتوکندری باعث القا مسیرهای نجات سلولی می‌گردد (۲۱).

در کل می‌توان گفت که PINK-1 و Parkin با یکدیگر همکاری می‌کنند تا از طریق القا اتوفاژی میتوکندری‌های آسیب‌دیده، شبکه میتوکندریایی سالمی را در سلول‌های بدن ایجاد کنند (۲۲). تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که عدم تنظیم میتوفاژی منجر به نارسایی‌های قلبی و مرگ و آسیب کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (۲۳). AMPK پروتئینی است که میزان انرژی سلولی را رصد و وضعیت متابولیکی سلول را تغییر می‌دهد (۲۴). فعالیت این پروتئین که به فسفریلاسیون بسیاری از پروتئین‌ها منجر می‌شود در نارسایی‌های قلبی، ایسکمی قلب و هایپرتروفی پاتولوژیک قلب مشاهده می‌شود (۲۵, ۲۶). پژوهش گذشته نشان داده است که در نارسایی قلبی AMPKα2 با فسفریله کردن PINK-1 باعث تضعیف نارسایی می‌گردد، از طریق تحریک میتوفاژی قلب (۲۴). از سوی دیگر، در هایپرتروفی قلب ناشی از آنژیوتانسین-۲، Parkin با تحریک اتوفاژی باعث تضعیف هایپرتروفی می‌گردد (۲۷). نقش PINK-1 در درمان آسیب ایسکمیک میوکارد نیز به اثبات رسیده است (۲۸). PINK-1 و Parkin در شرایط آسیب و نارسایی‌های قلبی به همراه یکدیگر برای کنترل عملکرد طبیعی میتوکندری سلول‌ها وارد عمل می‌شوند (۲۹). PGC-1α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری است (۳۰). PGC-1α یک فعال‌کننده‌ی رونویسی است که بر بسیاری از ژن‌های دخیل در تنظیم‌کردن متابولیسم و انرژی تاثیر می‌گذارد (۳۱). همچنین، این پروتئین یک رابطه مستقیم بین تحریک فیزیولوژیک خارجی و تنظیم بیوژنز میتوکندری ایجاد می‌کند (۳۲). تحقیقات بسیاری نشان داده است که PGC-1α بر دستگاه قلب و عروق تاثیر می‌گذارد. PGC-1α در بافت‌هایی همچون بافت میوکارد، که نیاز به انرژی زیادی دارند یافت می‌شود و بر عملکرد آن‌ها تاثیر می‌گذارد (۳۳). این پروتئین نقشی منفی در تنظیم سیکل پیری سلول‌های عروق دارد (۳۴). سطوح PGC-1α تفاوت بسیار زیادی بین افراد عادی و افرادی که از نارسایی قلبی رنج می‌برند دارد (۳۵). سطوح PGC-1α در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلب به همراه پارگی قلب بیشتر از سطوح آن در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلب بدون پارگی قلب است، خصوصا در مناطق بطنی و مناطقی که محدوده‌ی انفارکتوس هستند (۳۴). فعالیت تنظیمی‌ای که PGC-1α بر بیوژنز میتوکندری و عادی‌سازی متابولیسم در بافت‌های مختلف دارد در ماهیچه‌های قلبی به میزان زیادی مشاهده می‌شود (۳۶, ۳۷). کاهش بیان ژن PGC-1α در پاتوژنز

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

بسیاری از اختلالات قلبی مشاهده شده است که باعث جایگزینی گلیکولیز به‌جای متابولیسم اکسیداتیو می‌گردد (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش میزان بیان PGC-1α توسط افزایش برداشت کلسیم به رتیکولوم سارکوپلاسم، باعث بهبود عملکرد کاردیومیوسیت‌ها و مهار اوورلود کلسیم سلولی در قلب می‌گردد (۳۹).

ورزش اثرات مثبت فیزیولوژیک و سایکولوژیک بسیاری بر بیمارانی دارد که از نارسایی قلبی رنج می‌برند (۴۰). ورزش به عنوان یک روش درمانی غیردارویی، باعث تعادل سیستم سمپاتووگال، تنظیم بیومارکرهای سیستم سمپاتیک در پلاسما و تنظیم سطوح کاتکولامین‌ها می‌گردد (۴۱). ورزش می‌تواند برای توانبخشی قلب پس از جراحی دریچه‌ی قلب موثر باشد (۴۲). همچنین، ورزش ایروبیک به همراه تمرین استقامتی باعث بهبود عملکرد ماهیچه‌ای و کاهش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود (۴۳). ورزش استقامتی پس از جراحی پیوند قلب می‌تواند باعث بالابردن بقای قلب پیوندی در فرد گیرنده گردد (۴۴). همچنین، تحقیق اخیر نشان داده است که ورزش با شدت متوسط عملکرد قلبی موش‌هایی با فشار خون بالا را بهبود می‌بخشد (۴۵). اثر مثبت ورزش استقامتی بر عملکرد قلب در پژوهشی دیگر نیز به ثبت رسیده است (۴۶). ورزش باعث بهبود انعطاف‌پذیری سلول‌های میوکارد نیز می‌گردد (۴۷). از طرف دیگر، ورزش بهترین راه برای بالابردن بیوژنز و متابولیسم میتوکندری در سلول‌های ماهیچه‌ای است (۴۸, ۴۹). ورزش تعداد میتوکندری‌ها را افزایش می‌دهد و از بافت میوکارد از طریق بهبود عملکرد آنتی‌اکسیدانی محافظت می‌کند (۵۰, ۵۱). پژوهش گذشته نشان داده است که ورزش استقامتی با کاهش وزن موش‌ها و تمرین بالارفتن از نردبان بدون ارتباط با کم‌کردن وزن موش-ها، باعث محافظت از عملکرد موثر ماهیچه‌های قلبی موش-های چاق می‌گردد (۵۲). بسیاری از پژوهش‌ها اثر افزایشی ورزش بر بیان ژن PGC-1α را به اثبات رسانیده‌اند (۵۳, ۵۴). ورزش میزان سطوح پروتئین PGC-1α را در ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی بالا می‌برد (۵۵). در پژوهش‌های دیگر، ورزش بیان ژن PGC-1α را در قلب ۱،۵ تا ۲ برابر افزایش داده است (۵۶). پژوهش گذشته نشان داده است که ورزش کوتاه‌مدت اثر سرکوب‌کننده‌ی انفارکتوس میوکارد بر بیان ژن‌های Parkin و PINK-1 را مهار می‌کند (۵۷). Parkin با اثر بر میتوفاژی، تاثیر مثبت و حفاظتی ورزش بر بافت قلب را واسطه‌گری می-کند (۵۸).

بنابراین، ما در این پژوهش قصد داشتیم تا تاثیر تمرین ورزشی کوتاه مدت استقامتی را بر بیان ژن‌های Parkin ، PINK-1 و PGC-1α در قلب موش‌های معمولی و موش‌های حساس‌شده به نیکوتین بررسی کنیم.

مواد و روشها

حیوان‌ها

در این پژوهش از موش‌های نر نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد در دمای ۳± ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همچنین، چرخه روشنایی و تاریکی به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برقرار شد. هر موش فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت و هر گروه شامل چهار موش بود.

گروه‌های مورد مطالعه

در کل ۲۴ موش صحرایی نر در ۶ گروه بررسی شدند:

گروه ۱ یا "کنترل (سالین)": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی سالین (۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم) را برای چهار روز متوالی دریافت کردند.

گروه ۲ یا "سالین-شم": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی سالین (۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم) را برای چهار روز متوالی دریافت کردند. سپس، تمام موش‌ها به مدت چهارده روز متوالی روی دستگاه تردمیل قرار گرفتند، در حالی‌که دستگاه خاموش بود.

گروه ۳ یا "سالین-ورزش": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی سالین (۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم) را برای چهار روز متوالی دریافت کردند. سپس، تمام موش‌ها به مدت چهارده روز متوالی روی دستگاه تردمیل قرار گرفتند، در حالی‌که دستگاه روشن بود.

گروه ۴ یا "نیکوتین": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی نیکوتین (۰،۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) را برای چهار روز متوالی دریافت کردند.

گروه ۵ یا "نیکوتین-شم": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی نیکوتین (۰،۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) را برای چهار روز متوالی دریافت کردند. سپس، تمام موش‌ها به مدت چهارده روز متوالی روی دستگاه تردمیل قرار گرفتند، در حالی‌که دستگاه خاموش بود.

گروه ۶ یا "نیکوتین-ورزش": موش‌های این گروه تزریق داخل صفاقی نیکوتین (۰،۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) را برای

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

چهار روز متوالی دریافت کردند. سپس، تمام موش‌ها به مدت چهارده روز متوالی روی دستگاه تردمیل قرار گرفتند، در حالی‌که دستگاه روشن بود.

طرز تهیه محلول دارویی

پیش از تزریق‌ها، نیکوتین در سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد استریل (نرمال سالین) حل می‌شد و PH محلول به ۷/۲ رسانده می‌شد. از محلول به دست آمده جهت تزریق به گروه‌های نیکوتین، نیکوتین-شم و نیکوتین-ورزش استفاده شد. دوز نیکوتین ۰/۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش مورد استفاده قرار گرفت (۵۹).

تزریق دارو

برای تزریق‌ها از سرنگ انسولین استفاده شد و برای گروه‌هایی که نیکوتین دریافت کردند به ازای هر کیلوگرم وزن موش، میزان یک میلی لیتر دارو به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۶۰). پیش از تزریق، موش‌ها ابتدا به مدت یک دقیقه مورد نوازش قرار گرفتند تا از میزان استرس وارد شده به آن‌ها کاسته شود. همچنین، برای در دست گرفتن موش‌ها در هنگام تزریق از یک پارچه یا حوله‌ی نرم استفاده شد. تمامی تزریق‌ها روزانه به مدت ۴ روز انجام گرفت. مطالعات نشان می‌دهند که این مقدار دارو و با این مدت‌زمان تزریق قادر به ایجاد وابستگی به نیکوتین است (۵۹).

برنامه تمرین تردمیل

با توجه به مطالعات قبلی که نشان داده‌اند ۱۴ روز بعد از آخرین تزریق نیکوتین، خاموشی اثرات نیکوتین بوجود می‌آید و با یک مقدار کمی از دارو امکان برگشت فرد به مصرف نیکوتین وجود دارد، تمرین ورزشی در طول ۱۴ روز بعد از آخرین تزریق نیکوتین انجام گرفت. تمرین استقامتی بر روی تردمیل انجام شد. تمرین استقامتی به دو قسمت تقسیم شد که شش روز اول که به نام عادت کردن (سازگاری) معروف است به این ترتیب بود که در روز اول موش‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند و در روزهای بعدی، هر روز ۱۰ دقیقه به زمان دویدن آن‌ها اضافه شد تا مدت‌زمان دویدن به ۱ ساعت رسید (روز دوم: ۲۰ دقیقه، روز سوم: ۳۰ دقیقه... روز ششم: ۶۰ دقیقه). مرحله دوم، مرحله‌ی تمرین کردن بود که موش‌ها هشت روز به‌طور منظم به مدت ۱ ساعت با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند. در تمام قسمت ها شیب دستگاه تردمیل صفر قرار داده شده است و به منظور اجبار تمرین و حرکت موش از شک در انتهای تردمیل استفاده شد (۰/۱ میلی آمپر)

واکنش زنجیره پلی مراز

در ادامه، پرایمرها به صورت لیوفیلیزه در دسترس قرار گرفتند. برای آماده‌سازی پرایمرها حجم مشخص آب مقطر استریل به هر تیوب حاوی پرایمر لیوفیلیزه (بر اساس اطلاعات مربوط به هر پرایمر) اضافه شد و این محلول به عنوان استوک در ۲۰- درجه سانتی گراد قرار داده شد. به این ترتیب جهت انجام کار برای هر بار تست، مواد زیر به نسبت‌های گفته شده در داخل ظروف ۴۸ خانه ریخته و با یکدیگر ترکیب شدند.

از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن‌های مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول‌ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و جهت اطمینان از آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase I Fermentas قرار گرفت. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترفتومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته‌ای از پرایمر Oligo dt MWG-Biotech, Germany و آنزیم نسخه‌برداری معکوس Fermentas و بر اساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR با استفاده از PCR master mix Applied Biosystems و SYBER Green در دستگاه ABI Step One Applied Biosystems, Sequences Detection Systems Focter City, CA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه‌ی Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲۰ ثانیه، ۶۰-۵۸ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. نمودار Melting جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شده و به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت.

نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند. با استفاده از قرار دادن داده ها در فرمول زیر:

$$R = 2^{-(\Delta\Delta CT)}$$

$$\Delta\Delta CT = (CT_{target} - CT_{refence})_{Time\ X} - (CT_{target} - CT_{refence})_{Time\ 0}$$

منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن با استفاده از حداقل ۵ غلظت لگاریتمی به ترتیب رقیق‌شونده از کنترل مثبت هر ژن رسم گردید. میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمالیز شده و بیان ژن‌های گروه سالم به عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

$$Ratio = \frac{(E_{target})^{\Delta CT target}}{(E_{reference})^{\Delta CT reference}}$$

$$(\Delta Ct_{refrence} = Ct_{control}-Ct_{treatment}, \Delta Ct_{target} = Ct_{control}-Ct_{treatment})$$

در فرمول فوق E معرف Efficiency است و با استفاده از رسم منحنی استاندارد برای ژن به دست می‌آید. تحلیل آماری داده‌ها با آزمون t-test جهت بررسی و معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

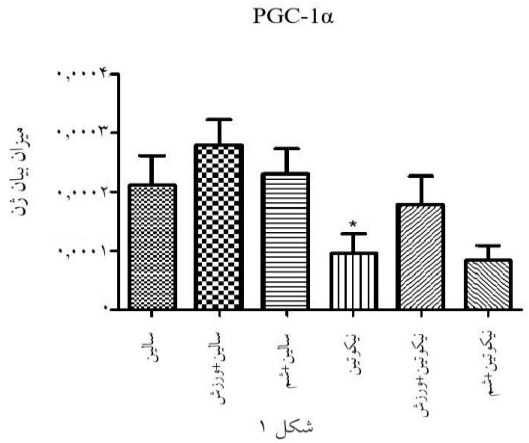
ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه تمام قوانین مرتبط با حقوق حیوان‌ها رعایت شد و تضمین مراقبت‌های انسانی از حیواناتی که برای اهداف آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند داده شد. از جمله این موارد، به حداقل رساندن تعداد حیوانات مورد استفاده در تحقیقات، تضمین توجه مداوم به رفاه حیوانات، اجتناب از ایجاد درد و سختی برای حیوانات مورد استفاده در فعالیت‌های آزمایشگاهی و اطمینان از موجه بودن به کارگیری حیوانات بود. کد شناسه اخلاق در پژوهش به شماره IR.IAU.PS.REC.1398.192 مورخ ۱۳۹۸/۰۷/۱۶ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران دریافت شد.

یافته‌ها

بیان ژن PGC-1α متعاقب تزریق نیکوتین و تمرین کوتاه مدت استقامتی

نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک آزمون ANOVA تک راهه [F(5, 18)=3.54, P<0.05] و به دنبال آن آزمون متعاقب توکی نشان داد، تزریق نیکوتین میزان بیان PGC-1α را در قلب موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد. تمرین کوتاه مدت استقامتی در موش‌های گروه کنترل (سالین) و موش‌های گروه نیکوتین تاثیری معنی‌دار بر بیان این ژن نداشت، اگرچه در هر دو گروه بیان این ژن را تا حدی افزایش داد (شکل ۱). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که نیکوتین اثری منفی بر عملکرد میتوکندری‌ها در سلول دارد و می‌تواند باعث ایجاد اثرات مضر استرس اکسیداتیو گردد و بر کارایی قلب اثری سو بگذارد. از آن سو، تمرین ورزشی با دستگاه تردمیل احتمالا توانایی این را دارد که تاثیر منفی نیکوتین را کاهش دهد، اگرچه نه به اندازه‌ای که از نظر آماری معنادار باشد. بنابراین، می‌توان پیشنهاد داد که تمرین ورزشی با دستگاه تردمیل می‌تواند عملکرد میتوکندری‌های سلول‌های قلب را، از طریق افزایش نسبی عملکرد ژن PGC-1α، تا میزان زیادی بهبود ببخشد.



شکل ۱

شکل ۱. بررسی اثر ورزش کوتاه مدت استقامتی بر کاهش بیان ژن PGC-1α ناشی از نیکوتین. حیوان‌ها در ۶ گروه جداگانه سالین (۱ میلی لیتر بر کیلوگرم)، نیکوتین (۰/۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ورزش و یا ترکیب آنها را دریافت کردند. P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه سالین.

بیان ژن Parkin متعاقب تزریق نیکوتین و تمرین کوتاه مدت استقامتی

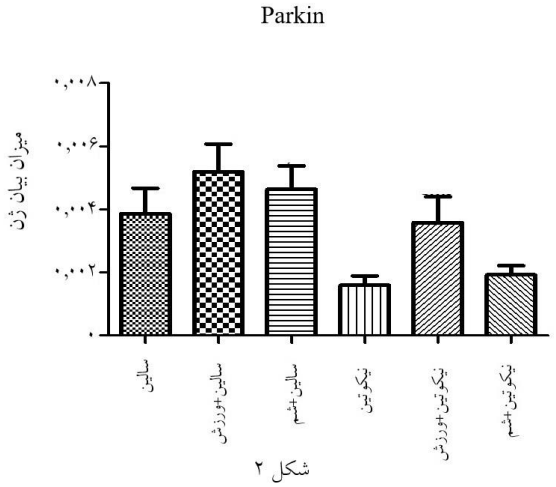
نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک آزمون ANOVA تک راهه [F(5, 18)=2.05, P>0.05] نشان داد، تزریق نیکوتین یا تمرین با تردمیل تاثیری معنی‌دار بر میزان بیان ژن Parkin در قلب موش‌های صحرایی ندارد؛ اما نیکوتین تا اندازه‌ای بر میزان بیان این ژن اثر کاهشی نشان داد و تمرین کوتاه مدت استقامتی نیز تا حدی باعث بالابردن بیان این ژن شد (شکل ۲). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که احتمال دارد نیکوتین در دوزهای بالاتر اثری سو بر این ژن بگذارد و از این طریق بر میتوفاژی تاثیر بگذارد. این اثر می‌تواند به ناکارآمدی سیستم عملکردی میتوکندری‌ها در سلول‌های بافت قلب منجر گردد. همچنین، تمرین ورزشی کوتاه مدت استقامتیاین توانایی بالقوه را دارد که اثر نیکوتین بر بیان Parkin را کاهش دهد و سیستم عملکردی میتوکندری‌های سلول‌های بافت قلب را تقویت کند.

بیان ژن PINK-1 متعاقب تزریق نیکوتین و تمرین کوتاه مدت استقامتی

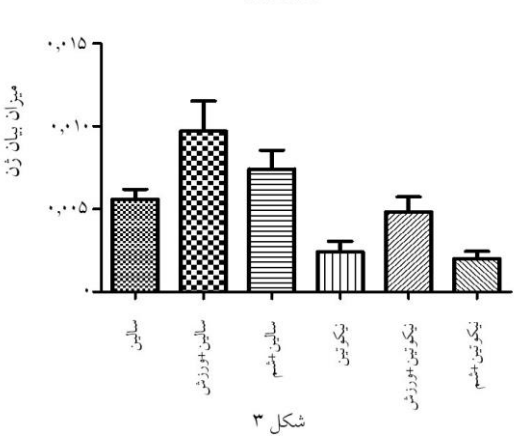
نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک آزمون ANOVA تک راهه [F(5, 18)=1.64, P>0.05] نشان داد، تزریق نیکوتین یا تمرین کوتاه مدت استقامتی تاثیری معنی‌دار بر میزان بیان ژن PINK-1 در قلب موش‌های صحرایی ندارد؛ اما نیکوتین تا اندازه‌ای بر میزان بیان این ژن اثر کاهشی نشان داد و تمرین کوتاه مدت استقامتی نیز تا حدی باعث بالابردن بیان این ژن

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

شد (شکل ۳). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که احتمال دارد نیکوتین در دوزهای بالاتر اثری سو بر این ژن بگذارد و از این طریق بر میتوفاژی تاثیر بگذارد. این اثر می‌تواند به ناکارآمدی سیستم عملکردی میتوکندری‌ها در سلول‌های بافت قلب منجر گردد. همچنین، تمرین کوتاه مدت استقامتی این توانایی بالقوه را دارد که اثر نیکوتین بر بیان PINK-1 را کاهش دهد و سیستم عملکردی میتوکندری‌های سلول‌های بافت قلب را تقویت کند.



شکل ۲. بررسی اثر ورزش کوتاه مدت استقامتی بر بیان ژن Parkin ناشی از نیکوتین. حیوانها در ۶ گروه جداگانه سالین (۱ میلی لیتر بر کیلوگرم)، نیکوتین (۰/۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ورزش و یا ترکیب آنها را دریافت کردند.



شکل ۳. بررسی اثر ورزش کوتاه مدت استقامتی بر بیان ژن PINK-1 ناشی از نیکوتین. حیوانها در ۶ گروه جداگانه سالین (۱ میلی لیتر بر کیلوگرم)، نیکوتین (۰/۲۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ورزش و یا ترکیب آنها را دریافت کردند.

بحث

هدف از انجام این پژوهش ارزیابی تاثیر نیکوتین بر بیان ژن موثر بر بیوژنز میتوکندری و استرس اکسیداتیو (PGC-1α) و ژن‌های موثر بر میتوفاژی و پاکسازی سلول از میتوکندری‌های آسیب‌دیده و از کار افتاده (Parkin و PINK-1) بود. همچنین، در این پژوهش تاثیر تمرین کوتاه مدت استقامتی بر بیان ژن-های موردنظر و بر تغییرات بیان ژن ناشی از تزریق نیکوتین ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که نیکوتین باعث کاهش بیان ژن PGC-1α می‌شود. تمرین کوتاه مدت استقامتی اثر نیکوتین بر PGC-1α را به میزان اندکی که از نظر آماری معنی‌دار نبود، افزایش داد. همچنین، نیکوتین بیان ژن‌های دخیل در میتوفاژی، Parkin و PINK-1 را به میزان اندکی که از نظر آماری معنی‌دار نبود، کاهش داد. علاوه بر این، تمرین کوتاه مدت استقامتی اثر نیکوتین را بر این دو ژن به میزان اندکی که از نظر آماری معنی‌دار نبود، کاهش داد.

تاثیر نیکوتین بر بیان ژن PGC-1α

همان طور که گفتیم، PGC-1α تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری است (۳۰). PGC-1α یک فعال‌کننده رونویسی است که بر بسیاری از ژن‌های دخیل در تنظیم‌کردن متابولیسم و انرژی تاثیر می‌گذارد (۳۱). همچنین، این پروتئین یک رابطه مستقیم بین تحریک فیزیولوژیک خارجی و تنظیم بیوژنز میتوکندری ایجاد می‌کند (۳۲). PGC-1α توانایی تحریک فعالیت NRF-1 را دارد، که این اثر به نوبه خود، باعث تحریک فعالیت TFAM و ایجاد اثر آنتی‌اکسیدان می‌گردد (۶۱). این پروتئین بر فعالیت NRF-2 نیز تاثیر می-گذارد، که این پروتئین هم بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی موثر است (۶۲). تحریک PGC-1α تجمع ROS در میتوکندری‌های کاردیوموسیت‌ها را کاهش می‌دهد و از این طریق باعث بهبود متابولیسم میتوکندری‌ها می‌شود (۶۳). در مدل نارسایی قلبی در موش‌های صحرایی، بیان ژن PGC-1α کاهش می‌یابد، که این موضوع نشان‌دهنده آن است که تخریب بیوژنز میتوکندری در کاردیوموسیت‌ها می‌تواند منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت، نارسایی قلبی شود (۶۴). PGC-1αدر بافت‌هایی که همچون بافت میوکارد نیاز به انرژی زیادی دارند، یافت می‌شود و بر عملکرد آن‌ها تاثیر می‌گذارد (۳۳). این پروتئین نقشی منفی در تنظیم سیکل پیری سلول-های قلب و عروق دارد (۳۴). بنابراین، به‌نظر می‌رسد نیکوتین با ایجاد اثری پرو-آپوپتوتیک، توسط سرکوب بیان ژن PGC-1α منجر به تحریک استرس اکسیداتیو می‌گردد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

تاثیر نیکوتین بر بیان ژن‌های PINK-1 و Parkin

علاوه بر این، به این نکته اشاره کردیم که PINK-1 تنظیم-کننده‌ی اصلی میتوفاژی سلولی است (۱۴). این پروتئین در از میان بردن میتوکندری‌های آسیب‌دیده نیز نقش مهمی دارد (۱۵). کاهش میزان PINK-1 به دلیل کاهش میتوفاژی سلولی باعث افزایش و تجمع میتوکندری‌های آسیب‌دیده می‌شود (۱۶). PINK-1 با تحریک Parkin باعث می‌شود تا این پروتئین به میتوکندری بچسبد و پروسه‌ی اتوفاژی میتوکندری را اجرا کند (۱۷). Parkin پروتئینی است که در روند یوبیکیتیناسیون نقش دارد (۱۹). یوبیکیتیناسیون روندی است که در آن مولکول‌ها با یوبیکیتین نشان‌دار می‌گردند و برای از میان رفتن به لیزوزوم‌ها یا پروتئازوم‌ها منتقل می‌گردند (۲۰). این پروتئین با مهار آپوپتوز وابسته به میتوکندری و آپوپتوز غیروابسته به میتوکندری باعث القا مسیرهای نجات سلولی می‌گردد (۲۱). بنابراین، می‌توان گفت که PINK-1 و Parkin با یکدیگر همکاری می‌کنند تا از طریق القا اتوفاژی میتوکندری‌های آسیب‌دیده، شبکه میتوکندریایی سالمی را در سلول‌های بدن ایجاد کنند (۲۲). از سوی دیگر، تضعیف یا تخریب میتوفاژی در اختلالات و نارسایی‌های قلبی دیده می‌شود (۶۵, ۶۶). نقش PINK-1 در درمان آسیب ایسکمیک میوکارد نیز به اثبات رسیده است (۲۸). PINK-1 نقش یک کیناز محافظت‌کننده قلب را بازی می‌کند (۶۷). پژوهشی دیگر نشان داده است که میتوفاژی ناشی از فعالیت Parkin عملکرد تخریب‌شده‌ی میوکارد ناشی از اندوتوکسین را بهبود می‌بخشد (۶۸). PINK-1 آسیب قلبی ناشی از آنژیوتانسین-۲ را توسط کاهش نقص عملکرد میتوکندری بهبود می‌بخشد (۶۹). پژوهشی دیگر نشان داده است که عملکرد ناکافی Parkin باعث تقویت آسیب قلبی در موش‌ها می‌گردد و شانس زنده-ماندن آن‌ها را به‌دنبال انفارکتوس میوکارد کاهش می‌دهد (۷۰).

نتایج ما تاثیر معنی‌دار نیکوتین را نشان نداد، اما نیکوتین تا حدودی بر هر دو ژن اثری کاهشی داشت. به‌نظر می‌رسد نیکوتین در دوزهای بالاتر، بتواند کاملا بیان این دو ژن را مهار کند. تاکنون تحقیقاتی در خصوص اثر نیکوتین بر این دو ژن مسئول در میتوفاژی و پاکسازی میتوکندری‌های آسیب‌دیده صورت نگرفته است، و نتایج پژوهش ما نیز تاثیری معنی‌دار را به اثبات نرسانیده است. اما می‌توان پیشنهاد داد که نیکوتین در دوزهای کمی بالاتر بتواند اثری منفی بر میتوفاژی بگذارد. همچنین، نیکوتین احتمالا توانایی بر هم زدن سیستم پاکسازی میتوکندری‌های آسیب‌دیده در سلول‌ها را دارد.

در مورد اثرات تمرین کوتاه مدت استقامتی بر بیان ژن‌های مورد مطالعه همان طور که گفته شد، ورزش اثرات مثبت فیزیولوژیک و سایکولوژیک بسیاری بر بیمارانی دارد که از نارسایی قلبی رنج می‌برند (۷۱, ۷۲). ایروبیک به همراه تمرین استقامتی باعث بهبود عملکرد ماهیچه‌ای و کاهش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود (۴۳). تمرین استقامتی پس از جراحی پیوند قلب می‌تواند باعث بالابردن بقای قلب پیوندی در فرد گیرنده گردد (۴۴). همچنین، ورزش با شدت متوسط عملکرد قلبی موش‌هایی با فشار خون بالا را بهبود می‌بخشد (۴۵). ورزش باعث بهبود انعطاف‌پذیری سلول‌های میوکارد نیز می‌گردد (۴۷). ورزش باعث بالابردن بیوژنز و متابولیسم میتوکندری در ماهیچه‌ها می‌شود (۷۳, ۷۴). ورزش تعداد میتوکندری‌ها را افزایش می‌دهد و از بافت میوکارد محافظت می‌کند (۵۰). ورزش باعث تعدیل پاسخ سلول‌های ماهیچه‌ی اسکلتی و قلبی به استرس اکسیداتیو می‌گردد (۴۵). همچنین، ورزش از طریق کاهش آسیب میتوکندری‌ها، از قلب در برابر ایسکمی میوکارد محافظت می‌کند (۷۵). پژوهش گذشته نیز نشان داده است که هشت هفته تمرین ورزشی طیف وسیعی از میتوکندری‌های سالم را در بافت قلب پس از انفارکتوس ایجاد می‌کند (۷۶).

نتایج ما نشان داد که ورزش بیان ژن‌ها را تا حدی کم افزایش می‌دهد، هر چند از نظر آماری معنی‌دار نبود. به‌نظر می‌رسد تمرین استقامتی می‌تواند تاثیرات پرو-آپوپتوتیک و تحریک-کننده‌ی استرس اکسیداتیو ناشی از نیکوتین را کاهش دهد. علاوه بر این، تمرین ورزشی طولانی‌مدت احتمالا بتواند بر ژن-های موثر بر میتوفاژی تاثیری معنی‌دار و مثبت بگذارد.

به‌نظر می‌رسد نیکوتین با کاهش بیان ژن PGC-1α و اخلال در بیوژنز میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو، می‌تواند نقشی اساسی در بوجود آمدن اختلالات و نارسایی‌های قلبی داشته باشد. همچنین، احتمال این می‌رود که نیکوتین در دوزهای بالاتر با تاثیر منفی بر Parkin و PINK-1 مستقیما بر میتوفاژی تاثیر بگذارد. از آن سو، ورزش می‌تواند آثار منفی نیکوتین را مهار کند و در بهبود متابولیسم سلول‌های ماهیچه-ی قلب موثر باشد. همچنین، پیشنهاد می‌شود که تمرین سنگین‌تر و درازمدت، بتواند اثری معنادار و فزاینده بر بیان تمام ژن‌های موثر بر میتوفاژی و بیوژنز میتوکندری ایجاد کند و با تاثیرات مخرب نیکوتین بر سلول‌های بافت قلب مقابله کند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

REFERENCES

1. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. Hum Vaccin Immunother 2013; 9: 13-25.

2. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009; 49: 57-71.

3. Korhonen T, Goodwin A, Miesmaa P, Dupuis EA, Kinnunen T. Smoking cessation program with exercise improves cardiovascular disease biomarkers in sedentary women. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20: 1051-64.

4. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. Eur Heart J 2013; 34: 3259-67.

5. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? J Pharmacol Exp Ther 1998; 285: 931-45.

6. Xiao D, Xu Z, Huang X, Longo LD, Yang S, Zhang L. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring. Hypertension 2008; 51: 1239-47.

7. D'Alessandro A, Boeckelmann I, Hammwhoner M, Goette A. Nicotine, cigarette smoking and cardiac arrhythmia: an overview. Eur J Prev Cardiol 2012; 19: 297-305.

8. Slotkin TA, Skavicus S, Card J, Stadler A, Levin ED, Seidler FJ. Developmental Neurotoxicity of Tobacco Smoke Directed Toward Cholinergic and Serotonergic Systems: More Than Just Nicotine. Toxicol Sci 2015; 147: 178-89.

9. Lee SY, Sirieix CM, Nattie E, Li A. Pre- and early postnatal nicotine exposure exacerbates autoresuscitation failure in serotonin-deficient rat neonates. J Physiol 2018; 596: 5977-91.

10. Bozkurt SB, Hakki SS. Nicotine suppresses proliferation and mineralized tissue-associated gene expressions of the cementoblasts. J Periodontol 2019; 91: 800-808.

11. Crotty Alexander LE, Drummond CA, Hepokoski M, Mathew D, Moshensky A, Willeford A, et al. Chronic inhalation of e-cigarette vapor containing nicotine disrupts airway barrier function and induces systemic inflammation and multiorgan fibrosis in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2018; 314: R834-47.

12. Xiao D, Wang L, Huang X, Li Y, Dasgupta C, Zhang L. Protective Effect of Antenatal Antioxidant on Nicotine-Induced Heart Ischemia-Sensitive Phenotype in Rat Offspring. PLoS One 2016; 11: e0150557.

13. Smith MA Jr, Zhang Y, Polli JR, Wu H, Zhang B, Xiao P, et al. Impacts of chronic low-level nicotine exposure on Caenorhabditis elegans reproduction: identification of novel gene targets. Reprod Toxicol 2013; 40: 69-75.

14. Walsh TG, van den Bosch MTJ, Lewis KE, Williams CM, Poole AW. Loss of the mitochondrial kinase PINK1 does not alter platelet function. Sci Rep 2018; 8: 14377.

15. Koehler CL, Perkins GA, Ellisman MH, Jones DL. Pink1 and Parkin regulate Drosophila intestinal stem cell proliferation during stress and aging. J Cell Biol 2017; 216: 2315-2327.

16. Zhan M, Brooks C, Liu F, Sun L, Dong Z. Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. Kidney Int 2013; 83: 568-81.

17. Springer W, Kahle PJ. Regulation of PINK1-Parkin-mediated mitophagy. Autophagy 2011; 7: 266-78.

18. Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, de Vries RL, Kim J, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 378-83.

19. Toyofuku T, Okamoto Y, Ishikawa T, Sasawatari S, Kumanogoh A. LRRK2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK-mediated ubiquitination pathway. EMBO J 2019: e100875.

20. Passmore LA, Barford D. Getting into position: the catalytic mechanisms of protein ubiquitylation. Biochem J 2004; 379: 513-25.

21. Seirafi M, Kozlov G, Gehring K. Parkin structure and function. FEBS J 2015; 282: 2076-88.

22. Sekine S, Youle RJ. PINK1 import regulation; a fine system to convey mitochondrial stress to the cytosol. BMC Biol 2018; 16: 2.

23. Cahill TJ, Leo V, Kelly M, Stockenhuber A, Kennedy NW, Bao L, et al. Resistance of dynamin-related protein 1 oligomers to disassembly impairs mitophagy, resulting in myocardial inflammation and heart failure. J Biol Chem 2016; 291: 25762.

24. Wang B, Nie J, Wu L, Hu Y, Wen Z, Dong L, et al. AMPKalpha2 Protects Against the Development of Heart Failure by Enhancing Mitophagy via PINK1 Phosphorylation. Circ Res 2018; 122: 712-729.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

25. Zhang P, Hu X, Xu X, Fassett J, Zhu G, Viollet B, et al. AMP activated protein kinase-alpha2 deficiency exacerbates pressure-overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. Hypertension 2008; 52: 918-24.

26. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Autophagy in ischemic heart disease. Circ Res 2009; 104: 150-58.

27. Fan G, Chen MJ, Wei J. Involvement of phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1/Parkin-mediated autophagy in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in C57BL/6 mice. J Int Med Res 2020; 48: 300060519896143>

28. Chen J, Yu W, Ruan Z, Wang S. TUG1/miR-421/PINK1: A potential mechanism for treating myocardial ischemia-reperfusion injury. Int J Cardiol 2019; 292: 197.

29. Zha Z, Wang J, Wang X, Lu M, Guo Y. Involvement of PINK1/Parkin-mediated mitophagy in AGE-induced cardiomyocyte aging. Int J Cardiol 2017; 227: 201-208.

30. Valero, T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. Curr Pharm Des 2014; 20: 5507-509.

31. Dorn GW 2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. Genes Dev 2015; 29: 51-91.

32. Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. Nature 2002; 418: 797-801.

33. Ciszewski A, Sosnowski C, Beckowski M, Karwowski J. Occlusion of the left anterior descending coronary artery following a negative fractional flow reserve study. Failure or limit of a "gold standard" method? Kardiol Pol 2016; 74: 83.

34. Hua J, Liu Z, Liu Z, An D, Lai W, Zhan Q, et al. Metformin Increases Cardiac Rupture After Myocardial Infarction via the AMPK-MTOR/PGC-1alpha Signaling Pathway in Rats with Acute Myocardial Infarction. Med Sci Monit 2018; 24: 6989-7000.

35. Chang JS, Fernand V, Zhang Y, Shin J, Jun HJ, Joshi Y, et al. NT-PGC-1alpha protein is sufficient to link beta3-adrenergic receptor activation to transcriptional and physiological components of adaptive thermogenesis. J Biol Chem 2012; 287: 9100-11.

36. Kupr B Handschin C. Complex Coordination of Cell Plasticity by a PGC-1alpha-controlled Transcriptional Network in Skeletal Muscle. Front Physiol 2015; 6: 325.

37. Schnyder S, Kupr B, Handschin C. Coregulator-mediated control of skeletal muscle plasticity - A mini-review. Biochimie 2017; 136: 49-54.

38. Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. J Clin Invest 2006; 116: 615-22.

39. Chen M, Wang Y, Qu A. PGC-1 alpha accelerates cytosolic Ca2+ clearance without disturbing Ca2+ homeostasis in cardiac myocytes. Biochem Biophys Res Commun 2010; 396: 894-900.

40. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015; 308: H792-802.

41. Besnier F, Labrunee M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Gales C, Senard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. Ann Phys Rehabil Med 2017; 60: 27-35.

42. Sibilitz KL, Berg SK, Tang LH, Risom SS, Gluud C, Lindschou J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3: CD010876.

43. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? Diabetes Care 2004; 27: 841-2.

44. Uchiyama M, Jin X, Yin E, Shimokawa T, Niimi M. Treadmill exercise induces murine cardiac allograft survival and generates regulatory T cell. Transpl Int 2015; 28: 352-62.

45. Mi C, Qin X, Hou Z, Gao F. Moderate-intensity exercise allows enhanced protection against oxidative stress-induced cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 2019; 52: e8009.

46. Cobb, D.B. and Gold, M.R. Treadmill exercise is good for the heart but not to prevent shocks. Heart Rhythm 2017; 14: 1440-41.

47. Hassaan PS, Nassar SZ, Issa Y, Zahran N. Irisin vs. Treadmill Exercise in Post Myocardial Infarction Cardiac Rehabilitation in Rats. Arch Med Res 2019; 50: 44-54.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

48. Terada S, Kawanaka K, Goto M, Shimokawa T, Tabata I. Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1alpha protein expression in rat skeletal muscle. Acta Physiol Scand 2005; 184: 59-65.

49. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1alpha and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 300: R1303-10.

50. Ozturk N, Olgar Y, Er H, Kucuk M, Ozdemir S. Swimming exercise reverses aging-related contractile abnormalities of female heart by improving structural alterations. Cardiol J 2017; 24: 85-93.

51. Short KR. Changes of deleted mtDNA after endurance exercise. Eur J Appl Physiol 2003; 90: 223; author reply 224-5.

52. Kim K, Ahn,N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. Braz J Med Biol Res 2018; 51: e7508.

53. Tam BT, Pei XM, Yung BY, Yip SP, Chan LW, Wong CS, et al. Autophagic Adaptations to Long-term Habitual Exercise in Cardiac Muscle. Int J Sports Med 2015; 36: 526-34.

54. Vettor R, Valerio A, Ragni M, Trevellin E, Granzotto M, Olivieri M, et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 306: E519-28.

55. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. Cell Metab 2017; 25: 1012-1026.

56. Riehle C, Wende AR, Zhu Y, Oliveira KJ, Pereira RO, Jaishy BP, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. Mol Cell Biol 2014; 34: 3450-60.

57. Zhao D, Sun Y, Tan Y, Zhang Z, Hou Z, Gao C, et al. Short-Duration Swimming Exercise after Myocardial Infarction Attenuates Cardiac Dysfunction and Regulates Mitochondrial Quality Control in Aged Mice. Oxid Med Cell Longev 2018;2018:4079041.

58. Yuan Y, Pan SS. Parkin Mediates Mitophagy to Participate in Cardioprotection Induced by Late Exercise Preconditioning but Bnip3 Does Not. J Cardiovasc Pharmacol 2018; 71: 303-16.

59. Pascual MM, Pastor V, Bernabeu RO. Nicotine-conditioned place preference induced CREB phosphorylation and Fos expression in the adult rat brain. Psychopharmacology (Berl) 2009; 207: 57-71.

60. Reza Zarrindast M, Eslimi Esfahani D, Oryan S, Nasehi M, Torabi Nami M. Effects of dopamine receptor agonist and antagonists on cholestasis-induced anxiolytic-like behaviors in rats. Eur J Pharmacol 2013; 702: 25-31.

61. Virbasius JV, Scarpulla RC. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 1309-13.

62. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. Cell Metab 2005; 1: 361-70.

63. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006; 127: 1109-22.

64. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1alpha. Cardiovasc Res 2008; 79: 208-17.

65. Rolle IG, Crivellari I, Caragnano A, Cervellin C, Aleksova A, Cesselli D, et al. Cell Senescence in Cardiac Repair and Failure. Curr Stem Cell Res Ther 2020;15:685-695.

66. Durga Devi T, Babu M, Makinen P, Kaikkonen MU, Heinaniemi M, Laakso H, et al. Aggravated Postinfarct Heart Failure in Type 2 Diabetes Is Associated with Impaired Mitophagy and Exaggerated Inflammasome Activation. Am J Pathol 2017; 187: 2659-2673.

67. Siddall HK, Warrell CE, Davidson SM, Mocanu MM, Yellon DM. Mitochondrial PINK1--a novel cardioprotective kinase? Cardiovasc Drugs Ther 2008; 22: 507-8.

68. Essandoh K, Wang X, Huang W, Deng S, Gardner G, Mu X, et al. Tumor susceptibility gene 101 ameliorates endotoxin-induced cardiac dysfunction by enhancing Parkin-mediated mitophagy. J Biol Chem 2019; 294: 18057-68.

69. Xiong W, Hua J, Liu Z, Cai W, Bai Y, Zhan Q, et al. PTEN induced putative kinase 1 (PINK1) alleviates angiotensin II-induced cardiac injury by ameliorating mitochondrial dysfunction. Int J Cardiol 2018; 266: 198-205.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]
[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]

70. Kubli DA, Zhang X, Lee Y, Hanna RA, Quinsay MN, Nguyen CK, et al. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction. J Biol Chem 2013; 288: 915-26.

71. Piepoli MF, Spoletini I, Rosano G. Monitoring functional capacity in heart failure. Eur Heart J 2019; 21: M9-12.

72. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020;22:489-98.

73. Gan Z, Fu T, Kelly DP, Vega RB. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. Cell Res 2018; 28: 969-80.

74. Hwang PS, Machek SB, Cardaci TD, Wilburn DT, Kim CS, Suezaki ES, et al. Effects of Pyrroloquinoline Quinone (PQQ) Supplementation on Aerobic Exercise Performance and Indices of Mitochondrial Biogenesis in Untrained Men. J Am Coll Nutr 2019: 1-10.

75. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, et al. Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis. Cell Physiol Biochem 2015; 37: 162-75.

76. Campos JC, Queliconi BB, Bozi LHM, Bechara LRG, Dourado PMM, Andres AM, et al. Exercise reestablishes autophagic flux and mitochondrial quality control in heart failure. Autophagy 2017; 13: 1304-1317.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.3.1.0]

[DOI: 10.52547/iau.32.3.281]