



### اثر تمرینات هوازی بر میتوفاژی میتوکندریایی

فرانک امینی<sup>۱</sup>، دکتر محمد علی آذربایجانی<sup>۲\*</sup>، دکتر شاهین ریاحی<sup>۳</sup>، دکتر لیدا مرادی<sup>۱</sup>

- ۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
- ۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
<p>تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۲ چاپ: تابستان ۱۴۰۳</p> <p>DOI:</p> <p>کلمات کلیدی: میتوفاژی، تمرینات هوازی، فشار اکسایشی، التهاب، آپوپتوز</p> <p>* نویسنده مسئول: <a href="mailto:m_azarbayjani@iauctb.ac.ir">Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir</a></p>	<p>میتوکندری یکی از اندامک‌های پویای سلولی بوده که اختلال در عملکردش موجب تضعیف عملکرد سلول و در نهایت مرگ سلولی می‌گردد. میتوفاژی اتوفاژی انتخابی میتوکندری‌های آسیب‌دهنده که به واسطه حذف میتوکندری‌های ناکارآمد موجب بهبود عملکردهای بیولوژیک سلولی می‌گردد. مسیر سیگنالینگ PINK1-Parkin از مهمترین مسیرهای تنظیم میتوفاژی می‌باشد. اختلال در میتوفاژی دلیل اصلی بسیاری از بیماری‌های متابولیک، نورودیژنراتیو، سرطان‌ها و سالمندی می‌باشد. شواهد به دست آمده از مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهد تمرینات هوازی به واسطه تنظیم و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ، میتوفاژی میتوکندریایی را توسعه داده و موجب حفظ سلامتی در سطح سلول و به دنبال آن کاهش بروز بیماری‌ها می‌گردد. هرچند مکانیسم مولکولی دقیق اثر تمرینات هوازی در توسعه میتوفاژی میتوکندریایی مشخص نیست؛ اما نتایج مطالعه متعدد نشان می‌دهد کاهش فشار اکسایشی، التهاب، آپوپتوز و افزایش مایوکاین‌های ضد التهاب همراه با تمرینات هوازی منظم با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ میتوفاژیک به ویژه مسیر سیگنالینگ PINK1-Parkin، میتوفاژی را در بافت‌های گوناگون و در شرایط سالمندی، چاقی، بی‌حرکی و اختلالات متابولیک تنظیم نموده و از توسعه بیماری‌های متعدد جلوگیری می‌نماید. نقش تنظیمی تمرینات هوازی بر میتوفاژی تاکید کننده کارایی این تمرینات بر محافظت بافتی و توسعه سلامتی می‌باشد.</p>

## مقدمه

سطح سلولی افزایش داده و موجب آسیب‌های بنیادی به سلول می‌شود (۵). اهمیت میتوکندری به اندازه‌ای است که عملکرد ضعیف میتوکندریایی یک نشانه شناخته شده از بیماری‌های متابولیک و نورودژنراتیو است که به شدت با پیشرفت‌های پاتولوژیک در ارتباط می‌باشد. به همین دلیل هر عاملی که بتواند عملکرد میتوکندریایی را بهبود بخشد، در واقعیت موجب بهبود عملکرد سلولی شده و احتمال وقوع بسیاری از بیماری‌ها را کاهش می‌دهد. یکی از مداخلاتی که می‌تواند موجب بهبود واگردش میتوکندری‌ها شده و سلامتی را در سطح سلولی توسعه دهد فعالیت‌های بدنی به ویژه تمرینات هوازی می‌باشد (۶). به خوبی مشخص شده فعالیت‌های بدنی منظم جزء جدایی‌ناپذیر زندگی انسان است که اثرات قابل توجهی بر حفظ سلامتی و پیشگیری از اختلالات مرتبط با عضله و سایر بافت‌ها دارد. سلامت و کارایی عملیاتی میتوکندری‌های عضله اسکلتی برای حفظ فعالیت بدنی بسیار مهم است زیرا آن‌ها مسئول تأمین انرژی از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو در سلول‌های عضلانی اسکلتی هستند. جدا از نقش تثبیت شده آن‌ها به عنوان اندامک‌های تولیدکننده انرژی، میتوکندری‌ها همچنین نقش حیاتی در تنظیم هموستاز کلسیم، یک فرآیند حیاتی برای انقباض عضلانی، ایفا می‌کنند. علاوه بر این، میتوکندری‌ها اندامک‌های کلیدی تنظیم‌کننده سیگنال هستند که گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را تولید می‌کنند که سیگنال‌های ردوکس را تعدیل نموده و مسیرهای حساس به

میتوکندری اندامک بسیار پویا بوده که به طور پیچیده برای برآوردن نیازهای انرژی سلولی طراحی شده‌اند، به گونه‌ای که بسیاری از بیولوژیست‌ها آن را نیروگاه سلول می‌نامند (۱). در واقعیت عملکرد سلول‌ها بسیار وابسته به سلامت و کارایی میتوکندری‌ها می‌باشد. سلامت میتوکندری یک واسطه مهم برای عملکرد سلولی در طیف وسیعی از بافت‌ها است و در نتیجه به حفظ و توسعه سلامتی و مهار توسعه بیماری‌ها کمک می‌نماید. میتوکندری‌ها برای انطباق با تغییرات در تقاضای انرژی، میتوکندری‌ها دارای درجه بالایی از انعطاف‌پذیری هستند که در پاسخ به فعال شدن گذرا مسیرهای متعدد مرتبط با استرس تغییر می‌کنند (۲). این پاسخ انطباقی به ویژه در بافت‌هایی مانند عضله اسکلتی که دارای متابولیسم بالایی می‌باشند از اهمیت ویژه‌ای برای بسیاری از فرایندهای بیولوژیک سلول مانند متابولیسم، رشد و بازسازی سلول برخوردار است (۳). به همین دلیل، حفظ عملکرد میتوکندری به تنهامتکی به تنظیم کافی عملکردهایی است که واگردش آن‌ها را کنترل می‌کنند (بیوزنر میتوکندریایی)، بلکه وابسته به میتوفاژی که میتوکندری‌های آسیب دیده یا غیر ضروری را حذف می‌کند، می‌باشد (۴). میتوفاژی ناکافی منجر به تجمع میتوکندری‌های ضعیف و آسیب‌دیده، با ظرفیت کاهش یافته برای سنتز آدنوزین تری فسفات (+ATP) شده و همچنین موجب تولید سطوح بالایی از رادیکال سوپراکسید شده که می‌تواند فشار اکسایشی را در

تمرینات هوازی بر پروتئین‌های اثرگذار بر میتوفاژی مورد بررسی قرار گرفته است.

### تعریف میتوفاژی

از نقطه نظر فیزیولوژیک میتوفاژی به عنوان اتوفاژی انتخابی میتوکندری‌های آسیب دیده تعریف می‌شود که برای اولین بار در مخمر مشاهده شد (۱۷). در اصل میتوفاژی یک فرآیند چند مرحله‌ای بسیار تنظیم شده است که مسئول تخریب انتخابی میتوکندری‌های آسیب دیده/ناکارآمد توسط اتوفاژی است و جنبه‌های مشترکی با سایر انواع اتوفاژی انتخابی دارد. در واقعیت ویژگی مورفولوژیکی میتوفاژی، قرار گرفتن میتوکندری در داخل یک واکوئل اتوفاژیک به نام میتوفاگوزوم می‌باشد (۱۸). مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد سه نوع میتوفاژی وجود دارد: نوع ۱، ناشی از محدودیت مواد مغذی، نوع ۲، ناشی از سیگنال‌های آسیب، و نوع ۳، میکرو میتوفاژی، مرتبط با وزیکول‌های کوچک مشتق از میتوکندری (۱۹). شواهد اخیر نشان می‌دهد میتوفاژی نقش مهمی در رشد طبیعی بازی می‌کند (۲۰). به طور کلی، میتوفاژی مکانیسم بیولوژیکی اساسی در تمام سلول‌ها یا بافت‌ها بوده و در پاسخ به نیازهای انرژی سلولی تنظیم می‌شود. برخی از بافت‌ها مانند سیستم عصبی، کلیه، عضله اسکلتی، قلب و کبد، فعالیت میتوفاژی پایه بالایی داشته، در حالی که برخی دیگر مانند طحال و تیموس، سطح میتوفاژی پایینی دارند (۲۱). مسیرهای مولکولی و بیوشیمیایی درگیر در میتوفاژی ابتدا در مدل‌های سالمندی،

انرژی مانند AMPK را طی فعالیت تنظیم می‌نمایند. میتوکندری‌ها با تطبیق حجم، ساختار و عملکرد خود، مانند تقویت بیوژنز میتوکندری، فعال کردن میتوفاژی، تولید انرژی و کنترل تولید گونه‌های فعال اکسیژن درجه بالایی از انعطاف‌پذیری را طی تمرین از خود نشان می‌دهند (۷، ۸). بنابراین، فعالیت‌های بدنی منظم رویکرد قابل قبولی را ارائه می‌کند که پتانسیل بهبود کنترل کیفیت میتوکندیایی و مهار کاهش عملکرد سلولی گوناگون که معمولاً با افزایش سن رخ می‌دهد را القا می‌نماید (۹). هرچند اثر تمرین هوازی بر پویایی میتوکندیایی بیشتر در عضله اسکلتی و قلبی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰-۱۲)، اما شواهد نشان می‌دهد اثر تمرین بر کنترل کیفیت میتوکندیایی در سایر بافت‌ها نیز مشاهده می‌شود. از طرف دیگر به خوبی مشخص شده تمرینات هوازی اثر سلامتی‌افزای خود را به واسطه توسعه عملکرد میتوکندیایی اعمال می‌نماید (۱۳، ۱۴). شواهد نشان می‌دهد تمرین هوازی به واسطه کنترل میتوفاژی، موجب بهبود کنترل کیفیت میتوکندیایی می‌شود (۱۵). بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند چاقی، دیابت نوع ۲، کبد چرب غیر الکلی، بیماری‌های قلبی عروقی ریشه در اختلال میتوفاژی میتوکندیایی دارند (۱۶). به همین دلیل از آنجایی که تمرینات هوازی می‌تواند میتوفاژی را تنظیم نماید، توجه پژوهشگران به رابطه تمرین هوازی و میتوفاژی جلب شده است. به دلیل اهمیت میتوفاژی در سلامتی و رابطه آن با تمرینات هوازی در این مطالعه مکانیسم میتوفاژی و اثر

بیماری‌های عصبی، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی گزارش شد (۵، ۲۲-۲۴).

حذف میتوکندری توسط پدیده میتوفاژی نقش مهمی در فرآیندهای متعددی مانند التهاب، انتقال متابولیک و برنامه‌ریزی مجدد سلولی دارد (۲۵). شواهد بیولوژیک نشان می‌دهد میتوکندری‌های آسیب دیده نه تنها توانایی تولید ATP و سایر محصولات بیوسنتزی را ندارند، بلکه سطوح بالاتری از گونه‌های فعال اکسیژن را نیز آزاد می‌کنند. اگر گونه‌های فعال اکسیژن نتواند به موقع پاک شود و در سلول‌ها تجمع یابد، منجر به آپوپتوز می‌شود (۲۶). میتوفاژی با حذف میتوکندری‌های ناکارآمد، میتوکندری‌ها را در شرایط بهینه نگه می‌دارد. هموستاز میتوکندری توسط تعادل حذف و تولید زیستی حفظ می‌شود که می‌تواند توسط میتوفاژی کنترل نشده مختل شود (۲۷).

### مسیر سیگنالینگ میتوفاژی

همان‌طور که اشاره شد، حذف به موقع و دقیق میتوکندری برای بقای سلول در پاسخ به تغییرات در شرایط رشد، انرژی زیستی و محیطی حیاتی است. بنابراین، سلول‌ها مسیرهای سیگنالینگ متنوعی را برای اطمینان از فعال‌سازی سریع و دقیق میتوفاژی در پاسخ به محرک‌های مختلف ایجاد کرده‌اند. یوله و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند پروتئین پارکینسون ۲ (پارکین) به واسطه دپلاریزه کردن میتوکندری

موجب آغاز تخریب اتوفاژیک میتوکندری می‌گردد (۲۸). از آن زمان به بعد، تحقیقات در مورد میتوفاژی در حال توسعه است و مسیرهای سیگنالینگ میتوفاژی متعددی کشف شده است، با این وجود اصلی‌ترین و شناخته‌شده‌ترین مسیر سیگنالینگ میتوفاژی محور PINK1-Parkin می‌باشد (۲۹). فعال شدن مسیر PINK1-Parkin موجب دپلاریزاسیون میتوکندری و آغاز القای میتوفاژی می‌گردد (۳۰). بررسی مطالعات نشان می‌دهد بسیاری از ترکیبات شیمیایی سنتتیک مانند عوامل جدید جداکننده میتوکندری، القاکننده‌های استرس اکسیداتیو، شل‌کننده‌های آهن<sup>۲+</sup>، پیش‌سازهای NAD<sup>+</sup>، آنزیم‌های deubiquitinating و بازدارنده‌های p53 و همچنین مواد شیمیایی با منشاء طبیعی مانند اسپرمیدین<sup>۲</sup>، رسوراترول A<sup>۴</sup>، اورولیتین A<sup>۵</sup> و آنتی‌بیوتیک‌ها پاسخ‌های میتوفاژیک قوی را به واسطه فعال شدن مسیر سیگنالینگ PINK1-Parkin القا می‌کنند (۳۱). شناخته‌شده‌ترین مسیر سیگنال دهی میتوفاژی میتوکندریایی، مسیر سیگنالینگ PINK1-Parkin است که با به کارگیری پروتئین‌های اتوفاژیک، یوبیکوئیتیناسیون خاص، حذف میتوکندری‌های ناکارآمد یا آسیب دیده را میانجی‌گری می‌نماید (۳۲). PINK1 Ser/Thr و لیگاز هیبریدی RING/HECT سیتوزولی پارکین عوامل حیاتی این مکانیسم‌های مولکولی هستند. به طور کلی، مسیر PINK1-Parkin مستلزم تثبیت

<sup>4</sup>- resveratrol A

<sup>5</sup>- urolithin A

<sup>1</sup>- novel mitochondrial uncoupling agents

<sup>2</sup>- iron chelators

<sup>3</sup>- spermidine

مهار لیپوژنز و کاهش چاقی می‌شود. شواهد نشان می‌دهد فعال شدن مسیر PINK/Parkin در سلول‌های بافت چربی هایپر تروفی شده سطح میتوفاژی را افزایش داده، تولید قطرات چربی را کاهش می‌دهد و در نتیجه موجب کاهش چاقی می‌گردد. علاوه بر این تنظیم میتوفاژی می‌تواند به طور قابل توجهی آپوپتوز بافت چربی را مهار کند، لیپوژنز را کاهش داده و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید را برای کاهش چاقی بیش از حد افزایش دهد (۴۰).

## دیابت نوع ۲

دیابت نوعی بیماری متابولیک است که به دلیل اختلال در عملکرد انسولین در بافت‌های محیطی به ویژه بافت عضله اسکلتی ایجاد شده و موجب افزایش قابل ملاحظه گلوکوز خون می‌گردد. افزایش مزمن مداوم گلوکز خون و اختلالات متابولیک طولانی مدت می‌تواند در بافت‌ها و اندام‌های بدن آسیب‌های جدی ایجاد نماید (۴۱). در شرایط بالا بودن گلوکز خون، در زنجیره تنفسی میتوکندری گونه‌های فعال اکسیژن بیشتری تولید شده و از میتوکندری به فضای سیتوزول وارد می‌شود و باعث آسیب دپلاریزاسیون میتوکندری گشته و فعالیت زنجیره تنفسی و میتوفاژی را مهار می‌کند و باعث آسیب اکسیداتیو و آپوپتوز در سلول‌های  $\beta$  جزایر پانکراس می‌شود که منجر به افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۴۲). شواهد نشان می‌دهد فعال‌سازی میتوفاژی از طریق مسیر PINK/Parkin می‌تواند آپوپتوز و پاسخ‌های التهابی را مهار کرده و بروز و توسعه عوارض دیابت را به تأخیر بیندازد. توسعه

PINK1 بر روی غشای خارجی میتوکندری (OMM)، به دنبال جذب و فعال‌سازی پارکین است (۳۳، ۳۴). به نوبه خود، پارکین فعال باعث افزایش یوبیکوئیتیناسیون گروهی از پروتئین‌های غشای خارجی میتوکندری و همچنین جذب آداپتورهای اتوفاژی، از جمله OPTN (optineurin) و NDP52 (پروتئین نقطه هسته‌ای ۵۲ کیلو دالتونی) به میتوکندری آسیب‌دیده می‌شود (۳۵، ۳۶). فعالیت کاتالیزوری گسترده محور PINK1-Parkin نشان دهنده دخالت این مسیر در چندین فرآیند سلولی است. بنابراین، تعامل عملکردی بین دینامیک میتوکندری و سیستم PINK/Parkin برای پاک‌سازی میتوکندری‌های آسیب‌دیده و ناکارآمد ضروری می‌باشد. در واقع، Mfn2 و Miro (یک ترکیب کمپلکس موتور/آداپتور میتوکندری) توسط PINK1 و پارکین هدف قرار می‌گیرند (۳۷، ۳۸). فعال شدن Mfn2 توسط PINK1 سرانجام روند میتوفاژی میتوکندریایی را منجر می‌گردد.

## نقش میتوفاژی در بیماری‌ها:

### چاقی

چاقی یک بیماری متابولیک است که با گسترش و تجمع غیرطبیعی سلول‌های چربی مشخص می‌شود. در چاقی، عملکرد میتوکندری بافت چربی غیر طبیعی شده، که به اختلالات تمایز و تولید چربی، اختلال در متابولیسم چربی، التهاب بیش از حد و مقاومت به انسولین منجر شده و به نوبه خود باعث تشدید چاقی می‌شود (۳۹). توسعه میتوفاژی باعث

و فشار اکسایشی را سرکوب می‌کند، که متعاقباً باعث کاهش ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود.

### بیماری‌های نورودیزنریتیو

بیماری تخریب عصبی یک اصطلاح کلی برای مجموعه‌ای از بیماری‌های ناشی از انحطاط پیش‌رونده مزمن بافت عصبی است که شایع‌ترین اختلال سیستم عصبی در سالمندان است و با انحطاط انتخابی و از دست دادن نورون‌های مرکزی مشخص می‌شود. اغلب بیماران علائمی از جمله زوال شناختی، از دست دادن حافظه و اختلالات گفتار و فعالیت روزانه دارند. بیماری‌های نورودیزنریتیو رایج شامل بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، بیماری هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک می‌باشند. نورون‌ها به انرژی زیادی نیاز دارند و ناهنجاری در ساختار و عملکرد میتوکندری می‌تواند باعث انحطاط عصبی شود. تحقیقات نوظهور نشان می‌دهد که اختلال در میتوفاژی میتوکندریایی ارتباط نزدیکی با بیماری‌های نورودیزنریتیو دارد (۴۶، ۴۷).

### نقش میتوفاژی در سالمندی:

پیری یک فرآیند بیولوژیکی چند عاملی پیچیده است که تقریباً تمام سلول‌ها و بافت‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به اختلال در عملکرد و از دست دادن هموستاز می‌شود. شواهدی وجود دارد که آسیب ژنتیکی در بافت‌های بدنی در طول پیری پستانداران انباشته می‌شود (۴۸). در واقع، افزایش وابسته به سن در گونه‌های فعال اکسیژن مسئول فرآیند پیری در نظر گرفته می‌شود، در حالی که اختلال

میتوفاژی به طور قابل توجهی استرس شبکه آندوپلاسمی را مهار می‌کند و عملکرد سلول‌های  $\beta$  پانکراس را بهبود بخشیده و از توسعه دیابت و عوارض ناشی از آن جلوگیری می‌نماید.

### کبد چرب غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیر الکلی به مجموعه‌ای از بیماری‌های ناشی از اختلال عملکرد متابولیک چند سیستمی که منجر به آسیب مزمن کبدی از جمله استئاتوز کبدی، فیبروز کبدی، سیروز کبدی، کارسینوم کبدی و غیره می‌شود (۴۳). پس از ابتلا به کبد چرب غیر الکلی، میتوفاژی کبدی غیرطبیعی شده و گونه‌های فعال اکسیژن در بافت کبد افزایش یافته که منجر به عدم تعادل متابولیسم چربی-انرژی کبدی شده و بیشتر باعث ایجاد التهاب و فیبروز کبدی بیشتر می‌گردد (۴۴). مطالعات تأیید کرده‌اند که بهبود میتوفاژی، التهاب کبد و فشار اکسایشی را کاهش داده و از تشدید پاتولوژیک کبد چرب غیر الکلی جلوگیری می‌کند.

### بیماری‌های قلبی عروقی

بیماری‌های قلبی عروقی تهدید اصلی برای سلامت انسان است و باعث مرگ و میر ناشی از بیماری‌های غیر عفونی در سراسر جهان می‌شود. اختلال عملکرد میتوکندری می‌تواند باعث جدا شدن زنجیره‌های تنفسی میتوکندری شده که منجر به افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش سنتز ATP شده و منجر به آسیب کاردیومیوسیت، القای آپوپتوز یا نکروز می‌شود و آسیب بافت میوکارد را تشدید می‌کند (۴۵). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش میتوفاژی پاسخ‌های التهابی

عملکرد میتوکندری به عنوان مشخصه پیری در نظر گرفته می‌شود (۴۹). در طول پیری، میتوفاژی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد و منجر به تجمع میتوکندری‌های ناکارآمد می‌شود که خود موجب تضعیف سلولی ناشی از سالمندی می‌گردد. به همین دلیل افزایش میتوفاژی می‌تواند روند پیری را کند نموده و به کیفیت عمر منجر گردد.

### اثر تمرینات هوازی بر میتوفاژی

همان‌طور که اشاره شد میتوفاژی یکی از مکانیسم‌های اساسی برای حفظ کیفیت میتوکندری و هموستاز سلولی بوده و می‌تواند به طور انتخابی میتوکندری‌های آسیب دیده را حذف کند و نقش مفیدی در بسیاری از بیماری‌های ایفا نماید. فعالیت بدنی منظم اساس پیشگیری و درمان بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های متابولیک در نظر گرفته می‌شود و می‌تواند با تنظیم میتوفاژی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک بیماری‌های متابولیک مداخله کند (۱۵). از آنجایی که انواع برنامه‌های تمرینی مسیرهای گوناگون سیگنالینگ را فعال می‌کنند، این احتمال وجود دارد که اثر تمرینات بدنی متفاوت اثرات یکسانی بر میتوفاژی میتوکندریایی و به دنبال آن سلامتی نداشته باشند. با این وجود نتایج مطالعات بر این نکته توافق دارند که فعالیت‌های بدنی اثرات مثبتی بر سلامتی به واسطه تنظیم میتوفاژی دارند، اما میزان اثرگذاری آن‌ها به یک اندازه نمی‌باشد.

### تمرینات هوازی پیوسته

تمرینات هوازی پیوسته یکی از قدیمی‌ترین و پرکاربردترین شکل تمرینات هوازی می‌باشد. این تمرینات معمولاً در زمان‌های طولانی و با شدت‌های زیر بیشینه انجام می‌شوند. اثر این نوع تمرینات بر میتوفاژی میتوکندریایی به دفعات توسط پژوهشگران مورد مطالعه قرار گرفته است. دورنمای مطالعات انجام شده نشان می‌دهد تمرینات هوازی پیوسته میتوفاژی را در بافت‌های گوناگون تنظیم می‌کند. گزارش شده چهار هفته تمرین دویدن روی چرخ گردان پروتئین‌های مسیر میتوفاژی به ویژه Parkin را در قلب رت‌ها افزایش داد. این افزایش با افزایش تعداد میتوکندری‌های قلبی و واگردش میتوکندریایی همراه بود (۵۰). همسو با این نتایج فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ PINK/Parkin همراه با توسعه اتوفاژی و میتوفاژی و بهبود توده عضلانی در موش‌های مسن پس از شانزده هفته دویدن روی چرخ گردان گزارش شده است (۵۱). شش هفته تمرین هوازی روی نوار گردان با افزایش بیان پروتئین PINK/Parkin، افزایش سطح میتوفاژی عضله اسکلتی رت همراه بود. این تغییرات با بهبود عملکرد میتوکندریایی شامل بهبود سنتز ATP و فعالیت سیترات سنتاز و افزایش حجم و تعداد میتوکندری و عملکرد هوازی همراه بود (۵۲). در رت‌های پیر هشت هفته تمرین هوازی روی نوار گردان موجب بهبود پویایی و عملکرد میتوکندریایی و کاهش آپوپتوز بافت میوکارد شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد تمرینات هوازی منظم از آسیب ناشی از سالمندی در عملکرد میتوکندری و آپوپتوز با واسطه

میتوکندری در عضلات قلب جلوگیری می‌کند (۵۳). تمرین هوازی روی نوار گردان در رت‌های مبتلا به آسیب ایسکمیک مغزی موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی، کاهش حجم انفارکتوس مغزی، بهبود مورفولوژی بافت، کاهش از دست دادن نورون، مهار نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری ف مهار آپوپتوز و آسیب میتوکندریایی شد که نشان می‌دهد تمرین هوازی می‌تواند به واسطه حفظ یکپارچگی میتوکندریایی آسیب ناشی از ایسکمیک مغزی را کاهش دهد (۵۴). حتی یک جلسه فعالیت هوازی موجب افزایش بیان پروتئین‌های تنظیم کننده میتوفاژی عضله اسکلتی در بافت عضله اسکلتی رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ همراه با افزایش اتوفاژی و میتوفاژی بیوژنز میتوکندری شد. این یافته هانسان می‌دهد اثر مثبت فعالیت‌های هوازی با یک جلسه فعالیت آغاز شده و می‌تواند پس از تکرار آن به صورت سازگاری‌های با ثبات مشاهده گردد (۵۵).

### تمرینات هوازی تناوبی

در سال‌های اخیر استفاده از تمرینات هوازی تناوبی به ویژه تمرینات تناوبی پر شدت جهت توسعه سلامتی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. گزارش شده تمرین تناوبی با شدت بالا سطوح میتوفاژی را ارتقا می‌دهد. چهار هفته تمرین تناوبی با شدت بالا سطوح PGC-1 $\alpha$  به عنوان پروتئین تنظیم‌گر بیوژنز میتوکندریایی، PINK/Parkin به عنوان تنظیم‌کننده‌ای میتوفاژی به طور قابل توجهی در عضله اسکلتی رت افزایش داده و هم‌زمان به طور قابل توجهی از

بیان پروتئین‌های التهابی و نشانگر فشار اکسایشی جلوگیری نمود. این تغییرات به بهبود عملکرد عضله اسکلتی (افزایش زمان رسیدن به خستگی) همراه بود (۵۶). در مطالعه دیگر دوازده هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، سطوح پروتئین‌های درگیر در روند بیوژنز میتوکندریایی (TFAM) و میتوفاژی (Parkin) را در عضله اسکلتی افراد مسن چاق همراه با محتوای میتوکندری عضله اسکلتی و کنترل توده عضلانی را بهبود بخشید که این تغییرات با بهبود عملکرد عضله اسکلتی همراه بود. این یافته‌ها نشان دهنده نقش تنظیمی میتوکندری در بهبود عملکرد عضله اسکلتی می‌باشد (۵۷). این یافته‌ها (افزایش پروتئین‌های بیوژنز میتوکندریایی و میتوفاژی به همراه بهبود توده عضلانی و بهبود عملکرد عضلانی) در مطالعه دیگری که توسط Marcangeli و همکاران (۲۰۲۲) انجام شد در عضله اسکلتی افراد سالمند مورد تأیید قرار گرفته است (۵۸). در مطالعه دیگری هشت ماه تمرین تناوبی با شدت بالا در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط در رت‌های ماده سالمند موجب افزایش قابل ملاحظه در پروتئین‌های مرتبط با بیوژنز و میتوفاژی میتوکندری را تنظیم نموده و موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی عضله اسکلتی در شرایط سالمندی شد (۵۹).

### مکانیسم مولکولی تمرینات هوازی بر

#### میتوفاژی

مکانیسم‌های مولکولی متعددی برای بهبود میتوفاژی میتوکندریایی پس از تمرینات هوازی پیشنهاد شده است.



فشار اکسایشی فرآیندی است که در آن تولید گونه‌های فعال اکسیژن در یک ارگانسیم از ظرفیت مهار سیستم آنتی‌اکسیدانی فراتر می‌رود و در نتیجه به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب می‌رساند (۶۰). کاهش فشار اکسایشی ناشی از تمرین که بیشتر به واسطه افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌گردد یکی از مکانیسم‌های مولکولی برای توجیه افزایش میتوفاژی می‌باشد. زیرا افزایش گونه‌های فعال اکسیژن روند میتوفاژی را مهار می‌نماید. از آنجایی که در اثر تمرینات هوازی ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی هم در سطح بافت و هم در گردش خون افزایش می‌یابد، توانایی بافتی برای خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن افزایش یافته و به دنبال آن بیان پروتئین‌های مسیر PINK/Parkin افزایش یافته و موجب بهبود میتوفاژی می‌گردد (۶۱). مکانیسم دیگر افزایش مایوکاین آزاد شده از عضله اسکلتی به ویژه آیرزین در پاسخ به تمرینات هوازی می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد افزایش آیرزین با افزایش بیان پروتئین‌های PINK/Parkin همراه بوده که موجب افزایش میتوفاژی در بسیاری از سلول‌ها به ویژه سلول‌های عضله اسکلتی و عضله قلبی می‌شوند (۶۲). اثر تمرین هوازی بر بهبود میتوفاژی همراه با افزایش مسیر PGC1a/FNDC5/irisin در مطالعه دیگر نیز در رت‌های سالمند گزارش شده که نشان می‌دهد تمرین هوازی به واسطه توسعه مایوکاین‌ها روند میتوفاژی میتوکندریایی را توسعه می‌دهد (۶). مکانیسم دیگری که تمرینات هوازی به واسطه آن موجب تنظیم و توسعه میتوفاژی می‌شود، مهار آپوپتوز

می‌باشد. آپوپتوز یکی از اشکال ضروری مرگ سلولی است و مهار آپوپتوز می‌تواند بروز و توسعه بیماری‌های متابولیک را کند نماید (۶۳). گزارش شده تمرین شنا به واسطه کاهش سطوح گلوکز، کاهش فشار اکسایشی و آپوپتوز موجب افزایش میتوفاژی در بافت قلب رت‌های چاق شد (۶۴). مکانیسم پیشنهادی دیگری که برای بهبود میتوفاژی ناشی از تمرین هوازی پیشنهاد شده است، کاهش التهاب می‌باشد (۶۵). گزارش شده تمرین هوازی به مدت ۱۶ هفته به طور قابل توجهی التهاب ناشی از پرفشار خونی را کاهش داده که این کاهش التهاب با بهبود میتوفاژی و بهبود عملکرد میتوکندریایی همراه بوده است (۶۶).

### نتیجه‌گیری

در مجموع بررسی مطالعات انجام شده نشان می‌دهد میتوفاژی یکی از مکانیسم‌های تنظیمی میتوکندری بوده که به واسطه حذف میتوکندری‌های ناکارآمد و آسیب دیده موجب بهبود عملکردهای سلولی می‌گردد. اختلال در میتوفاژی میتوکندریایی از دلایل پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌های متابولیک، نورودیزنریتیو، سرطان‌ها و سالمندی می‌باشد. فعالیت‌های بدنی به ویژه تمرینات هوازی به واسطه کاهش فشار اکسایشی، التهاب، آپوپتوز و تولید و آزادسازی مایوکاین‌ها به ویژه آیرزین موجب بهبود میتوفاژی میتوکندریایی، بهبود عملکرد سلولی و کاهش خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌های می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی می‌باشد که در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی به تصویب رسیده است. نویسندگان این مقاله از مسئولین دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تربیت بدنی جهت مساعدت‌هایشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

### **تضاد منافع**

نویسندگان این مقاله عدم تضاد منافع را اعلام می‌نمایند.

## منابع

1. Martínez-Reyes I, Chandel NS. 2020. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature communications*. 11(1):102.
2. Smith RL, Soeters MR, Wüst RC, Houtkooper RH. 2018. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocrine reviews*. 39(4):489-517.
3. Doblado L, Lueck C, Rey C, Samhan-Arias AK, Prieto I, Stacchiotti A, et al. 2021. Mitophagy in human diseases. *International journal of molecular sciences*. 22(8):3903.
4. Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ. 2007. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Archives of biochemistry and biophysics*. 462(2):245-53.
5. Bakula D, Scheibye-Knudsen M. 2020. Mitophagy: mitophagy in aging and disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. 8:239.
6. He W, Wang P, Chen Q, Li C. 2020. Exercise enhances mitochondrial fission and mitophagy to improve myopathy following critical limb ischemia in elderly mice via the PGC1a/FNDC5/irisin pathway. *Skeletal muscle*. 10:1-14.
7. Zhang Y, Oliveira AN, Hood DA. 2020. The intersection of exercise and aging on mitochondrial protein quality control. *Experimental Gerontology*. 131:110824.
8. Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. 2019. Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging. *Annual Review of Physiology*. 81(1):19-41.
9. Wang Y, Li J, Zhang Z, Wang R, Bo H, Zhang Y. 2023. Exercise improves the coordination of the mitochondrial unfolded protein response and mitophagy in aging skeletal muscle. *Life*. 13(4):1006.
10. Guan Y, Drake JC, Yan Z. 2019. Exercise-induced mitophagy in skeletal muscle and heart. *Exercise and sport sciences reviews*. 47(3):151-6.
11. Sanchez AM, Candau R, Bernardi H. 2019. Recent data on cellular component turnover: focus on adaptations to physical exercise. *Cells*. 8(6):542.
12. Balan E, Schwalm C, Naslain D, Nielens H, Francaux M, Deldicque L. 2019. Regular endurance exercise promotes fission, mitophagy, and oxidative phosphorylation in human skeletal muscle independently of age. *Frontiers in physiology*. 10:1088.
13. Delaney NF, Sharma R, Tadvalkar L, Clish CB, Haller RG, Mootha VK. 2017. Metabolic profiles of exercise in patients with McArdle disease or mitochondrial myopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 114(31):8402-7.
14. Liang J, Wang C, Zhang H, Huang J, Xie J, Chen N. 2021. Exercise-induced benefits for Alzheimer's disease by stimulating mitophagy and improving mitochondrial function. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 13:755665.
15. Memme JM, Erlich AT, Phukan G, Hood DA. 2021. Exercise and mitochondrial health. *The Journal of physiology*. 599(3):803-17.
16. Tang S, Geng Y, Lin Q. 2024. The role of mitophagy in metabolic diseases and its exercise intervention. *Frontiers in Physiology*. 15:1339128.
17. Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. 2018. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nature cell biology*. 20(9):1013-22.
18. Zachari M, Ktistakis NT. 2020. Mammalian mitophagosome formation: a focus on the early signals and steps. *Frontiers in cell and developmental biology*. 8:171.
19. Lemasters JJ. 2014. Variants of mitochondrial autophagy: Types 1 and 2 mitophagy and micromitophagy (Type 3). *Redox biology*. 2:749-54.
20. Um J-H, Kim YY, Finkel T, Yun J. 2018. Sensitive measurement of mitophagy by flow cytometry using the pH-dependent fluorescent reporter mt-Keima. *Journal of visualized experiments: JoVE*. (138).
21. Cummins N, Götz J. 2018. Shedding light on mitophagy in neurons: what is the evidence for PINK1/Parkin mitophagy in vivo? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 75(7):1151-62.
22. Zhang Y, Zhang M, Zhu W, Yu J, Wang Q, Zhang J, et al. 2020. Succinate accumulation induces mitochondrial reactive oxygen species

- generation and promotes status epilepticus in the kainic acid rat model. *Redox Biology*. 28:101365.
23. Bernardini J, Lazarou M, Dewson G. Parkin and mitophagy in cancer. 2017. *Oncogene*. 36(10):1315-27.
24. Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. 2017. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circulation research*. 120(11):1812-24.
25. Gustafsson ÅB, Dorn GW. 2019. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process. *Physiological reviews*. 99(1):853-92.
26. Cadenas E, Davies KJ. 2009. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology and medicine*. 29(3-4):222-30.
27. Ashrafi G, Schwarz T. 2013. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death & Differentiation*. 20(1):31-42.
28. Narendra D, Tanaka A, Suen D-F, Youle RJ. 2008. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal of cell biology*. 183(5):795-803.
29. Iorio R, Celenza G, Petricca S. 2021. Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis. *Cells*. 11(1):30.
30. Georgakopoulos ND, Wells G, Campanella M. 2017. The pharmacological regulation of cellular mitophagy. *Nature chemical biology*. 13(2):136-46.
31. Killackey SA, Philpott DJ, Girardin SE. 2020. Mitophagy pathways in health and disease. *Journal of Cell Biology*. 219(11):e202004029.
32. Youle RJ, Narendra DP. 2011. Mechanisms of mitophagy. *Nature reviews Molecular cell biology*. 12(1):9-14.
33. Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, et al. 2010. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *Journal of Cell Biology*. 189(2):211-21.
34. Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, De Vries RL, Kim J, et al. 2010. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107(1):378-83.
35. Vargas JNS, Wang C, Bunker E, Hao L, Maric D, Schiavo G, et al. 2019. Spatiotemporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy. *Molecular cell*. 74(2):347-62. e6.
36. Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, et al. 2020. Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN-ATG9A axis in mitophagy. *Journal of Cell Biology*. 219(9).
37. Wang X, Winter D, Ashrafi G, Schlehe J, Wong YL, Selkoe D, et al. 2011. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell*. 147(4):893-906.
38. Chen Y, Dorn GW. 2013. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*. 340(6131):471-5.
39. Wu H, Wang Y, Li W, Chen H, Du L, Liu D, et al. 2019. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome. *Autophagy*. 15(11):1882-98.
40. Wang S, Zhao H, Lin S, Lv Y, Lin Y, Liu Y, et al. 2023. New therapeutic directions in type II diabetes and its complications: mitochondrial dynamics. *Frontiers in endocrinology*. 14:1230168.
41. Wen W, Wei Y, Gao S. 2023. Functional nucleic acids for the treatment of diabetic complications. *Nanoscale Advances*. 5(20):5426-34.
42. Čater M, Bombek LK. 2022. Protective role of mitochondrial uncoupling proteins against age-related oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Antioxidants*. 11(8):1473.
43. Boeckmans J, Rombaut M, Demuyser T, Declerck B, Piérard D, Rogiers V, et al. 2021. Infections at the nexus of metabolic-associated fatty liver disease. *Archives of Toxicology*. 95:2235-53.
44. Clare K, Dillon JF, Brennan PN. 2022. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 10(5):939.
45. Li A-l, Lian L, Chen X-n, Cai W-h, Fan X-b, Fan Y-j, et al. 2023. The role of mitochondria in myocardial damage caused by

energy metabolism disorders: From mechanisms to therapeutics. *Free Radical Biology and Medicine*.

46. Hwang S, Disatnik MH, Mochly-Rosen D. 2015. Impaired GAPDH-induced mitophagy contributes to the pathology of Huntington's disease. *EMBO molecular medicine*. 7(10):1307-26.

47. Palomo G, Granatiero V, Kawamata H. 2018. Parkin is a disease modifier in the mutant SOD1 mouse model of ALS. *EMBO Mol Med* 10 (10): e8888.

48. Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. 2005. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*. 120(4):497-512.

49. Scialo F, Sriram A, Fernandez-Ayala D, Gubina N, Lohmus M, Nelson G, et al. 2016. Mitochondrial ROS produced via reverse electron transport extend animal lifespan. *Cell metabolism*. 23(4):725-34.

50. Nijholt KT, Sánchez-Aguilera PI, Mahmoud B, Gerding A, Wolters JC, Wolters AH, et al. 2023. A Kinase Interacting Protein 1 regulates mitochondrial protein levels in energy metabolism and promotes mitochondrial turnover after exercise. *Scientific Reports*. 13(1):18822.

51. Chen YL, Ma YC, Tang J, Zhang D, Zhao Q, Liu JJ, et al. 2023. Physical exercise attenuates age-related muscle atrophy and exhibits anti-ageing effects via the adiponectin receptor 1 signalling. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 14(4):1789-801.

52. Ma C, Zhao Y, Ding X, Gao B. 2022. The role of Sirt3 in the changes of skeletal muscle mitophagy induced by hypoxic training. *General Physiology & Biophysics*. 41(5).

53. No M-H, Heo J-W, Yoo S-Z, Kim C-J, Park D-H, Kang J-H, et al. 2020. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 472:179-93.

54. Pan G, Zhang H, Zhu A, Lin Y, Zhang L, Ye B, et al. 2021. Treadmill exercise attenuates cerebral ischaemic injury in rats by protecting mitochondrial function via enhancement of caveolin-1. *Life Sciences*. 264:118634.

55. Mikhail AI, Manta A, Ng SY, Osborne AK, Mattina SR, Mackie MR, et al. 2023. A single dose of exercise stimulates skeletal muscle

mitochondrial plasticity in myotonic dystrophy type 1. *Acta Physiologica*. 237(4):e13943.

56. Yamauchi N, Tamai K, Kimura I, Naito A, Tokuda N, Ashida Y, et al. 2023. High-intensity interval training in the form of isometric contraction improves fatigue resistance in dystrophin-deficient muscle. *The Journal of Physiology*. 601(14):2917-33.

57. Youssef L, Granet J, Marcangeli V, Dulac M, Hajj-Boutros G, Reynaud O, et al., editors. 2022. Clinical and biological adaptations in obese older adults following 12-weeks of high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training.

58. Marcangeli V, Youssef L, Dulac M, Carvalho LP, Hajj-Boutros G, Reynaud O, et al. 2022. Impact of high-intensity interval training with or without l-citrulline on physical performance, skeletal muscle, and adipose tissue in obese older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 13(3):1526-40.

59. Han C, Lu P, Yan S-z. 2022. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial supercomplex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats. *Experimental Gerontology*. 158:111648.

60. Stavely R, Ott LC, Sahakian L, Rashidi N, Sakkal S, Nurgali K. 2023. Oxidative stress and neural dysfunction in gastrointestinal diseases: can stem cells offer a solution? *Stem Cells Translational Medicine*. 12(12):801-10.

61. Zhao D, Sun Y, Tan Y, Zhang Z, Hou Z, Gao C, et al. 2018. Short-duration swimming exercise after myocardial infarction attenuates cardiac dysfunction and regulates mitochondrial quality control in aged mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*. (1):4079041.

62. Li H, Qin S, Liang Q, Xi Y, Bo W, Cai M, et al. 2021. Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin pathway in MI mice. *Biomedicine*. 9(6):701.

63. Kaur B, Sharma PK, Chatterjee B, Bissa B, Nattarayan V, Ramasamy S, et al. 2023. Defective quality control autophagy in Hyperhomocysteinemia promotes ER stress and consequent neuronal apoptosis through proteotoxicity. *Cell Communication and Signaling*. 21(1):258.

64. Dun Y, Hu Z, You B, Du Y, Zeng L, Zhao Y, et al. 2023. Exercise prevents fatal stress-induced myocardial injury in obese mice. *Frontiers in Endocrinology*. 14:1223423.

65. Ma L, Li K, Wei W, Zhou J, Li Z, Zhang T, et al. 2023. Exercise protects aged mice against coronary endothelial senescence via FUNDC1-

dependent mitophagy. *Redox Biology*. 62:102693.

66. Bal NB, Bostanci A, Sadi G, Dönmez MO, Uludag MO, Demirel-Yilmaz E. 2022. Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses. *Life Sciences*. 296:120424.

## **The effect of aerobic exercise on mitochondrial mitophagy**

Farank Amini<sup>1</sup>, Mohammad Ali Azarbayjani<sup>2</sup>, Shahin Riyahi Malayeri<sup>3</sup>, Lida Moradi

- 1- Department of exercise physiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran.Iran
- 2- Department of exercise physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran.Iran
- 3- Department of exercise physiology, East, Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran.Iran

### **Abstract**

Mitochondria is one of the dynamic organelles in the cell, the dysfunction of which weakens the function of the cell and ultimately causes cell death. Mitophagy is the selective autophagy of damaged mitochondria, which improves cell biological functions by removing dysfunctional mitochondria. The PINK1-Parkin signaling pathway is one of the most important mitophagy regulation pathways. The PINK1-Parkin signaling pathway is one of the most important mitophagy regulation pathways. Disruption of mitophagy is the main cause of many metabolic, neurodegenerative diseases, cancers and aging. The evidence obtained from human and animal studies shows that aerobic exercise develops mitochondrial mitophagy by regulating and activating signaling pathways and maintains health at the cell level, thereby reducing the incidence of diseases. Although the exact molecular mechanism of the effect of aerobic exercise on the development of mitochondrial mitophagy is not known, the results of several studies show a reduction in oxidative stress, inflammation, apoptosis, and an increase in anti-inflammatory myokines along with regular aerobic exercise by activating mitophagic signaling pathways, especially the PINK1 signaling pathway. -Parkin regulates mitophagy in various tissues and in the conditions of old age, obesity, inactivity and metabolic disorders and prevents the development of many diseases. The regulatory role of aerobic exercises on mitophagy emphasizes the effectiveness of these exercises on tissue protection and health development.

**Keywords:** Mitophagy, aerobic exercise, oxidative stress, inflammation, apoptosis