مقاله پژوهشی

مروری بر اثرات کورکومین و تمرین هوازی بر آپوپتوز

نویسندگان:

مونا عبدالحمید طهرانی[۱]، محمدعلی آذربایجانی*[۲]، غلامرضا کاکا[۳] سید علی حسینی[۴]

۱- گروه تربیت بدنی، واحد لارستان، دانشگاه آزاد اسلامی، لارستان، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳- گروه فارموکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و روان، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله(عج)، تهران، ایران
۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.2, Summer 2018

چکیده:

مقدمه: فرایند مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز ممکن است با فعال شدن سیستم ایمنی بدن به دنبال تغییرات غیرمعمولی که اجزای عادی سلول را تحت تاثیر قرار می‌دهند، شود که خود عامل بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد. بسیاری از ترکیبات شیمیایی از جمله کورکومین توانایی تنظیم و کنترل آپوپتوز را دارد. همچنین شواهدی وجود دارد که فعالیت هوازی به ویژه با شدت متوسط نقش محافظتی بر فرایند آپوپتوز ایفا می‌کند.

روش کار: این مطالعه به صورت مروری به تحقیقات می‌پردازد که تاثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط و پروتکل‌های مختلف به همراه کورکومین بر آپوپتوز را به شکل ادبیات مروری بررسی کرده است.

یافته‌ها: در این مطالعه مروری، بالغ بر ۱۰۰ مقاله علمی در خصوص طب گیاهی و تمرینات بدنی از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۱۷ مورد بررسی قرار گرفته است. مقاله مروری حاضر مشخص می‌کند که فعالیت هوازی طولانی مدت با شدت متوسط از روش‌های موثر بر کاهش آپوپتوز می‌باشد. همچنین میزان تاثیر کورکومین مصرفی در کاهش آپوپتوز وابسته به دوز مصرفی آن است و تا دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن می‌تواند باعث کاهش میزان آپوپتوز شود. مطالب ارائه شده در این مقاله می‌تواند مبنایی برای استفاده همزمان فعالیت بدنی در کنار طب سنتی در راستای بهینه کردن فرایند درمان آپوپتوز باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، آپوپتوز، کورکومین

Pars J Med Sci 2018;16(2):58-66

مقدمه:

فرایند آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی یکی از اصلی‌ترین راه‌های حفظ هموستاز (Hemostasis) سلول‌های بدن است، که تحت کنترل ژن‌های مختلف در بدن موجودات پرسلولی و تک سلولی رخ می‌دهد. این فرایند توسط بسیاری از عوامل درون سلولی و برون سلولی صورت گرفته که می‌توانند در چهار گروه: صدمات ناشی از سموم مختلف و تشعشعات گوناگون، پیام فقدان یا کمبود عوامل رشد و هورمون‌ها، فعال‌سازی مسیر اتصال لیگاند به رسپتور و فعال‌سازی از طریق سلول سیستم ایمنی نظیر لنفوسیت T طبقه‌بندی شوند [۱]. هر عاملی بتواند از تکامل طبیعی سلول جلوگیری کند، زمینه را برای بروز آپوپتوز ایجاد می‌کند [۱]. آپوپتوز بیش از حد می‌تواند به سندرم کمبود ایمنی بدن (ایدز) و بیماری‌های نورودنژاتیو مانند سندرم‌های آلزایمر و پارکینسون و آسیب‌های ایسکمیک مانند انفارکتوس میوکارد و سرطان منجر شود.

کورکومین یک پلی‌فنل با فرمول شیمیایی $C_{21}H_{20}O_6$ و مشتق شده از گیاه زردچوبه می‌باشد که در طی قرن‌ها به عنوان مسکن، ضد التهاب، ضدعفونی‌کننده و منبع آنتی اکسیدانی قوی مورد استفاده قرار گرفته است [۱]. اخیراً، مطالعات متعددی اثرات بیولوژیکی مختلف کورکومین را مورد بررسی قرار داده و این ماده را موثر در

* نویسنده مسئول، نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
تلفن تماس: ۰۹۱۲۳۱۷۲۹۰۸ پست الکترونیک: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir
دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۶ اصلاح: ۹۷/۱۰/۱۰ پذیرش: ۹۷/۳/۱

شرایط متعدد پاتولوژی معرفی می‌کنند [۲]. تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که کورکومین در انواع موارد از جمله کاهش آسیب‌های کبدی، مشکلات قلبی، سرطان‌ها، آلزایمر، عملکرد یادگیری و بسیاری از بیماری‌های مزمن می‌تواند نقش موثری داشته باشد [۱، ۳۲، ۳].

از سویی دیگر توجه به سبک زندگی فعال برای حفظ سلامت و بهبود کیفیت زندگی همواره مطرح می‌باشد. تعدادی از تحقیقات علت موثر بودن فعالیت بدنی بر روند آپوپتوز را به تغییرات در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت مورد نظر نسبت می‌دهند [۴]. به عنوان مثال، احمدی اصل و همکاران نشان دادند، فعالیت با افزایش سطح پروتئین سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase)، باعث کاهش آپوپتوز قلبی می‌شود [۵]. با توجه به اثرگذاری کورکومین و فعالیت بدنی بر روند آپوپتوز، به نظر می‌رسد این دو مداخله بتوانند اثرات یکدیگر را تقویت نمایند. تحقیقات اندکی اثر همزمانی تمرین و مصرف کورکومین بر عوامل مختلف از جمله نیمرخ لیپید [۶]، سلول‌های بنیادی [۷] و همچنین بر روند مرگ سلولی ناشی از عوامل مختلف را بررسی کردند [۸]. هدف از این مقاله بررسی مطالعات کتابخانه‌ای اثر مجزا و ترکیبی مصرف کورکومین و تمرین بر آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف به جهت یافتن راهکارهای درمانی موثرتر در کنترل فرایند آپوپتوز می‌باشد.

روش کار:

در این مطالعه مروری نقلی(Narrative review)، برای گردآوری اطلاعات مقالات انگلیسی زبان از پایگاه های اطلاعاتی pubmed و MEDLINE و برای مقالات فارسی پایگاه های فارسی زبان شامل، پایگاه اطلاعات علمی SID، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران IranMedex، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران IranDoc، اطلاعات نشریات کشور Magiran و Medlib مورد جستجو صورت گرفت. بالغ بر ۱۰۰ مقاله علمی در خصوص طب گیاهی و تمرینات بدنی از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۷ مورد بررسی قرار گرفت. کلید واژه‌های مورد استفاده عبارت بودند از: کورکومین، تورمریک، زرد چوبه، تمرین هوازی، تمرین استقامتی، آپوپتوز و خودکشی سلولی. برای انتخاب مستندات مورد استفاده ابتدا عناوین یافت شده توسط موتور جستجوگراز نظر ارتباط موضوعی، مورد بررسی قرار گرفت. مقالات بعد از بررسی عنوان، از نظر ارتباط چکیده با هدف مورد ارزیابی قرار گرفته، سپس موارد منتخب بطور کامل مطالعه و نهایی شدند و مطالبی که کاملتر از بقیه بودند به عنوان مرجع انتخاب شدند. این کار در چندین مرحله شامل کلید واژه، یافتن منفرد، جستجو در منابع، دسته‌بندی مطالب، جمع‌بندی و مرتب‌سازی انجام شده است.

آپوپتوز

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نخستین بار در یک نماتود هرمافرودیت به نام C.elegans مشاهده شد. آپوپتوز از طریق مسیرهای مشخص سیگنالینگ انجام می‌شود که با تراکم هسته، پروتئولیز و در نهایت تکه تکه شدن DNA سلول نمایان می‌شود [۱]. مشابه تمام مسیرهای سلولی این فرایند توسط تحریک‌های خاص القا می‌گردد. بسته به این که پیام مرگ از چه طریقی به سلول ابلاغ شود، مسیر فعال‌سازی آپوپتوز متفاوت بوده و ممکن است از مسیر گیرنده لیگاند و یا از مسیر میتوکندریایی پیام مرگ آغاز شود.

مسیرهای آپوپتوز: آپوپتوز در اثر فعال شدن آنزیم‌هایی به نام کاسپازها رخ می‌دهد. فعال شدن کاسپازها به تعادل میان تولید پروتئین‌های پیش‌برنده و ضدآپوپتوز بستگی دارد. دو مسیر مجزا منجر به فعال شدن کاسپازها می‌شود: مسیر میتوکندریایی و مسیر رسپتوری. مسیر میتوکندری از طریق پیام‌های داخلی فعال می‌شود، اما اگر پیام از طریق رسپتورهای سطحی سلولی آغاز شود، پیام از طریق مولکولهای سازگارکننده به آبشار کاسپازی خواهد رسید.

مسیر رسپتوری، رسپتورهای مرگ گیرنده سطحی سلول هستند که پیام را از طریق لیگاندهای مخصوص انتقال می‌دهند و به دنبال آن مجموعه‌ای از کاسپازها را فعال می‌کنند. مهمترین رسپتورهای مرگ از خانواده رسپتوری TNF-α (Tumor necrosis factor، شامل TNFR-1) و Fas (CD95) می‌باشند. این رسپتورها در ناحیه درون سلولی خود حاوی منطقه مرگ (Death Domin) هستند که با نزدیک شدن این رسپتورها به لیگاندهای خود مرگ سلولی اتفاق می‌افتد. اتصال TNF-α به رسپتور موجب می‌شود مولکول TNF-R (Associated Death Domain (TRADD)) از طریق واکنش DD به رسپتور TNF-α متصل شود. سپس مولکول TRADD با DD دوم خود به DD مولکول ((Fas-associateddeath domain (FADD) اتصال می‌یابد. در این مسیر، FADD هم از طریق واکنش (Death Effecter Domain(DED)) به پروکاسپاز ۸ متصل می‌شود. با فعال‌سازی کاسپاز ۸ (تبدیل پروکاسپاز به کاسپاز) آبشاری از کاسپازها فعال می‌شود. به دنبال آن، کاسپاز اجرایی ۳ فعالیت خود را آغاز نموده و خود به خود سایر کاسپازهای اجرایی فعال شده و بدین طریق چرخه آپوپتوز پیشرفت می‌کند [۹] TNFR-1 با بکارگیری مولکول سازگارکننده دیگری به نام RADD (Recombinant human ADAM15 Disintegrin Domain) نیز می‌تواند خودکشی

سلول را القا کند. RADD از طریق DD خود با مولکول سازگارکننده بعدی به نام RIP(Receptor -interacting protein) واکنش می‌دهد و RIP از طریق دامنه‌های جذب و تقویت کاسپاز CARD (Caspase activation and recruitment domain) ایفای نقش می‌کند. مسیر رسپتوری Fas نیز مانند مسیر TNFR فعال می‌شود. FasL به صورت پرایمر است و با اتصال Fas به FasL سریعا کمپلکس پیام‌رسانی القاکننده مرگ از طریق DD فعال می‌شود. FADD از ناحیه DD به Fas و از طریق DED به پروکاسپاز ۸ متصل می‌شود.
میتوکندری به عنوان یکی از اصلی‌ترین اندامک‌های فعال، در مسیر مرگ سلولی با آزاد کردن مولکول‌های فعال‌کننده مسیر خودکشی سلولی در فرایند آپوپتوز شرکت می‌کند. عوامل مختلفی از طریق تأثیر مستقیم بر میتوکندری فرایند آپوپتوز را آغاز می‌کنند. به دنبال آسیب میتوکندری، کاسپازها و سیتوکروم C از میتوکندری رها می‌گردد. کنترل این مرحله به عهده مولکول‌های خانواده BCL-2 است [۹]. سایر اعضای خانواده پروتئین BCL-2 فعالیت پروتئین‌های BAX و BAK را القا می‌کند. محل استقرار BAK و BAX قبل از ارسال پیام مرگ متفاوت است. BAK به غشای ریتیکلوم آندوپلاسمی متصل است در حالی که BAX به صورت منومر در سیتوزول جا دارد. پیام آپوپتوز باعث نزدیک شدن این دو پروتئین در غشای میتوکندری می‌شود و با همواليگومریزه کردن آن‌ها با هم، منافذی در سطح غشای میتوکندری ایجاد شده و از طریق آنها سیتوکروم C از میتوکندری خارج می‌گردد. مسیر به وسیله سیتوکروم C ادامه می‌یابد و به یک مولکول پروتئینی (Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor -1) متصل می‌شود. اتصال و ترکیب سیتوکروم C با Apaf-1، تغییراتی در ساختار Apaf-1 ایجاد می‌کند. در نتیجه، چندین مولکول از Apaf-1 به هم متصل می‌شوند. در این صورت حالت چرخ مانندی پدید می‌آید که می‌تواند ۷ مولکلول کاسپاز ۹ را به کار بگیرد [۹]. فعال شدن کاسپاز ۹ باعث فعال شدن کاسپاز ۳ یعنی اجرایی‌ترین عضو برای القای آپوپتوز در مسیر میتوکندریایی می‌شود.
وقایع هسته سلول در زمان آپوپتوز: مسیرهای میتوکندریایی و رسپتوری منجر به فعال شدن کاسپازهای آغازگر، به ترتیب کاسپاز ۹ و کاسپاز ۸ می شوند. سپس اشکال فعال این آنزیم‌ها تولید شده که خود منجر به فعال شدن کاسپازهای اجرایی (کاسپازهای ۳، ۶ و ۷) می‌شوند. این کاسپازهای فعال شده منجر به فعال‌سازی آندونکلئازهای خاص می‌شوند که روند قطعه قطعه شدن DNA که نشانه اصلی آپوپتوز است، آغاز می‌شود. فرایند قطعه قطعه شدن DNA طی چهار مرحله به صورت زیر رخ می‌دهد:

۱) غیر فعال‌سازی آنزیم‌های درگیر در اصلاح DNA: آنزیم (Polymeras Poly ADP-ribose (PARP)) مسئول بازسازی DNA تخریب شده و اصلاح عیوب DNA است [۱]؛

۲) غیرفعال‌سازی آنزیم‌های درگیر در تکثیر سلولی: یکی از آنزیم‌های شناخته شده در روند تکثیر و تعمیر DNA هسته توپوایزومراز II است. با فعال شدن کاسپازها، این آنزیم غیرفعال می‌شود و بدین وسیله باعث تخریب DNA سلول می‌شود؛

۳) شکستن پروتئین‌های ساختاری هسته: کاسپاز ۶ باعث تخرب غشای هسته، تراکم کروماتین و قطعه قطعه شدن آن در سلول‌های آپوپتوزی می‌شود؛

٤) قطعه قطعه شدن DNA: آنزیم (Caspase Activated DNase (CAD)) باعث قطعه قطعه شدن DNA می‌شود که به صورت طبیعی غیرفعال است. با فعال شدن کاسپاز ۳، CAD فعال می‌شود. CAD می‌تواند DNA را به سرعت قطعه قطعه کند.

مولکول‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز: مولکول BCL-2 به عنوان پروتوانکوژن در لنفومای فولیکولار سلول‌های B شناسایی شد. محل قرارگیری آن در غشای خارجی میتوکندری است. اعضای این خانواده به دو دسته (۱) اعضای ضد آپوپتوز شامل BCL-2 و BCL-XL و (۲) اعضای پروآپوپتوز شامل BAX، Bak و غیره تقسیم می‌شوند.

کورکومین و اثر آن بر مهار آپوپتوز

گیاه زردچوبه با عنوان هندی Haldi متعلق به خانواده زنجبیل است که خواص دارویی آن به ریزوم آن یعنی کورکومین نسبت داده می‌شود [۱۰]. تحقیقات مختلف اثرات درمانی کورکومین مانند ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد سرطان، ضدترومبوز و اثرات محافظتی از بافت قلب را نشان داده اند [۱۰]. همچنین کورکومین بدلیل اثرات آنتی اکسیدانی قوی در محافظت از غشای زیستی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی و مقابله با واکنش زنجیره‌ای از رادیکال‌های آزاد موثر است [۲].
در این بخش، با هدف درک قابلیت بهبود مسیر آپوپتیک بافت‌ها توسط ماده موثر گیاه زردچوبه، به بررسی تحقیقات انجام شده در این راستا می‌پردازیم. نتایج برخی از این تحقیقات به طور خلاصه در جدول ۱ ارائه شده است.
مطالعات نشان می‌دهند که کورکومین توانایی از بین بردن (Reactive Oxygen Species (ROS))، رادیکال‌های هیدروکسیل و نیتریک اکسید (Nitric Oxide (NO)) را دارد [۱۱]. با توجه به تحقیقات بررسی شده کورکومین اثر آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف

را از طریق چندین مسیر سیگنالینگ کاهش می‌دهد. یکی از مسیرهای ایجاد آپوپتوز مسیر Fas/FasL می‌باشد، که براساس تحقیقات سطوح پروتئینی Fas/FasL بعد از مداخله کورکومین بطور معنی‌دار کاهش می‌یابد [۱۲]. کورکومین همچنین باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و بیان ژن وابسته به فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-κB) می‌شود. NF-κB یک گروه پروتئینی کنترل‌کننده رونویسی DNA است که روند بقای سلول را کنترل می‌کند. از سوی دیگر تااو و همکارانش [۱۳] با بررسی اثر کورکومین بر میزان نفوذپذیری غشای میتوکندری نشان دادند، در گروه کورکومین میزان بیان ژن کاسپاز ۳ و BAX دارای پایین‌ترین حد و میزان بیان ژن پروتئین BCL-2 دارای بالاترین سطح می‌باشد. برخی محققان معتقدند اثر کورکومین بر کاهش آپوپتوز وابسته به دوز مصرفی آن است و خواص آنتی‌اکسیدانی کورکومین از فعال شدن مسیر((JNK c-Jun N-terminal kinases) و آزاد شدن سیتوکرم C ممانعت می‌کند [۱۴]. JNK پروتئینی است که در فعال کردن آپوپتوز نقش دارد. گونیم [۱۵] با بررسی اثر کورکومین بر آپوپتوز القا شده با الکل نشان داد، سلول‌های کبدی ظرف ۷۵ دقیقه مواجه با یک مول الکل دچار آپوپتوز می‌شوند و پایین‌ترین دوز کورکومین مصرفی که ۰/۱ میلی مول می‌باشد، باعث کاهش انتشار سیتوکروم C می‌شود. نتایج تحقیق ساموهسنتو و همکاران نشان داد کورکومین علاوه بر کاهش استرس اکسیداتیو باعث کاهش روند آپوپتوز ناشی از مصرف الکل در سلول می‌شود [۱۶]. در تحقیق دیگری، نتایج نشان می‌دهد کورکومین باعث مهار قابل توجهی در TNF-α می‌شود و از این طریق آپوپتوز را کاهش می‌دهد [۱۷]. نتایج مطالعه بلکا [۱۸] نشان می‌دهد، کورکومین می‌تواند میزان تکیه تکیه شدن DNA را کاهش دهد. او معتقد است که کورکومین اثر آنتی‌اکسیدانی خود را با افزایش میزان SOD، تضعیف مسیر P53، کاهش BAX، کاهش کاسپاز ۳، مهار ROS و تنظیم خانواده BCL-2 بروز می‌دهد. گفتی است که P53 یکی از مهمترین مهارکننده های چرخه سلولی است که می‌تواند توسط JNK فعال شود. وانگ [۱۹] با بررسی اثر محافظتی کورکومین بر آپوپتوز نشان داد میانگین طول و عرض میتوکندری موش‌های مبتلا به هپاتیت غیرالکلی تحت درمان با کورکومین شبیه به حیوانات نرمال مشاهده شده است و کورکومین می‌تواند از ساختار میتوکندری محافظت کند. وی و همکارانش [۲۰] اثر مصرف کورکومین بر کاهش آپوپتوز را به نقش کورکومین بر مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt نسبت می‌دهند. PI3K-Akt یک مسیر سیگنالینگ داخل سلولی است که بقای سلول را تنظیم می‌کند. یان و همکارانش [۲۱] اثر کورکومین را بر کاهش آپوپتوز قلب جنین مادران الکلی مورد مطالعه قرار دادند. نتایج آنها نشان می‌دهد همزمان با مصرف کورکومین بیان بیش از حد کاسپازها با توقف مواجه خواهدشد.

جدول ۱: تحقیقات مربوط به دوز کورکومین مصرفی مفید در مهار آپوپتوز

مرجع	عامل آپوپتوز	دوز مصرفی	نتایج
[۱۳]	-	۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن	کاهش کاسپاز ۳ و نسبت BAX/BCL-2
[۱۵]	الکل	۰،۱،۱،۱۰ میکرومول	کاهش سیتوکروم C
[۱۶]	الکل	۲۰۰–۴۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن	مهار مسیر NF-κB
[۱۷]	الکل	۳۰–۶۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن	مهار TNF
[۱۸]	استامینوفن	۱۷ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن	اثر مهاری بر ROS، تضعیف مسیر P53 و افزایش SOD
[۱۹]	هپاتیت	۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن	سرکوب کاسپاز
[۲۱]	الکل	۲۵ میکرو مول	کاهش فعالیت کاسپازها

تمرین هوازی و اثر آن بر مهار آپوپتوز

تمرین ورزشی طولانی مدت در حضور اکسیژن را تمرین هوازی می‌نامند. به طور کلی تمرین هوازی نوعی تمرین است که با اجرای آن کارایی دستگاه‌های تولید انرژی به روش هوازی افزایش می‌یابد و باعث افزایش استقامت قلبی- تنفسی می‌شود [۸]. در این بخش، با هدف درک قابلیت بهبود مسیر آپوپتیک بافت‌ها توسط تمرین، به بررسی تحقیقات انجام شده در این راستا می‌پردازیم. نتایج تعدادی از این تحقیقات به طور خلاصه در جدول ۲ آمده است.

یادآوری می‌شود که میتوکندری یک اندامک کلیدی در کنترل آپوپتوز است و دپلاریزاسیون غشای آن باعث رها شدن عوامل پروآپوپتوزی می‌شود. در این راستا، پژوهشگران در توجیه کاهش میزان آپوپتوز در اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط معتقدند که NO در غلظت‌های فیزیولوژیکی به صورت معکوس سیتوکروم اکسیداز را مهار می‌کند. این پدیده منجر به هایپرپلاریزاسیون غشای میتوکندری می‌گردد و در نتیجه از آپوپتوز جلوگیری می‌کند [۲۲]. همچنین فعالیت استقامتی باعث افزایش بیوژنو میتوکندری می‌شود [۲۲]. پروتئین‌های مختلف آنتی‌آپوپتوزی درون سلولی مانند نیتریک اکسید سنتتاز القایی ((iNOS) Inducible nitric oxide synthase)، لوسمی سلول میلوئیدی یا مغزاستخوانی ((Mcl-1)Myeloid cell leukemia-1)، پروتئین تنظیم‌شده به وسیله گلوکز ((GRP78) Glucose-regulated Grp78) و اینترلوکین ۸ در طی تمرین با شدت متوسط افزایش یافته و پس از بی‌تمرینی نیز در مقادیر بالا باقی مانده‌اند [۲۳]. سطوح Mc1-1 به دلیل تخلیه مولکول اصلی پایین دست سیگنال NO یعنی گوانوزین مونوفسفات حلقوی ((cGMP)-Cyclic Guanosine monophosphate) کاهش می‌یابد. به محض فعالسازی سیگنال NO-cGMP برخی بافت‌های بدن افزایش بیان Mc1-1 را حفظ کرده و روند آپوپتوز را کند می‌سازد. بنابراین پیشنهاد می‌شود تمرین استقامتی با شدت متوسط از طریق افزایش مسیر iNOS-NO-cGMP-Mcl-1 روند آپوپتوز را کند می‌کند [۲۳]. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند فعالیت بدنی از طریق تحریک مسیرهای چندگانه و فعال شدن پروتئین PGC1-α نیز باعث تغییراتی در وضعیت میتوکندری در سلول‌های قلبی و اسکلتی می‌شود که از این طریق تولید ROS سرکوب و مقاومت میتوکندری در برابر نفوذپذیری و سیگنالینگ آپوپتوز افزایش می‌یابد [۲۴]. بسیاری از محققان معتقدند که تمرین جسمانی ممکن است پروتئین‌های بقای سلول از جمله منگنز سوپراکسید دیسموتاز (MnSOD یا SOD2)، NF-κB، کیناز تنظیم‌شده خارج سلولی (Extracellular signal–regulated kinase)، مسیر Akt، پروتئین‌های گرماشوک ((HSP)Heat shock protein) را در بافت‌ها (از جمله در بافت قلب) ارتقا دهد [۲۴]. شواهدی وجود دارد که پروتئین HSP با تاثیر بر میتوکندری آپوپتوز را مهار می‌کند [۲۵]. لی و همکارانش [۲۵] گزارش می‌کنند که پروتئین شوک گرمایی (HSP70) با کاهش انتشار سیتوکروم C و جلوگیری از افزایش کاسپاز ۳ روند آپوپتوز را مهار می‌کند. بیر [۲۶] بیان می‌کند پروتئین HSP70 با جلوگیری از جذب پروکاسپاز ۹ به آپوپتوزوم، در کاهش آپوپتوز نقش ایفا می‌کند. همچنین، مرفه و همکارانش [۷] رابطه معنی‌داری بین HSP70 و BCL-2 را نشان داده‌اند و معتقدند افزایش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدان ها و به دنبال آن کاهش استرس اکسیداتیو، یکی از دلایل کاهش آپوپتوز بر اثر فعالیت بدنی است. در نتیجه بسیاری از محققان نقش موثر انجام فعالیت بدنی را ناشی از بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بافت می‌دانند [۲۴] از جمله مکانیزم‌های دیگری که تمرینات بدنی باعث کاهش آپوپتوز می‌شود، افزایش بیان ژن پروتئین SIRT1 بر اثر فعالیت بدنی است. SIRT1 باعث افزایش نسب نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید اکسید شده (NAD+) به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیا شده (NADH) می‌شود که می‌تواند در این موقعیت نقش آنتی‌اکسیدان را بازی کنند [۲۷] در پستانداران، SIRT1 باعث تنظیم عوامل رونویسی FOXO می شود که FOXO عامل افزایش آپوپتوز با تنظیم ژن‌های ضروری مسیر مرگ سلولی می‌باشد [۲۷]. SIRT1 همچنین باعث تنظیم P53 می‌شود [۲۷]. فعالیت جسمانی از طریق تنظیم فعالیت SIRT1 پتانسیل آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد [۲۸]. کوندری و همکارانش [۲۹] اثر محافظتی ورزش استقامتی بر آپوپتوز را مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق نشان می‌دهد با کاهش فاکتورهایی مانند کاسپاز ۳ و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها محافظت از بافت میوکارد محیا می‌شود. کاواسیز [۳۰] با بررسی اثر فعالیت بدنی بر آپوپتوز، معتقد است، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان متعدد در میتوکندری قلب پس از تمرین ورزشی افزایش یافته و مهم‌تر از همه، میتوکندری حساسیت کمتری نسبت به محرک‌های آپوپتوتیک نشان می‌دهد. پیترسون و همکارانش [۳۱] افزایش بیان پروتئین BCL-2، کاهش نسبت BAX/BCL-2، کاهش پروتئین BAX درون میتوکندری، کاهش تجمع سیتوکروم C در سیتوزول و میزان قطعه قطعه شدن DNA را گزارش نمودند. نتایج مطالعه تاثیر فعالیت بدنی بر آپوپتوز توسط چنگ و همکارانش [۳۲] نشان داده است، تمرین از طریق تقویت مسیر PI3K/AKT و خانواده BCL-2 باعث مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از دیابت می‌شود. هانگ و همکاران [۲۸] اثر محافظتی فعالیت بدنی بر آپوپتوز را ناشی از کاهش پروتئین TNF-α، Fas، TNFR-1 و FADD بیان کرده‌اند. آن‌ها با بررسی

اثر تمرین بر آپوپتوز ناشی از فشار خون در قلب، کاهش پروتئین TNF-α، Fas، TNFR-1، FADD، BAX، سیتوکرم C، کاسپاز ۳، ۸، ۹ و همچنین افزایش سطح پروتئین PI3K و Akt مشاهده کردند. در همین راستا لی و همکارانش [۳۳] نشان دادند با کاهشی که در سطح TNF-α، Fas، FADD، کاسپاز ۳ و کاسپاز ۸ مشاهده شد، گیرنده‌های FasL قلبی وابسته به مسیر آپوپتوز در گروه تمرینی کمتر فعال شدند. همچنین آپوپتوز وابسته به مسیر میتوکندریایی با افزایش در سطح پروتیئن BCL-2 و کاهش سطح پروتئین BAX، کاسپاز ۹ و کاسپازهای اجرایی کاهش یافته است. همچنین سانتانا و همکاران [۳۴] کاهش قابل توجهی در بیان ژن فاکتورهای پروآپوپتوزیس و افزایش معنی‌داری در میزان Act و سطح پروتئین BCL-2 را پس از تمرین هوازی گزارش نمودند. دوستدار و همکارانش [۳۵] نیز تمرین شنای استقامتی را بر کاهش تغییرات آپوپتوز موثر عنوان می‌کنند. در مطالعه جعفری و همکاران [۸] نیز کاهش در بیان ژن BAX نسبت به BCL-2 عامل کاهش روند آپوپتوز بیان شد. پوررضی و همکارانش [۳۶] نیز معتقدند تمرین هوازی بر کاهش پروتئین پیش آپوپتوز میتوکندریایی قلب تاثیر قابل توجهی دارد.

اثر ترکیب کورکومین و تمرین هوازی بر آپوپتوز

بر اساس بررسی تحقیقات انجام شده، دور از انتظار نیست که ترکیب مصرف مکمل کورکومین و فعالیت جسمانی روند آپوپتوز را کاهش دهد. در این راستا سادات حسینی و همکارانش [۳۷] اثر دو روش تمرین با و بدون نانوکورکومین بر سطح محرک آپوپتوز در کبد را مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه برنامه تمرینی اجباری نوارگردان بصورت پیشرونده (به مدت ۶ هفته، ۵ جلسه در هفته، ۲۵ تا ۵۴ دقیقه در روز، سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه) بوده است. مکمل کورکومین (۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم وزن بدن، ۱۴ روز) استفاده شده است. پس از ۶ هفته تمرین و مصرف مکمل، کاهش اثرات جانبی ایجادکننده آپوپتوز مشاهده شده است.

جدول ۲: تحقیقات مرتبط با اثر فعالیت بدنی بر مهار آپوپتوز به همراه شدت و روش تمرین، و دلایل موثر بودن

مرجع	عامل آپوپتوز	نوع فعالیت	نتایج
[۵]	–	۱۲، ۲۴ و ۳۶ هفته، ۶۰ دقیقه، سرعت ۲۵ متر/ دقیقه	افزایش فعالیت SOD و کاهش میزان آپوپتوز
[۲۸]	فشار خون	۱۲ هفته، ۵ روز ، ۶۰ دقیقه، سرعت ۳ –۲۷ متر / دقیقه	کاهشTNF، FAS، سیتوکروم و افزایش PI3K
[۲۹]	ایسکمی	۱۵ روز – سرعت ۳۰ متر / دقیقه	کاهش کاسپازها و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها
[۳۰]	-	۵ روز، ۶۰ دقیقه ، سرعت ۳۰ متر / دقیقه	افزایش HSP70
[۳۱]	–	۹ هفته، ۵ روز ، ۵۵ دقیقه ، سرعت ۱۰ – ۲۰ متر / دقیقه و سرعت ۲۴ متر / دقیقه	کاهش نسبت BAX/BCL-2، قطعه قطعه شدن DNA و نفوذپذیری میتوکندری
[۳۲]	دیابت	۱۰ هفته، ۵ روز ، ۶۰ دقیقه	تقویت مسیر PI3K/AKT و BCL-2
[۳۳]	-	۳ ماه، ۲۰ روز اول ۶۰ دقیقه و سرعت ۱۲ – ۲۷ متر / دقیقه	کاهشFADD، FAS، TNF، کاسپازها
[۳۴]	-	۱۲ هفته، ۶ روز ، ۶۰ دقیقه ، سرعت ۱۸–۲۲ متر / دقیقه	افزایش Act

بحث و نتیجه‌گیری:

هدف از این مطالعه دستیابی به بیان اثرات مثبت گیاه کورکومین و تمرینات هوازی بر آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف بوده است. در حال حاضر مصرف بعضی از گیاهان دارویی به جهت اثرات جانبی کمتر برای درمان و پیشگیری بسیاری از عوامل بیماری‌ها از جمله فرایند آپوپتوز مورد توجه محققان قرار گرفته است. به عنوان مثال رضوی مجد و همکارانش [۳۸] اثر گیاه سیر را بر فرایند آپوپتوز مورد بررسی قرار داده و آن را موثر بر کاهش فاکتور BAX عنوان می‌کنند. کورکومین نیز یکی از گیاهان دارویی می‌باشد که به سبب طیف گسترده‌ای از خواص دارویی همواره مورد توجه محققان قرار گرفته است. با مروری بر تحقیقات عنوان شده، اثر ضدآپوپتوزی کورکومین در سلول تا دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن مشاهده شده است که این روند از طریق ممانعت از فعالیت مسیر JNK، ممانعت از آزاد شدن سیتوکروم C، کاهش مسیر Fas/FasL، جلوگیری از بیان NF-κB، تنظیم پروتئین BCL-2، مهار فعالیت کاسپازها، افزایش SOD و تضعیف مسیر P53 محقق می‌شود. در این زمینه مطالعاتی که کورکومین را به عنوان محرک آپوپتوز عنوان می‌کنند نیز به چشم می‌خورد. زیکاکی و همکارانش [۳۹] کورکومین را عامل ایجاد آپوپتوز بیان کردند. آن‌ها معتقدند کورکومین می‌تواند فعالیت مسیر JNK و پروتئین کیناز p38 زمینه را برای ایجاد آپوپتوز فراهم کند. در همین راستا ژو و همکارانش [۴۰] بیان کردند کورکومین با انتشار سیتوکروم C از میتوکندری و فعال شدن کاسپاز ۳ روند آپوپتوز را افزایش می‌دهد. لازم به ذکر است که دوز مصرفی کورکومین عامل بسیار مهم در موافق یا مخالف بودن این ماده با فرایند

آپوپتوز همواره مطرح می‌باشد. از طرفی دیگر، افزایش مصرف اکسیژن به بیش از بیست برابر حالت استراحتی و بالا رفتن جریان اکسیژن به داخل زنجیره انتقال الکترون در حین فعالیت بدنی، عامل رهاسازی رادیکال سوپراکسیداز این زنجیره همواره مطرح می‌باشد. ازآنجایی که تولید رادیکال آزاد یکی از دلایل ایجاد آپوپتوز است، برای اثبات اثرات موثر فعالیت بدنی، پژوهش‌های پیشین فرضیه‌ای را به صورت زیر مطرح کرده‌اند [۴۱]: همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، با انجام فعالیت هوازی سازگاری‌هایی در سیستم آنتی‌اکسیدانتی آنزیمی سلول ایجاد خواهد شد که شاید بتواند اثرات نامطلوب رادیکال آزاد را خنثی کند. در این زمان آنزیم SOD این رادیکال را به رادیکال هیدروژن پراکسید (H_2O_2) تبدیل می‌کند. هیدروژن پراکسیدهای تولید شده را سیستم آنزیمی گلوتاتیون پراکسیداز که شامل گلوتاتیون و دو آنزیم دیگر است، احیا خواهد کرد [۴۱]. همچنین همانگونه که در این مقاله مروری به آن اشاره شد فعالیت بدنی از طریق تغییرات در مسیرهای سیگنالینگ مختلف از جمله افزایش iNOS- NO –cGMP-Mcl-1، SIRT1، SOD، HSP، فعال شدن پروتئین PGC1-α، PI3K، BCL-2، کاهش ROS، Fas، BAX، انتشار سیتوکروم C و همچنین تغییر در مسیر فعالیت کاسپازها باعث کند شدن روند آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف می‌شود. در نتیجه می‌توان انتظار داشت که فعالیت استقامتی فرایند آپوپتوز را کاهش دهد. در مقابل این نتایج دسته‌ای از تحقیقات فعالیت بدنی را عاملی بر افزایش روند آپوپتوز معرفی می‌کنند. به عنوان مثال سندری و همکارانش [۴۲] بر این باور هستند که فعالیت بدنی باعث افزایش میزان قطعه قطعه شدن DNA و افزایش فرایند آپوپتوز می‌شود. همسو با این تحقیقات، کوآن [۴۳] معتقد است تمرین هوازی باعث کاهش سطح BCL-2 و افزایش مسیر Fas در عضلات اسکلتی خواهد شد. آنها همچنین معتقدند فعالیت میزان SOD را نیز کاهش می‌دهد. در نتیجه مقاومت در برابر رادیکال‌های آزاد نیز کاهش می‌یابد. شاید بتوان دلیل منطقی برای این تضاد نتایج تحقیقات را در متفاوت بودن شدت تمرین، مدت تمرین و نوع تمرین بدنی دنبال کرد.

حال با توجه به مطالعات مختلف و با توجه به بررسی اثرات هر کدام از این مداخله‌ها به تنهایی، به نظر می‌رسد استفاده همزمان گیاه کورکومین در کنار فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند به عنوان یک راهکار مفید در کاهش روند آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف مطرح شود. مطالعات محدودی اثر همزمانی تاثیر تمرین هوازی و مکمل کورکومین بر فرایند آپوپتوز را بررسی کرده‌اند و نیازمند مطالعات بیشتری در آینده می‌باشد.

References:

1. Rajaei F, Rad JS, et al. "Effect of vitrification on apoptosis in mouse blastocysts". J Reprod Infertil; 7: 14-22. (2004).
2. Feizolahi F, Azarbayjani MA, et al. "Comparison the Effect of Short-term Swimming Training and Curcumin Supplementation on Damaged Spatial Memory after Binge Ethanol Drinking in Male Rats: Preliminary Report". Journal of Medicinal Plants", 16(10), 174-184, (2016).
3. Moradi Kelardeh B, Azarbayjani MA, et al. "Effect of Curcumin Supplementation and Resistance Training in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease". Journal of Medicinal Plants. 15(60), 161-172, (2016).
4. Marfe, Gabriella, et al. "RETRACTED ARTICLE: The effect of marathon on mRNA expression of anti-apoptotic and pro-apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long-distance runners." BMC physiology 10, no. 1 (2010): 7.
5. Ahmadiasl, Nasser, et al. "Effects of age increment and 36-week exercise training on antioxidant enzymes and apoptosis in rat heart tissue." Journal of sports science & medicine 6, no. 2 (2007): 243.
6. Amirkhani Z, Azarbayjani MA, et al. "Effect of Combining Resistance Training and Curcumin Supplementation on Lipid Profile in Inactive Obese and Overweight Females", Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility, 2017.
7. Rezai SH, Matin homaee H. et al. " The Effect of Intense and Moderate Interval Aerobic Exercise and Curcumin Consumption on the Gene Expression of c-Kit in Stem Cells of Old Rats Heart". Journal of Fasa University of Medical Sciences. 6(1), (2016).
8. Jafari A, Pourrazi H, et al. "Effect of Exercise Training on Bcl-2 and Bax Gene Expression in the Rat Heart." Gene, Cell and Tissue, 2(4), (2015).
9. Kroemer, Guido. "Mitochondrial control of apoptosis: an introduction." Biochemical and biophysical research communications 304, no. 3 (2003): 433-435.
10. Wang, Yuehong, et al. "High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC-β/p66Shc in mouse primary cardiomyocytes." Biochemical and biophysical research communications 456, no. 2 (2015): 656-661.
11. Maheshwari, R.K.; Singh, A.K.; et al. "Multiple biological activities of curcumin: A short review", Life Sci. (2006), 78(18), 2081-2087.
12. Yu, Linsheng, et al "Curcumin inhibits apoptosis and brain edema induced by hypoxia-hypercapnia brain damage in rat models." The American journal of the medical sciences, 349(6), (2015): 521-525.
13. Tao, Pei, et al. "Study of the mechanisms of curcumin on mitochondrial permeability transition of hepatocytes in rats with sepsis." Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue 26, no. 9 (2014): 666-670.
14. Somasundaram, Sivagurunathan, et al. "Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer." Cancer research 62, no. 13 (2002): 3868-3875.
15. Ghoneim, Asser I. "Effects of curcumin on ethanol-induced hepatocyte necrosis and apoptosis: implication of lipid peroxidation and cytochrome c." Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 379(1), (2009): 47-60.

16. Samuhasaneeto, Suchittra, et al. "Curcumin Decreased Oxidative Stress, Inhibited NF-κ B Activation, and Improved Liver Pathology in Ethanol-Induced Liver Injury in Rats." BioMed Research International, (2009).
17. Tiwari, Vinod, et al. "Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol." Psychopharmacology (2012): 1-17.
18. Bulku, Elida, et al. "Curcumin exposure modulates multiple pro-apoptotic and anti-apoptotic signaling pathways to antagonize acetaminophen-induced toxicity." Current neurovascular research 9, no. 1 (2012): 58-71.
19. Wang, Long. "Curcumin prevents the non-alcoholic fatty hepatitis via mitochondria protection and apoptosis reduction." International journal of clinical and experimental pathology 8, no. 9 (2015): 11503.
20. Yu, Wei, Wenliang Zha, et al. "Curcumin protects neonatal rat cardiomyocytes against high glucose-induced apoptosis via PI3K/Akt signalling pathway." Journal of diabetes research (2016).
21. Yan, Xiaochen, et al. "Inhibition of histone acetylation by curcumin reduces alcohol-induced fetal cardiac apoptosis." Journal of biomedical science 24, no. 1 (2017): 1.
22. Mirdar Harijani SH. Musavi N, et al, "Effect of Endurance Swimming Training and Silymarin Treatment on Changes in Liver Apoptotic Index in Pregnant Rats Exposed to Cadmium", Journal Mediine university Rafssanjan, 13(8):705-714, (2014).
23. Su, Shu-Hui, et al. "NO signaling in exercise training-induced anti-apoptotic effects in human neutrophils." Biochemical and biophysical research communications 405, no. 1 (2011): 58-63.
24. Seppet, Enn, Ehte Orlova .et al. "Adaptation of cardiac and skeletal muscle mitochondria to endurance training: implications for cardiac protection." In Cardiac Adaptations, pp. 375-402. Springer New York, 2013.
25. Higashi Y, Sukhanov S, et al. "Aging, atherosclerosis, and IGF-1", J Gerontol A Biol Sci Med Sci(2012); 67(6):626-639.
26. Li, Chun-Ying, et al. "Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation." Journal of Biological Chemistry 275, no. 33 (2000): 25665-25671.
27. Beere, Helen M., et al. "Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome." Nature cell biology, 2(8), (2000): 469-475.
28. Radak, Zsolt, et al. "8-Oxoguanosine and uracil repair of nuclear and mitochondrial DNA in red and white skeletal muscle of exercise-trained old rats." Journal of Applied Physiology, 102(4) (2007): 1696-1701.
29. Huang, Chih-Yang, et al. "Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts." Journal of applied physiology 112, no. 5 (2012): 883-891.
30. Quindry, John, et al. "Exercise training provides cardioprotection against ischemia–reperfusion induced apoptosis in young and old animals." Experimental gerontology, 40(5), (2005): 416- 425.
31. Kavazis AN, "Exercise preconditioning of the myocardium". Sports Med 39(11), (2009) 923-935.
32. Peterson, Jonathan M., et al. "Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise." Journal of applied physiology 105, no. 6 (2008): 1934 - 1943.
33. Cheng, Shiu-Min, et al. "Exercise training enhances cardiac IGFI-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats." International journal of cardiology 167, no. 2 (2013): 478-485.
34. Lee, S-D., et al. "Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats." Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 23, no. 6 (2013): 566-573.
35. Santana, Eduardo Tadeu, et al. "Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue." Motriz: Revista de Educação Física 20, no. 2 (2014): 233-238
36. Doustar Y, Mohajeri D, et al, "The effect of endurance swimming exercise on the occurrence of apoptosis in experimental diabetic myopathic rats", Journal of Islamic Azad Uni. Tabriz Branch. 3(4), (2010). 629-636.
37. Pourrazi H, Jafari A, et al. "Effect of three-month aerobic training on some indices of myocardial apoptosis", National Conference on Applied Science of Sport and Health, Tabriz, Iran,2015.
38.Sadat Hoseini S.K, Dabidi Roshan VA, "The interactive effects of two forced and voluntary exercise training method and Nanocurcumin supplement on doxorubicin-induced hepatotoxicity in aging induced by D-galactos". Tehran University Medical Journal TUMS Publications, 74(11), (2017): 807-816.
39. Razavi Majd Z, Matin Homaee H, et al. "Effects of Concurrent Regular Aerobic Training and Garlic Extract on Cardiac Tissue Apoptosis Markers in Aged Rats with Chronic Kidney Disease", Journal of Medicinal Plants. 2(62), (2017); 54-64.
40. Zikaki, Kyriaki, et al. "Curcumin induces the apoptotic intrinsic pathway via upregulation of reactive oxygen species and JNKs in H9c2 cardiac myoblasts." Apoptosis, 19(6), (2014): 958-974.
41. Zhu, Lin, Ming Bao Han, et al. "Curcumin triggers apoptosis via upregulation of Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in SW872 human adipocytes." Molecular medicine reports 12, no. 1 (2015): 1151-1156.
42. El-Sayed, Eman M., et al. "Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats." Journal of Medicinal Plants Research, 5(17) (2011): 4049-4058.
43. Sandri, Marco, et al. "Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise." FEBS letters 373, no. 3 (1995): 291-295.
44. Qiguan, Jin. "The Effects of Chronic Exhaustive Training on Apoptosis of Muscles Rats [J]." SPORTS & SCIENCE, 5 (1999): 006.

Original Article

Effects of Aerobic Exercise and Curcumin on Apoptosis: A Review

Mona Abdolhamid Tehrani[1], Mohammad Ali Azarbayjani[2*], GHolam Reza Kaka[3] Seyed Ali Hoseini[4]

Received:2018.04.05 Revised: 2018.12.31 Accepted: 2018.05.22

1. Department of Exercise, Larestan Branch, Islamic Azad University, Larestan, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Department of Pharmacology, School of Physical Education, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.2, Summer 2018

Pars J Med Sci 2018;16(2):58-66

Abstract:

Introduction:
The process of programmed cell or apoptosis is a naturally occurring process in the body. This process ocurrs during different phases of morphogenesis in embryonic and adulthood periods. However, it must be carefully controlled to avoid some potential diseases. The abnormal changes that affect the normal behavior of cellular components can activate the immune system. Theses changes may trigger the process of apoptosis and unusual changes in cellular components, which is the cause of many diseases. It is worth noting that many chemical compounds, including curcumin, have the ability to regulate and control apoptosis. Also, there is evidence that aerobic activity, especially with moderate intensity, plays a protective role in the process of apoptosis.

Methods and Materials:
This study provides a detailed overview of the research done on the impact of curcumin and aerobic activity with moderate intensity and different protocols on apoptosis.

Conclusion:
In this study, we reviewed more than 100 studies on herbal medicine and physical exercise that have been published from 1995 to 2017. The present review article indicates that long-term, moderate-intensity aerobic activity is effective in reducing apoptosis. Also, the effect of curcumin on the reduction of apoptosis is dependent on the consumption dose, and up to 200 mg / kg can reduce apoptosis. This review can be used as a basis for the combined use of traditional medicine and physical activity to optimize the process of apoptosis.

Keywords: Aerobic Exercise, Apoptosis, Curcumin.

* Corresponding author Email: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir