مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیستم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۲۷۲ ـ ۲۶۳ (آذر ـ دی ۱۳۹۷)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر NOX2 بر بیان ژن‌های اینترلوکین ۱۵ و PGC-1α در عضله اسکلتی موش به دنبال یک دوره تمرین تناوبی شدید

لیلا باقرصاد رنانی[۱]، دکتر علی اصغر رواسی[۱]، دکتر فاطمه شب خیز[۱]، دکتر توماس جنسن[۲]

۱) دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران، ۲) دانشکده تغذیه و ورزش، دانشگاه کپنهاگ، دانمارک
نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:تهران، خیابان کارگر شمالی، بالاتر از تقاطع جلال آل احمد، بین خیابان‌های پانزدهم و شانزدهم، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، لیلا باقرصاد رنانی؛ e-mail: l.baghersad@gmail.com

چکیده

مقدمه: گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، نقش مهمی را در تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی عضله اسکلتی و سازگاری‌های پس از تمرین از قبیل بیوژنز میتوکندریایی و بهبود حساسیت به انسولین، ایفا می‌کنند. هم‌چنین، ROS ناشی از فعالیت جسمانی می‌توانند تولید مایوکاین‌ها را از عضله اسکلتی تحریک کنند. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی نقش NADPH Oxidase 2 (NOX2) به عنوان تولیدکننده اصلی ROS حین انقباض در عضله اسکلتی بر بیان ژن‌های اینترلوکین ۱۵ (IL-15)، و نیز تغییرات بیان کواکتیواتور ۱-آلفای γ PPAR (PGC-1α)، به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی بیوژنز میتوکندریایی، به دنبال یک دوره تمرین تناوبی شدید (HIIT) بود. مواد و روش‌ها: حیوانات به چهار گروه موش‌های وحشی شاهد (WTc) و آزمون (WTt)، و موش‌های ترانسژنیک با نقص در ژن NOX2 شاهد (NDc) و آزمون (NDt) تقسیم شدند. گروه‌های آزمون به مدت ۶ هفته HIIT را به صورت تناوب‌های دو دقیقه دویدن با ۱۰۰ درصد سرعت بیشینه و دو دقیقه استراحت با ۳۰ درصد این سرعت و در مدت زمان کلی ۶۰ دقیقه اجرا کردند. سرعت دویدن یک متر بر دقیقه به ازای هر هفته افزایش یافت. میزان بیان ژن‌های IL-15، PGC-1α و NOX2 در عضله دوقلو به روش Real-time PCR اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: سطوح پایه IL-15 mRNA عضله دوقلو در گروه NDc به طور معناداری (P≤۰/۰۰۱) پائین‌تر از سایر گروه‌ها بود. بیان نسبی ژن‌ها در گروه‌های WTc، WTt، NDc و NDt برای IL-15 به ترتیب ۱، ۱/۱۵، ۰/۴۹ و ۰/۹۹ برابر و برای PGC-1α ۱، ۱/۷۳، ۰/۷۶ و ۱/۴ برابر تغییر یافت. سطوح PGC-1α mRNA پس از تمرین در گروه WTt به طور معناداری (P=۰/۰۴۸) افزایش یافت. نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهند بیان ژن IL-15 در عضله اسکلتی موش وابسته به NOX2 است. هم‌چنین، به نظر می‌رسد نقص در ژن NOX2 منجر به تضعیف بیان PGC-1α و در نتیجه تضعیف بیوژنز میتوکندریایی می‌شود.

واژگان کلیدی: گونه‌های فعال اکسیژن، NOX2، IL-15، عضله اسکلتی، تمرین تناوبی شدید
دریافت مقاله: ۹۷/۷/۱۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۷/۱۰/٤ ـ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۱٦

مقدمه

گونه‌های فعال اکسیژن[i] (ROS) که عموما به عنوان فراورده‌های جانبی متابولیسم اکسیداتیو میتوکندریایی در نظر گرفته می‌شوند، قادر به فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی متعددی در عضله اسکلتی هستند.[۱] تولید ROS در بسیاری از بافت‌ها هنگام ورزش، افزایش می‌یابد.[۲] این رویداد به عنوان سیگنالی برای فعال‌سازی مسیرهای حساس به ردوکس[ii] (اکسایش ـ کاهش)، منجر به فعال‌سازی عوامل رونویسی و بیان ژن و در نتیجه بروز هر دو پاسخ حاد و سازگاری‌های طولانی‌مدت نسبت به تمرین می‌شود.[۳] محققان در گذشته بر این باور بودند که تولید ROS و عدم تعادل آن

i- Reactive oxygen species

ii- Redox

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

با سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول و ایجاد استرس اکسیداتیو، در بروز مقاومت انسولین، از بین رفتن توده عضلانی و بسیاری از عوارض سالمندی، موثر است.[۱،۴] مطالعات جدید نشان می‌دهند افزایش تولید ROS حین فعالیت جسمانی نه تنها آسیب‌رسان نیست، بلکه در ایجاد برخی سازگاری‌های عضلانی از طریق افزایش بیوژنز میتوکندریایی و نیز بهبود انتقال گلوکز و حساسیت به انسولین پس از ورزش موثر است.[۱] هم‌چنین، روبنده-های ROS[i] می‌توانند آثار زودهنگام یا درازمدت ورزش شامل بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی و بیوژنز میتوکندریایی را تضعیف کنند.[۵،۶] اخیرا گزارش شده است آنزیم NADPH Oxidase 2 (NOX2) منبع اصلی تولید ROS در عضله در حال انقباض است.[۷،۸] این آنزیم، یکی از ایزوفرم‌های خانواده آنزیمی NOX است که سوپراکساید (O_2^-) را به عنوان یکی از فرآورده‌های اصلی متابولیسم سلول، تولید می‌کند. نشان داده شده است، کمپلکس پروتئینی NOX2 در پاسخ به سیتوکین‌ها، هورمون‌ها و پیام‌های مکانیکی، فعال شده و منجر به تولید ROS می‌شود.[۹] با این حال، نقش این آنزیم در القاء مسیرهای سیگنال‌دهی و سازگاری‌های ناشی از تولید ROS حین ورزش، بسیار ناشناخته است.

از سوی دیگر، ارتباط نزدیکی بین تولید ROS و تولید مایوکاین‌ها[ii] هنگام ورزش، پیشنهاد شده‌است.[۱۰،۱۱] در واقع، سازگاری‌های ایجاد شده در سیستم‌های مختلف بدن ناشی از ورزش تا حدودی به واسطه ترشح مایوکاین‌ها رخ می‌دهد.[۱۲] از این میان، اینترلوکین ۱۵ (IL-15) مایوکاین آنابولیکی است که به میزان بالایی در فیبر عضله اسکلتی انسان و جوندگان بیان می‌شود و قادر به ایجاد فنوتیپ اکسیداتیو در عضله اسکلتی است.[۱۳] تغییر چگالی میتوکندریایی در نتیجه‌ی افزایش بیوژنز میتوکندریایی، یکی از عوامل مهم درگیر در این تغییر اکسیداتیو است که عمدتا به وسیله افزایش بیان ژن PGC-1α، تنظیم می‌شود.[۱۴] این رویداد به طور هماهنگ با سازوکارهای ROS و دفاع آنتی‌اکسیدانی رخ می‌دهد.[۱۰] ناهمسویی یافته‌های موجود در رابطه با افزایش سطوح سرمی، mRNA و پروتئین IL-15 در انسان و موش به دنبال مداخلات ورزشی حاد و مزمن، نشان‌دهنده تنظیم چند مرحله‌ای و پیچیده این مایوکاین است. اگرچه برخی فعال شدن آنزیم حساس به وضعیت انرژی و تنظیم‌کننده کلیدی متابولیسم، AMPK[iii]، را در توالی پائین دست ژن IL-15 در عضله اسکلتی نشان داده‌اند،[۱۵،۱۶] محرک اصلی و سازوکارهای مولکولی درگیر در بیان این مایوکاین در عضلات در حال انقباض و نیز آثار پائین دست آن هنوز تا حدودی نامشخص است.

از میان روش‌های تمرینی مختلف، تمرین تناوبی شدید (HIIT[iv]) فعال‌کننده قوی بیوژنز میتوکندریایی به واسطه بیان PGC-1α[v] است.[۱۷،۱۸] بر اساس جستجوهای ما، تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با تغییرات بیان IL-15 و بیوژنز میتوکندریایی در موش‌های با نقص در ژن NOX2 به دنبال یک دوره HIIT انجام نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی تغییرات بیان ژن‌های IL-15 و PGC-1α به دنبال تضعیف / فعال‌سازی NOX2 پس از یک دوره HIIT بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و روش آن تجربی بود و در دانشکده تغذیه و ورزش، بخش فیزیولوژی مولکولی دانشگاه کپنهاگ کشور دانمارک انجام شد. تمامی مراحل نگه‌داری موش‌ها و قربانی کردن آن‌ها، مورد تائید بازرس مطالعات حیوانی دانمارک[vi] قرار گرفت (کد اخلاقی Erik A. Richter ۲۰۱۵-۱۵-۰۲۰۱-۰۰۴۷).

موش‌های وحشی[vii] (WT) ماده از نژاد B10.Q (میانگین وزن: ۱/۹۴±۲۳/۹۲ گرم) و همتایان آن‌ها با نقص در عملکرد NOX2 (NOX2-deficient) ناشی از حذف بیان زیرواحد $p47^{phox}$ (جهش در ژن *ncf1*) (میانگین وزن: ۰/۹۵±۲۱/۸۶ گرم) پرورش یافته و نگه‌داری شده در آزمایشگاه حیوانات بخش فیزیولوژی مولکولی دانشگاه کپنهاگ، با استفاده از غذای استاندارد و آب به صورت آزادانه تغذیه و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی تا رسیدن به ۱۰-۸ هفته نگه‌داری شدند. آشناسازی حیوانات با روند تمرینات برای ۳ روز با سرعت ۹ تا ۱۲ متر در دقیقه و به مدت ۱۲ دقیقه، انجام شد. در این مرحله حیوانات به ٤ گروه تقسیم شدند: ۱) گروه WT بدون تمرین (WTc) (n=٦)، ۲) گروه

i -ROS scavengers
ii- Myokine

iii -5_-adenosine monophosphate-activated protein kinase
iv - High-Intensity Interval Training
v - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
vi -Danish Animal Experimental Inspectorate
vii -Wild type

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

WT با تمرین تناوبی شدید (WTt) (n=٤)، ۳) گروه NOX2-deficient بدون تمرین (NDc) (n=٤)، و ٤) گروه NOX2-deficient با تمرین تناوبی شدید (NDt) (n=٤).

به منظور ارزیابی حداکثر ظرفیت دویدن، تست ظرفیت دویدن تا رسیدن به واماندگی، پیش از شروع تمرینات و پس از هفته پنجم برای هر حیوان انجام شد؛ به این صورت که حیوانات گروه آزمون با سرعت ۹/۲ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درصد شروع به دویدن بر روی تردمیل کردند به طوری که هر یک دقیقه، ۱/۲ متر بر دقیقه سرعت تردمیل افزایش یافت. حیوانات با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف و نیز با استفاده از فشار هوا، برای دویدن تحریک شدند. واماندگی نقطه‌ای تعریف شد که حیوان، علی‌رغم تشویق برای دویدن با استفاده از فشار هوا، به مدت بیش از ٥ ثانیه بر روی قسمت شوکر تردمیل باقی می‌ماند. حداکثر ظرفیت دویدن، مرحله‌ای در نظر گرفته شد که در آن حیوان دست کم به مدت ٥٠ ثانیه قادر به دویدن بود.

HIIT شامل دویدن بر روی تردمیل برای ۳ روز در هفته و به مدت ٦ هفته بود. تمرین در هفته اول به صورت مراحل متناوب دو دقیقه‌ای دویدن با ۱۰۰ درصد سرعت بیشینه و دو دقیقه استراحت با ۳۰ درصد این سرعت در مدت زمان کلی ٦٠ دقیقه بود. سرعت دویدن به ازای هر هفته ۱ متر بر دقیقه افزایش یافت. جزئیات برنامه HIIT در طول ٦ هفته در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- سرعت دویدن در هفته‌های تمرین (متر/دقیقه)

	میانگین حداکثر سرعت دویدن پیش از شروع تمرینات	سرعت دویدن (متر/دقیقه)											
		هفته اول		هفته دوم		هفته سوم		هفته چهارم		هفته پنجم		میانگین حداکثر سرعت دویدن پس از هفته پنجم	هفته ششم	
		فعالیت	استراحت	فعالیت	استراحت	فعالیت	استراحت	فعالیت	استراحت	فعالیت	استراحت		فعالیت	استراحت
گروه WT	۲۹	۲۹	۹	۳۰	۹	۳۱	۹/٥	۳۲	۹/٥	۳۳	۱۰	۳٤/٥	۳٤/٥	۱۰/٥
گروه ND	۲۸	۲۸	۸/٥	۲۹	۸/٥	۳۰	۹	۳۱	۹/٥	۳۲	۹/٥	۳٤	۳٤	۱۰

به منظور حذف آثار ناشی از آخرین جلسه تمرین، تمامی حیوانات ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین از طریق جابجایی سریع گردن[i] بیهوش شدند. بافت عضله دوقلو[ii] به به عنوان یکی از عضلات اصلی درگیر در دویدن و نیز شامل ترکیبی از انواع تارهای عضلانی (عمدتا نوع II)،[۱۹] برای ارزیابی بیان ژن‌های IL-15، NOX2، PGC-1α و GAPDH[iii] به عنوان ژن مرجع جدا و به سرعت در نیتروژن مایع منجمد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

استخراج RNA با استفاده از محلول ترایزول (Invitrogen, Cat. 15596018 ـ آمریکا) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. نسبت جذبی ۲٦۰/۲۸۰ نانومتر برای تمامی استخراج‌ها بین ۱/۸ تا ۲ بود. به منظور تهیه cDNA به RNA از کیت Invitrogen (ساخت شرکت Thermo Fisher کشور آمریکا) استفاده شد. برنامه استفاده شده بر اساس پروتکل کیت برای نسخه-برداری معکوس به صورت ٥ دقیقه در دمای ٦٥ درجه سانتی‌گراد و به دنبال آن ٥٠ دقیقه در دمای ٤۲ درجه سانتی‌گراد و در آخر توقف واکنش در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱٥ دقیقه، انجام گرفت. cDNA به دست

i -Rapid cervical dislocation
ii -Gastrocnemius
iii - Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase housekeeping

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

آمده تا زمان استفاده بعدی، در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

واکنش Real-time PCR با استفاده از دستگاه 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems- آمریکا) و پروب‌های TaqMan از کمپانی Thermo Fisher و مطابق با دستورالعمل کیت انجام شد. مشخصات پروب‌های استفاده شده در جدول ۲ ارائه شده - است. پروفایل دمایی PCR در مخلوط نهایی به حجم ۲۰ میکرولیتر به این صورت انجام شد: فعال‌سازی UNG در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت دو دقیقه، در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و در ادامه تکرار ٤٥ چرخه شامل واسرشت[i] در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ثانیه و Annealing در درمای ٦٠ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه. میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه نسبت به گروه WTc با تفریق ΔCT ژن GAPDH و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد.

جدول ۲- مشخصات پروب و پرایمرهای TaqMan مورد استفاده در پژوهش

	Gene Symbol	Catalog #	Assay ID	Primer sequence	GeneBank Code
GAPDH	Gapdh	4331182	Mm99999915_g1	**F:** GGCAAATTCAACGGCACAGT **R:** TAGGGCCTCTCTTGCTCAGT	AK002273.1
NOX2	Cybb	4453320	Mm01287743_m1	**F:** TAGGGAGAGTCAGGCCATTCT **R:** GTGTGGTGCTTTCCTTTCTGG	AK033570.1
IL-15	Il 15	4331182	Mm00434210_m1	**F:** AGAAGAACACTTGGGAGCGAG **R:** GGTCCACACAAAGGGGGATT	AK085441.1
PGC1α	Ppargc1a	4448489	Mm01208835_m1	**F:** GCCATATCTTCCAGTGACCCC **R:** CAATGAATAGGGCTGCGTGC	AB061324.1
TaqMan Fast Advanced Master Mix		4444557	-	---	---

کلیه اطلاعات به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده است. از آزمون کولموگروف ـ اسمیرنف[ii] (K-S) برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و آزمون لون[iii] برای بررسی همسان بودن واریانس‌ها استفاده شد. هم‌چنین به منظور مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون آنوای یک طرفه[iv] و آزمون تعیقبی توکی[v] استفاده گردید. تمامی این عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام، و سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

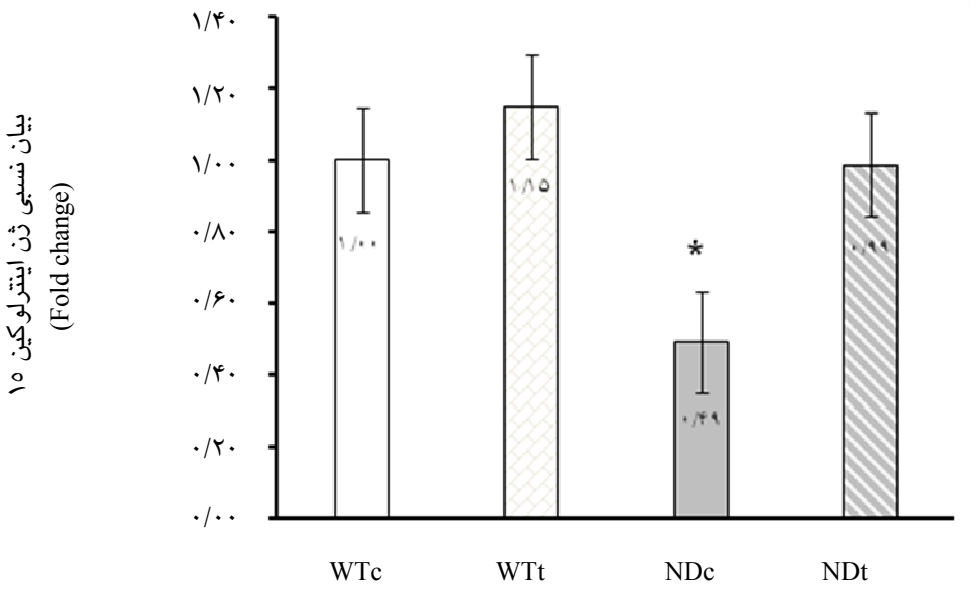
یافته‌ها

بیان نسبی ژن‌های IL-15، PGC1-α و NOX2 در عضله دوقلو به ترتیب در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده - شده است.

i- Denaturation
ii- Kolmogorov-Smirnov
iii- Leven
iv- One-way ANOVA
v- Tukey

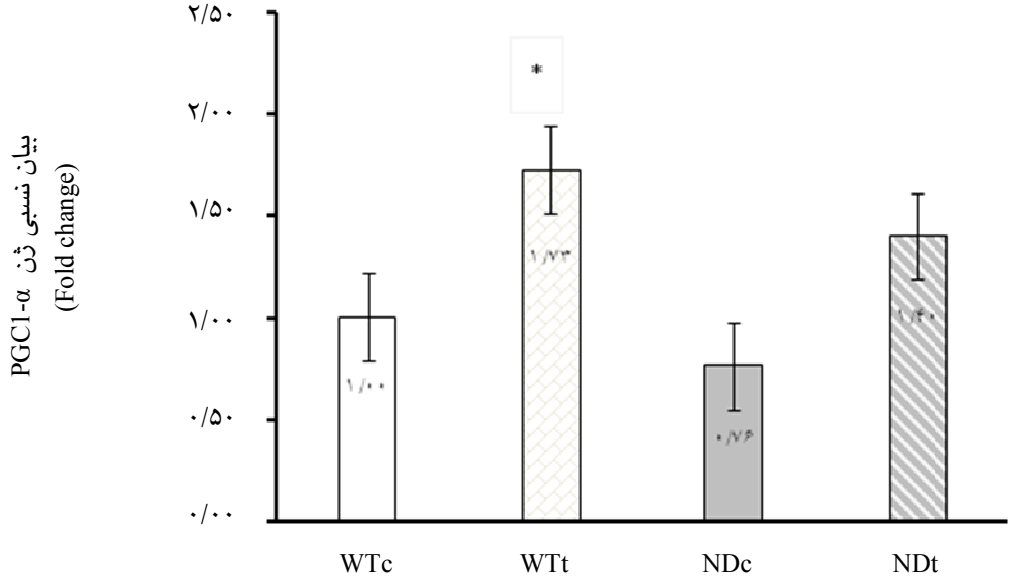
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]



نمودار ۱- بیان نسبی ژن IL-15 mRNA عضله دوقلو در گروه‌های پژوهش پس از یک دوره HIIT

WTc: گروه وحشی بدون تمرین، WTt: گروه وحشی با تمرین تناوبی شدید، NDc : گروه Nox2-deficient بدون تمرین، NDt: گروه Nox2-deficient با تمرین تناوبی شدید. *تفاوت معنادار با گروه‌های WTc، WTt و NDt (P<۰/۰۰۱)

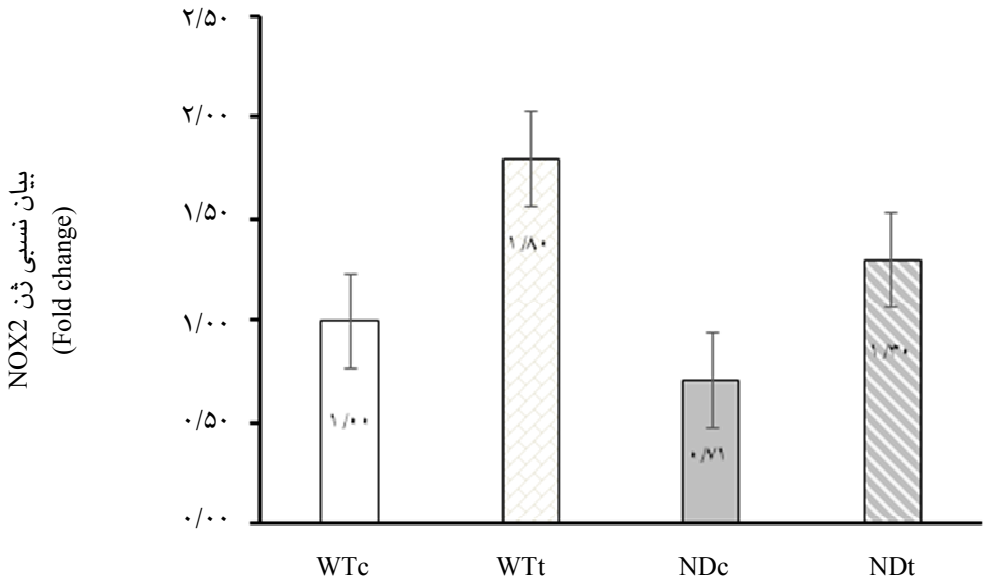


نمودار ۲- بیان نسبی ژن PGC1-α mRNA عضله دوقلو در گروه‌های پژوهش پس از یک دوره HIIT

WTc: گروه وحشی بدون تمرین، WTt: گروه وحشی با تمرین تناوبی شدید، NDc : گروه Nox2-deficient بدون تمرین، NDt: گروه Nox2-deficient با تمرین تناوبی شدید. *تفاوت معنادار با گروه WTc (P<۰/۰۰۱)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]



نمودار ۳- بیان نسبی ژن NOX2 mRNA عضله دوقلو در گروه‌های پژوهش پس از یک دوره HIIT

WTc: گروه وحشی بدون تمرین، WTt: گروه وحشی با تمرین تناوبی شدید، NDc: گروه Nox2-deficient بدون تمرین، NDt: گروه Nox2-deficient با تمرین تناوبی شدید

آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تفاوت معنادار بیان ژن IL-15 عضله دوقلو گروه NDc را نسبت به سایر گروه‌های پژوهش نشان داد (P≤۰/۰۰۱). سطوح پایه این ژن در این گروه به طور معناداری نسبت به WTc (P<۰/۰۰۱) پائین‌تر بود. هم‌چنین، بیان ژن این مایوکاین در عضله دوقلو پس از ٦ هفته HIIT در هر دو گروه WTt و NDt نسبت به گروه‌های شاهد هر دو ژنوتیپ افزایش یافت. این افزایش در حیوانات WT غیرمعنادار (P=۰/۳۹٦)، اما در گروه ترنسژنیک معنادار (P=۰/۰۰۱) بود.

با توجه به نمودار ۲، پس از ٦ هفته HIIT بیان نسبی PGC-1α عضله دوقلو در هر دو گروه افزایش یافت. این افزایش تنها در گروه موش‌های WT معنادار (P=۰/۰٤۸) بود. ژنوتیپ تاثیر معناداری (P=۰/۷۹۲) بر سطوح پایه این ژن نداشت.

در پژوهش حاضر، بیان ژن NOX2 عضله دوقلو پس از ٦ هفته HIIT در گروه‌های آزمون افزایش یافت، گرچه این افزایش معنادار نبود. مقدار P بین گروه‌های WT و ND به ترتیب برابر با ۰/۱۰۵ و ۰/۲۰۲ بود. هم‌چنین تفاوت معناداری بین سطوح پایه این ژن (P=۰/۸۰۷) و نیز سطوح پس از تمرین (P=۰/۵۷٤) آن بین دو ژنوتیپ وجود نداشت.

بحث

در دیدگاه رایج، ROS تولید شده در حین فعالیت به عنوان عوامل آسیب‌زا به سلول‌های زنده در نظر گرفته شده و با بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک از جمله آسیب به عضله اسکلتی، پیری، افزایش مقاومت به انسولین، خستگی و به تاخیر انداختن ریکاوری مرتبط می‌شدند؛[۲۰] در حالی که اخیرا شواهدی مبنی بر آثار مثبت ROS در سیگنال‌دهی سلول، در حال انتشار بوده ولی سازوکارهای سلولی درگیر در بروز این آثار مثبت هنوز بسیار ناشناخته است. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی نقش آنزیم NOX2، به عنوان منبع اصلی ROS تولیدی حین انقباض عضله، بر بیان ژن مایوکاین IL-15 و نیز بر تحریک بیوژنز میتوکندریایی به دنبال یک دوره HIIT انجام شد. از این رو، به منظور بررسی دقیق عملکرد این آنزیم، از حیوانات ترنسژنیک که ژن $p47^{Phox}$ (زیرواحد تنظیمی NOX2) در آن‌ها حذف شده بود، استفاده گردید.

مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر این بود که بیان ژن IL-15 وابسته به NOX2 است. سطوح پایه بیان نسبی این مایوکاین در حیوانات ترنسژنیک، نصف حیوانات معمولی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

بود. به بیان دیگر، ایجاد نقص در عملکرد آنزیم NOX2 موجب تضعیف بیان IL-15 شد. مایوکاین‌ها نقش مهمی را در متابولیسم کل بدن حین ورزش‌های استقامتی و مقاومتی، ایفا می‌کنند.[۲۱،۲۲] ارتباط نزدیکی بین تولید ROS و مایوکاین-ها حین ورزش پیشنهاد شده‌است.[۱۰] ROS می‌توانند باعث القاء بیان فاکتورهای رونویسی حساس به ردوکس، و در نتیجه فعال‌سازی سایتوکاین‌های التهابی شوند. مطالعات انسانی موید این نظریه هستند که ROS می‌توانند محرک تولید مایوکاین‌ها در عضله اسکلتی در پاسخ به ورزش باشند.[۱۱،۲۳] در همین راستا، سطوح پلاسمایی سایتوکاین‌های IL-6، IL-1β و TNF-α[i] پس از یک مرحله دوچرخه‌سواری به دنبال ۶۰ روز مصرف مکمل حاوی ویتامین‌های A، C و E در افراد سالم غیرورزشکار، به شدت کاهش یافت.[۱۱] در مطالعه مشابه دیگری، فیشر و همکاران[ii] (۲۰۰۴) نشان دادند ترشح IL-6 از عضله اسکلتی مردان پس از ۲۸ روز مصرف ویتامین‌های C و E و نیز سه ساعت ورزش مقاومتی، به طور کامل متوقف شد که نشان‌دهنده القاء IL-6 وابسته به ROS در پاسخ به ورزش است.[۲۳] هم‌چنین، بیان IL-6 در بافت چربی موش‌های با نقص در ژن NOX، مهار شد.[۲۴] هنری‌کوئز-اولگوین و همکاران[iii] (۲۰۱۶) دریافتند پس از مهار NOX2، به عنوان منبع اصلی ROS تولیدی حین انقباض عضلانی، بیان IL-6 در عضله اسکلتی موش، کاهش یافت.[۲۵] آن‌ها پیشنهاد کردند که تولید ROS ناشی از NOX2 برای بیان IL-6 و ترشح آن از عضله اسکلتی هنگام ورزش، ضروری است. در مجموع این یافته‌ها نقش ROS را به عنوان القاکننده تولید مایوکاین‌ها و نیز واسطه سیگنال‌دهی سلول در عضله اسکلتی، نشان می‌دهند. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز نشان می‌دهند که فعال‌سازی NOX2 لازمه القاء بیان IL-15 از عضله اسکلتی است.

پس از ۶ هفته HIIT، سطوح IL-15 mRNA در عضله دوقلو در هر دو گروه مورد مطالعه نسبت به حیوانات گروه شاهد افزایش یافت. این افزایش اگرچه در گروه WT ناچیز بود، اما در گروه حیوانات ترنسژنیک حدود دو برابر و معنادار بود. هم‌چنین، تفاوت معناداری بین دو گروه WTt و NDt در میزان بیان این ژن مشاهده نشد. بنابراین به نظر می‌رسد، با وجود نقص در ژن NOX2 و در نتیجه کاهش ROS تولیدی حین انقباض به عنوان محرکی برای القاء بیان IL-15، تمرین به کار گرفته شده توانست موجب جبران این نقص شود تا جائی که سطوح IL-15 mRNA در گروه NDt پس از ۶ هفته تمرین، تقریبا با سطوح پایه این مایوکاین در گروه WTc برابر شد.

به طور کلی، گزارشات مختلفی در رابطه با تغییر بیان ژن IL-15 پس از ورزش و تمرین وجود دارد. برخی مطالعات موفق به مشاهده تغییری در سطوح IL-15 mRNA عضله اسکلتی به دنبال یک دوره تمرین نشدند.[۲۶،۲۷] دیگران افزایش بیان این مایوکاین را به دنبال یک مرحله ورزش نشان دادند.[۲۸،۲۹] از سوی دیگر، پس از ۵ هفته تمرین مقاومتی، بیان ژن IL-15 در عضلات نعلی و FHL[iv] رت‌های سالم کاهش یافت، در حالی که سطوح عضلانی پروتئین این مایوکاین افزایش یافت.[۳۰] در مطالعه نیلسن و همکاران[v] (۲۰۰۷) محتـــوای IL-15 mRNA در عضله پهن جانبی[vi] ۲۴ ساعت پس از یک مرحله ورزش مقاومتی تنظیم مثبت شد، در حالی‌که آن‌ها ۶ و ۴۸ ساعت پس از آن تغییری مشاهده نکردند.[۲۸] مطالعات دیگری نیز عدم همبستگی بین سطوح پروتئین و IL-15 mRNA را نشان داده‌اند[۲۶،۳۰،۳۱] که عمدتا ناشی از مهارکننده‌های رونویسی و ترجمه‌ای موجود در توالی ژن IL-15 است. به طور کلی به نظر می‌رسد فاصله بین جلسات تمرین و زمان نمونه‌برداری از بافت عضله از عوامل تاثیرگذار بر این یافته‌های متفاوت است. اگرچه در مطالعه حاضر بیان این مایوکاین به دنبال یک دوره HIIT افزایش یافت، با این حال IL-15 mRNA عضله نمی‌تواند به عنوان شاخصی از آثار روش‌های تمرینی مختلف بر سطوح پروتئین IL-15 درون عضلانی باشد.[۳۱] بنابراین، بررسی دقیق‌تر اثر یک دوره HIIT بر IL-15 نیازمند اندازه‌گیری سطوح پروتئین این مایوکاین است.

افزایش محتوای میتوکندری (تعداد و حجم) یکی از سازگاری‌های ثابت شده ناشی از HIIT در عضله اسکلتی است که در رابطه با بهبود ظرفیت اکسیداتیو شناخته می-شـــود.[۲۰] PGC-1α یک هم‌فعال‌کننده رونویسی ژن‌های درگیر در تنفس و بیوژنز میتوکندریایی است[۲۰] که به دنبال ورزش شدید[۳۲] و نیز پس از یک دوره تمرین استقامتی[۳۳] افزایش می‌یابد.

i - Tumor necrosis factor-alpha
ii -Fischer CP, et al. 2004
iii -Henríquez-Olguín C, et al. 2016
iv -Flexor hallucis longus
v -Nielsen AR, et al. 2007
vi -Vastus lateralis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

افزایش نیاز به انرژی و ترنوور[i] کلسیم که در حین فعالیت ایجاد می‌شود، توسط برخی از پروتئین‌ها شامل AMPK، mTOR[ii]، CaMKs[iii] و MAPKs[iv] احساس می‌شود.[۳۴] این رویداد متعاقبا موجب فعال‌سازی PGC-1α می‌شود که نهایتا بیوژنز میتوکندریایی را تنظیم می‌کند. در حال حاضر شواهد محکمی وجود دارد که نقش ROS در بیوژنز میتوکندریایی تایید می‌کند. نشان داده شده است تحریک برون‌زاد و درون‌زاد با ROS، موجب تنظیم مثبت PGC-1α می‌شود.[۳۵] هم‌چنین دوز بالای آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی، بیوژنز میتوکندریایی را متوقف کرد.[۳] در مطالعات دیگری، درمان موش‌ها با آنتی‌اکسیدان‌ها موجب سرکوب برخی فاکتورهای بیوژنز میتوکندریایی ناشی از ورزش حاد و تمرین گردید[۳۶،۳۷] که نشان‌دهنده نقش ROS در ایجاد این سازگاری در عضله اسکلتی است. در مطالعه حاضر، ٦ هفته HIIT موجب افزایش معنادار بیان ژن PGC-1α در عضله دوقلو گروه WTt شد. این یافته، هم‌راستا با یافته‌های پیشین و تائیدی بر تاثیرگذاری این روش تمرینی برای تحریک بیوژنز میتوکندریایی است. اگرچه تمرین باعث تغییر مشابهی در گروه موش‌های NDt شد، با این حال این افزایش بر خلاف گروه WTt، معنادار نبود. تفاوت بین این دو گروه، نشان‌دهنده این است که با ایجاد نقص در ژن NOX2 به عنوان منبع اصلی ROS تولیدی هنگام فعالیت جسمانی، بیان ژن PGC-1α و در نتیجه بیوژنز میتوکندریایی تضعیف می‌شود.

بر اساس یافته‌های حاضر، بیان ژن NOX2 در سطوح پایه بین گروه‌های WTc و NDc تفاوت معناداری نداشت. NOX2 یک کمپلکس پروتئینی شامل زیرواحدهای تنظیمی ($p47^{phox}$، $p67^{phox}$، $p40^{phox}$ و Rac1[v]) و کاتالیزی ($gp91^{phox}$ و $p22^{phox}$) است.[۱] زیر واحدهای تنظیمی در سیتوپلاسم و زیر واحدهای کاتالیزی عمدتا در سارکولما (غشای پلاسمایی فیبرهای عضلانی) و توبول‌های عرضی قرار گرفته‌اند.[۳۸] به مجرد ایجاد تحریک، زیرواحدهای سیتوزولی به غشا منتقل می‌شوند و مونتاژ کامل آنزیم صورت می‌گیرد که با فعال‌سازی آنزیم و تولید ROS همراه است.[۹] در انواع مختلف سلول‌ها، فسفریلاسیون $p47^{Phox}$ و $p67^{phox}$ و فعال‌سازی Rac1، تولید سوپراکساید (o_2^-) توسط NOX2 را تنظیم می‌کنند.[۳۹] در عضله اسکلتی تنها فسفریلاسیون $p47^{Phox}$ و Rac1 گزارش شده است.[۴۰،۴۱] این رویدادهای پس از ترجمه‌ای منجر به انتقال و اتصال زیرواحدهای سیتوزولی به غشاء سلول و تشکیل یک کمپلکس فعال عملکردی می‌شود.

در یک دیدگاه سنتی در رابطه با تنظیم NOX2، $p47^{Phox}$ عامل تنظیم‌کننده در نظر گرفته می‌شود که یک کمپلکس با همه زیرواحدهای سیتوزولی را ایجاد می‌کند و مسئول انتقال آن‌ها به غشای سلول است.[۴۲] با توجه به موقعیت $p47^{Phox}$ در سلول‌های عضله اسکلتی که به جای سیتوزول در غشا قرار دارد، مشخص نیست که چگونه این پروتئین به عنوان تنظیم‌کننده زیرواحدهای سیتوزولی عمل می‌کند. وجود این تفاوت‌های آشکار بین عضله اسکلتی و انواع سلول‌ها نشان‌دهنده لزوم مطالعات بیشتر برای درک بهتری از تنظیم NOX2 در عضله اسکلتی است. بنابراین، اگرچه زیرواحد $p47^{Phox}$ لازمه فعال‌سازی NOX2 است،[۴۳] با این حال، خاموش‌سازی این ژن به غیرفعال‌سازی کامل کمپلکس NOX2 منجر نمی‌شود؛ به بیان دیگر، حذف این زیرواحد، موجب بروز نقص در ژن NOX2 می‌شود. بیان این ژن گرچه پس از یک دوره HIIT در گروه‌های WTt و NDt افزایش یافت، اما این افزایش در هیچ‌یک از دو گروه معنادار نبود.

به طور خلاصه، یافته‌های مطالعه حاضر بار دیگر باور پیشین در رابطه با آثار زیانبار ROS بر روی سلول‌ها را به چالش کشید. در پژوهش حاضر با تمرکز بر آنزیم NOX2، به عنوان منبع اصلی ROS تولیدی حین انقباض در عضله اسکلتی، برای اولین بار نشان داده شد که ۱) بیان ژن IL-15 در عضله اسکلتی موش وابسته به NOX2 است. ۲) تمرین HIIT محرک مناسبی برای افزایش بیان عضلانی IL-15 است؛ به طوری که علی‌رغم ایجاد نقص در ژن NOX2، سطوح پس از تمرین این مایوکاین تقریبا برابر با سطوح پایه آن در حیوانات وحشی، افزایش یافت. اندازه‌گیری سطوح پروتئین IL-15 در بافت عضله اسکلتی به دنبال تمرین HIIT، به بررسی دقیق‌تری از آثار متابولیک این مایوکاین و ارتباط آن با NOX2 منجر خواهد شد. و ۳) نقص در ژن NOX2 منجر به تضعیف بیان PGC-1α به عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندریایی، می‌شود. به بیان دیگر، به نظر می‌رسد تولید ROS ناشی از NOX2 در عضله

i -Turnover
ii Mechanistic target of rapamycin
iii -Ca2+/calmodulin-dependent protein kinases
iv -Sirtuins and mitogen-activated protein kinases
v - Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

در حال فعالیت، القاءکننده یکی از مسیرهای سیگنال‌دهی بیوژنز میتوکندریایی به دنبال فعالیت ورزشی باشد. شناسایی این مسیرها و عوامل درگیر در آن نیازمند مطالعات بیشتری است.

سپاسگزاری: این مطالعه در دانشگاه کپنهاگ دانمارک و با حمایت مالی جناب آقای دکترThomas Elbenhardt Jensen عضو هیات علمی این دانشگاه، انجام شد. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از ایشان و نیز جناب آقای دکتر حمید رجبی، استاد دانشگاه خوارزمی، که از ابتدای کار راهنمایی و مشاوره ایشان راهگشای این مطالعه بود، اعلام می‌دارند.

ضمنا، این مقاله برگرفته از بخشی از رساله دکتری لیلا باقرصاد رنانی، دانشجوی دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی دانشگاه تهران، می‌باشد.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Espinosa A, Henríquez-Olguín C, Jaimovich E. Reactive oxygen species and calcium signals in skeletal muscle: A crosstalk involved in both normal signaling and disease. Cell Calcium 2016; 60: 172-9.
2. Jackson MJ. Control of reactive oxygen species production in contracting skeletal muscle. Antioxid Redox Signal 2011; 15: 2477-86.
3. Strobel NA, Peake JM, Matsumoto A, Marsh SA, Coombes JS, Wadley GD. Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. Med Sci Sports Exerc 2011; 43: 1017-24.
4. Jackson MJ. Redox regulation of muscle adaptations to contractile activity and aging. J Appl Physiol (1985) 2015; 119: 163-71.
5. Paulsen G, Hamarsland H, Cumming KT, Johansen RE, Hulmi JJ, Børsheim E, et al. Vitamin C and E supplementation alters protein signaling after a strength training session, but not muscle growth during 10 weeks of training. J Physiol 2014; 592: 5391-408.
6. Qi Z, He Q, Ji L, Ding S. Antioxidant supplement inhibits skeletal muscle constitutive autophagy rather than fasting-induced autophagy in mice. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 315896.
7. Sakellariou GK, Jackson MJ, Vasilaki A. Redefining the major contributors to superoxide production in contracting skeletal muscle. The role of NAD (P)H oxidases. Free Radic Res 2014; 48: 12-29.
8. Sakellariou GK, Vasilaki A, Palomero J, Kayani A, Zibrik L, McArdle A, et al. Studies of mitochondrial and nonmitochondrial sources implicate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase(s) in the increased skeletal muscle superoxide generation that occurs during contractile activity. Antioxid Redox Signal 2013; 18: 603-21.
9. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. Nat Rev Immunol 2004; 4: 181-9.
10. Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. Trends Endocrinol Metab 2009; 20: 95-9.
11. Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. J Appl Physiol (1985) 2003; 94: 1025-32.
12. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 457-65.
13. Pistilli EE, Quinn LS. From anabolic to oxidative: reconsidering the roles of IL-15 and IL-15Rα in skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev 2013; 41: 100-6.
14. Pistilli EE, Bogdanovich S, Garton F, Yang N, Gulbin JP, Conner JD, et al. Loss of IL-15 receptor α alters the endurance, fatigability, and metabolic characteristics of mouse fast skeletal muscles. J Clin Invest 2011; 121: 3120-32.
15. Crane JD, MacNeil LG, Lally JS, Ford RJ, Bujak AL, Brar IK, et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. Aging Cell 2015; 14: 625-34.
16. Krolopp JE, Thornton SM, Abbott MJ. IL-15 Activates the Jak3/STAT3 Signaling Pathway to Mediate Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells. Front Physiol 2016; 7: 626.
17. Cochran AJ, Percival ME, Tricarico S, Little JP, Cermak N, Gillen JB, et al. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. Exp Physiol 2014; 9: 782-91.
18. Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab 2013; 38: 326-33.
19. Mänttäri S, Järvilehto M. Comparative analysis of mouse skeletal muscle fibre type composition and contractile responses to calcium channel blocker. BMC Physiol 2005; 5: 4.
20. Merry TL, Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? J Physiol 2016; 594: 5135-47.
21. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. J Physiol 2000; 529 Pt 1: 237-42.
22. Glund S, Deshmukh A, Long YC, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, et al. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. Diabetes 2007; 56: 1630-7.
23. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. J Physiol 2004; 558: 633-45.
24. Costford SR, Castro-Alves J, Chan KL, Bailey LJ, Woo M, Belsham DD, et al. Mice lacking NOX2 are hyperphagic and store fat preferentially in the liver. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 306: E1341-53.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

25. Henríquez-Olguín C, Díaz-Vegas A, Utreras-Mendoza Y, Campos C, Arias-Calderón M, Llanos P, et al. NOX2 Inhibition Impairs Early Muscle Gene Expression Induced by a Single Exercise Bout. Front Physiol 2016; 7: 282.
26. Rinnov A, Yfanti C, Nielsen S, Akerström TC, Peijs L, Zankari A, et al. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects. Endocrine 2014; 45: 271-8.
27. Zanchi NE, Lira FS, de Siqueira Filho MA, Rosa JC, de Oliveira Carvalho CR, Seelaender M, et al. Chronic low frequency/low volume resistance training reduces pro-inflammatory cytokine protein levels and TLR4 mRNA in rat skeletal muscle. Eur J Appl Physiol 2010; 109: 1095-102.
28. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. J Physiol 2007; 584: 305-12.
29. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481:463-8.
30. Molanouri Shamsi M, Hassan ZH, Gharakhanlou R, Quinn LS, Azadmanesh K, Baghersad L, et al. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training. Endocrine 2014; 46: 60-9.
31. Molanouri Shamsi M, Hassan ZM, Quinn LS, Gharakhanlou R, Baghersad L, Mahdavi M. Time course of IL-15 expression after acute resistance exercise in trained rats: effect of diabetes and skeletal muscle phenotype. Endocrine 2015; 49: 396-403.
32. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. J Physiol 2003; 546: 851-8.
33. Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. Diabetes 2003; 52: 2874-81.
34. Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. Annu Rev Biochem 2006; 75: 19-37. Review.
35. Kang C, O'Moore KM, Dickman JR, Ji LL. Exercise activation of muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling is redox sensitive. Free Radic Biol Med 2009; 47: 1394-400.
36. Abadi A, Crane JD, Ogborn D, Hettinga B, Akhtar M, Stokl A, et al. Supplementation with α-lipoic acid, Co-Q10, and vitamin E augments running performance and mitochondrial function in female mice. PLoS One 2013; 8: e60722.
37. Meier P, Renga M, Hoppeler H, Baum O. The impact of antioxidant supplements and endurance exercise on genes of the carbohydrate and lipid metabolism in skeletal muscle of mice. Cell Biochem Funct 2013; 31: 51-9.
38. Hidalgo C, Sánchez G, Barrientos G, Aracena-Parks P. A transverse tubule NADPH oxidase activity stimulates calcium release from isolated triads via ryanodine receptor type 1 S -glutathionylation. J Biol Chem 2006; 281: 26473-82.
39. Pick E. Role of the Rho GTPase Rac in the activation of the phagocyte NADPH oxidase: outsourcing a key task. Small GTPases 2014; 5: e27952.
40. Pal R, Palmieri M, Loehr JA, Li S, Abo-Zahrah R, Monroe TO, et al. Src-dependent impairment of autophagy by oxidative stress in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Nat Commun 2014; 5: 4425.
41. Bost ER, Frye GS, Ahn B, Ferreira LF. Diaphragm dysfunction caused by sphingomyelinase requires the p47 (phox) subunit of NADPH oxidase. Respir Physiol Neurobiol 2015; 205: 47-52.
42. Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. Circ Res 2012; 110: 1364-90.
43. Jackson SH, Gallin JI, Holland SM. The p47phox mouse knock-out model of chronic granulomatous disease. J Exp Med 1995; 182: 751-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]

Original Article

The Role of NADPH Oxidase 2 in Regulating IL-15 and PGC-1α Gene Expressions Following a Period of High Intensity Interval Training

Baghersad Renani L[1], Ravasi AA[1], Shabkhiz F[1], Jensen T.E.[2]

[1]Department of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, I.R. Iran, [2]Section of Molecular Physiology, Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen, Denmark

e-mail: L.baghersad@gmail.com

Received: 09/10/2018 **Accepted**: 06/01/2019

Abstract

Introduction: Following trainging, Reactive Oxygen Spices (ROS) play a crucial role in the regulation of signaling pathways and adaptions in skeletal muscle, including mitochondrial biogenesis and improvement in insulin sensitivity a ROS-induced physical activity can also stimulate myokine production in skeletal muscle. The aim of this work was hence to investigate the role of NADPH Oxidase-2 (NOX2), the main source of ROS generation, in contracting muscle in IL-15 gene expression, as well as anychanges in PGC-1α, as a key regulator of mitochondrial biogenesis, following a period of High-intensity Interval Training (HIIT). Materials and Methods: Mice were divided into four groups: Wild type (WT) control (WTc) and training (WTt), NOX-2 deficient (ND) control (NDc) and training (NDt). Training groups performed 6-week HIIT, including 2-min running intervals with 100% of their maximum running speed and 2-min rest with 30% of this speed for a total of 60 min; speed was increased 1m/min each week. IL-15, PGC-1α and NOX2 mRNA levels in gastrocnemius muscle were analyzed using Real time. Results: Basal levels of IL-15 mRNA in NDc group were significantly lower than the other groups. Relative gene expression in WTc, WTt, NDc and NDt changed for IL-15 1, 1.15, 0.49 and 0.99 and for PGC-1α 1, 1.73. 0.76 and 1.4 times, respectively in WTt. Post-training muscle PGC-1α mRNA levels increased significantly. Conclusion: Results indicate that IL-15 gene expression in mouse skeletal muscle is dependent on NOX2. And apparently NOX2 deficiency may result in impaired PGC-1α expression and subsequently diminished mitochondrial biogenesis.

Keywords: Reactive oxygen spices, NADPH Oxidase 2, IL-15, skeletal muscle, High intensity interval training

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.7.8]