The effect of eight weeks of resistance training combined with spirulina supplementation on the TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb gene expression in male rat kidney tissue

Hamid Reza Sadeghipour*, Bardia Zakeri Dehvasati, Abdosalleh Zar, Mohammad Mehdi Khaleghi

Sport Science Department, Human Faculty, Persian Gulf University, Bushehr, Iran

Corresponding author e-mail: h.rsadeghi@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: The mTOR signaling pathway and its associated genes are activated by resistance training, leading to muscle hypertrophy. Spirulina supplementation also enhances protein synthesis. This study aimed to investigate the effects of eight weeks of resistance training and spirulina supplementation on changes in the TNF-α/IKK β /TSC1/Rheb gene expression pathway in the kidneys of male rats.

Materials and Methods: Thirty-two male rats were randomly assigned to four groups: control, supplementation, training, and combined (training + supplementation). The resistance training protocol consisted of eight weeks of exercises performed every other day, with three sets of five repetitions per session. Spirulina supplementation was administered daily at a dose of 200 mg per kg of body weight. Gene expression levels were evaluated using the Real-Time PCR method, and data were analyzed using two-way ANOVA.

Results: Compared to the control group, TNF-α gene expression significantly increased in the resistance training group ($p < 0.05$), decreased in the spirulina group ($p < 0.05$), and remained unchanged in the combination group ($p > 0.05$). Resistance training and the combined intervention significantly increased IKKβ gene expression ($p < 0.05$). Compared to the control group, all three experimental groups showed a significant increase in TSC1 gene expression ($p < 0.05$), while the increase in Rheb gene expression was slight and not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The findings of this study indicate that spirulina supplementation alone had no significant effect on the hypertrophic signaling pathway in the kidney. However, resistance training combined with spirulina supplementation influenced the renal hypertrophic signaling pathway. Resistance training alone positively impacted the TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb pathway in kidney hypertrophy.

Keywords: Resistance training, Spirulina, Kidney, Tumor Necrosis Factor-Alpha, IKKβ

Received: Nov 10, 2024 **Revised:** Jan 05, 2025 **Accepted:** Jan 25, 2025

How to cite this article: Sadeghipour H, Zaker i Dehvasati B, Zar A, Khaleghi M M. The effect of eight weeks of resistance training combined with spirulina supplementation on the TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb gene expression in male rat kidney tissue. Daneshvar Medicine 2025; 32(6):53-67. doi: 10.22070/daneshmed.2025.19914.1574

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

تاثیر هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل اسپیرولینا بر تغییرات مسیر بیان ژن TNF-α/ IKK β / TSC1/Rheb در بافت کلیه موش های سفید بزرگ نر

حمید رضا صادقی پور، بردیا ذاکری دهوسطی، عبدالصالح زر، محمد مهدی خالقی

گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

*نویسنده مسئول: حمید رضا صادقی پور **Email: h.rsadeghi@yahoo.com**

چکیده

مقدمه و هدف: مسیر سیگنالی mTOR و ژن‌های وابسته به آن در اثر تمرینات مقاومتی فعال شده و موجب هایپرتروفی عضلانی می‌شود. مکمل اسپیرولینا نیز سنتز پروتئین را افزایش می‌دهد. این مطالعه به بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا بر تغییرات مسیر بیان ژن TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb در کلیه موش‌های نر پرداخته است..

مواد و روش ها: ۳۲ موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل، مکمل، تمرین و ترکیبی تقسیم شدند. تمرین مقاومتی طی ۸ هفته و سه ست پنج‌تکراری، یک روز در میان انجام شد. مکمل اسپیرولینا به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن روزانه مصرف شد. بیان ژن‌ها با روش Real-Time PCR ارزیابی و داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس دوطرفه تحلیل شدند.

نتایج: در مقایسه با گروه کنترل، بیان ژن TNF-α در گروه تمرین مقاومتی به طور معناداری بیشتر ($p<۰/۰۵$)، در گروه اسپیرولینا به طور معناداری کمتر ($p<۰/۰۵$)، و در گروه ترکیبی بدون تغییر بود ($p>۰/۰۵$). همچنین تمرین و ترکیب تمرین و مکمل منجر به افزایش معنادار بیان ژن IKKβ شد ($p<۰/۰۵$). در مقایسه با گروه کنترل، در هر سه گروه، بیان ژن TSC1 افزایش معنادار ($p<۰/۰۵$) و بیان ژن Rheb افزایش جزئی غیرمعناداری داشت ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج تحقیق حاضر مصرف مکمل اسپیرولینا به تنهایی اثری بر مسیر سیگنالی هایپرتروفی کلیه نداشت. با این وجود تمرین مقاومتی به همراه مکمل توانست بر مسیر سیگنالی هایپرتروفی کلیوی اثرگذار باشد. تمرین مقاومتی به تنهایی توانست اثر مثبتی بر مسیر سیگنالی TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb در هایپرتروفی کلیه بر جای بگذارد.

واژه های کلیدی: تمرین مقاومتی، اسپیرولینا، کلیه، فاکتور نکروز تومورآلفا، IKKβ

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۱۰/۱۶
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۶

مقدمه

مطالعات نشان داده‌اند که افزایش عملکرد کلیوی، که از طریق نرخ تخمینی فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) اندازه‌گیری می‌شود، با افزایش اندازه کلیه مرتبط است (۱). پاسخ هیپرتروفیک کلیه، که همراه با افزایش جریان خون کلیوی و نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) است، تنها چند روز پس از نفرکتومی در مدل‌های حیوانی و انسان‌ها مشاهده می‌شود (۲). از طرف دیگر، مشخص شده است افزایش اندازه کلیه با استفاده از مسیرهای مختلف سیگنال دهی و تغییر در بیان ژن همراه است. به طوری که هیپرتروفی طولانی مدت می تواند آسیب کلیه را افزایش دهد و پیشرفت بیماری مزمن کلیوی (CKD) را تسریع کند. در نتیجه، درک مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز هیپرتروفی کلیه برای توسعه استراتژی‌های درمانی مؤثر مهم است (۳, ٤).

مطالعات نشان می‌دهند که کمپلکس اسکلروز توبروس (TSC) که شامل پروتئین‌های TSC1 و TSC2 است، با تنظیم منفی Ras GTPase همولوگ غنی شده در مغز (Rheb)، مسیر کمپلکس یک هدف راپامایسین در پستانداران (mTORC1) را کنترل می‌کند و نقش حیاتی در هموستاز سلول‌های کلیوی دارد. جهش‌های ژنتیکی در TSC1 یا TSC2 با افزایش فعالیت Rheb و فعال‌سازی نابجای mTORC1، تکثیر نامنظم سلولی، تشکیل کیست‌های کلیوی و رشد تومورهای کلیوی را تسهیل می‌کنند (۵-۱۵). همچنین، نقش Rheb در فیبروز بینابینی کلیه و مرگ سلولی لوله‌ای، اهمیت آن را در آسیب‌های کلیوی نشان می‌دهد (۱٦, ۱۷). در این میان، مسیر TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb از طریق تنظیم سیگنال‌دهی مسیر فاکتور هسته ای-کاپا B (NFκB) نیز بر فرآیندهای التهابی کلیوی تأثیرگذار است. مهارکننده کاپا B کیناز بتا (IKKβ) با فسفوریلاسیون IκB، باعث فعال‌سازی NFκB و تقویت بیان ژن‌های پیش‌التهابی می‌شود، در حالی که جهش در TSC1 باعث تشدید قطب‌بندی ماکروفاژهای M1 و کاهش خواص ماکروفاژهای M2 می‌شود (۱۸-۲٤). این مسیرها در شرایط التهابی و آسیب کلیوی، مانند بیماری‌های TSC، نقش کلیدی دارند و کنترل دقیق آن‌ها می‌تواند به کاهش پیشرفت بیماری‌های کلیوی کمک کند (۱٦, ۱۷, ۲۱-۳۹).

از سوی دیگر، شواهد فزاینده نشان می دهد که انجام فعالیت بدنی و تمرین ورزشی اثرات مفیدی بر التهاب مزمن، عملکرد قلبی تنفسی، قدرت عضلات و استخوان ها و نشانگرهای متابولیک در بزرگسالان مبتلا به CKD، نارسایی کلیه یا پیوند کلیه دارد (٤۰). داده‌های موجود در مورد بیماران مبتلا به CKD یا تحت درمان دیالیز نشان می‌دهد که تغییرات ناشی از ورزش می‌تواند منجر به بهبود وضعیت التهابی در کلیه این بیماران شود. این تغییرات شامل حرکت به سمت نیمرخی از سلول‌های ایمنی با فعالیت کمتر التهابی، افزایش فعالیت مسیر NRF2 و کاهش نفوذ مونوسیت‌ها به بافت چربی است (٤۰). همچنین مطالعات نشان داده اند انجام تمرین مقاومتی (RT) می تواند سبب بهبود عملکرد فیزیکی، وضعیت متابولیک، پاسخ التهابی و عملکرد قلبی ریوی در بیماران CKD، که به طور خاص در افزایش شاخص های توده بدون چربی، قدرت گرفتن، ٦ دقیقه پیاده روی و همچنین کاهش شاخص های هموگلوبین گلیکوزیله‌شده و پروتئین واکنشی C موثر بوده است (٤۱) و کاهش بیان ژن فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-a) (٤۲, ٤۳) گردد.

جلبک اسپیرولینا به عنوان یک ریزجلبک با فعالیت بیولوژیکی دارای اثرات آنتی اکسیدان، تعدیل کنندگی ایمنی و ضد التهابی می باشد و امروزه برای تولید مکمل های غذایی مورد استفاده قرار گرفته است (٤٤-٤٦). مشخص شده است S. platensis از پروتئین (۵۵٪-۷۰٪) (٤۷)، کربوهیدرات (۱۵٪ -۲۰٪) (٤۸)، لیپیدها (تقریبا ۷٪) (٤۸)، فیبر، خاکستر و آب شامل مواد معدنی مختلف، ویتامین ها، γ-لینولنیک اسید، کلروفیل، کاروتنوئیدها و فیکوسیانین تشکیل شده است (٤۵, ٤۹). در همین راستا، مطالعات اذعان داشته اند که اثرات درمانی اسپیرولینا به دلیل وجود متابولیت هایی با اثرات بیولوژیکی مشابه اسیدهای چرب ضروری ω-3 و ω-6، ویتامین های A، C و E و رنگدانه های جانبی مانند فیکوبیلی پروتئین ها[1] است. یکی از فراوان ترین فیکوبیلی پروتئین های

[1] Phycobiliproteins

موجود در آن، فیکوسیانین C می باشد (۵۰). مطالعات نشان داده اند که این مولکول مسئول عملکرد محافظتی نفرو در مدل آسیب حاد کلیه (AKI) است زیرا استرس اکسیداتیو و فعال شدن کاسپاز را کاهش می دهد (۵۲،۵۱). با این وجود، مطالعه ای نیز نشان داده است مصرف مکمل اسپیرولینا ممکن است مسیر سیگنالینگ mTORC1 را در کلیه ها فعال کند و به طور بالقوه به پیشرفت بیماری کلیوی کمک کند (۵۳).

از طرف دیگر، عیدی زاده و همکاران (۲۰۲٤) مشخص کردند که ترکیب تمرینات مقاومتی و مکمل اسپیرولینا سبب بروز تغییراتی در بیان mTORC1 نمی شود، به نظر می رسد این وضعیت از بروز آسیب بیشتر بافت کلیه در ورزشکاران جلوگیری کند (۵۳). همچنین، صادقی پور و همکاران (۲۰۲٤) دریافتند که انجام تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل اسپیرولینا، توانسته است سبب افزایش معنی‌داری در بیان ژن S6 کیناز (S6K) در بافت کلیه موش های صحرایی نر گردد (٥٤).

در حالی که اثرات فردی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا در زمینه بیماری مزمن کلیه بررسی شده است، تأثیر ترکیبی این مداخلات بر تغییرات بیان ژن مرتبط با هیپرتروفی کلیه تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. درک مکانیسم‌های مولکولی زیربنای اثرات هم افزایی بالقوه تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا بر هیپرتروفی کلیه می‌تواند بینش‌های ارزشمندی را برای توسعه استراتژی‌های درمانی جدید برای مدیریت CKD ارائه دهد. لذا با توجه به اثرات احتمالی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا بر مسیرهای هایپرتروفی کلیه هنوز تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است در این مطالعه، هدف ما بررسی تاثیر تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا بر تغییرات بیان ژن مربوط به مسیر TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb در مدل هیپرتروفی کلیه است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، تعداد ۳۲ سر موش سفید بزرگ نر جوان با وزن ۲۰±۱۵۰ گرم (۳ ماهه) از نژاد Sprague-Dawley از خانه مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و سپس به قفس آزمایشگاهی دانشگاه مرودشت منتقل و نگهداری شدند. آنها در یک محیط کنترل شده با ۱۲ ساعت روشنایی ملایم و سپس ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین اجازه داشتند به طور آزاد به غذای استاندارد موش (تولید شرکت پارسفید) و آب شیر دسترسی داشته باشند و قبل از مراحل آزمایشی با محیط سازگار شوند. دما و رطوبت اتاق به ترتیب در ۲±۲۲ درجه سانتیگراد و ٤±٥٥ درصد نگه داشته شد. تمام روش‌های مربوط به موش‌ها به دنبال راهنمایی راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی بهداشت انجام و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم، تمام آزمایش‌های انجام شده با شماره مرجع IR.JUMS.REC.1398.011 تایید گردید.

طراحی آزمایش

پس از یک هفته سازگاری، موش های صحرایی به طور تصادفی و به تعداد برابر (هر گروه، ۸ موش سفید بزرگ) در چهار گروه کنترل (CO)، تمرین مقاومتی (RT)، مکمل اسپیرولینا (SP) و ترکیب تمرین و مکمل اسپیرولینا (RT+SP) تقسیم شدند.

تهیه محلول اسپیرولینا

محلول اسپیرولینا با حل کردن ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز از اسپیرولینا در آب آشامیدنی موش های سفید بزرگ گروه مکمل و ترکیب تمرین و مکمل تهیه شد. همچنین، دسترسی موش های سفید بزرگ به آب آشامیدنی بدون مکمل، تنها پس از اتمام محلول آبی حاوی مکمل اسپیرولینا امکان پذیر بود (۵۵).

پروتکل آموزشی: تمرین مقاومتی

پس از خریداری موش های سفید بزرگ نر، آن‌ها به مدت یک هفته در شرایط نگهداری قرار داده شدند تا با محیط جدید سازگار شوند. پس از این دوره، برای آشنایی موش های سفید بزرگ با تمرین مقاومتی و نحوه صعود از نردبان، طی سه روز متوالی و هر روز یک بار، آموزش‌های لازم ارائه شد. پروتکل تمرینی به مدت هشت هفته شامل صعود از نردبانی دوطرفه با شیب قائم، ارتفاع یک متر و فاصله چهار سانتی‌متری بین پله‌ها بود. پیش از شروع تمرین اصلی، برای گرم کردن، موش های سفید بزرگ بدون وزنه و بدون استراحت سه بار از نردبان بالا می‌رفتند. بخش اصلی تمرین مقاومتی شامل سه ست با پنج تکرار و استراحت یک دقیقه‌ای بین تکرارها و دو دقیقه‌ای بین

ست‌ها بود. در ابتدای پروتکل، وزنه معادل ۳۰ درصد وزن بدن موش های سفید بزرگ تعیین شد که تا هفته پایانی به ۱۰۰ درصد وزن بدن افزایش یافت. میانگین وزن هر گروه در ابتدای هر هفته اندازه‌گیری و بر اساس آن، وزنه‌ها تنظیم می‌شدند. در هر جلسه تمرینی، وزنه‌ها به وسیله چسب لوکوپلاست به انتهای دم موش های سفید بزرگ متصل می‌شدند. پیش از استفاده، حساسیت موش های سفید بزرگ نسبت به این چسب بررسی شد (٥٤).

نمونه گیری

به منظور حذف اثرات تمرین و متغیرهای غیرقابل کنترل ناشی از برنامه تمرینی، ٢٤ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، حیوانات با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین ۱۰٪ (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین ۲٪ (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و با در نظر گرفتن اصول اخلاقی بیهوش شدند. سپس کلیه حیوان از بدن جداسازی شد. بلافاصله پس از آن، بافت کلیه در مخازن نیتروژن مایع قرار گرفته و جهت استخراج اسید ریبونوکلئیک (RNA) به یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منتقل گردید.

جداسازی RNA و تجزیه و تحلیل Real-time PCR

بیان ژن متغیرهای مطالعه با روش Real-Time PCR سنجیده شد. برای استخراج کل RNA از بافت کلیه، از کیت استخراج RNA (شرکت Cinnagen، ایران) استفاده گردید. خلوص، یکپارچگی و غلظت RNA از طریق اندازه‌گیری نسبت تراکم نوری ۲۸۰/۲٦۰ و الکتروفورز ژل آگاروز ۱٪ ارزیابی شد. از یک میکروگرم RNA برای سنتز DNA مکمل (cDNA) استفاده شد که با بهره‌گیری از کیت سنتز cDNA (شرکت Fermentas) انجام گردید. برای بررسی بیان ژن‌ها، واکنشReal-Time PCR با استفاده از مخلوط آماده Real Q Plus 2x Master Mix Green (شرکت Ampliqon) طبق پروتکل استاندارد انجام شد. توالی پرایمرهای qPCR در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱. پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه

ژن‌ها	توالی پرایمر	اندازه‌ها (bp)
Rheb	Forward: 5'- CTGACCAGGCTACCAAGATG -3' Reverse: 5'- CAATGAGGACTTTCCCACAGA -3'	۸۳
Tsc1	Forward: 5'- CTGAAGAGAGGCTTGACTGTTG -3' Reverse: 5'- AGGTCCTGGTCTCACCATT -3'	۹٦
IKKβ	Forward: 5'- CGAAGCTTCACGACCCTAGA -3' Reverse: 5'- TGGAGGACGTCCAGTGTGTA -3'	۲۱۹
TNF-α	Forward: 5'- ATGGGCTCCCTCTCATCAGT-3' Reverse: 5'- GCTTGGTGGTTTGCTACGACG-3'	۱۰٦

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو- ویلک استفاده شد. همچنین، برای تحلیل استنباطی داده‌ها و ارزیابی تأثیر مداخلات در گروه‌های مختلف پژوهش، از آزمون ANOVA دوطرفه بهره گرفته شد. جهت مقایسه میانگین‌ها نیز آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری ۰/۰۵ به کار رفت. کلیه تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ٢٦ انجام شدند.

نتایج

آمار توصیفی مربوط به بیان ژن های TNF-α/ IKKβ/ TSC1/Rheb در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون شاپیروویلک در مورد طبیعی بودن توزیع داده ها نشان داد که که توزیع متغیرهای تحقیق در گروه های تحقیق طبیعی است.

جدول ۲. میزان TNF-α/ IKKβ/ TSC1/Rheb موش‌های صحرایی در گروه‌ها

متغیر#	گروه			
	کنترل	اسپیرولینا	تمرین	تمرین + مصرف اسپیرولینا
TNF-α	۱/۰۰ ± ۰/۳۲۰	۰/۸۶ ± ۰/۰۶۹	۱/۵۵ ± ۰/۲۳	۱/۱۷ ± ۰/۰۸۷
IKKβ	۱/۰۰ ± ۰/۵۱	۱/۰۶ ± ۰/۷٤	۲/۳۷ ± ۱/۰٦	۱/۲۳ ± ۰/٦٦
TSC1	۱/۰۰ ± ۰/۵۲	۲/۲۵ ± ۰/۷۱	۱/۲٤ ± ۰/٤٦	۱/۱۲ ± ۰/۲٦
Rheb	۱/۰۰ ± ۰/۵۰	۱/۳۳ ± ۰/۵۵	۱/۲٦ ± ۰/۷۱	۱/٤٦ ± ۰/٦٦

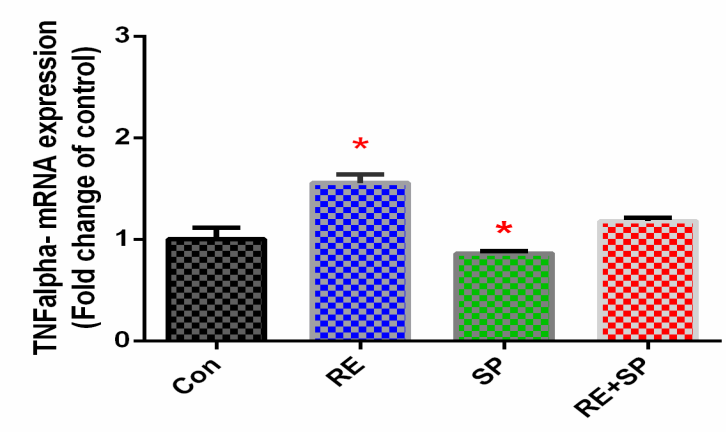
واحد متغیرها برحسب تغییرات (fold change) نسبت به گروه کنترل است.

نتایج این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که تمرین مقاومتی (p≤۰/۰۰۲) و مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۰۰۱) باعث افزایش معنی دار بیان ژن TNF-α شده است. اما ترکیب تمرین مقاومتی و مکمل افزایش غیرمعناداری بر بیان ژن TNF-α داشته است (p =۰/۱۳۳) (جدول ۳)(شکل ۱).

جدول ۳. نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه جهت بررسی اثرات تمرین و مصرف اسپیرولینا بر TNF-α موش های صحرایی

منبع تغییرات	آماره				
	میانگین مربعات	درجات آزادی	F	p	اندازه اثر
تمرین	۰/۵۲۱	۱	۱۱/۷۵۱	٭۰/۰۰۲	۰/۳۰۳
اسپرولینا	۱/٤۷٤	۱	۳۳/۲٤۸	٭۰/۰۰۱	۰/۵۵۲
تعامل تمرین و اسپرولینا	۰/۱۰٦	۱	۲/۳۹۹	۰/۱۳۳	۰/۰۸۲

٭: نشان معناداری تغییر



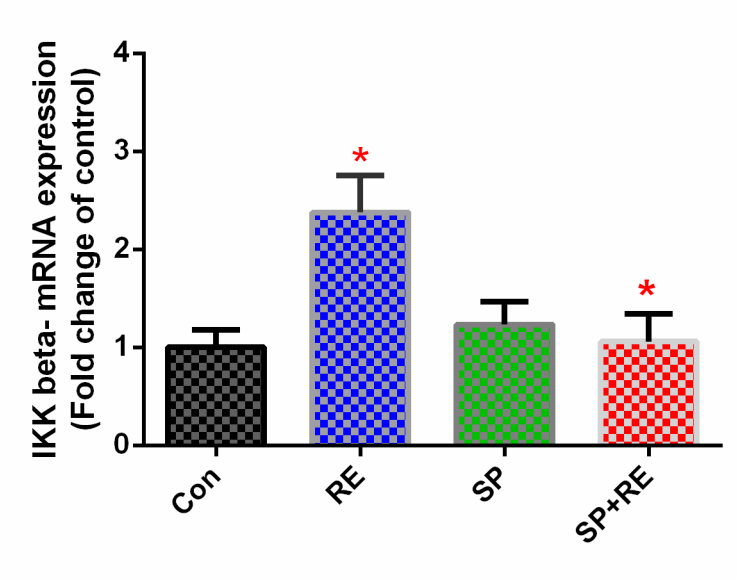
شکل ۱. بررسی تغییرات TNF-α در گروه های تحقیق

نتایج این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که تمرین مقاومتی (p≤۰/۰۱۰) و ترکیب تمرین مقاومتی و مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۰٤۱) باعث افزایش معنی دار بیان ژن IKKβ شده است. اما مصرف مکمل اسپیرولینا اثر معنی داری بر افزایش بیان ژن IKKβ نداشته است (p=۰/۰٦۳) (جدول ٤)(شکل ۲).

جدول ٤. نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه جهت بررسی اثرات تمرین و مصرف اسپیرولینا بر IKKβ موش های صحرایی

منبع تغییرات	آماره				
	میانگین مربعات	درجات آزادی	F	p	اندازه اثر
اسپرولینا	۲/۲٦۱	۱	۳/۷٤۹	۰/۰٦۳	۰/۱۲۲
تمرین	٤/٦۲۹	۱	۷/٦۷۷	٭۰/۰۱۰	۰/۲۲۱
تعامل تمرین و اسپرولینا	۲/۷۹۱	۱	٤/٦۲۹	٭۰/۰٤۱	۰/۱٤٦

٭: نشان معناداری تغییر

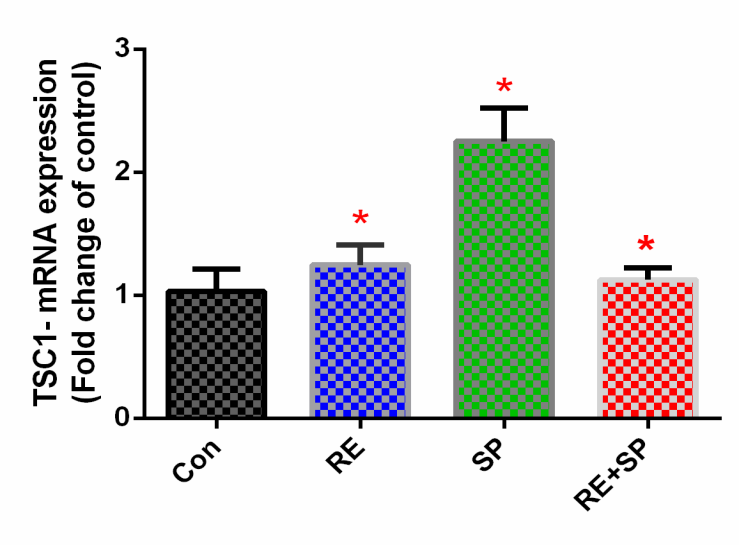


شکل ۲. بررسی تغییرات IKKβ در گروه های تحقیق

نتایج این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که تمرین مقاومتی (p≤۰/۰۱۸)، مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۰۰۵) و ترکیب تمرین مقاومتی و مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۰۰۱) باعث افزایش معنی دار بیان ژن TSC1 شده است (جدول ۵)(شکل ۳).

جدول ۵. نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه جهت بررسی اثرات تمرین و مصرف اسپیرولینا بر TSC1 موش‌های صحرایی

منبع تغییرات	آماره				
	میانگین مربعات	درجات آزادی	F	p	اندازه اثر
اسپرولینا	۲/۳٤۱	۱	۹/۲۰۰	٭۰/۰۰۵	۰/۲٥٤
تمرین	۱/٦۰۲	۱	٦/۲۹٦	٭۰/۰۱۸	۰/۱۸۹
تعامل تمرین و اسپرولینا	۳/٤۸٤	۱	۱۳/٦۸۸	٭۰/۰۰۱	۰/۳۳٦
٭: نشان معناداری تغیر					

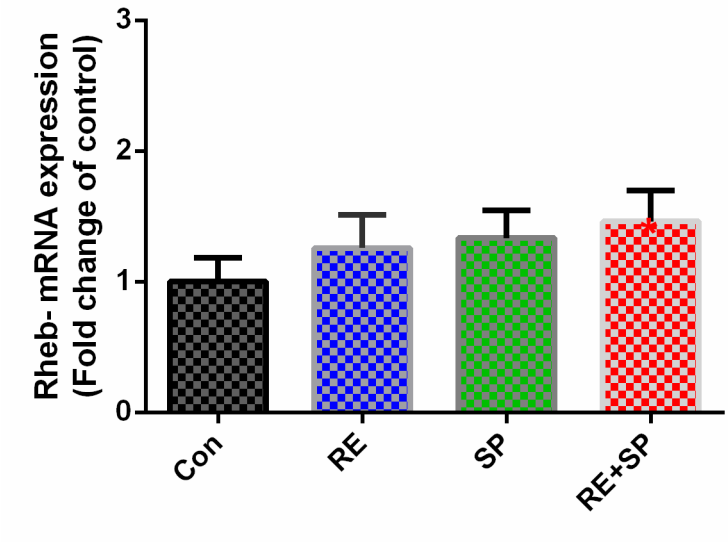


شکل ۳. بررسی تغییرات TSC1 در گروه های تحقیق

نتایج این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که تمرین مقاومتی ($p\leq$۰/۳۹۸)، مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۲۳۹) و ترکیب تمرین مقاومتی و مصرف مکمل اسپیرولینا (p =۰/۷٦۸) باعث افزایش غیرمعناداری در بیان ژن Rheb شده است (جدول ٦) (شکل ٤).

جدول ٦. نتایج آزمون آنالیز واریانس دو طرفه جهت بررسی اثرات تمرین و مصرف اسپیرولینا بر rheb موش های صحرایی

منبع تغییرات	آماره				
	میانگین مربعات	درجات آزادی	F	p	اندازه اثر
اسپرولینا	۰/٥٥۹	۱	۱/٤٥۱	۰/۲۳۹	۰/۰٥۱
تمرین	۰/۲۸٥	۱	۰/۷۳۹	۰/۳۹۸	۰/۰۲۷
تعامل تمرین و اسپرولینا	۰/۳٤	۱	۰/۸۹	۰/۷٦۸	۰/۰۰۳



شکل ٤. بررسی تغییرات rheb در گروه های تحقیق

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر هشت هفته مکمل یاری اسپرولینا پلاتنسیس به همراه تمرین مقاومتی بر بیان ژن های TNF-α/ IKKβ/ TSC1/Rheb در بافت کلیه موش های سفید بزرگ نر انجام شد.

این پژوهش نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی و مصرف مکمل اسپیرولینا به‌صورت جداگانه تأثیر معناداری بر بیان ژن TNF-α دارند، اما ترکیب این دو مداخله تأثیر قابل‌توجهی نشان نداد. تحقیقات پیشین حاکی از آن است که تمرین مقاومتی می‌تواند مسیرهای التهابی و تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α را از طریق کاهش فعالیت مسیر NFκB تعدیل کند (٥٦-٥٨). همچنین، اسپیرولینا و ترکیبات فعال آن، مانند فیکوسیانین، کاروتنوئیدها و بتاکاروتن، با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، تولید سیتوکاین‌های التهابی را کاهش داده و از التهاب عصبی جلوگیری می‌کنند (٥٩-٦١).

مشخص شده است بتاکاروتن موجود در اسپیرولینا اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی را با مهار نیتریک اکسید و تشکیل پروستاگلاندین E2، جلوگیری از بیان iNOS، COX-2، TNF-α و اینترلوکین یک بتا، و تضعیف مسیر NFκB از طریق سرکوب انتقال هسته ای زیر واحد p65-NFκB اعمال می کند (٦٢).

بااین‌حال، مطالعاتی همچون فراتحلیل محیطی و همکاران (۲۰۲۱) نشان داده‌اند که اسپیرولینا به‌تنهایی تأثیر معناداری بر غلظت TNF-α ندارد (٦٣). اختلاف بین یافته‌ها ممکن

است ناشی از عواملی مانند دوز و مدت زمان مصرف مکمل، ترکیبات زیست‌فعال آن، نژاد نمونه‌های مطالعه‌شده، یا سبک زندگی افراد باشد (٦٤). همچنین، به نظر می‌رسد مکانیسم‌های تمرین مقاومتی، همچون فعال کردن آبشارهای سیگنالینگ، مانند مسیر NFκB و اسپیرولینا، همچون مهار تولید سیتوکین های التهابی، از مسیرهای هم‌پوشان عمل کرده و ترکیب آن‌ها منجر به اثر هم‌افزایی نشده است (٦٥). در نهایت، مدت یا شدت مداخلات ممکن است برای مشاهده تأثیرات ترکیبی کافی نبوده باشد و بررسی اثرات بلندمدت این مداخلات پیشنهاد می‌شود (٦٦،٥٧).

از سوی دیگر، نتایج این مطالعه نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی به تنهایی و در ترکیب با مکمل اسپیرولینا تأثیر معناداری بر بیان ژن IKKβ داشتند، در حالی که اسپیرولینا به تنهایی چنین تأثیری نشان نداد. در همین راستا مطالعات نشان داده اند IKKβ، به‌عنوان جزء کلیدی مسیر NFκB، از طریق فسفریلاسیون پروتئین‌های مهارکننده IκB موجب فعال‌سازی و جابجایی هسته‌ای NFκB (٦٧) و افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود (٥٦, ٦٨). به طوری که تاونسند و همکاران (٢٠١٦) نشان دادند که به دنبال تمرین مقاومتی شدید حاد پایین تنه شامل اسکات، پرس ساق پا و تمرینات کششی پا در مردان تمرین نکرده، فاکتور رونویسی c-Myc[1] افزایش یافته است. این نتیجه نقش سیگنالینگ NF-κβ پس از تمرین مقاومتی در القای c-Myc، بیوژنز ریبوزوم و بازسازی عضلات اسکلتی را برجسته می کند (٦٩). همچنین، تمرینات مقاومتی با افزایش فسفریلاسیون IKKβ، بر مسیرهای سیگنالینگ مانند mTORC1 تأثیر می‌گذارند که به بیوژنز ریبوزوم و بازسازی عضلات کمک می‌کند (٧٠). علاوه بر این، مسیر سیگنالینگ NFκB، که در آن IKKβ نقش مهمی ایفا می کند، نیز تحت تاثیر تمرینات مقاومتی حاد پایین تنه قرار می گیرد که منجر به تغییرات در سیگنال دهی داخل عضلانی پس از تمرین می شود (٧١،٥٧).

ترکیبات زیست‌فعال اسپیرولینا نیز می‌توانند انتقال هسته‌ای و فعالیت NFκB را مهار کرده و اثرات ضدالتهابی تمرین مقاومتی را تقویت کنند (٥٩). این مکانیسم ترکیبی می‌تواند در کاهش التهاب و تنظیم فرآیندهای مرتبط با بیماری‌های کلیوی مانند گلومرولونفریت و نفروپاتی دیابتی مؤثر باشد (٧٣،٧٢). بااین‌حال، عدم تأثیر معنادار اسپیرولینا به تنهایی ممکن است به عواملی نظیر دوز یا مدت تجویز مکمل و مکانیسم‌های غیرمستقیم آن مرتبط باشد (٦٣). به نظر می‌رسد اسپیرولینا بیشتر از طریق مسیرهای ضدالتهابی غیرمرتبط با IKKβ-NFκB عمل می‌کند، مانند مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی یا فعال‌سازی مسیرهای ضدالتهابی دیگر (٦٤).

همچنین، یافته‌های این مطالعه نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی، مصرف مکمل اسپیرولینا، و ترکیب این دو، همگی تأثیر معناداری بر بیان ژن TSC1 داشتند. این نتایج با برخی مطالعات پیشین همسو (٧٤) و با برخی دیگر متفاوت (٧٥) بود، که علت این تناقضات می‌تواند ناشی از تفاوت در روش اندازه‌گیری، پروتکل تمرین، یا ویژگی‌های نمونه‌ها باشد. به عنوان مثال، دسوزا و همکاران (٢٠١٣) اثرات حاد تمرینات قدرتی، استقامتی و ترکیبی را بر پاسخ های مسیر سیگنالینگ Akt/mTOR/p70S6K1 و پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) در عضله اسکلتی موش صحرایی بررسی کرده و مشاهده کردند تنها تفاوت قابل توجهی که تشخیص داده شد افزایش نسبت فسفریله Akt به کل در گروه تمرینات استقامتی نسبت به کنترل بود و هنگامی که حالت‌های تمرین با شرایط کنترل مقایسه شد، هیچ تغییری در نسبت‌های AMPK، TSC2، mTOR، یا p70S6K1 وجود نداشت. بر این اساس، تمرینات ورزشی با شدت و حجم کم ممکن است سازگاری های ناشی از تمرین را کاهش ندهد، زیرا مسیرهای درون سلولی رقابتی را در یک دوره تمرینات قدرتی و استقامتی در عضله اسکلتی موش فعال نمی کند (٧٥).

این یافته که تمرین مقاومتی به تنهایی منجر به تغییر قابل توجهی در بیان ژن TSC1 شده است، مطابق با شواهد رو به رشد در مورد تأثیر ورزش بر مسیرهای سیگنال دهی سلولی در بافت های مختلف، از جمله کلیه ها است. ژن

[1] انکوژن MYC یک فاکتور رونویسی با طیف گسترده ای از عملکردها است که بر فعالیت های سلولی مانند چرخه سلولی، آپوپتوز، پاسخ آسیب DNA و خون سازی تأثیر می گذارد.

TSC1 به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی مسیر mTOR نقش مهمی در رشد سلولی، تکثیر و متابولیسم دارد (۷۶). افزایش بیان این ژن در گروه تمرین مقاومتی نشان‌دهنده اثر مثبت ورزش بر سیگنال‌دهی mTOR و تحریک مسیرهای پایین‌دستی آن مانند پروتئین ریبوزومی S6K و فاکتور شروع ترجمه E 1٤ است که به سنتز پروتئین و رشد سلولی کمک می‌کنند (۷۷،۷٦،۷٤). از سوی دیگر، اثرات قابل توجه اسپیرولینا بر بیان ژن TSC1 نیز نشان‌دهنده نقش ترکیبات زیست‌فعال آن، مانند فیکوسیانین و کاروتنوئیدها، در تنظیم مسیر mTOR است (٦٦،٦۰). به نظر می‌رسد اسپیرولینا با مهار کمپلکس TSC1/TSC2 و تحریک mTORC1، آبشارهای سیگنال‌دهی مرتبط با رشد و تنظیم متابولیک را فعال می‌کند (۷۸).

ترکیب تمرین مقاومتی و اسپیرولینا نیز تأثیر معناداری بر بیان ژن TSC1 داشت، اما این اثر تفاوت معناداری با مداخلات فردی نشان نداد. احتمالاً این دو مداخله از طریق مکانیسم‌های همپوشانی یا همگرا همچون تعدیل فعالیت مسیر AMPK و تنظمی کمپلکس TSC1/TSC2 و آبشار سیگنال دهی mTOR عمل می‌کنند، که فعال‌سازی همزمان آن‌ها تأثیر بیشتری بر مسیرmTOR ایجاد نمی‌کند (۸۰،۷۹). این یافته‌ها پتانسیل اسپیرولینا و تمرین مقاومتی را برای تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با سلامت کلیه و پیشگیری از بیماری‌های کلیوی برجسته می‌کند. با این حال، برای درک بهتر مکانیسم‌های اثر، ارزیابی بلندمدت و کاربردهای بالینی این مداخلات، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

با این وجود، یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرین مقاومتی، مصرف مکمل اسپیرولینا، و ترکیب این دو، تأثیر معناداری بر بیان ژن Rheb در کلیه موش‌ها نداشتند. این نتایج با برخی مطالعات پیشین همسو (۸۱) و با برخی دیگر، که تأثیر مثبت این مداخلات بر بیان Rheb را گزارش کرده بودند، ناهمسو (۸۲،۷٤) بود. به عنوان مثال، کاکیجی و همکاران (۲۰۱٤) در بررسی تأثیر مصرف پروتئین وی پس از یک جلسه تمرین مقاومتی، بر مسیر سیگنالی mTOR در عضله اسکلتی انسان دریافتند که تمرین مقاومتی به تنهایی باعث تغییر mTOR نشده است (۸۲). هاراگوچی و همکاران (۲۰۱٤)، نیز در بررسی اثرات تمرین مقاومتی بر بیان mTOR در صورت مصرف و عدم مصرف پروتئین وی دریافتند که بیان mTOR با ورزش کاهش می یابد (۸۱). ژن Rheb، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی مسیر mTOR، نقش مهمی در رشد سلولی، تکثیر و متابولیسم ایفا می‌کند. فقدان تغییر معنادار در بیان این ژن نشان می‌دهد که مداخلات مطالعه حاضر مستقیماً این مسیر را هدف قرار نداده‌اند (۷۷). این یافته غیرمنتظره است، زیرا پیش‌تر نشان داده شده که تمرینات مقاومتی (۸۳،۷٤) و مکمل اسپیرولینا (٦۳،٦۰) می‌توانند مسیر mTOR را فعال کرده و فرآیندهای پایین‌دستی مانند سنتز پروتئین و رشد سلولی را تعدیل کنند. با توجه به اینکه فعال شدن mTOR در بافت کلیه با بروز برخی از بیماری همراه هست؛ بنابراین فعال نشدن این فاکتور برای کلیه یک مزیت محسوب می شود چون مانع از فعال شدن mTOR می شود (۸٤). بنابراین می توان گفت که فقدان تأثیر معنی‌دار بر بیان ژن Rheb در گروه ترکیبی تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا، بیشتر نشان می‌دهد که مداخلات به‌کار رفته در این مطالعه مسیر mTOR را به نوعی مهار کرده اند (۸۵).

با این حال، احتمال دارد که این مداخلات از طریق مکانیسم‌های جایگزین مانند مدولاسیون کمپلکس TSC1/TSC2 یا مسیرهای بالادستی دیگر، بر تنظیم mTOR تأثیر گذاشته باشند، بدون اینکه بیان ژن Rheb را تغییر دهند (۸٦،۷٦،٦۳). همچنین، عدم فعال شدن مسیر mTOR در کلیه می‌تواند یک مزیت باشد، زیرا فعالیت بیش‌ازحد این مسیر با برخی بیماری‌های کلیوی مرتبط است. به‌طور کلی، این مطالعه نشان داد که مداخلات مورد بررسی، به‌جای هدف قرار دادن مستقیم ژن Rheb، ممکن است از طریق تنظیم سایر اجزای مسیر mTOR عمل کرده باشند (۸۷،۷۵). به طور کلی نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که ۸ هفته تمرین مقاومتی به تنهایی، مصرف مکمل اسپیرولینا به تنهایی و ترکیب این مداخلات تأثیر معناداری بر بیان ژن Rheb در کلیه موش‌ها نداشته است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تنظیم این مسیر پیچیده است و به عوامل متعددی بستگی دارد که لزوماً به بیان ژن Rheb محدود نمی‌شود (٦٤).

از جمله محدودیت های موجود در این مطالعه می توان به مواردی همچون عدم امکان کنترل دقیق فعالیت های روزانه هر یک از موش های صحرایی، عدم امکان کنترل میزان آسیب های بدنی ناشی از درگیری ایجاد شده در بین موش های صحرایی در خارج از مدت زمان تمرین، عدم امکان کنترل آسیب های احتمالی در هنگام تمرین و عدم امکان کنترل استرس های احتمالی که در طول تمرین یا شبانه روز بر موش های صحرایی وارد می شود، اشاره کرد. توجه به این نکته مهم است که مطالعه حاضر در یک مدل موش انجام شد و یافته‌ها ممکن است مستقیماً به فیزیولوژی انسان تعمیم داده نشود. تحقیقات بیشتری برای بررسی اثرات تمرین مقاومتی و مکمل اسپیرولینا، هم به طور مستقل و هم به صورت ترکیبی، بر روی نشانگرهای التهابی در جمعیت های انسانی، به ویژه در زمینه سلامت کلیه، مورد نیاز است. این یافته‌ها به درک ما از مکانیسم‌های ضد التهابی بالقوه این مداخلات کمک می‌کند و نیاز به تحقیقات بیشتر برای روشن کردن تعامل پیچیده بین ورزش، تغذیه و فرآیندهای التهابی در کلیه را برجسته می‌کند. بنابراین، برای دستیابی به نتایج جامع‌تر، بررسی طولانی‌مدت اثرات ترکیبی این مداخلات و همچنین تنظیم دوز و شدت تمرینات ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه گیری

براساس نتایج تحقیق حاضر مصرف مکمل اسپیرولینا به تنهایی اثری بر مسیر TNF-α/IKKβ/TSC1/Rheb ندارد. با این وجود وقتی با تمرین مقاومتی همزمان مورد استفاده قرار گرفت می‌تواند بر مسیر سیگنالی مسیر TNF-α/ IKKβ/TSC1/Rheb کلیوی اثرگذار باشد. با توجه به اینکه Rheb واسطه فعال کننده مسیر mTOR از شاخه آمینواسیدها است و اینکه نقش mTOR در پیشرفت بیماری های کلیوی از قبیل پلی کیستیک نفروپاتی دیابتی ثابت شده است، مصرف اسپیرولینا به تنهایی برای این دسته از بیماران توصیه نمی شود. اما با توجه به اینکه در گروه تعامل تمرین و اسپیرولینا افزایش معنی داری در Rheb مشاهده نشد شاید بتوان از مزایای اسپیرولینا همراه با ورزش استفاده کرد به شکلی که به انسان آسیبی وارد نشود. با این وجود، مطالعات بیشتری جهت بررسی ابعاد مختلف این تغییرات ضروری می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

تمام روش‌های مربوط به موش‌ها به دنبال راهنمایی راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی بهداشت انجام و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم، تمام آزمایش‌های انجام شده با شماره مرجع IR.JUMS.REC.1398.011 تایید گردید.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Taner T, Iqbal CW, Textor SC, Stegall MD, Ishitani MB. Compensatory hypertrophy of the remaining kidney in medically complex living kidney donors over the long term. Transplantation. 2015;99(3):555-9.
2. Rojas-Canales DM, Li JY, Makuei L, Gleadle JM. Compensatory renal hypertrophy following nephrectomy: When and how? Nephrology (Carlton). 2019;24(12):1225-32.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. The lancet. 2017;389(10075):1238-52.
4. Fahal I, Bell G, Bone J, Edwards R. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association-European Renal Association. 1997;12(1):119-27.
5. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16035.
6. Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. Nature Reviews Nephrology. 2018;14(11):704-16.
7. Traykova-Brauch M, Schönig K, Greiner O, Miloud T, Jauch A, Bode M, et al. An efficient and versatile system for acute and chronic modulation of renal tubular function in transgenic mice. Nature Medicine. 2008;14(9):979-84.
8. Zhou J, Brugarolas J, Parada LF. Loss of Tsc1, but not Pten, in renal tubular cells causes polycystic

kidney disease by activating mTORC1. Human molecular genetics. 2009;18(22):4428-41.
9. Wu H, Chen J, Xu J, Dong Z, Meyuhas O, Chen J-K. Blocking rpS6 phosphorylation exacerbates Tsc1 deletion−induced kidney growth. Journal of the American Society of Nephrology. 2016;27(4):1145-58.
10. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. International Journal of Urology. 2017;24(9):681-91.
11. Rosset C, Netto CBO, Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. Genet Mol Biol. 2017;40(1):69-79
12. Dibble CC, Elis W, Menon S, Qin W, Klekota J, Asara JM, et al. TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex upstream of mTORC1. Molecular cell. 2012;47(4):535-46.
13. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science. 1997;277(5327):805-8.
14. Consortium ECTS. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell. 1993;75(7):1305-15.
15. Fang Y, Li F, Qi C, Mao X, Wang F, Zhao Z, et al. Metformin effectively treats Tsc1 deletion-caused kidney pathology by upregulating AMPK phosphorylation. Cell Death Discovery. 2020;6(1):52.
16. Jiang L, Xu L, Mao J, Li J, Fang L, Zhou Y, et al. Rheb/mTORC1 signaling promotes kidney fibroblast activation and fibrosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24(7):1114-26.
17. Gui Y, Lu Q, Gu M, Wang M, Liang Y, Zhu X, et al. Fibroblast mTOR/PPAR γ /HGF axis protects against tubular cell death and acute kidney injury. Cell Death Differ. 2019;26(12):2774-89.
18. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nature reviews immunology. 2008;8(12):958-69.
19. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nature reviews immunology. 2011;11(11):723-37.
20. Zhu L, Yang T, Li L, Sun L, Hou Y, Hu X, et al. TSC1 controls macrophage polarization to prevent inflammatory disease. Nature communications. 2014;5(1):4696.
21. Gilmore TD. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. Oncogene. 2006;25(51):6680-4.
22. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2009;1(4):a000034.
23. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine. 2016;8(3):227-41.
24. Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D. The I κ B-NF- κ B signaling module: temporal control and selective gene activation. Science. 2002;298(5596):1214-5.
25. Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. Trends in cell biology. 2015;25(9):545-55.
26. Saito K, Araki Y, Kontani K, Nishina H, Katada T. Novel role of the small GTPase Rheb: its implication in endocytic pathway independent of the activation of mammalian target of rapamycin. The Journal of Biochemistry. 2005;137(3):423-30.
27. Reuther GW, Der CJ. The Ras branch of small GTPases: Ras family members don't fall far from the tree. Current opinion in cell biology. 2000;12(2):157-65.
28. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017;168(6):960-76.
29. Groenewoud MJ, Zwartkruis FJ. Rheb and mammalian target of rapamycin in mitochondrial homoeostasis. Open biology. 2013;3(12):130185.
30. Yang S, Xia C, Li S, Du L, Zhang L, Zhou R. Defective mitophagy driven by dysregulation of rheb and KIF5B contributes to mitochondrial reactive oxygen species (ROS)-induced nod-like receptor 3 (NLRP3) dependent proinflammatory response and aggravates lipotoxicity. Redox biology. 2014;3:63-71.
31. Melser S, Chatelain EH, Lavie J, Mahfouf W, Jose C, Obre E, et al. Rheb regulates mitophagy induced by mitochondrial energetic status. Cell metabolism. 2013;17(5):719-30.
32. Heard JJ, Fong V, Bathaie SZ, Tamanoi F. Recent progress in the study of the Rheb family GTPases. Cellular signalling. 2014;26(9):1950-7.
33. Goorden SM, Hoogeveen-Westerveld M, Cheng C, van Woerden GM, Mozaffari M, Post L, et al. Rheb is essential for murine development. Molecular and cellular biology. 2011;31(8):1672-8.
34. Narita M, Young AR, Arakawa S, Samarajiwa SA, Nakashima T, Yoshida S, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. Science. 2011;332(6032):966-70.
35. Yuan H-X, Xiong Y, Guan K-L. Nutrient sensing, metabolism, and cell growth control. Molecular cell. 2013;49(3):379-87.
36. Rabanal-Ruiz Y, Otten EG, Korolchuk VI. mTORC1 as the main gateway to autophagy. Essays in biochemistry. 2017;61(6):565-84.
37. Sun S-C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. Nature reviews immunology. 2017;17(9):545-58.
38. Gerondakis S, Fulford TS, Messina NL, Grumont RJ. NF- κ B control of T cell development. Nature immunology. 2014;15(1):15-25.
39. Lindsay SA, Wasserman SA. Conventional and non-conventional Drosophila Toll signaling. Developmental & Comparative Immunology. 2014;42(1):16-24.
40. Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, Stensel DJ, Viana JL, Watson EL. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. Nature Reviews Nephrology. 2023;19(4):244-56.
41. Chen C-C, Huang Y-Y, Hua Z, Xia L, Li X-Q, Long Y-Q, et al. Impact of resistance exercise on

patients with chronic kidney disease. BMC Nephrology. 2024;25(1):115.
42. Molaei K, Shanjani SM, Gorzi A, Kazemzadeh Y, Banaeifar A. The Effect of Eight Weeks of Resistance Training and Testosterone Enanthate Consumption on TNF-α and IL-6 Genes' Expression in the Kidney Tissue of Female Wistar Rats. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2023;25(3.(
43. Baião VM, Cunha VA, Duarte MP, Andrade FP, Ferreira AP, Nóbrega OT, et al. Effects of Exercise on Inflammatory Markers in Individuals with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Metabolites. 2023;13(7):795.
44. Kalafati M, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Paschalis V, Theodorou AA, Sakellariou GK, et al. Ergogenic and antioxidant effects of spirulina supplementation in humans. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2010;42(1):142-51.
45. Wu Q, Liu L, Miron A, Klímová B, Wan D, Kuča K. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. Archives of toxicology. 2016;90(8):1817-40.
46. Hoseini SM, Khosravi-Darani K, Mozafari MR. Nutritional and medical applications of spirulina microalgae. Mini reviews in medicinal chemistry. 2013;13(8):1231-7.
47. Phang S-M, Chu W-L. University of Malaya algae culture collection (UMACC): Catalogue of strains: Institute of Postgraduate Studies & Research University of Malaya; 1999.
48. Mathur M. Bioactive molecules of: a food supplement. Bioactive molecules in food: Springer; 2019. p. 1621-42.
49. Soheili M, Khosravi-Darani K. The potential health benefits of algae and micro algae in medicine: a review on Spirulina platensis. Current Nutrition & Food Science. 2011;7(4):279-85.
50. Mysliwa-Kurdziel B, Solymosi K. Phycobilins and Phycobiliproteins Used in Food Industry and Medicine. Mini reviews in medicinal chemistry. 2017;17(13):1173-93.
51. Rodríguez-Sánchez R, Ortiz-Butrón R, Blas-Valdivia V, Hernández-García A, Cano-Europa E. Phycobiliproteins or C-phycocyanin of Arthrospira (Spirulina) maxima protect against HgCl(2)-caused oxidative stress and renal damage. Food chemistry. 2012;135(4):2359-65.
52. Rojas-Franco P, Franco-Colín M, Camargo MEM, Carmona MME, Ortíz-Butrón MdRE, Blas-Valdivia V, Cano-Europa E. Phycobiliproteins and phycocyanin of Arthrospira maxima (Spirulina) reduce apoptosis promoters and glomerular dysfunction in mercury-related acute kidney injury. Toxicology Research and Application. 2018;2:2397847318805070.
53. Eidizadeh H, Avandi SM, Zar A, Sadeghipour HR. The effect of eight weeks of resistance training with spirulina platensis supplementation on the RAGs/Rheb/mTORC/S6K pathway in male rat kidneys. Jorjani-Biomedicine-Journal. 2024;12(1):23-7.
54. Sadeghipour HR, Raeisi F, Zar A. The effect of eight weeks of resistance training and Spirulina platensis supplementation on the signaling pathway of Wnt-GSK3β-TSC2-S6K in the kidney tissue of male rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024;11(1):223-36.
55. Zar A, Ahmadi F. Evaluation of CITED4 Gene Expression in The Cardiac Muscle of Male Rats as a Result of Resistance Exercise and Spirulina Supplement. Jorjani Biomedicine Journal. 2021;9(2):36-44.
56. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. Journal of applied physiology. 2005;98(4):1154-62.
57. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nature reviews immunology. 2011;11(9):607-15.
58. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? Exercise and sport sciences reviews. 2005;33(3):114-9.
59. Ngu E-L, Tan C-Y, Lai NJ-Y, Wong K-H, Lim S-H, Ming LC, et al. Spirulina platensis suppressed iNOS and proinflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia. Metabolites. 2022;12(11):1147.
60. Romay C, Gonzalez R, Ledon N, Remirez D, Rimbau V. C-phycocyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. Current protein and peptide science. 2003;4(3):207-16.
61. Hendrijantini N, Sitalaksmi RM, Ari MDA, Hidayat TJ, Putri PAN, Sukandar D. The expression of TNF-α, IL-1β, and IL-10 in the diabetes mellitus condition induced by the combination of spirulina and chitosan. Bali Medical Journal. 2020;9(1):22-6.
62. Bai S-K, Lee S-J, Na H-J, Ha K-S, Han J-A, Lee H, et al. β-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF-κB activation. Experimental & molecular medicine. 2005;37(4):323-34.
63. Mohiti S, Zarezadeh M, Naeini F, Tutunchi H, Ostadrahimi A, Ghoreishi Z, Ebrahimi Mamaghani M. Spirulina supplementation and oxidative stress and pro-inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2021;48(8):1059-69.
64. Finamore A, Palmery M, Bensehaila S, Peluso I. Antioxidant, immunomodulating, and microbial-modulating activities of the sustainable and ecofriendly spirulina. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017(1):3247528.
65. De Rivera CG, Miranda-Zamora R, Diaz-Zagoya J, Juárez-Oropeza M. Preventive effect of Spirulina maxima on the fatty liver induced by a fructose-rich diet in the rat, a preliminary report. Life sciences. 1993;53(1):57-61.
66. Selmi C, Leung PS, Fischer L, German B, Yang C-Y, Kenny TP, et al. The effects of Spirulina on anemia and immune function in senior citizens. Cellular & molecular immunology. 2011;8(3):248-54.

67. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-κB signaling. Cell. 2008;132(3):344-62.
68. Forti LN, Van Roie E, Njemini R, Coudyzer W, Beyer I, Delecluse C, Bautmans I. Effects of resistance training at different loads on inflammatory markers in young adults. European journal of applied physiology. 2017;117:511-9.
69. Townsend JR, Stout JR, Jajtner AR, Church DD, Beyer KS, Oliveira LP, et al. Resistance exercise increases intramuscular NF-κb signaling in untrained males. European journal of applied physiology. 2016;116:2103-11.
70. Pearson JR, Moodie N, Stout KW, Hawkins WC, Matuszek M, Graham ZA, et al. Similar Responses in the Akt/Protein Kinase B Signaling Pathway Following Different Lower-Body Exercise Volumes in Recreationally Active Men. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2023;37(5):1034-41.
71. Møller AB, Vendelbo MH, Rahbek SK, Clasen BF, Schjerling P, Vissing K, Jessen N. Resistance exercise, but not endurance exercise, induces IKKβ phosphorylation in human skeletal muscle of training-accustomed individuals. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2013;465:1785-95.
72. Pa B. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. Annual review of immunology. 1994;12:141-79.
73. Natarajan A, Van Anthony MV, Jose PA. Renal Modulation: The Renin-Angiotensin System. Nephrology and Fluid/electrolyte Physiology: Elsevier; 2019. p. 165-88.
74. Drummond MJ, Fry CS, Glynn EL, Dreyer HC, Dhanani S, Timmerman KL, et al. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. The Journal of physiology. 2009;587(7):1535-46.
75. Souza Ed, Tricoli V, Bueno C, Pereira MG, Brum PC, Oliveira EMd, et al. The acute effects of strength, endurance and concurrent exercises on the Akt/mTOR/p70S6K1 and AMPK signaling pathway responses in rat skeletal muscle. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2013;46(4):343-7.
76. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012;149(2):274-93.
77. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan K-L. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. Genes & development. 2003;17(15):1829-34.
78. Huang J, Manning BD. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes. Biochemical Society Transactions. 2009;37(1):217-22.
79. Hardie DG. AMP-activated protein kinase–an energy sensor that regulates all aspects of cell function. Genes & development. 2011;25(18):1895-908.
80. Wu R, Dang F, Li P, Wang P, Xu Q, Liu Z, et al. The circadian protein Period2 suppresses mTORC1 activity via recruiting Tsc1 to mTORC1 complex. Cell metabolism. 2019;29(3):653-67. e6.
81. Haraguchi FK, de Brito Magalhães CL, Neves LX, dos Santos RC, Pedrosa ML, Silva ME. Whey protein modifies gene expression related to protein metabolism affecting muscle weight in resistance-exercised rats. Nutrition. 2014;30(7-8):876-81.
82. Kakigi R, Yoshihara T, Ozaki H, Ogura Y, Ichinoseki-Sekine N, Kobayashi H, Naito H. Whey protein intake after resistance exercise activates mTOR signaling in a dose-dependent manner in human skeletal muscle. European journal of applied physiology. 2014;114:735-42.
83. Dreyer HC, Drummond MJ, Glynn EL, Fujita S, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB. Resistance exercise increases human skeletal muscle AS160/TBC1D4 phosphorylation in association with enhanced leg glucose uptake during postexercise recovery. Journal of applied physiology. 2008;105(6):1967-74.
84. Gao Y, Tian T. mTOR signaling pathway and gut microbiota in various disorders: Mechanisms and potential drugs in pharmacotherapy. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(14):11811.
85. Inoki K, Corradetti MN, Guan K-L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. Nature genetics. 2005;37(1):19-24.
86. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. Oncogene. 2004;23(18):3151-71.
87. Carrizzo A, Conte GM, Sommella E, Damato A, Ambrosio M, Sala M, et al. Novel potent decameric peptide of Spirulina platensis reduces blood pressure levels through a PI3K/AKT/eNOS-dependent mechanism. Hypertension. 2019;73(2):449-57.