مروری بر اثرات رزوراترول در طول عمر

مسعود فریدونی*[1]، سیما جهانبخشی[1]

۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۸ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۴

چکیده

مقدمه: پیری یکی از مهم ترین ریسک فاکتورها برای بسیاری از بیماری ها است، به طوری که یکی از اهداف مهم در تحقیقات مربوط به آن، شناسایی و تجزیه و تحلیل کردن اجزایی است که در به تاخیر انداختن پیری و افزایش طول عمر نقش دارند. در جوندگان، کاهش دسترسی به مواد غذایی(Caloric Restriction یا CR) به نحوی که باعث سوء تغذیه نشود، باعث افزایش ۵۰ درصد در طول عمر می گردد، با این وجود اثرات مضر نیز از خود به جا می گذارد، بنا بر این محققان به دنبال کشف ترکیبی بودند که بتواند اثر CR را بدون به جا گذاشتن اثرات مضر، تقلید کند. رزوراترول یکی از مواد شیمیایی طبیعی و مشتق شده از گیاهان است که عضوی از خانواده پلی فنول ها می باشد و خاصیت آنتی اکسیدانی فوق العاده ای دارد. در این مقاله نحوه اثر رزوراترول در افزایش طول عمر و پیشگیری از فرآیندها و بیماری های مرتبط با پیری مرور می شود.

مواد و روش ها: مطالعه کنونی با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی Pub Med، Elsevier، NCBI و EBSCO به بررسی ۴۰ مقاله منتشر شده پرداخت تا اثر رزوراترول در افزایش طول عمر را تشریح کند.

یافته های پژوهش: اخیراً به اثبات رسیده است که رزوراترول با به تاخیر انداختن تمام فرآیندهای ناشی از پیری، سبب افزایش طول عمر در بسیاری از جانوران مدل آزمایشگاهی از جمله مگس سرکه، نماتدها، ماهی ها و موش ها گردیده است.

بحث و نتیجه گیری: مکانیسم اثر رزوراترول بسیار مشابه با مکانیسم عمل CR است چرا که هر دو با بهبود بیماری های ناشی از پیری از جمله بیماری های قلبی-عروقی، دیابت، آلزایمر و سرطان سبب افزایش طول عمر می گردند که این اثر رزوراترول به فعالیت Sirtuin ها که از نظر تکاملی از خانواده حفاظت شده کلاس III هیستون د استیلاز و وابسته به +NAD می باشند، به ویژه SIRT1 که از تنظیم کننده های اصلی مکانیسم مولکولی فرآیندهای پیری است بستگی دارد.

واژه های کلیدی: رزوراترول، طول عمر، پیری، Sirtuin، CR

***نویسنده مسئول:** گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

Email: fereidoni@um.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

رزوراترول یکی از اعضای خانواده پلی فنول ها، به نام Viniferine است که از ترکیب یک مولکول p-Coumaroyl CoA و سه مولکول Malonyl CoA و به وسیله اثر آنزیم Stilbene Synthase(STS) ساخته می شود، این ترکیب در گیاهانی مثل اوکالیپتوس، زنبق، شاه توت، بادام زمینی و انگورها یافت می گردد(شکل شماره ۱)(۱). در سال ۱۹۴۰، برای اولین بار رزوراترول از ریشه های خریق سفید(Veratrum grandiflorum) استخراج گردید(۲)، در سال ۱۹۶۳، این ماده از ریشه گیاه Polygonum cuspidatum که به عنوان یک گیاه دارویی در طب سنتی چینی ها و ژاپنی ها به کار می رفت استخراج گردید(۳). رزوراترول در ابتدا به عنوان یک عامل دفاعی گیاهان(Phytoalexin) شناخته می شد که در پاسخ به استرس، صدمات مکانیکی، نور فرابنفش، و آلودگی به وسیله میکروارگانیسم های پاتولوژیک، مخصوصاً قارچ ها، تولید می گردید، تا سال ۱۹۹۲ خیلی کم مورد توجه قرار گرفته بود. تا زمانی که با بررسی تناقض بین نوع رژیم غذایی فرانسوی ها با درصد کم ابتلاء به بیماری های قلبی-عروقی، پی به نقش حفاظتی آن از قلب بردند. فرانسوی ها رژیم غذایی پرچربی مصرف می کنند ولی با این وجود از مبتلا شدن به بیماری های قلبی-عروقی مصون هستند چرا که خوردن شراب قرمز که حاوی درصد بالایی از رزوراترول می باشد، در میان فرانسوی ها یک از عادات روزانه می باشد. از آن به بعد گزارش های زیادی نشان دادند که رزوراترول می تواند جلوی پیشرفت بسیاری از بیماری ها، از جمله، سرطان، بیماری های قلبی-عروقی و صدمات ایسکمی را بگیرد، علاوه بر آن سبب افزایش مقاومت به استرس و افزایش طول عمر در موجودات مختلف از مخمر تا هره داران می گردد(۴). در تحقیقی مشخص شد رزوراترول بخشی از اثرات مربوط به بیماری های ناشی از رژیم غذایی پرچرب را، با تغییر دادن بسیاری از پارامترهای فیزیولوژیکی در موش با رژیم غذایی پرکالری، به سمت رژیم غذایی استاندارد، مرتفع می کند، پس ریسک ابتلاء به دیابت، کبد چرب، بیماری های قلبی-عروقی و سرطان را کاهش می دهد و طول عمر موش های با رژیم غذایی پرچرب را به اندازه ۳۰ درصد افزایش داده و به سطح موش های نرمال می رساند(۵).

محدودیت رژیم غذایی(Caloric Restriction): نوعی از رژیم غذایی است که در آن میزان دریافت کالری بدن(تقریباً به اندازه ۳۰ تا ۴۰ درصد در جوندگان) کاهش می یابد بدون این که این کاهش در میزان دریافت غذا منجر به سوء تغذیه گردد(۳). محدودیت رژیم غذایی باعث افزایش طول عمر و به تاخیر انداختن بروز تمام بیماری های مربوط به سنین پیری می گردد. بررسی اثرات کوتاه مدت CR بر روی انسان نشان داده است که در این افراد حساسیت انسولینی و بیماری های قلبی تا حدودی بهبود پیدا می کند. مطالعات نشان داده اند که همیشه CR به صورت یک شرایط یکنواختی که مسیرهای ژنتیکی خطی را درگیر کند نیست بلکه ممکن است رژیم های متفاوت از مسیرهای مستقل از ژنتیک نیز عمل کنند بنا بر این هر رژیم غذایی نیز مسیرهای ژنتیکی مختلفی را درگیر می کند(۶). یک رژیم غذایی ممکن است میزان کربوهیدرات ها را نسبت به اسیدهای آمینه کم کند، در نتیجه عواملی مثل AMP کیناز و FOXO protein (Forkhead box protein O) فعال می شوند، از طرفی یک رژیم غذایی دیگر ممکن است میزان اسیدهای آمینه را کم کند که در این صورت مسیر سیگنالینگ TOR (Target of rapamycin signaling pathway) فعال می گردد که مسئول پاسخ به اسید آمینه است، حتی مدت زمانی که برای هر رژیم غذایی در نظر گرفته می شود نیز در تعیین مسیر ژنتیکی دخیل است(۵،۶). محدودیت رژیم غذایی نیز در جلوگیری از ابتلاء به بیماری های ناشی از پیری از جمله بیماری های قلبی-عروقی، آلزایمر، سرطان، اختلالات ماهیچه ای و نهایتاً در افزایش طول عمر موثر است. در رابطه با CR گفته می شود که حتی کاهش در بوئیدن و مزه کردن غذا نیز می تواند باعث افزایش طول عمر گردد که این ناشی از کاهش سیگنالینگ Insulin/IGF-1 است، پس حواس نیز می تواند طول عمر را تحت تاثیر قرار دهد(۷). محدودیت رژیم غذایی یک سری نگرانی هایی هم دارد که از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

جمله آن ها می توان به کاهش فعالیت ایمنی و کاهش عملکردهای سیستم تولید مثلی اشاره کرد که افراد را به سمتی سوق می دهد که به دنبال داروهایی باشند که اثر CR را بدون به جا گذاشتن اثرات مضر، اعمال کنند(۶،۷).

مهار مسیر سیگنالینگ انسولین(Insulin/IGF-1 signaling pathway)(۸)، مهار مسیر سیگنالینگ TOR(۹)، افزایش فعالیت AMPکیناز، ممانعت از کوتاه شدن تلومرها و نهایتاً فعالیت خانواده ژن های Sirtuin(۱۰) از جمله عواملی هستند که می توانند فرآیند پیری را به تاخیر انداخته و سبب افزایش طول عمر شوند.

Sirtuinها گروهی از پروتئین ها هستند که فعالیت هیستون/پروتئین د استیلاز وابسته به +NAD و یا فعالیت مونوریبوزیل ترانسفرازی دارند که بسیاری از تنظیمات مهم مسیرهای بیولوژیکی در باکتری ها، آرکی ها و یوکاریوت ها را بر عهده دارند و فعالیت آن ها توسط مقدار غذای قابل دسترس تنظیم می گردد(۱۱). توزیع درون سلولی، اختصاصیت سوبسترا و فعالیت های سلولی Sirtuin ها کاملاً متفاوت از هم هستند(۱۲). در انسان SIRT1 در داخل هسته قرار دارد و در فعالیت هایی هم چون افزایش مقاومت به استرس سلولی، پایداری ژنومی، تنظیم پیری سلولی و متابولیسم انرژی نقش دارد(۱۳). SIRT2 در سیتوپلاسم و در میکروتوبول ها حضور دارد و با د استیله کردن میکروتوبول ها باعث حرکت می گردد هم چنین در تنظیم چرخه های سلولی نیز نقش دارد. SIRT3 در میتوکندری پستانداران یافت می شود(۱۱). در کل این پروتئین ها در فرآیندهایی مثل پیری، تنظیم رونویسی، آپوپتوز و مقاومت استرسی دخالت دارند(شکل شماره ۲). بیان بیش از حد آن ها باعث افزایش طول عمر در مخمر، حشرات، و کرم ها می گردد. رزوراترول و محدودیت رژیم غذایی نیز در مسیری وابسته به Sirtuin ها عمل می کنند(۷). اتوفاژی(Autophagy) نیز یک مکانیسم ضد پیری است که باعث بازیابی تمام ارگانل های داخل سلولی می گردد. اتوفاژی با کمک DAF-16 مواد خام لازم برای ساخت پروتئین ها را فراهم می کند که تمام عوامل ذکر شده، فرآیند اتوفاژی را نیز در سلول ها تحریک می کنند(۱۴،۱۵). مطالعات اخیر اثبات کرده است که اولاً پیری به طور کاملاً ژنتیکی کنترل می - شود و هم چنین مهم ترین مسیرهای درگیر در آن نیز مسیر مهار TOR و فعال شدن Sirtuin ها می باشند که CR هر دوی این مسیرها را اعمال می کند و به این طریق باعث افزایش طول عمر می گردد. رزوراترول نیز با فعال کردن Sirtuin ها اثرات مفید خود را اعمال می کند(۱۶).

محدودیت رژیم غذایی، طول عمر و مکانیسم آن ها: تغذیه کردن یکی از کلیدهای تنظیمی مهم برای رشد بافتها است. اخیراً به اثبات رسیده است که مسیرهای رشد وابسته به تغذیه از مهم ترین مسیرهای تنظیم کننده طول عمر می باشند. یکی از این مسیرهای مهم، مسیر سیگنالینگ TOR می باشد که یک مسیر محافظت شده از مخمر تا انسان است و سیگنال های محیطی و تغذیه ای را هماهنگ کرده و پیشبرد فرآیند رشد و تکثیر سلولی در پاسخ به فاکتورهای رشدی را فراهم می سازد. بنا بر این با مهار این مسیر پروتئین سازی متوقف می گردد. امروزه مشخص شده است که مهارکردن ژن های مربوط به ریبوزوم باعث افزایش در طول عمر C.elegans و S.cerevisiae می گردد(۱۷). طی مطالعاتی که در سال ۲۰۰۹ بر روی مسیر پروتئین S6K1 ریبوزومی پستانداران انجام شده است به این نتیجه رسیده اند که حذف این پروتئین که یکی از اجزای مسیر mTOR در پاسخ به تغذیه می باشد منجر به افزایش ۹ درصد در طول عمر موش های نر و افزایش ۲۰ درصد در موش های ماده نسبت به گروه کنترل شده است. در این موش ها علائم بیماری های مربوط به سنین پیری از جمله ناکارآمدی استخوان و سیستم حرکتی و اختلالات سیستم ایمنی و کاهش حساسیت به انسولین بروز نمی کند. طی مطالعه ای محققان دریافتند که رژیم غذایی محتوی اسیدهای آمینه، سبب کاهش طول عمر و افزایش تولید مثل می گردد اما زمانی که میزان دریافت مواد غذایی متعادل باشد هم باروری و هم طول عمر به حداکثر حد خود می رسد. CR برای اجرای اثر خود بر روی افزایش طول عمر علاوه بر اثر

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

گذاشتن در مسیر TOR، نیاز به فعال کردن سنسور-های انرژی مثل AMPK/aak2 و هم چنین فعال شدن FOXO دارد. همان طور که قبلاً نیز اشاره شده است باید در نظر گرفت که در هر نوع رژیم غذایی یک ژن خاص مسئول افزایش طول عمر می باشد، علاوه بر آن زمان شروع رژیم CR نیز(یعنی اعمال رژیم غذایی از اوایل، اواسط و یا اواخر عمر صورت بگیرد) در فعال کردن مسیرهای ژنتیکی خاص نقش دارد. مثلاً در کرم هایی که طی یک جهش ژنتیکی که به واسطه آن میزان پمپ حلقی کاهش می یابد و به این بهانه میزان دریافت غذا کم می گردد(eat-2 mutation) دارند و هم چنین در کرم های با رژیم غذایی bacterial dietary restriction یا bDR (رقیق کردن باکتری ها در محیط کشت مایع) وجود فاکتور رونویسی PHA-4/FOXA به عنوان یکی از فاکتورهای رونویسی که در قسمت های سر، روده و دم کرم های Ce حضور دارد برای افزایش طول عمر الزامی است. به همین ترتیب رژیم های غذایی دیگر نیز ژن های دیگر را فعال می کنند. مثلاً در رژیم dietary deprivention یا DD برای افزایش طول عمر فاکتور Heat-shock transcription factor یا hsf-1 و در رژیم Liquid Dietery Restriction یا LDR فاکتور NF-E2-related factor 2 یا Nrf2 لازم می باشد(۴،۵). در کرم ها، CR از یک سو با مهار کردن مسیر سیگنالینگ TOR میزان ترجمه و به تبع آن میزان ساخت پروتئین ها را کاهش می دهد که نهایتاً کاهش ترجمه و پروتئین سازی و باعث افزایش طول عمر می گردد. از آن جائی که ترجمه پروتئین ها یکی از فرآیندهایی است که انرژی بسیاری مصرف می کند بنا بر این با کاهش میزان پروتئین سازی طی مهار کردن این مسیر سیگنالینگ، می توان انرژی بسیار زیادی را ذخیره کرد که این انرژی ذخیره شده صرف ترمیم DNA آسیب دیده سلولی شده و منجر به حفظ و پایداری سلولی می گردد، پس به این طریق افزایش طول عمر را موجب می گردد(۱۸).

دلایل اعمال نکردن CR برای مطالعه بر روی انسان: CR، با این که اثرات مفید زیادی در به تاخیر انداختن بیماری های ناشی از افزایش سن دارد ولی بسیاری از افراد تمایلی برای ترک کردن غذاها و مزه های مورد علاقه خود نشان نمی دهند. از طرفی مطالعاتی انجام شده است و طی آن ها اثرات کوتاه مدت CR را بر روی انسان بررسی کرده اند ولی اثرات طولانی مدت آن را به عنوان راهی برای درمان بیماری هایی نظیر آلزایمر و غیره هنوز بررسی نشده است. آخرین و شاید مهم ترین دلیل عدم اعمال CR بر انسان این است که با وجود اثبات شدن اثرات مفید CR در انسان، اثرات مضری از آن مانند ناباروری، کاهش تمایل جنسی، کاهش قوت و استقامت، کند شدن بهبود زخم و بسیاری از حالات عصبی مثل افسردگی و زود رنجی نیز به چشم می خورد. بر طبق دلایل ذکر شده به جای اعمال CR در انسان، استفاده از ترکیباتی که از خلال مسیرهای عملکردی CR، عمل کند بهتر خواهد بود(۱۹،۲۰).

رزوراترول، طول عمر و مکانیسم آن: تحقیقات نشان داده است که رزوراترول قادر است اثرات مفید خود را تنها در موش های با رژیم غذایی پرچربی و چاق اعمال کند به طوری که قادر است فعالیت متابولیکی آن ها را در حد موش های نرمال تنظیم کند. رزوراترول با خنثی کردن اثرات منفی ناشی از چاقی مانند نارسایی های قلبی و مقاومت انسولینی در موش های چاق باعث زیاد شدن طول عمر آن ها شده اما بر طول عمر موش های لاغر با رژیم غذایی نرمال اثر چندانی نداشت(۱۷). اما با این حال رزوراترول در موش های مورد تحقیق اثرات مفید زیادی مانند کاهش خستگی ماهیچه ای، افزایش ظرفیت اکسیداتیو ماهیچه ها، افزایش بیوژنز میتوکندریایی و در نهایت کند کردن علائم مربوط به پیری بر جای گذاشت(۲۱). بسیاری از اثرات مفید رزوراترول که در حیوانات تیمار شده با آن مشاهده شده است ناشی از تغییراتی است که در عوامل هدف SIRT1 صورت می گیرد، یکی از این عوامل Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha یا PGC-1α است به طوری که در موش های تیمار شده با رزوراترول، میزان استیلاسیون PGC-1α کاهش می یابد و در نتیجه موجب افزایش بیوژنز میتوکندری می گردد به دنبال آن ظرفیت هوازی میتوکندری ها در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

افراد با میزان چربی بالا و چاق افزایش می یابد. فعال شدن SIRT1 می تواند یکی از فاکتورهای ترمیمی DNA یا پروتئین Ku70 را د استیله کند و به این طریق مانع آپوپتوز سلول ها شود. هم چنین SIRT1 و Ku70 به کمک همدیگر می توانند فعالیت پروتئین Bax را که مسئول آپوپتوز است، مهار کنند. SIRT1 هم چنین با د استیله کردن و یا کاهش بیان پروتئین p53 نیز می تواند آپوپتوز وابسته به آن را تنظیم کند. از طرفی د استیله شدن و کاهش بیان FOXO توسط SIRT1 می تواند سبب کاهش پاسخ سلول به آپوپتوز شده و مقاومت استرسی را در شرایطی که استرس حاکم است افزایش دهد. در نتیجه مسیرهای مطرح شده سبب پیشبرد زنده ماندن و افزایش طول عمر در موجودات می گردد(۱).

اثرات رزوراترول در کرم Ce به صورت مسیر وابسته به AMPK/aak و مستقل از FOXO/DAF16 عمل می کند. این ادعا زمانی اثبات شد که با ایجاد جهش در ژن aak-2، تیمار با رزوراترول منجر به افزایش طول عمر کرم ها نسبت به گروه وحشی نشد اما با ایجاد جهش در ژن DAF-16 رزوراترول همانند اثر خود در گروه وحشی سبب افزایشی هر چند ناچیز در طول عمر کرم ها گردید(۶). هم چنین رزوراترول در ماهی Nothobranchius furzeri، که یکی از مهره دارانی است که طول عمر کوتاهی معمولاً حدود ۹ الی ۱۳ هفته دارد، باعث کاهش بیان ژن های مربوط به تحلیل رفتن فیبرهای عصبی در مغز می گردد و در نهایت منجر به تأخیر در اختلالات حرکتی ناشی از پیری می شود که این عمل با اثر گذاشتن بر روی ژن SIR2 انجام می پذیرد(۲۲،۲۳). در مخمر نیز رزوراترول با تحریک ژن SIR2 باعث بروز تغییراتی فیزیکی در ساختار کروماتین می گردد به عنوان مثال با د استیله کردن نقاط کلیدی و هتروکروماتین ژنوم، مخصوصاً در نواحی خارج کروموزومی منجر به ایجاد حلقه های rDNA (Extrachromosomal rDNA circle) می گردد، این حلقه ها در هسته تجمع می یابند و باعث افزایش طول عمر مخمر می گردند(۲۴). در کل تیمار با رزوراترول در مخمرها با تحریک کردن ژن SIR2 و به دنبال آن افزایش در پایداری DNA سبب افزایش ۷۰ درصد در طول عمر آن ها می گردد(۱۰).

مطالعات انجام شده بر روی مگس سرکه نشان داده است که رزوراترول جز در دو گونه آن ها، اثری بر افزایش طول عمر مگس سرکه نداشته است دلیل این امر را می توان چنین توجیه کرد که چون اکثر این حشرات روی خود گیاهان زندگی می کنند در رژیم غذایی آن ها به اندازه کافی Phytoalexin موجود است، در نتیجه مکانیسم های کافی برای دتوکسی فیکیشن در این حشرات وجود دارد و شاید این امر دلیلی برای عدم حساسیت این حشرات به رزوراترول باشد(۲۵). هم چنین در مگس سرکه تفاوت هایی بین اعمال CR و تیمار با رزوراترول وجود دارد مثلاً رزوراترول اثر ناچیزی، در افزایش باروری این حشرات دارد در حالی که به دنبال اعمال CR میزان باروری در آن ها کاهش می یابد.

در کل علاوه بر اثرات مفید رزوراترول و CR بر افزایش طول عمر موجودات، در تحقیقاتی روی موش های چاق و معمولی، رزوراترول مانند CR منجر به کاهش ضربان قلب و کاهش دمای بدن نگردید(۲۶). علاوه بر آن مطالعات مختلف نشان دادند که رزوراترول با ایجاد تغییر در تنظیمات چرخه سلولی، آپوپتوز، اثرات آنتی اکسیدانی، مهار آنژیوژنز و مهار فعالیت سیتوکروم P450 دارای اثرات ضد سرطانی می باشد، هم چنین این ترکیب قادر است با مهار فعالیت پروتئین NF-κB و مهار بیان ژن های مربوط به چسبندگی سلولی، از متاستاز سلول های سرطانی جلوگیری کند(شکل شماره ۳)(۲۷).

اثرات رزوراترول بر دیابت: بیماری دیابت به دو صورت بروز می کند: دیابت نوع ۱ که در اثر تخریب خود ایمنی سلول های بتای جزایر لانگرهانس ایجاد می گردد و حدوداً در ۱۰ درصد از کل افراد دیابتی مشاهده می شود و این افراد نیازمند تزریق انسولین می باشند. نوع دیگر که حدوداً در ۹۰ درصد افراد دیابتی دیده می شود، دیابت نوع ۲ است که مشخصه اصلی آن نقص در ترشح و یا عملکرد انسولین است(۲۷-۱۹). در مطالعات انجام شده روشن شد که رزوراترول با کاهش سطح گلوکز خون، محافظت از سلول های بتای

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

جزایر لانگرهانس و بهبود عملکرد انسولین قادر است در درمان بیماری دیابت نیز مفید باشد. رزوراترول با افزایش میزان بیان ژن های مربوط به انتقال دهنده های گلوکز در غشای پلاسمایی مانند GLUT4، میزان بازجذب گلوکز را توسط سلول های مختلفی که از موش های صحرایی دیابتی گرفته شده اند، حتی در غیاب انسولین افزایش می دهد. رزوراترول هم چنین می تواند ترشح انسولین از سلول های بتای جزایر لانگرهانس در افراد دیابتی را توسط یکسری از حوادث درون سلولی، که باعث انتقال گلوکز و متابولیسم اکسیداتیو می گردد، کنترل کند. بدین منظور رزوراترول با ورود گلوکز به درون سلول های بتا و گلیکولیز آن، افزایش نسبت ATP/ADP ، مهار کانال های پتاسیمی وابسته به ATP، دپلاریزاسیون غشاء و باز شدن کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ و افزایش غلظت کلسیمی داخل سیتوپلاسمی و به دنبال آن اگزوسیتوز انسولین، ترشح آن را کنترل می کند(شکل شماره ۶)(۲۷).

رزوراترول در مسیر کنترل ترشح انسولین قادر است میزان ATP سلول را تغییر دهد، بدین صورت که با کاهش هیپرپلاریزاسیون غشای میتوکندری فعالیت زنجیره تنفسی میتوکندریایی کاهش می یابد، پس سطح ATP در سلول های جزایر لانگرهانس کم شده و به دنبال آن میزان ترشح هورمون انسولین نیز کاهش می یابد. از طرفی رزوراترول در این سلول ها می تواند به یکی از زیر واحدهای کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ متصل شده و سپس باعث بسته شدن کانال های پتاسیمی نهایتاً افزایش ترشح انسولین گردد. یکی دیگر از اثرات رزوراترول در تنظیم ترشح انسولین به افزایش کارایی کاتابولیکی گلوکز مربوط می شود چرا که مطالعات گوناگون نشان داده است چنان چه سلول های ترشح کننده انسولین در معرض رزوراترول قرار گیرند جریان گلیکولیتیک تسهیل شده، اکسیداسیون گلوکز و مصرف اکسیژن افزایش می یابد، بنا بر این در سلول میزان بیشتری ATP تولید می شود. تیمار با رزوراترول منجر به افزایش میزان بیان ژن های مربوط به انتقال دهنده های گلوکزی مانند GLUT2 و آنزیم های آغاز کننده گلیکولیز از جمله گلوکوکیناز می شود که به دنبال آن، این عوامل روی فاکتورهای رونویسی دیگری از جمله HNF-1α و PDX1 که بیان GLUT2 را تنظیم می کنند اثر می گذارد. در بالا دست این تنظیمات مشاهده می گردد که تمام این عوامل به واسطه SIRT1 میانجی گری می شوند. داروهایی مثل گلی بنکلامید و تولبوتامید نیز رسپتورهای انسولینی را تحت تاثیر قرار می دهند و با بسته شدن کانال های پتاسیمی وابسته به ATP، آن ها را تنظیم می کنند و بدین ترتیب منجر به افزایش کلسیم سیتوسولی شده، سپس کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ باز شده و انسولین ترشح می گردد(۲۸).

در سلول های کبدی نیز در حضور رزوراترول، با فعال شدن SIRT1، د استیله شدن PGC-1α القاء شده و منجر به افزایش بیوژنز میتوکندری می گردد. در کل فعال شدن SIRT1 کبدی، ژن های مربوط به گلوکونئوژنیک را افزایش داده و گلیکولیز را مهار می کند سپس فعالیت گلوکونئوژنیک HNF-4α (Hepatocyte nuclear factor 4α) به دنبال د استیله شدن PGC-1α افزایش می یابد. FOXO نیز یکی از فاکتورهای رونویسی است که توسط SIRT1، د استیله شده و گلوکونئوژنز کبدی را پیش برده و از مصرف گلوکز ممانعت به عمل می آورد. در حالی که بیان بالای PGC-1α در سلول های بتای جزایر لانگرهانس متابولیسم گلوکز را کاهش می دهد. در کل در کبد و جزایر لانگرهانس در حیوانات دیابتی PGC-1α به میزان زیادی بیان می شود که نتیجه آن افزایش تولید گلوکز کبدی می باشد(شکل شماره ۷)(۳،۱۹،۲۷). مطالعات نشان دادند که اگر سلول های جزایر لانگرهانس، ایزوله شده و در معرض سیتوکاین ها قرار گیرند حالت توکسیسیتی از طریق افزایش اتصالات DNA به NF-κB، افزایش بیان ژن iNOS و به دنبال آن افزایش NO ایجاد شده و منجر به تخریب یا ناکارآمدی این سلول ها و در نتیجه اختلال در تولید انسولین می گردد اما تیمار این سلول ها با رزوراترول سبب می شود سلول بتواند با این اثرات مخرب مقابله کند. این اثر رزوراترول به دنبال فعال شدن ژن SIRT1 می باشد و سبب می شود میزان عواملی هم چون TNF-α، IL-1β و IL-6 در خون موش های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

صحرایی دیابتی به طور چشمگیری کاهش یابد(۲۷). از آن جائی که سلول های بتای جزایر لانگرهانس نسبت به دفاع آنتی اکسیدانی بسیار ضعیف عمل می کنند، بنا بر این در افراد دیابتی میزان آسیب های اکسیداتیو در این سلول ها زیاد است. در این سلول ها میزان فعالیت آنزیم هایی هم چون سوپر اکسید دیس موتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون–s– ترانسفراز به شدت کاهش می یابد و رزوراترول قادر است با افزایش فعالیت این آنزیم ها میزان آسیب های اکسیداتیو را در این سلول ها کاهش دهد(۲۷–۱۹).

رزوراترول هم چنین قادر است عملکرد انسولین را بهبود بخشد. به عنوان مثال دیابت نوع ۲ با بروز مقاومت انسولینی(Insulin resistance) همراه است که مانع از عملکر صحیح انسولین در سلول های هدف مثل آدیپوسیت ها، هپاتوسیت ها و سلول های ماهیچه ای می گردد. مقاومت انسولینی معمولاً در افراد چاق با وزن بالا و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بروز می کند، در این شرایط بافت چربی مقادیر زیادی از گلیسرول، سیتوکاین های التهابی، هورمون ها و اسیدهای چرب استریفیه نشده آزاد می کند که این عوامل در ایجاد مقاومت انسولینی نقش دارند. طی آزمایش های انجام شده مشاهده گردید که رزوراترول با کاهش آدیپوسیتی، محتوای چربی بدن در موش های با رژیم غذایی پر کالری را کاهش می دهد و این اثر رزوراترول کاملاً مطابق با اثری است که اعمال CR ایفا می کند. در این شرایط پاسخ لیپولیتیکی توسط رزوراترول افزایش یافته و میزان لیپوژنز کاهش می یابد. کاهش تجمع تری گلیسریدها در سلول های چربی توسط رزوراترول ممکن است در کاهش آدیپوسیتی در کل ارگانیسم سهیم باشد، این مسئله می تواند منجر به بهبود عملکرد انسولین گردد. این بهبود عملکردی القاء شده توسط رزوراترول را به فعال شدن ژن های SIRT1 و AMPK نسبت می دهند. به نظر اهمیت AMPK در این مسیر بیشتر است زیرا در موش های با رژیم غذایی پر چربی که AMPK آن ها دچار نقص شده بود رزواترول اثر خود را بروز نداد بنا بر این نه تنها وزن بدن کاهش نیافت بلکه تغییری در فعالیت انسولین ایجاد نشد. ابتلاء به دیابت نوع ۲ که معمولاً همراه با بروز مقاومت انسولینی می باشد ممکن است، به دلیل کاهش گیرنده های انسولینی و یا نقص در مسیر سیگنالینگ انسولین بروز کند. یکی از دلایل نقص در مسیر سیگنالینگ انسولین، حضور چربی ها در داخل سلول ها می باشد. در پیشبرد حساسیت انسولینی، رزوراترول ابتدا فعالیت AMPK را افزایش داده که این فعال شدن منجر به اثرگذاری صحیح SIRT1 می گردد. فسفریله شدن PGC-1α یکی از فاکتورهایی است که SIRT1 بر آن اثر می گذارد و برای ورود PGC-1α به درون هسته سلول لازم است هم چنین تولید NAD+/NADH از مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب برای فعالیت هیستون د استیلازی SIRT1 ضروری است. به این ترتیب SIRT1 باعث د استیله شدن PGC-1α شده، سپس PGC-1α وارد هسته می گردد و باعث افزایش بیوژنز میتوکندری و میزان تنفس می شود. در این سلول ها(در سلول های ماهیچه ای AMPK در upstreamSIRT1 قرار گرفته است در حالی که در سلول های هپاتوسیت کبدی AMPK در downstream SIRT1 قرار می گیرد) بهبود حساسیت انسولینی با رزوراترول از طریق کاهش در DAG (Diacyl-glycerol) و سرامیدهای درون ماهیچه ای صورت می پذیرد که این کاهش به دلیل کاهش بیوسنتز اسیدهای چرب در داخل میتوکندری به واسطه اثر رزوراترول بر این فرآیند می باشد از طرفی رزوراترول باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب شده و بدین ترتیب میزان +NAD مورد نیاز برای عملکرد SIRT1 فراهم می گردد، در نهایت با کاهش اسیدهای چرب داخل سلول ها عوامل مهاری بر روی مسیر سیگنالینگ انسولین برداشته می شود و انسولین عملکرد خود را تصحیح کرده و با اگزوسیتوز گیرنده های GLUT4، گلوکز خون کاهش می یابد. هم چنین پیشنهاد شده است که رزوراترول می تواند سبب افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در موش های نوع وحشی نسبت به موش های فاقد AMPK گردد(۲۹،۳۱). نکته مهم دیگری که در بیماران دیابتی حائز اهمیت است افزایش تولید رادیکال های آزاد در مونوسیت ها و نوتروفیل های این افراد می باشد. یکی از دلایل پیشرفت بیماری دیابت تولید محصولات

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

ROS در شرایط هیپرگلیسمی است که باعث تخریب اکسیداتیو DNA می گردد. p47(phox) یک ترکیب ضروری در مونوسیت ها برای تولید NADPH oxidase است که این آنزیم برای تولید کردن ROS ها در شرایط هیپرگلیسمی مورد نیاز است. تصور می گردد که فعالیت د استیلازی SIRT1 بر ژن های p53 و FOXO به عنوان یک کلید تنظیمی مهم در دفاع سلولی و زنده ماندن سلول در شرایط استرس باشد. رزوراترول با فعال کردن SIRT1، باعث د استیله شدن ژن FOXO3a می گردد که این د استیله شدن باعث فعال شدن این ژن و جا به جا شدن آن به داخل هسته شده که آن هم از تولید NADPH oxidase که عامل اصلی تولید ROS ها است، ممانعت می کند. بدین ترتیب تولید رادیکال های آزاد کاهش یافته و استرس اکسیداتیو سلولی مهار می گردد(شکل شماره ۹)(۳۲).

اثرات رزوراترول در بیماری های قلبی-عروقی: از جمله نشانه های بیماری های قلبی-عروقی می توان به استرس اکسیداتیو عروقی، فعال شدن اندوتلیال و افزایش در مرگ سلول های اندوتلیالی اشاره کرد. یکی از اختلالات ایجاد شده در اثر پیری، مورد هدف قرار گرفتن عوامل مهمی هم چون Nrf2 می باشد. Nrf2 یکی از مهم ترین فاکتورهای دخیل در تنظیم پاسخ های آنتی اکسیدانی است که بدن را در برابر رادیکال های آزاد محافظت می کند و در مقابله علیه بیماری های التهابی و آسیب های مربوط به استرس اکسیداتیو نقش دارد. یکی از مسیرهایی که به واسطه آن رزوراترول اثرات مفید خود را در اندوتلیوم عروق ایفا می کند، افزایش فعالیت Nrf2 می باشد. فعال شدن زیاد Nrf2 منجر به افزایش بیان بسیاری از ژن ها از جمله NADH:Quinon oxidoreductase 1، Gamma-glutamylcysteine synthetase و Heme oxygenase-2 می گردد که حفظ سلامتی اندوتلیوم عروق در شرایط استرس متابولیکی را سبب می گردند(۳۳). هم چنین رزوراترول منجر به کاهش تولید ROS، کاهش التهاب عروق و کاهش آپوپتوز در سلول های اندوتلیال عروق می گردد(۳۴). رزوراترول با افزایش میزان بیان ژن NOS که باعث افزایش در تولید NO می گردد، افزایش بیوژنز میتوکندریایی، مهار NF-κB، کاهش بیان TNF-α که به عنوان یک مهارکننده NADPH اکسیدازها عمل کرده و مانع از تشکیل رادیکال های آزاد می گردد، افزایش تعداد سلول های عضله صاف دیواره عروق، کاهش تولید ROS های میتوکندریایی و مهار تشکیل لخته خون، می تواند با بیماری های قلبی-عروقی مبارزه کند. با این حال این ادعا اثبات شده است که رزوراترول در ابتدا SIRT1 را تحریک می کند، SIRT1 به عنوان یک فاکتور اصلی برای بسیاری از فعالیت های بیولوژیکی رزوراترول می باشد به طوری که بیان بیش از حد SIRT1 در عدم حضور رزوراترول می تواند همان اثرات رزوراترول را بر روی سلول های اندوتلیال داشته باشد و از طرف دیگر حذف SIRT1، اثرات سلولی القاء شده توسط رزوراترول را کاهش دهد. با توجه به شواهد در دسترس می توان گفت، این احتمال وجود دارد که SIRT1 به عنوان فاکتوری عمل کند که پاسخ های مشتق شده از Nrf2 را واسطه گری می کند(شکل شماره ۱۰)(۳۴-۱۹،۳۰). از دیگر اثرات رزوراترول در بهبود بیماری های قلبی-عروقی می توان به کاهش تجمع پلاکت ها اشاره کرد. رزوراترول به طور انتخابی Prostaglandin H2 synthase، سیکلواکسیژناز-۱ و حتی سیکلواکسیژناز-۲ را در مسیری مشابه با مسیر آسپیرین غیرفعال می کند و منجر به مهار تشکیل لخته خون می گردد. رزوراترول مهارکننده قدرتمند واکنش پراکسیدازی سیکلواکسیژناز-۱ است که ترومبوکسان A2 تولید می کند و محرک قوی در تجمع پلاکت‌ها است و یک تنگ کننده عروق به شمار می رود. اما رزوراترول به طور ضعیفی سیکلواکسیژناز-۲ را مهار می کند چرا که مهار آن خود می تواند تشکیل لخته خون را افزایش دهد(۳۵).

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که رزوراترول قادر است تشکیل پلاکت ها را در موش به تاخیر بیاندازد. در این مورد رزوراترول با مهار فعالیت AMPK، فسفولیپاز C سیتوسولی، آراشیدونیک اسید، ترومبوکسان A2 و هم چنین با فعال کردن NO/cGMP و در نتیجه مهار فعالیت PLC و یا PKC و بنا بر این کاهش غلظت کلسیمی داخل سلولی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

و کاهش تشکیل رادیکال های آزاد، می تواند نهایتاً از تجمع پلاکت ها جلوگیری کند(۵).

گشادی عروق خونی، از دیگر اثرات مفید رزوراترول است که ناشی از مهار تشکیل ترومبوکسان A2 و هم چنین توانایی رزوراترول در تحریک کانال های پتاسیمی فعال شده توسط کلسیم می باشد. علاوه بر آن رزوراترول قادر است با مهار فعالیت اکسیدازی NADH/NADPH در عروق، سیگنالینگ NO در اندوتلیوم عروق را فعال کرده و با مهار تولید سوپراکسیدها، از مهار فعالیت NO جلوگیری کند در نتیجه عروق گشاد شوند. هم چنین رزوراترول می تواند بیان ژن مربوط به نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی(eNOS) را در دیواره عروق خونی افزایش دهد، به دنبال آن میزان تولید NO افزایش یافته و عروق خونی گشاد می گردند. در مطالعه ای مشاهده شد که تیمار متوسط با شراب قرمز(حاوی رزوراترول) در موش ها منجر به فعال شدن پروتئین کیناز B (PKB) و به دنبال آن فعال شدن eNOS و افزایش تولید NO و گشادی عروق خونی گردید. هم چنین شمار سلول های پروژنیتور اندوتلیال هم افزایش یافته و منجر به تشکیل عروق جانبی در حالت ایسکمی و در شرایط کلسترول بالا شد(۵،۶).

رزوراترول می تواند آنژیوتانسین ۲ که با فاکتور رشد اپیدرمی در سلول های عضله صاف عروق خونی در ارتباط است، را مهار کند که این امر ممکن است در دراز مدت از بروز آرترواسکلروزیس ممانعت کند(۳۶). از دیگر اثرات رزوراترول در سیستم عروق خونی، می توان به خاصیت آنتی اکسیدانی آن اشاره کرد. رزوراترول از اکسیداسیون LDL جلوگیری کرده و میزان ROS را کاهش می دهد. رزوراترول هم چنین قادر است ژن های مربوط به خروج کلسترول(ATP-binding cassette transporter 1 یا ABC1) را فعال کند، این امر سبب کاهش تجمع کلسترول توسط ماکروفاژها شده و به این ترتیب باعث بهبود میزان کلسترول و تری گلیسرید خون می گردد(۲۷).

اثرات نوروپروتکتیو رزوراترول: بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی وابسته به سن است که با افزایش سن پیشرفت می کند. مشخصه اصلی این بیماری حضور نوروفیبریل های داخل سلولی(NFTs) و پلاک های آمیلوئید بتای(Aβ) خارج سلولی در بخش کورتکس و هیپوکامپ مغز بیماران می باشد که این نواحی از نواحی اصلی و مهم درگیر در یادگیری و حافظه می باشند(۳۷).

در تحقیقاتی مشخص شد که رزوراترول SIRT1 را فعال کرده و به طور غیرمستقیم مسیر سیگنالینگ NF-κB را مهار می کند در نتیجه قادر است سلول ها را در برابر توکسیسیتی آمیلوئید بتایی که به واسطه میکروگلیاها در بیماری هایی هم چون آلزایمر ایجاد شده است، محافظت کند. مکانیسم هایی که دقیقاً ارتباط بین رزوراترول با افزایش میزان بیان Sirtuin ها و متعاقب آن حفاظت از نورون ها را در بیماری های مغزی نشان دهد، هنوز ناشناخته هستند. اما با جمع بندی داده ها می توان به این نتیجه رسید که بیان SIRT1 توسط رزوراترول نقش مهمی در حمایت از نورون ها از عواملی هم چون ROS، H2O2، NO، Aβ و غیره در مغز بیماران آلزایمری، ایفا می کند(۱۷،۳۷،۳۸).

رزوراترول با اثر بر نورون ها قادر است میزان بیان SIRT1 را افزایش داده و به دنبال آن میزان د استیلاسیون پروتئین هایی هم چون p53 و یا PGC-1α افزایش دهد و در نتیجه نورون ها را از آسیب های اکسیداتیو حفاظت کرده و جلوی مرگ آپوپتوتیک آن ها را بگیرد(۱۹). یکی دیگر از مسیرهای احتمالی درگیر در پیشبرد حیات نورون ها در بیماری های عصبی مهار یا فعال شدن پروتئین FOXO است. افزایش بیان SIRT1 توسط رزوراترول در هسته نورون های بیماران آلزایمری دو نقش مهم می تواند داشته باشد، اول این که فعال شدن SIRT1 منجر به د استیله شدن پروتئین p53 و مهار آن می گردد در نتیجه از مرگ آپوپتوتیک در نورون ها ممانعت کرده و هم چنین باعث مهار فعالیت آپوپتوتیک پروتئین های FOXO شده و حیات نورونی را افزایش می دهد مثلاً در نورون های حرکتی پروتئین FOXO3a، مرگ نورونی را از خلال مسیر پروتئین FAS و به همراه JNK(c-Jun N-terminal kinase) القاء می کند که مهار آن از مرگ نورون ها جلوگیری می کند. در بسیاری از بیماری های عصبی از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

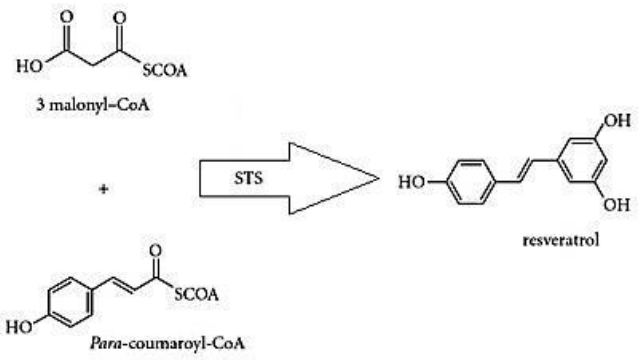
جمله در آلزایمر واکنش های التهابی القاء شده توسط آمیلوئید بتا منجر به فعال کردن میکروگلیاها و آستروسیت ها می گردند. در مطالعات اخیری که روی سلول های کشت شده نورون/گلیا صورت گرفته، مشاهده شد که تیمار سلول ها با رزوراترول منجر به افزایش بیان SIRT1 شده و به دنبال آن مسیر سیگنالینگ NF-κB در میکروگلیا و آستروسیت ها مهار گردید و بدین ترتیب رزوراترول توانست نورون های آلزایمری را در برابر توکسیسیتی ایجاد شده توسط Aβ، محافظت کند. مسیر سیگنالینگ NF-κB می تواند بیان دو عامل iNOS و کاتپسین B که از فاکتورهای مهم در آپوپتوز نورون ها و در نهایت نورودژنراسیون هستند، را کنترل کند. آمیلوئید بتا در میتوکندری ها سبب اختلال در زنجیره انتقال الکترون شده و منجر به تولید ROS و مهار ATP سلولی می گردد. این مطالعات نشان می دهند که برهمکنش وابسته به سن آمیلوئید بتا با پروتئین های میتوکندری، سبب عدم کارکرد صحیح میتوکندری ها در بیماری آلزایمر می شود که رزوراترول قادر است تمام این عوامل را تا حدودی بهبود بخشد. هم چنین رزوراترول می تواند بیان پروتئین های پیش آپوپتوتیک Bax را کاهش داده و پروتئین JNK فعال شده توسط آمیلوئید بتا را با با فسفریلاسیون بلوک کند. بنا بر این به نظر می رسد که رزوراترول مکانیسم های آنتی اکسیدانی و آبشارهای سیگنالینگ درون سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد. رزوراترول هم چنین تخریب شدن آمیلوئید بتا را که به واسطه گری پروتئوزوم ها صورت می گیرد، در روش ناشناخته ای که باعث کاهش فعالیت پروتئوزوم ها می گردد باعث تخریب آمیلوئید بتا می شود.

آزاد شدن آراشیدونیک اسید(AA) از غشاهای سلولی توسط فسفولیپاز A2 وابسته به کلسیم سیتوزولی(cPLA2) تنظیم می شود. AA به عنوان یک پیامبر ثانوی و یا یک پیش ساز برای فعالیت آبشارهای سلولی عمل می کند. در خارج از سیستم عصبی مرکزی، AA قادر است آپوپتوز القاء شده توسط استرس اکسیداتیو و TNF-α را میانجی گری کند. مطالعات جدید نشان داده اند که غلظت های کم محلول آمیلوئید بتا می تواند cPLA2 را فعال کند و منجر به آپوپتوز سلول های نورونی توسط AA شود که این مسئله پیشنهاد کننده این است که مرگ نورونی در آلزایمر می تواند توسط آبشار cPLA2/AA واسطه گری گردد. رزوراترول قادر است آبشار فعال شده cPLA2/AA توسط NO را مهار کند(شکل شماره ۱۲)(۱۷،۳۷-۴۰).

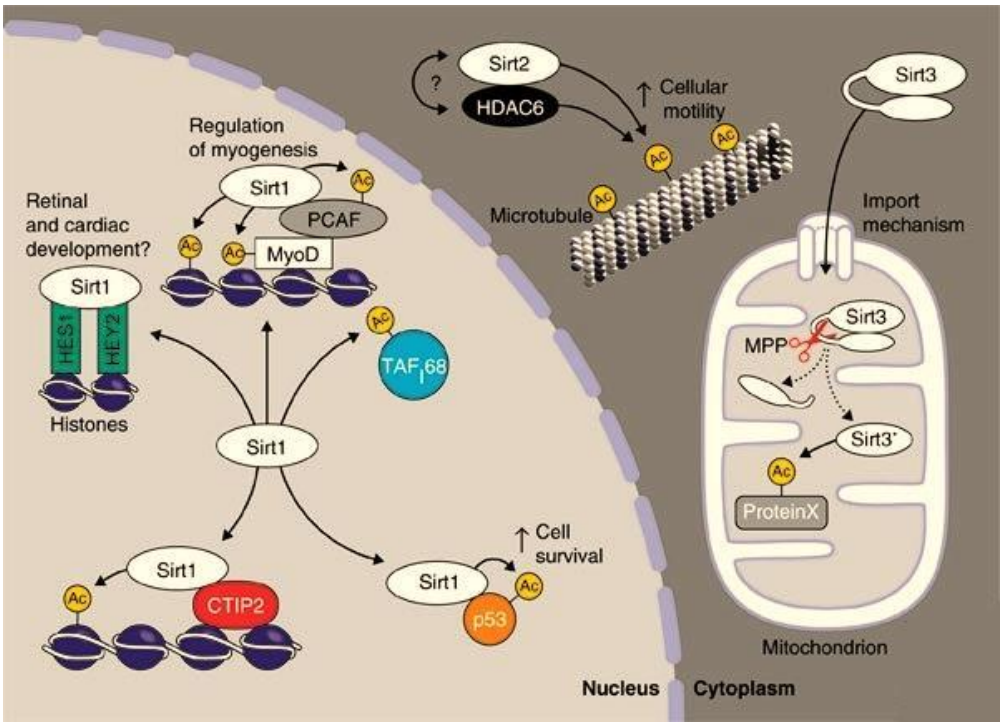
بحث و نتیجه گیری

پیری و بیماری های مربوط به آن مشکل دامن گیر آدمی است و یافتن عوامل به تاخیر اندازنده آن آرزوی همیشگی بشر بوده است. در جانوران کاهش انرژی جذب شده از مواد غذایی باعث افزایش طول عمر آن ها می گردد، اما اثرات مضری هم چون ضعف سیستم ایمنی نیز از خود به جای می گذارد. خوشبختانه این روزها محققان، رزوراترول، ماده طبیعی گیاهی از خانواده پلی فنول ها با خاصیت آنتی اکسیدانی فراوان را یافته اند، که قادر است با کند کردن فرآیندهای ناشی از پیری، طول عمر را در جانوران افزایش دهد. در این مورد مکانیسم سلولی و مولکولی اثر رزوراترول تا حدودی شبیه مکانیسم کاهش کالری جذب شده از مواد غذایی می باشد اما اثرات مضر آن را ندارد. رزوراترول می تواند با پیشگیری از بروز و بهبود بیماری هایی هم چون بیماری های قلبی-عروقی، دیابت، آلزایمر و سرطان که در پیری وفور بیشتری دارند، سبب افزایش طول عمر موجودات گردد. این اثر به تغییر در فعالیت خانواده ژنی Sirtuin ها، که از تنظیم کننده های اصلی مکانیسم های سلولی مولکولی فرآیندهای پیری می باشند، بستگی دارد. امروزه تحقیقات دانشمندان به منظور یافتن یا ساختن ترکیبات مشابه رزوراترول با شدت اثر بسیار بیشتر ادامه دارد و افق های روشنی را تا امید به زندگی سالم در انسان ها حتی تا ۱۵۰ سال نوید می دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

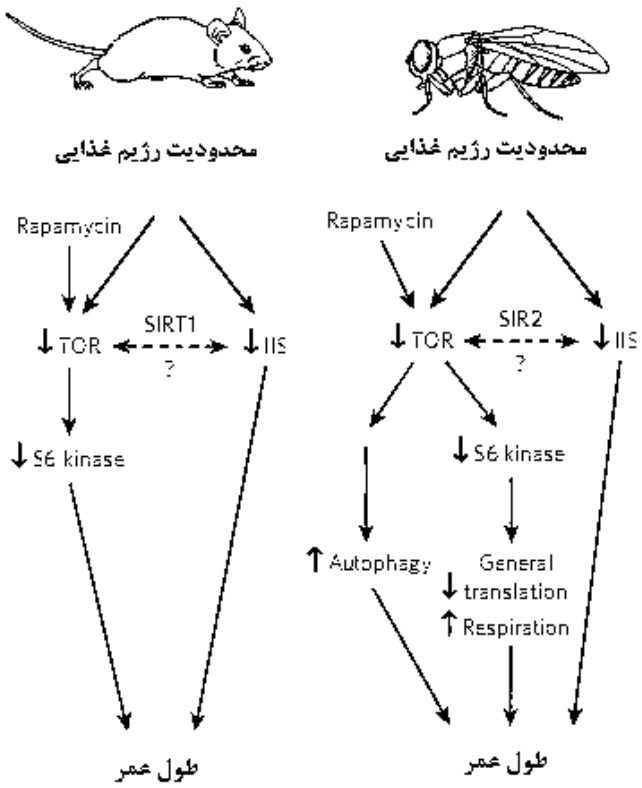


شکل شماره ۱. ساختار و نحوه سنتز رزوراترول(اقتباس از منبع شماره ۱)

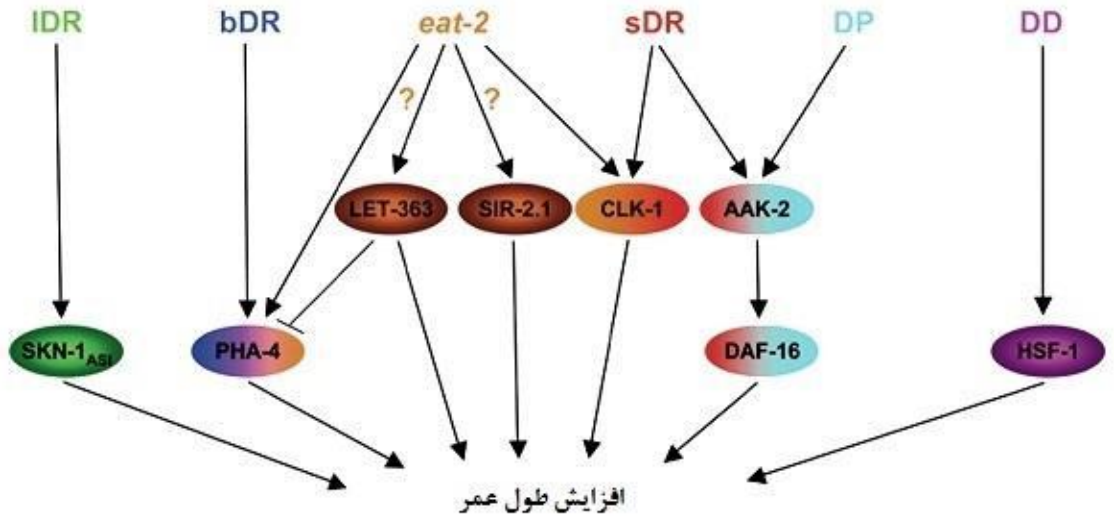


شکل شماره ۲. توزیع درون سلولی Sirtuin ها(اقتباس از منبع شماره ۱۱)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

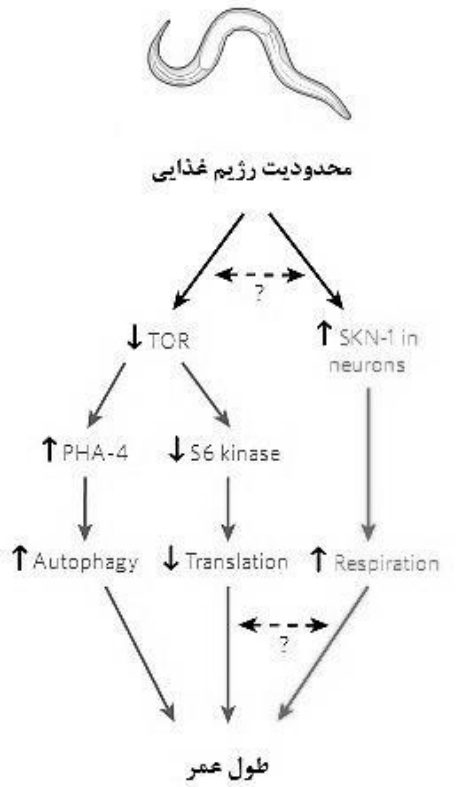


شکل شماره ۳. مسیرهای افزایش طول عمر وابسته به CR، در هر دو، کاهش فعالیت TOR سبب افزایش طول عمر می - گردد(اقتباس از منبع شماره ۱۷)

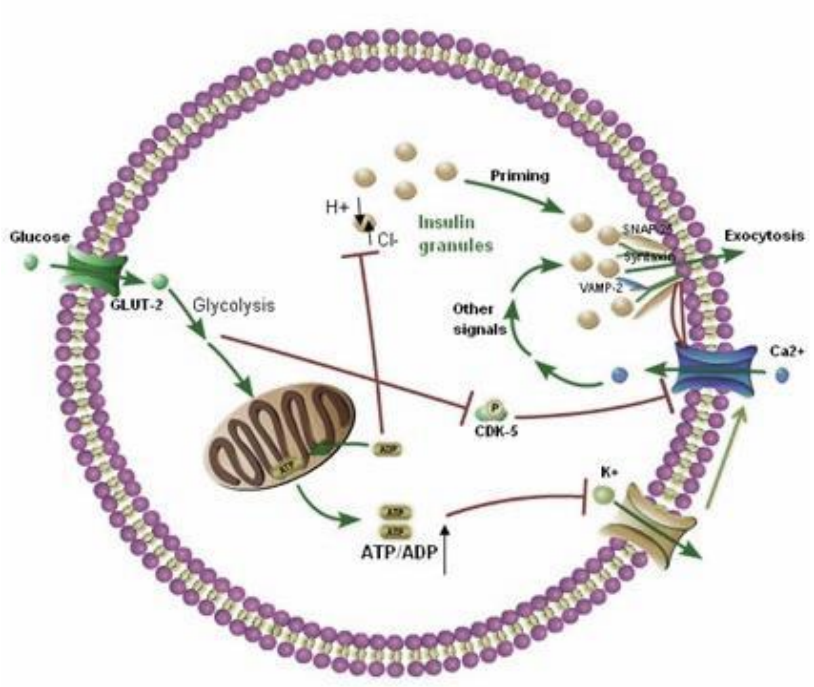


شکل شماره ٤. خلاصه ای از ژن های درگیر در روش های خاص اعمال CR در نماتدها(اقتباس از منبع شماره ٤)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

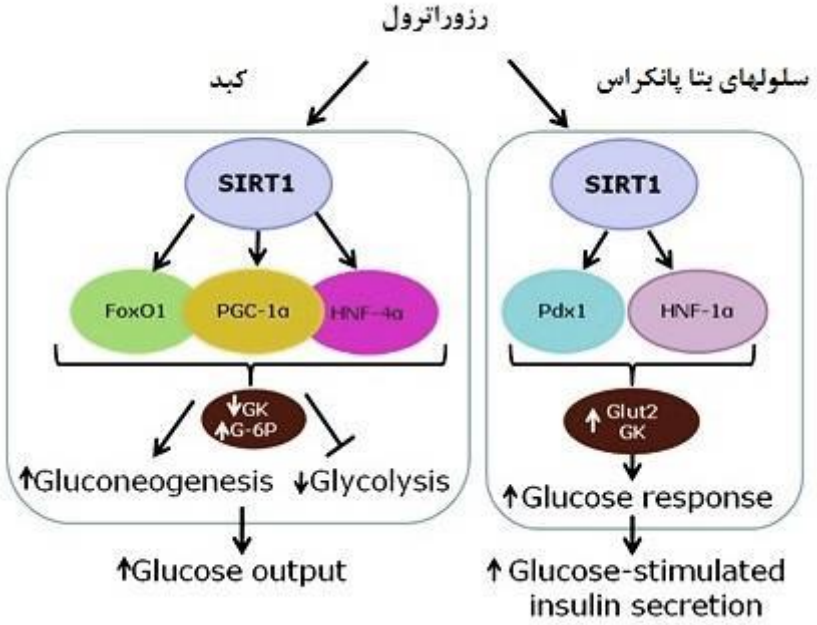


شکل شماره ۵. مسیر ژنتیکی درگیر در افزایش طول عمر در نماتدها توسط اعمال CR(اقتباس از منبع شماره ۱۷)

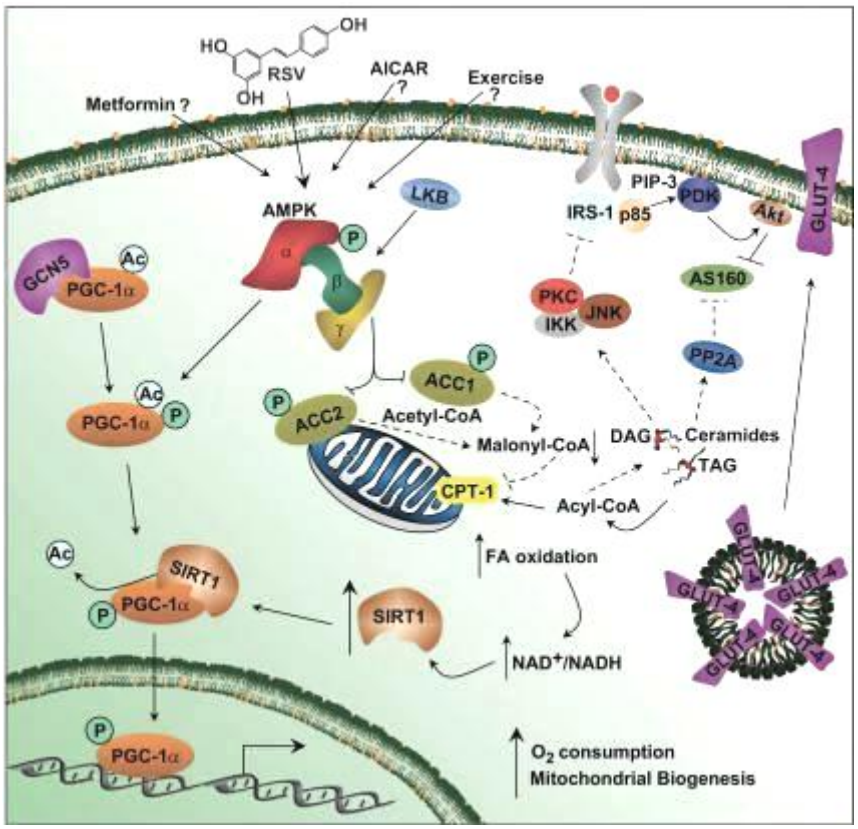


شکل شماره ٦. نحوه ترشح انسولین(اقتباس از منبع شماره ۲۷)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

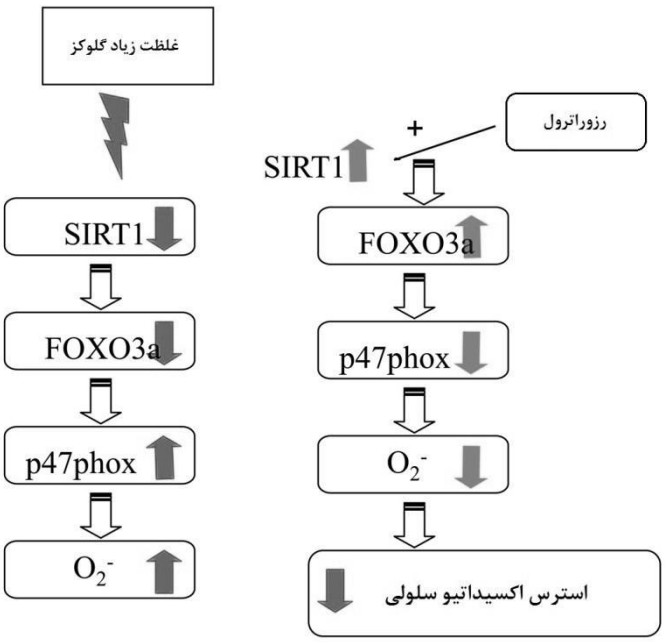


شکل شماره ۷. مدل پیشنهادی برای اثرات رزوراترول بر فاکتورهای رونویسی و آنزیم ها در کبد و سلول های پانکراتیک(اقتباس از منبع شماره ۳)

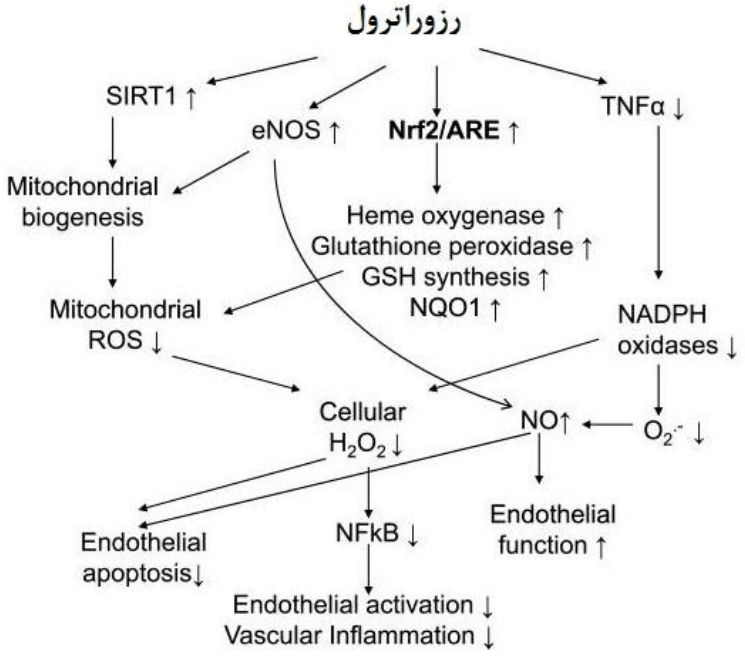


شکل شماره ۸. طرح شماتیک پیشنهاد شده برای بهبود حساسیت انسولینی توسط رزوراترول(اقتباس از منبع شماره ۲۹)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

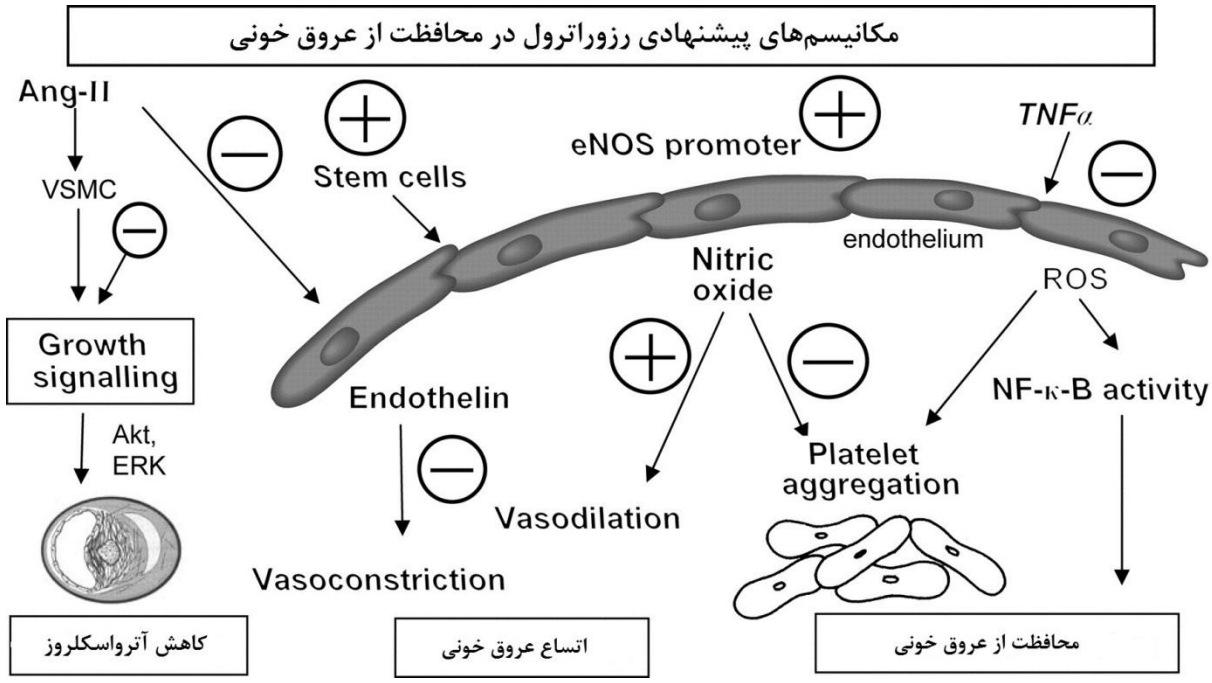


شکل شماره ۹. مکانیسم اثر رزوراترول بر کاهش استرس اکسیداتیو سلولی(اقتباس از منبع شماره ۳۲)

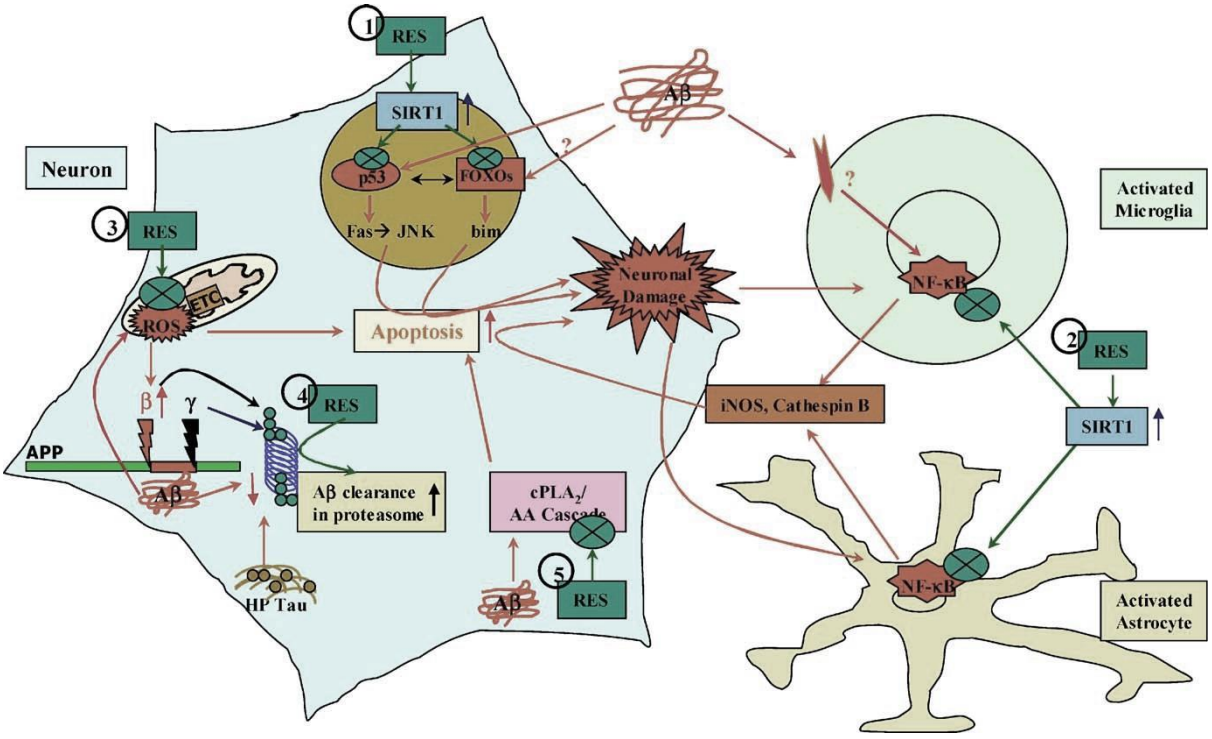


شکل شماره ۱۰. اثر گذاری مفید رزوراترول در بیماری های قلبی-عروقی(اقتباس از منبع شماره ۳٤)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]



شکل شماره ۱۱. مکانیسم های چندگانه محافظت از عروق رزوراترول(اقتباس از منبع شماره ۳۶)



شکل شماره ۱۲. مکانیسم مولکولی اثر نوروپروتکتیو رزوراترول در بیماری آلزایمر(اقتباس از منبع شماره ۳۹)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

References

1.Lekli I, Ray D, Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. Genes Nutr 2010; 5: 55-60.

2.Shakibaei M, Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol addiction: to die or not to die. Mol Nutr Food Res 2009; 53: 115-28.

3.Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 493-506.

4.Valenzano DR, Cellerino A. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule. Cell Cycle 2006; 5: 1027-32.

5.Markus MA, Morris BJ. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. Clin Interv Aging 2008; 3: 331-9.

6.Greer EL, Brunet A. Different dietary restriction regimens extend life span by both independent and overlapping genetic pathways in C. elegans. Aging Cell 2009; 8: 113-27.

7.Masternak MM, Alregaiey KA, Delrosario MM, Ortega V, Panici JA, Bonkowski MS, et al. Effects of caloric restriction on insulin pathway gene expression in the skeletal muscle and liver of normal and long-lived GHR-KO mice. Exp Gerontol 2005; 40: 679-84.

8.Vingtdeux V, Dreseswerringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. BMC Neurosci 2008;9: 6.

9.Pan Y, Shadel GS. Extension of chronological life span by reduced TOR signaling requires down-regulation of Sch9p and involves increased mitochondrial OXPHOS complex density. Aging (Albany NY) 2009; 1: 131-45.

10.Kaeberlein M, Kennedy BK. Does resveratrol activate yeast Sir2 in vivo? Aging Cell 2007; 6: 415-6.

11.North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. Genome Biol 2004; 5: 224.

12.Yao Y, Yang Y, Zhu WG. Sirtuins nodes connecting aging, metabolism and tumorigenesis. Curr Pharm Des 2013; 20:1614-24

13.Szkudelski T, Szkudelska K. Antidiabetic effects of resveratrol. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 34-9.

14.Morselli E, Maiuri MC, Markaki M, Megalou E, Pasparaki A, Palikaras K, et al. Caloric restriction and resveratrol promote longevitythrough the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. Cell Death Dis 2010;1:10.

15.Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α. Cell 2006; 127: 1109-22.

16.Blagosklonny MV. Linking calorie restriction to longevity through sirtuins and autophagy any role for tor. Cell Death Dis 2010; 1: 12.

17.Agarwal B, Baur AB. Resveratrol and life extension. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 138-43.

18.Tauriainen E, Luostarinen M, Martonen E, Finckenberg P, Kovalainen M, Huotari A, et al. Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet-induced obesity and Fatty liver formation. J Nutr Metab 2011;20:186-193.

19.Nakata R, Takahashi S, Inoue H. Recent Advances in the Study on Resveratrol. Biol Pharm Bull 2012; 35: 273-9.

20.Li HF, Tian ZF, Qiu XQ, Wu JX, Zhang P, Jia ZJ. A study of mechanisms involved in vasodilatation induced by resveratrol in isolated porcine coronary artery. Physiol Res 2006; 55: 365-72.

21.Marques FZ, Markus MA, Morris BJ. Resveratrol: Cellular actions of a potent natural chemical that confers adiversity of health benefits. Int J Biochem Cell Biol 2009; 41: 2125-8.

22.Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature 2003; 425: 191-6.

23.Schwer B, Verdin E. Conserved metabolic regulatoryfunctions of sirtuins. Cell Metab 2008; 7:104-12.

24.Sinclair DA, Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles--a cause of aging in yeast. Cell 1997; 91: 1033-42.

25.Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev 2007; 128: 546-52.
26.Hu Y, Liu J, Wang J, Liu Q. The controversial links among calorie restriction, SIRT1, and resveratrol. Free Radic Biol Med 2011; 51: 250-6.
27.Timmers S, Hesselink MK, Schrauwen P. Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: new avenues for health benefits? Ann N Y Acad Sci 2013; 1290: 83-9.
28.Xia N, Daiber A, Habermeier A, Closs EI, Thum T, Spanier G, et al. Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice. J Pharmacol Exp Ther 2010; 335: 149-54.
29.Fullerton MD, Steinberg GR. SIRT1 Takes a Backseat to AMPK in the Regulation of Insulin Sensitivity by Resveratrol. Diabetes 2010; 59: 551-3.
30.Takahashi S, Uchiyama T, Toda K. Differential effect of Resveratrol on nitric oxide production in endothelial f-2 cells. Biol Pharm Bull 2009; 32: 1840-3.
31.Zhang J. Resveratrol inhibits insulin responses in a SirT1-independent pathway. Biochem J 2006; 397: 519-27.
32.Yun JM, Chien A, Jialal I, Devaraj S. Resveratrol up-regulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stressin the diabetic milieu: mechanistic insights. J Nutr Biochem 2012; 23: 699-705.
33.Kenyon C J. The genetics of ageing. Nature 2010; 464: 504-12.
34.Hasko G, Pacher P. Endothelial Nrf2 activation: a new target for resveratrol? Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: 10-2.
35.Ignatowicz E, Baerdubowska W. Resveratrol a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. Pol J Pharmacol 2001; 53: 557-69.
36.Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis from concepts toprotective signalling molecules. Eur Heart J 2007; 28: 1683-93.
37.Syntichaki P, Troulinaki K, Tavernarakis N. Protein synthesis is a novel determinant of aging in Caenorhabditis elegans. Ann N Y Acad Sci 2007; 1119: 289-95.
38.Vetterli L, Maechler P. Resveratrol-activated SIRT1 in liver and pancreatic β-cells: a Janus head looking to the same direction of metabolic homeostasis. Aging (Albany NY) 2011; 3: 444-9.
39.Anekonda TS. Resveratrol a boon for treating Alzheimer's disease? Brain Res Rev 2006; 52: 316-26.
40.Rakici O, Kiziltepe U, Coskun B, Aslamaci S, Akar F. Effects of resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery. Int J Cardiol 2005; 105: 209-15.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

A Review of Resveratrol Effects on Longevity

Fereidoni M[*1], *Jahanbakhshi S*[1]

(Received: August 30, 2014 Accepted: October 6, 2014)

Abstract

Introduction: Aging is one of the most important risk factors for some disease, so that one of the major aims of aging research is the identification and analysis of compounds that playing role in delay aging and increase longevity. In rodents' Caloric Restriction (CR), in a way that does not cause malnutrition, increased lifespan 50%, however it leave harmful effects, so researchers sought to find a combination that can imitate the effects of CR without any harmful effects. Resveratrol is one of the natural chemicals derived from plants that it is a member of polyphenols family, and it has great antioxidant nature. This article reviews the mechanisms of resveratrol functions on longevity and prevention from aging and aging-related diseases and processes.

Materials & methods: This study has reviewed 40 published articles by using PubMed, Elsevier, NCBI and EBSCO databases to explaining the resveratrol function in longevity.

Findings: Recently, it has been proven that, Resveratrol by delaying all the processes of aging, increased lifespan in many animals in Laboratory model, including fruit flies, nematodes, fishes and mice.

Discussion & Conclusion: The action mechanism of resveratrol is very similar to CR action mechanism, both can extend lifespan by improving disease related to aging, such as, cardiovascular disease, diabetes, Alzheimer and cancer which this resveratrol effects depended on Sirtuins activity that evolutionarily, they are classified as conserved family of NAD+-dependent class III histone deacetylase, particularly SIRT1, which is the main regulator of molecular mechanism of aging processes.

*Keywords***:** Resveratrol, Longevity, Aging, Sirtuin, CR.

1. Dept of Biology, faculty of Sciences, Mashhad Ferdowsi University, Mashhad, Iran
** Correspondin author Email: fereidoni@um.ac.ir*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]