

## موردی بر اثرات رزوراترول در طول عمر

مسعود فریدونی<sup>\*</sup>، سیما جهانبخشی<sup>۱</sup>

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

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

### چکیده

**مقدمه:** پیری یکی از مهم ترین ریسک فاکتورها برای بیماری 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 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 EBSCO، NCBI، Elsevier، Pub Med 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 سرک، نماتدها، ماهی ها و موش ها گردیده است.

**بحث و نتیجه گیری:** مکانیسم اثر رزوراترول سیار مشابه با مکانیسم عمل CR است چرا که هر دو با بهبود بیماری های ناشی از پیری از جمله بیماری های قلبی-عروقی، دیابت، آزالیم و سرطان سبب افزایش طول عمر می گردد 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<sup>+</sup> 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

## مقدمه

عروقی و سرطان را کاهش می دهد و طول عمر موشهای 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 اندختن 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 Target of rapamycin (TOR) سیگنالینگ (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، آלצהیر، سرطان، اختلالات ماهیچه ای و نهایتاً در افزایش طول عمر موثر است. در رابطه با CR گفته می شود که حتی کاهش در بوئین و مže 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

روزوراترول یکی از اعضای خانواده پلی فنول ها، به نام Viniferine است که از ترکیب یک مولکول-p-Malonyl CoA و سه مولکول Coumaroyl CoA (STS)Stilbene Synthase ساخته می شود، این ترکیب در گیاهانی مثل اوکالیپتوس، زنبق، شاه توت، بادام زمینی و انگورها یافت می گردد(شکل شماره ۱) در سال ۱۹۴۰، برای اولین بار روزوراترول از ریشه های خریق سفید(Veratrum grandiflorum) استخراج گردید(۲)، در سال ۱۹۶۳، این ماده از ریشه گیاه Polygonum cuspidatum دارویی در طب سنتی چینی ها و ژاپنی ها به کار می رفت استخراج گردید(۳). روزوراترول در ابتدا به عنوان یک گیاهیک عامل دفاعی گیاهان(Phytoalexin) شناخته می شد که در پاسخ به استرس، خدمات مکانیکی، نور فرابنفش، و آلودگی به وسیله میکروارگانیسم های پاتولوژیک، مخصوصاً قارچ ها، تولید می گردد، 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 بردن. 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 روزوراترول می باشد، در میان فرانسوی ها یک از عادات روزانه می باشد. از آن به بعد گزارش های زیادی نشان دادند که روزوراترول می تواند جلوی پیشرفت بسیاری از بیماری ها، از جمله، سرطان، بیماری های قلبی-عروقی و خدمات 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 روزوراترول 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-

عوامل ذکر شده، فرآیند اتوفازی 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 باشد 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: تعذیب کردن یکی از کلیدهای تنظیمی مهم برای رشد بافتها است. اخیراً به اثبات رسیده است که مسیرهای رشد وابسته به تعذیب از مهم ترین مسیرهای تنظیم کننده طول عمر می باشد. 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 تعذیب ای را همانگ 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 مهار کردن ژن های مربوط به ریبوzوم باعث افزایش در طول عمر C.elegans و S.cerevisiae می گردد(۱۷). طی مطالعاتی که در سال ۲۰۰۹ بر روی مسیر پروتئین S6K1 ریبوzومی پستانداران انجام شده است به این نتیجه رسیده اند که حذف این پروتئین که یکی از اجزای مسیر mTOR در پاسخ به تعذیب 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 حد اکثر حد خود می رسد. CR برای اجرای اثر خود بر روی افزایش طول عمر علاوه بر اثر

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)، مهار مسیر سیگنالینگ AMPK، افزایش فعالیت TOR، ممانعت از کوتاه شدن تلومرها و نهایتاً فعالیت خانواده ژن های Sirtuin از جمله عواملی هستند که می توانند فرآیند پیری را به تاخیر انداخته و سبب افزایش طول عمر شوند.

Sirtuin ها گروهی از پروتئین ها هستند که فعالیت هیستون پروتئین د استیلاز وابسته به NAD<sup>+</sup> 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 استئله 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). اتوفازی(Autophagy) نیز یک مکانیسم ضد پیری است که باعث بازیابی تمام ارگانل های داخل سلولی می گردد. اتوفازی با کمک DAF-16 مواد خام لازم برای ساخت پروتئین ها را فراهم می کند که تمام

بسیاری از افراد تمایلی برای ترک کردن غذاها و مزه‌های مورد علاقه خود نشان نمی‌دهند. از طرفی مطالعاتی انجام شده است و طی آن‌ها 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 می‌خورد. 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 موش‌های با رژیم غذایی پرچربی و چاق اعمال کند به طوری که قادر است فعالیت متابولیکی آن‌ها را در حد موش‌های نرمال تنظیم کند. رزوراترول با خنثی کردن اثرات منفی ناشی از چاقی مانند نارسایی‌های قلبی و مقاومت انسولینی در موش‌های چاق باعث زیاد شدن طول عمر آن‌ها شده اما بر طول عمر موش‌های لاغر با رژیم غذایی نرمال اثر چندانی نداشت(۱۷). اما با این حال رزوراترول در موش‌های مورد تحقیق اثرات مفید زیادی مانند کاهش خستگی ماهیچه‌ای، افزایش ظرفیت اکسیدانیو ماهیچه‌ها، افزایش بیوژنر 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 می‌گیرد، یکی از این عوامل Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) است به طوری که در موش‌های تیمار شده با رزوراترول، میزان استیلاسیون PGC-1α کاهش می‌یابد و در نتیجه موجب افزایش بیوژنر میتوکندری می‌گردد به دنبال آن ظرفیت هوایی میتوکندری‌ها در

گذاشتن در مسیر TOR، نیاز به فعال کردن سنسور-های انرژی مثل AMPK/aak2 و هم چنین فعال شدن FOXO دارد. همان طور که قبلًا نیز اشاره شده است باید در نظر گرفت که در هر نوع رژیم غذایی یک ژن خاص مسئول افزایش طول عمر می‌باشد، 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 کرم‌هایی که طی یک جهش ژنتیکی که به واسطه آن میزان پمپ حلقی کاهش می‌یابد و به این بهانه میزان دریافت غذا کم می‌گردد(eat-2 mutation) دارند و bacterial ھم چنین در کرم‌های با رژیم غذایی bDR (رقیق کردن باکتری dietary restriction PHA) ھا در محیط کشت مایع) وجود فاکتور رونویسی-4/FOXA به عنوان یکی از فاکتورهای رونویسی که در قسمت‌های سر، روده و دم کرم‌های Ce حضور دارد برای افزایش طول عمر الزامی است. به همین ترتیب رژیم‌های غذایی دیگر نیز ژن‌های دیگر را فعال می‌کنند. مثلاً در رژیم dietary deprivation Heat-shock یا DD برای افزایش طول عمر فاکتور Liquid transcription factor hsf-1 یا NF-E2- LDR یا Dietary Restriction related factor 2 Nrf2 یا میزان ترجمه و به تبع آن میزان ساخت پروتئین CR از یک سو با مهار کردن مسیر سیگنالینگ TOR ھا را کاهش می‌دهد که نهایتاً کاهش ترجمه و پروتئین سازی و باعث افزایش طول عمر می‌گردد. از آن جایی که ترجمه پروتئین‌ها یکی از فرآیندهایی است که انرژی بسیاری مصرف می‌کند بنا بر این با کاهش میزان پروتئین سازی طی مهار کردن این مسیر سیگنالینگ، می‌توان انرژی بسیار زیادی را ذخیره کرد که این انرژی ذخیره شده صرف ترمیم آسیب دیده سلولی شده و منجر به حفظ و پایداری سلولی می‌گردد، پس به این طریق افزایش طول عمر را موجب می‌گردد(۱۸).

دلایل اعمال نکردن CR برای مطالعه بر روی انسان؛ CR، با این که اثرات مفید زیادی در به تاخیر اندختن بیماری‌های ناشی از افزایش سن دارد ولی

دنبال آن افزایش در پایداری DNA سبب افزایش ۷۰ درصد در طول عمر آن‌ها می‌گردد(۱۰). مطالعات انجام شده بر روی مگس سرکه نشان داده است که رزوراترول جز در دو گونه آن‌ها، اثربر افزایش طول عمر مگس سرکه نداشته است دلیل این امر را می‌توان چنین توجیه کرد که چون اکثر این حشرات روی خود گیاهان زندگی می‌کنند در رژیم غذایی آن‌ها به اندازه کافی موجود Phytoalexin است، در نتیجه مکانیسم‌های کافی برای دتوکسی فیکیشن در این حشرات وجود دارد و شاید این امر دلیلی برای عدم حساسیت این حشرات به رزوراترول باشد(۲۵). هم‌چنین در مگس سرکه تفاوت‌هایی 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 آن‌ها کاهش می‌یابد.

در کل علاوه بر اثرات مفید رزوراترول و CR بر افزایش طول عمر موجودات، در تحقیقاتی روی موش‌های 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 آنتی‌اکسیدانی، مهار آنتی‌بیوتنز و مهار فعالیت سیتوکروم P450 دارای اثرات ضد سلطانی می‌باشد، هم‌چنین این ترکیب قادر است با مهار فعالیت پروتئین NF-κB و مهار بیان ژن‌های مربوط به چسبندگی سلولی، از متاستاز سلول‌های سلطانی جلوگیری کند(شکل شماره ۳)(۲۷).

اثرات رزوراترول بر دیابت: بیماری دیابت به دو صورت بروز می‌کند: دیابت نوع ۱ که در اثر تخریب خود ایمنی سلول‌های بتای جزاير لانگرهانس ایجاد می‌گردد و حدوداً در ۱۰ درصد از کل افراد دیابتی مشاهده می‌شود و این افراد نیازمند تزریق انسولین می‌باشند. نوع دیگر که حدوداً در ۹۰ درصد افراد دیابتی دیده می‌شود، دیابت نوع ۲ است که مشخصه اصلی آن نقص در ترشح و یا عملکرد انسولین است(۲۶-۲۷). در مطالعات انجام شده روشی شد که رزوراترول با کاهش سطح گلوکز خون، محافظت از سلول‌های بتای

افراد با میزان چربی بالا و چاق افزایش می‌یابد. فعال شدن SIRT1 می‌تواند یکی از فاکتورهای ترمیمی DNA یا پروتئین Ku70 را د استیله کند و به این طریق مانع آپوپتوز سلول‌ها شود. هم‌چنین SIRT1 و Ku70 به کمک همدیگر می‌توانند فعالیت پروتئین Bax را که مسئول آپوپتوز است، مهار کنند. هم‌چنین با د استیله کردن و یا کاهش بیان پروتئین p53 نیز می‌تواند آپوپتوز وابسته به آن را تنظیم کند. از طرفی د استیله شدن و کاهش بیان FOXO توسط SIRT1 می‌تواند 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 می‌گردد(۱).

اثرات رزوراترول در کرم Ce به صورت مسیر وابسته به AMPK/aak و مستقل از FOXO/DAF16 عمل می‌کند. این ادعا زمانی اثبات شد که با ایجاد جهش در ژن-2 aak، تیمار با رزوراترول منجر به افزایش طول عمر کرم‌ها نسبت به DAF-16 گروه وحشی نشد اما با ایجاد جهش در ژن ۱۶ رزوراترول همانند اثر خود در گروه وحشی سبب افزایشی هر چند ناچیز در طول عمر کرم‌ها گردید(۶). هم‌چنین 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 ژن‌های مربوط به تحلیل رفتان فیبرهای عصبی در مغز می‌گردد و در نهایت منجر به تأخیر در اختلالات حرکتی ناشی از پیری می‌شود که این عمل با اثر گذاشتن بر روی ژن SIR2 انجام می‌پذیرد(۲۲،۲۳). در مخمر نیز رزوراترول با تحریک ژن SIR2 باعث بروز تغییراتی فیزیکی در ساختار کروماتین می‌گردد به عنوان مثال با د استیله کردن نقاط کلیدی و هتروکروماتین ژنوم، مخصوصاً در نواحی خارج rDNA کروموزومی منجر به ایجاد حلقه‌های (Extrachromosomal rDNA circle) می‌گردد، این حلقه‌ها در هسته تجمع می‌یابند و باعث افزایش طول عمر مخمر می‌گردند(۲۴). در کل تیمار با رزوراترول در مخمرها با تحریک کردن ژن SIR2 و به

دنبال آن، این عوامل روی فاکتورهای رونویسی دیگری از جمله HNF-1 $\alpha$  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 کanal های پتانسیمی وابسته به ATP، آن ها را تنظیم می کنند و بدین ترتیب منجر به افزایش کلسیم سیتوسولی شده، سپس کanal های کلسیمی وابسته به ولتاژ باز شده و انسولین ترشح می گردد(۲۸).

در سلول های کبدی نیز در حضور روزاترول، با فعال شدن SIRT1 د استیله شدن PGC-1 $\alpha$  القاء شده و منجر به افزایش بیوژن میتوکندری می گردد. در کل فعال شدن SIRT1 کبدی، ژن های مربوط به گلوكونئوژنیک را افزایش داده و گلیکولیز را مهار می کند سپس فعالیت گلوكونئوژنیک HNF-4 $\alpha$  (Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ ) به دنبال د استیله شدن PGC-1 $\alpha$  افزایش می یابد. FOXO نیز یکی از فاکتورهای رونویسی است که توسط SIRT1 د استیله شده و گلوكونئوژن کبدی را پیش برده و از مصرف گلوكز ممانعت به عمل می آورد. در حالی که بیان بالای PGC-1 $\alpha$  در سلول های بتای جزایر لانگرهانس متابولیسم گلوكز را کاهش می دهد. در کل در کبد و جزایر لانگرهانس در حیوانات دیابتی-PGC-1 $\alpha$  به میزان زیادی بیان می شود که نتیجه آن افزایش تولید گلوكز 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 توکسیستی 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 روزاترول سبب می شود سلول بتواند با این اثرات مخرب مقابله کند. این اثر روزاترول به دنبال فعل شدن ژن SIRT1 می باشد و سبب می شود میزان عواملی هم چون TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 در خون موش های

جزایر لانگرهانس و بهبود عملکرد انسولین قادر است در درمان بیماری دیابت نیز مفید باشد. روزاترول با افزایش میزان بیان ژن های مربوط به انتقال دهنده های گلوكز در غشاء پلاسمایی مانند GLUT4، میزان بازجذب گلوكز را توسط سلول های مختلفی که از موش های صحرایی دیابتی گرفته شده اند، حتی در غیاب انسولین افزایش می دهد. روزاترول 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 گلوكز و متابولیسم اکسیداتیو می گردد، کنترل کند. بدین منظور روزاترول با ورود گلوكز به درون سلول های بتا و گلیکولیز آن، افزایش نسبت ATP/ADP، مهار کanal های پتانسیمی وابسته به ATP، دیلاتریزاسیون غشاء و باز شدن کanal های کلسیمی وابسته به ولتاژ و افزایش غلظت کلسیمی داخل سیتوپلاسمی و به دنبال آن اگزوستیوز انسولین، ترشح آن را کنترل می کند(شکل شماره ۶)(۲۷).

روزاترول در مسیر کنترل ترشح انسولین قادر است میزان ATP سلول را تغییر دهد، بدین صورت که با کاهش هیپرپلاریزاسیون غشاء 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 روزاترول در این سلول ها می تواند به یکی از زیر واحدهای کanal پتانسیمی وابسته به ولتاژ متصل شده و سپس باعث بسته شدن کanal های پتانسیمی نهایتاً افزایش ترشح انسولین گردد. یکی دیگر از اثرات روزاترول در تنظیم ترشح انسولین به افزایش کارایی کاتابولیکی گلوكز مربوط می شود چرا که مطالعات گوناگون نشان داده است چنان چه سلول های ترشح کننده انسولین در معرض روزاترول قرار گیرند جریان گلیکولیتیک تسهیل شده، اکسیداسیون گلوكز و مصرف اکسیژن افزایش می یابد، بنا بر این در سلول میزان بیشتری ATP تولید می شود. تیمار با روزاترول منجر به افزایش میزان بیان ژن های مربوط به انتقال دهنده های گلوكزی مانند GLUT2 و آنزیم های آغاز کننده گلیکولیز از جمله گلوكیناز می شود که به

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-1 $\alpha$  یکی از فاکتورهایی است که SIRT1 بر آن اثر می گذارد و برای ورود PGC-1 $\alpha$  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-1 $\alpha$  شده، سپس PGC-1 $\alpha$  وارد هسته می گردد و باعث افزایش بیوژن میتوکندری و میزان تنفس می شود. در این سلول ها (در سلول های ماهیچه ای) شود. در این سلول ها (در سلول های ماهیچه ای) قرار گرفته است در AMPK در SIRT1 upstream حالی که در سلول های هپاتوسیت کبدیAMPK 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 بیوستز 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 AMPK وحشی نسبت به موش های فاقد AMPK گردد(۳۱،۳۲). نکته مهم دیگری که در بیماران دیابتی حائز اهمیت است افزایش تولید رادیکال های آزاد در مونوکسیت ها و نوتروفیل های این افراد می باشد. یکی از دلایل پیشرفت بیماری دیابت تولید محصولات

صحرایی دیابتی به طور چشمگیری کاهش یابد(۲۷). از آن جائی که سلول های بنای 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 استریفیله 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 لیبوژن 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 دهد. 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 رزوراترول 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

NF- $\kappa$ B کاهش بیان TNF- $\alpha$  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 اندوتیال 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)(۳۰-۳۴). 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 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 محرك قوی در تجمع پلاکت ها 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 بیندازد. 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

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 استیلله شدن ژن FOXO3a می گردد که این د استیلله 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)(۳۶).

اثرات رزوراترول در بیماری های قلبی-عروقی: از جمله نشانه های بیماری های قلبی-عروقی می توان به استرس اکسیداتیو عروقی، فعال شدن اندوتیال و افزایش در مرگ سلول های اندوتیالی اشاره کرد. یکی از اختلالات ایجاد شده در اثر پیری، مورد هدف قرار Nrf2 گرفتن عوامل مهمی هم چون Nrf2 می باشد. 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 اندوتیلیوم عروق ایفا می کند، افزایش فعالیت Nrf2 می باشد. فعال شدن زیاد Nrf2 منجر به افزایش بیان بسیاری از ژن ها از NADH:Quinon oxidoreductase 1 و Gamma-glutamylcysteine synthetase و Heme oxygenase-2 اندوتیلیوم عروق در شرایط استرس متابولیکی را سبب می گردد(۳۳). هم چنین رزوراترول منجر به کاهش تولید ROS، کاهش التهاب عروق و کاهش آپوپتوز در سلول های اندوتیال عروق می گردد(۳۴). رزوراترول با افزایش میزان بیان ژن NOS که باعث افزایش در تولید NO می گردد، افزایش بیوژن میتوکندریایی، مهار

نوروفیریل های داخل سلولی(NFTs) و پلاک های آمیلوئید بتای(A $\beta$ ) 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 میکروگلیاهای 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 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, NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, A $\beta$  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 استیلایسیون پروتئین هایی هم چون p53 و یا PGC-1 $\alpha$  افزایش دهد و در نتیجه نورون ها را از آسیب های اکسیداتیو حفاظت کرده و جلوی مرگ آپوپتوتیک آن 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 استیلے 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 c-Jun N-terminal kinase FAS و به همراه JNK (kinase) القاء می کند که مهار آن از مرگ نورون ها جلوگیری می کند. در بسیاری از بیماری های عصبی از

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 پتانسیمی فعال شده توسط کلسیم می باشد. علاوه بر آن رزوراترول قادر است با مهار فعالیت اکسیدازی NADH/NADPH در عروق، سیگنالینگ NO در اندولیلیوم 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 اندولیلیال(eNOS) را در دیواره عروق خونی افزایش دهد، به دنبال آن میزان تولید NO افزایش یافته و عروق خونی گشاد می گردد. در مطالعه ای مشاهده شد که تیمار متواتر 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 اندولیلیال هم افزایش یافته و منجر به تشکیل عروق جانی در حالت ایسکمی و در شرایط کلسترول بالا شد(۵).

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 اکسیداکسیون 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 ABC1) را فعال کند، این امر سبب کاهش تجمع کلسترول توسط ماکروفازها شده و به این ترتیب باعث بهبود میزان کلسترول و تری گلیسرید خون می گردد(۲۷).

اثرات نوروفیریل پروتکتیو رزوراترول: بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی وابسته به سن است که با افزایش سن پیشرفت می کند. مشخصه اصلی این بیماری حضور

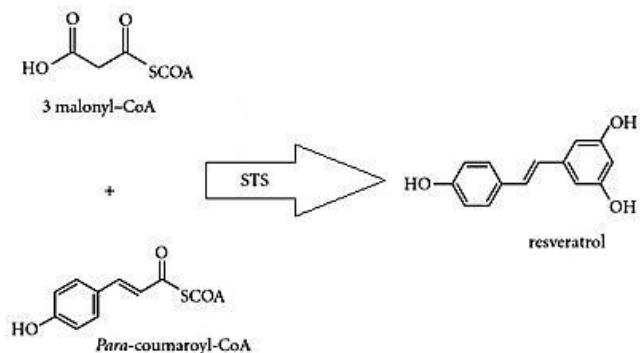
استرس اکسیداتیو و TNF- $\alpha$  را میانجی گری کند. مطالعات جدید نشان داده اند که غلظت های کم محلول آمیلوئید بتا می تواند cPLA2 را فعال کند و منجر به آپوپتوز سلول های نورونی توسط AA شود که این مسئله پیشنهاد کننده این است که مرگ نورونی در آزالیمر می تواند توسط آبشار cPLA2/AA واسطه گری گردد. روزوراترول قادر است آبشار فعال شده NO را مهار کند(شکل شماره ۱۲) (۴۰،۳۷-۱۲).

### بحث و نتیجه گیری

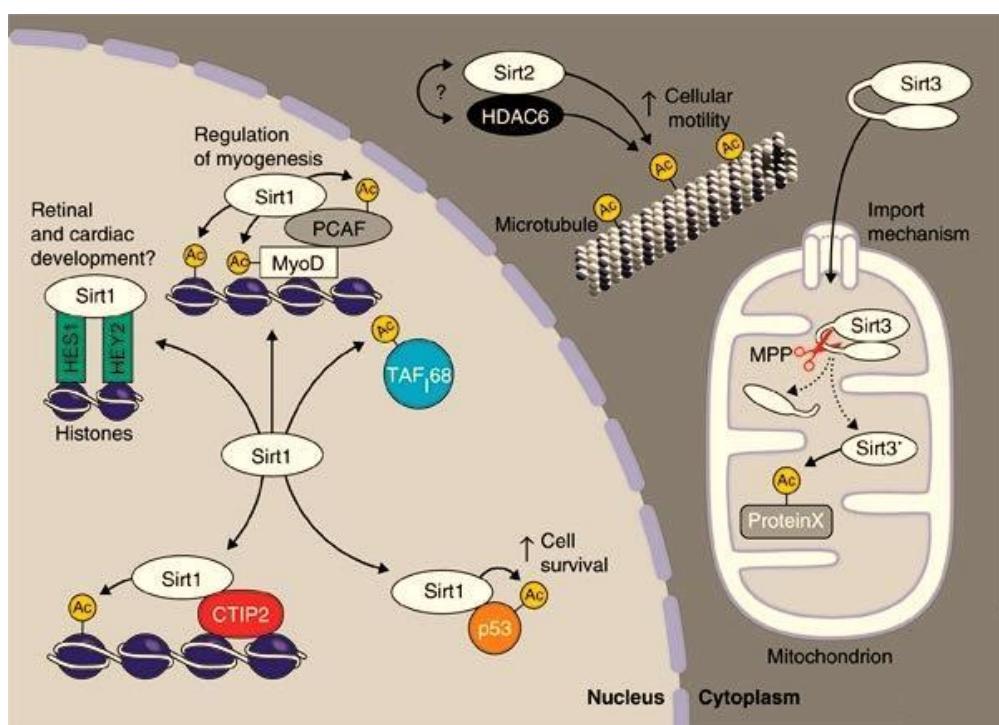
پیری و بیماری های مربوط به آن مشکل دامن گیر آدمی است و یافتن عوامل به تاخیر اندازنده آن آرزوی همیشگی بشر بوده است. در جانوران کاهش انرژی جذب شده از مواد غذایی باعث افزایش طول عمر آن ها می گردد، اما اثرات مضری هم چون ضعف سیستم ایمنی نیز از خود به جای می گذارد. خوشبختانه این روزها محققان، روزوراترول، ماده 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 روزوراترول تا حدودی شبیه مکانیسم کاهش کالری جذب شده از مواد غذایی می باشد اما اثرات مضر آن را ندارد. روزوراترول می تواند با پیشگیری از بروز و بهبود بیماری هایی هم چون بیماری های قلبی-عروقی، دیابت، آزالیمر 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 روزوراترول 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.

جمله در آزالیمر واکنش های التهابی القاء شده توسط آمیلوئید بتا منجر به فعال کردن میکروگلیاهای و آستروسویت ها می گرددند. در مطالعات اخیری که روی سلول های کشت شده نورون/گلیا صورت گرفته، مشاهده شد که تیمار سلول ها با روزوراترول منجر به افزایش بیان SIRT1 شده و به دنبال آن مسیر سیگنالینگ NF- $\kappa$ B در میکروگلیا و آستروسویت ها مهار گردید و بدین ترتیب روزوراترول توانست نورون های آزالیمری را در برابر توکسیسیتی ایجاد شده توسط  $\beta$ -NF میتوکندریت کند. مسیر سیگنالینگ  $\beta$ -NF می تواند بیان دو عامل iNOS و کاتپسین B که از فاکتورهای مهم در آپوپتوز نورون ها و در نهایت نورودزئراسیون 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 آزالیمر می شود که روزوراترول قادر است تمام این عوامل را تا حدودی بهبود بخشد. هم چین روزوراترول می تواند بیان پروتئین های پیش آپوپوتیک Bax را کاهش داده و پروتئین JNK فعال شده توسط آمیلوئید بتا را با با فسفریلاسیون بلوك کند. بنا بر این به نظر می رسد که روزوراترول مکانیسم های آنتی اکسیدانی و آبشارهای سیگنالینگ درون سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد. روزوراترول هم چین 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.

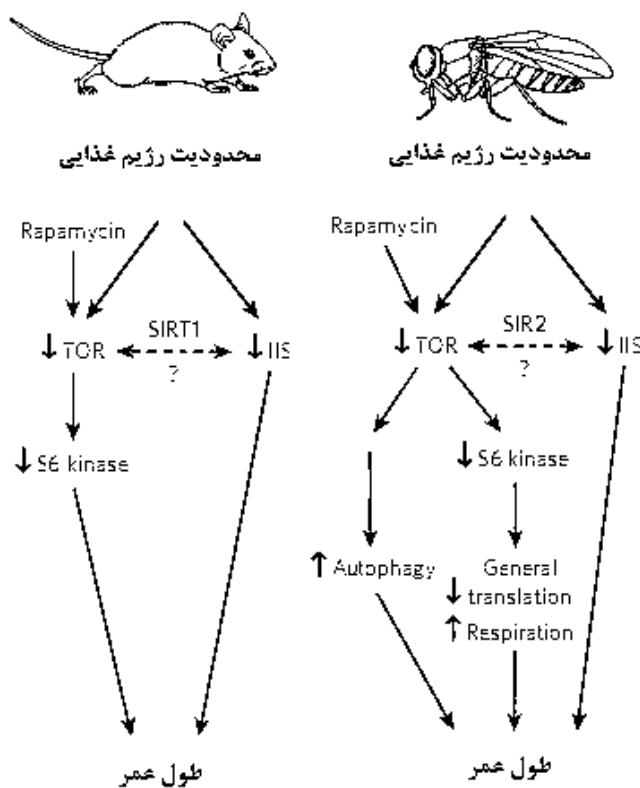
آزاد شدن آراشیدونیک اسید(AA) از غشاهای سلولی توسط فسفولیپاز A2 وابسته به کلسیم سیتوزولی(cPLA2) تنظیم می شود. AA به عنوان یک پیامبر ثانوی و یا یک پیش ساز برای فعالیت آبشارهای سلولی عمل می کند. در خارج از سیستم عصبی مرکزی، AA قادر است آپوپتوز القاء شده توسط



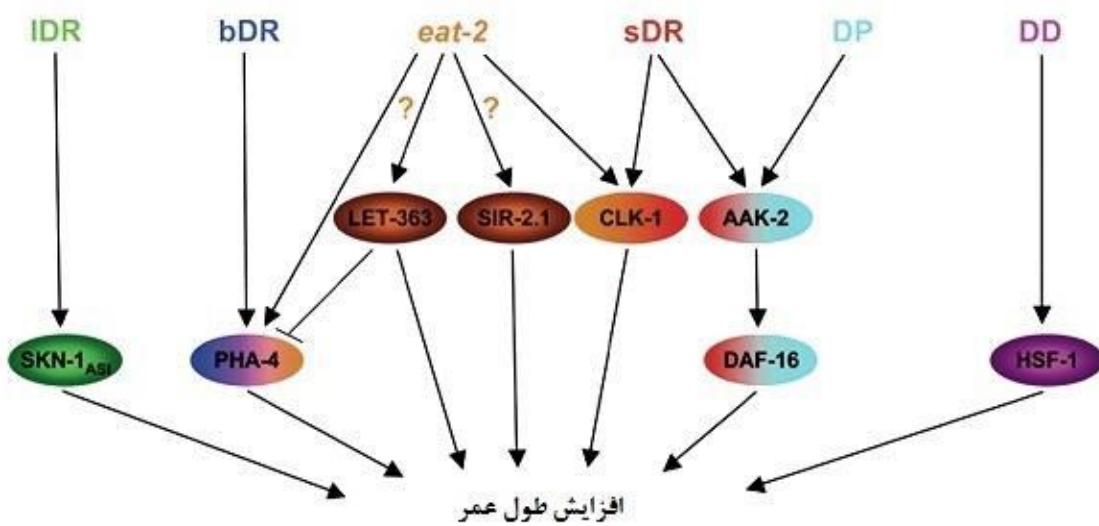
شکل شماره ۱. ساختار و نحوه سنتز رزوراترول (اقتباس از منبع شماره ۱)



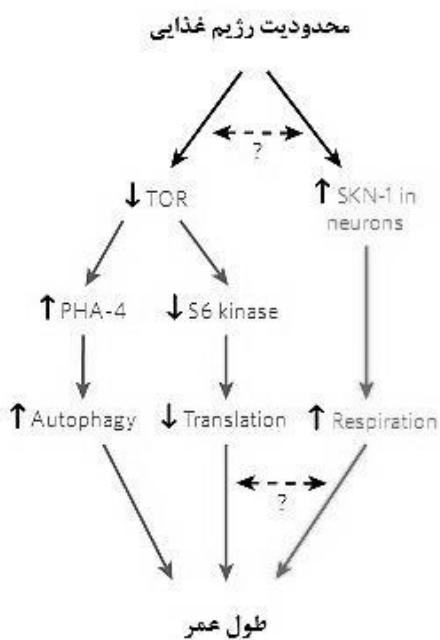
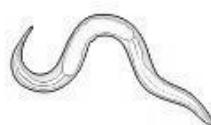
شکل شماره ۲. توزیع درون سلولی Sirtuin ها (اقتباس از منبع شماره ۱۱)



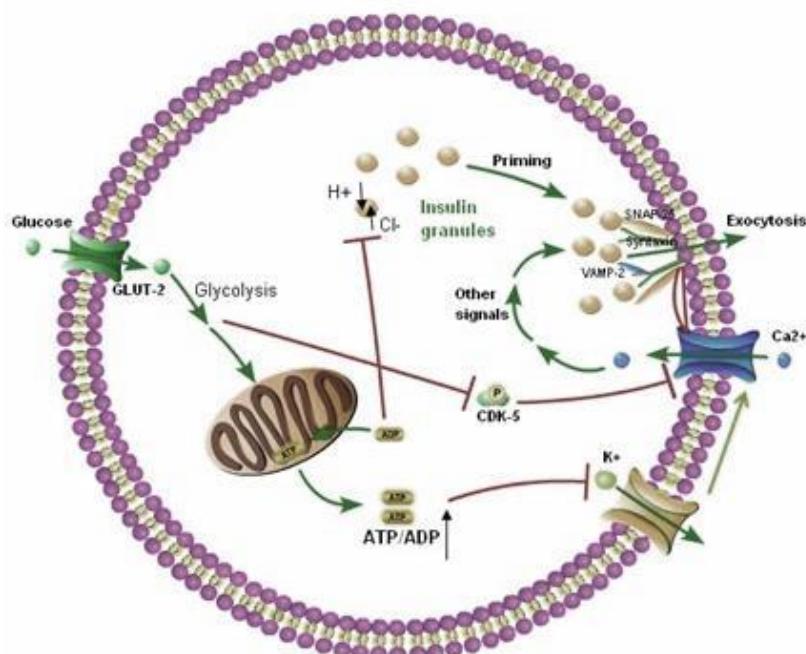
شکل شماره ۳. مسیرهای افزایش طول عمر وابسته به CR، در هر دو، کاهش فعالیت TOR سبب افزایش طول عمر می -  
گردد(اقتباس از منبع شماره ۱۷)



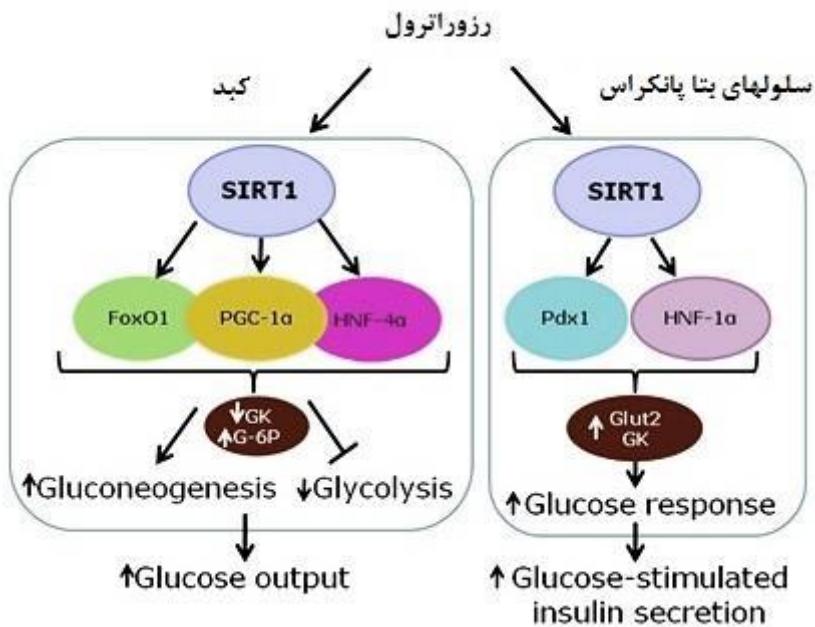
شکل شماره ۴. خلاصه ای از ژن های درگیر در روش های خاص اعمال CR در نماتدها(اقتباس از منبع شماره ۴)



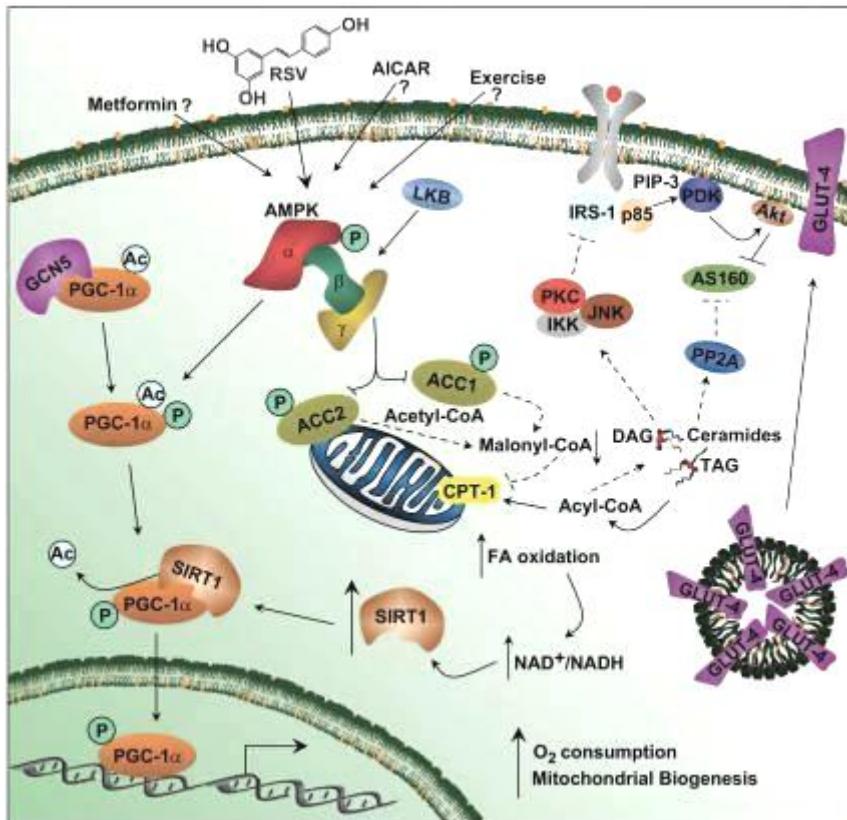
شکل شماره ۵. مسیر زننده درگیر در افزایش طول عمر در نماتدها توسط اعمال CR (اقتباس از منبع شماره ۱۷)



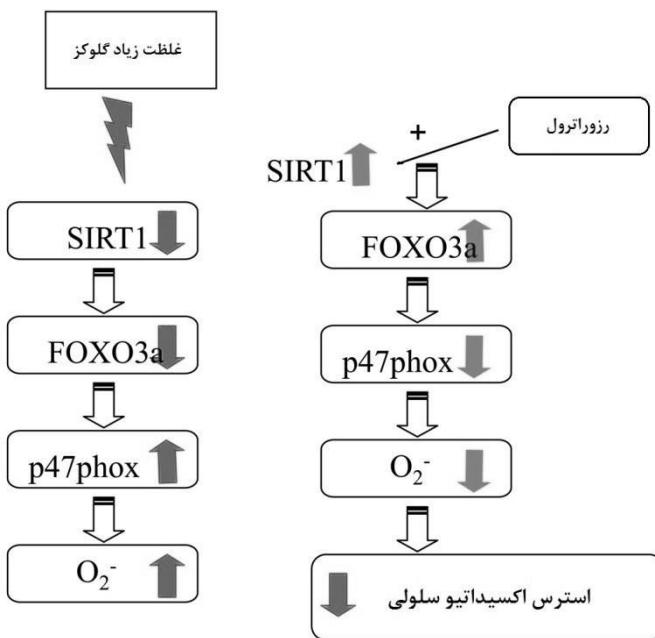
شکل شماره ۶. نحوه ترشح انسولین (اقتباس از منبع شماره ۲۷)



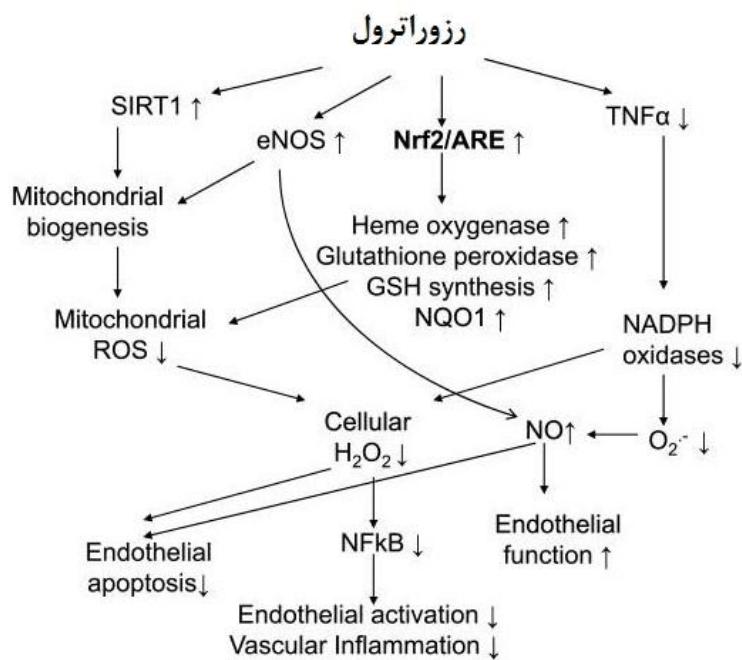
شکل شماره ۷. مدل پیشنهادی برای اثرات روزوراترول بر فاکتورهای رونویسی و آنزیم‌ها در کبد و سلول‌های پانکراتیک (اقتباس از منبع شماره ۳)



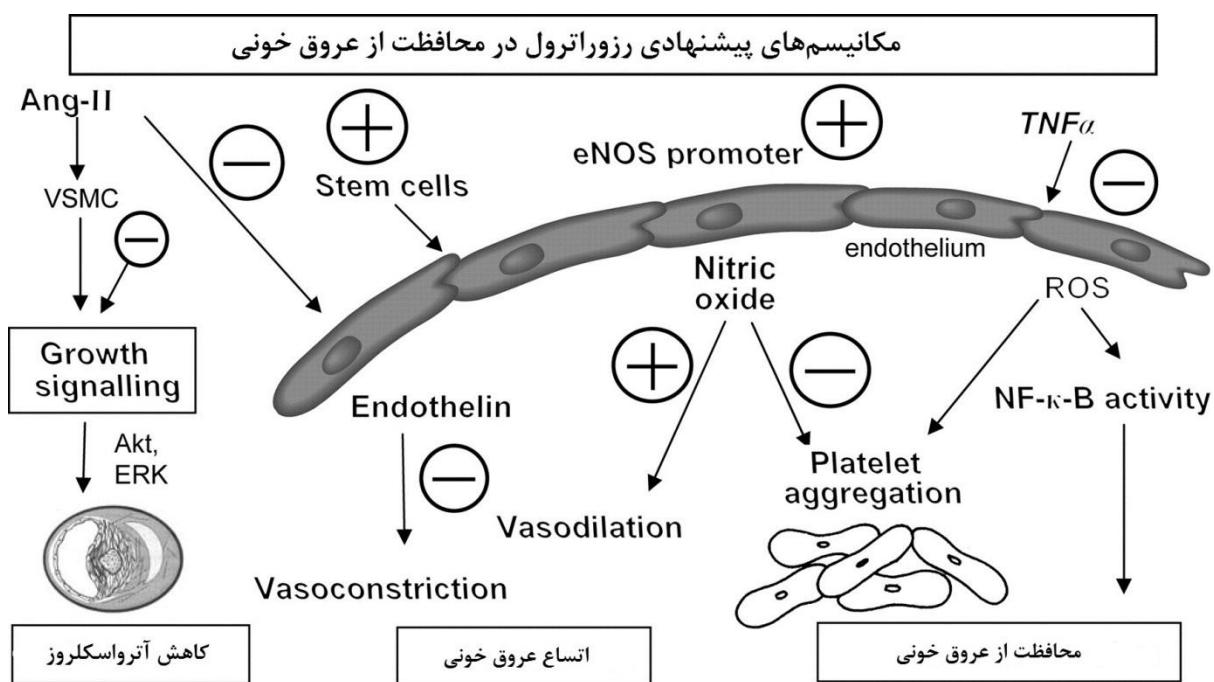
شکل شماره ۸. طرح شماتیک پیشنهاد شده برای بهبود حساسیت انسولینی توسط روزوراترول (اقتباس از منبع شماره ۲۹)



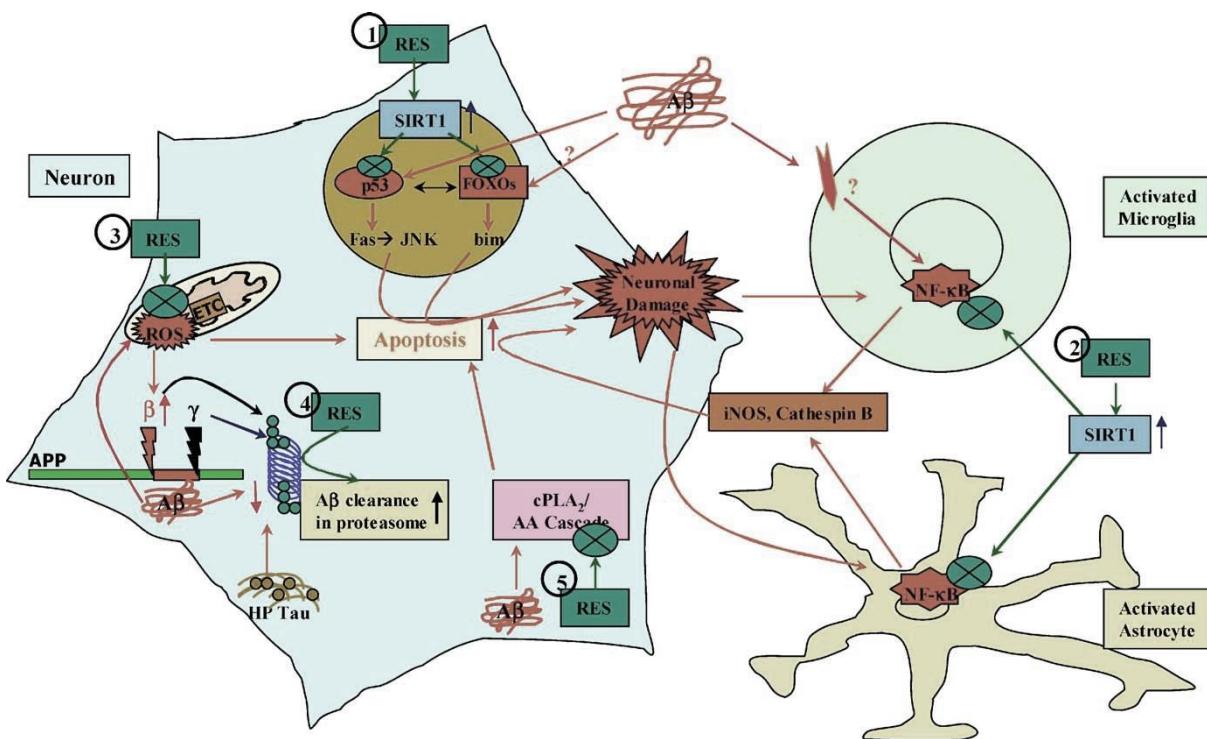
شکل شماره ۹. مکانیسم اثر رزوراترول بر کاهش استرس اکسیداتیو سلولی (اقتباس از منبع شماره ۳۲)



شکل شماره ۱۰. اثر گذاری مفید رزوراترول در بیماری های قلبی - عروقی (اقتباس از منبع شماره ۳۴)



شکل شماره ۱۱. مکانیسم‌های 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)

**References**

- 1.Lekli I, Ray D, Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. *Genes Nutr* 2010; 5: 55-60.
- 2.Shakibaie 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 longevity through 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 a diversity 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 regulatory functions 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, Houthooft K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and

- 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, Hessellink 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 stress in 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  $\beta$ -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.

## ◆ A Review of Resveratrol Effects on Longevity

*Fereidoni M<sup>\*1</sup>, Jahanbakhshi S<sup>1</sup>*

(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

\* Corresponding author Email: fereidoni@um.ac.ir