

An Overview of the Effects of polyphenols on Cardiac Mitochondrial Function

Aref Salehi¹,
Saeed Emami²,
Masoud Keighobadi³,
Hassan Mirzaei⁴

¹ Assistant Professor, Ischemic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

² Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Toxoplasmosis Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD in Pharmaceutical Sciences, Ischemic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

(Received October 24, 2018 ; Accepted February 13, 2018)

Abstract

Mitochondria plays a major role in maintaining homeostasis of heart cells. Mitochondria produce ATP and is the main intracellular source of reactive oxygen species (ROS) which can cause oxidative damage. Free oxygen radicals and oxidative damage are associated with cardiovascular pathology. Antioxidant defense can play an essential role in preventing oxidative damage by controlling free oxygen radicals. The current review study discusses latest scientific findings about cardioprotective effects of polyphenols on mitochondria, including resveratrol, quercetin, and curcumin. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a natural polyphenol compound that is found in many fruits and vegetables such as berries and red grapes. It improves mitochondrial function by inducing gene expression of oxidative phosphorylation and mitochondrial biogenesis. Quercetin has beneficial effects on human heart and prevents oxidative damage by preventing LDL cholesterol oxidation and endothelial vasodilatation effects. Curcumin is a chemical compound (1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1,6-heptadine-3,5-dione) and is the active component of turmeric (*Curcuma longa*). Curcumin protects the cardiomyocytes from ischemic injury caused by reperfusion by reducing oxidative stress. It improves mitochondrial function of the cardiomyocytes by decreasing free oxygen radicals and improving the function of oxidative phosphorylation. The role of polyphenol compounds in preventing oxidative damage and cardioprotection should be considered beyond foods and could be investigated as lead molecules in discovery and development of new drugs.

Keywords: resveratrol, Quercetin, Curcumin, mitochondria, heart

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (170):211- 224 (Persian).

* **Corresponding Author: Hassan Mirzaei** - Ischemic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (E-mail: mirzaei22@yahoo.com)

مروری بر نقش محافظتی ترکیبات پلی فنلی [رسوراترول، کوئرسیتین و کورکومین] بر عملکرد میتوکندری قلب

عارف صالحی^۱سعید امامی^۲مسعود کیقبادی^۳حسن میرزایی^۴

چکیده

میتوکندری نقش مهمی در حفظ هوموستاز سلول قلبی در بدن دارد. میتوکندری نه تنها تولیدکننده ATP است، بلکه مهم‌ترین منبع تولیدکننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد که سبب آسیب اکسیداتیو می‌گردد. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آسیب اکسیداتیو با پاتولوژی قلب و عروق مرتبط است. دفاع آنتی‌اکسیدانی با کنترل رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو ایفا نماید. مطالعه مروری حاضر در تلاش است تا آخرین یافته‌های علمی در خصوص نقش محافظتی ترکیبات پلی فنولی را در پیشگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی بررسی نماید. رسوراترول (۳، ۵، ۴' تری هیدروکسی-ترانس-استیلبن) یک ترکیب پلی فنولی طبیعی است که در بسیاری از میوه‌جات و سبزیجات مانند توت و انگور قرمز یافت می‌شود. رسوراترول با القای بیان ژن‌های مرتبط با فسفوریلاسیون اکسیداتیو و بیورژنر میتوکندری سبب بهبود عملکرد میتوکندری سلول قلبی می‌گردد. کوئرسیتین با جلوگیری از اکسیداسیون کلسترول LDL، اثرات گشادکنندگی اندوتلیال عروق، سبب جلوگیری از آسیب اکسیداتیو می‌گردد. کورکومین یک ترکیب پلی فنولی و ماده موثره گیاه زردچوبه می‌باشد. کورکومین سلول‌های قلبی را از آسیب ایسکمی ناشی از پرفیوژن مجدد به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو محافظت می‌نماید. کورکومین با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و هم‌چنین بهبود عملکرد سیستم اکسیداسیون فسفوریلاسیون سبب بهبود عملکرد میتوکندری سلول‌های قلبی می‌گردد. نقش ترکیبات پلی فنولی مذکور در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو و محافظت از قلب ممکن است فراتر از وجود آن‌ها در غذا باشد و می‌تواند به عنوان یک ملکول پیشرو در کشف و توسعه داروهای نوین مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: رسوراترول، کوئرسیتین، کورکومین، میتوکندری، قلب

مقدمه

یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورها، بیماری‌های قلبی عروقی به ویژه ایسکمی می‌باشد. فاکتورهای بیوشیمیایی متعددی در پیشرفت این بیماری نقش دارند. عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و

مؤلف مسئول: حسن میرزایی - گرگان: کیلومتر ۲ جاده گرگان تهران، مجموعه آموزشی فلسفی، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک E-mail: mirzaei22@yahoo.com

۱. استادیار، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات توکسپلاسموز، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دکتری علوم دارویی، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۸/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۱/۲۴

استرس اکسیداتیو در پیشرفت این بیماری می‌باشد (۲،۱). اگر سد آنتی‌اکسیدانی بدن شامل گلوکاتیون و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در هم شکسته شود، به دلیل پتانسیل زیاد گونه‌های فعال اکسیژن^۱ (ROS) آسیب اکسیداتیو به وجود می‌آید. دخالت آسیب اکسیداتیو در بروز بسیاری از بیماری‌ها مانند دیابت، سرطان و هم‌چنین بیماری‌های قلبی اثبات شده است (۴،۳).

میتو کندری یکی از اندامک‌های درون سلولی است که جایگاه اصلی سنتز ROS می‌باشد. در میتو کندری، ROS در طی زنجیره تنفس تولید می‌شود. تجمع ROS منجر به بروز استرس اکسیداتیو می‌شود. میتو کندری‌ها اندامک‌های منحصر به فردی هستند که برای انواع عملکردهای سلولی از جمله سنتز ATP، هوموستاز کلسیم، بقای سلول و مرگ سلول ضروری هستند. میتو کندری‌ها منبع مهم تولید انرژی در سلول‌های یوکاریوت می‌باشند و هم‌چنین جایگاه مهمی در تولید لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای آمینه می‌باشند (۵). با این حال، میتو کندری‌ها نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر می‌باشند (۶).

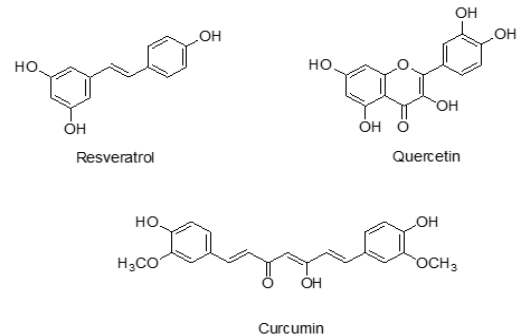
اختلال در عملکرد میتو کندری نقش مهمی در پاتورژن بسیاری از بیماری‌ها ایفا می‌کند (۵). از این رو، مطالعه عملکرد میتو کندری اهمیت زیادی در بسیاری از پژوهش‌های بالینی و پایه دارد. میتو کندری برای حفظ و نگهداری هوموستاز سلول‌ها ضروری است و مسئول تولید مقادیر بالایی ATP است که برای عملکرد سلول‌های قلبی لازم می‌باشد (۷).

قلب انسان روزانه مقدار زیادی ATP مصرف می‌کند تا ریتم طبیعی قلب و اکسیژن‌رسانی به همه بافت بدن را انجام دهد. میتو کندری انرژی مورد نیاز برای فعالیت طبیعی قلب را عمدتاً به‌وسیله مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو تامین می‌کند (۸). میتو کندری قلب حدود ۲۰-۳۰ درصد از حجم سلول‌های قلبی را اشغال می‌کند.

انقباض مداوم سلول‌های قلبی و نیاز به انرژی سبب گردیده است که ساختار میتو کندری بسته به نیاز تغییر پیدا کند. میتو کندری ۹۰ درصد از ATP مورد نیاز برای فرایندهای انرژی خواه سلول را تامین می‌کند. اختلال در هر یک از مراحل زنجیره انتقال الکترونی منجر به نقص عملکردی میتو کندری می‌گردد. میتو کندری سلول‌های قلبی هم نقش مهمی در هوموستاز و هم چنین بیوستز مواد گوناگون، مسیر سیگنالینگ و مرگ سلولی ایفا می‌کند (۹). در حال حاضر مشخص گردیده است که میتو کندری نه تنها به عنوان منبع تامین ATP سلول است بلکه به عنوان تنظیم کننده مهم در فرایندهای فسفوریلاسیون اکسیداتیو، پاسخ به استرس اکسیداتیو، تولید ROS، مرگ سلولی مسیرهای سیگنالی متفاوت و هوموستاز کلسیم داخل سلولی نیز نقش ایفا می‌کند (۱۰). ترکیبات پلی‌فنولی بیش‌تر در میوه و سبزیجات وجود دارند و بیش‌تر به عنوان آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شوند. در طول دهه گذشته شواهد فزاینده‌ای به دست آمده است که نشان می‌دهند پلی‌فنول‌ها نقش مهمی در مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن دارند. بسیاری از پلی‌فنول‌ها در بیوژنز میتو کندری، پتانسیل غشا میتو کندری، انتقال زنجیره الکترون و سنتز ATP نقش مهمی ایفا می‌کنند. مطالعه حاضر توانایی و نقش پلی‌فنول‌ها را برای تعدیل هر یک از مسیرهای موجود مورد بررسی قرار داده و در خصوص اینکه چگونه این ترکیبات باعث محافظت از آسیب میتو کندریایی می‌شود بحث می‌کند. مزیت مطالعه حاضر نسبت به مطالعات مروری قبلی (۱۱) این می‌باشد که در مطالعه حاضر تاکید ما بر نقش محافظتی ترکیبات پلی‌فنولی در عملکرد میتو کندری بافت قلبی می‌باشد.

بنابراین با توجه به اهمیت عملکرد میتو کندری در تنظیم متابولیسم قلب، مطالعه مروری حاضر در تلاش است تا نتایج جدیدترین تحقیقات به عمل آمده در خصوص اهمیت نقش محافظتی ترکیبات پلی‌فنولی

شامل رسوراترول^۱، کوئرسیتین^۲ و کورکومین^۳ را در بهبود عملکرد میتوکندری بافت قلبی به عنوان پتانسیل درمانی نوین در پیشگیری از بیماری های قلبی و عروقی را بررسی نماید (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: ساختمان شیمیایی ترکیبات رسوراترول، کوئرسیتین و کورکومین

رسوراترول

رسوراترول یک ترکیب پلی فنولی است که به گروهی از فیتوالکسین ها^۴ به نام استیلبن ها^۵ تعلق دارد. این ترکیب از لحاظ ساختار شیمیایی جزء ترکیبات آروماتیک بوده و به صورت ایزومرهای سیس و ترانس وجود دارند. ایزومر ترانس رسوراترول پایدارتر بوده و فرم سیس کم تر دیده می شود (۱۱). رسوراترول در بسیاری از گونه های گیاهی شامل سبزیجات و میوه ها به خصوص توت و انگور قرمز وجود دارد (۱۱). مطالعات متعدد نشان داده اند همانند بسیاری از ترکیبات پلی فنولی، رسوراترول دارای اثرات آنتی اکسیدانی و برداشت کننده رادیکال های آزاد است که این نقش را از طریق اهدای اتم هیدروژن/ الکترون از گروه های هیدروکسیل خود ایفا می کند (۱۲). علاوه بر این، رسوراترول دارای اثرات بیولوژیک متعددی شامل ضد فشار خون، ضد آترواسکلروز، مهار تجمع پلاکتی، فعالیت های مهارش، تنظیم کننده سیستم ایمنی و ...

نیز می باشد (۱۳، ۱۴). رسوراترول به دلیل داشتن ویژگی چربی دوستی و تمایل به برهمکنش با رسته های غشا زیستی اثرات محافظتی خود بر روی غشای میتوکندری را اعمال می کند (۱۵). یکی از این مکانیسم های حفاظتی، برهمکنش رسوراترول با غشاهای زیستی و پایداری آن در شرایط ایسکمی و دوباره اکسیژن رسانی به بافت می باشد (۱۶، ۱۷). هم چنین رسوراترول-۳- سولفات با اتصال به غشای خارجی میتوکندری سبب تثبیت غشای آن می گردد (۱۸).

ترکیبات طبیعی متعددی وجود دارند که می توانند نقش محافظتی در جلوگیری از بیماری های قلبی عروقی داشته باشند. در دو دهه گذشته مطالعات بالینی نشان داده است که رسوراترول نقش مفیدی در جلوگیری از بیماری قلبی عروقی دارد. طی مطالعه ای که بر روی مدل حیوانات ایسکمی میوکاردیال/ پرفیوژن مجدد در خارج از بدن موجود زنده^۶ انجام گرفت، مشاهده گردید پیش تیمار سازی قلب های ایزوله شده با رسوراترول (10 μM) به مدت ۵ دقیقه قبل از اولین ایسکمی (۳۰ دقیقه) و سپس پرفیوژن مجدد می تواند منجر به کاهش اندازه انفارکت در مقایسه با گروه کنترل گردد (۱۹، ۲۰). مطالعه ای دیگر نشان داد که رسوراترول باعث معکوس شدن تاکی کاردی بطنی در قلب ایزوله رت مبتلا به انسداد گردیده است (۲۱).

رسوراترول باعث محافظت از حمله میوکاردیال ایسکمیک حاد و مزمن با مکانیسم های مختلف شامل مهار تجمع پلاکتی، جلوگیری از آسیب پرفیوژن مجدد ایسکمی بافت میوکاردیال از طریق پیش شرط سازی و تولید مجدد بافت قلب انفارکت شده می گردد (۲۲). کارآیی رسوراترول در پیش شرط سازی مدل حیوانی ایسکمیک نشان داد که رسوراترول می تواند باعث کاهش بی نظمی قلبی و کاهش اندازه انفارکت در رت های مبتلا به ایسکمی پرفیوژن مجدد گردد (۲۳).

6. ex vivo

1. Resveratrol
2. Quercetin
3. Curcumin
4. Phytoalexins
5. Stilbenes

جهت بررسی نقش رسوراترول در جلوگیری از بیماری قلبی عروقی کارآزمایی بالینی به مدت ۳ ماه در بیماران مبتلا به انفارکتوس انجام گرفت و نتایج نشان داد که افزودن مقادیر کم از رسوراترول به درمان دارویی آن‌ها منجر به بهبود چشمگیر وظایف دیاستولیک قلب و هم چنین بهبودی مختصر در عملکرد سیستولیک قلب، بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی، کاهش تجمع پلاکت و کاهش LDL اکسیده می‌گردد (۲۴).

یکی دیگر از مکانیسم‌های اثر رسوراترول در حفاظت از قلب شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، اتصال به تارگت‌های خاص مانند SIRT1^۱، AMPK^۲ و NO^۳ را در برمی‌گیرد (۲۵). نیتریک اکساید یک ملکول درونزاد محافظت کننده قلب می‌باشد و غلظت آن در شرایط پاتولوژیک کاهش می‌یابد. درمان با رسوراترول در حیوانات مبتلا به بیماری قلبی عروقی باعث بازگشت NO به سطح طبیعی می‌گردد. هم‌چنین رسوراترول می‌تواند باعث فعال شدن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)^۴ گردد که مرحله‌ای مهم در افزایش نیتریک اکساید می‌باشد (۲۶).

Nrf2^۵ یک فاکتور رونویسی در برگرنده تنظیم بیان سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های پستانداران می‌باشد که باعث افزایش بیان گلوکوتایون میتوکندریایی و سوپراکسید دیسموتاز می‌گردد. رسوراترول باعث افزایش بیان گاما گلوتامیل سیستین سنتاز، هم اکسیژناز ۱ و NADPH می‌گردد. گلوکوتایون (GSH) به تثبیت سیستم تعادل احیا میتوکندری کمک زیادی می‌کند (۲۷).

رسوراترول سبب کاهش ROS در میتوکندری می‌گردد، به طوری که این ماده با به دام انداختن رایکال‌های آزاد هیدروکسیل و مهار پراکسیداسیون لیپید به افزایش میزان محتوی گلوکوتایون کمک می‌کند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی رسوراترول منجر به محافظت

سلولی در چندین رده سلولی متفاوت شامل کراتینوسیت، قلب، عصب، چربی و مغزی می‌گردد (۲۸). رسوراترول باعث افزایش فعالیت فاکتور هسته‌ای Nrf2 در کراتینوسیت و سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری می‌شود. رسوراترول باعث افزایش بیان گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در سلول‌های اندوتلیال در یک مسیر وابسته به SIRT1 نیز می‌گردد (۲۹). رسوراترول می‌تواند اثرات مفیدی روی بیوژنز میتوکندری و فعالیت آن داشته باشد. مشاهده گردید که مکمل رسوراترول در رژیم غذایی جوندگان با افزایش DNA میتوکندری و افزایش عامل A نسخه‌برداری میتوکندریایی Tfam و PGC-1 α همراه می‌باشد. هم‌چنین رسوراترول با مکانیسم‌های تحریکی AMPK، SIRT1 سبب بیوژنز میتوکندری می‌گردد (۱۱). رسوراترول با مکانیسم آپوپتوز باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌گردد. مکانیسم عمل بدین صورت است که رسوراترول (غلظت ۱۰۰ میکرومولار) سبب دپلاریزاسیون سریع میتوکندری و آزادسازی کلسیم از رتیکولوم آندوپلاسمیک گردیده که به دنبال آن منافع غشا میتوکندری باز شده و سیتوکروم c آزاد شده و سرانجام با فعال‌سازی کاسپازها باعث آپوپتوز می‌گردد (۳۰). هم‌چنین رسوراترول با افزایش بیان p53 سبب فعال شدن آپوپتوز و مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌گردد. رسوراترول با فعال‌سازی فسفریلاسیون p53، افزایش بیان فاکتورهای پیش آپوپتوزی تنظیم شونده توسط p53 نظیر p21 و کاهش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی نظیر Bcl2، Bcl-xL سبب توقف چرخه رشد سلول‌های سرطان می‌شود (۳۱). تیمار سلول‌های U937 با رسوراترول باعث مهار فاکتور هسته‌ای NF-KB می‌گردد. هم‌چنین این ماده سبب افزایش بیان پروتئین پیش آپوپتوزی Bax می‌گردد (۳۱). جدول شماره ۱، نقش رسوراترول در تعدیل سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آپوپتوز را نشان می‌دهد.

1. Sirtuin 1
2. AMP-activated protein kinase
3. Nitric Oxide
4. Endothelial Nitric Oxide Synthase
5. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

جدول شماره ۱: اثرات رسوراترول، کوئرسیتین و کورکومین بر عملکرد میتوکندری

ملکول	اثر	مدل مطالعه	منبع
رسوراترول	برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل	کشت سلولی	(۲۹، ۵۳) (۲۹)
	افزایش بیان گلوکوتایون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز	سلول های اندوتلیال عروق کرونری رت انسان	(۵۴، ۲۹)
	فعال سازی Nrf2	سلول اپیدرمال طبیعی انسانی	(۵۵)
	کاهش پتانسیل غشا میتوکندری		(۳۱، ۳۰)
کوئرسیتین	آزادسازی سیتوکروم C		
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	کاهش بیان Bcl-2, Bcl-xL		
	افزایش بیان و اولیگومریزه شدن Bax	کشت سلولی	(۵۶)
کورکومین	برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن و پراکسید هیدروژن	کشت سلولی	(۵۶-۵۸)
	کاهش محتوی گلوکوتایون (GSH)	کشت سلولی	(۳۹)
	مهار تیوردو کسین ردو کاز		
	کاهش پتانسیل غشا میتوکندری		(۴۷-۴۹)
کورکومین	آزادسازی سیتوکروم C		
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین		
	افزایش بیان Bax-Bak	کشت سلولی	(۶۰، ۵۹)
کورکومین	کاهش بیان Bcl-2, Bcl-xL	سلول اندوتلیال انسانی	(۶۱)
	فعال سازی سیستم AMPK	کشت سلولی	(۶۲)
	برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل	کبد جوجه	(۱۷)
	افزایش بیان هم اکسیژناز ۱، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز		
کورکومین	افزایش محتوی گلوکوتایون با افزایش بیان گلوکوتایون ردو کاز، گلوکوتایون پراکسیداز و گلوکوتایون-اس-ترانسفراز		
	آزادسازی سیتوکروم C		
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	تورم و افزایش نفوذ پذیری میتوکندری		
کورکومین	مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین		
	افزایش بیان Bax-Bak		
	کاهش بیان Bcl-2, Bcl-xL		
	تخریب DNA میتوکندری		

کوئرسیتین

کوئرسیتین از گروه فلاونوئیدها می باشد و در مواد غذایی مانند پیاز، چای سبز و سیب یافت می شود. کوئرسیتین^۱ از گروه پلی فنول ها است که دارای یک هسته فلاوون می باشد (۳۲). به دلیل ساختار شیمیایی خاص، کوئرسیتین به طور مستقیم با غشای میتوکندری^۲ (mPTP) و اجزا داخلی آن واکنش می دهد و بر تولید ATP و منافذ بازشونده میتوکندری تاثیر می گذارد. طی یک مطالعه اثرات چند پلی فنول شامل کوئرسیتین، تاکسی فولین، کاتچین و گالانگین را روی میتوکندری جدا شده از کبد رت آزمایش کردند و مشاهده کردند که کوئرسیتین (۱۰-۵۰ میکرومولار) باعث کاهش پتانسیل غشا میتوکندری می گردد (۳۳).

اثرات محافظتی کوئرسیتین به وسیله چندین مکانیسم اعمال می گردد. کوئرسیتین با فعال نمودن مسیرهای سیگنالی مرتبط با دفاع آنتی اکسیدانی در

سلول های کشت داده شده در بافت حیوانات سبب محافظت میتوکندری از آسیب می گردد (۳۳). کوئرسیتین باعث فعال شدن Nrf2 می شود که این فعال شدن به واسطه چندین پروتئین کیناز انجام می گیرد و بسیاری از این پروتئین کینازها به وسیله کوئرسیتین تنظیم می گردند (۳۴). گلوکوتایون پراکسیداز یکی از آنزیم های مسئول برای تبدیل پراکسید هیدروژن (H_2O_2) به H_2O به وسیله مصرف گلوکوتایون احیا (GSH) و تولید گلوکوتایون اکسیده (GSSG) می باشد. گلوکوتایون ردو کاز با مصرف NADPH سبب احیای گلوکوتایون اکسیده می گردد. بنابراین کوئرسیتین با افزایش بیان گلوکوتایون احیا (GSH) میتوکندریایی در محیط *in vivo* توانایی سلول ها را برای از بین بردن اثرات سمی H_2O_2 افزایش می دهد. هم چنین کوئرسیتین باعث افزایش بیان Nrf2 نیز می گردد. بنابراین کوئرسیتین به عنوان یک عامل فعال کننده سیستم احیا سبب محافظت از میتوکندری در

1. 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one
2. mitochondrial Permeability Transition Pore

شرایط عدم تعادل احیا می گردد (۳۵). کوثرسیتین به تنهایی می تواند باعث افزایش بیان آنزیم های در برگیرنده دفاع آنتی اکسیدانی در میتو کندری گردد. اثرات مفید کوثرسیتین به دلیل توانایی برداشت رادیکال های آزاد می باشد. هم چنین جدا از اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کوثرسیتین، اثرات محافظتی کوثرسیتین می تواند به دلیل اثر مستقیم بر فرایندهای میتو کندری باشد (۳۶).

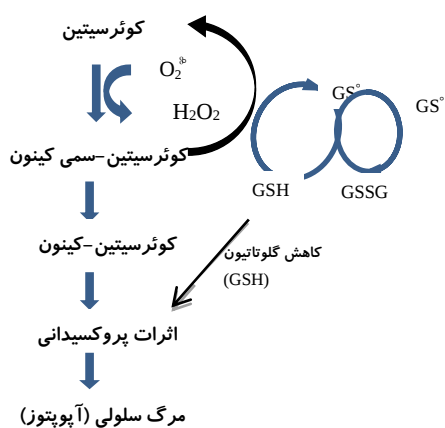
میتو کندری ها اندامک هایی هستند که تنفس سلولی، فسفوریلاسیون اکسیداتیو و سنتز ATP در آن انجام می گیرد. کوثرسیتین به صورت اختصاصی داخل میتو کندری تجمع یافته و سبب مهار کمپلکس ATP سنتاز می گردد. کوثرسیتین مصرف اکسیژن را تحریک می کند. کوثرسیتین اکسیداسیون فسفوریلاسیون را در غلظت بالاتر از ۳۰ میکرومولار مهار کرده و هم چنین مصرف اکسیژن را در غلظت بالاتر از ۵۰ میکرومولار تحریک کرده سبب کاهش پتانسیل غشا میتو کندری و آزادسازی کلسیم می گردد (۳۷، ۱۱). کوثرسیتین می تواند هم فعالیت آنتی اکسیدانی و هم پروکسیدانی داشته باشد. به دلیل وجود تعداد زیاد گروه های هیدروکسیل، هم چنین باند دو گانه کونژوگه، کوثرسیتین به صورت موثری ROS میتو کندریایی شامل رادیکال آزاد اکسیژن و پروکسید هیدروژن را به دام می اندازد.

واکنش کوثرسیتین با رادیکال اکسیژن منجر به تشکیل رادیکال سمی کینون^۱ و پراکسید هیدروژن می گردد. سپس کوثرسیتین با پروکسید هیدروژن واکنش داده و در حضور پراکسیدازها منجر به کاهش سطح آن می گردد (تصویر شماره ۲). کوثرسیتین می تواند متابولیسم ROS را به وسیله کاهش محتوی تیول میتو کندری تغییر بدهد. کوثرسیتین با ROS واکنش داده و رادیکال های کینون و سمی کینون را تشکیل می دهد که این رادیکال ها با گلو تاتیون واکنش می دهد. بنابراین کوثرسیتین سبب کاهش میزان GSH

در یک غلظت وابسته به دوز می گردد. این موضوع طی مطالعاتی که در کشت سلولی و هم چنین مطالعه ex vivo روی کبد رت انجام شد نیز مورد تایید قرار گرفت. در نهایت این که کوثرسیتین به صورت غیر مستقیم با مهار آنزیم های مرتبط با فعالیت آنتی اکسیدانی شامل تیوردوکسین ردو کتاز و گلو تاتیون-اس-ترانسفراز باعث کاهش ROS می گردد (۳۹، ۳۸). کوثرسیتین می تواند مسیر آنتی اکسیدانی را به وسیله فاکتور هسته ای Nrf2 تعدیل نماید. در شرایط استرس اکسیداتیو Nrf2 آزاد شده و منجر به افزایش میزان بیان ژن های در برگیرنده فعالیت آنتی اکسیدانی به خصوص افزایش میزان بیان ژن گلو تاتیون می گردد. تیمار سلول های HepG2 با کوثرسیتین (۵۰ میکرومولار) می تواند به سرعت و طی مدت زمان ۶۰ دقیقه باعث فسفوریلاسیون و فعال شدن Nrf2 گردد که این فعال شدن منجر به افزایش میزان GSH می گردد. کوثرسیتین باعث افزایش سطح Nrf2 به وسیله افزایش میزان رونویسی و پایدارسازی پروتئین از طریق مهار یوبی کینون و کاهش تجزیه آن گردد (۴۱، ۴۰).

طی مطالعه ای که به صورت in vivo در رت ها انجام شد، مشاهده گردید که کوثرسیتین می تواند نقش محافظتی در جلوگیری از آسیب ایسکمی / پرفیوژن مجدد (I/R) در انواع سلول های مغز و قلب داشته باشد که این عمل به وسیله کاهش اثرات سمی ROS و کاهش آپوپتوز میتو کندریایی انجام می گیرد (۱۱). اثرات کوثرسیتین بر بیوژنز میتو کندری بحث برانگیز است. در سلول های HepG2 کوثرسیتین باعث القا بیوژنز میتو کندری از طریق فعال نمودن آنزیم هم-اکسیژناز ۱ می گردد. افزایش بیوژنز میتو کندری همراه با افزایش سطح DNA میتو کندری می باشد (۴۲). در سالیان اخیر، اثرات ترکیبات طبیعی روی آپوپتوز مورد بررسی زیادی قرار گرفته است. این تحقیقات عمدتاً روی مولکول ها انجام شده است که باعث مرگ سلول های سرطانی

1. semiquinone



تصویر شماره ۲: مکانیسم کوترسیتین در ایجاد آپوپتوز (۴۵)

کوروکومین

کوروکومین یک ترکیب پلی فنولی با نام شیمیایی ۱،۷-بیس (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی-فیل)-۱،۶-هپتادین-۳،۵-دی-اون^۳ ماده موثره گیاه زردچوبه (*Curcuma longa*) می باشد. این ترکیب دارای دو حلقه آریل حاوی دو گروه متوکسی و هیدروکسیل می باشد که توسط یک گروه بتا دی کتونی به هم متصل می گردد. این زنجیره بتا دی کتون سبب تشکیل توتومری کتو و انولی به صورت تعادلی می گردد. در pH بالاتر از ۸ مقدار فرم انولی کوروکومین بیش تر می گردد. فرم انولی کوروکومین یک الکترون دهنده قوی محسوب می گردد و نقش مهمی در مهار رادیکال های آزاد و خصوصیات آنتی اکسیدانی آن دارد (۴۶). طی مطالعه ای که روی میتوکندری جدا شده از کبد رت انجام گرفت، مشاهده شد کوروکومین باعث مهار کمپلکس ATP سنتاز و کاهش سنتز ATP و هم چنین سبب مهار تنفس در غلظت بالاتر از ۵۰ میکروگرم می گردد. مکانیسم اثر کوروکومین بدین صورت است که این ماده سبب تخریب زیر واحد بتا کمپلکس ATP سنتاز می گردد (۴۷). کوروکومین باعث به دام انداختن رادیکال های هیدروکسیل (OH^*)، (O_2^*)، نیتریک اکساید (NO)،

می گردد. به دلیل تفاوت مدل های مورد استفاده در مطالعات درون تنی و برون تنی تفسیر این نتایج کمی مشکل است. ظرفیت کوترسیتین برای ایجاد آپوپتوز از مسیر میتوکندری در مدل های سلولی متفاوت مشاهده گردیده است. کوترسیتین باعث مرگ سلولی در سلول های سرطانی می گردد اما در سلول های نرمال اثر سوء ندارد. کوترسیتین به وسیله مکانیسم های مستقیم و غیر مستقیم باعث ایجاد آپوپتوز میتوکندریایی می گردد. کوترسیتین باعث کاهش پتانسیل غشا میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری و در نتیجه فعال سازی کاسپاز ۳ و کاسپاز ۷ می گردد (۴۳). آزمایشات انجام شده روی میتوکندری جدا شده از کبد رت نشان داد کوترسیتین با مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین^۱ سبب آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری می گردد که این رها سازی از طریق مکانیسم سیکلوسپورین غیر حساس باعث باز شدن منفذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری^۲ می گردد (۴۴).

تماس کوترسیتین با سلول های سرطانی سبب تشکیل کمپلکس کوترسیتین-سمی کینون و کوترسیتین-کینون می گردد که این ترکیبات متعاقباً دارای اثرات پروکسیدانی می باشند. ترکیبات مذکور با تیول گلوپاتیون سریعاً واکنش داده و سبب کاهش گلوپاتیون (GSH) سلول می گردد. تخلیه گلوپاتیون سلول همراه با افزایش میزان رادیکال آزاد اکسیژن منجر به شروع آپوپتوز در سلول های سرطانی می شود. سرانجام این که کاهش گلوپاتیون همراه با کاهش پتانسیل غشا میتوکندری، در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین و کاهش توده میتوکندری منجر به مرگ سلولی می گردد. کوترسیتین هم چنین با تغییر میزان بیان پروتئین پیش آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی متعلق به خانواده Bcl-2 سبب ایجاد آپوپتوز می شود (تصویر شماره ۲) (۴۵).

3. 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione

1. Adenine Nucleotide Translocase
2. Permeability Transition Pore

پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و پراکسی نیتريت می گردد (۴۸). کورکومین هم چنین باعث افزایش بیان ژن های در برگیرنده پروتئين های آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، هم اکسیژناز ۱ و هم چنین افزایش سطح گلو تاتیون سلولی (گلو تاتیون ردو کتاز، گلو تاتیون پراکسیداز و گلو تاتیون-اس- ترانسفراز) می گردد (۴۸).

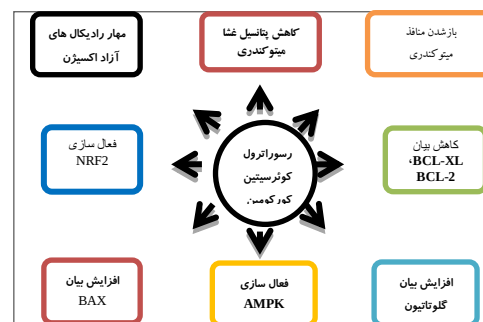
کورکومین سلول های قلبی را از آسیب ایسکمی ناشی از پرفیوزن مجدد (I/R) به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو محافظت می نماید. کورکومین با کاهش تولید ROS و هم چنین بهبود عملکرد اکسیداسیون فسفوریلاسیون سبب بهبود عملکرد میتو کندری سلول های قلبی می گردد (۴۹). گلو تاتیون (GSH) نقش مهمی در جلوگیری از آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو دارد. بنابراین سطح پایین گلو تاتیون به دلیل جلوگیری از آسیب سلولی می باشد (۵۰).

کورکومین باعث فعال شدن کیناز وابسته به AMP می گردد. سیستم AMPK به عنوان تنظیم کننده تعادل انرژی سلولی می باشد و در پاسخ به افزایش نسبت AMP/ATP فعال می گردد. افزایش مصرف ATP و یا کاهش تولید آن منجر به افزایش نسبت AMP/ATP گردیده و منجر به فعال سازی کیناز در مسیر سیگنالینگ می گردد (۵۱). واکنش های احیا در سیتوزول انجام می گیرد و برای پایداری وضعیت سلول ها ضروری است. گلو تاتیون به مقدار بسیار زیاد در سیتوزول وجود دارد و نقش مهمی در هوموستاز احیا از طریق واکنش تبادل تیول- دی سولفید با پروتئين های حاوی سیستئين دارد. گلو تاتیون هم چنین به عنوان ناقل الکترون در بسیاری از واکنش های در برگیرنده احیا رادیکال های آزاد اکسیژن می باشد. بسیاری از آنزیم های احیا در سیتوزول قرار دارد که شامل آنزیم های غیر تیولی (کاتالاز- سوپراکسید دیسموتاز) و آنزیم های حاوی تیول شامل تیوردوکسین، گلو تاتیون وابسته به تیول پراکسیداز و تیوردوکسین می باشد (۵۲). اثرات آنتی اکسیدانی و حفاظت از سلول روی چندین رده

سلولی متفاوت تایید گردیده است. کورکومین باعث به دام انداختن رادیکال های آزاد شامل هیدروکسیل- اکسیژن- اکسید نیتريك- پراکسید هیدروژن و هم چنین پروکسی نیتريت می گردد. اثرات غیرمستقیم کورکومین بدین صورت است که باعث تنظیم میزان بیان پروتئين در برگیرنده فعالیت آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، هم اکسیژناز ۱ و هم چنین افزایش میزان گلو تاتیون ردو کتاز، گلو تاتیون پراکسیداز و گلو تاتیون-اس- ترانسفراز می گردد. آزمایشات متعددی که به صورت برون تنی و درون تنی انجام گرفته نشان داد که کورکومین مشابه رسوراترول باعث افزایش بیان پروتئين های آنتی اکسیدانی به واسطه فاکتور هسته ای Nrf2 می گردد. هم چنین کورکومین باعث حفاظت از سلول های قلبی در مقابل آسیب ایسکمی پرفیوزن مجدد (I/R) به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو و تثبیت عملکرد میتو کندری می گردد (۴۸). هم چنین کورکومین به وسیله جلوگیری از کاهش فعالیت کمپلکس ۱ و باز شدن منافذ میتو کندری باعث بهبود عملکرد فعالیت میتو کندری می گردد (۴۹).

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که ترکیبات پلی فنولی به دلیل داشتن پتانسیل آنتی اکسیدانی بالا، نقش مهمی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری ها ایفا می کنند. این ترکیبات با مکانیسم های مختلف بر عملکرد میتو کندری موثر هستند. پلی فنول ها با مکانیسم های مختلف باعث کاهش ROS، افزایش میزان آنتی اکسیدان و برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن می گردند (تصویر شماره ۳). ترکیبات طبیعی اثرات مفیدی بر عملکرد میتو کندری ایفا می کنند. استفاده از این ملکول ها به خصوص رسوراترول توجه زیادی را به خود جذب کرده است. مطالعات کار آزمایی بالینی گسترده ای جهت آشکار شدن اثرات احتمالی در جذب و زیست فراهمی این ترکیبات طبیعی لازم است. هم چنین مطالعات بیش تری لازم است تا اثرات این ترکیبات بر پستانداران مشخص گردد.

بالا اشاره شد، برخی پلی فنول‌ها قادرند مسیرهای داخلی سلولی را فعال کرده و سبب افزایش بیورژنر میتوکندری گردند. به عبارت دیگر بسیاری از پلی فنول‌ها در محیط برون تنی و درون تنی توانایی خاصی برای تعدیل و باز نمودن منافذ نفوذپذیر میتوکندری را دارند. بیش تر مطالعات انجام شده روی حیوانات نشان داده است که رسوراترول اثر محافظتی خیلی خوبی روی قلب‌های مبتلا به ایسکمی حاد و مزمن داشته است. هم‌چنین تعدادی از مطالعات نیز نشان داده است که رسوراترول در بیماران مبتلا به ایسکمی قلبی موثر است. در هر صورت مطالعات بالینی با مدت زمان طولانی و تعداد بیش تری از بیماران نیازمند است تا کارآیی رسوراترول ثابت گردد. لذا طراحی و کشف داروهای گیاهی با منشا طبیعی می‌تواند نقش مهمی در کاهش آسیب اکسیداتیو در بیماری‌های قلب و عروقی داشته باشد.



تصویر شماره ۳: اثرات بیولوژیک رسوراترول، کوئرسیتین و کوئرکسین

میتوکندری توانایی زیادی در سنتز ATP و هم‌چنین تنظیم و تعدیل عملکرد سلولی مانند آپوپتوز دارد. میتوکندری هم‌چنین مهم‌ترین منبع تولیدکننده ROS داخل سلولی است. تحقیقات گسترده‌ای در خصوص پتانسیل پلی فنول‌ها در جهت تعدیل عملکرد میتوکندری و توانایی آن به‌عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدانی معطوف گردیده است. همان‌گونه که در

References

- Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108(16): 1912-1916.
- Rhee JE, Jung SE, Shin SD, Suh GJ, Noh DY, Youn YK, et al. The effects of antioxidants and nitric oxide modulators on hepatic ischemic-reperfusion injury in rats. *J Korean Med Sci* 2002; 17(4): 502-506.
- Poirier B, Lannaud-Bournoville M, Conti M, Bazin R, Michel O, Bariety J, et al. Oxidative stress occurs in absence of hyperglycaemia and inflammation in the onset of kidney lesions in normotensive obese rats. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4): 467-476.
- Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. The Role of Oxytocin on Cardiac Ischemia-ReperfusionInduced Oxidative Stress in Rats. *Iran J Endocrin Metab* 2011; 12(6): 633-640 (Persian).
- Chen Y, Azad MB, Gibson SB. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy. *Cell Death Differ* 2009; 16(7): 1040-1052.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev* 2012; 70(5): 257-265.
- Mattson MP. Mechanisms of neuronal apoptosis and excitotoxicity. *Pathogenesis of neurodegenerative disorders*. Springer; 2001. p. 1-20.
- Marín-García J. Mitochondria and their role in cardiovascular disease: Springer Science & Business Media; 2012.
- Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 2004; 110(8): 894-896.
- Karimi N, Tabrizi N, Abedini M. Relationship between Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis: A Review Study. *Res*

- Mol Med 2015; 3(3): 1-5.
11. Gibellini L, Bianchini E, De Biasi S, Nasi M, Cossarizza A, Pinti M. Natural Compounds Modulating Mitochondrial Functions. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015: 527209.
 12. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. Nutrients 2016; 8(5): pii: E250.
 13. Elshaer M, Chen Y, Wang XJ, Tang X. Resveratrol: An overview of its anti-cancer mechanisms. Life Sci 2018; 207: 340-349.
 14. Mirzaei H, Shokrzadeh M, Modanloo M, Ziar A, Riazi GH, Emami S. New indole-based chalconoids as tubulin-targeting antiproliferative agents. Bioorg Chem 2017; 75: 86-98.
 15. Gupta C, Sharma G, Chan D. Resveratrol: A chemo-preventative agent with diverse applications. Phytochemicals of Nutraceutical Importance. UK: CABI, Nosworthy Oxon; 2014: 47-60.
 16. Arif W, Xu S, Isailovic D, Geldenhuys WJ, Carroll RT, Funk Jr MO. Complexes of the outer mitochondrial membrane protein mitoNEET with resveratrol-3-sulfate. Biochemistry 2011; 50(25): 5806-5811.
 17. Zini R, Morin C, Bertelli A, Bertelli AA, Tillement J-P. Resveratrol-induced limitation of dysfunction of mitochondria isolated from rat brain in an anoxia-reoxygenation model. Life Sci 2002; 71(26): 3091-3108.
 18. Han YS, Bastianetto S, Dumont Y, Quirion R. Specific plasma membrane binding sites for polyphenols, including resveratrol, in the rat brain. J Pharmacol Exp Ther 2006; 318(1): 238-245.
 19. Raj P, Zieroth S, Netticadan T. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease. Ann N Y Acad Sci 2015; 1348(1): 55-67.
 20. Thuc LC, Teshima Y, Takahashi N, Nishio S, Fukui A, Kume O, et al. Inhibition of Na(+)-H(+) exchange as a mechanism of rapid cardioprotection by resveratrol. Br J Pharmacol 2012; 166(6): 1745-1755.
 21. Chen WP, Su MJ, Hung LM. In vitro electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy of resveratrol, a red wine antioxidant. Eur J Pharmacol 2007; 554(2-3): 196-204.
 22. Robich MP, Osipov RM, Nezafat R, Feng J, Clements RT, Bianchi C, et al. Resveratrol improves myocardial perfusion in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. Circulation 2010; 122(11 suppl): S142-S149.
 23. Zhang Y, Liu Y, Wang T, Li B, Li H, Wang Z, et al. Resveratrol, a natural ingredient of grape skin: antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms. Biochem Biophys Res Commun 2006; 340(4): 1192-1199.
 24. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50(3): 179-187.
 25. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine (Review). Int J Mol Med 2001; 8(1): 3-17.
 26. Dolinsky VW, Chan AY, Robillard Frayne I, Light PE, Des Rosiers C, Dyck JR. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1. Circulation 2009; 119(12): 1643-1652.
 27. de Oliveira MR, Nabavi SF, Manayi A, Daglia M, Hajheydari Z, Nabavi SM.

- Resveratrol and the mitochondria: From triggering the intrinsic apoptotic pathway to inducing mitochondrial biogenesis, a mechanistic view. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1860(4): 727-745.
28. Leonard SS, Xia C, Jiang BH, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309(4): 1017-1026.
 29. Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, Pinto JT, Bagi Z, Ballabh P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297(5): H1876-H1881.
 30. Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. *Blood* 2007; 109(6): 2293-2302.
 31. Park JW, Choi YJ, Suh SI, Baek WK, Suh MH, Jin IN, et al. Bcl-2 overexpression attenuates resveratrol-induced apoptosis in U937 cells by inhibition of caspase-3 activity. *Carcinogenesis* 2001; 22(10):1633-1639.
 32. Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin HS. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *Eur J Med Chem* 2018; 155: 889-904.
 33. Brini M. Ca(2+) signalling in mitochondria: mechanism and role in physiology and pathology. *Cell Calcium* 2003; 34(4-5): 399-405.
 34. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol* 2013; 1: 45-49.
 35. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 97(6): 1634-1658.
 36. de Oliveira MR, Nabavi SM, Braidly N, Setzer WN, Ahmed T, Nabavi SF. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnol Adv* 2016; 34(5): 532-549.
 37. Ortega R, García N. The flavonoid quercetin induces changes in mitochondrial permeability by inhibiting adenine nucleotide translocase. *J Bioenerg Biomembr* 2009; 41(1): 41-47.
 38. Sahu SC, Gray GC. Pro-oxidant activity of flavonoids: effects on glutathione and glutathione S-transferase in isolated rat liver nuclei. *Cancer Lett* 1996; 104(2): 193-196.
 39. Lu J, Papp LV, Fang J, Rodriguez-Nieto S, Zhivotovsky B, Holmgren A. Inhibition of Mammalian thioredoxin reductase by some flavonoids: implications for myricetin and quercetin anticancer activity. *Cancer Res* 2006; 66(8): 4410-4418.
 40. Granado-Serrano AB, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin modulates Nrf2 and glutathione-related defenses in HepG2 cells: Involvement of p38. *Chem Biol Interact* 2012; 195(2): 154-164.
 41. Tanigawa S, Fujii M, Hou DX. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(11): 1690-1703.
 42. Rayamajhi N, Kim SK, Go H, Joe Y, Callaway Z, Kang JG, et al. Quercetin induces mitochondrial biogenesis through activation of HO-1 in HepG2 cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 2013: 154279.
 43. Lee TJ, Kim OH, Kim YH, Lim JH, Kim S, Park JW, et al. Quercetin arrests G2/M phase and induces caspase-dependent cell death in

- U937 cells. *Cancer Lett* 2006; 240(2): 234-242.
44. Ortega R, Garcia N. The flavonoid quercetin induces changes in mitochondrial permeability by inhibiting adenine nucleotide translocase. *J Bioenerg Biomembr* 2009; 41(1): 41-47.
 45. Gibellini L, Pinti M, Nasi M, De Biasi S, Roat E, Bertoncelli L, et al. Interfering with ROS Metabolism in Cancer Cells: The Potential Role of Quercetin. *Cancers (Basel)* 2010; 2(2):1288-1311.
 46. Lee WH, Loo CY, Bebawy M, Luk F, Mason RS, Rohanizadeh R. Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(4): 338-378.
 47. Lim HW, Lim HY, Wong KP. Uncoupling of oxidative phosphorylation by curcumin: implication of its cellular mechanism of action. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389(1): 187-192.
 48. Panchal HD, Vranizan K, Lee CY, Ho J, Ngai J, Timiras PS. Early anti-oxidative and anti-proliferative curcumin effects on neuroglioma cells suggest therapeutic targets. *Neurochem Res* 2008; 33(9): 1701-1710.
 49. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(10): 1967-1980.
 50. Gonzalez-Salazar A, Molina-Jijon E, Correa F, Zarco-Marquez G, Calderon-Oliver M, Tapia E, et al. Curcumin protects from cardiac reperfusion damage by attenuation of oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11(4): 357-364.
 51. Duluc L, Soleti R, Clere N, Andriantsitohaina R, Simard G. Mitochondria as potential targets of flavonoids: focus on adipocytes and endothelial cells. *Curr Med Chem* 2012; 19(26): 4462-4474.
 52. Mirzaei H, Keighobadi M, Emami S. An overview of anticancer chalcones with apoptosis inducing activity. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 26(146): 254-268 (Persian).
 53. Lorenz P, Roychowdhury S, Engelmann M, Wolf G, Horn TF. Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide* 2003; 9(2): 64-76.
 54. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinskyy N, Xiangmin Z, Olson S, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(5): H2417-H2424.
 55. Soeur J, Eilstein J, Lereaux G, Jones C, Marrot L. Skin resistance to oxidative stress induced by resveratrol: from Nrf2 activation to GSH biosynthesis. *Free Radic Biol Med* 2015; 78: 213-223.
 56. Metodieva D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickanaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(1-2): 107-116.
 57. Ramos AM, Aller P. Quercetin decreases intracellular GSH content and potentiates the apoptotic action of the antileukemic drug arsenic trioxide in human leukemia cell lines. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(10): 1912-1923.
 58. Kachadourian R, Day BJ. Flavonoid-induced glutathione depletion: potential implications for cancer treatment. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(1): 65-76.
 59. Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA. Intracellular ROS protection efficiency and

- free radical-scavenging activity of curcumin. PloS One 2011; 6(10): e26012.
60. Ak T, Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. Chem Biol Interact 2008; 174(1): 27-37.
 61. Jeong GS, Oh GS, Pae HO, Jeong SO, Kim YC, Shin MK, et al. Comparative effects of curcuminoids on endothelial heme oxygenase-1 expression: ortho-methoxy groups are essential to enhance heme oxygenase activity and protection. Exp Mol Med 2006; 38(4): 393-400.
 62. Yarru LP, Settivari RS, Gowda NK, Antoniou E, Ledoux DR, Rottinghaus GE. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on the expression of hepatic genes associated with biotransformation, antioxidant, and immune systems in broiler chicks fed aflatoxin. Poult Scie 2009; 88(12): 2620-2627.