REVIEW ARTICLE

An Overview of the Effects of polyphenols on Cardiac Mitochondrial Function

Aref Salehi[1],
Saeed Emami[2],
Masoud Keighobadi[3],
Hassan Mirzaei[4]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۷۰ اسفند سال ۱۳۹۷ (۲۲۴-۲۱۱)

مروری بر نقش محافظتی ترکیبات پلی فنلی (رسوراترول، کوئرسیتین و کورکومین) بر عملکرد میتوکندری قلب

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

چکیده

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

واژه های 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 اکسیدان ها و آنتی‌اکسیدان‌ها سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می گردد. اخیراً استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از فاکتورهای خطر اصلی در بیماری های قلبی عروقی مطرح شده است و بسیاری از یافته های مطالعات اخیر نشانگر نقش

مولف مسئول: حسن میرزایی- گرگان: کیلومتر ۲ جاده گرگان تهران، مجموعه آموزشی فلسفی، مرکزتحقیقات 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 توکسوپلاسموز ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دکتری علوم دارویی، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک ، دانشگاه علوم پزشکی گلستان ، گرگان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۸/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۷/۸/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۱۱/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

استرس اکسیداتیو در پیشرفت این بیماری می‌باشد(۲،۱). اگر سد آنتی‌اکسیدانی بدن شامل گلوتاتیون و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در هم شکسته شود، به دلیل پتانسیل زیاد گونه های فعال اکسیژن [1](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).

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

اختلال در عملکرد میتوکندری نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها ایفا می‌کند(۵). از این رو، مطالعه عملکرد میتوکندری اهمیت زیادی در بسیاری از پژوهش‌های بالینی و پایه دارد. میتوکندری 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. میتوکندری انرژی مورد نیاز برای فعالیت طبیعی قلب را عمدتاً به‌وسیله مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو تامین می‌کند(۸). میتوکندری 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 میتوکندری بسته به نیاز تغییر پیدا کند. میتوکندری 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 میتوکندری می‌گردد. میتوکندری سلول‌های قلبی هم نقش مهمی در هوموستاز و هم چنین بیوسنتز مواد گوناگون، مسیر سیگنالینگ و مرگ سلولی ایفا می‌کند(۹). در حال حاضر مشخص گردیده است که میتوکندری 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).

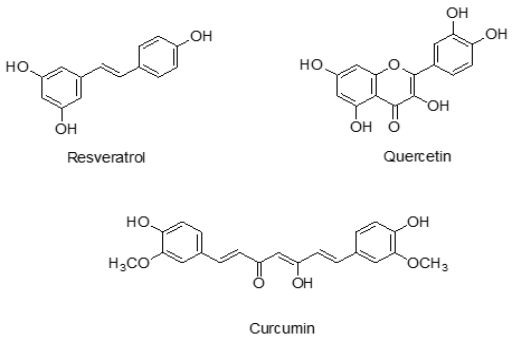
ترکیبات پلی‌فنولی بیش‌تر در میوه و سبزیجات وجود دارند و بیش‌تر به عنوان آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شوند. در طول دهه گذشته شواهد فزاینده ای به دست آمده است که نشان می دهند پلی‌فنول‌ها نقش مهمی در مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن دارند. بسیاری از پلی‌فنول‌ها در بیوژنز میتوکندری، پتانسیل غشا میتوکندری، انتقال زنجیره 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 میتوکندریایی 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 میتوکندری بافت قلبی می‌باشد.

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

1. Reactive Oxygen Species

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

شامل رسوراترول[1]، کوئرسیتین[2] و کورکومین[3] 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 فیتوالکسین‌ها[4] به نام استیلبن‌ها[5] 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 کم‌تر دیده می‌شود(۱۱). رسوراترول در بسیاری از گونه‌های گیاهی شامل سبزیجات و میوه‌ها به خصوص توت و انگور قرمز وجود دارد(۱۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند همانند بسیاری از ترکیبات پلی‌فنولی، رسوراترول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و برداشت کننده رادیکال‌های آزاد است که این نقش را از طریق اهدای اتم هیدروژن/ الکترون از گروه‌های هیدروکسیل خود ایفا می‌کند(۱۲). علاوه بر این، رسوراترول دارای اثرات بیولوژیک متعددی شامل ضد فشار خون، ضد آترواسکلروز، مهار تجمع پلاکتی، فعالیت‌های مهاری رشد، تنظیم کننده سیستم ایمنی و ... نیز می‌باشد(۱۳، ۱۴). رسوراترول به دلیل داشتن ویژگی چربی دوستی و تمایل به برهمکنش با رسپتورهای غشا زیستی اثرات محافظتی خود بر روی غشای میتوکندری را اعمال می‌کند(۱۵). یکی از این مکانیسم‌های حفاظتی، برهمکنش رسوراترول با غشاهای زیستی و پایدارسازی آن در شرایط ایسکمی و دوباره اکسیژن رسانی به بافت می‌باشد(۱۷،۱۶). هم‌چنین رسوراترول- ۳- سولفات با اتصال به غشای خارجی میتوکندری سبب تثبیت غشای آن می‌گردد(۱۸).

ترکیبات طبیعی متعددی وجود دارند که می‌توانند نقش محافظتی در جلوگیری از بیماری‌های 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 مطالعه‌ای که بر روی مدل حیوانات ایسکمی میوکاردیال/ پرفیوژن مجدد در خارج از بدن موجود زنده[6] انجام گرفت، مشاهده گردید پیش تیمارسازی قلب‌های ایزوله شده با رسوراترول (10 μM) به مدت ۵ دقیقه قبل از اولین ایسکمی (۳۰ دقیقه) و سپس پرفیوژن مجدد می‌تواند منجر به کاهش اندازه انفارکت در مقایسه با گروه‌کنترل گردد(۱۹،۲۰). مطالعه‌ای دیگر نشان داد که رسوراترول باعث معکوس‌شدن تاکی کاردی بطنی در قلب ایزوله رت مبتلا به انسداد گردیده است(۲۱).

رسوراترول باعث محافظت از حمله میوکاردیال ایسکمیک حاد و مزمن با مکانیسم‌های 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 می‌گردد(۲۲). کارآیی رسوراترول در پیش شرط سازی مدل حیوانی ایسکمیک نشان داد که رسوراترول می‌تواند باعث کاهش بی نظمی قلبی و کاهش اندازه انفارکت در رت‌های مبتلا به ایسکمی پرفیوزن مجدد گردد(۲۳).

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

6. ex vivo

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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 هم‌چنین بهبودی مختصر در عملکرد سیستولیک قلب، بهبود عملکرد اندوتلیال عروقی، کاهش تجمع پلاکت و کاهش LDL اکسیده می گردد(۲۴).

یکی دیگر از مکانیسم‌های اثر رسوراترول در حفاظت ازقلب شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، اتصال به تارگت‌های خاص مانند SIRT1[1]، AMPK[2] و NO[3] 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 می گردد. هم‌چنین رسوراترول می‌تواند باعث فعال شدن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)[4] گردد که مرحله‌ای مهم در افزایش نیتریک اکساید می‌باشد(۲۶).

Nrf2[5] یک فاکتور رونویسی در برگیرنده تنظیم بیان سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های پستانداران می‌باشد که باعث افزایش بیان گلوتاتیون میتوکندریایی و سوپراکسید دیسموتاز می گردد. رسوراترول باعث افزایش بیان گاما گلوتامیل سیستئین سنتاز، هم اکسیژناز۱ و NADPH می گردد. گلوتاتیون (GSH) به تثبیت سیستم تعادل احیا میتوکندری کمک زیادی می کند(۲۷).

رسوراترول سبب کاهش ROS در میتوکندری می گردد، به طوری که این ماده با به دام انداختن رایکال‌های آزاد هیدروکسیل و مهار پراکسیداسیون لیپید به افزایش میزان محتوی گلوتاتیون کمک می کند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی رسوراترول منجر به محافظت سلولی در چندین رده سلولی متفاوت شامل کراتینوسیت، قلب، عصب، چربی و مغزی می گردد(۲۸). رسوراترول باعث افزایش فعالیت فاکتور هسته‌ای Nrf2 در کراتینوسیت و سلول های اندوتلیال عروق کرونری می‌شود. رسوراترول باعث افزایش بیان گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در سلول‌های اندوتلیال در یک مسیر وابسته به SIRT1 نیز می گردد(۲۹). رسوراترول می تواند 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-1α همراه می‌باشد. هم‌چنین رسوراترول با مکانیسم‌های تحریکی AMPK، SIRT1 سبب بیوژنز میتوکندری می گردد(۱۱). رسوراترول با مکانیسم آپوپتوز باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی می گردد. 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 منافذ غشا میتوکندری باز شده و سیتوکروم c آزاد شده و سرانجام با فعال‌سازی کاسپازها باعث آپوپتوز می گردد(۳۰). هم‌چنین رسوراترول با افزایش بیان p53 سبب فعال شدن آپوپتوز و مهار رشد سلول‌های سرطانی می گردد. رسوراترول با فعال‌سازی فسفریلاسیون p53، افزایش بیان فاکتورهای پیش آپوپتوزی تنظیم شونده توسط p53 نظیر p21 و کاهش بیان پروتئین‌های ضدآپوپتوزی نظیر Bcl2، Bcl-xL سبب توقف چرخه رشد سلول‌های سرطان می‌شود(۳۱). تیمار سلول‌های U937 با رسوراترول باعث مهار فاکتور هسته‌ای NF-κB می گردد. هم‌چنین این ماده سبب افزایش بیان پروتئین پیش‌آپوپتوزی Bax می گردد(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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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	(۲۸، ۵۳) (۲۹)
	افزایش بیان گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز	سلول های اندوتلیال عروق کرونری رت انسان	(۲۹، ۵۴)
	فعال سازی Nrf2	سلول اپیدرمال طبیعی انسانی	(۵۵)
	کاهش پتانسیل غشا میتوکندری		(۳۰، ۳۱)
	آزادسازی سیتوکروم c		
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	کاهش بیان Bcl-xL، Bcl-2		
	افزایش بیان و اولیگومریزه شدن Bax		
کوئرسیتین	برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن و پراکسید هیدروژن	کشت سلولی	(۵۶)
	کاهش محتوی گلوتاتیون (GSH)	کشت سلولی	(۵۸-۵۶)
	مهار تیوردوکسین ردوکتاز	کشت سلولی	(۳۹)
	کاهش پتانسیل غشا میتوکندری		(۴۹-۴۷)
	آزادسازی سیتوکروم c		
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین		
	افزایش بیان Bax-Bak		
	کاهش بیان Bcl-xL، Bcl-2		
	فعال سازی سیستم AMPK		
کورکومین	برداشت رادیکال های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل	کشت سلولی	(۵۹، ۶۰)
	افزایش بیان هم اکسیژناز ۱، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز	سلول اندوتلیال انسانی	(۶۱)
		کشت سلولی	
	افزایش محتوی گلوتاتیون با افزایش بیان گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیدازو گلوتاتیون-اس-ترانسفراز	کبد جوجه	(۶۲)
	آزادسازی سیتوکروم c		(۱۷)
	بازشدن منافذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری		
	تورم و افزایش نفوذ پذیری میتوکندری		
	مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین		
	افزایش بیان Bax-Bak		
	کاهش بیان Bcl-xL، Bcl-2		
	تخریب DNA میتوکندری		

کوئرسیتین

کوئرسیتین از گروه فلاونوئیدها می‌باشد و در مواد غذایی مانند پیاز، چای سبز و سیب یافت می‌شود. کوئرسیتین[1] از گروه پلی‌فنول‌ها است که دارای یک هسته فلاوون می‌باشد(۳۲). به دلیل ساختار شیمیایی خاص، کوئرسیتین به طور مستقیم با غشای میتوکندری (mPTP)[2] و اجزا داخلی آن واکنش می‌دهد و بر تولید ATP و منافذ بازشونده میتوکندری تاثیر می‌گذارد. طی یک مطالعه اثرات چند پلی‌فنول شامل کوئرسیتین، تاکسی‌فولین، 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 می‌گردد(۳۳).

اثرات محافظتی کوئرسیتین به وسیله چندین مکانیسم اعمال می‌گردد. کوئرسیتین با فعال نمودن مسیرهای سیگنالی مرتبط با دفاع آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های کشت داده شده در بافت حیوانات سبب محافظت میتوکندری از آسیب می‌گردد(۳۳). کوئرسیتین باعث فعال شدن Nrf2 می‌شود که این فعال شدن به واسطه چندین پروتئین کیناز انجام می‌گیرد و بسیاری از این پروتئین کینازها به‌وسیله کوئرسیتین تنظیم می‌گردند(۳۴). گلوتاتیون پراکسیداز یکی از آنزیم های مسئول برای تبدیل پراکسید هیدروژن (H_2O_2) به H_2O به وسیله مصرف گلوتاتیون احیا (GSH) و تولید گلوتاتیون اکسیده (GSSG) می‌باشد. گلوتاتیون ردوکتاز با مصرف NADPH سبب احیای گلوتاتیون اکسیده می‌گردد. بنابراین کوئرسیتین با افزایش بیان گلوتاتیون احیا (GSH) میتوکندریایی در محیط in vivo توانایی سلول‌ها را برای از بین بردن اثرات سمی H_2O_2 افزایش می‌دهد. هم‌چنین کوئرسیتین باعث افزایش بیان Nrf2 نیز می‌گردد. بنابراین کوئرسیتین به عنوان یک عامل فعال کننده سیستم احیا سبب محافظت از میتوکندری در

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

شرایط عدم تعادل احیا می‌گردد(۳۵). کوئرسیتین به تنهایی می‌تواند باعث افزایش بیان آنزیم‌های در برگیرنده دفاع آنتی‌اکسیدانی در میتوکندری گردد. اثرات مفید کوئرسیتین به دلیل توانایی برداشت رادیکال‌های آزاد می‌باشد. هم‌چنین جدا از اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کوئرسیتین، اثرات محافظتی کوئرسیتین می تواند به دلیل اثر مستقیم بر فرایندهای میتوکندری باشد(۳۶).

میتوکندری‌ها اندامک هایی هستند که تنفس سلولی، فسفوریلاسیون اکسیداتیو و سنتز ATP در آن انجام می گیرد. کوئرسیتین به صورت اختصاصی داخل میتوکندری تجمع یافته و سبب مهار کمپلکس ATP سنتاز می گردد. کوئرسیتین مصرف اکسیژن را تحریک می کند. کوئرسیتین اکسیداسیون فسفوریلاسیون را در غلظت بالاتر از ۳۰ میکرومولار مهار کرده و هم‌چنین مصرف اکسیژن را در غلظت بالاتر از ۵۰ میکرومولار تحریک کرده سبب کاهش پتانسیل غشا میتوکندری و آزادسازی کلسیم می‌گردد(۳۷،۱۱). کوئرسیتین می‌تواند هم فعالیت آنتی‌اکسیدانی و هم پروکسیدانی داشته باشد. به دلیل وجود تعداد زیاد گروه‌های هیدروکسیل، هم‌چنین باند دوگانه کونژوگه، کوئرسیتین به صورت موثری ROS میتوکندریایی شامل رادیکال آزاد اکسیژن و پروکسید هیدروژن را به دام می اندازد.

واکنش کوئرسیتین با رادیکال اکسیژن منجر به تشکیل رادیکال سمی‌کینون[1] و پراکسید هیدروژن می‌گردد. سپس کوئرسیتین با پروکسید هیدروژن واکنش داده و در حضور پراکسیدازها منجر به کاهش سطح آن می‌گردد (تصویر شماره ۲). کوئرسیتین می‌تواند متابولیسم ROS را به وسیله کاهش محتوی تیول میتوکندری تغییر بدهد. کوئرسیتین با ROS واکنش داده و رادیکال‌های کینون و سمی‌کینون را تشکیل می‌دهد که این رادیکال‌ها با گلوتاتیون واکنش می‌دهد. بنابراین کوئرسیتین سبب کاهش میزان GSH در یک غلظت وابسته به دوز می‌گردد. این موضوع طی مطالعاتی که در کشت سلولی و هم‌چنین مطالعه ex vivo روی کبد رت انجام شد نیز مورد تایید قرار گرفت. در نهایت این که کوئرسیتین به صورت غیر مستقیم با مهار آنزیم‌های مرتبط با فعالیت آنتی اکسیدانی شامل تیوردوکسین ردوکتاز و گلوتاتیون- اس-ترانسفراز باعث کاهش ROS می‌گردد(۳۹،۳۸). کوئرسیتین می‌تواند مسیر آنتی‌اکسیدانی را به وسیله فاکتور هسته‌ای Nrf2 تعدیل نماید. در شرایط استرس اکسیداتیو Nrf2 آزاد شده و منجر به افزایش میزان بیان ژن‌های در برگیرنده فعالیت آنتی‌اکسیدانی به خصوص افزایش میزان بیان ژن گلوتاتیون می‌گردد. تیمار سلول‌های HepG2 با کوئرسیتین (۵۰ میکرومولار) می‌تواند به سرعت و طی مدت زمان ۶۰ دقیقه باعث فسفوریلاسیون و فعال شدن Nrf2 گردد که این فعال شدن منجر به افزایش میزان GSH می‌گردد. کوئرسیتین باعث افزایش سطح Nrf2 به وسیله افزایش میزان رونویسی و پایدارسازی پروتئین از طریق مهار یوبی کینون و کاهش تجزیه آن گردد(۴۱،۴۰).

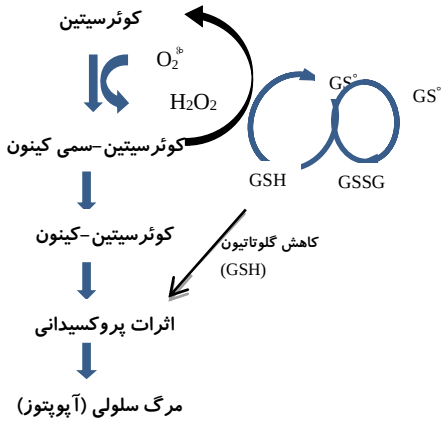
طی مطالعه‌ای که به صورت in vivo در رت‌ها انجام شد، مشاهده گردید که کوئرسیتین می‌تواند نقش محافظتی در جلوگیری از آسیب ایسکمی/ پرفیوژن مجدد (I/R) در انواع سلول‌های مغز و قلب داشته باشد که این عمل به وسیله کاهش اثرات سمی ROS و کاهش آپوپتوز میتوکندریایی انجام می‌گیرد(۱۱). اثرات کوئرسیتین بر بیوژنز میتوکندری بحث برانگیز است. در سلول‌های HepG2 کوئرسیتین باعث القا بیوژنز میتوکندری از طریق فعال نمودن آنزیم هم-اکسیژناز ۱ می‌گردد. افزایش بیوژنز میتوکندری همراه با افزایش سطح DNA میتوکندری می‌باشد(۴۲). در سالیان اخیر، اثرات ترکیبات طبیعی روی آپوپتوز مورد بررسی زیادی قرار گرفته است. این تحقیقات عمدتاً روی مولکول‌ها انجام شده است که باعث مرگ سلول‌های سرطانی

1. semiquinone

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

می‌گردد. به دلیل تفاوت مدل‌های مورد استفاده در مطالعات درون تنی و برون تنی تفسیر این نتایج کمی مشکل است. ظرفیت کوئرسیتین برای ایجاد آپوپتوز از مسیر میتوکندری در مدل‌های سلولی متفاوت مشاهده گردیده است. کوئرسیتین باعث مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی می‌گردد اما در سلول‌های نرمال اثر سوء ندارد. کوئرسیتین به وسیله مکانیسم‌های مستقیم و غیر مستقیم باعث ایجاد آپوپتوز میتوکندریایی می‌گردد. کوئرسیتین 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 کوئرسیتین با مهار انتقال دهنده نوکلئوتید آدنین [1] سبب آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری می‌گردد که این رهاسازی از طریق مکانیسم سیکلوسپورین غیر حساس باعث باز شدن منفذ انتقال دهنده نفوذپذیر میتوکندری [2] می‌گرد(۴۴).

تماس کوئرسیتین با سلول‌های سرطانی سبب تشکیل کمپلکس کوئرسیتین- سمی کینون و کوئرسیتین- کینون می‌گرددکه این ترکیبات متعاقباً دارای اثرات پروکسیدانی می‌باشند. ترکیبات مذکور با تیول گلوتاتیون سریعاً واکنش داده و سبب کاهش گلوتاتیون (GSH) سلول می‌گردد. تخلیه گلوتاتیون سلول همراه با افزایش میزان رادیکال آزاد اکیسژن منجر به شروع آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود. سرانجام این که کاهش گلوتاتیون همراه با کاهش پتانسیل غشا میتوکندری، در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین و کاهش توده میتوکندری منجر به مرگ سلولی می‌گردد. کوئرسیتین هم‌چنین با تغییر میزان بیان پروتئین پیش آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی متعلق به خانواده Bcl-2 سبب ایجاد آپوپتوز می‌شود (تصویر شماره ۲)(۴۵).



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

کورکومین

کورکومین یک ترکیب پلی فنولی با نام شیمیایی (۱،۷ بیس (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی فنیل)-۱،۶-هپتادین-۳،۵-دی اون)[3] ماده موثره گیاه زردچوبه (Curcuma longa) می باشد. این ترکیب دارای دوحلقه آریل حاوی دو گروه متوکسی و هیدورکسیل 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 کورکومین بیش تر می گردد. فرم انولی کورکومین 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 کورکومین 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 کورکومین بدین‌صورت است که این ماده سبب تخریب زیر واحد بتا کمپلکس ATP سنتاز می‌گردد(۴۷). کورکومین باعث به دام انداختن رادیکال‌های هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$)، ($O_2^{\bullet}$)، نیتریک اکساید(NO)،

1. Adenine Nucleotide Translocase
2. Permeability Transition Pore
3. 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

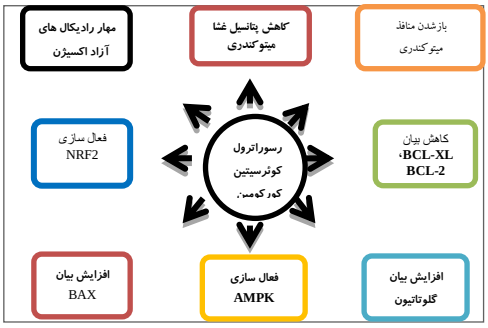
پراکسید هیدروژن(H_2O_2) و پراکسی نیتریت می‌گردد(۴۸). کورکومین هم‌چنین باعث افزایش بیان ژن‌های در برگیرنده پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، هم اکسیژناز ۱ و هم‌چنین افزایش سطح گلوتاتیون سلولی (گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون-اس- ترانسفراز) می‌گردد(۴۸).

کورکومین سلول‌های قلبی را از آسیب ایسکمی ناشی از پرفیوزن مجدد (I/R) به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو محافظت می‌نماید. کورکومین با کاهش تولید ROS وهم‌چنین بهبود عملکرد اکسیداسیون فسفوریلاسیون سبب بهبود عملکرد میتوکندری سلول‌های قلبی می‌گردد(۴۹). گلوتاتیون (GSH) نقش مهمی در جلوگیری از آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو دارد. بنابراین سطح پایین گلوتاتیون به دلیل جلوگیری از آسیب سلولی می‌باشد(۵۰).

کورکومین باعث فعال شدن کیناز وابسته به AMP می‌گردد. سیستم AMPK به عنوان تنظیم کننده تعادل انرژی سلولی می‌باشد و در پاسخ به افزایش نسبت AMP/ATP فعال می‌گردد. افزایش مصرف ATP و یا کاهش تولید آن منجر به افزایش نسبت AMP/ATP گردیده و منجر به فعال سازی کیناز در مسیر سیگنالینگ می‌گردد(۵۱). واکنش‌های احیا در سیتوزول انجام می‌گیرد و برای پایداری وضعیت سلول‌ها ضروری است. گلوتاتیون به مقدار بسیار زیاد در سیتوزول وجود دارد و نقش مهمی در هوموستاز احیا از طریق واکنش تبادل تیول- دی سولفید با پروتئین‌های حاوی سیستئین دارد. گلوتاتیون هم‌چنین به عنوان ناقل الکترون در بسیاری از واکنش‌های در برگیرنده احیا رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد. بسیاری از آنزیم‌های احیا در سیتوزول قرار دارد که شامل آنزیم‌های غیر تیولی (کاتالاز- سوپراکسید دیسموتاز) و آنزیم‌های حاوی تیول شامل تیوردوکسین، گلوتاتیون وابسته به تیول‌پراکسیداز و تیورودوکسین می‌باشد(۵۲). اثرات آنتی‌اکسیدانی و حفاظت از سلول روی چندین رده سلولی متفاوت تایید گردیده است. کورکومین باعث به دام انداختن رادیکال‌های آزاد شامل هیدروکسیل- اکسیژن- اکسید نیتریک-پراکسید هیدروژن و هم‌چنین پروکسی نیتریت می‌گردد. اثرات غیرمستقیم کورکومین بدین صورت است که باعث تنظیم میزان بیان پروتئین در برگیرنده فعالیت آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، هم اکسیژناز ۱ و هم‌چنین افزایش میزان گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون- اس- ترانسفراز می‌گردد. آزمایشات متعددی که به صورت برون تنی و دورن تنی انجام گرفته نشان داد که کورکومین مشابه رسوراترول باعث افزایش بیان پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی به واسطه فاکتور هسته‌ای Nrf2 می‌گردد. هم‌چنین کورکومین باعث حفاظت از سلول‌های قلبی در مقابل آسیب ایسکمی پرفیوزن مجدد (I/R) به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو و تثبیت عملکرد میتوکندری می‌گردد(۴۸). هم‌چنین کورکومین به‌وسیله جلوگیری از کاهش فعالیت کمپلکس ۱ و باز شدن منافذ میتوکندری باعث بهبود عملکرد فعالیت میتوکندری می‌گردد(۴۹).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ترکیبات پلی‌فنولی به دلیل داشتن پتانسیل آنتی اکسیدانی بالا، نقش مهمی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها ایفا می‌کنند. این ترکیبات با مکانیسم‌های مختلف بر عملکرد میتوکندری موثر هستند. پلی‌فنول‌ها با مکانیسم‌های مختلف باعث کاهش ROS، افزایش میزان آنتی‌اکسیدان و برداشت رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردند (تصویر شماره ۳). ترکیبات طبیعی اثرات مفیدی بر عملکرد میتوکندری ایفا می‌کنند. استفاده از این ملکول‌ها به خصوص رسوراترول توجه زیادی را به خود جذب کرده است. مطالعات کارآزمایی بالینی گسترده ای جهت آشکار شدن اثرات احتمالی در جذب و زیست فراهمی این ترکیبات طبیعی لازم است. هم‌چنین مطالعات بیش‌تری لازم است تا اثرات این ترکیبات بر پستانداران مشخص گردد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]



تصویر شماره ۳: اثرات بیولوژیک رسوراترول، کوئرسیتین و کورکومین

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 پلی‌فنول‌ها در جهت تعدیل عملکرد میتوکندری و توانایی آن به‌عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدانی معطوف گردیده است. همان‌گونه که در بالا اشاره شد، برخی پلی فنول‌ها قادرند مسیرهای داخل سلولی را فعال کرده و سبب افزایش بیوژنز میتوکندری گردند. به عبارت دیگر بسیاری از پلی‌فنول‌ها 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 بیماری های قلب و عروقی داشته باشد.

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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).
5. Chen Y, Azad MB, Gibson SB. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy. Cell Death Differ 2009; 16(7): 1040-1052.
6. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr Rev 2012; 70(5): 257-265.
7. Mattson MP. Mechanisms of neuronal apoptosis and excitotoxicity. Pathogenesis of neurodegenerative disorders. Springer; 2001. p. 1-20.
8. Marín-García J. Mitochondria and their role in cardiovascular disease: Springer Science & Business Media; 2012.
9. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. Circulation 2004; 110(8): 894-896.
10. Karimi N, Tabrizi N, Abedini M. Relationship between Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis: A Review Study. Res

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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 Bsed 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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 Pysiol 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, Braidy 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickancaité 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]