Медицинская база данных MEDLINE: ВИРУС и ПОЛИДАТИН или РЕСВЕРАТРОЛ

Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2012 Oct;37(20):3068-73.

[Активные составляющие нейраминидазы в составе растения из семейства гречишных Polygonum cuspidatum и их действие на вирусный грипп A(H1N1)]. [Статья на китайском языке]

Chen KT (1), Zhou WL, Liu JW, Zu M, He ZN, Du GH, Chen WW, Liu AL.
Информация об авторах:
(1) Key Laboratory of Chinese Medicinal Resource from Lingnan, Ministry of Education, Research Center of Medicinal Plant Resource Science and Engineering, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China.

ЦЕЛЬ: Изолировать и выявить активные составляющие нейраминидазы в растении из семейства гречишных Polygonum cuspidatum, полезные в преодолении вирусного гриппа A (H1N1).
МЕТОД: На основе направляемого биоанализом фракционирования, для выделения активных составляющих из экстрактов растения Polygonum cuspidatum были приняты такие хроматографические методы как использование геля кремниевой кислоты, сефадекса LH-20 и HPLC.
Молекулярные структуры этих активных составляющих были выяснены на основе их спектральных данных, таких как NMR и MS и их физико-химических свойств.
РЕЗУЛЬТАТ: Из этил-ацетатного экстракта растения P. cuspidatum было изолировано и идентифицировано семь соединений:
1) 2-метоксистипандрон, 2) эмодин, 3) ресвератрол, 4) полидатин, 5) эмодин-8-O-бета-D- гликопиранозид, 6) (E)-3, 5, 12-тригидроксистильбен-3-O-бета-D- гликопиранозид-2'-(3",4",5"-тригидроксибензоат) и 7) катехин -3-O- галлат.
Тест на воздействие на вирусы NA показал, что среди них соединения (3), (6) и (7) обладают ингибиторным действием в отношении активности вирусов NA; при этом были получены соответственно следующие значения IC50: (3) - 129.8, (6) - 44.8 и (7) - 21.3 микромоль x L(-1).
Далее был проведен тест CPE, показавший, что соединения (6) и (7) обладают значительным ингибиторным действием против вирусной инфекции H1N (соответственно EC50 = 5,9 и 0,9 микромоль x L(-1)).
При этом была отмечена очень низкая цитотоксичность в отношении клеток хозяина; их терапевтический селективный индекс (SI) на клетках MDCK варьировал от 56 до 269.
ВЫВОДЫ: Изолированные из экстрактов растения of P. cuspidatum на основе направляемого биоанализом фракционирования нейраминидазные ингибиторы, активные против вирусного гриппа H1N1, имеют значительный потенциал как терапевтический материальный базис и подлежат дальнейшим исследованиям для получения лекарства против гриппа.

Plant Cell Rep. 2011 Nov;30(11):2027-36. doi: 10.1007/s00299-011-1110-2. Epub 2011 Jun 30.

Повышенная экспрессия гена синтазы ресвератрола (PcRS), выделенного у растения из семейства гречишных Polygonum cuspidatum и воспроизведенного в геноме трансгенного кретоцветного растения арабидопсис, вызывает накопление транс-пицеидов с противогрибковой активностью.

Liu Z (1), Zhuang C, Sheng S, Shao L, Zhao W, Zhao S.
Информация об авторах:
(1) School of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology,

Guangzhou, 510006, Guangdong, China.
Хотя гены стильбен синтазы (STS), ответственные за образование ресвератрола, уже были всесторонне охарактеризованы у многих видов растений, но в литературе существует лишь несколько описаний, касающихся генов STS у растения из семейства гречишных Polygonum cuspidatum (Sieb. et Zucc), важного лечебного растения в азиатских странах.
Для оценки биологических функций гена синтазы ресвератрола (PcRS) у растения Polygonum cuspidatum, под контролем стимулятора 35S для вируса мозаики цветной капусты (CaMV) этот ген PcRS был внедрен в геном растения арабидопсис.
Интеграция этого трансгена в геном растения арабидопсис и его экспрессия были подтверждены такими методами анализа как саузерн-блоттинг и нозерн-блоттинг.
Трансгенные растения накопили новое соединение как в листьях, так и в семенах, и оно было идентифицировано как транс-пицеид в результате применения методов жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) и масс-спектрометрии с электрораспылением (HPLC-ESI-MS).
Повышенная экспрессия гена PcRS у трансгенного арабидопсиса, вызванная ограничением колонизации грибкового микроорганизма Colletotrichum higginsianum путем ингибирования образования спор, приводит к повышению сопротивляемости растения против этих грибков C. higginsianum.
Таким образом, ген PcRS можно применять в геноме других зерновых растений для того, чтобы существенно повысить их сопротивляемость к грибковым патогенам и улучшить их питательную ценность.
Кроме того, у трансгенного арабидопсиса наблюдались измененная пигментация оболочки семян и значительное снижение уровня пигмента антоциана, и при этом экспрессия гена синтазы халкона (CHS) не снижалась.
Эти результаты указывают на то, что дополнительная активность STS вызывает недостаток веществ-предвестников CHS, что ведет к нарушению последующих этапов биосинтеза флавоноидов у арабидопсиса.

Transgenic Res. 2004 Jun;13(3):203-14.
Экспрессия гена стильбен синтазы (StSy), выделенного из виноградного вина и трансгенными методами перенесенного в геном белого тополя, приводит к высокому накоплению антиоксидантных глюкозидов ресвератрола.
Giorcelli A (1), Sparvoli F, Mattivi F, Tava A, Balestrazzi A, Vrhovsek U, Calligari P, Bollini R, Confalonieri M.
Информация об авторах:
(1) Istituto di Sperimentazione per la Pioppicoltura-MiPAF, путем di Frassineto 35, 1-15033 Casale Monferrato (AL), Italy.
В случае наличия этого гена, экспрессия стильбен синтазы ведет к выработке соединений ресвератрола, которые являются основными компонентами фитоалексинного ответа на колонизацию грибковых патогенов растения и веществами с высокой биоактивностью, представляющими интерес для фармацевтики.
Геном белого тополя (Populus alba L.) был трансформирован с применением конструкции, состоящей из вставки кДНК, кодирующей экспрессию стильбен синтазы, выделенной из виноградного вина (Vitis vinifera L.) под контролем стимулятора 35S вируса мозаики цветной капусты (CaMV) и гена гибридного антибиотика химерического канамицина, повышающего сопротивляемость.
Метод гибридизации саузерн-блоттинг продемонстрировал наличие и интеграцию экзогенных последовательностей ДНК в геноме белого тополя.
Экспрессия гена кодировки стильбен синтазы в различных трансгенных линиях была подтверждена вестерн-блоттингом и нозерн-блоттингом.
По сравнению с контрольной группой, у трансгенных растений было отмечено наличие

двух новых соединений.
Они были идентифицированы как транс и цис-изомеры ресвератрол-3-глюкозида (пицеида) с помощью следующих методов: жидкостная хроматография высокого давления (HPLC), ультрафиолетовая спектрометрия, масс-спектрометрия с электрораспылением (HPLC-ESI-MS) и энзимный гидролиз.
Поскольку тополь является хорошим производителем биомассы, и пицеиды накапливаются в нем в значительных количествах (до 615,2 микрограмм /г веса живого листа), эти трансгенные растения потенциально представляют альтернативный источник производства этих соединений, представляющих высокую ценность для фармакологии.
Несмотря на наличие пицеидов в наших экспериментальных условиях, при выполнении биоанализа in vitro не наблюдалось никакой повышенной сопротивляемости в отношении патогена Melampsora pulcherrima, который вызывает ржавчину у растений.

PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65213. doi: 10.1371/journal.pone.0065213. Print 2013.

Ингибирующее действие ресвератрола на вирус энтерита у уток в лабораторных исследованиях (in vitro).

Xu J1, Yin Z, Li L, Cheng A, Jia R, Song X, Lu H, Dai S, Lv C, Liang X, He C, Zhao L, Su G, Ye G, Shi F.

Краткое содержание

Вирусный энтерит у уток (DVE) является острой контактной инфекцией, вызываемой вирусом герпеса.
Это заболевание встречается у уток, гусей и лебедей любого возраста и вида.
Оно ответственно за значительные экономические потери в птицеводстве как в Китае, так и во все мире, так как оно является причиной смертности и снижения производства яиц.
Ресвератрол является естественным фитоалексином, вырабатывающимся у специфических растений и он демонстрирует ингибиторную активность в отношении многих видов вирусов.
В данной статье было обнаружено, что ресвератрол ингибирует репликацию вируса энтерита у уток (DEV) в зависимости от дозы.
50%-ное ингибирование достигается при концентрации 3,85 мг/мл.
Ингибирование размножения вирусов в присутствии ресвератрола выражается не в прямой дезактивации или ингибировании вирусной колонизации клеток хозяина, а в ингибировании размножения вирусов в клетках хозяина.
Анализ времени действия этого препарата показал, что оно ограничено отрезком времени, охватывающим первые 8 часов после начала инфекции.
Этот вывод поддерживают фотографии ультраструктуры тканей на ранних стадиях инфекции DEV, которые показали подавление репликации нуклеиновой кислоты вируса и образования капсидов (оболочек вируса) в ядрах клеток.
Непрямым иммуно-флуоресцентным методом было показано, что экспрессия протеинов при инфекции DEV в фибробластах эмбрионов инфицированных уток (DEF) по прошествии 24 часов после инфицирования также эффективно подавлялась ресвератролом.
В заключение утверждается, что ресвератрол обладает хорошей активностью в борьбе с инфекцией DEV у уток в экспериментах in vitro, что можно отнести за счет того, что ресвератрол воздействует на несколько ключевых ранних протеинов, важных для вирусной репликации.

Bone. 2013 Mar;53(1):269-76. doi: 10.1016/j.bone.2012.12.007. Epub 2012 Dec 20.

Протеин нуклеокапсида вируса сифилиса, являющегося одной из основных причин болезни Педжета (экземоподобного рака молочной железы), повышает экспрессию энзима IL-6 путем снижения выработки сигнальных энзимов FoxO3/Sirt1.

Wang FM1, Sarmasik A, Hiruma Y, Sun Q, Sammut B, Windle JJ, Roodman GD, Galson DL.

Краткое содержание

Сифилисный вирус играет важную роль в качестве фактора внешней среды в патогенезе болезни Педжета (PD).

В предыдущих исследованиях уже было показано, что содержание энзима IL-6 повышается в костном мозге пациентов с болезнью Педжета и что протеин нуклеокапсида сифилисного вируса (MVNP) вызывает секрецию энзима IL-6 в пораженных болезнью Педжета остеобластах.

Кроме того, IL-6 играет критическую роль в развитии пораженных болезнью Педжета остеобластов и костных дефектов, вызванных PD, но механизмы, регулирующие выработку энзима IL- 6 в ответ на протеин MVNP, остаются невыясненными.

Наши последние исследования выявили, что экспрессия протеина MVNP в предвестниках остеобластов снижает экспрессию МРНК сиртуина Sirt1 и протеина-регулятора, оказывающего негативное влияние на активность NF-κB, которая является ключевым фактором для экспрессии энзима IL-6.

Экспрессия протеина MVNP в клетках NIH3T3 также повышает транскрипцию энзима Il-6 и снижает экспрессию МРНК сиртуина Sirt1.

И то и другое происходит в обычных условиях при активации регулятора FoxO3, повышающего экспрессию Sirt1; активация же выполняется LY294002 (ингибитором PI3K/AKT).

Анализ активности люциферазы показал, что нерегулируемым образом активный регулятор FoxO3 отменяет подавляющее действие протеина MVNP на сигнальные вещества, посылаемые или элементами ответа регулятора FoxO3 или стимулятором Sirt1.

Кроме того, анализ стабильности протеина показал, что вслед за введением циклогексимида регулятор FoxO3 распадается более быстро в клетках с имеющейся экспрессией MVNP, чем в контрольных клетках.

Аналогично, выполнение со-трансфекции протеина MVNP и регулятора FoxO3 в клетки HEK293 продемонстрировало, что в зависимости от дозы протеин MVNP сокращает уровни протеина в регуляторе FoxO3 при его повышенной экспрессии.

Лечение протеасомным ингибитором MG132 блокирует инициированное протеином MVNP снижение экспрессии регулятора FoxO3.

А лечение ингибитором серин/треонин фосфатазы, каликулином А, выявило, что протеин MVNP повышает фосфорилирование регулятора FoxO3.

Далее, повышенная экспрессия Sirt1 или лечение с помощью ресвератрола, являющегося активатором Sirt1, блокирует повышение транскрипции энзима Il-6 transcription, выполняемое протеином MVNP.

И наконец, ресвератрол уменьшает число TRAP-позитивных многоядерных клеток в культурах костного мозга, взятых у трансгенных (TRAP-MVNP) мышей до уровня дикого типа.

Эти результаты указывают на то, что протеин MVNP снижает сигнальное движение FoxO3/Sirt1 и тем самым повышает уровни энзима IL-6, который в частности, опосредует вклад протеина MVNP в развитие болезни Педжета.

PLoS One. 2012;7(12):e51306. doi: 10.1371/journal.pone.0051306. Epub 2012 Dec 10.

Ресвератрол предотвращает трансформацию вируса EBV и ингибирует разрастание человеческих клеток B, ставших бессмертными под действием EBV.

Espinoza JL1, Takami A, Trung LQ, Kato S, Nakao S.

Краткое содержание

ИСТОРИЯ ВОПРОСА:

Лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусом Эпштейна-Барр (EBV), является все более распространенным осложнением у пациентов с иммунодепрессивными состояниями.

Хотя современные терапевтические методы лечения этого нарушения являются эффективными, но они также связаны со значительной токсичностью, которой подвергается организм пациента.

В этом исследовании предпринята попытка идентифицировать новейшие терапевтические агенты.

В нем исследовалось действие ресвератрола, полифенольного соединения, встречающегося в природе, на трансформацию вируса EBV в человеческих клетках B.

МЕТОДОЛОГИЯ/ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

Это исследование показывает, что ресвератрол предотвращает трансформацию вируса EBV в человеческих клетках B.

Эти эффекты опосредуются специфической цитотоксичной активностью ресвератрола в отношении инфицированных вирусом EBV клеток, которые связаны со снижением выработки анти-аптотических протеинов Mcl-1 и сурвивина.

Это происходит вследствие ингибирования индуцированных вирусом EBV сигнальных путей NFκB и STAT-3 и понижением (под действием ресвератрола) экспрессии онкогенного продукта вирусной жизнедеятельности LMP1 в инфицированных вирусом EBV клетках B.

Кроме того, ресвератрол уменьшает экспрессию miR-155 и miR-34a в инфицированных вирусом EBV клетках B, блокирует экспрессию анти-аптотического вирусного гена BHRF1, и, таким образом, прерывает цепь событий, необходимых для трансформации вируса EBV и выживания трансформированных под действием вируса EBV клеток.

ВЫВОДЫ / ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ:

Эти результаты показывают, что ресвератрол потенциально может быть эффективной терапевтической альтернативой, и его можно применять для предотвращения связанных с вирусом EBV лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с подавленным иммунитетом.

Alzheimers Res Ther. 2012 Dec 6;4(6):47. doi: 10.1186/alzrt150. eCollection 2012.

Участие регулируемых энзимом NF-κB про-воспалительных микроРНК в болезни Альцгеймера.

Lukiw WJ.

Краткое содержание

Многочисленные нейрохимические, нейропатологические и генетические свидетельства указывают на то, что существует критическое число про-воспалительных и связанных с врожденной иммунной системой факторов, вовлеченных в патологические метаболические процессы, которые лежат в основе спорадично возникающей болезни Альцгеймера (AD) или приводят к ней.

Совсем недавно было показано, что ряд эпигенетических факторов (включая особое семейство индуцируемых, про-воспалительных, регулируемых энзимом NF-κB небольших не-кодирующих РНК (так называемых микроРНК) существенно наращивает своё присутствие в мозге, пораженном болезнью AD.

Представляется, что эти появляющиеся в большом количестве микроРНК являются инструментом изменения транскриптома человеческого мозга.

Эта реорганизация состава и сложности микроРНК в свою очередь ведет к про-воспалительным процессам и программам повышенной экспрессии патогенных генов. Этот процесс, постепенно изменяющий иммунные и воспалительные сигнальные последовательности в мозге, пораженном болезнью AD, поддерживает иммунно-патогенные события и про-воспалительные черты фенотипа AD.
В этом отчете представлена краткая сводка того, что известно в отношении индуцируемых энзимом NF-κB микроРНК, число которых значительно возрастает в пораженных болезнью AD анатомических областях дегенерирующих клеток и тканей человеческого мозга.
Блокировка чувствительных к NF-κB воспалительной сигнализации, исходящей от микроРНК, с помощью таких ингибиторов NF-κB, как полифенольный аналог ресвератрола - транс-3,5,4'-тригидроксистильбен (CAY10512), может иметь некоторую терапевтическую ценность для снижения воспалительной дегенерации нейронов.
Вкратце обсуждается антагонизм факторов, индуцирующих NF-κB, а следовательно, факторов про-воспалительных, эпигенетических и факторов внешней среды, таких как нейротрофический симплексный вирус герпеса -1 и воздействие мощного нейротоксичного алюминия.
Наши результаты, так же как и предыдущие отчеты, указывают на то, что стратегии нейтрализации микроРНК, в которых применяются анти-микроРНК (антагомиры), могут оказаться перспективными в клиническом управлении этим бессимптомно развивающимся неврологическим нарушением и в совершенствовании здравоохранения.

Bioorg Med Chem Lett. 2012 Nov 1;22(21):6642-6. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.08.108. Epub 2012 Sep 6.

Направленная против ВИЧ-1 активность производных ресвератрола и синергическое ингибирование ВИЧ-1 сочетанием ресвератрола и децитабина.

Clouser CL1, Chauhan J, Bess MA, van Oploo JL, Zhou D, Dimick-Gray S, Mansky LM, Patterson SE.

Краткое содержание

Ингибиторы редуктазы рибонуклеотидов усиливают противоборствующую ВИЧ-1 активность ряда нуклеозидных аналогов, включая те, которые действуют как разрыватели цепей, и те, которые увеличивают частоту мутаций ВИЧ-1.
Тем не менее, использование этих ингибиторов редуктазы рибонуклеотидов ограничено из-за присущей им токсичности.
Гидроксилированный фитостильбен-ресвератрол проявляет активность во множестве систем, включая ингибирование редуктазы рибонуклеотидов, и при этом ему присуща минимальная токсичность.
В данном исследовании мы синтезировали производные ресвератрола и изучили их активность в отношении ВИЧ -1, а также их способность усиливать антивирусную активность децитабина, нуклеозидного аналога, который снижает вирусную репликацию путем повышения частоты мутаций ВИЧ-1.
Эти данные демонстрируют, что шесть производных ресвератрола имеют противоборствующую ВИЧ-1 активность, превышающую активность ресвератрола.
Тем не менее, только ресвератрол действует в синергии с децитабином, что приводит к ингибированию ВИЧ -1.
Эти результаты открывают новые производные ресвератрола с противостоящей ВИЧ-1 активностью, которые могут иметь механизмы действия, отличающиеся от механизмов действия лекарств для лечения ВИЧ -1, используемых в настоящее время.

Hum Gene Ther. 2012 Sep;23(9):1003-15. doi: 10.1089/hum.2012.046. Epub 2012 Aug 27.

Синергическое и селективное уничтожение раковых клеток онколитическим аденовирусным мутантом AdΔΔ и диететическими фитохимическими веществами в моделях лечения рака простаты.

Adam V1, Ekblad M, Sweeney K, Müller H, Busch KH, Johnsen CT, Kang NR, Lemoine NR, Halldén G.

Краткое содержание

Микроорганизм AdΔΔ является онколитическим аденовирусным мутантом, полученным методами генной инженерии для селективного поражения опухолей с нарушенным клеточным циклом и апоптическими метаболическими путями.
Мутант AdΔΔ усиливает гибель апоптических клеток, индуцируемую лекарствами, включая митоксантрон и доцетаксел, которые традиционно используются в лечении рака простаты.
В данном исследовании мы демонстрируем, что мутант AdΔΔ может также синергически взаимодействовать с диетическими фитохимическими веществами, о которых известно, что они обладают противораковым действием, без развития в организме токсичных побочных эффектов, неизбежно вызываемых химическими лекарственными препаратами.
Куркумин, генистеин, галлат эпигаллокатехина, эквол и ресвератрол эффективно уничтожают как позитивные (22Rv1), так и негативные (PC-3, DU145) к андрогеновому рецептору клеточные линии в сочетании с аденовирусными мутантами.
Синергическое уничтожение клеток было продемонстрировано с вирусом дикого типа (Ad5) и с мутантом AdΔΔ в сочетании с экволом и ресвератролом.
Значения EC(50) как для фитохимических веществ, так и для вирусов, снижались в три-восемь раз во всех трех клеточных линиях, которые обрабатывали разными сочетаниями.
Наивысшая эффективность в экспериментах как in vitro, так и in vivo была достигнута в нечувствительных ни к цитотоксичным лекарствам, ни к вирусам клетках PC-3.
При этом гибель нормальных клеток бронхиального эпителия не повысилась.
Хотя эквол и ресвератрол индуцировали лишь низкие уровни апоптоза, когда их назначали по отдельности, но в сочетании с вирусом дикого типа или мутантом AdΔΔ, уровень апоптической гибели клеток значительно повышался в случае клеток PC-3 и DU145.
В исследованиях in vivo было показано, что использование субоптимальных доз мутанта AdΔΔ и эквола или ресвератрола, сокращали рост опухоли, не оказывая токсичного действия на нормальные ткани.
Эти результаты выявляют новые функции, которые могут выполнять мутант AdΔΔ и фитохимические вещества, способствующие гибели и апоптозу раковых клеток, и предполагается, что использование этих натуральных нетоксичных соединений может стать рациональной и еще не использующейся в настоящее время противораковой стратегией.

Biofactors. 2012 Sep-Oct;38(5):349-59. doi: 10.1002/biof.1032. Epub 2012 Jun 25.

Сиртуин; активаторы и ингибиторы.

Villalba JM1, Alcaín FJ.

Краткое содержание

Сиртуины 1-7 (SIRT1-7) принадлежат к третьему классу энзимов деацетилаз, активность которых зависит от NAD(+).
Активность сиртуинов связана с подавлением генов, метаболическим контролем, апоптозом и выживанием клеток, репарацией ДНК, развитием организма, воспалениями, нейро-протекцией и здоровым старением.

Поскольку модуляция сиртуинов может оказывать благоприятное воздействие на течение человеческих заболеваний, растет интерес к нахождению низкомолекулярных веществ, модифицирующих их активность.
Мы рассматриваем здесь те соединения, про которые известно, что они активируют или ингибируют сиртуины, и обсуждаем данные, которые поддерживают использование терапевтических методов, основанных на применении сиртуинов.
Почти все активаторы сиртуина были описаны только в отношении сиртуина SIRT1.
Ресвератрол является натуральным соединением, которое активирует SIRT1 и может помочь в лечении или предотвращении ожирения и в предотвращении онкогенеза, а также в предотвращении связанного со старением снижения функции сердца и потери нейронов.
Из-за его низкой биодоступности, были разработаны варианты ресвератрола со слегка измененными формулами с улучшенной биодоступностью (resVida, Longevinex(®) , SRT501).
Также были разработаны вещества с молекулами, структурно не связанными с ресвератролом (среди прочих SRT1720, SRT2104, SRT2379), способные стимулировать активность сиртуинов более эффективно, чем ресвератрол.
Ингибиторы сиртуинов с широким диапазоном корневых структур были идентифицированы для сиртуинов SIRT1, SIRT2, SIRT3 и SIRT5 (среди прочих сплитомицин, сиртинол, AGK2, камбинол, сурамин, теновин, салермид).
Ингибирование сиртуина SIRT1 было предложено для лечения рака, вирусных инфекций, связанных с иммунодефицитом, синдрома умственной отсталости Fragile X и для предотвращения или лечения паразитарных заболеваний, а ингибиторы сиртуина SIRT2 могут быть полезны для лечения рака и заболеваний, связанных с дегенерацией нейронов.

PLoS One. 2012;7(4):e35092. doi: 10.1371/journal.pone.0035092. Epub 2012 Apr 13.

Сильная активация протеинкиназы, активированной AMP, предотвращает вызванную перекисью водорода (H_2O_2) преждевременную деградацию в первичных человеческих кератиноцитах.

Ido Y1, Duranton A, Lan F, Cacicedo JM, Chen TC, Breton L, Ruderman NB.

Краткое содержание

Мы исследовали влияние AMPK на вызванную перекисью водорода (H_2O_2) преждевременную деградацию в первичных человеческих кератиноцитах.
Инкубация с 50 μM H_2O_2 в течение 2 часов привела к преждевременной деградации с характерными повышениями в связанной с деградацией картине окрашивания ß-галактозидазы (SAgal) спустя 3 дня после инкубации, и никаких изменений при этом не было отмечено в активности AMPK или p38 MAPK.
Увеличению окрашенной области в тесте SA-gal предшествовало увеличение как фосфорилирования p53 (S15) (1 час), так и трансактивации (6 часов) и обилие ингибитора циклина p21(CIP1) (16 часов).
Инкубация с такими веществами, как AICAR или ресвератрол, оба из которых активируют AMPK, предотвращали вызванное перекисью кислорода (H_2O_2) увеличение как окрашенной области в тесте SA-Gal, так и обилие p21.
Кроме того, AICAR уменьшал увеличение трансактивации p53.
Снижение экспрессии в тесте SA-Gal, вызванное применением ресвератрола и AICAR, предотвращали фармакологический ингибитор AMPK «Соединение C», экспрессия DN-AMPK или дезактивация AMPK с помощью РНК-шпилек.
Сходным образом, как дезактивации AMPK, так и экспрессии DN-AMPK было достаточно для того, чтобы индуцировать дегенерацию, даже в отсутствие экзогенной H_2O_2.

В соответствии с сообщениями других авторов, мы обнаружили, что активация AMPK сама по себе повышает фосфорилирование p53 в S15 в эмбриональных фибробластах (MEF), поскольку в тех же самых условиях это вещество снижает фосфорилирование p53 в кератиноцитах, человеческих клетках эндотелия аорты и в человеческих клетках фибросаркомы HT1080.
В заключение отмечается, что данные результаты указывают на то, что перекись водорода (H_2O_2) в низкой концентрации вызывает преждевременную деградацию в человеческих каретиноцитах путем активации сигнального процесса p53-p21(CIP1) и что эти эффекты можно предотвратить путем сильной активации AMPK и усиленного применением AMPK снижения выработки DN-AMPK.
Результаты также указывает на то, что это действие AMPK может быть специфичным для клеток или для контекста.

PLoS One. 2012;7(4):e35110. doi: 10.1371/journal.pone.0035110. Epub 2012 Apr 6.

Сиртуин Sirt1 ингибирует экспрессию резистина при стенозе устья аорты.

Carter S1, Miard S, Roy-Bellavance C, Boivin L, Li Z, Pibarot P, Mathieu P, Picard F.

Краткое содержание

Развитие кальцинированного аортального стеноза у человека (AS) включает возрастные процессы, которые участвуют в атеросклерозе – это в частности, проникновение макрофагов в клапаны аорты, что затем способствует выработке многих про-воспалительных цитокинов, включая резистин.
Тем не менее, молекулярные механизмы, участвующие в этих процессах, еще не установлены.
Поскольку было показано, что сиртуин Sirt1 модулирует биологию макрофага и воспаление, мы обследовали их уровни в случае AS у человека и протестировали его влияние на экспрессию резистина.
Численность мРНК сиртуина Sirt1 ($p = 0.01$) и уровни протеина ($p<0.05$) были снижены в клапанах, извлеченных из организма пациентов с заболеванием AS ($n = 51$ клапан) по сравнению с клапанами пациентов из контрольной группы ($n = 11$ клапанов).
Как было определено по клапанам AS, уровни мРНК сирутина Sirt1 были негативным образом связаны с уровнями мРНК резистина ($p = 0.02$).
Стимуляция сиртуина Sirt1 ресвератролом или его повышенная экспрессия, вызванная вирусом, надежно сокращали обилие мРНК резистина и экспрессию протеина в макрофагах, поскольку пониженная выработка сиртуина Sirt1 инициировала значительное повышение экспрессии резистина.
Эти влияния были прямыми, поскольку методом иммунопреципитации хроматина было показано, что сиртуин Sirt1 физически взаимодействует с этой областью стимулятора резистина в элементе ответа AP-1.
Более того, в тесте с применением анализа по гену-репортеру сиртуин Sirt1 блокирует трансактивацию резистина, вызванную cjun.
Эти результаты демонстрируют, что при кальцинированном AS уровни сиртуина Sirt1 снижены, поскольку в створках клапанов аорты уровни резистина повышены.
Наши результаты также показывают, что эта потеря экспрессии сиртуина Sirt1 ослабляет его ингибирование транскрипции резистина в макрофагах.
Хотя остается нерешенным вопрос об общем вкладе в этот процесс лежащих в основе механизмов развития заболевания AS, данные наблюдения указывают на то, что модификация экспрессии сиртуина Sirt1 и/или его активности может представлять новый подход к лечению воспаления при заболевании AS.

PLoS One. 2012;7(3):e33364. doi: 10.1371/journal.pone.0033364. Epub 2012 Mar 12.

Ресвератрол ингибирует реактивацию вируса KSHV путем снижения уровней клеточной EGR-1.

Dyson OF1, Walker LR, Whitehouse A, Cook PP, Akula SM.

Краткое содержание

В области исследований вируса герпеса остается трудным для понимания точный молекулярный механизм, в результате которого такие вирусы реактивируются из латентного состояния.

Вирус герпеса Капоши, связанный с саркомой (KSHV), первично существует в латентном состоянии, и только 1-3% клеток в любое время поддерживают приводящую к лизису инфекцию.

Реактивация вируса KSHV из латентного состояния является в высшей степени сложным для понимания процессом, опосредованным интеграцией вирусных и клеточных факторов.

Ранее в нашей лаборатории был описан ранний ответ -1 в виде разрастания ответа-1 (Egr-1) в качестве существенного компонента процесса реактивации вируса KSHV.

Ответ-1 (Egr-1) происходит за счет способности вируса опосредовать транскрипцию KSHV ORF50, гена, кодирующего активатор репликации и транскрипции (RTA), компонента вирусного генома, который, как известно, несет ответственность за контроль переключения из латентного состояния в состояние инфекции, приводящей к лизису.

В данной статье эксперименты с использованием анализа изменения электрофоретической подвижности (EMSA) и метода иммунопреципитации хроматина (ChIP) выявили, что ответ Egr-1 связывает ORF50P, стимулятор гена KSHV ORF50, по меньшей мере, в двух различных богатых GC связывающих доменах.

Профили экспрессии клеточного Egr-1 и стимулятора ORF50, кодирующего вирус KSHV, похожи во время развития новой вспышки инфекции KSHV.

Повышенная экспрессия Egr-1, сигнального компонента пониженной выработки Raf>MEK>ERK1/2, в клетках, инфицированных вирусом KSHV, активирует лизирующую репликацию вируса KSHV.

Путем проведения более релевантных с физиологической точки зрения экспериментов мы проанализировали как диетическая добавка, содержащая ресвератрол, влияет на инфицированные вирусом KSHV клетки.

Наши результаты впервые демонстрируют, что ресвератрол понижает активность ERK1/2 и экспрессию Egr-1 в инфицированных вирусом KSHV клетках, а это приводит к подавлению реактивации вируса из латентного состояния.

В совокупности эти результаты, несомненно, внесут вклад в будущие исследования, связанные с борьбой не только с вирусом KSHV, но также и с патогенезом, вызванным другими вирусами герпеса.

PLoS One. 2012;7(1):e30063. doi: 10.1371/journal.pone.0030063. Epub 2012 Jan 11.

Реабилитация дистрофических скелетных мышц с помощью PGC-1α у мышей mdx (с мышечной дистрофией, сцепленной с X-хромосомой) происходит, в частности, как переход от использования быстрых мышечных волокон на использование медленных мышечных волокон.

Selsby JT1, Morine KJ, Pendrak K, Barton ER, Sweeney HL.

Краткое содержание

Известно, что повышенная экспрессия утрофина (utrophin) снижает патологию в скелетных мышцах с недостатком дистрофина.

Было показано, что трансгенная повышенная экспрессия PGC-1α повышает уровни мРНК утрофина и улучшает гистологию мышц с дистрофией, сцепленной с X-хромосомой.

В других отчетах было показано, что сигнальный процесс PGC-1α может вести к повышенной окислительной способности и к переходу от использования быстрых мышечных волокон на использование медленных мышечных волокон.
Поскольку уже было показано, что медленные мышечные волокна вырабатывают и поддерживают больше утрофина, чем быстрые волокна скелетных мышц, мы выдвинули гипотезу, что повышенная экспрессия PGC-1α у мышей mdx (с мышечной дистрофией, сцепленной с X-хромосомой) после их рождения будет увеличивать уровень утрофина путем перехода на другой тип мышечных волокон - на медленные окислительные волокна, которые также более резистентны к повреждениям, причиняемым сокращениями.
Чтобы испытать эту гипотезу, новорожденным мышам mdx была сделана инъекция аденовируса с рекомбинантным геном (AAV) для повышения экспрессии PGC-1α.
Повышенная экспрессия PGC-1α привела к повышению уровня утрофина и экспрессии тяжелой цепи миогемоглобина I типа, а также экспрессии митохондриального протеина.
Было показано, что мышцы более резистентны к вызванным сокращениями повреждениям, а также к усталости.
В мышцах с повышенной экспрессией PGC-1α повысился уровень сиртуина Sirt-1, и при этом активация p38 и NRF-1 снизилась по сравнению с контрольной группой.
Мы также оценивали, может ли использование фармакологического активатора пути PGC-1α, ресвератрола, привести к тем же самым физиологическим изменениям.
Назначение ресвератрола в количестве 100 мг/кг/день привело к повышению сопротивления усталости, но не привело к значительному повышению экспрессии утрофина.
Эти данные показывают, что метаболический путь PGC-1α является потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства для улучшения состояния дистрофических скелетных мышц.

Bioorg Med Chem Lett. 2012 Jan 1;22(1):353-6. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.10.119. Epub 2011 Nov 6.

Синтез и антивирусная активность замененных кверцетинов.

Thapa M1, Kim Y, Desper J, Chang KO, Hua DH.

Краткое содержание

Вирусы гриппа – мощные патогенны, вызывающие респираторные инфекции у людей и животных.
Помимо вакцинации важную роль в контроле вирусных инфекций играют антивирусные лекарства; они снижают прогрессирование болезни и распространение вируса.
Полифенолы растительного происхождения ассоциируются с антиоксидантной активностью, они обладают анти-канцерогенным действием, обеспечивают защиту сердечнососудистой и нервной систем.
Некоторые полифенолы, такие как ресвератрол и галлат эпигаллокатехина (EGCG), показали значительную анти-гриппозную активность как в экспериментах in vitro, так и in vivo.
В последних исследованиях мы показали, что кверцетин и изокверцетин (кверцетин-3-β-d-глюкозид), а глюкозидная форма кверцетина, существенно снижает репликацию вирусов гриппа как в экспериментах in vitro, так и in vivo (изокверцетин). Антивирусное действие изокверцетина превышает действие кверцетина.
Для изокверцетина характерны более низкие значения IC(50) и более высокий терапевтический индекс in vitro.
Поэтому, мы исследовали синтез и антивирусную активность различных производных кверцетина с заменой C3, C3' и C5 гидроксильных функций различными частицами сложного эфира фенола, алкокси и аминоалкокси.

Среди вновь синтезированных соединений в экспериментах in vitro кверцетин-3-галлат, который структурно связан с EGCG, показал сопоставимую антивирусную активность против вирусов гриппа (использовался штамм свиного гриппа H1N1) и при этом более высокий терапевтический индекс.

J Virol. 2011 Dec;85(24):13061-8. doi: 10.1128/JVI.05869-11. Epub 2011 Sep 21.

Обусловленное ресвератролом сокращение гамма интерферона предотвращает воспаление и гиперчувствительность в дыхательных путях в эксперименте с введением респираторного синцитиального вируса мышам с ослабленным иммунитетом.

Zang N1, Xie X, Deng Y, Wu S, Wang L, Peng C, Li S, Ni K, Luo Y, Liu E.

Краткое содержание

Респираторный синцитиальный вирус (RSV) является наиболее важной причиной серьезных инфекций нижних отделов дыхательного тракта у детей, и инфекции RSV уже и ранее связывали с хроническим свистящим дыханием и астмой у детей.
Тем не менее, механизм вызванного вирусом RSV воспаления и гиперчувствительности (AHR) в дыхательных путях все еще сложен для понимания.
Более того, в настоящее время не имеется ни эффективных вакцин, ни лекарств для предотвращения или лечения инфекций RSV.
В данном исследовании мы изучали действие растительного экстракта ресвератрола в качестве профилактического средства для предотвращения воспаления в дыхательных путях и ослабления AHR, вызванной вирусом RSV.
Наши данные показали, что ресвератрол снижает линейную плотность легких, пораженных вирусом RSV, число проникающих сквозь фильтр лимфоцитов, присутствующих в бронхоальвеолярных жидких выделениях (BALF), и воспаление.
Более того, ресвератрол ослабляет ответ дыхательных путей на метахолин вслед за заражением инфекцией RSV и существенно снижает уровни гамма-интерферона (IFN-γ) в BALF мышей, инфицированных вирусом RSV.
Данные, представленные в данном отчете, продемонстрировали, что после заражения вирусом RSV ресвератрол контролирует экспрессию толл-подобного рецептора 3 (TLR3), ингибирует сигнальный путь TRIF и индуцирует экспрессию рецептора M2.
Эти данные говорят в пользу использования ресвератрола как средства сокращения уровней IFN-γ, связанных с вызванными вирусом RSV воспалением и AHR в дыхательных путях, и это лечебное действие может быть опосредовано сигнальным путем рецептора TLR3.

PLoS One. 2011 Apr 22;6(4):e19237. doi: 10.1371/journal.pone.0019237.

Гиперактивный S6K1 способствует развитию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции при старении: ресвератрол ингибирует это действие.

Rajapakse AG1, Yepuri G, Carvas JM, Stein S, Matter CM, Scerri I, Ruffieux J, Montani JP, Ming XF, Yang Z.

Краткое содержание

Сигнальный путь мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR)/S6K1 является важным регулятором старения.
И все же роль мишени mTOR/S6K1 в связанной со старением дисфункции эндотелия сосудов остается невыясненной.
В данном исследовании мы изучали роль киназы S6K1 в связанной со старением дисфункции эндотелия и действие относящегося к полифенолам ресвератрола на S6K1 в стареющих эндотелиальных клетках.

Мы показываем здесь, что увядающие эндотелиальные клетки обнаруживают более высокую активность киназы S6K1, повышенную выработку супероксидов и пониженные уровни биоактивной окиси азота (NO), чем молодые эндотелиальные клетки, во что вносит свой вклад разъединение синтазы eNOS.
Подавление экспрессии киназы S6K1 в стареющих клетках снижает выработку супероксидов и усиливает выработку NO.
И наоборот, повышенная экспрессия постоянно активного мутанта киназы S6K1 в молодых эпителиальных клетках имитирует дисфункцию эндотелия в стареющих клетках путем разъединения синтазы eNOS и индуцирует преждевременное клеточное старение.
Как и ингибитор mTOR/S6K1 рапамицин, ресвератрол ингибирует сигнализацию киназы S6K1, что приводит к пониженной выработке супероксидов и возрастанию уровня NO в стареющих клетках.
В соответствии с данными, полученными на культурах клеток, усиленная активность киназы S6K1, повышенная выработка супероксидов и пониженные уровни биоактивной NO, связанные с разъединением синтазы eNOS, были также обнаружены в аортах старых киотских лабораторных крыс Вистара (в возрасте 20-24 месяца) по сравнению с молодыми животными (1-3 месяца).
Обработка аорт старых крыс ресвератролом или рапамицином ингибирует активность киназы S6K1, снижает окислительный стресс и повышает выработку NO в эндотелии.
Наши данные продемонстрировали важнейшую роль гиперактивной киназы S6K1 в разъединении синтазы eNOS, которое ведет к эндотелиальной дисфункции и старению сосудов.
Ресвератрол улучшает функционирование эндотелия при старении, по крайней мере, частично, путем ингибирования киназы S6K1.
Направление усилий ученых на киназу S6K1 может, таким образом, представлять новый терапевтический подход к болезням сосудов, связанным со старением.

Mol Med Rep. 2011 Jan-Feb;4(1):151-5. doi: 10.3892/mmr.2010.390. Epub 2010 Oct 27.

Ресвератрол ослабляет вызванную азидотимидином кардиотоксичность путем снижения выработки митохондриальных активных форм кислорода в человеческих кардиомиоцитах.

Gao RY1, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Wang H, Horváth B, Yin S, Pacher P.

Краткое содержание

Такие ингибиторы обратной траскриптазы нуклеотидов как зидовудин (азидотимидин, AZT) и ставудин, представляют класс признанных анти-ретро-вирусных агентов, используемых в высоко эффективной антивирусной терапии; они продлевают жизнь пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.
К сожалению, использование этих лекарств связано с известной токсичностью, сказывающейся на печени, скелетных мышцах, сердце и других органах, и среди прочих механизмов это может происходить с повышенной выработкой активных форм кислорода (ROS).
Ресвератрол – это антиоксидант растительного происхождения из группы полифенолов, он в изобилии содержится в определенных сортах винограда, корнеплодов и ягод, в арахисе и в красном вине.
В данном исследовании в первичных человеческих кардиомиоцитах оценивалось действие AZT и профилактического лечения ресвератролом на выработку ROS в митохондриях и на пути гибели клеток.
Вещество AZT при высокой концентрации вызывает гибель клеток, которая происходит из-за активации как каспазы-3 и каспазы -7, так и поли-АДФ-рибоза –полимеразы в

сочетании с повышенной выработкой ROS в митохондриях в человеческих кардиомиоцитах.
Это действие AZT на выработку ROS в митохондриях и гибель клеток может быть ослаблено профилактическим применением ресвератрола.
Эти результаты демонстрируют, что выработка ROS в митохондриях играет важнейшую роль в токсичности AZT для человеческих кардиомиоцитов в сердце (кардиотоксичности), а также что ресвератрол имеет потенциал стать эффективной стратегией ослабления этих патологических изменений, которые связаны с широко используемой терапией, направленной на ретровирусы.

J Med Chem. 2010 May 27;53(10):3899-906. doi: 10.1021/jm901446n.

Вирулентный фактор N1L вируса коровьей оспы является новой перспективной мишенью для противовирусного терапевтического вмешательства.

Cheltsov AV1, Aoyagi M, Aleshin A, Yu EC, Gilliland T, Zhai D, Bobkov AA, Reed JC, Liddington RC, Abagyan R.

Краткое содержание

14 kDa гомодимерный протеин N1L является мощным вирулентным фактором вируса коровьей оспы и вируса натуральной оспы.
На репликацию вируса его влияние не существенно, но его искусственное уничтожение в культуре вызывает серьезное ослабление продуктивности вируса.
В соответствии с предсказаниями, протеин N1L содержит связующий домен, подобный BH3, характерный для семейства протеинов Bcl-2, и он способен связывать пептиды BH3.
Сообщалось, что его повышенная экспрессия предотвращает апоптоз инфицированных клеток. Поэтому стоит уделить внимание апоптической блокаде N1L; это может стать легитимной терапевтической стратегией, препятствующей размножению вирусов.
Путем соединения кремниевых лигандов и использования этих массивов в экспериментах in vitro, мы идентифицировали (в субмикромолярных количествах - 600 нм) антагонистов N1L, принадлежащих к семейству полифенолов.
Их химическое родство сравнимо с родством пептидов BH3 (70-1000 нм).
Мы также идентифицировали натуральный полифенол ресвератрол как умеренный ингибитор N1L.
И, наконец, мы показываем, что наши лиганды эффективно ингибируют размножение вируса коровьей оспы.

World J Gastroenterol. 2010 Apr 21;16(15):1937-8.

Защитное действие антиоксидантов у пациентов с хроническим гепатитом С.

Moreno-Otero R, Trapero-Marugán M.

Краткое содержание

Мы с интересом прочитали статью, опубликованную в выпуске 2 тома 16 «Всемирного журнала гастроэнетерологии» за 2010 год, авторами которой были Nakamura et al.
В этой статье было продемонстрировано, что антиоксидант ресвератрол (RVT) усиливает репликацию вируса гепатита С (HCV); авторы приходят к выводу, что RVT не подходит для антиоксидантной терапии в случае хронической инфекции HCV.
Эти данные вызывают некоторые соображения, касающиеся использования комплементарной и альтернативной медицины, поскольку большинство часто используемых пищевых добавок, принимаемых такими пациентами, являются антиоксидантами или агентами, которые могут быть благоприятными для борьбы с различными хроническими заболеваниями печени.

В недавнем исследовании, авторами которого были Vidali et al, касающемся роли окислительного стресса и стеатоза (жирового перерождения) в прогрессировании хронического гепатита С, сделан вывод о том, что окислительный стресс и резистентность к инсулину вносят свой вклад в стеатоз и, таким образом, ускоряют прогрессирование фиброза.
Мы, в частности, заинтересованы в исследовании того, как механизмы окислительного и нитрозативного стресса вовлечены в патогенез различных хронических заболеваний печени.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Антиоксидант; Хронический гепатит С; N-ацетил-цистеин; Окись азота; Ресвератрол; S-аденозил-метионин
Комментарий на статью:
Антиоксидант ресвератрол существенно усиливает репликацию вируса гепатита С.
[Опубликовано в World J Gastroenterol. 2010]

World J Gastroenterol. 2010 Jan 14;16(2):184-92.
Антиоксидант ресвератрол существенно усиливает репликацию вируса гепатита С.
Nakamura M1, Saito H, Ikeda M, Hokari R, Kato N, Hibi T, Miura S.
Краткое содержание
ЦЕЛЬ: Выявить действие антиоксидантов ресвератрола (RVT) и астаксантина (AXN), на репликацию вируса гепатита С (HCV).
МЕТОДЫ: Мы исследовали действие получивших в последнее время популярность антиоксидантных добавок на репликацию вируса HCV на систему репликонов OR6.
Вещество RVT является сильным антиоксидантом и одним из полифенолов, а последние ингибируют репликацию различных вирусов.
Вещество AXN также является сильным антиоксидантом.
Репликация РНК вируса HCV оценивалась с помощью анализа репортерного гена люциферазы.
Исследовалось совокупное воздействие антиоксидантов на противовирусное действие интерферона (IFN) и рибавирина (RBV).
РЕЗУЛЬТАТЫ:
В данном отчете впервые исследуется действие RVT и AXN на репликацию вируса HCV.
В отличие от других вирусов, о которых сообщалось ранее, RVT существенно усиливает репликацию РНК вируса HCV.
Витамин Е также усиливает репликацию вируса HCV, как сообщалось ранее, но AXN на репликацию не влияет. IFN и RBV существенно снижают репликацию РНК вируса HCV, но их действие зависит от дозы, и оно ослабляется добавлением RVT.
AXN не влияет на противовирусное действие IFN или RBV.
ВЫВОДЫ: Эти результаты показывают, что RVT не подходит для антиоксидантной терапии в случае хронического гепатита С.
Комментарий на статью
Защитное (против гепатита) действие антиоксидантов при хроническом гепатите С.
[Опубликовано в World J Gastroenterol. 2010]

Prostate. 2009 Nov 1;69(15):1668-82. doi: 10.1002/pros.21017.
Генистеин и ресвератрол, как по отдельности, так и в сочетании, подавляют рак простаты у крыс с меткой SV-40.
Harper CE1, Cook LM, Patel BB, Wang J, Eltoum IA, Arabshahi A, Shirai T, Lamartiniere CA.

Краткое содержание
ИСТОРИЯ ВОПРОСА:
Химическая профилактика с помощью диетических агентов является эффективным средством замедления развития рака простаты.
Мы оценивали потенциальное совокупное действие и синергический эффект от одновременного применения генистеина и ресвератрола для подавления рака простаты у крыс с вирусом обезьяны (Simian Virus-40) и меткой Т-антигена (в дальнейшем именуются как крысы SV-40 Tag).
В этой трансгенной модели исследования на крысах мишенью служил стимулятор пробазина и моделировалось спонтанное развитие рака простаты.
МЕТОДЫ: Крысам в пищу добавляли генистеин или ресвератрол (250 мг/кг, диета AIN-76A), как по отдельности, так и в сочетании.
В одной группе крыс применялась комбинация, характеризовавшаяся низкой дозой (диета: 83 мг генистеина + 83 мг ресвератрола/кг веса).
Гистопатологическое исследование и изучение механизмов действия проводились соответственно в возрасте 30 недель и 12 недель.
РЕЗУЛЬТАТЫ: Генистеин, ресвератрол, как по отдельности, так и в сочетании, при применении высокой дозы подавляют рак простаты.
Их сочетание с применением низкой дозы не показывает защитного действия против рака простаты.
Наиболее вероятно, что примененное сочетание не достигает уровня эффективной дозы, которая вызывала бы существенные гистопатологические изменения.
Когда применялось лишь одно из этих лекарств, концентрация генистеина и ресвератрола в крови крыс достигала значений соответственно 2,160 и 211 нм.
Лечение полифенолами уменьшает пролиферацию клеток и снижает экспрессию такого протеина как инсулиноподобный фактор роста -1 (IGF-1) в простате.
Кроме того, генистеин как отдельный агент индуцирует апоптоз и снижает экспрессию со-активатора-3 (SRC-3) стероидного рецептора в брюшной простате (VP).
ВЫВОДЫ: Генистеин и ресвератрол, как по отдельности, так и в сочетании, подавляют развитие рака простаты у крыс в модели SV-40 Tag.
Регуляция SRC-3 и сигнальных протеинов фактора роста согласуется с этими питательными полифенолами.
Их применение снижает пролиферацию клеток и повышает апоптоз в простате.

J Exp Clin Cancer Res. 2009 Jul 1;28:96. doi: 10.1186/1756-9966-28-96.

Ресвератрол демонстрирует мощное цитотоксичное действие в культурах клеток и противовирусное действие в отношении вируса полиомы: потенциальное клиническое использование.

Berardi V1, Ricci F, Castelli M, Galati G, Risuleo G.

Краткое содержание
ИСТОРИЯ ВОПРОСА: Ресвератрол является не флавоноидным полифенольным соединением, обнаруживаемым во многих растениях и фруктах и особенно в высоких концентрациях в ягодах винограда сорта Vitis vinifera.
Это соединение обладает сильной биоактивностью, и уже к настоящему времени продемонстрировано его цитозащитное действие.
К тому же при высоких концентрациях это лекарство также показывает эффективность в предотвращении пролиферации вируса.
В недавних исследованиях на культурах клеток мы показали его способность отменять действие окислительного стресса.
В данной работе на культурах фибробластов мы проанализировали биоактивность ресвератрола как агента, препятствующего пролиферации и как противовирусного лекарства.

Исследования других авторов показали, что это натуральное соединение ингибирует пролиферацию различных вирусов, и в частности, симплексного вируса герпеса, ветряной оспы и гриппа А.
Представленные здесь результаты показывают явную токсичную активность лекарства в высоких концентрациях.
Но с другой стороны, в субцитотоксичных концентрациях ресвератрол может эффективно подавлять синтез ДНК вируса полиомы.
Возможная интерпретация этих фактов заключается в том, что из-за повреждения, причиненного ресвератролом цитоплазматической мембране, переход вируса из эндоплазматической сети в ядро может оказываться затрудненным, и, таким образом, ресвератрол ингибирует продуцирование вирусной ДНК.
МЕТОДЫ: В работе были использованы линия 3T6 фибробластов мыши и линия HL60 человеческой опухоли.
Жизнеспособность клеток и число живых клеток оценивались соответственно методом МТТ и окрашиванием трипановым синим красителем. Цитотоксичные свойства и оценка продуцирования ДНК вируса путем электрофореза агарозного геля выполнялись в соответствии со стандартными протоколами.
РЕЗУЛЬТАТЫ: Наши результаты показывают явную зависимость от дозы с точки зрения как цитотоксичности, так и противовирусного действия ресвератрола (его действие изучалось соответственно как в высокой, так и в низкой концентрации.
Цитотоксичное действие было обнаружено как в стабилизированной клеточной линии (3T6), так и в линии клеток опухоли (HL60).
Кроме того, противовирусное действие было явным после фазы внедрения вириона (вироспоры).
Таким образом, данные указывают на то, что данное лекарство действует во время синтеза ДНК потомства вируса.
ВЫВОДЫ: Ресвератрол является цитотоксичным веществом и в зависимости от дозы ингибирует синтез ДНК вируса полиомы в инфицированных клетках.
Более того, это ингибирование наблюдается при нецитотоксичных концентрациях лекарства.
Наши данные означают, что цитотоксичность может возникать из-за повреждения мембраны, причиненного лекарством, и что переходу вируса полиомы из эндоплазматической сети в цитоплазму можно помешать.
В заключение следует сказать, что цитотоксичные и противовирусные свойства ресвератрола делают его потенциальным кандидатом на применение в области клинического контроля как пролиферации вируса, так и вирусной патологии.

J Exp Bot. 2009;60(7):2093-106. doi: 10.1093/jxb/erp085.

Перенос гена стильбен синтазы вызывает изменения в фенилпропагоидном метаболизме трансгенной клубники (Fragaria x ananassa).

Hanhineva K1, Kokko H, Siljanen H, Rogachev I, Aharoni A, Kärenlampi SO.

Краткое содержание

Ген, кодирующий стильбен синтазу, часто используется для модификации вторичного метаболизма растения с целью выработки фитоалексина ресвератрола как средства самозащиты растения.
В этом исследовании клубника (Fragaria x ananassa) была трансформирована в сорт NS-Vitis3 с помощью кодирующего стильбен-синтазу гена, взятого из замороженного винограда (сорта Vitis riparia) под контролем вируса мозаики цветной капусты 35S и специфических для цветочных волокон стимуляторов fil1.
Изменения в метаболизме листьев были исследованы методом UPLC-qTOF-MS (сверхпроизводительная жидкостная хроматография с квадрупольной время-пролётной масс-спектрометрией); (были получены профили).

Наблюдалось повышенное накопление производных циннамата, коумарата и ферулата параллельно с понижением уровней флавонолов, но при этом ожидаемого повышения выработки ресвератрола или его производных замечено не было.
Измененные метаболические профили указывают на то, что в результате генетической модификации экспрессия халкон синтазы была понижена; это предположение было проверено в отдельном эксперименте с понижением уровней транскрипции халкон синтазы.
Изменения уровней фенольных соединений привело к повышенной уязвимости.

Diabetes. 2009 Feb;58(2):344-51. doi: 10.2337/db07-1795. Epub 2008 Nov 13.

Повышенная экспрессия сиртуина SIRT1 защищает панкреатические бета-клетки от токсичности цитокинов путем подавления сигнального пути ядерного фактора каппа B.

Lee JH1, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, Park JW, Kwon KB, Park BH.

Краткое содержание

ЦЕЛЬ: Сиртуин SIRT1, дезацетилаза гистонов/протеинов класса III, известен своим вмешательством в сигнальный путь ядерного фактора каппа B (NF-kappaB), и поэтому он имеет противовоспалительную функцию.
Поскольку пути NF-kappaB в причиняемом цитокинами панкреатическом повреждении бета-клеток принадлежит центральная роль, мы постулировали, что сиртуин SIRT1 может работать в моделях панкреатического повреждения бета-клеток.
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ:
Клетки RINm5F (RIN) или изолированные образцы тканей крыс были обработаны интерлейкином-1бета и интерфероном-гамма.
Сиртуин SIRT1 активировался ресвератролом, фармакологическим активатором, или путем эктопического повышения экспрессии.
Далее изучались лежащие в основе явления механизмы действия сиртуина SIRT1, направленного против токсичности цитокинов.
РЕЗУЛЬТАТЫ: Обработка клеток RIN цитокинами вызывала повреждение клеток, и это повреждение хорошо коррелировало с экспрессией синтазы (iNOS), влияющей на форму окиси азота (NO), и на выработку NO.
Тем не менее, повышенная экспрессия SIRT1 полностью предотвращала опосредованную цитокинами цитотоксичность, выработку NO и экспрессию синтазы iNOS.
Представляется, что молекулярный механизм, с помощью которого SIRT1 ингибирует экспрессию синтазы iNOS, включает в себя ингибирование сигнального пути NF-kappaB путем деацетилирования p65.
Кроме того, активация сиртуина SIRT1 с помощью ресвератрола или повышенная экспрессия SIRT1, имеющая аденовирусную направленность, может не допускать токсичности цитокинов и поддерживать нормальные ответы на глюкозу с секрецией инсулина в изолированных образцах ткани крыс.
ВЫВОДЫ: Это исследование дает ценную информацию не только о механизмах, лежащих в основе разрушения бета-клеток, но также и о регуляции сиртуина SIRT1 как возможной мишени; и возможно, использование этого вещества поможет ослаблять вызванное цитокинами повреждение бета-клеток.

Eur J Cell Biol. 2009 Jan;88(1):35-44. doi: 10.1016/j.ejcb.2008.08.003. Epub 2008 Oct 14.

Сиртуин Sirt1 повышает пролиферацию предвестников клеток скелетных мышц.

Rathbone CR1, Booth FW, Lees SJ.

Краткое содержание

Важно понимать механизмы, которые контролируют распространение клеток-предвестников клеток мышечной ткани (MPC).
Это позволит разработать контрмеры для борьбы с разрушительными эффектами связанной со старением потери скелетной мышечной массы (и ядер мышечных клеток) и утраты старыми мышцами способности к восстановлению роста и регенерации.
Повышенная экспрессия зависимой от NAD+ деацетилазы гистона (именуемой сиртуин Sirt1) повышает пролиферацию MPC и прогрессирование клеточного цикла.
Об этом свидетельствует повышенное внедрение 5-бром-2'-дезоксиуридина (BrdU),возрастание числа клеток, повышение экспрессии антигена клеточных ядер и фосфорилирование протеина ретинобластомы.
Связанное с опосредованным сиртуином Sirt1возрастанием MPC прогрессирование цикла было двунаправленным: оно и повышает и понижает экспрессию циклин-зависимых ингибиторов киназы p21(Waf/Cip1) и соответственно p27(Kip1).
На основе наших недавних наблюдений о том, что понижение уровня кислорода (O_2) в культуре (от уровня кислорода в воздухе окружающей среды (20%) до оцениваемых физиологических уровней (5%)) повышает пролиферацию MPC, мы далее измерили содержание протеина Sirt1 при уровне кислорода O_2 5% и 20%
Интересно, что помимо повышенной пролиферации MPC в культурах, содержавшихся при 5%-ной концентрации кислорода O_2, экспрессия Sirt1 в них была повышенной по сравнению с культурами, содержавшимися при 20%-ной концентрации O_2.
С помощью уровней O_2 как платформы для модуляции базального протеина Sirt1, мы выяснили, что активация Sirt1 ресвератролом при 20% O_2 повышает пролиферацию MPC, а ингибирование Sirt1 никотинамидом в культурах, содержавшихся при 5%-ной концентрации O_2, понижает пролиферацию.
Впервые было показано, что Sirt1 повышает пролиферацию MPC.
Эти результаты могут иметь клиническую значимость, поскольку пролиферация MPC оказывает важное влияние на регуляцию роста скелетных мышц, их поддержание в тонусе и восстановление, а также на связанную со старением потерю мышечной массы.

J Clin Invest. 2006 Sep;116(9):2473-83. Epub 2006 Aug 17.

Мотив LXXLL в транскрипционном фактор семейства Forkhead FoxO1 у мышей опосредует зависимую от сиртуина Sirt1 транскрипционную активность.

Nakae J1, Cao Y, Daitoku H, Fukamizu A, Ogawa W, Yano Y, Hayashi Y.

Краткое содержание

Транскрипционный фактор семейства Forkhead (FoxO1) был идентифицирован как негативный регулятор инсулиновой сигнализации IGF-1.
Его функцию ингибирует фосфорилирование и выход из ядра через метаболический путь, зависимый от PI3K.
Тем не менее, взаимоотношения структуры и функции фактора FoxO1 еще не выяснены до конца.
В этом исследовании мы выполнили анализ мутации со-авктиватора FoxO1, взаимодействующего с мотивом LXXLL (аминокислоты 459-463).
Экспрессия мутанта 3A/LXXAA, у которого 3 участка фосфорилирования протеинкиназы B (T24, S253 и S316) и 2 лейциновых остатка в мотиве LXXLL (L462 и L463) были заменены аланином, снижает как активность стимуляторов Igfbp-1 м G6Pase , так и экспрессию эндогенных генов Igfbp-1 и G6Pase в клетках, пораженных трансформированным вирусом гепатита (трансформированным вирусом обезьяны-40 (SV40).

Важно, что мутагенез мотива LXXLL прекращает взаимодействие фактора FoxO1 с зависимой от NAD (динуклеотид никотинамид аденина) деацетилазой, то есть с сиртуином 1 (Sirt1).
Он также оставляет неизменным ацетилированное состояние фактора FoxO1 и делает фактор FoxO1 нечувствительным к никотинамиду и ресвератролу, поддерживая роль этого мотива в связывании сиртуина Sirt1.
Более того, внутривенное введение мыши аденовируса, кодирующего 3A/LXXAA FoxO1 в Lepr db/db, снижает уровень глюкозы в крови натощак и улучшает переносимость глюкозы.
Оно сопровождается снижением экспрессии генов G6Pase и Igfbp-1 и повышением содержания действующего на печень гликогена.
В заключение следует сказать, что мотив LXXLL фактора FoxO1 может играть важную роль вследствие своей транскрипционной активности и связывания Sirt1.
Он должен стать участком-мишенью для выяснения регуляции экспрессии генов-мишеней фактора FoxO1 и метаболизма глюкозы in vivo.

J Virol. 2004 Sep;78(17):9458-73.

Экспрессия генов клеток хозяина во время латентного состояния вируса человеческого иммунодефицита 1 типа и во время его реактивации. Эффекты направленного воздействия на гены, отличающиеся дифференциальной экспрессией в латентном состоянии вирусов.

Krishnan V1, Zeichner SL.

Краткое содержание

Существование резервуаров клеток, латентно инфицированных вирусом человеческого иммунодефицита (HIV), является основным препятствием для борьбы с инфекцией HIV.
Мы исследовали изменения в экспрессии клеточных генов, которые сопровождают реактивацию и завершение лизирующего цикла вируса в клеточных линиях, инфицированных вирусом HIV-1.
Мы обнаружили, что несколько генов показывают измененные экспрессии в хронически инфицированных клетках по сравнению с неинфицированными родительскими клетками до перехода вируса на стадию лизирующей репликации.
Ряд классов генов обнаруживает повышенную экспрессию в хронически инфицированных клетках, и примечательно, что это относится и к генам, кодирующим протеасомы, гистон деацетилазы и многие факторы транскрипции.
Вызвав цикл лизирующей репликации, мы наблюдали с течением времени происходящие одно за другим в установленном порядке изменения в характере экспрессии генов этих клеток.
Наблюдалась дифференциальная экспрессия приблизительно 1740 генов, многие из которых относились к 385 известным метаболическим путям, ($P < 0.001$), а это указывает на то, что завершение цикла репликации вируса HIV связано с отчетливыми, имеющими временной порядок изменениями в экспрессии генов клеток хозяина.
Максимальные изменения наблюдались в начальной и промежуточной фазах цикла лизирующей репликации.
Поскольку изменения в экспрессии генов в хронически инфицированных клетках указывают на то, что клетки, латентно инфицированные вирусом HIV, имеют профиль экспрессии генов отличный от профиля экспрессии соответствующих здоровых клеток, мы исследовали профили экспрессии трех различных хронически инфицированных клеточных линий в целях определения, одинаковы ли происходящие в них изменения в одних и тех же генах и путях.

Тридцать два гена во всех исследованных клеточных линиях показали совершенно иную экспрессию по сравнению с родительскими неинфицированными клеточными линиями.
Примечательно, что среди них были гены cdc42 и lyn, экспрессия которых была снижена и которые необходимы для связывания HIV Nef и для репликации вируса.
Другие гены, ранее не имевшие связи с латентностью или патогенностью вируса HIV, также имели дифференциальную экспрессию.
Для определения действия специфических для определенных мишеней продуктов генов, которые имели дифференциальную экспрессию в латентно инфицированных клетках, мы обработали латентно инфицированные клетки ингибитором протеасомы -- кластолактацистин-беталактоном (CLBL), -- и активатором Egr1 -- ресвератролом.
Мы обнаружили, что лечение CLBL и ресвератролом стимулирует лизирующую репликацию вируса, а это указывает на то, что лечение клеток агентами, которые избирают своей мишенью клеточные гены с дифференциальной экспрессией в латентно инфицированных клетках может стимулировать лизирующую репликацию.
Эти результаты могут открыть путь для нового понимания взаимодействия латентно инфицированных клеток хозяина и вируса HIV.
Эти результаты также указывают терапевтические подходы к ингибированию инфекции HIV и к манипулированию клетками, латентно инфицированными вирусом HIV, таким образом, чтобы инициировать лизирующую репликацию.