



ЭКОБИОТЕХ

ISSN 2618-964X

http://ecobiotech-journal.ru



МИНИОБЗОР

β-СИТОСТЕРИН – ПРИРОДНЫЙ АНТИОКСИДАНТ

Валитова Ю.Н., Ренкова А.Г., Минибаева Ф.В.

Казанский институт биохимии и биофизики
ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань, Россия
E-mail: yulavalitova@mail.ru

Растения обладают многообразным стеринным составом. Преобладающими мембранными стеринами высших растений являются β-ситостерин, кампестерин, стигмастерин, а также холестерин. В настоящее время становится ясно, что наряду со структурной функцией, стеринны принимают активное участие в регуляции процессов онтогенеза и стрессовой устойчивости растений. Стеринны, в частности, кампестерин, являются предшественниками растительных гормонов brassinosteroidов, регулирующих рост и развитие растений. Стигмастерин участвует в стрессовых ответах растений. Кроме того, стеринны принимают непосредственное участие в трансмембранной трансдукции внешних сигналов внутрь клетки посредством формирования липидных микродоменов. Известно, что окислительный стресс возникает в результате действия практически всех неблагоприятных факторов внешней среды. Изменение редокс-активности является одним из ключевых компонентов стрессового ответа. Избыточное накопление активных форм кислорода (АФК) при стрессе чрезвычайно токсично для клеток, в связи с чем необходима эффективная антиоксидантная защита. В настоящее время известно, что немаловажную роль в ответных реакциях клеток при окислительном стрессе играют стеринны. В работах многих исследователей было показано, что β-ситостерин обладает высокой антиоксидантной активностью. В фокусе настоящего миниобзора находится β-ситостерин и его антиоксидантные свойства, которые делают его перспективным лекарственным препаратом.

Ключевые слова: активные формы кислорода, антиоксидант, β-ситостерин, фитостеринны

β-SITOSTERIN – NATURAL ANTIOXIDANT

Valitova Ju.N., Renkova A.G., Minibayeva F.V.

Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics
FRC KazSC RAS, Kazan, Russia
E-mail: yulavalitova@mail.ru

Plants have a diverse sterol composition. The predominant membrane sterols of higher plants are β-sitosterol, campesterol, stigmasterol, and cholesterol. At present, it is becoming clear that, along with the structural function, sterols are actively involved in the regulation of ontogenesis and stress resistance of plants. Sterols, in particular campesterol, are the precursors of the plant hormones brassinosteroids that regulate plant growth and development. Stigmasterol is involved in the stress responses of plants. In addition, sterols are directly involved in the transmembrane transduction of external signals into the cell through the formation of lipid microdomains. It is known that oxidative stress arises as a result of the action of almost all adverse environmental factors. A change in redox activity is one of the key components of a stress response. Excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS) under stress is extremely toxic to cells, and therefore requires effective antioxidant protection. At present, it is known that sterols play an important role in cell responses during oxidative stress. Many researchers have shown that β-sitosterol has a high antioxidant activity. The focus of this mini-review is β-sitosterol and its antioxidant properties, which make it a promising drug.

Keywords: reactive oxygen species, antioxidant, β-sitosterol, phytosterols

Поступила в редакцию: 25.04.2020

DOI: [10.31163/2618-964X-2020-3-2-150-156](https://doi.org/10.31163/2618-964X-2020-3-2-150-156)

Известно, что растения, в отличие от животных, обладают сложным стеринным составом, многообразие которого определяет широкий спектр функций стеринов в

жизнедеятельности растений. В настоящее время становится ясно, что наряду со структурной функцией, стеринны принимают активное участие в регуляции процессов онтогенеза и стрессовой устойчивости растений. Преобладающими мембранными стеринами высших растений являются β-ситостерин, кампестерин, стигмастерин, а также холестерин [Benveniste, 2004]. Многообразие стеринового состава позволяет растениям адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды [Валитова и др., 2016]. Стерины растений отличаются друг от друга наличием метильной или этильной группы в боковой цепи при 24-ом атоме углерода, и в зависимости от этого они называются метил- или этилстеринами [Bouvier-Nave et al., 1998]. Соотношение между метил- и этилстеринами является специфичным для отдельного вида растений. Одним из ключевых механизмов адаптации является изменение соотношения молекулярных видов растительных стериннов: 24-метил- и 24-этилстериннов, кампестерина, β-ситостерина и стигмастерина, а также изменение соотношения стериннов и других мембранных липидов, в первую очередь, сфинголипидов и фосфолипидов [Валитова и др., 2016]. Стерины, в частности, кампестерин, являются предшественниками растительных гормонов brassinosterоидов, регулирующих рост и развитие растений. Снижение количества кампестерина может приводить к уменьшению уровня образования brassinолита, необходимого для полноценного развития растения. Было показано, что мутанты арабидопсиса с нарушенным биосинтезом brassinosterоидов характеризовались карликовым фенотипом, вызванным недостаточной элонгацией клеток [Schaller, 2003]. Дефект роста может происходить из-за отсутствия достаточного количества кампестерина как предшественника brassinosterоидов. Кроме того, стерины принимают непосредственное участие в трансмембранной трансдукции внешних сигналов внутрь клетки посредством формирования липидных микродоменов (рафтов). В настоящее время установлено, что мембранные рафты – это небольшие (10–200 нм), гетерогенные, высоко-динамичные, богатые стеринами и сфинголипидами домены. Рафты могут образовывать большие платформы за счет белок-белковых и белок-липидных взаимодействий [Mongrand et al., 2010]. Детальный анализ рафтообразующих липидов растений выявил наличие стериннов, в том числе β-ситостерина, стигмастерина, кампестерина, холестерина, brassикастерина, гликозидов стериннов, ацилстерилгликозидов, а также двух классов сфинголипидов – гликозилцерамидов и гликозилинозитол-фосфоцерамидов [Simon-Plas et al., 2011].

Известно, что окислительный стресс возникает в результате действия практически всех неблагоприятных факторов внешней среды, включая засуху, почвенное засоление, загрязнение воздуха токсическими соединениями, такими как озон, оксиды серы, тяжелые металлы, неблагоприятные температуры и т.д. [Kendall, McKersie, 1989; Hung et al., 2005; Chinnusamy et al., 2007]. Изменение редокс-активности является одним из ключевых компонентов стрессового ответа. Избыточное накопление активных форм кислорода (АФК) при стрессе чрезвычайно токсично для клеток, в связи с чем необходима эффективная антиоксидантная защита. В настоящее время известно, что немаловажную роль в ответных реакциях клеток при окислительном стрессе играют стерины. В работах многих исследователей было показано, что β-ситостерин (рисунок) обладает высокой антиоксидантной активностью [Weng, Wang, 2000; Wang et al., 2002; Vivancos, Moreno, 2005; Pose, 2009], в частности, он способен нейтрализовать свободные радикалы дифенилпикрилгидразила (донора супероксид аниона). Мутанты с повышенным

содержанием β -ситостерина обладали большей устойчивостью к окислительному стрессу, по сравнению с диким типом [Wegener, 1997; Валитова и др., 2016].

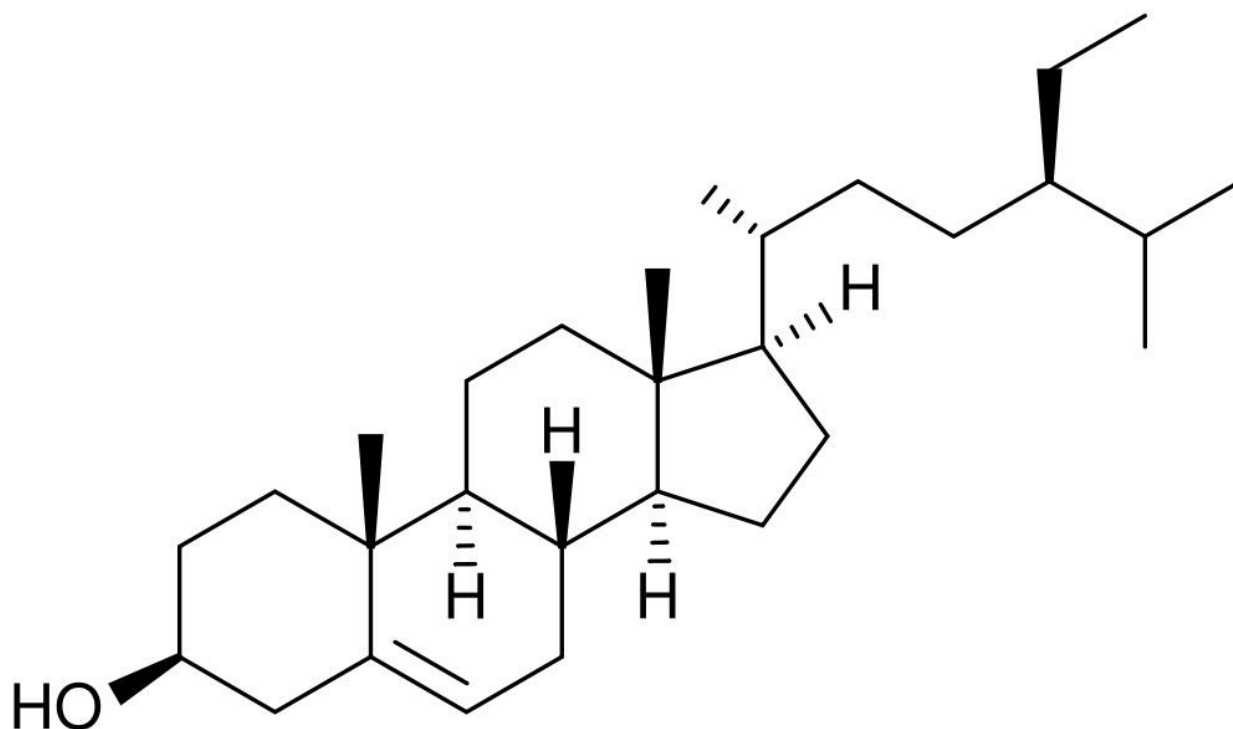


Рисунок. Структурная формула β -ситостерина.

В наших исследованиях, посвященных изучению роли стеринового компонента в стрессовом ответе клеток пшеницы на действие низких температур, также наблюдалось изменение уровня АФК в клетках корней при стеринном истощении на фоне холодового стресса [Valitova et al., 2019]. Было обнаружено, что обработка контрольных растений метил- β -циклодекстрином ($M\beta CD$) не имеет значительных физиологических последствий, таких как изменения стабильности мембраны или образование H_2O_2 . Однако предварительная обработка корней $M\beta CD$ в течение 12 ч с последующей холодной обработкой в течение 1 ч резко (в 11 раз) увеличивает содержание H_2O_2 в корнях, а также увеличивает утечку электролитов и снижает индекс мембранной стабильности. Известно, что стерины играют важную роль в ответе клетки на окислительный стресс. Согласно литературным данным, β -ситостерин обладает высокой антиоксидантной активностью [Vivancos, Moreno, 2005]. В частности, он может нейтрализовать свободные радикалы дифенилпикрилгидразила (донора супероксидного аниона). Мутанты с более высоким содержанием β -ситостерола показывали более высокую устойчивость к окислительному стрессу по сравнению с диким типом [Pose et al., 2009]. В данном исследовании наиболее вероятно, что $M\beta CD$ снижает уровень антиоксиданта β -ситостерина, усиливая эффект холодового стресса на клеточные мембраны. Результаты согласуются с мнением о том, что стеринный компонент мембраны играет важную роль в снижении окислительного стресса во время холодной обработки [Valitova et al., 2019].

В настоящее время антиоксидантным свойствам β -ситостерина уделяется большое внимание в медицинских исследованиях, направленных на поиск подходов при лечении различных болезней. Неконтролируемое образование АФК способствует патогенезу таких заболеваний, как рак и сердечно-сосудистые заболевания. Обнаружено, что оливковое масло

оказывает замечательное профилактическое воздействие на развитие этих заболеваний, что может быть связано с действием различных компонентов оливкового масла, одним из которых являются фитостерины, а именно β-ситостерин. В работах Vivancos и Moreno [Vivancos, Moreno, 2005] было показано, что β-ситостерин нормализует нарушение соотношения глутатион/окисленный глутатион, вызванное сложными эфирами форбола в культурах RAW 264.7 макрофагов. Эти данные авторы связывают с увеличением активности марганцевой супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и снижением активности каталазы. Также авторы показали, что эффекты β-ситостерина на антиоксидантные ферменты зависят от эстроген/фосфатидилинозитол-3-киназного пути [Vivancos, Moreno, 2005]. В работе Weng и Wang [Weng, Wang, 2000] с помощью прибора для определения окислительной стабильности при 100°C было показано, что β-ситостерин, выделенный из *Salvia plebeian*, обладал сильной антиоксидантной активностью.

Во многих работах было показано, что фитостерины, содержащиеся в растительных маслах и их производные являются сильными антиоксидантами [Gordon, Magos, 1983; White, Armstrong, 1986; Tian, White, 1994; Kochhar, 2000]. В частности, один из фитостеринов, авенастерол из масла отрубей риса действует как антиоксидант при повышенных температурах благодаря этилиденовой группе в боковой цепи молекулы. Его антиоксидантную активность авторы объясняют образованием аллильного свободного радикала и его изомеризацией в другие относительно стабильные свободные радикалы [Gordon, Magos, 1983; Wang et al., 2002].

В работах иранских исследователей были изучены антидиабетические эффекты экстракта корня лекарственного растения *Achillea tenuifolia*, дикорастущего в Иране, на клетках поджелудочной железы крыс [Rahimifard et al., 2018]. Было показано, что экстракт корня *A. tenuifolia* способен усиливать функцию бета-клеток поджелудочной железы крыс за счет увеличения секреции инсулина и повышения их жизнеспособности, а также снижения уровня АФК и перекисного окисления липидов, особенно в более высоких концентрациях. Эти эффекты авторы относят к основному веществу экстракта – β-ситостерину, который демонстрировал умеренное ингибирование активности α-амилазы, увеличивал секрецию инсулина в высокой концентрации (10 мг/мл) и улучшал жизнеспособность клеток без токсичности во всех дозах. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что β-ситостерин играет важную роль в антидиабетической активности корневого экстракта и может рассматриваться как хороший кандидат для дальнейшего антидиабетического исследования и клинических испытаний.

В последние годы растет интерес к оценке лекарственного потенциала природных соединений против рака человека. Среди различных источников лекарств вещества растительного происхождения показали многообещающий эффект как на доклинических, так и на клинических моделях [Saklani, Kuttu, 2008; Gali-Muhtasib et al., 2015]. Фитостерины, в том числе и β-ситостерин, являются одним из фитохимических веществ, которые показали потенциальный противоопухолевый эффект наряду с хорошим профилем безопасности [Paniagua-Pérez et al., 2005; 2008; Woyengo et al., 2009; Bradford, Awad, 2015; Ramprasath, Awad, 2015]. В организм человека он попадает из различных пищевых источников, таких как продукты растительного происхождения, как соя, семена льна, растительное масло, арахис и арахисовые продукты [Moon et al., 2008; Bin Sayeed, Ameen, 2015] со среднесуточной нормой потребления около 160–400 мг [Bradford, Awad, 2010]. Многочисленные

исследования показали, что эффект β-ситостерина был связан с индукцией апоптоза посредством блокады множественных клеточных сигнальных механизмов [Bin Sayeed, Ameen, 2015]. Например, β-ситостерин активирует апоптоз в клеточных линиях лейкемического рака, вызывая остановку G2/M. Молекулярные исследования показали, что β-ситостерин индуцирует эндоредупликацию в клетках U937 и HL60, стимулируя динамику микротрубочек веретена деления через сигнальные пути Vcl-2 и PI3K/Akt [Moon et al., 2008]. β-Ситостерин также эффективен против опухолей молочной железы, предстательной железы, желудка и толстой кишки, за счет воздействия на различные сигнальные пути, вызывающие апоптоз [Jourdain et al., 2006; Awad et al., 2007; Zhao et al., 2009; Baskar et al., 2010; Bradford, Awad, 2010]. Исследования Rajavel с соавторами показали, что β-ситостерин эффективен против клеток NSCLC человека, а исследование молекулярного механизма показало, что β-ситостерин ингибирует экспрессию белка Trx/TrxR1, что, в свою очередь, запускает накопление АФК в клетках A549 и NCI-H460 и активацию апоптотической гибели клеток. Эти данные позволяют рассматривать β-ситостерин в качестве перспективного химиотерапевтического препарата против рака NSCLC [Rajavel et al., 2018].

Таким образом, на основании собственных результатов и представленных литературных данных можно заключить, что β-ситостерин обладает ярко выраженными антиоксидантными свойствами, которые позволяют использовать его в качестве перспективного лекарственного препарата.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа проводилась в рамках выполнения государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-04-00988, гранта МК-264.2020.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валитова Ю.Н., Сулкарнаева А.Г., Минибаева Ф.В. Растительные стерины: многообразие, биосинтез, физиологические функции // Биохимия. 2016. Т. 81 (8). С. 1050–1068. <https://doi.org/10.1134/S0006297916080046>
2. Awad B., Chinnam M., Fink C.S., Bradford P.G. Beta-sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells // Phytomedicine. 2007. V. 14. P. 747–754. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.01.003>
3. Baskar A.A., Ignacimuthu S., Paulraj G.M., Al Numair K.S. Chemopreventive potential of beta-sitosterol in experimental colon cancer model – an *in vitro* and *in vivo* study // BMC Complement. Altern. Med. 2010. V. 10. 24. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-24>
4. Benveniste P. Biosynthesis and accumulation of sterols // Annu. Rev. Plant Biol. 2004. V. 55. P. 429–457. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141616>
5. Bin Sayeed M.S., Ameen S.S. Beta-sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer // Nutr. Cancer. 2015. V. 67. P. 1216–1222. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1087042>
6. Bouvier-Nave P., Husselstein T., Benveniste P. Two families of sterol methyltransferases are involved in the first and the second methylation steps of plant

- sterol biosynthesis // Eur. J. Biochem. 1998. V. 256. P. 88–96. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1998.2560088.x>
7. Bradford P.G., Awad A.B. Phytosterols as anticancer compounds // Molecular Nutrition and Food Research. 2007. V. 51. P. 161–170. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600164>
 8. Bradford P.G., Awad A.B. Modulation of signal transduction in cancer cells by phytosterols // BioFactors. 2010. V. 36. P. 241–247. <https://doi.org/10.1002/biof.97>
 9. Chinnusamy V., Zhu J., Zhu J.K. Cold stress regulation of gene expression in plants // Trends Plant Sci. 2007. V. 12. P. 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2007.07.002>
 10. Gali-Muhtasib H., Hmadi R., Kareh M., Tohme R. et al. Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs: Beyond apoptosis // Apoptosis. 2015. V. 20. P. 1531–1562. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1169-2>
 11. Gordon M.H., Magos P. The effect of sterols on the oxidation of edible oils // Food Chem. 1983. V. 10. P. 141–147. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(83\)90030-4](https://doi.org/10.1016/0308-8146(83)90030-4)
 12. Hung S.H., Yu C.W., Lin C.H. Hydrogen peroxide functions as a stress signal in plants // Bot. Bull. Acad. Sin. 2005. V. 46. P. 1–10.
 13. Jourdain C., Tenca G., Deguercy A., Troplin P. et al. In-vitro effects of polyphenols from cocoa and beta-sitosterol on the growth of human prostate cancer and normal cells // Eur. J. Cancer Prev. 2006. V. 15. P. 353–361. <https://doi.org/10.1097/00008469-200608000-00009>
 14. Kendall E.J., McKersie B.D. Free radical and freezing injury to cell membranes of winter wheat // Physiol. Plant 1989. V. 76. P. 86–94. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.1989.tb05457.x>
 15. Kochhar S.P. Stable and healthful frying oil for the 21st Century inform. 2000. V. 11. P. 642–647.
 16. Mongrand S., Morel J., Laroche J., Claverol S. et al. Lipid rafts in higherplant cells: purification and characterization of Triton X-100 insoluble microdomains from tobacco plasma membrane // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. P. 36277–36286. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403440200>
 17. Moon D.O., Kim M.O., Choi Y.H., Kim, G.Y. β-Sitosterol induces G2/M arrest, endoreduplication, and apoptosis through the Bcl-2 and PI3K/Akt signaling pathways // Cancer Lett. 2008. V. 264. P. 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.032>
 18. Paniagua-Pérez R., Madrigal-Bujaidar E., Reyes-Cadena S., Alvarez-González I. et al. Cell protection induced by beta-sitosterol: Inhibition of genotoxic damage, stimulation of lymphocyte production, and determination of its antioxidant capacity // Arch. Toxicol. 2008. V. 82. P. 615–622. <https://doi.org/10.1007/s00204-007-0277-3>
 19. Paniagua-Pérez R., Madrigal-Bujaidar E., Reyes-Cadena S., Molina-Jasso D. et al. Genotoxic and cytotoxic studies of beta-sitosterol and pteropodine in mouse // J. Biomed. Biotechnol. 2005. V. 2005. P. 242–247. <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.242>
 20. Pose D., Castanedo I., Borsani O., Nieto B. et al. Identification of the Arabidopsis dry2/sqe1-5 mutant reveals a central role for sterols in drought tolerance and regulation of reactive oxygen species // Plant J. 2009. V. 59. P. 63–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2009.03849.x>
 21. Rahimifard M., Manayi A., Baeri M., Gholami M. et al. Investigation of β-sitosterol and prangol extracted from *Achillea tenuifolia* along with whole root extract on isolated

- rat pancreatic islets // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. V. 17 (1). P. 317–325.
22. Rajavel T., Packiyaraj P., Suryanarayanan V., Kumar S. et al. Role of phytosterols in cancer prevention and treatment // *J. AOAC Int*. 2015. V. 98. P. 735–738. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGERamprasath>
23. Saklani A., Kutty S. K. Plant-derived compounds in clinical trials // *Drug Discovery Today*. 2008. V. 13. 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.10.010>
24. Schaller H. The role of sterols in plant growth and development // *Prog Lipid Res*. 2003. V. 42. P. 163–175. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(02\)00047-4](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(02)00047-4)
25. Simon-Plas F., Perraki A., Bayer E., Gerbeau-Pissot P. et al. An update on plant membrane rafts // *Curr. Opin. Plant. Biol*. 2011. V. 14. P. 642–649. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2011.08.003>
26. Singh K.R., Kasi P.D. β-Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation // *Scientific Reports*. 2018. V. 8. 2071. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20311-6>
27. Tian L.L., White P.J. Antipolymerization activity of oat extract in soybean and cottonseed oils under frying conditions // *Ibid*. 1994. V. 71. P. 1087–1094.
28. Valitova J., Renkova A., Mukhitova F., Dmitrieva S. et al. Membrane sterols and genes of sterol biosynthesis are involved in the response of *Triticum aestivum* seedlings to cold stress // *PPB*. 2019. V. 142. P. 452–459. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.07.026>
29. Vivancos M., Moreno J.J. Beta-sitosterol modulates antioxidant enzyme response in RAW 264.7 macrophages // *Free Radic. Biol. Med*. 2005. V. 39. P. 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.025>
30. Wang T., Hicks K.B., Moreau R. Antioxidant activity of phytosterols, oryzanol, and other phytosterol conjugates // *J. Am. Oil Chem. Soc*. 2002. V. 79. P. 1201–1206.
31. Wegener A., Gimbel W., Werner T., Hani J. et al. Molecular cloning of ozone-inducible protein from *Pinus sylvestris* L. with high sequence similarity to vertebrate 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-synthase // *Biochim. Biophys. Acta*. 1997. V. 1350. P. 247–252. [https://doi.org/10.1016/s0005-2760\(96\)00161-0](https://doi.org/10.1016/s0005-2760(96)00161-0)
32. Weng X.C., Wang W. Antioxidant activity of compounds isolated from *Salvia plebeian* // *Food Chem*. 2000. V. 71. P. 489–493. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00191-6](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00191-6)
33. White P.J., Armstrong L.S. Effect of selected oat sterols on the deterioration of heated soybean oil // *J. Am. Oil Chem. Soc*. 1986. V. 63. P. 525–529.
34. Woyengo T. A., Ramprasath V.R., Jones P.J.H. Anticancer effects of phytosterols // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009. V. 63. P. 813–820. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.29>
35. Zhao Y., Chang S. K. C., Qu G., Li T. et al. Beta-sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells // *J. Agric. Food Chem*. 2009. V. 57. P. 5211–5218. <https://doi.org/10.1021/jf803878n>