

La triada moduladora del metabolismo: AMPK- SIRTUINAS Y MTOR

Descubre los targets terapéuticos
en la labor de proteger el organismo
ante las posibles alteraciones metabólicas
causadas por el paso del tiempo

Escrito por el Dr. Jorge L Cubrías Morales M.D Ph.D.

LEE MÁS >>



EECS
Escuela Europea de
Ciencias de la Salud





SOBRE NOSOTROS

Desde la Escuela Europea de Ciencias de la Salud, hemos sido pioneros en la educación de medicina en Salud de Precisión durante más de una década, colaborando con clínicas de renombre, instituciones académicas y organizaciones de investigación a nivel internacional y nacional. Bajo el aval exclusivo de la Sociedad Española de Salud de Precisión (SESAP), somos un espacio de aprendizaje que aporta herramientas óptimas, complementarias y trascendentales de actualización profesional al sector.

01 TRIADA DEL METABOLISMO

Conoce las características de un gran complejo enzimático y de receptores de membrana determinantes en la salud

02 LA LLAVE DEL METABOLISMO

Descubre el equilibrio en la modulación enzimática

03 TIPOS DE AMPK

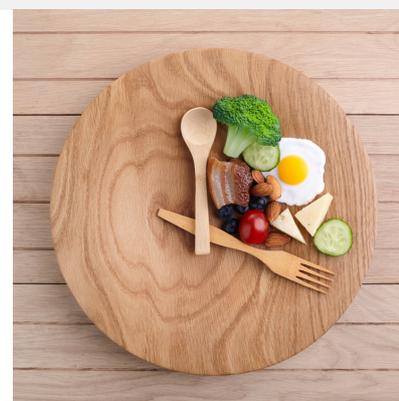
Profundiza en sus funciones básicas, generales y el impacto clínico de su estado óptimo

04 ESTIMULADORES DE AMPK

Explora los aspectos que influyen en estos procesos

05 MTOR

Lee más sobre los tipos de los señalizadores modulares



EECS
Escuela Europea de
Ciencias de la Salud



EECS
Escuela Europea de
Ciencias de la Salud

La niñez y la juventud se caracterizan por tener un metabolismo muy eficiente, pero con el transcurso del tiempo este va ralentizándose, incluso expresando más de una alteración, que dará al traste con la pérdida literal de salud

1. La triada moduladora del metabolismo

DE FORMA MUY ABREVIADA, EL METABOLISMO REPRESENTA EL MECANISMO A TRAVÉS DEL CUAL NUESTRAS CÉLULAS PUEDEN OBTENER ENERGÍA QUÍMICA UTILIZABLE POR LA CÉLULA (ATP) Y FABRICAR SUS PROPIOS COMPUESTOS A PARTIR DE LOS NUTRIENTES (GRASA, GLUCÓGENO, ETC.)

La niñez y la juventud se caracterizan por tener un metabolismo muy eficiente, pero con el transcurso del tiempo este va ralentizándose, incluso expresando más de una alteración, que dará al traste con la pérdida literal de salud.

Cuando intentamos estudiar la diana central de este deterioro, nos encontramos con un complejo enzimático y de receptores de membrana extremadamente involucrados en estos procesos, que se convierten en targets terapéuticos, en aras de proteger a nuestro metabolismo e, incluso, de tratar de revertir impactos celulares estructurales ya existentes. Y les hablo de la triada central del metabolismo compuesta por:

AMPK- Sirtuinas y mTOR, hablemos de la primera.



2.- LA LLAVE DEL METABOLISMO

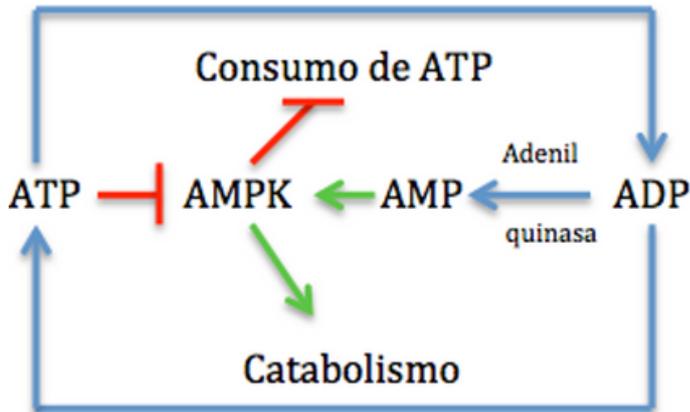
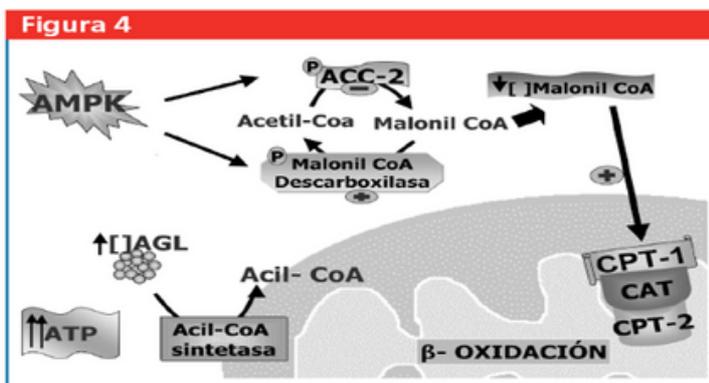


Foto Redacción: Arantza Cubrías Vilariño 2016]

LA AMPK O ADENOSINA MONOFOSFATO, PROTEÍNA DE KINASA, ES LLAMADA POR CIENTÍFICOS NORTEAMERICANOS, LA LLAVE DEL METABOLISMO.

Fue descubierta por su acción moduladora sobre otras enzimas cruciales. En primer lugar, les hablo de la acetil-coa carboxilasa, la cual aumenta la síntesis de ácidos grasos a partir del acetil-coa que proviene del ciclo de Krebs, a su vez derivada del pirúvico que tiene su fuente en la glucosa, y vía Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa juega este papel.



Acciones de la AMPK. La AMPK inhibe a la Acetil-Coa Carboxilasa tipo 2 (ACC-2) y activa a la Malonil Coa Descarboxilasa, ocasionando disminución de la concentración de Malonil Coa, lo que conlleva a un aumento de la β-Oxidación y a una disminución de los Ácidos Grasos Libres en Plasma.

LA OTRA ENZIMA MODULADA POR AMPK ES LA 3-5 HIDROXI-METIL GLUTARIL COA REDUCTASA, (HMGCR) LA CUAL AUMENTA LA SÍNTESIS DE COLESTEROL, VIA MALONIL COA, JUSTAMENTE LA QUE SE HA CONVERTIDO EN EL TARGET DE LAS ESTATINAS Y/O DE LA LEVADURA DE ARROZ ROJO, INCLUSO DEL POLICOSANOL.

Con esta simple explicación, podemos esperar que una buena actividad de AMPK disminuya la síntesis de ácidos grasos y de colesterol en especial, por lo cual es una herramienta de gran valor terapéutico. Pasemos a ver tipos y funciones de la AMPK.



AMPK es un complejo
enzimático que se
activa fisiológicamente
con el aumento de
relación ATP-ADP-AMP

3.- Tipos de AMPK

Hasta la fecha han sido identificadas dos subunidades α ($\alpha 1$ y $\alpha 2$), y se encuentran en la mayoría de órganos del cuerpo humano, hígado, músculo, células adiposas, cerebro, entre otros, mas no juega el mismo roll en cada uno y eso la hace aun mas interesante.

FUNCIONES BÁSICAS Y GENERALES DE LA AMPK

1

Cambia a la célula de consumir ATP en forma activa (biosíntesis de ácidos grasos y colesterol) a la producción activa de ATP (oxidación de ácidos grasos y glucosa). Estos eventos son iniciados rápidamente y se les refiere como procesos de regulación a corto plazo.

2

La activación de AMPK también tiene efectos a largo plazo a nivel de expresión de genes y síntesis de proteínas. Una reciente investigación* demostró que AMPK tiene un roll “inesperado” en el músculo esquelético en lo que respecta a la regulación de la fosforilación oxidativa mitocondrial que contribuye a suplir las altas demandas energéticas durante el ejercicio.

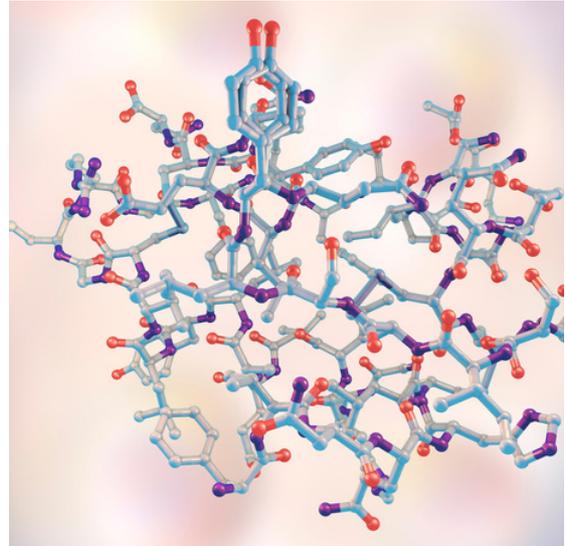
LOUISE LANTIER, JOACHIM FENTZ, RÉMI MOUNIER, JOCELYNE LECLERC, JONAS T. TREEBAK, CHRISTIAN PEHMØLLER, NIEVES SANZ, IORI SAKAKIBARA, EMMANUELLE SAINT-AMAND, STÉPHANIE RIMBAUD, PASCAL MAIRE, ANDRÉ MARETTE // , RENÉE VENTURA-CLAPIER, ARNAUD FERRY, JØRGEN F. P. WOJTASZEWSKI, MARC FORETZ AND BENOIT VIOLLET. (2014). AMPK CONTROLS EXERCISE ENDURANCE, MITOCHONDRIAL OXIDATIVE CAPACITY, AND SKELETAL MUSCLE INTEGRITY. FASEB J FJ.14-250449

No obstante esto podemos decir que el papel estelar de la AMPK en el metabolismo humano está en relación con la capacidad de señalización molecular que depende de su activación o inactivación, en este sentido podríamos resumir que una vez activada genera un estímulo positivo en:

- 1.En la Glicolisis cardiaca vía fosfofructokinasa (PKF2)
- 2.En los receptores de membrana para la insulina Glut 1 y 4.
- 3.Oxidación de ácidos grasos vía beta oxidación.
- 4.Sirtuinas 1, y protege frente al estrés oxidativo.
- 5.En la actividad de la oxido nitroso sintasa.
- 6.Modula NFKBeta y protege el P53, importante guardián celular.

AMPK activada **inhibe:**

- ✓ LA SÍNTESIS DE GLUCÓGENO.
- ✓ LA HMH COA REDUCTASA Y CON ELLOS LA SÍNTESIS DE COLESTEROL.
- ✓ VÍA SREBP 1, LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS SOBRE TODO A NIVEL HEPÁTICO.
- ✓ VÍA HSL LA LIPOLISIS.
- ✓ VÍA ACETIL COLINESTERASA LA SÍNTESIS DE MALONIL COA
- ✓ LA FOSFOINOSITOL 3 QUINASA CLASE III Y ESTA ACTIVA EL MTOR.
- ✓ DIRECTAMENTE EL MAMALIAN TARGET OF RAPAMICIN RECEPTOR (MTOR) Y CON ELLO LA SÍNTESIS PROTEICA.



CON ESTOS ANTECEDENTES DE SU CAPACIDAD DE FUNCIÓN, PODEMOS RESUMIR QUE EL IMPACTO CLÍNICO DE LA ADECUADA ACTIVIDAD DE LA AMPK ES ESPECTACULAR.

Actividad adecuada de la AMPK, se basa en:

- ✓ Disminuir la síntesis y oxidación del colesterol, con ello una de las vías de desarrollo de la patología cardiovascular.
 - ✓ Aumenta la actividad muscular aumentando la disponibilidad de glucosa en musculo esquelético y a nivel hepático como sustrato energético, disminuyendo la resistencia insulínica periférica y central, lo que redundo en mejor control sobre el peso en grasa y sobre condiciones tan frecuentes como el síndrome metabólico.
 - ✓ Aumenta Sirtuinas y Bloquea Mtor, en relación a este suceso eleva considerablemente la autofagia mitocondrial de residuos, fenómeno importante en aras de fomentar una salud mitocondrial mas duradera que al parecer es el eje central del envejecimiento patológico, por lo que podemos decir que tiene una acción anti-envejecimiento patológico crucial.
 - ✓ En relación a lo anterior, fomenta la biogénesis mitocondrial en busca de nuevas crestas mitocondriales y con ello de mejor síntesis de ATP
 - ✓ Aumenta la apoptosis de las células seniles, este mecanismo es un gran protector del desarrollo del cáncer y sumado a la capacidad de modular la inflamación sistémica y el P53, podemos decir que tiene una fuerte labor anti-cancerígena.
 - ✓ Modula la inflamación sistémica y con ello el desarrollo de patologías cardio-endotelio vasculares, incluso degenerativas.
- Si hacemos una observación a lo anteriormente descrito, podemos ver claramente que estas alteraciones son muy frecuentes en nuestra población envejecida y enferma, incluso en muchos jóvenes.

Teniendo claro el modus operandi de la AMPK, debemos saber y manejar qué factores la estimulan y cuáles la bloquean:

En la lista de **Bloqueadores de las AMPK**, encontramos:

1.- La Inflamación sistémica, originada por los hábitos alimentarios que fomentan el consumo de los Omega 6 del tipo araquidónico versus los Omega 3 del tipo EPA/DHA. Generando un ratio alterado de AA/EPA. Este ratio es generador de prostaglandinas inflamatorias y de adipocitoquinas que limitan la actividad de las AMPK.

2.- La resistencia insulínica, con la consecuente hiper-insulinemia compensadora es una herramienta de estímulo para potenciar la inflamación anteriormente descrita, además del efecto directo y negativo que presentan los elevados niveles de insulina circulantes sobre la AMPK.

”

3.- La hiperglucemia secundaria a la ingesta de hidratos de carbono de alta carga glucémica, que guarda estrecha relación con lo descrito en los dos párrafos anteriores.



4.- La ingesta de bebidas alcohólicas.

Estas metabólicamente generan un aumento de aceta-aldehído, de radicales libres y de la relación NAD/lactato paralelamente a una disminución de NAD/Piruvato, adiponectina y AMPK.

4.- ESTIMULADORES DE AMPK:

-Restricción calórica, sabemos que una restricción alimentaria, entorno a un 40%, es uno de los pocos mecanismos demostrados que nos permiten vivir mejor y posiblemente “mas tiempo”, una clara vía de esta acción se logra a través de su impacto estimulador de AMPK

En relación a estos aspectos podemos mencionar que el ayuno, la norma hacia hipoglucemia, incluso los endocannabinoides aumentan AMPK.

-Ejercicio Físico: La actividad física sobre todo de contracción, de alto impacto engendra un cambio rápido entre las concentraciones de AMP Y ADP, por consumo energético, favoreciendo el estímulo directo sobre la AMPK. Si el ejercicio no logra cambios importantes en las reservas energéticas, como suele pasar en el ejercicio ligero, a penas se logra estimular AMPK. Justamente una de las vías que explican el impacto saludable del ejercicio de alta intensidad es la estimulación de AMPK.

No obstante esto recordamos que cualquier actividad es mejor que ninguna.

-Fármacos: Entre los medicamentos con capacidad de estímulo sobre la AMPK están:

1. Metformina.
2. Sulfonilureas.
3. Inhibidores de dipeptidil peptidasa DPP 4.
4. Agonistas de PPAR, como las glitazonas.
5. Inhibidores de alfa glucosidasa como la acarbosa .
6. Insulina en dosis fisiológicas y análogos de Glucagon like peptidium 1 (GLP1)

No hay duda que la industria farmacéutica reconoce el valor Target de la AMPK, sin embargo en muchos de estos fármacos los efectos secundarios suelen ser considerables, a la hora de su uso clínico.

-Nutraceúticos: de gran valor en la práctica ortomolecular y con un relativo efecto sobre las AMPK, tenemos una amplia lista que os dejamos a continuación, pero al final hacemos mención a dos de los más importantes, comparados incluso con fármacos.

1. Ácido alfa lipoico y por ende R
2. Artemisa
3. Astragalus
4. Cafeína
5. Capsaicina
6. Epigallocatequinas / Té Verde
7. Cromo.
8. Canela.
9. Ácido linoleico conjugado (CLA).
10. Cordyceps sinensis.
11. Creatina.
12. Curcumina.
13. DHA .
14. Ajo.
15. Ginseng .
16. Glucosamina.
17. Hibiscus sabdariffa extracto.
18. Malva verticallata
19. Quercitina.
20. Reishi
21. Resveratrol.
22. Vanadio.
23. Berberina.
24. Gynostema Pentaphyllum o Yiagulan.
25. Fisetina.

Por el nivel de impacto clínico metabólico hacemos mención a un nutraceutico muy interesante como es la Berberina.

1. Estudios recientes, confirman la activación de la AMPK por la berberina, han demostrado que favorece en los adipocitos, la multimerización de la adiponectina en multímetros HMW (high molecular weight). Estos últimos son metabólicamente más activos y están estrechamente asociados a la sensibilidad de las células a la insulina.
2. Incluso aunque la berberina inhibe la expresión de la adiponectina, la activación de la AMPK por la berberina favorece la multimerización de la adiponectina y, así, limita la obesidad y sus complicaciones.

Otro nutraceutico de gran valor terapéutico es el:

Gynostema Pentaphyllum o Yagulan, el cual es un extracto estandarizado de gíngenosidos, y también ha demostrado la capacidad de activar de forma potente la AMPK. Esta planta tradicional utilizada en la medicina asiática también se ha calificado en ocasiones de hierba de inmortalidad, pues no solo aumenta la longevidad, sino que posee también muchas otras propiedades tales como: efecto antioxidante, adaptógeno, anti-ateromatoso, incluso como anti-hipertensor, pero en el plano metabólico al activar la AMPK, los investigadores observaron que la ingesta de esta planta aumentaba la combustión de las grasas y la absorción celular de la glucosa. Los experimentos en cultivos celulares pusieron en evidencia que permite duplicar la combustión de las grasas y aumentar 1,7 veces la absorción celular de la glucosa.

En un estudio preclínico los ratones obesos a los que se administró un complemento de G. pentaphyllum mostraron un descenso impresionante de los marcadores asociados a la obesidad y a las enfermedades relacionadas.

En ocho semanas los científicos observaron:

- una disminución del 8,1 % del peso corporal.
- un 10,3 % de reducción de la grasa profunda.
- un 15,5 % de reducción de la grasa abdominal.
- un 18,8 % del volumen del hígado;
- un 14,2 % de la colesterolemia.

1.- Del mismo modo, las ratas obesas a las que se administró un complemento solo durante cuatro semanas mostraron, en comparación con los sujetos de control, una reducción de los triglicéridos (33 %), el colesterol total (13 %), colesterol de las LDL (33 %) y la glucemia postprandial (20 %).

2.- En otro estudio, un complemento de G. pentaphyllum durante tres semanas en ratas diabéticas permitió mejorar la tolerancia a la glucosa del 35 % y reducir la producción de glucosa y glucógeno en el hígado.

Estudios en humanos con Gynostema Pentaphyllum han demostrado:

En Diabéticos Tipo 2, que no estaban utilizando medicamentos para la diabetes, bebían un té hecho con G. . pentaphyllum, los resultados en comparación con los controles fueron:

- 1. Una reducción de 5 % en la glucosa en ayunas.**
- 2. Una reducción de 10 % en la hemoglobina A1c.**
- 3. Disminución de 3 % en la resistencia a la insulina**
- 4. Sin Hipoglucemias patológicas.**

En otro estudio en humanos, los que tomaron G. pentaphyllum aumentó significativamente los efectos de un fármaco antidiabético de sulfonilurea, produciendo una reducción de la glucosa en ayunas adicional de 52,2 mg / dl en comparación con sólo 16,2 mg / dl para el fármaco solo.

Pero quizás el dato más impresionante proviene de un estudio de personas con sobrepeso y obesos sin enfermedad clínica que tomaron un placebo o 450 mg al día de un concentrado G. . Pentaphyllum durante 12 semanas En comparación con la línea base, el grupo suplementado mostró significativa:

- 1. Reducción en el área de grasa abdominal total de 3,24 pulgadas , mientras que el grupo placebo sólo se vio una reducción de 0,44 pulgadas.**
- 2. Reducción en el área de la grasa del vientre de 1,81 pulgadas cuadradas en pacientes suplementados, mientras que el grupo placebo perdió sólo 0,45 pulgadas .**
- 3. Pérdida de más de una pulgada de circunferencia abdominal, y media pulgadas de circunferencia cintura cadera.**

Por último, haremos mención a la Fisetina, un flavonoide extraído de la planta Buxus-sinica, que aparte de su impacto metabólico y, mejor dicho a través de este, ha demostrado tener un efecto antineoplásico importante, específicamente citotóxico en el caso del melanoma.

Como activador de la AMPK, mediante un proceso de fosforilación, inhibe la vía de señalización Mtor y provoca la apoptosis celular en el temible melanoma humano, también ha demostrado tener actividad frente al cáncer de próstata y de pulmón.

En resumen podría ser:

Fisetina AMPK- mTOR- Apoptosis- Melanoma, Cáncer de próstata y de pulmón

Si recordamos lo expuesto en párrafos anteriores cuando decíamos que un estímulo positivo de AMPK Activada es el bloqueo de mTOR, deberíamos preguntarnos qué nexos y beneficio puede ofrecer esto en la clínica, pues para ello nos parece crucial comentar la relación entre el mTOR y la síntesis de proteínas.

-Hablando de mTOR, podemos decir que es considerado La diana de la rapamicina en receptores celulares del mamífero o mTOR por sus siglas en inglés, es una proteína presente en las células de los animales mamíferos que guarda cruciales funciones.

La familia de proteínas TOR está relacionada con

1. En el control del inicio de la transcripción del ARN mensajero.
2. La organización del citoesqueleto celular de actina.
3. El tráfico de membrana.
4. La formación de ribosomas.
5. La regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular.

La actividad de esta proteína se ha visto aumentada en algunos tipos de cáncer y por ello se ha convertido en un target terapéutico, incluso estudiándose varios fármacos para bloquear su función, ejemplo de estos están los siguientes:

1. El temsirolimus que se emplea en el tratamiento del carcinoma renal.
2. El everolimus y sirolimus que se utilizan para evitar el rechazo tras el trasplante renal, por su capacidad inmunosupresora.

5.- mTOR, TIPOS DE SEÑALIZADORES MOLECULARES.

1. mTORC1, este se une a la proteína RAPTOR (acrónimo de Regulatory-Associated Protein of mTOR).

1. mTORC2 , este se une a la proteína RICTOR (acrónimo de Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR), cada uno de estos complejos posee funciones diferentes.

En términos metabólicos la regulación de la síntesis proteica, el crecimiento y la proliferación celular ocupa un gran interés dado su impacto en la fisiopatología de múltiples patologías, es por ello que el efecto inhibitor de la AMPK en el mismo es crucial. Volviendo a esta, podemos decir que tener un estímulo adecuado sobre la AMPK de cara a el metabolismo y las patologías asociadas ocupa, sin lugar a dudas, un lugar inicial y central en el control de las señalizaciones moleculares por patológicas.

Otra familia de proteínas importantes y que guardan relación con AMPK Y mTOR son las Sirtuinas, estas son una familia proteica que actúan coordinando la respuesta a diferentes tipos de estrés metabólico, incluso energético. Si bien es cierto que la respuesta tiene lugar en diferentes sitios y niveles, podríamos decir que en gran medida gira alrededor de la modulación de la memoria epigenética y la estructura de la cromatina para asegurar el mantenimiento de la integridad genómica.

Tratando de hacer un resumen de las Sirtuinas podemos decir que en los mamíferos existen siete tipos de ellas (SirT 1-7), con una gran diversidad de funciones y encontrándose en múltiples sitios desde el citoplasma, la mitocondria hasta el núcleo. De las siete Sirtuinas, sólo SirT 1, 2, 6, y 7 están implicadas en la señalización de la respuesta en la cromatina.

SirT3-5 son mayoritariamente mitocondriales.

Entre sus funciones podemos destacar cinco importantes y relevantes:

1. El control de la integridad genómica (SirT1,2,6,7)
2. El mantenimiento de la homeostasis metabólica a nivel celular (SirT1,2,3,4,5,6).
3. Supervivencia en condiciones de estrés (SirT1,2,3,6,7).
4. Papel en el desarrollo embrionario y en diferenciación celular (SirT1)
5. En el control del ciclo celular (SirT2).

Sirtuina	Actividad	Localización	Interacciones	Biología
SIRT 1	Deacetilasa	Núcleo	FOXO, PGC1 α	Supervivencia celular/metabolismo
SIRT 2	Deacetilasa	Citosol	Tubulina, H4	Ciclo celular
SIRT 3	Deacetilasa	Mitocondria	AceCS2	Termogénesis/metabolismo
SIRT 4	ADP- ribosil transferasa	Mitocondria	GDH	Secreción de insulina/metabolismo
SIRT 5	Deacetilasa	Mitocondria	?	?
SIRT 6	ADP- ribosil transferasa	Núcleo	DNA pol β	Reparación del DNA
SIRT 7	Desconocida	Nucleolo	Pol I	Transcripción de rDNA

No hay duda que la Sirtuina más estudiada en los mamíferos hasta la fecha es la Sirt 1, con un papel más interesante dentro del envejecimiento celular y la restricción calórica(RC).

SIRT1 interactúa con diversas moléculas, como el p53, Ku70, NF-kb y FOXO, estableciendo una relación con la resistencia celular al estrés. También regula la diferenciación de los miocitos, la adipogénesis, el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo blanco y el metabolismo hepático.



Es por ello que hay evidencias que sugieren que modular la función de las Sirtuinas puede ser muy importante para la salud humana. Esto se refleja en la participación en una amplia gama de patologías como el cáncer, las enfermedades metabólicas como la diabetes, así como muchas enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, si bien Sirt 1 es respondedora a la AMPK activada, llama la atención que también de forma paralela responde a la RC, y es que está demostrado que con disminuir la ingesta en un 40%, se induce un efecto estimulante en SIRT1, con los beneficios descritos. De aquí que se hallan buscado herramientas que simulen el impacto de la RC en las Sirtuinas, y es el caso del resveratrol.

No obstante, este se desactiva con rapidez en la sulfatación hepática, lo cual limita su accionar. Recientemente se ha demostrado que el uso concomitante con quercetina, otro interesante flavonoide, aumenta la vida media y la actividad de resveratrol sobre Sirtuinas, ya que quercetina limita la sulfatación del resveratrol.

A pesar de lo interesante que resulta el impacto de la RC sobre AMPK Y Sirt 1 es bastante difícil de mantener como tratamiento en la práctica clínica, mas bien se lleva a cabo de forma filosófica por algunos.

Creemos que por la acción múltiple y central de AMPK, deberíamos dirigirnos a mantener esta activa tanto como podamos, incluso cabría un analogismo de lo que pasa en el sistema nervioso central con la Dopamina, debemos cuidarla a toda costa si queremos mantener la atención y la proyección.

BIBLIOGRAFÍA

- Biotechnol Lett. 2012 Sep; 34(9):1607-16. doi: 10.1007/s10529-012-0944-1. Epub 2012 May 11. Heat-processed *Gynostemma pentaphyllum* extract improves obesity in ob/ob mice by activating AMP-activated protein kinase. Gauhar R1, Hwang SL, Jeong SS, Kim JE, Song H, Park DC, Song KS, Kim TY, Oh WK, Huh TL.
- Bioorg Med Chem. 2011 Nov 1;19(21):6254-60. doi: 10.1016/j.bmc.2011.09.013. Epub 2011 Sep 10. New dammarane-type glucosides as potential activators of AMP-activated protein kinase (AMPK) from *Gynostemma pentaphyllum*. Nguyen PH1, Gauhar R, Hwang SL, Dao TT, Park DC, Kim JE, Song H, Huh TL, Oh WK.
- Fisetin induces autophagic cell death through suppression of mTOR signaling pathway in prostate cancer cells. Suh Y, Afaq F, Khan N, Johnson JJ, Khusro FH, Mukhtar H. Carcinogenesis. 2010 Aug;31(8):1424-33. doi: 10.1093/carcin/bgq115. Epub 2010 Jun 8
- Activation of reactive oxygen species/AMP activated protein kinase signaling mediates fisetin-induced apoptosis in multiple myeloma U266 cells. Jang KY, Jeong SJ, Kim SH, Jung JH, Kim JH, Koh W, Chen CY, Kim SH. Cancer Lett. 2012 Jun 28;319(2):197-202. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.008. Epub 2012 Jan 17.
- Involvement of ER stress and activation of apoptotic pathways in fisetin induced cytotoxicity in human melanoma. Syed DN, Lall RK, Chamcheu JC, Haidar O, Mukhtar H. Arch Biochem Biophys. 2014 Dec 1;563:108-17. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.034. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25016296
- Mol Cell Biochem. 2012 Jan;360(1-2):401-9. doi: 10.1007/s11010-011-1062-4. Epub 2011 Sep 23. Natural vanadium-containing Jeju ground water stimulates glucose uptake through the activation of AMP-activated protein kinase in L6 myotubes.
- J Agric Food Chem. 2010 Feb 10;58(3):1584-92. doi: 10.1021/jf9035782. Resveratrol modulates tumor cell proliferation and protein translation via SIRT1-dependent AMPK activation. Lin JN1, Lin VC, Rau KM, Shieh PC, Kuo DH, Shieh JC, Chen WJ, Tsai SC, Way TD.
- J Cell Physiol. 2010 May;223(2):408-14. doi: 10.1002/jcp.22049. Quercetin suppresses HeLa cell viability via AMPK-induced HSP70 and EGFR down-regulation. Jung JH1, Lee JO, Kim JH, Lee SK, You GY, Park SH, Park JM, Kim EK, Suh PG, An JK, Kim HS.
- Clin Biochem Nutr. 2011 Jan;48(1):26-32. doi: 10.3164/jcbn.11-005FR. Epub 2010 Dec 29. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. Packer L1, Cadenas E.
- Endocrinology. 2010 Jan;151(1):103-14. doi: 10.1210/en.2009-0997. Epub 2009 Nov 3. Green tea polyphenol epigallocatechin gallate reduces endothelin-1 expression and secretion in vascular endothelial cells: roles for AMP-activated protein kinase, Akt, and FOXO1. Reiter CE1, Kim JA, Quon MJ.
- Acta Pharmacol Sin. 2009 Dec;30(12):1607-15. doi: 10.1038/aps.2009.168. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK.
- Zou F1, Mao XQ, Wang N, Liu J, Ou-Yang JP. Proteomics. 2010 Aug;10(15):2870-81. doi: 10.1002/pmic.200900815. Differential expression of skeletal muscle proteins in high-fat diet-fed rats in response to capsaicin feeding.
- Kim DH1, Joo JI, Choi JW, Yun JW. ReishiMax, mushroom based dietary supplement, inhibits adipocyte differentiation, stimulates glucose uptake and activates AMPK. Anita Thyagarajan-Sahu, Brandon Lane and Daniel Sliva.
- J Agric Food Chem. 2011 Apr 27;59(8):3666-73. doi: 10.1021/jf104814t. Epub 2011 Mar 22. Cinnamaldehyde prevents adipocyte differentiation and adipogenesis via regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways.
- Huang B1, Yuan HD, Kim do Y, Quan HY, Chung SH
Grape seed procyanidin B2 protects podocytes from high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis via the AMPK-SIRT1-PGC-1 α axis in vitro. Cai X, Bao L, Ren J, Li Y, Zhang Z. Food Funct. 2015.
- J Cell Physiol. 2010 Jun;223(3):771-8. doi: 10.1002/jcp.22093.
Curcumin stimulates glucose uptake through AMPK-p38 MAPK pathways in L6 myotube cells.
Kim JH1, Park JM, Kim EK, Lee JO, Lee SK, Jung JH, You GY, Park SH, Suh PG, Kim HS.
- Jing K1, Song KS, Shin S, Kim N, Jeong S, Oh HR, Park JH, Seo KS, Heo JY, Han J, Park JI, Han C, Wu T, Kweon GR, Park SK, Yoon WH, Hwang BD, Lim K.
Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53.
- Nutrition. 2015 Sep 25. pii: S0899-9007(15)00379-2. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.017.
Beneficial action of resveratrol: How and why?
Diaz-Gerevini GT1, Repossi G2, Dain A1, Tarres MC3, Das UN4, Eynard AR5.