مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال دوازدهم، شماره 1، بهار 1396، صفحات 132-121

مقاله مروری

کورکومین، ملکول نیروهای چندگانه، تعدیل کننده بیولوژیکی و اثرات درمانی آن

منصوره مظاهری[۲،۱]، علی اکبر صبوری[1]، مهران حبیبی رضایی[3]، محمد فرهادی[4]، علی اکبر موسوی موحدی[۱،۵]

1- مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک تهران، دانشگاه تهران، تهران، ایران
2- پژوهشکده غذایی و کشاورزی، پژوهشگاه استاندارد، کرج، ایران
3- دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، دانشگاه تهران، تهران، ایران
4- دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن مجتمع بیمارستانی رسول اکرم (ص)، تهران، ایران
5- کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته‌ای دیابت، دانشگاه تهران، تهران، ایران، پست الکترونیکی: moosavi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: 95/9/3 تاریخ پذیرش: 95/11/8

چکیده

کورکومین ماده فعال بیولوژیک زردچوبه، دارای خواص بیولوژیکی گسترده‌ای، مانند ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد دیابت و ضد سرطان می‌باشد. اگرچه به علت حلالیت کم این ماده در آب، استفاده از خواص دارویی و بیولوژیکی آن محدود است، اما با وجود دسترسی محدود در سطح فعالیت بیولوژیکی، کورکومین در سیستم گوارشی انسان و سیستم‌های دفاعی بدن، اثرات مثبت و قابل توجهی را نشان داده است و مهارکننده انواع مختلفی از بیماری هاست. توانایی مؤثر مهارکنندگی رشته‌ای شدن پروتئین‌های مختلف در شرایط فیبریل شدن و همچنین بازدارندگی تولید گونه‌های فعال اکسیژن توسط این مولکول مورد مطالعه قرار گرفته است. کورکومین با اندر کنش مستقیم و یا غیر مستقیم با بیش از 30 پروتئین، عملکرد آن‌ها را تنظیم می‌کند. با توجه به اثرات فوق‌العاده این ماده در سلامت، مطالعات زیادی برای افزایش شدت اثر این ماده، افزایش حلالیت و اثرات درمانی آن انجام شده است. اما، برای افزایش بازده استفاده درمانی و بهبود فعالیت زیستی آن، طراحی روش‌های بالینی مؤثر و بهره‌گیری از روش‌های نوین، برای فرموله کردن بهتر این ماده ضروری است. در این مقاله، مروری بر خواص و مطالعات بیولوژیک و استفاده‌های درمانی کورکومین انجام شده است.

واژگان کلیدی: کورکومین، ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد سرطان، ضد دیابت

• مقدمه

کورکومین ترکیب زرد رنگی است که از گیاهی با نام علمی *Curcuma longa* به دست می‌آید. این ماده از خانواده کورکومینوئیدها بوده و قرن‌ها است که در طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد و تاکنون اثر سمیتی از آن گزارش نشده است (1). این ماده در محیط با pH فیزیولوژیک و همچنین اسیدی پایدار بوده ولی در محیط‌های بازی (با pH بیش از 8) به سرعت تخریب می‌شود. البته افزودن سرم جنین گاوی یا مواد آنتی‌اکسیدان، مانند اسید اسکوربیک و گلوتاتیون به محیط کشت سلول‌ها، از تخریب آن جلوگیری می‌کند. خواص بیولوژیکی فراوانی برای این ماده گزارش شده است. این خواص ناشی از ساختار مولکولی کمپلکس‌هایی است که کورکومین می تواند تشکیل دهد و همچنین به علت توانایی آن برای نفوذ بر مولکول‌های دیگر است. مطالعات انجام شده، بیان‌گر توان درمانی این مولکول در گستره وسیعی از بیماری‌ها، مانند سرطان، بیماری‌های ریوی، بیماری‌های مرتبط به شبکه عصبی، بیماری‌های کلیوی، متابولیتی، بیماری‌های قلبی وسایر بیماری‌های التهابی می‌باشد (3، 2). مدارک و شواهد موجود نشان دهنده این است که کورکومین، به شدت ضد التهاب (8-4)، آنتی‌اکسیدان (9)، التیام بخش زخم (10) و دارای فعالیت آنتی میکروبی است (11). خواص شیمی درمانی و فعالیت‌های هم نهش شیمیایی از دیگر خواص این ماده است (13، 12، 4). هنوز هم مطالعات بالینی فراوانی با استفاده از کورکومین به عنوان عامل درمانی تحت بررسی است (14). کورکومین، مولکولی آب گریز و نامحلول در آب می‌باشد.

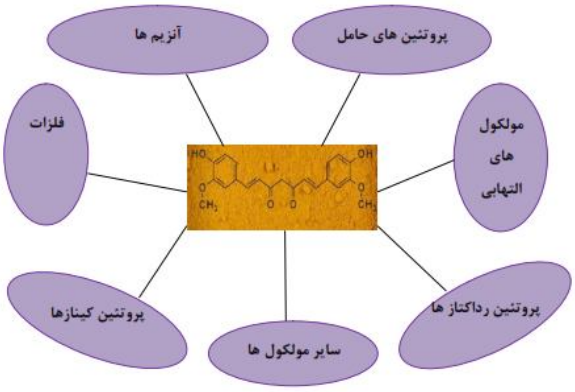
به طور معمول، اساس مولکولی بسیاری از بیماری‌ها، مرتبط به از بین رفتن تعادل و تنظیمات مولکول‌های پیام دهنده می‌باشد. کورکومین از لحاظ عملکردی، دارای پتانسیل

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

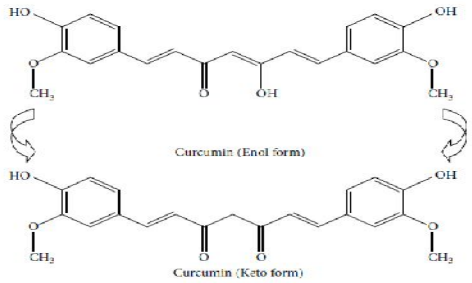
چندگانه و تعدیل کننده فعالیت بیولوژیکی است که قادر به پیوند با مولکول‌های زیادی، از طریق اندرکنش‌های مستقیم یا غیر مستقیم، با استفاده از پیوند کووالان، غیر کووالان، آب گریز و پیوند هیدروژنی می‌باشد. در مقالات متعددی گزارش شده است که کورکومین می تواند با استفاده از نیروهای چندگانه، با تعداد زیادی از مولکول‌های پیام دهنده و مولکول‌های التهاب‌آور، پروتئین‌ها، مانند کیناز(Protein kinases) و رداکتاز (Protein reductases)، هیستون استیل ترانسفراز HATs (Histoneacetyltransferases) ، هیستون رداکتاز HDAC (Histone deacetylases)، گلیوکسالاز (Glyoxalase I)، زانتیون اکسیداز (Xantion oxidase) ، پروتئوزوم (Proteasome) ، اچ آی وی اینتگراز (HIV1 integrase) ، اچ آی وی پروتئاز (HIV1 protease) ، ساکرو اندو پلاسمیک رتیکولوم SERCA (Ca^{2+} Sarco endo plasmic reticulum) ، DNA متیل ترانسفرازها DNMT1 (DNA methyltransferases 1) و اسیدهای نوکئیک DNA و RNA و همچنین یون‌های فلزی پیوند شود (شکل 1). به علت وجود قسمت بتا دی کتون، در کورکومین تاتومریسم کتو-انول (Keto–enol tautomerization) ایجاد می‌شود که شرایط را برای پیوند شدن مستقیم با مولکول‌های دیگر فراهم می‌کند.

گروه‌های عاملی کورکومین که برای اندرکنش با بیوماکرو مولکول‌ها مناسب هستند، شامل قسمت بتادی کتون غیر اشباع α و β، کربونیل و گروه‌های انولیک بتا دی کتون، گروه‌های متوکسی و فنولیک هیدروکسیل و همچنین حلقه‌های فنیل می‌باشد (15).



شکل 1. هدف‌های مولکولی کورکومین و مشابه‌های آن(16)

ابزارهای بیوفیزیکی زیادی برای رصد مستقیم اندرکنش‌های کورکومین با پروتئین‌ها، شامل جذب، فلورسانس، طیف‌سنجی بیضی واری حلقوی (CD)، FTIR، رزونانس پلاسمون سطحی(SPR)، پیوند رقابتی لیگاندها، نشانه‌گذاری رادیویی، جهش جایگاه‌ها و شبیه‌سازی مولکولی استفاده شده است که به منظور محاسبه تمایل پیوند، پیش‌گویی و بیان ویژگی‌های جایگاه‌های پیوندی کورکومین به کار گرفته می‌شوند. توانایی پیوند مستقیم کورکومین با پروتئین‌های حامل، باعث بهبود حلالیت و خاصیت قابل دسترسی آن می‌شود. در اغلب پروتئین‌ها، پیوند شدن کورکومین با پروتئین، با ثابت‌های مولکولی در محدوده نانو مولار تا میکرو مولار گزارش شده است.



شکل 2. ساختمان مولکولی کورکومین

توانایی بالای کورکومین برای پیوند شدن مستقیم با پروتئین‌های متفاوت، به علت ساختار و عملکرد مولکولی آن می‌باشد. از نظر شیمیایی، کورکومین یک مولکول متان دی فرولوایل حاوی دو رزیدو اسید فرولیک متصل شده با یک پل متیلن می‌باشد (شکل 2). کورکومین دو دمین فنیل آب گریز دارد که با یک پیوند دهنده به هم متصل شده‌اند. با استفاده از مطالعات شبیه‌سازی مولکولی، نشان داده شده است که کورکومین می‌تواند ساختارهای متفاوتی را برای به حداکثر رساندن تماس نیروهای آب گریز، با پروتئین‌هایی که با آن‌ها پیوند می‌شود، تشکیل دهد. به عنوان نمونه، حلقه‌های فنیل کورکومین می‌تواند در اندرکنش‌های واندروالس π-π با زنجیره‌های آمینواسیدهای حلقوی شرکت نماید. در ساختمان آب گریز کورکومین، گروه‌های عملکردی کربونیل و فنلیک که در انتها و مرکز مولکول واقع شده‌اند، می‌توانند در پیوندهای هیدروژنی با مولکول‌های هدف شرکت کنند. این ساختار موجب اندرکنش الکترواستاتیک قوی و مستقیمی می‌شود که انرژی آزاد مطلوب پیوند را افزایش می‌دهد. در اصل، کورکومین با DNA از طریق اندرکنش با حلقه‌های فنیل پیوند نمی‌شود، بلکه این اندرکنش به وسیله پیوندهای هیدروژنی انجام می‌شود (18، 17). تاتومریزه شدن کتو-انول باعث ایجاد عملکردهای شیمیایی وسیعی برای مولکول کورکومین می‌شود. شکل انولی مولکول باعث می‌شود که میان

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

مولکول‌های دهنده و پذیرنده پیوندهای هیدروژنی قرار گیرد. شکل انولی، آن را شلاته کننده مناسبی برای یون های فلزی دارای بار مثبت می‌سازد که اغلب در جایگاه‌های فعال پروتئین‌های هدف یافت می‌شوند (19). تاتومریزه شدن کتو-انول به کورکومین این اجازه را می‌دهد که به عنوان پذیرنده عمل کند و به نوکلئوفیلیک‌ها حمله کرده و با سولفیدریل سیستئین هسته دوست، به طور کووالان پیوند شود. ترکیب اندرکنش‌های آب گریز شامل π-π پیوندهای هیدروژنی مستحکم، شلاته کردن فلزات و پیوندهای کووالان این امکان را به کورکومین می‌دهد که مکانیسم‌های وسیعی از خود نشان داده و با پروتئین‌های هدف اندرکنش دهد. اگرچه کورکومین عملکردهای متعددی دارد، اما مهم ترین محدودیت آن قدرت انحلال‌پذیری کم آن می‌باشد. مشکل پایداری این مولکول تا حدی با استفاده از توانایی کورکومین، برای پیوند شدن با پروتئین‌های حامل متعددی حل شده است. در طی دو دهه اخیر، محققان روی ساختار کورکومین دستکاری‌های انجام داده‌اند تا بتوانند پایداری و استفاده زیستی آن را افزایش دهند. همانند کورکومین، ساختارهای مشابه با آن نیز، با ماکرومولکول‌های زیادی اندرکنش می‌دهند(20). در این مقاله مروری بر خواص کورکومین داشته و همچنین چگونگی هدف قرار دادن مولکول‌های پیام دهنده توسط کورکومین و تأثیرات اندرکنش‌ها بر روی خواص بیولوژیکی پروتئین‌ها گزارش می‌شود.

ارزیابی و خواص شیمیایی کورکومین

با توجه به استفاده از کورکومین در صنایع غذایی، ارزیابی سمیت کورکومین توسط کارشناسان سازمان بهداشت جهانی و سازمان خواربار و کشاورزی JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)، بررسی شده است. در سال 2004 مقدار دریافت روزانه قابل قبول کورکومین 3mg/kg bw/day گزارش شده است. همچنین مطالعات این ماده بیانگر عدم خاصیت سمیت ژنی و جهش‌زایی کورکومین بوده است. کورکومین در صنعت غذا به عنوان یک افزودنی رنگ دهنده به کار می‌رود و در صنایع لبنی، روغن و چربی‌ها، فرآورده‌های قنادی، فرآورده‌های غلات، گوشت و فرآوردهای گوشتی، ادویه‌جات استفاده می‌شود. میزان کورکومین در این مواد غذایی بین 5 تا 500 میلی‌گرم در کیلوگرم بسته به نوع ماده غذایی می‌باشد. کورکومین در ماده غذایی خشک پایدار بوده و همچنین به دلیل پایداری حرارتی آن، در مواد غذایی عمل‌آوری شده با حرارت، مورد استفاده قرار می‌گیرد (21) انحلال کم کورکومین در آب، باعث محدودیت استفاده از آن می‌شود. به همین دلیل مطالعات زیادی برای افزایش انحلال آن انجام شده است. کپسوله کردن کورکومین با استفاده از برخی مولکول‌های حامل، مانند آلبومین سرم گاوی، باعث افزایش بهره‌وری از کورکومین می‌شود (22). بتاکازئین، از جمله پروتئین‌هایی است که می‌تواند میسل‌های نانو ساختاری را ایجاد کند که به عنوان یک حامل برای مولکول‌های آبگریز عمل کند. گروه تحقیقاتی ما در یک مطالعه از بتاکازئین‌های شیر شتر برای کپسوله کردن کورکومین استفاده نموده‌اند که نتایج آن بیان‌گر افزایش حلالیت کورکومین تا 2400 مرتبه می‌باشد (23).

خواص فتوشیمیایی و جذبی کورکومین

طیف جذبی کورکومین در برخی از ساختارها، در حضور بعضی از حلال‌های قطبی، مانند اتانول و استونیتریل ناپدید می‌شود. فلورسانس کورکومین پهنه وسیعی دارد. در استونیتریل، ماکزیمم لامبادا برابر با 524 نانومتر و در اتانول 549 نانومتر می‌باشد، اما در تولوئن حداکثر لامبادا مقدار 460 و 480 نانومتر گزارش شده است. بازده فلورسانس کوانتومی در محلول سدیم دو دسیل سولفات کم بوده، اما در استونیتریل بالاتر است (24).

اثرات آنتی‌اکسیدانی کورکومین

تنش اکسایشی به عنوان یک موقعیت حاد عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد (گونه‌های شیمیایی با الکترون‌های جفت نشده) و مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانتی است که به بدی عملکرد بافت‌ها و تخریب آن ها منجر می‌شود. رادیکال‌های آزاد به صورت ذاتی ناپایدار و با درجات متفاوتی از فعالیت‌اند. این رادیکال‌ها به صورت طبیعی از طریق محصولات فرعی و غیر قابل اجتناب در بسیاری از فرآیندهای بیوشیمیایی آنزیمی و غیرآنزیمی، اجزای سیستم‌های دفاعی و ایمنی در بدن و رخداد جهش‌های ژنتیکی و به صورت محیطی در اثر تابش پرتوهای الکترومغناطیس نظیر پرتوهای ماورای بنفش یا پرتوها گاما؛ عوامل شیمیایی نظیر گاز ازن، آلاینده‌ها، دود سیگار و نوشیدنی‌های الکلی تولید می‌شوند (26، 25). رادیکال‌های آزاد در واقع به عنوان عناصر اختصاصی و اصلی پیام‌رسانی در شرایط فیزیولوژیک و شرایط بیماری‌زا ایفای نقش می‌کنند (27). تحقیقات انجام شده، تنش اکسایشی و محصولات ناشی از آن (رادیکال‌های آزاد) را جزئی از تمام فرآیندهای بیماری‌زا مطرح کرده است (28). همچنین بسیاری از تحقیقات، بر هم‌افزایی بین تنش اکسایشی و قندی شدن پروتئین‌ها و تولیدات محصولات

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

حاصل دلالت کرده است(25). آنیون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل از رادیکال‌های فعال اکسیژن هستند که در ایجاد تصلب شرایین و سرطان‌زایی مؤثرند. بنابراین مهار آن‌ها در جلوگیری از بروز بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین سرطان مفید است. اثرات آنتی‌اکسیدانی کورکومین در غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد ثابت شده است، اما این اثرات اغلب وابسته به مقدار کورکومین و شرایط محیطی می‌باشد. کورکومین با مهار کردن آنزیم‌های تحریک کننده به طور غیر مستقیم، و یا به وسیله تشدید سنتز گلوتاسیون، خاصیت آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهد. کورکومین رادیکال‌های آزاد را کاوش کرده و مانع از اکسایش زیاد چربی و صدمه اکسایشی DNA شده و همچنین گلوتاسیون S ترانسفراز را تشدید کرده و مهار کننده قوی برای سیتوکروم P450 می‌باشد (29). نیتریک اکسید (NO) نیز مولکولی با نیمه عمر کوتاه و جزء رادیکال‌های آزاد بوده که توسط سیستم آنزیمی نیتریک اکسید سینتاز از L-آرژنین تولید می‌شود و باعث تشکیل رادیکال‌های نیتروژنی می‌شود این ماده می‌تواند به DNA آسیب وارد نموده و باعث ایجاد سرطان شود. از نظر فیزیولوژیکی، نیتریک اکسید در پاسخ‌های ایمنی، انتقال تحریکات عصبی و ارسال پیام‌های داخل سلولی نقش دارد و از نظر بیماری‌زایی می‌تواند در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین سرطان مؤثر باشد. کورکومین در غلظت‌های کم، بیان ژن نیتریک اکسید سینتاز قابل القاء (iNOS) را مهار نموده و از مراحل اولیه سرطان‌زایی جلوگیری می‌کند. همچنین کورکومین، در غلظت‌های خاصی، بدن را از آسیب‌های سلولی ناشی از تشعشعات رادیواکتیو محافظت می‌کند. تجویز زردچوبه به هامستر (یکی از زیر راسته‌های موش)، از آسیب کلیه‌ها به وسیله آدریامایسین جلوگیری می‌کند. هنگام اشعه درمانی یا شیمی درمانی نیز، می‌توان از کورکومین به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدان تحت نظر یک سرطان شناس (انکولوژیست) استفاده کرد (31، 30). همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین از فساد ماده غذایی جلوگیری می‌کند و مانع از ایجاد رادیکال‌های آزاد و چربی‌های اکسید شده می‌شود (21). نشان داده شده است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین کپسوله شده در میسل بتاکازئین شیر شتر، بیش تر از خاصیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین به تنهایی است (23).

اثرات ضد التهابی کورکومین

از دیگر خواص کورکومین، می‌توان خاصیت ضدالتهابی آن را نام برد. به همین علت در طب چینی زردچوبه به عنوان داروی موضعی و خوراکی برای درمان التهاب به کار می‌رود. کورکومین توسط نیروهای چندگانه مستقیماً به مولکول‌های ملتهب کننده، پروتئین‌های حیاتی، پروتئین کینازها، رداکتازها، هیستون استیل ترانسفرازها ، هیستون داستیلاز، گلیوکسالاز I، زانتین اکسیداز، پروتئوزوم، پروتئین‌های حامل و یون‌های فلزی پیوند می‌شود. اثرات ضدالتهابی زردچوبه نیز ممکن است به علت اثرات مهاری کورکومین روی فعالیت آنزیم هیالورونیداز باشد. هیالورونیداز، آنزیمی است که در محل زخم تولید می‌شود و نقش حفاظت کننده برای بدن دارد، اما ترشح بی رویه این آنزیم می‌تواند باعث ایجاد التهاب شود. همچنین زردچوبه با تحریک تولید پروتئین‌های شوک حرارتی، اثرات ضدالتهابی خود را نشان می‌دهد. پروتئین‌های شوک حرارتی روی سیستم ایمنی مؤثر بوده و عملکردی شبیه به سالیسیلات‌ها و ایندومتاسین دارند. با توجه به یافته‌های فوق به نظر می‌رسد که بتوان از کورکومین در درمان التهابات استفاده کرد. به طوری که اثرات ضدالتهابی آن در درمان آرتریت روماتوئید (آرتریت روماتوئید عبارت است از یک بیماری طولانی مدت که طی آن مفصل به همراه عضلات، غشاهای پوشاننده و غضروف متأثر می‌شوند. گاهی چشم و رگ‌های خونی نیز درگیر می‌شوند. این بیماری در زنان، سه برابر شایع‌تر است) و بیماری‌های التهابی چشم مانند آب مروارید نشان داده شده است و در حقیقت یکی از درمان‌های مؤثر آرتریت، استفاده از ترکیب داروئی کورکومین و گلوکوزآمین است (30). با دست کاری فعالیت فاکتورهای حامل مختلف، کورکومین بیان آنزیم‌های التهابی، سیتوکینازها، مولکول‌های چسبنده و پروتئین‌های بقای سلولی را تنظیم می‌کند (33، 32).

اثرات ضدسرطانی کورکومین

در تحقیقات متعددی گزارش شده است که کورکومین از ایجاد سلول‌های توموری جلوگیری نموده و سرعت رشد و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها را کاهش می‌دهد. کورکومین در مراحل مختلف گسترش سرطان عمل کرده و توسعه و متاستاز تومور را بلوکه می‌کند. تنظیم رشد سلول‌های سرطانی و مهار آن‌ها توسط کورکومین، با تنظیم سلول‌ها و مسیرهای پیام دهنده سلول‌های حیاتی انجام می‌شود (34). کورکومین با مهار سیکلواکسیژناز قابل القاء، از سرطان‌زایی جلوگیری می‌کند. آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) به دو شکل COX1 و COX2 وجود دارد و یکی از آنزیم‌های مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسآن‌ها است. آنزیم COX1 در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شود، ولی بیان

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

فیزیولوژیک COX2 فقط مختص سلول‌های مغز و نخاع می‌باشد. اما عوامل مختلفی می‌تواند باعث القاء بیان آن در سایر بافت‌ها شود. افزایش COX2 با تأثیر روی فاکتورهای نسخه‌برداری NF-Kb یا پروتئین فعال کننده -1 (AP1) یا افزایش گلوتاتیون احیا باعث مقاومت سلول‌های سرطانی به مرگ برنامه‌ریزی شده ناشی از نیتریک اکسید و تشدید سرطان‌زایی می‌شود. کورکومین برخلاف مهار کننده‌های معمول COX2 که فعالیت آنزیم را مهار می‌کنند، با مهار مسیرهای NF-Kb و AP1 از رونویسی و بیان COX2 جلوگیری می‌کند (30).

کورکومین روی آنزیم‌های متابولیزه کننده سرطان‌زا، نظیر سیتوکروم‌ها نیز مؤثر است. سیتوکروم‌های P450 در متابولیسم بسیاری از متابولیت‌های سرطان‌زا، نظیر تتراکلرومتان و آفلاتوکسین B1 نقش دارند. کورکومین با مهار سیتوکروم P450 از تولید بسیاری از متابولیت‌های سمی و سرطان‌زا جلوگیری می‌کند. برخلاف سیتوکروم P450 آنزیم‌های فاز دوم متابولیسم مانند گلوتاتیون S ترانسفراز (GST) به‌عنوان عوامل سم زدا مطرح هستند و القاء فعالیت آن‌ها در حفاظت و پیشگیری از مراحل اولیه سرطان‌زایی اهمیت دارد. کورکومین باعث افزایش بیان فعالیت گلوتاتیون S ترانسفراز در سلول‌ها شده و مراحل اولیه سرطان‌زایی را مهار می‌کند، ولی در مراحل پیشرفته سرطان، افزایش این آنزیم‌ها باعث ایجاد مقاومت نسبت به شیمی درمانی می‌شود (۳۳،۳۱،۳۰) با کپسوله کردن کورکومین با استفاده از بتاکازئین شیر شتر، غلظت مهارکنندگی IC_{50} (Inhibitoryconcentration) کورکومین از 26/5 به 17/7 میلی مول در لیتر کاهش یافته است (23).

اثرات ضدالتهابی و ضدسرطانی کورکومین، عمدتاً به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی و تأثیر آن روی آنزیم‌های سلولی، مهار مسیرهای ارسال پیام در سطوح مختلف، رگ زایی و چسبندگی سلول‌ها می باشد. به ویژه با توجه به تأثیر آن روی نسخه‌برداری ژن‌ها و القاء مرگ برنامه‌ریزی شده، به نظر می‌رسد که بتوان از آن در پیش‌گیری و شیمی درمانی سرطان استفاده نمود. هرچند مصرف خوراکی زردچوبه، مقادیر داروئی مناسبی از کورکومین را در دسترس اکثر بافت‌های بدن قرار نمی‌دهد ولی بافت‌هایی نظیر کولون و رکتوم به راحتی می‌توانند به مقادیر قابل توجهی از آن دسترسی داشته باشند.

مطالعات زیادی در مورد تأثیر کورکومین بر سمیت آفلاتوکسین انجام شده است. در یک مطالعه که در مورد تأثیر برخی از ترکیبات فنلی بر خاصیت جهش‌زایی آفلاتوکسین انجام شده است، نشان می‌دهد که کورکومین بیشترین تأثیر را در کاهش جهش‌زایی داشته است (35). سرطان کبد توسط آفلاتوکسین B1 با ظهور گاماگلوتامیل ترانس پپتیبداز، در بافت کبد مشخص می‌شود. رژیم غذایی 0/005 درصد کورکومین در موش، به شدت مقدار این ماده را در کبد کاهش داده است (35). گزارش شده است که گروه‌های عملکردی روی کورکومین، برای اندرکنش با حلقه‌های فنیل در مولکول‌ها مناسب می‌باشد و از آن جا که آفلاتوکسین نیز یک حلقه فنیل در ساختار خود دارد، کورکومین به آن پیوند می‌شود (16).

مهم ترین دلیل عدم موفقیت در درمان بیماری سرطان، این است که سلول‌های سرطانی به روش‌های درمانی در دسترس مقاومت نشان می‌دهند و این مقاومت در حال گسترش است که یک دلیل آن بیان پروتئین‌های حیاتی سلولی مانند Bcl-2 می‌باشد (37، 36). مطالعات نشان داده است که کورکومونوئیدها با این پروتئین، اندرکنش مستقیم داده و هفت حفره بر روی Bcl-2، برای این پیوند در دسترس می‌باشد. در میان کورکومونوئیدهای مطالعه شده، دی متوکسی کورکومین، پیوند قوی‌تری را نشان می‌دهد و اثر ضد گسترش موثرتری دارد و بر مسیر آپاپتوتیک بیان این پروتئین در سلول‌های U87 تومور مغزی بسیار مؤثر است (38).

اثرات مهارکنندگی در فیبریله شدن پروتئین‌ها و ضد دیابتی کورکومین

مطالعات تجمعی پروتئین‌ها در حوزه پزشکی، در ارتباط با بیماری‌هایی است که به طور مستقیم با اختلالات ساختاری پروتئین‌ها و ناتوانایی آن‌ها در کسب ساختار طبیعی و شکل فعال عملکردی خود همراه است. این بیماری‌ها به طور معمول به تاخوردگی‌های نادرست پروتئین (Misfolding) مربوط می‌شوند. بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی (ناشی از تجمع پروتئین‌ها در مغز)، بیماری‌های آمیلوئیدی (ناشی از تجمع پروتئین‌ها در یک بافت مشخص غیر از بافت عصبی) و بیماری‌های آمیلوئیدی (ناشی از تجمع پروتئین‌ها در بافت‌های مختلف) در گروه بیماری‌های مربوط به ساختار فضایی قرار می‌گیرند. تحت شرایط آزمایشگاهی مناسب، پروتئین‌ها قادر به تا خوردن غلط و سپس ایجاد تجمعات منظم به نام فیبریل‌های آمیلوئیدی می‌باشند (39). امروزه در علم پزشکی، مطالعه فیبریل‌های آمیلوئیدی پروتئین، به دلیل نقش فیبریله شدن در بیماری‌های مختلف، مثل دیابت، پارکینسون و آلزایمر بسیار گسترش یافته است (40). در بیماری آلزایمر، پپتید بتا آمیلوئید که از شکسته شدن پروتئین بزرگتر

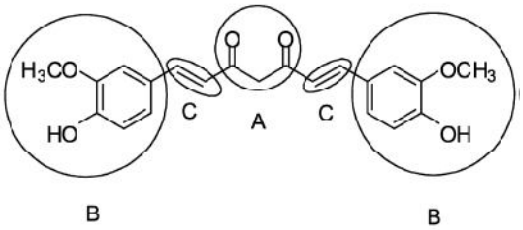
Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

آمیلوئیدی به نام پروتئین پیش ساز که به طور مخفف APP نامیده می‌شود، به وجود می‌آید. تجمع مولکول‌های Aβ به اشکال اولیگومرها و فیبریل‌های سمی، عامل اصلی این بیماری می باشند. به طور مشابه در بیماری پارکینسون، پروتئین α-Synucleinکه به طور طبیعی تا نخورده است به فیبریل‌های غنی از صفحات β تبدیل می‌شود و به صورت تجمعاتی به نام Lewy bodies در مغز یافت می‌شود. بد تا خوردن پروتئین پریون در پستاندارن، موجب ایجاد گروهی از انسفالوپاتی‌های (انسفالوپاتی طیف وسیعی از اختلالات سیستم عصبی مرکزی را شامل می‌شود) به شکل اسفنج مسری TSEs (Transmissible spongiform encephalopathies) می‌شود. این بیماری‌ها مرتبط با پیوند با یون‌های فلزی و تغییر در توازن آن‌ها نیز می‌باشند (42، 41). فیبریله شدن پپتیدهای آمیلوئیدی، همراه با ایجاد گونه‌های اکسیژن فعال است که تصورمی شود تشدید کننده بیماری‌های ناشی از آمیلوئیدی شدن است (43). همچنین گونه‌های اکسیژن فعال و یا به عبارتی رادیکال‌های آزاد، تسریع کننده ایجاد فیبریل‌ها بوده و واکنش‌های اکسایشی و ایجاد رادیکال‌های آزاد در طی فرآیند فیبریله شدن، تشدید کننده این فرآیند می‌باشند (44).

پروتئین و کورکومین هر دو نواحی آب گریز دارند. هسته آروماتیک کورکومین که ضرورتاً آب گریز است تمایل به زنجیره‌های جانبی آلیفاتیک و آروماتیک پروتئین دارد. از آن جا که پروتئین دارای جایگاه‌های آب گریز است، کورکومین به راحتی به این جایگاه ها متصل می‌شود. همچنین کورکومین با آمینواسیدهای پروتئین‌ها، از طریق گروه‌های هیدروکسیل فنلی و کربنیل فعال واکنش می‌دهد (45). علاوه بر خواصی که در گذشته در مورد کورکومین ذکر شد، در برخی از مطالعات، اثر مهارکنندگی آن در شرایط آمیلوئیدی مورد توجه واقع شده است. گزارش شده است که کورکومین با توانایی شکستن صفحات بتا، اثر مهار کننده در ایجاد فیبریل‌های پروتئینی دارد. اثرات مهارکنندگی آن در فرآیند فیبریله شدن بر روی پپتیدهای Aβ، α -synuclein و پروتئینprion شناخته شده است (48-46). همچنین غلظت‌های از 2 تا 8 میکرومولار کورکومین در شرایط فیزیولوژیکی باعث کاهش ایجاد فیبریل در انسولین شده است (49). در مطالعات مربوط به ساختارهای آمیلوئیدی، با توجه به توانایی پروتئین‌های آلبومین سرم انسانی (HSA) و بتالاکتوگلوبولین در تشکیل آمیلوئید و ساختارهای تجمعی، اثرات مهارکنندگی کورکومین در ایجاد این ساختارها نیز مطالعه شده است. نتایج حاصل از مطالعات فلورسانس، تصویر برداری با میکروسکوپ نیروی اتمی و همچنین بررسی روند تولید گونه‌های فعال اکسیژن، نشان داده است که در حضور غلظت‌های خاصی از کورکومین مقدار ساختارهای آمیلوئیدی دو پروتئین HSA و بتالاکتوگلوبولین کاهش یافته و همچنین تولید گونه‌های فعال اکسیژن در شرایط تولید فیبریل این دو پروتئین، به شدت در حضور کورکومین کنترل شده و ناچیز بوده است. علاوه برآن، در حضور عوامل تشدید کننده ایجاد فیبریل، مانند فلزات سنگین از جمله سرب، کورکومین باعث مهار ایجاد فیبریل و گونه‌های فعال اکسیژن شده است (51 ،50).

همچنین آنزیم لیزوزیم نیز با هیدرولیز ترکیبات پلی ساکاریدی دیواره سلولی، به عنوان آنزیم تخریب کننده دیواره سلولی باکتری‌ها عمل می‌کند و در ایجاد سیستم آمیلوئیدی در بدن انسان مؤثر است (53، 52). در مطالعات گوناگونی مشاهده شده است که کورکومین، مهار کننده فیبریله شدن لیزوزیم در تخم مرغ بوده است (54).

مطالعات انجام شده روی پیوند فلزات با کورکومین، بیانگر ایجاد کمپلکس کورکومین با فلزات است. در این مطالعات کاتیون‌های وانادیوم، منیزیم، آهن، مس و آلومینیم بررسی شده است. کمپلکس‌های یون‌های فلزی با کورکومین و ویژگی‌ها آن‌ها به طور معمول در حلال‌های الکلی مطالعه شده است، اما در شرایط بیولوژیک، مطالعات در فاز آبی و در pHکنترل شده، اهمیت دارد. وجود بتا دی کتون در کورکومین باعث ایجاد کمپلکس‌های مقاوم کورکومین با کاتیون‌های فلزی می‌شود. به دلیل این که لیگاند استیل استونات ($acac^-$)، در منطقه A در کورکومین (شکل3) با تمام یون‌های فلزی باند می‌شود، کمپلکس استیل استونات، همان پایداری ترمودینامیک در محیط قطبی را دارد (55). بنابراین می‌توان فرض کرد که اندر کنش این یون‌ها با کورکومین در محیط زنده از نظر بیولوژیکی مهم می باشد. از میان این یون‌های فلزی، اندر کنش یون‌های آهن با کورکومین بیش از همه مطالعه شده است. نتایج مطالعات نشان داده شده است که کورکومین شلاتور قوی آهن، در شرایط خنثی و همچنین اسیدی است (57، 56).



شکل 3. نواحی پیوندی کورکومین، (A) بتادی کتون یا کتو-انول، (B) فنلیک، (C) پیوند دهنده آلکنی

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

مطالعات نشان داده است که یون‌های فلزی فرآیند تجمع پروتئین را تسهیل می‌کند. در اثر یون‌های آلومینیم، رسوبات پروتئین بتا آمیلوئید در شرایط آزمایشگاهی دیده شده است (59، 58). یون مس نیز باعث تشدید تجمع بتالاکتوگلوبولین (60) و سایر پروتئین‌های سرم شیر می‌شود (63-61). اما امروزه مطالعات زیادی به سمت فلزات خاصی رفته است که در بیماری‌های اخیر مانند آلزایمر و پارکینسون تأثیرگذارند. در بیماری آلزایمر، با استفاده از اشعه ایکس نشان داده شده است که یون‌های آهن، روی و مس در رگ‌های مغزی به طور قابل توجهی تغلیظ شده‌اند (67-64). نقش فلزات دو ظرفیتی در تجمع پروتئین‌ها، به توانایی آن‌ها برای عمل به عنوان پل‌های ارتباطی که به علت مجاورت در کنار گروه‌های باردار منفی در مولکول‌های پروتئین می باشد، نسبت داده می‌شود (69، 68، 63)، اما پیوند آن‌ها با کورکومین از طریق شلاته کردن فلزات، مانع از عملکرد آن‌ها شده و در پیشگیری از ایجاد بیماری‌های ناشی از تجمع پروتئین مؤثر می‌باشد. در یک مطالعه، با استفاده از روش‌های فلورسانس و همچنین تصویر برداری نیروی اتمی مشاهده گردید که وجود یون سرب در شرایط ایجاد فیبریل برای پروتئین سرم انسانی باعث تشدید ایجاد اشکال فیبریلی این پروتئین شده و همچنین بر شدت تولید گونه‌های اکسیژن فعال افزوده می‌شود. با افزایش غلظت یون سرب، شدت تولید گونه‌های فعال اکسیژن نیز به شدت افزایش می‌یابد. اما در حضور کورکومین، با وجود یون‌های سرب، تولید فیبریل مهار شده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن کاهش می‌یابد (50). نتایج این مطالعه روی پروتئین بتالاکتوگلوبولین نیز مشاهده شده است و علاوه بر آن اثرات فیبریل‌های ایجاد شده در حضور و عدم حضور سرب و کورکومین بر روی رشد سلول‌های PC12 بررسی شد .در این مطالعه، سه معیار اندازه جسم سلولی، متوسط طول نوریت و متوسط عرض زائده‌های نورونی مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان داد که فیبریل‌های حاصل از پروتئین که در غیاب کورکومین به دست آمده است، موجب افزایش متوسط سطح جسم سلولی در مقایسه با تیمار سلول‌ها با پروتئین طبیعی و همچنین نمونه کنترل شده است. تیمار سلول‌ها با فیبریل‌های حاصل در مجاورت یون سرب، باعث افزایش بیش‌تری در اندازه جسم سلولی و تورم جسم سلولی در مقایسه با سایر نمونه‌ها شده است. اما در حضور کورکومین، کاهش اندازه سلولی، تا حدود 28 و 30 درصد پس از تیمار 4 و 8 ساعته، نسبت به فیبریل ایجاد شده پروتئین در غیاب کورکومین می‌باشد. علاوه بر این، کورکومین باعث مهار کردن اثرات مخرب فیبریل‌های حاصل از تیمار در مجاورت یون‌های سرب شده است. لذا احتمال می‌رود که وجود بتا دی کتون در کورکومین، جداسازی سرب را از پروتئین تسهیل می‌بخشد و ثابت پیوند پروتئین با کمپلکس کورکومین - سرب بزرگ‌تر از ثابت پیوند پروتئین با سرب بوده و مانع از تأثیر سرب در تشدید فیبریلاسیون پروتئین می شود (51).

با توجه به گسترش دیابت در جامعه امروزی، مطالعات فراوانی در رابطه با تأثیر مهارکنندگی کورکومین و مشتقات آن در این بیماری انجام شده است. بیماری‌های کلیوی از عواقب خطرناک بیماری دیابت است. در حیوانات، رژیم غذایی حاوی کورکومین، کاهش شدیدی در پیشرفت بیماری کلیوی را نشان داده است. افزایش تنش اکسایشی، واکنش‌های التهابی و افزایش غلظت قند خون در تشدید دیابت بسیار تأثیرگذار است. مصرف کورکومین با مقدار 200 mg/kg به ازای وزن بدن، باعث کاهش تولید محصولات ناشی از فرآیند گلیکه شدن AGEs (Advanced glycation end products) و پیوندهای عرضی کلاژن در موش دیابتی شده است. استرس اکسیداتیو (تنش اکسایشی) و تجمع محصولات پراکسیده شدن چربی در سرم موش‌های دیابتی، با استفاده از کورکومین به شدت کاهش یافته است. دیابت در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی نیز تأثیرگذار است. مصرف کورکومین میزان کلسترول خون را در حد سلامت نگه داشته و سطح تری گلیسریدها و فسفولیپیدهای خون در موش دارای دیابت با مصرف کورکومین کاهش می‌یابد(72-70).

پیوند مستقیم کورکومین با پروتئین‌های حامل

همان طور که گفته شد مهم ترین محدودیت استفاده از کورکومین، به حلالیت کم آن در فاز آبی بر می‌گردد (73). برای غلبه بر این مشکل، از کپسول کردن کورکومین در میسل‌های پلیمری، لیپوزوم ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات بر پایه چربی و هیدروژل‌ها استفاده می‌شود (77-72، 68). پروتئین‌های مختلفی با پیوند مستقیم با کورکومین به عنوان حامل عمل می‌کنند. این پروتئین‌ها، شامل کازئین، آلبومین ها، بتالاکتوگلوبولین و ایمونوگلوبین می‌باشد. کازئین، به عنوان مهم ترین پروتئین شیر، دارای خواص امولیسیون شدن، ژلاتینی شدن و پیوند با آب می‌باشد. ریز دانه‌های کازئین که با پیوند عرضی گلوتارآلدئید تهیه می‌شوند، برای تحویل داروهای ضد سرطان مانند داکسوروبیسین (Doxorubicin) و میتوکساندترون (Mitoxantrone) استفاده می‌شود (79، 78). در مطالعات متعددی از کمپلکس کورکومین با نانوساختارهای میسل‌های کازئین و کاربرد آن در

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

تحویل داروهای سلول‌های سرطانی استفاده شده است. طیف‌سنجی جرمی فلورسانس نشان می‌دهد که کورکومین با استفاده از اندرکنش‌های آبگریز با میسل‌های کازئین، کمپلکس تشکیل می‌دهد. در اثر این اندرکنش، پایداری کورکومین به شدت بالا می‌رود که به فعالیت چپرونی آلفا S1 کازئین در پیوند با کورکومین مربوط می‌شود (80). آلبومین نیز پروتئینی است که50٪ از پلاسمای خون جانوران را تشکیل می‌دهد. علاوه بر آن، این پروتئین در بافت و شیر جانوران نیز یافت می‌شود. این پروتئین به عنوان پروتئین حامل، در پیوندها و انتقال اسیدهای چرب، هورمون ها، متابولیت ها، لیگاندهای خارجی و تحویل دارو و علاوه بر آن در حفظ فشار خون اسمزی بسیار اهمیت دارد (82، 81). تمایل این پروتئین به تجمع آسان در محیط حیوانی (in vitro)، می‌تواند بر امتیاز آن، به عنوان یک مدل بسیار مناسب برای مطالعات تجمعی و ایجاد درک بهتری از مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌های مرتبط با آمیلوئیدی شدن ساختار پروتئین‌ها بیفزاید (83). کورکومین با سه پیوند غیر اشباع بین دو حلقه فنیل، نقش مهمی در اندرکنش کورکومین- آلبومین در فاز آبی دارد. هسته آروماتیک کورکومین تمایل به زنجیره‌های جانبی آلیفاتیک و آروماتیک آلبومین دارد. از آن جا که آلبومین دارای پاکت‌های آب گریز است، کورکومین به راحتی به پاکت آب گریز آن متصل می‌شود. همچنین کورکومین با آمینواسیدهای پروتئین‌ها، از طریق گروه‌های هیدروکسیل فنلی و کربنیل فعال واکنش می‌دهد. کورکومین با سه پیوند غیر اشباع بین دو حلقه فنیل، ممکن است که در اندرکنش کورکومین با آلبومین در محلول آبی نقش داشته باشد (84، 16). جدا از پیوند مستقیم با کورکومین، آلبومین می‌تواند با پیوند مستقیم به عنوان حامل کورکومین عمل کند. توانایی نانوذرات آلبومین در کنترل رهایش کورکومین در شرایط فیزیولوژیکی با استفاده از حلال‌های مختلفی مطالعه شده است. نتایج حاصله بیانگر قابلیت کنترل رهایش کورکومین، با استفاده از میکروکپسول کردن توسط این پروتئین می‌باشد (22). بتا لاکتوگلوبولین نیز پروتئینی است که به علت قابلیت انتقال مولکول‌های آبگریز از جمله کورکومین، بسیار مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است (85). پایداری کورکومین پیوند شده با بتا لاکتوگلوبولین، 6 برابر بیش تر از پایداری کورکومین به تنهایی در محیط آبی است. مطالعات انجام شده نشان داده است که کورکومین با محل کالیکس مرکزی بتالاکتوگلوبولین پیوند می‌دهد (86). همچنین نانوذرات بتالاکتوگلوبولین، باعث افزایش حلالیت کورکومین می‌شوند و می‌توانند به عنوان حامل این مولکول مورد استفاده قرار بگیرند. پیوند قوی بین کورکومین و بتالاکتوگلوبولین بیانگر نقش اساسی گروه فنلیک هیدروکسیل در وضعیت پارا در فرآیند پیوند شدن می‌باشد (86).

کورکومین و تکنولوژی نانو ذرات

مطالعات زیادی، برای استفاده بهینه از کورکومین و افزایش بازده آن در درمان بیماری ها انجام شده است. سیستم‌های تحویل دارو بر اساس نانوذرات، برای استفاده از عوامل آبگریز مانند کورکومین مناسب می‌باشند. کپسوله کردن این ماده و استفاده از نانوذرات از مطالعاتی است که به طور قابل توجهی مورد بررسی قرار گرفته است. الکترواکسیده شدن داروهای غیر استروئیدال و ضد التهابی مانند ایندومتاسین، مفنامیک اسید و دیکلوفناک با استفاده از الکترود کربن عمل‌آوری شده با نانوذرات وترکیب کورکومین و نیکل در محلول‌های قلیایی، باعث افزایش کارایی داروهای مذکور شده است (87)

نتیجه گیری

ساختار شیمیایی و نیروهای چندگانه خاص کورکومین باعث می‌شود که این مولکول قادر باشد در فرآیندهای فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی فراوانی شرکت کند. گروه‌های حلقوی موجود در کورکومین، محیطی آبگریز ایجاد می کنند. ساختار تاتومری آن نیز بر روی آبگریزی و قطبیت مولکول کورکومین تأثیرگذار است. این عوامل باعث می‌شود کورکومین قادر باشد با انواع زیادی از بیوماکرومولکول‌ها اندرکنش دهد. مطالب ذکر شده نشان دهنده اثرات قابل توجه کورکومین بر روی مسیرهای التهاب آور و اثرات آنتی‌اکسیدانی این مولکول می‌باشد. مصرف کورکومین باعث کاهش التهاب بدن و در نتیجه ترشح انسولین در بدن و عملکرد آن شده است که در تعدیل دیابت موثر است. لذا به نظر می‌رسد که می‌توان آن را به عنوان یک مکمل ارزشمند در پیشگیری و درمان طیف وسیعی از بیماری‌های امروزی، مانند آلزایمر و مکملی مؤثر برای کنترل و مدیریت بیماری دیابت در نظر گرفت. توانایی کورکومین برای اتصال به مولکول‌های حامل، باعث افزایش حلالیت آن و استفاده بیولوژیکی بهتر از این ماده می‌شود. اما اکثر یافته‌ها، مربوط به مطالعات آزمایشگاهی خارج از محیط سلول زنده می باشد و در برخی موارد، تاثیرات آن در محیط سلول زنده هنوز بررسی نشده و یا اثرات آن مشخص نیست. علیرغم گزارشات فراوانی که نشان دهنده فعالیت چندگانه کورکومین است، هنوز استفاده از این ماده برای درمان بیماری‌ها در انسان تأیید نشده است، اگرچه مصرف آن در

مقیاس گرم برای انسان ایمن گزارش شده است. بنابراین مطالعات آینده باید بر روی درک عملکرد واقعی اندرکنش‌های مطالعه شده در محیط سلول زنده و استفاده از آن در درمان بیماری‌های انسانی متمرکز شود و با استفاده از فناوری‌های جدید و نانوفناوری، از این ماده با ارزش، در درمان بسیاری از بیماری‌ها بهره‌گیری گردد. امروزه انواع شکل‌های مکمل دارویی کورکومین از جمله کپسول، پماد و کرم و یا حتی چسب کورکومین در داروخانه‌ها عرضه می‌شود.

سپاس‌گزاری

از دانشگاه تهران، صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور، بنیاد ملی نخبگان، کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته‌ای در دیابت تشکر می‌شود.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

• References

1.Hatcher H, Planalp R, Cho J, Toti F M, Torti SV, Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. Cell and Mol Life Sci, 2008,65(11): 1631-1652

2. Aggarwal B B, Harikumar K B, Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases, Int. J. Biochem. Cell Biol., 2009; 41: 40–59.

3.Kannappan R, Gupta S C, Kim J H, S. Reuter , Aggarwal B B, Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: You are what you eat!, Mol. Neurobiol., 2011; 44: 142–159.

4.Gupta S C, Kim J H, Prasad S, Aggarwal B B, Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals, Cancer Metastasis Rev., 2010; 29: 405–434.

5.Fu Y, Zheng S, Lin J, Ryerse J, Chen A, Curcumin protects the rat liver from CCl4-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation, Mol. Pharmacol., 2007; 73: 399–409.

6.Kohli K, Ali J, Ansari M J, Raheman Z, Curcumin: A natural antiinflammatory agent, Indian J. Pharmacol., 2005; 37: 141–147.

7.Sharma S, Kulkarni S K, Chopra K, Curcumin, the active principle of turmeric (Curcuma longa), ameliorates diabetic nephropathy in rats, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2006; 33: 940–945.

8.Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (Curcuma longa L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice, J. Agric. Food Chem., 2005; 53: 959–963.

9.Sharma O P, Antioxidant activity of curcumin and related compounds, Biochem. Pharmacol., 1976; 25: 1811–1812.

10. Sidhu G S, Singh A K, Thaloor D, Banaudha K K, Patnaik G K, Srimal R C et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals, Wound Repair regen., 1998; 6:167–177.

11. Negi P S, Jayaprakasha G K, Jagan Mohan Rao L, Sakariah K K, Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture, J. Agric. Food Chem., 1999; 47: 4297–4300.

12. Goel A, Aggarwal B B, Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs, Nutr. Cancer, 2010; 62: 919–930.

13. Gupta S C, Patchva S, Koh W, Aggarwal B B, Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2012, 39(3):283-99.

14. Reuter S, Gupta S C, Park B, Goel A, Aggarwal B B, Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds, Genes Nutr., 2011; 6: 93–108.

15. Mullaicharam A R, Maheswaran A, Pharmacological effects of curcumin, Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis., 2012; 2, 92-99.

16. Gupta S C, Prasad S, Kim J H, Patchva S, Webb L J, Priyadarsini I K, et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies, Nat. Prod. Rep., 2011; 28: 1937-1955.

17. Bera R, Sahoo B K, Ghosh K S, Dasgupta S, Studies on the interaction of isoxazolcurcumin with calf thymus DNA, Int. J. Biol. Macromol., 2008; 42: 14–21

18. Nafisi S, Adelzadeh M, Norouzi Z, Sarbolouki M N, Curcumin binding to DNA and RNA, DNA Cell Biol., 2009; 28(4): 201–208.

19. Baum L. Ng A, Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models, J. Alzheimer's Dis., 2004; 6: 367–377.

20. Mosley C A, Liotta D C, Snyder J P, Highly active anticancer curcumin analogues. Adv. Exp. Med. Biol., 2007; 595: 77-103.

21. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 922. Geneva, 2004, Available at:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_922.pdf

22. Sadeghi R, Moosavi-Movahedi A A, Emam-jomeh Z, Kalbasi A, Razavi S H, Karimi M, et al. The effect of different desolvating agents on BSA nanoparticle properties and encapsulation of curcumin, J. Nanopart. Res., 2014; 16: 2565

23. Esmaili M, Ghaffar M, Moosavi-Movahedi Z, Atri M S, Sharifizadeh A, Farhadi M, et al. Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application, LWT - Food Science and Technology 2011; 44: 2166-2172.

24. Chignell C F, Bilski P, Reszka K J, Motten A G, Sik R H, Dahl T A, Spectral and photochemical properties of curcumin, Photochem. Photobiol., 1994; 59(3): 295-302.

25. Kikuchia S, Shinpoa K, Takeuchib M, Yamagishic S, Makita Z, Sasaki N, et al., Glycation—a sweet tempter for neuronal death, Brain Res. Rev., 2003; 41: 306–323

26. Betteridge D J, What is oxidative stress? Metabolism 2000; 49: 3-8.

27. Rahbar S, Figarola J L, Novel inhibitors of advanced glycation endproducts, Arch. Biochem. Biophys., 2003; 419: 63-79.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

28. Dalle-Donnea L, Rossib R, Giustarinib D , Colomboa A R , Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress, Clin. Chim. Acta, 2003; 329: 23–38.

29. Aggarwal B B, Sundaram C. Malani N, Ichikawa H, Curcumin: the Indian solid gold, Advances in Experimental Medicine and Biology, 2007; 595: 1-75.

30. Sharma R A, Gescher A J, Steward W P. Curcumin: the story so far, Eur.J. Cancer, 2005; 41(13): 1955-68.

31. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. JPEN J. Parenter Enteral Nutr, 2006; 30(1): 45-51.

32. Barzegar A, Moosavi-Movahed A A, Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin, PLoS ONE, 2011; 6(10): e26012.

33. Abe Y, Hashimoto S, Horine T, Curcumin inhibition of flammatory cytokine by human peripheral blood monocytes and alveolarmacrophages, Phamacol. Res., 1999; 39(1): 41-47.

34. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal B B. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? AAPS J., 2009; 11(3): 495–510.

35. Gowda N K, Ledoux D R, Rottinghaus G E, Bermudez A J, Chen Y C, Efficacy of turmeric (Curcuma longa), containing a known level of curcumin, and a hydrated sodium calcium aluminosilicate to ameliorate the adverse effects of aflatoxin in broiler chicks, Poult. Sci., 2008; 87(6): 1125-1130.

36. Siegel D S, Zhang X, Feinman R, Teitz T, Zelenetz A,Richon V M, et al. Hexamethylene bisacetamide induces programmed cell death (apoptosis) and down-regulates BCL-2 expression in human myeloma cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1998; 95: 162–166.

37. Tu Y, Renner S, Xu F, Fleishman A, Taylor J, Weisz J, et al., Lichtenstein A: Bcl-x expression in multiple myeloma: possible indicator of chemoresistance. Cancer Res., 1998; 58: 256–262.

38. Luthra P M, Kumar R, Prakash A, Demethoxycurcumin induces Bcl-2 mediated G2/M arrest and apoptosis in human glioma U87 cells Biochem. Biophys. Res. Commun., 2009; 384: 420–425.

39. Arai S, Hirai M, Reversibility and hierarchy of thermal transition of Hen Egg-White Lysozyme studied by Small-Angle X-Ray Scattering, Biophys. J., 1999; 76: 2192-2197.

40. Rahimi F, Shanmugam A, Bitan G, Structure-function relationships of pre-fibrillar protein assemblies in Alzheimer's disease and related disorders, Curr. Alzheimer Res., 2008; 5: 319-341.

41. Bush A I, Opin C, Metals and neuroscience, Chem. Biol., 2000; 4(2): 184-191.

42. Bush A I, The metallobiology of Alzheimer's disease, Trends Neurosci., 2003; 26 (4): 207-214.

43. Hensley K, Carney .M, Mattson M P, Aksenova M, Harris M, Wu J F, et al., Butterfield D.A. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1994; 91: 3270–3274.

44. Dyrks T, Dyrks E, Hartmann T, Masters C, Beyreuther K, Amyloidogenicity of beta A4 and beta A4-bearing amyloid protein precursor fragments by metal-catalyzed oxidation, J. Biol. Chem., 1992; 267: 18210–18217.

45. Pulla Reddya A C, Sudharshanb E, Appu Raob A G, Lokesha B R, Interaction of Curcumin with Human Serum, Albumin- A Spectroscopic Study, Lipids, 1999; 34 (10):1025-1029.

46. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M, Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro, J. Neurosci. Res., 2004; 75: 742-750.

47. Pandey N, Strider J, Nolan W C, Yan S X, Galvin J E, Curcumin inhibits aggregation of alpha-synuclein, Acta Neuropathol., 2008; 115: 479- 489.

48. Pullakhandam R, Srinivas P N, Nair M K, Reddy G B, Binding and stabilization of transthyretin by curcumin, Arch. Biochem. Biophys., 2009; 485: 115-119.

49. Rabiee A, Ebrahim-Habibi A, Ghasemi A, Nemat-Gorgani M, How curcumin affords effective protection against amyloid fibrillation in insulin, Food Funct., 2013; 4: 1474-1480.

50. Mazaheri M, Moosavi-Movahedi A A, Saboury A A, Habibi Rezaei M, Shourian M, Farhadi M., Sheibani N , Curcumin mitigates the fibrillation of human serum albumin and diminishes the formation of reactive oxygen species, Protein & Peptide Letters, 2015; 22: 348-353.

51. Mazaheri M, Moosavi-Movahedi A A,. Saboury A A, Khodagholi F, Shaerzadeh F, Sheibani N, Curcumin protects β-Lactoglobulin fibril formation and fibril-induced neurotoxicity in PC12Cells, PLoS ONE 2015; 10(7): e0133206.

52. Pepys M B, Hawkins P N, Booth D R, Vigushin D M, Tennent G A, Soutar A K, et al., Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis, Nature, 1993; 362: 553–557.

53. Dumoulin M, Kumita J R, Dobson C M, Normal and aberrant biological self-assembly: Insights from studies of human lysozyme and its amyloidogenic variants, Acc. Chem. Res., 2006; 39: 603–610.

54. Wang S S, Liu K N, Lee W H, Effect of curcumin on the amyloid fibrillogenesis of hen egg-white lysozyme, Biophys Chem., 2009; 144:78–87.

55. Mehrotra R C, Bohra R , Gaur D P, Metal b-Diketonates and allied derivatives, Academic Press, London, 1978.

56. Bernabe-Pineda M, Ramirez-Silva M T, Romero-Romo M A, Ganzalez-Vergara R, Rojas-Heernandex A, Spectrophotometric and electrochemical determination of the formation constants of the complexes curcumin-Fe(III)-water and curcumin-Fe(II)-water. Spectrochem. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc., 2004; 60: 1105–1113.

57. Borsari M, Ferrari E, Grandi R, Saladini M, Curcuminoids as potential new iron-chelating agents: Spectroscopic, polarographic and potentiometric study on their Fe(III) complexing ability, Inorganica Chimica Acta, 2002; 328 (1): 61-68.

58. Kawahara M, Neurotoxicity of aluminium and its implication in neurodegenerative disease, Biomed. Res. Trace Elements, 2001; 12: 207-216.

59. Kawahara M, Aluminum-Induced Conformationl Changes of β-Amyloid Protein and the Pathogenesis of Alzhaimer's Disease, J. Health Science, 2003; 49: 341-347.

60. Bouhallab S, Henry G, Caussin F, Croguennec J, Fauquant J, Mollè D, Copper-catalyzed formation of disulfide-linked dimer of bovine β-Lactoglobulin, INRA, EDP Sciences, Lait, 2004; 84: 517-525. Available at www.edpsciences.org

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

61. Barbut S, Foegeding E A, Ca^{2+}-induced gelation of pre-heated whey protein isolates, J. Food Sci. 1993; 58: 867-871.

62. Hongsprabhas P, Barbut S, Effects of N-ethylmaleimide and $CaCl_2$ on cold gelation of whey protein isolate, Food Res. Int., 1997; 30: 451-455.

63. Remondetto G E Subirade M. Molecular mechanisms of Fe^{2+}-induced β-Lactoglobulin cold gelation, Biopolymers, 2003; 69: 461-469.

64. Danscher G, Jensen K B, Frederickson CJ, Kemp K, Andreasen A, Juhl S, Stoltenberg M, Ravid R, Increased amount of zinc in the hippocampus and amygdala of Alzheimer's disease brains: A proton-induced X-ray emission spectroscopic analysis of cryostat sections from autopsy material, J. Neurosci. Methods, 1997; 76: 53–59.

65. Lovell M A., Xie C, Markesbery W R, Protection against amyloid beta peptide toxicity by zinc, Brain Res., 1999; 823: 88-95.

66. Miura T, Suzuki K, Kohata N Takeuchi H, Metal binding modes of Alzheimer's amyloid β-peptide in insoluble aggregates and soluble complexes, Biochemistry, 2000; 39: 7024–7031.

67. Religa D, Strozyk D, Cherny R A, Volitakis I, Haroutunian V, Winblad B, Naslund J, Bush A I, Elevated cortical zinc in Alzheimer disease, Neurology, 2006; 67: 69–75.

68. Vemula P K, Li J, John G, Enzyme catalysis: tool to make and break amygdalin hydrogelators from renewable resources: a delivery model for hydrophobic drugs, J. Am. Chem. Soc., 2006; 128: 8932-8938.

69. Iyer H V, Przybycien T M, A model for metal affinity protein precipitation, J. Colloid Interface Sci., 1996; 177: 391-400.

70. Soudamini K K, Unnikrishnan M C, Soni K B, Kuttan R, Inhibition of lipid peroxidation and cholesterol levels in mice by curcumin, Ind. J. Physiol. Pharmacol., 1992; 36: (4), 239-243

71. Jain S K, Rains J, Jones K, Effect of curcumin on protein glycosylation, lipid peroxidation and oxygen radical generation in human red blood cells exposed to high glucose levels, Free Radical Biol. Med., 2006; 41(1): 92-96.

72. Srinivasin K, Spices as influencers of body metabolism: an overview of three decades of research Food Res. Int., 2005; 38(1): 77-86 ,

73. Singh D V, Misra K, Curcuminoids as inhibitors of thioredoxin reductase: a receptor based pharmacophore study with distance mapping of the active site, Bioinformation. 2009; 4(5):187–192.

74. Ma Z, Haddadi A, Molavi O, Lavasanifar A, Lai R, Samuel J, Micelles of poly(ethylene oxide)-b-poly(epsilon-caprolactone) as vehicles for the solubilization, stabilization, and controlled delivery of curcumin, J. Biomed. Mater Res. A., 2008; 86: 300–310.

75. Li L, Ahmed B, Mehta K, Kurzrock R, Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer, Mol. Cancer Ther., 2007; 6: 1276–1282.

76. Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A,Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy, J. Nanobiotechnol., 2007; 5: 3.

77. Sou K, Inenaga S, Takeoka S, Tsuchida E, Loading of curcumin into macrophages using lipid-based nanoparticles, Int. J. Pharm., 2008; 352: 287–293.

78. Willmott N, Magee G A, Cummings J, Halbert G W, Smyth J F. Doxorubicin loaded casein microspheres: protein nature of drug incorporation, J. Pharm. Pharmacol., 1992; 44: 472–475.

79. Knepp W A, Jayakrishnan A, Quigg J M, Sitren H S, Bagnall J J, Goldberg E P. Synthesis, Properties, and Intratumoral Evaluation of Mitoxantrone-loaded Casein Microspheres in Lewis Lung Carcinoma, J. Pharm. Pharmacol., 1993; 45: 887–891.

80. Sneharani A H, Singh S A, Appu Rao A G. nteraction of alphaS1-casein with curcumin and its biological implications, J. Agric. Food Chem., 2009; 57: 10386–10391.

81. Carter D C, Ho, J X, Structure of serum albumin, Adv. Protein Chem., 1994; 45: 153–203.

82. Peters T, Serum albumin, Adv. Protein Chem., 1985; 37: 161–245.

83. Kunwar A, Barik A, Pandey R, Priyadarsini KI, Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: absorption and fluorescence spectroscopic study, Biochim. Biophys. Acta, 2006; 1760: 1513–1520.

84. Barik A, Priyadarsini K I, Mohan H, Photophysical studies on binding of curcumin to bovine serum albumin, Photochem, Photobiol., 2003; 77: 597–603.

85. Kontopidis G, Holt C, Sawyer L. Invited review: beta-lactoglobulin: binding properties, structure, and function. J. Dairy Sci., 2004; 87(4): 785–796.

86. Sneharani A H, Karakkat J V, Singh S A, Rao A G, Interaction of Curcumin with beta-Lactoglobulin-Stability, Spectroscopic Analysis, and Molecular Modeling of the Complex, J. Agric. Food Chem., 2010; 58: 11130–11139.

87. Heli H, Jabbari A, Majdi S, Mahjoub M, Moosavi-Movahedi A A, Sheibani Sh, Electrooxidation and determination of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on nanoparticles of Ni–curcumin-complex-modified electrode, Solid State Electrochem., 2009; 13: 1951–1958.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Saturday June 24th 2017

Review Article

Curcumin, a Molecule with Multiple Forces and Biological Modulators

Mazaheri M[1,2], Saboury AA[1], Habibi Rezaei M[3], Farhadi M[4], Moosavi-Movahedi AA[1,5]*

1- Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Standard Research Institute, Food Department, Karaj, Iran

3- School of Biology, University of Tehran, Tehran, Iran

4- ENT-HNS Research Center, IUMS, Tehran, Iran

*5- *Corresponding author: UNESCO Chair on Interdisciplinary Research in Diabetes, University of Tehran, Tehran, Iran*
Email: moosavi@ut.ac.ir

Received 23 Nov, 2016 **Accepted 27 Jan, 2017**

Curcumin as the biologic active of turmeric has many biological properties such as anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-diabetic and anti-cancer activities. Although poor solubility of curcumin leads to limitation of its medical and biological properties, but many high quality studies show that it has major benefits for digestive and defensive systems of both humans and animals, and displays activities against a variety of diseases. Curcumin's effective ability of inhibition protein fibrillation and inhibition of ROS production studied by this group confirms these claims. It reacts to more than 30 proteins, and modulates their function by direct or indirect reactions. Extensive research has been done on increasing its activity, solubility and curative effects on human health. But it is imperative that well-designed clinical trials, supported by better formulations of curcumin or novel routes of administration be conducted to improve its bioavailability. In this review, we describe some of the biological and physicochemical properties, the mode of actions, and the therapeutic usages of curcumin.

Keywords: Curcumin, Inflammation, Antioxidant, Anticancer, Antidiabetic agent