Archive of SID

Original Article

Comparison of the Protective Effects of Curcumin and Nanocurcumin on Acrolein Induced Mitochondrial Toxicity Isolated from Rat Liver

***Behnaz Shafie*[1], *Jalal Pourahmad*[2], *Mohsen Rezaei*[1*]**

[1]*Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.*

[2]*Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

[*]***Corresponding Author:*** **Mohsen Rezaei;** Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Email: rezaei.m@modares.ac.ir

Received: 6 Jul, 2019
Accepted: 20 Oct, 2019

Abstract

Background and Objectives: Contact with acrolein rapidly reduces intracellular glutathione and its antioxidant capacity and causes mitochondrial dysfunction. The use of some polymeric nanocurcumin increases the stability of curcumin. In this study, the effect of these two, was investigated on acrolein-induced toxicity in mitochondria isolated from rat liver cells.

Methods: In this experimental study, male Wistar rats (weight, 180-200g), were used. Mitochondria obtained from rat liver, were exposed to different concentrations of curcumin and nanocurcumin, Then, they were exposed to toxic concentrations of acrolein and the mitochondrial viability, was evaluated in comparison with the non-protected group. Data were analyzed using one way ANOVA test.

Results: In this study, curcumin and nanocurcumin did not show any significant difference in the mitochondria viability at all the concentrations, which is indicative of their non-toxic effect on mitochondria. However, curcumin and nanocurcumin at all concentrations have not been able to exert their protective effect on mitochondria in the presence of acrolein. Moreover, mitochondria can be considered as target organelles against the acute toxicity of acrolein. The mechanism of acrolein toxicity was such that curcumin and nanocurcumin could not exert their protective effects against mitochondrial toxicity of acrolein.

Conclusion: The results of this study showed that since the mechanisms of different toxins are different, they have different effects on various toxicities of protective agents and not every protective agent can exert its effects against all toxins.

Keywords: Acrolein; Mitochondria; Curcumin; Rats.

DOI: 10.29252/qums.13.9.1

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره سیزدهم، شماره نهم، آذر ۹۸
صفحه ۱ الی ۹

Archive of SID

مقاله پژوهشی
(Original Article)

مقایسه اثر محافظتی کورکومین و نانوکورکومین بر سمّیت آکرولئین در میتوکندری‌های جداشده از کبد موش صحرایی

بهناز شفیع[۱]، جلال پوراحمد[۲]، محسن رضایی[*۱]

[۱]گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران.

[۲]دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
محسن رضایی؛ گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
rezaei.m@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۴/۱۵
تاریخ پذیرش: ۹۸/۷/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: تماس با آکرولئین، به‌سرعت گلوتاتیون داخل سلولی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن را کاهش می‌دهد و سبب اختلال در میتوکندری می‌شود. استفاده از برخی نانوذرات پلیمری نانوکورکومین نیز موجب افزایش پایداری کورکومین می‌گردد. در این مطالعه اثر این دو بر سمّیت ناشی از آکرولئین در میتوکندری‌های جداشده از سلول‌های کبد موش صحرایی بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم) استفاده شد. میتوکندری‌های به‌دست‌آمده از کبد موش صحرایی در مواجهه با غلظت‌های مختلفی از کورکومین و نانوکورکومین قرار گرفتند، سپس آکرولئین در غلظت سمّی با آن‌ها مواجه گردید و میزان زنده‌مانی میتوکندری‌ها نسبت به گروه فاقد این ماده محافظ ارزیابی شد. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه کورکومین و نانوکورکومین در غلظت‌های مختلف، در میزان زنده‌مانی میتوکندری تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان ندادند که بیانگر اثر غیرسمّی آن‌ها بر میتوکندری بود؛ بااین‌حال کورکومین و نانوکورکومین در تمامی غلظت‌ها نتوانستند در حضور آکرولئین اثر محافظتی خود را بر میتوکندری‌ها اعمال کنند. همچنین میتوکندری در مقابل سمّیت حاد آکرولئین توانست به‌عنوان یک ارگان هدف موردتوجه قرار گیرد. مکانیسم سمّیت آکرولئین به‌گونه‌ای بود که کورکومین و نانوکورمین نتوانستند در مقابل سمّیت میتوکندریایی آکرولئین، اثرات محافظتی خود را اعمال کنند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد ازآنجایی‌که مکانیسم سموم مختلف متفاوت است؛ بنابراین در سمّیت‌های مختلف، مواد محافظت‌کننده اثرات متفاوتی دارند و هر ماده محافظتی نمی‌تواند در مقابل همه سموم تأثیر خود را اعمال کند.

کلیدواژه‌ها: آکرولین؛ میتوکندری؛ کورکومین؛ موش‌ها.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Shafie B, Pourahmad J, Rezaei M. Comparison of the protective effects of curcumin and nanocurcumin on acrolein induced mitochondrial toxicity isolated from rat liver. Qom Univ Med Sci J 2019;13(9):1-9. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مقدمه

کبد، نقش اساسی در متابولیسم چربی‌ها و سوخت‌وساز بدن دارد. میتوکندری سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها) نیز از منابع اصلی تولید ATP می‌باشند، همچنین این اندامک نقش مهمی در میزان تولید ATP و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، اکسیداسیون چربی و فرآیند مرگ سلولی برعهده دارد. عوامل سمّی بسیاری از طریق افزایش سطح استرس اکسیداتیو، سبب سرکوب عملکرد میتوکندری سلول می‌شوند (۱). پروپنال یا آکرولئین، یک آلدئید الکتروفیل غیراشباع α و β بوده که در دمای اتاق به‌صورت بی‌رنگ و قابل‌اشتعال با بوی تحریک‌کننده و بسیار فرّار وجود دارد (۲). این ماده یک آلاینده مهم زیست‌محیطی، غذایی و آبی است که توسط سازمان حفاظت محیط‌زیست آمریکا به‌عنوان یکی از ۱۸۸ آلاینده پرخطر شناسایی شده و می‌تواند در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها ازجمله آسیب نخاعی، مالتیپل‌اسکلروزیس، آلزایمر، بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت ملیتوس، انسفالوپاتی کبدی و سمّیت کلیوی موردتوجه قرار گیرد (۳،۴). این ماده در محیط‌زیست، در طول احتراق ناقص سوخت‌های نفتی (دود خارج‌شده از اگزوز خودروها)، پلاستیک، کاغذ و چوب منتشرشده و بخش عمده‌ای از دود سیگار (حدود ۱۴۰-۲۵ میکروگرم بر سیگار) تولید می‌شود (۵). از سوی دیگر، این ماده در روغن‌های گیاهی و حیوانی، در حین پخت‌وپز که حرارت بالا می‌بینند تولید می‌گردد و در آب آشامیدنی نیز وجود دارد و به‌عنوان یک الکتروفیل بسیار قوی در داخل بدن تا چندین روز فعال باقی می‌ماند (۶). آکرولئین هم در تماس مزمن و هم در تماس حاد، اثرات قابل‌توجهی دارد. این ماده دارای اثرات سمّی متنوعی در ارگان‌ها و بافت‌های مختلف می‌باشد. مکانیسم‌های مستقیم از سمّیت آکرولئین مانند اضافه شدن به پروتئین، DNA و مکانیسم‌های غیرمستقیم شامل القای استرس اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری و استرس در شبکه آندوپلاسمی بوده که ارگان‌ها و شرایط پاتولوژیکی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند (۷). مسیر اصلی حذف آکرولئین به‌وسیله کونژوگه شدن با گلوتاتیون (GSH) در کبد است. تماس با آکرولئین به‌سرعت و به‌طور چشمگیری گلوتاتیون داخل سلولی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را کاهش داده و سبب اختلال در میتوکندری می‌شود (۸).

کورکومین با نام دی فرولیل متان (Diferuloylmethan)، یک پلی‌فنول زردرنگ است که اغلب از ریزوم زردچوبه و سایر قسمت‌های این جنس به دست می‌آید (۹). همچنین به‌عنوان یک ماده محافظت‌کننده برای تعدیل مسیرهای متعدد مولکولی، از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند القای آپوپتوز، مهار سیگنال‌های بقا و جلوگیری از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) شناخته شده است (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند کورکومین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدویروسی، ضدالتهابی، ضدتکثیری و پروآپوپتوزی است و پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای علیه بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی، ورم مفاصل، دیابت، پسوریازیس، آلرژی، التهاب روده، مسمومیت کلیوی، آلزایمر، افسردگی، ایدز، مالتیپل‌اسکلروزیس، بیماری‌های قلبی – عروقی، به‌ویژه سرطان دارد (۱۰،۱۱). محدودیت اصلی استفاده از کورکومین، حل شدن ضعیف و متابولیسم سریع آن است؛ درنتیجه جذب آن از طریق معده و روده بسیار ضعیف می‌باشد (۱۲). استفاده از نانوذرات پلیمری به‌نام نانوکورکومین موجب افزایش چند برابری در پایداری کورکومین می‌گردد؛ ازجمله این نانوذرات می‌توان به PLGA (Polylactic-co-glycolic acid) اشاره کرد که موجب افزایش ۲۲ برابری دسترسی زیستی کورکومین در موش، در مقایسه با حالت عادی می‌شود. برخی از نانوذرات‌ها می‌توانند با لیگاند، کونژوگه شوند و اختصاصی یک سلول خاص عمل کنند (۱۳).

با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی کورکومین و نانوکورکومین، در این مطالعه تأثیر این دو ماده بر سمّیت ناشی از آکرولئین در میتوکندری‌های جداشده از سلول‌های کبد موش صحرایی مورد ارزیابی قرارگرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار(با وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم) استفاده شد. موش‌ها یک‌هفته قبل از شروع آزمایش در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی با در نظر گرفتن دوره نوری از ۷ صبح تا ۷ شب، دمای ۲۷-۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۳۰-۲۵٪) در شرایط طبیعی و رژیم غذایی طراحی‌شده (غذای مخصوص رت)

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

نگهداری شدند تا با محیط جدید سازگار شوند. در کار با حیوان آزمایشگاهی، منشور اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تربیت مدرس رعایت گردید. در این مطالعه، از کبد رت‌های سالم، میتوکندری تخلیص و مورداستفاده قرار گرفت، همچنین هر آزمایش حداقل سه بار در روزهای متفاوت تکرار شد. کورکومین از کمپانی مرک و آکرولئین، نانوکورکومین و سایر مواد، از کمپانی سیگما تهیه گردید. نانوکورکومین شامل: mPEG و Oleoyl chloride بود. این سامانه دارویی دارای ابعاد زیر ۱۰۰ نانومتر بوده و mPEG-oleate (OA) با استریفیکاسیون کلرید اولئوئیل (۰/۰۱ مول، ۳/۰۱ گرم) و متوکسی PEG 2.000 (۰/۰۱ مول، ۲۰ گرم) در حضور تری اتیل آمین (۰/۰۱۲ مول، ۱/۲ گرم) و کلروفرم به‌عنوان حلال در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲ ساعت سنتز شد (۱۴).

در این مطالعه، ابتدا حیوانات با کتامین (دوز ۹۰ میلی‌گرم برکیلوگرم و زایلازین (دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی بیهوش شدند، سپس کبد حیوانات از بدن آن‌ها جدا و در بافر مانیتول (شامل HEPES ۱۰ میلی‌مولار، مانیتول ۲۰۰ میلی‌مولار، سوکروز ۷۰ میلی‌مولار و EGTA ۱ میلی‌مولار) شست‌وشو داده شد. در ادامه، درون پلیت بر روی یخ وزن شده و با قیچی قطعه‌قطعه گردید. کبد قطعه‌قطعه شده بر روی یخ به‌آرامی با هموژنایزر دستی همراه با بافر مانیتول هموژنیزه شد، سپس عمل سانتریفوژ به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰g در دمای ۴ درجه سانتیگراد به‌وسیله سانتریفوژ یخچال‌دار انجام گرفت. در این مرحله هسته، سلول‌های شکسته‌شده و دیگر بافت‌های سلولی حذف شدند (۱۵). سپس سوپرناتانت به‌دست‌آمده با سرعت ۱۰۰۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سوپرناتانت دوم حاوی قطعات میکروزومال و میتوکندری‌های شکسته بود. درادامه، رسوب پایینی مجدداً در بافر مانیتول پیپتاژ شده و در ۱۰۰۰۰g به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ گردید. برای خالص‌سازی، این مرحله چندین بار تکرار شد، سپس سوسپانسیون میتوکندری‌های جداشده در محلول بافری بالا در دمای ۴ درجه سانتیگراد برای سنجش‌های موردنظر مورداستفاده قرار گرفت (۱۶). رسوب میتوکندریایی با بافر تخلیص به حجم مشخص رسانده شد، سپس میزان پروتئین آن با روش برادفورد سنجش گردید.

حجم نهایی سوسپانسیون میتوکندری، ۱ میلی‌گرم پروتئین برمیلی‌لیتر در نظر گرفته شد. سوسپانسیون میتوکندری به‌دست‌آمده در گروه‌های مختلف و در معرض غلظت‌های مختلفی از کورکومین و نانوکورکومین (۱/۲۵، ۲/۵، ۵ و ۱۰ میکرومولار) قرار گرفت (۱۷).Viability و میزان IC50 به‌وسیله روش MTT assay سنجش شد. این روش رنگ‌سنجی، معیاری کمّی برای تعیین زنده‌مانی است که در آن نمک زردرنگ تترازولیوم (MTT)، به‌وسیله آنزیم دهیدروژناز میتوکندریایی احیا و شکسته شده و موجب تشکیل کریستال‌های بنفش‌رنگ فورمازان غیرمحلول می‌شود؛ بنابراین در این مطالعه از حلال DMSO استفاده شد تا کریستال‌های فورمازان را حل کند (۱۸). در مرحله بعد، به یک میلی‌لیتر از سوسپانسیون میتوکندریایی، غلظت‌های مختلفی از ماده محافظتی کورکومین و نانوکورکومین (۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ میکرومولار) به مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد افزوده شد (۱۰،۱۷،۱۹)، سپس در مجاورت آکرولئین با دوز IC50 به‌دست‌آمده، به مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد قرار گرفت. محلول MTT (به میزان ۱۰۰ میکرولیتر) با غلظت نهایی ۰/۵ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر به هر میکروتیوب حاوی سوسپانسیون میتوکندریایی تیمارشده اضافه گردید و به مدت ۴۰ دقیقه در انکوباتور با دمای ۳۰-۲۰ درجه سانتیگراد گذاشته شد تا انکوبه شود. در ادامه، DMSO (به میزان ۱۰۰ میکرولیتر) اضافه و به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه گردید. درنهایت، جذب در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر در دستگاه ELISA rider قرائت شد.

درصد مهار میتوکندری با غلظت‌های مختلف آکرولئین (۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰، ۸۰۰، ۱۰۰۰، ۱۶۰۰، ۲۰۰۰ میکرومولار) طبق رابطه زیر محاسبه گردید (۲۰)، سپس با استفاده از نرم‌افزار Excel میزان IC50 در غلظت ۴۰۰ میکرومولار تعیین شد.

$$\text{درصد مهار میتوکندری} = \frac{\text{جذب ماده سمی} - \text{جذب کنترل}}{\text{جذب کنترل}} \times 100$$

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار و آزمون واریانس یک‌طرفه (برای مقایسه میانگین‌ها، تعیین اختلاف میانگین‌ها و معنی‌دار بودن نتایج) آنالیز شدند. سطح معنی‌داری، $p<0/05$ در نظر گرفته شد. داده‌ها به‌صورت Mean±SE بیان شدند.

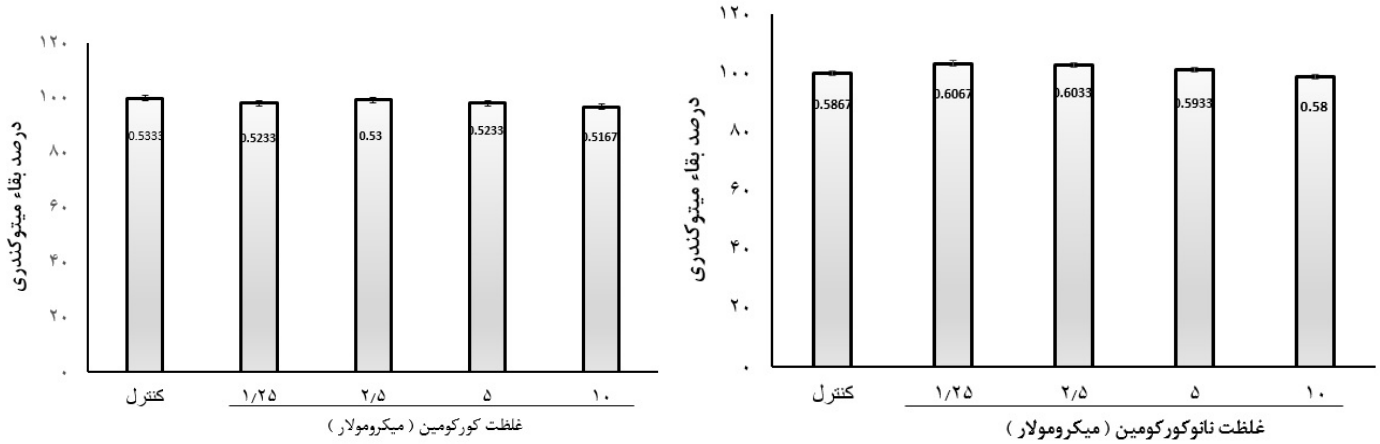
www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

یافته‌ها

در این مطالعه اثر غلظت‌های مختلف کورکومین و نانوکورکومین بر سنجش زنده‌مانی میتوکندری‌های تخلیص‌شده از سلول‌های کبدی موش صحرایی بررسی گردید.

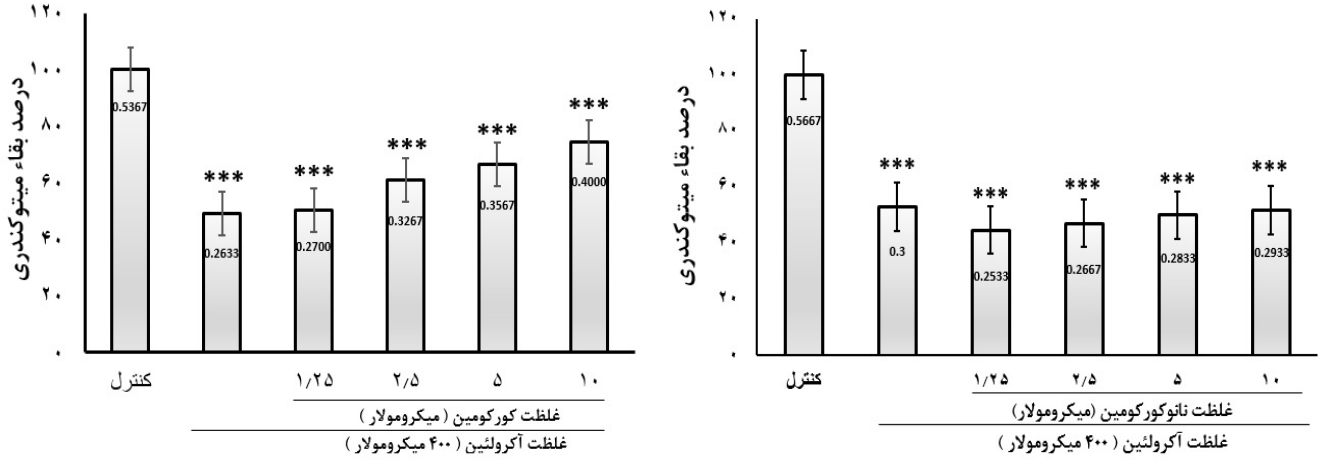
امکان زنده‌مانی میتوکندری‌ها از طریق سنجش تست MTT، پس از ۴۰ دقیقه تماس میتوکندری‌ها با غلظت‌های مختلف کورکومین و نانوکورکومین انجام گرفت و جذب آن در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر به‌وسیله دستگاه ELISA rider قرائت گردید. همچنین گروه کورکومین و نانوکورکومین با غلظت‌های مختلف در میزان زنده‌مانی میتوکندری، تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت (۱۹،۱۶).



نمودار شماره ۱: تأثیر غلظت‌های مختلف کورکومین و نانوکورکومین بر میزان تبدیل MTT.

امکان زنده‌مانی میتوکندری‌ها از طریق سنجش تست MTT پس از ۴۰ دقیقه تماس با غلظت‌های مختلف کورکومین و نانوکورکومین، سپس ۴۰ دقیقه تماس با غلظت ۴۰۰ میکرومولار آکرولئین (غلظت IC50) انجام شد.

گروه کورکومین و نانوکورکومین در غلظت‌های مختلف نتوانستند در حضور آکرولئین اثر محافظتی خود را بر میتوکندری‌ها اعمال کنند که تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت.



نمودار شماره ۲: اثر کورکومین و نانوکورکومین در حضور آکرولئین
*** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل است (p<۰/۰۰۱).**

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

بحث

امروزه، نقش میتوکندری در سن شروع بیماری، شدت بیماری‌ها، آپوپتوزیس و مرگ سلولی مشخص شده است. اهمیت مطالعه میتوکندری‌ها به‌علت نقش این ارگانل در آسیب‌شناسی بسیاری از بیماری‌ها و پیری می‌باشد (۱۶). آکرولئین نیز نقش مهمی در چندین بیماری؛ ازجمله آسیب نخاعی، مالتیپل‌اسکلروزیس، آلزایمر، بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت ملیتوس، انسفالوپاتی کبدی و سمّیت کلیوی ایفا می‌کند. قرار گرفتن در معرض آکرولئین در سطح سلولی، اثرات سمّی گوناگونی ازجمله اضافه‌شدن با DNA و پروتئین، استرس اکسیداتیو، اختلال در میتوکندری، آسیب غشایی، استرس در شبکه آندوپلاسمی و اختلال در عملکرد ایمنی و ایجاد التهاب را در پی دارد (۶). در یک مطالعه سلولی (سال ۲۰۱۲)، آکرولئین سبب افزایش نفوذپذیری میتوکندری، اختلال در عملکرد آن و افزایش استرس اکسیداتیو در هپاتوسیت‌ها گردید. در این مطالعه زنده‌مانی هپاتوسیت‌ها در حضور آکرولئین (از غلظت ۲/۵ میکرومولار تا غلظت ۲۵ میکرومولار) به‌مدت ۲۴ ساعت نشان داد بین آکرولئین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و غلظت مهاری ۵۰٪ از هپاتوسیت‌ها بین غلظت ۵۰ و ۷۵ میکرومولار اندازه‌گیری شد (۷).

نتایج یک مطالعه دیگر در سال ۲۰۰۶ نشان داد آکرولئین به‌عنوان سمّ میتوکندریایی سبب ایجاد اختلال در عملکرد آن می‌شود و سمّیت آکرولئین نیز نقش مهمی در سمّی کردن سلول‌های کبدی و بیماری‌های مرتبط با سیگار کشیدن ایفا می‌کند. در مطالعه حاضر، آکرولئین به‌صورت وابسته به دوز، سبب مهار NADH و سوکسینات مرتبط با زنجیره تنفسی میتوکندریایی، تغییر در نفوذپذیری غشای میتوکندری، افزایش در کربونیل‌های پروتئینی و مهار انتخابی آنزیم‌های کمپلکس II و I میتوکندری، پیروات دهیدروژناز، آلفا کتوگلوتارات دهیدروژناز شد. در این مطالعه پس از ۶۰ دقیقه تماس میتوکندری‌ها با آکرولئین، فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی در غلظت ۵۰۰ میکرومولار شروع به کاهش کرد و با افزایش غلظت آکرولئین به آهستگی کم شد و فعالیت کمپلکس II نیز از غلظت ۱۰۰ میکرومولار شروع به کاهش کرد و با افزایش غلظت آکرولئین به‌شدت کم شد (۲۱).

براساس نتایج مطالعات پیشین انجام‌شده بر روی میتوکندری، از غلظت‌های بالاتر از ۱۰۰ میکرومولار برای به‌دست آوردن IC50 در این مطالعه استفاده شد. نتایج نشان داد با به دست آوردن غلظت مهاری ۵۰٪ از میتوکندری‌ها (IC50) در غلظت ۴۰۰ میکرومولار، اثرات سمّی آکرولئین بر میتوکندری‌های تخلیص‌شده از سلول‌های کبدی موش صحرایی در غلظت‌های بالاتر از ۱۰۰ میکرومولار بروز می‌کند که در مطالعات سلولی در غلظت‌های پایین‌تر از ۱۰۰ میکرومولار نیز این نتایج به‌دست‌آمده است. یک منبع مهم تولید آکرولئین در سلول، پراکسیداسیون لیپید مرتبط با استرس اکسیداتیو می‌باشد که آکرولئین را به‌عنوان یک محصول جانبی تولید می‌کند. آکرولئین، یک ترکیب بسیار واکنش‌پذیر با خاصیت الکتروفیلی بوده که با نوکلئوفیل‌های سلولی واکنش می‌دهد و سبب تخلیه آن‌ها می‌شود. آکرولئین به‌سرعت ظرفیت آنتی‌اکسیدانت گلوتاتیون را کاهش داده و قادر به ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی است (۱۸). علاوه بر اینکه آکرولئین محصول جانبی پراکسیداسیون لیپید است، به‌تنهایی نیز می‌تواند سبب القای پراکسیداسیون لیپید شود. این آلدئید واکنش‌پذیر در ایجاد آسیب اکسیداتیو در سلول‌ها و بافت‌ها نقش بالقوه‌ای ایفا می‌کند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ انجام شد، مشخص گردید غلظت‌های آکرولئین در محیط Invivo با افزایش زمان پس از ایجاد آسیب، افزایش می‌یابند و از طرفی، پراکسیداسیون لیپید یک واکنش زنجیره‌ای است که سلول‌های مرده آکرولئین را از سیتوزول به محیط خارج سلولی آزاد می‌کند (۲۲). با توجه به اینکه مواجهه با آکرولئین، در محیط اجتناب‌ناپذیر است می‌توان از مواد طبیعی که با اثر بر روی میتوکندری، سمّیت میتوکندری را کاهش می‌دهند استفاده کرد. کورکومین یک ماده مهم در ریزوم زردچوبه و یک مولکول لیپوفیل است که به‌سرعت به درون غشای سلول نفوذ می‌کند. در آسیب حاد کبدی ناشی از لیپوپلی ساکارید گالاکتوزآمین، کورکومین به‌طور بالقوه سبب کاهش آسیب پاتولوژیک کبدی، کاهش آنزیم‌های سرم و محتوای MDA شده است. در طول استرس اکسیداتیو در کبد، هومئوستاز کلسیم داخل سلولی کاهش یافته و سبب افزایش غلظت کلیسم آزاد در سیتوزول هپاتوسیت‌ها می‌شود که خود منجر به آسیب سلولی

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

غیرقابل‌برگشت می‌گردد. همچنین کورکومین با غلظت ۵ میکرومولار می‌تواند از ایجاد H_2O_2 و پاراستامول ناشی از افزایش کلسیم در هپاتوسیت موش صحرایی جلوگیری کند (۱۰).

درمان نورون‌های قشری با کورکومین (غلظت‌های ۲۰-۲/۵ میکرومولار) به مدت ۱۸ ساعت می‌تواند از کاهش زنده‌مانی سلول‌های ناشی از t-BHP، جلوگیری کند و آپوپتوز سلول را به‌صورت وابسته به دوز کاهش دهد. همچنین کورکومین به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی، محتوای GSH نورون‌ها را پس از حذف t-BHP افزایش می‌دهد (۱۹). در مطالعه‌ای نشان داده شد کورکومین در غلظت‌های بالاتر از ۲۰ میکرومولار سبب القای آپوپتوز می‌شود (۱۷). در مطالعه حاضر نیز از غلظت‌های مختلف کورکومین و نانوکورمین (۱/۲۵، ۲/۵، ۵ و ۱۰ میکرومولار) بر میتوکندری‌های جداشده از کبد موش صحرایی استفاده شد که هر دو ماده، در همه غلظت‌ها هیچ‌گونه سمّیتی بر میتوکندری‌ها نداشتند و تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (نمودار شماره ۱). کورکومین فعالیت آنتی‌تومورژنیک خود را از طریق مکانیسم وابسته به ROS نشان می‌دهد، هرچند که سطح ROS داخل سلولی لزوماً با فعالیت ضد تومورژنیک ارتباط ندارد و این نشان می‌دهد مولکول نهایی که درواقع سلول‌های لوسمی را از بین برده، ممکن است خود ROS نباشد، اما این امکان وجود دارد که برخی دیگر از مولکول‌های واکنش‌پذیر مانند کربونیل‌های واکنش‌پذیر و آلدئیدهای واکنش‌پذیر که از ROS مشتق شده‌اند، این فعالیت را داشته باشند. بر این اساس کورکومین و اثرات ضد تومورژنیک آن می‌تواند بر طیف وسیعی از سلول‌های سرطانی؛ ازجمله سرطان کبد، پوست، پانکراس، پروستات، تخمدان، ریه و سر و گردن مورداستفاده قرار گیرد (۲۳). در مطالعه‌ای نشان داده شد هم کورکومین و هم نانوکورمین می‌توانند سلول‌های نوروبلاستوم انسانی را درمقابل سمّیت ناشی از آکرولئین محافظت کرده و این حفاظت را از طریق سیستم ردوکس، دفاع آنتی‌اکسیدانی و کنترل مسیرهای زنده‌مانی سلول به‌وسیله کورکومین انجام دهند. نانوکورکومین در غلظت ۰/۵ میکرومولار توانست باعث حفاظت سلول‌ها شود، درحالی‌که کورکومین در غلظت ۰/۵ میکرومولار نتوانست سبب حفاظت سلول‌ها گردد. علاوه‌براین، کورکومین می‌تواند به‌طور مستقیم گونه‌های فعال اکسیژن، ازجمله رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل را خنثی کند، همچنین می‌تواند فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دسموتاز را افزایش دهد. بنابراین نمی‌توان گفت کورکومین باعث از بین رفتن NO نیتروژن اکسید می‌شود؛ چراکه آکرولئین می‌تواند تولید این ماده را تحریک کند . نتایج مطالعه‌ای نشان داد فعالیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین برای رادیکال‌های وابسته به نیتروژن اکسید در محافظت عصبی مبهم است که علت آن می‌تواند عدم بازسازی کاهش گلوتاتیون و افزایش پروتئین‌های کربونیل به‌وسیله کورکومین باشد (۲۴).

در مطالعه حاضر بررسی اثر محافظتی کورکومین و نانوکورکومین بر سمّیت ناشی از آکرولئین در میتوکندری‌های جداشده از سلول‌های کبدی نشان داد آکرولئین می‌تواند منجر به کاهش بقای میتوکندری‌ها در حضور کورکومین و نانوکورمین در مدت‌زمان ۴۰ دقیقه شود که تفاوت معنی‌داری با غلظت‌های مختلف این دو ماده، در امکان زنده‌مانی میتوکندری‌ها در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید (نمودار شماره ۲).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد میتوکندری در مقابل سمّیت آکرولئین به‌عنوان یک ارگان هدف موردتوجه است و آکرولئین نیز نقش مهمی در سمّیت هپاتوسیت‌ها و آسیب کبدی ایفا می‌کند. برطبق نتایج مطالعات پیشین، کورکومین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدویروسی، ضدالتهابی، ضدتکثیری و پروآپوپتوزی است و پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای علیه بیماری‌ها به‌ویژه سرطان دارد، اما در مطالعه حاضر، سمّیت حاد کورکومین و نانوکورمین نتوانست درمقابل سمّیت میتوکندریایی آکرولئین، اثرات محافظتی خود را اعمال کند؛ چراکه آکرولئین بیشترین اثرات سمّی خود را از طریق استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپید و کاهش گلوتاتیون اعمال می‌کند؛ بنابراین هر ماده‌ای که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت تلقی گردد، به این معنا نیست که می‌تواند مانع از تخریب میتوکندری‌ها و مرگ نهایی آن‌ها شود.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

ازآنجایی‌که مکانیسم سموم مختلف متفاوت است؛ لذا در سمّیت‌های مختلف، مواد محافظت‌کننده اثرات متفاوتی دارند و هر ماده محافظتی نمی‌تواند درمقابل هر سمّی اثرات خود را اعمال کند. این یافته برای پیشگیری و یا درمان بیماری‌های وابسته به اختلال عملکرد میتوکندری می‌تواند مورداستفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت دانشگاه تربیت مدرس (کد اخلاق: TR.TMV.REC.1395.498) انجام پذیرفت. لذا از تمام کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

References:

1. Song BJ, Akbar M, Abdelmegeed MA, Byun K, Lee B, Yoon SK, et al. Mitochondrial dysfunction and tissue injury by alcohol, high fat, nonalcoholic substances and pathological conditions through post-translational protein modifications. Redox Biol 2014;3:109-23. Link

2. Avezov K, Reznick AZ, Aizenbud D. LDH enzyme activity in human saliva: the effect of exposure to cigarette smoke and its different components. Arch Oral Biol 2014;59(2):142-8. Link

3. Joshi-Barve S, Amancherla K, Patil M, Bhatnagar A, Mathews S, Gobejishvili L, et al. Acrolein, a ubiquitous pollutant and lipid hydroperoxide product, inhibits antiviral activity of interferon-α: relevance to hepatitis C. Free Radic Biol Med 2009;47(1):47-54. Link

4. Stevens JF, Maier CS. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. Mol Nutr Food Res 2008;52(1):7-25. Link

5. Bui LC, Manaa A, Xu X, Duval R, Busi F, Dupret J-M, et al. Acrolein, an α, β-unsaturated aldehyde, irreversibly inhibits the acetylation of aromatic amine xenobiotics by human arylamine N-acetyltransferase 1. Drug Metab Dispos 2013;41(7):1300-5. Link

6. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 2012;5(1):9-19. Link

7. Moghe A, Ghare S, Lamoreau B, Mohammad M, Barve S, McClain C, et al. Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease. Toxicol Sci 2015;143(2):242-55. Link

8. Mohammad MK, Avila D, Zhang J, Barve S, Arteel G, McClain C, et al. Acrolein cytotoxicity in hepatocytes involves endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Toxicol Appl Pharmacol 2012;265(1):73-82. Link

9. Miłobędzka JV. Kostanecki ST, Lampe V. Zur Kenntnis Curcumins. Berichte de deutschen chemischen Gesellschaft 1910;43(2):2163-70. Link

10. Rauf A, Imran M, Orhan IE, Bawazeer S. Health perspectives of a bioactive compound curcumin: A review. Trends Food Sci Technol 2018;74:33-45. Link

11. Rodrigues JL, Prather KL, Kluskens LD, Rodrigues LR. Heterologous production of curcuminoids. Microbiol Mol Biol Rev 2015;79(1):39-60. Link

12. Grynkiewicz G, Slifirski P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. Acta Biochimica Polonica 2012;59(2):201. Link

13. Tsai Y-M, Jan W-C, Chien C-F, Lee W-C, Lin L-C, Tsai T-H. Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. Food Chem 2011;127(3):918-25. Link

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

14. Erfani-Moghadam V, Nomani A, Zamani M, Yazdani Y, Najafi F, Sadeghizadeh M. A novel diblock of copolymer of (monomethoxy poly [ethylene glycol]-oleate) with a small hydrophobic fraction to make stable micelles/polymersomes for curcumin delivery to cancer cells. Int J Nanomed 2014;9:5541. Link

15. Mohammadi-Bardbori A, Ghazi-Khansari M. The inhibitory effect of captoperil on paraquat toxicity in mitochondria isolated from the rat liver. Toxicol Lett 2006;164:S246. Link

16. Hosseini M-J, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of copper on isolated liver mitochondria: impairment at complexes I, II, and IV leads to increased ROS production. Cell Biochem Biophys 2014;70(1):367-81. Link

17. Tahmasebi Birgani M, Erfani-Moghadam V, Babaei E, Najafi F, Zamani M, Shariati M, Nazem S, Farhangi B, Motahari P, Sadeghizadeh M. Dendrosomal nano-curcumin; The novel formulation to improve the anticancer properties of curcumin. Prog Biol Sci 2015;5(2):143-58. Link

18. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 1983;65(1-2):55-63. Link

19. Izem-Meziane M, Djerdjouri B, Rimbaud S, Caffin F, Fortin D, Garnier A, et al. Catecholamine-induced cardiac mitochondrial dysfunction and mPTP opening: Protective effect of curcumin. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011;302(3):H665-74. PubMed

20. König T, Stipani I, Horvath I, Palmieri F. Inhibition of mitochondrial substrate anion translocators by a synthetic amphipathic polyanion. J Bioenerg Biomembr 1982;14(5-6):297-305. Link

21. Sun L, Luo C, Long J, Wei D, Liu J. Acrolein is a mitochondrial toxin: effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria. Mitochondrion 2006;6(3):136-42. Link

22. Luo Z, Harada T, London S, Gajdusek C, Mayberg MR. Antioxidant and iron-chelating agents in cerebral vasospasm. Neurosurgery 1995;37(6):1154-9. Link

23. Larasati YA, Yoneda-Kato N, Nakamae I, Yokoyama T, Meiyanto E, Kato JY. Curcumin targets multiple enzymes involved in the ROS metabolic pathway to suppress tumor cell growth. Sci Rep 2018;8(1):2039. PubMed

24. Doggui S, Belkacemi A, Paka GD, Perrotte M, Pi R, Ramassamy C. Curcumin protects neuronal like cells against acrolein by restoring A kt and redox signaling pathways. Mol Nutr Food Res 2013;57(9):1660-70. Link

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0