



Comparison of Bee Venom's and Aspirin's Effect on Fructation of Human Hemoglobin

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Behroozi J.¹ MSc,
Divsalar A.* PhD

How to cite this article

Behroozi J, Divsalar A.
Comparison of Bee Venom's and
Aspirin's Effect on Fructation of
Human Hemoglobin. Horizon of
Medical Sciences. 2014;20(1):1-7.

ABSTRACT

Aims Fructation causes structural changes in the proteins which finally changes or destroys the protein's function. The aim of this study was to investigate the anti-fructation effect of honey bee venom and compare it with aspirin.

Materials & Methods Hemoglobin extracted from healthy and nonsmoker subjects and its concentration was determined using optical-UV spectrometry. The bovine serum albumin (BSA) was used as the standard protein. In order to evaluate the effect of honey bee venom and aspirin, hemoglobin in the presence of these two substances was also fructated. The release of heme group from protein and the changes in hemoglobin soret band was done by optical-UV spectrometry. The amount of free amines available in hemoglobin during fructation in the presence of aspirin and honey bee venom was measured by changes in the fluorescence fluorescamine emission method. To investigate the structural changes of fructated hemoglobin protein spectropolarimetry and circular bicolor spectrophotometry method were used. Data were analyzed using InStat 3 software and One-way ANOVA test.

Findings Hemoglobin incubation in the presence of fructose decreased the absorption of soret band of fructated hemoglobin compared to control. The amount of free amine in the presence of honey bee venom in of 20 and 40µg/ml had no significant difference with free amine in the presence of aspirin. Honey bee venom inhibited the change in second structure of hemoglobin dose-dependently during fructation.

Conclusion Honey bee venom has relatively similar effect with aspirin to inhibit hemoglobin fructation process.

Keywords Aspirin; Fructation; Honey Bee Venom; Hemoglobin

CITATION LINKS

[1] Evaluation at Ginseng on Lipid Profiles, Liver and Renal ... [2] Advanced glycation endproducts: role in pathology of ... [3] Measurement of glycated hemoglobin and glycated albumin in ... [4] Non-enzymatic glycation of proteins: a cause for ... [5] Advanced glycation end-products: implications for ... [6] Immunological detection of fructose-derived ... [7] Regular aspirin use and risk of ... [8] Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and ... [9] High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in ... [10] Protection against glycation and similar post-translational ... [11] Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of ... [12] Therapeutic application of anti- arthritis, pain-releasing and ... [13] The effect of hot-tub therapy on serum Hsp70 level and its benefit on ... [14] The improvement effect of L-Lys as a chemical chaperone on ... [15] Investigation of the mechanisms involved in the high-dose and ... [16] Preparation of blood hemoglobins ... [17] A rapid and sensitive method for the quantitation of ... [18] Characterization of advanced glycation end products for ... [19] Consequential alterations in haemoglobin structure upon glycation with ... [20] Molecular susceptibility to glycation and its implication in diabetes mellitus and ... [21] Increased glycation of hemoglobin in chronic renal failure: potential role of ... [22] Unusual susceptibility of heme proteins to damage by glucose during ... [23] The discovery of glycated hemoglobin: a major event in ... [24] Effect of nonenzymatic glycation on functional and structural properties of ... [25] Advanced glycation end products as biomarkers and ... [26] Naturally occurring inhibitors against the formation of ... [27] Amadori glycated proteins: role in production of autoantibodies in diabetes mellitus and effect of ... [28] Studies on the effect of Amadoriase from *Aspergillus fumigatus* on peptide and ... [29] Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and ... [30] Inhibition of advanced glycation end products by red grape skin extract and ... [31] The nociceptive and antinociceptive effects of ... [32] Proteome and phosphoproteome analysis of ... [33] Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 ...

* Cell & Molecular Biology Department, Biological Sciences Faculty, Kharazmi University, Tehran, Iran

¹ Cell & Molecular Biology Department, Biological Sciences Faculty, Kharazmi University, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Cell & Molecular Biology Department, Biological Sciences Faculty, Kharazmi University, Shahid Mofatteh Street, Tehran, Iran
Phone: +982161113381
Fax: +982166404680
divsalar@khu.ac.ir

Article History

Received: September 29, 2013

Accepted: January 1, 2014

ePublished: February 1, 2014

مقایسه اثر زهر زنبور عسل و آسپیرین بر میزان فروخته شدن هموگلوبین انسانی

جواد بهروزی MSc

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

عاده دیوسالار* PhD

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: فروخته شدن باعث ایجاد تغییرات ساختاری در پروتئین‌ها می‌شود که در نهایت عملکرد پروتئین‌ها را تغییر داده یا از بین می‌برد. هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر ضد فروخته کنندگی زهر زنبور عسل و مقایسه آن با آسپیرین بود.

مواد و روش‌ها: هموگلوبین از افراد سالم و غیرسیگاری استخراج و با استفاده از طیف‌سنج مرئی-ماورای بنفش تعیین غلظت شد. از آلبومین سرم گاوی به عنوان پروتئین استاندارد، استفاده شد. به منظور ارزیابی اثر زهر زنبور عسل و آسپیرین، هموگلوبین در حضور این دو ماده نیز فروخته شد. به منظور مطالعه میزان آزادسازی گروه هم از پروتئین و تغییرات باند سورت هموگلوبین از روش طیف‌سنجی مرئی-ماورای بنفش استفاده شد. میزان آمین‌های آزاد موجود در هموگلوبین طی فروخته شدن در حضور آسپیرین و زهر زنبور عسل با استفاده از روش تغییرات در نشر فلورسانس فلورسکامین اندازه‌گیری شد. برای بررسی تغییرات ساختاری پروتئین هموگلوبین فروخته شده از اسپکتروپلاریمتر و روش طیف‌سنجی دورنگ‌نمایی حلقوی استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار InStat 3 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: انکوبه کردن هموگلوبین در حضور فروکتوز باعث کاهش میزان جذب باند سورت هموگلوبین فروخته نسبت به هموگلوبین کنترل شد. میزان آمین آزاد در حضور زهر زنبور عسل در غلظت‌های ۲۰ و ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تفاوت معنی‌داری با میزان آمین آزاد در حضور آسپیرین نداشت. زهر زنبور عسل در روندی وابسته به غلظت مانع از تغییر در ساختار دوم هموگلوبین طی فروخته شدن شد.

نتیجه‌گیری: زهر زنبور اثر تقریباً مشابهی با آسپیرین در مهار فرآیند فروخته شدن هموگلوبین دارد.

کلیدواژه‌ها: آسپیرین، فروخته شدن، زهر زنبور عسل، هموگلوبین

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۷/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۵

*نویسنده مسئول: divsalar@khu.ac.ir

مقدمه

دیابت که سابقه شناخت آن بسیار طولانی است، شیوع بالایی در سرتاسر دنیا دارد و افراد مبتلا به آن در اثر عارضه افزایش قند خون به عوارض درازمدت و حتی جبران‌ناپذیری مبتلا می‌شوند^[1]. با

افزایش قند خون در بیمار دیابتی، تمامی بافت‌هایی که تحت تاثیر انسولین قرار ندارند، قند بیشتری نسبت به حالت عادی از خون جذب می‌کنند و میزان قند در درون این سلول‌ها بیشتر از حالت طبیعی خواهد بود^[2]. این شرایط باعث می‌شود که پروتئین‌های داخل خون مثل آلبومین و همچنین پروتئین‌های داخل سلول‌های غیروابسته به انسولین مثل هموگلوبین در تماس مستقیم با غلظت بالایی از قند قرار بگیرند که منجر به گلاایک شدن و تشکیل پروتئین‌های غیرطبیعی می‌شود^[3]. پروتئین‌های داخل و خارج سلولی در بیماران دیابتی به واسطه گلاایک شدن ساختمان و عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهند^[4].

گلاایک شدن واکنش غیرآنزیمی اضافه شدن قندها به پروتئین‌هاست که با تشکیل باز شیف (Schiff base) بین قند در حالت خطی و گروه آمین پروتئین آغاز می‌شود و با مجموعه‌ای از واکنش‌های پیچیده در جهت تشکیل گونه‌های رنگی، فلورسانس و دارای اتصالات متقاطع به نام "محصولات نهایی گلاایک شدن" (AGE) پیش می‌رود^[5]. گلوکز به عنوان قند اصلی خون، نقش اساسی در فرآیند گلاایک شدن پروتئین‌ها طی هایپرگلاسمیا بازی می‌کند. قند دیگری که در دیابت می‌تواند در گلاایک کردن پروتئین‌ها نقش داشته باشد، فروکتوز است. هنگامی که فرآیند گلاایک شدن توسط فروکتوز رخ می‌دهد، به آن فروخته شدن می‌گویند. این مونوساکارید می‌تواند از طریق مواد غذایی وارد بدن شده یا از مسیر پلی‌ال (Polyol) در بدن تولید شود. فروکتوز ۸ الی ۱۰ برابر بیشتر از گلوکز تمایل به ایجاد AGE‌ها دارد که به دلیل بالاتر بودن تعادل آنومری برای تولید فرم خطی در فروکتوز نسبت به گلوکز است^[6].

آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید) داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی و پر مصرف‌ترین دارو در دنیا است^[7]. این دارو آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ را به صورت برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند. مهار از طریق استیل‌اسیون سرین ۵۲۹ آن صورت می‌گیرد و از تبدیل شدن آراشیدونیک اسید به ترومبوکسان-A2 جلوگیری می‌کند^[9]. اثرات ضد گلاایک کنندگی این دارو در شیشه و در طبیعت نشان داده شده و آسپیرین احتمالاً از طریق استیل‌اسیون گروه آمین آزاد پروتئین‌ها و محدود کردن میزان تولید محصولات آمادوری و AGE‌ها، اثر ضد گلاایک کنندگی خود را اعمال می‌کند^[9,10].

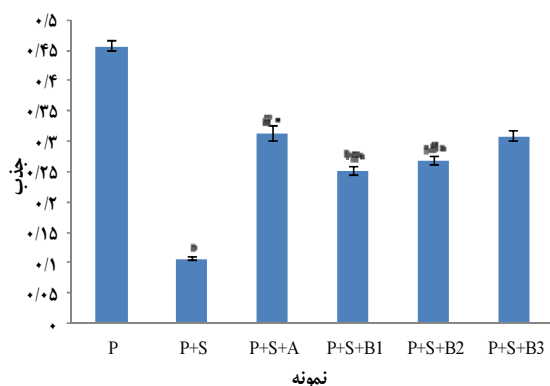
زهر زنبور عسل دارای ۱۸ جزء فعال است و از گذشته‌های دور در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلفی مانند آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس، نقرس، عفونت، سوختگی‌ها، ترمیم زخم‌ها و تسکین درد مورد استفاده بوده است. ملیتین و آنزیم فسفولیپاز-A2، جزء اصلی زهر زنبور عسل هستند^[11]. ملیتین که ۵۰ تا ۶۰٪ ماده خشک زهر زنبور عسل را تشکیل می‌دهد، پروتئین کوچکی با وزن ۲۸۵۰ دالتون است که از ۲۶ اسید آمینه تشکیل شده و دارای قابلیت القای آپوپتوز و اثرات ضدتوموری است^[12].

پروتئین هموگلوبین فروخته شده در حضور آسپیرین و زهر زنبور عسل از اسپکتروپلازمتر (AVIV؛ ایالات متحده) و روش طیفسنجی دورنگ‌نمایی حلقوی (CD) استفاده شد. بررسی نمونه‌ها در فاصله طول موج‌های ۱۹۰ تا ۲۶۰ نانومتر انجام شد. در پایان از نرم‌افزار CDNN برای محاسبه هر یک از ساختارهای دوم پروتئین استفاده شد^[19].

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار InStat 3 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

طیف‌سنجی مرئی - ماورای بنفش: انکوبه کردن هموگلوبین در حضور فروکتوز باعث کاهش میزان جذب باند سورت هموگلوبین فروخته نسبت به هموگلوبین کنترل شد. زهر زنبور در روندی وابسته به غلظت میزان جذب را افزایش داد. افزایش میزان جذب در حضور غلظت ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر زهر زنبور عسل تفاوت معنی‌داری با میزان کاهش فروخته شدن در حضور آسپیرین نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱) میزان جذب باند سورت هموگلوبین پس از ۵ هفته انکوباسیون در گروه حاوی هموگلوبین (P)، هموگلوبین در حضور فروکتوز (P+S)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و آسپیرین (P+S+A)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و زهر زنبور عسل با غلظت‌های ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر (P+S+B1)، ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر (P+S+B2) و ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر (P+S+B3). * تفاوت معنی‌دار با گروه P ($p < 0.001$); # تفاوت معنی‌دار با گروه P+S ($p < 0.001$); † تفاوت معنی‌دار با گروه P+S+A ($p < 0.001$)

طیف‌سنجی فلورسانس: میزان آمین آزاد در حضور زهر زنبور عسل در غلظت‌های ۲۰ و ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تفاوت معنی‌داری با میزان آمین آزاد در حضور آسپیرین نداشت (نمودار ۲).

طیف‌سنجی دورنگ‌نمایی حلقوی: زهر زنبور عسل در روندی وابسته به غلظت مانع از تغییر در ساختار دوم هموگلوبین طی فروخته شدن شد. آسپیرین نیز این تغییرات را مهار کرد و میزان فروخته شدن و تغییرات ساختاری ایجاد شده به دنبال آن را به صورت معنی‌داری کاهش داد (نمودار ۳).

آشکارترین راه برای جلوگیری از گلايک‌شدن بیش از حد پروتئین‌ها در دیابت، کنترل قند خون است. عواملی که قند خون را کاهش می‌دهند، باعث پایین آمدن میزان AGE و کاهش عوارض دیابت می‌شوند^[13]. عوامل مختلفی برای جلوگیری از گلايک‌شدن وجود دارند که هر کدام به نوعی از گلايک‌شدن جلوگیری می‌کنند. برخی، مانند اسیدآمینه لایزین، با گروه آمین پروتئین‌ها در اتصال به قند رقابت می‌کنند^[14]، برخی دیگر، مثل آسپیرین، به پروتئین متصل شده و از دسترسی قند به عامل آمین جلوگیری می‌کنند^[15]. برخی از مواد آنتی‌اکسیدان، مانند زهر زنبور عسل، نیز با کاهش میزان گلیکواسیداسیون میزان گلايک‌شدن را کاهش می‌دهند. هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر ضد فروخته کنندگی زهر زنبور عسل و مقایسه آن با آسپیرین بود.

مواد و روش‌ها

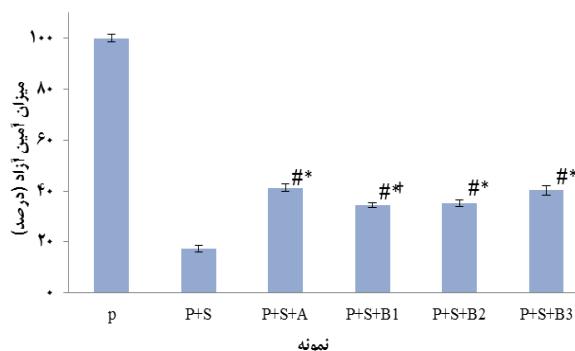
در این پژوهش تجربی، هموگلوبین از افراد سالم و غیرسیگاری طبق پروتکل آستین ریجز (Austen Riggs) استخراج^[16] و سپس به روش برادفورد^[17] و با استفاده از طیف‌سنج مرئی - ماورای بنفش مدل UV-3100 (Shimadzu؛ ژاپن) تعیین غلظت شد. از پروتئین آلبومین گاوی (BSA) به عنوان پروتئین استاندارد، استفاده شد. هموگلوبین با غلظت ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در حضور عدم حضور فروکتوز (Merck؛ آلمان) با غلظت ۴۰ میلی‌مولار به مدت ۵ هفته در دمای ۳۷°C روی شیکر با سرعت ۴۰ دور در دقیقه انکوبه شد. به منظور ارزیابی اثر زهر زنبور عسل و آسپیرین، هموگلوبین در حضور این دو ماده نیز فروخته شد. بدین منظور زهر زنبور عسل (واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی؛ ایران) در ۳ غلظت ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر و آسپیرین (Sigma؛ ایالات متحده) در غلظت ۲/۵ میلی‌مولار مورد استفاده قرار گرفت. سیستم بافری مورد استفاده بافر فسفات سالین (PBS) با pH ۷/۴ بود.

به منظور مطالعه میزان آزادسازی گروه هم از پروتئین و تغییرات باند سورت هموگلوبین از روش طیف‌سنجی مرئی - ماورای بنفش استفاده شد. برای این کار نمونه پروتئینی با غلظت ۳۳ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه و جذب در ناحیه ۴۴۰-۳۸۰ نانومتر خوانده شد. میزان آمین‌های آزاد موجود در هموگلوبین طی فروخته شدن در حضور آسپیرین و زهر زنبور عسل با استفاده از روش تغییرات در نشر فلورسانس فلورسکامین (Sigma؛ ایالات متحده) اندازه‌گیری شد. ابتدا نمونه‌ها به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه در حضور فلورسکامین در محل تاریک انکوبه شدند. سپس میزان نشر در طول موج تحریک (۴۹۰ نانومتر) و نشر (۳۹۰ نانومتر) خوانده شد^[18]. برای محاسبه درصد آمین آزاد از معادله $[100 \times (\text{نشر فلورسانس هموگلوبین تنها} / \text{نشر فلورسانس هموگلوبین ساختاری شرایط مورد نظر})]$ استفاده شد. برای بررسی تغییرات ساختاری

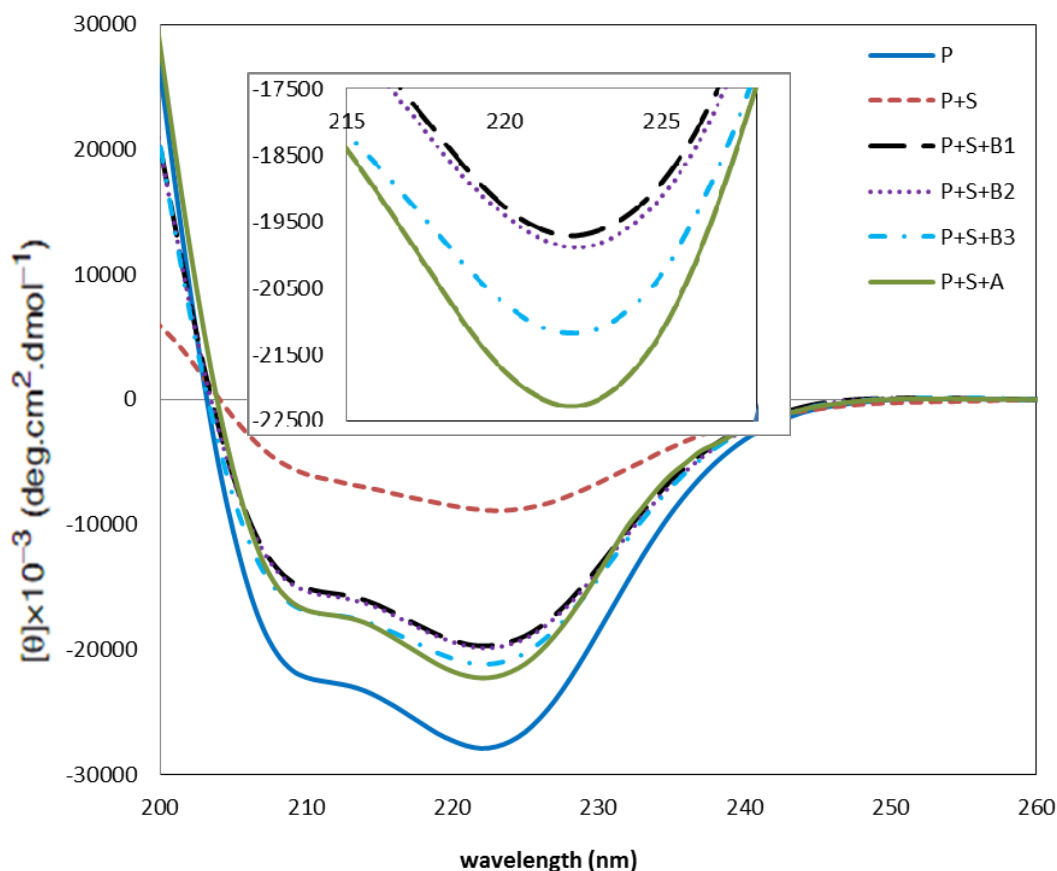
فروکته شدن منجر به کاهش مارپیچ آلفا در هموگلوبین و متعاقباً افزایش صفحات بتا شد. زهر زنبور عسل و آسپیرین تاثیر معنی داری در مهار این تغییرات داشتند. غلظت ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر از زهر زنبور عسل عملکرد تقریباً مشابهی با آسپیرین در مهار فروکته شدن هموگلوبین و تغییرات ساختاری القاشده توسط آن داشت (جدول ۱).

جدول ۱) فراوانی نسبی محتوای ساختار دوم هموگلوبین در گروه های مختلف

گروه	مارپیچ آلفا	صفحه بتا	پیچش تصادفی
P	۷۰/۳	۱۳/۵	۱۶/۲
P+S	۳۲/۷	۳۵/۱	۳۲/۲
P+S+A	۴۸/۵	۲۷/۶	۲۳/۹
P+S+B1	۴۰/۶	۲۷/۳	۳۲/۱
P+S+B2	۴۲/۱	۳۰/۶	۲۷/۳
P+S+B3	۴۷/۱	۲۹/۱	۲۳/۸



نمودار ۲) درصد آمین آزاد در ساختمان هموگلوبین پس از ۵ هفته انکوباسیون (نتیجه قبل از انکوباسیون مثل گروه کنترل بود) در گروه هموگلوبین (P)، هموگلوبین در حضور فروکتوز (P+S)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و آسپیرین (P+S+A)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و زهر زنبور عسل با غلظت های ۱۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B1)، ۲۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B2) و ۴۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B3). * تفاوت معنی دار با گروه P ($p < 0.001$); # تفاوت معنی دار با گروه P+S ($p < 0.001$); † تفاوت معنی دار با گروه P+S+A ($p < 0.05$)



نمودار ۳) طیف CD مربوط به هموگلوبین پس از ۵ هفته انکوباسیون (نتیجه قبل از انکوباسیون مثل گروه کنترل بود) در گروه هموگلوبین (P)، هموگلوبین در حضور فروکتوز (P+S)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و آسپیرین (P+S+A)، هموگلوبین در حضور فروکتوز و زهر زنبور عسل با غلظت های ۱۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B1)، ۲۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B2) و ۴۰ ماکروگرم در میلی لیتر (P+S+B3). داده های حاصل از این طیف، از بین رفتن نسبی ساختار دوم پروتئین در حضور قند فروکتوز را نشان می دهند. همچنین فروکته شدن باعث کاهش میزان بیضی واری در ناحیه ۲۱۰ تا ۲۳۰ نانومتر شده است.

در مطالعه حاضر، اثر آسپیرین و زهر زنبور عسل بر میزان فروخته شدن هموگلوبین انسانی بررسی شد. در افراد دیابتی، فروخته شدن منجر به ایجاد تغییرات ساختاری و عملکردی در پروتئین‌ها و در نهایت ایجاد عوارض ثانویه بر دیابت می‌شود [20]. گروه هم موجود در هموگلوبین مسئول جابه‌جایی و آزاد کردن اکسیژن و دی‌اکسید کربن است. هر گونه تغییر در ساختار هموگلوبین که منجر به آزاد شدن گروه هم شود، باعث عوارض جدی می‌گردد [21]. براساس یافته‌های پژوهش حاضر زهر زنبور عسل و آسپیرین دارای خاصیت ضد فروخته کنندگی بوده و توانایی جلوگیری از وقوع تغییرات ساختاری و عملکردی در اثر فروخته شدن در هموگلوبین را داشتند.

براسا مطالعه کوسیمانیو و همکاران، گلاایکه شدن هموگلوبین منجر به کاهش و جابه‌جایی پیک جذبی سورت می‌شود [22] که با نتایج مطالعه حاضر در توافق کامل است و میزان جذب باند سورت پس از ۵ هفته انکوباسیون هموگلوبین در حضور فروکتوز به صورت معنی‌داری کاهش یافت. حضور آسپیرین در محیط هموگلوبین باعث افزایش میزان جذب شد که نشان از کاهش میزان فروخته شدن در حضور آسپیرین دارد. همچنین زهر زنبور عسل در روندی وابسته به غلظت میزان جذب کاهش یافته در اثر فروخته شدن را افزایش داد. زهر زنبور عسل در غلظت ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر اثر مهاری مشابهی با آسپیرین داشت.

رهبر گزارش داده است که گلاایکه شدن هموگلوبین در زنجیره‌های آلفا و بتا روی ریشه‌های آمینواسیدی مستعد گلاایکه شدن از جمله لیزین اتفاق می‌افتد و موجب تغییراتی در ساختار و عملکرد این پروتئین می‌شود [23]. همچنین سن و همکاران معتقدند که گلاایکه شدن باعث کاهش مقدار ماریچ آلفا در ساختار دوم هموگلوبین می‌شود. این کاهش می‌تواند منجر به افزایش حجم ساختار سوم پروتئین شود و در نهایت منجر به باز شدن و غیرطبیعی شدن ساختار تترامری هموگلوبین شود [24]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فروخته شدن باعث افزایش محتوای صفحات بتا در ساختار هموگلوبین می‌شود. این افزایش در محتوای صفحات بتا به هزینه کاهش در میزان ماریچ آلفا در پروتئین است. آسپیرین این تغییرات ساختاری القاشده را مهار کرد، زهر زنبور عسل نیز در روندی وابسته به غلظت از تغییرات ساختاری که در اثر فروخته شدن در هموگلوبین به وجود آمده بود، جلوگیری کرد.

تاکنون ترکیبات زیادی با فعالیت ضد گلاایکه کنندگی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، ولی استفاده از آنها در انسان هنوز قابل بحث است. این ترکیبات با مکانیسم‌های مختلفی باعث کاهش میزان گلاایکه شدن می‌شوند. برخی از این ترکیبات گروه‌های آمین آزاد روی پروتئین‌ها را مسدود کرده و از گلاایکه شدن آنها توسط قند جلوگیری می‌کنند. از این دسته می‌توان به آسپیرین اشاره کرد.

آسپیرین از طریق استیله کردن گروه‌های آمین پروتئین‌ها و مسدود کردن این گروه‌های فعال، از گلاایکه شدن آنها جلوگیری می‌کند [25]. عده دیگری از این ترکیبات گروه‌های کربونیل روی قندهای احیا کننده و محصولات آمادوری را مسدود کرده و در نتیجه گلاایکه شدن و تشکیل AGE را به طور موثر کاهش می‌دهند. از این دسته می‌توان به آمینوگوانیدین و پلی‌آمین‌هایی نظیر اسپریم اشاره کرد [26]. استفاده از آنتی‌بادی‌ها برای به دام انداختن محصولات آمادوری روش دیگری برای مهار گلاایکه شدن و عوارض آن است [27]. همچنین استفاده از آنزیم‌هایی نظیر آمادوریداز برای قندزدایی محصولات آمادوری یا غیرفعال کردن ترکیبات واسطه نظیر ۳-داکسی‌گلوکوزون‌ها روش دیگری برای جلوگیری از عوارض گلاایکه شدن است [28]. برخی از مواد با خاصیت آنتی‌گلاایکه کنندگی با شلاته کردن (Chelation) فلزات انتقالی باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه کاهش میزان گلاایکه شدن می‌شوند؛ با وجود این، بسیاری از فلزات انتقالی دارای اعمال فیزیولوژیک مهمی هستند که حذف آنها دارای پیامدهای نامطلوبی است [29]. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها برای کاهش تولید میزان رادیکال‌های آزاد و در نتیجه کاهش گلیکواسید شدن و AGE‌ها راه حل مناسب‌تری برای تولید ماده ضد گلاایکه کننده است [30].

از آنجا که اقبال عمومی نسبت به استفاده از طب سنتی در درمان بیماری‌ها رو به افزایش است و نیز به دلیل موفقیت آمیز بودن درمان‌های فعلی در جلوگیری از گلاایکه شدن، درمان با زهر زنبور عسل می‌تواند روش نوین در درمان دیابت و جلوگیری از گلاایکه شدن باشد [31]. از آنجا که خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ماده در آزمایشات قبلی نشان داده شده است [32]، فرض محتمل برای مکانیسم عمل آن، کاهش میزان استرس اکسایشی در محیط و کاهش میزان گلیکواسیداسیون از این طریق است. ملیتین جزء اصلی ماده خشک زهر زنبور بوده و اکثر خواص زهر زنبور عسل به دلیل حضور این ماده است؛ این احتمال وجود دارد که خاصیت ضد گلاایکه کنندگی زهر زنبور نیز به دلیل حضور این ماده در ترکیب زهر زنبور عسل باشد. به تازگی نانوذرات حامل زهر زنبور عسل تولید شده [33] که این پیشرفت زمینه‌ای مناسب برای بررسی راه‌های تحویل هدفمند زهر زنبور عسل به سیستم‌های مورد نیاز در بدن بدون به وجود آمدن عوارض آن را پدید آورده است.

نتیجه گیری

فروخته شدن باعث القای تغییرات ساختاری در هموگلوبین می‌شود. زهر زنبور عسل مانند آسپیرین قادر به مهار تغییرات ایجاد شده در هموگلوبین در اثر فروخته شدن است.

تشکر و قدردانی: مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه خوارزمی اعلام می‌داریم.

- 16- Riggs A. Preparation of blood hemoglobins of vertebrates. *Methods Enzymol.* 1981;76:5-29.
- 17- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1):248-54.
- 18- Schmitt A, Schmitt J, Münch G, Gasic-Milencovic J. Characterization of advanced glycation end products for biochemical studies: side chain modifications and fluorescence characteristics. *Anal Biochem.* 2005;338(2):201-15.
- 19- Bakhti M, Moosavi-Movahedi AA, Khazaei MR. Consequential alterations in haemoglobin structure upon glycation with fructose: prevention by acetylsalicylic acid. *J Biochem.* 2007;141(6):827-33.
- 20- Méndez JD, Xie J, Aguilar-Hernández M, Méndez-Valenzuela V. Molecular susceptibility to glycation and its implication in diabetes mellitus and related diseases. *Mol Cell Biochem.* 2010;344(1-2):185-93.
- 21- Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Increased glycation of hemoglobin in chronic renal failure: potential role of oxidative stress. *Arch Med Res.* 2008;39(3):277-84.
- 22- Cussimano BL, Booth AA, Todd P, Hudson BG, Khalifah RG. Unusual susceptibility of heme proteins to damage by glucose during non-enzymatic glycation. *Biophys Chem.* 2003;105(2-3):743-55.
- 23- Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1043(1):9-19.
- 24- Sen S, Kar M, Roy A, Chakraborti AS. Effect of nonenzymatic glycation on functional and structural properties of hemoglobin. *Biophys Chem.* 2005;113(3):289-98.
- 25- Krautwald M, Münch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins - A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol.* 2010;45(10):744-51.
- 26- Peng X, Ma J, Chen F, Wang M. Naturally occurring inhibitors against the formation of advanced glycation end-products. *Food Funct.* 2011;2(6):289-301.
- 27- Ansari NA, Dash D, Amadori glycated proteins: role in production of autoantibodies in diabetes mellitus and effect of inhibitors on non-enzymatic glycation. *Aging Dis.* 2013;4(1):50-6.
- 28- Capuano E, Fedele F, Mennella C, Visciano M, Napolitano A, Lanzuise S, et al. Studies on the effect of Amadoriase from *Aspergillus fumigatus* on peptide and protein glycation in vitro. *J Agri Food Chem.* 2007;55(10):4189-95.
- 29- Jomova K, Valko M. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des.* 2011;17(31):3460-73.
- 30- Jariyapamornkoon N, Yibchok-anun S, Adisakwattana S. Inhibition of advanced glycation end products by red grape skin extract and its antioxidant activity. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13(1):171.
- 31- Chen J, Lariviere WR. The nociceptive and antinociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. *Prog Neurobiol.* 2010;92(2):151-83.
- 32- Li R, Zhang L, Fang Y, Han B, Lu X, Zhou T, et al. Proteome and phosphoproteome analysis of honeybee (*Apis mellifera*) venom collected from electrical stimulation and manual extraction of the venom gland. *BMC Genomics.* 2013;14(1):766-87.
- 33- Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antivir Ther.* 2013;18(1):95-103.

تأییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: توسط معاونت مالی دانشگاه خوارزمی تأمین شده است.

منابع

- 1- Hosseini SH, Amoghli Tabrizi B, Mazlom Moghaddam SSR. Evaluation at Ginseng on Lipid Profiles, Liver and Renal Markers in Diabetic Rats. *ZUMS J.* 2011;19(75):11-7.
- 2- Ahmed N. Advanced glycation endproducts: role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3-21.
- 3- Koga M, Murai J, Saito H, Yamada Y, Mori T, Suno S, et al. Measurement of glycated hemoglobin and glycated albumin in umbilical cord: evaluation of the glycemic control indicators in neonates. *J Perinatol.* 2011;31(6):430-3.
- 4- Nawale RB, Mourya VK, Bhise SB. Non-enzymatic glycation of proteins: a cause for complications in diabetes. *Indian J Biochem Biophys.* 2006;43(6):337-44.
- 5- Daroux M, Prevost G, Maillard-Lefebvre H, Gaxatte C, D'Agati VD, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.* 2010;36(1):1-10.
- 6- Takeuchi M, Iwaki M, Takino J, Shirai H, Kawakami M, Bucala R, et al. Immunological detection of fructose-derived advanced glycation end-products. *Lab Invest.* 2010;90(7):1117-27.
- 7- Birmann BM, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA. Regular aspirin use and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in the health professionals follow-up study and nurses' health study. *Cancer Prev Res.* 2014;7(1):33-41.
- 8- Fitzgerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):213-25.
- 9- Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F, Mageed K, Lins PE, Adamson U, et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(2):404-8.
- 10- Harding JJ, Ganea E. Protection against glycation and similar post-translational modifications of proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1764(9):1436-46.
- 11- Jang MH, Shin MC, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin L, et al. Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCI-H1299. *J Pharmacol Sci.* 2003;91(2):95-104.
- 12- Son DJ, Lee YH, Song SH, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti- arthritis, pain-releasing and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther.* 2007;115(2):246-70.
- 13- Bathaie SZ, Jafarnejad A, Hosseinkhani S, Nakhjavani M. The effect of hot-tub therapy on serum Hsp70 level and its benefit on diabetic rats: a preliminary report. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(6):577-85.
- 14- Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ, Banasadeh S. The improvement effect of L-Lys as a chemical chaperone on STZ-induced diabetic rats, protein structure and function. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(1):64-73.
- 15- Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ. Investigation of the mechanisms involved in the high-dose and long-term acetyl salicylic acid therapy of type I diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(2):850-7.