

## 감마선 조사에 의한 Mangiferin 변화물의 항당뇨합병증 활성

— 연구노트 —

정경한 · 김태훈

대구대학교 식품공학과

### Degraded Products Induced by Gamma-Irradiation of Mangiferin with Anti-Diabetic Complication Effects

Gyeong Han Jeong and Tae Hoon Kim

Department of Food Science and Biotechnology, Daegu University

**ABSTRACT** Inhibition of advanced glycation end product (AGE) formation is a valuable therapeutic strategy for the regulation of diabetic complications. This study was conducted to identify potential therapeutic targets of anti-diabetic complications from irradiated mangiferin using AGE formation assay. Radiolytic degradation of the xanthone glucoside mangiferin by gamma-irradiation resulted in three degraded mangiferin analogues: mangiferdiol (1), mangiferinol (2), and isomangiferinol (3). Structures of the three newly generated compounds were characterized by interpretation of nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMBC, and NOESY) and mass spectroscopic data. The anti-diabetic complication of the generated mangiferin derivatives were tested using *in vitro* AGE formation method. Among the tested degraded products, mangiferinol (2) and isomangiferinol (3) exhibited significantly improved potency against AGE formation inhibitory activities with  $\text{IC}_{50}$  values of  $5.6 \pm 0.8$  and  $7.6 \pm 0.9$   $\mu\text{M}$ , respectively. This result implies that xanthone derivatives generated from gamma-irradiated mangiferin might be beneficial for prevention of diabetic complication and related diseases.

**Key words:** gamma-irradiation, mangiferin derivatives, xanthone, diabetic complication, advanced glycation end products (AGEs)

## 서 론

최근 급격한 경제성장, 서구화된 식습관, 활동량의 감소, 평균 수명의 연장 및 과도한 스트레스로 인하여 당뇨병 발생이 급증하고 있다(1). 당뇨병은 인슐린 결핍에 의한 비정상적인 당의 대사로 인하여 혈중 당의 농도가 증가하게 되고, 만성 고혈당은 당뇨합병증을 일으키는 데 중요한 역할을 하며 백내장, 동맥경화, 신경증, 망막증 등의 당뇨합병증을 유발하게 된다(2). 당뇨합병증의 유발 경로로는 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)의 생성 증가, 알도스 환원효소(aldehyde reductase, AR) 경로의 이상 및 protein kinase C(PKC)와 신장 조직 내 여러 세포와 작용하는 성장인자나 사이토카인(cytokine)의 활성화로 인한 세포외기질 단백질 축적이 주요 원인으로 알려져 있다(3). 특히 AGEs는 고혈당 조건에서 환원당과 단백질의 비효소적 반응에 의해 형성되며, 생성된 AGEs는 분해되기 힘들고 정상 혈당으로 회복되어도 분해되지 않고 다른 단백질과 cross-

link 하여 위험한 합병증을 유발하여 장기의 손상을 유발한다(4). 최근에는 당뇨합병증의 예방 및 치료제 개발과 관련하여 AGEs의 생성 억제제 및 생성된 AGEs의 조직 내의 결합을 억제하는 물질의 개발이 진행되고 있으며(5), 천연소재 유래의 최종당화산물 생성을 효과적으로 억제하는 방법이 주목을 받고 있다(6). 현재까지 알려진 대표적인 AGEs 생성 저해제로는 aminoguanidine, pyridoxamine, ALT-711 등이 있으며(7-9), 이들 중 aminoguanidine은 임상시험에서 독성을 나타내는 것이 보고됨에 따라 보다 부작용이 적은 안전한 AGEs 생성 저해 물질의 개발이 요구되고 있다. 이러한 최근의 관심 증가에 따라 더욱 안전하고 우수한 효능을 지닌 새로운 물질 발굴을 위하여 천연소재로부터 AGEs 생성 저해제 개발 연구(10)가 활발하게 진행되고 있으며, 염산강(*Alpinia zerumbet*) 및 레몬밤(*Melissa officinalis*) 등의 천연물이 AGEs의 생성을 효과적으로 저해되는 것이 확인되었다(11,12).

Mangiferin은 xanthone glucoside 유도체로서 주로 울나나무과(Anacardiaceae), 용담과(Gentianaceae), 클루시아과(Clusiaceae), 비짜루과(Asparagaceae) 등의 천연물에 광범위하게 존재하며(13), 대표적인 효능으로 항산화, 항당뇨, 항바이러스 및 면역력 강화에 우수한 화합물로 잘 알려져 있다(14).

Received 4 August 2017; Accepted 14 September 2017

Corresponding author: Tae Hoon Kim, Department of Food Science and Biotechnology, Daegu University, Gyeongsan, Gyeongbuk 38453, Korea

E-mail: skyey7@daegu.ac.kr, Phone: +82-53-850-6533

감마선은 물질을 투과할 때 원자, 원자단, 분자에 이온을 생성하게 하는 전리 방사선 중의 하나로서 투과력이 매우 강하다(15). 기존 연구에서는 감마선 조사를 활용하여 식품의 살균, 멸균, 생리활성 기능의 상승 및 식품의 저장기간을 연장시키는 연구가 지속되어 왔으며(16-18), 식품 안의 단백질을 부패시키는 원인인 biogenic amine의 생성을 저해시키고(19), 육가공 식품에서 독성 유발하는 nitrosamine의 생성을 저해시키는 연구가 활발히 진행되고 있으며(20), 달걀 난백의 주성분으로 알레르기를 유발시키는 고분자 단백질인 ovalbumin의 저분자화를 통한 알레르기 완화 관련 연구가 진행되었다(21). 또한, 감마선 조사에 의한 단일물질의 구조 변화 연구로는 대표적인 식품 플라보노이드인 quercetin과 kaempferol이 감마선 조사에 의한 신규 화합물의 분리 및 구조결정 연구가 수행되었다(22,23). 최근 오미자 (*Schisandra chinensis*)의 주요 안토시아닌 색소 성분인 cyanidin-3-rutinoside는 감마선에 의해 색소 제거 메커니즘 검증 및 항산화 활성이 증가함을 확인하였으며(24), 강황 (*Curcuma longa*)의 주성분인 curcumin 및 콩과 식물인 테리스근(*Derris elliptica*)의 주요 살충성분인 rotenone에 감마선 조사를 통하여 구조 변화 및 항비만 활성의 급격한 상승을 확인하였다(25,26).

본 연구에서는 천연에 널리 존재하는 주요 화합물의 대표적인 골격 중 하나인 mangiferin의 감마선 조사에 의한 구조 변화 연구를 통하여 신규 생성 화합물을 분리 동정하고, 분리된 화합물을 당뇨합병증에 관련된 AGEs 생성 저해 활성을 확인하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

본 실험에서 시료로 사용한 mangiferin, bovine serum albumin(BSA), aminoguanidine 등의 시약은 Sigma-Aldrich Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. HPLC는 LC-10A(Shimadzu, Tokyo, Japan)를 사용하였고,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR과  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY, HSQC, HMBC 스펙트럼은  $\text{CD}_3\text{OD}$  용매( $d_{\text{H}}$  3.35,  $d_{\text{C}}$  49.0)를 이용하여 600 MHz FT-NMR spectrometer(VNS-600, Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA)로 측정하였으며, 분석 및 column chromatography용 용매는 특급시약을 사용하였다. FABMS 스펙트럼은 Micro Mass Auto Spec OA-TOF(Micromass, Manchester, UK)를 활용하여 분자량을 측정

하였으며, TLC plate는 Kiesel gel 60 F254(0.25 mm layer thickness, Merck, Darmstadt, Germany)를 사용하였고, column chromatography용 고정상은 YMC gel ODS AQ 120S(YMC Co., Kyoto, Japan)를 이용하여 순수물질을 분리하였다. 형광도 측정을 위한 spectrophotometer는 Infinite F200(Tecan Austria GmbH, Grödig, Austria)을 사용하였다.

### 감마선 조사

감마선 조사는 방사선과학연구소 내 선원 10만 Ci의 cobalt-60 감마선 조사시설(point source AECL, IR-79, MDS Nordion International Co., Ltd., Ottawa, Canada)을 사용하였다. Mangiferin에 대해서 10, 25 및 50 kGy/h로 조사하였고, 흡수선량 확인은 alanine dosimeter(5 mm, Bruker Instruments, Rheinstetten, Germany)를 사용하였다. Dosimeter는 국제원자력기구(IAEA)의 규격에 준용하여 표준화한 후 사용하였다. Mangiferin(500 mg)을 메탄올(300 mL)에 녹인 후 바이알에 넣어 해당 선량의 감마선으로 조사 및 감압 농축한 다음 reversed-phase HPLC를 이용하여 화합물의 변화를 분석하였다. 조사선량에 따라 얻어진 mangiferin 메탄올 용액은 감압농축기로 즉시 농축 후 최종 당화산물 생성 억제능을 평가하였으며, 50 kGy 처리물에서  $37.2 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ 의 가장 우수한 활성을 확인하였다.

### 화합물 분리 및 구조결정

가장 우수한 최종당화산물 생성 억제능을 나타낸 mangiferin의 50 kGy 감마선 조사산물(300 mg)을 YMC gel ODS AQ 120-50S column(1.5 cm i.d.×40 cm) 칼럼크로마토그래피 및 ODS column(YMC gel ODS A-323, 4.6 mm×150 mm)을 이용한 semi-preparative HPLC를 수행하여 mangiferediol(1)(40.7 mg), mangiferinol(2)(5.9 mg), isomangiferinol(3)(14.1 mg)을 분리하였다(Fig. 1). 이동상 용매로는 1% formic acid(solvent A)와 acetonitrile(solvent B)을 사용하여 gradient elution을 100% A; 0% B로 분석하여 15 min, 50% A; 50% B, 20 min, 0% A; 100% B의 용매조성으로 물질을 분석하였으며, 이동상의 유속은 1.0 mL/min을 유지하였고 280 nm에서 화합물을 검출하였다. 분리한 화합물을 mangiferin 감마선 조사산물과 비교 분석하여 mangiferediol(1)( $t_{\text{R}}$  7.5 min), mangiferinol(2)( $t_{\text{R}}$  8.7 min), isomangiferinol(3)( $t_{\text{R}}$  9.5 min)에서 존재하는 것으로 확인하였다(Fig. 2).

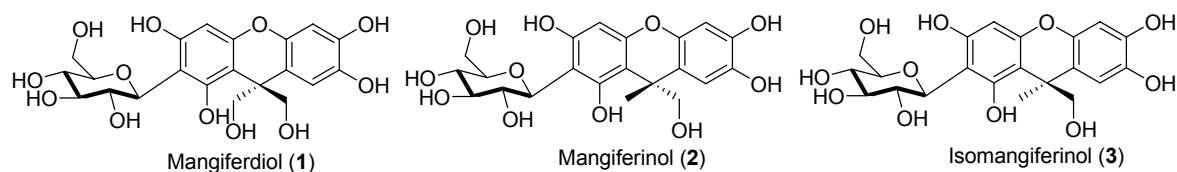


Fig. 1. Structures of radiolytic degradation products 1~3 of mangiferin.

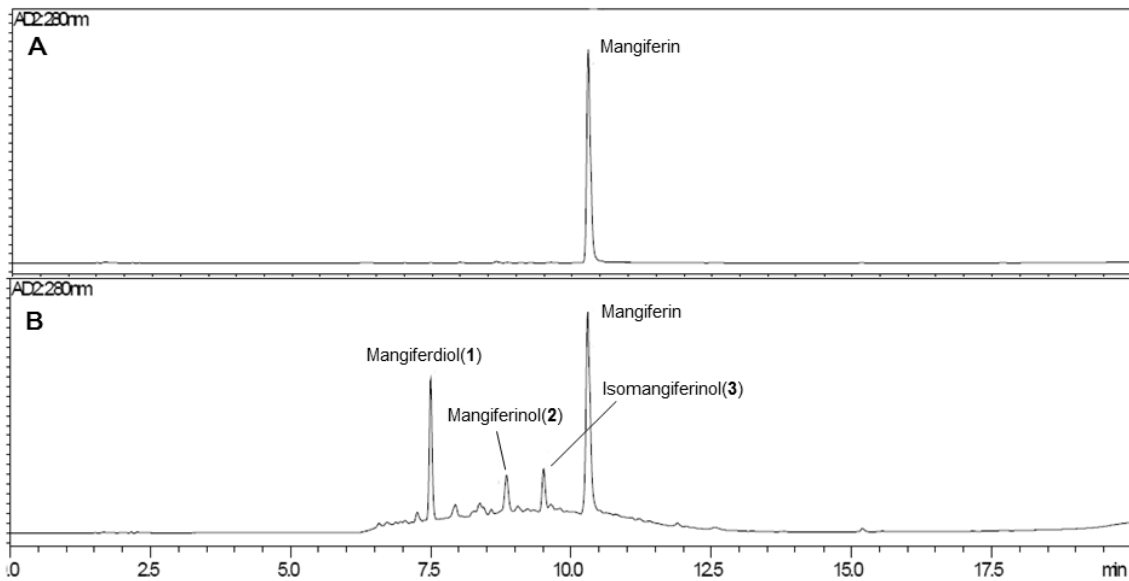


Fig. 2. HPLC chromatograms of newly generated mangiferin derivatives 1~3 (B) by gamma-irradiated pure mangiferin (A).

**Mangiferdiol(1):** Yellow amorphous powder; FABMS  $m/z$  467  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR(600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.93(1H, s, H-8), 6.41(1H, s, H-5), 6.06(1H, s, H-4), 4.91(1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-1'), 4.43(1H, d,  $J=11.4$  Hz, H-11), 4.33(1H, d,  $J=11.4$  Hz, H-12), 3.82(1H, d,  $J=11.4$  Hz, H-11), 3.82(1H, m, H-2'), 3.81(1H, d,  $J=11.4$  Hz, H-12), 3.81(1H, m, H-6'), 3.79(1H, m, H-6'), 3.52(1H, m, H-4'), 3.49(1H, m, H-3'), 3.41(1H, m, H-5');  $^{13}C$  NMR(150 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  157.3(C-3), 156.9(C-1), 155.2(C-6), 146.4(C-4a), 146.1(C-10a), 142.2(C-7), 114.8(C-8a), 113.8(C-8), 107.3(C-2), 103.5(C-5), 101.9(C-9a), 96.3(C-4), 82.6(C-5'), 79.3(C-3'), 77.3(C-1'), 73.6(C-2'), 71.3(C-4'), 67.7(C-12), 66.7(C-11), 62.6(C-6'), 47.9(C-9).

**Mangiferinol(2):** Yellow amorphous powder; FABMS  $m/z$  451  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR(600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.81(1H, s, H-8), 6.36(1H, s, H-5), 6.02(1H, s, H-4), 4.91(1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-1'), 4.34(1H, d,  $J=10.8$  Hz, H-11), 3.86(1H, m, H-6'), 3.79(1H, m, H-6'), 3.73(1H, m, H-2), 3.72(1H, d,  $J=10.8$  Hz, H-11), 3.51(1H, m, H-4'), 3.48(1H, m, H-3'), 3.41(1H, m, H-5') 1.62(3H, s, H-12);  $^{13}C$  NMR(150 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  157.4(C-3), 156.4(C-1), 153.8(C-6), 145.7(C-4a), 144.8(C-10a), 142.1(C-7), 113.8(C-8), 111.8(C-8a), 107.6(C-2), 105.7(C-9a), 103.3(C-5), 96.4(C-4), 82.5(C-5'), 79.6(C-3'), 77.5(C-1'), 74.2(C-2'), 71.2(C-4'), 70.6(C-11), 62.1(C-6'), 40.7(C-9), 26.3(C-12).

**Isomangiferinol(3):** Yellow amorphous powder; FABMS  $m/z$  451  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR(600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.80(1H, s, H-8), 6.36(1H, s, H-5), 6.02(1H, s, H-4), 4.90(1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-1'), 4.32(1H, d,  $J=10.8$  Hz,

H-11), 3.87(1H, m, H-6'), 3.79(1H, m, H-6'), 3.75(1H, m, H-2), 3.69(1H, d,  $J=10.8$  Hz, H-11), 3.52(1H, m, H-4'), 3.48(1H, m, H-3'), 3.41(1H, m, H-5') 1.64(3H, s, H-12);  $^{13}C$  NMR(150 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  157.5(C-3), 156.5(C-1), 153.6(C-6), 145.8(C-4a), 144.9(C-10a), 142.2(C-7), 113.7(C-8), 111.8(C-8a), 105.3(C-9a), 107.3(C-2), 103.3(C-5), 96.2(C-4), 82.8(C-5'), 79.3(C-3'), 77.5(C-1'), 73.6(C-2'), 71.5(C-4'), 71.1(C-11), 62.2(C-6'), 40.7(C-9), 26.3(C-12).

#### *In vitro* 최종당화산물 생성 저해 활성

최종당화산물 생성 저해 활성은 Vinson과 Howard(27)가 행한 방법을 변형하여 실시하였다. 10 mg/mL의 알부민(bovine serum albumin)을 0.2 M phosphate buffer(pH 7.4)에 용해시키고, 0.2 M의 fructose와 glucose를 처리하였다. 이때 0.2 M phosphate buffer에 0.02% sodium azide를 넣어 반응기간 동안 박테리아의 생성을 방지하였다. 시료는 10%의 dimethyl sulfoxide에 녹여 준비하였으며, 이 반응액에 분리된 화합물 또는 양성 대조군인 aminoguanidine을 첨가한 후 37°C에서 7일 동안 반응시켰다. 반응 후에는 spectrofluorometric detector(Infinite F200, Tecan Austria GmbH)를 이용하여 형광도(Ex: 350, Em: 450 nm)를 측정하였다.

#### 통계처리

실험 결과는 SPSS package program(version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 평균과 표준편차를 구하였으며 실험군 간의 차이의 유의성은 one-way ANOVA와 Duncan's multiple range test를 실시하여  $P < 0.05$  수준에서 평균 간의 다중비교 실시를 하여 검증하였다.

## 결과 및 고찰

### 감마선 조사를 활용한 mangiferin 조사산물의 구조 결정

본 연구에서 mangiferin의 50 kGy 감마선 조사산물에서 최종당화산물 생성 억제능 평가 실험에서 우수한 활성을 확인( $IC_{50}=37.2\pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ )하였기에, ODS gel을 고정상으로 활용한 column chromatography를 수행하여 3종의 신규 생성된 mangiferin 유도체를 분리하였으며 NMR 등의 각종 기기분석을 통하여 구조를 동정하였으며, 분리한 단일 물질에 대해서 당뇨합병증과 관련된 AGEs 생성 저해 활성 평가를 하였다.

3종의 분리 정제한 화합물을 문헌치(28)와 비교하여, 화합물 **1**은 mangiferdiol, 화합물 **2**는 mangiferinol, 화합물 **3**은 isomangiferinol로 동정하였다(Fig. 1).

### 분리된 화합물의 AGEs 생성 저해 활성 평가

AGEs 생성 저해 활성을 나타낸 mangiferin 감마선 조사산물을 ODS 칼럼크로마토그래피를 충전제로 활용하여 물질의 분리 및 정제를 수행하였다. 분리된 화합물의 구조는 mangiferin 유도체로서 mangiferdiol(**1**), mangiferinol(**2**) 및 isomangiferinol(**3**)로 구조를 결정하였다. 얻어진 순수한 화합물에 대해서 당뇨합병증 유효성 평가에 활용되는 AGEs 생성 저해 활성을 평가하였고, 그중에서 mangiferin의 ketone기가 소실되고, 한 개의 methyl기와 한 개의 hydroxymethyl기가 결합된 구조를 가진 mangiferinol(**2**)에서 가장 우수한 AGEs 생성 저해 활성( $IC_{50}=5.6\pm 0.8 \mu\text{M}$ )을 확인하였으며, 화합물 **2**의 이성질체인 isomangiferinol(**3**)에서는  $IC_{50}$  값이  $7.6\pm 0.9 \mu\text{M}$ 로 화합물 **2**보다는 상대적으로 효능이 감소하였으나 우수한 활성을 확인하였으며, 이들 활성은 감마선 조사 전의 mangiferin의  $IC_{50}$  값은  $126.1\pm 1.8 \mu\text{M}$ 보다 상당히 상승한 활성임을 확인하였다. 또한, 두 개의 hydroxymethyl기가 결합된 mangiferdiol(**1**)은  $IC_{50}$  값은  $12.1\pm 1.3 \mu\text{M}$ 의 활성을 보였으며 양성대조군인 aminoguanidine( $IC_{50}=983.2\pm 14.4 \mu\text{M}$ )에 비하여 우수한 AGEs 생성 저해 활성을 나타내는 것을 확인하였다(Table 1). 최근 천연물 유래의 최종당화산물의 생성을 효과적으로 저해하

**Table 1.** Inhibitory effects of mangiferin and isolated compounds **1**~**3** on the formation of advanced glycation end products (AGEs)

| Compounds                    | $IC_{50}$ value ( $\mu\text{M}$ ) <sup>2)</sup> |
|------------------------------|---|
| Irradiated mangiferin        | $37.2\pm 1.7$ <sup>3)</sup>                     |
| Mangiferin                   | $126.1\pm 1.8$                                  |
| Mangiferdiol ( <b>1</b> )    | $12.1\pm 1.3$                                   |
| Mangiferinol ( <b>2</b> )    | $5.6\pm 0.8$                                    |
| Isomangiferinol ( <b>3</b> ) | $7.6\pm 0.9$                                    |
| Aminoguanidine <sup>1)</sup> | $983.2\pm 14.4$                                 |

<sup>1)</sup> Aminoguanidine was used as a positive control.

<sup>2)</sup> Results expressed as  $IC_{50}$  value using  $\mu\text{g/mL}$  unit.

<sup>3)</sup> All tested samples were examined in triplicated experiments.

는 화합물이 보고되어 있으며, 그중 염산강(*Alpinia zerumbet*)의 뿌리줄기에서 분리된 kavalactone류의 desmethoxyyangonin이 당뇨합병증 관련 선도물질로서 주목을 받고 있다(11). 또한, 갈근(*Pueraria lobata*)에서 분리된 benzofuran 유도체인 puerariafuran(29)과 다래(*Actinidia arguta*)의 뿌리에서 분리된 flavan-3-ol 유도체인 2-pyrroli-dinone-5-yl(-)-epicatechin이 우수한 최종당화산물 생성 저해 활성을 나타냄이 확인되었다(30). Xanthone 유도체 화합물로서는 해외의 약용식물인 *Calophyllum flavoramulum* 잎에서 우수한 최종당화산물 생성 저해 활성을 나타내는 3-methoxy-2-hydroxyxanthone이 분리 동정되었다(31). 최근 본 연구에서 천연물 구조 변환 연구의 일환으로 감마선 조사에 의하여 mangiferin의 ketone 부분이 methyl기 및 hydroxymethyl기로 치환된 3종의 mangiferin 유도체의 생성을 확인하였으며, 이들 화합물의 우수한 최종당화산물 생성 저해 활성을 확인하였다. 이상의 연구 결과로부터 감마선을 활용한 신규 생리활성 소재 개발을 위한 기초자료로서의 활용이 가능할 것으로 생각되며, 향후 세포 및 동물실험을 통한 추가적인 효능 검증이 필요할 것으로 판단된다.

## 요 약

감마선 조사로부터 당뇨합병증에 효과적인 소재를 개발하기 위하여 본 연구를 수행하였으며, mangiferin의 감마선 조사산물이 최종당화산물 생성 저해에 우수한 활성이 나타나 효능성분의 동정을 위하여 ODS gel을 활용한 column chromatography를 수행하여 3종의 mangiferin 유도체 화합물을 분리하였고, 각 화합물의 화학구조는 NMR 스펙트럼 데이터 해석을 통하여 mangiferdiol(**1**), mangiferinol(**2**) 및 isomangiferinol(**3**)로 동정하였다. 이들 화합물에 대해 최종당화산물 생성 저해 활성을 평가한 결과 mangiferinol(**2**)이 가장 강한  $5.6\pm 0.8 \mu\text{M}$ 의  $IC_{50}$  값을 나타내었고, isomangiferinol(**3**)가  $7.6\pm 0.9 \mu\text{M}$ 의  $IC_{50}$  값을 나타내었다. 또한, mangiferdiol(**1**)이  $12.1\pm 1.3 \mu\text{M}$ 의  $IC_{50}$  값을 나타냈으며, 이들 활성은 mangiferin의 ketone기가 소실되고 새롭게 생성된 methyl기와 hydroxymethyl기의 결합 양상에 따른 화합물의 구조에 따라 다름이 시사되었다. 향후 이들 활성물질의 활성 기작에 대한 추가적인 연구가 필요하며 기존 유효 성분보다 우수한 최종당화산물 생성 저해 활성을 가지는 새로운 선도화합물 발굴을 위한 기초자료로 활용할 수 있리라 판단된다.

## REFERENCES

1. Scully T. 2012. Diabetes in numbers. *Nature* 485: 2-3.
2. Ahmed N. 2005. Advanced glycation endproducts: Role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 67: 3-21.

3. Brownlee M. 2005. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625.
4. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. 2006. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 29: 1420-1432.
5. Peyroux J, Sternberg M. 2006. Advanced glycation end-products (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol* 54: 405-419.
6. Matsuda H, Wang T, Managi H, Yoshikawa M. 2003. Structural requirements of flavonoids for inhibition of protein glycation and radical scavenging activities. *Bioorg Med Chem* 11: 5317-5323.
7. Edelstein D, Brownlee M. 1992. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 41: 26-29.
8. Stitt A, Gardiner TA, Alderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N, Boyle C, Januszewski AS, Chachich M, Baynes JW, Thorpe SR. 2002. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes* 51: 2826-2832.
9. Doggrell SA. 2001. ALT-711 decreases cardiovascular stiffness and has potential in diabetes, hypertension and heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 981-983.
10. Yokozawa T, Nakagawa T, Terasawa K. 2001. Effects of oriental medicines on the production of advanced glycation endproducts. *J Trad Med* 18: 107-112.
11. Chompoo J, Upadhyay A, Kishimoto W, Makise T, Tawata S. 2011. Advanced glycation end products inhibitors from *Alpinia zerumbet* rhizomes. *Food Chem* 129: 709-715.
12. Miroliaei M, Khazaei S, Moshkelgosha S, Shirvani M. 2011. Inhibitory effects of Lemon balm (*Melissa officinalis*, L.) extract on the formation of advanced glycation end products. *Food Chem* 129: 267-271.
13. Gerassim MK, Paraskev TN. 1998. Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. *Biochem Syst Ecol* 26: 647-653.
14. Pinto MM, Sousa ME, Nascimento MS. 2005. Xanthone derivatives: New insights in biological activities. *Curr Med Chem* 12: 2517-2538.
15. Hong SI, Kim JY, Cho SY, Park HJ. 2010. The effect of gamma irradiation on oleic acid in methyl oleate and food. *Food Chem* 121: 93-97.
16. Ouattara B, Giroux M, Yefsah R, Smoragiewicz W, Saucier L, Borsari J, Lacroix M. 2002. Microbiological and biochemical characteristics of ground beef as affected by gamma irradiation, food additives and edible coating film. *Radiat Phys Chem* 63: 299-304.
17. Chawla SP, Chander R, Sharma A. 2009. Antioxidant properties of Maillard reaction products obtained by gamma-irradiation of whey proteins. *Food Chem* 116: 122-128.
18. Song HP, Kim DH, Yook HS, Kim KS, Kwon JH, Byun MW. 2004. Application of gamma irradiation for aging control and improvement of shelf-life of kimchi, Korean salted and fermented vegetables. *Radiat Phys Chem* 71: 57-60.
19. Kim JH, Kim DH, Ahn HJ, Park HJ, Byun MW. 2005. Reduction of the biogenic amine contents in low salt-fermented soybean paste by gamma irradiation. *Food Control* 16: 43-49.
20. Wei F, Xu X, Zhou G, Zhao G, Li C, Zhang Y, Chen L, Qi J. 2009. Irradiated Chinese Rugao ham: Changes in volatile N-nitrosamine, biogenic amine and residual nitrite during ripening and post-ripening. *Meat Sci* 81: 451-455.
21. Moon S, Song KB. 2001. Effect of  $\gamma$ -irradiation on the molecular properties of ovalbumin and ovomucoid and protection by ascorbic acid. *Food Chem* 74: 479-483.
22. Marfak A, Trouillas P, Allais DP, Champavier Y, Calliste CA, Duroux JL. 2002. Radiolysis of quercetin in methanol solution: observation of depside formation. *J Agric Food Chem* 50: 4827-4833.
23. Marfak A, Trouillas P, Allais DP, Calliste CA, Cook-Moreau J, Duroux JL. 2003. Mechanisms of transformation of the antioxidant kaempferol into depsides. Gamma-radiolysis study in methanol and ethanol. *Radiat Res* 160: 355-365.
24. Lee SS, Kim TH, Lee EM, Lee MH, Lee HY, Chung BY. 2014. Degradation of cyanidin-3-rutinoside and formation of protocatechuic acid methyl ester in methanol solution by gamma irradiation. *Food Chem* 156: 312-318.
25. Kim TH, Kim JK, Ito H, Jo C. 2011. Enhancement of pancreatic lipase inhibitory activity of curcumin by radiolytic transformation. *Bioorg Med Chem Lett* 21: 1512-1514.
26. Park CH, Chung BY, Lee SS, Bai HW, Cho JY, Jo C, Kim TH. 2013. Radiolytic transformation of rotenone with potential anti-adipogenic activity. *Bioorg Med Chem Lett* 23: 1099-1103.
27. Vinson JA, Howard III TB. 1996. Inhibition of protein glycation and advanced glycation end products by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J Nutr Biochem* 7: 659-663.
28. Jo C, Yoon KY, Jang EJ, Kim TH. 2016. Degradation products of mangiferin by gamma irradiation with inhibitory effects on NO production. *Biosci Biotechnol Biochem* 80: 2022-2024.
29. Jang DS, Kim JM, Lee YM, Kim YS, Kim JH, Kim JS. 2006. Puerariafuran, a new inhibitor of advanced glycation end products (AGEs) isolated from the roots of *Pueraria lobata*. *Chem Pharm Bull* 54: 1315-1317.
30. Jang DS, Lee GY, Lee YM, Kim YS, Sun H, Kim DH, Kim JS. 2009. Flavan-3-ols having a gamma-lactam from the roots of *Actinidia arguta* inhibit the formation of advanced glycation end products *in vitro*. *Chem Pharm Bull* 57: 397-400.
31. Ferchichi L, Derbré S, Mahmood K, Touré K, Guilet D, Litaudon M, Awang K, Hadi AH, Le Ray AM, Richomme P. 2012. Bioguided fractionation and isolation of natural inhibitors of advanced glycation end-products (AGEs) from *Calophyllum flavoramulum*. *Phytochemistry* 78: 98-106.