

Zaawansowane produkty glikacji (AGE) w organizmie – powstawanie, losy, interakcja z receptorami i jej następstwa

Maria Warwas, Agnieszka Piwowar, Grzegorz Kopiec

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu,

Adres do korespondencji: Maria Warwas, ul. Kruszwicka 12/38, 53-652 Wrocław, e-mail: Warwas@biochfarm.am.wroc.pl

Glikacja białek w organizmie i jej etapy

Termin glikacja odnosi się do wieloetapowego procesu zachodzącego spontanicznie bez udziału enzymów, prowadzącego do powstania zaawansowanych (końcowych) produktów glikacji, określanymi skrótowo AGE (*ang. Advanced Glycation End-Products*). Proces zachodzi w organizmach żywych oraz *in vitro* podczas przetwarzania żywności. W odniesieniu do produktów powstających w żywności często używa się określenia MRP (*ang. Maillard Reaction Products*) [1, 2]. Całkowitą pulę AGE w organizmie stanowią więc endogenne związki powstające zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórek oraz MRP pochodzące z pokarmu lub używek. W zdrowym organizmie większość AGE/MRP ulega szybko rozpadowi i eliminacji. Pewna ilość gromadzi się powoli w tkankach, prowadząc u osób w podeszłym wieku do rozwoju schorzeń przewlekłych [3]. Początkowo glikacja była uważana za typ posttranslacyjnej modyfikacji dotyczącej głównie białek i to długo żyjących (np. kolagenu tkanki łącznej, krystaliny oka). Dalsze badania dowiodły, iż dotyczy również białek krótko żyjących oraz takich związków z wolną grupą aminową, jak: aminokwasy, peptydy, fosfolipidy i kwasy nukleinowe. W niniejszym opracowaniu skupiono się głównie na produktach glikacji białek. Istota omawianej reakcji polega na kowalencyjnej interakcji wolnej grupy aminowej wyżej wymienionych związków z grupą karbonylową cukrów redukujących [1].

Reakcje glikacji opatrzone są nazwą reakcji Maillarda, od nazwiska francuskiego chemika Louisa-Camilla Maillarda, który jako pierwszy (1919 rok) badał reakcje między cukrami a białkami w produktach żywnościowych. Dalsze prace prowadzone były także w aspekcie przebiegu tych reakcji i ich konsekwencji w organizmach żywych. Terminu AGE użyli po

Endogenous Advanced Glycation End-Products (AGE) – formation, elimination, interaction with receptors and their consequences

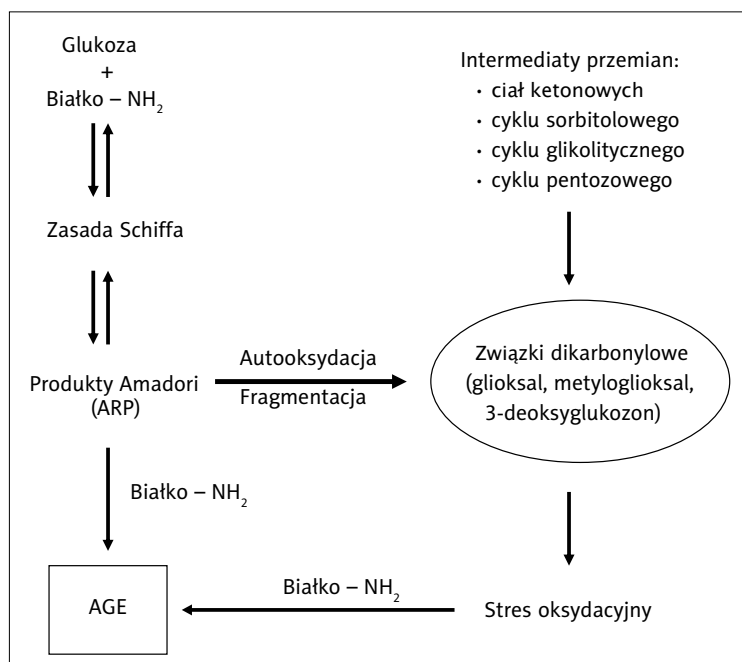
The Maillard reaction that starts from the glycation of protein and processes to the formation of advanced glycation end products (AGE) are linked to aging and chronic diseases, like diabetes mellitus, atherosclerosis, neurodegeneration ect. This review summarizes recent discoveries concerning AGE formation pathways, methods of determination, the mechanism of detoxification and metabolic fate. Interaction between AGE and its receptors as well as their consequences are also presented.

Keywords: AGE, MRP, RAGE, oxidant stress, chronic diseases.

© Farm Pol, 2010, 66(8): 585-590

raz pierwszy Brownlee i wsp. w 1984 roku [4]. Proces glikacji jest wieloetapowy, a jego tempo zależy przede wszystkim od czasu stężenia i stężenia związków reagujących ze sobą. W układach biologicznych (*in vivo*) przebiega w dwóch etapach – początkowym i zaawansowanym (końcowym), a powstające produkty określa się mianem pre-melanoidyn [5]. Końcowe produkty glikacji tworzące się podczas przetwarzania żywności nazywa się melanoidynami. Są to wielocząsteczkowe związki o barwie od żółtej do brązowej, które odpowiadają za smak i zapach potraw [2].

Pierwszym etapem glikacji jest odwracalna reakcja grupy karbonylowej cukru z pierwszorzędowną aminową grupą, najczęściej białka, następuje eliminacja wody, a powstającym produktem jest zasada Schiffa (aldimina). Reakcja ta przebiega stosunkowo szybko, a stan równowagi jest osiągnięty w ciągu kilku godzin. Następnie, w ciągu kilku tygodni, zasada Schiffa ulega wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu – reakcja Amadori, powstaje bardziej



Rycina 1. Schemat powstawania AGE w organizmie

trwały i częściowo odwracalny produkt – 1-amino-1-deoksyketoza, czyli produkt reakcji Amadoriego – ARP (ketoamina). Stan równowagi tej reakcji ustala się po około 28 dniach. Wymienione etapy dają tzw. wczesne produkty glikacji. W przypadku białek o długim okresie półtrwania w organizmie dochodzi do kolejnych reakcji, mogących trwać do kilku miesięcy lub lat [1, 4]. Reakcja Maillarda zachodząca w obecności tlenu prowadzi do przemian ARP z wytworzeniem o wiele bardziej reaktywnych od początkowych cukrów, związków 1- i 3-deoksydikarbonylowych [6]. Zachodzące w ich trakcie reakcje dehydratacji, utleniania i liczne transformacje prowadzą do uwalniania reaktywnych form tlenu (RFT), rodników organicznych oraz związków dikarbonylowych (glioksal, metyloglioksal, 3-deoksyglukozon). AGE pochodzące od dikarbonyli dominują w organizmie [1].

Rycina 1 obrazuje uproszczony schematyczny przebieg powstawania AGE.

Podsumowując można powiedzieć, że tworzenie się AGE w organizmie jest wynikiem:

- 1) większej dostępności substratów węglowodanowych i lipidowych;
- 2) wzmożonego metabolizmu tlenowego (autooksydacja glukozy lub ARP przez dikarbonyle (glikoksydacja);
- 3) zwiększonego nieoksydacyjnego metabolizmu prowadzącego do tworzenia się cukrów redukujących innych niż glukoza, które także prowadzą do powstania związków dikarbonylowych [5].

Należy również wspomnieć, iż poszczególne węglowodany mają różną zdolność reagowania z grupami aminowymi. Na przykład fruktoza, która jest częstokroć spożywana przez pacjentów z cukrzycą

jako zamiennik glukozy, jest *in vitro* bardziej reaktywna niż glukoza [7]. Cukry reagują głównie z lizyną zaś dikarbonyle mają większe powinowactwo do argininy [1]. Natężenie procesów glikacji w organizmie jest więc wzmożone w wyniku:

- wzrostu aktywności prooksydacyjnej w organizmie (wiek, cukrzyca, zapalenia, infekcje, dializa),
- spadku aktywności antyoksydacyjnej w organizmie (witaminy, selen, system glutationu),
- niedostatecznej detoksyfikacji prekursorów AGE (reduktaza aldozowa, glioksalazy),
- niedostatecznego usuwania prekursorów AGE przez nerki, również tych pobranych z żywnością (niewydolność nerek),
- hiperglikemii i insulinooporności,
- zaburzeń gospodarki lipidowej (zmniejszona eliminacja lipoprotein, obniżona aktywność lipazy lipoproteinowej) [8, 9].

Rodzaje AGE i sposoby ich pomiaru

AGE stanowią heterogenną mieszaninę związków o odmiennych właściwościach, gdyż powstają z przypadkowo sąsiadujących intermediatów. Mogą być barwne, jak również wykazywać charakterystyczną fluorescencję, są odporne na działanie enzymów hydrolitycznych, a po utworzeniu wiązań krzyżowych stanowią nierozpuszczalne agregaty. Dzieli się je na pre-melanoidyny, które są bezbarwne, nie fluoryzują i nie tworzą wiązań krzyżowych oraz barwne melanoidyny (barwa żółta do brązowej), które fluoryzują i tworzą między- i wewnątrzcząsteczkowe wiązania krzyżowe pomiędzy białkami. Do pierwszej grupy należą prekursorzy AGE (glioksal, metyloglioksal, 3-deoksyglukozon) oraz AGE (pyralina, karboksymetylolizyna (CML), karboksyetylolizyna). Zabarwieniem i fluorescencją cechuje się należąca do melanoidyn pentozydyna, występująca w organizmie i żywności. Szczegółowy opis właściwości poznanych struktur oraz ich wzory chemiczne znaleźć można w pracach zbiorczych [1, 3, 10]. W niniejszym opracowaniu ograniczyliśmy się do przytoczenia tych najczęściej badanych, w aspekcie parametrów diagnostycznych, we krwi, moczu i tkankach.

W ciągu ostatnich lat swoje miejsce w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej znalazło oznaczanie fruktozaminy, metodą kolorymetryczną opartą na redukcji błękitu nitratetrazoliowego, jako retrospektywnego miernika glikemii ostatnich 2–3 tygodni (okres półtrwania albuminy) oraz glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), metodami chromatograficznymi z zastosowaniem jonowymiennych kolumn kationowych, jako miernika glikemii ostatnich trzech miesięcy (okres życia erytrocytów). Na rynku dostępne są odpowiednie zestawy testowe umożliwiające pomiar stężenia tych wczesnych produktów glikacji białek [11]. W badaniach naukowych oznacza się najczęściej CML

i pentozydinę. Do najpowszechniej stosowanych technik oznaczania AGE w materiale biologicznym (surowica krwi, mocz) zalicza się metody: spektrofluorescencyjne oraz immunoenzymatyczne. Dostępne są komercyjne testy typu ELISA do pomiaru stężenia CML. Pentozydinę oznacza się najczęściej w moczu za pomocą HPLC. Próbkę nie wymaga hydrolizy, gdyż występuje ona w moczu w formie wolnej. W osoczu większość pentozydiny jest związana z białkami i oznaczenie całkowitej zawartości wymaga uprzedniej hydrolizy. Zalety i wady wymienionych metod przedstawione są w pracach zbiorczych [12, 13]. Zarówno w krążeniu, jak i tkankach dominuje CML [1].

Oznaczanie zaawansowanych produktów glikacji w organizmie sprawia trudności ze względu na strukturalną heterogenność i występowanie *in vivo* w niewielkich ilościach. Ich wyodrębnienie z tkanek może spowodować niepożądane modyfikacje chemiczne. W białkach tkankowych zidentyfikowano: CML, pentozydinę i glukosepan. Oznaczanie AGE w tkankach jest uważane za miernik skumulowanego stresu metabolicznego i uszkodzenia białek [9].

Badanie posttranslacyjnych modyfikacji białek, do których należy nieenzymatyczna glikacja, stało się ostatnio jedną z gałęzi proteomiki. Technika ta zajmuje się globalną analizą składu białkowego komórki, tkanki lub organizmu. Jej celem jest poznanie proteomu (stanowiącego zestaw białek występujących w ustroju) – struktury o wysoce dynamicznym charakterze, determinowanej w dużej mierze przez statyczny genom, która zmienia się w czasie i w zależności od warunków środowiska. Analiza proteomiczna składa się z 3 podstawowych etapów: przygotowania próbek, analizy, najczęściej za pomocą tandemowej spektrometrii mas oraz przetwarzania danych. Etap przygotowania próbki obejmuje m.in. wydzielenie glikowanych białek, ich trawienie, frakcjonowanie, identyfikację i ilościowe oznaczenie otrzymanych frakcji metodami chromatograficznymi i elektroforetycznymi [14]. Spektrometria mas okazała się niezastąpionym narzędziem w proteomice dzięki wysokiej czułości i zdolności do analizowania próbek o wysokiej złożoności. Nowy kierunek w tej dziedzinie może stanowić identyfikacja oraz określenie ilości białek wrażliwych na glikację, jako prognostycznego czynnika schorzeń związanych z tym procesem [15].

Ciekawym i bardzo obiecującym kierunkiem nieinwazyjnych badań jest pomiar pochodzącej od glikowanego kolagenu autofluorescencji skóry za pomocą specjalnie skonstruowanego urządzenia [16]. Użyteczność diagnostyczna pomiaru autofluorescencji skóry jest na razie na etapie badań naukowych. Koreluje ona z natężeniem nefro- i neuro-, ale nie retinopatii cukrzycowej [17]. Prowadzi się także prace nad wykorzystaniem autofluorescencji skóry w określeniu stopnia zwyrodnienia plamki żółtej oka [18].

Enzymatyczna obrona przed glikacją

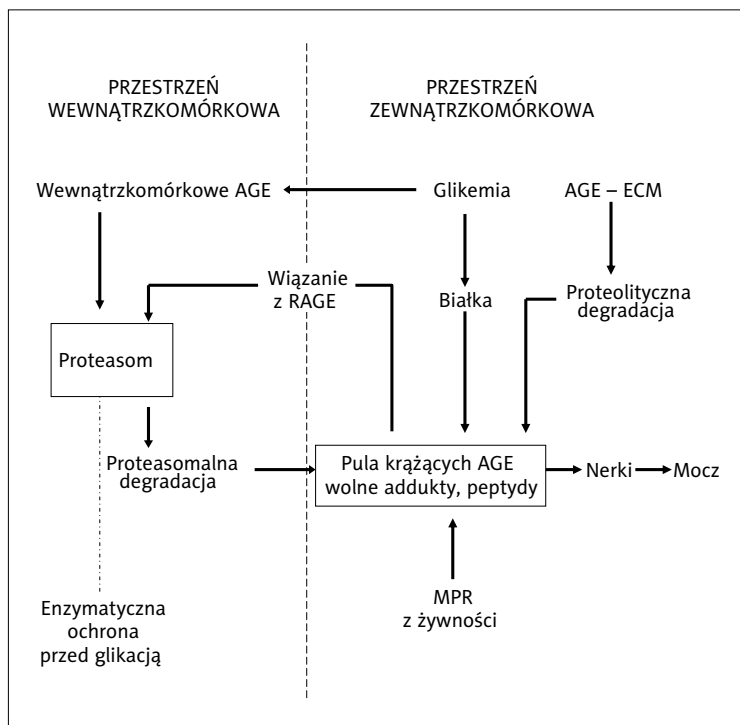
Istnieje kilka układów enzymatycznych wpływających na proces glikacji. Zwłaszcza wczesnie powstające addukty lub ARP są substratami owych enzymów. Glioksal i metyloglioksal mogą być przekształcane przez reduktazę aldozową zależną od NADPH, dehydrogenazę 2-oksoaldehydową oraz system glioksalaz. Ten cytozolowy system stanowią glioksalazy 1 i 2 oraz katalityczne ilości zredukowanego glutationu. Efektem działania glioksalazy 1 jest połączenie metyloglioksalu z glutationem i utworzenie 2-hydroksyacloglutationu, przekształcanego przez glioksalazę 2 do odpowiednich α -hydroksykwasów, jednocześnie następuje regeneracja glutationu. W sytuacji stresu oksydacyjnego, kiedy obserwuje się niskie stężenia glutationu, opisywany mechanizm obronny przed glikacją jest niewystarczający. Ma to miejsce m.in. w cukrzycy [3].

Deglikacji mogą także dokonywać oksydazy fruktozami (ang. *amarioidases*), scharakteryzowane przede wszystkim dla organizmów niższych. Występująca w organizmach wyższych fruktozami-3-fosfokinaza katalizuje rozkład adduktów z fruktozaminą. Razem z lizyną uwalniana jest 1 cząsteczka 3-deoksyglukozonu, wysoce reaktywnego 2-oksoaldehydu, wymagająca unieszkodliwienia, ponieważ jest zdolna do reakcji z resztami lizyny, argininy oraz tryptofanu, prowadzącej do ponownej glikacji [3, 19].

Losy AGE w organizmie

Zmodyfikowane białka degradowane są w proteasomach, dużych białkowych kompleksach enzymatycznych, zlokalizowanych w jądrze i cytoplazmie wszystkich organizmów eukariotycznych. Mają one za zadanie usuwanie na drodze proteolitycznej uszkodzonych/zmodyfikowanych białek. Proteasom 20S wiąże na swoich przeciwległych biegunach dwa kompleksy regulatorowe, o stałej sedymentacji 19S, złożone z podjednostek uczestniczących w rozpoznaniu białek połączonych z ubikwityną, rozkładowaniu białek (podjednostka o aktywności ATP-azowej) oraz w regulacji procesu. Wykazano, że glikowane białka degradowane są w proteasomie 20S i nie wymagają ani udziału kompleksu 19S ani ubikwitynacji. Obrót metaboliczny glikowanych białek w wyniku wewnątrzkomórkowej proteolizy daje tzw. wolne

Termin glikacja odnosi się do wieloetapowego procesu zachodzącego spontanicznie bez udziału enzymów, prowadzącego do powstania zaawansowanych (końcowych) produktów glikacji, określanych skrótem AGE (ang. *Advanced Glycation End-Products*). Proces zachodzi w organizmach żywych oraz *in vitro* podczas przetwarzania żywności. W odniesieniu do produktów powstających w żywności często używa się określenia MRP (ang. *Maillard Reaction Products*). Całkowitą pulę AGE w organizmie stanowią więc endogenne związki powstające zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórek oraz MRP pochodzące z pokarmu lub używek.



Rycina 2. Schemat metabolizmu AGE w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej

addukty AGE, przechodzące do krążenia [1, 10]. W krążeniu ogólnoustrojowym całkowita pula AGE składa się z:

- glikowanych adduktów reszt białkowych, czyli połączeń AGE z polipeptydami – głównie z białkami osocza,
- glikowanych adduktów reszt peptydowych, czyli połączeń AGE z peptydami, powstałymi przez proteolizę glikowanych białek macierzy pozakomórkowej różnych tkanek,
- glikowanych wolnych adduktów, czyli połączeń AGE z aminokwasami powstałymi w wyniku wewnątrzkomórkowej proteolizy białek lub bezpośredniej modyfikacji krążących aminokwasów albo zaadsorbowanych z jelit z pokarmu. Grupa ta jest najbardziej liczna w osoczu zarówno ludzi zdrowych, jak i pacjentów z cukrzycą.

Egzogenne AGE, czyli MRP z żywności czy używek (kawa, tytoń) podlegają: degradacji proteolitycznej przez enzymy trawienne i bakterie jelitowe, a następnie wchłonięciu na drodze biernej dyfuzji; metabolizmowi przez bakterie jelitowe (około 80%); wydaleniu z kałem (około 1–3%). Zaabsorbowane związki mogą być: kumulowane w tkankach (% niezany) lub wydalane z moczem (3–10%) [15, 20]. Ta duża rozpiętość podawanych wartości procentowych wynika z tego, że badane były różne postaci AGE w odmiennych modelach zwierzęcych. U szczurów doświadczalnych metodami izotopowymi zlokalizowano ARP w organach wewnętrznych: wątrobie, nerkach i trzustce, lecz większość przypadła na

nerki. Ilości eliminowanych z moczem i kałem CML i pyraliny wskazują, że w warunkach fizjologicznych ogromna większość egzogennej AGE jest szybko wydalana z organizmu. Redukcja ilości przyjmowanych MPR prowadzi do obniżenia AGE w krążeniu zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i ludzi [1, 21]. Niskocząsteczkowe AGE ulegają przesączeniu kłębuszkowemu, a ich niewielka część może być resorbowana zwrótnie w cewkach bliższych. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i poddawanych dializie stwierdza się wielokrotnie podwyższone poziomy AGE w osoczu. Nie jest to związane wyłącznie z obniżoną sprawnością eliminacji z krążenia, ale także wynikiem spotęgowanego stresu oksydacyjnego i karbonylowego oraz zmianami zapalnymi przez nie indukowanymi, co obserwuje się przede wszystkim w cukrzycy [22]. Podsumowanie losów AGE w ustroju z uwzględnieniem mechanizmów obronnych przedstawia **rycina 2**.

Interakcja z receptorami i jej efekty komórkowe

Powstającym w warunkach fizjologicznych AGE przypisuje się znaczenie regulacyjne. W życiu płodowym stwierdzono duże stężenie glikowanych białek w komórkach macierzystych. Podczas różnicowania się komórek były one szybko degradowane w proteasomach, co sugeruje ich rolę w utrzymaniu stanu nieodróżnicowania komórek [23].

W stanach patologicznych, wymienionych już wcześniej, nasila się tworzenie AGE w organizmie. Te zmodyfikowane cząsteczki wywierają złożone, istotne efekty poprzez bezpośrednią modyfikację białek (zmiana funkcji) oraz pośrednio dzięki wiązaniu się z receptorami. Bezpośrednia glikacja ma największe znaczenie dla białek o długim czasie półtrwania, np. białek macierzy pozakomórkowej, przede wszystkim kolagenu. Wiązanie krzyżowe tych cząsteczek przez AGE wywołuje sieciowanie, zmianę konformacji przestrzennej i oporność na proteolizę, skutkujące odkładaniem się nierozpuszczalnych złożeń, przyczyniających się do zmian przebiegających w przyspieszonym stopniu, m.in. w czasie starzenia oraz w przebiegu cukrzycy. Opisywana aktywność AGE dotyczy również białek o szybszym obrocie metabolicznym, np. albumin, wpływa także na wzajemne interakcje pomiędzy białkami, szczególnie istotne w przebiegu reakcji enzym–substrat. Wpływ glikacji na konkretne białka, badany często jedynie w warunkach *in vitro*, opisany jest w pracach o charakterze zbiorczym [24, 25].

Z krążenia AGE są eliminowane przez wiązanie się z receptorami. Aktualnie poznane receptory grupuje się w 5 typów:

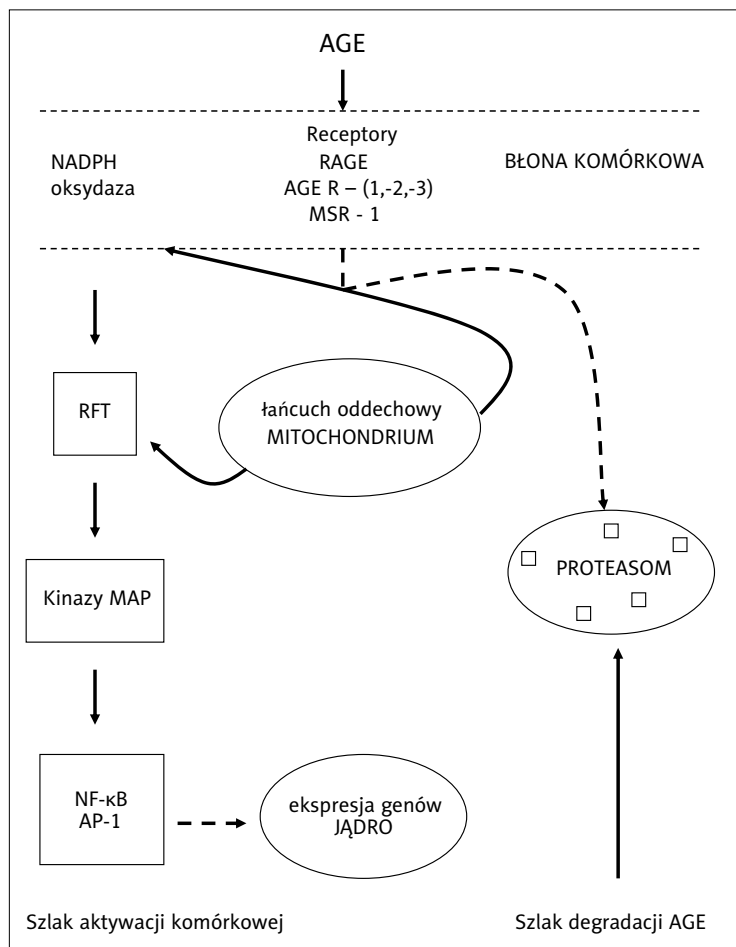
- 1) receptor zmiatający, makrofagowy – MSR-1 (*ang. Macrophage Scavenger Receptor*) albo CD36,

- 2) receptor AGE R1 (AGE-R1) albo p60, korespondujący z oligosacharydową transferazą 48,
- 3) receptor AGE R2 (AGE-R2) albo p90, korespondujący z fosfoproteiną 80K-H,
- 4) receptor AGE R3 (AGE-R3) albo galektyna-3, receptor rozpoznający ugrupowania galaktozydowe,
- 5) receptor wiążący końcowe produkty glikacji – RAGE (ang. *Receptor for Advanced Glycation End-Products*), zapoczątkowujący stres oksydacyjny [5, 26].

Duża liczba struktur zaangażowanych w homeostazę AGE na poziomie komórkowym pociąga za sobą ich specyficzność funkcjonalną. Receptor RAGE, najlepiej poznany, w przeważającym stopniu zaangażowany jest w aktywację swoistych procesów wewnątrzkomórkowych jako cząsteczka sygnałowa, z kolei receptory AGE-R1, AGE-R3 oraz MSR-1 pośredniczą w usuwaniu AGE z krążenia, m.in. przez makrofagi. AGE-R2 jest kwaśną fosfoproteiną znaną jako substrat kinazy białkowej C. W krążeniu takie białka systemu odpornościowego, jak: lizozym, defensyny czy laktoferyna również wiążą AGE, co stanowi ochronę przed ich toksycznym działaniem lub wiązaniem się z innymi cząsteczkami. Wiedza na temat receptorów wciąż rośnie, ale opublikowane dane nie zawsze są zgodne czy jednoznaczne, co wynika z faktu, iż są one wieloligandowe i wielofunkcyjne. Końcowy efekt ich oddziaływania z AGE jest zależny od stanu równowagi pomiędzy ich funkcjami sygnałowymi a zdolnością do usuwania glikowanych połączeń [26]. Przykładowo, niedawno stwierdzono korelację między ekspresją AGE-R1 a RAGE oraz jej wpływ na nasilenie stresu oksydacyjnego wywołanego dietą bogatą w MPR u myszy. Stres oksydacyjny w organizmie łączy się z obniżoną ekspresją AGE-R1. Receptor ten ma chronić organizm przed stresem oksydacyjnym wywołanym przez interakcję AGE z RAGE [27].

RAGE jest receptorem transbłonowym, wieloligandowym, należącym do rodziny immunoglobulinowej. Jego ekspresję stwierdzono w przestrzeniach naczyń (komórki endotelialne, komórki mięśni gładkich naczyń, leukocyty jednojądrzaste, makrofagi), układzie nerwowym, płucach, mięśniach i otrzewnej. W nerkach zidentyfikowano go na powierzchni komórek endotelialnych, podocytach oraz komórkach kanalikowych i mezangialnych [26]. Do ligandów RAGE oprócz AGE zalicza się: S100/kalgranulinę, amfoterynę, włókna amyloidu, leukocytarną integrynę i transtyretrynę [23]. Obecność tych ligandów powoduje wzmożoną ekspresję RAGE w miejscu uszkodzenia lub zapalenia tkanki. Schemat konsekwencji połączenia się AGE z receptorami przedstawia **rycina 3**.

Poprzez aktywację NADPH oksydazy dochodzi do wzrostu wytwarzania RFT, przy czym trzeba dodać, że same AGE są również zdolne do aktywacji błonowej postaci tej oksydazy. RFT powodują aktywację



Rycina 3. Schemat interakcji AGE/RAGE oraz AGE/ receptory zmiatające

kinazy białkowej aktywowanej miogenami (kinaza MAP), a następnie aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-kB), który wpływa na ekspresję genów odpowiedzialnych za transkrypcję związków uczestniczących w procesach: zapalenia, fibrynolizy, krzepnięcia i neoangiogenezy. Dochodzi do nadekspresji: cytokin prozapalnych, chemokin, cząsteczek adhezyjnych, metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMPs), cyklooksygenazy 2 i syntazy tlenu azotu i innych [5, 9, 26, 28]. Większość czynników indukujących wytwarzanie RFT w warunkach homeostazy powoduje przejściową aktywację NF-kB, ale komórki zapalne uwalniają ligandy dla RAGE. Przykładowo S100/kalgranulina, po związaniu się z RAGE na powierzchni limfocytów, indukuje wydzielanie IL-2 i proliferację komórek, zaś po aktywacji makrofagów i monocytów, także czynnika martwicy guza (TNF- α) [27].

Oprócz błonowego, długołańcuchowego RAGE znane są inne, rozpuszczalne postaci tego receptora, określane jako sRAGE (ang. *soluble receptor for AGEs*), esRAGE (ang. *endogenous secretory receptor for AGEs*), powstająca w wyniku alternatywnego składowania transkryptu, oraz cRAGE (ang. *cleaved RAGE*), powstająca przez degradację receptora błonowego

przez MMPs. Obie stanowią pulę krążącą w osoczu, która jest „pułapką” dla ligandów RAGE. Rozważa się możliwość zastosowania rozpuszczalnych postaci RAGE w leczeniu [29, 30].

Otrzymano: 2010.03.31 · Zaakceptowano: 2010.04.30

Piśmiennictwo

1. Kankova K.: Diabetic threesome (hyperglycaemia, renal function and nutrition) and advanced glycation end products: evidence for the multiple-hit agent. *Proc. Nutr. Soc.* 2008, 67(1): 60–74.
2. Michalska A., Zieliński H.: Produkty reakcji Maillarda w żywności. *Żywność, Nauka, Technologia, Jakość.* 2007, 51(2): 5–16.
3. Nass N., Bartling B., Navarrete Santos A., Scheubel R. J., Börgemann J., Silber R. E., Simm A.: Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2007, 40(5): 349–356.
4. Tessier F. J.: The Maillard reaction in human body. The main discoveries and factors that affect glycation. *Pathol. Biol.* 2010, 58(9): 214–219.
5. Pugliese G.: Do advanced glycation end products contribute to the development of long-term diabetic complications. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008, 18(7): 457–460.
6. Turk Z.: Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiol. Res.* 2010, 59(2): 147–156.
7. Tupe R., Agte V.: Interaction of zinc, ascorbic acid and folic acid in glycation with albumin as protein model. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2010, Feb 9. [Epub ahead of print].
8. Jabłońska-Trypuć A.: Molekularny mechanizm nienzymatycznej glikacji białek i jej rola w cukrzycy. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2007, 2(4): 253–258.
9. Meerwaldt R., van der Vaat M. G., van Dam M. G., Tio R.A., Hildebrands J. H., Smit A. J., Zeebregts C.J.: Clinical relevance of advanced glycation endproducts for vascular surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008, 36 (on line): 125–136.
10. Ahmed N., Thornalley P.J.: Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications?. *Diabetes Obes. Metab.* 2007, 9(3): 233–245.
11. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W.: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wyd III. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010.
12. Śliwińska A., Łysiak – Szydłowska W.: Metody oznaczania końcowych produktów glikacji białek – AGEs. *Diagn. Lab.* 2005, 41(1): 85–94.
13. Semba R.D., Bandinelli S., Sun K., Guralnik J.M., Ferrucci L.: Plasma carboxymethyl-lysine, and advanced glycation end product, all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009, 57(10): 1874–1880.
14. Priego-Capote F., Sanchez J.: Strategies for proteomic analysis of non-enzymatically glycosylated proteins. *Mass Spectrom. Rev.* 2009, 28(1): 135–146.
15. Zhang Q., Ames J. M., Smith R. D., Baynes J. W., Metz T.: A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J. Proteome Res.* 2009, 8(2): 754–769.
16. Gerritis E., Smit A.J., Bilo H. J.: AGE, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial. Transplant.* 2009, 24 (on line): 710–713.
17. Chabroux S., Canoui-Poitrine F., Mills-Joncour G., Morelon E., Colin C., Thivolet C.: Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetes are associated with nephropathy, but not retinopathy. *Diabet. Metab.* 2010, 36(2): 152–157.
18. Mulder D.J., Bieze M., Graaff R., Smit A., Hooymans A.: Skin autofluorescence is elevated in neovascular age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2010, 94(5): 622–625.
19. Grillo M.A., Colombatto S.: Advanced glycation end-products (AGEs); involvement in aging and neurodegenerative diseases. *Amino Acids* 2008, 35(1): 29–36.
20. Tochy K., Hinton D., Davies S., Crabbe M., Gibson G., Ames J.: Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota – implications for health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50(4): 847–857.
21. Ames J. M.: Evidence against dietary endproducts being a risk to human health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51(9): 1085–1090.
22. Piwowar A.: Stres oksydacyjny a cukrzyca. Część I. Rola stresu oksydacyjnego w cukrzycy i rozwoju jej przewlekłych powikłań. *Farm. Pol.* 2008, 64(9): 424–435.
23. Pietkiewicz J., Seweryn E., Bartyś A., Gamian A.: Receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji – znaczenie fizjologiczne i kliniczne. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2008, 62 (on line): 511–523.
24. Staniszevska M., Gamian A.: Właściwości biochemiczne i znaczenie kliniczne produktów glikacji białek. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2003, 57(2): 123–147
25. Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska M.: Zaawansowane produkty glikacji białek. *Medycyna Metaboliczna* 2005, 9(3): 62–68.
26. Daroux M., Prevost G., Maillard-Lefebvre H., Gaxatte C., D’Agati V.D., Schmidt A.M., Boulanger E.: Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabet. Metab.* 2010, 36(1): 1–10.
27. Vlassara H., Uribarri J., Cai W., Striker G.: Advanced glycation end product homeostasis. Exogenous oxidants and innate defenses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1126(4): 46–52.
28. Brandt A., Zorena K., Myśliwiec M.: Końcowe produkty glikacji – źródło pochodzenia a rozwój powikłań cukrzycowych. *Diabetol. Prakt.* 2008, 9(1): 12–17.
29. Zuwała-Jagiełło J.: Terapia chorób z udziałem końcowych produktów zaawansowanej glikacji w ich patogenezie. *Pol. Merk. Lek.* 2009, 27(158): 152–165.
30. Yan S. F., Ramasamy R., Schmidt A.M.: Soluble RAGE: therapy and biomarkers in untraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 79(10): 1379–1386.