

ROLA NIEENZYMATYCZNEJ GLIKOZYLACJI BIAŁEK W PROCESACH STARZENIA ORGANIZMU I PATOGENEZIE CHORÓB WIEKU PODESZŁEGO

THE ROLE OF NON-ENZYMATIC GLYCOSYLATION
OF PROTEINS IN AGEING PROCESSES AND PATHOGENESIS
OF GERIATRIC DISEASES

Agata JABŁOŃSKA-TRYPUC, Romuald CZERPAK

Zakład Nauk Biologicznych, Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia
w Białymstoku

Streszczenie: Starzenie się i związane z nim procesy chorobowe stały się obecnie bardzo ważnym problemem społecznym. Jedną z przyczyn starzenia się może być akumulacja szkodliwych produktów przemiany materii. Takimi związkami są produkty nieenzymatycznej glikozylacji białek. Dlatego też glikozylacja może dogrywać ważną rolę w procesach starzenia i powstawania wielu chorób, takich jak: choroba Alzheimera, miażdżyca, cukrzyca, choroby nerek, układu krążenia i płuc. Produkty nieenzymatycznej glikozylacji białek powstają wskutek reakcji między redukującym cukrem, najczęściej glukozą a pierwszorzędową wolną grupą aminową N-terminalnego aminokwasu białkowego lub resztą lizyny. Są to trwałe połączenia mające zdolność do tworzenia wiązań krzyżowych między białkami, co powoduje zmianę struktury macierzy międzykomórkowej.

Słowa kluczowe: starzenie, glikozylacja, białka.

Summary: Ageing and diseases connected with ageing currently became very important social problem. Ageing processes can be faster because of accumulation of toxic metabolic products. This substances could be products of non enzymatic glycosylation (glycation). Glycation may there fore play an important role in ageing and has been implicated in the pathophysiology of a number of diseases, like: Alzheimer disease, arteriosclerosis, diabetes, kidney diseases, blood circulation system diseases and lung diseases. Products of non-enzymatic glycosylation of proteins are formed in chemical reaction between reducing sugar, frequently glucose molecule and free amino groups located either at the N-terminal end of the polypeptide chains or on the lysine side chains. They are long-living molecules which can form cross-linking between proteins and extracellular matrix.

Key words: ageing, glycation, proteins.

1. WSTĘP

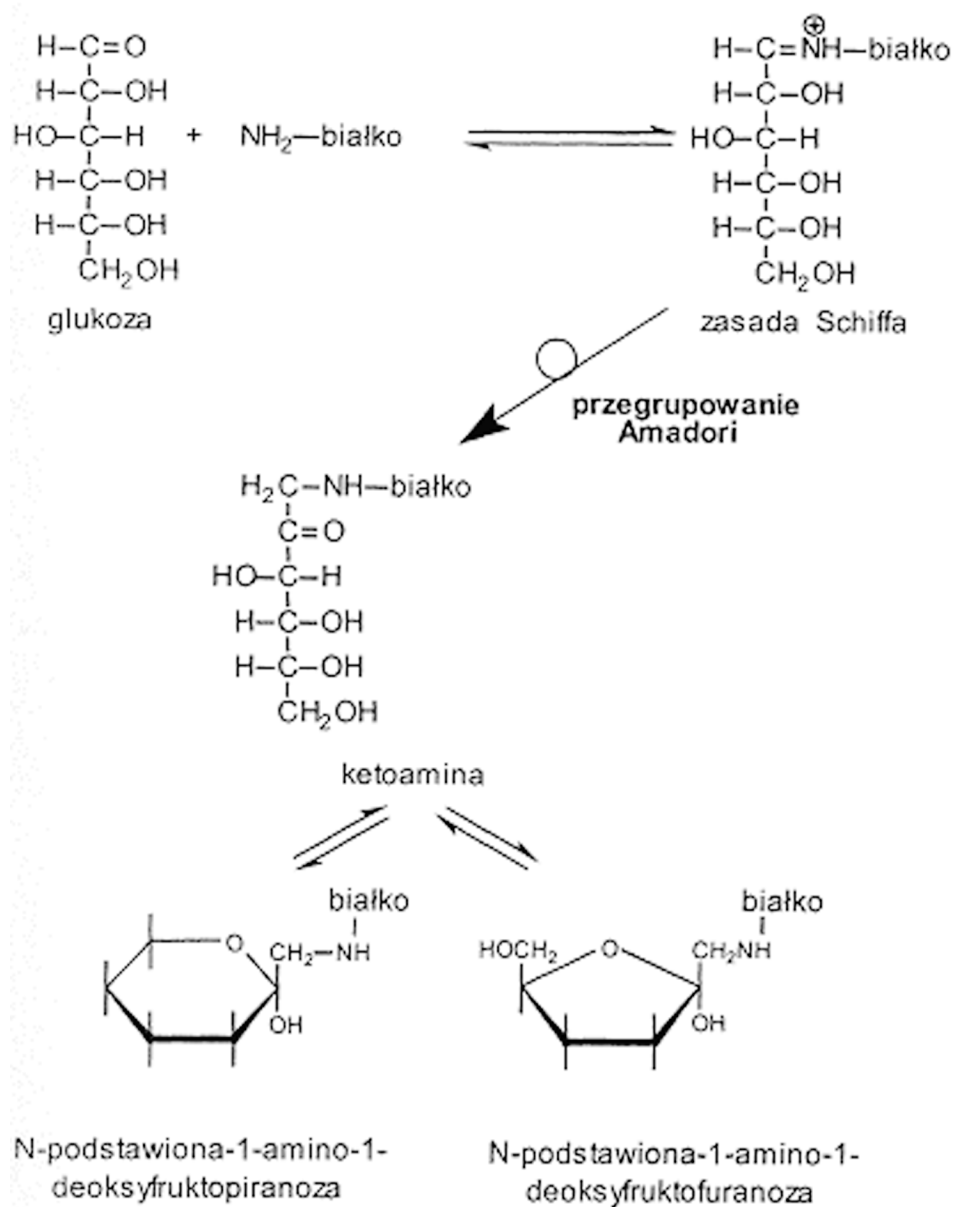
Hipotezy gerontologiczne wiążą starzenie się organizmu ze zmianami zachodzącymi bądź to w komórkach zdolnych do podziału (np. fibroblasty), bądź w komórkach, które nie mogą już się dzielić (np. neurony), lub też w substancji pozakomórkowej (np. w kolagenie tkanki łącznej). Inny podział hipotez gerontologicznych wynika z postrzegania starzenia się jako procesu z góry genetycznie zaprogramowanego albo też skutku akumulacji szkodliwych produktów gromadzących się w toku przemian metabolicznych w organizmie. Takimi związkami są produkty powstające podczas nieenzymatycznej glikozylacji białek (glikacji).

Glikacja jest bezpośrednią reakcją chemiczną między redukującym monosacharydem, najczęściej glukozą a pierwszorzędową wolną grupą aminową terminalnego aminokwasu w białku. W wyniku glikacji powstaje glikozyd. Jest to proces zachodzący spontanicznie w żywych organizmach, a produkty jego kumulują się w tkankach wraz z wiekiem. Fakt ten wskazuje na możliwość udziału nieenzymatycznej glikozylacji w procesie starzenia organizmu. Szczególną rolę odgrywają tu końcowe produkty nieenzymatycznej glikozylacji białek i ich oddziaływanie z pewnymi grupami komórek. W 1992 roku Polskie Słownictwo Biochemiczne zaleciło stosowanie terminu „glikacja” na określenie wszystkich reakcji polegających na przyłączeniu cukru do białka, niezależnie od tego, czy tworzone jest wiązanie glikozydowe, czy nie. Produktem glikacji może być zarówno glikozyd, którym jest glikoproteina, ale również produkt reakcji nieenzymatycznej, niebędący glikozydem, taki jak np. glikohemoglobina. W praktyce termin glikacja stosowany jest do określania reakcji nieenzymatycznego przyłączenia cukrów do białek w celu odróżnienia tego procesu od glikozylacji enzymatycznej. Reakcje enzymatycznego przyłączenia cukrów do białek wiązaniami glikozydowymi nadal określa się powszechnym terminem glikozylacja [45].

2. MOLEKULARNY MECHANIZM NIEENZYMATYCZNEJ GLIKOZYLACJI BIAŁEK

Białka ustrojowe podlegają wielorakim zmianom potranslacyjnym. Część z tych modyfikacji zachodzi w drodze reakcji enzymatycznej, część zaś dokonuje się bez udziału enzymów. Do tych ostatnich zalicza się nieenzymatyczną glikozylację (glikację) białek. Dotyczy ona głównie białek o dużej zawartości wolnych grup aminowych, zwłaszcza tych, w których strukturze znajduje się lizyna. Wczesna glikacja zachodzi przez wytworzenie wiązania między grupą aldehydową glukozy i galaktozy lub ketonową fruktozy a grupą aminową aminokwasu. Jej wynikiem jest powstanie labilnej zasady Schiffa (aldoiminy). Ta reakcja jest łatwo odwracalna przez obniżenie stężenia glukozy. Po kilku tygodniach związek ten podlega powolnemu przegrupowaniu według reakcji Amadoriego, a powstający produkt stanowi wysoce

niepożądany związek chemiczny z bardzo reaktywną grupą karbonylową. Produkty przegrupowania Amadori mogą przybierać konformację cykliczną piranozy lub furanozy (ryc. 1) [45]. Reakcja ta jest również odwracalna, a stan równowagi chemicznej następuje po 28 dniach. Takim procesom poddane zostają białka o



RYCINA 1. Przebieg reakcji nieenzymatycznej glikacji białek [44]

stosunkowo krótkim czasie półtrwania. Białka pozostające dłużej w organizmie podlegają dalszym przekształceniom (oksydacji, dehydratacji, fragmentacji i kondensacji z innymi grupami aminowymi) o wspólnej nazwie reakcji Maillarda. Jej efektem jest tworzenie się końcowych produktów zaawansowanej glikacji – AGEs (*advanced glycation end-products*). Są one produktami trwałymi i powstają w reakcji nieodwracalnej. Ich charakterystyczną cechą jest brunatne zabarwienie. Niektóre z nich mają specyficzne właściwości spektrofotometryczne (fluorescencja o określonej długości fali w przy-padku około 10% produktów glikacji) i zdolność do tworzenia wiązań krzyżowych pomiędzy białkami [24]. Do AGEs zalicza się m.in. furoilo-furanylo-imidazol (FFI), karboksymetylolizynę (CML), pirlinę i pentozydinę. W warunkach fizjologicznych nieenzymatyczna glikozylacja zachodzi w procesie starzenia się organizmu. Reakcja glikacji nie jest reakcją katalizowaną, a szybkość jej przebiegu zależy głównie od dwóch czynników. Są to: stężenie substancji reagujących ze sobą i czas trwania kontaktu reagujących cząsteczek [8, 40].

Udział AGEs jest prawdopodobnie bardzo istotny m.in. w mechanizmie zmiany struktury macierzy pozakomórkowej. Wraz z wiekiem zawartość AGEs w tkankach i płynach ustrojowych wzrasta. Prawdopodobną przyczyną tego stanu jest zmniejszone ich usuwanie z organizmu. Może to być spowodowane pogarszającą się z wiekiem wydolnością mechanizmów przebudowy tkanek [5].

3. ZMIANY CZYNNOŚCIOWE GLIKOZYLOWANYCH BIAŁEK

Badania wskazują jednak, że istnieją co najmniej dwa powody, dla których zagrożenie glikozylacją należy traktować poważnie. Po pierwsze, wiele białek, głównie przeciwciał przekształconych w produkt reakcji Amadoriego źle funkcjonuje, np. immunoglobulina G gorzej wiąże i słabiej neutralizuje toksyny bakteryjne, np. streptolizynę [10]. Drugim powodem, dla którego należy obawiać się skutków glikozylacji białek, jest fakt, że niektóre spośród tych białek charakteryzują się znaczną trwałością. W tych przypadkach biochemiczny obrót białek nie powoduje ich usuwania.

Jednym z najwcześniej odkrytych zjawisk dotyczących wpływu produktów zaawansowanej glikacji białek na ich funkcje było zwiększone usieciowanie składników macierzy pozakomórkowej. Kolagen jako jedno z białek najdłużej pozostających w organizmie, ulegając glikacji zwiększa liczbę wiązań krzyżowych w swej strukturze [4]. Efektem tego jest zwiększona sztywność włókien kolagenowych, zmniejszona ich rozpuszczalność i obniżona podatność kolagenu na trawienie enzymatyczne. W badaniach z zastosowaniem mikroskopii skaningowej wykazano, że kolagen o zwiększonej zawartości pentozydyny (jednego z AGEs) wykazuje pogrubienie fibryli wchodzących w skład włókna kolagenowego [41, 42]. Glikozylowany kolagen oprócz tworzenia wiązań krzyżowych pomiędzy swymi podjednostkami może stanowić sieć wiążącą inne białka, np. immunoglobuliny i lipoproteiny o małej gęstości (LDL). Zjawisko tworzenia się wiązań krzyżowych, w które zaangażowana jest wolna grupa aminowa i aldehydowa, dotyczy nie tylko glikacji. Postuluje się uznanie tworzenia

wiązań krzyżowych za zasadniczy problem procesu starzenia [5]. Podobną do kolagenu zmniejszoną podatność na trawienie z udziałem plazminy wykazuje glikozylowana fibryna [1, 2].

Natura glikozylowanego kolagenu może być następująco sklasyfikowana: po pierwsze tworzy on wewnątrzcząsteczkowe wiązania krzyżowe pomiędzy dwoma przylegającymi do siebie molekułami i wiąże się z resztami lizyny i argininy. Są one prawdopodobnie zlokalizowane pomiędzy potrójną helisą i przylegającą molekułą we włóknie kolagenowym. Rezultatem ich powstawania są zmiany we właściwościach fizycznych danej cząsteczki, przede wszystkim: sztywności włókien, temperaturze denaturacji termicznej i oporności na działanie enzymów. Po drugie pojawiają się modyfikacje łańcuchów bocznych aminokwasów kolagenu. Powodują one zmiany w charakterystyce ładunków molekuly wpływające na interakcje z włóknami kolagenu. Jeżeli pojawiają się one po specyficznej stronie łańcucha, mogą wpływać na interakcje włókien kolagenowych z komórkami. Obydwa typy modyfikacji są bardzo niekorzystne dla utrzymania optymalnych właściwości kolagenu jako budulcowej struktury szkieletowej i czynnika kontrolnego dla interakcji w macierzy komórkowej. Dlatego też glikacja jest procesem odpowiedzialnym za zmiany strukturalne i funkcjonalne w różnych typach kolagenu w różnych tkankach organizmu [3, 44].

4 . INTERAKCJA AGEs Z RECEPTOREM BŁONOWYM I JEJ SKUTKI BIOLOGICZNE

Najistotniejszym mechanizmem z punktu widzenia patologii związanej zarówno ze starzeniem, jak i z powikłaniami chorobowymi jest fakt rozpoznawania produktów zaawansowanej glikacji białek przez receptory błonowe pewnych typów komórek. Zjawisko to dotyczy wyłącznie końcowych produktów zaawansowanej glikacji, które w przeciwieństwie do zasady Schiffa i produktów Amadori wykazują immunogenność i są rozpoznawane przez specyficzne dla nich białka błonowe [6].

Pierwszą grupą komórek, u której wykryto obecność receptora dla białek modyfikowanych przez AGEs, były makrofagi [21]. Wkrótce określono masę cząsteczkową tego receptora i stwierdzono, że bierze on udział w procesie endocytozy AGEs i ich degradacji. Zauważono też, że połączenie AGEs z receptorem na błonie makrofaga pociąga za sobą wzrost syntezy i sekrecji przez tę komórkę cytokin: interleukiny-I i czynnika martwicy nowotworów- α kachektyny/TNF- α (*tumor necrosis factor*) [38, 43]. Cytokiny te, działając na komórki mezenchymalne, pobudzają je do wydzielania kolagenazy i innych proteaz. Stwierdzono ponadto, że TNF- α , działając autokrynnie na makrofaga, zwiększa ekspresję receptora dla AGEs. Efektem tego jest zwiększenie wiązania, endocytozy i degradacji AGEs, czego przykładem może być przyspieszenie pod wpływem TNF- α eliminacji erytrocytów modyfikowanych przez glikację. Innym zjawiskiem, związanym z wpływem TNF- α na fibroblasty, jest pobudzanie ich do wzrostu i podziałów. W związku z powyższymi spostrzeżeniami wysnuto hipotezę o roli AGEs w procesie przebudowy macierzy

pozakomórkowej. Zgodnie z nią AGEs miałyby być markerami białek w starzejących się komórkach. Takie białka byłyby usuwane za pośrednictwem makrofagów tkankowych i enzymów proteolitycznych wydzielanych przez inne komórki mezenchymalne. Jednocześnie fibroblasty produkowałyby nowe składniki macierzy pozakomórkowej, które miałyby zastąpić te właśnie usunięte. Cały ten proces miałby być synchronizowany za pośrednictwem cytokin, wśród których kluczową rolę miałyby odgrywać TNF- α [23, 29, 34].

Równowaga pomiędzy procesem degradacji składników macierzy pozakomórkowej a syntezą nowych białek, według powyższej hipotezy, zapewnia prawidłowe funkcjonowanie mechanizmu przebudowy tejże macierzy. W momencie zachwiania tej równowagi, czy to poprzez zwiększone powstawanie AGEs, co ma miejsce w cukrzycy, czy przez niedostateczne ich usuwanie, czego należy się spodziewać w związku ze starzeniem się organizmu, istnieją warunki do rozwoju zmian histopatologicznych [37].

5. KLINICZNE ZNACZENIE ZJAWISKA NIEENZYMATYCZNEJ GLIKOZYLACJI BIAŁEK

Uszkodzenia tkanek spowodowane nagromadzeniem szkodliwych produktów nieenzymatycznej glikozylacji białek są jedną z przyczyn powstawania wielu schorzeń, m.in. cukrzycowych i niecukrzycowych chorób krążenia, uszkodzeń nerek, choroby Alzheimera, artrozy i przedwczesnego starzenia się [9, 40]. Biorąc pod uwagę dane dotyczące procesów komórkowych, w których biorą udział AGEs, należy zauważyć ich niewątpliwą rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych [35]. Odkładanie się glikozylowanych białek w kłębkach nerkowych prowadzi do powstawania ich złogów, z czasem do stwardnienia kłębków i osłabienia ich pracy. AGEs są więc czynnikami patogennymi w uwarunkowanej wiekiem patologii kłębków nerkowych [15, 16]. Natomiast glikacja białek soczewki jest jednym z mechanizmów rozwoju zaćmy. Z wiekiem wzrasta glikacja krystaliny, głównego składnika białkowego soczewki i dochodzi do wytworzenia nierozpuszczalnych aglomeratów białkowych o dużej masie cząsteczkowej [26, 36]. Nieenzymatycznej glikozylacji podlegają również struktury ośrodkowego układu nerwowego. W komórkach piramidowych hipokampu wykazano narastające z wiekiem nagromadzenie CML (karboksymetylolizyny). Spostrzeżenie to nasunęło podejrzenie, że AGEs mogą mieć swój udział w procesie starzenia się neuronów i w patogenezie choroby Alzheimera. W innym degeneracyjnym schorzeniu ośrodkowego układu nerwowego – chorobie Picka – wykryto udział AGEs jako prawdopodobnego czynnika patogennego. W typowych dla tej choroby zmianach histopatologicznych – w ciałkach Picka i w komórkach balonowatych – stwierdzono obecność CML (karboksymetylolizyny) i pentozydyny [22, 32, 39].

Odkrycie nieenzymatycznej glikozylacji jako mechanizmu prowadzącego do zwiększonego usieciowania kolagenu, zwróciło uwagę na pojawiającą się możliwość wyjaśnienia pogarszającej się z wiekiem jakości tkanki płucnej. Stwierdzono, że u szczurów wraz z wiekiem zwiększa się zależna od AGEs i pentozydyny fluorescencja

kolagenu tkanki płucnej. Dlatego też glikacja może być jedną z przyczyn słabszych właściwości mechanicznych płuc osób starszych [37].

Zjawisko tworzenia wiązań krzyżowych dotyczy również układu ruchu, gdzie kolagen występuje najobficiej. Stwierdzono między innymi, że z wiekiem wzrasta ilość pentozydyny związanej z białkami chrząstki stawowej. Zaobserwowano przy tym, proporcjonalny do wzrostu ilości pentozydyny, spadek zawartości proteoglikanów w macierzy pozakomórkowej chrząstki. Wskazuje to na możliwość uczestnictwa AGEs w rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów.

Kolagen jest białkiem wchodzącym w skład skóry właściwej, ścięgien i co najważniejsze tzw. błon podstawnych. Jakość struktury tych błon decyduje o selektywnym przenikaniu substancji przez ścianę naczyń włosowatych, na przykład tych, od których zależy filtrowanie krwi w nerkach. Te struktury bardzo często ulegają uszkodzeniu u chorych, u których występują tzw. wtórne skutki cukrzycy, a także u ludzi w starszym wieku. Kolagen wchodzący w skład struktury błon podstawnych naczyń włosowatych wykazuje szczególną budowę. Tworzy mianowicie trójwymiarową sieć o dużych oczkach, utrzymującą inne składniki błony podstawnej. Stwierdzono, że glikozylacja utrudnia powstawanie trójwymiarowych sieci z tego kolagenu. Tak, więc jest wysoce prawdopodobne, że spośród wszystkich szkód, jakie glikozylacja może powodować w organizmie, ta jest najgroźniejsza, ponieważ powoduje sztywność ścian naczyń żylnych i aorty, co utrudnia przepływ krwi [30].

W skórze reakcje nieenzymatycznej glikozylacji również powodują tworzenie się wiązań krzyżowych przez działanie AGEs w macierzy zewnątrzkomórkowej. Formowanie się tych połączeń między molekułami budującymi tkankę skórną wydaje się być odpowiedzialne za obserwowany podczas procesu starzenia się skóry spadek elastyczności. Dlatego też glikacja może odgrywać bardzo ważną rolę w procesie starzenia chronologicznego. Wskutek glikacji kolagenu zaobserwowano m.in. następujące zmiany: modyfikacje kształtu i układu fibroblastów w skórze, wzrost zawartości karboksymetylolizyny (CML), indukcję apoptozy w fibroblastach, poprawę wzajemnego układu molekuł macierzy zewnątrzkomórkowej (prokolagenu I, III i kolagenu IV), wzrost poziomu integryn beta 1 i alfa 6 w warstwie komórek naskórka i wzrost aktywności kolagenazy. Aby zweryfikować biologiczne efekty glikozylacji, zastosowano powszechnie znany inhibitor tego procesu – aminoguanidynę. Po zadziałaniu tym czynnikiem stwierdzono niską zawartość karboksymetylolizyny (CML), która wskazuje obecność AGEs oraz spadek ilości markerów obecnych w zaawansowanych procesach glikacji [25, 27, 28].

6. ZAPOBIEGANIE NIEENZYMATYCZNEJ GLIKOZYLACJI BIAŁEK

Trwają badania nad stworzeniem leku, który by ochraniał narażone na glikację wolne grupy aminowe białek w pierwszym stopniu reakcji albo zapobiegałby powstawaniu wiązań krzyżowych w trzecim stopniu [12].

Stwierdzono, że aspiryna (kwas acetylosalicylowy) wykazuje pewnego rodzaju działanie chroniące przed glikacją. Cząsteczka aspiryny przenosi swą grupę acetylową na łańcuchy białkowe, co częściowo zapobiega glikozylacji. Nie jest dotąd wyjaśniony całkowicie mechanizm jej działania. Nie polega on na wiązaniu się tych grup z miejscami, które ulegną glikozylacji. Aspiryna jest w stanie uchronić białka nawet w tym przypadku, gdy do glikozylacji dochodzi w innej części cząsteczki białka niż ta, z którą aspiryna reaguje. Jakkolwiek jest ten mechanizm ochronny, białka zmienione pod wpływem aspiryny nie tworzą krzyżowych wiązań, a to jest już ogromnie ważne [11]. Jednakże sama aspiryna może powodować zmiany w strukturze białek i inicjować destrukcyjne procesy, ale nie powoduje rozfałdowywania się łańcuchów polipeptydowych, z których białka są zbudowane, ani też mętnienia soczewki oka. Stwierdzono, że wręcz chroni ją przed zmętnieniem pod wpływem działania cyjanków i niektórych cukrów [41]. Również ibuprofen jest takim lekiem. Leki, które zapobiegają powstawaniu kompleksów AGE, zapewne blokują grupy karbonylowe produktów reakcji Amadoriego. Takie działanie zapobiega tworzeniu się wiązań krzyżowych z innymi białkami przez wiązanie się z ich grupami aminowymi. Skuteczność przypisuje się też lekom przeciwgośćcowym – penicylaminie i aminoguanidynie. Potwierdzono także skuteczność działania flawonoidów przeciwko tworzeniu w kolagenie pentozydyny. Są one aktywne już w mikromolarnych stężeniach i stanowią wielką nadzieję zwłaszcza dla chorych na cukrzycę [7, 13, 42].

Stworzenie leku zapobiegającego glikozylacji jest niezmiernie ważne, ponieważ byłby to lek zapobiegający wtórnym skutkom cukrzycy i wielu innym chorobom wynikającym z niekorzystnego działania AGEs na organizm ludzki [25]. Istnieją dowody na obecność enzymów przeprowadzających proces odwrotny do glikacji, czyli deglikację. Zostały one stwierdzone u kręgowców, bakterii i grzybów [18]. Tylko enzymy obecne u kręgowców mogą przeprowadzać procesy deglikacji dużych białek wewnątrzkomórkowych poprzez mechanizm zależny od ATP. Jednakże dotąd nie ma potwierdzonych informacji o możliwości zastosowania tych związków w celu zapobiegania tworzeniu się końcowych produktów glikacji białek u człowieka [19]. Substancje usuwające skutki glikacji w organizmie obecnie są w stadium badań klinicznych. Należy stwierdzić, że dzisiaj dysponujemy o wiele prostszym środkiem zapobiegającym glikozylacji. Jest nim zmniejszenie spożycia cukru. Głównym argumentem przeciwko spożywaniu nadmiaru słodczy jest mechanizm glikozylacji białek. Tylko pierwsza reakcja glikozylacji wymaga obecności wolnych cząsteczek glukozy. Drugi etap glikozylacji jest reakcją nieodwracalną, jej produkt zwany produktem Amadoriego pozostaje w organizmie tak długo, aż nie zostanie usunięty w procesie przebudowy danego białka w obrębie określonej tkanki. W przypadku białek długo żyjących, jak np. kolagen występujący w błonach podstawnych, produkt reakcji Amadoriego pozostaje wystarczająco długo, by wytworzyły się wiązania krzyżowe i kompleksy AGE. Niebezpieczeństwo tkwi w sacharozie, która jako dwucukier ulega w organizmie przekształceniu w cukry proste: glukozę i fruktozę. Oba te cukry mają wolną grupę karbonylową potrzebną dla glikozylacji. Zwrócono ostatnio uwagę na fruktozę jako związek chemiczny warunkujący u ludzi proces glikozylacji. Okazuje się, że fruktoza szybciej powoduje glikozylację białka niż glukoza

[17, 33]. Niektóre komórki naszego organizmu potrafią przekształcać glukozę we fruktozę, co ułatwia tworzenie się większej ilości AGEs. Bardzo duże spożycie cukrów prowadzi w krótkim czasie do otyłości, która jest jednym z objawów syndromu metabolicznego, również związanego z powstającymi w czasie reakcji Maillarda produktami nieenzymatycznej glikacji, a w dalszej konsekwencji do wielu chorób m.in. cukrzycy [14, 20, 31].

7. UWAGI KOŃCOWE

Prace empiryczne nad procesem glikozylacji białek napotykać sporo trudności metodycznych, zwłaszcza przy ilościowej ocenie szybkości powstawania produktów reakcji i wiązań krzyżowych. Bardziej szczegółowe poznanie tych zjawisk może otworzyć możliwości do poznania molekularnych mechanizmów starzenia się organizmu. Istnieją realne możliwości praktycznych zastosowań wiedzy z tego zakresu. Być może dokładne oznaczenie stężenia AGEs w płynach ustrojowych i tkankach pozwoli na ustalenie dynamiki rozwoju powikłań cukrzycy i określenie tempa starzenia się organizmu. Istnieje też nadzieja, że w niedalekiej przyszłości uda się wyprodukować lek, który będzie przeciwdziałał tym procesom. Miałoby to przełomowe znaczenie dla profilaktyki i terapii tych chorób.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ARONSON D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 2003; **21**: 3–12.
- [2] AVERY NC, BAILEY AJ. Enzymic and non-enzymic cross-linking mechanisms in relation to turnover of collagen: relevance to aging and exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2005; **15**: 231–240.
- [3] AVERY NC, BAILEY AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol* 2006; **54**: 387–395.
- [4] BABU PV, GOKULAKRISHNAN A, DHANDAYUTHABANIR, AMEETHKHAND, KUMAR CV, AHAMED MI. Protective effect of *Withania somnifera* (*Solanaceae*) on collagen glycation and cross-linking. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007; **147**: 308–313.
- [5] BAILEY AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001; **122**: 735–755.
- [6] BOULANGER E, PUISIEUX F, GAXATTE C, WAUTIER JL. Aging: role and control of glycation. *Rev Med Interne* 2007; **11**: [praca w druku].
- [7] CERVANTES-LAUREAN D, SCHRAM DD, JACOBSON EL, HALAWEISH I, BRUCKNER GG, BOISSONNEAULT GA. Inhibition of advanced glycation end product formation on collagen by rutin and its metabolites. *J Nutr Biochem* 2006; **17**: 531–540.
- [8] CHO SJ, ROMAN G, YEBOAH F, KONISHI Y. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective. *Curr Med Chem* 2007; **14**: 1653–1671.
- [9] FURBER JD. Extracellular glycation crosslinks: prospects for removal. *Rejuvenation Res* 2006; **9**: 274–278.
- [10] GOODARZI MT, GHARAMAN S, MIRMOMENI MH. *In vitro* Glycation of Human IgG and Its Effect on Interaction with Anti-IgG. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2004; **3**: 181–187.
- [11] HADLEY J, MALIK N, MEEK K. Collagen as a model system to investigate the use of aspirin as an inhibitor of protein glycation and crosslinking. *Micron* 2001; **32**: 307–315.

- [12] HARDING JJ, GANEA E. Protection against glycation and similar post-translational modifications of proteins. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1764**: 1436–1446.
- [13] KIHO T, USUI S, HIRANO K, AIZAWA K, INAKUMA T. Tomato paste fraction inhibiting the formation of advanced glycation end-products. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; **68**: 200–205.
- [14] KULICZKOWSKA-PLAKSEJ J, BEDNAREK-TUPIKOWSKA G, PLAKSEJ R, FILUS A. Wpływ cukrzycy i insulinooporności na ekspresję receptora CD36. Część II. Udział receptora CD36 w patomechanizmie powikłań cukrzycy. *Post Hig Med Dośw (online)* 2006; **60**: 152–162.
- [15] KUROWSKI R, MANITIUS J. Advanced glycation end products (AGEs) and renal failure. *Przegl Lek* 2006; **63**: 203–208.
- [16] MATSUNAGA N, ANANI, ROSENBERG P, NAGAI R, LUNDSTROM O, HORIUCHI S, ANDO Y, SUHR OB. Advanced glycation end product is implicated in amyloid-related kidney complications. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; **65**: 263–271.
- [17] MIKULIKOVÁ K, ECKHARDT A, KUNEŠ J, ZICHA J, MIKŠIK I. Advanced glycation end-product pentosidine accumulates in various tissues of rats with high fructose intake. *Physiol Res* 2007; **8**: [praca w druku].
- [18] MONNIER VM. Bacterial enzymes that can deglycate glucose- and fructose-modified lysine. *Biochem J* 2005; **392**: 263–269.
- [19] MONNIER VM, SELL DR. Prevention and repair of protein damage by the Maillard reaction *in vivo*. *Rejuvenation Res* 2006; **9**: 264–273.
- [20] MONNIER VM, SELL DR, GENUTH S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; **1043**: 567–581.
- [21] MORBINI P, VILLA C, CAMPO I, ZORZETTO M, INGHILLERI S, LUISETTI M. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol* 2006; **19**: 1437–1445.
- [22] MUNTANE G, DALFO E, MARTINEZ A, REY MJ, AVILA J, PEREZ M, PORTERO M, PAMPLONA R, AYALA V, FERRE I. Glial fibrillary acidic protein is a major target of glycoxidative and lipoxidative damage in Pick's disease. *J Neurochem* 2006; **99**: 177–185.
- [23] NAGAI R, FUJIWARA Y, MERA K, OTAGIRI M. Investigation of pathways of advanced glycation end-products accumulation in macrophages. *Mol Nutr Food Res* 2007; **51**: 462–467.
- [24] NIWA T. Mass spectrometry for the study of protein glycation in disease. *Mass Spectrom Rev* 2006; **25**: 713–723.
- [25] OBRENOVICH ME, MONNIER VM. Apoptotic killing of fibroblasts by matrix-bound advanced glycation endproducts. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; **4**: 3.
- [26] PADIVAL S, NAGARAJ RH. Pyridoxamine inhibits maillard reactions in diabetic rat lenses. *Ophthalmic Res* 2006; **38**: 294–302.
- [27] PAGEON H, ASSELINEAU D. An *in vitro* approach to the chronological aging of skin by glycation of the collagen: the biological effect of glycation on the reconstructed skin model. *Ann NY Acad Sci* 2005; **1043**: 529–532.
- [28] PAGEON H, BAKALA H, MONNIER VM, ASSELINEAU D. Collagen glycation triggers the formation of aged skin *in vitro*. *Eur J Dermatol* 2007; **17**: 12–20.
- [29] PERTYŃSKA-MARCZEWSKA M, KIRIAKIDIS S, WAIT R, BEECH J, FELDMANN M, PALEOLOG EM. Advanced glycation end products upregulate angiogenic and pro-inflammatory cytokine production in human monocyte/macrophages. *Cytokine* 2004; **28**: 35–47.
- [30] REDDY GK. AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvasc Res* 2004; **68**: 132–142.
- [31] ROBERT L, LABAT-ROBERT J. The metabolic syndrome and the Maillard reaction. An introduction. *Pathol Biol (Paris)* 2006; **54**: 371–374.
- [32] SATO T, SHIMOGAITO N, WU X, KIKUCHI S, YAMAGISHI S, TAKEUCHI M. Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006; **21**: 197–208.
- [33] SCHALKWIJK CG, STEHOUWER CD, VAN HINSBERGH VW. Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; **20**: 369–382.
- [34] SCHMITT A, MEINERS I, SCHMITT J, NOLLER J, IHLING C, MUNCH G, SINZ A, NIEBER K. Two analytical methods to study the interaction of AGEs with cell surface proteins. *J Biochem Biophys Methods* 2005; **65**: 121–136.

- [35] SOLDATOS G, COOPER ME. Advanced glycation end products and vascular structure and function. *Curr Hypertens Rep* 2006; **8**: 472–478.
- [36] STITT AW. The Maillard reaction in eye diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005; **1043**: 582–597.
- [37] STYSZYŃSKI A, KORYBALSKA K, WIECZOROWSKA-TOBIS K. Nieenzymatyczna glikozylacja białek – potencjalna rola w patogenezie chorób i starzeniu. *Gerontol Pol* 2001; **9**:
- [38] SUNAHORI K, YAMAMURA M, YAMANA J, TAKASUGI K, KAWASHIMA M, MAKINO H. Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 97–104.
- [39] TAKEUCHI M, KIKUCHI S, SASAKI N, SUZUKI T, WATAI T, IWAKI M, BUCALA R, YAMAGISHI S. Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; **1**: 39–46.
- [40] THORNALLEY PJ. Endogenous alpha-oxoaldehydes and formation of protein and nucleotide advanced glycation endproducts in tissue damage. *Novartis Found Symp* 2007; **285**: 229–243.
- [41] URIOS P, GRIGOROVA-BORSOS AM, STERNBERG M. Aspirin inhibits the formation of pentosidine, a cross-linking advanced glycation end product, in collagen. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **77**: 337–340.
- [42] URIOS P, GRIGOROVA-BORSOS AM, STERNBERG M. Flavonoids inhibit the formation of the cross-linking AGE pentosidine in collagen incubated with glucose, according to their structure. *Eur J Nutr* 2007; **46**: 139–146.
- [43] WANG AL, YU AC, HE QH, ZHU X, TSO MO. AGEs mediated expression and secretion of TNF alpha in rat retinal microglia. *Exp Eye Res* 2007; **84**: 905–913.
- [44] VERZIJL N, DEGROOT J, BEN ZC, BRAU-BENJAMIN O, MAROUDAS A, BANK RA, MIZRAHI J, SCHALKWIJK CG, THORPE SR, BAYNES JW, BIJLSMA JW, LAFEBER FP, TEKOPPELE JM. Cross-linking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 114–123.
- [45] ŻAK I. *Chemia medyczna*. Wyd. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 2001: 294–296.

Redaktor prowadzący – Janusz Kubrakiewicz

Otrzymano: 27.07. 2007 r.

Przyjęto: 15.11. 2007 r.

Agata Jabłońska-Trypuć

Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku

Ul. Krakowska 9, 15-875 Białystok

e-mail: a.jablonska-trypuc@wskosm.pl