

УДК 612.349.8; 616.379-008.64
©Ансари, Рашид

НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ: ОТ ДИАБЕТА ДО РАКА

Н.А. Ансари¹, З. Рашид^{2}*

¹Отделение Биохимии, Медицинский колледж J.N., Мусульманский Университет
Алигарха, Алигарх-02, Индия

²Отделение Патологии, Микробиологии и Иммунологии, Медицинский факультет
Университета Южной Каролины, Коламбия, 29209 США; тел.: +1-803-733-3157;
эл. почта: amuscholar@yahoo.co.in

Инкубация белков с глюкозой приводит к неферментативному гликированию белков и образованию ранних продуктов гликирования - продуктов Амадори. Окислительное расщепление продуктов Амадори рассматривается как главный путь образования *in vivo* конечных продуктов завершеного гликирования (ПЗГ). Неферментативное гликирование белков или реакция Майяра усиливается при диабете из-за гипергликемии и приводит к развитию различных осложнений, таких как слепота, сердечные заболевания, повреждения нервной системы и почечной недостаточности. Продукты раннего и завершеного гликирования накапливаются в плазме и тканях больных диабетом и вызывают регенерацию аутоантител против этих продуктов. Продукты завершеного гликирования ассоциируются и с другими заболеваниями, например, раком. Этот обзор суммирует текущие знания по тем свойствам специфичных продуктов гликирования как общих и ранних диагностических биомаркеров для контроля за болезнью и осложнениями при применении новейших терапевтических средств против болезней.

Ключевые слова: неферментативное гликирование, продукты Амадори, конечные продукты завершеного гликирования, гипергликемия, сахарный диабет, рак.

ВВЕДЕНИЕ. Неферментативное гликирование усиливается при диабете благодаря гипергликемии и приводит к различным осложнениям болезни. Осложнениям подвергаются те органы, клетки которых для потребления глюкозы не требуют инсулина, это нервная система, сердце, почки и мелкие кровеносные сосуды. Взаимодействие гликированных белков с β -клеточными рецепторами и/или панкреатических β -клеток разрушенных островковых клеток с аутоантителами может влиять на синтез инсулина [1].

Неферментативное гликирование белков первоначально происходит по лизиновым остаткам, расположенным внутри цепи [2]. Оно включает реакцию конденсации карбонильной группы альдегида редуцирующего сахара со свободной аминогруппой или ϵ -аминогруппой лизиновых остатков. Реакция протекает по типу нуклеофильного присоединения, в результате быстро образуется основание Шиффа (альдимин), а затем посредством кислотно-основного катализа этот лабильный промежуточный продукт подвергается перегруппировке до более стабильного продукта раннего гликирования, известного как продукт Амадори (кетамин) [3]. Образование конечных продуктов завершеного гликирования (ПЗГ) происходит путём дальнейших необратимых химических реакций продуктов Амадори. ПЗГ могут быть не флуоресцирующими и не поперечно-сшитыми, такими как N^ε-карбоксиметил-лизин (КМЛ) и пираллин, или обладающими флуоресценцией и поперечно-сшитыми, такими как, например, пентозидин и кросслайн [4].

* - адресат для переписки

НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Концентрации продуктов Амадори и ПЗГ увеличиваются при диабете и повышение ПЗГ связано со многими осложнениями диабета, старения, артритами и, по последним данным, с онкологическими заболеваниями. Присутствие аутоантител к продуктам гликирования у пациентов с различными заболеваниями может служить биомаркером заболеваний и их осложнений.

Неферментативное гликирование белков. Неферментативное гликирование является классической ковалентной реакцией, в которой посредством N-гликозидного связывания образуется сахар-протеиновый комплекс через серию химических реакций, описанных химиком Майяром [5]. Эти реакции протекают в течение нескольких часов, когда ранее образованное лабильное основание Шиффа перегруппировывается в более стабильный продукт Амадори [6]. Продукты ранней стадии гликирования Амадори-модифицированные белки могут подвергаться дальнейшим реакциям, включающим образование дикарбонильных интермедиатов, таких как 3-дезоксиглюкозоны (3-ДГ), приводящих к увеличению необратимых продуктов, названных ПЗГ [7] (рисунок). Несмотря на то, что сахара являются главными предшественниками соединений ПЗГ, многочисленные промежуточные соединения, известные как реакционноспособные карбонильные виды (РКВ), такие как глиоксаль, метилглиоксаль, дезоксиглюкозоны, образующиеся при деградации продуктов Амадори в реакциях окисления и дегидратации, вновь реагируют со свободными аминогруппами белков и действуют как распространители реакций неферментативного гликирования. Эти соединения намного более реакционноспособны, чем сахара, из которых они образовались. Такие промежуточные продукты образуются при гликолизе (метилглиоксаль) или в полиольном пути, а также могут образовываться при аутоокислении углеводов (глиоксаль) [8].

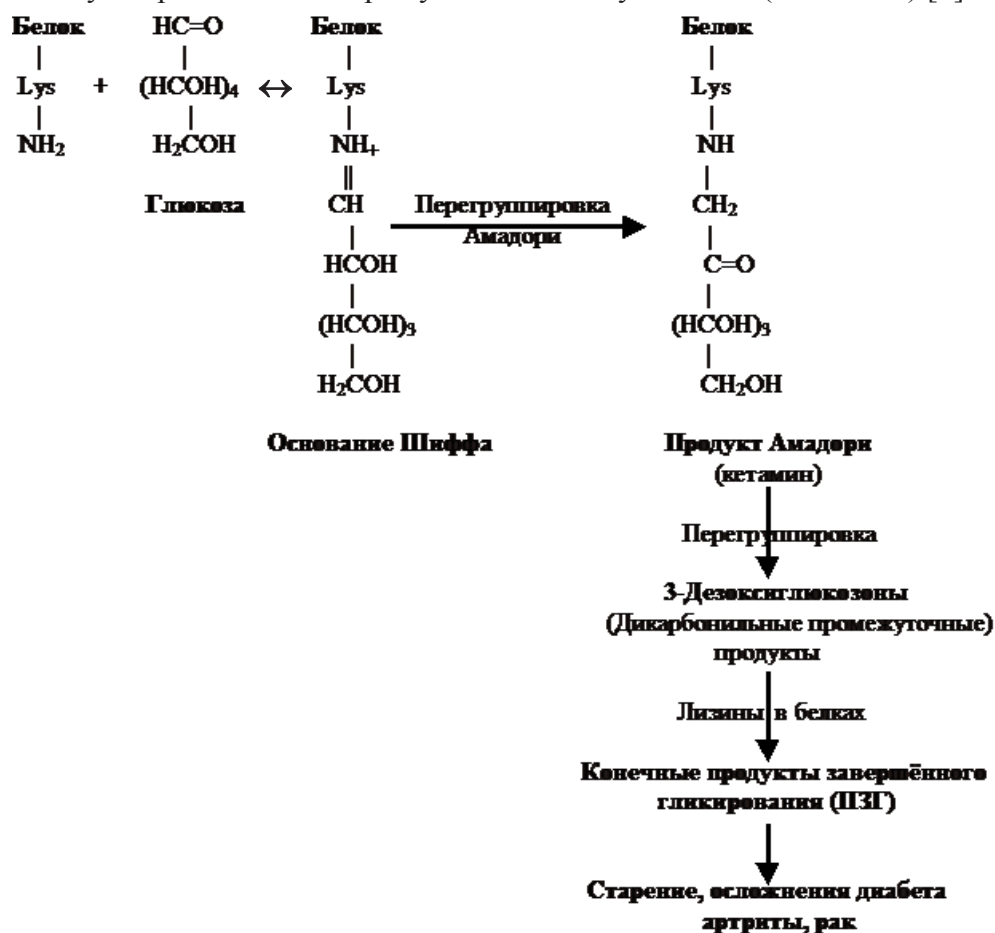


Рисунок.
Путь неферментативного гликирования белков глюкозой и ассоциированные патологические состояния (адаптировано из [3]).

Неферментативное гликирование белков, пептидов и других макромолекул связывают с рядом патологий, наиболее часто с диабетом, нормальным старением и нейродегенеративной амилоидной болезнью, такой как болезнь Альцгеймера. Многочисленные исследования доказывают определенную связь между гипергликемией/ПЗГ и патогенезом диабетических осложнений, таких как ретинопатией, нефропатией, нейропатией и васкулопатией [9]. Хотя неферментативное гликирование изменяет сродство гемоглобина к кислороду, для диабета не характерны гематологические заболевания.

Исследования *in vitro* показали, что гликированные белки, прошедшие реакцию Майяра, становятся поперечно-сшитыми [10], при этом белок полимеризуется и образуются до сих пор плохо охарактеризованные бурые и флуоресцирующие соединения [11]. Имеются доказательства существования таких реакций в организме. В последние годы были проведены интенсивные исследования по гликированию *in vitro* белков инкубированными с высокими концентрациями глюкозы, таких как белок хрусталика глаза кристаллин [12], инсулин [13], белки мембран эритроцитов [14], бычий сывороточный альбумин [15], человеческий сывороточный альбумин [16], ферменты [17], липопротеины высокой и низкой плотности [18], миелин периферических нервов [19], эластин [20], коллаген [21], IgM и IgG [22, 23]. Неферментативному гликированию *in vitro* подвергались также некоторые другие белки [24] (табл. 1).

Таблица 1. Примеры белков, подвергающихся неферментативному гликированию (адаптировано из [24]).

Белки	Источник
Коллаген	Сухожилия человека
Коллаген	Гломерулярная базальная мембрана человека
Коллаген	Аорта крысы
Коллаген	Гломерулярная базальная мембрана крысы
Коллаген	Кожа телят
Тубулин	Мозг крысы
Белки глазного хрусталика	Глазной хрусталик человека
Белки глазного хрусталика	Глазной хрусталик крысы
Белки глазного хрусталика	Глазной хрусталик быка
Белок периферических нервов	Бедерный нерв человека
Белок периферических нервов	Седлистый нерв крысы и собаки
Белки сухожилий	Двубрюшная мышца человека
Белки артерий	Коронарные артерии человека
Эластин	Соединительная ткань легких человека
Белки мембран эритроцитов	Эритроциты человека
Инсулин	Препараты инсулина быка
Антитромбин III	Плазма человека
Белки тромбоцитов	Тромбоциты человека
Липопротеины	Липопротеины высокой и низкой плотности человека
Фибриноген	Фибриноген человека
Рибонуклеаза А	Поджелудочная рибонуклеаза А быка
Аминокислоты и пептиды мочи	Моча человека

Гликирование происходит по аминок группам остатков лизина или гидроксизина [2] также как по аминок группам остатков аргинина [25], а также остатков гистидина, триптофана и цистеина [26]. Концевой остаток валина β -цепи и специфические остатки лизина были идентифицированы как высоко реактивные места гликирования гемоглобина [27]. В гемоглобине наиболее реактивные остатки лизина по-видимому локализованы около карбоксильных групп в первичной или трёхмерной структуре белка, тогда как в альбумине реактивный лизин примыкает к другому остатку лизина в первичной последовательности аминокислот.

У пациентов с диабетом увеличенный уровень глюкозы крови коррелирует с увеличенным образованием кетоамина. Измерение глюкозы крови даёт показатель только текущей концентрации глюкозы как переходный или кратковременный индикатор. Величина кетоамина зависит от средней концентрации глюкозы в крови за прошедшие 2-3 недели и является средневременным индикатором, тогда как измерение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) представляет собой среднюю концентрацию глюкозы крови за 6-8 недель и является долговременным индикатором. Хотя существует сильная корреляция между увеличенной глюкозой плазмы и HbA_{1c} , между уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) и HbA_{1c} у пациентов с нормальной переносимостью к глюкозе, у пациентов с умеренной переносимостью к глюкозе такой четкой зависимости нет, поэтому использование HbA_{1c} для диагноза диабета рекомендовано не везде [1].

Продукты Амадори. Измерение продуктов ранней стадии гликирования (продуктов Амадори) повсеместно используется для оценки контроля метаболизма у пациентов с диабетом. Обычно используются два параметра – HbA_{1c} и гликированные белки сыворотки [4]. HbA_{1c} образуется при неферментативной реакции между глюкозой и аминок группами валина и лизина β -глобина.

Гликированные сывороточные белки или кетоамины являются продуктами неферментативной реакции между глюкозой и свободными аминок группами сывороточных белков. Измерение продуктов раннего гликирования выражает метаболический контроль последних двух недель, поскольку период полураспада альбумина и других сывороточных белков близок к 15 дням [28]. Высокий уровень продуктов Амадори образуется при гликировании глюкозой коллагена, сывороточного альбумина человека и глутатиона в присутствии ингибиторов ПЗГ [21, 29, 30].

Конечные продукты завершённого гликирования (ПЗГ). На воздухе концентрация продуктов Амадори быстро снижается из-за превращения их в инертные соединения КМЛ и ЕА (эритроновая кислота) [31]. КМЛ образуется при окислительной деградации N^{α} -формил- N^{ϵ} -фруктозолизина (ФФЛ) в гликированном белке и при побурении инкубационной среды с гликированным белком, этот процесс происходит в большей степени в атмосфере азота, чем на воздухе [4]. Эти соединения образуются также при гидроксильной и пероксинитритной модификации продуктов Амадори из сывороточного альбумина человека [29, 32]. Представленные исследования наводят на мысль, что окислительная деградация соединений Амадори с образованием КМЛ может играть роль в ограничении процесса гликирования белков в живом организме.

Гликирование белков и ПЗГ сопровождается увеличением свободнорадикальной активности, что вносит свой вклад в повреждение биомолекул при диабете. ПЗГ генерируют свободные радикалы кислорода, что может сильно влиять на развитие атеросклероза [33]. Рецепторы для ПЗГ (РПЗГ) присутствуют во многих типах клеток, особенно они активны при диабете. Исследования показали, что взаимодействие ПЗГ и РПЗГ изменяют внутриклеточную сигнализацию, генную экспрессию, выделение провоспалительных молекул и свободных радикалов, что вносит свой вклад в патологию осложнений при диабете [2]. Было показано, что старческие болезни ассоциируют с ПЗГ и свободными радикалами [34, 35] (табл. 2).

Таблица 2. Ассоциированные с возрастом заболевания, связанные с ПЗГ и свободными радикалами (адаптировано из [34]).

Осложнения диабета
Атеросклероз
Катаракта
Рак
Болезнь Альцгеймера.
Болезнь Паркинсона
Амиотрофический латеральный склероз
Ревматоидный артрит

Главными биологическими эффектами интенсивного гликирования являются: ингибирование связывания регуляторных молекул, поперечная сшивка гликированных белков, ловля растворимых белков гликированным внеклеточным матриксом, снижение восприимчивости к протеолизу, инактивация ферментов, аномалии функции нуклеиновых кислот и усиленная иммуногенность в отношении образования иммунных комплексов [36]. В организме нет ферментов способных гидролизовать ПЗГ соединения, в результате чего ПЗГ-модифицированные белки являются необратимыми продуктами. Эти структуры накапливаются при жизни белка, из которого они были образованы. Коллаген, альбумин, базальный белок миелин, белки хрусталика глаза, липопротеины и нуклеиновые кислоты - вот некоторые примеры ПЗГ-модифицированных белков.

Гликоокисидация. Гликирование основной источник РКВ, которые образуются при окислительном пути гликирования [37]. Некоторые исследователи поддерживают идею; что гликирование и окисление тесно связанные процессы, аутоокисление глюкозы играет основную роль в неферментативном гликировании белков. Глюкоза находится в равновесии со своим двухатомным спиртом, который может подвергаться аутоокислению с образованием энедиол-радикала. Этот радикал восстанавливает молекулярный кислород до образования супероксидного радикала, а сам окисляется до дикарбонильного кетоальдегида, который реагирует с аминогруппой белка образуя кетоамин. Кетоамины сходны с продуктами Амадори, хотя они более реакционноспособны и тоже участвуют в образовании ПЗГ [4]. Гликированный *in vitro* сывороточный альбумин показывает возможное взаимодействие между гликированием и окислением [38]. Содержание гликированного сывороточного альбумина является показателем окислительной модификации при гликировании [39]. В условиях гипергликемии большинство карбонильных соединений образовавшихся при гликировании нуждаются в окислительном этапе при их образовании. Дикарбонильные соединения белков могут принимать участие в образовании ПЗГ и относятся к гликоокисидативным продуктам [40]. Свободные радикалы и гликирование являются главными патогенами при хронических заболеваниях, дегенеративных болезнях и при старении.

Дегградация гликированных белков. При диабете гликирование белков и окисление увеличивается как в клеточных так и во внеклеточных белках. Физиологически поврежденные белки расщепляются и замещаются клетками [41, 42]. В результате клеточного протеолиза освобождаются гликированные и окисленные аминокислоты в виде свободных соединений. Концентрация в плазме и экскреция с мочой этих свободных соединений значительно увеличивается при диабете I типа [4]. Появившиеся в процессе гликирования ПЗГ пептиды являются продуктами дегградации, которые частично образуются при протеолизе матриксных компонентов, и обычно называются гликотоксинами. Гликотоксины очень реакционноспособны при попадании в кровоток. В случае, если они не выделяются почками, рециркулирующие ПЗГ пептиды могут образовывать новые ПЗГ продукты, которые могут реагировать с другими компонентами плазмы и тканей. На этой стадии гликирование становится автономным процессом, который значительно ускоряет прогресс осложнений [33].

Сахарный диабет. При диабете содержание продуктов Амадори и ПЗГ увеличиваются и они вовлекаются во многие диабетические осложнения. Продукты Амадори из сывороточного альбумина человека, обнаруженные у пациентов с иммуногенным диабетом и диабетом I типа с ретинопатией и невропатией были значительно выше, чем у пациентов без осложнений [43]. Белки, содержащие ПЗГ, высоко иммуногенны и КМЛ в белках является одним из главных эпитопов, узнаваемых анти-ПЗГ антителами [44, 45]. О присутствии КМЛ-БСА антител в сыворотке крыс со стрептозотоциновым диабетом, также как у небольшого числа пациентов с диабетом, сообщалось в литературе [46]. У пациентов с диабетом были найдены аутоантитела к N^ε-карбоксиэтиллизину (КЭЛ) в белках хрусталика глаза человека [47]. Взаимодействие ПЗГ аутоантител с ПЗГ как с постоянно образующимся антигеном приводит к образованию ПЗГ-иммунных комплексов что может играть роль при диабетических осложнениях [48].

Осложнения сахарного диабета. Гипергликемия приводит к гликированию и образованию ПЗГ и признается многими исследователями как главная причина вторичных осложнений при диабете благодаря сверх продукции АФК [49, 50]. Сверх продукция АФК снижает антиоксидантную защиту и изменяет энзиматические пути у людей с плохо контролируемым диабетом [51]. У больных диабетом могут наблюдаться повышенные уровни железа и свободных ионов меди [52, 53], которые в присутствии гликированных белков *in vitro* показывают образование свободных радикалов [29, 54]. При оксидативном стрессе гликирование белков метилглиоксалем увеличивается. Это может лежать в основе связи гликирования и оксидативного стресса с диабетическими осложнениями и может также вносить свой вклад в патологические процессы при старении [55].

Диабетическая ретинопатия. ПЗГ оказывают своё воздействие на микрососудистые эндотелиальные клетки и перициты благодаря повышению уровня мРНК рецепторов ПЗГ [56]. ПЗГ могут быть причиной потери перицитов и гибели эндотелиальных клеток при диабетической ретинопатии. Клетки ретины, инкубированные с ПЗГ, вызывают увеличение ростового фактора сосудистых эндотелиальных клеток (СЭРФ), который в свою очередь стимулирует ангиогенез и неоваскуляризацию и ответственен за патогенез пролиферации ретинопатии [57]. ПЗГ стимулируют секрецию ИЛ-6 клетками ретины человека, который может индуцировать ангиогенез увеличенной экспрессией СЭРФ [58]. Фруктозолизин, начальное соединение Амадори, в коллагене пациентов с диабетом I типа независимо ассоциировал с ретинопатией [59]. Повышенные концентрации альбумина, подвергшемуся перегруппировке Амадори у животных, связаны с развитием диабетической ретинопатии [60].

Диабетическая нефропатия. Гипергликемия и ПЗГ увеличивают выделение трансформирующего ростового фактора-β (ТРФ-β) и могут влиять на толщину базальной мембраны, изменяя фильтрацию и существенно снижая гломерулярную

функцию [61]. Было показано, что образование ПЗГ предполагает изменения в морфологии почек у пациентов с диабетом I типа [62]. Уровень циркулирующих в сыворотке ПЗГ так сильно увеличивается у пациентов с диабетической нефропатией и почечной недостаточностью, что они не могут быть удалены почками [33]. Сывороточные ПЗГ включают как сывороточные белки, модифицированные завершённым гликированием, так и ПЗГ пептиды низкого молекулярного веса [63]. Увеличенные концентрации сывороточных ПЗГ при нефропатии могут быть ответственны за быстрое развитие атеросклероза [64]. Некоторые исследования показали, что прогрессирующая нефропатия развивается у трансгенных мышей со сверх экспрессией рецепторов ПЗГ в клетках сосудов [65].

Диабетический атеросклероз. Гликированные ЛПНП могут быть ответственны за гиперлипидемию и ускоренное образование пенных клеток у пациентов с диабетом [66]. Усиленное окисление ЛПНП приводит к увеличению атерогенно окисленных ЛПНП у больных диабетом при гликировании и образовании ПЗГ [67]. Гликированные ЛПНП играют опосредованную роль при образовании атеросклеротических бляшек, в которых определяются ПЗГ [68]. Исследование на диабетических мышах показало, что недостаток аполипопротеина Е (апо Е) способствует развитию атеросклероза и увеличивает экспрессию рецепторов ПЗГ и ПЗГ [69]. Приблизительно 2-5% апо В в плазме больных диабетом гликировано, по сравнению приблизительно с 1% в плазме недиабетического контроля [33].

Диабетическая нейропатия. Главной причиной, связывающей клиническую диабетическую нейропатию и периферические нервные изменения, является гипергликемия. Одним из важнейших биохимических путей, включенных в этот процесс, с потенциальным развитием диабетической нейропатии, является гликирование, приводящее к ПЗГ модификации белков нервов. ПЗГ окрашивались в эндоневрии, особенно аксонов, эндоневральных капилляров и периневрии у диабетических пациентов с нейропатиями. Неферментативное гликирование аксональных белков приводило к изменениям в структуре и транспорте, что вызывало аксональную атрофию и дегенерацию. Кроме того исследования показали, что гликирование миелина происходит как в периферических нервах так и в мозгу [36].

Ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит (РА) характеризуется суставным и системным воспалением, вместе с образованием ряда аутоантител. При воспалении белки могут быть повреждены неферментативным гликоокислением [70]. ПЗГ-повреждённые белки активно включаются в РА [71-73] и остеоартрит [74]. Поперечные сшивки, образующиеся в хряще с участием пентозидина, вызывают типичное пожелтение ткани [75], и надо полагать, непосредственно влияют на суставную патологию и увеличение в моче ПЗГ, наблюдаемое у пациентов с остеоартритом или РА.

Иммуноглобулины, как и хрящи, также могут быть повреждены при воспалении. Исследования показали, ПЗГ-поврежденные IgG могут определяться у пациентов с артритом в течение длительного времени [76-78]. ПЗГ могут быть обнаружены как в тяжёлых так и в легких цепях IgG [76, 79, 80]. Исследования показали, что приблизительно у 30-40% пациентов с положительным ревматоидным фактором (РФ) был повышенный иммунный ответ на IgG-ПЗГ. В предыдущем исследовании РА пациентов с длительно протекающим заболеванием [77], была обнаружена сильная корреляционная зависимость содержания анти-IgG-ПЗГ антител с измеряемой активностью болезни, тогда как содержание РФ не давало такой корреляции.

Рак. Недавние исследования на большом материале показали возможную связь между увеличенным риском заболевания раком и повышенным уровнем глюкозы крови натощак [81, 82]. Раковые заболевания характеризуются повышенным потреблением глюкозы и высокая скорость гликолиза приводит к неферментативному гликированию белков. Гликирование важнейший источник

образования глиоксалиевых и метилглиоксалиевых молекул, которые приводят к появлению ПЗГ-модифицированных белков, таких как КМЛ. При использовании специфических антител КМЛ были обнаружены у людей с некоторыми видами раковых заболеваний [83]. КМЛ-соединения в протеасомах полностью не расщепляются и промежуточные продукты могут накапливаться и вызывать как эпигенетические изменения, так и дальнейшие повреждения ДНК и белков [84, 85].

Недавние исследования показали генотоксические эффекты острого карбонильного стресса, что может осложнить хронические кожные повреждения [84] или повреждения гистонов [86] и могут влиять на различные патологические состояния, включая старение и рак. Было найдено, что гипергликемия вызывает генную мутацию и вызванное АФК повреждение ДНК может включаться в процесс ассоциированного с диабетом канцерогенеза [87, 88]. В литературе сообщалось о высокой встречаемости рака у пациентов с ПЗГ и с хроническими заболеваниями почек, вызванных высокой внутриклеточной активностью свободных радикалов [89]. Диабет 2 типа ассоциируется с увеличенным риском рака печени, поджелудочной железы, прямой кишки, почек, молочной железы и эндометрия [90, 91]. Другие недавние исследования утверждают, что риск рака поджелудочной железы одинаково увеличен у людей как с 1, так и со 2 типом диабета [92].

Ингибиторы ПЗГ. Ингибиторы ПЗГ обычно разделяются на три группы. Первые это агенты, связывающие карбонильные группы, наподобие аминогуанидина, который снижает карбонильный стресс. Вторые, хелаторы металлоионов, такие как пиридоксамин, ДТРА, которые подавляют реакции гликооксидации, и третьи - разрушители поперечных сшивок, такие как тиазолиевые соли (АЛТ-711), которые разрушают поперечные сшивки ПЗГ. Хелаторы, сульфгидрильные соединения, антиоксиданты и аминогуанидин тормозят образование гликооксидативных продуктов, возникновение флуоресценции и образование поперечных сшивок коллагена, без значительного воздействия на степень гликирования белков [21]. Поскольку использование аминогуанидина было прекращено из-за его побочных эффектов, было показано, что пиридоксамин и АЛТ-711 подают большие надежды как ингибиторы ПЗГ [93]. Блокирование взаимодействия между ПЗГ и рецептором ПЗГ при использовании растворимых рецепторов ПЗГ (рПЗГ), которые не проводят сигнала, нашло терапевтическое применение на животных моделях [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Роль увеличенного неферментативного гликирования белков и накопление в сыворотке и тканях ПЗГ при патогенезе диабетических осложнений распространилось на другие болезни, такие как артриты, болезнь Альцгеймера и недавно на рак. Присутствие аутоантител специфичных к продуктам Амадори при раке может быть шагом в раннем определении болезни и рассматривать гликированные продукты как общие биомаркеры болезней. Ингибирование образования продуктов Амадори может быть новым и эффективным терапевтическим средством при болезнях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Powers A.C. (2005) in: Harrison's Principles of Internal Medicine, (Kasper D.L., Fauci A.S., Longo D.L., Braunwald E., Hauser S.L., Jameson J.L., ред.) 16th Edn, McGraw-Hill, New York, pp. 2152-2157.
2. Watkins N.G., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1985) J. Biol. Chem., **260**, 10629-10636.
3. Neglia C.I., Cohen H.J., Garber A.R., Ellis P.D., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1985) J. Biol. Chem., **258**, 14279-14283.
4. Ahmed N. (2005) Diabet. Res. Clin. Prac., **67**, 3-21.
5. Horvat S., Jakas A. (2004) J. Pept. Sci., **10**, 119-137.
6. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. (2001) Diabetologia, **44**, 129.

7. McRobert E.A., Gallichio M., Jerums G., Cooper M.E., Bach L.A. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 25783-25789.
8. Thornalley P.J. (1996) *Endocrinol. Metab.*, **3**, 149-166.
9. Kimura T., Takamatsu J., Miyata T., Miyakawa T., Horiuchi S. (1998) *Pathol. Intl.*, **48**, 575-579.
10. Eble A.S., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1983) *J. Biol. Chem.*, **258**, 9406-9412.
11. Ahmed M.U., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1986) *J. Biol. Chem.*, **261**, 4889-4894.
12. Stevvens J.V., Rouzer C.A., Monnier V.M., Cerami A. (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 2918.
13. Dolhofer R., Weil O.H. (1979) *FEBS Lett.*, **100**, 133.
14. Miller J.A., Gravelles E., Bunn F.H. (1980) *J. Clin. Invest.*, **65**, 896.
15. Arakawa T., Timasheff S.N. (1982) *Biochemistry*, **21**, 6536.
16. Shaklai N., Garlick R.L., Bunn F.H. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 3812.
17. Coradello H., Lubee G., Pollack A., Sternberg M. (1984) *Padiatr. Pathol.*, **17**, 457.
18. Krittlen M., Brett J., Radoff J. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 9010.
19. Green A.D. (1980) *Metabolism*, **92**, 118.
20. Baydanoff S., Konova E., Dosheva I., Dorovski P. (1994) *Glycosylat. Disorders*, **1**, 53.
21. Fu M.-X., Wells-knecht K.J., Blackledge J.A., Lyons T.J., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1994) *Diabetes*, **43**, 676-683.
22. Menini T., Gugliucci A., Sodahlon Y.K., Stahl A.J.C., Blickle J.F., Brogard J.M. (1993) *Ann. Biol. Chem.*, **50**, 887-891.
23. Newkirk M.M., Goldbach-Mansky R., Lee J., Hoxworth J., McCoy A., Yarbboro C., Klippel J., El-Gabalawy H. (2003) *Arth. Res. Ther.*, **5**, 82.
24. Armbruster D.A. (1987) *Clin. Chem.*, **33**, 2153-2163.
25. Ledl F., Schleicher E. (1990) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 565.
26. Munch G., Schickanz D., Behme A., Gerlach M., Riederer P., Palm D., Schinzel R. (1999) *Nat. Biotechnol.*, **17**, 1006.
27. Hangaishi M., Taguchi J., Miyata T., Ikari Y., Togo M., Hashimoto Y., Watanabe T., Kimura S., Kurokawa K., Ohno M. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **248**, 285-292.
28. Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R.A., Malone J.I., Nathan D., Peterson C.M., Sacks D.B. (2004) *Diab. Care*, **27**, 1761-1773.
29. Nagai R., Ikeda K., Higashi T., Sano H., Jinnouchi Y., Araki T., Horiuchi S. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **234**, 167-172.
30. Linetsky M.D., Shipova E.V., Leger R.D., Argirov O.O. (2005) *Biochim. Biophys. Acta*, **1724**, 181-193.
31. Ahmed M.U., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1986) *J. Biol. Chem.*, **261**, 4889-4894.
32. Nagai R., Unno Y., Hayashi M.C., Masuda S., Hayase F., Kinase N., Horiuchi S. (2002) *Diabetes*, **51**, 2833-2839.
33. Bernheim J., Rashid G., Gavrieli R., Korzets J., Walach B. (2001) *Eur. J. Clin. Invest.*, **31**, 1064-1069.
34. Stachelin B.H. (1997) in: *Free Radicals, Glycoxidative Stress in Ageing, Age-related Diseases, World Congress of Gerontology*.
35. Ligier S., Fortin P.R., Newkirk M.M. (1998) *Br. J. Rheumatol.*, **37**, 1307.
36. Turk Z. (2001) *Diabetol. Croatica*, **30**, 49.
37. Rahbar S., Figarola L.J. (2003) *Arch. Biochem. Biophys.*, **419**, 63.
38. Traverso N., Menini S., Cottalasso D., Odetti P., Marinari M.U., Pronzata A.M. (1997) *Biochim. Biophys. Acta*, **1336**, 409-418.
39. Fu M.-X., Wells-knecht K.J., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1992) *Diabetes*, **41**, 42.
40. Liggins J., Furth J.A. (1997) *Biochim. Biophys. Acta*, **1361**, 123-130.
41. Thornalley P.J., Battah S., Ahmed N. (2003) *Biochem. J.*, **375**, 581-592.
42. Goldberg A.L. (2003) *Nature*, **426**, 895-899.
43. Schalkwijk C.G., Ligtoet N., Twaalfhoven H., Jager A., Blaauwgeers H.G.T., Schlingemann R.O., Tarnow L., Parving H-H., Stehouwe C.D.A., Hinsbergh V.W.M. (1999) *Diabetes*, **48**, 2446-2453.

44. Reddy S., Bichler J., Wells-Knecht K.J., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1995) *Biochemistry*, **34**, 10872-10878.
45. Ikeda K., Higashi T., Sano H., Jinnouchi Y., Yoshida M., Araki T., Ueda S., Horiuchi S. (1996) *Biochemistry*, **35**, 8075-8083.
46. Shibayama R., Araki N., Nagai R., Horiuchi S. (1999) *Diabetes*, **48**, 1842-1849.
47. Ahmed M.U., Frye E.B., Degenhardt T.P., Thorpe S.R., Baynes J.W. (1997) *Biochem. J.*, **324**, 565-570.
48. Jakus V., Rietbrock N. (2004) *Physiol. Res.*, **53**, 131.
49. Cai L., Kang Y.J. (2001) *Cardiovasc. Toxicol.*, **1**, 181-193.
50. Palm F., Cederberg J., Hansell P., Liss P., Carlsson, O.P. (2003) *Diabetologia*, **46**, 1153-1160.
51. Jakus V. (2000) *Bratisl. Lek. Listy.*, **101**, 541-551.
52. Cutler P. (1989) *Diabetes*, **38**, 1207-1210.
53. Mateo M.C.M., Bustamante J.B., Cantalapiedra M.A.G. (1978) *Biomedicine*, **29**, 56-58.
54. Hunt J.V. (1994) in: *Free Radicals in the Environment, Medicine, Toxicology*, (Nohl H., Esterbauer H., Rice-Evans C., ред.) Richelieu Press, London, pp. 137-162.
55. Harman D. (1998) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **854**, 1-7.
56. Tanaka N., Yonekura H., Yamagishi S., Fjimi H., Yamamoto Y., Yamamoto H. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 25781-25790.
57. Yamagishi S., Amano S., Inagaki Y., Okamoto T., Koga K., Sasaki Yamamoto H., Takeuchi M., Makita Z. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **290**, 973-978.
58. Nakamura N., Hasegawa G., Obayashi H., Yamazaki M., Ogata M., Nakano K. (2003) *Diabetes Res. Clin. Practice*, **61**, 93-101.
59. McCance D.R., Dyer D.G., Dunn J.A., Bailie K.E., Thorpe S.E., Baynes J.W., Lyons T.J. (1993) *J. Clin. Invest.*, **91**, 2470-2478.
60. Clements R.S. Jr., Robison W.G. Jr., Cohen M.P. (1998) *J. Diab. Complic.*, **12**, 28-33.
61. Monnier M.V., Sell R.D., Nagaraj H.R., Miyata S., Grandhee S., Odetti P., Ibrahim S.A. (1992) *Diabetes*, **41**, 36-41.
62. Berg T.J., Bangstad H.J., Torjesen P.A., Osterby R., Bucala R., Hanssen K.F. (1997) *Metabolism*, **6**, 661-665.
63. Shimoike T., Inoguchi T., Umeda F., Nawata H., Kawano K., Ochi H. (2000) *Metabolism*, **49**, 1030-1035.
64. Bucala R., Vlassara H. (1995) *Am. J. Kidney Dis.*, **26**, 875-888.
65. Yamamoto Y., Kato I., Doi T., Yonekura H., Ohashi S., Takekuchi M., Watanabe T., Yamagishi S., Sakurai S., Takasawa S., Okamoto H., Yamamoto H. (2001) *J. Clin. Invest.*, **108**, 261-268.
66. Lopes-Virella F.M., Klein L.R., Lyons J.T., Stevenson C.H., Witztum L.J. (1988) *Diabetes*, **37**, 550-557.
67. Bucala R. (1997) *Exp. Physiol.*, **82**, 327-337.
68. Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.-X., Harper C.M., Yoo J., Kim S.M., Wong H., Peters A.L. (2000) *Diabetologia*, **43**, 312-320.
69. Park L., Raman K., Lee K., Lu Y., Ferran L., Chow W.S., Stern D., Schmidt A.M. (1998) *Nature Med.*, **4**, 1025-1031.
70. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. (2001) *Diabetologia*, **44**, 129-146.
71. Chen J.R., Takahashi S., Suzuki M., Kushida K., Miyamoto S., Inoue T. (1998) *J. Rheumatol.*, **25**, 2440-2444.
72. Furumitsu Y., Inaba M., Yukioka K., Yukioka M., Kumeda Y., Azuma Y., Ohta T., Ochi T., Nishizawa Y., Morii H. (2000) *J. Rheumatol.*, **27**, 64-70.
73. Miyata T., Ishiguro N., Yasuda Y., Ito T., Nangaku M., Iwata H., Kurukawa K. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **244**, 45-49.
74. Torchiana E.E.M., Murgo A., Re K.A., Paresce E., DeGiovanni R., Sansone L., Carrabba M. (1998) *J. Rheumatol.*, **25**, 42.
75. Monnier M.V., Kohn R.R., Cerami A. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 583-587.

76. *Ligier S., Fortin P.R., Newkirk M.M.* (1998) *Br. J. Rheumatol.*, **37**, 1307-1314.
77. *Lucey M., Newkirk M.M., Neville C., Lepage K., Fortin P.R.* (2000) *J. Rheumatol.*, **27**, 319-323.
78. *Lepage K., Niwa T., Rubin L.* (1998) *Cell. Mol. Biol.*, **44**, 1129-1138.
79. *Taj W-H., Newkirk M.M.* (2000) *Clin. Exp. Immunol.*, **120**, 188.
80. *Lapolla A., Fedele D., Garboglio M., Martano L., Tonani R., Seraglia R., Favretto D., Fedrigo M.A., Traldi P.* (2000) *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **11**, 153-159.
81. *Jee S.H., Ohrr H., Sull J.W., Yun J.E., Ji M., Samet J.M.* (2005) *JAMA*, **293**, 194-202.
82. *Rapp K., Schroeder J., Klenk J., Ulmer H., Concin H., Diem G., Oberaigner W., Weil S.K.* (2006) *Diabetologia*, **49**, 945-952.
83. *Van-Heijst J.W.J., Niessen H.W.M., Hoekman K., Schalkwijk C.G.* (2005) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1043**, 725-733.
84. *Roberts M.J., Wondrak G.T., Laurean D.C., Jacobson M.K., Jacobson E.L.* (2003) *Mutat. Res.*, **522**, 45-56.
85. *Wondrak G.T., Cervantes-Laurean D., Roberts M.J., Qasem J.G., Kim M., Jacobson E.L., Jacobson M.K.* (2002) *Biochem. Pharmacol.*, **63**, 361-373.
86. *Cervantes-Laurean D., Roberts M.I., Jacobson E.L.* (2005) *Free Radic. Biol. Med.*, **38**, 786-795.
87. *Zhang Y., Zhou J., Tieli W., Cai L.* (2007) *Int. J. Biol. Sci.*, **3**, 375-379.
88. *Stattin P., Björ O., Ferrari P., Lukanova A., Lenner P., Lindahl B., Hallmans G., Kaaks R.* (2007) *Diabetes Care*, **30**, 561-567.
89. *Stopper H., Schinzel R., Sebekova K., Heidl A.* (2003) *Cancer Lett.*, **190**, 151-156.
90. *Strickler H.D., Wylie-Rosett J., Rohan T., Hoover D.R., Smoller S., Burk R.D., Yu H.* (2001) *Diabetes Technol. Ther.*, **3**, 263-274.
91. *Czyzyk A., Szczepanik Z.* (2000) *Eur. J. Intern. Med.*, **11**, 245-252.
92. *Stevens R.J., Roddam A.W., Beral V.* (2007) *British J. Cancer*, **96**, 507-509.
93. *Reddy P., Beyaz A.* (2006) *Drug Discov. Today*, **11**, 646-654.
94. *Pullerits R., Bokarewa M., Dahlberg L., Tarkowski A.* (2005) *Arthritis Res. Ther.*, **7**, 817-824.

Поступила: 13. 10. 2008.

NON-ENZYMATIC GLYCATION OF PROTEINS: FROM DIABETES TO CANCER

N.A. Ansari¹, Z. Rasheed²

¹Department of Biochemistry, J. N. Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh-02, India

²Department of Pathology, Microbiology, & Immunology, School of Medicine, University of South Carolina, Columbia, SC 29209, USA; tel.: +1-803-733-3157; fax: +1-803-733-5828; e-mail: amuscholar@yahoo.co.in

Incubation of proteins with glucose leads to their non-enzymatic glycation and formation of Amadori products known as an early glycation product. Oxidative cleavage of Amadori products is considered as a major route to advanced glycation endproducts (AGEs) formation *in vivo*. Nonenzymatic glycation of proteins or Maillard reaction is increased in diabetes mellitus due to hyperglycemia and leads to several complications such as blindness, heart disease, nerve damage and kidney failure. Accumulation of the early and advanced glycation products in plasma and tissues of diabetic patients and causes production of autoantibodies against corresponding products. The advanced glycation products are also associated with other diseases like cancer. This review summarizes current knowledge of these stage specific glycated products as common and early diagnostic biomarkers for the associated diseases and the complications with the aim of a novel therapeutic target for the diseases.

Key words: non-enzymatic glycation, Amadori product, advanced glycation endproducts (AGEs), hyperglycemia, diabetes mellitus, cancer.