

სამეცნიერო შეტყობინება

მერკვილაძე ნ., თუშურაშვილი პ., მარგველანი გ., პაპავა მ., ეკალაძე ე.

გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები

ოსსუ, ბიოქიმიის დეპარტამენტი

ჯანმრთელობაზე ზრუნვისა და ცხოვრების წესის თანამედროვე გამოწვევების ფონზე საგრძობლად გაიზარდა ასაკთან ასოცირებული ისეთი დაავადებების მიმართ ინტერესი, როგორცაა ნეიროდეგენერაციული, გულ-სისხლძარღვთა, 2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტი. ყველა ამ ქრონიკული დაავადების პათოგენეზში ჩართულია ცილების, ლიპიდებისა და ნუკლეინის მჟავების მოდიფიკაციები. მათ შორის ჯვარედინად ბმული და არადეგრადირებადი აგრეგატების წარმოქმნით. თუმცა, დღეისათვის მსგავსი დაავადებების განვითარების რისკი მკვეთრად გაზრდილი არამარტო ხანდაზმულ, არამედ შუახნისა და ახალგაზრდა ინდივიდებშიც. ამის ხელშემწყობი ფაქტორებია კვების პროდუქტების დამუშავების მეთოდები, თამბაქოს მოხმარება, დაბალი ფიზიკური აქტივობა, გენეტიკური განწყობა და გარემოდან რეაქტიული ნივთიერებების ზემოქმედება, როგორცაა ქსენობიოტიკები, ფარმაცევტული და სხვა ქიმიური ტოქსინები(4).

დღეისათვის კლინიკისტებისა და მკვლევართა მაღალი ინტერესის საგანს წარმოადგენს - გლიკაციით დაწყებული გარდაქმნების საბოლოო პროდუქტები (Advanced glycation end products (AGEs)). გლიკაცია ერთგვარი სპონტანური, არაფერმენტული პროცესია, რომელიც ცვლის ცილების მესამეულ სტრუქტურას, არღვევს მათ ფუნქციას, ცვლის კლირენსს, რეცეპტორის ამოცნობის უნარს. მიღებული AGEs ერთვება მრავალი დაავადების პათოგენეზში, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი და მისი სისხლძარღვოვანი გართულებები, ალცჰაიმერის დაავადება, ათეროსკლეროზი, გულ-სისხლძარღვთა დაავადება, კიბო და ასევე ფიზიოლოგიური დაბერების პროცესი (7).

გლიკაციით მიღებული საბოლოო პროდუქტები ჰეტეროგენული ნაერთების ჯგუფს წარმოადგენს, რომლებიც მიიღება “მაილარდის რეაქციით” (მისი აღმწერის, ფრანგი მეცნიერის Louis Camille Maillard-ის საპატივცემულოდ). ეს პროცესი მრავალსაფეხურიანია. საწყისი, შექცევადი საფეხური ხორციელდება ალდგენით შაქარსა და ცილის ამინოტერმინალურ ჯგუფს შორის შიფის ფუძის წარმოქმნით. მოლეკულათა შემდგომი სტრუქტურული გადაჯგუფება წარმოქმნის უფრო სტაბილურ კეტოამინებს, რომელთაც Amadori პროდუქტები ეწოდებათ. (2,7). თავის მხრივ, შიფის ფუძეები და Amadori პროდუქტები წარმოქმნიან განივ ბმებს სხვა ამინომჟავას ნაშთთან, ან ალტერნატიული გზით განიცდიან ჟანგვას, დეჰიდრაციას, პოლიმერიზაციას და დაშლას უფრო სტაბილური AGEs -ის ფორმირებით. როცა ჟანგვითი საფეხური ჩართულია აღნიშნულ რეაქციათა მწკრივში, ვსაუბრობთ გლიკოზიდაციაზე. აქვე ავტორები მიუთითებენ, რომ გლიკაცია უნდა განვასხვაოთ გლიკოზილირებისაგან, რომელიც ფერმენტული პროცესია. (11)

პირველად აღწერილი გლიკირებული ცილა იყო გლიკირებული ჰემოგლობინი HbA1c (Amadori პროდუქტი), რომელიც კლინიკურ პრაქტიკაში აქტიურად გამოიყენება,

როგორც უნივერსალური მარკერი გლიკემიური კონტროლისათვის. HbA1c წარმოადგენს მოდიფიცირებულ ჰემოგლობინს β -val-1 და β -lys-66 -თან1-დეოქსიფრუქტოზილის ნაშთით (12). AGEs ახორციელებენ თავიანთ ზემოქმედებას არა მხოლოდ საკუთარი ბიოლოგიური თვისებებიდან გამომდინარე per se, არამედ თავიანთ სპეციფიკურ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების შედეგად. უფრო კარგად შესწავლილ რეცეპტორებს მიეკუთვნება მულტილიგანდური რეცეპტორები გლიკაციის საბოლოო პროდუქტებისათვის (RAGE). დღეისათვის იდენტიფიცირდა, აგრეთვე, AGE- რეცეპტორული კომპლექსები: (AGE-R1/OST-48, AGE-R2/80K-H, AGER3/გალექტინ-3), სქავენჯერ-რეცეპტორების ოჯახის რამდენიმე წევრი: SR-A, SR-B, CD36, SR-B1, SR-E, LOX-1, FEEL-1, FEEL-2 (4) სქავენჯერ-რეცეპტორები. მაკროფაგსქავენჯერ-რეცეპტორები AI, AII, CD68, CD36 პასუხისმგებლები არიან AGEs -ის მოცილებაზე (2).

AGE რეცეპტორები ნანახია სხვადასხვა უჯრედის ზედაპირზე: მაკროფაგების, ადიპოციტების, ენდოთ- ელიოციტების, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვან უჯრედებზე. RAGE წარმოადგენს უჯრედის მემბრანული რეცეპტორების იმუნოგლობინური სუპეროჯახის წევრს, რომლებსაც შეიძლება დაუკავშირდეს სხვა ლიგანდებიც: S-100/კალგრანულინი, ამფოტერინი, ამილოიდ პეპტიდი და ფიბრილები. ლიგანდის დაკავშირება რეცეპტორთან იწვევს მრავალგვარი სასიგნალო გზის სტიმულირებას, რომელშიც შესაძლოა ჩართული იყოს: მიტოგენ-აქტივირებადი პროტეინკინაზები (MAPKs), ექსტრაუჯრედული სიგნალით რეგულირებადი კინაზები (ERK)1 და 2, ფოსფატიდილინოზიტოლ 3 კინაზა, სტრესს აქტივირებადი პროტეინკინაზა/ c-Jun- N- ტერმინალკინაზა და იანუს კინაზები. შედეგად კი ხორციელდება პროანთებითი ფაქტორების და ოქსიდაციური სტრესის ინდუქცია. ამავე დროს რეცეპტორების ჯგუფი (AGE1, AGE2, AGE3) ენდოციტოზით და AGEs -ის დეგრადაციით აფერხებენ გლიკაციის საბოლოო პროდუქტებით ინიცირებულ სასიგნალო გზებს (11). აღწერილია, აგრეთვე, AGEs -ის, ხსნადი რეცეპტორი, რომელიც უჯრედის ზედაპირული ხსნადი ცილაა სასიგნალო უნარის გარეშე. ის განიხილება, როგორც “სატყუარა” რეცეპტორი (ხაფანგი).

ფიზიოლოგიურად, მეტაბოლიზმის დროს AGEs მეტად მცირე რაოდენობით წარმოიქმნება. მათი წარმოქმნის სიჩქარე მკვეთრად მატულობს შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში, აგრეთვე, დაბერების პროცესში (11). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, გარემო ფაქტორები გავლენას ახდენს მათ ფორმირებაზე, სხვადასხვა კვლევამ ასევე დაადასტურა გენეტიკურად განპირობებული AGEs -ის დონის მომატება ცირკულაციაში. ორგანიზმში მათი აკუმულირების დონე განისაზღვრება როგორც მათი წარმოქმნის, ისე მოცილების სიჩქარით.

სისხლძარღვებზე AGEs -ის დამზიანებელი მოქმედება გამოწვეულია თვით სისხლძარღვთა ან ვასკულურ ჰომეოსტაზში ჩართულ უჯრედებზე სულ მცირე 4 მექანიზმით: 1. უჯრედშიდა ცილების მოდიფიკაციით, მათ შორის, გენის ტრანსკრიპციის რეგულაციაში მონაწილე ცილების, 2. ექსტრაუჯრედული მატრიქსის მოლეკულების მოდიფიკაციით, რომელიც არღვევს მატრიქსსა და უჯრედს შორის კომუნიკაციას და საბოლოოდ იწვევს უჯრედის დისფუნქციას, 3. ცირკულაციაში არსებული ცილების მოდიფიკაციით და მათი ფუნქციის დარღვევით, 4. ამ უკანასკნელთა მიერ სიგნალის ტრანსდუქციით რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ, რაც სრულდება ანთების, აპოპტოზის, პროთრომბინის აქტივაციის, ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის ან

ოქსიდაციური სტრესის განვითარებით (2). ასევე ავტორები აღნიშნავენ, რომ რეცეპტორების გააქტივებით სტიმულირდება სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვან უჯრედების პროლიფერაცია, რაშიც მედიატორის როლს ციტოკინები და ზრდის ფაქტორები ასრულებენ. პროლიფერაციისა და მიგრაციის შედეგად ფორმირებული ნეონტიმა კი ხდება არტერიული სტენოზის, თრომბოზისა და იშემიის მიზეზი ათეროსკლეროზის, ჰიპერტენზიის და არტერიული რევასკულარიზაციის დროს (2).

შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში AGEs-ის წარმოქმნა გაცილებით უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს, ხოლო მათი სქავენჯერ-რეცეპტორების რაოდენობა კი მკვეთრად მცირდება, რაც, თავის, მხრივ ამცირებს ამ მავნე პროდუქტების კლირენსს. ნათელი ხდება, რომ დიაბეტი ხელს უწყობს გულ-სისხლძარღვთა დაზიანებას და შესაბამისად, გართულებების განვითარებას. ის ფაქტი, რომ ჰიპერგლიკემიის დროს ადვილად მიღებული გლიკირებული ცილები დროთა განმავლობაში აკუმულირდებიან ორგანოებში და დიაბეტური გართულებების საფუძველი ხდებიან, გვაძლევს საშუალებას, ვილაპარაკოთ AGEs-ის შესახებ, როგორც ე. წ. “გლიკემიური მეხსიერების” შემადგენელზე. აქვე, მოწოდებულია, რომ AGEs-ის ინჰიბიტორებს (ამინოგუანიდინი, თიამინი, ბენფოთიამინი, პირიდოქსამინი) შეუძლიათ დაუპირისპირდნენ დიაბეტის და სიბერის დროს წარმოქმნილ AGEs-ის, ხოლო კვების რაციონში მათი შემცველობის შემცირებით კი შეამცირონ სისხლში მოცირკულირე გლიკაციის პროდუქტების, ოქსიდაციური სტრესის და ანთების მარკერების კონცენტრაცია და ინსულინრეზისტენტობა(10). გლიკაციის პროდუქტების დაგროვება დამოკიდებულია ცილების ბრუნვაზე. ხანგრძლივად სიცოცხლისუნარიანი ცილები უფრო მეტად განიცდიან გლიკაციით მოდიფიცირებას. მაგალითად კანის კოლაგენის სიცოცხლის ხანგრძლივობა 15 წელია, შესაბამისად, ის ინახავს ინფორმაციას გლიკემიურ სტატუსზე, ამიტომ კანის AGEs-ის აუტოფლუორესცენციით შეიძლება დაავადების შესახებ რეტროგრადულად მსჯელობა(6,11). გლიკაციისადმი უფრო მიდრეკილნი არიან ლიზინ/არგინინის მაღალი შემცველობის ცილები. ნაჩვენებია, რომ LDL-ში აპოლიპოპროტეინი B (ApoB)-სა და ფოსფოლიპიდური ნაწილის გლიკაცია ათეროსკლეროზის თანმდევა და დიაბეტით დაავადებულებში საგრძნობლად მატულობს, ასევე AGE-LDL შთანთქმა მაკროფაგებით გაზრდილია, ხოლო LDL-ის კლირენსი კი დაქვეითებული. LDL-ის გლიკაცია მგრძნობიარეს ხდის მას ქანგვისადმი და ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის განვითარებას(2).

პლაზმის ცილების გლიკირებული ფორმები, როგორცაა პლაზმის ალბუმინი და LDL, შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც ახალი მარკერი გლიკირებულ პროდუქტებზე ეჭვის მიტანის შემთხვევაში (7).

ეგზოგენური AGEs ძირითად წყაროს საკვებში არსებული გლიკაციის პროდუქტები წარმოადგენენ, რომლებიც ცხოველური წარმოშობის პროდუქტებში ბუნებრივადაც არსებობს, თუმცა თანამედროვე კვების ინდუსტრიაში გამოყენებული დამუშავების, შენახვისა და მომზადების მეთოდები განაპირობებს ახალი, დამატებითი AGEs-ის გენერაციას(9,1). ამ შემთხვევაში მნიშვნელობა აქვს ტემპერატურას, pH, მომზადების პროცესის ხანგრძლივობას, ტენიანობასა და საკვები პროდუქტების კომპოზიციას. მაგ, ცხიმების და ცილების (ხორცი) შემცველი საკვები შესაბამისად, 30 და 12-ჯერ მეტად მდიდარია AGEs -ით, ვიდრე ნახშირწყლოვანი საკვები (1). ეგზოგენური AGEs ძლიერი

დამუხანგავი თვისებების მქონე გლიკოტოქსინებია ოქსიდაციური სტრესისა და ანთების განვითარების მაღალი პოტენციით (9,8). ამდენად, ისინი უნდა განვიხილოთ, როგორც საკვებისმიერი რისკის ფაქტორები და მნიშვნელოვანი პათოგენური მედიატორები მრავალი დაავადების განვითარებაში (1). თამბაქოს ექსტრაქტში არსებული გლიკაციის ტოქსიკური პროდუქტები ასევე ადვილად უკავშირდებიან ცილებს ახალი AGEs-ის წარმოქმნით. თამბაქოს კვამლში ნანახია გლიოქსალი, მეთილგლიოქსალი და გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები. (6). კვლევებმა აჩვენა AGEs -ის უფრო მაღალი შემცველობა თამბაქოს მომხმარებლებში, ვიდრე არამწეველებში. იმისდა მიუხედავად, ეგზოგენურია თუ ენდოგენური AGEs , აუცილებელია მათი მოცილება ორგანიზმიდან. ჩვეულებრივ, უჯრედს გააჩნია შეცვლილი და “უვარგისი” კომპონენტების გამოსწორების ან მოცილების თავდაცვითი მექანიზმები, რომლებიც ასაკთან ერთად სუსტდება. ოქსიდაციური სტრესი და კვების რაციონის შემადგენლობა კი ამ პროცესის აქსელერაციას უწყობს ხელს. გლუტათიონდამოკიდებული გლიოქსალაზური სისტემა მოიცავს გლიოქსალაზა I და II-ს, რომელიც ასრულებს მთავარ როლს გლიკაციისაგან დაცვაში. სხვა ფერმენტული სისტემებია ფრუქტოზილ ამინოქსიდაზები და ფრუქტოზამინკინაზები, ეს შედარებით ახალი კლასის ფერმენტები ამოიცნობენ და შლიან ამადორის პროდუქტებს სოკოებსა და საფუარში. ფრუქტოზამინკინაზები ექსპრესირდებიან სხვადასხვა, მათ შორის ადამიანის გენომში, ისინი ინტრაუჯრედულად აფოსფორილებენ ამადორის პროდუქტებს და იწვევენ მათ დესტაბილიზებას (4). AGEs -ის ინტრაუჯრედულ დეგრადაციაზე ორი მთავარი სისტემაა პასუხისმგებელი: პროტეოსომული და ლიზოსომული. ელიმინაციაში მნიშვნელოვან როლს თირკმელები ასრულებენ(4). AGE-ის პათოგენური როლის შეფასება ლოგიკურად ზრდის ანტი-AGEსტრატეგიის მნიშვნელობას. ამინოგუანიდინის ანტი-AGE მოქმედება ეფუძნება გლიკაციის ადრეული პროდუქტების შებოჭვის უნარს. პირიდოქსამინი ებრძვის რეაქტიულ კარბონილურ ინტერმედიანტებს, ანეიტრალებს ROS და აინჰიბირებს პოსტ-ამადორის საფეხურს. AGE-დამშლელებს მიეკუთვნება დიმეთილ-თიაზოლინ-ქლორიდი, N-ფენაცილთიაზოლინი და N-ფენაცილ-4,5დიმეთილთიაზოლინი. ჟანგვითი საფეხურის ჩართულობა მრავალი AGEs-ის ფორმირებაში, მნიშვნელოვანს ხდის ანტიოქსიდაციური და ლითონთა ქელატირების უნარის მქონე ნივთიერებების როლს ანტიგლიკაციურ სტრატეგიაში. ამ კუთხით საინტერესოა სხვადასხვა ნუტრიენტების და ვიტამინების გამოყენება (ასკორბინმჟავა, β -ტოკოფეროლი, სელენი, ნიაცინამიდი, პირიდოქსალი, რიბოფლავინი დასხვა)(11). ახალი კვლევებით მოწოდებულია პერორალური არააბსორბირებადი უარყოფითად დამუხტული პოლიმერი - სეველამერ კარბონატი, რომელიც იკავშირებს AGE-ს ფოსფატის შებოჭვის გზით, ამგვარად, ეფექტურად ამცირებს AGE- ის კონცენტრაციას (10). AGEs-ის შესახებ არსებული მონაცემები საშუალებას გვაძლევს მათი კვლევა გამოვიყენოთ დაავადებათა მონიტორინგისა და პროგნოზისათვის, აგრეთვე, შევიმუშაოთ რეკომენდაციები დაავადება-თა პრევენციისა და მართვისათვის.

ლიტერატურა:

1.. Abate G., DelbarbaA., Marziano M, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) in food: Focusing on Mediterranean Pasta. Nutrition & Food Sciences, 2015, 5:6

2. Alin Stirban, Thomas Gawlowski, Michael Roden, Vascular effects of advanced glycation end products: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular metabolism*, 2013, 7; 3(2):94-10.
3. Caram LMO, Ferrari R, Rasslan Z., Advanced Glycation End Products (AGEs) and Its Soluble Receptor in Smokers and Mild/Moderate COPD. *Journal of Lung Disease & Treatment*. 2016, 2:3
4. Christiane Ott, Kathleen Jacobs et al., Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*, 2014, 2:411-29.
5. Eui-Young Choi, Hyuck Moon Kwon, Chul-Woo Ahn, et al., Serum Levels of Advanced Glycation End Products Are Associated With In-Stent Restenosis in Diabetic Patients. *Yonsei Medical Journal*, 2005, Feb 28; 46(1): 78–85.
6. Kalina Rajaobelina, Audrey Cougnard-Gregoire, et al., Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *J Gerontol A Sci Med*, 2015, 70(7):841-6.
7. Jalaluddin Mohd, Saheem Ahmad et al., Recent Advances in Detection of AGEs: Immunochemical, Bioanalytical and Biochemical Approaches. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. 2015, 67 (12), 897-913.
8. Jaime Urbarri, John Cijiang He, The Low AGE Diet: A Neglected Aspect of Clinical Nephrology Practice? *Nephron* 2015, 130 (1):48-53
9. Jaime Urbarri, Sandra Woodruff, et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in Diet. *J Am Diet Assoc*. 2010, 110(6): 911– 916.
10. Helen Vlassara and Jaime Urbarri, Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both. *Curr Diab Rep*. 2014, 14(1): 453.
11. Paraskevi Gkogkolou and Markus Bohm, Advanced glycation end products - Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012, 4(3):259-70.
12. Paul J. Thornalley, Naila Rabbani, Detection of Oxidized and glycated proteins in clinical samples using mass spectrometry - A user's perspective. *Biochimica et Biophysica Acta* 1840, 2014, 818-829.

Scientific Information

Merkviladze N., Tushurashvili P., Margvelani G., Papava M., Ekaladze E.

ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

TSMU, DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

Advanced glycation end products (AGEs) are a cohort of heterogeneous compounds that are formed after the non-enzymatic glycation of proteins, lipids and nucleic acids. AGEs play an important role in the generation of a state of oxidative stress and chronic inflammation, which underlies most modern chronic diseases, including diabetes, cardiovascular disease, neurodegeneration. AGEs can be formed exo and endogenously. They exert their deleterious effect by receptor-dependent and receptor-independent mechanisms.

Since the emergence of AGEs as an important pathogenic factor in many diseases and aging, the development of strategies against AGEs is in the center of scientific interest, as well as improvement in health care and lifestyle.