

Received: 2008.06.19
Accepted: 2008.08.28
Published: 2008.10.10

Receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji – znaczenie fizjologiczne i kliniczne*

Receptors for advanced glycation end products and their physiological and clinical significance

Jadwiga Pietkiewicz¹, Ewa Seweryn¹, Arkadiusz Bartyś², Andrzej Gamian^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

² Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Wieloligandowe receptory produktów zaawansowanej glikacji (RAGE) są białkami powierzchniowymi, należącymi do nadrodziny immunoglobulin. Występują na powierzchni makrofagów, limfocytów, a także komórek śródbłonna, mięśni gładkich, neuronów i in. Ligandami RAGE, oprócz końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE) są amfoteryna, S100/kalgranuliny, amyloid, transtyretyna oraz leukocytarna integryna Mac-1. Głównym mechanizmem działania RAGE po związaniu ligandów jest aktywacja szlaków przenoszenia sygnału wewnątrzkomórkowego, prowadząca do pobudzenia czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i uwalniania przez komórki wielu białek prozapalnych. Receptory RAGE pełnią ważną rolę w rozwoju cukrzycy i powikłaniach z nią związanych, nowotworami, miażdżycą, chorobami neurodegeneracyjnymi, uszkodzeniem naczyń i wstrząsem septycznym.

Słowa kluczowe: RAGE • AGE • amfoteryna • S100/kalgranuliny • β -amyloid

Summary

The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a multiligand cell-surface protein and belongs to the immunoglobulin superfamily. RAGE is expressed by different cell types, including macrophages, lymphocytes, endothelial, neuronal, and smooth muscle cells. In addition to advanced glycation end products (AGEs), RAGE binds amphoterin, S100/calgranulin, amyloid, transthyretin, and a leukocyte integrin, Mac-1. Engagement of RAGE in intracellular signaling leads to the activation of the proinflammatory transcription factor NF- κ B to sustained cellular dysfunction and tissue destruction. In this study a pivotal role of RAGE in the progression of various diseases, i.e. diabetes, inflammation, neurodegeneration, tumors, vascular injury, atherosclerosis, and septic shock, is presented.

Key words: RAGE • AGE • amphoterin • S100/calgranulins • β -amyloid

* Pracę przygotowano w ramach realizacji grantu nr 1601, finansowanego przez Akademię Medyczną we Wrocławiu (2007–2009) i grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N 401 3564 33.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870077>**Word count:** 4883**Tables:** 2**Figures:** 4**References:** 114**Adres autorki:** dr Jadwiga Pietkiewicz, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej AM, ul. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: egdn@bioch.am.wroc.pl**Wykaz skrótów:** **AGE** – końcowe produkty zaawansowanej glikacji; **Akt** – kinaza serynowo-treoninowa; **Cdc42** – białko z rodziny Rho wiążące GTP; **ERK1/2** – kinaza aktywowana przez czynniki pozakomórkowe (extracellular signal-regulated kinase); **ICAM-1** – międzykomórkowy czynnik adhezji komórek; **IL-1, IL-6** – interleukiny 1 i 6; **IκB** – inhibitor czynnika transkrypcyjnego NF-κB; **Jak** – niereceptorowa kinaza tyrozynowa Janus (Janus kinase); **JNK/SAPK** – kinaza aktywowana przez stres (c-Jun N-terminal kinase/stress activated kinase); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana miogenami (miogen-activated protein kinase); **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny κB (nuclear factor of κB-cells); **p38** – kinaza z rodziny MAPK; **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu; **RAGE** – receptory produktów zaawansowanej glikacji; **Rac-1** – białko z rodziny Rho wiążące GTP; **Ras** – białko odpowiedzialne za stymulację licznych szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowych sygnałów; **RFT** – reaktywne formy tlenu; **STAT** – czynniki transkrypcyjne, białka biorące udział w przekazywaniu sygnałów oraz aktywacji transkrypcji genów (signal transducer and activator of transcription).

WSTĘP

Zagadnienia dotyczące oddziaływań receptorów swoistych dla glikowanych ligandów wymagają na wstępie omówienia procesu glikacji. Glikacja to nieenzymatyczna modyfikacja białek przez glukozę, fruktozę i inne cukry oraz związki karbonylowe, w tym – reaktywne α-oksoaldehydy krótkołańcuchowe [100]. Podczas tego procesu białka podlegają złożonym przemianom zwanymi reakcją Maillarda [54]. W początkowym etapie, w wyniku reakcji kondensacji grup aldehydowych cukrów z dostępnymi resztami aminowymi lizyny i argininy w białku, powstają zasady Schiffa (ryc. 1). Podlegają one przegrupowaniu Amadoriego, co prowadzi do tworzenia tzw. wczesnych produktów glikacji. Wśród nich zidentyfikowano glukozaminy i fruktozaminy. W następnych etapach w wyniku reakcji Maillarda związki te ulegają dehydratacji, utlenianiu, kondensacji, cyklizacji i innym przegrupowaniom. Z glikacją związane są stres oksydacyjny i stres karbonylowy [57]. Część produktów pośrednich reakcji Maillarda może być degradowana, czemu towarzyszy uwalnianie reaktywnych form tlenu i α-oksoaldehydów, m.in. gliksalu i metylogliksalu jako efektywnych czynników glikujących [45,95]. W końcowych etapach reakcji Maillarda, w wyniku kondensacji i sieciowania, powstają w sposób nieodwracalny końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE – advanced glycation end products). Tworzą one heterogenną grupę związków o zróżnicowanych masach cząsteczkowych. Zazwyczaj AGE klasyfikowane są jako związki fluoryzujące i niefluoryzujące. Poza produktami wysokusieciowanych białek z dużą ilością wiązań krzyżowych, tworzą się także AGE o mniejszej masie cząsteczkowej.

Powstawanie takich związków opisano ponad 90 lat temu, ale dokładna budowa większości z nich jest słabo poznana. Dominują wśród nich pochodne, np. reszt lizyny, jak N^ε-(karboksymetylo)lizyna (CML) czy N^ε-(karboksyetylo)lizyna (CEL). Wykazano również obecność hydroimi-

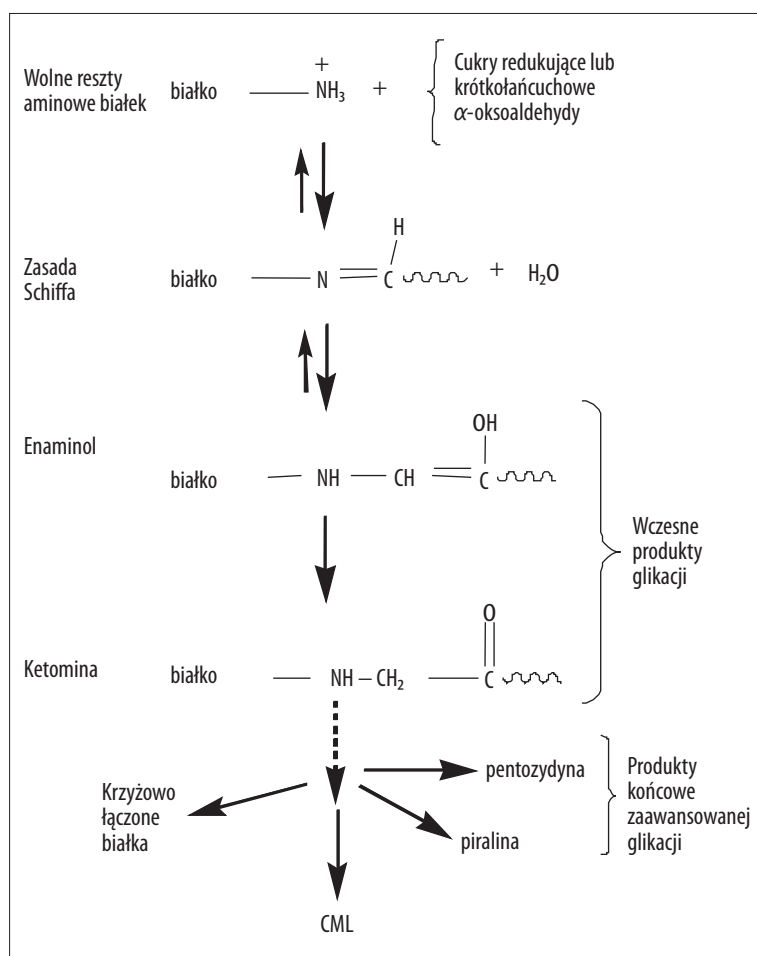
dazolonów powstających po modyfikacji reszt argininy. W wiązaniach krzyżowych zidentyfikowano pentozydę. Chemiczne struktury określono tylko dla niektórych pochodnych obecnych w glikowanych białkach [3,38] (ryc. 2).

Wprawdzie uczestniczące w procesach glikacji związki, takie jak glukoza, metylogliksal, aldehyd 3-fosfoglicerynowy i aldehyd glikolowy, reagują z białkami nieenzymatycznie, to ich stężenie w komórkach jest ostatecznie kontrolowane przez mechanizmy enzymatyczne. Dotyczy to zarówno procesów wytwarzania, jak i degradacji tych związków jako prekursorów AGE. Stężenie glukozy i aldehydu 3-fosfoglicerynowego zależy od wydajności enzymów szlaku glikolizy [2,8]. Stężenie metylogliksalu zależy od zdolności systemu gliksalazy do jego redukcji w mleczan [98]. Wykazano również udział enzymów w rozkładaniu produktów wczesnej glikacji [93]. Zatem czynniki genetyczne i środowiskowe kontrolujące te mechanizmy mogą mieć wpływ na glikację w tkankach. Zrozumiałe jest zatem, że u różnych osób o podobnym stopniu hiperglikemii mogą one potencjalnie wywoływać różnicowane powikłania.

O poziomie AGE w ustroju decyduje nie tylko szybkość ich wytwarzania, ale również tempo usuwania z ustroju. W warunkach homeostazy podlegają one rozkładowi proteolitycznemu w lizosomach komórek. Produkty degradacji są wydzielane do krążenia i wydalane z moczem [3]. Pewna ilość AGE może być usuwana z krążenia przez wątrobę – komórki Kupffera i śródbłonek tej tkanki [85].

Proces glikacji może zachodzić zarówno wewnątrz komórek jak i pozakomórkowo, we wszystkich tkankach i płynach ustrojowych. Należy podkreślić, że zjawisko to dotyczy nie tylko białek, ale również DNA i lipidów [99]. Powstające w warunkach fizjologicznych AGE mają znaczenie regulacyjne. W życiu płodowym obserwuje się duże ilości gli-





Ryc. 1. Powstawanie wczesnych i końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek

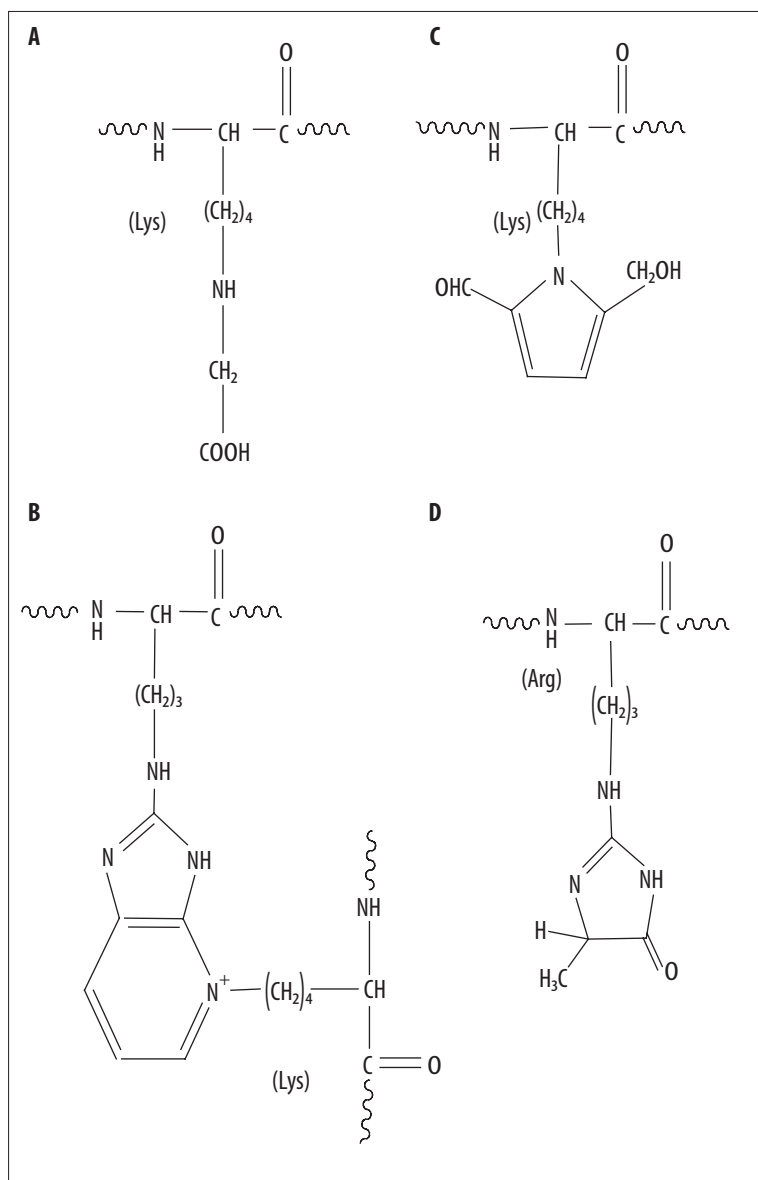
kowanych białek w komórkach macierzystych. Wykazano, że podczas różnicowania komórek są one szybko eliminowane w proteasomach. Sugeruje się, że wysoki poziom tak zmodyfikowanych struktur pełni ważną rolę w utrzymywaniu stanu komórek niezróżnicowanych [26].

W warunkach fizjologicznych proces glikacji przebiega powoli przez całe życie i stopniowo prowadzi do starzenia organizmu [22,100]. Modyfikacji ulegają głównie białka o długim okresie półtrwania, takie jak kolagen, krystalina soczewki, albumina osoczowa [37,41,105]. Wiązania krzyżowe obecne w AGE prowadzą do wzrostu sztywności białek. Wysokopolimeryzowane i usieciowane białka tracą swoje biologiczne funkcje, są częściowo odporne na degradację proteolityczną, co utrudnia ich usuwanie z komórek i tkanek [54,105]. Kumulacja takich produktów w postaci złogów powoduje usztywnienie ścian naczyń oraz tkanek [83]. Wykazano postępujący wraz z wiekiem wzrost glikacji białek tkanki łącznej w ścięgnach, aorcie, soczewce oka oraz nasiloną modyfikację kolagenu skóry u osób niewykazujących objawów cukrzycy. Zjawisko to ma bezpośredni udział w rozwoju chorób związanych z wiekiem [22]. Zmiany patofizjologiczne stymuluje dodatkowo stres oksydacyjny towarzyszący powstawaniu AGE [57,107]. Glikacja nasila się w stanie ostrej i chronicznej glikemii [3,100]. Dlatego w cukrzycy znacznie wcześniej dochodzi do akumulacji AGE w krążeniu oraz w różnych tkankach i narządach. Wykorzystując przeciwciała swoiste

wobec CML, stwierdzono odkładanie się takich produktów w skórze, płucach, nerkach, jelitach, dyskach rdzenia kręgowego, w sercu i naczyniach nie tylko u osób w starszym wieku, ale także u pacjentów cukrzycowych [74]. Obserwowany w stanie hiperglikemii wzrost poziomu produktów zaawansowanej glikacji w różnych tkankach wyraźnie korelował z rozwojem późniejszych powikłań [3]. Najczęstszą przyczyną powikłań mikronaczyniowych we wczesnej cukrzycy jest pogrubianie błony podstawnej kapilar i hipertrofia macierzy zewnątrzkomórkowej. Stanowi to podłoże rozwoju retinopatii, nefropatii, neuropatii cukrzycowej [84]. Natomiast komplikacje makronaczyniowe są przyczyną choroby arterii wieńcowych, choroby naczyń obwodowych i naczyń mózgowych [63].

RECEPTORY AGE

Powstawanie glikowanych agregatów białkowych wywołuje dalsze konsekwencje, ponieważ AGE mogą się wiązać z receptorami na powierzchni komórek i wpływać na procesy wewnątrzkomórkowe [76,79]. Wśród AGE akumulowanych *in vivo* dominują addukty typu CML-AGE i one są główną klasą glikowanych pochodnych wiązanych przez swoiste receptory [38]. Badania mechanizmów wychwytu AGE przez komórki doprowadziły do odkrycia kilku typów receptorów powierzchniowych tych ligandów. Najlepiej poznana i najobszerniej opisana klasa receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji są RAGE.



Ryc. 2. Typowe struktury chemiczne występujące w produktach zaawansowanej glikacji białek (AGE): **A**) Nε-(karboksymetylo)lizyna (CML), **B**) pivalina, **C**) pentozydyna, **D**) hydroimidazolon – pochodna metyloglioksalu

Po raz pierwszy wydzielono je w zespole Sterna ze śródbłonna płuc bydłych w postaci kompleksu dwóch białek: właściwego receptora o masie 45 kDa i laktoferyny o masie 80 kDa [78]. Receptory RAGE zlokalizowano na powierzchni wielu typów komórek, w tym na fagocytach, hepatocytach, komórkach śródbłonna i mięśni gładkich ściany naczyń, komórkach układu nerwowego, komórkach mezangium śródkiłkowego [11]. W mięśniach szkieletowych szczura wykazano, że tempo syntezy RAGE jest regulowane zależnie od etapu rozwoju organizmu, a jego nadekspresja powoduje przyspieszenie różnicowania mioblastów [87]. Zaobserwowano, że biosynteza RAGE i jego liganda – amfoteryny jest nasiloną w neuronach rozwijającego się ośrodkowego układu nerwowego i zanika po urodzeniu [29]. Wykazano również, że w ostrym uszkodzeniu nerwu obwodowego system ligand-RAGE może modulować odpowiedź zapalną i rozrost neurytów. W badaniach na modelach zwierzęcych, po wykonaniu akstomii, zaobserwowano stymulację odpowiedzi zapalnej przez fagocyty jednojądrowe pobudzone przez receptory RAGE.

Prowadziło to do degradacji mieliny i usuwania uszkodzonego aksonu. Zjawisko to było zintegrowane z jednoczesnym pobudzeniem neuronów do rozrostu neurytów, w czym RAGE również pełniło istotną rolę [67].

W organizmie człowieka i myszy gen *RAGE* znajduje się na chromosomie 6, w sąsiedztwie genu kompleksu zgodności tkankowej klasy III [92]. Takie umiejscowienie nasuwa przypuszczenie, że RAGE poza funkcją receptorową może również pełnić jakąś rolę w odpowiedzi systemu obronnego gospodarza na zaburzenia środowiska zewnętrznego [66]. W promotorze genu *RAGE* wykazano elementy wiążące jądrowy czynnik κB (NF-κB) i czynnik Sp1, co ma istotne znaczenie w regulacji poziomu syntezy RAGE [46]. Ekspresja RAGE może się odbywać w sposób konstytutywny i indukowany; zależy to od typu komórek i etapu rozwoju organizmu [11,29]. Konstytutywna ekspresja genu receptora zachodzi w życiu płodowym, ale zostaje obniżona w okresie pourodzeniowym. Wyjątkiem jest tkanka płucna i skóra, gdzie synteza konstytutywna utrzy-



Tabela 1. Receptory AGE u człowieka i ssaków

RAGE	receptor błonowy przenoszący sygnały	[80]
dnRAGE	dominujący negatywny RAGE	[113]
esRAGE	endogenny rozpuszczalny RAGE	[16]
sRAGE	skrótowy rozpuszczalny RAGE	[16,79]
Galektyna 3	lektyna	[61,104]
OST48	białko kompleksu transferazy oligosacharydów	[48,53]
80K-H	fosfoproteina 80K-H	[48,53]
Receptory zmiatające:		
SR-AI	klasa AI	[4,53]
SR-AII	klasa AII	[4,53]
CD36	klasa B	[53,58]
SR-BI	klasa BI	[53]
CD68	klasa C	[53]
LOX-1	klasa C (lektynopodobny receptor-1 LDL)	[36,53]
FEEL-1, FEEL-2	(receptory EGF-podobne)	[96]
Laktoferyna		[49]
Lizozym		[49]

mywana jest przez całe życie [11]. W warunkach homeostazy ekspresja RAGE w komórkach innych tkanek, w tym w neuronach, fibroblastach, komórkach mięśni gładkich, monocytach/makrofagach jest niewielka. Może podlegać indukcji wskutek nasilonej aktywacji komórek wywołanej wzrostem poziomu ligandów RAGE, w warunkach stresu, w stanach zapalnych [7], co występuje w cukrzycy [76], chorobie Alzheimera [51], reumatoidalnym zapaleniu stawów [10]. U osób chorych na cukrzycę dochodzi do zwiększenia syntezy RAGE w makrofagach i monocytach przenikających z układu naczyniowego do tkanek. Zaobserwowano wzrost ekspresji receptorów na śródbłonku i komórkach mięśni gładkich i wykazano, że był on stymulowany przez zwiększony poziom AGE [80]. Takie dodatkowe sprzężenie zwrotne prowadziło do ciągłego pobudzania komórek i nieodwracalnych uszkodzeń tkanek [67]. Zjawisko to zachodziło w stanach patologicznych, takich jak powikłania cukrzycowe, zaburzenia wywołane przez skrobiawicę (amyloidozę), reakcje immunologiczne, ekspansję komórek nowotworowych [80].

Inny typ receptorów wiążących AGE to receptory zmiatające. Pierwsze takie oddziaływania wykazano na powierzchni monocytów/makrofagów. Komórki te usuwały produkty glikacji za pośrednictwem endocytozy [103]. Taką funkcję pełnią w wątrobie receptory zmiatające umiejscowione na komórkach Kupffera oraz na śródbłonku naczyń tej tkanki [85]. Związane AGE, po zamknięciu w pęcherzykach endosomalnych, podlegają trawieniu w lizosomach [68]. Powinowactwo do AGE wykazują różne klasy receptorów tej grupy (tabela 1).

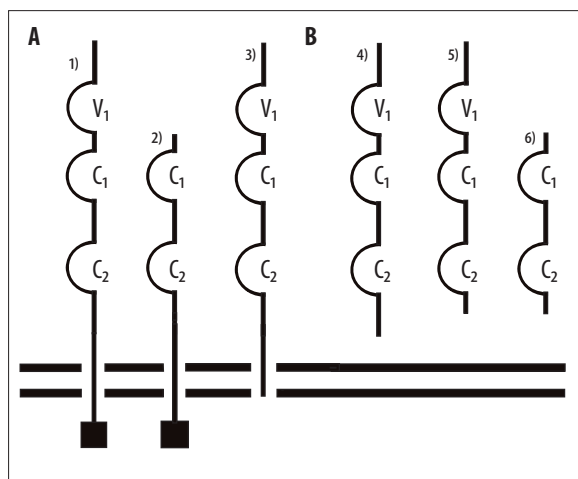
Występujące na powierzchni makrofagów receptory zmiatające klasy A (scavenger receptors SR-A) wychwytyują ligandy o ujemnym ładunku powierzchniowym. Do takich ligandów należą acetylowane i utlenione cząsteczki LDL. Wykazano, że AGE podlegają endocytozie w ten sposób, ponieważ też są zjonizowane ujemnie [4]. Zaliczany do klasy B receptorów zmiatających receptor CD36 rozpoznaje jako ligandy kwasy tłuszczowe, kolagen, fosfolipidy anionowe i utlenione LDL. W adipocytach receptor ten pełni rolę transportera kwasów tłuszczowych, w makrofa-

gach wychwytyje utlenione LDL. W obszarach uszkodzeń miażdżycowych w naczyniach, zwłaszcza w rdzeniu blaszek miażdżycowych, makrofagowy receptor CD36 występuje w znacznie większych ilościach. W tych warunkach z makrofagów powstaje większa liczba komórek piankowatych, co przyspiesza rozwój miażdżycy [20]. Wiązanie AGE z CD36 może nasilać rozwój zmian miażdżycowych w wyniku dodatkowej stymulacji stanu zapalnego przez aktywację szlaku sygnałowego kinaz tyrozyńskich. Zostaje pobudzona ekspresja czynnika NF- κ B, a to prowadzi do zwiększonej syntezy cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy TNF- α . Obecny na komórkach makrofagów i hepatocytów receptor zmiatający klasy B typu I (SR-BI) ma zdolność wychwytywania nie tylko zmodyfikowanych cząsteczek LDL, ale wiąże również lipoproteiny HDL. Możliwy jest w ten sposób odbiór cholesterolu z makrofagów przez HDL i następnie jego selektywne wychwytywanie z tych lipoprotein przez receptory SR-BI obecne na komórkach wątroby. Wykazano, że zwrotny transport cholesterolu jest hamowany przez AGE jako ligandy receptorów SR-BI, co sprzyja rozwojowi miażdżycy [58]. Inną klasą receptorów zmiatających są białka FEEL-1 i FEEL-2, przypominające strukturalnie EGF (nabłonkowy czynnik wzrostu). Wiążą się one z ligandami polianionowymi i dlatego są zdolne do oddziaływań z AGE, z acetylowanymi LDL. Wykazano, że białko FEEL-1 jest syntetyzowane przez makrofagi, komórki śródbłonka i hepatocyty, w ilościach porównywalnych do innych receptorów AGE. Może ono odgrywać znaczącą rolę w usuwaniu tych produktów z krążenia w procesie endocytozy [96].

Na powierzchni komórek śródbłonka, makrofagów, komórek mezangium, neuronów, komórek gleju wykazano obecność kolejnych dwóch typów receptorów AGE. Są to wysoce konserwatywne białka OST-48 i 80K-H o zróżnicowanych funkcjach [48]. Białko OST-48 zlokalizowano również w błonach retikulum endoplazmatycznego szorstkiego, gdzie pełni funkcję transportową. Jest składnikiem kompleksu przenoszącego oligosacharydy mannozowe na białka akceptorowe wewnątrz tej organelli. Receptor 80K-H jest substratem kinazy białkowej C [64]. W wyniku oddziaływania z kinazą białkową C stymuluje on ruch pęcherzyków transportujących receptory glukozy GLUT4 do błony plazmatycznej komórek mięśni i adipocytów [28]. W strukturze białka 80H-K zidentyfikowano charakterystyczne fragmenty powtarzające się i kilka obszarów fosforylacji i glikozylacji. Sugeruje się, że 80H-K po związaniu AGE może uczestniczyć w przenoszeniu sygnału, współdziałając z innym szlakiem przekazywania, np. pobudzonym przez RAGE [97].

Innym receptorem AGE jest galektyna 3 [97,104]. Jest to rozpuszczalna lektyna, wiążąca również inne ligandy, w tym galaktozę. Występuje ona w cytoplazmie i jądrze komórkowym, ale podlega sekrecji i może oddziaływać z integrzynami. Galektyna 3 kontroluje cykl komórkowy, moduluje adhezję komórek i ma wpływ na składanie (splicing) mRNA [61]. U myszy z usuniętym genem galektyny 3 obserwowano wzrost akumulacji AGE w nerkach i przyspieszony rozwój zapalenia kłębuszków nerkowych [62].

Zdolność wiązania AGE mają również inne, występujące w postaci wolnej białka, takie jak lizozym i laktoferyna, białko z grupy transferyn [49,97]. Należą one do systemu



Ryc. 3. Schematyczna budowa receptora RAGE i jego izoform. **A** – receptory błonowe: 1) natywny błonowy (pełnej długości) RAGE, 2) RAGE skrócony od strony N-końca, 3) RAGE pozbawiony domeny wewnątrzkomórkowej (dominujący negatywny RAGE). **B** – receptory uwalniane z komórek (rozpuszczalne RAGE): 4) pozbawiony odcinka transbłonowego i domeny wewnątrzkomórkowej endogenny wydzielniczy RAGE (esRAGE), 5) i 6) warianty sRAGE wydzielane w wyniku degradacji proteolitycznej receptora błonowego

obrony immunologicznej i poza zwalczaniem patogenów bakteryjnych mają udział w detoksykacji ustroju przez usuwanie AGE z krążenia. Lizozym wykazuje duże powinowactwo zwłaszcza do produktów glikacji zawierających CML lub powstałych w wyniku modyfikacji przez metylogliksal [49].

BUDOWA RAGE

Receptor RAGE (MW 45–50 kDa) jest białkiem powierzchniowym komórek należącym do nadrodziny immunoglobulin [78]. Wykazano dużą homologię sekwencyjną i strukturalną tego białka z neuronalną cząsteczką adhezyjną N-CAM [16]. W strukturze RAGE wyróżniono trzy fragmenty o zróżnicowanych funkcjach (ryc. 3).

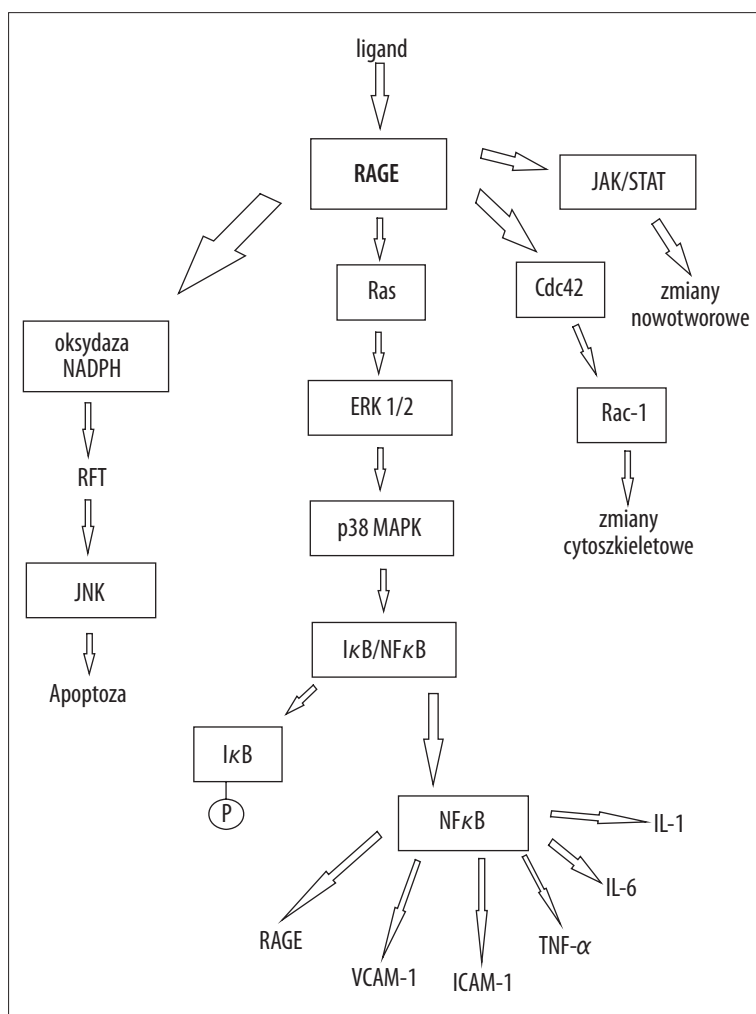
Pierwszy fragment to wyeksponowana na zewnątrz komórki część N-końcowa receptora. Zawiera ona 332 reszty aminokwasowe, tworzące charakterystyczne trzy domeny immunoglobulinopodobne. W ich strukturze tylko 5% stanowią α -helisy, 47% struktury β , a 48% stanowią odcinki bez zdefiniowanej struktury. Dystalna domena typu V ma miejsce wiązania liganda i łączy się z dwiema domenami niewiążącymi typu C (C_1 i C_2). W przestrzennym modelu części zewnątrzkomórkowej receptora pokazano, że domeny V, C_1 i C_2 tworzą dwie odrębne jednostki strukturalne [14]. Domeny V i C_1 są związane krótkim, trójaminokwasowym łącznikiem i kontaktują się ze sobą obszarem o niewielkiej powierzchni. Taka bliska współzależność przestrzenna pozwala uznać je za zintegrowaną jednostkę strukturalną. Wykazano, że bliski kontakt domeny niewiążącej C_1 z V jest warunkiem utrzymania stabilności i strukturalnej integralności C_1 . Z kolei domena C_2 połączona jest z C_1 dłuższym, zawierającym 12 reszt aminokwasowych łańcuchem. Dzięki dużej elastyczności takiego łącznika uzyskuje ona możliwość rotacji. Stanowi stabilną, dobrze pofalowaną i niezależną od dwóch pierwszych domen

jednostkę strukturalną receptora. Wykazano, że błonowy RAGE jest N-glikozylowany w dwóch rejonach domeny V, co nadaje większą hydrofilność cząsteczce, tylko w niewielkim stopniu wpływając na zmiany pofalowania struktury. W białku RAGE o pełnej długości obecna jest dodatkowa 23-aminokwasowa helikalna część transbłonowa. Łączy ona domenę C_2 z małą, C-końcową częścią wewnątrzkomórkową, zawierającą 43 reszty aminokwasowe. Ze względu na obecność regionów bogatych w reszty glutamianu fragment cytosolowy RAGE ma duży ładunek ujemny, ale jego struktura jest słabo zróżnicowana. Znamienne jest, że w tej części receptora brak jest obszarów fosforylacji, miejsc wiązania kinaz oraz białek G [16]. Odgrywa ona jednak zasadniczą rolę w przenoszeniu sygnału wewnątrzkomórkowego [38,43,88]. Wykazano, że domena C-końcowa RAGE wiąże się w cytoplazmie z kinazą ERK1/2 [34]. Sposób przesyłania informacji od V-C, do części wewnątrzkomórkowej receptora nie jest w pełni wyjaśniony. Z badań struktury przestrzennej wynika, że domena C_2 pozostaje nienaruszona w chwili związania liganda z domeną V [14]. Uważa się, że prawdopodobnie utworzenie kompleksu ligand-RAGE wywołuje oligomeryzację receptora, charakterystyczną dla białek należących do rodziny receptorów immunoglobulinopodobnych. Przypuszczalnie odcinki transbłonowe RAGE mogą uczestniczyć w tworzeniu dimerycznych receptorów. Ponadto elastyczność łącznika C_1 - C_2 może, dzięki rotacji, ułatwiać ekspozycję różnych fragmentów obszaru wiążącego domeny V. To wyjaśniałoby zdolność RAGE do oddziaływań ze strukturalnie zróżnicowanymi ligandami. Zakłada się, że stopień oligomeryzacji receptora może być istotny w zmianie odpowiedzi komórek na czynniki stresogenne i przestawiać ich metabolizm z działań naprawczych w kierunku rozwoju chronicznego stanu zapalnego [27,108].

Oprócz natywnego receptora RAGE opisano dodatkowe, skrócone jego izoformy. Ekspresja krótszych wariantów oprócz pełnej długości białka wskazuje, że pre-mRNA RAGE może podlegać alternatywnemu składaniu [75]. Takie odmiany nie zawierają odcinka N- lub C-końcowego, mogą być również pozbawione fragmentu transbłonowego (ryc. 3). W błonach komórkowych ludzkiego śródbłoka zlokalizowano wariant RAGE skrócony od strony N-końca łańcucha polipeptydowego zawierający 303 reszty aminokwasowe (MW 42 kDa). Brak w nim sekwencji sygnałowej i domeny V. Wykazano, że nadekspresja tej odmiany RAGE na powierzchni śródbłoka ogranicza wzrost i migrację komórek, dlatego hamuje angiogenezę [113]. Kolejna postać receptora błonowego nie zawiera tylko części cytosolowej (dominujący negatywny RAGE – dnRAGE). Pozostaje on zakotwiczony w błonie komórkowej, a związane przez niego ligandy są zagęszczane na powierzchni komórki. Tworzący kompleksy z AGE dnRAGE nie uczestniczy w przekazywaniu sygnału, ale jest wyciszana jednocześnie stymulacja prawidłowego receptora [16,113].

Inne odmiany RAGE wykryto w krążeniu jako postaci sekrecyjne receptora, tzw. rozpuszczalne RAGE (sRAGE). Zawierają one dodatkowy odcinek 22-aminokwasowy jako sekwencję sygnałową. Jeden z wariantów sRAGE powstaje w wyniku alternatywnego składania. Jest on skrócony od strony C-końca, dlatego nie ma domeny wewnątrzkomórkowej i transbłonowej. Ten wariant określa się jako en-





Ryc. 4. Ogólny schemat szlaków sygnałowych pobudzanych przez receptor RAGE i jego ligandy

dogenny sekrecyjny RAGE (esRAGE) [40]. W 347-aminokwasowej sekwencji tego białka znajduje się unikalny fragment 16-aminokwasowy (w C-końcowym odcinku 332–347) odpowiadający za jego własności immunogenne. Wykazano, że esRAGE może występować w dwóch odmianach: dominującą postacią to N-glikozylowane białko o masie 50 kDa, a druga to niezmodyfikowana postać o masie 46 kDa. Mając zachowaną domenę V-końcową esRAGE wiąże AGE, przez co zmniejsza ich oddziaływanie z dojrzałym receptorem błonowym [113]. Dodatkowym źródłem postaci sRAGE uwalnianych do przestrzeni pozakomórkowej jest degradacja proteolityczna natywnego receptora błonowego przez metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej [23]. W taki sposób mogą powstawać kolejne warianty RAGE pozbawione np. domeny typu V [40] (ryc. 3). Sugeruje się, że cząsteczki sRAGE mogą być miejscowo zakotwiczone na powierzchni komórek lub w macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez siarczan heparanu. Wiązane w takich miejscach ligandy mają utrudniony kontakt z receptorem błonowym [79]. Wykazano, że utworzone kompleksy sRAGE-ligand tracą powinowactwo do siarczanu heparanu, zostają uwolnione do krążenia i trafiają do śledziony i wątroby, gdzie podlegają degradacji. Ta heterogenna grupa białek wiążących AGE pełni w naczyniach ważną funkcję ochronną przed toksycznym działaniem kompleksów AGE-RAGE [23]. W surowi-

cach pacjentów z hipercholesterolemią stężenie sRAGE jest mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną, a podawanie statyn podnosi jego poziom [69]. Wykazano ponadto, że u osób z wykluczoną cukrzycą stężenie sRAGE w surowicy wzrasta jednocześnie z AGE i jest ściśle związane ze wskaźnikiem BMI (body mass index). Na zwiększenie stężenia sRAGE w surowicy wpływa również płeć i spożywanie alkoholu [109].

LIGANDY RAGE

Receptory RAGE są wieloligandowe, wchodzą w interakcje i tworzą kompleksy z szeroką grupą zróżnicowanych strukturalnie białek. Z analizy strukturalnej RAGE i jego ligandów wynika, że receptor nie rozpoznaje w wiązanych białkach określonej sekwencji aminokwasowej, tylko struktury trójwymiarowe, takie jak struktury β [79]. Wiązanie ligandów z receptorami RAGE aktywuje wiele MAP kinaz (kinazy aktywowane miogenami) uczestniczących w różnych szlakach sygnałowych (ryc. 4). Typ odpowiedzi zależy od rodzaju komórek i ich wrażliwości na różne czynniki stymulujące. Aktywację szlaku kinazy ERK1/2(p44/p42)MAP wykazano w komórkach mięśni gładkich [43], miofibroblastach [47], mioblastach [86], osteoblastach [13] i monocytach [82]. Prawdopodobnie może to wynikać z bezpośredniej reakcji receptora RAGE z kinazą ERK [34].

W komórkach nowotworowych, monocytach/makrofagach zaobserwowano aktywację kinazy p38 i JNK/SAPK pod wpływem RAGE [87,94]. Receptory RAGE uczestniczą w sygnalizacji przez aktywację rho-GTP-azy, kinazy-3-fosfoinozytowej i Jak/STAT [30,90,94].

Interakcja ligand-RAGE może indukować powstawanie reaktywnych form tlenu przez aktywację oksydazy NADPH [107]. Pobudzone szlaki sygnałowania komórkowego prowadzą do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który w cytoplazmie jest związany z inhibitorem I κ B α . Fosforylacja inhibitora powoduje dysocjację kompleksu. Uwolniony aktywny czynnik NF- κ B przemieszcza się do jądra komórki i aktywuje ekspresję genów cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6) oraz białek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1), które uczestniczą w procesach zapalnych [9,10]. Powinowactwo RAGE do AGE jest duże i AGE jako ligandy tworzą kompleksy z receptorem już na poziomie stężeń nanomolowych [38,78]. U pacjentów chorych na cukrzycę zaobserwowano, że kompleksy AGE z RAGE na komórkach śródbłonna zwiększają wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule 1), czynników wzrostowych i interleukin [77]. W komórkach śródbłonna wzrasta poziom oksydazy NADPH, co prowadzi do zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu i jest to przyczyną wzrostu przepuszczalności błony komórkowej dla makrocząsteczek [106]. Omawiane oddziaływania zachodzą również w jednojądrzastych fagocytach, pobudzając ich migrację. Wykazano, że receptory RAGE na komórkach śródbłonna wiążą integrynę Mac-1 leukocytów, co umożliwia gromadzenie tych komórek w obszarze zapalnym [60].

Dane te pozwoliły na przedstawienie dwustopniowego mechanizmu rozwoju zaburzeń funkcji komórek układu naczyniowego w cukrzycy [76,77]. W pierwszym etapie interakcja ligandów z RAGE wywołuje zmianę własności komórek i ich aktywację. W drugim etapie współistniejące dodatkowe czynniki, takie jak infekcja, utlenione lipoproteiny czy niedokrwienie powodują, że indukowana odpowiedź komórek układu naczyniowego nie może utrzymać homeostazy. Prowadzi to do wzmoczonej destrukcji komórek przez kaskadowe uwalnianie czynników zapalnych i cząsteczek efektorowych w postaci TNF- α , IL-1, IL-6 [76] (ryc. 4).

W miejscach akumulacji AGE w naczyniach dochodzi do wzmoczonej ekspresji RAGE [66,110]. Mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego przedłuża działanie RAGE i nasila aktywację komórek pobudzanych w ten sposób. Zjawisko takie zaobserwowano w retinopatii cukrzycowej [91]. W naczyniach kapilarnych siatkówki oka u pacjentów z rozwiniętą cukrzycą kompleksy AGE-RAGE śródbłonna stymulowały czynnik NF- κ B. Powodowało to zwiększenie syntezy VEGF (czynnika wzrostowego śródbłonna naczyń) oraz wzrost adhezji leukocytów do tych komórek i nasilało odpowiedź zapalną [91]. W badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych wykazano ponadto, że poziom VEGF wzrastał zwłaszcza w wyniku oddziaływania RAGE śródbłonna z AGE powstałymi w wyniku modyfikacji białek przez krotkołańcuchowe aldehydy – glikolowy i fosfoglicerynowy (Gcol- i Gcer-AGE). To intensywnie stymulowało angiogenezę [110,114]. Zmiany mikronaczyniowe

w siatkówce u pacjentów cukrzycowych poprzedzone były zaburzeniami neuronalnymi wywołanymi przez stymulację apoptozy neuronów [6]. W neuronach hipokampu wykazano, że zjawisko apoptozy wzmagane jest zwłaszcza przez Gcol- i Gcer-AGE. Takie pochodne nazwano toksycznymi AGE – TAGE. Pojawiają się hipotezy wskazujące na zasadniczy udział TAGE w rozwoju angiopatii cukrzycowej i w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera [72,73]. Zjawisko zwiększania ekspresji RAGE wskutek nagromadzenia AGE zaobserwowano również w komórkach mięśni gładkich ściany naczyń (VSMC) i fagocytach [77]. Podobny proces zaobserwowano w neuronach i naczyniach w obszarach mózgu bogatych w złogi amyloidu [70].

Rozwój powikłań cukrzycowych, wywołanych wzrostem poziomu AGE, jest osłabiony przez różne czynniki o znaczeniu terapeutycznym. Należą do nich m.in. inhibitory syntezy AGE (np. tiamina, pirydoksamina), antyoksydanty, związki rozrywające wiązania krzyżowe, czynniki blokujące wiązanie AGE z RAGE, inhibitory szlaku sygnałowego RAGE [66,84]. Źródłem *in vitro* AGE, jako ligandów receptorów RAGE mogą być również procesy przetwarzania żywności. Produkty takie tworzą się także podczas przygotowywania leczniczych preparatów białkowych. Obróbka termiczna takich substancji w obecności cukrów może być źródłem glikotoksyn [54,89].

Receptory RAGE wykazują duże powinowactwo nie tylko do heterogennych AGE, ale również do ligandów nieglikowanych. Do tej grupy należą białka z rodziny S100/kalgranulin, amfoteryna, włókienkowe białka o strukturach β , transtyretyna, białko Mac-1 z grupy integryn β [60,90] (tabela 2).

Ligandy białkowe z grupy S100/kalgranulin to ponad 20 niskocząsteczkowych polipeptydów (10–14 kDa), zawierających w swoich strukturach motywy EF wiążące wapń [17]. Część z tych białek działa wewnątrzkomórkowo jako wapniozależne regulatory fosforylacji białek, aktywności enzymów, funkcji cytoskieletu i in. Wpływają one na wzrost i różnicowanie komórek, regulują cykl komórkowy, proces transkrypcji. Niektóre z białek S100 są wydzielane podczas stymulacji komórek i działają jako cytokiny prozapalne. Uwalniane są z aktywowanych neutrofilów, leukocytów, monocytów/makrofagów i gromadzą się w obszarach chronicznego zapalenia [39]. Białka S100 najczęściej występują jako niekowalencyjne homo- lub heterodimery, ale wykazano również, że mogą tworzyć wyższe oligomery [25]. Są to białka konserwatywne zaliczane do kilku klas. Kalgranuliny klasy A i B człowieka wykazują 40 i 46% identyczności z białkiem S100A12 – ludzką kalgranuliną klasy C, a ta z kolei jest w 66 i 70% identyczna z klasą C wołu i świni [39]. Wykazano, że białka S100A12, S110A6 i S100B mają zdolność wiązania z RAGE [44,108]. Sugeruje się, że kalgranuliny oddziałując z RAGE mogą aktywować różne szlaki przekazywania, częściowo wskutek tworzenia oligomerycznych kompleksów. W badaniach na modelach przestrzennych wykazano, że związana z Ca²⁺ kalgranulina S100A12 tworzy heksamer i w takiej postaci stymuluje RAGE do oligomeryzacji w cząsteczkę tetrameryczną. Ligand oddziałuje z domenami C1 receptora przez niewielkie symetryczne, hydrofobowe obszary o dużej konserwatywności [108]. Mechanizm aktywacji RAGE przez kalgranuliny S100A6 i S100B jest inny, ponieważ rozpoznają one



Tabela 2. Ligandy RAGE

Ligandy	Skutki kliniczne oddziaływań z RAGE
AGE addukty monolizynowe (CML, CEL) hydroimidazolony usieciowane pochodne pentozydynamy	procesy starzenia [22,57]; powikłania cukrzycowe [3,90]; miażdżycza [35]; rozrost neurytów [67]; choroba reumatyczna [10,52]; nowotwory [33,42]; osteoporoza [24]
S100/kalgranuliny klasa A S100A klasa B S100B klasa C S100A12 S100P	odpowiedź zapalna [25]; miażdżycza [90]; nowotwory [5]; odpowiedź zapalna [21,102]; ontogeneza CSN [29]; miogeneza [87]; karcinogeneza, metastaza [33,42,94];
Amfoteryna	
Włókna amyloidu (amyloid A, β -amyloid, priony)	choroba Alzheimera [73,111]; choroby neurodegeneracyjne [70];
Mac-1	odpowiedź zapalna [60];
Transtyretyna	odpowiedź zapalna [88];

odmienne miejsca wiążące w receptorze. W badaniach hodowli komórek neuroblastomy wykazano, że białko S100A6 wykazuje powinowactwo do domeny V-C1 RAGE, w wyniku czego dochodzi do aktywowania proliferacji komórek. Kalgranulina S100B wiąże się w obszarze C₁-C₂ receptora, kierując komórki na szlak apoptozy [44].

Duże stężenie S100/kalgranuliny występuje w mózgu i ośrodkowym układzie nerwowym, zwłaszcza w astrocytach i niektórych populacjach neuronów. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że białka te wiążą się z różnymi postaciami RAGE i mają wpływ na rozrost neurytów i przeżywalność neuronów [17]. Zależy to od stężenia ligandu. W zakresie stężeń nanomolowych kalgranuliny S100 indukują, podobnie jak amfoteryna, rozrost neuronów. Mogą zwiększać ich przeżywalność wskutek pobudzenia syntezy białek antyapoptotycznych Bcl-2. Przy wzroście stężenia do mikromolowego, po związaniu z RAGE dochodziło do wywołania apoptozy komórek nerwowych przez aktywację szlaku kinaz MAP [32]. Ponadto, białka S100/kalgranuliny wykazują zróżnicowane działanie na mikroglej, stymulując uwalnianie NO i pobudzając szlaki przekazywania aktywujące NF- κ B [1]. Wykazano, że kalgranulina klasy B (S100B) ma dużą zdolność do aktywowania RAGE komórek śródbłonna naczyń, komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, jednojądrzastych fagocytów i limfocytów. Stymulowany w ten sposób śródbłonek zwiększa wytwarzanie czynników zapalnych, a komórki mięśni gładkich zostają pobudzone do migracji [64,101]. Kolejne białko z grupy kalgranuliny, S100P jest syntetyzowane przez komórki nowotworowe: raka piersi, jelita grubego, prostaty, płuc. W hodowlach komórek rakowych wykazano, że w miejscach występowania RAGE było obecne białko S100P. Działo ono stymulująco na przeżywalność komórek i pobudzało proces proliferacji [5].

Innym ligandem RAGE zaliczanym do cytokin prozapalnych jest amfoteryna. Jest to niskocząsteczkowe białko

(30 kDa) o zróżnicowanych własnościach regulatorowych. Pierwotnie amfoterynę zlokalizowano w jądrze komórkowym większości komórek eukariota jako wysokomobilne niehistonowe białko 1 (HMGB1) wiążące DNA [90]. Jego zadaniem jest stabilizacja nukleosomu i ułatwienie transkrypcji [56]. Modyfikacje potranslacyjne HMGB1 umożliwiają przeniesienie tego białka do cytoplazmy komórek lub wydzielenie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej [102]. Wykazano duży poziom amfoteryny w cytoplazmie komórek ośrodkowego układu nerwowego podczas rozwoju zarodkowego oraz w transformowanych nowotworowo. Zaobserwowano, że w korze mózgowej amfoteryna występuje w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i odgrywa istotną rolę w powstawaniu neuronów i ich oddziaływaniu z komórkami gleju [12]. Uznana jest za marker niedojrzałych neuronów. Wykazano również jej udział w regulacji wczesnej fazy różnicowania komórek [19,29]. W końcowym etapie rozwoju układu nerwowego amfoteryna pojawia się również w nerwach obwodowych. W podobnych obszarach kory mózgowej zlokalizowano RAGE. Wskazywało to na możliwość wspólnych oddziaływań i rolę układu amfoteryna/RAGE podczas tworzenia połączeń między neuronami w rozwijającym się układzie nerwowym [29].

Amfoteryna może być uwalniana przez aktywowany śródbłonek, makrofagi, leukocyty lub komórki nekrotyczne. Staje się wtedy silnym mediatorem stanu zapalnego i uszkodzeń tkanek [60,102]. Jej wiązanie z RAGE umożliwia motyw umiejscowiony w odcinku 150–183 sekwencji aminokwasowej w C-końcowym fragmencie liganda [31]. W wyniku oddziaływania z receptorem zaktwowane zostają dwie GTP-azy z rodziny Rho Cdc42 i Rac-1. Stymuluje to przebudowę cytoszkieletu komórek, umożliwiając ich migrację [80] (ryc. 4). Wykazano, że w procesie miogenezy układ amfoteryna/RAGE pobudza szlaki sygnałowe Cdc42/Rac-1 i MAPK kinaz, co prowadzi do różnicowania mioblastów i tworzenia miotubul [65]. Jednocześnie wzrastała ekspresja swoistego mięśniowo

czynnika wzrostu – miogeniny, ciężkiego łańcucha miozyny i kinazy kreatynowej. Podobne mechanizmy z udziałem amfoteryny i RAGE zaobserwowano w procesie naprawy uszkodzonej tkanki mięśniowej [87]. Szlak sygnałowy Cdc42/Rac-1 aktywowany przez amfoterynę za pośrednictwem RAGE uczestniczy w rozroście guzów i przerzutowaniu [94]. Jej oddziaływanie z RAGE śródbłonka naczyń wywoływało odpowiedź zapalną komórek wskutek aktywacji czynników NF- κ B i Sp1 szlakiem kinaz ERK, MAP, JNK, p38 [21].

Do ligandów wiązanych przez RAGE należą również fibrylarne agregaty amyloidu β , monomerów amyloidu A, peptydów pochodzenia prionowego [112]. Monomery amyloidu β (A β), powstają w wyniku trawienia amyloidowego białka prekursorowego (APP), w warunkach prawidłowych stale uwalnianego do płynu mózgowo-rdzeniowego i płynu śródmiąższowego tkanki mózgowej. Stężenie A β w tym środowisku jest utrzymywane na fizjologicznie niskim poziomie, dzięki usuwaniu białka amyloidowego do krwi. Cząsteczki amyloidu pokonują barierę krew–mózg wiążąc się z receptorami LRP (LDL-related protein 1) znajdującymi się na komórkach śródbłonka naczyń kapilarnych tkanki. Z kolei występujący na śródbłonku RAGE ma udział w przenoszeniu monomerów A β z krwi do tkanki mózgowej [15]. Zaburzenia klirensu A β powodują jego akumulację w różnych obszarach mózgu. Powstają oligomeryczne włókna amyloidowe, agregujące w wyżej zorganizowane struktury w postaci wysokousieciowanych, nierozpuszczalnych depozytów. Takie zróżnicowane molekularnie postaci A β mogą również oddziaływać z receptorami RAGE [16]. Sugeruje się, że wysokousieciowane i zagregowane pochodne A β mogą mieć duże powinowactwo do natywnego błonowego RAGE komórek glejowych i neuronów. Utworzone kompleksy ligand-RAGE pobudzają w neuronach rozwój stresu oksydacyjnego i aktywują czynnik jądrowy NF- κ B. Doprowadza to do niszczenia komórek [16]. W badaniach hodowli komórkowych wykazano, że nawet kompleksy monomerycznego amyloidu A β z RAGE są cytotoksyczne [55]. Dlatego w obszarach kumulacji depozytów A β dochodzi do otaczania ich przez dystroficzne komórki nerwowe. Powstają płytki zawierające fibrylarny rdzeń β -amyloidowy. Neurony pobudzone przez kompleks amyloid-RAGE wydzielają czynnik stymulujący kolonie makrofagów, M-CSF [111]. Wykazano, że powinowactwo zarówno do monomerów A β , jak i do fibrylarnych oligomerów amyloidowych powstających we wczesnych etapach agregacji wykazują receptory sRAGE, występujące w postaci wolnej w osoczu. Zmniejsza się w ten sposób poziom tych wysokocząsteczkowych pochodnych jako ligandów receptora błonowego, a w następstwie nie jest pobudzany szlak przekazywania wewnątrzkomórkowego. Powstające w chorobie Alzheimera agregaty amyloidowe podatne są na glikację [81].

Obecny na śródbłonku RAGE wykazuje powinowactwo również do białka Mac-1, będącego β 2-integryną leukocytów [60]. Ułatwia to gromadzenie się tych komórek w obszarach zapalnych. W warunkach prawidłowych, w których ekspresja RAGE jest niewielka, adhezja leukocytów do komórek śródbłonka może zachodzić wskutek oddziaływań integrzyn z receptorowymi adhezynami VCAM-1, ICAM-1. W warunkach patofizjologicznych obserwuje

się wzrost poziomu adhezyn śródbłonkowych, towarzyszący nadekspresji RAGE stymulowanej przez ligandy. Ponieważ sam RAGE stanowi receptor adhezyjny wiążący Mac-1 leukocytów, nasila się zjawisko nacieczenia tych komórek. Udział RAGE w gromadzeniu komórek systemu obronnego w obszarach zapalnych wskazuje na jego główną rolę w rozwoju zapalenia.

Ligandy RAGE są mediatorami prozapalnymi limfocytów i jednojądrzastych fagocytów. Aktywacja limfocytów zwiększa ekspresję IL-2 i proliferację komórek. Fagocyty wydzielają w takich warunkach IL-1 β i TNF- α . W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że przeciwciała anty-RAGE i anty-S100/kalgranuliny blokowały aktywację tych komórek. Podobną reakcję wywoływało podanie zwierzętom sRAGE – zmniejszało się nacieczenie tkanek przez pobudzone komórki odpowiedzi zapalnej i odpornościowej [80]. Chroniczny stan zapalny wytwarzany w wyniku stymulacji RAGE może sprzyjać procesom nowotworzenia [18]. W rosnącym guzie warunki hipoksji pobudzają komórki nekrotyczne do wydzielania amfoteryny, białek S/100 kalgranuliny i VEGF. VEGF stymuluje proliferację i migrację komórek śródbłonka; rozwija się proces angiogenezy [59]. Amfoteryna z kolei aktywuje makrofagi, prowadząc do wydzielania przez nie czynników prozapalnych i proangiogenywnych [33,102]. RAGE śródbłonka i komórek hematopoetycznych ma udział w rozwoju odpowiedzi zapalnej w stanie szoku septycznego. Indukując sepsę w badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że delecja RAGE chroniła przed letalnymi skutkami zakażenia [50].

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane na temat receptorów AGE przemawiają za fizjologiczną rolą ochronną RAGE w detoksykacji produktami glikacji. Należy więc zaliczyć oddziaływanie RAGE z ligandami do komórkowych procesów naprawczych, a glikację do podstawowych procesów fizjologicznych. Jeszcze do niedawna proces glikacji był utożsamiany prawie wyłącznie z patologią cukrzycową i jej powikłaniami. Reakcje wysoce reaktywnych aldehydów i ketonów z białkami są szybkie i często powstają wcześniej niż tzw. produkty wczesnej glikacji. Dlatego też terminy „wczesna” i „zaawansowana” glikacja mają znaczenie umowne i choć nie odzwierciedlają właściwie tych procesów, są jednak stosowane dla odróżnienia głównych typów reakcji i produktów. Szybki postęp wiedzy na temat glikacji sprawia, że termin ten ma obecnie szersze znaczenie i pozostaje w użyciu do określenia wielu reakcji i oddziaływań międzycząsteczkowych. Ponieważ glikacja białek *in vivo* zachodzi w bardziej złożonych warunkach, niż w badaniach *in vitro*, należy ostrożnie wyciągać wnioski z doświadczeń zarówno nad ligandami RAGE, jak też w szerszym aspekcie metodologicznym odnoszącym się do proteomiki.

Badania nad receptorami produktów glikacji pozwoliły na wyjaśnienie pewnych szlaków sygnałowych prowadzących do pobudzania komórek. Poznanie tych mechanizmów pozwala na poszukiwanie skutecznych czynników blokujących interakcje ligand-RAGE. Można w taki sposób eliminować m.in. skutki toksycznego działania AGE, co jest ważne w aspekcie terapeutycznym.



PIŚMIENICTWO

- [1] Adami C., Bianchi R., Pula G., Donato R.: S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1742: 169–177
- [2] Ahmed N., Battah S., Karachalias N., Babaei-Jadidi R., Horányi M., Baróti K., Hollan S., Thornalley P.J.: Increased formation of methylglyoxal and protein glycation, oxidation and nitrosation in triosephosphate isomerase deficiency. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1639: 121–132
- [3] Ahmed N., Thornalley P.J.: Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes. Metab.*, 2007; 9: 233–245
- [4] Araki N., Higashi T., Mori T., Shibayama R., Kawabe Y., Kodama T., Takahashi K., Shichiri M., Horiuchi S.: Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Eur. J. Biochem.*, 1995; 230: 408–415
- [5] Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D.: S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE). *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 5059–5065
- [6] Barile G.R., Pachydaki S.I., Tari S.R., Lee S.E., Donmoyer C. M., Ma W., Rong L.L., Buciarelli L.G., Wendt T., Hörig H., Hudson B.I., Qu W., Weinberg A.D., Yan S.F., Schmidt A.M.: The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 2916–2924
- [7] Basta G., Lazzarini G., Massaro M., Simoncini T., Tanganelli P., Fu C., Kislinger T., Stern D.M., Schmidt A.M., De Caterina R.: Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation*, 2002; 105: 816–822
- [8] Beisswenger P.J., Howell S.K., Smith K., Szwergold B.S.: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1637: 98–106
- [9] Bierhaus A., Schiekofer S., Schwaninger M., Andrassy M., Humpert P.M., Chen J., Hong M., Luther T., Henle T., Klötting I., Morcos M., Hofmann M., Tritschler H., Weigle B., Kasper M., Smith M., Perry G., Schmidt A.M., Stern D.M., Häring H.U., Schleicher E., Nawroth P.P.: Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes*, 2001; 50: 2792–2808
- [10] Bierhaus A., Stern D.M., Nawroth P.P.: RAGE in inflammation: a new therapeutic target? *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006; 7: 985–991
- [11] Brett J., Schmidt A.M., Yan S.D., Zou Y.S., Weidman E., Pinsky D., Nowygrod R., Neeper M., Przysiecki C., Shaw A., Migheli A., Stern D.: Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am. J. Pathol.*, 1993; 143: 1699–1712
- [12] Chou D.K., Zhang J., Smith F.I., McCaffery P., Jungalwala F.B.: Developmental expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE), amphoterin and sulfoglucuronyl (HNK-1) carbohydrate in mouse cerebellum and their role in neurite outgrowth and cell migration. *J. Neurochem.*, 2004; 90: 1389–1401
- [13] Cortizo A.M., Lettieri M.G., Barrio D.A., Mercer N., Etcheverry S.B., McCarthy A.D.: Advanced glycation end-products (AGEs) induce concerted changes in the osteoblastic expression of their receptor RAGE and in the activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK). *Mol. Cell. Biochem.*, 2003; 250: 1–10
- [14] Dattilo B.M., Fritz G., Leclerc E., Kooi C.W., Heizmann C.W., Chazin W.J.: The extracellular region of the receptor for advanced glycation end products is composed of two independent structural units. *Biochemistry*, 2007; 46: 6957–6970
- [15] Deane R., Wu Z., Zlokovic B.V.: RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates Alzheimer amyloid β -peptide clearance through transport across the blood-brain barrier. *Stroke*, 2004; 35(Suppl.1): 2628–2631
- [16] Ding Q., Keller J.N.: Evaluation of rAGE isoforms, ligands, and signaling in the brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1746: 18–27
- [17] Donato R.: S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2001; 33: 637–668
- [18] Dougan M., Dranoff G.: Inciting inflammation: the RAGE about tumor promotion. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 267–270
- [19] Fages C., Nolo R., Huttunen H.J., Eskelinen E., Rauvala H.: Regulation of cell migration by amphoterin. *J. Cell Sci.*, 2000; 113: 611–620
- [20] Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D., Hajjar D.P., Hazen S.L., Hoff H.F., Sharma K., Silverstein R.L.: Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 105: 1049–1056
- [21] Fiuza C., Bustin M., Talwar S., Tropea M., Gerstenberger E., Schellhammer J.H., Suffredini A.F.: Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood*, 2003; 101: 2652–2660
- [22] Frye E.B., Degenhardt T.P., Thorpe S.R., Baynes J.W.: Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end product-dependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 18714–18719
- [23] Hanford L.E., Enghild J.J., Valnickova Z., Petersen S.V., Schaefer L.M., Schaefer T.M., Reinhart T.A., Oury T.D.: Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 50019–50024
- [24] Hein G.E.: Glycation endproducts in osteoporosis – is there a pathophysiological importance? *Clin. Chim. Acta*, 2006; 371: 32–36
- [25] Heizmann C.W., Ackermann G.E., Galichet A.: Pathologies involving the S100 proteins and RAGE. *Subcell. Biochem.*, 2007; 45: 93–138
- [26] Hernebring M., Brolén G., Aguilaniu H., Semb H., Nyström T.: Elimination of damaged proteins during differentiation of embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7700–7705
- [27] Herold K., Moser B., Chen Y., Zeng S., Yan S.F., Ramasamy R., Emond J., Clynes R., Schmidt A.M.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone awry in the primal response to stress. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 82: 204–212
- [28] Hodgkinson C.P., Mander A., Sale G.J.: Identification of 80K-H as a protein involved in GLUT4 vesicle trafficking. *Biochem. J.*, 2005; 388: 785–793
- [29] Hori O., Brett J., Slattery T., Cao R., Zhang J., Chen J.X., Nagashima M., Lundh E.R., Vijay S., Nitecki D., Morser J., Stern D., Schmidt A.M.: The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphoterin in the developing nervous system. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 25752–25761
- [30] Huang J.S., Guh J.Y., Chen H.C., Hung W.C., Lai Y.H., Chuang L.Y.: Role of receptor for advanced glycation end-product (RAGE) and the JAK/STAT-signaling pathway in AGE-induced collagen production in NRK-49F cells. *J. Cell. Biochem.*, 2001; 81: 102–113
- [31] Huttunen H.J., Fages C., Kuja-Panula J., Ridley A.J., Rauvala H.: Receptor for advanced glycation end products-binding COOH-terminal motif of amphoterin inhibits invasive migration and metastasis. *Cancer Res.*, 2002; 62: 4805–4811
- [32] Huttunen H.J., Kuja-Panula J., Sorci G., Agneletti A.L., Donato R., Rauvala H.: Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 40096–40105
- [33] Ishiguro H., Nakaigawa N., Miyoshi Y., Fujinami K., Kubota Y., Uemura H.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand, amphoterin are overexpressed and associated with prostate cancer development. *Prostate*, 2005; 64: 92–100
- [34] Ishihara K., Tsutsumi K., Kawane S., Nakajima M., Kasaoka T.: The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) directly binds to ERK by a D-domain-like docking site. *FEBS Lett.*, 2003; 550: 107–113
- [35] Jandeleit-Dahm K., Watson A., Soro-Paavonen A.: The AGE/RAGE axis in diabetes-accelerated atherosclerosis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2008; 35: 329–334
- [36] Jono T., Miyazaki A., Nagai R., Sawamura T., Kitamura T., Horiuchi S.: Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE). *FEBS Lett.*, 2002; 511: 170–174
- [37] Kent M.J., Light N.D., Bailey A.J.: Evidence for glucose-mediated covalent cross-linking of collagen after glycosylation *in vitro*. *Biochem. J.*, 1985; 225: 745–752
- [38] Kislinger T., Fu C., Huber B., Qu W., Taguchi A., Yan S.D., Hofmann M., Yan S.F., Pischetsrieder M., Stern D., Schmidt A.M.: N ϵ -(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 31740–31749

- [39] Kosaki A., Hasegawa T., Kimura T., Iida K., Hitomi J., Matsubara H., Mori Y., Okigaki M., Toyoda N., Masaki H., Inoue-Shibata M., Nishikawa M., Iwasaka T.: Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5423–5428
- [40] Koyama H., Yamamoto H., Nishizawa Y.: RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Mol. Med.*, 2007; 13: 625–635
- [41] Kumar P.A., Kumar M.S., Reddy G.B.: Effect of glycation on α -crystallin structure and chaperone-like function. *Biochem. J.*, 2007; 408: 251–258
- [42] Kuniyasu H., Chihara Y., Kondo H.: Differential effects between amphoterin and advanced glycation end products on colon cancer cells. *Int. J. Cancer*, 2003; 104: 722–727
- [43] Lander H.M., Tauras J.M., Ogiste J.S., Hori O., Moss R.A., Schmidt A.M.: Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21ras-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 17810–17814
- [44] Leclerc E., Fritz G., Weibel M., Heizmann C.W., Galichet A.: S100B and S100A6 differentially modulate cell survival by interacting with distinct RAGE (receptor for advanced glycation end products) immunoglobulin domains. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 31317–31331
- [45] Lee C., Yim M.B., Chock P.B., Yim H.S., Kang S.O.: Oxidation-reduction properties of methylglyoxal-modified protein in relation to free radical generation. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 25272–25278
- [46] Li J., Schmidt A.M.: Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 16498–16506
- [47] Li J.H., Wang W., Huang X.R., Oldfield M., Schmidt A.M., Cooper M.E., Lan H.Y.: Advanced glycation end products induce tubular epithelial-myofibroblast transition through the RAGE-ERK1/2 MAP kinase signaling pathway. *Am. J. Pathol.*, 2004; 164: 1389–1397
- [48] Li Y.M., Mitsuhashi T., Wojciechowicz D., Shimizu N., Li J., Stitt A., He C., Banerjee D., Vlassara H.: Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 11047–11052
- [49] Li Y.M., Tan A.X., Vlassara H.: Antibacterial activity of lysozyme and lactoferrin is inhibited by binding of advanced glycation-modified proteins to a conserved motif. *Nat. Med.*, 1995; 1: 1057–1061
- [50] Liliensiek B., Weigand M.A., Bierhaus A., Nicklas W., Kasper M., Hofer S., Plachky J., Gröne H.J., Kurschus F.C., Schmidt A.M., Yan S.D., Martin E., Schleicher E., Stern D.M., Hämmerling G.G., Nawroth P.P., Arnold B.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1641–1650
- [51] Lue L.F., Walker D.G., Brachova L., Beach T.G., Rogers J., Schmidt A.M., Stern D.M., Yan S.D.: Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. *Exp. Neurol.*, 2001; 171: 29–45
- [52] Miyata T., Ishiguro N., Yasuda Y., Ito T., Nangaku M., Iwata H., Kurokawa K.: Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 244: 45–58
- [53] Miyazaki A., Nakayama H., Horiuchi S.: Scavenger receptors that recognize advanced glycation end products. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2002; 12: 258–262
- [54] Monnier V.M.: Intervention against the Maillard reaction *in vivo*. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003; 419: 1–15
- [55] Mruthinti S., Capito N., Sood A., Buccafuscus J.J.: Cytotoxicity of A β 1-42, RAGE23-54, and an A β -RAGE complex in PC-12 cells. *Curr. Alzheimer Res.*, 2007; 4: 581–586
- [56] Müller S., Scaffidi P., Degryse B., Bonaldi T., Ronfani L., Agresti A., Beltrame M., Bianchi M.E.: The double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. *EMBO J.*, 2001; 20: 4337–4340
- [57] Nass N., Bartling B., Navarrete Santos A., Scheubel R.J., Börgermann J., Silber R.E., Simm A.: Advanced glycation end products, diabetes and ageing. *Z. Gerontol. Geriatr.*, 2007; 40: 349–356
- [58] Ohgami N., Nagai R., Miyazaki A., Ikemoto M., Arai H., Horiuchi S., Nakayama H.: Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 13348–13355
- [59] Okamoto T., Yamagishi S., Inagaki Y., Amano S., Koga K., Abe R., Takeuchi M., Ohno S., Yoshimura A., Makita Z.: Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J.*, 2002; 16: 1928–1930
- [60] Orlova V.V., Choi E.Y., Xie C., Chavakis E., Bierhaus A., Ihanus E., Ballantyne C.M., Gahmberg C.G., Bianchi M.E., Nawroth P.P., Chavakis T.: A novel pathway of HMGB1-mediated inflammatory cell recruitment that requires Mac-1-integrin. *EMBO J.*, 2007; 26: 1129–1139
- [61] Pricci F., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Romeo G., Cordone S., Gradini R., Barsotti P., Liu F.T., Di Mario U., Pugliese G.: Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. *Kidney Int. Suppl.*, 2000; 77: S31–S39
- [62] Pugliese G., Pricci F., Iacobini C., Leto G., Amadio L., Barsotti P., Frigeri L., Hsu D.K., Vlassara H., Liu F.T., Di Mario U.: Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice. *FASEB J.*, 2001; 15: 2471–2479
- [63] Rahman S., Rahman T., Ismail A.A., Rashid A.R.: Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007; 9: 767–780
- [64] Reddy M.A., Li S.L., Sahar S., Kim Y.S., Xu Z.G., Lanting L., Natarajan R.: Key role of Src kinase in S100B-induced activation of the receptor for advanced glycation end products in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 13685–13693
- [65] Riuizi F., Sorci G., Donato R.: The amphoterin (HMGB1)/receptor for advanced glycation end products (RAGE) pair modulates myoblast proliferation, apoptosis, adhesiveness, migration, and invasiveness. Functional inactivation of RAGE in L6 myoblasts results in tumor formation *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 8242–8253
- [66] Rojas A., Morales M.A.: Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci.*, 2004; 76: 715–730
- [67] Rong L.L., Yan S.F., Wendt T., Hans D., Pachydaki S., Bucciarelli L.G., Adebayo A., Qu W., Lu Y., Kostov K., Lalla E., Yan S.D., Gooch C., Szabolcs M., Trojborg W., Hays A.P., Schmidt A.M.: RAGE modulates peripheral nerve regeneration via recruitment of both inflammatory and axonal outgrowth pathways. *FASEB J.*, 2004; 18: 1818–1825
- [68] Sano H., Higashi T., Matsumoto K., Melkko J., Jinnouchi Y., Ikeda K., Ebina Y., Makino H., Smedsrod B., Horiuchi S.: Insulin enhances macrophage scavenger receptor-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 8630–8637
- [69] Santilli F., Bucciarelli L., Noto D., Cefalu A.B., Davi V., Ferrante E., Pettinella C., Averna M.R., Ciabattini G., Davi G.: Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007; 43: 1255–1262
- [70] Sasaki N., Takeuchi M., Chowei H., Kikuchi S., Hayashi Y., Nakano N., Ikeda H., Yamagishi S., Kitamoto T., Saito T., Makita Z.: Advanced glycation end products (AGE) and their receptor (RAGE) in the brain of patients with Creutzfeldt-Jakob disease with prion plaques. *Neurosci. Lett.*, 2002; 326: 117–120
- [71] Sasaki N., Toki S., Chowei H., Saito T., Nakano N., Hayashi Y., Takeuchi M., Makita Z.: Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 2001; 888: 256–262
- [72] Sato T., Iwaki M., Shimogaito N., Wu X., Yamagishi S., Takeuchi M.: TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr. Mol. Med.*, 2006; 6: 351–358
- [73] 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
- [74] Schleicher E.D., Wagner E., Nerlich A.G.: Increased accumulation of the glycoxidation product Ne-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 457–468
- [75] Schlueter C., Hauke S., Flohr A.M., Rogalla P., Bullerdiek J.: Tissue-specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble forms – a result of regulated alternative splicing? *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1630: 1–6
- [76] Schmidt A.M., Hofmann M., Taguchi A., Yan S.D., Stern D.M.: RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000; 26: 485–493
- [77] Schmidt A.M., Hori O., Chen J.X., Li J.F., Crandall J., Zhang J., Cao R., Yan S.D., Brett J., Stern D.: Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1395–1403



- [78] Schmidt A.M., Vianna M., Gerlach M., Brett J., Ryan J., Kao J., Esposito C., Hegarty H., Hurlley W., Clauss M., Wang F., Pan Y.C., Tsang T.C., Stern D.: Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 14987–14997
- [79] Schmidt A.M., Yan S.D., Yan S.F., Stern D.M.: The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1498: 99–111
- [80] Schmidt A.M., Yan S.D., Yan S.F., Stern D.M.: The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 949–955
- [81] Schmitt H.P.: ϵ -Glycation, APP and A β in ageing and Alzheimer disease: a hypothesis. *Med. Hypotheses*, 2006; 66: 898–906
- [82] Shanmugam N., Kim Y.S., Lanting L., Natarajan R.: Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 34834–34844
- [83] Sims T.J., Rasmussen L.M., Oxlund H., Bailey A.J.: The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*, 1996; 39: 946–951
- [84] Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L.: Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia*, 2001; 44: 129–146
- [85] Smedsrød B., Melkko J., Araki N., Sano H., Horiuchi S.: Advanced glycation end-products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis of hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem. J.*, 1997; 322: 567–573
- [86] Sorci G., Riuzzi F., Agneletti A.L., Marchetti C., Donato R.: S100B causes apoptosis in a myoblast cell line in a RAGE-independent manner. *J. Cell. Physiol.*, 2004; 199: 274–283
- [87] Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Giambanco I., Donato R.: Amphoterin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding. *Mol. Cell. Biol.*, 2004; 24: 4880–4894
- [88] Sousa M.M., Yan S.D., Stern D., Saraiva M.J.: Interaction of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) with transthyretin triggers nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) activation. *Lab. Invest.*, 2000; 80: 1101–1110
- [89] Staniszweska M., Gamian A.: Właściwości biochemiczne i znaczenie kliniczne produktów glikacji białek. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2003; 57: 123–147
- [90] Stern D.M., Yan S.D., Yan S.F., Schmidt A.M.: Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res. Rev.*, 2002; 1: 1–15
- [91] Stitt A.W.: The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp. Mol. Pathol.*, 2003; 75: 95–108
- [92] Sugaya K., Fukagawa T., Matsumoto K., Mita K., Takahashi E., Ando A., Inoko H., Ikemura T.: Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*, 1994; 23: 408–419
- [93] Szwegold B.S., Beisswenger P.J.: Enzymatic deglycation – a new paradigm or an epiphenomenon? *Biochem. Soc. Trans.*, 2003; 31: 1428–1432
- [94] Taguchi A., Blood D.C., del Toro G., Canet A., Lee D.C., Qu W., Tanji N., Lu Y., Lalla E., Fu C., Hofmann M.A., Kislinger T., Ingram M., Lu A., Tanaka H., Hori O., Ogawa S., Stern D.M., Schmidt A.M.: Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature*, 2000; 405: 354–360
- [95] Takeuchi M., Makita Z., Bucala R., Suzuki T., Koike T., Kameda Y.: Immunological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds *in vivo*. *Mol. Med.*, 2000; 6: 114–125
- [96] Tamura Y., Adachi H., Osuga J., Ohashi K., Yahagi N., Sekiya M., Okazaki H., Tomita S., Iizuka Y., Shimano H., Nagai R., Kimura S., Tsujimoto M., Ishibashi S.: FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 12613–12617
- [97] Thornalley P.J.: Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell. Mol. Biol.*, 1998; 44: 1013–1023
- [98] Thornalley P.J.: Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003; 31: 1343–1348
- [99] Thornalley P.J.: Endogenous alpha-oxoaldehydes and formation of protein and nucleotide advanced glycation endproducts in tissue damage. *Novartis Found Symp.*, 2007; 285: 229–243
- [100] Ulrich P., Cerami A.: Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2001; 56: 1–21
- [101] Valencia J.V., Mone M., Zhang J., Weetall M., Buxton F.P., Hughes T.E.: Divergent pathways of gene expression are activated by the RAGE ligands S100b and AGE-BSA. *Diabetes*, 2004; 53: 743–751
- [102] van Beijnum J.R., Buurman W.A., Griffioen A.W.: Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1). *Angiogenesis*, 2008; 11: 91–99
- [103] Vlassara H., Brownlee M., Cerami A.: High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 5588–5592
- [104] Vlassara H., Li Y.M., Imani F., Wojciechowski D., Yang Z., Liu F.T., Cerami A.: Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol. Med.*, 1995; 1: 634–646
- [105] Wa C., Cerny R.L., Clarke W.A., Hage D.S.: Characterization of glycation adducts on human serum albumin by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta*, 2007; 385: 48–60
- [106] Wautier J.L., Zoukourian C., Chappey O., Wautier M.P., Guillausseau P.J., Cao R., Hori O., Stern D., Schmidt A.M.: Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 238–243
- [107] Wautier M.P., Chappey O., Corda S., Stern D.M., Schmidt A.M., Wautier J.L.: Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E685–E694
- [108] Xie J., Burz D.S., He W., Bronstein I.B., Lednev I., Shekhtman A.: Hexameric calgranulin C (S100A12) binds to the receptor for advanced glycated end products (RAGE) using symmetric hydrophobic target-binding patches. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 4218–4231
- [109] Yamagishi S., Adachi H., Nakamura K., Matsui T., Jinnouchi Y., Takenaka K., Takeuchi M., Enomoto M., Furuki K., Hino A., Shigeto Y., Imaizumi T.: Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism*, 2006; 55: 1227–1231
- [110] Yamamoto Y., Yonekura H., Watanabe T., Sakurai S., Li H., Harashina A., Myint K.M., Osawa M., Takeuchi A., Takeuchi M., Yamamoto H.: Short-chain aldehyde-derived ligands for RAGE and their actions on endothelial cells. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007; 77(Suppl.1): S30–S40
- [111] Yan S.D., Zhu H., Fu J., Yan S.F., Roher A., Tourtellotte W.W., Rajavashisth T., Chen X., Godman G.C., Stern D., Schmidt A.M.: Amyloid- β peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 5296–5301
- [112] Yan S.D., Zhu H., Zhu A., Golabek A., Du H., Roher A., Yu J., Soto C., Schmidt A.M., Stern D., Kindy M.: Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. *Nat. Med.*, 2000; 6: 643–651
- [113] Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., Petrova R.G., Abedin M.J., Li H., Yasui K., Takeuchi M., Makita Z., Takasawa S., Okamoto H., Watanabe T., Yamamoto H.: Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem. J.*, 2003; 370: 1097–1109
- [114] Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., Yasui K., Petrova R.G., Abedin M.J., Li H., Watanabe T., Makita Z., Takeuchi M., Yamamoto H.: RAGE engagement and vascular cell derangement by short chain sugar-derived advanced glycation end products. *International Congress Series*, 2002; 1245: 129–135