

PARTICIPACIÓ DELS AMINOFOSFOLÍPIDS EN L'ENVELLIMENT I LES MALALTIES NEURODEGENERATIVES

Participació dels aminofosfolípids en l'envelliment i les malalties neurodegeneratives

Catalina Caldés Melis

Resum

Actualment es creu que les malalties neurodegeneratives, com ara l'Alzheimer o el Parkinson, són causades pel plegament erroni de proteïnes i pels processos d'agregació de fibril·les de tipus amiloide, que són una conseqüència de la glicació no enzimàtica. Per aquest motiu, durant la darrera dècada ha augmentat notablement el nombre d'estudis relacionats amb la detecció i quantificació de les proteïnes glicades, i amb la recerca d'agents terapèutics. De fet, se sap que els productes finals de la glicació (AGE) s'acumulen i es dipositen en diversos òrgans: retina, cervell, pulmó, ronyó i cor, entre d'altres, la qual cosa és associada al desenvolupament de certes patologies, com les cataractes, les malalties neurodegeneratives i la insuficiència renal i cardíaca. Per tant, no és estrany que aquestes malalties siguin freqüents en les persones d'edat avançada, ja que amb el pas del temps hi ha més AGE acumulats. Cal assenyalar que la formació d'AGE no és causada únicament per la glicació no enzimàtica de proteïnes, ja que d'una manera semblant també es poden glicar els aminofosfolípids i alguns àcids nucleics. A més, l'autooxidació dels productes de la glicació no enzimàtica condueix a la formació d'espècies oxigenades reactives que causen estrès oxidatiu i la peroxidació dels àcids grassos insaturats, que generen més AGE. En aquest article, intentarem oferir una visió general del procés bioquímic pel qual es formen els AGE i posarem un especial interès en totes les etapes en què intervenen els aminofosfolípids i en les conseqüències biològiques que tenen.

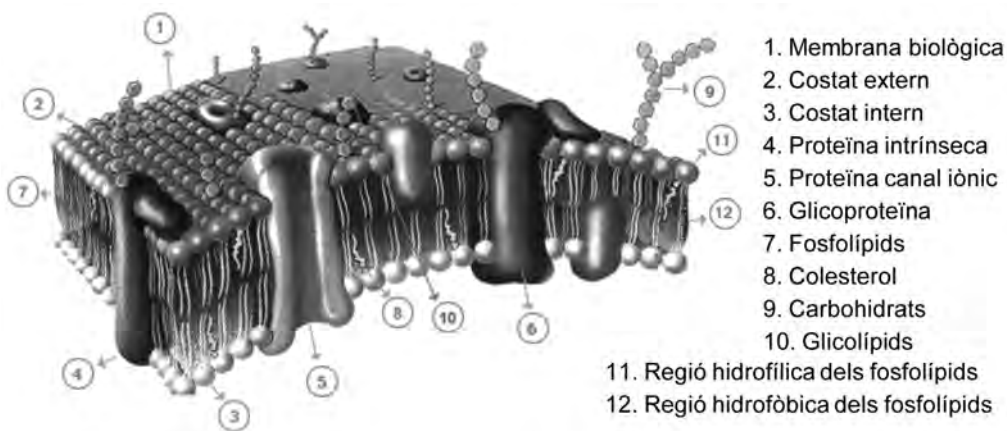
Resumen

Actualmente se cree que las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson, son debidas al plegamiento incorrecto de proteínas y a los procesos de agregación de fibrilas de tipo amiloide, lo que es una consecuencia de la glicación no enzimática. Por este motivo, en la última década se han incrementado notablemente el número de estudios relacionados con la detección y cuantificación de las proteínas glicadas y con la búsqueda de agentes terapéuticos. De hecho, se conoce que los productos finales de la glicación (AGE) se acumulan y se depositan en diversos órganos, como la retina, el cerebro, pulmón, riñón y corazón, entre otros, lo que se asocia con el desarrollo de ciertas patologías, como las cataratas, las enfermedades neurodegenerativas y la insuficiencia renal y cardíaca. Por tanto, no es de extrañar que se trate de enfermedades frecuentes en las personas de edad avanzada, ya que con el paso del tiempo la acumulación de los AGE se hace más notable. Se debe señalar que la formación de AGE no es debida únicamente a la glicación no enzimática de proteínas, ya que de una manera similar se pueden glicar también los aminofosfolípidos y algunos ácidos nucleicos. Además, la autooxidación de los productos de la glicación no enzimática conduce a la formación de especies oxigenadas reactivas que causan estrés oxidativo y la peroxidación de los ácidos grasos insaturados, generando más AGE. En este artículo intentaremos ofrecer una visión general del proceso bioquímico por el cual se forman los AGE, centrándonos en todas las etapas donde intervienen los aminofosfolípidos y en sus consecuencias biológicas.

1. Els aminofosfolípids: components de les membranes cel·lulars

Per definició, els lípids són biomolècules insolubles en aigua que tenen principalment tres funcions biològiques: serveixen per emmagatzemar energia, són senyalitzadors cel·lulars i components de les membranes. Aquí ens centrarem en la darrera funció, ja que els fosfolípids són els lípids majoritaris en les membranes. A part de lípids, les biomembranes també consten de proteïnes i de carbohidrats units als lípids o a les proteïnes, com veiem a la figura 1. Aquesta figura representa el model de mosaic fluid proposat, el 1972, per S. Jonathan Singer i Garth Nicholson per explicar l'organització fonamental de les membranes biològiques. L'essència d'aquest model és considerar que les membranes són solucions bidimensionals de lípids i proteïnes orientades. Les proteïnes de les membranes són lliures per difondre lateralment en la matriu lipídica, excepte que quedin restringides per interaccions especials, ja que una petita proporció dels lípids de les membranes interaccionen específicament amb aquestes proteïnes i poden ser essencials per a la seva funció. Això a banda, la bicapa lipídica també es comporta com una barrera permeable altament selectiva, la qual cosa permet regular el bescanvi de materials entre la cèl·lula i el medi que l'envolta. Totes aquestes funcions fan que les membranes siguin indispensables per a la vida.

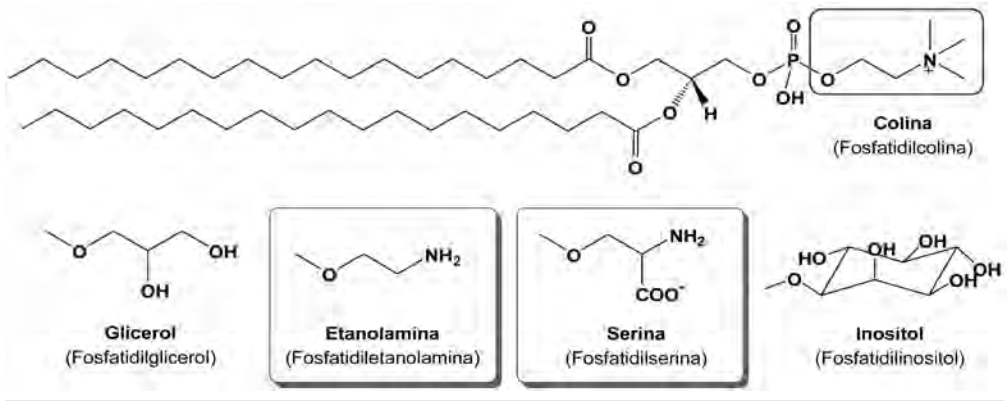
Figura 1 | *Model del mosaic fluid de les membranes lipídiques*



Els fosfolípids, juntament amb els glucolípid, adopten l'estructura de capa bimolecular com a ordenació més estable en solucions aquoses perquè són amfipàtiques (contenen alhora una part hidrofílica i una altra d'hidrofòbica). Això explica que aquests lípids siguin els constituents principals de les biomembranes, que també contenen molècules de colesterol. Així doncs, l'estabilitat i la fluïdesa de les membranes lipídiques són garantides per les forces atractives de van der Waals entre les cadenes hidrocarbonades i les interaccions electrostàtiques i d'enllaç d'hidrogen favorables entre els grups polars dels lípids i les molècules d'aigua.

En aquest article, ens centrarem en un tipus de fosfolípids, els fosfoglicèrids, que mostren a la figura 2. L'estructura d'aquests lípids consta d'un glicerol esterificat per dues cadenes d'àcids grassos que contenen normalment entre catorze i vint-i-quatre àtoms de carboni, i poden ser saturats o insaturats. La darrera posició del grup glicerol queda esterificada per un alcohol fosforilat, que pot ser la serina, l'etanolamina, la colina, el glicerol i l'inositol. Com podem veure a la figura 2, els fosfolípids de la serina i l'etanolamina presenten una amina primària, la qual cosa fa que puguin causar reaccions d'addició nucleòfila amb un grup carbonílic d'un sucre reductor, i començar, així, el procés de glicació no enzimàtica dels lípids. Alguns estudis han comprovat que la glicació lipídica canvia l'ordre lipídica i la constant dielèctrica de la membrana, la qual cosa altera les interaccions lípid-lípid i lípid-proteïna i provoca la inhibició dels enzims de membrana (per exemple, la Na^+, K^+ -ATPasa i la CA^{2+} -ATPasa) (Levi 2008). D'aquesta manera, es posa de manifest la significació de la glicació dels lípids i la importància que té en les diverses patologies i complicacions clíniques amb les quals s'associen els processos de glicació de biomolècules (Münc 2012).

Figura 2 | *Estructura dels diferents fosfoglicèrids*



2. Aspectes generals de la glicació no enzimàtica

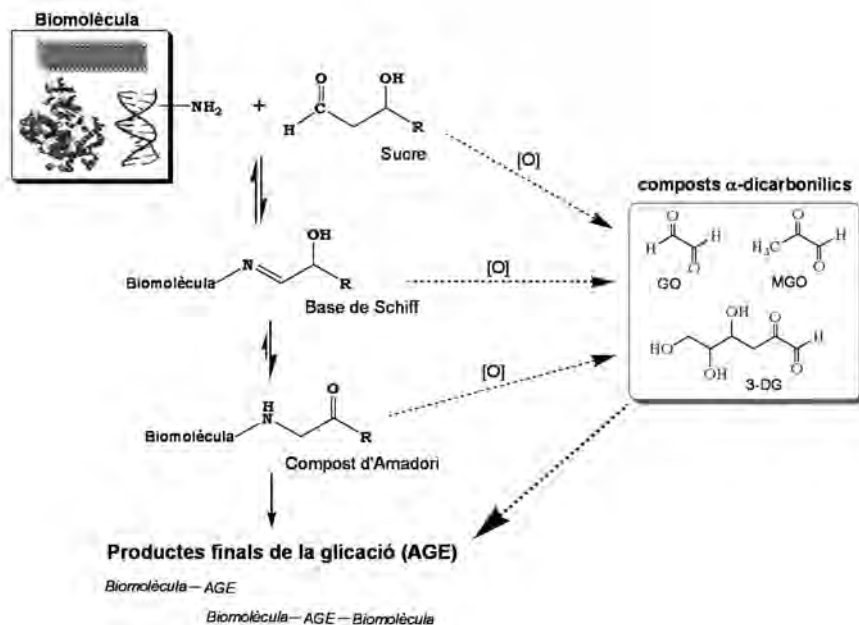
La glicació no enzimàtica o reacció de Maillard —en reconeixement al seu descobridor (Maillard, 1912)— consisteix en la reacció entre grups amina de biomolècules i grups carbonil de sucres. Aquest procés té lloc en condicions fisiològiques i sense control enzimàtic, i causa modificacions estructurals i funcionals de proteïnes, lípids i àcids nucleics. Per exemple, en individus diabètics no controlats, la falta d'insulina o els nivells baixos augmenten considerablement els nivells de glucosa en sang, estat que afecta irreversiblement la integritat de les proteïnes de llarga vida (Brownlee 2001). Així doncs, la glicació de biomolècules és un factor clau en moltes patologies associades a la diabetis

(nefropatia, retinopatia, malalties cardiovasculars, etc.), així com en l'envelliment i altres malalties neurodegeneratives (Münc 2012).

La figura 3 mostra el mecanisme de la reacció de glicació que comença a partir d'una addició nucleòfila d'un grup amino primari d'una biomolècula sobre un grup carbonílic d'un sucre reductor i forma reversiblement una base de Schiff (BS). La formació de la BS té lloc en un període d'hores i posteriorment es reordena per originar una cetoamina més estable o compost d'Amadori. Aquesta reacció té lloc en un període de dies i és un procés pràcticament irreversible. A través de reaccions d'oxidació i de deshidratació, el compost d'Amadori es degrada i forma productes dicarbonílics (glixal —GO—, metilglixal —MGO— i 3-desoxiglucosona —3-DG—) i els productes finals de la glicació avançada (AGE). Els composts dicarbonílics actuen com a propagadors de la reacció —són molt més reactius que els sucres dels quals són derivats— i tornen a reaccionar amb les biomolècules per generar més AGE (Baynes 2003).

A continuació, ens centrarem en cada un dels composts clau de la glicació (BS, compost d'Amadori i AGE), formats a partir de la reacció amb els aminofosfolípids. La fosfatidiletanolamina (PE) i la fosfatidilserina (PS) són els dos aminofosfolípids naturals susceptibles de ser glicats (vegeu la figura 2).

Figura 3 | *Mecanisme de la glicació no enzimàtica de biomolècules*



2.1. Les Bases de Schiff (BS)

La primera etapa de la glicació no enzimàtica és un procés reversible que presenta catàlisi àcid-base, en la qual té lloc la unió covalent de sucres reductors, com la glucosa, amb grups amina per formar una BS.

Les investigacions dutes a terme fins a aquests moments han permès identificar i quantificar la BS del PE derivada de glucosa en eritròcits humans (Breitling-Utzmann 2001). També ha estat demostrat (Kuriven 1999) que els aminofosfolípids i composts obtinguts de l'oxidació de biomolècules formen una BS. I a més, amb estudis de mecànica i dinàmica molecular s'ha establert el mecanisme de formació de la base de Schiff entre el grup polar de la PE i l'acetaldehid en un sistema periòdic que imita la bicapa lipídica. Els resultats assenyalen el paper catalític de l'entorn de la superfície de la membrana lipídica en totes les etapes de la reacció (Solís-Calero 2010).

La determinació de les constants cinètiques de la formació de la BS constitueix la passa inicial del coneixement de la glicació. La cinètica d'aquesta reacció depèn de nombrosos factors (temperatura, pH, tampó, sucre i activitat de l'aigua) (van Boekel 2001), però els més determinants en la formació de la BS pels aminofosfolípids són la seva accessibilitat davant els composts glicants, el valor de pK_a del seu grup amino i les condicions del seu entorn. Uns estudis recents sobre la formació de la BS d'anàlegs d'aminofosfolípids revelen que, en condicions fisiològiques, la presència de grups hidrofòbics en l'estructura dels composts incrementa l'eficàcia d'aquesta reacció, ja que disminueix el valor del pK_a del grup amina i augmenta la proporció de compost en forma reactiva i també dificulta la hidròlisi de la BS (Caldés 2013). A més, la comparació dels resultats dels composts anàlegs de la PE i la PS indiquen que la presència del grup carboxílic en posició alfa respecte del grup amina disminueix l'eficiència de la reacció, la qual cosa suggereix que la PE és l'aminofosfolípid natural que és glicada més (Caldés 2013). Els valors de les constants observades en condicions fisiològiques dels models dels aminofosfolípids utilitzats en aquests treballs són del mateix ordre de magnitud que els obtinguts prèviament amb un model peptídic (Adrover 2009). Això indica que aquests aminofosfolípids són tan bones dianes com els pèptids en els processos de glicació.

2.2. El compost d'Amadori

La formació del compost d'Amadori a partir de la BS és considerada la passa que limita la glicació, ja que és un procés molt més lent que el de la formació de les BS (Martins 2005). Actualment, els estudis de glicació proteica se centren a identificar els llocs d'unio del compost d'Amadori en proteïnes plasmàtiques, com l'albúmina (Schalkwijk 2012).

Quant a glicació d'aminofosfolípids, des que Bucala et al. (1993) varen evidenciar per primera vegada la reacció in vivo entre la PE i la glucosa, Lertsiri et al. (1998) han

identificat el compost d'Amadori-PE en glòbuls vermells humans i s'han desenvolupat nombrosos mètodes per quantificar-ne la formació en mostres biològiques (Houjou 2004). D'aquesta manera, s'ha corroborat que la concentració d'Amadori-PE és més elevada en el plasma i en els eritròcits de pacients diabètics que en individus sans, i es poden quantificar els diferents tipus d'Amadori-PE segons les cadenes d'àcid gras que contenen els aminofosfolípids (Shoji 2010).

2.3. AGE: efectes tòxics directes

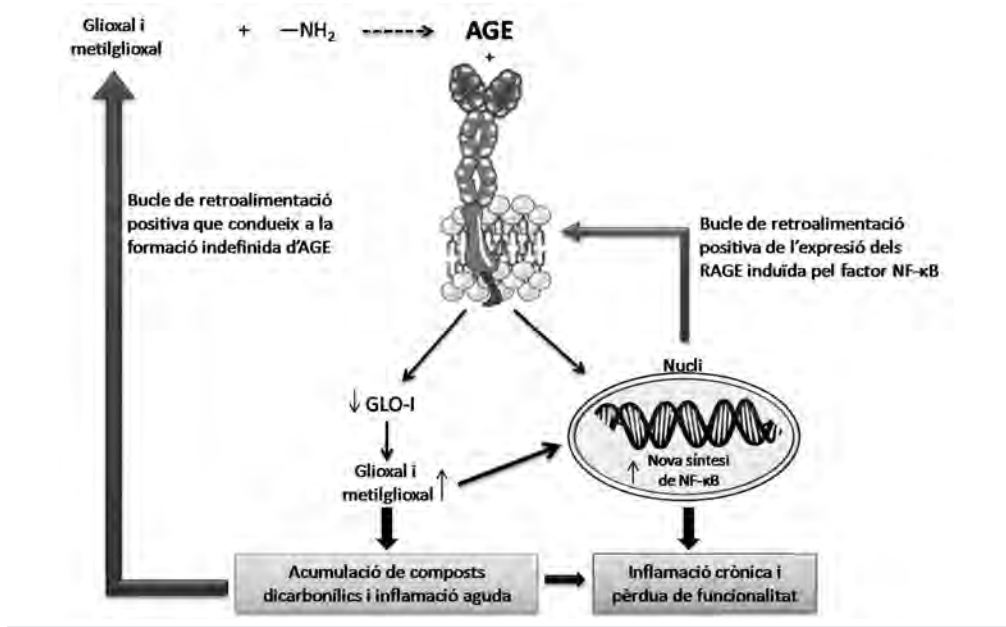
Els AGE són un conjunt complex i heterogeni de composts estables que es formen bàsicament per dues vies. Una via és la deshidratació i el reordenament del compost d'Amadori, tant en condicions oxidatives com en no oxidatives. La segona via és per reacció de composts carbonílics i dicarbonílics altament reactius (RC) amb grups funcionals amino, tiol i guanidini. Shoji i els seus col·laboradors han detectat la presència d'AGE derivats de PE (carboximetil-PE i carboxietil-PE) en mostres biològiques humanes i han observat que la seva concentració en sang de pacients diabètics és més baixa que la detectada per a l'Amadori-PE (Shoji 2010). De fet, es creu que les modificacions de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) per AGE (a través del PE o de l'apopteïna) contribueixen a augmentar la susceptibilitat dels pacients diabètics envers la malaltia de l'aterosclerosi (Popova 2010).

Els RC es poden generar per fragmentació oxidativa de la BS (mecanisme de Namiki) (Fu 1996), per autooxidació de la glucosa mitjançant catàlisi metàl·lica (mecanisme de Wolff) (Wolff 1991) i per peroxidació lipídica (vegeu l'apartat 3). L'increment en la concentració de RC provinents de reaccions oxidatives i no oxidatives i de productes de glicoxidació i lipoxidació fa augmentar la modificació de biomolècules i provoca estrès oxidatiu (Miyata 2002). Parlem d'estrès oxidatiu quan es produeix un desequilibri entre la producció d'espècies reactives de l'oxigen (peròxids i radicals lliures) i la capacitat dels sistemes biològics de desintoxicar ràpidament els reactius intermedis o reparar el dany resultant. L'alteració de l'entorn reductor de les cèl·lules pot danyar tots els components de la cèl·lula, incloent-hi les proteïnes, els lípids i l'ADN (Betteridge 2000).

Els AGE desencadenen una resposta inflamatòria que deteriora els teixits. Aquesta situació comença amb la interacció entre els AGE i una proteïna de la superfície cel·lular, denominada receptor dels AGE (RAGE). El RAGE és un multiligand que pertany a la família de les immunoglobulines, que reconeix estructures tridimensionals enlloc de seqüències oligomèriques. Com veiem a la figura 4, la unió dels AGE a la proteïna comença la transcripció del factor proinflamatori (NF- κ B) amb la resposta inflamatòria consegüent. Addicionalment, es generen espècies oxigenades radicalàries que disminueixen l'activitat de l'enzim glioxalasa-I (GLO-I), i, d'aquesta manera, interfereix en el sistema natural d'eliminació dels precursors dels AGE. Aquesta situació implica l'augment de la concentració de glioxal i metilglioxal, i també l'increment de la concentració d'AGE i

l'activació dels RAGE, situacions que perpetuen la resposta inflamatòria. Hi ha estudis en humans que indiquen que a les plaques d'ateroma s'esdevé l'expressió del RAGE, tant en individus diabètics com en no diabètics (Fleming 2011, Ramasamy 2012).

Figura 4 | *Mecanisme de l'activació cel·lular a través de RAGE durant l'envelliment*



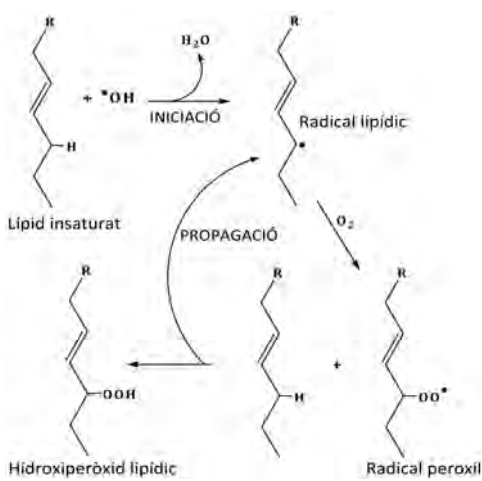
3. Peroxidació: efectes col·laterals dels AGE

La peroxidació dels àcids grassos insaturats és causada per les espècies oxigenades radicalàries que es formen durant l'autooxidació dels productes de glicació no enzimàtica. S'ha comprovat que tots els AGE indueixen la formació d'espècies oxigenades reactives, mentre que solament els AGE altament modificats són capaços de disminuir la viabilitat cel·lular i induir apoptosi (Bigl 2008).

Les membranes lipídiques són susceptibles de ser oxidades a causa de les seves propietats fisicoquímiques i la reactivitat dels àcids grassos que formen la membrana (Hulbert 2007). Per una banda, cal tenir en compte la gran disponibilitat d'oxigen i de radicals lliures presents en la membrana lipídica (Pamplona 2008), ja que són molècules més solubles en medis hidròfobs, i això fa que els lípids siguin les primeres dianes del deteriorament oxidatiu. Per una altra banda, els àcids grassos poliinsaturats (PUFA) són molt sensibles a l'oxidació, a causa de la presència del grup metilè entre dos dobles enllaços. La tendència

a ser oxidats augmenta exponencialment amb el nombre de dobles enllaços per molècula d'àcid gras (Hulbert 2007). Els radicals lliures poden extreure àtoms d'hidrogen de les cadenes hidrocarbonades (H^{\bullet}) i generar radicals C^{\bullet} , que posteriorment solen combinar-se amb l'oxigen dissolt en la membrana (vegeu la figura 5). El radical peroxil resultant és molt reactiu, per la qual cosa ataca les proteïnes de membrana i oxida els PUFA adjacents, i es formen així hidroxiperòxids lipídics (Halliwell 1999). Aquests composts són més hidrofílics que els àcids grassos i, per tant, migren cap a la superfície de la membrana i pertorben l'estructura de la bicapa i la seva fluïdesa, entre altres propietats.

Figura 5 | Oxidació lipídica



Els hidroxiperòxids lipídics es fragmenten i produeixen una extensa llista de RC que tenen un temps de vida mitjà de minuts o hores. Tenint en compte això i que, a més, són composts amb estructures sense càrrega que poden desplaçar-se a través de les membranes i del citosol, s'entén que els RC siguin molt més destructius i tinguin més abast que les espècies oxigenades radicalàries (Pamplona 2011).

La velocitat d'oxidació i de formació dels RC és baixa en condicions fisiològiques, però s'incrementa amb l'edat i amb la disminució de la concentració d'antioxidants (Voss

2006) (els tocoferols, els carotenoides i el coenzim Q són els principals antioxidants que actuen en el medi lipofílic de les cèl·lules (Hulbert 2007)). Recentment, s'ha demostrat que l'oxidació de la PE glicada és més ràpida que la de la no glicada, possiblement perquè el cap polar glicat presenta més llocs d'oxidació (Simoes 2010).

Els RC generats a partir de l'oxidació dels lípids reaccionen amb els grups nucleòfils de les biomolècules, com les proteïnes, l'ADN i els aminofosfolípids, la qual cosa produeix la seva modificació química i la formació irreversible d'una varietat de substàncies i composts entrecruats coneguts com a productes finals de la lipoxidació avançada o ALE (Thorpe 2003).

4. Mecanismes de defensa en front de la formació d'AGE

Una de les estratègies terapèutiques utilitzades per prevenir les malalties derivades de la glicació no enzimàtica es basa en l'ús de molècules que inhibeixen aquest procés en

alguna de les seves etapes, les quals detallam a continuació (Wu 2011). A partir d'aquests requisits, s'han assajat alguns inhibidors potencials (Rahbar 2003) i en alguns casos han superat la fase d'estudis clínics (Williams 2004). En principi, la majoria d'inhibidors de la formació d'AGE són també potencialment útils com a inhibidors de la formació d'ALE (Baynes 2000).

- Segrest dels radicals lliures per alleugerir l'estrès oxidatiu i reduir la generació de nous grups carbonílics o RC. Els composts que s'han trobat que fan aquesta funció són els flavonoides naturals (Wu 2011), la piridoxina i la piridoxamina (Chetyrkin 2008) (dos vitàmers B₆). S'ha comprovat que la piridoxamina inhibeix la modificació dels triptòfans proteics induïda per radicals lliures (Chetyrkin 2008).
- Intercepció dels grups carbonílics o RC. Algunes de les molècules que són capaces de reaccionar amb els grups carbonílics que comencen la glicació o amb els quals s'han format durant el procés de la glicació són la piridoxamina (Amarnath 2004), alguns polifenols del te (Peng 2011, Wu 2011), l'aminoguanidina (Thornalley 2000), la metformina (Ruggiero-López 1999), la D-penicilina (Wondrak 2002), la hidralazina (Vindis 2006), i la carnosina i els seus derivats (Vistoli 2012).
- Foment de la quelació de metalls de transició, que estan relacionats amb el procés de formació d'AGE. Tant la piridoxamina (Adrover 2008) com l'aminoguanidina (Price 2001) també poden actuar com a agents quelatants de metalls que catalitzen les reaccions d'oxidació involucrades en la glicació. A més, també s'ha trobat que derivats de la vitamina B₆ formen complexos metàl·lics (Rahbar 2003, Ortega-Castro 2012), entre els quals destaca el PIH (pyridoxal isonicotinoyl hydrazone), que és un agent quelatant del ferro. L'ús del PIH està indicat per a malalties degeneratives i en els desordres causats per la presència de ferro (Whitnall 2006).
- Ruptura de les estructures dels AGE d'entrecruament. Segons els estudis de Vasan et al. (2003), l'alagebrium (ALT-711) és una molècula capaç d'inhibir l'entrecruament proteic i la formació d'AGE en un 95%.
- Bloqueig dels RAGE, que pot reprimir l'estrès oxidatiu i la inflamació dels sistemes biològics. Alguns extractes de plantes (*ginkgo biloba*) poden inhibir l'activació dels RAGE en les cèl·lules endotelials en condicions hipoglucèmiques i hiperglucèmiques (Wu 2011).

Segons el que hem comentat i amb els coneixements actuals, podem dir que la vitamina B₆ té les millors propietats inhibidores de tots els composts estudiats, ja que inhibeix més d'una etapa de la glicació a través d'alguna de les seves formes estructurals: la piridoxina, la piridoxamina o el piridoxal. De fet, s'ha demostrat que la vitamina B₆ és un inhibidor

de l'oxidació de la dopamina, induïda per la malaltia de l'Alzheimer (Hashim 2011). A més, la deficiència o els nivells baixos de vitamina B₆ es tradueixen en un increment d'homocisteïna i de l'estrès oxidatiu, que s'ha associat a l'acceleració de l'arteriosclerosi en rates deficientes d'aquesta vitamina (Endo 2006). Un dels vitàmers B₆, el piridoxal, és capaç d'inhibir la glicació formant una BS protectora amb els grups amino de proteïnes (Khalifah 1999) i dels aminofosfolípids (Higuchi 2006). En concret, la constant de formació de la BS dels aminofosfolípids amb el PLP és entre 4 i 5 ordres de magnitud més gran que la constant de reacció amb els composts carbonílics de capacitat glicant (Caldés 2013). La BS entre el PLP i els aminofosfolípids s'ha detectat en glòbuls vermells humans (Miyazawa 2012) i s'ha comprovat que els nivells d'Amadori-PE es redueixen aproximadament un 40% amb un suplement dietètic de PLP en rates amb diabetis induïda. D'aquesta manera, s'assenyala el piridoxal com un compost terapèutic per prevenir patologies derivades de la diabetis i l'arteriosclerosi (Tokita 2005).

Referències bibliogràfiques

Adrover, M., Vilanova, B., Frau, J., Muñoz, F., Donoso, J. (2008). The pyridoxamine action on Amadori compounds: a reexamination of its scavenging capacity and chelating effect. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 5557-5569.

Adrover, M., Vilanova, B., Frau, J., Muñoz, F., Donoso, J. (2009). A comparative study of the chemical reactivity of pyridoxamine, Ac-Phe-Lys and Ac-Cys with various glycating carbonyl compounds. *Amino Acids*, 36, 437-448.

Amarnath, V., Amarnath, K., Davies, S., Roberts, L. J. (2004). Pyridoxamine: an extremely potent scavenger of 1, 4-dicarbonyls. *Chem. Res. Toxicol.*, 173, 410-415.

Baynes, J. W., Thorpe, S. R. (2000). Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic. Biol. Med.*, 28, 1708-1716.

Baynes, J. W. (2003). Chemical modification of proteins by lipids in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 41, 1159-1165.

Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism*, 49, 3-8.

Bigl, K., Gaunitz, F., Schmitt, A., Rothmund, S., Schliebs, R., Münch, G., Arendt, T. (2008). Cytotoxicity of advanced glycation endproducts in human micro- and astroglial cell lines depends on the degree of protein glycation. *J. Neural. Transm.* 115, 1545-1556.

Breitling-Utzmann, C. M., Unger, A., Friedl, D. A., Lederer, M. O. (2001). Identification and quantification of phosphatidylethanolamine and aminoketoses from human erythrocytes – Influence of glycation products on lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 391, 245-254.

Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813-820.

Bucala, R., Makita, A., Koschinsky, T., Cerami, A., Vlassara, H. (1993). Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 6434-6438.

Caldés, C., Vilanova, B., Adrover, M., Donoso, J., Muñoz, F. (2013). The hydrophobic substituent in aminophospholipids affects the formation kinetics of their Schiff bases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 2202-2206.

Chetyrkin, S., Mathis, M. E., Ham, A.-J., Hachey, D. L., Hudson, B. G., Voziyan, P. V. (2008). Propagation of protein glycation damage involves modification of tryptophan residues via reactive oxygen species: inhibition by pyridoxamine. *Free Radic. Biol. Med.*, 44, 1276-1285.

Endo, N., Nishiyama, K., Otsuka, A., Kanouchi, H., Taga, M., Oka, T. (2006). Antioxidant activity of vitamin B₆ delays homocysteine-induced atherosclerosis in rats. *Br. J. Nutr.*, 95, 1088-1093.

Fleming, T. H., Humpert, P. M., Nawroth, P. P., Bierhaus, A. (2011). Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process – A mini-review. *Gerontology*, 57, 435-443.

Fu, M. X., Requena, J. R., Jenkins, A. J., Lyons, T. J., Baynes, J. W., Thorpe, S. R. (1996). The advanced glycation end product, N ϵ -(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *J. Biol. Chem.*, 271, 9982-9986.

Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.

Hashim, A., Wang, L., Juneja, K., Ye, Y., Zhao, Y., Ming, L. J. (2011). Vitamin B₆ inhibit oxidative stress causes by Alzheimer's disease-related Cull- β -amyloid complexes-cooperative action of phosphor-moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 6430-6432.

Higuchi, O., Nakagawa, K., Tsuzuki, T., Suzuki, T., Oikawa, S., Miyazawa, T. (2006). Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system: a new role of pyridoxal 5'-phosphate as the inhibitor. *J. Lipid Res.*, 47, 964-974.

Houjou, T., Yamatani, K., Nakanishi, H., Imagawa, M., Shimizu, T., Taguchi, R. (2004). Rapid and selective identification of molecular species in phosphatidylcholine and sphingomyelin by conditional neutral loss scanning and MS3. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*, 18, 3123-3130.

Hulbert, A. J., Pamplona, R., Buffenstein, R., Buttemer, W. A. (2007). Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol. Rev.*, 87, 1175-1213.

Khalifah, R. G., Baynes, J. W., Hudson, B. G. (1999). Amadorins: Novel post-Amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257, 251-258.

Kuriven, J. P., Kuksis, A., Ravandi, A., Sjövall, O., Kallio, H. (1999). Rapid complexing of oxoacylglycerols with amino acids, peptides and aminophospholipids. *Lipids*, 34, 299-305.

Lertsiri, S., Shiraishi, M., Miyazawa, T. (1998). Identification of deoxy-D-fructosyl phosphatidylethanolamine and its occurrence in human blood plasma and red blood cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 893-901.

Levi, V., Villamil Giraldo, A. M., Castello, P. R., Rossi, J. P. F. C., González Flecha, F. L. (2008). Effects of phosphatidylethanolamine glycation on lipid-protein interactions and membrane protein thermal stability. *Biochem. J.*, 416, 145-152.

Maillard, L. C. (1912). Action des acides amines sur les sucres: formation des melanoidines per voie methodique. *C. R. Acad. Sci. Ser. 2*, 154, 66-68.

Martins, S. I. F. S., van Boekel, M. A. J. S. (2005). A kinetic model for glucose/glycine Maillard reaction pathways. *Food Chem.*, 90, 257-269.

Miyata, T. (2002). Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis ("carbonyl stress"). *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.*, 157, 189-196.

- Miyazawa, T., Nakagawa, K., Shimasaki, S., Nagai, R. (2012). Lipid glycation and protein glycation in diabetes and atherosclerosis. *Amino Acids*, 42, 1163-1170.
- Münch, G., Westcott, B., Menini, T., Gugliucci, A. (2012). Advanced glycation endproducts and their pathogenic roles in neurological disorders. *Amino Acids*, 42, 1221-1236.
- Ortega-Castro, J., Frau, J., Casasnovas, R., Fernández, D., Donoso, J., Muñoz, F. (2012). High- and low-spin Fe(III). complexes of various AGE inhibitors. *J. Phys. Chem. A*, 116, 2961-2971.
- Pamplona, R. (2008). Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim. Biophys.*, 1777, 1249-1262.
- Pamplona, R. (2011). Advanced lipoxidation end-products. *Chem.-Biol. Interact.*, 192, 14-20.
- Peng, X., Ma, J., Chen, F., Wang, M. (2011). Naturally occurring inhibitors against the formation of advanced glycation end-products. *Food Funct.*, 2, 289-301.
- Popova, E. A., Mironova, R. S., Odjakova, M. K. (2010). Non-enzymatic glycosilation and deglycating enzymes. *Biotechnol. & Biotechnol.*, 24 (3), 1928-1935.
- Price, D. L., Rhett, P. M., Thorpe, S. R., Baynes, J. V. (2001). Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 276, 48967-48972.
- Rahbar, S., Figarola, J. L. (2003). Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.*, 419, 63-79.
- Ramasamy, R., Yan, S. F., Schmidt, A. M. (2012). Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Amino Acids*, 42, 1151-1161.
- Ruggiero-López, D., Lecomte, M., Moinet, G., Patereau, G., Lagarde, M., Wiernsperger, N. (1999). Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem. Pharmacol.*, 58, 1765-1773.
- Schalkwijk, C. G., Miyata, T. (2012). Early and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: the search for therapeutics. *Amino Acids*, 42, 1193-1204.
- Shoji, N., Nakagawa, K., Asai, A., Fujita, I., Hashiura, A., Nakajima, Y., Oikawa, S., Miyazawa, T. (2010). LC-MS/MS analysis of carboxymethylated and carboxyethylated phosphatidylethanolamine in human erythrocytes and blood plasma. *J. Lipid Res.*, 51, 2445-2453.
- Simoës, C., Simoës, V., Reis, A., Domingues, P., Domingues, M. R. M. (2010). Oxidation of glycated phosphatidylethanolamines: evidence of oxidation in glycated polar head identified by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.*, 397, 2417-2427.
- Singer, S. J., Nicholson, G. L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 175, 720-731.

Solís-Calero, C., Ortega-Castro, J., Muñoz, F. (2010). Reactivity of a phospholipid monolayer model under periodic boundary conditions: a density functional theory study of the Schiff base formation between phosphatidylethanolamine and acetaldehyde. *J. Phys. Chem. B.*, 114, 15879-15885.

Thornalley, P. J., Yurek-George, A., Argirov, O. K. (2000). Kinetics and mechanism of the reaction of aminoguanidine with the alpha-oxoaldehydes glyoxal, methylglyoxal, and 3-deoxyglucosone under physiological conditions. *Biochem. Pharmacol.*, 60, 55-65.

Thorpe, S. R., Baynes, J. W. (2003). Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids*, 25, 275-281.

Tokita, Y., Hirayama, Y., Sekikawa, A., Kotake, H., Toyota, T., Miyazawa, T., Sawai, T., Oikawa, S. (2005). Fructose ingestion enhances atherosclerosis and deposition of advanced glycated end-products in cholesterol-fed rabbits. *J. Atheroscler. Thromb.*, 12, 260-267.

Van Boekel, M. A. J. S. (2001). Kinetic aspects of the Maillard reaction: a critical review. *Nahrung-Food*, 45, 150-159.

Vasan, S., Foiles, P., Founds, H. (2003). Therapeutic potential of breaker of advanced glycation end product-protein crosslinks. *Arch. Biochem. Biophys.*, 419, 89-96.

Vindis, C., Escargueil-Blanc, I., Elbaz, M., Marcheix, B., Grazide, M. H., Uchida, K., Salvayre, R., Negre-Salvayre, A. (2006). Desensitization of platelet-derived growth factor receptor- β by oxidized lipid in vascular cells and atherosclerotic lesions: prevention by aldehyde scavengers. *Circ. Res.*, 98, 785-792.

Vistoli, G., Carini, M., Aldini, G. (2012). Transforming dietary peptides in promising lead compounds: the case of bioavailable carnosine analogs. *Amino Acids*, 43, 111-126.

Voss, P., Siems, W. (2006). Clinical oxidation parameters of aging. *Free Radic. Res.*, 40, 1339-1349.

Whitnall, M., Richardson, D. R. (2006). Iron: a new target for pharmacological intervention in neurodegenerative diseases. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 13, 186-197.

Williams, M. E. (2004). Clinical studies of advanced glycation end product inhibitors and diabetic kidney disease. *Curr. Diabetes Rep.*, 4, 441-446.

Wolff, S. P., Jiang, Z. Y., Hunt, J. V. (1991). Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biol. Med.*, 10, 339-352.

Wondrak, T. G., Cervantes-Laurean, D., Roberts, M. J., Qasem, J. G., Kim, M., Jacobson, E. L., Jacobson, M. K. (2002). Identification of α -dicarbonyl scavengers for cellular protection against carbonyl stress. *Biochem. Pharmacol.*, 63, 361-373.

Wu, C.-H., Huang, S.-M., Lin, J.-A., Yen, G.-C. (2011). Inhibition of advanced glycation endproduct formation by foodstuffs. *Food Funct.*, 2, 224-234.

Autora

CATALINA CALDÉS MELIS

Manacor (1984). Doctora en Ciència i Tecnologia Química (2012). Va realitzar la tesi doctoral en el grup de Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs del Departament de Química de la Universitat de les Illes Balears. Les seves investigacions es varen centrar en l'estudi de la reactivitat dels aminofosfolípids i de la vitamina B₆ en els processos de l'envelliment i en els processos patològics relacionats amb la diabetis.

