

Bioaktywne właściwości karnozyny

Ewa Aleksandra Syta¹, Grażyna Ginalska¹, Paulina Kazimierczak¹

¹ Katedra i Zakład Biochemii i Biotechnologii Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Syta EA, Ginalska G, Kazimierczak P. Bioaktywne właściwości karnozyny. Med Og Nauk Zdr. 2018; 24(2): 96–100. doi: 10.26444/monz/90885

Streszczenie

Karnozyna (β -alanylo-L-histydyna) to dipeptyd występujący endogennie w organizmie, którego poziom maleje wraz z wiekiem. Jest naturalną substancją neuroprotekcijną, a jej obecność w ustroju zapobiega procesom senescencji – starzenia się komórek. Ponadto wykazuje ona właściwości antyoksydacyjne i chelatotwórcze w stosunku do jonów metali ciężkich. Karnozyna utrzymuje równowagę kwasowo-zasadową – buforuje tkanki pobudliwe, a także neutralizuje powstały w wyniku glikolizy beztlenowej kwas mlekowy. Wspomaga kurczliwość mięśnia sercowego poprzez regulację aktywności kanałów wapniowych w kardiomiocytach i mięśniach szkieletowych. Ogranicza toksyczność wolnych rodników tlenowych oraz aldehydów – usuwa toksyczne produkty powstałe w wyniku reakcji wolnorodnikowych. Jako czynnik antyglykacyjny jest ochroną dla białek komórkowych przed reaktywnymi formami tlenu. Działa bakteriostatycznie w stosunku do *Helicobacter pylori*. Karnozyna uznawana jest za potencjalny czynnik terapeutyczny wielu schorzeń skorelowanych z procesem starzenia. Redukuje poziom prozapalnych cytokin, a także wykazuje potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Ponadto przeciwdziała rozwojowi zaćmy. Niniejsza praca stanowi przegląd bioaktywnych właściwości karnozyny oraz przedstawia aktualne przypadki wykorzystania tej substancji do produkcji farmaceutyków, a także uzasadnia celowość suplementacji. Substancja ta jest coraz bardziej popularna jako komponent suplementów diety.

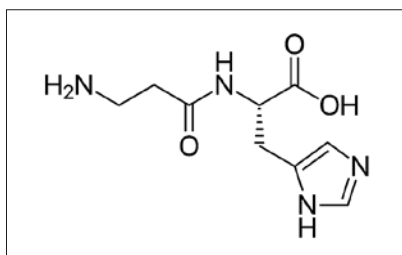
Słowa kluczowe

stres oksydacyjny, glikacja, starzenie się organizmu, β -alanylo-L-histydyna

WPROWADZENIE

Na przestrzeni lat poszukiwano substancji, która stałaby się remedium w walce z chorobami skorelowanymi z procesem starzenia, w tym neurodegeneracyjnymi. Liczne badania naukowe dowodzą, iż na miano takiego związku zasługuje karnozyna – substancja pochodzenia naturalnego wyizolowana i opisana w 1900 roku przez rosyjskiego badacza V. Gulewicza [1]. Substancja ta endogennie występuje w organizmie ludzkim, a jej poziom w tkankach maleje wraz z wiekiem. Należy do podstawowych dipeptydów zawierających azot w mięśniach szkieletowych kręgowców. Najwyższy poziom karnozyny w organizmie obserwuje się w ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, nerkach, żołądku, mięśniach szkieletowych, czyli w tkankach, w których najefektywniej zachodzą procesy metaboliczne [2]. Syntetyzowana jest z aminokwasów β -alaniny i L-histydyny w wyniku reakcji endoenergetycznej katalizowanej przez syntetazę karnozynową. Schematyczny przebieg tej reakcji:

L-histydyna + β -alanina + ATP \rightarrow karnozyna + AMP + PP [2, 3].



Wzór strukturalny karnozyny

Karnozyna w organizmie może ulec przemianom metabolicznym. W procesie metylacji powstają anseryna lub ophidyna – substancje o właściwościach antyoksydacyjnych. Składowa karnozyny – β -alanina jest elementem koenzymu A, ponadto może indukować syntezę kolagenu w tkankach [4]. Z uwagi na szybki metabolizm karnozyny jej stężenie w osoczu jest zazwyczaj niskie. Enzym katalizujący rozpad karnozyny na β -alaninę i L-histydynę to karnozynaza [5]. Niedobór karnozynazy w osoczu jest oznaką choroby dziedzicznej autosomalnie recesywnie – karnozynurii – charakteryzującej się zaburzeniami kognytywnymi i opóźnieniem umysłowym [2]. Choroba ta występuje nawet po wyeliminowaniu karnozyny z diety. Karnozynaza – to enzym z rodziny metaloproteaz. Endogennie występuje w organizmie człowieka w formie sekrecyjnej karnozynazy tkankowej – dwóch izoenzymów, które kodowane są przez geny zlokalizowane na chromosomie 18 (CNDP i CNDP2) [6]. W przypadku suplementacji doustnej karnozyna wchłania się przez jelićto cienkie. Głównym transporterem tej substancji jest nośnik PEPT1 znajdujący się w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego [7]. Karnozyna jako substancja lipofilna ma zdolność do przekraczania bariery krew–mózg. Zlokalizowany w splocie naczyniowym transporter PEPT2 reguluje stężenie karnozyny w płynie mózgowo-rdzeniowym [8].

SCHORZENIA UKŁADU KRWIONOŚNEGO

Karnozyna wykazuje wiele działań prozdrowotnych w obrębie układu krwionośnego. Poprawia kurczliwość mięśnia sercowego, zapobiega utlenianiu lipoprotein osocza (frakcje niskocząsteczkowe), przeciwdziałając tym samym rozwojowi miażdżycy. Dipeptyd ten usprawnia mechanizmy skurczu mięśni – uwrażliwia białka kurcziwe kardiomiocytów na jony wapnia. Wykazuje efekt inotropowy dodatni porównywalny do inoprenaliny – leku o działaniu sympatykomimetycznym oddziałującym na receptory adrenergiczne.

Adres do korespondencji: Ewa Aleksandra Syta, Katedra i Zakład Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Kameralna5/60, 20-864 lublin, Polska
E-mail: syta.ewa@op.pl

Nadesłano: 20 marca 2018; zaakceptowano do druku: 9 maja 2018

Dowodły tego badania na modelu szczurzym [9, 10]. Karnozyna pełni funkcję ochronną dla serca w warunkach niedokrwienia i reperfuzji [11]. Badacze Rusakov i Dolgikh przeprowadzili eksperyment, który pozwolił określić wpływ karnozyny na integralność mięśnia sercowego szczurów z niedokrwieniem mięśnia sercowego, który następnie doświadczalnie poddano reperfuzji w obecności karnozyny i w próbie kontrolnej bez tej substancji. Dowiedziono, iż najbardziej niebezpieczny dla mięśnia sercowego jest stan niedokrwienia. W przypadku reperfuzji dostarczony tlen generuje stan stresu oksydacyjnego. Podana pozajelitowo karnozyna w dawce 25 mg/kg redukuje stężenie substancji toksycznych powstałych w wyniku peroksydacji lipidów, dzięki temu stanowi protekcję dla błon kardiomiocytów. Karnozyna obniża stężenie aminotransferazy asparaginowej AspAT. Obecnie enzym ten jest diagnostycznym markerem schorzeń wątroby, a dawniej był również markerem zawału serca [11, 12]. Potencjał terapeutyczny karnozyny w aspekcie zastosowania w leczeniu schorzeń układu krwionośnego u człowieka wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE I ANTYGLIKACYJNE

Karnozyna to substancja o silnych właściwościach antyoksydacyjnych. Badania *in vivo* i *in vitro* dowodzą, iż dipeptyd ten dezaktywuje rodniki nadtlenkowe i hydroksylowe, a także unieczynnia tlen singletowy, rodniki proksynitrylowe czy chlorany [13, 14]. Reaguje z aldehydem malonowym, który uczestniczy w procesie peroksydacji lipidów, zapobiegając tym samym uszkodzeniom błon białkowo-lipidowych [15, 16]. Fenomen działania karnozyny jako antyoksydantu polega na tym, że neutralizacja wolnych rodników tlenowych nie powoduje zahamowania ich funkcji sygnalnych i regulatorowych [17]. Ponadto substancja ta unieczynnia produkty powstałe w wyniku reakcji wolnorodnikowych. Proces utleniania lipidów indukuje powstawanie związków aldehydowych o wysokim potencjale toksyczności dla komórek. Cytotoksyczność tych związków polega na przyłączeniu się ich do lipoprotein, białek i DNA, co w efekcie zaburza homeostazę komórkową. Wysoką toksycznością charakteryzują się aldehydy, cukrowe np. dihydroksyaceton czy aldehyd glicerynowy, które powstają w wyniku przemian metabolicznych, w przypadku rozwoju cukrzycy oraz w wyniku procesów starzenia się organizmu. Związki te przyłączają się do biomolekuł komórki w procesie glikacji, tworząc tzw. stabilne produkty glikozylacji (ang. *advanced glycation end products* – AGEs) [19]. Karnozyna to skuteczny czynnik antyglukacyjny – stanowi protekcję białek komórkowych przed inaktywacją przez reaktywne aldehydy [20]. Substancja ta nie tylko dezaktywuje reaktywne związki aldehydowe, ale także wchodzi w reakcje z grupami karbonyłowymi zmodyfikowanych białek, tworząc addukty: białko-karbonyl-karnozyna. Produkty te są następnie neutralizowane na drodze proteolizy po wcześniejszym przyłączeniu ubikwityny [19].

CHELATACJA METALI CIĘŻKICH

Karnozyna redukuje toksyczność metali ciężkich, regulując ich stężenie w tkankach i płynach ustrojowych. Wykazuje

właściwości chelatujące w stosunku do kobaltu, cynku, żelaza i miedzi. Zaburzenia w stężeniu jonów cynku w ośrodkowym układzie nerwowym są skorelowane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schorzeń neurologicznych np. choroby Alzheimera czy udaru niedokrwiennego mózgu. Jony miedzi są skorelowane z rozwojem choroby Willsona i stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *Amyotrophic lateral sclerosis* – ALS). Karnozyna poprzez chelatację jonów miedzi i cynku zmniejsza ryzyko wystąpienia tych jednostek chorobowych, spełnia więc rolę naturalnej substancji neuroprotektoryjnej [21].

ZACMA I INFEKCJE OCZU

Karnozyna to potencjalny czynnik terapeutyczny w przypadku zaćmy cukrzycowej oraz wszelkich chorób wywołanych przez glikację. Inkubacja soczewek w podłożu o dużej zawartości dwucukru – galaktozy, a następnie dodanie do podłoża karnozyny powoduje, iż substancja ta hamuje tworzenie zaawansowanego produktu końcowego glikacji, co potwierdzają test NBT (nitrotetrazoliowy) oraz chromatografia powinowactwa [22]. W obrocie farmaceutycznym w Rosji znajduje się preparat zapobiegający rozwojowi infekcjom bakteryjnym i wirusowym oka, którego skład zawiera 5% r-r karnozyny [23].

SCHORZENIA NEUROLOGICZNE

Karnozyna, jako substancja neuroprotektoryjna, odgrywa istotną rolę w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu. Gallant i wsp. dowiedli, iż karnozyna zmniejsza śmiertelność szczurów z 55 do 17% w przypadku obustronnego zamknięcia tętnic szyjnych [24]. Dożylnie leczenie tą substancją wykazuje działanie przeciwkrzepliwie. Ocena bezpieczeństwa nie wskazuje na obecność objawów niepożądanych, w tym toksycznych. Ocena histopatologiczna narządów, morfologia krwi oraz testy krzepnięcia nie wykazują żadnych nieprawidłowości. W pierwotnych hodowlach komórek nerwowych i homogenatach mózgu *ex vivo*, karnozyna wykazywała silne działanie przeciwutleniające [25]. Rosjanie opatentowali preparat o nazwie handlowej Biolan – połączenie karnozyny i DSIP (ang. *delta sleep-inducing peptide*). Terapeutyk ten zwiększa liczbę komórek ziarnistych w mózdzku szczura, które utrzymały funkcje przyżyciowe w środowisku pozbawionym tlenu i glukozy w warunkach hodowli komórkowych. Ponadto preparat ten wykazuje także działanie neuroprotektoryjne ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne [26]. Karnozyna przeciwdziała także rozwojowi choroby Alzheimera, która skorelowana jest ze stresem karbonylowym i oksydacyjnym. Procesy glikozylacji i utleniania indukują powstawanie blaszki beta-amyloidowej [19]. Peptyd β -amyloidowy charakteryzuje się wysoką toksycznością dla neuronów.

Innym białkiem odpowiedzialnym za procesy neurodegeneracyjne jest α -synukleina. Badania *in vitro* dowiodły, iż karnozyna hamuje oligomeryzację tego białka, przeciwdziałając tym samym rozwojowi choroby Parkinsona [2, 27]. Dipeptyd ten z uwagi na swoje właściwości może być pomocny w niwelowaniu objawów autyzmu u dzieci. Mechanizm działania karnozyny w tym aspekcie nie został do końca poznany [4].

CHOROBA WRZODOWA

Preparaty na bazie karnozyny znalazły zastosowanie w leczeniu nadżerki wrzodowej układu pokarmowego. Substancja ta z uwagi na swoje właściwości antyoksydacyjne przyspiesza gojenie się ran. W Japonii w obrocie aptecznym znajduje się lek przeciwwrzdowy na bazie karnozyny i cynku o nazwie handlowej Polaprezinc, który zapobiega powstawaniu nadżerek wrzodowych. Ponadto wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do *Helicobacter pylori* – hamuje aktywność bakteryjnej ureazy [28].

DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE

Karnozyna z uwagi na swoje właściwości może stanowić podstawę do opracowania nowych leków przeciwnowotworowych. Badania przeprowadzone przez Pandurangana i wsp. dowiodły, iż substancja ta istotnie hamuje wzrost komórek raka nerki poprzez aktywację enzymu kaspazy-3 odpowiedzialnego za niszczenie komórek na drodze apoptozy. Jego aktywność stopniowo wzrastała w komórkach raka nerki w sposób zależny od stężenia. Zwiększona immunofluorescencja i wykrywanie fluorescencyjne kaspazy-3 wskazały na występowanie apoptozy. Powinowactwo wiązania karnozyny z podjednostką kaspazy-3 zostało potwierdzone w badaniach *in silico*. Biorąc pod uwagę wyniki badań, przypuszcza się, że karnozyna może być potencjalnym czynnikiem antyproliferacyjnym w rozwoju nowotworu nerki [29].

Badania przeprowadzone przez Tehrani i wsp. dowiodły, iż cykliczne peptydowe analogi karnozyny z sekwencjami His- β -Ala-Pro- β -Ala-His (1c) i β -Ala-His-Pro-His- β -Ala (3c) wykazywały aktywność cytotoksyczną w rakowych komórkach HepG2 (komórki nowotworowe wątroby) i HT-29 (komórki nowotworowe jelita grubego) [30].

Wyniki badań przedstawione przez Dinga i wsp. pokazują, że L-karnozyna ma działanie przeciwnowotworowe w ludzkich komórkach raka wątroby (SNU-423). Hamujący wpływ L-karnozyny został potwierdzony przez wyniki testu fragmentacji mitochondrialnej [31].

Karnozyna, jako endogenne neuroprzebieżnik i przeciwutleniacz, może zredukować odpowiedź patofizjologiczną w przypadku zastosowania cisplatyny (*cis-diamminedichloroplatinum*) – związku, który jest skutecznym chemioterapeutycznym stosowanym powszechnie w leczeniu różnych typów zmian nowotworowych. Dystrybucja cisplatyny do innych narządów z powodu ukierunkowania na komórki nowotworowe stanowi czynnik toksyczności indukowany cisplatyną, która prowadzi do powstawania prozapalnej cytokiny (TNF- α) w tkance śledziony. Banerjee i wsp. dowiedli, iż karnozyna przywraca ekspresję cząsteczek zapalnych do prawidłowego poziomu, chroniąc jednocześnie komórki śledziony przed apoptozą [32].

KARNOZYNA A METABOLIZM STARZEJĄCYCH SIĘ KOMÓREK

Zmiany metaboliczne zachodzące w miarę dojrzewania organizmów są złożone i nie do końca poznane. Jedną z cech charakterystycznych starzenia komórkowego jest zwiększona dysfunkcja mitochondrialna, która sprzyja procesom glikolizy w celu wytworzenia ATP [33]. Komórki post-mitotyczne

dorośle charakteryzują się wyższym stężeniem karnozyny niż komórki dzielące się aktywnie, chociaż przyczyny tej tendencji są nieznanne. Na przykład podczas rozwoju mysiego mózgu synteza karnozyny jest związana z końcowymi etapami dojrzewania komórek glijowych [34, 35]. Karnozyna występuje także w neuronach siatkówki po mitozie, gdy metabolizm energetyczny przechodzi z glikolizy na fosforylację oksydacyjną [36, 34]. U dzieci poziom karnozyny w mięśniach jest dość niski i wynosi ok. 30–40 mg% w wieku 5 lat, ale wraz z ich wzrostem stopniowo zwiększa się do 120–140 mg% w wieku 14 lat [37, 38]. Obserwacje te mogą sugerować, iż karnozyna jest korzystna dla dorosłych komórek, czyli tych, które wykorzystują fosforylację oksydacyjną do generowania ATP. W rosnących komórkach, które wykorzystują glikolizę do uzyskania prekursorów metabolicznych i ATP, karnozyna może wykazywać działanie szkodliwe. Jednak w przeciwieństwie do tej sugestii, stężenia karnozyny są wyższe w mięśniach szybkokurczliwych niż w wolnokurczliwych [39]. Chociaż jest mało prawdopodobne, aby jakakolwiek korelacja między stężeniami karnozyny a stanem metabolicznym była jednoznaczna, sugerowano, że wysoki poziom karnozyny w dojrzałej, ale niestarzejącej się tkance mięśniowej jest wymagany do utrzymania pH. Odbywać się to może poprzez buforowanie dużych ilości protonów wytworzonych w wyniku aktywności glikoli, np. poprzez tworzenie kwasu mlekowego i zwalczanie potencjalnie szkodliwych produktów ubocznych glikolizy, takich jak metyloglioksal [40]. Właściwości karnozyny jako substancji buforującej wynikają z budowy strukturalnej cząsteczki i obecności histydyny, której atom azotu może ulec reakcji protonowania wraz ze wzrostem zakwaszenia środowiska [41]. Seweryn i wsp. dowiedli, iż karnozyna utrzymuje siłę skurczu mięśni podczas wysiłku – zwiększa tym samym ich odporność na zmęczenie [42].

Udowodniono, iż dodanie karnozyny do hodowanych fibroblastów szczura silnie stymuluje syntezę białka cytoszkieletu, w tym wimentyny [43]. Białko to jest zaangażowane w ruch i lokalizację mitochondrium [44]. Obserwowano również, że karnozyna ma korzystny, ale nieokreślony wpływ organizacyjny na mitochondria [45]. Jedną z możliwości jest to, iż stymulacja syntezy wimentyny przez karnozynę może wspomagać syntezę mitochondriów w starzejących się komórkach.

PODSUMOWANIE

Karnozyna jest substancją o unikalnych właściwościach, które wyróżniają ją na tle innych substancji białkowych i aminokwasów. Dipeptyd ten został niejednokrotnie uznany za czynnik długowieczności. Liczne badania naukowe dowodzą, iż karnozyna wykazuje duży potencjał terapeutyczny w walce z procesami starzenia się organizmów z uwagi na właściwości protekcyjne w stosunku do makrocząsteczek budulcowych: białek, lipidów czy DNA. Swoim działaniem przypomina inne naturalnie występujące substancje, takie jak resweratrol czy tokotrienol, które mają podobną funkcjonalność i dzięki temu mogą stać się potencjalnymi „inteligentnymi lekami”, których działanie jest wielokierunkowe [46, 47]. Karnozyna to silny przeciwutleniacz – może usuwać reaktywne formy tlenu, takie jak rodniki hydroksylowe czy tlen singletowy [48]. Ponadto ma zdolność do chelatowania metali ciężkich, które powodują uszkodzenia komórek [49]. Suplementacja

karnozyną może skutecznie zredukować ryzyko chorób cywilizacyjnych, które bardzo często skorelowane są z procesem starzenia komórkowego. Biorąc pod uwagę fakt, iż jej stężenie zmniejsza się w organizmie wraz z wiekiem, powodując zaburzenia homeostazy organizmu, suplementacja karnozyną jest szczególnie istotna dla osób w okresie geriatrycznym.

PIŚMIENICTWO

- Bakardijev A, Bauer K. Biosynthesis, release and uptake of carnosine in primary cultures. *Biochemistry* 2000; 65: 779–782.
- Kang JH, Kim KS. Enhanced oligomerization of the alpha-synuclein mutant by the Cu, Zn-superoxide dismutase and hydrogen peroxide system. *Mol Cells* 2003; 15: 87–93.
- Tanida M, Nijima A, Fukuda Y, Sawai H, Tsuruoka N, Shen J, Yamada S, Kiso Y, Nagai K. Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: 447–455.
- McGinnis WR. Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med* 2004; 10: 22–36.
- Teufel M, Saudek V, Ledig JP, Bernhardt A, Boularand S, Carreau A, Cairns NJ, Carter C, Cowley DJ, Duverger D, Ganzhorn AJ, Guenet C, Heintzelmann B, Laucher V, Sauvage C, Smirnova T. Sequence identification and characterization of human carnosinase and a closely related non-specific dipeptidase. *J Biol Chem*. 2003; 278: 6521–6531.
- McDonough CW, Hicks PJ, Lu L, Langefeld CD, Freedman BJ, Bowden DW. The influence of carnosinase gene polymorphisms on diabetic nephropathy risk in African Americans. *Hum Genet*. 2009; 126(2): 265–275.
- Gardner ML, Illingworth KM, Kelleher J, Wood D. Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in man, and comparison with intestinal permeability to lactulose. *J Physiol*. 1991; 439: 411–422.
- Chan WK, Decker EA, Chow CK, Boissonneault GA. Effect of dietary carnosine on plasma and tissue antioxidant concentrations and on lipid oxidation in rat skeletal muscle. *Lipids*, 1994; 29: 461–466.
- Roberts PR, Zaloga GP. Cardiovascular effects of carnosine. *Biochemistry* 2000; 65: 856–861.
- Zaloga GP, Roberts PR, Black KW, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT, Nelson TE. Carnosine is a novel peptide modulator of intracellular calcium and contractility in cardiac cells. *Am J Phys* 1997; 272: 462–468.
- Sharma V, Bell RM, Yellon DM. Targeting reperfusion injury in acute myocardial infarction: a review of reperfusion injury pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(8): 1153–75.
- Baye E, Ukropcova B, Ukropec J, Hipkiss A, Aldini G, de Courten B. Physiological and therapeutic effects of carnosine on cardiometabolic risk and disease. *Amino Acids* 2016; 48: 1131–49.
- Boldyrev A, Abe H, Stvolinsky S, Tyulina O. Effects of carnosine and related compounds on generation of free oxygen species: a comparative study. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1995; 112: 481–485.
- Fontana M, Pinnen F, Lucente G, Pecci L. Prevention of peroxynitrite-dependent damage by carnosine and related sulphonamido pseudo-dipeptides. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 546–551.
- Nagasawa T, Yonekura T, Nishizawa N, Kitts DD. *In vitro* and *in vivo* inhibition of muscle lipid and protein oxidation by carnosine. *Mol Cell Biochem* 2001; 225: 29–34.
- Hu X, Tao C, Gan Q, Zheng J, Li H, You C. Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: sources, mechanisms, and therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 3215391.
- Boldyrev AA. Problems and perspectives in studying the biological role of carnosine. *Biochemistry* 2000; 65: 751–756.
- Decker EA, Livisay SA, Zhou S. A re-evaluation of the antioxidant activity of purified carnosine. *Biochemistry* 2000; 65: 766–770.
- Hipkiss AR. Carnosine and protein carbonyl groups: a possible relationship. *Biochemistry* 2000; 65: 771–778.
- Price DL, Rhett PM, Thorpe SR, Baynes JW. Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. *J Biol Chem* 2001; 276: 48967–48972.
- Trombley PQ, Horning MS, Blakemore LJ. Interactions between carnosine and zinc and copper: implications for neuromodulation and neuroprotection. *Biochemistry* 2000; 65: 807–816.
- Abdelkader H, Longman M, Alany G, Pierscionek B. On the anticataractogenic effects of L-carnosine: Is it best described as an antioxidant, metal-chelating agent or glycation inhibitor? *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 3: 1–11.
- Maichuk IuF, Formaziuk VE, Sergienko VI. Development of carnosine eyedrops and assessing their efficacy in corneal diseases. *Vestn Oftalmol* 1997; 113: 27–31.
- Gallant S, Kukley M, Stvolinsky S, Bulygina E, Boldyrev A. Effect of carnosine on rats under experimental brain ischemia. *Tohoku J Exp Med* 2000; 191: 85–99.
- Ok-Nam B, Kelsey S, Seung-Hoon B, Ki Yong L, Anne D, Wilson R, Scott D, Fitzgerald, Muhammad U Farooq, Bharath N, Archit B, Arshad M. Safety and efficacy evaluation of carnosine, an endogenous neuroprotective agent for ischemic stroke. 2013; 44 (1): 205–212.
- Khaspekov LG, Klyushnik TP, Dupin AM, Lyzhin AA, Bezrukov MV. Protective effect of Biolan during ischemic damages to cultured cerebellar granular cells. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 136–138.
- Paslowski W, Lorenzen N, Otzen DE. Formation and characterization of alpha-synuclein oligomers. *Methods Mol Biol*. 2016; 1345: 133–150.
- Matsukura T, Tanaka H. Applicability of zinc complex of L-carnosine for medical use. *Biochemistry* 2000; 65: 817–823.
- Pandurangan M, Mistry B, Enkhataivan G, Kim DH. Efficacy of carnosine on activation of caspase-3 and human renal carcinoma cell inhibition. *Int J Biol Macromol*. 2016; 92: 377–382.
- Tehrani MHH, Bamoniri A, Gholibeikian M. The toxicity study of synthesized inverse carnosine peptide analogues on HepG2 and HT-29 cells. *Iran J Basic Med Sci*. 2018; 21(1): 39–46.
- Ding M, Jiao G, Shi H, Chen Y. Investigations on *in vitro* anti-carcinogenic potential of L-carnosine in liver cancer cells. *Cytotechnology*. 2018; 70(1): 163–167.
- Banerjee S, Sinha K, Chowdhury S, Sil PC. Unfolding the mechanism of cisplatin induced pathophysiology in spleen and its amelioration by carnosine. *Chem Biol Interact*. 2018; 279: 159–170.
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm for degenerative diseases and ageing. *Novartis Found Symp*. 2001; 235: 247–263.
- Agathocleous M, Love NK, Randlett O, Harris JJ, Liu J, Murray AJ, Harris WA. Metabolic differentiation in the embryonic retina. *Nat Cell Biol*. 2012; 14: 859–864.
- De Marchis S, Modena C, Peretto P, Migheli A, Margolis FL, Fasolo A. Carnosine-related dipeptides in neurons and glia. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 65: 824–833.
- Pognetto MS, Panzanelli P, Fasolo A, Cantino D. Expression of carnosine-like immunoreactivity during retinal development in the clawed frog (*Xenopus laevis*). *Brain Res Dev Brain Res*. 1992; 70: 134–138.
- Baguet A, Everaert I, Achten E, Thomis M, Derave W. The influence of sex, age and heritability on human skeletal muscle carnosine content. *Amino Acids*. 2012; 43: 13–20.
- Gaunitz F, Hipkiss AR. Carnosine and cancer: a perspective. *Amino Acids* 2012, 43: 135–142.
- Derave W, Everaert I, Beekman S, Baguet A. Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med*. 2010; 40: 247–263.
- Hipkiss AR, Chana H. Carnosine protects proteins against methylglyoxal-mediated modifications. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 248: 28–32.
- Abe H. Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochemistry* 2000; 65: 757–765.
- Rubtsov AM. Molecular mechanisms of regulation of the activity of sarcoplasmic reticulum Ca-release channels (ryanodine receptors), muscle fatigue, and Severin's phenomenon. *Biochemistry* 2001; 66: 1132–1143.
- Ikeda D, Wada S, Yoneda C, Abe H, Watabe S. Carnosine stimulates vimentin expression in cultured rat fibroblasts. *Cell Struct Funct*. 1999; 24: 79–87. doi: 10.1247/csf.24.79.
- Nekrasova OE, Mendez MG, Chernoivanenko IS, Tyurin-Kuzmin PA, Kuczarski ER, Gelfand VI, Goldman RD, Minin AA. Vimentin intermediate filaments modulate the motility of mitochondria. *Mol Biol Cell*. 2011; 22: 2282–2289.
- Zakharchenko MV, Temnov AV, Kondrashova MN. Effect of carnosine on self-organization of mitochondrial assemblies in rat liver homogenate. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 1002–1005.
- Maier PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9: 617–630.
- Mai A. Revelations into resveratrol's mechanism. *Nat Med*. 2012; 18: 500–501.
- Stvolinsky SL, Fedorova TN, Devyatov AA, Medvedev OS, Belousova MA, Ryzhkov IN, Tutelyan VA. A neuroprotective action of carnosine in conditions of experimental focal cerebral ischemia-reperfusion. *Zhurnal Nevrologii Psikhiatr Imeni S S Korsakova*. 2017; 117: 60–64.
- Baran EJ. Metal complexes of carnosine. *Biochemistry* 2000; 65: 789–797.

Bioactive properties of carnosine

■ Abstract

Carnosine (β -alanyl-L-histidine) is a dipeptide that occurs endogenously in the body, the level of which decreases with age. It is a natural neuroprotective substance and its presence in the body prevents the processes of senescence – the aging of cells. In addition, it has antioxidant and chelating properties in relation to heavy metal ions. Carnosine maintains an acid-alkaline balance – it buffers excitable tissues and also neutralizes lactic acid produced as a result of anaerobic glycolysis. It supports myocardial contractility by regulating the activity of calcium channels in cardiomyocytes and skeletal muscles. It limits the toxicity of free oxygen radicals and aldehydes – removing toxic products resulting from free radical reactions. As an anti-glycoprotein, it protects the cellular proteins against reactive oxygen species. It is bacteriostatic in relation to *Helicobacter pylori*. Carnosine is recognized as a potential therapeutic agent for many diseases correlated with the aging process. This substance is a potential therapeutic agent in the case of Parkinson's and Alzheimer's disease, as well as ischemic stroke. It reduces the level of pro-inflammatory cytokines and also has a potential anti-tumour effect. In addition, it counteracts the development of cataracts. This work is a review of the bioactive properties of carnosine and presents current cases of use of this substance in the manufacture of pharmaceuticals. This substance is becoming more and more popular as a component of dietary supplements.

■ Key words

oxidative stress, glycation, aging of the body, β -alanyl-L-histidine