

Received: 2007.12.17
Accepted: 2008.02.05
Published: 2008.02.25

Tauryna i jej potencjalne wykorzystanie w terapii*

Taurine and its potential therapeutic application

Konrad Szymański, Katarzyna Winiarska

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie

Tauryna (kwas 2-aminoetylosulfonowy), niebiałkowy aminokwas, występuje powszechnie w tkankach zwierzęcych, największe stężenia osiągając w mięśniach szkieletowych, sercu, mózgu oraz siatkówce. Chociaż związek ten może być syntetyzowany w wyniku przemian innych aminokwasów siarkowych – cysteiny i metioniny, to endogenne wytwarzanie nie zaspokaja w pełni potrzeb organizmu człowieka i dlatego konieczne jest dostarczanie tauryny z pokarmem. Szczególnie bogatym źródłem tauryny są produkty zwierzęce, a zwłaszcza ryby i owoce morza.

Tauryna wykazuje właściwości antyoksydacyjne, reguluje stężenie Ca^{2+} w komórkach, jest neuroprzekaźnikiem i neuromodulatorem, odpowiada za osmoregulację, uczestniczy w tworzeniu kwasów żółciowych, moduluje przebieg reakcji zapalnej. Aminokwas ten wydaje się ważnym czynnikiem troficznym w siatkówce, układzie nerwowym i nerkach. Duże zainteresowanie budzi ochronna funkcja tauryny w mięśniu sercowym oraz antagonistyczne działanie tego aminokwasu względem angiotensyny II. Intensywnie badana jest także rola tauryny w regulacji metabolizmu glukozy. Dokładne mechanizmy działania tego aminokwasu w komórce nie zostały jednak dotąd poznane.

Spadek stężenia tauryny w tkankach jest charakterystyczny dla wielu stanów patologicznych, m.in. cukrzycy. W licznych badaniach, w tym także klinicznych, wykazano, że suplementacja tauryną odwraca lub przynajmniej ogranicza zmiany związane z przebiegiem choroby. Wydaje się zatem, że aminokwas ten mógłby znaleźć zastosowanie w terapii schorzeń, takich jak: kardiomiopatia, miotonia, hipercholesterolemia czy nawet cukrzyca. Wymaga to jednak wielu dalszych wnikliwych badań.

Słowa kluczowe:

tauryna • metabolizm • antyoksydant • terapia

Summary

Taurine (2-aminoethylsulphonic acid), a non-protein amino acid, is present in most animal tissues. Its highest concentrations are found in skeletal muscles, heart, brain, and retina. Although this compound can be synthesized from other sulfonic amino acids such as methionine and cysteine, the endogenous production is insufficient for the human organism, so taurine has to be delivered with food. Animal products such as fish, meat, and milk are good sources of taurine. Taurine exhibits antioxidative properties, regulates intracellular Ca^{2+} concentration, acts as a neuromediator and neuromodulator, is responsible for osmoregulation, is involved in cholic acid production, and modulates inflammatory reactions. The amino acid seems to be an important trophic factor in the retina, nervous system, and kidneys. The protective action of taurine on heart muscle and the antagonistic effects of this amino acid and angiotensin II arouse great interest. The role of taurine in glucose metabolism regulation is also extensively studied. However, the detailed mechanisms of taurine's action are still unknown. Lowered tissue taurine concentrations are

* Praca finansowana z funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (BW nr 1755/64).

characteristic of many pathological states, including diabetes. In many studies, also in clinical trials, it has been reported that supplementation with taurine reverses or at least attenuates pathological changes. Therefore, it seems likely that taurine might be used in the treatment of cardiomyopathy, myotony, hypercholesterolemia, or diabetes. However, future thorough studies are required.

Key words: taurine • metabolism • antioxidant • therapy

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11543.pdf

Word count: 4801

Tables: 3

Figures: 3

References: 150

Adres autorki: dr Katarzyna Winiarska, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: k.winiarska@biol.uw.edu.pl

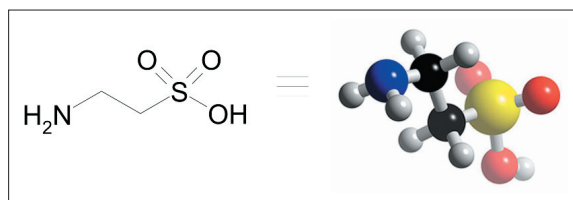
Tauryna (kwas 2-aminoetylosulfonowy) (ryc. 1) jest aminokwasem powszechnie występującym w tkankach zwierzęcych. Oszacowano, że przeciętny człowiek o masie 70 kg ma do 70 g tauryny [92]. Ze względu na obecność grupy sulfonowej w miejscu karboksylowej tauryna nie tworzy wiązań peptydowych, przez co w organizmie znajduje się głównie w stanie wolnym. Największe ilości tego aminokwasu znaleziono w mięśniach szkieletowych, sercu, mózgu oraz siatkówce.

Taurynę wyizolowano po raz pierwszy na początku XIX wieku z żółci byka i jej nazwa pochodzi od łacińskiej nazwy gatunkowej tego zwierzęcia – *Bos taurus*. Zainteresowanie tauryną wzrosło we wczesnych latach siedemdziesiątych XX wieku, gdy stwierdzono degenerację siatkówki u kociąt z niedoborem tego aminokwasu w diecie [60]. Obecnie tauryna jest obiektem intensywnych badań. Odkrywane są coraz to nowe funkcje, jakie pełni ona w rozwoju i fizjologii organizmu zwierzęcego, oraz potencjalne korzyści z zastosowania tauryny w terapii.

U większości organizmów zwierzęcych wewnątrzkomórkowe stężenie tauryny jest uwarunkowane zdolnością komórek do syntezy tego związku z aminokwasów siarkowych oraz wydajności systemów transportowych. Endogenne wytwarzanie nie zaspokaja jednak w pełni potrzeb organizmów człowieka i innych naczelnych [131]. Całkowity poziom tauryny u tych organizmów zależy od jej ilości w pokarmie, syntezy *de novo* w wątrobie i resorpcji w nerkach [134].

WCHŁANIANIE I WYDALANIE TAURYNY

Tauryna znajduje się głównie w pokarmach pochodzenia zwierzęcego (tabela 1). W produktach roślinnych występuje w mniejszych ilościach. Najwyższe stężenie tauryny stwierdzono w niektórych skorupiakach i rybach. Wśród mięs najbardziej bogate w taurynę jest mięso indyjskie, a najmniej mięso z kurzych brojlerów. Obróbka technologiczna produktów pochodzenia zwierzęcego znacznie obniża stężenie tego aminokwasu w produkcie końcowym. Gotowanie mięsa drobiowego czy baraniego może powodować spadek ilości tauryny nawet o 75% [125].



Ryc. 1. Wzór strukturalny i przestrzenny tauryny; we wzorze przestrzennym przedstawiono kolorem: czarnym – atomy węgla, białym – wodoru, niebieskim – azotu, żółtym – siarki, czerwonym – tlenu

Pewne ilości tauryny można znaleźć w wodorostach morskich, np. listownicy japońskiej (*Laminaria japonica*) i krasnorodzie *Gelidium subcostatum*. Znaczące ilości tauryny występują w nasionach niektórych roślin uprawnych oraz w owocach opuncji (0,3–0,6% s.m.) [128]. W 4–5-dniowych kiełkach np. ciecioriki stężenie tauryny jest sześciokrotnie wyższe niż w nasionach przed kiełkowaniem. Może to być spowodowane wzmożoną syntezą tauryny z aminokwasów siarkowych uwalnianych z białek zapasowych podczas kiełkowania [115]. Nie stwierdzono obecności tauryny w nasionach fasoli [75,77].

Bogatym źródłem tauryny jest siara i mleko samic większości gatunków ssaków z wyjątkiem krów, których mleko jest ubogie w ten aminokwas. Przy przetwarzaniu na twarogi i sery żółte znaczna część tauryny mleka przedostaje się do serwatki i dlatego proszek serwatkowy zawiera więcej tego aminokwasu niż mleko w proszku [125]. Stężenie tauryny w mleku zmienia się w zależności od dnia laktacji. W mleku kotek stężenie wzrasta do 14 dnia laktacji, a potem stopniowo obniża się do 42 dnia. U maciory stężenie tauryny w mleku rośnie do 8 dnia laktacji, a następnie utrzymuje się na niezmiennym, wysokim poziomie, aż do odsadzenia prosiąt [148].

Wchłanianie tauryny z przewodu pokarmowego odbywa się głównie w jelicie cienkim, w którym jest także wchłaniana tauryna pochodząca z rozpadu koniugatów tego aminokwasu z kwasami żółciowymi. W jelicie grubym proces ten odbywa się dużo wolniej [137]. U człowieka tauryna jest wchłaniana głównie na zasadzie transportu aktywne-

Tabela 1. Średnia zawartość tauryny w produktach [35,75,77,115,125]

Produkt	mg Tau/100 g
Dorsz	31
Tuńczyk	68
Łosoś atlantycki	130
Ostrygi	396
Mięso:	
wołowe	49
drobiowe	34
indyjskie	200
Wątroba:	
bydlęca	69
wieprzowa	89
drobiowa	110
Mleko:	
krowie	1
kozie	7
kotki	36
kobiece	4,2
Proszek jajeczny	6
Proszek serwatki	66
Listownica japońska	1,7
<i>Gelidium subcostatum</i>	12,5
Nasiona:	
soczewicy	40
grochu	30
gryki	2
cieciorki	3
fasoli	0

go z udziałem transportera TauT, w mniejszym stopniu na zasadzie dyfuzji prostej czy ułatwionej.

Transporter TauT jest swoisty dla β -aminokwasów; oprócz tauryny przenosi także β -alaninę i hipotaurynę [145]. TauT należy do rodziny transporterów zależnych od Na^+ i Cl^- , w skład której wchodzi przekaźniki neuroprzekazników, aminokwasów i osmotitów. Transport tauryny przez błonę wymaga co najmniej dwóch jonów Na^{2+} i jednego Cl^- na cząsteczkę aminokwasu. TauT wykazuje duże powinowactwo do substratu. Na podstawie cDNA_{TauT} wyizolowanego z mózgu szczura [124], myszy [83], psiej linii MDCK [141], ludzkiej tarczycy [67], łożyska [111], komórek linii nabłonka barwnikowego siatkówki [94,110], mysiej siatkówki [144] i bydlęcych komórek śródbłonki naczyń krwionośnych [109] stwierdzono, że białko TauT składa się z około 600 aminokwasów, ma masę około 70 kDa i zawiera 12

transbłonowych fragmentów [100]. Homologia między ssaczymi białkami wynosi ponad 90%. Gen kodujący TauT zawiera wiele sekwencji cis-regulatorowych [53], które umożliwiają regulację ekspresji w zależności od potrzeb komórki i warunków środowiska. Ze względu na powszechną obecność tauryny w organizmie jej transporter jest umiejscowiony w większości tkanek organizmu [145].

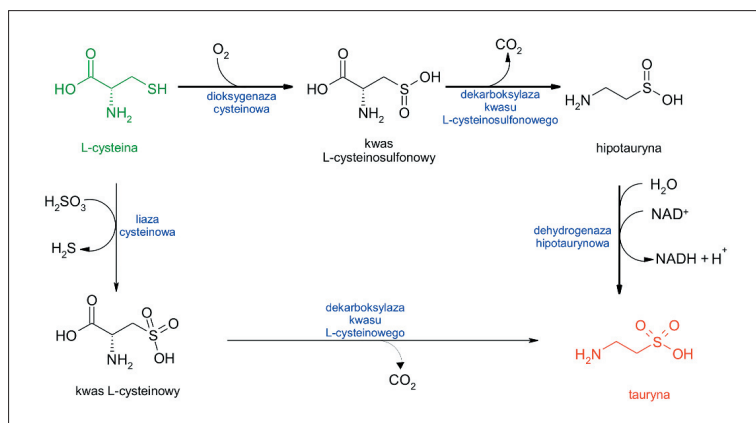
U ludzi wchłanianie tauryny z przewodu pokarmowego jest powolne i dlatego, jeśli istnieje potrzeba suplementacji, to stosowane dawki powinny wynosić powyżej 3 g na dzień. W celu zwiększenia przenikalności przez błonę komórkową próbuje się syntetyzować kompleksy tauryny o właściwościach lipofilnych uwalniające taurynę dopiero we wnętrzu komórek [32]. Z kałem może być wydalana tauryna wolna, związana w koniugatach z kwasami tłuszczowymi oraz tauryna znajdująca się w komórkach mikroorganizmów. Straty tauryny z kałem zwiększają się przy stosowaniu diety z dużą zawartością białka, szczególnie sojowego, co jest związane ze zwiększonym wydzieleniem cholecystokininy, wzmagającej wytwarzanie i wydzielanie żółci do jelit [4].

Utrzymanie odpowiedniego poziomu tauryny w tkankach jest ściśle regulowane przez sekrecję i resorpcję zachodzącą w nerkach [54]. Tauryna w małym stopniu jest metabolizowana w tkankach i z moczem jest wydalana głównie w postaci niezmienionej. W przeciwieństwie do innych aminokwasów, tauryna jest resorbowana w niewielkim stopniu z moczu pierwotnego i dlatego jej wydalanie nerkowe jest w znacznym stopniu zależne od stężenia aminokwasu we krwi. Transporter TauT w proksymalnych kanalikach wydaje się głównym miejscem zmian adaptacyjnych regulowanych przez dostępność tauryny w pokarmie [107]. Resorpcja tauryny w dalszych kanalikach nerkowych może się zwiększyć w czasie niedoboru tego aminokwasu nawet dwukrotnie [130].

BIOSYNTeza TAURyny

W komórkach ssaków poznano pięć szlaków biosyntezy tauryny [73]. Wydaje się jednak, że głównym endogennym źródłem tego aminokwasu jest ciąg reakcji opisany poniżej (ryc. 2). Tauryna jest syntetyzowana z cysteiny, która częściowo pochodzi z przemiany metioniny. W pierwszym etapie L-cysteina jest przekształcana w kwas L-cysteino-sulfonowy przez dioksygenazę cysteinową (EC 1.13.1.20; CDO). Następnie zachodzi dekarboksylacja przy węglu α katalizowana przez dekarboksylazę kwasu L-cysteino-sulfonowego (EC 4.1.1.29; CSD). Powstała hipotauryna jest utleniana z udziałem dehydrogenazy hipotaurynowej (EC 1.8.1.3).

Przeprowadzono analizę cDNA genu dioksygenazy cysteinowej szczura [139], człowieka [140] i myszy [58]. Gen *cdo* jest zbudowany z około 15 kbp i zawiera 5 eksonów. W rejonie 5'UTR znajdują się sekwencje wiążące wątrobowy czynnik jądrowy 3 β (hepatic nuclear factor-3 β), który bierze udział w ekspresji genów swoistych dla wątroby. Kodowane dwustuaminokwasowe, monomeryczne białko o masie około 23 kDa zawiera miejsce wiązania Fe^{2+} . Dioksygenaza cysteinowa jest wysoce konserwowana, o czym świadczy 92% homologia ludzkiej i mysiej CDO [139].



Ryc. 2. Synteza tauryny z cysteiny

Tabela 2. Aktywności CDO i CSD w tkankach samców szczurów karmionych standardową paszą (20–25% białka) [39,130]

	CDO		CSD	
	$\mu\text{mol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g s.m.}^{-1}$			
Wątroba*	0,25		3,7	
Nerki	0,01		0,6	
Mózg	0,01		0,25	
Płuca	0,01		0,04	
Mięśnie szkieletowe	>0,001		0,01	

* Aktywność CDO wynosiła 0,03 u szczurów karmionych dietą niskobiałkową i 0,8 dla diety wysokobiałkowej, CSD odpowiednio 5,2 i 1,4 $\mu\text{mol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g s.m.}^{-1}$.

Znana jest budowa genu kodującego dekarboksylazę kwasu L-cysteinosulfonowego z wątroby szczura [113], człowieka [48] oraz myszy [104]. Otwarta ramka odczytu koduje białko o masie 55,2 kDa zbudowane z 493 aminokwasów. Dekarboksylazy szczura i myszy wykazują 98% homologię, podczas gdy ludzki enzym i sekwencja *consensus* dla gryzoni – około 90%. CSD zawiera sekwencję NPHK, która odpowiada za wiązanie koenzymu – fosforanu pirydoksalu. Dekarboksylaza kwasu L-cysteinosulfonowego wykazuje dużą homologię z dekarboksylazą glutaminową (EC 4.1.1.15) [134].

Tabela 3. Synteza tauryny i hipotauryny z cysteiny i kwasu L-cysteinosulfonowego (LCSA) w tkankach szczura [5,12,27,39,128]

	Stężenie substratu mM	z cysteiny		z LCSA	
		$\text{nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1} \text{s.m.}$			
Hepatocyty	0,2	7		1100	
Hepatocyty	1,0	50		b.d.	
Kanaliki nerkowe	1,0	8		70	
Enterocyty	1,0	0		0	
Mięśnie tylnej części ciała po perfuzji	0,2	0,02		0,15	

b.d. – brak danych.

Nie poznano struktury ani nie określono dokładnie właściwości kinetycznych ssaczej izoformy dehydrogenazy hipotaurynowej. Wiadomo jedynie, że w wątrobie szczura aktywatorami dehydrogenazy hipotaurynowej są: cysteina (1 mM) i merkaptioetanoamina (1 mM) [21,132]. Poznano natomiast sekwencję aminokwasową enzymu wyizolowanego z *Rhodococcus sp.* (szczep RHA1). U tego organizmu białko dehydrogenazy hipotaurynowej składa się z 413 aminokwasów i ma masę ok. 44 kDa [21].

Głównym organem odpowiedzialnym za syntezę tauryny jest wątroba, która u szczurów karmionych standardową paszą wykazuje znacznie większą aktywność podstawowych enzymów tego procesu: CSD i CDO niż inne tkanki (tabela 2). Nerki i mózg charakteryzują się stosunkowo dużą zdolnością do przemiany kwasu L-cysteinosulfonowego w hipotaurynę w porównaniu z szybkością procesu oksygenacji cysteiny. Badania *in vitro* i *in situ* nad intensywnością syntezy tauryny z cysteiny lub kwasu L-cysteinosulfonowego potwierdzają dominującą rolę wątroby w zaopatrywaniu organizmu w endogenną taurynę (tabela 3). Większe wytwarzanie tauryny z kwasu L-cysteinosulfonowego niż cysteiny świadczy o limitującej roli dioksygenazy cysteiny.

Enzymy metabolizmu tauryny wykazują nierównomierne rozmieszczenie w obrębie narządów zdolnych do syntezy tego aminokwasu. Największą aktywność CSD wykazują hepatocyty znajdujące się wokół żyły wrotnej [12]. W kanalikach proksymalnych nerek zlokalizowano zarówno mRNA jak i białko CSD [114] oraz mRNA CDO [105],

natomiast w nabłonku oskrzeli wykryto jedynie mRNA CDO [123]. Przemiana cysteiny w taurynę zachodzi, jak się wydaje, również w mózgu, jednak jest ona dwuetapowa. W komórkach Purkiniego mózdzku, w komórkach piramidalnych hipokampa [106], a także w hodowlach astrocytów [9] zlokalizowano mRNA CDO (w tych ostatnich także białko), co świadczy o potencjalnej zdolności komórek do oksygenacji cysteiny. Natomiast obecność CSD stwierdzono jedynie w astrocytach w obrębie tych struktur mózgu [113]. Możliwe więc, że zachodzi międzykomórkowy transport pośredników biosyntezy tauryny. Hipoteza ta jednak wymaga potwierdzenia.

REGULACJA SYNTEZY I TRANSPORTU TAURYNY

Głównym czynnikiem regulującym procesy biosyntezy i transportu tauryny jest dostępność aminokwasów siarkowych i tauryny dostarczanych wraz z pożywieniem. W wątrobach zwierząt karmionych paszą wysokobiałkową [13,62] lub wzbogaconą o cysteinę lub metioninę obserwowano wyraźny wzrost aktywności CDO [6] i brak zmian lub niewielki spadek aktywności CSD [65]. Dokładniejsze badania wykazały, że stukrotnemu wzrostowi aktywności CDO towarzyszył ponad czterdziestokrotny wzrost ilości białka enzymatycznego. Nie zaobserwowano natomiast zmian w ilości mRNA kodującego CDO [10]. W tych samych warunkach zarówno aktywność dekarboksylazy jak i ilość białka enzymatycznego oraz mRNA_{CDS} wykazywały dwukrotny spadek [11,63,66]. W badaniach *in vitro* na pierwotnych hodowlach hepatocytów wykazano, że po podaniu do medium Met lub Cys aktywność CDO oraz stężenie białka wzrastały ponad 10 razy, podczas gdy mRNA_{CDO} tylko od 1,5 do 3 razy. Dodanie do pożywki wzbogaconej jedynie o metioninę inhibitora γ -liazy cystationinowej (EC 4.4.1.1), uniemożliwiającego przekształcanie metioniny w cysteinę, skutkowało brakiem obserwowanego wcześniej wzrostu aktywności i ilości CDO. Stąd też wnioskowano, że regulatorowe właściwości w stosunku do wątrobowej izoformy CDO ma jedynie cysteina, a nie jej prekursorzy czy metabolity [79]. Stymulującego wpływu cysteiny na aktywność CDO lub na wzrost ilości białka czy mRNA_{CDO} nie zaobserwowano w płucach, nerkach czy mózgu zwierząt karmionych paszą o zwiększonej ilości metioniny i cysteiny [129]. Wątroba stanowi główny narząd regulujący poziom aminokwasów siarkowych we krwi. Istnienie w hepatocytach dodatniego sprzężenia między poziomem Cys a aktywacją CDO umożliwia utrzymanie stałego stężenia tego aminokwasu, nawet gdy jest on dostarczany w nadmiarze z pokarmem [134].

Wzrost stężenia tauryny w treści jelita obniża, a wzrost ciśnienia osmotycznego powoduje zwiększenie transportu tauryny do enterocytów [118]. Natomiast zwiększenie stężenia tego aminokwasu we krwi prowadzi do obniżenia szybkości transportu (resorpcji) przez błonę komórek nabłonkowych proksymalnych kanalików nerkowych [25,44]. Dokładniejsze badania *in vitro* z zastosowaniem komórek linii MDCK wykazały, że obniżenie poziomu transkrypcji genu *taut* [51], jest spowodowane obecnością w jego regionie 5'UTR w położeniu -574 do -1532 przynajmniej jednego elementu odpowiadającego na taurynę. W transdukcję sygnału zaangażowane są Ca²⁺, gdyż chelatowanie tych jonów znosi negatywne działanie tauryny [54]. Natomiast na podstawie badań na hodowlach pierwotnych

astrocytów wykazano, że Tau nie powoduje zmian w ekspresji genów CDO i CSD, choć pozytywnie reguluje powstawanie mRNA_{TauT} [18].

Tauryna pełni w organizmie funkcję osmolitu, w związku z czym zmiany uwodnienia komórki wpływają zarówno na tempo syntezy jak i determinują kierunek transportu tego β -aminokwasu. W pierwotnej hodowli astrocytów na podłożu o zwiększonej osmolarności [16], a także w komórkach wyizolowanych z mózgu [17] i nerki [15] zwierząt traktowanych solą nie zaobserwowano zmian w ilości mRNA_{CDO} i mRNA_{CSD}, ale odnotowano wyraźny wzrost stężenia mRNA_{TauT}. Niemniej jednak szczury, które wydalały małą ilość gęstego moczu w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, wykazywały 2–3 razy większe ilości zarówno mRNA_{CDO}, mRNA_{CSD} jak i mRNA_{TauT} w komórkach rdzenia nerki [15]. Wydaje się więc, że geny kodujące CDO, CSD i TauT mają regiony regulatorowe wrażliwe na zmiany potencjału osmotycznego komórek, przy czym wrażliwość genu TauT jest dużo większa niż pozostałych. Zdolność genu *taut* do odpowiedzi na zmianę osmolarności środowiska jest uwarunkowana obecnością, znajdującej się poniżej miejsca startu translacji, sekwencji zgodnej z sekwencją *consensus* – *TonE*, docelową dla czynnika transkrypcyjnego TonEBP (TonE binding protein), znanego regulatora genów osmowrażliwych [40,93,133]. Hiperglikemia prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy w komórkach, a w wyniku aktywności reduktazy aldozo-6-fosforanowej (EC 1.1.1.200) – do akumulacji sorbitolu, co powoduje spadek stężenia pozostałych osmolitów, w szczególności tauryny i *myo*-inozytolu. W komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki, które wykazują dużą aktywność reduktazy aldozo-6-fosforanowej, obserwowano spadek stężenia tauryny pod wpływem glukozy. Obniżenie szybkości transportu spowodowane było zmniejszeniem liczby transporterów w błonie komórkowej w wyniku ograniczenia ekspresji genu *taut*. Uważa się również, że hamujące działanie tego cukru może się wiązać z przyspieszeniem degradacji mRNA_{TauT}, bez wpływu na tempo transkrypcji. Mechanizmy tych zależności nie zostały jednak dokładnie zbadane [126].

Na tempo syntezy tauryny ma wpływ profil hormonalny organizmu. Aktywność CSD i ilość białka enzymatycznego są znacznie mniejsze w wątrobie samic niż samców. Adrenalectomia prowadzi do obniżenia aktywności i ilości białka CSD w hepatocytach [66]. Podanie trijodotyrosyny powoduje obniżenie aktywności CSD w wątrobie, ale wzrost w nerce. Działanie to jest zależne od stężenia hormonu [64].

Aminokwasowa sekwencja TauT zawiera wiele potencjalnych miejsc fosforylacji charakterystycznych dla PKC i PKA. Aktywacja PKC prowadzi do zahamowania transportu tauryny w linii komórek nabłonka nerki [70], komórkach Ehrlicha [96], komórkach linii raka jelita grubego [20] oraz linii glejaka [136]. Podobną zależność obserwowano w pierwotnej hodowli astrocytów, ale nie w pierwotnej hodowli neuronów [135]. Dokładniejsze badania wykazały, że zmniejszenie szybkości przenoszenia tauryny pod wpływem PKC jest spowodowane fosforylacją Ser₃₃₂ w wewnątrzkomórkowym fragmencie transportera [52]. W przeciwieństwie do PKC, PKA powoduje zwiększenie szybkości transportu tauryny w komórkach Ehrlicha [96].

Stymulujące właściwości PKA potwierdzono również w badaniach z zastosowaniem aktywatorów i inhibitorów kinazy oraz toksyny cholery (zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP) na linii komórek nabłonka barwnikowego siatkówki. Aktywacja ścieżki cAMP powoduje wzrost powinowactwa TauT do substratu [46,94].

Do zwiększenia szybkości transportu tauryny przez błonę komórkową dochodzi także pod wpływem kalmoduliny. Nie zaobserwowano jednak zmian ani w powinowactwie transportera, ani w poziomie jego mRNA w komórce. Badania przeprowadzono na linii komórek nabłonka barwnikowego siatkówki stosując inhibitory kalmoduliny [110].

Stwierdzono, że komórki ludzkiej linii nabłonka jelita po traktowaniu LPC wykazywały nagłe obniżenie szybkości transportu tauryny, co było związane z obniżeniem powinowactwa TauT do substratu. Najprawdopodobniej LPC oddziałuje z transporterem tauryny w obrębie błony komórkowej [61].

W komórkach linii nabłonka barwnikowego siatkówki w wyniku podania donorów tlenu azotu obserwowano wzrost szybkości transportu tauryny. Nie odnotowano zmian w powinowactwie transportera, ale podanie inhibitorów translacji hamowało stymulujące działanie tlenu azotu [22].

W rejonie 5'UTR genu *taut* znaleziono sekwencje potencjalnie odpowiedzialne za wiązanie białka p53 [55]. Aktywacja p53 hamowała ekspresję genu transportera tauryny, a w konsekwencji dokomórkowy transport tauryny [49,55]. Ekspresja genu *taut* prawdopodobnie jest regulowana także przez czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), dzięki obecności sekwencji rozpoznawanej przez NF- κ B [53]. Niemniej jednak, poza zaobserwowaniem wzmożonego transportu tauryny oraz zwiększonej ilości mRNA_{TauT} w nielicznych badaniach *in vitro* [72,95], nie potwierdzono doświadczalnie tej hipotezy.

FIZJOLOGICZNE FUNKCJE TAURYNY

Tauryna pełni wiele funkcji fizjologicznych. W wyniku oddziaływania z kanałami jonowymi moduluje stężenie Ca²⁺, działa antyoksydacyjnie, jest neuroprzebieżnikiem i neuromodulatorem, odpowiada za osmoregulację, uczestniczy w tworzeniu kwasów żółciowych, stabilizuje błony komórkowe oraz reguluje fosforylację białek. Wiele działań tauryny dokonuje się na poziomie błony komórkowej, gdzie jak się uważa, tauryna modyfikuje fosfolipidy, a tym samym – funkcje błony. W cytoplazmie tauryna działa głównie jako czynnik osmotyczny. Dokładne mechanizmy działania tego aminokwasu w komórce, mimo że obserwowane od dawna, wciąż nie zostały poznane.

Tauryna jako składnik żółci

Żółć zawiera cztery rodzaje kwasów żółciowych: cholewowy, chenodeoksycholewowy, deoksycholewowy i litocholewowy. W złożonym procesie enzymatycznym, z udziałem ATP i CoA, są one koniugowane z glicyną (około 70% u człowieka) i tauryną (około 30%). Sprzęganie kwasów żółciowych z aminokwasami w wątrobie zwiększa ich polarność i rozpuszczalność w wodzie. W jelitach wystę-

pują jako związki całkowicie zjonizowane, dzięki czemu wchłaniają się jedynie z końcowego odcinka jelita krętego, gdzie odbywa się transport aktywny z udziałem swoistych transporterów.

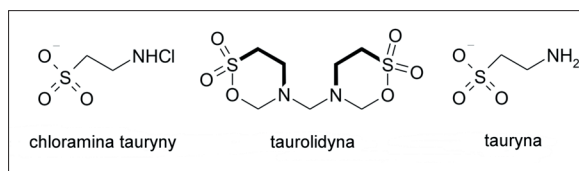
Biosyntezę cholesterolu – prekursora kwasów żółciowych, kontrolują mechanizmy zależne od ilości kwasów żółciowych i cholesterolu powracających z jelit do wątroby. Niemniej jednak w wyniku suplementacji tauryną obserwowano spadek stężenia cholesterolu we krwi i w wątrobie szczurów karmionych dietą wzbogaconą o sole żółciowe, m.in. dzięki zdolności tego aminokwasu do aktywacji 7 α -monooksygenazy cholesterolu (EC 1.14.13.17, CYP7A1) – głównego enzymu na szlaku degradacji cholesterolu i biosyntezy kwasów żółciowych [101]. W wyniku podawania tauryny obserwowano również wzmożoną ekskrecję cholesterolu do żółci [74].

Rola tauryny w reakcji zapalnej

W leukocytach tauryna występuje w stężeniu 20–50 mM [45]. W płynach przestrzeni komórkowej również obserwuje się znaczne ilości tego aminokwasu (50–100 μ M), zwłaszcza w tkankach, w których toczy się proces zapalny lub które są narażone na działanie utleniaczy [122]. Wyeliminowanie tauryny z diety kotów powoduje leukopenię i zmiany w stałej sedymentacyjnej białych krwinek. Obserwowano również obniżoną zdolność neutrofilii do wybuchu tlenowego oraz fagocytozy *Staphylococcus epidermis*. Dodatkowo we krwi zwierząt stwierdzono podwyższone stężenie γ -globulin. Badania histologiczne węzłów chłonnych i śledziony uwidoczniły regresję centrów pęcherzykowych, zmniejszenie ilości komórek siateczkowych oraz dojrzałych i niedojrzałych limfocytów, a także niewielką hemolizę pozanacyniową [120]. Podanie tauryny przed wywołaniem reakcji zapalnej lub po narażeniu na stres oksydacyjny zapobiega powstawaniu zmian prozapalnych lub zmniejsza ich natężenie [119]. Tauryna obniża zarówno zaindukowane podaniem LPS toczenie jak i przyleganie do śródbłonka oraz diapedezę neutrofilii [1,37].

W wyniku aktywacji neutrofilii i monocytów z udziałem mieloperoksydazy (EC 1.11.1.7, MPO) powstaje HClO – silny oksydant, który jest zmiatany przez taurynę poprzez utworzenie chloraminy tauryny (TauCl), (ryc. 3) [147].

TauCl także wykazuje właściwości utleniające, ale jest to cząsteczka stabilna, przez co charakteryzuje się mniejszą toksycznością niż H₂O₂ czy HClO. W rzeczywistości to właśnie chloramina tauryny a nie sama tauryna wykazuje właściwości immunomodulatora. Powstająca w odczynach zapalnych TauCl może być aktywnie transportowana do leukocytów, gdzie hamuje wytwarzanie czynników prozapalnych. Inhibicja zachodzi zarówno na poziomie transkrypcji jak i translacji. TauCl zmniejsza wytwarzanie tlenu azotu przez obniżenie poziomu transkrypcji genu iNOS oraz translacji mRNA_{iNOS}. Immunomodulatoryjne działanie polega także na spowolnieniu translacji mRNA kodującego TNF- α , co opóźnia udział TNF- α w procesie zapalnym. Działanie TauCl opiera się na zapobieganiu akumulacji prostaglandyny E₂ (PGE₂) przez zmniejszenie biosyntezy cyklooksygenazy 2 (EC 1.14.99.1, COX2) [87,103]. Wykazano również zdolność TauCl do hamowania wytwarzania O₂⁻ oraz biosyntezy interleukin (IL-6 i -8) przez ludzkie PMN



Ryc. 3. Wzory strukturalne chloraminy tauryny i tauroolidyny. Dla porównania na ryc. zamieszczono także wzór strukturalny tauryny. We wzorze tauroolidyny pogrubiono fragmenty cząsteczki zbudowane z tauryny

[103]. W obecności TauCl limfocyty wolniej się dzielą, a populacja komórek nieadherentnych wykazuje zmniejszone wytwarzanie IL-2, -6 i -8 [104]. W populacji limfocytów adherentnych obserwowano dodatkowo spadek syntezy IL-1 β oraz TNF- α . Pod wpływem TauCl zmienia się zdolność komórek dendrytycznych do stymulacji odpowiedzi limfocytów T. Faworyzowany jest rozwój odpowiedzi limfocytów Th1, nie Th2 [88].

Właściwości immunomodulacyjne TauCl wynikają z jej zdolności do obniżania aktywności czynników transkrypcyjnych NF- κ B, oraz w mniejszym stopniu, AP-1, regulujących ekspresję genów cytokin prozapalnych. W obecności TauCl zaobserwowano również zahamowanie migracji NF- κ B do jądra oraz stabilny poziom I κ B w cytoplazmie podczas aktywacji linii makrofagów szczura. Inhibicja aktywności NF- κ B wynikać może z utleniania Met₄₅ w I κ B- α przez TauCl [71]. Wydaje się również, że TauCl pośrednio hamuje aktywność kinazy I κ B (IKK), oddziałując na któryś ze składników szlaku transdukcji sygnału [7].

Co ważne, w przeciwieństwie do NaOCl (chloran I sodu) lub chloramin innych aminokwasów, takich jak: seryna, alanina czy glicyna, chloramina tauryny, dzięki stabilnej strukturze, nie wykazuje toksyczności względem komórek układu odpornościowego. Jej działanie opiera się na modulowaniu funkcji komórek a nie ich eliminacji. W doświadczeniach *in vitro* obserwowano śmierć limfocytów w dużych stężeniach TauCl w medium hodowlanym, ale miała ona raczej znamiona apoptozy niż nekrozy [38].

Poza chloraminą tauryny, znana jest aktywna biologicznie syntetyczna pochodna tauryny – tauroolidyna (bis-(1,1-dioksyperhydro-1,2,4-tiadiazinylo-4)metan). Związek ten składa się z dwóch cząsteczek tauryny i trzech cząsteczek formaldehydu tworzących dwa tauroolidynowe pierścienie połączone mostkiem metylenowym (ryc. 3). Tauroolidyna jest cząsteczką stabilną, o krótkim okresie półtrwania biologicznego, nietoksyczną, metabolizowaną do tauryny, wody i dwutlenku węgla [146]. Pochodna ta ma zdolność do nieodwracalnej inaktywacji LPS. Stwierdzono również jej przeciwadhezyjne właściwości [121]. Podobnie jak tauryna, tauroolidyna hamuje wytwarzanie IL-1 i TNF- α [8], jednak, w przeciwieństwie do niej, cechuje się właściwościami antybakteryjnymi [121]. Tauroolidyna wykazuje także zdolności onkostatyczne. Zaobserwowano jej wpływ na większą żywotność zwierząt z czerniakiem złośliwym (*melanoma malignum*) [29] oraz zahamowanie wzrostu *in vitro* i *in vivo* komórek raka jelita grubego [91]. Tauroolidyna, podobnie jak tauryna, może działać ochronnie przed ksenobiotykami o charakterze prooksydacyjnym [37].

Niewiele wiadomo na temat wzajemnych zależności między stężeniem tauryny a zmianami metabolizmu komórek pod wpływem silnego stresu np. w wyniku sepsy. Zauważono jednak dodatnią korelację między wielkością spadku stężenia tauryny a siłą objawów chorobowych [26].

Troficzne działanie tauryny w siatkówce

Siatkówka oka zawiera znaczne ilości tauryny (50–70 mM) [59], która stanowi ponad 50% wszystkich występujących tu aminokwasów, przy czym jej rozmieszczenie nie jest równomierne w strukturze siatkówki. Bogata w taurynę jest zewnętrzna warstwa siatkówki, w której znajdują się komórki fotoreceptorowe, a także warstwa komórek Müllera i komórki dwubiegunowe [80]. Najważniejszymi funkcjami tauryny są ochrona przed stresem oksydacyjnym wywołanym promieniami świetlnymi, zapobieganie peroksydacji lipidów i uszkodzeniom DNA [33,34] oraz promocja różnicowania się komórek siatkówki w czasie rozwoju fotoreceptorów [3]. Tauryna bierze udział w organizacji i funkcjonowaniu zdrowej oraz regenerującej się siatkówki [41]. Wielkość spadku stężenia tauryny po uszkodzeniu świetlnym fotoreceptorów koreluje ze stopniem degeneracji siatkówki. Stwierdzono również ochronne działanie tauryny w cukrzycowej neuropatii u szczurów, gdyż u zwierząt z obniżonym stężeniem tego aminokwasu obserwowano większe uszkodzenia tkanek oka niż u zwierząt kontrolnych [127]. Udowodniono, że tauryna przyspiesza odbudowywanie się siatkówki po uszkodzeniu nerwu wzrokowego, a nawet, jak się wydaje, jej obecność w odpowiednim stężeniu determinuje prawidłową regenerację tkanki [82].

Mechanizmy regeneracji siatkówki zależne od tauryny obserwowane u złotej rybki (*Carassius auratus*) przebiegają za pośrednictwem jonów Ca²⁺, gdyż ich chelatowanie (zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowej puli) niweluje troficzne działanie aminokwasu [143]. Spowodowany tauryną wzmoczony napływ wapnia obserwowano również w eksplantach po zmiążdżeniu nerwu wzrokowego [81]. Mniej wyraźne współdziałanie tauryny i wapnia stwierdzono w izolowanych komórkach siatkówki młodych szczurów [90]. Wydaje się, że głównym mechanizmem działania tauryny, który warunkuje odrastanie neuronów, jest modulowanie wewnątrzkomórkowego stężenia Ca²⁺, poprzez zahamowanie napływu tych jonów z przestrzeni pozakomórkowej. Kolejnym elementem mechanizmu troficznego działania tauryny może być regulacja stopnia fosforylacji swoistych białek [68,85,138]. Warunkiem koniecznym zaistnienia troficznych właściwości tauryny jest zachowana integralność tkanki siatkówki [28].

Funkcje tauryny w ośrodkowym układzie nerwowym

Tauryna znana jest jako czynnik troficzny w czasie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [131] oraz jako neuroprzekaznik [86] i neuromodulator [78]. Stwierdzono również, że tauryna chroni przed neurotoksycznością wywołaną glutaminianem [116].

Obserwowane skutki działania tauryny w OUN są najprawdopodobniej wynikiem zdolności tego aminokwasu do regulowania wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Badania z użyciem izotopów wykazały silne hamowanie dokomórkowego transportu ⁴⁵Ca²⁺ z jednoczesnym brakiem

oddziaływania na jego wpływ podczas aktywacji receptorów NMDA. Brak akumulacji wapnia w wyniku działania glutaminianem w obecności tauryny nie jest jednak spowodowany antagonistycznym oddziaływaniem β -amino-kwasu z receptorem NMDA [42]. Tauryna powoduje również zahamowanie występującego w czasie długotrwałej stymulacji neuronów odwrotnego antyportu $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, co również przyczynia się do spadku wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Hamowane jest także uwalnianie wapnia z wewnątrzkomórkowych struktur błoniastych pod wpływem aktywacji metabotropowych receptorów glutaminergicznych. Ochronne działanie tauryny polega na obniżaniu wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co zapobiega uszkodzeniu mitochondriów i zapoczątkowaniu procesu apoptozy [149].

Uważa się również, że tauryna jest zdolna wiązać się nie tylko do receptorów jonotropowych, ale także jest ligandem receptorów sprzężonych z białkami G (G-protein coupled receptor – GPCR). Zaobserwowano, że GTP hamuje wiązanie się tauryny do tych receptorów [150]. Tauryna obniża wytwarzanie trifosforanu inozytolu (IP_3) w układach doświadczalnych. Wydaje się więc, że aminokwas ten hamuje aktywowane przez glutaminian ścieżki sygnalizacyjne dzięki niepoznanym obecnie swoistym systemom metabotropowym [42].

Działanie tauryny w mięśniach szkieletowych i sercu

Miejszem działania tauryny w mięśniach jest kanał Cl^- -1. Badania *in vitro* na mięśniach traktowanych roztworem tauryny wykazały zdolność tego aminokwasu do obniżenia pobudliwości włókien mięśniowych przez zwiększenie dokomórkowych prądów Cl^- [31]. Jest to wywołane oddziaływaniem tauryny z kanałem Cl^- -1 w miejscu o niskim powinowactwie. Analogi tauryny mające zwiększoną odległość między grupami obdarzonymi ładunkami albo z rozłożonym ładunkiem dodatnim oraz cząsteczki mające w dużych stężeniach zdolność do inhibicji transportera Tau w mniejszym stopniu powodowały wzrost przewodzenia chlorków [108]. Badania z wykorzystaniem metody path-clamp wykazały, że 20 mM tauryna zwiększa o 100% prąd Cl^- . Zaobserwowano również, że pod wpływem tauryny kanał ten aktywowany jest przy bardziej ujemnym potencjale, co dodatkowo powoduje hiperpolaryzację błony. Ze względu na zdolność tauryny do obniżania pobudliwości włókien mięśniowych istnieje możliwość wykorzystania tego aminokwasu w terapii miotonii [30].

W warunkach prawidłowych stężenie tauryny w ssaczym sercu wynosi od 2–3 mM u kota i krowy do 25 mM u szczura [142]. Uważa się, że tauryna zmniejsza obciążenie serca dzięki zmniejszaniu oporów naczyń obwodowych przez:

- 1) obniżanie stężenia soli w organizmie oraz działanie diuretyczne,
- 2) modulowanie skurczu obwodowych naczyń krwionośnych,
- 3) działanie antagonistyczne względem angiotensyny II [118].

Tauryna poprawia kurczliwość serca u osób z zaburzeniami kardiologicznymi. Głównym mechanizmem tego oddziaływania jest regulacja wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} . Podanie tauryny powoduje wzmożenie transportu Na^+ do

wnętrza komórek przez wolne niezależne od tetrodotoksyny kanały sodowe, co w konsekwencji podwyższa stężenie jonów wapnia, dzięki aktywności transportera $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [117]. Obserwowano również wzrost transportu Ca^{2+} do wnętrza komórki przez kanały wapniowe typu L oraz wzmożone uwalnianie tego jonu z wewnątrzkomórkowych magazynów [36]. Stwierdzono również zdolność tauryny do regulacji procesu fosforylacji białek w tkankach serca [84].

Tauryna w rozwoju i funkcjonowaniu nerek

Tauryna pełni ważną rolę w rozwoju oraz prawidłowym funkcjonowaniu nerek. Kocięta z wsobnego rozrodu kotów pozbawionych tauryny w diecie wykazywały oprócz ślepoty, ataksji, zmian patologicznych w mózgdzku, kifozy i charakterystycznego wyglądu pyska także zmniejszenie rozmiarów nerek. Obserwacje mikroskopowe wykazały nieprawidłowości w obrazie histologicznym nerek: poszerzenie moczowodów, powiększenie i stwardnienie kłębuszków nerkowych, spłaszczenie kanalików proksymalnych, atypię nabłonka, spadek ilości mitochondriów w szczytowej części kanalików oraz zmniejszenie liczby kanalików w porównaniu z kontrolą. Pozbawienie kotów tauryny przez dalsze 2 lata powodowało: bliznowacenie nerek, dezorganizację kanalików, atrofię kory nerek oraz glomerulosklerozę. Badanie histologiczne tych nerek uwidoczniało ponadto hipertrofię kłębuszków nerkowych ze zwłóknieniem śródmiażdża. Objawy braku tauryny w diecie kociąt są identyczne z zaburzeniami nerek obecnymi u pacjentów z syndromem 3p [14]. Syndrom 3p jest spowodowany delecją w dłuższym ramieniu chromosomu 3 w miejscu p25. W ludzkim genomie w tym właśnie *locus* (3p21-25) znajduje się gen transportera błonowego TauT [107], co sugeruje, że brak lub niefunkcyjność genu *taut* może się przyczyniać do rozwoju zaburzonego fenotypu syndromu 3p.

Tauryna bierze udział w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu. Jej działanie jest przeciwstawne do skutków wywołanych przez angiotensynę II (Ang II), w przeciwieństwie do której tauryna wzmacnia ekskrecję Na^+ [98]. Natriuretyczne działanie tauryny jest wynikiem jej osmotycznych właściwości. Możliwe, że wydzielanie tauryny do moczu pierwotnego powoduje zmniejszenie stopnia resorpcji jonów sodu i potasu [69]. Odwracając działanie Ang II tauryna hamuje transporter Na^+/H^+ w kanalikach proksymalnych oraz wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy [118]. Tauryna wykazuje także zdolność do modulowania uwalniania przedsionkowego czynnika (peptydu) natriuretycznego oraz – prawdopodobnie – wazopresyny [98]. Tauryna obniża również nerkowy przepływ krwi [118].

Tauryna i metabolizm glukozy

Tauryna znajdująca się w trzustce występuje głównie w obrębie wysepek α . Nie zaobserwowano jej w komórkach wydzielających insulinę [23]. Nieznana jest rola tauryny w trzustce, niemniej jednak w warunkach normy fizjologicznej wykazano jej hipoglikemiczne działanie u ropuch, żab i królików, najprawdopodobniej wynikające z synergistycznego działania z insuliną poprzez oddziaływanie z receptorem tego hormonu [56]. Stwierdzono, że tauryna powoduje zwiększenie intensywności glikolizy oraz wzmożone pobieranie i zużywanie glukozy przez komórki wątroby i serca dorosłych szczurów [56].

Dostępne w literaturze doniesienia na temat wpływu tauryny na stężenie glukozy we krwi diabetyków są sprzeczne. Krótkotrwałe badania wykazywały brak hipoglikemicznych właściwości tego aminokwasu [43]. Jednak w wyniku długotrwałej suplementacji tauryną, po 5 miesiącach, obserwowano obniżenie poziomu glukozy we krwi szczurów z cukrzycą streptozotocynową [43,102]. Nie zostały zbadane mechanizmy tego działania. Możliwe, że zachodzi samoistna regeneracja trzustki [97]. Podawanie tauryny szczurom z cukrzycą typu 2 wywołaną dietą wysokofruktozową także obniża stężenie cukru we krwi, choć nie zmienia poziomu insuliny w surowicy [99], stąd można wnioskować, że działanie tauryny nie opiera się na stymulacji wydzielania insuliny przez trzustkę. W badaniach *in vitro* wykazano natomiast zdolność tauryny do oddziaływania z oczyszczonym receptorem insulinowym [89]. Możliwe również, że dzięki swojej zdolności do oddziaływania z błoną komórkową, tauryna zwiększa dokomórkowy transport glukozy w tkankach obwodowych [99]. Co więcej, hipoglikemiczne działanie tauryny może być skutkiem zahamowania wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego. Wykazano, że tauryna hamuje aktywność zależnego od sodu transportera glukozy (SGLT-1) [74]. Transporter ten jest obecny w nabłonku jelita cienkiego i jest odpowiedzialny za absorpcję glukozy z treści pokarmowej. Tauryna jest również zdolna do obniżania podstawowego poziomu uwalniania glukozy przez wątrobę w wyniku wpływania na syntezę glikogenu [47].

Hormony stymulujące glukoneogenezę, działają poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} , co aktywuje szlak sygnalizacyjny zależny od PKC. Jednym z substratów PKC jest karboksylaza pirogronianowa [76]. Tauryna jest powszechnie uważana za czynnik obniżający stężenie wapnia w komórce, przez co mogłaby działać hamująco na syntezę glukozy *de novo* na poziomie pirogronianu.

Wiadomo, że tauryna wykazuje działanie przeciwstawne do angiotensyny II. Zahamowanie aktywności tego hormonu, zarówno wskutek inhibicji konwertazy angioten-

syny (EC 3.4.15.1, ACE), jak i stosowania antagonistów receptorów AT_1 , powoduje wzrost wrażliwości na insulinę w różnych modelach zwierzęcych cukrzycy typu 2 [57,112] oraz w badaniach klinicznych [2,19]. Wykazano również zdolność antagonistów receptorów AT_1 do obniżania stężenia glukozy we krwi u szczurów z cukrzycą streptozotocynową, poprzez poprawę zużycia tego cukru przez tkanki obwodowe [24]. Wydaje się więc prawdopodobne, że hipoglikemiczne działanie tauryny w warunkach cukrzycy może częściowo wynikać z jej antagonistycznego działania w stosunku do Ang II.

UWAGI KOŃCOWE

Mimo że niektóre biologiczne funkcje tauryny są znane od dawna, to do dziś nie wyjaśniono szczegółowo molekularnych podstaw działania oraz dokładnej roli tego aminokwasu w fizjologii ssaków. Wiadomo, że wielu stanom i procesom patologicznym towarzyszy spadek stężenia tauryny w tkankach. W licznych badaniach, w tym także klinicznych, wykazano, że suplementacja tauryną odwraca albo przynajmniej zmniejsza zmiany związane z przebiegiem choroby. Obecnie tauryna stanowi składnik napojów energetyzujących, odżywek dla sportowców i kaszek dla dzieci.

Jak się wydaje, głównym miejscem działania tauryny są kanały jonowe. W praktyce klinicznej możliwe jest również wykorzystanie antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych właściwości tego aminokwasu, a także przeciwnowotworowego działania jego pochodnych. Niemniej jednak warunkiem koniecznym świadomego zastosowania tauryny w terapii chorób oczu, miotonii, kardiomiopatii, cukrzycy czy hipercholesterolemii jest poznanie jej działania na poziomie komórki w warunkach normy fizjologicznej.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Pani Profesor dr hab. Jadwidze Bryle za uwagi pomocne w przygotowaniu artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abdih H., Kelly C.J., Bouchier-Hayes D., Barry M., Kearns S.: Taurine prevents interleukin-2-induced acute lung injury in rats. *Eur. Surg. Res.*, 2000; 32: 347–352
- [2] Aksnes T.A., Reims H.M., Kjeldsen S.E., Mancía G.: Antihypertensive treatment and new-onset diabetes mellitus. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2005; 7: 298–303
- [3] Altshuler D., Lo Turco J.J., Rush J., Cepko C.: Taurine promotes the differentiation of a vertebrate retinal cell type *in vitro*. *Development*, 1993; 119: 1317–1328
- [4] Backus R.C., Rogers Q.R., Rosenquist G.L., Calam J., Morris J.G.: Diets causing taurine depletion in cats substantially elevated postprandial plasma cholecystokinin concentration. *J. Nutr.*, 1995; 125: 2650–2657
- [5] Bagley P.J., Stipanuk M.H.: The activities of rat hepatic cysteine dioxygenase and cysteinesulfinate decarboxylase are regulated in a reciprocal manner in response to dietary casein level. *J. Nutr.*, 1994; 124: 2410–2421
- [6] Bagley P.J., Stipanuk M.H.: Rats fed a low protein diet supplemented with sulfur amino acids have increased cysteine dioxygenase activity and increased taurine production in hepatocytes. *J. Nutr.*, 1995; 125: 933–940
- [7] Barua M., Liu Y., Quinn M.R.: Taurine chloramine inhibits inducible nitric oxide synthase and TNF- α gene expression in activated alveolar macrophages: Decreased NF- κ B activation and I κ B kinase activity. *J. Immunol.*, 2001; 167: 2275–2281
- [8] Bedrosian I., Sofia R.D., Wolf S.M., Dinarello C.A.: Taurolidine, an analogue of the amino acid taurine, suppresses interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*, 1991; 3: 568–575
- [9] Beetsch J.W., Olson J.E.: Taurine synthesis and cysteine metabolism in cultured rat astrocytes: Effects of hyperosmotic exposure. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: C866–C874
- [10] Bella D.L., Hahn C., Stipanuk M.H.: Effects of nonsulfur and sulfur amino acids on the regulation of hepatic enzymes of cysteine metabolism. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: E144–E153
- [11] Bella D.L., Hirschberger L.L., Hosokawa Y., Stipanuk M.H.: Mechanisms involved in the regulation of key enzymes of cysteine metabolism in rat liver *in vivo*. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: 454–458
- [12] Bella D.L., Hirschberger L.L., Kwon Y.H., Stipanuk M.H.: Cysteine metabolism in periportal and perivenous hepatocytes: Perivenous cells have greater capacity for glutathione production and taurine synthesis but not for cysteine catabolism. *Amino Acids*, 2002; 23: 454–458
- [13] Bella D.L., Stipanuk M.H.: Effects of protein, methionine, or chloride on acid-base balance and on cysteine catabolism. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269: E910–E917
- [14] Beneck D., Suhrland M.J., Dicker R., Greco M.A., Wolman S.R.: Deletion of the short arm of chromosome 3: a case report with neoplasia findings. *J. Med. Genet.*, 1984; 21: 307–310

- [15] Bitoun M., Levillain O., Tappaz M.: Gene expression of the taurine transporter and taurine biosynthetic enzymes in rat kidney after anti-diuresis and salt loading. *Pflugers Arch.*, 2001; 442: 87–95
- [16] Bitoun M., Tappaz M.: Gene expression of the transporters and biosynthetic enzymes of the osmolytes in astrocyte primary cultures exposed to hyperosmotic conditions. *Glia.*, 2000; 32: 165–176
- [17] Bitoun M., Tappaz M.: Gene expression of taurine transporter and taurine biosynthetic enzymes in brain of rats with acute or chronic hyperosmotic plasma: A comparative study with gene expression of myo-inositol transporter, betaine transporter and sorbitol biosynthetic enzyme. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2000; 77: 10–18
- [18] Bitoun M., Tappaz M.: Taurine down-regulates basal and osmolarity-induced gene expression of its transporter, but not the gene expression of its biosynthetic enzymes, in astrocyte primary cultures. *J. Neurochem.*, 2000; 75: 919–924
- [19] Bosch J., Lonn E., Pogue J., Arnold J.M., Dagenais G.R., Yusuf S.: Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005; 112: 1339–1346
- [20] Brandsch M., Miyamoto Y., Ganapathy V., Leibach F.H.: Regulation of taurine transport in human colon carcinoma cell lines (HT-29 and Caco-2) by protein kinase C. *Am. J. Physiol.*, 1993; 264: G939–G946
- [21] BRENDA: The Comprehensive Enzyme Information System. <http://www.brenda-enzymes.info> (05.02.2008)
- [22] Bridges C.C., Ola M.S., Prasad P.D., El-Sherbeny A., Ganapathy V., Smith S.B.: Regulation of taurine transporter expression by NO in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2001; 281: C1825–C1836
- [23] Bustamante J., Lobo M.V., Alonso F.J., Mukala N.T., Giné E., Solis J.M., Tamarit-Rodríguez J., Martín del Río R.: An osmotic-sensitive taurine pool is localized in rat pancreatic islet cells containing glucagon and somatostatin. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 281: E1275–E1285
- [24] Chan P., Wong K.L., Liu I.M., Tzeng T.F., Yang T.L., Cheng J.T.: Antihypertensive action of angiotensin II receptor antagonist, valsartan, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 761–769
- [25] Chesney R.W., Gusowski N., Dabbagh S.: Renal cortex taurine content regulates renal adaptive response to altered dietary intake of sulfur amino acids. *J. Clin. Invest.*, 1985; 76: 2213–2221
- [26] Chiarla C., Giovannini I., Siegel J.H., Boldrini G., Castagneto M.: The relationship between plasma taurine and other amino acid levels in human sepsis. *J. Nutr.*, 2000; 130: 2222–2227
- [27] Coloso R.M., Stipanuk M.H.: Metabolism of cyst(e)ine in rat enterocytes. *J. Nutr.*, 1989; 119: 1914–1924
- [28] Cubillos S., Lima L.: Differential taurine effect on outgrowth from goldfish retinal ganglion cells after crush or axotomy of the optic nerve. *International Satellite Taurine Symposium, International Society for Neurochemistry, Abst.* 1997; 29: 16
- [29] Da Costa M.L., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D.J.: Taurolidine improves survival by abrogating the accelerated development and proliferation of solid tumors and development of organ metastases from circulating tumor cells released following surgery. *J. Surg. Res.*, 2001; 101: 111–119
- [30] De Luca A., Pierno S., Liantonio A., Cetrone M., Camerino C., Frayse B., Mirabella M., Servidei S., Rüegg U.T., Conte Camerino D.: Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-I. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 304: 453–463
- [31] De Luca A., Pierno S., Tricarico D., Desaphy J.F., Liantonio A., Barbieri M., Camerino C., Montanari L., Camerino D.C.: Taurine and skeletal muscle ion channels. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000; 483: 45–56
- [32] Della Corte L., Crichton R.R., Duburs G., Nolan K., Tipton K.F., Tirzitis G., Ward R.J.: The use of taurine analogues to investigate taurine functions and their potential therapeutic applications. *Amino Acids*, 2002; 23: 367–379
- [33] Di Leo M.A., Ghirlanda G., Gentiloni Silveri N., Giardina B., Franconi F., Santini S.A.: Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: A comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. *Free Radic. Res.*, 2003; 37: 323–330
- [34] Di Leo M.A., Santini S.A., Cercone S., Lepore D., Gentiloni Silveri N., Caputo S., Greco A.V., Giardina B., Franconi F., Ghirlanda G.: Chronic taurine supplementation ameliorates oxidative stress and Na⁺/K⁺ ATPase impairment in the retina of diabetic rats. *Amino Acids*, 2002; 23: 401–406
- [35] Domagała J.: Tauryna – cenny składnik mleka koziego. *Medycyna Wet.*, 2003; 59: 571–574
- [36] Earm Y.E., Ho W.K., SO I., Leem C.H., Han J.: Effect of taurine on the activation of background current in cardiac myocytes of the rabbit. W: *Ionic channels and effect of taurine on the heart*, ed.: Noble D., Earm Y.E. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1993, 119–138
- [37] Egan B.M., Abdih H., Kelly C.J., Condron C. Bouchier-Hayes D.J.: Effect of intravenous taurine on endotoxin-induced acute lung injury in sheep. *Eur. J. Surg.*, 2001; 167: 575–580
- [38] Englert R.P., Shacter E.: Distinct modes of cell death induced by different reactive oxygen species: amino acyl chloramines mediate hypochlorous acid-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 20518–20526
- [39] Ensuna J.L., Hirschberger L.L., Stipanuk M.H.: Catabolism of cysteine, cystine, cysteinesulfinate, and OTC by isolated perfused rat hindquarter. *Am. J. Physiol.*, 1993; 264: E782–E789
- [40] Ferraris J.D., Williams C.K., Ohtaka A., Garcia-Perez A.: Functional consensus for mammalian osmotic response elements. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: C667–C673
- [41] Fletcher E.L., Kalloniatis M.: Neurochemical development of the degenerating rat retina. *J. Comp. Neurol.*, 1997; 388: 1–22
- [42] Foos T.M., Wu J.Y.: The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. *Neurochem. Res.*, 2002; 27: 21–26
- [43] Franconi F., Loizzo A., Ghirlanda G., Seghieri G.: Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 2006; 9: 32–36
- [44] Friedman A.L., Albright P.W., Gusowski N., Padilla M., Chesney R.W.: Renal adaptation to alteration in dietary amino acid intake. *Am. J. Physiol.*, 1983; 245: F159–F166
- [45] Fukuda K., Hirai Y., Yoshida H., Nakajima T., Usui T.: Free-amino acid content of lymphocytes and granulocytes compared. *Clin. Chem.*, 1982; 28: 1758–1761
- [46] Ganapathy V., Ramamoorthy J.D., Del Monte M.A., Leibach F.H., Ramamoorthy S.: Cyclic AMP-dependent up-regulation of the taurine transporter in a human retinal pigment epithelial cell line. *Curr. Eye Res.*, 1995; 14: 843–850
- [47] Gandhi V.M., Mulky M.J.: Some pharmacological studies on taurine. *Ind. J. Pharmac.*, 1990; 22: 128–132
- [48] GenBank: Genetic Sequence Data Bank of National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html> (05.02.2008)
- [49] Godley L.A., Kopp J.B., Eckhaus M., Paglino J.J., Owens J., Varmus H.E.: Wild-type p53 transgenic mice exhibit altered differentiation of the ureteric bud and possess small kidneys. *Genes Dev.*, 1996; 10: 836–850
- [50] Han X., Budreau A.M., Chesney R.W.: The taurine transporter gene and its role in renal development. *Amino Acids*, 2000; 19: 499–507
- [51] Han X., Budreau A.M., Chesney R.W.: Adaptive regulation of MDCK cell taurine transporter (pNCT) mRNA: Transcription of pNCT gene is regulated by external taurine concentration. *Biochim. Biophys. Acta*, 1997; 1351: 296–304
- [52] Han X., Budreau A.M., Chesney R.W.: Ser-322 is a critical site for PKC regulation of the MDCK cell taurine transporter (pNCT). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 1874–1879
- [53] Han X., Budreau A.M., Chesney R.W.: Cloning and characterization of the promoter region of the rat taurine transporter (TauT) gene. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000; 483: 97–108
- [54] Han X., Budreau A.M., Chesney R.W.: Identification of promoter elements involved in adaptive regulation of the taurine transporter gene: role of cytosolic Ca²⁺ signaling. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000; 483: 535–544
- [55] Han X., Patters A.B., Chesney R.W.: Transcriptional repression of taurine transporter gene (TauT) by p53 in renal cells. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 39266–39273
- [56] Hansen S.H.: The role of taurine in diabetes mellitus and development of diabetic complications. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2001; 17: 330–346
- [57] Henriksen E.J., Jacob S., Kinnick T.R., Teachey M.K., Krekler M.: Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension*, 2001; 38: 884–890
- [58] Hirschberger L.L., Daval S., Stover P.J., Stipanuk M.H.: Murine cysteine dioxygenase gene: Structural organization, tissue-specific expression and promoter identification. *Gene*, 2001; 277: 153–161

- [59] Huxtable R.J.: Taurine in the central nervous system and the mammalian actions of taurine. *Prog. Neurobiol.*, 1989; 32: 471–533
- [60] Huxtable R.J.: The physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.*, 1992; 72: 101–163
- [61] Ishizuka K., Miyamoto Y., Satsu H., Sato R., Shimizu M.: Characteristics of lysophosphatidylcholine in its inhibition of taurine uptake by human intestinal Caco-2 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2002; 66: 730–736
- [62] Jerkins A.A., Bobroff L.E., Steele R.D.: Hepatic cysteine sulfinic acid decarboxylase activity in rats fed various levels of dietary casein. *J. Nutr.*, 1989; 119: 1593–1597
- [63] Jerkins A.A., Jones D.D., Kohlhepp E.A.: Cysteine sulfinic acid decarboxylase mRNA abundance decreases in rats fed a high-protein diet. *J. Nutr.*, 1998; 128: 1890–1895
- [64] Jerkins A.A., Steele R.D.: Cysteine sulfinic acid decarboxylase activity in response to thyroid hormone administration in rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1991; 286: 428–432
- [65] Jerkins A.A., Steele R.D.: Dietary sulfur amino acid modulation of cysteine sulfinic acid decarboxylase. *Am. J. Physiol.*, 1991; 261: E551–E555
- [66] Jerkins A.A., Steele R.D.: Quantification of cysteine sulfinic acid decarboxylase in male and female rats: Effect of adrenalectomy and methionine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1992; 294: 534–538
- [67] Jhiang S.M., Fithian L., Smanik P., McGill J., Tong Q., Mazzaferri E.L.: Cloning of the human taurine transporter and characterization of taurine uptake in thyroid cells. *FEBS Lett.*, 1993; 318: 139–144
- [68] Jian X., Hidaka H., Schmidt J.T.: Kinase requirement for retinal growth cone motility. *J. Neurobiol.*, 1994; 25: 1310–1328
- [69] Jones D.P., Miller L.A., Chesney R.W.: The relative roles of external taurine concentration and medium osmolality in the regulation of taurine transport in LLC-PK1 and MDCK cells. *Pediatr. Res.*, 1995; 37: 227–232
- [70] Jones D.P., Miller L.A., Dowling C., Chesney R.W.: Regulation of taurine transporter activity in LLC-PK1 cells: Role of protein synthesis and protein kinase C activation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1991; 2: 1021–1029
- [71] Kanayama A., Inoue J., Sugita-Konishi Y., Shimizu M., Miyamoto Y.: Oxidation of IκB-α at methionine 45 is one cause of taurine chloramine-induced inhibition of NF-κB activation. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 24049–24056
- [72] Kang Y.S., Ohtsuki S., Takanaga H., Tomi M., Hosoya K., Terasaki T.: Regulation of taurine transport at the blood-brain barrier by tumor necrosis factor-α, taurine and hypertonicity. *J. Neurochem.*, 2002; 83: 1188–1195
- [73] KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. <http://www.genome.jp/kegg> (05.02.2008)
- [74] Kim H.W., Lee A.J., You S., Park T., Lee D.H.: Characterization of taurine as inhibitor of sodium glucose transporter. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2006; 583: 137–145
- [75] Kim S.L., Kim S.K., Park C.H.: Introduction and nutritional evaluation of buckwheat sprouts as a new vegetable. *Food Res. Int.*, 2004; 37: 319–327
- [76] Kraus-Friedmann N., Feng L.: The role of intracellular Ca²⁺ in the regulation of gluconeogenesis. *Metabolism.*, 1996; 45: 389–403
- [77] Kuo Y.H., Rozen P., Lambein F., Frias J., Vidal-Valverde C.: Effects of different germination conditions on the contents of free protein and non-protein amino acids of commercial legumes. *Food Chem.*, 2004; 86: 537–545
- [78] Kuriyama K.: Taurine as a neuromodulator. *Fed. Proc.*, 1980; 39: 2680–2684
- [79] Kwon Y.H., Stipanuk M.H.: Cysteine regulates expression of cysteine dioxygenase and gamma-glutamylcysteine synthetase in cultured rat hepatocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: 804–815
- [80] Lake N., Verdome-Smith C.: Immunocytochemical localization of taurine in the mammalian retina. *Curr. Eye Res.*, 1989; 8: 163–173
- [81] Lima L., Matus P., Drujan B.: Taurine-induced regeneration of goldfish retina in culture may involve a calcium mediated mechanism. *J. Neurochem.*, 1993; 60: 2153–2157
- [82] Lima L., Matus P., Drujan B.: The interaction of substrate and taurine modulates the putgrowth from regenerating goldfish retinal explants. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1989; 7: 375–382
- [83] Liu Q.R., Lopez-Corcuera B., Nelson H., Mandiyan S., Nelson N.: Cloning and expression of a cDNA encoding the transporter of taurine and beta-alanine in mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 12145–12149
- [84] Lombardini J.B.: Quantitative analysis of the combination of dose-effects of taurine and taurine analogues on the phosphorylation of an 44 kD protein present in a mitochondrial subfraction of rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996; 28: 107–114
- [85] Lombardini J.B., Props C.: Effect of kinase inhibitors and taurine analogues on phosphorylation of specific proteins in mitochondrial fractions of rat heart and retina. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996; 403: 343–350
- [86] Lombardini J.B., Schaffer S.W., Azuma J.: Taurine: nutritional value and mechanisms of action. *Proceedings of the Waltham Symposium on Taurine and Cat Nutrition and of the International Taurine Symposium*. Orange Beach, Alabama, October 8–10, 1991. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1992; 315: 1–441
- [87] Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J., Stelmaszynska T.: Taurine chloramine, a product of activated neutrophils, inhibits *in vitro* the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 58: 667–674
- [88] Marcinkiewicz J., Nowak B., Grabowska A., Bobek M., Petrovska L., Chain B.: Regulation of murine dendritic cell functions *in vitro* by taurine chloramine, a major product of the neutrophil myeloperoxidase-halide system. *Immunology*, 1999; 98: 371–378
- [89] Matus J., Kulakowski E.C.: Taurine binding to the purified insulin receptor. *Biochem. Pharmacol.*, 1988; 37: 3755–3760
- [90] Matus P., Cubillos S., Lima L.: Differential effect of taurine and serotonin on the outgrowth from explants or isolated cells of the retina. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1997; 15: 785–793
- [91] McCourt M., Wang J.H., Sookhai S., Redmond H.P.: Taurolidine inhibits tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Ann. Surg. Oncol.*, 2000; 7: 685–691
- [92] Militante J., Lombardini J.B.: Age-related retinal degeneration in animal models of aging: possible involvement of taurine deficiency and oxidative stress. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 151–160
- [93] Miyakawa H., Woo S.K., Dahl S.C., Handler J.S., Kwon H.M.: Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rellike protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 2538–2542
- [94] Miyamoto Y., Marczin N., Catravas J.D., Del Monte, M.A.: Cholera toxin enhances taurine uptake in cultures of human retinal pigment epithelial cells. *Curr. Eye Res.*, 1996; 15: 229–236
- [95] Mochizuki T., Satsu H., Shimizu M.: Tumor necrosis factor alpha stimulates taurine uptake and transporter gene expression in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.*, 2002; 517: 92–96
- [96] Mollerup J., Lambert I.H.: Phosphorylation is involved in the regulation of the taurine influx via the beta-system in Ehrlich ascites tumor cells. *J. Membr. Biol.*, 1996; 150: 73–82
- [97] Movassat J., Portha B.: Beta-cell growth in the neonatal Goto-Kakasaki rat and regeneration after treatment with streptozotocin at birth. *Diabetologia*, 1999; 42: 1098–1106
- [98] Mozaffari M.S., Azuma J., Patel C., Schaffer S.W.: Renal excretory responses to saline load in the taurine-depleted and the taurine-supplemented rat. *Biochem. Pharmacol.*, 1997; 54: 619–624
- [99] Nandhini A.T., Anuradha C.V.: Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats. *Amino Acids*, 2002; 22: 27–38
- [100] Nelson N.: The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J. Neurochem.*, 1998; 71: 1785–1803
- [101] Nishimura N., Umeda C., Oda H., Yokogoshi H.: The effect of taurine on the cholesterol metabolism in rats fed diet-supplemented with cholestyramine or high amounts of bile acid. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2003; 49: 21–26
- [102] Odetti P., Pesce C., Traverso N., Menini S., Maineri E.P., Cosso L., Valentini S., Patriarca S., Cottalasso D., Marinari U.M., Pronzato M.A.: Comparative trial of N-acetyl-cysteine, taurine, and olerutin on skin and kidney damage in long-term experimental diabetes. *Diabetes*, 2002; 52: 499–505
- [103] Park E., Alberti J., Quinn M.R., Schuller-Levis G.: Taurine chloramine inhibits production of superoxide anion, IL-6 and IL-8 in activated human polymorphonuclear leukocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998; 442: 177–182
- [104] Park E., Jia J., Quinn M.R., Schuller-Levis G.: Taurine chloramine inhibits lymphocyte proliferation and decreases cytokine production in activated human leukocytes. *Clin. Immunol.*, 2002; 102: 179–184
- [105] Parsons R.B., Sampson D., Huggins C.C., Waring R.H., Williams A.C., Ramsden D.B.: Renal localisation of rat cysteine dioxygenase. *Nephron*, 2001; 88: 340–346

- [106] Parsons R.B., Waring R.H., Williams A.C., Ramsden D.B.: Cysteine dioxygenase: Regional localisation of protein and mRNA in rat brain. *J. Neurosci. Res.*, 2001; 65: 78–84
- [107] Patel A., Rochelle J.M., Jones J.M., Sumegi G., Uhl G.R., Seldin M.F., Meisler M.H., Gregor P.: Mapping of the taurine transporter gene to mouse chromosome 6 and to the short arm of human chromosome 3. *Genomics*, 1995; 1: 314–317
- [108] Pierno S., Tricarico D., De Luca A., Campagna F., Carotti A., Casini G., Conte Camerino D.C.: Effects of taurine analogues on chloride channel conductance of rat skeletal muscle fibers: a structure-activity relationship investigation. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1994; 349: 416–421
- [109] Qian X., Vinnakota S., Edwards C., Sarkar H.K.: Molecular characterization of taurine transport in bovine aortic endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1509: 324–334
- [110] Ramamoorthy S., Del Monte M.A., Leibach F.H., Ganapathy V.: Molecular identity and calmodulin-mediated regulation of the taurine transporter in a human retinal pigment epithelial cell line. *Curr. Eye Res.* 1994; 13: 523–529
- [111] Ramamoorthy S., Leibach F.H., Mahesh V.B., Han H., Yang-Feng T., Blakely R.D., Ganapathy V.: Functional characterization and chromosomal localization of a cloned taurine transporter from human placenta. *Biochem. J.*, 1994; 300: 893–900
- [112] Ran J., Hirano T., Adachi M.: Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates overproduction and accumulation of triglyceride in the liver of Zucker fatty rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: 227–232
- [113] Reymond I., Almarghini K., Tappaz M.: Immunocytochemical localization of cysteine sulfinate decarboxylase in astrocytes in the cerebellum and hippocampus: A quantitative double immunofluorescence study with glial fibrillary acidic protein and S-100 protein. *Neuroscience*, 1996; 75: 619–633
- [114] Reymond I., Bitoun M., Levillain O., Tappaz M.: Regional expression and histological localization of cysteine sulfinate decarboxylase mRNA in the rat kidney. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48: 1461–1468
- [115] Rozan P., Kuo Y.H., Lambein F.: Amino acids in seeds and seedlings of the genus *Lens*. *Phytochemistry*, 2001; 58: 281–289
- [116] Saransari P., Oja S.S.: Taurine and neural cell damage. *Amino Acids*, 2000; 19: 509–526
- [117] Satoh H., Sperelakis N.: Review of some actions of taurine on ion channels of cardiac muscle cells and others. *Gen Pharmacol.*, 1998; 30: 451–463
- [118] Schaffer S., Takahashi K., Azuma J.: Role of osmoregulation in the action of taurine. *Amino Acids*, 2000; 19: 527–546
- [119] Schuller-Levis G.B., Gordon R.E., Wang C., Park E.: Taurine reduces lung inflammation and fibrosis caused by bleomycin. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2003; 526: 395–402
- [120] Schuller-Levis G., Mehta P.D., Rudelli R., Sturman J.: Immunologic consequences of taurine deficiency in cats. *J. Leukoc. Biol.*, 1990; 47: 321–331
- [121] Schuller-Levis G.B., Park E.: Taurine: new implications for an old amino acid. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2003; 226: 195–202
- [122] Schuller-Levis G.B., Park E.: Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 117–126
- [123] Shimada M., Koide T., Kuroda E., Tsuboyama N., Hosokawa Y., Watanabe M.: Expression and localization of cysteine dioxygenase mRNA in the liver, lung, and kidney of the rat. *Amino Acids*, 1998; 15: 143–150
- [124] Smith K.E., Borden L.A., Wang C.H., Hartig P.R., Branchek T.A., Weinshank R.L.: Cloning and expression of a high affinity taurine transporter from rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 1992; 42: 563–569
- [125] Spitze A.R., Wong D.L., Rogers Q.R., Fascetti A.J.: Taurine concentration in animal feed ingredients: cooking influence taurine content. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2003; 87: 251–262
- [126] Stevens M.J., Hosaka Y., Masterson J.A., Jones S.M., Thomas T.P., Larkin D.D.: Downregulation of the human taurine transporter by glucose in cultured retinal pigment epithelial cells. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: E760–E771
- [127] Stevens M.J., Lattimer S.A., Kamijo M., Van Huysen C., Sima A.A., Greene D.A.: Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia*, 1993; 36: 608–614
- [128] Stintzing F.C., Schieber Carle R.: Phytochemical and nutritional significance of cactus pear. *Europ. Food Res. Technol.*, 2001; 212: 396–407
- [129] Stipanuk M.H.: Role of the liver in regulation of body cysteine and taurine levels: a brief review. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 105–110
- [130] Stipanuk M.H., Londono M., Lee J.I., Hu M., Yu A.F.: Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in nonhepatic tissues of rats show little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels. *J. Nutr.*, 2002; 132: 3369–3378
- [131] Sturman J.A.: Taurine in development. *Physiol. Rev.*, 1993; 73: 119–147
- [132] Sumizu K.: Oxidation of hypotaurine in rat liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1962; 63: 210–212
- [133] Takenaka M., Preston A.S., Kwon H.M., Handler J.S.: The tonicity-sensitive element that mediates increased transcription of the beta-ine transporter gene in response to hypertonic stress. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 29379–29381
- [134] Tappaz M.L.: Taurine biosynthetic enzymes and taurine transporter: molecular identification and regulations. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 83–96
- [135] Tchoumkeu-Nzouessa G.C., Rebel G.: Regulation of taurine transport in rat astrocytes by protein kinase C: Role of calcium and calmodulin. *Am. J. Physiol.*, 1996; 270: C1022–C1028
- [136] Tchoumkeu-Nzouessa G.C., Rebel G.: Characterization of taurine transport in human glioma GL15 cell line: Regulation by protein kinase C. *Neuropharmacology*, 1996; 35: 37–44
- [137] Tomei S., Torimoto M., Hayashi Y., Inoue K., Yuasa H., Watanabe J.: Kinetic characterization of carrier-mediated transport systems for D-glucose and taurocholate in the everted sacs of colon. *Biol. Pharm. Bull.*, 2003; 26: 899–901
- [138] Tonge D.A., Golding J.P., Gordon-Weeks P.R.: Expression of a developmentally regulated, phosphorylated isoform of microtubule-associated protein 1B in sprouting and regenerating axons *in vitro*. *Neuroscience*, 1996; 73: 541–551
- [139] Tsuboyama N., Hosokawa Y., Totani M., Oka J., Matsumoto A., Koide T., Kodama H.: Structural organization and tissue-specific expression of the gene encoding rat cysteine dioxygenase. *Gene*, 1996; 181: 161–165
- [140] Tsuboyama-Kasaoka N., Hosokawa Y., Kodama H., Matsumoto A., Oka J., Totani, M.: Human cysteine dioxygenase gene: Structural organization, tissue-specific expression and downregulation by phorbol 12-myristate 13-acetate. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1999; 63: 1017–1024
- [141] Uchida S., Kwon H.M., Yamauchi A., Preston A.S., Marumo F., Handler J.S.: Molecular cloning of the cDNA for an MDCK cell Na⁺ and Cl⁻-dependent taurine transporter that is regulated by hypertonicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 8230–8234
- [142] van Gelder N.M.: Rectification of abnormal glutamic acid levels by taurine. *W: Taurine, red.: Huxtable R. i Barbeau A. Raven Press, New York*, 1976, 293–302
- [143] van Gelder N.M., Bèlanger F.: Development of the amino acid pools in chick embryo brain, heart, and eye: taurine, valine, glutamine, and phosphoethanolamine. *J. Neurosci. Res.*, 1988; 19: 110–118
- [144] Vinnakota S., Qian X., Egal H., Sarthy V., Sarkar H.K.: Molecular characterization and *in situ* localization of a mouse retinal taurine transporter. *J. Neurochem.*, 1997; 69: 2238–2250
- [145] Warskulat U., Borsch E., Reinehr R., Heller-Stilb B., Roth C., Witt M., Häussinger D.: Taurine deficiency and apoptosis: findings from the taurine transporter knockout mouse. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007; 462: 202–209
- [146] Watson R.W., Redmond H.P., Mc Carthy J., Bouchier-Hayes D.: Tauridine, an antilipopolysaccharide agent, has immunoregulatory properties that are mediated by the amino acid taurine. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 58: 299–306
- [147] Weiss S.J., Klein R., Slivka A., Wei M.: Chlorination of taurine by human neutrophils: Evidence for hypochlorous acid generation. *J. Clin. Invest.*, 1982; 70: 598–607
- [148] Wu G., Knabe D.A.: Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. *J. Nutr.*, 1994; 124: 415–424
- [149] Wu J.Y., Chen W.Q., Tang X.W., Jin H., Foos T., Schloss J.V., Davis K.M., Faiman M.D., Hsu, C.C.: Mode of action of taurine and regulation dynamics of its synthesis in the CNS. *W: Taurine and Excitable Tissues, red.: Della-Corte L., Huxtable R.J., Plenum Press*, 2000, 35–44
- [150] Wu J.Y., Jin H., Schloss J.V., Faiman M.D., Ningaraj S.N., Foos T., Chen W.: Neurotoxic effect of acamprostate, n-acetyl-homotaurine, in cultured neurons. *J. Biomed. Sci.*, 2001; 8: 96–103