



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

**PROCESO DE LA GLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS,
ASÍ DE COMO INFLUYE EN LA LESIÓN A LOS
NERVIOS PERIFÉRICOS.**

Alumno: María José Villar Calderón

Docente: Dr. Antonio de Jesús Pérez Aguilar

Materia: Medicina física y de rehabilitación

Semestre: 5° A

PROCESO DE LA GLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS, ASÍ COMO INFLUYE EN LA LESIÓN A LOS NERVIOS PERIFÉRICOS.

La importancia de la glicación no enzimática (GNE) se pone de manifiesto a partir del descubrimiento de moléculas de hemoglobina glucosilada y de su incremento en individuos con DM, hoy se sabe que su presencia se encuentra también elevada respecto a la edad.

En 1912 Louis Camille Maillard, químico francés, estudió la pérdida de la Lisina en los alimentos conservados, ricos en proteínas y glúcidos. Estas reacciones se producían a nivel biológico

La primer proteína en la que se demostró la existencia de enlaces intermoleculares covalentes producidos por esta reacción fue la colágena.

Está claro que la dieta es una fuente importante de AGE's, tanto en pacientes sanos como en aquéllos con DM, entre los alimentos con altos contenidos de AGE's se encuentran las carnes rojas, la comida rápida y los alimentos procesados por calor.

Se ha visto que los AGE's causan daño directo sobre las células β pancreáticas, lo cual puede inducir tanto DM1 como DM2; se ha implicado a la glicación en varias patologías, aparte de la DM, como en las enfermedades neurodegenerativas amiloides (Alzheimer), cáncer y en el proceso normal del envejecimiento

Actualmente se prefiere utilizar el término glicación no enzimática, en lugar de glucosilación no enzimática, pues el último sugiere una participación enzimática.

Desde el punto de vista bioquímico, la glicación se define como una reacción no enzimática entre grupos amino primarios de proteínas (preferiblemente lisina y arginina) con el grupo carbonilo de azúcares reductores. Esta reacción se produce en varias etapas: las primeras son reversibles y se completan en tiempos cortos, mientras que las fases finales ocupan mayor tiempo y son irreversibles; para estudiar la reacción se pueden distinguir tres etapas principales.

1. La asociación del azúcar con la proteína formando un compuesto denominado: Base de Schiff .
2. Reordenamiento de la base de Schiff a un compuesto más estable denominado producto de Amadori
3. Finalmente, el producto de Amadori sufre complejas transformaciones que conducen a la formación de compuestos generalmente coloreados y/o fluorescentes (AGE's).

La aparición de AGE's está determinada por la concentración de azúcares reductores y por el tiempo de exposición de éstos con la proteína (vida media de la proteína). En proteínas de recambio rápido, como las proteínas plasmáticas, en general el proceso no supera las etapas iniciales (Base de Schiff y productos de Amadori, los cuales no son inocuos) y se ha encontrado que están asociados al desarrollo de patologías vasculares y renales. La glucosa es el azúcar reductor más abundante del organismo, pero en personas que padecen DM aumenta sustancialmente, lo cual genera que el azúcar esté regularmente implícito en las reacciones de glicación avanzada de interés biológico; sin embargo, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre puede reaccionar con los grupos amino para formar bases de Schiff. La reactividad de los azúcares está dada por la disponibilidad de su grupo carbonilo, es decir que se encuentren en su forma abierta , aunque se sabe que ésta forma no es estable, pues en la glucosa representa solo 0.002%.

En general, el resultado de los procesos de la glicación avanzada es la alteración de la actividad biológica, especialmente en los sistemas enzimáticos, donde los grupos amino participan en la catálisis. La GNE de la superóxido dismutasa (SOD), por ejemplo, afecta su actividad biológica y las reacciones en las que participa; esta enzima es vital en la reparación del ADN y en la defensa contra los radicales libres de oxígeno (ROS), los cuales ocasionan daño genético estructural y funcional; si la actividad de la SOD queda

bloqueada por glicación, el efecto nocivo de los radicales libres sería mayor, así como el envejecimiento.

Los productos de Amadori tienen un grupo carbonilo que puede seguir reaccionando con otros grupos amino. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle, se sabe que involucra complejos reordenamientos intermoleculares que incluyen reacciones de deshidratación, condensación, oxidación, ciclación y en ocasiones la asociación entre varios de estos compuestos. Durante esta etapa se forman también compuestos dicarbonílicos, como el glioxal y el metilglioxal, reactivos gracias a sus dos grupos carbonilo libre y que actúan como propagadores de reacción. Después de varios meses e inclusive años de contacto con la glucosa, las proteínas de bajo recambio, como la colágena, originan los productos finales de la glicación avanzada. A diferencia de la base de Schiff o de los productos de Amadori, reversibles, la formación de los AGE's es un proceso irreversible. Estos son capaces de producir agregación de proteínas y exhiben diversas actividades biológicas deletéreas. Las proteínas modificadas por estos productos pueden encontrarse en plasma, en el compartimento intracelular y en la matriz extracelular. Los PFGA ocasionan daños a través de tres mecanismos principales:

1. Modificación de proteínas estructurales extracelulares.
2. Desencadenamiento de procesos intracelulares a través de la unión a receptores extracelulares.
3. Alteración de proteínas intracelulares.

Existen dos clases de receptores, por un lado los antioxidantes, como AGER1 que remueve AGE's del espacio extracelular y de los lisosomas, quienes controlan el estrés oxidativo; y por otro lado, los receptores pro-oxidantes, que desencadenan respuestas intracelulares, ocasionando inflamación, apoptosis, autofagia, y proliferación, como el receptor RAGE. Los receptores para AGE's se encuentran regulados de diversas formas, dependiendo de la concentración de AGE's y del estrés oxidativo, mientras que los AGER1 tienen un incremento agudo de PGA, pero su presencia de manera crónica ocasiona su regulación a la baja. Por su parte, los RAGE aumentan notablemente en estas circunstancias: diabetes, enfermedad cardiovascular, osteoartritis o cáncer.

La neuropatía diabética afecta a los nervios periféricos motores y sensitivos, y también al sistema nervioso autónomo. Varias anormalidades bioquímicas se producen en el nervio del individuo diabético, entre las que se incluyen, la pérdida de mioinositol, la disminución de la síntesis proteica y la acumulación de sorbitol. Recientemente, también se ha estudiado la glucosilación no enzimática de las proteínas del nervio en el estado diabético, y en preparaciones de nervios de ratas con esa condición, se ha encontrado que estas proteínas se encuentran de 2 a 8 veces más glucosiladas en las ratas diabéticas que las normales.

Se ha precisado que la mielina modificada por el proceso de glucosilación es identificada por determinados macrófagos ("carroñeros"), que se unen a receptores específicos de PFGA, y entonces la mielina es incorporada al interior de estos macrófagos mediante el proceso de endocitosis, lo que justificaría la presencia de desmielinización segmentaria que se aprecia en los nervios de los individuos diabéticos afectados de neuropatía.

De igual manera, se ha evidenciado que la glucosilación también puede afectar a otras proteínas que componen el citoesqueleto axonal como, la tubulina y la actina; esto condiciona un enlentecimiento de la conducción nerviosa, y la atrofia y degeneración axonal. Otra proteína que puede sufrir glucosilación es la laminina, lo que provocaría la pérdida de la capacidad de regeneración de las fibras nerviosas en los sujetos diabéticos.

Los PFGA desempeñan un papel importante en el desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en el sujeto diabético. La glucosilación no enzimática puede afectar por sí misma tanto a las proteínas como a los lípidos y al ADN del organismo, pero también esto puede ocurrir por medio del incremento del estrés oxidativo que la acompaña. El logro de un control metabólico estricto de la glucemia ha sido clásicamente la mejor medida para evitar la aparición de las complicaciones, en general, en el estado diabético. En la actualidad, la terapéutica farmacológica con agentes que inhiben la formación de PFGA o tienen acción antioxidante, constituye otra alternativa terapéutica para la prevención y solución del problema de las complicaciones crónicas de la DM.

BIBLIOGRAFIA

- A.G. Fuentes-Navaa. (2017). Glicación no enzimática: su papel en la DM y el envejecimiento . Octubre 2020, de Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México Sitio web:
http://www.rmi.diauaemex.com/pdf/2017/julio/MEDICINA_5_2_10_GLICACION.pdf
- Jeddú Cruz Hernández; Manuel Emiliano Licea Puig. (2017). Glucosilación no enzimática y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Octubre 2017, de SciELO Sitio web:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000200008