



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



ESCUELA DE MEDICINA

5to Semestre

Grupo "B"

Medicina Física y rehabilitación

Resumen

Dr. Antonio de Jesús Pérez

Aguilar

Presenta:

• Adrián Espino Pérez

Importancia médica de la glicación

Desde el punto de vista médico, se ha implicado a la glicación en varias patologías, específicamente en diabetes mellitus, y enfermedades neurodegenerativas amiloides como la enfermedad de Alzheimer, pero también en procesos normales de envejecimiento. La diabetes mellitus, caracterizada por hiperglucemia, se asocia con complicaciones micro y macrovasculares irreversibles que incluyen retinopatía, neuropatía, nefropatía aterosclerosis y enfermedad cerebrovascular. Entre varios mecanismos propuestos, hay evidencias que indican que la glicación conduce a modificaciones químicas de las proteínas que contribuyen a la patogénesis de las complicaciones diabéticas, aún más se ha reportado una relación inversa entre el control estricto de la hiperglucemia y la severidad de las complicaciones de la diabetes. Esto se asocia con el hecho de que el mayor daño en pacientes diabéticos ocurre en tejidos y órganos ricos en colágena y donde la entrada de glucosa no es regulada por insulina, tal es el caso del riñón, retina y endotelio vascular, esto apoya fuertemente la hipótesis de la glicación. Varios mecanismos han sido propuestos por los cuales la glicación conduce a las complicaciones diabéticas, aunque su relativa contribución está todavía por elucidarse. Se sabe que un grupo heterogéneo de AGEs se forma por glicación secuencial y por reacciones de glicooxidación. Algunos AGEs como carboximetil-lisina y pentosidina han llegado hacer útiles marcadores de daño glicooxidativo. Otros AGEs aún no identificados parecen inducir estrés oxidativo, y conducir así a citotoxicidad.

Propiedades químicas y biológicas de los AGEs

La glicación ocurre preferentemente con las proteínas, pero también ocurre con otras biomoléculas que presentan grupos funcionales capaces de reaccionar con el grupo aldehído de la glucosa, tal es el caso de los lípidos y de los ácidos nucleicos. De aquí, la importancia de analizar las propiedades químicas y biológicas de los AGEs:

Formación de AGEs con proteínas.

In vivo el daño por glucosa puede surgir directamente de la formación de complejos con proteínas. Durante el tiempo de vida de las proteínas celulares y plasmáticas los productos tempranos de Amadori están en equilibrio con la glucosa durante períodos de horas a días y no evolucionan a estructuras más complejas que requieren de semanas. En contraste, la formación de estructuras complejas que resultan de la transformación de los productos de Amadori ocurren constante y espontáneamente con proteínas con vida media larga, formándose así los AGEs. Éstos incluyen diversas estructuras, algunas de las cuales ya son entrecruzadas (no reactivas) mientras que otras están en el punto intermedio o en la fase tardía y son capaces de

formar entrecruzamientos. Así, diversos aductos que se forman durante la exposición a glucosa de una proteína dada pueden evolucionar a diferentes velocidades para formar AGEs entrecruzados dependiendo de las condiciones microambientales como pH, carga local etc.

Proteínas con vida media corta.

La glicación comienza en todos los casos con la unión de la glucosa a los grupos amino de las proteínas para formar una base de Schiff, esta base rápidamente alcanza un equilibrio que refleja el nivel de glucosa en ese medio. La velocidad de formación de la base de Schiff es igual a su velocidad de disociación. En un período de semanas ocurre un rearrreglo químico que da como resultado un producto de Amadori, compuesto estable formado entre la glucosa y la proteína (químicamente estos compuestos se llaman aductos). Después de que se ha alcanzado el equilibrio, los valores de la concentración de los productos de Amadori se hacen constantes y no se incrementan en función del tiempo. La química de la glicación in vivo ha sido ampliamente estudiada utilizando como modelo la hemoglobina humana.

Aunque se piensa que la glicación pudiera no ocurrir en un gran número de enzimas porque la mayoría de ellas tienen vidas medias relativamente cortas, las bases de Schiff se forman rápidamente en condiciones fisiológicas y una elevada concentración de estos compuestos in vivo podría alterar significativamente la función catalítica de algunas enzimas.

Proteínas con vida media larga.

Las proteínas estructurales como la colágena, elastina, las proteínas de la vaina de mielina y las proteínas del cristalino, tienen un tiempo de recambio mucho más lento que la hemoglobina, por eso acumulan productos de glicación que se forman por transformación de los productos de Amadori. Estos productos se forman muy lentamente a partir de una serie de transformaciones químicas descritas anteriormente y participan en entrecruzamientos proteína. La estructura de estos compuestos es compleja e irreversible, de modo que se acumulan en proporción con la vida media de la proteína. Uno de los primeros productos de glicación formado en condiciones fisiológicas y del que se determinó su estructura fue el 2-furoil-4(5)-(2-furanil)-1-H-imidazol (FFI), que es producto de la condensación de dos productos de Amadori. En la actualidad se conoce la estructura de varios AGEs. Entre ellos se pueden mencionar el 1-alkil-2-formil-3,4- diglucosil pirrol o N1-carboximetil-lisina, la pirralina y la pentosidina. La detección de productos de glicación en diversas macromoléculas biológicas ha sido posible por el uso de técnicas espectroscópicas de fluorescencia, e inmunohistoquímicas.

Tanto in vitro como in vivo se ha demostrado la glicación en una gran variedad de proteínas cuya función es bien conocida, entre éstas se pueden mencionar además de la hemoglobina, al fibrinógeno, la fibrina, proteínas de la arteria coronaria, lipoproteínas de baja y alta densidad, albúmina y otras.

Formación de AGEs con lípidos

Cuando los lípidos como la fosfatidil-etanol-amina se incuban con glucosa, se forman productos liposolubles con propiedades e inmunorreactividad característica de AGEs. Esta formación de AGEs está asociada con la oxidación de ácidos grasos. En contraste, los lípidos que carecen de grupos amino libres como la fosfatidil-colina no reaccionan con la glucosa, y no son capaces de formar productos de oxidación, lo que señala a la glucosa como mediador primario de la oxidación de ácidos grasos in vivo. Otros estudios han demostrado que la glucosa es capaz de formar AGEs tanto con la parte lipídica, como con la parte proteínica de las lipoproteínas. Estas observaciones han sido corroboradas con lipoproteínas de baja densidad (LDL), aisladas de pacientes diabéticos, que revelan la formación de AGEs tanto en la fracción lipídica como en la apoproteína B, componente proteínico de esta lipoproteína. Esta información apoya la idea de que las reacciones de glicación juegan un papel importante en la oxidación de lípidos y en la aterogénesis in vivo.

Formación de AGEs con ácidos nucleicos

Aunque los grupos amino primarios de los nucleótidos son químicamente menos reactivos hacia los carbohidratos reductores que el grupo amino de la lisina. Se ha observado glicación de las bases nitrogenadas que constituyen a los ácidos nucleicos la cual provoca anomalías en el patrón del DNA. Por otro lado, las propiedades espectroscópicas y fluorescentes de derivados AGEs-DNA son similares a las observadas en las proteínas glicadas. La información que existe sobre los efectos de la glicación en los ácidos nucleicos, específicamente en el DNA, proviene de estudios de transfección de material genético viral a *Escherichia coli*, en los que se ha visto una pérdida potencial de transfección atribuida a la glicación del DNA.

Por su larga vida media, se piensa que in vivo el DNA podría acumular de manera progresiva productos de glicación, específicamente AGEs. Tal acumulación podría ser responsable de los cambios dependientes de la edad en el material genético que incluyen aberraciones cromosómicas, ruptura de cadenas del DNA y una declinación en los procesos de reparación, replicación, y transcripción. En condiciones de hiperglucemia estos procesos pueden acelerarse y dar como resultado un “envejecimiento celular” temprano. La glicación de los ácidos nucleicos puede también ser responsable del aumento en la frecuencia de anomalías

congénitas en niños de madres diabéticas. La exposición del embrión a altas concentraciones de glucosa podría conducir a una mayor reacción de la glucosa con el DNA, en etapas críticas del desarrollo, que causaría ruptura cromosómica y mutagénesis. Sin embargo, aunque las malformaciones congénitas son 2 a 3 veces más frecuentes en infantes de madres con diabetes, todavía no se propone un mecanismo definitivo que explique este hecho.

Bibliografía

Mendez, J. (2010). Productos ginales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes . *Ciol.*