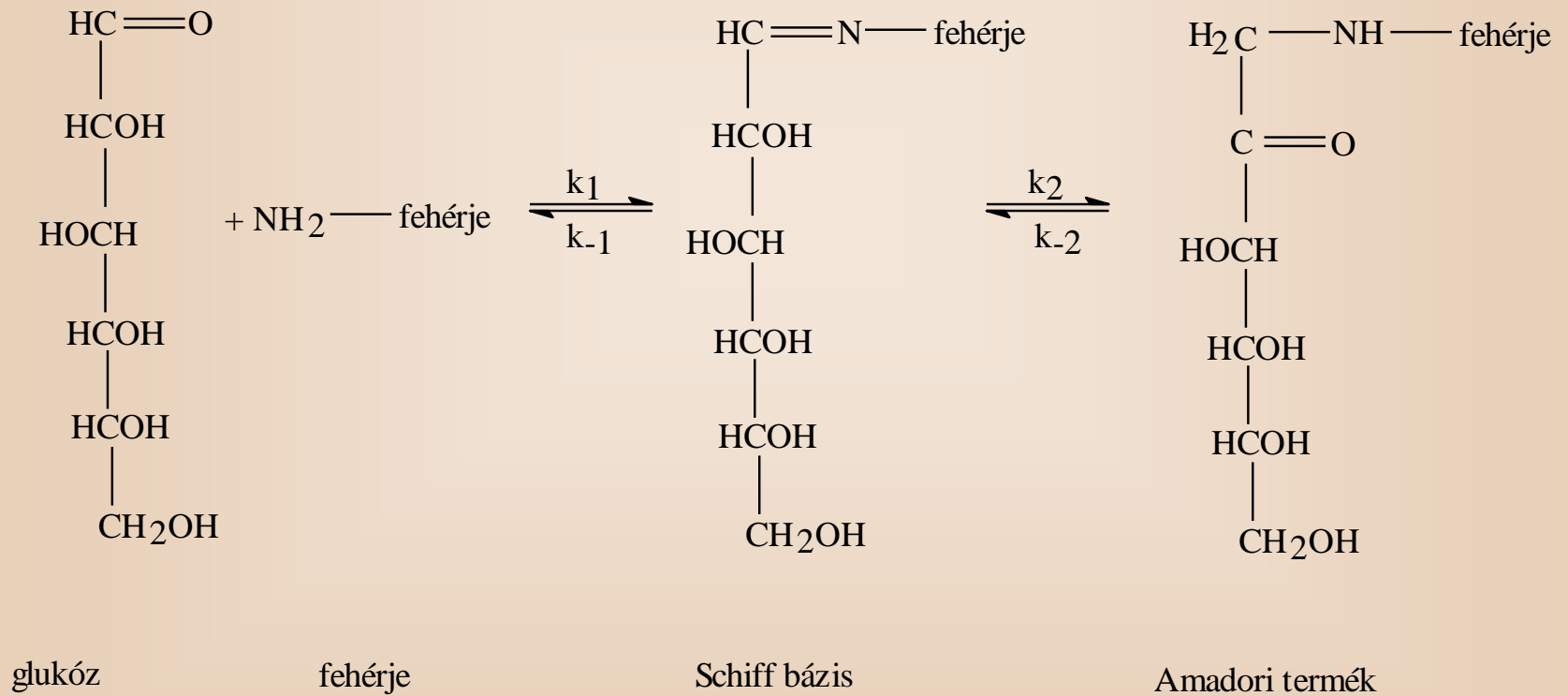


**A fehérjék nem enzimés  
glikációja, késői glikációs  
végtermékek**

# A fehérjék nem enzimés glikációja



# Gyakorlati megközelítés

DCCT }  
UKPDS } Vércukorkontroll mikrovaszkuláris  
szövődmények kapcsolata

Hiperglikémia kiváltotta károsodásokkal kölcsönható egyéb  
faktorok:

1. Genetikai prediszpozíció
2. Dohányzás
3. BMI
4. Diszlipidémia
5. Véralvadási faktorok megváltozása

AGE: advanced glycation endproduct kémia korai 1900-as évek

szerkezetük nem minden esetben ismert

komplex, heterogén

Kóroki tényezőként felmerültek:

- Kötőszöveti megbetegedések
- Neurológiai megbetegedések
- Végstádiumú vesebetegségek

AGE akkumulációt leírtak:

- Koronáriákban
- Renális kortex
- Mesangium
- Glomeruláris bazális membrán
- Bőr
- Amiloid plakkok (Alzheimer)
- Szívizom
- Tüdő
- Máj

# Redukáló cukrok nem enzimes reakciója

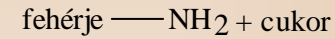
Fehérjékkel

Lipidekkel

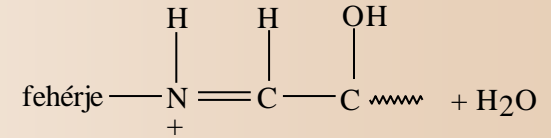
Nukleinsavakkal

Maillard reakció

fehérje  
aminocsoport

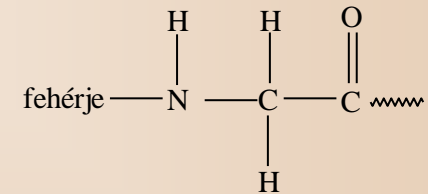


Schiff bázis



Amadori átrendeződés

Amadori termék



Kés ői glikációs  
végtermékek

fehérje  
keresztkötések

más AGE  
vegyületek

antigénikus  
AGE vegyületek

CmLys

Pentozidin

## Késői glikáció

1. Kollagén
2. Mielin
3. C3 komplement
4. Tubulin
5. Plazminogén aktivátor
6. Fibrinogén

Urémiában : lipid

nukleinsav

glikáció

# Glikáció kinetika

Átmeneti fémek katalizálják

Redukálószeresek gátolják

Cukorfüggő sebesség

lassú: glukóz

gyors: glukóz-6-P, fruktóz

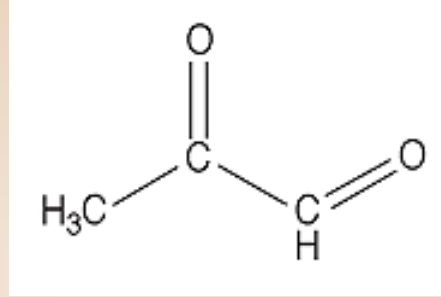
Glikoxidáció: pentozidin, N<sup>ε</sup>-[karboximetil]-lizin (CML)



$\alpha$ -dikarbonilok (oxoaldehidek)

-3-deoxiglukozon (3-DG)

-Metilglioxál (MGO)



3-DG: Amadori termék nem-oxidatív átrendeződése és hidrolízise  
fruktóz-3-P (polyol)

MGO:

anaerob glikolízis

PUFA oxidatív lebontása

Fruktóz fragmentáció

Keton test Thr katabolizmus

Glukóz

Polyol út

Keton testek

Thr katab

Lipid peroxidáció



$\alpha$ -oxoaldehyde



AGE

Reaktív dikarbonil prekursorok

Glikoxidáció

termékek

Lipoxidáció

karbonil stressz

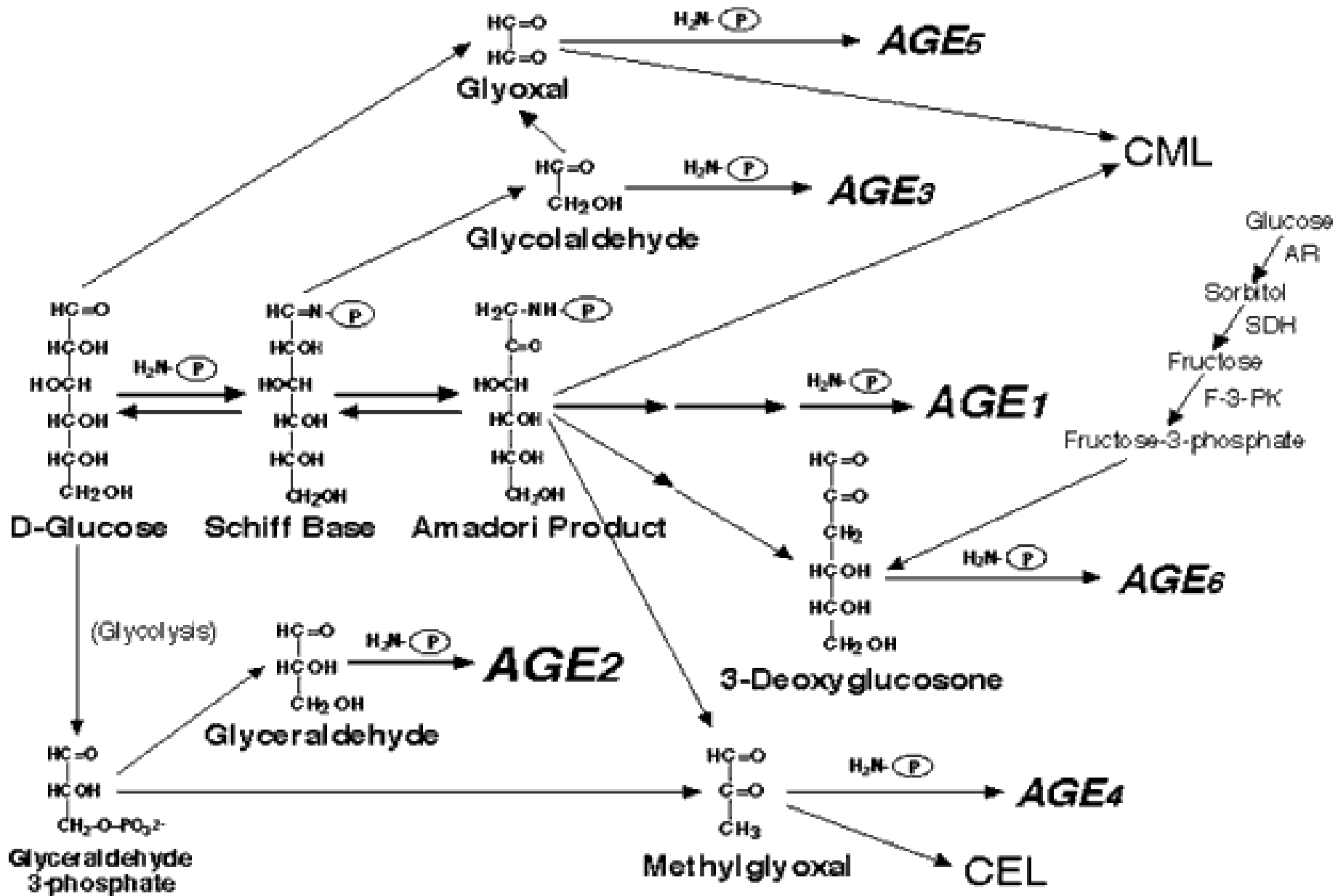
Karbonil prekursor  
akkumuláció

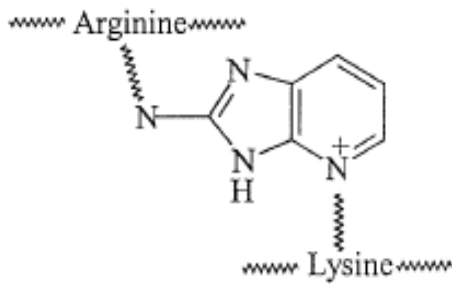
Oxidatív AGE-k: CML, pentozidin

Nem oxidatív AGE-k: 3-DG-ből: DOLD: deoxiglukazon lizin dimer

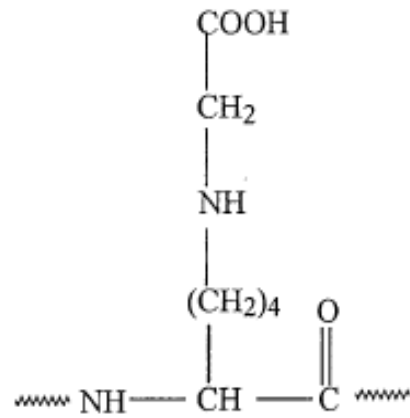
MGO-ból: MOLD: metilglioxál lizin dimer

DIABETES

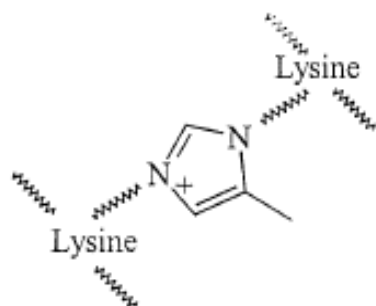




PENTOSIDINE

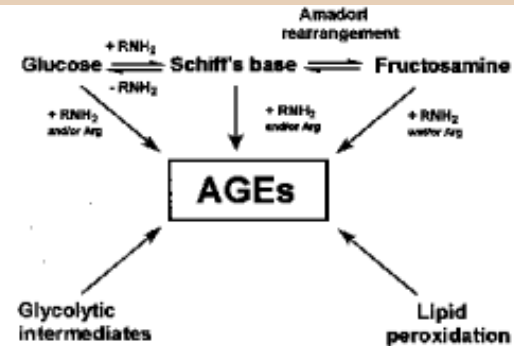


CML

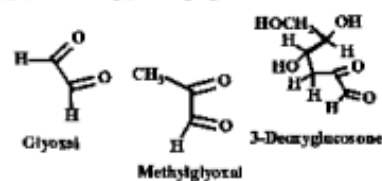


MOLD

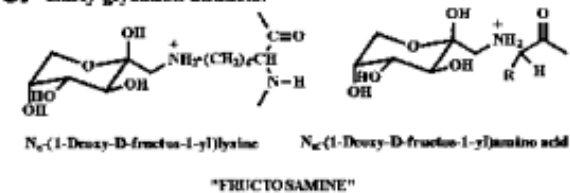
a.



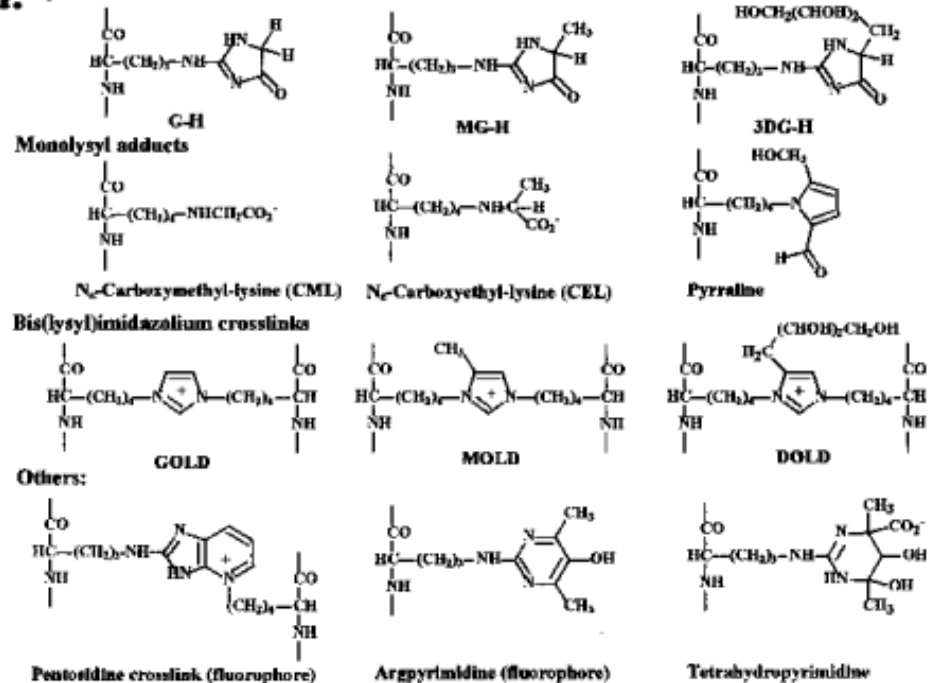
b. Potent glycating agents:



c. Early glycation adducts:



d. Hydroimidazolones



Keringésben CML, pentozidin: 90% kötött  
10% szabad

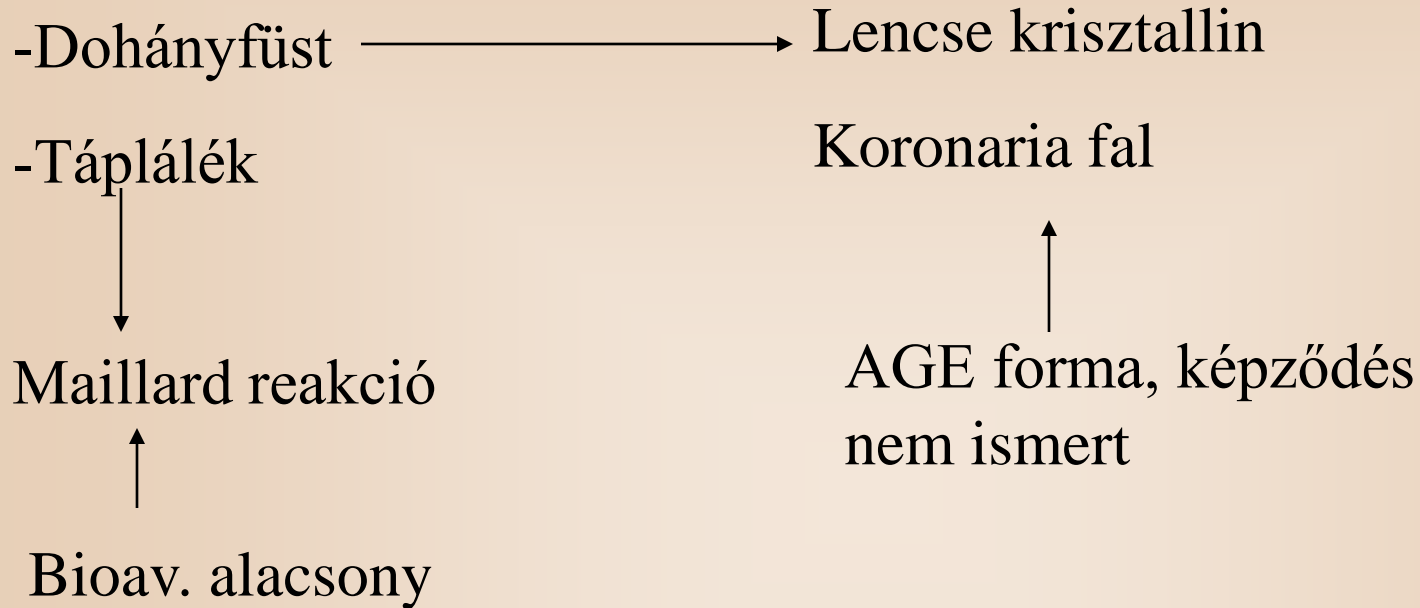
Glikoxidációs  
termékek

Antiox CML ↓

Fém kat PUFA ox CML ↑

CML: ox biomerker

# Külsődleges AGE források



# AGE és keresztkötések

Változatos szerkezet közös: keresztkötések



Megnövekedett merevség

Proteolítikus rezisztencia

Kor, Diabetes!pirralin, crossline,  
pentozydín diab vesében

Veseglomerulusok leépülése

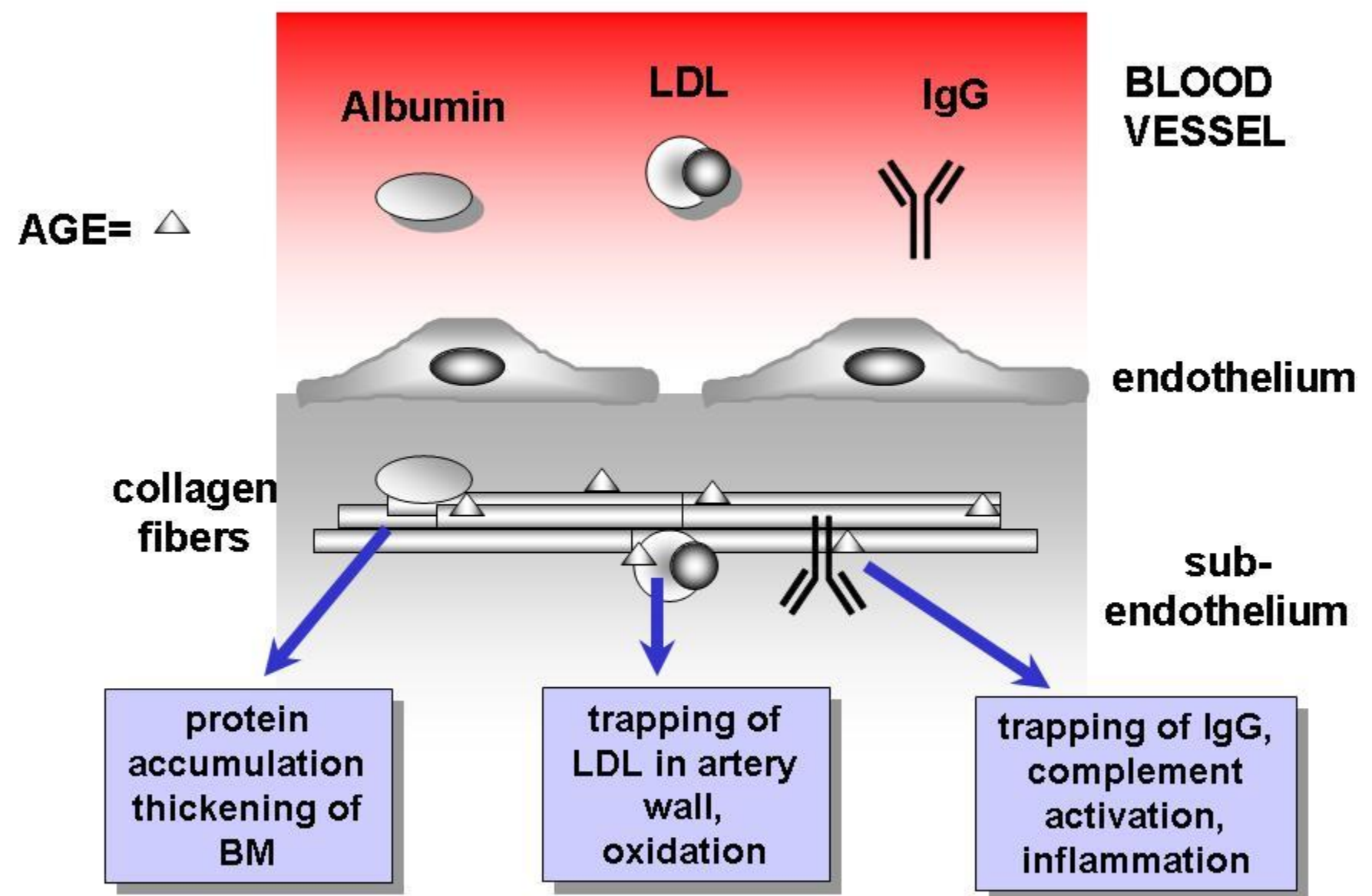
Bazális membrán megvastagodása

Érelmeszesedés  
chol tr gátolt

AGE lipoprotein kötés HDL vissz irányú



Fig 3

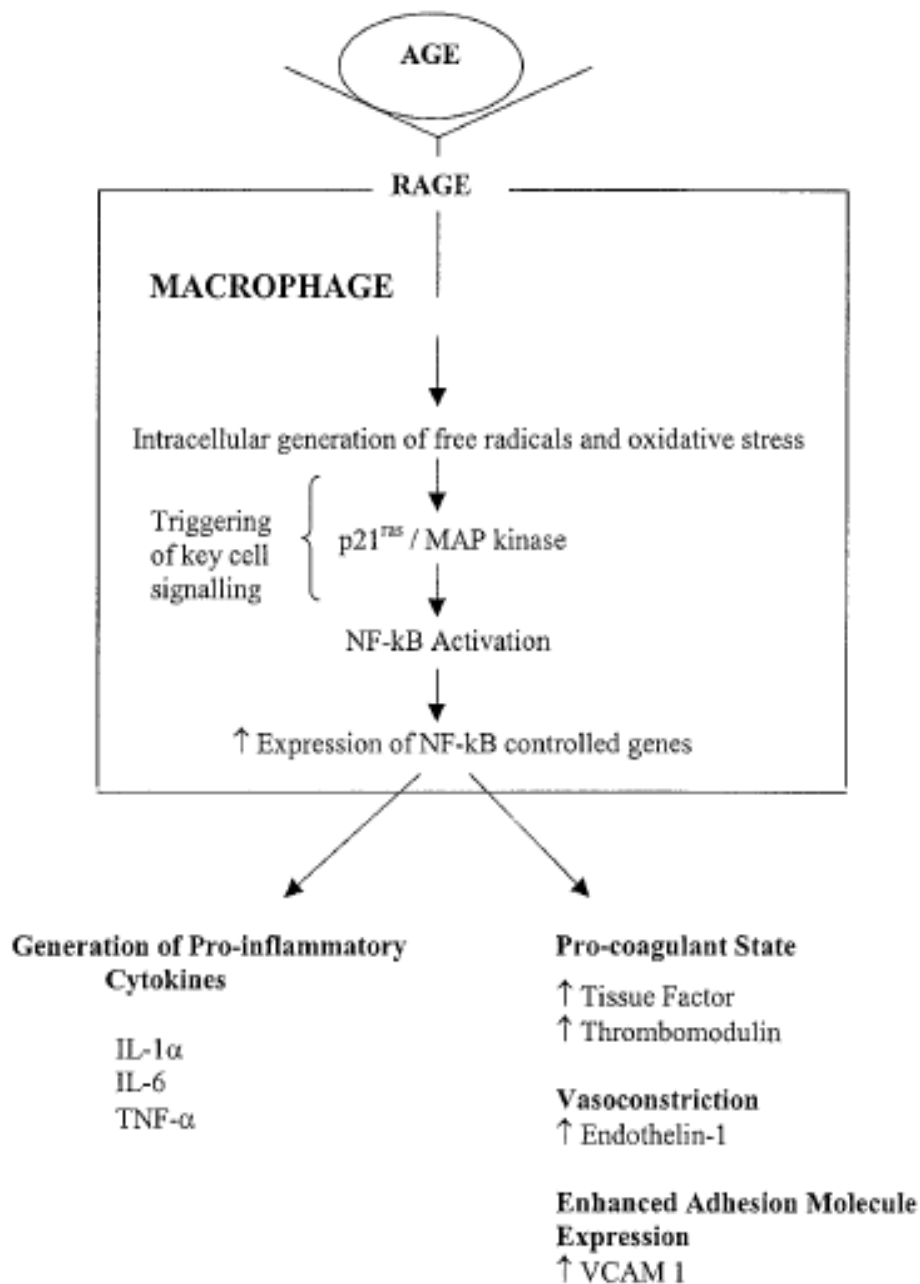


## AGE receptorok

- makrofág scavenger receptor type I, II (RAGE)
- Oligoszacharil transzferáz-48 (AGE-R1)
- 80K-H foszfoprotein (AGE-R2)
- Galectin (AGE R-3)

Expresszió: simaizomsejt, monociták, makrofágok, endotél sejtek, podociták, astrociták, mikroglia

Diabetesben RAGE exp nő (érfal, vese).



AGE-RAGE

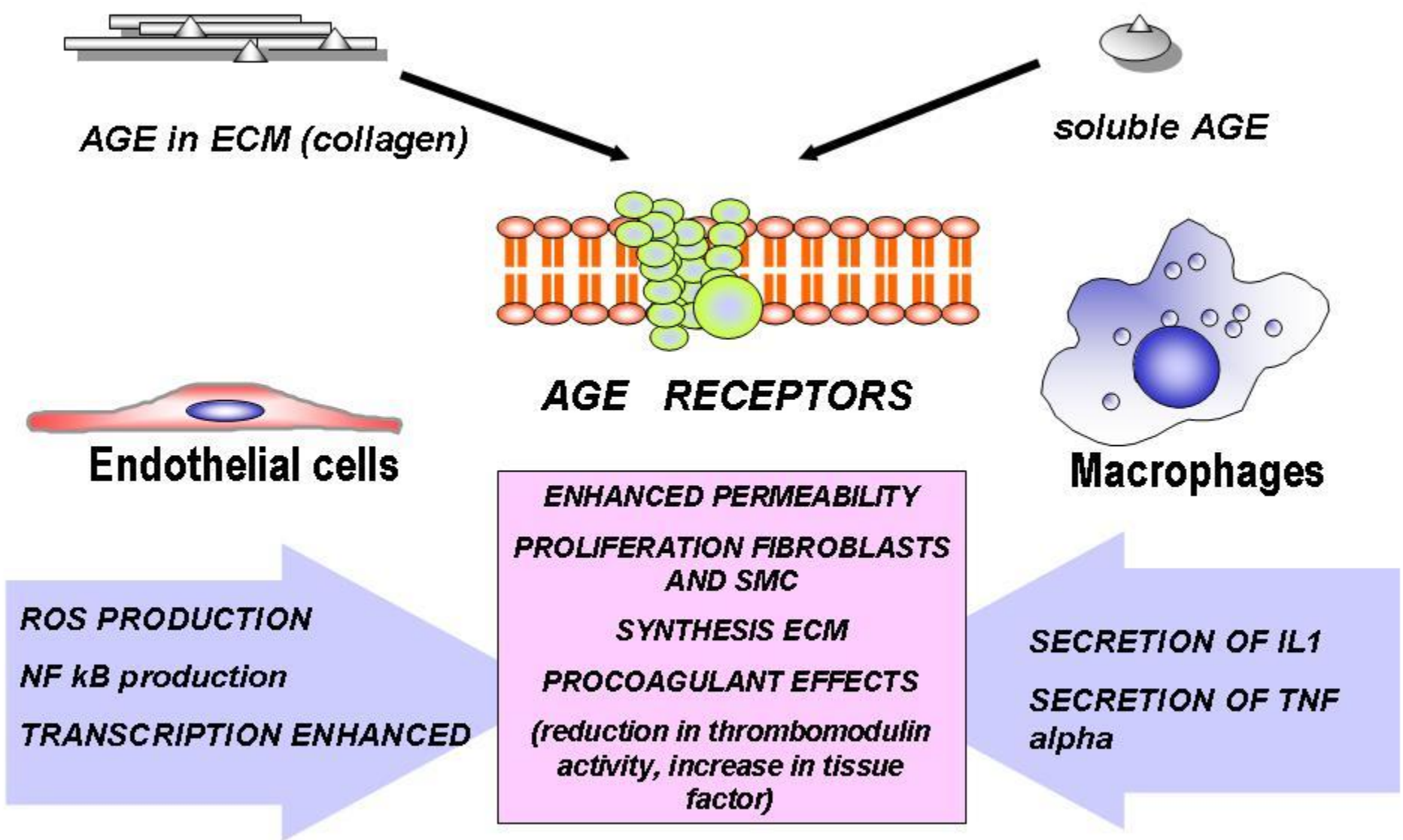
↑  
Oxidatív stressz, gyulladás

Fagocita mieloperoxidázos kísérlet

RAGE blokkolás

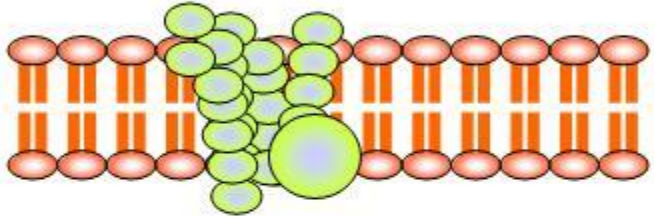
↓  
Vaszkuláris lézió szupresszió

Fig 5

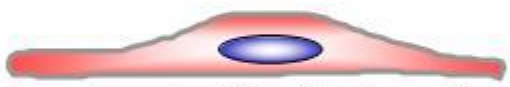


**AGE in ECM (collagen)**

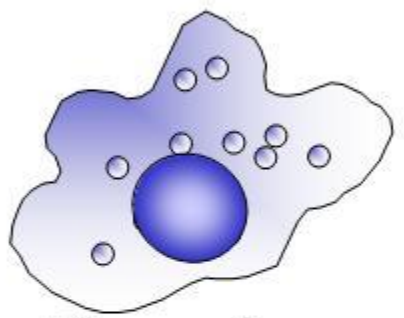
**soluble AGE**



**AGE RECEPTORS**



**Endothelial cells**

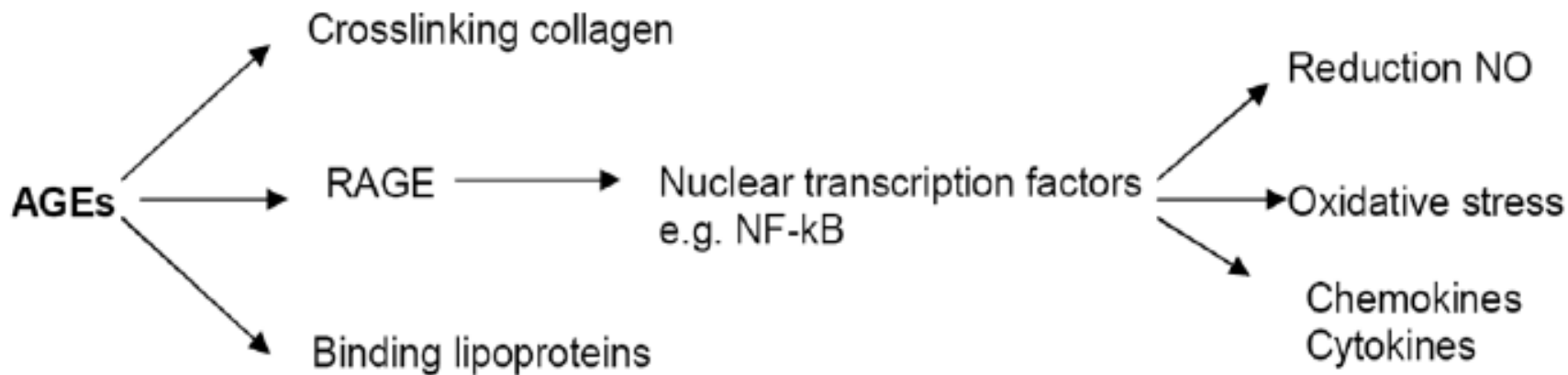


**Macrophages**

**ENHANCED PERMEABILITY**  
**PROLIFERATION FIBROBLASTS AND SMC**  
**SYNTHESIS ECM**  
**PROCOAGULANT EFFECTS**  
*(reduction in thrombomodulin activity, increase in tissue factor)*

**ROS PRODUCTION**  
**NF kB production**  
**TRANSCRIPTION ENHANCED**

**SECRETION OF IL1**  
**SECRETION OF TNF alpha**



## Poszt receptor történések

Akkumulációval korrelál a komplikáció mértéke

Diabetesben: neuropatia, nefropatia, retinopatia, szemlencse rendellenességek

Idős vs. Diabetese AGE



*Fig 7*

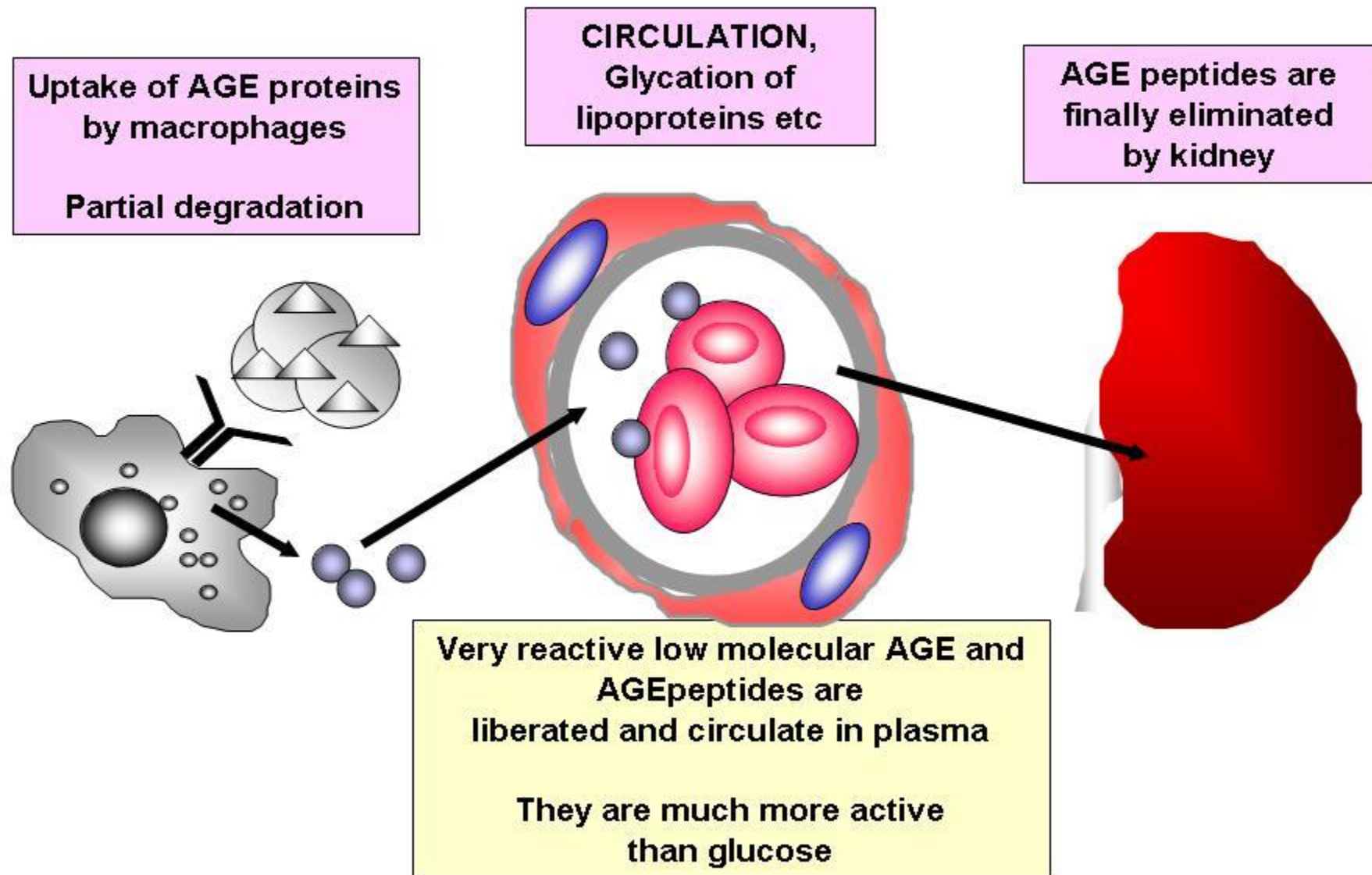


Fig 10

