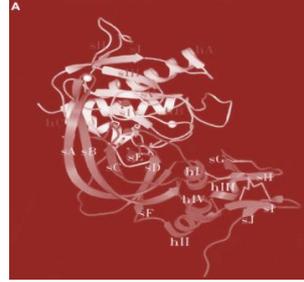




# Marcatori

marcatori di stress ossidativo e di infiammazione

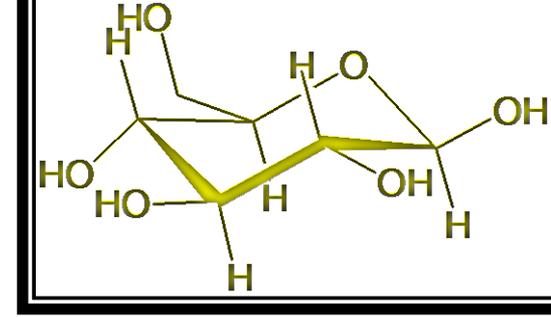


- Prodotti avanzati dell'ossidazione proteica (AOPP): proteine ossidate, marcatori di stress ossidativo specifico delle proteine.
- Ossidanti totali: marcatori del livello di stress ossidativo.  
(che marcano il livello di stress ossidativo totale. Idroperossidi e tutti quelli che ossidano il  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$ )
- **Antiossidanti totali: marcatori delle difese contro lo stress ossidativo.**
- Prodotti avanzati della Glicazione (AGEs): proteine modificate tramite glicazione non enzimatica alterano la funzionalità della stessa proteina
- MMP-9 attiva: marcatore dello stato infiammatorio.
- MMP-2 attiva: marcatore della fase riparativa.

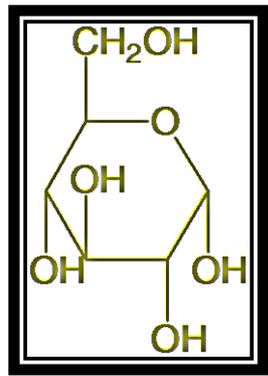
# **La glicazione non enzimatica delle proteine**

Che porta alla formazione degli AGE

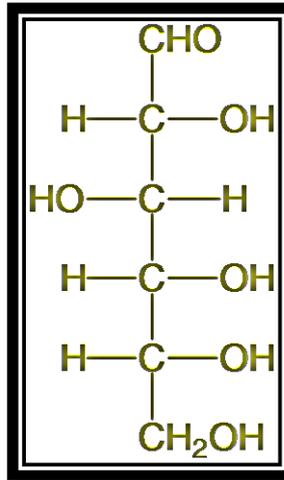
Nella rappresentazione convenzionale gli zuccheri D hanno il CH<sub>2</sub>OH in alto



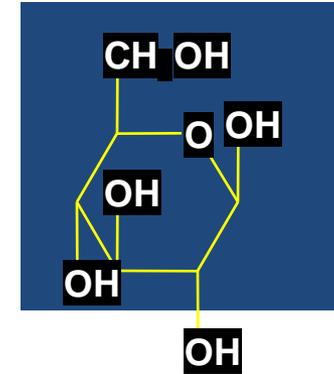
Nel nostro organismo è 1%



$\alpha$  D glucosio



D glucosio aperto



$\beta$  D glucosio

In soluzione esiste un equilibrio tra forma  $\alpha$ , forma  $\beta$  e forma aperta  
Le forme  $\alpha$  e  $\beta$  del D glucosio in soluzione acquosa si interconvertono l'una nell'altra, questo fenomeno di variazione della rotazione ottica Prende il nome di **MUTAROTAZIONE** (si ha prevalenza di forma beta)

Gli isomeri  $\alpha$  e  $\beta$  si dicono **anomeri**

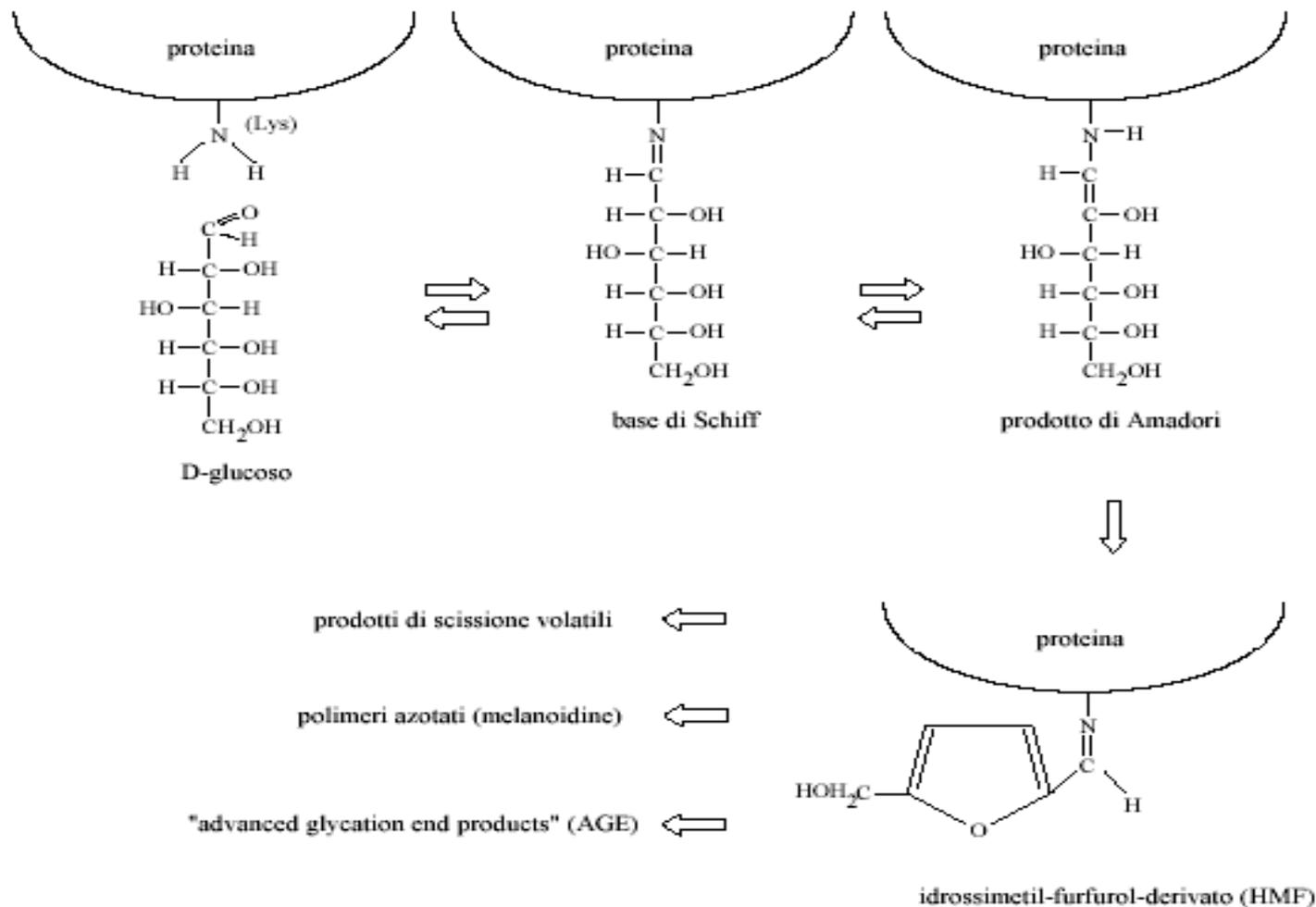
Questo significa che il glucosio in acqua è presente per il **36% in forma alfa** e per il **64% in forma beta** che ha il minor contenuto energetico

# ADDOTTI con le proteine

## GLICAZIONE non ENZIMATICA

La glicazione proteica, in quanto dipendente dal contenuto di zuccheri nel sangue, costituisce anche un marcatore di valutazione del controllo metabolico. Ciò avviene mediante la misurazione dell'emoglobina glicosilata GHb, in quanto lo zucchero si lega alla parte proteica dell'emoglobina

### 6. Reazione di Maillard:



L'inevitabile esposizione delle proteine del nostro organismo a zuccheri riducenti nell'ambito dell'intra ed extra cellulare induce una "aggregazione" **chimica** chiamata **glicazione non enzimatica**.

Il processo **di** glicazione non enzimatica ha origine **dalla reazione tra la forma aperta aldeidica di uno zucchero (glucoso, fruttosio, riboso) ed un aminoacido (di solito lisina, idrossilisina o valina) di una proteina.**

La velocità **di** questa **reazione** dipende dalla basicità del gruppo aminico, dalla sua accessibilità sterica, dal pH, dalla quantità **di** molecole disponibili e da molti altri fattori ambientali.

- Il primo prodotto (aldimina) è instabile e reversibile e si trasforma spontaneamente (settimane) in una forma più stabile definita chetoamina (forma emiacetalica ciclica).
  - **La fase precoce della glicazione - con la formazione del cosiddetto prodotto di Amadori - è stata studiata nell'uomo a partire dagli anni '70;** innumerevoli altri contributi sono seguiti successivamente, chiarendo che tutte le proteine, circolanti o meno, possono venire "glicate" a seconda della loro emivita, del livello del glucosio, dei gruppi aminici disponibili, etc.
- Dopo la formazione del prodotto di Amadori (chetoamina), se l'emivita della proteina è abbastanza lunga** si possono avere ulteriori passaggi chimici, che portano alla loro degradazione o **alla formazione di prodotti** (es. deossiglucosone) anche più reattivi delle zucchero che li ha generati: **infatti l'interazione dei nuovi composti con altri radicali aminici permette la formazione di prodotti irreversibili, brunescenti, responsabili di cross-links tra proteine.**

- Lo studio **di** questi prodotti è stato possibile proprio per la caratteristica **di** molti **di** questi esseri **di** essere fluorescenti; la prima dimostrazione della loro presenza in vivo nel cristallino e la loro riproducibilità in vitro è stata fornita da Monnier.
- Successivamente altri studi in vivo ed in vitro hanno dimostrato la presenza degli stessi nel collagene **di** vari tessuti.

- **La glicazione proteica, in quanto dipendente dal contenuto di zuccheri nel sangue, costituisce anche un marcatore di valutazione del controllo metabolico.**

Ciò avviene mediante la misurazione dell'emoglobina glicosilata GHb, in quanto lo zucchero si lega alla parte proteica dell'emoglobina

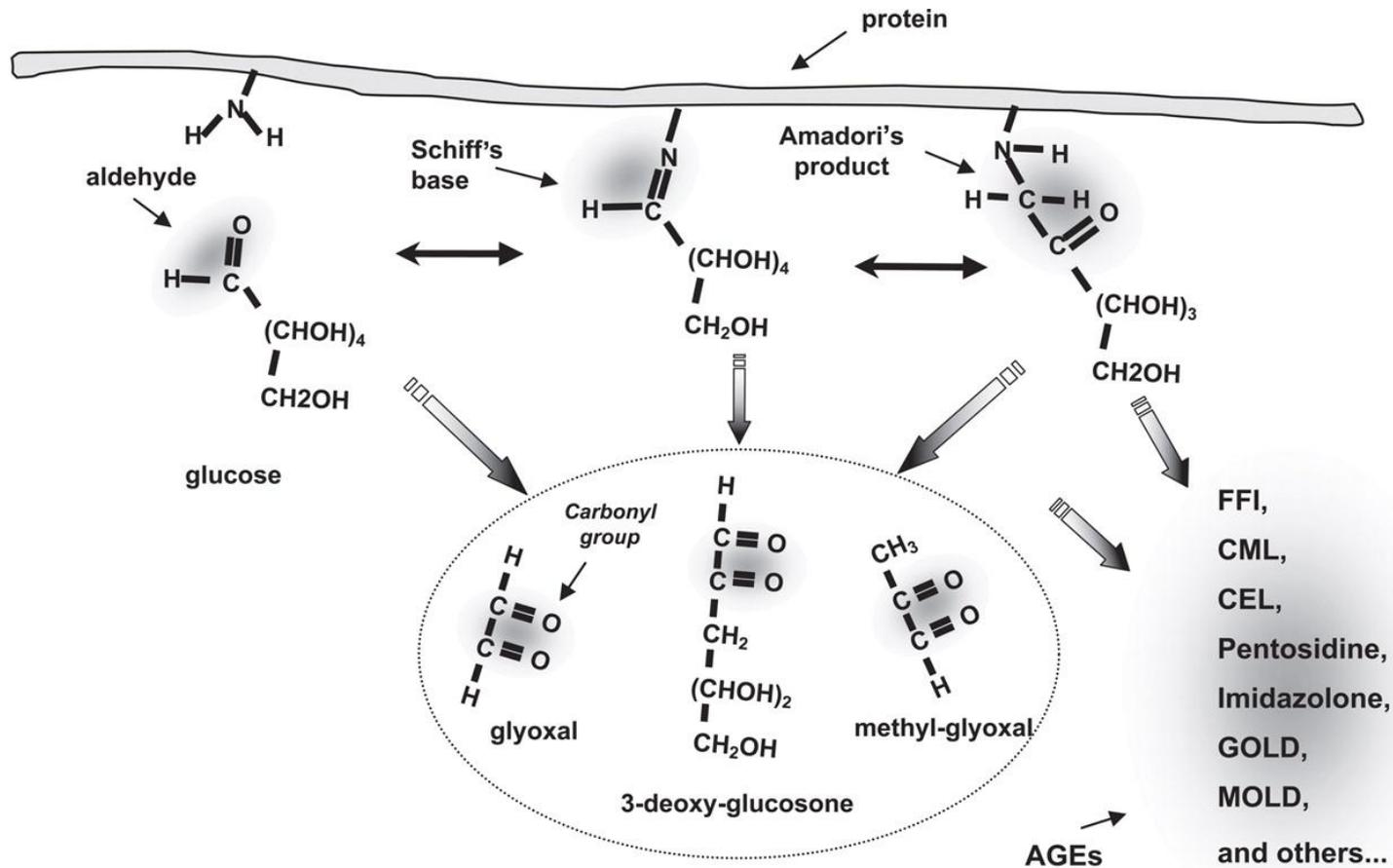
- Si formano dapprima le basi di Schiff, prodotti estremamente instabili e reversibili.
- In seguito compaiono gli addotti di Amadori (più stabili) ed
- infine i prodotti di **glicazione** avanzata (AGEs), chimicamente stabili e non degradabili enzimaticamente.

**In presenza di agenti ossidanti, la produzione di AGEs è più rapida.**

I prodotti della reazione di Maillard innescano la trascrizione di geni prosclerotici e di collageni, e interferiscono anche nel bilancio ossido-riduttivo, con stimolo macrofagico alla sintesi di radicali liberi e di molecole ad essi strettamente correlate (IL-1 $\beta$  e TNF

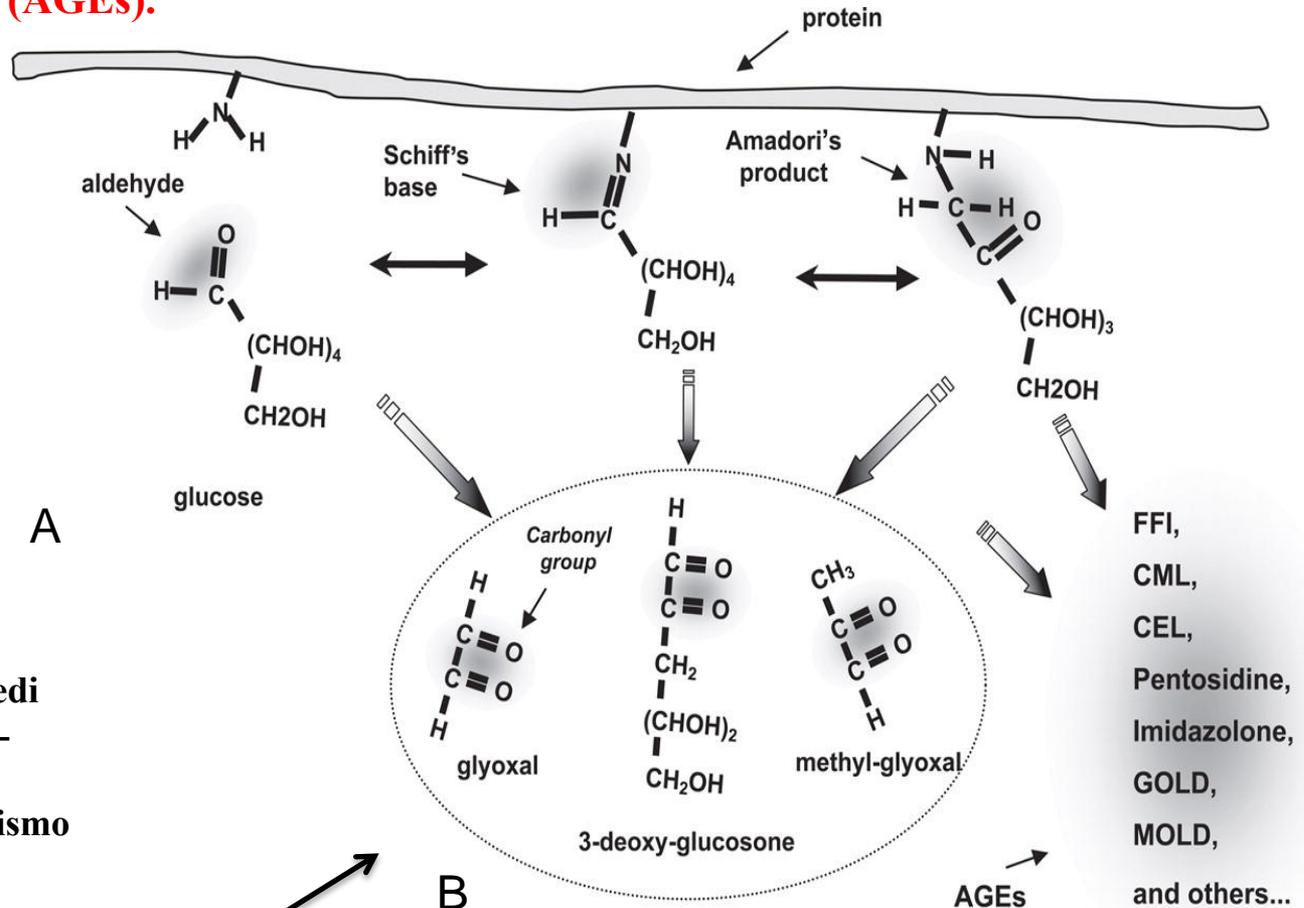


# FORMAZIONE DEGLI AGEs



**AGEs** (Advanced Glycation Endproducts): proteine o lipidi modificati tramite glicazione non enzimatica.

**Possibili vie per la formazione dei prodotti avanzati della glicazione (AGEs).**

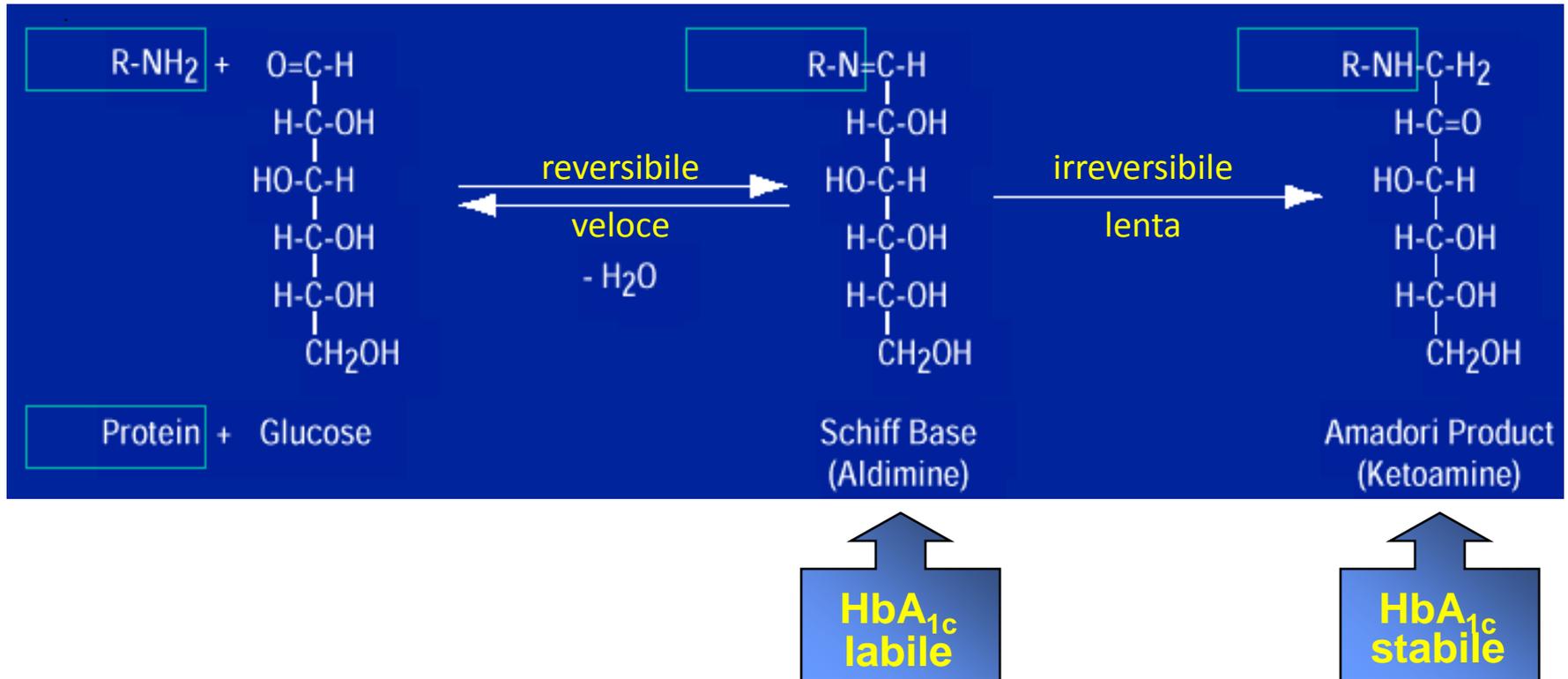


**A:** formazione degli intermedi carbonilici reattivi per auto-ossidazione del glucosio durante il normale metabolismo

**B:** formazione degli intermedi carbonilici altamente reattivi (gliossale, 3-deossiglucosone, metil gliossale) dalla decomposizione della base di Schiff e dei prodotti di amadori.

**C:** Formazione degli AGEs attraverso cambiamenti lenti e non reversibili dei prodotti di Amadori

# Hb glicata: reazione di glicazione



Reazione non enzimatica di condensazione tra il gruppo aldeidico del glucosio e il gruppo amminico N-terminale delle catene  $\beta$  della Hb.

**L'emoglobina glicosilata o glicata rappresenta il prodotto di una reazione non enzimatica tra una molecola di glucosio e il gruppo amino-terminale della valina della catena b dell'emoglobina.**

Ciò avviene in due fasi:

la prima reversibile, che conduce alla formazione di una base di Schiff (aldimina), e

una seconda irreversibile con la formazione di un prodotto di Amadori, la chetoamina.

**La formazione di HbA1c avviene durante tutto il periodo di vita del globulo rosso e dipende anche dall'età cellulare.**

**Un incremento transitorio della glicemia può produrre la formazione di una notevole quantità di aldimine, reazione comunque reversibile con la normalizzazione dei valori glicemici. La persistenza di iperglicemia, tuttavia, rende tale reazione irreversibile, per cui la molecola di emoglobina resterà "glicata" sino alla morte del globulo rosso.**

**E' stata dimostrata la relazione tra valore glicemico medio e percentuale di Hb-glic .**

Generalmente, ogni aumento di 1% dell'Hb-glic corrisponde ad un aumento della glicemia pari a 35 mg/dl di glucosio plasmatico medio.