

LA GLUCOTOXICITE

Glucotoxicité et implication dans le développement du diabète de type 2

Associés au diabète de type 2, il y a des complications macro et micro vasculaires, et les éléments à la base de ces complications convergeaient vers les mêmes conséquences : **la glucotoxicité** et **la lipotoxicité**.

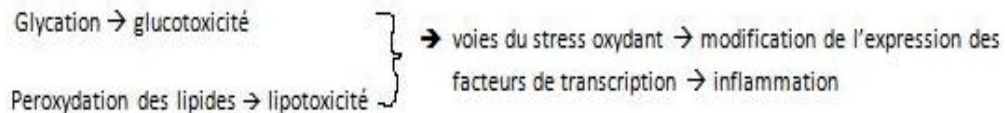
Concernant la **glucotoxicité** (c'est-à-dire l'hyperglycémie) :

- *Au travers de quels mécanismes le glucose pouvait-il devenir toxique ? (Quand on dit glucose, on pense à tous les Oses)*
 - *Comment ces différentes molécules glucidiques étaient susceptibles d'induire ces complications, ou d'être associés à ces complications ?*
- Réponses à ces questions essentiellement au travers de la **mise en place de la glycation**.

Objectif du cours :

- Définir ce qu'est la glycation
- Montrer comment, à partir d'une hyperglycémie chronique, vont se mettre en place les différents processus d'aggravation :
 - la résistance à l'insuline,
 - la mise en place tous les processus associés au développement des complications principalement micro vasculaire.

En résumé :



A. INTRODUCTION

Le diabète est en pleine expansion : en 2025, à peu près 300 millions de patients exprimeront un diabète. On fait de moins en moins la dissociation entre diabète et obésité, à tel point que l'on parle de nouvelle pathologie : « **la diabésité** » qui associe à la fois le développement du diabète et de l'obésité.

Chez les diabétiques, les **complications vasculaires (problème de micro vascularisation +++)** sont importantes :

- 75% d'entre eux meurent de complications liés à des thromboses,
- 10 % de personnes dialysées ou présentant une maladie chronique rénale sévère sont diabétiques,
- la première cause d'amputation de membres non traumatique est le diabète dans le monde,
- 5 à 10 % des diabétiques dans le monde sont ou seront amputés.

Mais comment une simple variation du taux de glucose dans le sang peut aboutir à un profil aussi défavorable ?

Résistance à l'insuline = conditions pour lesquelles des concentrations d'insuline supérieures à la normale sont nécessaires pour générer une réponse biologique normale.

L'insuline est une hormone hypoglycémiante, qui agit sur des tissus cibles :

- le muscle,
- le tissu adipeux,
- le foie.

Elle a aussi des effets :

- Sur la croissance cellulaire,
- sur l'apoptose,
- sur des gènes, en particulier sur ceux du métabolisme glucidiques :
 - la glucokinase

- *la PEPCK*

1. Le diabète de type 2 est associé à une **résistance à l'insuline** qui va être **compensée** par une **hyperactivité des cellules béta**.

Ces cellules vont, au fur et à mesure, être **nécrosées** et **mises en apoptose**.

Mise en place du dysfonctionnement des cellules béta :

- **altération du transporteur GLUT 2**
- mise en place d'un **stress** qui induit une surproduction d'insuline
- modification des **radicaux libres**

A un moment donné la **sécrétion d'insuline devient insuffisante** pour compenser la résistance à l'insuline.

Cette résistance à l'insuline est **associée** à une **multitude de pathologies** comme le **syndrome métabolique**, l'aggravation des maladies neuro dégénérative, l'implication de la résistance à l'insuline et la sensibilité à certaines cellules cancéreuses, les dyslipidémies, les stéatoses hépatiques associées à un dysfonctionnement des cellules hépatiques (ici ce sera de la lipotoxicité plutôt que de la glucotoxicité), l'obésité centrale...

→ **diminution de l'espérance de vie de façon très significative.**

2. De plus, au fur et à mesure que se met en place le diabète, ce dernier va augmenter cette résistance à l'insuline, et augmenter le dysfonctionnement des cellules béta → un **cercle vicieux** se met en place :

- Au début : cercle vicieux initié,
- Ensuite : Le phénomène s'amplifie : la résistance à l'insuline va augmenter l'hyperfonctionnement des cellules béta qui vont finir par dysfonctionner.
- De plus : le déficit d'insuline et la résistance à l'insuline vont être à l'origine du diabète de type 2.
- Diabète de type 2 : va à la fois participer, avec le syndrome inflammatoire qu'il met en place, à une plus grande dysfonction des cellules Béta et donc une augmentation de la résistance à l'insuline

→ Donc dès le moment où le mécanisme est initié, tout va tendre vers une aggravation irréversible de la pathologie.

3. Il y a une **relation directe** entre **l'altération tissulaire** et l'hyperglycémie :

a. L'hyperglycémie va activer **la voie de la glycation**

Accroissement de la glycation des protéines → formation de **produit terminaux** de la glycation des protéines (AGES) → participent à la production et à la sécrétion de **cytokines inflammatoires** qui en allant se fixer sur les tissus cibles participeront au développement de la **résistance à l'insuline** et au développement d'un **syndrome inflammatoire** → altération des fonctions des protéines.

Exemple : Le **TNF alpha** est une **cytokine pro inflammatoire**. Quand le TNF alpha va se fixer sur son récepteur, il va induire :

- la production de la **protéine SOX 3** qui est un **inhibiteur compétitif au niveau de la signalisation de l'insuline**.
- Il va également induire dans certaine condition **l'activation d'une kinase de stress JnK** qui va pouvoir **phosphoryler IRS 1 sur sérine** ce qui va **bloquer la voie de signalisation** à l'insuline et **augmenter la résistance à l'insuline**.

b. En même temps, comme on est en phase d'hyperglycémie, il y a mise en place d'une **voie annexe, la voie des polyols.**

Dans les conditions physio, celle-ci est **inactive** car les métabolites sont transformés en fonction des vitesses de flux et que les vitesses de flux glycolytique pentose phosphate sont nettement plus importantes que la vitesse de flux de la voie des polyols.

Dans des conditions d'hyperglycémie (excédant de glucose dans la cellule), automatiquement, elle est **activée**, et va avoir des conséquences très graves :

- induction de la production d'espèces réactives de l'oxygène
- Production de sorbitol qui est une molécule non diffusible et qui va modifier l'osmolarité de la cellule

Qu'est ce que la glucotoxicité ?

Elle est consécutive à une **hyperglycémie chronique**.

Dans des conditions physiologiques : hyperglycémie **aigue, postprandiale** : positif, car elle va **stimuler la synthèse** et la **sécrétion d'insuline**.

Dans des conditions pathologiques : l'hyperglycémie **chronique** va être à la base d'un **accroissement de la résistance à l'insuline** et du **dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline**.

Elle est aussi impliquée dans la survenue d'événements macro et surtout **micro angiogéniques**, par l'intermédiaire de **l'activation de manière anormalement importante de 4 voies** :

- **la voie des polyols**
- **Des exo amines**
- **Des isoformes des PKC toxiques**
- **De la glycation non enzymatique des protéines.**

Toutes ces voies auront comme conséquence une **altération de la voie de signalisation de l'insuline** et le **développement d'un stress oxydant**.

En effet, Toutes les cellules de l'organisme possèdent un transporteur du glucose, **GLUT 1**.

Tous ces transporteurs de la famille GLUT **travaillent à l'équilibre** : quand il y a un gradient de concentration de glucose qui se met en place de part en d'autre de la membrane, il y a flux de glucose au travers de la membrane via de transporteur pour arriver à un équilibre de concentration de part et d'autre de la membrane.

Donc dans des conditions d'hyperglycémie, toutes les cellules de l'organisme seront soumises à un **afflux de glucose intracellulaire**.

Cet afflux va **amplifier la glycolyse**, puis va **amplifier le cycle de Krebs** et la **chaîne respiratoire mitochondriale** → **production d'espèces réactives de l'oxygène**.

En réponse à un emballement du catabolisme oxydatif du glucose → **inhibition de la GALD 3 P déshydrogénase**

- **accumulation** de tous les **intermédiaires métaboliques en amont** de l'action de cette enzyme :
 - des 2 trioses phosphates,

- Fructose 1,6 di phosphate
- Fructose 6 phosphate
- Glucose 6 phosphate
- Glucose

- **Donc les voies annexes sont activées :**

- **Voie des polyols**

Glucose → **fructose** avec utilisation d'un **NADPH**.

Conséquences:

- **dépression en NADPH.**
- **diminution de la résistance aux espèces réactives de l'oxygène** puisque la glutathion oxydase ne pourra plus fonctionner pour restituer le glutathion réduit.
- **la catalase ne fonctionne plus** → augmentation du **sorbitol** → **modification de l'osmolarité** de la cellule → **un accroissement de la résistance à l'insuline.**
 - Le fructose va pouvoir **générer des produits de glycation.**

- **Voie des exo amines**

Le fructose 1,6 di phosphate, va activer la voie des exo amines.

Conséquence : **génération de facteurs de transcription pro inflammatoires.**

- **Voie des PKC :**

Elévation de **di hydroxy acétone phosphate (DHAP)** au même titre que le GALD 3 phosphate.

Mais on aura **9 fois plus de DHAP** que de GALD 3 P.

→ génération de **diacide glycérol** à partir de l'alpha glycérol phosphate → activation de PKC toxique pour l'organisme

De plus : **DHAP** → **méthyl glyoxal**.

Normalement ce méthyl glyoxal est neutralisé par 2 enzymes, les glyoxalases, qui travaillent avec le NADPH.

La **dépression en NADPH** fait que le méthyl glyoxal **ne pourra pas être neutralisé** → glycation des protéines intracellulaires.

- **Glycation non enzymatique**

Peut être **intra** (par ex à partir du DHAP → méthyl glyoxal) ou **extra cellulaire** (glucose libre ou fructose via la voie des polyols, → glyoxal, méthyl glyoxal et 3 deoxyglucosone)

→ Génération d'alpha céto aldéhydes : glyoxal, le méthyl glyoxal et le 3 deoxyglucosone, à la base du stress cytotoxique.

Elle sera à la fois associée à un **accroissement de la résistance à l'insuline**, mais aussi et surtout, associée aux **complications micro vasculaires** que l'on observe chez les diabétiques.

B. LA GLYCATION

Glycation = « ...*Toutes les réactions fixant un sucre à une protéine ou à un peptide, qu'ils forment ou non une liaison glycosidique. Le produit de la glycation est une glycoprotéine...* »

- **Glycation enzymatique** (formation de **glycoprotéine**)

De façon physiologique, la glycation = processus normal correspondant à la **maturation post traductionnelle**, régulée par des **mécanismes enzymatiques**, de la protéine qui une fois glyquée va devenir une **glyco protéine**.

Et cette glycolisation s'effectue en partie dans le réticulum endoplasmique puis dans le golgi (CYS puis TRANS) et enfin ces glycoprotéines sont stockées dans des vésicules pour être exprimées à la surface de la membrane. .

- **Glycation non enzymatique** (formation de **protéines glyquées**), *dont nous parlerons en cours*

La protéine, quelque soit sa nature, sa fonction, va pouvoir soit sur **des lysines** (surtout), soit **des arginines** et à un degré moindre des **cystéines**, fixer une **molécule de glucide**.

- Cette glycation n'est **pas spécifique au glucose**, elle touche pratiquement tous les glucides.
- Cette fixation **aléatoire non régulée** est une fixation d'un sucre sur la protéine **sans l'intervention d'une quelconque enzyme**.

C'est uniquement grâce à la rencontre du **sucre** avec un **groupement NH₃ de la lysine**, un groupement **guanidine de l'arginine**, ou un groupement **SH de la cystéine** que va se faire la réaction.

Cette réaction du moment qu'elle est **aspécifique**, va pouvoir se faire aussi bien sur un **acide nucléique**, une **protéine** ou un **lipide**, donc qui s'il y a un **groupement NH₃**.

La glycation sur les acides nucléiques va induire des modifications d'expression de gène qui peuvent aboutir soit à la mise en apoptose de la cellule soit à la transformation de la cellule.

- Cette réaction ne peut se faire que si l'**hyperglycémie** est **relativement importante** et **durable dans le temps**.

1. GLYCATION NON ENZYMATIQUE

HISTORIQUE

Dans l'industrie alimentaire : c'est une réaction spontanée connue depuis longtemps: « brunissement des protéines » = condensation des sucres sur les protéines au cours de la stérilisation.

- 1900 : Maillard explique le brunissement des protéines : « réaction de Maillard » ou « produit de Maillard »

Identifié plus récemment chez l'homme :

- Années 70 : les premières glycation ont été proposées et associent l'augmentation de la glycation au diabète sucré.

- Une 10 aine d'année plus tard : confirmation de la relation entre glycation des protéines et développement du diabète de type 2.

On a aussi montré que cette glycation était physiologique, c'est-à-dire qu'à tout moment on fait de la glycation. Le problème c'est de l'éliminer.

- Fin des années 90 : association de la glycation non enzymatique aux pathologies qui sont la conséquence du développement du diabète de type 2.

La relation directe entre la glycation et les phénomènes suivants devient évidente :

- les néphropathies par des modifications de la membrane basale
- les rétinopathies par la destruction des cellules basales qui sont le support des cellules rétiniennees
- les neuropathies, le développement de la ? de la protéine tau dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

→ **Ce processus constitue le lien direct entre l'hyperglycémie et les pathologies qui y sont associées.**

CARACTERISTIQUES

- Cette glycation concerne
 - toutes les protéines de l'organisme
 - **Circulantes** : *albumine glyquée, hémoglobine glyquée*
 - **tissulaires**
 - **intracellulaires** : *glyquées par des métabolites générés par l'hyperactivité glycolytique (intermédiaires de la voie des polyols et de la glycolyse)*
 - **extracellulaire** : *albumine*

Le suivi du diabétique va se faire par le contrôle de la glycémie mais aussi essentiellement au travers du dosage à peu près tous les trois mois de l'hémoglobine a 1C (glyquée sur la 1^{ère} cystéine) car c'est une hémoglobine glyquée et son taux donne une indication sur une autre protéine circulante (l'albumine), qui elle est le support de la glucotoxicité

- les acides nucléaires et les lipides (molécules comprenant des groupements aminés).

- La glycation est une réaction

- Générale : qu'on peut faire in vivo, on vitro

Quand on veut faire un glycation au laboratoire, on prend de l'albumine, du glucose dans un milieu tamponné avec des antibiotiques pour éviter la venue de moisissures et bactéries. On met ça dans un incubateur pendant 6 semaines, et au bout de 6 semaines, la solution qui était totalement limpide, transparente, devient jaune foncée.

Elle reflète l'intensité de glycation de l'albumine qui était dans le tube.

- Irréversible et cumulative :

C'est une réaction qui se fait **très rapidement**, qui est **réversible dans une première phase** et à un moment donné **devient irréversible**.

- En plusieurs étapes

Comme le processus est aléatoire et qu'il va s'effectuer en plusieurs étapes, on va avoir une **grande hétérogénéité des produit de glycation**.

Il a été décidé d'en posé un, **l'hémoglobine glyquée HB1C** (glyquée sur l'acide aminé n1 qui est une lysine).

- Cette réaction va impliquer 2 familles de composants :

- L'élément qui va être glyqué :

- une protéine,
- un acide nucléique
- un lipide.

→ Possédant un groupement aminé provenant d'une lysine, d'une arginine et maintenant on le sait à un degré moindre cystéine.

- **L'élément glycant**

Sera à la fois :

- **élément glycan**
- **composant énergétique** car il apportera en même temps **l'énergie pour faire la réaction.**

Ce peut être **une ose simple** (ou un dérivé d'une ose) :

- **natif**
- **phosphorylé** : la réaction se fera encore plus vite
- **oxydé**

L'élément glycant sur lequel on se focalise est le glucose.

La réaction est **non enzymatique** c'est-à-dire qu'elle est aléatoire. Ce sera le **taux représentatif** de telle ou telle protéine (si on prend les protéines pour exemple) par rapport à un élément glycan (glucide par exemple) qui déterminera quelle protéine aura le plus de chance d'être glyquée par rapport à une autre protéine, **mais il n'y a pas de préférence de l'une par rapport à l'autre.**

Ce qui va **différencier un sucre d'un autre**, ce sera la **vitesse** avec laquelle la glycation pourra se faire.

- **Différence entre glycation extra et intra cellulaire :**

A l'extérieur de la cellule : la glycation se fait **directement** par l'association entre un sucre (**glucose**) et un groupement amine.

Le 3 deoxyglucosone, va être généré à partir d'un dérivé d'Amadori et on va le retrouver plus intervenant dans la glycation extracellulaire qu'intracellulaire.

A l'intérieur de la cellule : le processus de glycation sera différent. Ce ne sera pas le glucose qui sera l'élément déclenchant mais des **métabolites qui dérivent de la voie glycolytique** tel que le **glyoxal** et de **méthyl glyoxal** à cause de l'inactivation de la GALD 3P.

DEROULEMENT DE LA REACTION

❖ PHASE PECOCE

La fonction linéaire du sucre va libérer **une fonction aldéhyde** qui va se traduire par une **haute réactivité** du sucre avec un groupement NH₂.

La réaction se fait **instantanément**, il n'y a **pas besoin d'énergie**.

Durée de la réaction : **quelques heures**

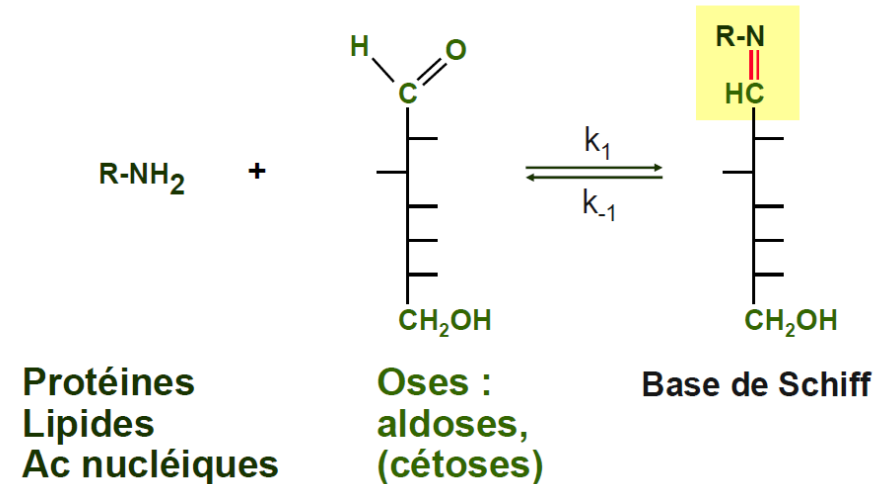
Nous avons alors une molécule complexe : la **base de SCHIFF** (CH = RN) = sucre associé à un groupement animé.

Tant que le produit est sous la **forme base de SCHIFF**, la **réaction est réversible**, donc la glycation se fait à tout moment.

Loi d'action de masse : si on diminue le glucose, le glucose contenu dans la base de SCHIFF aura tendance à se dissocier pour remplacer le glucose circulant et rétablir la concentration de glucose circulant.

Dans les conditions physiologiques : Quand on prend un repas riche en sucre, la glycation se met en place :

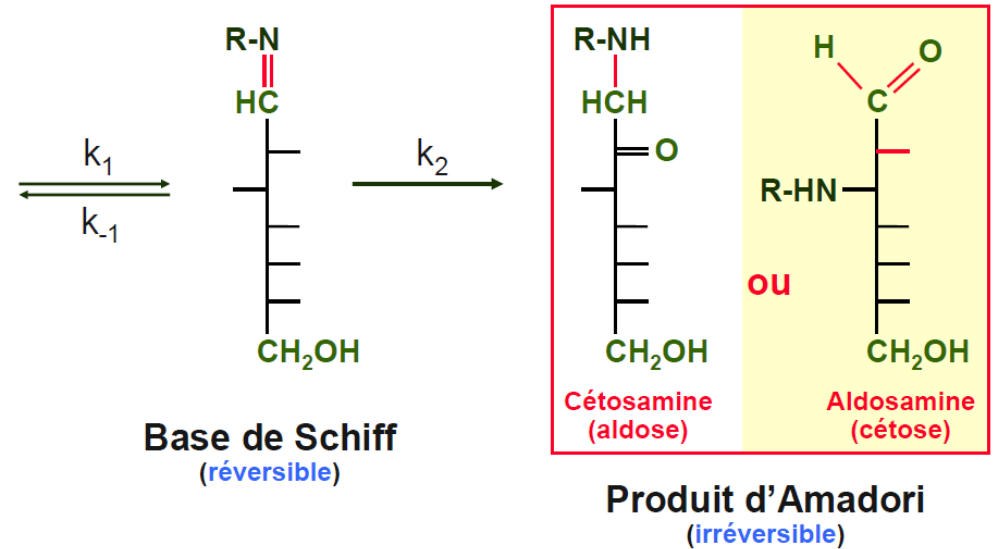
- Au début : création de base SCHIFF
- Ensuite, quand la digestion avance : D'après la loi d'action de masse : Une sorte de tampon se met en place, **la base de SCHIFF se dissocie**



Dans des conditions pathologiques : Si on a une **hyperglycémie chronique**, d'après la loi d'action des masses, la **base de SCHIFF n'aura pas tendance à se dissocier**.

Cette structure (la base de SCHIFF) va pouvoir subir un **réarrangement intramoléculaire** qui aboutira à l'un et l'autre de ces produits (l'un n'excluant pas l'autre car on est toujours dans de l'aléatoire), qui sont des **produits d'Amadori** :

- **cetosamine**, généralement généré à partir des aldoses,
- **aldosamine**, généralement généré à partir des cétooses.



Le produit d'Amadori est la **1^{ère} forme de produit de la glycation**.

A ce stade là, la glycation est rendue **irréversible**, on ne peut plus revenir à une restitution du glucose, el produit d'Amadori est un produit irréversible.

Durée de la transformation de la base de SCHIFF en produit d'Amadori : **quelques jours**

Exemple de la glycation : l'hémoglobine HB A1C est un produit d'Amadori (le plus représenté) issu de la glycation précoce.

On dose l'hémoglobine HB A1C comme index moyen de la glycémie sur trois mois et surtout comme index du niveau de glycation des protéines de l'organisme.

Si on la laisse dans un tube évoluer dans le temps, le glucose présent sur le NH3 de l'extrémité N-terminale bascule vers un arrangement pour aboutir à une glycation annexe.

❖ SUITE DES FESTIVITES

Mais ces produits de glycation précoce ou dérivés d'Amadori ne vont pas rester ainsi.

La toxicité est directement proportionnelle à la durée de vie de la protéine :

- Une protéine qui a une durée de vie courte, quand elle sera glyquée, son turn over sera amplifié et ça n'aura aucune conséquence.

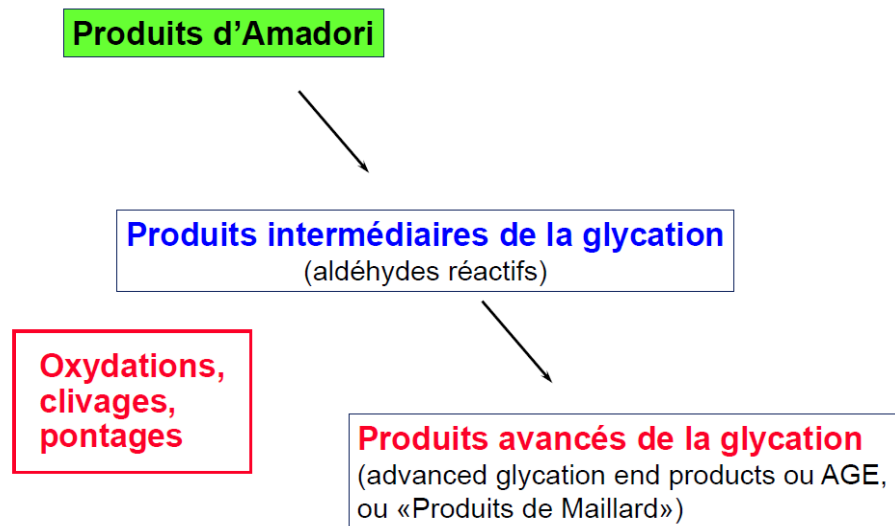
Une protéine qui a une durée de vie longue, comme l'hémoglobine (mais l'hémoglobine est encapsulée) ou comme l'albumine, aura la possibilité de modifier ses dérivés d'Amadori, de modifier ses résidus de glucose qui auront été fixé, car la protéine n'aura pas été dégradée. On aboutit d'abord à des produits intermédiaires de glycation puis à des produits de glycation avancés. Ce seront ces produits de glycation avancé qui sont le support de la glucotoxicité. Plus le **remodelage** des produits glycants sur la protéine sera **important**, plus la **toxicité sera nocive**.

L'albumine glyquée, quand elle va exercer sa glucotoxicité ça va être un mélange de toute ces formes, puisqu'il n'y a pas de mécanisme de régulation, donc on aura tantôt de l'albumine glyquée avec certaine forme, et tantôt de l'albumine glyquée avec d'autre forme.

Et il n'y a pas quelque chose de constant dans le temps ou de reproductible, car c'est toujours dans de l'aléatoire.

Alors que l'hémoglobine A1C, c'est toujours le même processus de glycation.

-



Produits intermédiaires de la glycation

- Formation d'intermédiaires réactifs à partir des produits d'Amadori :
 - (1, 3 et 4)-déoxyglucosones
 - Aldéhydes (glyoxal, méthylglyoxal)

Produits avancés de la glycation

- Clivage de la chaîne peptidique
- Réaction de ces composés et/ou des aldéhydes avec les groupements aminés de protéines → formation de nouveaux adduits

→ Phase de propagation de la glyc(oxyd)ation

A partir du produit d'Amadori, les **résidus glucoses** ainsi fixés, s'ils ne sont pas neutralisés (si la protéine n'est pas dégradée) vont subir des **transformations oxydatives ou non oxydatives**, qui auront pour **objectif de casser la molécule**.

Une **partie** restera **accrochée à la molécule**, une **partie sera libérée** = **alpha céto aldéhydes (méthyl glyoxal et glyoxal) = produits intermédiaires**

Or, on sait que le glyoxal et le méthyl glyoxal, sont aussi des produits de la voie des pentoses phosphate en cas d'hyperglycémie chronique.

→ Donc on aura **ces alphas céto aldéhydes à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule**.

Ces alpha céto aldéhydes ainsi générés vont **se refixer sur la protéine** pour générer des **produits avancés de la glycation** qui sont les **supports de la glucotoxicité**.

Un glycant peut générer jusqu'à deux trois produits glycants ou portants qui se refixeront et ainsi de suite, car l'alpha céto aldéhyde va pouvoir se refixer sur la protéine, mais aussi sur d'autre protéine. Donc ces alphas céto aldéhydes sont aussi à **l'origine de la propagation de la glycation**.

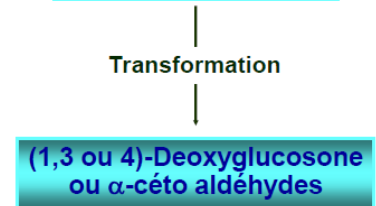
Pour arriver aux produits de glycation avancés, il faut **plusieurs semaines voire plusieurs mois**.

Plus on laisse longtemps, plus les produits sont toxiques.

Produits précoces de la glycation



Produits intermédiaires de la glycation



Produits avancés (terminaux) de la glycation



→ Phase de propagation de la glycation

Support de l'hétérogénéité de la glycation : manière avec laquelle ils vont se refixer, site sur lequel ils vont se fixer, le produit qui aura été généré : proportion de glyoxal et de méthyl glyoxal.

Tout ces processus sont non enzymatiques.

EN RESUME

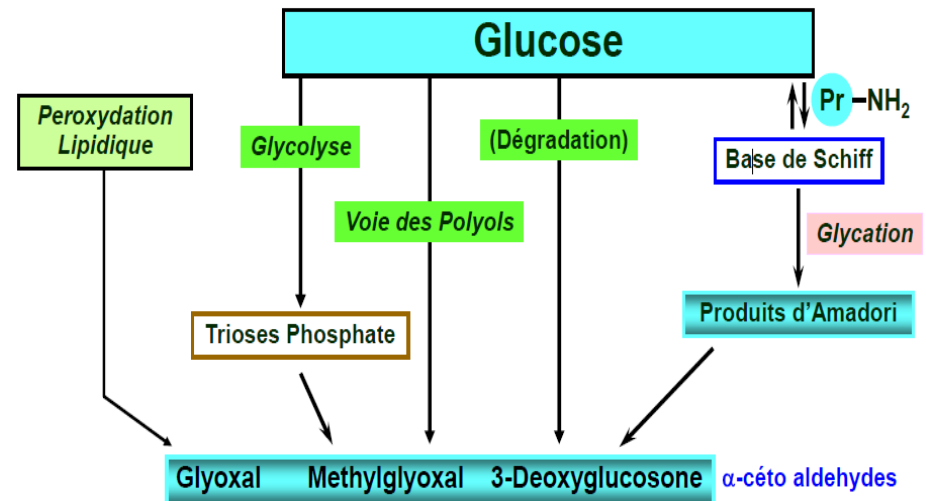
Le glucose est à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

On va d'abord prendre celui à l'intérieur :

On est dans des conditions **d'hyperglycémies chroniques**, ces conditions vont faire que le glucose va pouvoir se fixer sur le groupement NH3 d'une molécule pour arriver à la formation d'une **base de SCHIFF**.

A ce moment là, la réaction peut être réversible, c'est pour ça que dans des conditions physiologiques on forme de la glycation et on l'élimine d'emblée. Si on reste dans conditions d'hyperglycémie chronique, c'est-à-dire où on ne peut pas renverser la réaction, la base de SHIFF va être stabilisée en **cetosamine** ou **aldosamine = produit d'Amadori = produit de glycation précoce.**

Produits intermédiaires de la glycation : aldéhydes réactifs



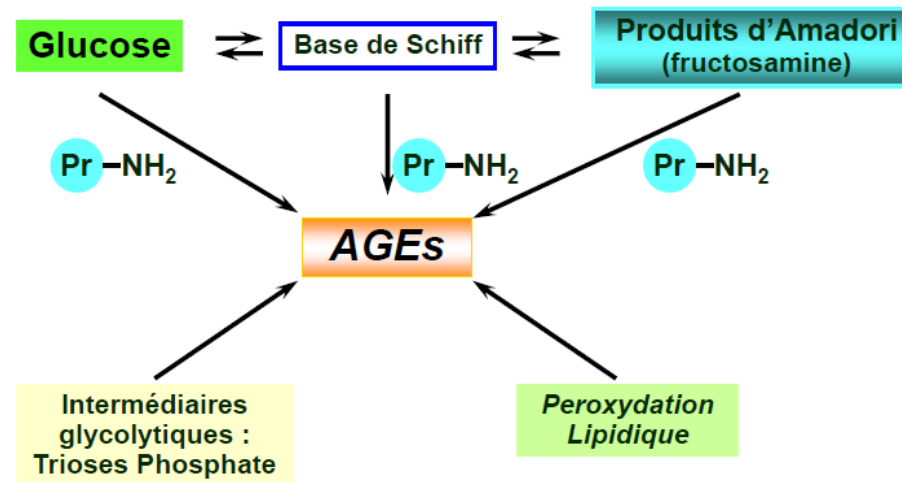
Ces produits d'Amadori vont être redistribués, c'est-à-dire que les résidus glycants vont être cassés en **alpha céto aldéhyde** = **produits intermédiaire**:

- glyoxal,
- méthyl glyoxal
- 3 deoxyglucosone.

Ces produits vont être le **support à la fois de la formation des produits de glycation avancés hétérogène**, et seront le **support de la dispersion**, de la propagation de la glycation.

Ensuite, vont se former les **produits avancés**, support de la glucotoxicité.

Produits avancés de la glycation



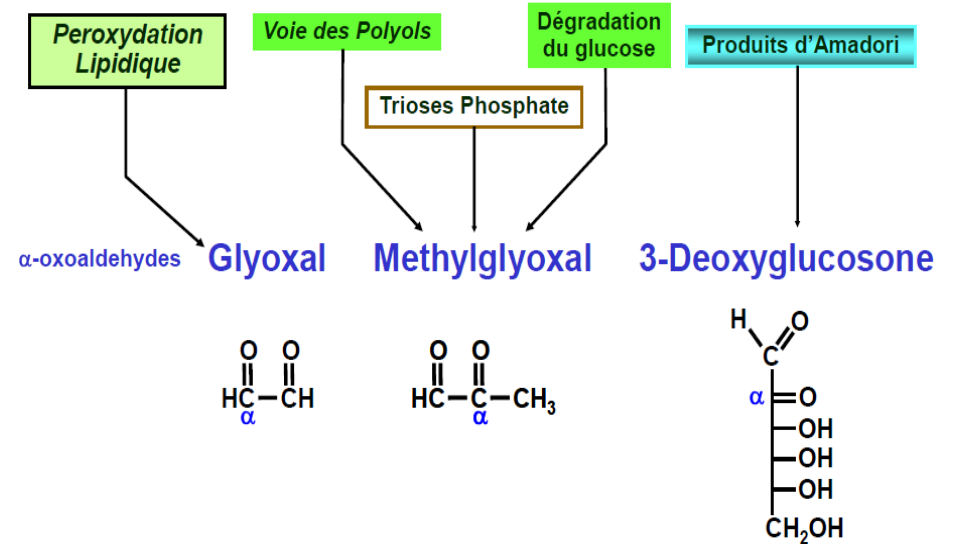
Cette voie n'est pas la seule, d'autres voies peuvent aboutir à la formation des produits de glycation :

- Le **glucose** peut être **directement transformé en deoxyglucosone** et dès lors cette molécule se fixe sur la protéine : ce phénomène est **extracellulaire** et peu significatif.
- A **l'intérieur de la cellule**, quand on est en hyperglycémie, il ya une **hyperactivité glycolytique**. On a des taux de trioses phosphate très élevés et surtout en **DHAP**. Celui-ci se transforme en **méthyl glyoxal**, directement en se fixant sur une protéine, pourra aboutir à la **glycation**.

Donc la glycation intracellulaire rejoint, via l'intermédiaire glycolytique « triose phosphate », la **phase de formation de des produits hétérogènes de glycation**.

- La **voie des polyols**, notamment grâce au **fructose** pourra générer du **méthyl glyoxal** et arriver à la **glycation des protéines intracellulaires**.

Produits intermédiaires de la glycation : aldéhydes réactifs



Quelque soient les protéines, les acides nucléiques et les lipides, à condition qu'ils aient un groupement NH3, leur glycation est possible à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule.

PATHOLOGIES ASSOCIEES

Complications diabétiques de type néphropathie : conséquence d'une hyper glycation de la membrane basale altérant les capacités de filtration de la membrane basale.

Complication de type rétinopathie : production des produits de glycation au niveau des cellules basales sur lesquelles viennent se fixer les cellules rétiniennes. Ces cellules basales (RPE) sont indispensables pour récupérer les déchets de cellules rétiniennes et donner le facteur de croissance indispensable au fonctionnement de la cellule rétinienne.

Quand ces cellules de la membrane basale vont être confrontées au processus de glycation, elles vont rentrer en apoptose, et leur disparition va laisser la rétinienne seule, qui ne peut pas rester seule et va elle aussi rentrer en apoptose.

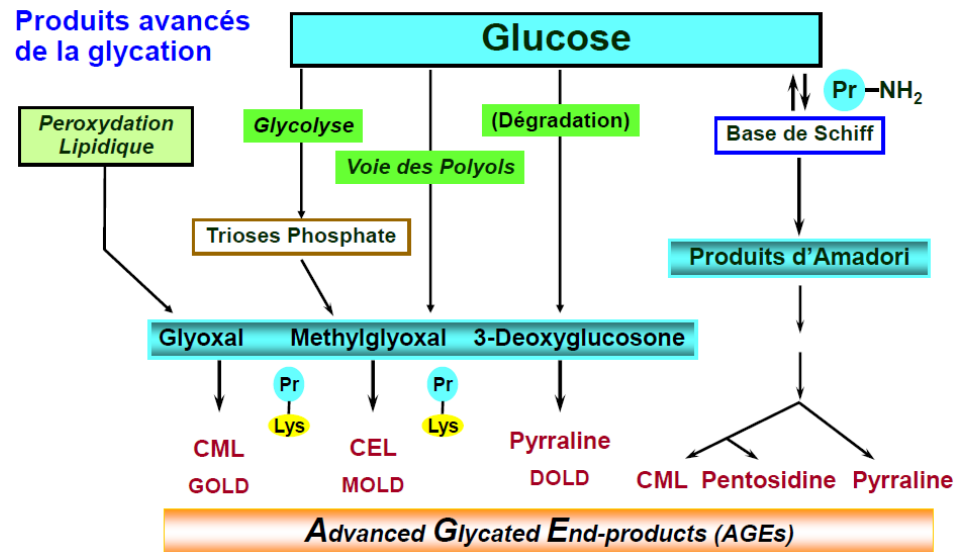
Complication de type micro vasculaire : il va y avoir un dysfonctionnement entre la communication de la cellule endothéliale et la ? permettant la fluidité de circulation sanguine par la mobilité du vaisseaux et un déficit d'irrigation.

PRODUITS DE GLYCATION

L'hétérogénéité des produits de glycation est importante
Ici sont représentés des produits de glycation parmi les plus simples.

On voit que ces produits de glycation peuvent prendre n'importe quelle **forme**,

- Simple
- Complexe.



Important : **les lysines**

Que s'est-il passé ?

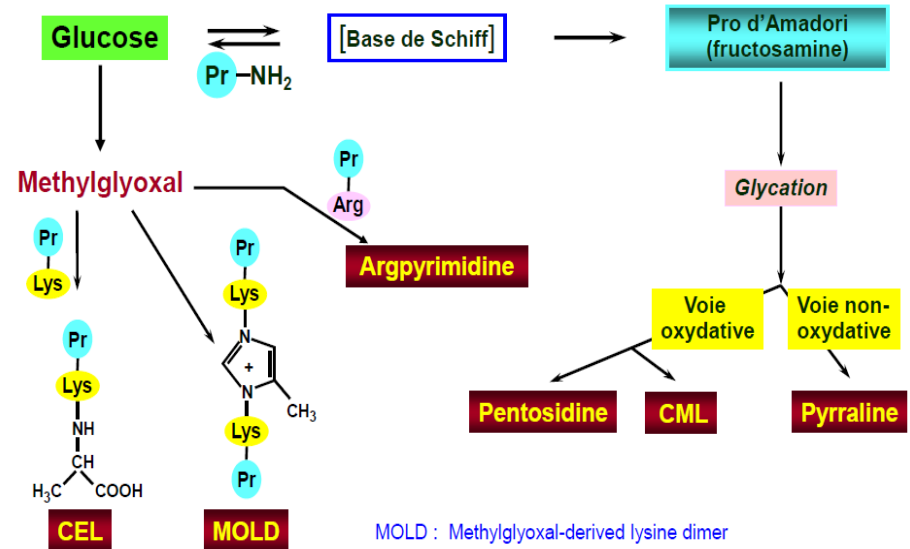
Il y a une **réaction de cross link** qui s'est faite entre 2 lysines.

Si c'est 2 lysines intra protéiques, de la même protéine, le fait de les stabiliser par une liaison covalente par une réaction de cross link va **modifier la structure de la protéine** et **dénaturer la fonction de la protéine**.

Si maintenant ces 2 lysines sont associées à deux protéines différentes, on va réaliser un cross link entre 2 protéines à fonctionnalité différentes et ce seront ces **deux protéines qui seront inhibées**.

➔ Les **voies métaboliques**, les voies de signalisation dans lesquelles sont impliquées ces protéines seront **altérées par le dysfonctionnement**.

Produits avancés de la glycation



FACTEURS ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DE LA GLYCATION DES PROTEINES

Il n'y a **aucun facteur de régulation enzymatique**, ce sont essentiellement des facteurs ?

Qu'est ce qui va permettre le développement de la glycation ?

- **La température** : C'est la loi de ? : plus on va l'augmenter, plus on va augmenter l'effet Brownien, plus on va favoriser la réaction
- **Le pH** : plus on va rendre les formes réactives, plus la glycation sera efficace : plus on va **augmenter la basicité** du milieu plus on va **rendre réactif le groupement aminé** et **plus on fera de la glycation de protéines**.
- **Les facteurs liés à la protéine** :
 - **Concentration** : plus la protéine sera représentée, plus son **taux sera important**, plus elle sera glyquée.
 - **La durée de vie** :
 - si la protéine a une durée vie courte (insuline), son effet de **glycation est peu ou pas significatif**.
 - si la protéine a une durée de vie longue comme l'albumine, **sa glycation aura une signification**. Car on va pouvoir aller vers de la glycation ultime, ce qu'on appelle les produits de glycation avancés, et plus on ira vers ces produits là, plus on aura de la **glucotoxicité**.
L'albumine ainsi glyquée de façon importante et hétérogène pourra exercer ses effets cytotoxiques.
- Plus **l'hyperglycémie** est importante, plus la **glycation est importante**
- **Les oses** :
 - **glucose** est un des **plus mauvais sucre pour la glycation**, c'est un des oses les **moins réactifs**.
 - **Fructose** : la voie des polyols génèrent le fructose, qui a une capacité de glycation 6 fois plus importante que le glucose.
 - **Ribose** :

On peut comprendre qu'une protéine intracellulaire peut modifier la voie de signalisation dans laquelle elle est impliquée etc.

Mais finalement, pourquoi une protéine extracellulaire, comme l'albumine, qui est la comme protéine tampon, va être support d'une cytotoxicité ?

Comment les produits de glycation vont agir sur les cellules ?

La réponse dans la suite de fiche !!!!!