

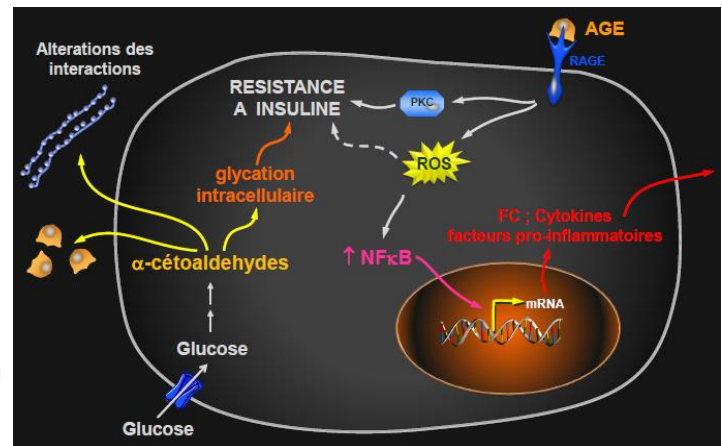
GLYCATION - GLUCOTOXICITE

Récepteur RAGE:

Les produits avancés de glycation (AGE) peuvent interagir avec des récepteurs:

- RAGE, capable de transduire un signal;
- AGE-R1/2/3 dont les fonctions restent peu connues;
- MSR (Macrophage Scavenger Receptor) surtout rencontré chez le macrophage.

Toutes les cellules possèdent RAGE et on rencontre ces récepteurs sur toutes les cellules en proportion variable selon leur type.



1) Structure de RAGE:

Glycoprotéine 35 kDa. Cellules endothéliales, musculaires lisses, lymphocytes, monocytes, neurones, fibroblastes...

3 domaines:

- Intra-cellulaire: C-Term, essentiel à la transduction du signal;
- Transmembranaire;
- Extra-cellulaire: N-Term. 2 sous-domaines constants (C) et un variable (V), responsable de la fixation du ligand.

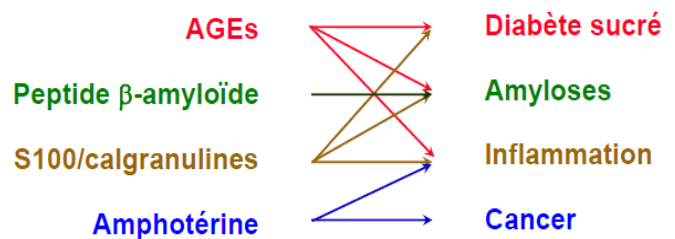
IMPORTANT: quand la R est agressée par les AGEs, elle va y "résister" en **secrétant une peptidase** qui va la cliver. Le domaine extra-cellulaire est alors **solubilisé (sRAGE)** et il peut toujours fixer un AGE. Ce mécanisme lutte contre la glucotoxicité cellulaire de **deux manières**:

- 1) Arrêt de la transduction du signal, car seul la forme totale du récepteur peut transduire le signal.
- 2) sRAGE fixe un AGE puis ce complexe est endocyté afin d'être dégradé dans les lysosomes. On a d'une part la disparition du AGE toxique, et d'autre part la dégradation de RAGE active la synthèse de nouveaux RAGE, qui à leur tour pourront être solubilisés, et donc piéger de nouveaux AGE, etc...

2) Effets de RAGE:

Il s'agit d'un R multiligand, et **son activation entraîne:**

- Production d'ERO (ou ROS) donc un stress oxydant qui entraînera une inflammation, par la voie des **MAP Kinases** et surtout la **voie NFkB**;
- Une croissance neuronale et une invasion tumorale par la voie de **MAPK spécifiques** (p38, p44/42, SAP/JNK), ainsi qu'une inflammation par la même voie du dessus.



3) AGE-R3 (Galectine, famille des lectines):

Interactions avec résidus lactose/galactose de glycoprotéines cellulaires/matricielles, et interactions peptidiques par N-Term. Impliquée dans la régulation de l'adhésion cellulaire (laminines), modulation de l'inflammation, le cycle cellulaire...

- AGE-3 participe à la neutralisation des AGEs:

En présence de AGEs, AGE-R1 (Ostéonectine), AGE-R2 (80K-H) et AGE-R3 (Galectine) **s'associent en un complexe** pour former un pseudo-récepteur. La galectine fixe AGE, AGE-R2 peut transduire un signal et AGE-R1 stabilise le complexe sur la membrane.

GLYCATION - GLUCOTOXICITE

- En plus de la solubilisation de **RAGE** pour lutter contre les effets des **AGEs**, ce complexe va agir de deux manières:

- 1) **AGE-R3** fixe un **AGE** et va, en s'associant avec **MSR**, augmenter la densité membranaire de ces derniers. Ces MSR qui vont fixer aussi les AGEs donc, vont par endocytose procéder à leur dégradation. D'autre part le complexe de AGE-R3 peut faire la même chose que le MSR. (Internalisation R-L puis dégradation)
- 2) Le complexe peut aussi bloquer la voie de signalisation du **RAGE** classique au niveau de la production d'**ERO**, au niveau de l'action de **NFκB**.

III) Applications physiopathologiques:

AGE impliquées dans des maladies graves (diabète, néphropathies...). On observe une ↑ de leurs taux sériques (HBA1c, albumine glyquée...) et une surproduction et une accumulation tissulaire, associé à un stress oxydant. *Là le prof a fait un peu n'importe quoi, il a passé des diapos, puis il les a reprises, bref, j'ai fait avec ce que je pouvais.*

1) Conséquences de la glycation sur les protéines:

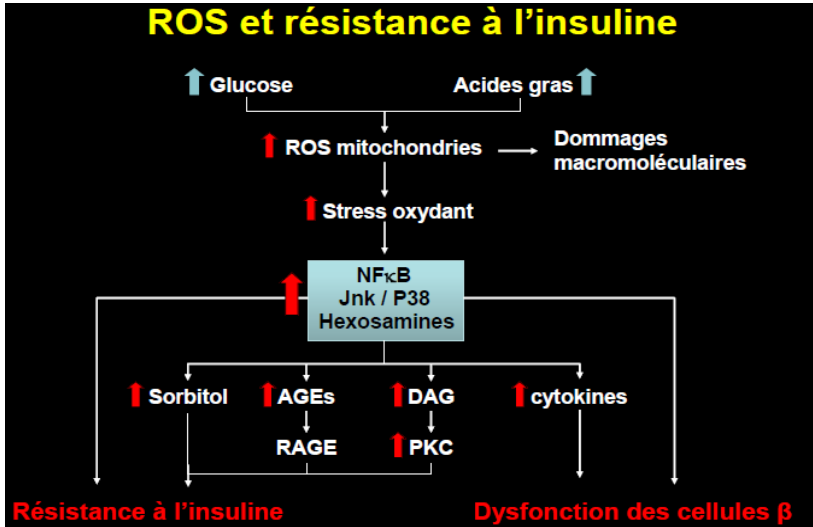
- Perte de fonction;
- **Modifications de l'antigénicité**: perte (SOD, catalase), néo-antigénicité;
- **Modifications du renouvellement**: ↑ de la résistance à la protéolyse;
- **Altérations des interactions** (□ altérations de la fonction cellulaire):
 - interactions **protéiques** (ex: prots de la MEC □ glycation de la MB);
 - interactions **protéine/cellule**: liaison LDL/HDL aux cellules vasculaires et à la MEC; modifications fonctions cellulaires (cytokines inflammatoires, stress oxydant, chimiotactisme...).
- **Inhibition des effets biologiques**:
 - H ou FC: insuline++ ne se fixe plus sur son récepteur, CCK-8...
 - Peptides à activité anti-bactérienne (lysozyme, lactoferrine...).
- **Inhibition activité enzymatique**: *Enzymes très sensibles aux α-cétoaldéhydes, et peuvent être une source importante de stress oxydant*
 - Aminotransférases, G6PDH (importante pour le turn-over du NAPDH cf. stress oxydant);
 - CuZn SOD, glutathion réductase, catalase...

2) Dommages cellulaires et tissulaires des AGEs après leur fixation sur RAGE via la voie PKC et autres kinases de stress:

- **Altération communication** cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux □ altération du flux sanguin (complication macro/microvasculaires, ex: "pied du diabétique");
- **Epaississement MB** (Néphropathies);
- **Anomalies coagulation**;
- **Inflammation** (Symptôme inflammatoire de low grade). Chez le diabétique pb vascularisation et immunorésistance)
- **Insulinorésistance**.

GLYCATION - GLUCOTOXICITE

ROS et résistance à l'insuline



3) Glucotoxicité:

L'hyperglycémie **aigue** stimule la sécrétion d'insuline alors que l'hyperglycémie chronique **diminue** la sécrétion de l'insuline:

- Modification de l'affinité et du nombre de récepteurs *GLUT 2* de la cellule β
- Développement d'un stress endoplasmique □ surproduction d'insuline
- Production de radicaux libres (ERO)
- Accumulation d'AGE

A court terme □ **prolifération** des cellules β
 A long terme □ **apoptose** des cellules β

- Niveau CRM:

Complexe III, transformation ubiquinone instable en ubiquinone produit des anions superoxydes qui seront métabolisés en peroxyde d'hydrogène. Donc ↑ activité glycolytique □ ↑ production ERO □ ↑ stress oxydant.

- Voie des polyols:

ERO □ α-cétoaldéhydes métabolisés en alcool inactif par Aldose réductase qui consomme du NADPH (Pas bien! cf Stress oxydant), et qui produit du sorbitol à partir du glucose. Ce sorbitol sera transformé en fructose par une Sorbitol DH et ce dernier pourra être utilisé comme produit de glycation (Encore plus pas bien!).

- Voie des hexosamines:

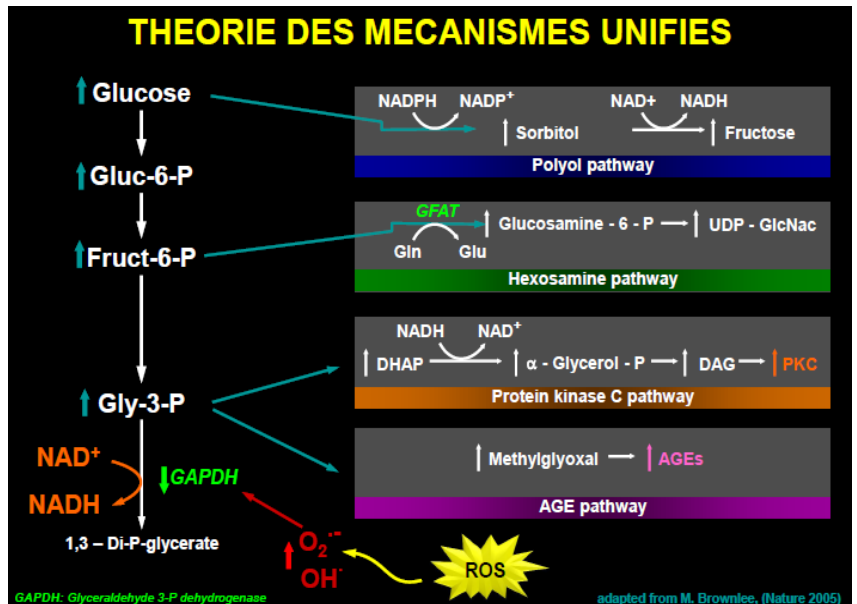
Activation des FT de cytokines pro-inflammatoires (TGF-β, PA-1)

- Voie de PKC:

- ↑ FT impliqués dans dégénérescence cellules basales de la rétine (Rétinopathies);
- ↑ ERO □ stress oxydant;
- ↑ NFκB □ ↑ cytokines et facteurs pro-inflammatoires;
- TGF-β, PA-1 □ occlusion vasculaire;
- ↑ VEGF anomalies perméabilité vasculaire, prolifération anarchique des vx;
- Résistance à l'insuline par phosphorylation d'IRS;

- Inhibition de la Glyceraldéhyde Phosphate DH (GPDH):

Protéine **PARP** censée réparer dégâts de l'ADN causés par les ERO va consommer du NAD⁺ et va produire de l'APDR qui inhibe la GPDH □ ↑ [glucose] encore plus (cercle vicieux), et mise en place des 4 voies de la glycation.



GLYCATION - GLUCOTOXICITE

4) Moyens d'investigation et de lutte contre la glycation:

- **Glycation du diabète et vieillissement** □ même mécanismes: ↑ production/accumulation **AGEs** par ↑ réactions de glycation (glucose □ Amadori □ **AGE**), mais diabète résulte d'un paramètre réactionnel (concentration de glucose) et la vieillesse d'un autre paramètre (durée des réactions de glycation).

- Dosages:

HBA1c et fructosamines(Amadori), proportionnels à la glycémie:

Glycation collagène cutané proportionnel à l'ancienneté et au déséquilibre du diabète et à l'âge au cours du vieillissement.

Taux albumine glyquée proportionnel à la toxicité de la glycation.

- Pistes de traitement:

Molécules capables de reverser l'état de glycation des cellules, aussi impliquées dans la neutralisation des **ERO**:

- Ancien médoc utilisé dans le ttt du diabète: **ICC des cellules β**. Porte 4 résidus NH₃, donc bonne cible de fixation des α-cétoaldéhydes.

- **Aminoguanidine** (pareil)

- **Resveratrol** (Extrait du thé vert)

Les **buts principaux** de ces futurs ttt sont de prévenir la formation de molécules toxiques responsables de la glycation, et d'aider la cellule à préserver son stock de NADPH.

La néphropathie diabétique est la première cause de transplantation rénale.

Selon certaines études récentes, la piste d'Ac anti-**RAGE** pourrait s'avérer utile mais il subsiste un problème majeur: les fonctions de **RAGE** sont très mal connus et il serait dangereux de l'inhiber sans réellement les connaître.