

بسمه تعالی

گلیکاسیون در پروتئین ها

و نقش دفاع آنزیمی و غیر آنزیمی در گلیکاسیون



دانشگاه علوم پزشکی اریل

نویسنده: بهروز حمزه خلیفانی اساتید راهنما: دکتر مجتبی امانی، دکتر سینا مهدوی فرد

دانشگاه علوم پزشکی اریل، دانشکده پزشکی و پیرا پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی

مقدمه

گلیکاسیون پروتئینها، یک مدیفیکاسیون پس از ترجمه در سیستم های بیولوژیکی می باشد، که اغلب با نقش اصلی در متابولیسم گلوکز همراه است. به صورت ویژه، AGE ها ترکیبات پیچیده پروتئینی نامکن مشتق شده از قند ها هستند که در بروز شرایط پاتولوژیک مانند تصلب شریین، عوارض دیابت، بیماری های پوستی، روماتیسم، فشار خون بالا، و بیماری های عصبی دخیل هستند. بدون شک با توجه به اهمیت این موضوع گسترش تحقیقات در مورد عوامل شد گلیکاسیون پروتئین ها از اهمیت ویژه ای برخوردار است که بتواند رویکردی در مانی در این زمینه ارائه دهد. اگرچه ترکیبات مختلفی برای این هدف مورد بررسی قرار گرفته اند، اما داده های کمی از کار آزمایی های بالینی در این رابطه در دسترس است و فقدان عوامل شد گلیکاسیون تایید شده و ثبت شده وجود دارد. در کنار تحقیقات صورت گرفته برای مهارکننده های جدید AGE ها، تلاش های دانشمندان بیشتر و بیشتر بر روی تحقیق در مورد ترکیبات شد گلیکاسیون با منشأ طبیعی متمرکز شده است. اصطلاح گلیکاسیون به عنوان یک واکنش خود به خود و غیر آنزیمی گلوکز یا سایر قندهای احیا کننده با گروه آمینو پروتئین ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک تعریف می شود. گلیکاسیون پروتئین عمدتاً بر روی لیزین، آرژینین و باقیمانده های N-ترمینال پروتئین ها اتفاق می افتد. که شامل مجموعه ای از واکنش های پیچیده است و به عنوان یک تغییر پس از ترجمه پروتئین های موجود در سیستم های بیولوژیکی در نظر گرفته می شود. چندین عامل درون زا ممکن است تولید AGE ها را در بدن تسریع کنند. تولید AGE و تحریک آسیب اکسیداتیو (OX) دو مورد از عوارض جانبی اصلی هیپرگلیسمی هستند. افراد اما سالم می توانند با افزایش دفع کسری AGE ها از طریق کلیترانس کلیوی از تشکیل AGEs و OX در طول استرس متابولیک جلوگیری کنند. به طور خاص، هایپرگلیسمی باعث تولید بیش از حد گونه های اکسیژن فعال (ROS) و OS می شود، که به نوبه خود باعث تشکیل AGEs می شود. رویدادهایی که در نهایت منجر به ایجاد مقاومت به انسولین، اختلال در ترشح انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیال می شوند. پیری، استرس اکسیداتیو، و بیماری التهابی مرتبط با افزایش سن هنوز مشخص نیست که آیا AGE ها باعث این فرآیندها میشوند و یا خیر ممکن است این پروسه معکوس بوده و یا روند پیری باعث افزایش سرعت تجمع AGEs می شود. در پیشرفت طبیعی فرآیند پیری، برخی از محققان این فرضیه را مطرح کرده اند که تولید AGE نقش مهمی ایفا می کند.

بحث

گلیکاسیون غیر آنزیمی پروتئین ها، پپتیدها و سایر ماکرومولکول ها در تعدادی از آسیب شناسی های شناخته شده دخیل هستند. تعدادی از این موارد بسیار مهم که دارای پاتوفیزیولوژی مشخص می باشند که می توان نام برد در دیابت شریین، پیری طبیعی و بیماری های آمیولیدی نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر نقش دارد. مطالعات متعددی از ارتباط احتمالی بین قند خون بالا و آسیب شناسی عوامل مرتبط با این عوارض حکایت دارد. شواهد خاصی وجود دارد که چنین واکنش هایی در بدن اتفاق می افتد. در سال های اخیر تحقیقات گسترده ای در مورد گلیکوزیله شدن پروتئین هایی که در معرض غلظت های بالای گلوکز قرار دارند، انجام شده است. پروتئین های کریستالی عدسی، انسولین، پروتئین های غشای گلبول قرمز، آلبومین سرم گاوی، آلبومین سرم انسانی، آنزیمها، لیپوپروتئین های با چگالی بالا و کم، میلین اعصاب محیطی، لانسین، کلاژن، ایمونوگلوبولین های ایگA و ایگM از جمله این موارد هستند. همچنین چندین پروتئین دیگر نیز شناسایی شده اند که در معرض گلیکاسیون غیر آنزیمی قرار دارند. در بیماران دیابتی، افزایش سطح گلوکز خون با افزایش تشکیل کتوآمین ارتباط دارد. اندازه گیری گلوکز خون تنها غلظت فعلی گلوکز را به عنوان یک شاخص گذرا یا کوتاه مدت نشان می دهد. مقدار کتوآمین ارتباط مستقیم با تشکیل محصولات AGE را نشان می دهد. دفاع آنزیمی در برابر گلیکاسیون یک مفهوم جدید و نوظهور در متابولیسم بیوشیمیایی است که به خوبی با دفاع آنزیمی در برابر استرس اکسیداتیو مقایسه می شود. سه گروه از آنزیم ها، قادر به معکوس ساختن آمادوری کشف شده اند:

اولین مورد شامل اکسیدازها است که برای اولین بار در *Corynebacterium sp* گزارش شد. توسط Horuchi و همکاران نشان گزارش شد. مشخص شد که این آنزیم های حاوی FAD می توانند اسیدهای آمینه فروکتوزیل را به گلوکز ون و آمین اولیه تحت تشکیل HMPDP تبدیل به گلوکز کنند. گروه دوم از آنزیم های (deglycating) توسط Van Schaftingen و همکارانش بر اساس مطالعات قبلی NMR توسط Sewegold و همکاران کشف شد (۱۹۹۹) و همکارانش آنزیم فروکتوزاز ۳-کیپتاز را شبیه سازی کرده و به طور کامل تشریح کرده اند. این آنزیم با میل ترکیبی بالا و هم با جرم مولکولی کم فروکتوزاز آمین های متصل به پروتئین را فسفریله می کند که منجر به تشکیل ۳-فسفات فروکتوزاز آمین می شود آنها ناپایدار هستند و به طور خود به خود به فسفات معدنی و ۳-دنوکسی گلوکز ون تجزیه می شوند و در عین حال باقی مانده لیزین آزاد را باز سازی می کنند (F₄NP=RP (F₄NP-related protein). که فروکتوزاز آمین ها را فسفریله نمی کند بلکه ریپولواز آمین ها و پسیکوز آمین ها و یک گیاه ریپولواز آمین / اریترولواز آمین ۳-کیپتاز را فسفریله می کند یک مکانیسم مهم و عمده واسطه دفاع آنزیمی ارائه می دهد.

منابع

- Dozio E, Caldiroli L, Molinari P, Castellano G, Delfrate NW, Romanelli MM, Vettoretti S. Accelerated AGEing: The impact of advanced glycation end products on the prognosis of chronic kidney disease. Antioxidants. 2023 Feb 26;12(3):584.
- Khan MI, Ashfaq F, Ahsayegh AA, Hamouda A, Khatoun F, Altamimi TN, Alhodieb FS, Beg MM. Advanced glycation end products signaling and metabolic complications: dietary approach. World Journal of Diabetes. 2023 Jul 7;14(7):995.
- Thornalley PJ. Glyoxalase I structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. Biochemical Society Transactions. 2003 Dec 1;31(6):1343-8.
- Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, Tarnowski M. A role for advanced glycation end products in molecular ageing. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Jun 8;24(12):9881.

نتیجه گیری

محور آسیب رسان AGE-RAGE اکنون به عنوان یک هدف دارویی امیدوار کننده در نظر گرفته می شود. روش های مولکولی اصلی که برای مهار فعال سازی RAGE استفاده می شوند، غیر فعال کردن لیگاند، غیر فعال کردن RAGE و کاهش بیان RAGE هستند علاوه بر این، آنزیم های دفاعی و پروتئین موجود در بدن مانند سیستم های گلیکوسیلز و ای، فرکتوز-۳-کیپتاز، آکدوز ردوکتاز و کارنوژین وجود دارد. این آنزیم ها و پروتئین از سلول های عصبی در برابر گلیکاسیون و استرس کریوئیل محافظت می کنند. تشکیل گونه های الگومری سعی را می توان با مسدود کردن تغییرات ساختاری در گونه های مونومر این پروتئین های پاتولوژیک با استفاده از مهارکننده های جدید کنترل کرد. داروهای کار آمدتر را می توان به گونه های طراحی کرد که آگزیرتر باشد تا بتواند به راحتی از غشای دولایه لیپیدی مغز عبور کند و از بیماری های تخریب کننده عصبی به طور مؤثر پیشگیری کند. با استفاده از در مان های ترکیبی، می توان داروهای جدیدی طراحی کرد که به طور همزمان چندین مسیر را هدف قرار دهند و بدیهی است که نسبت به داروهای که یک مسیر واحد را اصلاح می کنند و در نتیجه خطر عوارض جانبی را کاهش می دهند، کار آمدتر باشند.

