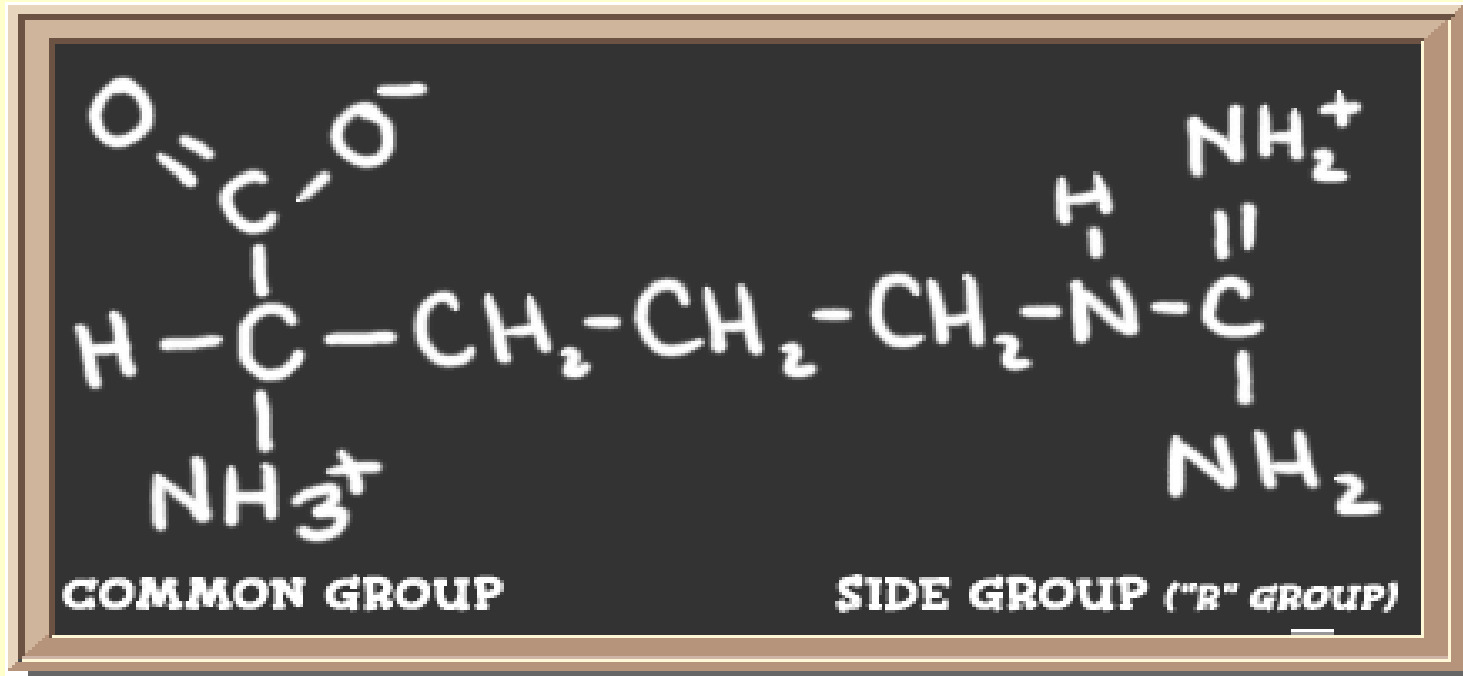


ARGİNİN METABOLİZMASI



DR. MUSTAFA YILMAZ
ADÜTF BİYOKİMYA AD.

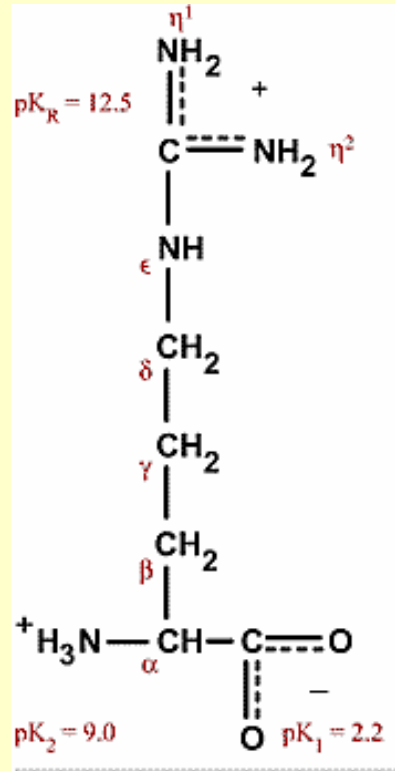
2005

Üzerinde çalışılması güncelliğini koruyan bir konu.....ARGİNİN!!!!



Argininin kimyası

Arginin (Arg, R), ilk olarak Hedin tarafından 1895’de bulunmuş pozitif yüklü (bazik) R gruplu bir amino asittir.



Molekül ağırlığı 174 dalton’dur.

D- ve L-arginin izomerlerinden L-arginin formu proteinlerin yapısına girer.

Arginin Metabolizması

- Besinlerdeki proteinlerin sindirim kanalında hidrolizi sonucu serbestleşen arginin, ince barsak lümeninden enterositler tarafından alınarak aktif transportla emilir.
- İnce bağırsaktan emilen arginin, portal dolaşımla karaciğere taşınır.
- Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçer.
- Arginin oral yol ile alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra plazmada en yüksek düzeylere ulaşır.
- Glomeruler filtrasyona uğrayan argininin yaklaşık tamamı reabsorbe olur.

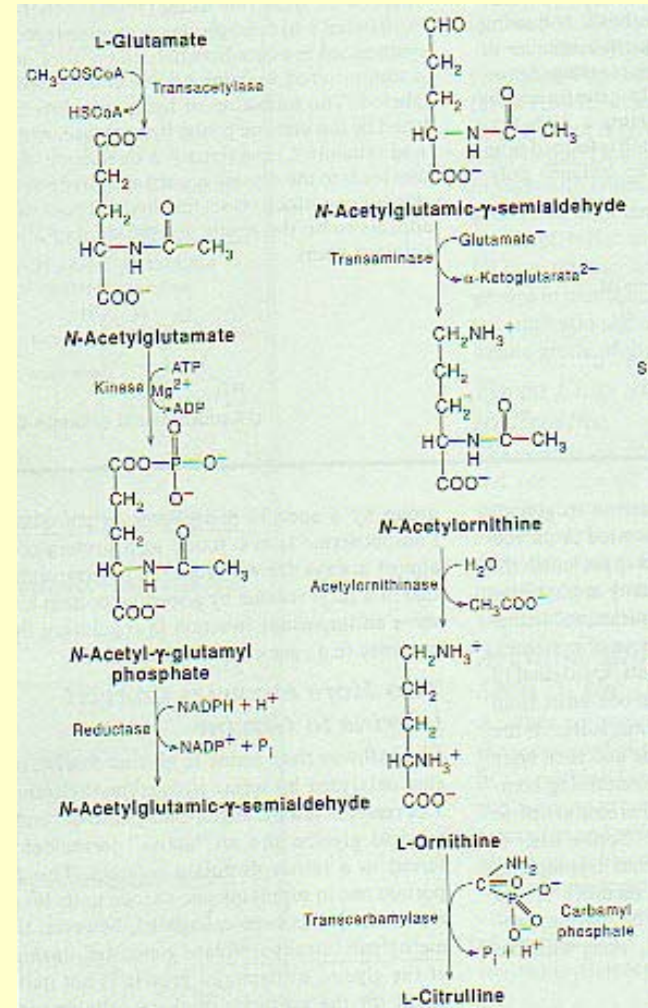
Endojen Arginin Kaynakları

- Glutamat ve sitrülinden arginin sentezi (ince barsak, böbrek ve karaciğerde). *Plazma arginin düzeyine %10 oranında katkıda bulunur*
- Proteinlerin yıkımından arginin oluşumu

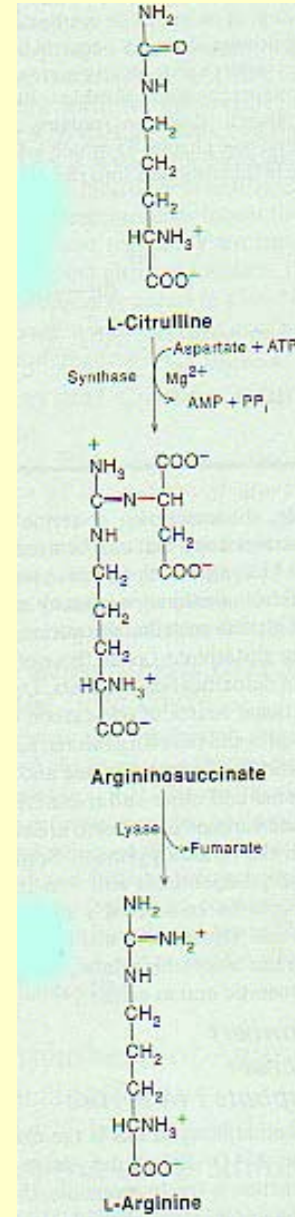
- Arginin, çocuklar ve gençler için esansiyeldir.
- L-arginin gereksinimi büyüme döneminde, travma ya da enfeksiyon durumunda artar.
- Bu bağlamda argininin “koşullara bağlı essansiyel bir amino asit” olarak değerlendirilmesi daha doğrudur.

Glutamat ve Sitrülinden Arginin Sentezi

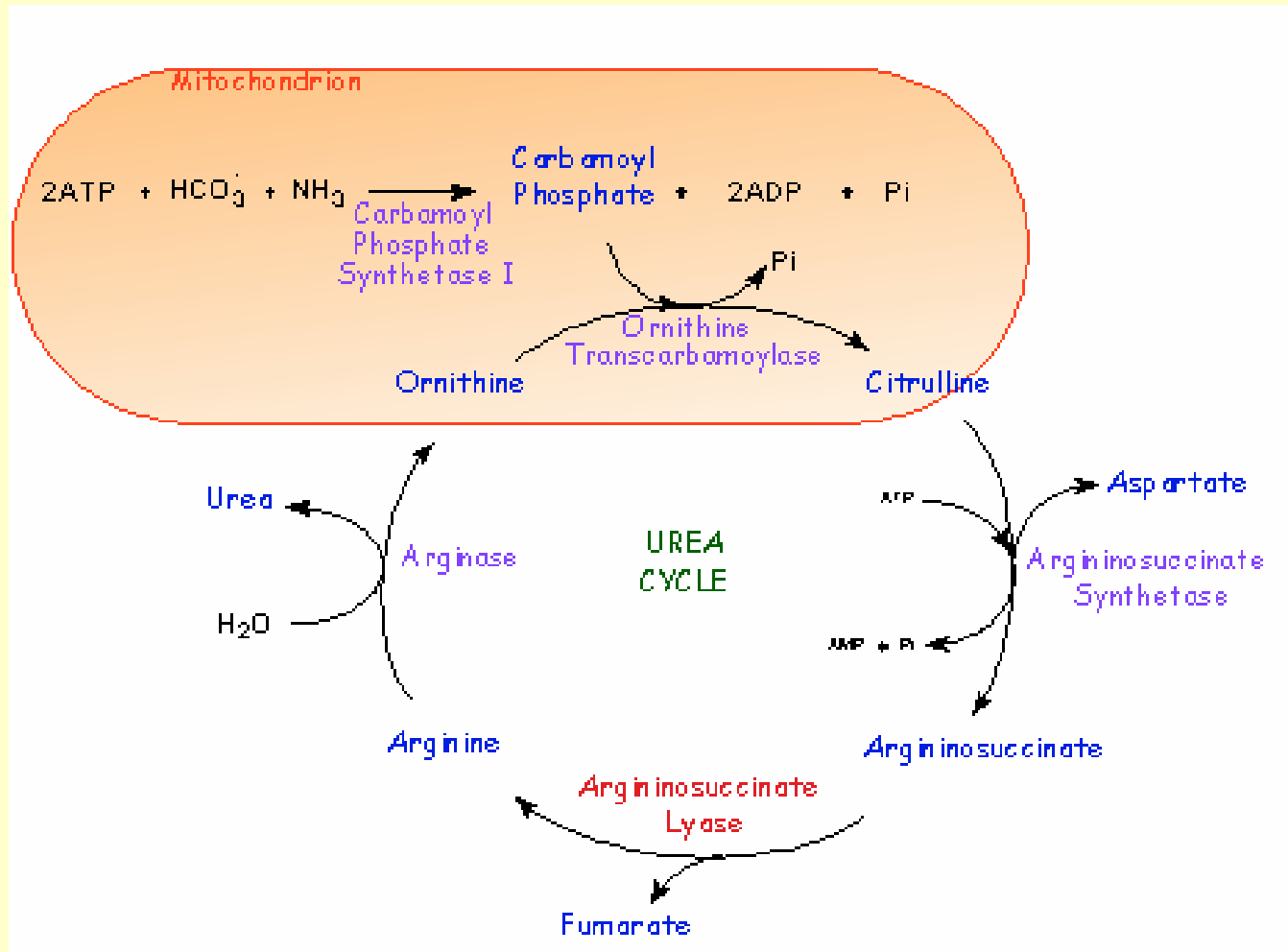
- İnce barsak, böbrek ve karaciğerde gerçekleşir
- İnce barsakta glutamattan oluşan sitrülün sistemik dolaşıma geçer



- Sitrülin, böbrekler tarafından alınarak proksimal tübüllerde arginine çevrilir.

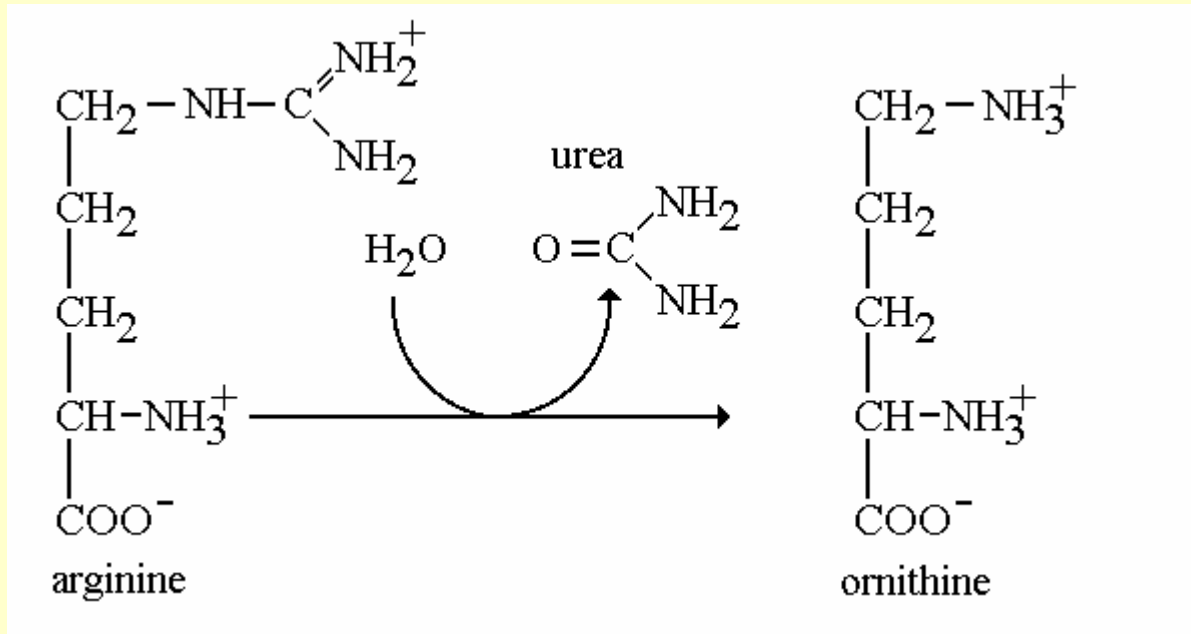


- Arginin, karaciğerde üre döngüsünde ara ürün olarak ortaya çıkar.



Arginin Katabolizması

- Üre döngüsünde ortaya çıkan arginin, arginaz enzimi etkisiyle ornitin ve üreye ayrılmaktadır.

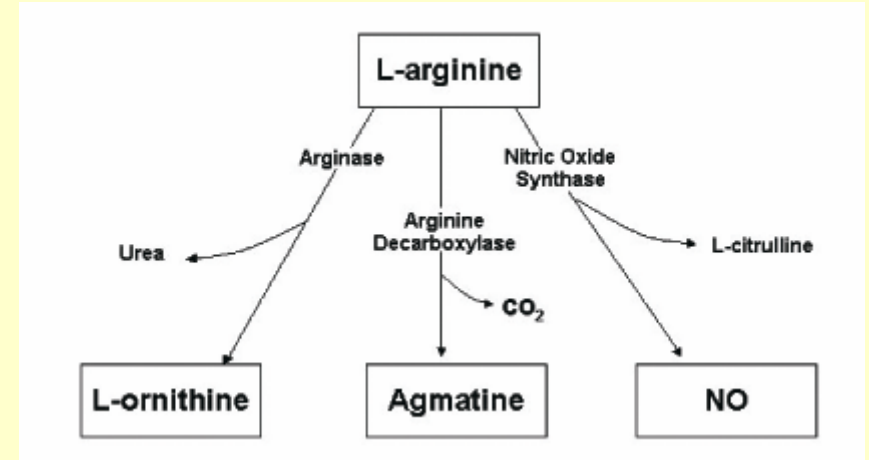


İki tip arginaz vardır:

- Tip 1 arginaz sitozolik bir enzim olup total arginaz aktivitesinin büyük kısmını oluşturur. Karaciğerde üre döngüsünün bir parçası olarak yüksek düzeylerde bulunmaktadır.
- Tip 2 arginaz mitokondriyaldir. Karaciğer dışında bir çok dokuda, özellikle böbrek, beyin, testis, deri, ince barsak, prostat, akciğer ve lökositlerde bulunur; total arginaz aktivitesinin sadece küçük bir kısmını oluşturur.
- Co^{+2} ve Mn^{+2} ile aktiflenen arginazın, ornitin, lizin, dallı amino asitler (valin, lösin, izolösin) kompetitif inhibitörleridir.

Arginin Katıldığı Metabolik Yollar

- Protein sentezi
- Ornitin ve üre sentezi
- Glutamat sentezi
- Prolin sentezi
- Kreatin sentezi
- Poliaminlerin biyosentezi
- NO sentezi

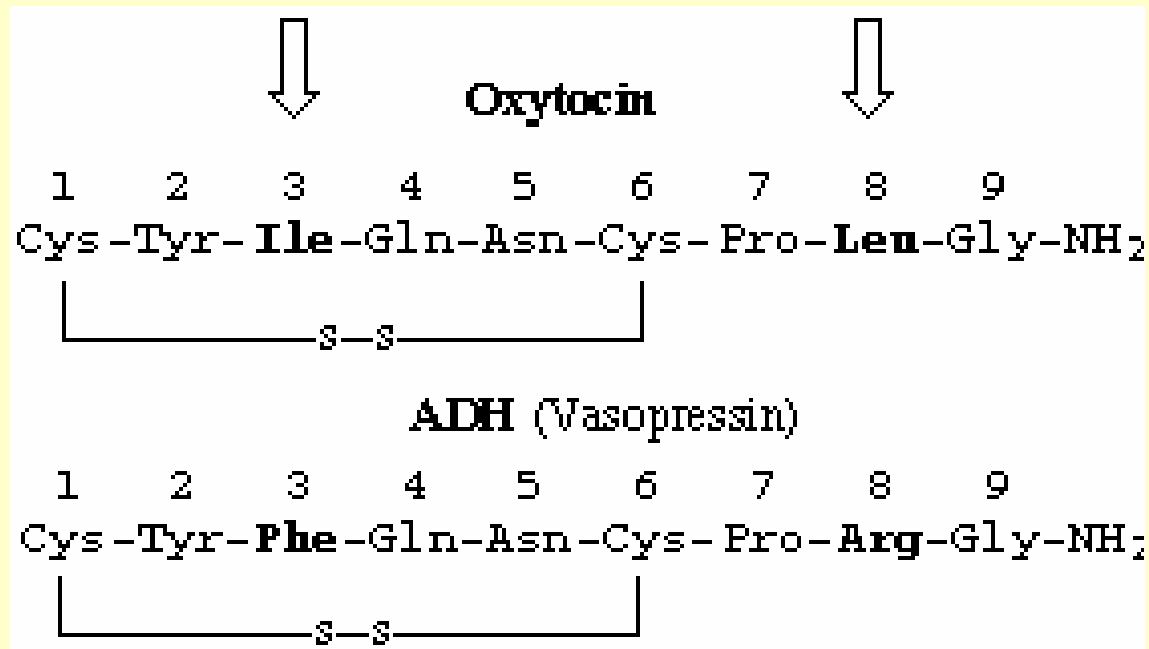


- Translasyon sırasında arginini kodlayan altı kodon vardır.

		Second letter of codon							
		U		C		A		G	
First letter of codon (5' end)	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly		
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly		

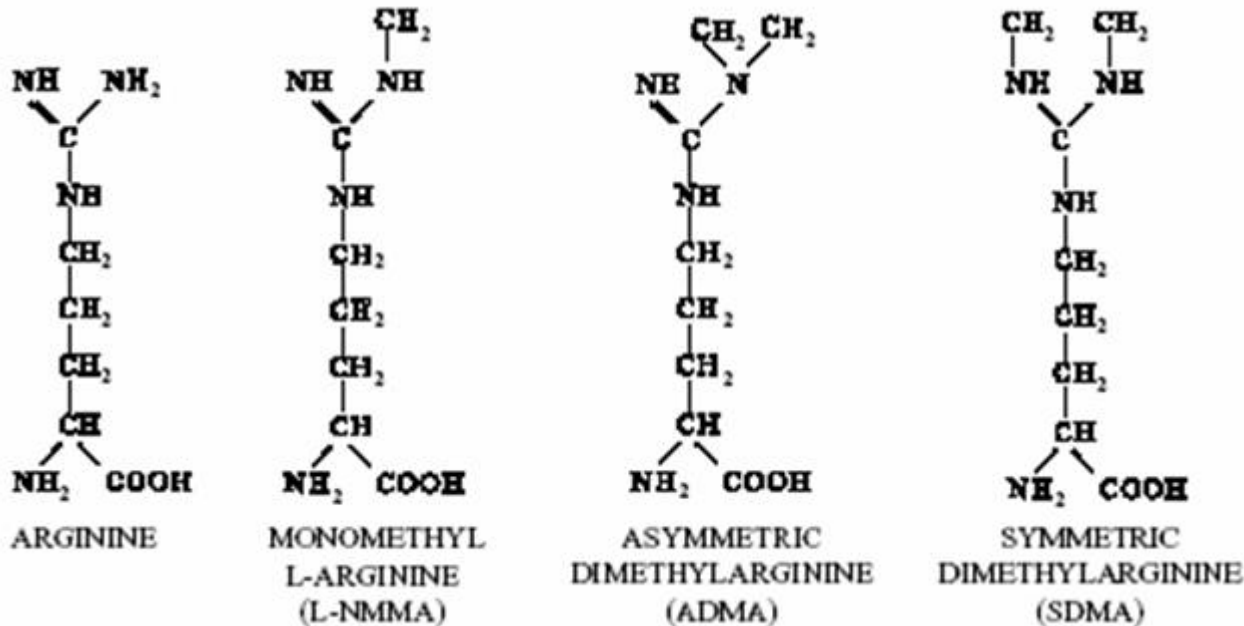
Arginin,
özellikle
protaminlerde
bol miktarda
bulunur. Sperm
nükleoproteini
arginince çok
zengindir.

- Antidiüretik hormonun (ADH, vazopresin) yapısında 8. amino asit, pozitif yüklü arginindir.



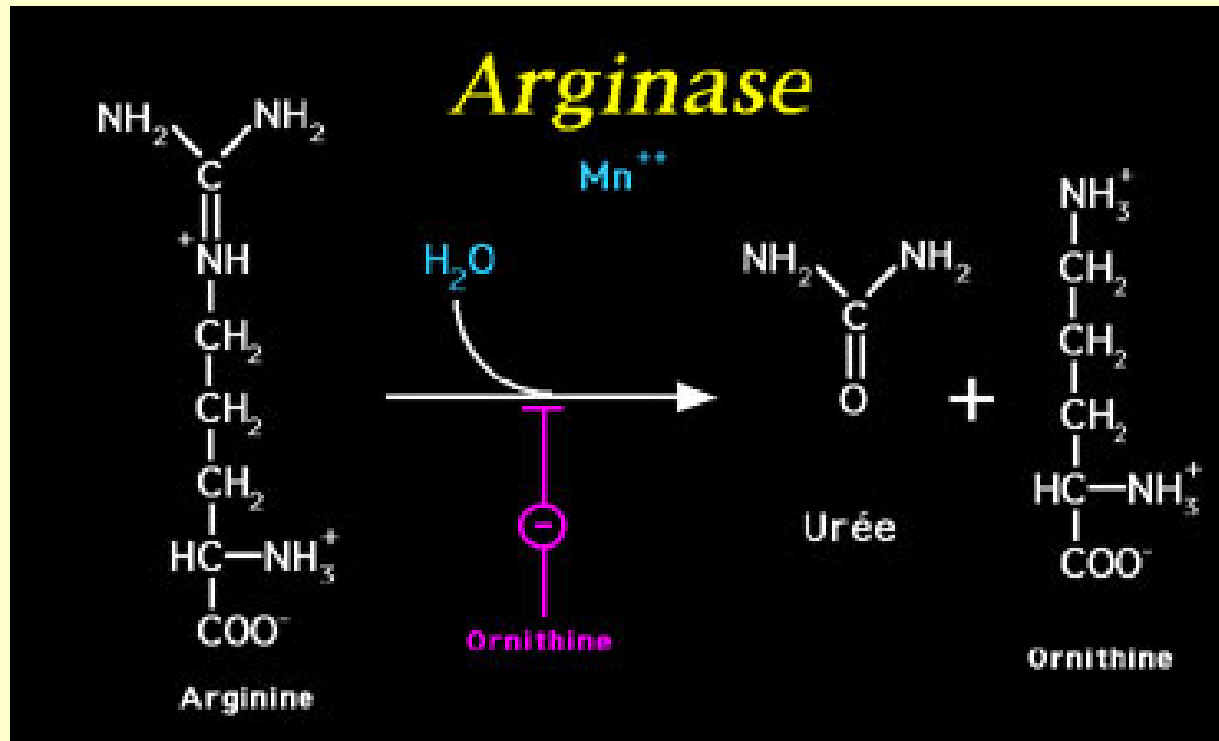
- Hormonun reseptörleri tarafından tanınmasında argininin rolü vardır.

- Translasyon sırasında proteinlerin yapısına giren arginin, postranslasyonel modifikasyonla metillenebilir ve metillenmiş çeşitli arginin türleri oluşabilir.

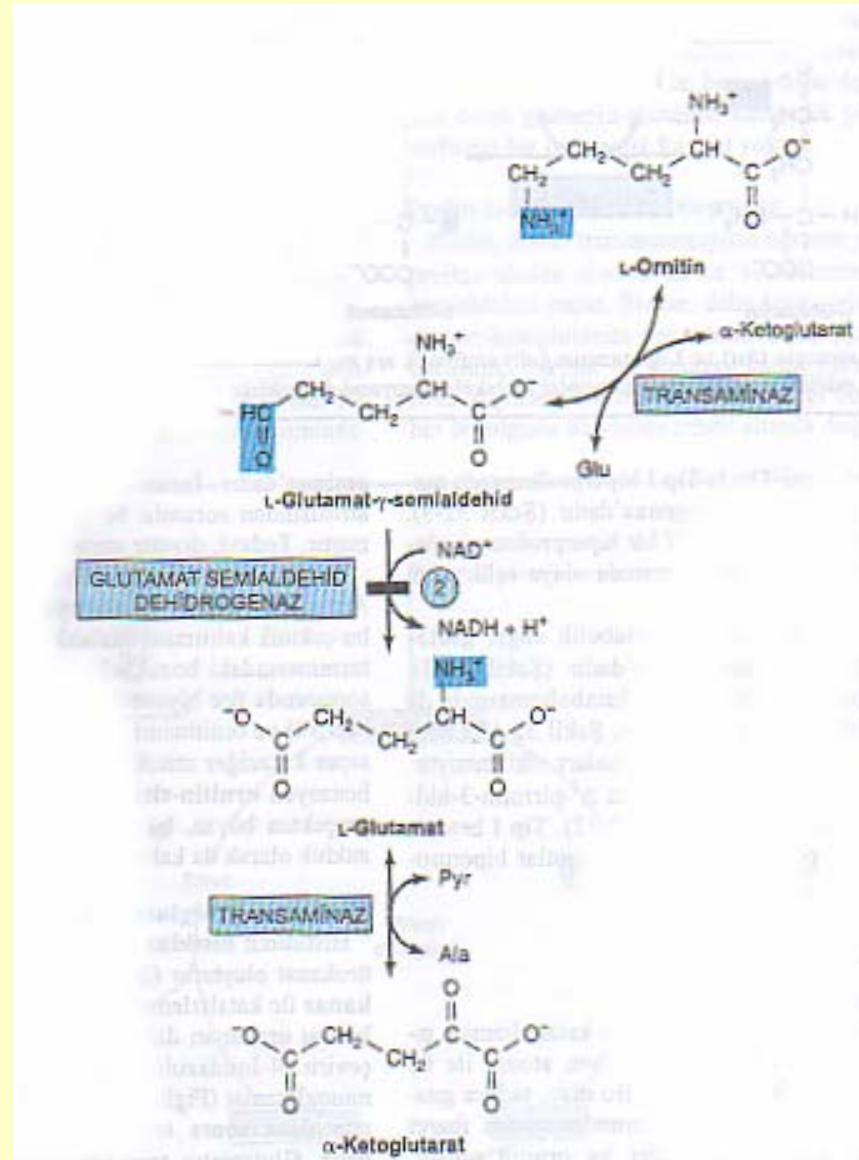


Son yıllarda, metillenmiş arginin türleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

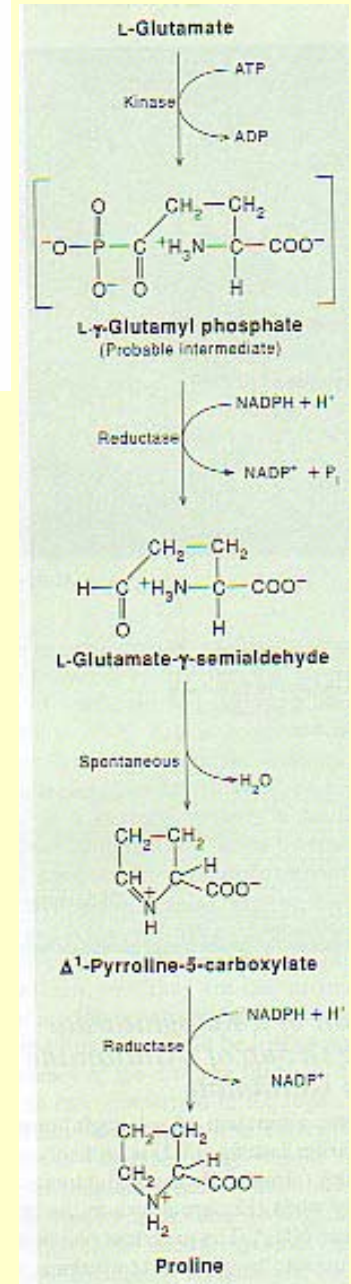
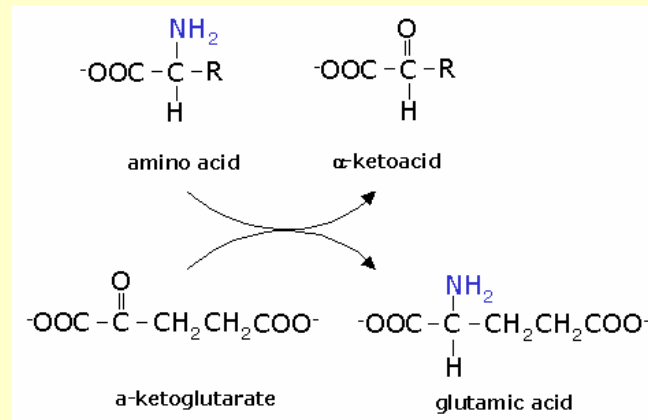
- Karaciğerde üre döngüsünde ortaya çıkan arginin, arginaz enzimi etkisiyle üre ve **ornitine** dönüşür.



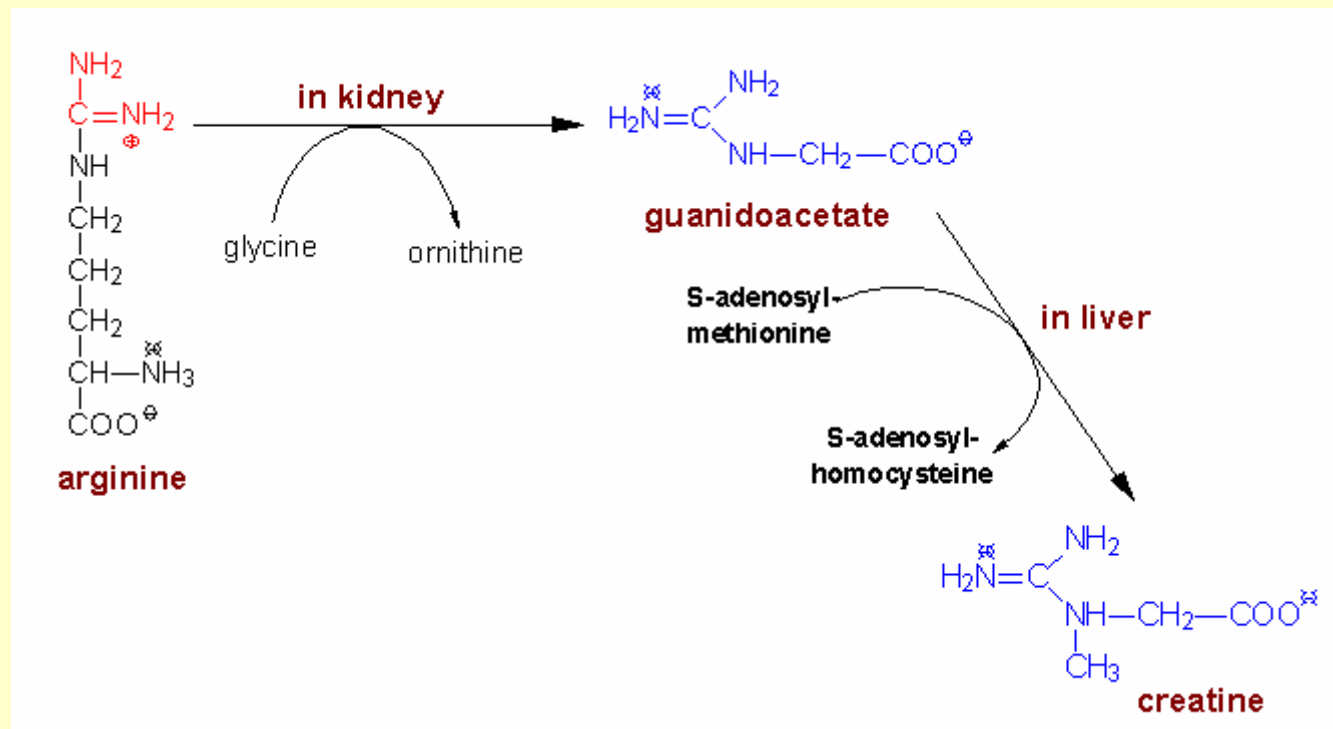
- Ornitin,
transaminasyonla
glutamat- γ -
semialdehit
üzerinden sitrik
asit siklusunun bir
metaboliti olan α -
ketoglutarata
dönüşür.

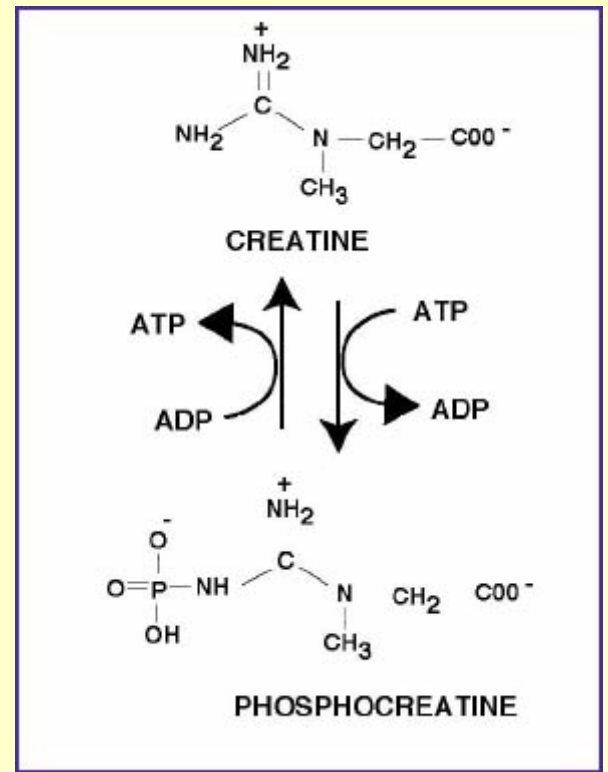
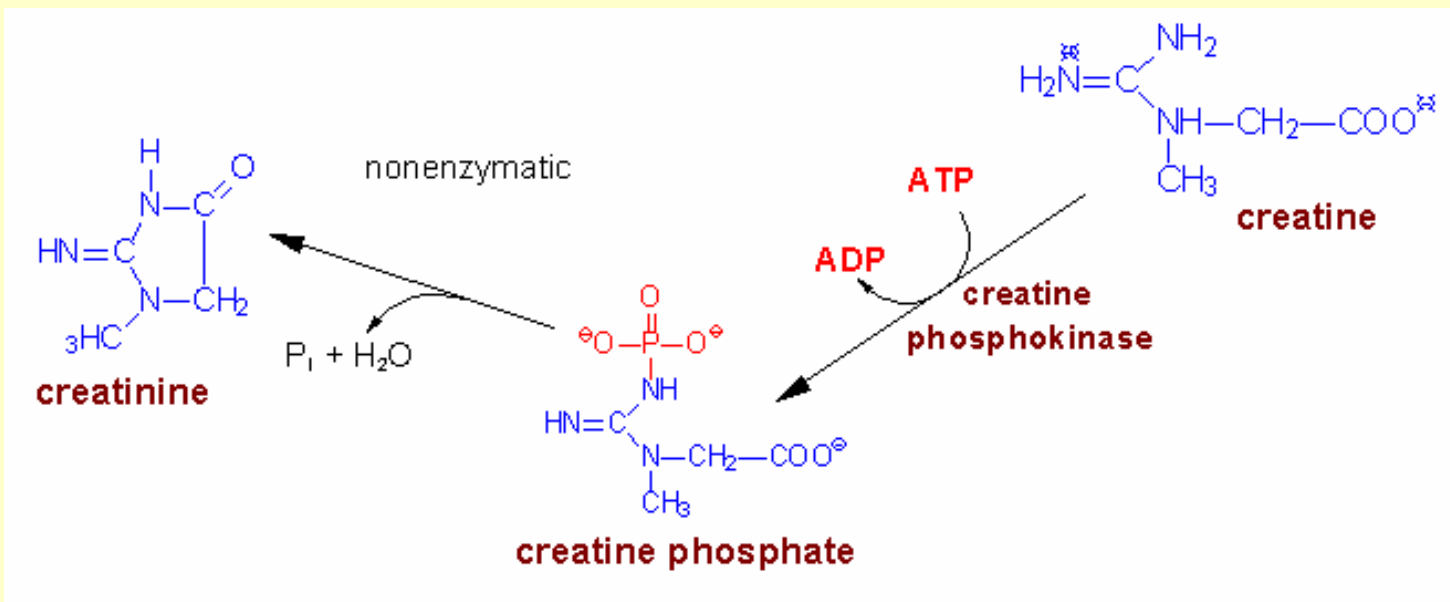


- α -ketoglutarat, transaminasyon reaksiyonunda glutamata dönüşür ve glutamattan da glutamat- γ -semialdehit üzerinden **prolin** oluşur.

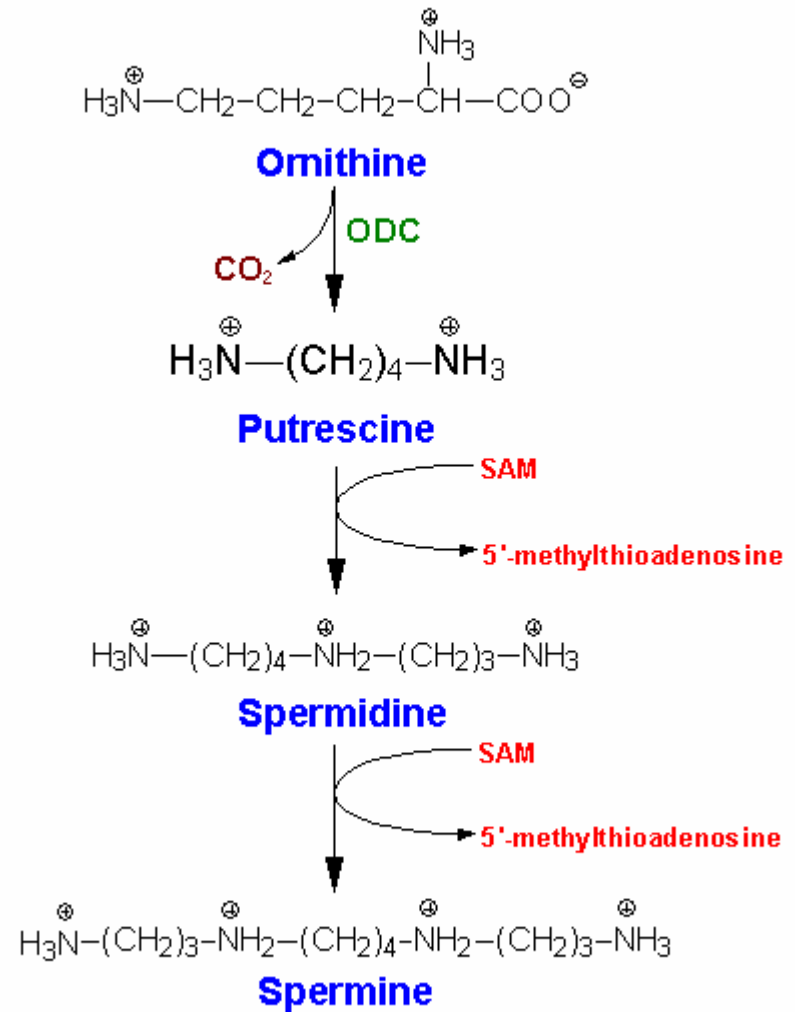


- Argininden kreatin oluşmasında argininin guanido grubunun glisine aktarılmasıyla guanidoasetat oluşur ve s-adenozil metiyoninden sağlanan metil grubu ile metilasyon sonucu kas, sinir ve testislerde enerji metabolizmasında rol oynayan **kreatin** oluşur.





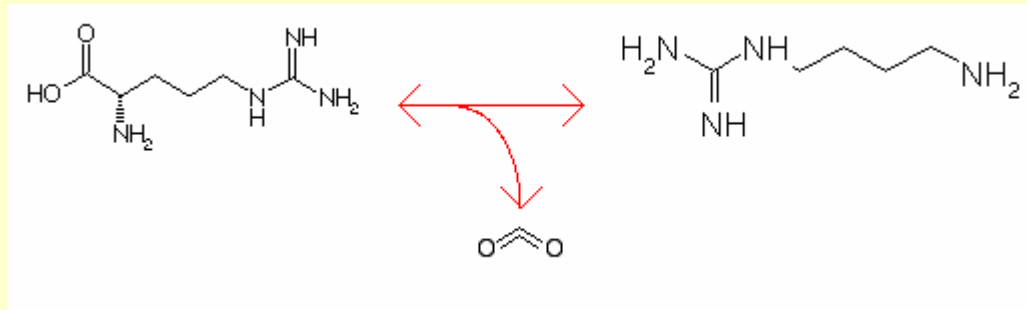
- Pütresin, spermidin ve spermin, argininden oluşan önemli poliaminlerdir.



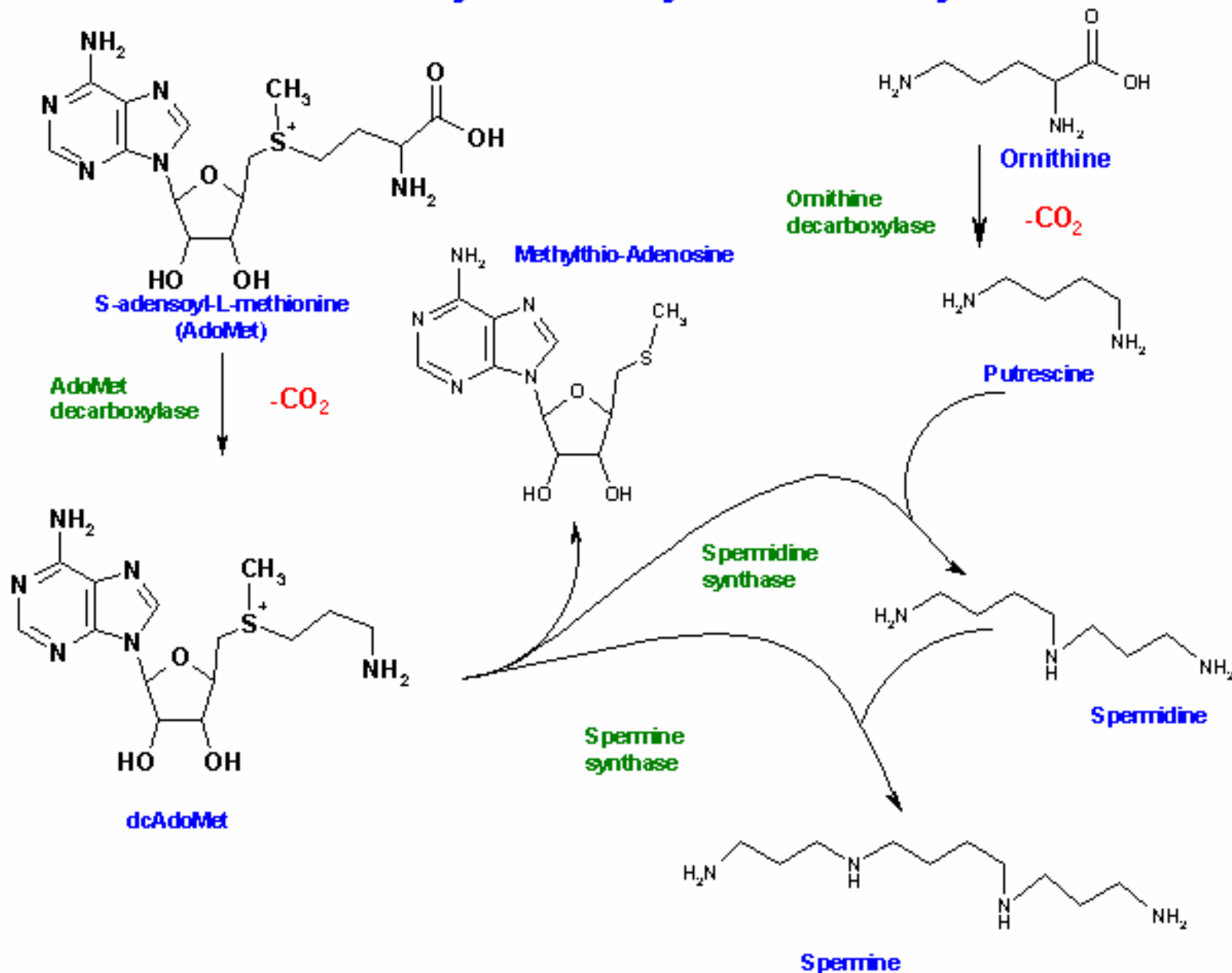
- Pütresin iki yoldan oluşur:

1) Arginin arginaz ile ornitin ve üreye çevrilir. Ornitin dekarboksilaz ile pütresine dönüşür.

2) Arginin, arginin dekarboksilaz ile dekarboksile olarak agmatin oluşturur. Agmatin de hidrolazlarca pütresine dönüştürülür.



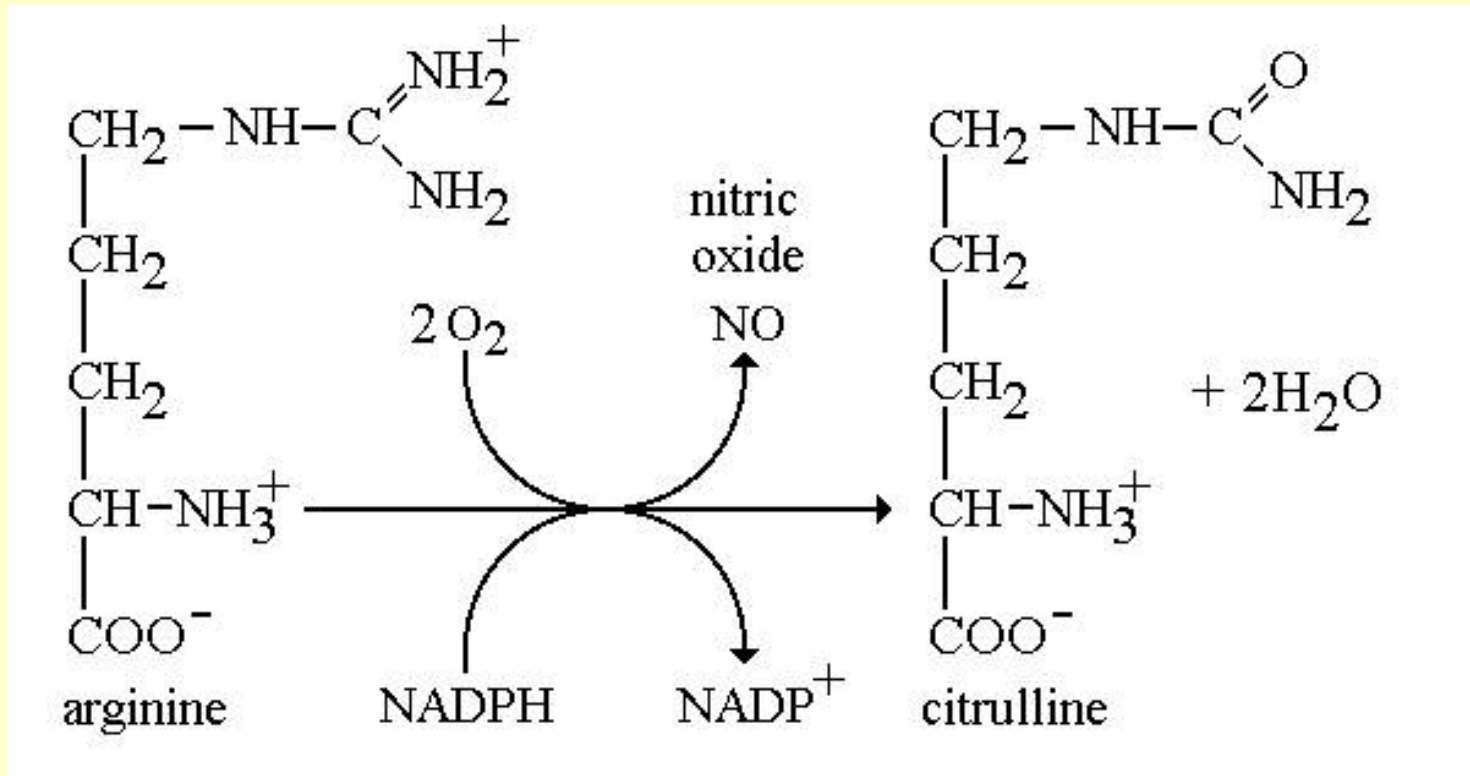
Polyamine Biosynthetic Pathway



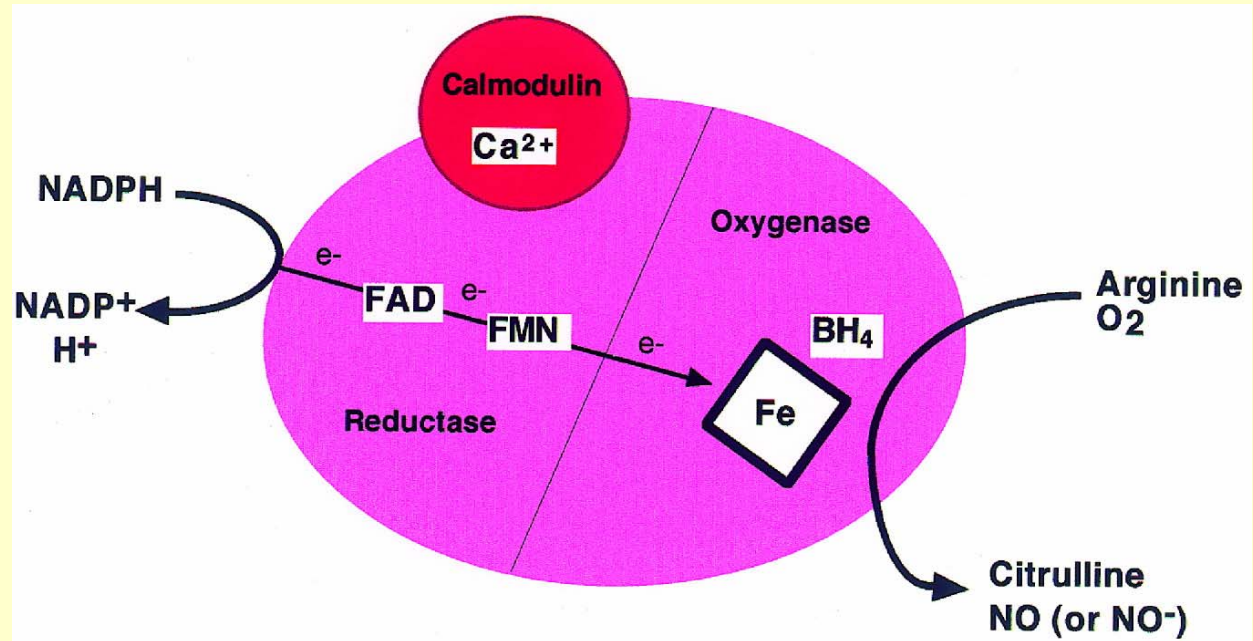
Poliaminler,

- Hücre bütünlüğünün stabilizasyonu
- DNA ve RNA sentezinin uyarılması
- DNA stabilizasyonu
- Hücre döngüsünün düzenlenmesi
- Protein kinaz inhibisyonu gibi önemli etkilerden sorumludurlar.

- 1988 yılında Salvador Moncada, L-argininin endotel kökenli nitrik oksidin ($\text{NO}\cdot$) prekürsörü olduğunu saptamıştır.



- **Nitrik oksit (NO[•])**, nitrik oksit sentazın (NOS) etkisiyle L-argininden sentezlenir. Sentez için moleküler oksijen, NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, Ca⁺², hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır.



L-Argininden NO[•] sentezini katalizleyen nitrik oksit sentazın (NOS) üç izoformu saptanmıştır.

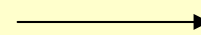
1. Endotelial NOS (eNOS)

2. Nöronal NOS (nNOS)

3. İndüklenebilir NOS (iNOS)



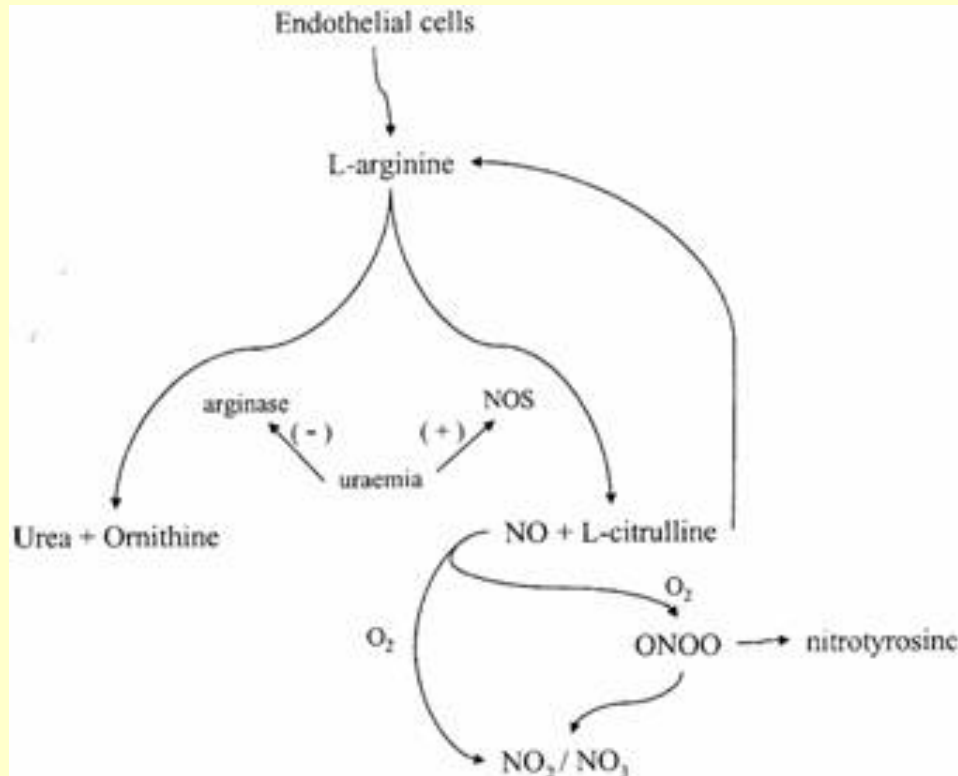
■ Kalsiyum bağımlı



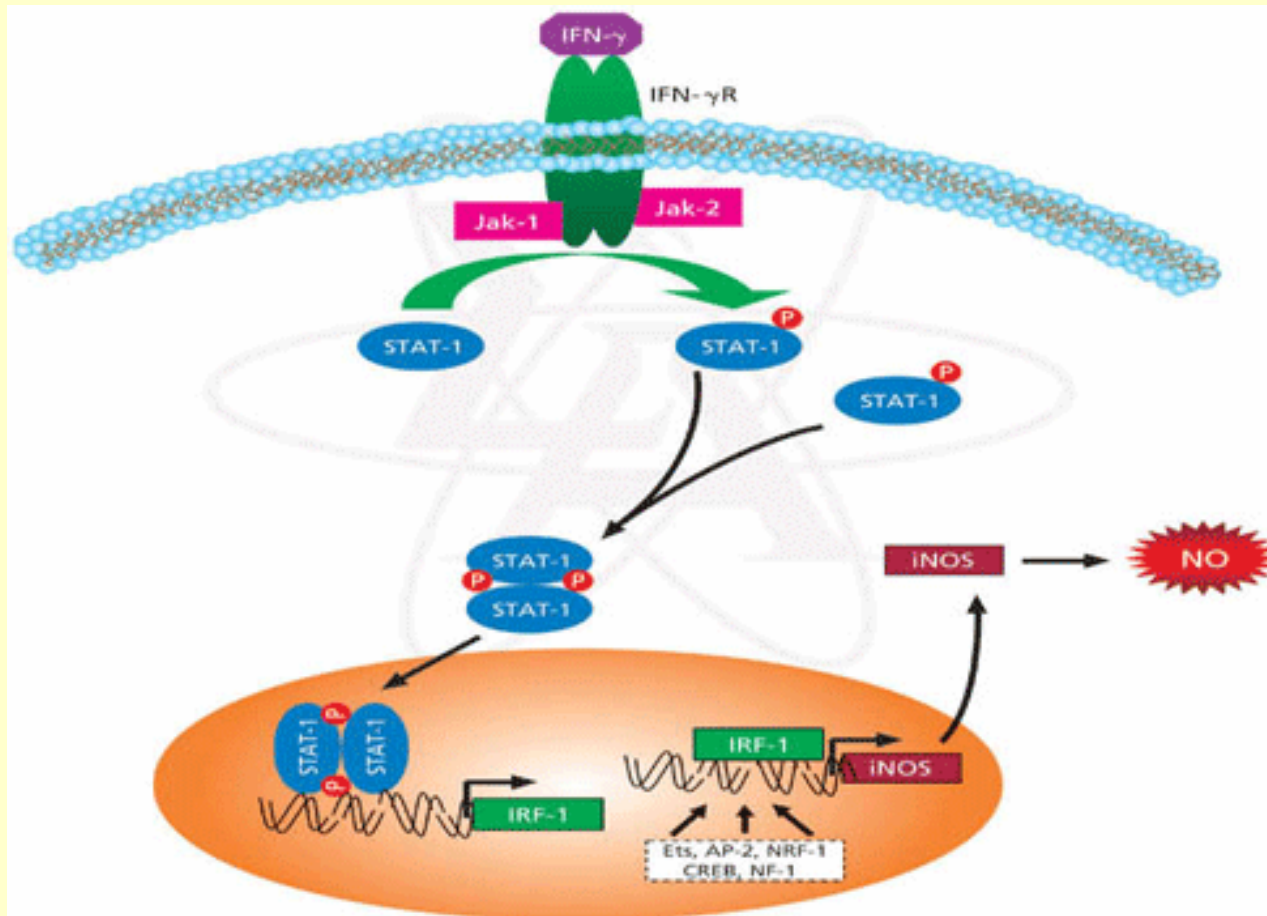
■ Kalsiyumdan bağımsız

- Ca^{+2} bağımlı endotelial ve nöronal NOS etkisiyle, sürekli ve az miktarda $\text{NO}\cdot$ sentezlenir.

$\text{NO}\cdot$ 'in yarı ömrü 3-5 saniye kadardır, hızla nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) okside olur.

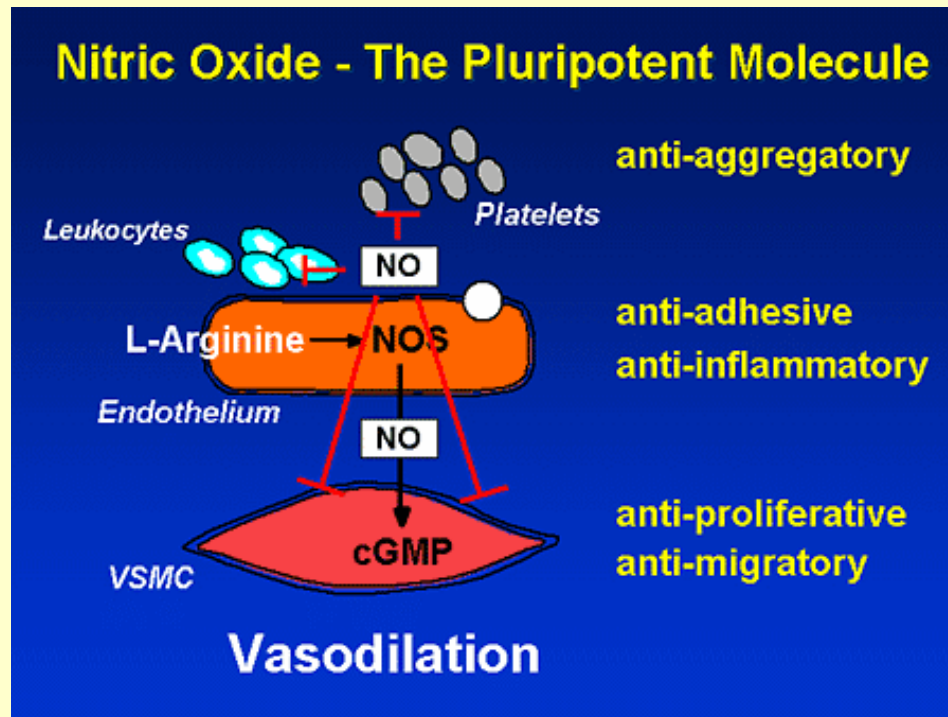


- Ca^{+2} bağımlı olmayan indüklenebilir NOS, makrofaj, miyosit, düz kas hücreleri ve hepatositlerde NO üretimini katalizler.



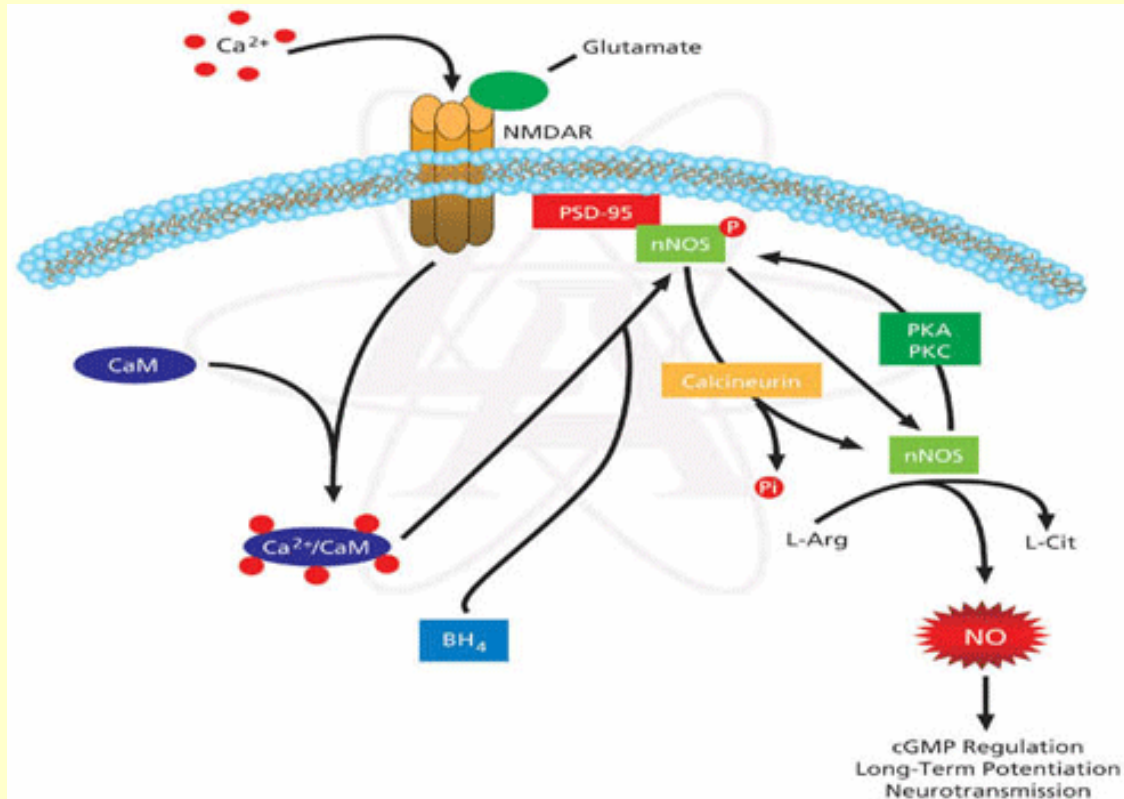
eNOS,

- Endotel yüzeyinde aktif
- eNOS aracılıklı NO ile, vasküler sistemin **düz kas hücrelerinin relaksasyonu**
- Damar duvarına lökosit adezyonunun inhibisyonu olur.



nNOS,

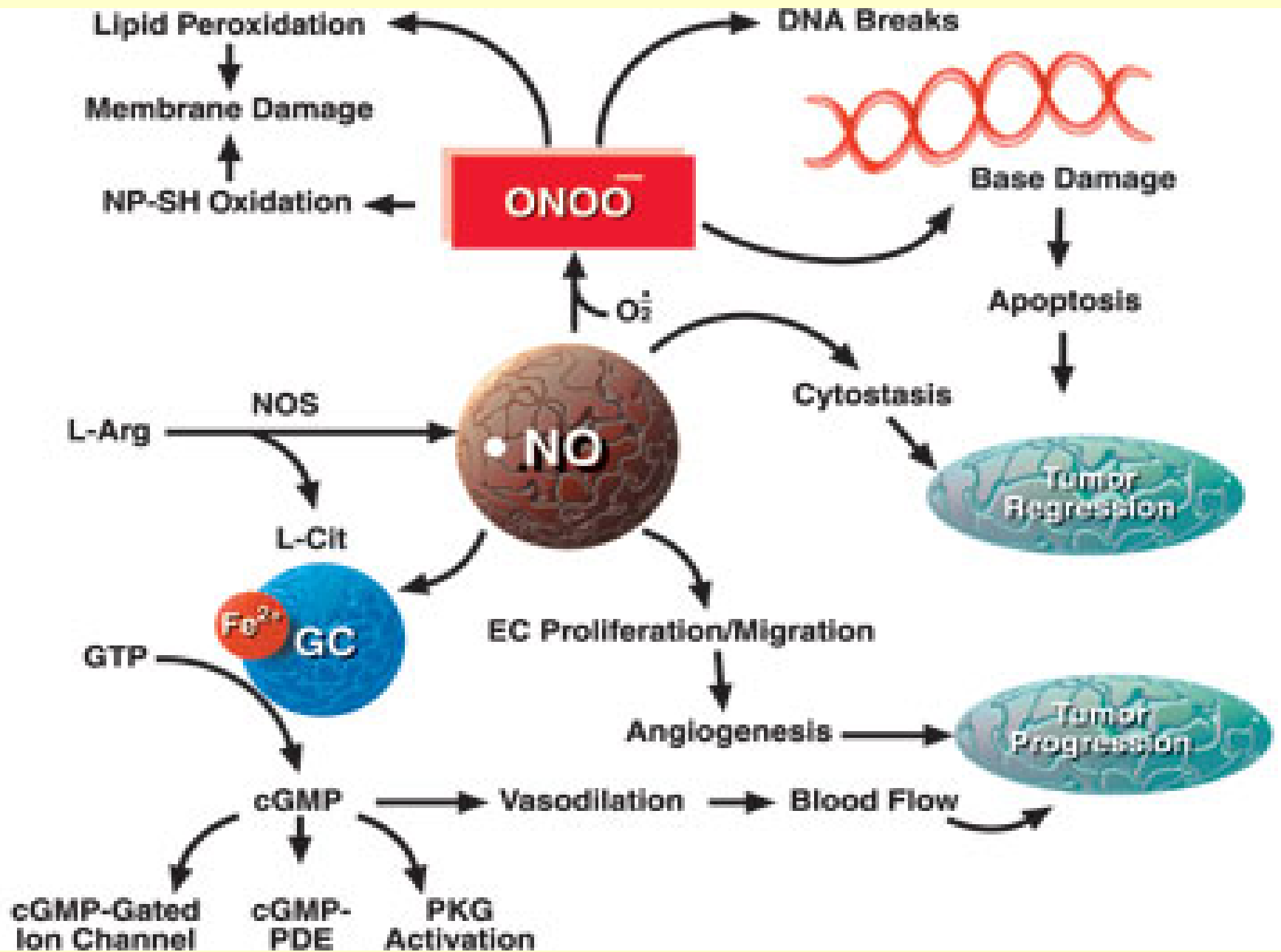
- Santral ve periferik sinir sisteminde aktif, serebral iskemide artar.
- Oluşan NO; **nörotransmisyon** ve **hafıza oluşumunda** görevli



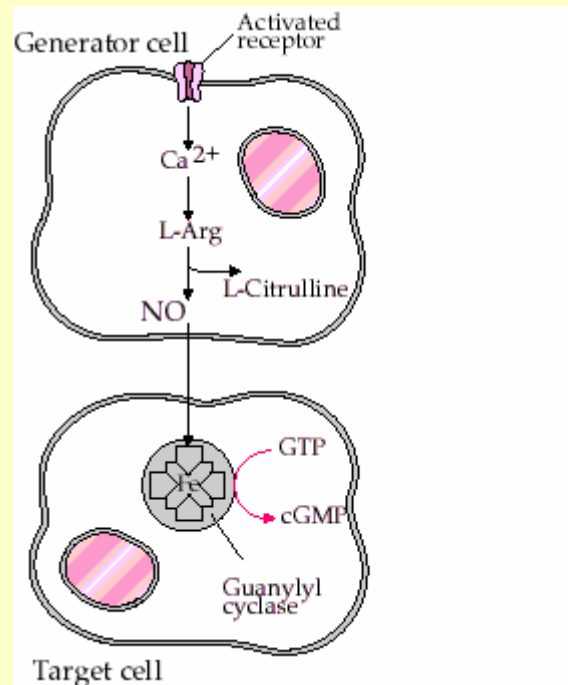
NO'in etkileri:

- Düz kas relaksasyonu
- Trombosit agregasyon ve adezyonun inhibisyonu
- Lökosit adezyon ve migrasyonun azalması
- Antiaterojenik etki
- Sitotoksik etki
- Penil ereksiyon yapıcı etki

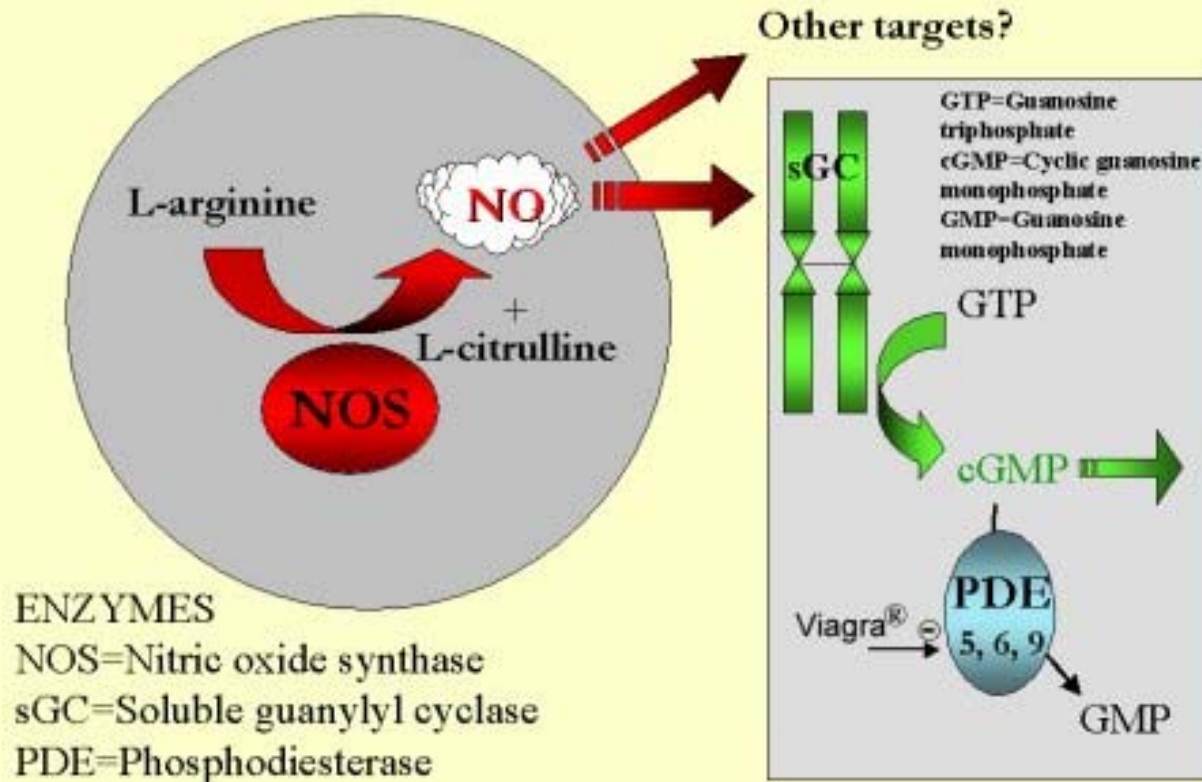
Sistem	NO'in fonksiyonu
Kalp damar sistemi	Tonik vazodilatasyon Damar duvarına hücre adezyonunun engellenmesi Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu Ateroskleroz oluşumunun geciktirilmesi Angiogenez stimülasyonu
Beyin	NÖROTRANSMİSYON (Fazlası nörodejenerasyon yapar)
Periferik sinir sistemi	Ağrı oluşumunun regülasyonu Barsak, GÜS ve damarlarda nonadrenerjik, nonkolinerjik nörotransmisyon
İmmun sistem	Sitotoksisite İmmun hücre fonksiyonunun regülasyonu



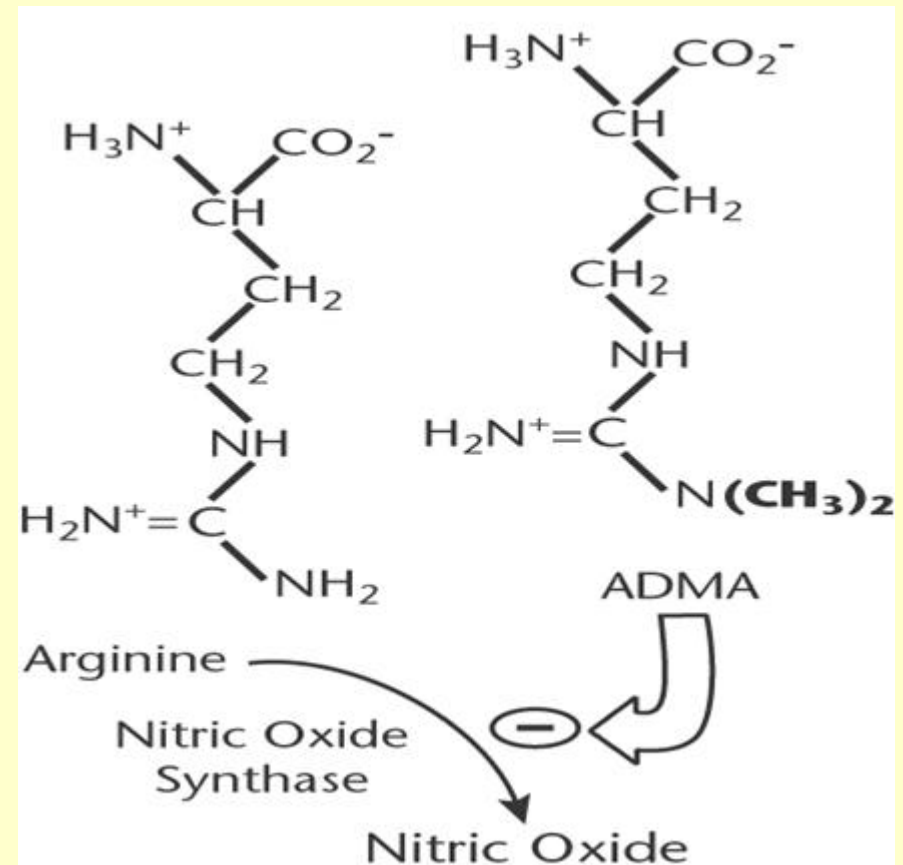
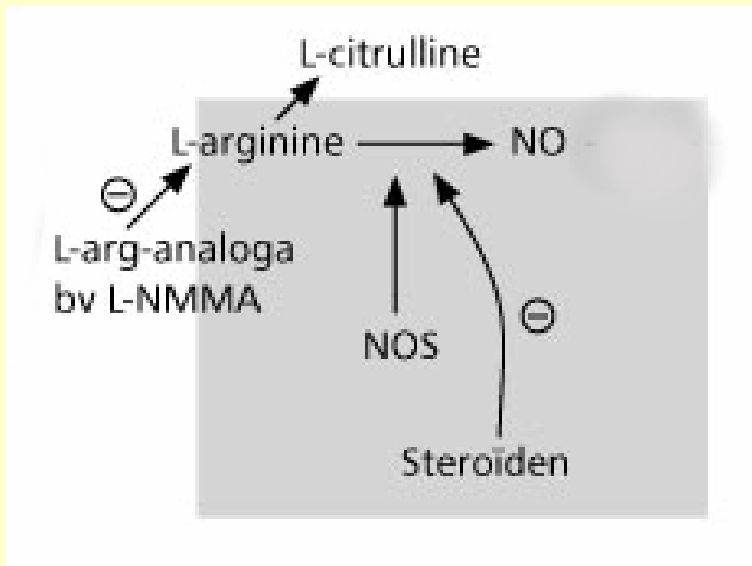
- NO bir çok etkisini guanylat siklazı aktive ederek cGMP yoluyla gerçekleştirir.



- cGMP molekülünü hidrolitik olarak yıkan *cGMP fosfodiesteraz* enziminin inhibitörleri (sildenafil), hücrenin cGMP molekülüne verdiği yanıtı şiddetlendirmekte veya daha uzun süreli olmasını sağlamaktadır.



- **Metillenmiş argininler** olan L-monometil arginin (L-NMMA) ile asimetrik dimetil arginin (ADMA) nitrik oksit sentazı inhibe etmektedirler.

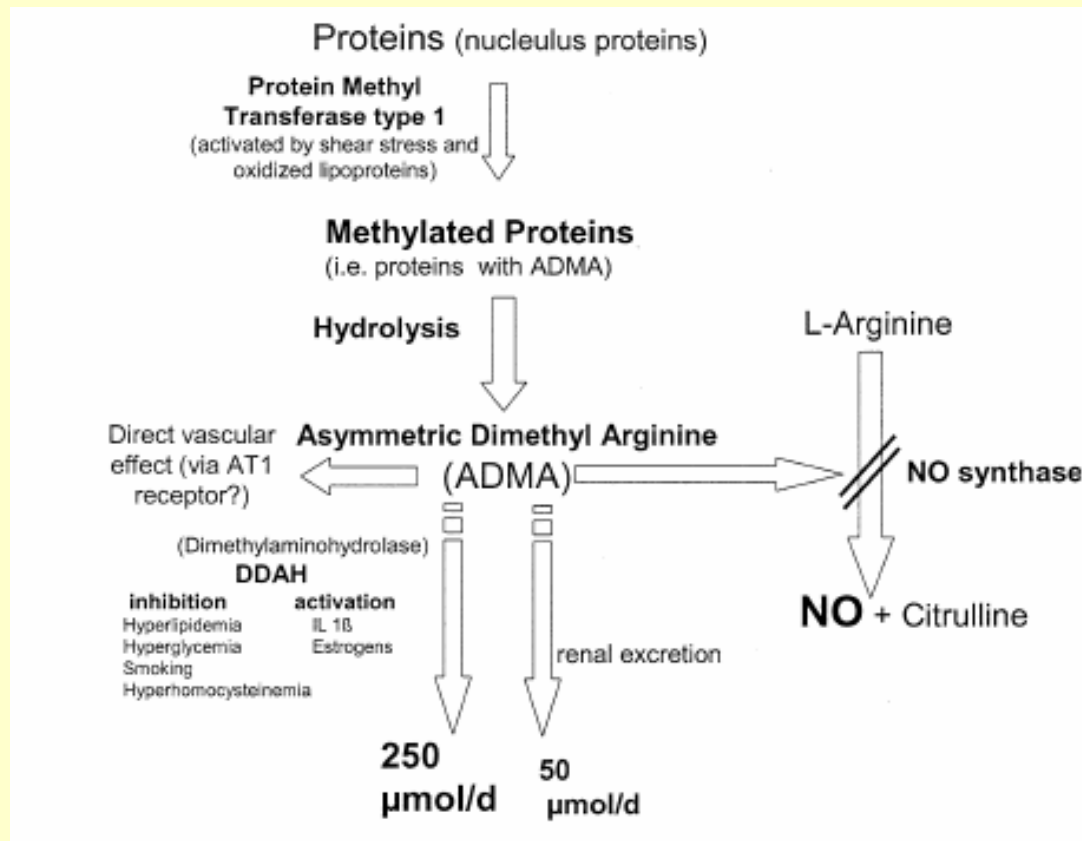


- Asimetrik dimetil arginin (ADMA) ile simetrik dimetil arginin (SDMA), iki farklı enzimle proteinlerdeki argininlerin metillenmesi suretiyle oluşurlar.

ADMA, protein arginin metiltransferaz tip 1 (PRMAT-1) etkisiyle oluşur.

SDMA, protein arginin metiltransferaz tip 2 (PRMAT-2) etkisiyle oluşur.

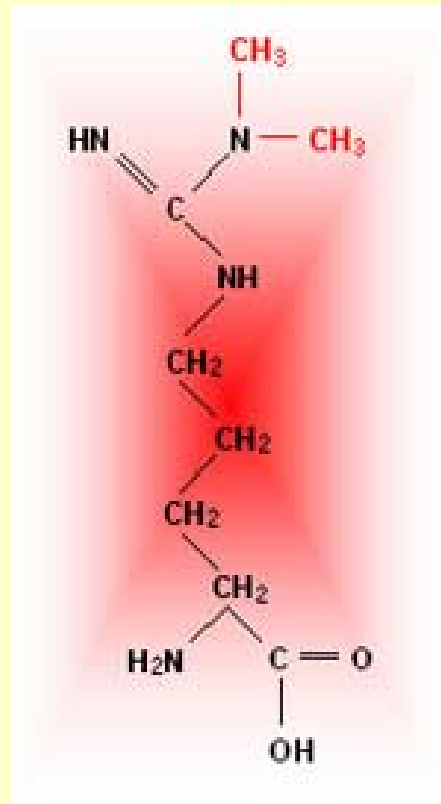
- Günde 300 μmol ADMA üretimi olmaktadır.
- 250 $\mu\text{mol}/\text{Gün}$ \rightarrow DDAH ile karaciğerden metabolize olur.
- Geri kalan miktar \rightarrow böbreklerden atılır.



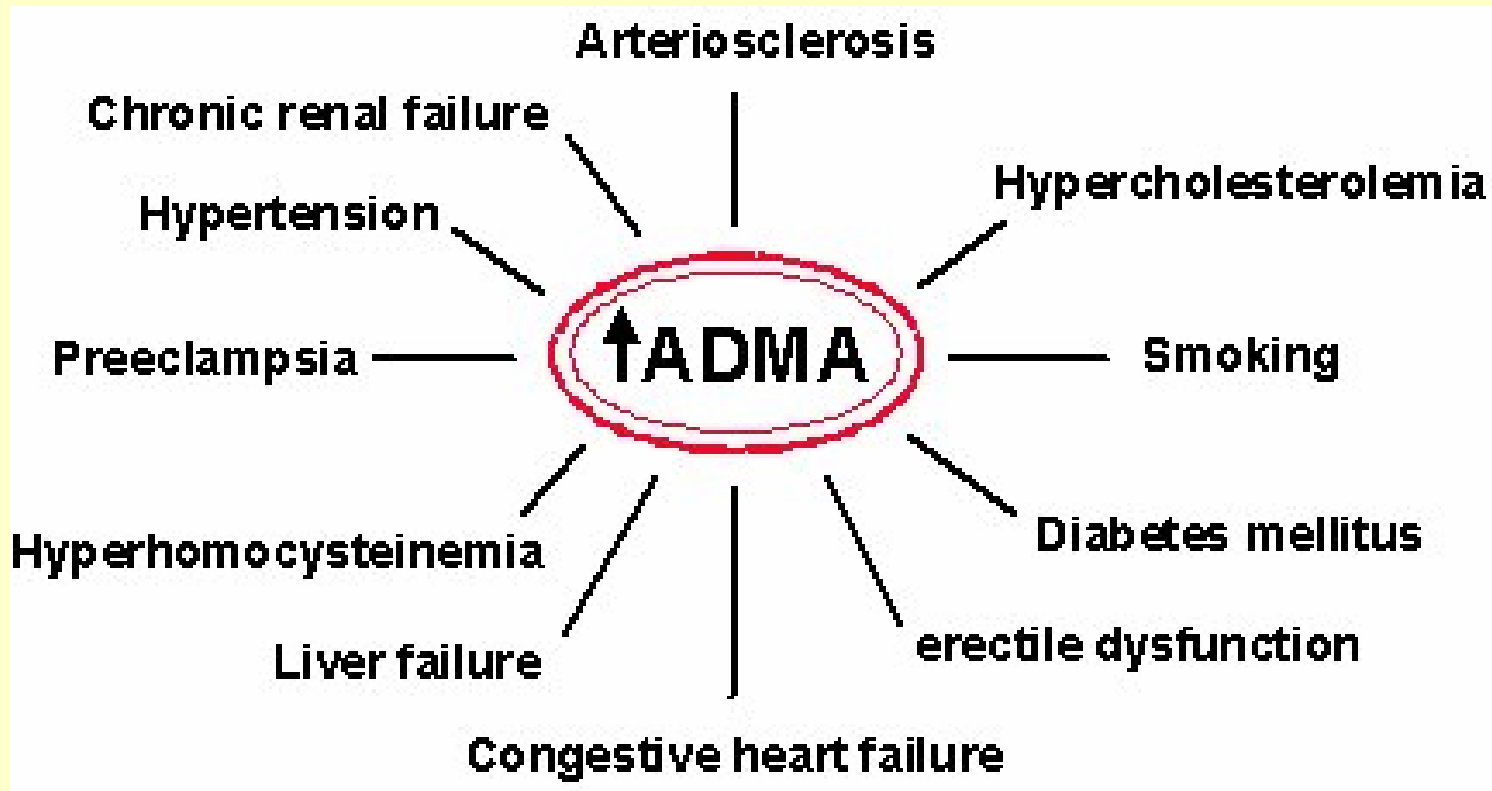
ADMA Hakkında Bilinenler

- **NOS'ın kompetitif inhibitörü**
- **Protein turnover ürünü**
- **Karaciğerde dimetilarginin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilir (%90).**
- **Böbreklerden atılır (%10).**
- **Doku kültüründe ve hayvan deneylerinde ekzojen ADMA verilmesi NO' oluşumunu inhibe eder.**
- **İnsan ön koluna intraarteriel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder.**
- **İnsanlarda ADMA infüzyonu, kardiyak output'u azaltır, sistemik vasküler direnci arttırır.**
- **Plazma ADMA konsantrasyonu, endotelial disfonksiyon ve /veya azalmış NO' üretimi ile ilişkili hastalıklarda artar.**

- Endotel fonksiyonun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO \cdot varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA'dır.



- İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır (üremik toksin). Bugün, pek çok hastalık durumunda ADMA düzeyi yüksekliği bilinmektedir.



KVS Hastalıklar ve ADMA

- Plazma ADMA konsantrasyonu, LDL kolesterolü düşüren **statin tedavisinden etkilenmez.**
- **ACE inhibitörlerinin uzun dönem kullanımı ile:**
- ADMA seviyelerinde azalma.
- NOS'da artma.
- L-arginin / ADMA oranında artma.
- Koroner mikrovasküler fonksiyonda düzelme
- Miyokard iskemisinde azalma.

Preeklampsi ve ADMA




- ADMA seviyeleri normal gebelerde düşük
- Preeklamptik gebelerde yüksek



- *ADMA, yüksek risk altındaki gebelerde erken tanı için risk markırı olabilir !!!!*

- ADMA fetüs tarafından üretilir.
- Fetal plazma ve idrarda bol miktarda bulunur.
- Plasenta bol miktarda DDAH-2 eksprese ettiğinden ADMA'nın plasentadan klirensi düşüktür.
- *Yüksek ADMA seviyesi, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğundan, gebede komplikasyon gelişeceğinin göstergesi olabilir!!!!*

ADMA'nın Kontrolü

- **L- Arginin** ile NO[•] sentezinin stimülasyonu, yüksek ADMA seviyesinin inhibitör etkilerinin önlenmesi.
- **Düşük yağ içeren** yemekler, PRMT ile ADMA sentezini 
- **Vitamin D**, DDAH ekspresyonunu indükler, ADMA 
- **Folik asid**, hiperhomosisteinematik bireylerde hem ADMA hem de arginin seviyesini 

- **Egzersiziz**, Arginin /ADMA oranına güçlü (+) etkili
- Aterosklerotik hastalarda ağrısız yürüyüş mesafesi, düşük ADMA seviyesi ile orantılı
- **ACE inhibitörleri ve doğal östrojen replasman tedavileri**, persistan ADMA yüksekliğinde etkili.
- **Hormon replasman tedavisi**, postmenapozal kadınlarda DDAH aktivitesini azaltarak plazma ADMA seviyelerini düşürmektedir.

SDMA

(simetrik Dimetilarginin)

- SDMA, yaklaşık ADMA konsantrasyonuna eşit miktarda.

Farkı:

1. NOS'u inhibe etmez!!!!!!!!!!
2. Sadece böbrekler yolu ile idrarla uzaklaştırılır !!!

Argininin Etkileri

L-arginin, endotel hücrelerinde NO[•] aracılığı ile;

- Vazokonstriksiyonu
- Trombotik aktiviteyi
- Düz kas hücre proliferasyonunu
- Enflamasyonu
- İntimal lezyon oluşumunu
- Bronkokonstriksiyonu



Argininin KVS üzerine etkisi

Ateroskleroz bir arginin yetmezliği hastalığıdır, lizin/arginin oranı artar

Koroner kalp hastalığı tanısı konmuş olgularda L-arginin suplementasyonunun egzersiz kapasitesini arttırdığı gözlenmiştir.

Kalp yetmezliği olan olgularda L-arginin suplementasyonundan 6 hafta sonra kardiyak işlevlerin iyiye gittiği, daha uzun mesafeler yürüdükleri belirlenmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında L-arginin verilen ratlarda verilmeyenlere kıyasla; damar duvarı hasarınının daha az olduğu, daha fazla lümen açıklığı kaldığı görülmüştür.

Pulmoner hipertansiyonlu olgularda, İV arginin verilmesinin pulmoner hipertansiyonu azalttığı gösterilmiştir.

Arginin, total kolesterol ve LDL kolesterolü düşürücü etkiye sahip olup, hiperkolesterolemi tedavisinde yararlıdır.

Oral veya IV arginin tedavisinin hiperkolesteremik ve sigara tiryakilerinde endotel disfonksiyonunu geriye döndürdüğü belirlenmiştir.

L-arginin, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlarını temizler.

LDL oksidasyonunu önler. Bundan dolayı antiaterojenik etkiye sahiptir.

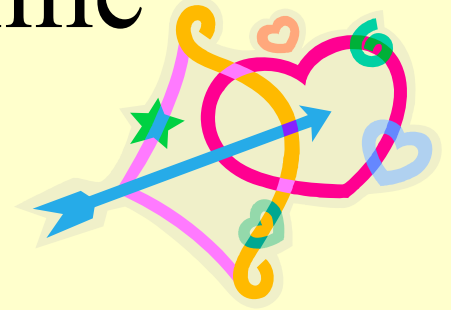
Sonuç olarak; L-argininin,

- Ateroskleroz,
- HT,
- Hiperlipidemi,
- Angina pectoris,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Pulmoner HT da yarar sağladığı söylenebilir.

Argininin İmmünomodülatör Etkisi

- L-argininin metabolizması makrofajlar ve T lenfositleri için çok önemlidir.
- Sitotoksik T hücre sayısını azaltarak Th/CD8 oranını artırır.
- Makrofajlar enfeksiyonla NO[•] salınımı ve peroksi nitrit oluşumu üzerinden savaştığı için, ciddi enfeksiyonlar ile mücadelede arginin önemli işlevleri vardır.

Argininin Üreme Sistemine Etkisi



- L-arginin hem erkekte hem de kadında lipido artışına sebep olmaktadır.
- Erektile disfonksiyonu olan erkeklerde arginin supplementasyonunun seksüel faaliyetleri düzenlediđi gösterilmiştir.
- Seminal sıvı argininden zengin olup L-arginin sperm oluşumunu ve sperm motilitesini arttırır.

Argininin Diğer Etkileri

- L-arginin kullanımını ABY de oluşan azalmış NOS aktivitesini artırır
- L-arginin GH ve insülin sekresyonunu artırır.
- Sporcuların atletik performanslarında önemli paya sahiptir.
- Yara ve fraktürlerin iyileşmesini hızlandırırlar.

Yaraları olan gönüllülere günde 8.5-25 gr arginin verilerek yara iyileşmesine olan olumlu etkileri belirlenmiş, bu olumlu etkileri hidroksprolin ve kollojen depolanmasını arttırarak yaptığı belirlenmiştir.

Arginin Eksikliği

- Çok hızlı büyüme
- Gebelik
- Travma
- Sepsis
- Kanda aşırı amonyak
- Arginine antagonist olan lizin varlığı
- Malnütrisyon eksiklik nedeni olabilir.

Eksiklik belirtileri;

- Saçların kırılması ve dökülmesi
- Kötü yara iyileşmesi
- Konstipasyon
- Yüzde raş
- Musküler distrofi benzeri kas zayıflıkları
- Karaciğerde glukoz ve lipit metabolizması anormallikleri vardır.
- Yağlı karaciğer, hepatik siroz ve hepatik koma gelişebilir. Bu durumlarda argininin dışarıdan takviyesi gerekir.

Arginin Fazlalığı

- Hiperargininemi, OR kalıtımla geçen arginaz eksikliğine bağlıdır.
- Defekt tam veya kısmi olabilir.
- Bu hastalık şimdiye kadar 27 hastada rapor edilmiştir.
- Diyetteki protein miktarı arttıkça bulgular ortaya çıkar.
- Mental gerilik, epileptik nöbetler, hiperammonemik koma oluşabilir.
- Eritrositlerde düşük arginaz aktivitesi saptanır.

Arginin Ölçüm Yöntemleri

- **Kalitatif testler:**
 - kağıt kromatografisi
 - ince tabaka kromatografisi
 - **Kantitatif testler:**
 - HPLC
 - iyon değiş-tokuş kromatografisi
 - gaz kromatografisi
 - kapiller elektroforez
- * *Normal plazma arginin düzeyi 95-250 $\mu\text{mol/L}$ dir.*

Arginin Suplementasyonu

- L-arginin oral yoldan verildiğinde daha etkindir, yarı ömrü daha uzundur.
- Uzun dönemli tedavilerde oral yol tercih edilmelidir ve günde 30 gr normal bireylerde çok iyi tolere edilmektedir.
- Duruma göre 3-30 gr arasındaki dozlarda alınmasında sakınca yoktur.
- 40 gr dan fazla alınması durumunda abdominal kramplar, bulantı, kusma, diyare görülebilir.

- L-arginin kardiyovasküler işlevleri olumlu etkiler.
- Koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokardiyal iskemiye önler.
- Esansiyel hipertansiyon hastalarında kan basıncını ve renal vasküler direnci azaltır.

- L-Argininin oral yolla alımı ile, serebrovasküler hasarlı yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarında düzelme görülür.
- Alzheimer hastalığı'nda yeni umut!!!!!!



Sonuç olarak;

- L-arginin suplementasyonu tıbbın değişik alanları için bir umuttur.
- Özellikle kardiyovasküler sistemle ilgili olarak L-argininin NO'ya dönüşerek oluşturduğu olumlu etkiler çok önemlidir.
- Sepsis ve kritik hastalık durumlarında “argininin koşullara bağlı esansiyel bir amino asit” olduğu kanıtlanmıştır.
- Yine de L-argininin tedavi protokollerinde yerini alabilmesi için bu yoğun çalışmaların devamı gerekmektedir.

Kaynaklar:

- 1) Türk klinik biyokimya dergisi, cilt 2, sayı 2, 2004**
- 2) Klinik kimyada temel ilkeler Tietz, 5. Baskı, 2005**
- 3) Topire H, Mathe G, free amino acids in human health, 2002;162;1-15.**
- 4) Cooke JP A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension, circulation 2003, 108;1420-1**

