

Внедрение инновационных диагностических маркеров

Гомоаргинин – новейший прогностический критерий угрозы инфаркта и инсульта, исследования отдела биохимии 2015-2016 года

Возможность участия гомоаргинина в реакциях, катализируемых аргиназами и аргинин:глицинамидинотрансферазой человека

Гомоаргинин (гАрг) является метаболитом аргинина, возникающим в реакции катализируемой аргинин:глицинамидинотрансферазой (КФ 2.1.4.1; АГАТ) в качестве побочного продукта при переносе амидиновой группировки на азот ϵ -аминогруппы лизина вместо аминогруппы глицина. Показано, что содержание гАрг в крови человека связано с активностью АГАТ, отражая интенсивность этой ключевой реакции образования креатина в организме в целом. В различных независимых исследованиях показано, что снижение концентрации гАрг в крови ассоциировано с повышением риска развития инсульта и инфаркта. Показано, что гАрг может рассматриваться в качестве менее доступного и с более высокой K_M субстрата для NO-синтаз. Вопрос о том, может ли гАрг замещать аргинин в реакции, катализируемой АГАТ, остается не изученным. Важно также изучение механизмов понижения в крови уровня гАрг за счет экспрессии аргиназ. Целью настоящей работы было уточнение возможности использования гАрг в реакции катализируемой АГАТ на пути образования гуанидинуксусной кислоты, а также возможности гидролиза гАрг под действием аргиназ. Для этого изучена кинетика реакции человеческой аргинин:глицинамидинотрансферазы и активность аргиназ 1, 2 типов (КФ 3.5.3.1) с использованием Арг и гАрг в качестве субстратов. Обнаружено, что гАрг является не только продуктом АГАТ, но служит в качестве донора гуанидиновой группы вместо Арг. K_M АГАТ в отношении гАрг равна 11,8 мМ. Таким образом, сродство гАрг в качестве субстрата АГАТ человека в 4 раза ниже, чем у аргинина. Для аргиназ обоих типов активность в отношении гАрг была низка и составила менее 2 мкмоль/мин на мг препарата фермента, для каждого. Тогда как для аргинина она составила 48 и 11 мкмоль/мин на мг, в отношении 1 и 2 типов, соответственно. Таким образом, гАрг может рассматриваться в качестве субстрата АГАТ, но со значительно меньшим, чем в отношении аргинина, аналогично ситуации с NO-синтазами, сродством. Снижение гАрг в крови при сердечно-сосудистых заболеваниях, по-видимому, не связано с гидролизом под действием аргиназ, повышение активности которых обнаруживается при ряде заболеваний, а, скорее, связано со снижением экспрессии АГАТ в тканях.

Basic amino acid derivatives in patients with chronic circulatory failure

Производные основных аминокислот, включая гомоаргинин, у пациентов с недостаточностью кровообращения

Целью данного исследования было изучение и сравнение нескольких недавно предложенных лабораторных маркеров (гАрг, АДМА, СДМА, триметиллизин (ТМЛ)) с известными маркерами митохондриальной и эндотелиальной дисфункций (пировиноградная и молочная кислоты, общий гомоцистеин, цитохром с, ряд

аминокислот) в когорте пациентов с начальными признаками (ФК NYHA 2) нарушения кровообращения, преимущественно патогенетически не связанного с атеросклерозом или воспалением. В публикацию включены результаты анализа 151 образца плазмы крови пациентов, включая 86 пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и 47 пациентов с аортальным стенозом 54-64 лет (25-75-й процентиля). Сравнение проводили с показателями 64 здоровых лиц двух возрастных групп. Основные результаты показывают, что, несмотря на самые начальные признаки нарушения кровообращения и близкие к референтным рутинные лабораторные показатели, в группах пациентов выявляется существенное снижение уровней гАрг и ТМЛ, особенно выраженное при аневризме аорты. Эти сдвиги сопровождаются повышением уровня лактата и отношения лактат/пируват, а также повышенной частотой обнаружения цитохрома с. В то же время концентрации АДМА и СДМА у пациентов достоверно повышены, но в абсолютных величинах этот сдвиг невелик. Как и в более ранних наших исследованиях, не обнаружено связи между уровнями гАрг и метилированными производными аргинина АДМА и СДМА. Таким образом, основной вывод из данного исследования заключается в том, что даже ранние стадии недостаточности кровообращения различного генеза могут сопровождаться определенным паттерном лабораторных маркеров, характеризующих митохондриальную дисфункцию. Среди этих маркеров гАрг является одним из наиболее информативных и удобных в определении.

The aim of this study was to evaluate and compare some well-known and recently revealed metabolic markers of mitochondrial and endothelial dysfunction (MD and ED, resp.), including amino acid (AA) profile, along with their endogenous derivatives, i.e., homoarginine (hArg), trimethyl-L-lysine (TML), asymmetric and symmetric dimethyl-L-arginine (ADMA and SDMA, resp.). We have studied plasma samples from 151 patients, including 86 cases of thoracic aortic aneurysms (TAA) and 47 of aortic stenosis (AS), as well as 64 normal subjects of two age groups. TAA and AS are pathologies without strong association with atherosclerotic process or inflammation. Therefore, the patients exhibited only minimal shifts in routine laboratory markers. In all clinical cases, regardless of diagnosis, a reduction in hArg and TML was observed, accompanied by an increase in ADMA and SDMA concentrations as compared to healthy individuals ($p < 0.001$). These changes correlated with a parallel increase in lactic acid concentrations in the patients. The lowest TML levels were found in TAA patients. The shifts in AA profiles in patients include significantly increased levels of Ser, Ala, Arg, and Lys. At least in part, these changes may be ascribed to impaired utilization of mitochondrial substrates. Thus, the interrelated markers of MD and ED demonstrate significant shifts in patients with central mechanisms of circulatory failure. TML, a known carnitine precursor, may possibly contribute to impaired fatty acid transport causing MD development.