

Autoras:

Maria Isabel Toulson Davisson Correia

Iara Eliza Pacifico Quirino

Arginina

A arginina ou ácido L-amino-5-guanidino-valérico (Figura 1) é um aminoácido básico, estável em soluções aquosas e à esterilização (1, 2). Possui quatro átomos de nitrogênio por molécula. Devido a essa característica estrutural é o principal carreador de nitrogênio em humanos e animais, apresentando importante função na síntese proteica e no metabolismo intermediário de nitrogênio ao participar do ciclo da uréia (3).

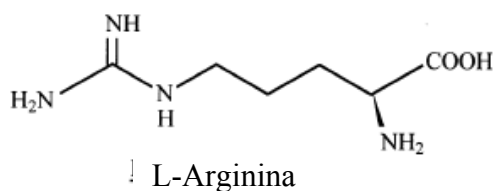


Figura 1: Estrutura química da arginina (4)

É precursora da síntese de moléculas com grande importância biológica como ornitina, poliaminas, óxido nítrico, creatina, agmatina, glutamina e prolina, dentre outras (4, 5). Tradicionalmente é considerada não essencial para adultos e crianças, devido à capacidade do organismo em sintetizá-la (6). No entanto, em certas condições clínicas como após trauma grave e sepsis há aumento do consumo. Esse excede a capacidade de produção corporal levando à depleção da arginina, que nestes casos é ainda agravada pela reduzida ingestão do nutriente. Desta forma, é classificada como sendo aminoácido condicionalmente essencial (7). Nessas situações, a arginina possui importante papel na manutenção da resposta imunológica,

processos inflamatórios, síntese de colágeno na cicatrização de feridas e outras adaptações fisiopatológicas (4).

Metabolismo

Os níveis plasmáticos de arginina são mantidos a partir de fontes exógenas (dieta) e endógenas (degradação proteica corporal e síntese endógena pela citrulina). A síntese endógena de arginina varia de acordo com a espécie, estado nutricional e estágio de desenvolvimento (8).

O metabolismo da arginina é complexo e envolve diversas vias e sistemas orgânicos. Em adultos, 40% da arginina ingerida é degradada pelo intestino delgado, na primeira etapa do metabolismo, em citrulina. Esta é convertida, de novo, em L-arginina, nos rins e, então, liberada para a corrente sanguínea, que a faz chegar ao fígado, onde é metabolizada pela arginase I, enzima do ciclo da ureia. O resultado é a ornitina que gerará poliaminas (importantes como estímulo trófico e proliferação celular) e também prolina (fundamental na síntese de colágeno e na cicatrização). Por outro lado, a arginase tipo II, presente nas mitocôndrias, em geral, em tecidos extra-hepáticos metaboliza a arginina no lumen intestinal. A L-arginina também é utilizada na síntese de creatina convertida em creatina fosfato, fundamental para o estoque muscular .

Síntese endógena

A quebra de proteínas corporais e dietéticas gera arginina, que pode então seguir duas vias: ciclo da ureia ou degradação intestinal (9).

A arginina pode ser diretamente sintetizada no tecido hepático a partir do ciclo da ureia, porém devido à alta atividade da enzima arginase, a arginina produzida será rapidamente hidrolisada em ureia e ornitina, não havendo, portanto, síntese líquida do aminoácido (10).

A outra via de utilização da arginina consiste na transformação que é dependente do metabolismo intestinal. A arginina produzida da degradação de proteínas corporais é transformada no epitélio intestinal em citrulina, sintetizada a partir do glutamato, glutamina e ornitina em processo que ocorre nas mitocôndrias dos enterócitos e é dependente das enzimas ornitina aminotransferase e ornitina transcarbamilase (4).

A citrulina circulante, proveniente dos enterócitos é então captada pelos rins e convertida em arginina em processo mediado pelas enzimas argininosuccinato sintase (ASS) e argininosuccinato liase (ASL), que contribui para aproximadamente 10% do fluxo plasmático de arginina. Desta forma, a síntese endógena em adultos envolve principalmente o eixo intestino-rins (9).

É importante ressaltar que além da síntese renal, a citrulina é rapidamente convertida em arginina em quase todas as células, incluindo adipócitos, células endoteliais, enterócitos, macrófagos, neurônios e miócitos. Estudos com macrófagos e células endoteliais demonstraram que a citrulina é transportada para o interior celular pelo sistema "N", seletivo para aminoácidos com cadeia lateral contendo um grupo amino. Dentro das células, a conversão de citrulina em arginina via argininosuccinato sintase e liase é a única via para a utilização de citrulina (2).

Absorção

A absorção da arginina ocorre no jejuno e íleo a partir de componentes saturáveis e não saturáveis. No cólon, a absorção é reduzida (9).

O transporte de arginina constitui-se no primeiro passo da utilização pelas células. O transporte de aminoácidos catiônicos, incluindo a arginina ocorre por diferentes sistemas de transporte (y^+ , $b^{0,+}$, y^+L e $B^{0,+}$). No entanto, o mais importante para a maioria das células é o sistema y^+ , que possui como características principais a independência de sódio. Estudos em animais demonstraram que a arginina é predominantemente transportada através da membrana intestinal via y^+ (9). As proteínas transmembrana CAT-1, CAT-2 e CAT-3, apesar de apresentarem menor afinidade, também possuem propriedades de transporte de aminoácidos consistentes com o transportador y^+ .

Uma vez no interior celular, existem múltiplas vias de degradação da arginina nas quais importantes produtos biológicos são formados (Figura 1).

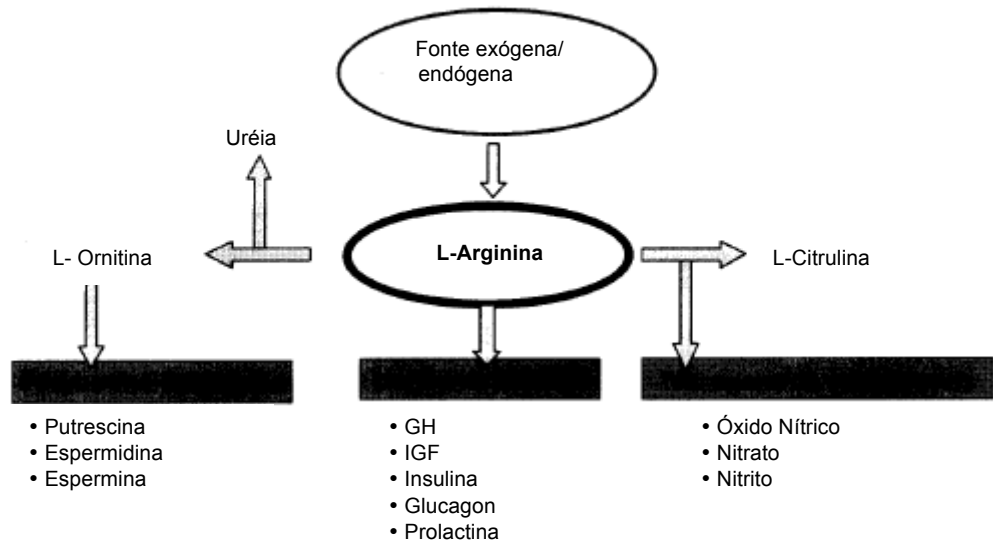


Figura 1: Vias e produtos da degradação de arginina.

A arginina possui ação secretagoga. Induz a liberação de somatotropina e prolactina pela hipófise e a liberação pancreática de insulina. Também estimula a secreção de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e a liberação de hormônios anti-insulinêmicos como glucagon, somatostatina e catecolaminas (11).

A arginina é precursora da creatina, importante substrato do metabolismo energético. A ingestão dietética de arginina é de aproximadamente 5g/dia em adultos, destes em média 2,3 g são utilizados para a síntese de creatina.

Existem, contudo, duas vias de degradação direta. A primeira é mediada pela arginase, liberando ornitina e ureia, enquanto a outra é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase e tem como produto o óxido nítrico (9).

Vias e produtos do catabolismo da arginina

Arginase – síntese de poliaminas

Existem duas isoformas distintas da arginase (tipo I e tipo II). A arginase citosólica do tipo I é expressa abundantemente em hepatócitos e está envolvida na detoxificação de amônia e síntese de ureia. A arginase

mitoncondrial do tipo II é expressa em níveis relativamente baixos nas mitocôndrias de células extra-hepáticas, incluindo enterócitos, células mielóides do baço, células endoteliais, epiteliais, macrófagos e células vermelhas, estando envolvida em funções biossintéticas como: síntese de ornitina, prolina e glutamato. As diferentes localizações subcelulares das isoformas da arginase podem prover mecanismo de regulação metabólica da arginina (9, 10).

O metabolismo da L-ornitina via ornitina aminotransferase (OAT) leva à produção de prolina, componente essencial do colágeno. Além dessa via, a L-ornitina pode ser metabolizada em poliaminas (putrescinas, espermidina, espermina) pela enzima ornitina descarboxilase (ODC). As poliaminas são pequenas moléculas catiônicas e podem interagir com diversas estruturas aniônicas incluindo DNA, RNA e proteínas. São consideradas como segundos mensageiros intracelulares, influenciando a síntese de proteínas e ácidos nucleicos. Tornam-se essenciais para a divisão celular normal e crescimento, além de atuarem como antioxidantes, protegendo as células de danos oxidativos (12).

A mucosa intestinal e colônica apresenta demanda especial por poliaminas, devido à alta taxa de proliferação. Desta forma, essas possuem importante contribuição para a manutenção da função intestinal. A função principal se dá no reparo de eventuais danos por dois mecanismos sucessivos: a restituição no qual a superfície lesada é recoberta por células vizinhas, e a reposição das células perdidas pela divisão celular (13).

Óxido nítrico sintase – produção do óxido nítrico

A arginina, quando metabolizada a citrulina, promove a formação de compostos nitrogenados como: óxido nítrico, nitritos e nitratos. A arginina é o único substrato para a síntese de ON nas células eucarióticas, e grande parte da importância biológica está atribuída ao óxido nítrico (ON) (14).

A N-hidroxiarginina é a intermediária na reação da NOS, na qual o grupo guanidino é modificado pelo oxigênio molecular para formar ON e citrulina em reação que possui como cofatores o NADPH₂, Ca²⁺ (Figura 2) (15).

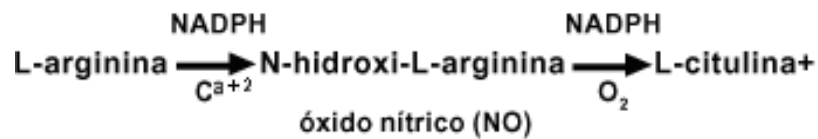


Figura 2: Síntese de óxido nítrico a partir da L-arginina (15)

A enzima é encontrada em três formas diferentes. A NOS-1 ou nNOS tem origem neuronal e função de neurotransmissor não adrenérgico e não colinérgico, sendo expressa nos plexos mientéricos do intestino. A NOS-3 ou eNOS, de origem endotelial, é potente vasodilatador que regula o fluxo sanguíneo gastrointestinal. NOS-1 e NOS-3 são enzimas constitutivas controladas pelo Ca^{2+} intracelular e produzem baixos níveis de ON. No entanto, a terceira isoforma indutiva NOS-2 ou iNOS é produzida em quantidades maiores e expressa por macrófagos e outros tecidos em resposta a mediadores pró-inflamatórios, como lipopolissacarídeos de membrana bacteriana, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias (15, 16).

O óxido nítrico está envolvido em variedade de funções biológicas em todo o organismo (16). É potente regulador vasoativo e principal fator de relaxamento derivado do endotélio. Ao promover a vasodilatação, eleva o fluxo sanguíneo a tecidos lesados. Além disso, o ON possui importante papel na resposta imunológica, sendo produzido por células que atuam na resposta imunológica inata como os monócitos, macrófagos, micróglia, células de Kupffer, eosinófilos e neutrófilos. Por isso, durante a inflamação, age mediando mecanismos de citotoxicidade e defesa não específica do hospedeiro (17).

No entanto, o óxido nítrico parece exercer dupla função no organismo, os efeitos benéficos ou destrutivos, dependem da quantidade em que é produzido (18). Muitas células expressam iNOS, quando expostas a lipopolissacarídeos presentes na parede bacteriana ou citocinas pró inflamatórias como $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{INF-}\gamma$, podendo gerar grandes quantidades de óxido nítrico. A expressão aumentada da iNOS tem sido demonstrada em desordens como: destruição da mucosa, sepse e sintomas clínicos inerentes a essa condição (19).

A quantificação da produção de ON é difícil, já que este é rapidamente oxidado pela oxihemoglobina a nitrato e nitrito o que contribui para a meia-vida no sangue ser muito curta (<1 segundo). Assim, o óxido nítrico normalmente é medido indiretamente a partir da concentração dos metabólitos no plasma ou nas células (19).

Referências

1. Zaloga GP, Siddiqui R, Terry C, Marik PE. Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutr Clin Pract*. 2004;19(3):201-15.
2. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000;3(1):59-66.
3. Wilmore D. Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl):2863S-7S; discussion 95S.
4. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. I. Arginine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(9):439-45.
5. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. *Amino Acids*. 2006;30(1):81-6.
6. Hardy I, Alany R, Russell B, Hardy G. Antimicrobial effects of arginine and nitrogen oxides and their potential role in sepsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):225-32.
7. Pan M, Choudry HA, Epler MJ, Meng Q, Karinch A, Lin C, et al. Arginine transport in catabolic disease states. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl):2826S-9S; discussion 53S.
8. Delage B, Fennell DA, Nicholson L, McNeish I, Lemoine NR, Crook T, et al. Arginine deprivation and argininosuccinate synthetase expression in the treatment of cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(12):2762-72.
9. Crenn P, Cynober L. Effect of intestinal resections on arginine metabolism: practical implications for nutrition support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):65-9.
10. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009;37(1):153-68.
11. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr*. 2002 Jan;87 Suppl 1:S121-32.
12. Munder M, Choi BS, Rogers M, Kropf P. L-arginine deprivation impairs *Leishmania major*-specific T-cell responses. *Eur J Immunol*. 2009;39(8):2161-72.
13. Moineard C, Caldefie F, Walrand S, Felgines C, Vasson MP, Cynober L. Involvement of glutamine, arginine, and polyamines in the action of ornithine alpha-ketoglutarate on macrophage functions in stressed rats. *J Leukoc Biol*. 2000;67(6):834-40.
14. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212(3):385-99, 99 e1.
15. Hallemeesch MM, Lamers WH, Deutz NE. Reduced arginine availability and nitric oxide production. *Clin Nutr*. 2002;21(4):273-9.

16. Poeze M, Bruins MJ, Luiking YC, Deutz NE. Reduced caloric intake during endotoxemia reduces arginine availability and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):992-1001.
17. Ochoa JB, Strange J, Kearney P, Gellin G, Endean E, Fitzpatrick E. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25(1):23-9.
18. Preiser JC, Luiking Y, Deutz N. Arginine and sepsis: a question of the right balance? *Crit Care Med.* 2011;39(6):1569-70.
19. Poeze M, Bruins MJ, Kessels F, Luiking YC, Lamers WH, Deutz NE. Effects of L-arginine pretreatment on nitric oxide metabolism and hepatosplanchnic perfusion during porcine endotoxemia. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1237-47.