

ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM (ACE) VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. Nuri BAKAN (x)
Dr. Ebubekir BAKAN (xx)

ÖZET

Bu derlemede anjiyotensin konverting enzim (ACE) ve klinik önemi mevcut literatür gözden geçirilerek incelenmiştir.

GİRİŞ

Anjiyotensin konverting enzim (ACE, E. C: 3.4.15.1) veya kininaz II bir dipeptidil karboksipeptidazdır. Anjiyotensin I ve bradikinin C-terminal ucunu parçalar. İlk defa 1954 yılında Skeggs ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve konverting enzim adı verilmiştir (1,2). Pulmoner vasküler yataktaki endotel hücrelerin vakuollerinde lokalize olmuştur. Endotelyal hücrelerden salınan konverting enzim, plazmada küçük miktarlarda bulunur. Akciğerlerde en çok bulunuşu en önemli kaynağının akciğer olduğunu düşündürmektedir. Bundan başka karaciğer, böbrek, ince barsak, dalak, adrenaller ve pankreas gibi organların damar endotelinde de sentezlenir (2,3,4,5).

BİYOKİMYASI

ACE, asidik bir glikoproteindir. İzo elektrik noktası yaklaşık 4,5, molekül ağırlığı 150 000 civarındadır. Bu molekül ağırlığı ezimin kaynağı ve saflaştırma yöntemine göre 129 000 ile 480 000 arasında değişiklik gösterir (6,7,8). Bir amino asit zincirinden ibaret olan enzim % 8-26 kadar karbonhidrat bileşeni taşımaktadır (3,6,9). Mesela tavşan akciğerinden elde edilen konverting enzimin karbonhidrat muhteviyatının % 26 olduğu ve bunun heksoz glukoz, mannoz, galaktoz, N-asetil glukoz amin ve N-asetil nöraminik asitten ibaret olduğu tesbit edilmiştir(9).

x) A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Araş. Gör.

xx) A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Doç. Dr.

ACE, membrana bağlı bir enzimdir (3,7,10,11,12,13,14). İlk defa böbreğin mikrozomal kısmından ekstrakte edilmiş ve konsantre hale getirilmiştir. Plazma ve akciğerden saflaştırılması ise 1972 yılında başarılımiştir (3,6).

Enzimin aktif merkezinde çinko bulunur (2,3,6,15,16). Çinko mol başına 1 atom gramdır (11,17,18,19). Aktivite için gereklidir. Bunun yanısıra enzim aktivitesi için Ca^{+2} , Co^{+2} , Mn^{+2} , Mg^{+2} gibi iki değerlikli kanyonlar ile klörür iyonu gereklidir.

Dansilasyon işlemi ve karboksipeptidaz A ile sindirilme yardımıyla NH_2 terminal COOH terminal amino asitleri sırasıyla teronin ve alanin olarak tesbit edilmiştir (8).

DOKU DAğILIMI

ACE, bütün vaskularize dokularda değişik konsantrasyonlarda mevcuttur (3,20,21). Çok değişik türleri vardır. İnsan böbreği en zengin enzim kaynaklarından biridir. Vaskuler endotel hücrelerin luminal yüzeyinde toplanmıştır. Muhtemelen integral bir membran proteini değildir. Çünkü mekanik usullerle czlp ekstrakte edilebilir. Luminal endotelyal hücre membranına toplanmış olması, belkide fonksiyon görmesi için şarttır. Monositik hücreler ve makrofailarda da birikimi enteresandır. Testis ve seminal plazma da puberteden sonraki zengin ACE kaynaklarıdır (3).

Akciğerlerde vaskuler endotel hücrelerin yüzeyi enzimce zengindir. Lokasyon endotel hücrelerin pinocytic vazikllerinde olabilir. Nefronların hemen hemen bütün kısımlarında özellikle proksimal tblhcrelerinde de enzim konsantrasyonu yüksektir. Plazma zengin bir enzim kaynağıdır. Ancak plama enziminin kökeni tesbit edilememiştir. Ayrıca sıçan testisi ve insan hipofizi de zengin enzim kaynaklarıdır (11).

REGÜLASYONU

ACE biyosentezinin 3 ana sebebi vardır: 1) Glikokortikoid tedavisi, 2) Makrofaj aktivasyonu, 3) ACE inhibitörleri. retimi artıran sebeplerin etki mekanizmaları bilinmemektedir. Hem glikokortikoidlerin hem de ACE inhibitörlerinin enzimin üretimi üzerinde uyarıcı etkisi olduğu, ACE inhibitörlerinin hem hücresel enzim hem de kandaki enzim miktarında artışa sebep olduğu bilinmektedir (3,6,13).

Aktif sarkoidoz ve diğer bazı granulomatoz akciğer hastalıklarında serum ACE aktivitesindeki artışlar, makrofaj aktivasyonuna bağlanmıştır. Serum ACE'nin metabolik klerensine ait hiçbir izah tarzı yoktur. Bir glikokortikoid gibi hepatik asialoglikoprotein reseptörleri tarafından elimimine edilir. Dolaşımdan hızlı bir şekilde uzaklaştırılır (3,6,13,16).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ACE değişik bileşiklerle in vitro inhibe edilebilir. Bunlar arasında, anjiyotensin veya bradikinininden ayrılmış dipeptidler (His-Leu, Phe-Arg), EDTA gibi metal tutucu ajanlar, o-phenanthroline veya 8-OH kinolin sayılabilir. Ayrıca değişik anjiyotensin I benzeri substratlar, insülinin β zinciri, glutatyon ve plazmadaki karakterize edilmemiş faktörler de önemli inhibitörlerdir.

Klinikte ACE inhibitörlerinin ilk kullanılışı, teprotid'in I,V verilmesi ile başlar. Oral yolla ilk verilen bileşik ise captopril olup, kardiyovasküler farmakolojide birçok karanlık noktayı açığa kavuşturmuştur. Bunu enalaprilin kullanılışı izlemektedir. Günümüzde çok sayıda inhibitör madde üzerindeki yoğun çalışma devam etmektedir (3,6,13).

KLİNİK ÖNEMİ VE FONKSİYONLARI

ACE'in esas fonksiyonu anjiyotensin I'i biyolojik olarak vazopressör olan anjiyotensin II'ye çevirmek, deprese bir madde olan bradikininini inaktive etmektir (11,66,17,22,23). Bu dönüşüm esnasında decapeptid olan anjiyotensin I'in C-ucundan histidin-lösin amino asitleri kopmakta ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan, arteryal kan basıncı ve su alınımını artıran, antidiüretik hormon (ADH) , oksitosin veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını stimüle eden anjiyotensin II yi meydana getirmektedir.

Serum ve doku ACE aktivite seviyelerinin tayini ile birçok hastalıkların teşhis ve tedavisinin gidişi arasında bir ilişkinin olabileceği ilk defa 1974 yılında Lieberman tarafından ileri sürülmüştür (54). Lieberman, aktif sarkoidozlu hasta serumunda artmış ACE seviyeleri tesbit etmiş bu konuda çok sayıda çalışmanın yapılmasına öncülük etmiştir.

Enzim, biyokimyasal olarak birçok özellikleri yönünden incelenmekle beraber tamamen karakterize edilememiştir (3). ACE, enzim aktivitesinin yanısıra immunolojik özelliklere de sahip olabilir. Serum ACE aktivitesi sarkoidozda artmış makrofaj aktivitesinin bir göstergesi olabilir (3,6).

Plasenta zengin bir ACE kaynağıdır. Bu durum enzimin plasental kan akımı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Sarkoidozda serum ACE miktarındaki artış, sarkoid granülomlarının epiteloid hücreleri veya diğer monositik fagositlerden artmış enzim sentezine bağlanmaktadır. Sarkoidozlu birçok hasta üzerinde yapılan çalışmanın neticesinde, serum ACE seviyesi tayininin prognozu ve kortikosteroid tedavisinin etkinliğini takipte önemli bir işaretçi olduğu ve hastalığın klinik seyriyi göstermede iyi bir gösterge olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (24,25,26,27,28). Jean ve arkadaşları (25) akut granular formasyonun oluştuğu devrelerde ACE üretiminin

daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlem, serum ACE seviyesinin granula-matoz sarkoid dokusunun miktarını ve histolojik aktiviteyi yansıtabileceğini göstermektedir. Lieberman ve arkadaşları (24), aktif sarkoidozda % 83 oranında ACE konsantrasyonu artışı olduğu ve artmış seviyelerin kortikosteroid tedavisiyle normale kadar düştüğünü tesbit ettiler. Ayrıca idame tedavisi için minimal etkili kortikosteroid dozunun enzim seviyesi tayinleri ile belirlenebileceği bildirilmektedir.

Serum ACE seviyeleri sarkoidozdan başka çeşitli hastalıklarda da araştırılmıştır. Serum ACE seviyesinin tiroid hormonu tarafından modüle edildiği ve buna bağlı olarak hipertiroide yüksek hipotiroide düşük aktivite gösterdiği tesbit edilmiştir(28,29). Sarkoidozda olduğu gibi pinositik ekzositozlu makrofajların epitelioid transformasyonu, Gaucher hastalığında da yaygın bir mekanizma olduğundan bu hastalıkta da serum ACE aktivitesinde artış bulunmuştur (30,31, 32,33)

Alveoler hipoksiye maruz bırakılan köpeklerde, pulmoner vaskularitenin, anjiyotensin I in anjiyotensin II ye çevrilme ve bradikinin parçalanması gibi yeteneklerin azaldığı gösterilmiştir (33,34). Ayrıca diyabetli 265 hastanın % 24 ünde artmış serum ACE seviyesi tesbit edilerek artışın şiddetli diyabetik retinopati ile paralellik gösterdiği tesbit edilmiştir (35).

Endotelial ve epitelyal hasara bağlı olarak alveokapiller duvarın artmış permeabilitesinin bir sonucu olan Adult Respiratuvar Distress Sendrom da çelişkil raporlar mevcuttur Ancak ACE aktivitesi endotelial hasarın derecesini tayin etmede bir gösterge olabilmektedir (36,37 38).

Karaciğer bozukluklarına bağlı olarak serum ACE seviyelerinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir Bu yükselmenin sebebi muhtemelen karaciğerin konverting enzim metabolizmasında anahtar rol oynadığını düşündürmektedir Bu durum karaciğer hasarında ACE 'in metabolize edilememesi ve birikmesidir (4). Bu seviye tesbiti birçok gelişmiş ülkede mümkün karaciğer hasarının bir ölçüsü şeklinde rutin olarak yapılmaktadır (39).

ACE, insan renal hücre karsinomasının mümkün bir histolojik göstergesi olabilir (22). Buna göre ACE in immunohistolojik tesbiti, renal hücre karsinomunun histolojik teşhisinde faydalı olmaktadır.

Bütün bu araştırmaların ortaya çıkardığı gerçek şudur: Seri halde yapılan ACE aktivite seviyeleri tayinleri, başta akciğer hastalıkları olmak üzere böbrek, karaciğer, hipofiz ve diğer bazı metabolik bozuklukların belirleyicisidir. Diagnoz ve prognoz bakımından da yardımcıdır. Seri halde yapılan ölçümlerde konverting enzimin devamlı düşmesi veya yükselmesi prognozun kötüye gittiğine işaret eder (4).

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

SUMMARY

In this paper, angiotensin converting enzyme and its clinical significance are discussed on the basis of the publications on this subjects.

KAYNAKLAR

- 1- Skeggs, L.T., Marsh, W.H., Kahn, J.R., Shumway, N.P. The existence of two forms hypertensin II. J. Exp. Med., 99: 275, 1954.
- 2- Ersoy, F.F., Ercan, Z.S., Türker, R.K.: Anjiyotensin konverting enzim. Doğa II., 283-287, 1978.
- 3- Fyhrqist, F., Riska, C.G., Forslund, T., Hortling, L. : Physiological and pharmacological aspects of angiotensin converting enzyme. Scand. J. of Urology and Nephrology., 79: 39-43, 1984.
- 4- Alpacar, Z., Numanoğlu, G., Bulutoglu, S.: Renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin konverting enzim. Haydarpaşa Numune Has. Tıp Dergisi, 26: 70-77, 1986.
- 5- Haboubi, N.A.A., Bignel, A.H.C., Haboubi, N.Y.: Serum angiotensin converting enzyme activityinin cigarette smokers, Clin. Chim Acta., 154: 69-72, 1986.
- 6- Erdös, E.G.: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. Am. J. Med. 60: 749-759, 1976.
- 7- Lenzillo, J.J., Dasarathy, Y., Stevens, J., Berlin, C.W. Fonburg, B.L.: Human testicular angiotensin converting enzyme is a mixture of two molecular weight forms. Only one is similar to seminal plasma enzyme. Biochim. Biophys Res. Commun., 128 (1): 457-463, 1984.
- 8- Yotsumoto, H., Imai, Y., Kuzuya, N., Uchimura, H., Matzutzaki, F. Increased levels of serum angiotensin converting enzyme activity in hyperthyroidism. Annals. of Int. Med. 96: 325-328. 1982.
- 9- Scharpe, S., Sande, M., Hedriks, D.: Influence of neurominidase treatment on the electrophoretic behavior of angiotensin converting enzyme from human tissues. J. Clin. Chem. Clin. Biochem, 24: 597-600, 1986.
- 10- Nishimura, K., Yoshida, N., Hiwada, K., Ueda, E., Kokubu, T.: Properties of three forms of angiotensin I converting enzyme from human lung. Biochim. et. Biophys. Acta, 552: 229-237, 1978.

- 11- Tanı, M and et. al: Demonstration and charecterization of angiotensin converting enzyme in human pituitary tissue. *Life science*, 38: 2277-2284, 1986.
- 12- Neels, H.M., Van Sande, M.E., Scharpe, S.L.: Sensitive colorimetric assay for angiotensin converting enzyme in serum. *Clin. Chem*, 29/7: 1399-1403, 1983.
- 13- Erdös, E.G.: Angiotensin I converting enzyme, *Circ. Res*, 36 (2) : 247-253, 1975.
- 14- Grandino, A., Paiua, A.C.M.: Isolation of angiotensin converting enzyme without kininase activity from hog and guinea pig plasma, *Biochem. Biophys. Acta* 364: 113-119, 1974.
- 15- Lazo, J.S., Lynch, J.L., Mc Callister, J.: Bleomycine inhibition of angiotensin converting enzyme activity in endothelial cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 73-78, 1986.
- 16- Bunning, P., Riordan, J.F.: The functional role of zinc in angiotensin converting enzyme: Implications for the enzyme mechanism. *J. Inorg. Biochem*, 24 (3): 183-198, 1984.
- 17- Laragh. J.H.: Converting enzyme, angiotensin II and hypertensive diseases. *Am. J. Med*, 64: 147-160, 1978.
- 18- Issell, B.F., MacFayden, B.V., Gum, E.T., and et. al: Serum zinc levels in cancer patients, *Cancer*, 47: 1845-1847, 1981.
- 19- Dorer, F.E., Kahn, J.E., Lentz, K.E., Levine, M., Skeggs, T.: Kinetic properties of pulmonary angiotensin converting enzyme: Hydrolisib of hippurilyglycylglycine, *Biochem. Biophys. Acta*, 429: 220-228, 1976.
- 20- Sweet, C.S., Blaine, A.H.: Angiotensin converting enzyme and renin inhibitörs. *Cardiyovasc. Pharmacol.* 119: 154-161, 1984.
- 21- Miyazaki, M., Okunushi, H., Nishimura, A.K., Toda, N.: Vasculan angiotensin converting enzyme in man and other species, *Clin. Sciences*, 66: 39-45, 1984.
- 22- Takada, Y., Hivada, K., Yokoyama, M., and at. al: Angiotensin converting enzyme: A possible histologic indicator forhuman renal cell carcinoma. *Cancer* 56: 130-133, 1985.
- 23- Ashutosh, K., Keighley, J.F.H.: Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lüng diseases. *Thoraks*, 31: 552-556, 1976.
- 24- Lieberman, J., Nosal, A., Leopold, A.S., Adriana, S.: Serum angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis, *Am. Rev. Res. Dis.* 120:329-335, 1979.

- 25- Jean, W.L., Solliday, N.H., Celic, L., David, Ç.: Serial observation of angiotensin converting enzyme and pulmonary function in sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 141: 116-119, 1981.
- 26- Einosuke, U., Tadao, K., Teruo, T., Tatsuo, K.: Serum angiotensin converting enzyme activity as indicator of progress in sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121: 667-671, 1980.
- 27- Robert, B.B., Yongyund, P., Ronald, D.R.: Effects of sarcoid and steroid on angiotensin converting enzyme. *Am. Rev. Res. Dis.* 128: 631-633, 1983.
- 28- Leeper, L.D.: Effect of thyroid hormone on human serum ribonuclease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23: 426-432, 1983.
- 29- Robert, C.S., Bart, Richard, S.: Angiotensin converting enzyme activity. A potential marker of tissue hypothyroidism in critical illness. *Arch. Intern. Med.* 145: 1829-1832, 1985.
- 30- Caldwell, P.R.B., Seegal, B.C., Hsu, K.C., Das, M.: Angiotensin converting enzyme: Vascular endothelial localization. *Science*, 191: 1050-1051, 1976.
- 31- Kasahara, Y., Ashihara, Y.: Colorimetry of angiotensin I converting enzyme in serum. *Clin. Chem.* 27/11: 1922, 1925, 1981.
- 32- Süerdem, M.: Akciğer hastalıkları ve anjiyotensin konvertir enzim. *A.Ü. Tıp Bülteni (Baskıda)*
- 33- Arthur, H.K., Barry, L.F.: The effect of oxygen tension on the in vitro production and release of angiotensin converting enzyme by bovine pulmonary artery endothelial cells, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 866-869, 1984.
- 34- Fourrier, J., Sastre, A.: Angiotensin converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 83: 593-597, 1983.
- 35- Lieberman, J., Sastre, A.: Serum angiotensin converting enzyme: Elevation in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 93/6: 825-826, 1980.
- 36- Paç, M., Aydın, Y., Süerdem, M.: Erişkin sıkıntılı solunum sendromu. *Türkiye Klinikleri*, 6/1: 29-33, 1986.
- 37- Bedrossian, C.W.M., Woo, J., Miller, W.C.: Decreased angiotensin converting enzyme in the adult respiratory distress syndrome, *J. Clin. Pathol*, 170: 244, 1978.
- 38- Mannfred, A.H., Shri, G., Steven, P.: Effects of acute lung injury on the angiotensin converting enzyme in serum, lung lavage and effusate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121: 373-375, 1980,
- 39- Matsuki, K., Sakata, T.: Angiotensin converting enzyme in diseases of the liver. *Am. J. Med.* 73: 549-551, 1982.