ROLUL AMINOACIZILOR ÎN REGLAREA HOMEOSTAZIEI TRACTULUI GASTROINTESTINAL

THE ROLE OF AMINACIDS IN THE REGULATION OF HOMEOSTASIS GASTROINTESTINAL TRACT

CZU: 616.33/.34:577.122.3 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.37**

Svetlana GARAEVA,
ORCID: 0000-0002-9257-5818
e-mail: garaeva.47@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova
Ana LEORDA,
ORCID: 0000-0002-2923-8843
e-mail: leorda-ana64@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova
Galina POSTOLATI,
ORCID: 0000-0001-8634-4856
e-mail: galinapostolati@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova

Rezumat. *Influența aminoacizilor liberi asupra tractului gastrointestinal are loc, pe de o parte, prin aminoacizii care circulă în sânge, iar pe de altă parte, prin activitatea hepatică și a metabolomului intestinal. Menținerea nivelului sanogen al homeostaziei acestui sistem este strâns legată de aprovizionarea cu aminoacizi esențiali prin intermediul alimentelor. Aportul în organism a cantității optime de aminoacizi proteinogeni reglează menținerea nivelului sanogen al homeostaziei organelor și țesuturilor tractului gastrointestinal. Cei mai semnificativi sunt aminoacizii aromatici și cei cu lanț ramificat, care reglează activitatea ficatului, pancreasului și sinteza acizilor grași. Menținerea unui nivel normal de mucus intestinal este asociată cu aportul alimentar de treonină, serină, prolină și cisteină. Aminoacizii sulfurați pot fi considerați unul dintre mijloacele nespecifice de reglare și menținere a nivelului sanogen al homeostaziei tractului gastrointestinal.*

Cuvinte-cheie: *aminoacizii liberi, homeostazie, metabolom, tract gastrointestinal.*

Summary. *The free amino acids influence on the gastrointestinal tract takes place, on the one hand, through the amino acids circulating in the blood, and on the other hand, through the activity of the liver and the intestinal metabolome. Maintaining the sanogenic level of homeostasis of this system is closely related to the supply of essential amino acids through food. The intake of the optimal amount of proteinogenic amino acids in the body regulates the maintenance of the sanogenic level of the homeostasis of the organs and tissues of the gastrointestinal tract. The most significant are the aromatic and branched chain amino acids, which regulate the activity of the liver, pancreas and fatty acid synthesis. Maintaining a normal level of intestinal mucus is associated with the threonine, serine, proline and cysteine food intake. Sulfuric amino acids can*

be considered one of the non-specific means of regulating and maintaining the sanogenic level of homeostasis of the gastrointestinal tract.

Keywords: *free amino acids, gastrointestinal tract, homeostasis, metabolome.*

INTRODUCERE

Aminoacizii, ca componente ale proteinelor, ocupă o poziție centrală în procesele vitale ale organismului, iar tulburările în metabolismul lor sunt triggere și componente ale patogenezei tuturor proceselor patologice fără excepție. Proteinele pot înlocui grăsimile și carbohidrații, adică sunt folosite pentru sinteza acestor compuși, dar ele însele nu pot fi înlocuite cu alți nutrienți, deoarece sinteza lor în organism este posibilă numai din aminoacizi, în primul rând cei esențiali. Digestia este reglată de sistemul nervos central, precum și de un sistem de enzime, hormoni și substanțe asemănătoare hormonilor produse în celulele tractului digestiv. Enzimele sunt de natură proteică; există o clasă separată de hormoni derivați din aminoacizi, constând în principal din derivați de tirozină, hormonii proteino-peptidici includ hormonii pancreatici (glucagon, insulina) [1]. Pentru sinteza normală a proteinelor este necesară o cantitate suficientă de aminoacizi, precum și funcționarea corectă și activă a sistemului acestei sinteze și a structurilor genetice care îl codifică. Dereglarea producției de proteine se exprimă într-o modificare a numărului de molecule sintetizate sau apariția moleculelor cu o structură modificată. Pentru a menține homeostazia somato-vegetativă sanogenă, nivelul de aminoacizi liberi (AAL) din plasma sanguină trebuie să rămână la un nivel constant, în ciuda fluctuațiilor semnificative ale aportului și necesității acestora.

Luând în considerare rolul central al AAL în asigurarea funcțiilor vitale ale organismului, este necesar de a identifica rolul aminoacizilor în reglarea homeostaziei tractului gastrointestinal, unde se desfășoară principalele lor procese metabolice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

AAL joacă un rol important în reglarea proceselor metabolice din organism, deoarece un dezechilibru al aminoacizilor limitează biosinteza proteinelor în țesuturi, intensifică relațiile competitive dintre unii aminoacizi, perturbând metabolismul acestora, ceea ce implică modificări morfologice în structurile tractului gastrointestinal (TGI). Scindarea proteinelor, absorbția aminoacizilor, transformările ulterioare și sinteza acestora sunt efectuate de TGI: 95-97% din AA din sânge sunt furnizați prin aceste procese [2]. Calitatea proteinelor alimentare este determinată atât de conținutul, cât și de biodisponibilitatea aminoacizilor, care depinde nu numai de activitatea enzimelor proteolitice, ci și de absorbția ulterioară și de utilizarea potențială a aminoacizilor intracelulari. Partea principală a aminoacizilor formați ca urmare a hidrolizei proteinelor este absorbită și intră în celulele organelor și țesuturilor prin fluxul sanguin și este utilizată pentru procese sintetice. În același timp, unii aminoacizi în intestin sunt descompuși până la amine, acizi grași, alcooli, fenoli, indol, skatol, hidrogen sulfurat, etc. Tulburările în reacțiile de transaminare, dezaminare oxidativă, care duc la hiperaminoacidemie și decarboxilare pro-

voacă modificări ale raportului unor aminoacizi din sânge, ceea ce creează condiții nefavorabile pentru sinteza structurilor proteice. Decarboxilarea decurge odată cu formarea de amine biogene (din histidină - histamina, tirozină - tiramină și 3,4-dioxifenilalanină, acid glutamic - γ-ABA, 5-hidroxitriptofan - serotonina, cistina și acid cisteic - dopamină și taurină), inhibarea oxidării cărora și întreruperea legării lor de proteine pot provoca o perturbare semnificativă a circulației sanguine locale și creșterea permeabilității vasculare a TGI [3]. Etapa principală a digestiei are loc în intestin, care este efectuată de enzimele pancreatice: proteaze - descompun proteinele în aminoacizi; lipaza - este implicată în digestia grăsimilor, le descompune în acizi grași; amilaza - descompune moleculele lungi de carbohidrați în molecule scurte (fructoză, glucoză). În 24 ore pancreasul poate produce până la 2 milioane de unități de enzime în sucul pancreatic. Raportul de enzime depinde de rația alimentară. Deci, dacă alimentele conțin mulți carbohidrați (pâine, paste, dulciuri), atunci va predomina amilaza. Când rația alimentară este bogată în proteine, pancreasul începe să producă mai multe proteaze, iar o rație alimentară cu conținut scăzut de proteine la animalele experimentale reduce nivelul de aminoacizi esențiali. Multe studii au raportat, că deficitul de proteine din rația alimentară duce la o scădere a secreției de insulină indusă de glucoză după doar 1 săptămână. Se observă, de asemenea, o scădere a numărului de celule β și a dimensiunii insulelor pancreatice în sine. Este cunoscut faptul, că o dietă cu conținut scăzut de proteine nu are o activitate insulinotropă suficientă, în timp ce aportul oral sau intravenos simultan al anumitor aminoacizi împreună cu glucoza stimulează secreția de insulină. Având în vedere că secreția de insulină este reglată de activitatea aferentă și eferentă a nervului vag, autorii au sugerat prezența unui mecanism sinergic de interacțiune între reglarea neuronală și efectul insulinotrop al aminoacizilor cu lanțuri laterale ramificate. Astfel, adăugarea selectivă a leucinei la alimente a contribuit la activarea sistemului nervos vag și la creșterea apetitului la animalele experimentale. De asemenea, este posibil ca aminoacizii să activeze eliberarea peptidei similare glucagonului din intestin și astfel să mărească secreția de insulină. Astfel, putem concluziona că rolul decisiv în creșterea secreției de insulină între toți aminoacizii aparține leucinei și valinei, iar scăderea activității insulinotrope a unei rații alimentare sărace în proteine se explică prin scăderea conținutului de aminoacizi cu catene laterale ramificate. Dimpotrivă, îmbogățirea alimentelor cu acești aminoacizi determină un efect sinergic pronunțat cu reglarea autonomă a sintezei insulinei, pe lângă efectul nemijlocit asupra celulelor β pancreatice [4]. Indicele P [5] este definit ca raportul dintre nivelul de glutamină și suma concentrațiilor de aminoacizi cu lanț ramificat (în cantități molare). Acest indicator permite evaluarea sanogenității stării funcționale a pancresului. Ficatul joacă un rol principal în metabolismul proteinelor. Celulele hepatice au setul complet de enzime, necesare pentru transformarea aminoacizilor, descompunerea lor, modificarea și sinteza de noi compuși azotați, în special aminoacizi neesențiali. În ficat sunt sintetizate jumătate din toate proteinele corpului: 100% de albumine și 80% de globulinele din sânge, tot fibrinogenul, protrombina și alte proteine. Aici se formează feritina, are loc sinteza multor aminoacizi și metabolismul lor.

Proteinele hepatice sunt complet reînnoite în decurs de o săptămână (în alte organe – în 17 zile sau mai mult). Ficatul sintetizează aminoacizi neesențiali din carbohidrați, țesuturi și proteine serice: toate albuminele, majoritatea (75-90%) α-globuline, 50% β-globuline și unele γ-globuline (celule Kupffer). Aici se formează multe enzime tisulare și enzime din plasmă sanguină, precum și compuși specifici care conțin azot: colină, creatină. Ficatul hidrolizează țesutul și proteinele serice, hormonii peptidici în aminoacizi și le deaminează. În cele din urmă, ficatul neutralizează amoniacul în ciclul ornitinei pentru a forma uree. Administrarea intragastrică de aminoacizi cu lanț ramificat și de taurină normalizează raportul dintre aminoacizii neesențiali și esențiali, precum și aminoacizii glicogenici și cetogeni, activează reacțiile de utilizare a azotului, crește indicele Fisher [6], care servește drept criteriu pentru starea funcțională a ficatului, definită ca raportul molar dintre suma concentrațiilor de aminoacizi cu lanț ramificat (valină, leucină, izoleucină) și suma concentrațiilor de aminoacizi aromatici (tirozină, fenilalanină, triptofan) [5]. Aminoacizii, convertiți în țesuturile ficatului, și alte produse, care conțin azot trec în sânge și de acolo în celule, unde sunt incluși în procesele de asimilare.

Participarea microbiotei în metabolism este comparabilă cu activitatea ficatului [7, 8, 9, 10]. Microbiota intestinală consumă activ aminoacizi și participă la menținerea homeostaziei acestora în organism. Tulpinile de bacterii din același gen tind să metabolizeze aminoacizii în moduri similare. Clostridiile sunt metabolizatori rapizi ai unei game largi de aminoacizi (arginina, aminoacizi aromatici, aminoacizi cu catenă ramificată, histidină etc. Multe bacterii folosesc doar anumiți aminoacizi, cum ar fi: asparagina, glutamatul și triptofanul. Pentru multiplicarea bifidobacteriilor sunt necesare lizina, prolina, serina, alanina, acizii aspartic și glutamic [11, 12].

Menținerea unei stări normale a mucusului intestinal este strâns legată de aportul alimentar de treonină, serină, prolină și cisteină, al căror conținut este relativ ridicat în componența mucinelor intestinale [13, 14]. Disponibilitatea aminoacizilor limitatori primari (treonină) și ai limitatorilor secundari (serină, cisteină) pentru sinteza mucinelor intestinale poate fi prea scăzută din cauza calității nutriționale insuficiente (niveluri insuficiente ale acestor aminoacizi) și a cantității de aport alimentar; prolina poate servi, de asemenea, drept un aminoacid limitator secundar pentru sinteza mucinei [11, 14, 15].

Glutamina este implicată în proliferarea enterocitelor, păstrarea funcției de barieră intestinală, reduce severitatea răspunsului inflamator intestinal și, cel mai important, reduce acumularea excesivă de amoniac [16]. S-a demonstrat, că amoniacul joacă un rol central în distrugerea structurii și funcției barierei epiteliale a TGI [17]. O creștere a concentrației de uree în sânge și în alte fluide fiziologice crește conținutul acesteia în TGI, unde este hidrolizată de flora microbiană, formând amoniacul, care în mod normal se transformă în hidroxid de amoniu și crește pH-ul în interiorul intestinului [18]. Pe de altă parte, amoniacul joacă un rol central în distrugerea structurii și funcției barierei epiteliale a TGI, iar excesul concentrațiilor sale în țesuturile TGI formează procese inflamatorii locale, care conduc la dereglarea activității sale [17].

Analiza literaturii de specialitate arată, că microbiota intestinală (MI) participă cum la descompunerea aminoacizilor, așa și la sinteza lor [19]. Astfel, bifidobacteriile sintetizează aminoacizi esențiali folosind amoniacul ca sursă de azot [17]. Bifido- și lactobacteriile produc amine biogene, în special histamina din histidină, precum și GABA, ceea ce indică efectul imunomodulator al metaboliților acestor aminoacizi ai microbiomului [3]. Bacteriile comensale influențează biodisponibilitatea aminoacizilor. Astfel, bacteriile intestinale *Paraprevotella* descompun tripsina, care scindează proteinele. Alți participanți ai microbiomului TGI pot modifica permeabilitatea pereților intestinali, afectând astfel transportul și absorbția aminoacizilor și, în cele din urmă, ei înșiși pot folosi sau sintetiza aminoacizi [20]. Astfel, microbiomul este, de asemenea, implicat în menținerea homeostaziei aminoacizilor, inclusiv în utilizarea unora dintre ei. Conținutul acestora din urmă nu numai în intestine, ci și în serul sanguin depinde de bacteriile intestinale, care utilizează aminoacizi. Iar concentrația de aminoacizi circulanți determină homeostazia aminoacizilor în alte organe și țesuturi ale corpului. Astfel, metabolismul aminoacizilor intestinali influenteaza homeostazia glucozei în organism prin reglarea sintezei periferice a neurotransmițătorului serotonina.

Cercetările din ultimii ani indică faptul, că perturbarea metabolismului aminoacizilor sulfurați are un efect semnificativ asupra sănătății umane, deoarece grupurile SH fac parte din centrele active ale unui șir de enzime, participă la acțiunea lor catalitică și la legarea de substraturi, coenzime și ioni metalici. Blocarea grupărilor tiol determină inhibarea parțială sau completă a activității mai multor enzime. Sulful intră în organism cu produse alimentare, ca parte a compușilor anorganici și organici, iar majoritatea dintre aceștia fac parte din aminoacizii sulfurați: aminoacidul esențial metionina și derivații săi, cisteina și cistina, precum și taurina, care sunt implicați activ în procesele metabolice ale organismului. A fost confirmat rolul taurinei în prevenirea apoptozei la nivel endotelial, cauzată de nivelurile ridicate ale glucozei din sânge, precum și în stimularea secreției de insulină și creșterea sensibilității receptorilor de insulină. Există dovezi convingătoare, care confirmă efectul antiaterogen al taurinei asupra organismului, care se manifestă, pe lângă conjugarea cu acizii biliari, prin capacitatea de a stimula sinteza NO, care inhibă sinteza colesterolului. Excesul de taurină duce la niveluri crescute de acid taurocolic, acid deoxicolic și hidrogen sulfurat, care sunt asociate cu un risc crescut de cancer colorectal [21]. Glutationul, fiind o rezervă de cisteină în țesuturi, este considerat o formă de rezervă și de transport a cisteinei. Starea statusului antioxidant al celulei și, în consecință, starea funcțională a tuturor țesuturilor corpului, în special a ficatului, depinde de echilibrul raportului dintre formele oxidate și reduse de glutation (GSH↔GSSG). Analiza rolului biologic al aminoacizilor sulfurați permite să-i considerăm drept unul dintre mijloacele nespecifice de reglare și menținere a nivelului homeostaziei. Din poziția principiului sanocreatologic al unei abordări unificate a evaluării stării morfofuncționale a organismului, utilizarea acestor aminoacizi în calitate de markeri ai nivelului de sănătate este justificată [22]. În cele din urmă, concentrațiile de amoniac și uree ca produse ale metabolismului aminoacizilor din sânge afectează, de asemenea, și

homeostazia TGI și pot servi drept indice de prognostic al funcționării optime a acestui sistem [5].

Astfel, influența AAL asupra stării și activității TGI se realizează, pe de o parte, prin AAL care circulă în sânge, iar pe de altă parte, prin activitatea hepatică și a metabolomului intestinal. În acest caz, menținerea la nivel sanogen este strâns legată de aportul alimentar de treonină, serină, prolină și cisteină, care reprezintă aminoacizi limitatori. Tulburările în metabolismul AAL însoțesc inevitabil și reprezintă un trigger al patologiilor unor organe ale TGI, iar caracteristicile calitative și cantitative ale spectrului de AAL din sânge (indicele Fisher, indicele P) reprezintă indicatori de semnalizare a sanogenității activității organelor TGI.

CONCLUZII

1. Dezechilibrul aminoacizilor limitează biosinteza structurilor proteice din țesuturi, intensifică relațiile de competiție între unii aminoacizi, perturbând metabolismul acestora, ceea ce implică modificări morfologice în structurile TGI.
2. Influența AAL asupra activității TGI se realizează, pe de o parte, prin AAL, care circulă în sânge, iar pe de altă parte, prin activitatea hepatică și a metabolomului intestinal. Caracteristicile calitative și cantitative ale spectrului de AAL din sânge reprezintă indici semnalizatori ai sanogenității activității TGI.
3. Aportul în organism a cantității optime de aminoacizi proteinogeni reglează menținerea nivelului sanogen al homeostaziei organelor și țesuturilor TGI. Cei mai semnificativi sunt aminoacizii aromatici și cei cu lanț ramificat, care reglează activitatea ficatului, pancreasului și sinteza acizilor grași. Menținerea unui nivel normal de mucus intestinal este asociată cu aportul alimentar de treonină, serină, prolină și cisteină. Aminoacizii sulfurați pot fi considerați unul dintre mijloacele nespecifice de reglare și menținere a nivelului sanogen al homeostaziei TGI.

REFERINȚE

1. НИКИТЧУК В.Э., САВИНОВА А.А., ФАЛЫНСКОВА Н.П. *Биохимия пищеварения*: учебное пособие Донской ГАУ. 2018. 21 с.
2. КУЗНЕЦОВ А.П. Пул свободных аминокислот крови и секреторная функция желудка в покое и при мышечной нагрузке. В: *Человек. Спорт. Медицина*. 2022; 21(1): 46-52.
3. ШЕЙБАК В.М. Микробиом кишечника человека и его влияние на метаболизм. В: *Ж. Гродненского гос. мекд. ун-та.* 2015; (2): 37-43.
4. HORIUCHI M., TAKEDA T., TAKANASHI H. et al. Branched-chain amino acid supplementation restores reduced insulinotropic activity of a low-protein diet through the vagus nerve in rats. In: *Nutr. Metab*. 2017 14: 59.

5. ГАРАЕВА С.Н., РЕДКОЗУБОВА Г.В., ПОСТОЛАТИ Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев. 2009. 550 с.
6. РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е., СМИРНОВ В.Ю., СЕМЕНЕНЯ И.Н. Влияние аминокислотных препаратов на аминокислотный состав печени у крыс при субхронической алкогольной интоксикации. В: *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2020;17(3):337-345.
7. LI T.T. MICHA R, KHATIBZADEH S, SHI P, et al. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. In: *BMJ Open*. 2015;5(9): e008705.
8. СТОМА И.О. *Микробиом в медицине*. Москва ГЭОТАР-Медиа. 2020. 320 с.
9. САВИНОВА А.А., ФАЛЫНСКОВА Н.П. *Биохимия пищеварения*: учебное пособие Донской ГАУ. 2018. 21 с.
10. САВИНОВА А.А., ФАЛЫНСКОВА Н.П. *Микробиом в медицине*. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020. 320 с.
11. КОБЕЛЬКОВА И.В., КОРОСТЕЛЕВА М.М. Влияние основных пищевых веществ на состав кишечного микробиома и оптимизацию адаптационного потенциала спортсмена. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2022;10 (2):15-26.
12. ШЕВЕЛЕВА С.А., КУВАЕВА И.Б., ЕФИМОЧКИНА Н.Р. и др. Микробом кишечника: от эталона нормы к патологии. В: *Вопросы питания*. Том 89, № 4, 2020: 35-51.
13. BREUILLÉ D, BECHEREAU F, BUFFIERE C, et al. Beneficial effect of amino acid supplementation, especially cysteine, on body nitrogen economy in septic rats. In: *Clin Nutr.* 2006; 25:634-642.
14. VAN DER SLUIS M, SCHAART MW, DE KONING BA, et al. Threonine metabolism in the intestine of mice: loss of mucin 2 induces the threonine catabolic pathway. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49: 99-107.
15. ОЙНОТКИНОВА О.Ш., МАЦКЕПЛИШВИЛИ С.Т., ДЕМИДОВА Т.Ю. и др. Оценка влияния нездорового питания на микробиоту кишечника, митохондриальную функцию и формирование полиорганного метаболического синдрома, пути коррекции. В: *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):280-291.
16. COQUEIRO A.Y., ROGERO M.M., TIRAPEGUI J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. In: *Nutrients*. 2019; 11:863.
17. ЛУКИЧЕВ Б.Г., РУМЯНЦЕВ А.Ш., АКИМЕНКО В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. В: *Нефрология*. 2018;22(4):57-73.
18. VAZIRI N.D., ZHAO Y., PAHL M.V. Altered intestinal flora and impaired epi-

thelial barrier structurae and function in CKD. The nature mechanisms consequences and potential treatment. In: *Nephrology Dialisis Transplantation* 2016, 31(5): 737-746.

19. DAHL W.J., RIVERO M.D., LAMBERT J.M. Diet, nutrients and the microbiome. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 2020; 171: 237-263.
20. CANI P.D., NEURINEK M., BACKHED F. et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of the prebiotics and probiotics. In: *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012, v.7, 639-646.
21. WOLF PG, GASKINS HR, RIDLON JM, et al. Effects of taurocholic acid metabolism by gut bacteria: A controlled feeding trial in adult African Americansubjects at elevated risk for colorectal cancer. In: *Contemp Clin Trials Commun*. 2020;19: 10061
22. ЧОКИНЭ В.К., ГАРАЕВА С.Н., НЕВОЯ А.В. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. În: *Buletinul AŞM. Ştiinţele vieţii*. Nr. 3 (315) 2011: 15-35.

NOTĂ. Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului 011001*: „Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei”.*