REGLAREA HOMEOSTAZIEI SISTEMULUI IMUNITAR DE CĂTRE AMINOACIZII LIBERI ÎN FUNCȚIE DE ALIMENTAȚIE ȘI FUNCȚIONAREA UNOR SISTEME ALE ORGANISMULUI

REGULATION OF IMMUNE SYSTEM HOMEOSTASIS BY FREE AMINO ACIDS DEPENDING ON DIET AND THE FUNCTIONING OF CERTAIN BODY SYSTEMS

CZU: 612.017.1:612.398.192 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.36**

Svetlana GARAEVA
ORCID: 0000-0002-9257-5818
E-mail: garaeva.47@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Lilia POLEACOVA
ORCID: 0000-0001-8212-096X
E-mail: poleacovalilia85@gmail.com
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Galina POSTOLATI
ORCID: 0009-0009-0439-8929
E-mail: galinapostolati@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Summary*. The immune system is essential for maintaining homeostasis, and its dysfunctions influence the onset and progression of infectious, autoimmune, oncological, and allergic diseases, as well as the efficacy of treatment and the risk of complications. Nutrition plays a fundamental role in modulating immune responses, particularly through specific amino acids such as glutamine, arginine, and branched-chain amino acids, which directly stimulate lymphocyte activation, cytokine production, and the integrity of the intestinal barrier. The analysis of immunoactive amino acids and lymphocyte metabolic parameters offers promising diagnostic and therapeutic tools. The immune system interacts dynamically with the nervous and endocrine systems through neuroimmune and metabolic pathways, supporting personalized medical strategies.*

Keywords: *free amino acids, nutrition, homeostasis, immunity, physiological systems.*

Sistemul imunitar, datorită rolului său funcțional, este esențial în protejarea organismului împotriva factorilor patogeni externi și interni și participă la toate procesele de

reglare din organism. Disfuncțiile acestuia pot fi agravate de dezechilibre nutriționale sau metabolice [1]. Diversitatea funcțiilor imunității și sensibilitatea sa la diferiți factori determină faptul că disfuncțiile sistemului imunitar pot apărea în numeroase boli, deseori influențând în mod semnificativ patogeneza bolii în sine. Disfuncțiile imunității sunt asociate cu dezvoltarea patologiilor infecțioase, oncologice și autoimune, diferitelor tipuri de alergii și altor forme cronice de boli. În plus, chiar dacă dereglările sistemului imunitar nu determină patogeneza bolii principale, ele pot afecta sensibilitatea la medicamente, caracterul evoluției și rezultatul procesului patologic principal, fără a mai vorbi de apariția complicațiilor. Starea imună este influențată negativ în bolile cronice precum BCR, unde flora intestinală este afectată, iar bariera epitelială este compromisă [2]. De asemenea, metabolizarea acizilor biliari de către bacterii are efecte importante asupra homeostaziei imunologice [3]. Primele semne ale perturbării homeostaziei imune trebuie căutate la nivel celular, unde începe formarea reacțiilor de răspuns la factorii externi, ceea ce, la rândul său, permite o înțelegere a strategiei metabolice a răspunsului imunitar ales de organism [4]. Este important de subliniat că sistemul imunitar funcționează în strânsă legătură cu sistemul nervos, endocrin, digestiv și alte sisteme și organe. Compoziția aminoacidică a sângelui afectează direct funcția secretorie gastrică și este esențială pentru echilibrul imun [5]. Aportul corect de aminoacizi poate compensa dezechilibre hepatice apărute în context de intoxicații cronice, contribuind astfel la menținerea unui status imunitar adecvat [6]. Prin urmare, dereglările funcțiilor sistemului imunitar pot provoca diverse boli și, invers, bolile pot afecta funcționarea sistemului imunitar.

Nutriția este unul dintre factorii principali care determină activitatea funcțională a componentelor sistemului imunitar [7]. Se știe că o alimentație sănătoasă și echilibrată include numeroși nutrienți cu un rol important în menținerea eficienței sistemului imunitar și asigură [8]: energie pentru funcționarea sistemului imunitar; blocuri de construcție pentru sinteza acizilor nucleici, proteinelor și a noilor celule, precum și pentru menținerea integrității barierelor de protecție; substraturi specifice pentru sinteza metaboliților necesari funcționării sistemului imunitar (de exemplu, arginina pentru sinteza oxidului nitric sau acizii grași polinesaturați pentru sinteza eicosanoidelor); nutrienți necesari pentru sinteza factorilor de reglare (vitamina A, zinc); nutrienți cu proprietăți antibacteriene sau antivirale specifice (vitamina D, zinc); nutrienți care protejează împotriva stresului oxidativ și inflamator (vitaminele C, E, zinc, seleniu, AGPI și alți antioxidanți); nutrienți care susțin starea normală a microbiomului (pre- și probiotice).

Deficitul de proteină în rația alimentară perturbă funcția imunitară și crește sensibilitatea organismului la agenții infecțioși. În același timp, scade concentrația majorității aminoacizilor în plasma sanguină. Administrarea exogenă de glutamină, arginină, glicină, taurină, triptofan și cisteină este utilizată pentru modularea funcțiilor celulare, inclusiv ale sistemului imunitar. Rolul aminoacizilor liberi în funcționarea sistemului imunitar constă în: 1) activarea limfocitelor T, limfocitelor B, celulelor ucigașe naturale și macrofagelor; 2) menținerea potențialului redox celular, expresia genelor și prolife-

rarea limfocitelor; 3) producția de anticorpi și citokine. Există tot mai multe dovezi că adăugarea unor aminoacizi specifici în rație, în cazul malnutriției sau bolilor infecțioase, crește statutul imunitar. Arginina, glutamina și cisteina sunt cei mai studiați compuși în acest sens [9].

În ultimii ani, cercetătorii au identificat un grup funcțional de aminoacizi imunoactivi, care include treonina, valina, triptofanul, acidul aspartic și acidul glutamic, serina, alanina, cistina și acidul γ-aminobutiric (GABA). Pe lângă faptul că formează proteine imunoactive ale organismului, aminoacizii imunoactivi au capacitatea de a accelera producția de limfocite T și de a crește sinteza anticorpilor specifici. Acești aminoacizi manifestă activitate imunologică într-un interval larg de doze și, prin urmare, alături de peptide, sunt promițători ca imunomodulatori. În acest sens, acidul aspartic este deosebit de caracteristic, distingându-se prin cea mai puternică activitate. Manifestările activității imunologice ale acestor aminoacizi, care fac parte sau nu (GABA) din structura proteinelor, indică existența receptorilor pentru acești compuși pe limfocitele T [10].

Activitatea imunologică ridicată a unor aminoacizi izolați permite să se presupună că aminoacizii, ca structuri filogenetic mai vechi, îndeplinesc în organism o funcție imunoreglatoare independentă, adică, la fel ca peptidele, reprezintă o verigă autonomă a sistemului de reglare a homeostazei. Glutamina este în mare măsură un aminoacid limitativ pentru limfocite, deoarece stimulează nu doar creșterea acestora, ci și expresia antigenelor de suprafață, formarea citokinelor și sinteza proteinelor fazei acute. În cazul insuficienței glutaminei în plasma sanguină, scade proliferarea limfocitelor, se modifică activitatea monocitelor și a macrofagelor, sinteza proteinelor fazei acute, iar apoptoza celulelor este stimulată. S-a demonstrat că glutamina stabilizează ARN-ul [11]. Deficiența de glutamină în mediu conduce la oprirea mitozei în faza G(0). Multe dintre aceste efecte sunt cauzate de scăderea potențialului celular, care depinde și de raportul dintre glutationul oxidat și cel redus. Administrarea glutaminei animalelor, crește concentrațiile tisulare de glutation redus [12].

Fondul de glutamat reprezintă unul dintre cele mai predominante compartimente metabolice în limfocitele izolate din diferite tipuri de țesuturi, conform observațiilor lui B.M. Шейбак și colaboratorii (2008) [9]. Această predominanță se explică nu doar prin implicarea glutamatului în sinteza glutaminei, ci și prin rolul său central în reacțiile de transaminare și dezaminare implicate în metabolismul aminoacizilor. Dincolo de funcția sa ca metabolit intermediar, glutamatul acționează și ca neurotransmițător major, având totodată un rol esențial în reglarea răspunsului imun. Studii recente au evidențiat prezența receptorilor specifici pentru glutamat pe suprafața limfocitelor T, precum și exprimarea transportorilor de glutamat pe celulele prezentatoare de antigen, inclusiv celulele dendritice și macrofagele [13].

Transmiterea semnalelor de către receptorii hidrocarburilor aromatice (tirozină, fenilalanină, triptofan) este considerată un element-cheie al răspunsului imun la nivelul barierei intestinale și, prin urmare, are o importanță crucială pentru menținerea homeostaziei intestinale, modulând regenerarea epiteliului, integritatea barierei intestinale și ex-

pansiunea multor tipuri de celule imune, cum ar fi limfocitele intraepiteliale, limfocitele T-helper 17, celulele limfoide, macrofagele, celulele dendritice și neutrofilele [14].

Metaboliții triptofanului participă la controlul echilibrului dintre inflamație și toleranță în limfocite. Proliferarea celulelor T este inhibată în condițiile deficitului de triptofan și ale acumulării metaboliților toxici ai triptofanului [15]. Administrarea exogenă orală a triptofanului, prin efectul său asupra celulelor intestinale (celule enterocromafine, endocrine, ale sistemului imunitar ș.a.), precum și prin catabolismul realizat de microbiotă, poate influența homeostazia nu doar în tractul gastro-intestinal, ci în întreg organismul [16]. Cea mai mare parte a triptofanului ingerat este absorbită în intestinul subțire [17]. Dieta are un rol esențial, deoarece prezența simultană a aminoacizilor neutri și aromatici (în special valină, leucină, izoleucină) limitează absorbția și disponibilitatea acestui aminoacid pentru organism. O parte semnificativă a triptofanului este metabolizată în tractul gastrointestinal de microbiota intestinală, care produce o serie de molecule biologic active, inclusiv liganzi ai receptorului aril hidrocarburic, care interacționează cu celulele sistemului imunitar și celulele epiteliale ale intestinului [18].

Deși arginina este larg recunoscută ca imunomodulator, mecanismele concrete prin care acest aminoacid participă în răspunsul imun nu au fost încă clarificate. Se știe că în celulele mieloide arginina este metabolizată în principal de către NO-sintaza inductibilă (iNOS) sau arginaza 1 – enzime a căror activitate este stimulată de citok inele limfocitelor T helper de tip 1 sau 2, respectiv. Limfocitele T au nevoie de arginină pentru proliferare, exprimarea complexelor de receptori și formarea mecanismelor de „memorie". Arginina este un aminoacid relativ indispensabil în stările catabolice. Sepsisul, traumatismele grave și tumorile maligne cresc necesarul de arginină și epuizează rezervele acesteia în organism. Acest lucru este agravat de aportul alimentar redus. Administrarea suplimentară de arginină îmbunătățește echilibrul azotat și funcția limfocitelor, stimulând transportul argininei către ficat.

Aminoacizii cu lanț ramificat (BCAA) sunt aminoacizi esențiali pentru sinteza proteică și pentru reglarea activității insulinotrope, mai ales în condiții de dietă hipoproteică [19]. Consumul global de alimente bogate în aminoacizi esențiali este inegal, ceea ce poate duce la diferențe în imunitatea populațiilor [20]. Conținutul de leucină, izoleucină și valină (BCAA) în limfocite, în comparație cu alți aminoacizi proteinogeni, este destul de ridicat. Celulele sistemului imunitar nu doar utilizează BCAA pentru sinteza proteinelor, ci sunt și capabile să îi oxideze. BCAA sunt absolut necesari limfocitelor pentru sinteza proteinelor, ARN-ului și ADN-ului, adică pentru a le permite stimularea. Aportul limitat de BCAA prin alimentație afectează funcționarea sistemului imunitar și crește sensibilitatea la agenți patogeni. S-a demonstrat că administrarea de BCAA îmbunătățește statusul imunitar [21].

Metionina este un aminoacid care inițiază sinteza peptidelor și proteinelor, participând activ și în procesele de metilare a acizilor nucleici. În plus, metaboliții săi joacă un rol extrem de important în reglarea reacțiilor-cheie ale metabolismului [22]. Prin reglarea nivelului intracelular de calciu și formarea radicalilor liberi în limfocite, derivații

care conțin sulf ai metioninei modulează gradul de apoptoză. În realizarea acestor mecanisme sunt implicați activ derivați ai metioninei – cisteina și homocisteina. Producerea crescută de homocisteină în celule are un efect negativ asupra funcției imunitare. Astfel, deficiența de acid folic și vitamina B12 este însoțită de scăderea imunității, apoptoza precursorilor hematopoietici ai celulelor din măduva osoasă și apariția leucocitelor cu ADN hipometilat în circulația periferică. Homocisteina activează celulele T într-un mod dependent de concentrație, declanșând procesele de apoptoză. A fost demonstrată o legătură între acumularea homocisteinei, stresul oxidativ și activarea sistemului imunitar. Pe de altă parte, proliferarea celulelor imunocompetente este însoțită de o nevoie crescută de vitamine din complexul B, ceea ce duce de asemenea la acumularea homocisteinei [23].

O proprietate importantă a taurinei este efectul său imunocorector. Taurina se găsește în leucocite și participă la orice reacție inflamatorie din organism. De aceea, administrarea de taurină induce creșterea numărului de limfocite T, T-helper, elimină disfuncțiile imunității umorale și sporește rezistența nespecifică a organismului [24].

Sinteza și degradarea ciclică a glutationului joacă un rol semnificativ în formarea aminoacizilor glutamină și asparagină. Din perspectiva principiului sanocreotalogic al abordării unitare în evaluarea stării morfofuncționale a organismului, este justificată și argumentată examinarea aminoacizilor ce conțin sulf ca mijloace nespecifice de reglare și menținere a nivelului sanogen al homeostaziei somato-vegetative în ansamblu și al imunității, în mod special [22].

Astfel, putem argumenta că influența aminoacizilor liberi asupra imunității se realizează, pe de o parte, prin intermediul aminoacizilor liberi care circulă în sânge, iar pe de altă parte – prin activitatea pancreasului, ficatului și metabolomului intestinal [25]. Nutriția echilibrată este un factor cheie pentru menținerea microbiotei intestinale și a unei imunități optime [26]. De asemenea, nutrienții influențează nu doar compoziția microbiomului, ci și funcțiile acestuia [27]. Microbiota intestinală consumă activ aminoacizi și participă la menținerea homeostaziei acestora în organism [28]. Menținerea unui nivel sanogen al mucusului intestinal este strâns legată de aportul alimentar de treonină, serină, prolină și cisteină, al căror conținut este relativ ridicat în compoziția mucinelor intestinale [29]. Disponibilitatea aminoacizilor esențiali primari (treonină) și secundari (serină, cisteină) pentru sinteza mucinelor intestinale poate fi prea scăzută din cauza calității insuficiente a alimentației (nivel insuficient al acestor aminoacizi) și a cantității de alimente consumate; prolina poate, de asemenea, să fie un aminoacid esențial secundar pentru sinteza mucinei [29].

Prin urmare, formarea fondului sanogen al sistemului imunitar depinde de aportul în organism și de concentrația în sânge a aminoacizilor imunoactivi, dintre care cel mai mare rol îl au aminoacizii dicarboxilici. Pe baza analizei literaturii de specialitate, se poate concluziona că menținerea imunității sanogene este reglată de aportul aminoacizilor proteinogeni, în special al celor esențiali, în organism. Cei mai importanți pentru menținerea homeostaziei sanogene a sistemului imunitar sunt aminoacizii aromatici, cu

lanț ramificat și cei care conțin sulf. Având în vedere gradul ridicat de informativitate al indicatorilor metabolici în caracterizarea stării funcționale a limfocitelor, analiza parametrilor metabolici contribuie la înțelegerea profundă a mecanismelor de reglare a răspunsului imun, la evidențierea interacțiunilor dintre metabolism și funcțiile celulare, precum și la fundamentarea unor direcții de optimizare a homeostaziei imune în contextul dezechilibrelor metabolice [4].

CONCLUZII

1. Homeostazia sistemului imunitar depinde în mod esențial de un aport adecvat de aminoacizi esențiali, în special de cei cu proprietăți imunomodulatoare, precum glutamina, arginina și triptofanul.

2. Intervențiile nutriționale direcționate, prin ajustarea compoziției dietei și susținerea microbiomului intestinal, pot preveni sau corecta disfuncții ale imunității.

3. Aminoacizii cu lanț ramificat, aromatici și cei care conțin sulf contribuie la activarea, proliferarea și funcționalitatea celulelor imune, în special a limfocitelor T.

4. Relația dintre ficat, intestin și statusul metabolic este esențială pentru menținerea unui echilibru imun, întrucât aceste organe reglează direct disponibilitatea și metabolizarea aminoacizilor.

REFERINȚE:

1. COQUEIRO, A.Y., ROGERO, M.M., TIRAPEGUI, J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. In: *Nutrients*. 2019. № 11. p. 863.
2. VAZIRI, N.D., ZHAO, Y., PAHL, M.V. Altered intestinal flora and impaired epithelial barrier structurae and function in CKD. The nature mechanisms consequences and potential treatment. In: *Nephrology Dialisis Transplantation*. 2016, 31(5), pp. 737-746.
3. WOLF, P.G. 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. p. 10061.
4. САВЧЕНКО, А.А., БОРИСОВ, А.Г. *Основы клинической иммунометаболомики.* Новосибирск: Наука. 2012. 263 с.
5. КУЗНЕЦОВ, А.П. Пул свободных аминокислот крови и секреторная функция желудка в покое и при мышечной нагрузке. В: *Человек. Спорт. Медицина.* 2021, Т. 21, № 1, с. 46-52.
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), с. 337-345.

7. ЗАЙЦЕВА, О.В., ШУМЕЙКО, Н.К., БЕСЕДИНА, М.В. Питание и иммунитет: есть ли связь? В: *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 4. с. 105-114.
8. CALDER, P.C. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. In: *Nutr Diabetes*. 2021, Vol. 11, N 1, p. 19.
9. ШЕЙБАК, В.М., ГОРЕЦКАЯ, М.В., ДОРОШЕНКО, Е.М. Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах. В: *Журнал ГрГМУ*. 2008, №3, с. 62-66.
10. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев 2009. 550 с.
11. LI, P. Amino acids and immune function. In: *Br JNutr*. 2007, V.98, N2, pp. 237-252.
12. ROTH, E. et al. Regulative potential of glutamine – relation to glutathione metabolism. In: *Nutrition*. 2002, 3(18), pp. 217-221.
13. BOLDYREV, A.A., CARPENTER, D.O., JOHNSON, P. Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems. In: *J Neurochem*. 2005, V. 95, N 4, pp. 913-918.
14. ELLEUCH, L. et al. Bioactive secondary metabolites from a new terrestrial Streptomyces sp. TN262. *Appl Biochem Biotechnol*. 2010, 162(2), pp. 579-593.
15. WATANABE, M. Microanalysis of tryptophan metabolites andsuppressor factor of delayed-type hypersensitivity in mice. In. *Yakugaku Zasshi*. 2002, 7(122), N7, pp. 429-434.
16. ШЕЙБАК, В.М., НИКОЛАЕВА, И.В., ПАВЛЮКОВЕЦ, А.Ю. Свободные аминокислоты в микробно-тканевом комплексе и пейеровых бляшках после курсового введения триптофана. В: *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики.* 2022, Вып. 12, Т. 2: с. 243-247.
17. ШЕЙБАК, В.М., ПАВЛОВЕЦ, А.Ю. Триптофан: ключенвой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма. В: *Гепатология и гастроэнтерологияю*. 2021, №2, с. 143-148.
18. WATSON, M.D., CROSS, B.L., GROSICKI, G.J. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. In: *Nutrients*. 2021, 13(2), 706-727.
19. HORIUCHI, M. 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, p. 59.
20. LI, T.T. 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), p. e008705.
21. CALDER, P.C. Branched-chain amino acids and immunity. In: *J Nutr*. 2006, V.136, N 1, pp. 288S-293S.

22. ЧОКИНЭ, В.К. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, 3 (315), pp. 15-35.
23. SCHROECKSNADEL, K., FRICK, B., WIRLEITNER, B. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. In: *Curr PharmBiotechnol*. 2004. V.5, N1., pp. 107-118.
24. КУЗНЕЦОВА, С.М. КРАСНОЧЕНКО, Т.Д. Роль таурина и его дефицита в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. В: *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГІЇ ім. Б.М. Маньковського*. 2018, Т. 6, № 2, с. 27-32.
25. GARAEVA, S., LEORDA, A., POSTOLATI, G. Rolul aminoacizilor în reglarea homeostaziei tractului gastrointestinal. În: Conferinţa ştiinţifică naţională cu participare internaţională „*Integrare prin cercetare şi inovare*", dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare. Științe exacte și ale naturii. 7-8 noiembrie 2024, Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2024, pp. 268-275. ISBN 978-9975-62-687-3.
26. CANI, P.D. et al. Targeting gut vicrobiota in obesity: effects of the prebiotics and probiotics. In: *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012, v.7, pp. 639-646.
27. DAHL, W.J., RIVERO, M.D., LAMBERT, J.M. Diet, nutrients and the microbiome. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2020, 171, pp. 237-263.
28. СТОМА, И.О. *Микробиом в медицине*. Москва ГЭОТАР-Медиа. 2020. 320 с.
29. VAN DER SLUIS, M. 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, pp. 99-107.