

ROLUL AMINOACIZILOR LIBERI ÎN FUNCTIIONALITATEA SANOGENĂ A SISTEMULUI IMUNITAR

Garaeva Svetlana, Postolati Galina, Poleacova Lilia

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din
Moldova, Chișinău, Republica Moldova*

e-mail: garaeva.47@mail.ru

Abstract. *The immune system, in connection with its functional tasks, is key in protecting the body from pathogenic external and internal factors. The formation of sanogenic homeostasis of the immune system depends on the intake of immunoactive amino acids into the body and the content in the blood, among which dicarboxylic amino acids are of greatest importance. An analysis of the literature allows us to conclude that the maintenance of sanogenic immunity is regulated by the level of intake of proteinogenic, primarily essential, amino acids into the body. The most significant for maintaining sanogenic homeostasis of the immune system are aromatic, branched-chain and sulfur-containing amino acids.*

Key words. *Homeostasis, immune system, amino acids.*

Introducere

Sistemul imunitar, în legătură cu sarcinile sale funcționale, este esențial în protejarea organismului de factorii patogeni externi și interni și participă la toate procesele de reglare din organism. Varietatea funcțiilor imunitare și sensibilitatea la diverși factori duc la aceea că dereglările sistemului imunitar se pot întâlni în cazul diferitor boli, determinând adesea, în mare măsură, însăși patogeneza bolii. Disfuncția sistemului imunitar este asociată cu dezvoltarea patologiilor infecțioase, oncologice și autoimune, a diferitor tipuri de alergii și a altor forme cronice ale bolilor. În plus, chiar dacă dereglările sistemului imunitar nu determină patogeneza bolii, ele pot afecta sensibilitatea la medicamente, caracterul decurgerii și rezultatul procesului patologic de bază, nemaivorbind de dezvoltarea complicațiilor. Cele mai timpurii semne ale dereglării homeostaziei imunitare ar trebui căutate la nivel celular, unde începe formarea răspunsurilor la influențele externe, ceea ce, la rândul său, ne permite să ne formăm o idee despre strategia metabolică a răspunsului

imunitar ales de către organism [15]. Este important de subliniat faptul, că sistemul imunitar funcționează în strânsă legătură cu sistemele nervos, endocrin, digestiv și alte sisteme și organe.

Având în vedere conținutul informativ sporit al indicatorilor metabolici pentru caracterizarea stării funcționale a sistemului imunitar, studiul parametrilor metabolici va îmbunătăți diagnosticul dereglărilor imunitare, va selecta corect metoda terapiei imunocorectoare, va evalua efectul diferitor imunomodulatoare și va elabora măsuri de imunoreabilitare, ținând cont de dereglările metabolice identificate [15]. Prin urmare, este importantă identificarea rolului aminoacizilor liberi în formarea homeostaziei sanogene a sistemului imunitar, ceea ce a determinat scopul acestui articol.

Unul dintre principalii factori care determină activitatea funcțională a componentelor sistemului imunitar este alimentația [13]. Se știe că o alimentație sănătoasă și echilibrată include numeroși nutrienți care au o importanță crucială în menținerea eficienței sistemului imunitar [3] și asigură energie pentru funcționarea sistemului imunitar; blocuri de construcție pentru sinteza acizilor nucleici, proteinelor și celulelor noi, 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 (AGPN) pentru sinteza eicosanoidelor); nutrienți necesari pentru sinteza factorilor de reglare (de exemplu, vitamina A, zinc); nutrienți cu proprietăți antibacteriene sau antivirale specifice (de exemplu, vitamina D, zinc); nutrienți care protejează împotriva stresului oxidativ și inflamator (de exemplu, vitaminele C, E, zinc, seleniu, AGPN și alți antioxidanți); nutrienți care susțin starea normală a microbiomului (pre- și probiotice).

Deficitul de proteine în rație afectează 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 a sistemului imunitar. Rolul AA liberi în funcționarea sistemului imunitar constă în: 1) activarea limfocitelor T, a limfocitelor B, a celulelor killer naturale și a macrofagelor, 2) păstrarea potențialului redox celular, exprimarea genelor și proliferarea limfocitelor, 3) producerea de anticorpi, citokine. Apar din ce în ce mai multe dovezi că adăugarea de aminoacizi individuali în rație în caz de malnutriție sau boli infecțioase, îmbunătățește sistemul

imunitar. Arginina, glutamina și cisteina sunt cei mai studiați compuși în acest sens [20].

În ultimii ani, cercetătorii au identificat un grup funcțional de aminoacizi imunoactivi, care include treonina, valina, triptofanul, acizii aspartic și glutamic, serina, alanina, cistina și acidul γ -aminobutiric (GABA). Pe lângă faptul că formează proteinele imunoactive ale organismului, aminoacizii imunoactivi au capacitatea de a accelera producția de limfocite T și de a spori producerea de anticorpi specifici. Acești aminoacizi au activitate imunologică într-un interval larg de doze și, prin urmare, sunt la fel de promițători ca și peptidele în calitate de imunomodulatori. În acest sens, acidul aspartic este deosebit de caracteristic, distingându-se prin activitatea sa cea mai pronunțată. Manifestările activității imunologice ale acestor aminoacizi, atât cei care fac parte din proteine, cât și cei care nu fac parte din proteine (GABA), indică prezența pe limfocitele T a receptorilor pentru aceste legături [11]. Activitatea imunologică sporită a aminoacizilor individuali permit de a presupune că aminoacizii, ca structuri mai vechi din punct de vedere filogenetic, îndeplinesc funcția de imunoreglare independentă în organism, adică împreună cu peptidele, ele sunt o legătură independentă în sistemul homeostaziei [11]. Un grup de cercetători (Белокрылов А.А. и др.), încă în anii 1986-1988, au studiat efectul imunomodulator direct al aminoacizilor care fac parte din proteine – acid aspartic, asparagină, acid glutamic, glutamină, serină, alanină, valină, treonină, cistină, arginină, triptofan – asupra diferențierii precursorilor T din măduva osoasă în limfocite T și au demonstrat capacitatea acestora de a stimula răspunsul imunitar dependent de timus în organism. Acești aminoacizi accelerează maturarea precursorilor T din măduva osoasă. S-a demonstrat că acizii aspartic și glutamic, ce se află în concentrații mari (20-65%) în peptidele timusului, și triptofanul stimulează răspunsul imunitar dependent de timus la eritrocite într-o gamă largă de doze și, prin urmare, împreună cu peptidele, sunt promițătoare (de perspectivă) ca imunomodulatori. Imunostimularea pronunțată a răspunsului dependent de timus de către aminoacizi în absența unui efect asupra răspunsului imunitar independent de timus arată că efectul aminoacizilor este asociat cu funcția celulelor T, dar nu și a celulelor B [11].

Conform teoriei lui Newsholme E., glutamina este un substrat cheie pentru celulele sistemului imunitar. Glutamina constituie în multe privințe aminoacidul limitativ pentru limfocite, deoarece stimulează nu numai creșterea acestora, ci și expresia antigenelor de suprafață, formarea

citokinelor și sinteza proteinelor fazei acute. În cazul unui deficit de glutamină în plasma sanguină, proliferarea limfocitelor scade, activitatea monocitelor și macrofagelor se modifică, se modifică sinteza proteinelor fazei acute și apoptoza celulară este stimulată. S-a demonstrat că glutamina stabilizează ARN-ul [5]. Lipsa glutaminei în mediu duce la oprirea mitozei în faza G(0). Multe dintre aceste efecte se datorează unei scăderi a potențialului celular, care depinde și de raportul dintre glutatation oxidat/reduc – administrarea glutaminei la animale crește concentrațiile tisulare de glutatation redus [6]. Este interesant faptul, că starea imunității neutrofilelor este practic independentă de conținutul relativ de aminoacizi, cu excepția glutaminei [10].

Fondul acidului glutamic este unul din cel mai semnificativ din limfocitele, izolate din diferite țesuturi [20]. Acest lucru se datorează probabil nu numai sintezei glutaminei din acesta, ci și rolului său cheie în procesele de transaminare și dezaminare a aminoacizilor. Pe lângă rolul său important în calitate de metabolit, acidul glutamic este un neurotransmițător și un imunomodulator important. S-a demonstrat prezența receptorilor pentru acidul glutamic pe suprafața celulelor T și expresia transportatorilor de glutamat pe celulele prezentatoare de antigen (celule dendritice, macrofage) [1].

Transmiterea semnalelor prin intermediul receptorilor hidrocarburilor aromatice (tirozină, fenilalanină, triptofan) este considerată o componentă cheie a răspunsului imunitar la nivelul barierei intestinale și, prin urmare, este critică pentru homeostazia intestinală, modulând regenerarea epiteliului, integritatea barierei intestinale și extinderea multor tipuri de celule imune, precum limfocitele intraepiteliale, T-helper-17, celulele limfoide, macrofagele, celulele dendritice și neutrofilele [4].

Astfel, metaboliții triptofanului sunt implicați în controlul echilibrului inflamației și toleranței în limfocite. Proliferarea celulelor T este inhibată în condițiile deficitului de triptofan și acumularea de metaboliți toxici ai triptofanului [8]. Administrarea orală exogenă a triptofanului prin intermediul influenței asupra celulelor intestinale (celule enterocromofine, endocrine, celule ale sistemului imunitar etc.), precum și catabolizarea acestuia de microbiotă, poate afecta homeostazia nu numai în tractul gastrointestinal, ci și în întregul organism [18]. Cea mai mare parte a triptofanului care intră în organism este absorbită în intestinul subțire [19]. Totodată, rația are un rol hotărâtor, deoarece aportul simultan de aminoacizi neutri și aromatici (în special valina,

leucina, izoleucina) limitează absorbția și disponibilitatea acestui aminoacid pentru organism. O parte semnificativă a triptofanului este metabolizată în tractul gastrointestinal de către microbiota intestinală [9].

În pofida popularității largi a argininei ca imunomodulator, cu toate acestea, mecanismele specifice de participare a acestui aminoacid la răspunsul imunitar nu au fost clarificate. Se cunoaște, că în celulele mioeloide arginina este metabolizată în primul rând de NO-sintaza inductibilă (NOSi) sau arginaza 1, enzime a căror activitate este stimulată de citokinele T helper de tip 1 sau, respectiv, de tip 2. Limfocitele T necesită arginină pentru proliferare, exprimarea complexelor receptorilor și formarea mecanismelor de „memorie”. Arginina este un aminoacid relativ esențial în condiții catabolice. Sepsisul, traumatismele severe și tumorile maligne sporesc necesitatea de arginină și epuizează rezervele acesteia din organism. Aportul acesteia se completează prin alimentație. Administrarea suplimentară de arginină îmbunătățește echilibrul de azot și funcția limfocitelor, stimulează transportul argininei în ficat.

Conținutul de leucină, izoleucină și valină din limfocite, comparativ cu alți aminoacizi proteinogeni, este destul de mare. Celulele sistemului imunitar nu numai că folosesc acești aminoacizi cu lanț ramificat pentru sinteza proteinelor, dar sunt și capabile să-i oxideze. Ei sunt necesari limfocitelor pentru sinteza proteinelor, ARN-ului și ADN-ului, adică pentru a permite stimularea acestora. Aportul alimentar limitat de aminoacizi cu catenă ramificată (AACR) afectează funcția sistemului imunitar și crește susceptibilitatea la agenți patogeni. S-a demonstrat că administrarea de AACR a îmbunătățit starea imunitară [2]

Metionina este un aminoacid care inițiază sinteza peptidelor și proteinelor și este, de asemenea, implicată activ în procesele de metilare a acizilor nucleici. În plus, metaboliții săi joacă un rol activ în reglarea reacțiilor metabolice cheie [17]. Reglând nivelul de calciu intracelular și formarea radicalilor liberi în limfocite, derivații metioninei care conțin sulf modulează gradul de apoptoză. Derivații metioninei – cisteina și homocisteina – sunt implicați activ în realizarea acestor mecanisme. Producerea sporită de homocisteină în celule are un efect negativ asupra funcției imunitare. Astfel, deficitul acidului folic și vitaminei B12 este însoțit de scăderea imunității, apoptoza precursorilor hematopoietici ai celulelor măduvei osoase și apariția leucocitelor cu ADN hipometilat în circulația periferică. Homocisteina activează celulele T într-un mod dependent de concentrație, declanșând procesele de apoptoză. Există o legătură dovedită între acumularea de homocisteină, stresul oxidativ și

activarea sistemului imunitar. Pe de altă parte, proliferarea celulelor imunocompetente este însoțită de necesitatea crescută a vitaminelor grupului B, ceea ce duce la acumularea de homocisteină [7]. O proprietate importantă a taurinei este efectul său imunocorector. Taurina se găsește în leucocite și participă în orice răspuns inflamator din organism. Prin urmare, administrarea de taurină induce o creștere a numărului de limfocite T, T-helper, elimină disfuncția imunității umorale și crește rezistența nespecifică a organismului [14]. În cele din urmă, sinteza ciclică și descompunerea glutatoniului joacă un rol semnificativ în formarea aminoacizilor glutamic și aspartic. Din perspectiva principiului sanocreatologic al unei abordări unificate pentru evaluarea stării morfofuncționale a organismului, este justificat și întemeiat să recunoaștem aminoacizii care conțin sulf drept mijloace nespecifice de reglare și menținere a unui nivel sanogen al homeostaziei somato-vegetative în general și al imunității în special. [17].

A fost stabilită influența lizinei asupra formării răspunsului imunitar umoral, precum și a efectului stimulator al acesteia asupra activității fagocitare a neutrofilelor și sporirea fagocitozei [12].

Un studiu detaliat al influenței conținutului de aminoacizi liberi din serul sanguin asupra stării sistemului imunitar a fost realizat de Vologjanin D.A. și colaboratorii săi (2005) [10]. Printre aminoacizii care au avut o influență predominantă asupra stării imunității, acești autori au remarcat metionina, arginina și valina, ceea ce probabil reflectă participarea lor în metabolismul intermediar al celulelor imunocompetente. Transformându-se în succinil-CoA, metionina și valina sunt incluse în ciclul citratului, care joacă un rol central în metabolismul intermediar. Componentele reductoare formate în acest proces sunt oxidate în lanțul respirator, cu formarea de ATP. Acest lucru ne permite să asociem influența acestor aminoacizi cu includerea lor în procesele enzimatice care reînnoiesc rezerva de produși intermediari ai ciclului acidului citric. Conținutul aminoacizilor glicogeni corelează semnificativ cu starea principalelor elemente ale imunității. Cea mai pronunțată legătură a fost observată cu imunitatea celulară, ceea ce poate indica o dependență energetică mai mare a acestui element al imunității. Influența predominantă a aminoacizilor glicogeni asupra stării diferitelor părți ale sistemului imunitar poate indica, de asemenea, despre utilizarea preponderentă a acestor aminoacizi liberi pentru producerea de energie. Aminoacizii glicogeni au avut o influență mai puțin semnificativă asupra imunității neutrofilelor și a răspunsului umoral. Cel mai mare număr de

corelații între starea diferitelor componente ale imunității a fost identificat cu aminoacizii care conțin sulf, în special cisteina și metionina. Nu numai imunitatea celulară și umorală, ci și activarea limfocitelor au fost asociate cu conținutul lor relativ. Autorii au ajuns la concluzia că această grupă funcțională de aminoacizi exercită o influență unidirecțională asupra stării răspunsului imunitar, în special în legătură cu faptul că ambii aminoacizi au proprietăți antioxidante pronunțate, și sunt implicați în sinteza acizilor nucleici, colagenului și a altor proteine.

Analiza literaturii de specialitate ne permite să concluzionăm că analiza compoziției calitative a aminoacizilor care au cea mai mare influență asupra elementelor imunității și parametrilor săi individuali, a arătat că printre aceștia se găsesc practic toți aminoacizii care sunt considerați în prezent a fi imunonutrienți [10].

Astfel, influența aminoacizilor liberi asupra imunității are loc, pe de o parte, prin intermediul aminoacizilor liberi care circulă în sânge, iar pe de altă parte, prin activitatea pancreasului, ficatului și metabolomului intestinal, care consumă activ aminoacizii și participă în menținerea homeostaziei lor în organism [16]. Formarea fondului sanogen al sistemului imunitar depinde de aportul de aminoacizi imunoactivi în organism și de conținutul lor în sânge, printre care cea mai mare importanță o au aminoacizii dicarboxilici. Analiza literaturii ne permite să concluzionăm, că menținerea imunității sanogene este reglată de nivelul aportului de aminoacizi proteinogeni, în primul rând esențiali, în organism. Cei mai semnificativi pentru menținerea homeostaziei sanogene a sistemului imunitar sunt aminoacizii aromatici, cu lanț ramificat și care conțin sulf.

Bibliografie

1. 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, nr. 4, pp. 913-918.
2. Calder P.C. Branched-chain amino acids and immunity. In: *J Nutr.* 2006, V.136, nr. 1, pp. 288S-293S.
3. Calder P.C. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. In: *Nutr Diabetes.* 2021, Vol. 11, nr. 1, p. 19.
4. Elleuch L, Shaaban M, Smaoui S, Mellouli L, Karray-Rebaii Fourati-Ben, Fguira L, Shaaban KA, Laatsch H. Bioactive secondary metabolites from a new terrestrial *Streptomyces* sp. TN262. In: *Appl Biochem Biotechnol.* 2010, nr. 162(2), pp. 579-593.
5. Li P. et al. Amino acids and immune function. In: *Br J Nutr.* 2007, V.98, N2, pp. 237-252.

6. Roth E., Oehler R. et al. Regulative potential of glutamine–relation to glutathione metabolism. In: *Nutrition*. 2002, V.18, nr. 3, pp. 217-221.
7. Schroecksadel K., Frick B., Wirleitner B. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. In: *Curr Pharm Biotechnol*. 2004, V.5, nr. 1, pp. 107-118.
8. Watanabe M. Microanalysis of tryptophan metabolites and suppressor factor of delayed-type hypersensitivity in mice. In: *Yakugaku Zasshi*. 2002, V.122, nr. 7, pp. 429-434.
9. Watson M.D., Cross B.L., Grosicki G.J. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. In: *Nutrients*. 2021, nr. 13(2), pp. 706-727.
10. Вологжанин Д.А., Сосюкин А.Е., Калинина Н.М., Губанов А.И. Белковый обмен и иммунный статус пострадавших при травматической болезни. В: *Российский биомед. Журнал*. 2005, №6, сс. 530-540.
11. Гараева С.Н., Рендкозубова Г.В., Постолати Г.В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев, 2009. 550 с.
12. Долгинцев М.Е. Нейротропные и иммуноотропные эффекты L-лизина. Дисс. канд.мед.н. Курск, 2007.
13. 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. сс. 105-114.
14. 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, Том 6, № 2, сс. 27-32.
15. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболизма. Новосибирск: Наука, 2012. 263 с.
16. Стома И.О. Микробиом в медицине. Москва ГЭОТАР-Медиа. 2020. 320 с.
17. Чокінэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: *Buletinul Academici de Științe a Moldovei, Științele vieții*. 2011, nr. 3 (315), сс. 15-35.
18. 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: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т.* Минск, 2022, Вып. 12, Т.2: Фундаментальная наука – медицине. Фармация. сс. 243-247.
19. Шейбак В.М., Павловец А.Ю. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма. В: *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021, № 2, сс. 143-148.
20. Шейбак В.М., Горькая М.В., Дорошенко Е.М. Спектр свободных протеиногенных аминокислот в лимфоцитах. В: *Журнал ГрГМУ*. 2008, № 3, сс. 62-66.

21. *Шумейко Н.К., Беседина М.В.* Питание и иммунитет: есть ли связь? В: *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 4. сс. 105-114.