

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА
АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКАХ
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ТКАНЕЙ И СОЗДАНИЕ
КОМПОЗИЦИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ
ИММУНОРЕГУЛЯТОНОЙ АКТИВНОСТЬЮ – ОДНО ИЗ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАУЧНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ**

Шейбак В. М., Павлюковец А. Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Иммунометаболизм – относительно новое направление исследований метаболических особенностей клеток иммунной системы, «чувствующих» окружающую среду и влияющих на нее, обеспечивающих формирование наиболее подходящего в определенной ситуации иммунного ответа. На кафедре биологической химии ГрГМУ проводятся исследования восприятия иммуноцитами аминокислот и биологически активных продуктов их деградации, и того как эти нутриенты модифицируют иммунные ответы, чтобы наилучшим образом удовлетворить потребности изменяющегося окружения. Эукариотические клетки контролируют свои функции посредством строгой регуляции концентрации, конформации, связывающих взаимодействий и локализации отдельных белков. Следствием этих взаимодействий является состояние тонкого динамического равновесия, известное как протеогомеостаз или протеостаз. Нарушения в механизмах, модулирующих структуру и функцию белка, могут привести к дисфункции белка, а также к негативным клеточным процессам и возникновению заболевания. На протеостаз влияет сложная сеть биологических путей, участвующих в синтезе белка, фолдинге, локализации и деградации. Клетки модулируют фолдинг и деградацию белка через обширные сигнальные сети, чтобы избежать накопления белков с нарушенной конформацией. Ряд метаболитов-регуляторов соединяют пути, ответственные за поддержание правильной структуры белка, начиная с синтеза, где регуляторы рибосомальной активности и трансляции контролируют основные этапы биосинтеза белка, проходя вместе с шаперонами и ферментами, обеспечивающими фолдинг и транспортировку белка путь вплоть до биологической деградации, контролируемой

убиквитин-протеасомной системой и механизмами аутофагии и апоптоза. Частичное снижение степени регуляции протеостаза происходит во время старения, что частично объясняет, почему многие связанные с протеомом заболевания возникают в пожилом возрасте. Центральное место во всех этих процессах занимает не только доступность всего пула аминокислот, но сами аминокислоты как регуляторы практически всех этапов сигнальных путей. Чувствительные к аминокислотам отдельные реакции, как и все чувствительные к нутриентам системы, состоящие из сенсоров, транспортеров и сигнальных белков, используются клетками для мониторинга и реагирования на колебания уровня питательных веществ в окружающей среде. Кроме того, аминокислоты могут служить источниками метаболитов амфиболических путей, таких как цикл трикарбоновых кислот [1].

Аминокислоты считаются основными химическими строительными блоками в течение всего процесса возникновения жизни или биогенеза; таким образом, «протеогенез» (происхождение белков) является ключевой частью биогенеза, главным образом потому, что белки уникальны по способности выполнять основные процессы, необходимые для поддержания живых систем. Теоретические расчеты предполагают, что ограниченный набор α -аминокислот мог запустить первый протеогенез. Считают, что для синтеза незаменимых белков был необходим минимальный набор из 10 аминокислот, включая аланин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, глицин, изолейцин, лейцин, пролин, серин, треонин и валин [2]. Существует общее мнение, что ароматические аминокислоты практически отсутствовали при появлении жизни. Развитие и расширение используемых для синтеза белка аминокислот явилось ключевой адаптацией, приобретенной через некоторое время после появления жизни, отдельно от первоначального события протеогенеза. В ходе эволюции большинство млекопитающих отказались от производства 9 из 20 аминокислот, необходимых для биосинтеза белка - так называемых незаменимых аминокислот (то есть Phe, Val, Thr, Trp, Met, Leu, Ile, Lys и His). У млекопитающих клетки иммунной системы являются ауксотрофами по большинству аминокислот, включая заменимые. Ауксотрофность по аминокислотам, а именно потребность во внешнем снабжении аминокислотами, стала иммунорегуляторным пунктом в формировании иммунного ответа. Фактически, аминокислотное

восприятие влияет на иммунологические ответы на воспалительные и антигенные сигналы, генерируя новые соединения, катаболиты аминокислот, с иммуномодулирующими свойствами. Особенно это выражено при катаболизме аргинина и тритофана, метаболиты которых являются наиболее сильными модуляторами ключевых реакций в иммуноцитах. Аналогичным образом, конечный метаболит незаменимой аминокислоты метионина – таурин, обеспечивает эффективное функционирование элементов клеточного иммунитета. Млекопитающие научились контролировать патогены, увеличивая катаболизм аминокислот, тем самым ограничивая местную - в основном внутриклеточную - доступность питательных веществ для развития патогенных микроорганизмов. У млекопитающих перекрестные взаимодействия между реакциями катаболизма незаменимых аминокислот и иммунной системой в конечном итоге обеспечивают механизм тонкой настройки иммунной реактивности. Из всех аминокислот Trp и Arg обладают, вероятно, самыми известными примерами катаболических путей, направленных на модулирование иммунной реактивности. Gln и Cys также рассматриваются как аминокислоты, участвующие в модуляции иммунореактивности [3]. Незаменимая аминокислота Trp является важным предшественником для синтеза молекул, участвующих в фундаментальных и разнообразных биологических процессах, т.е. кинуренина, НАД и нейротрансмиттера серотонина. Кинурениновый путь ведет к образованию важных катаболитов - в совокупности называемых кинуренинами - наделенных различной биологической активностью. Некоторые из них, такие как хинолиновая кислота и 3-гидроксиантраниловая кислота, могут действовать как иммуносупрессивные факторы, ингибирующие пролиферацию Т-клеток [3].

Arg, хотя и является заменимой аминокислотой, служит для синтеза сигнальных молекул, таких как Glu, оксид азота, Orn и агматин [8]. NO обеспечивает антимикробный цитотоксический эффект. Orn используется для синтеза Glu, Pro и полиамина, необходимого для пролиферации и восстановления клеток и модуляции воспаления [4].

Cys является еще одной незаменимой аминокислотой, необходимой для пролиферации Т-клеток. Поскольку Т-клеткам не хватает фермента, превращающего метионин в цистеин, эти клетки вынуждены импортировать цистеин через свою транспортную

систему переноса нейтральных аминокислот. Поэтому доступность Cys критически важна для функций Т-клеток. Цистеиндиоксигеназа (CDO) направляет катаболизм Cys в цистеинсульфиновую кислоту, далее катаболизируется в гипотаурин и затем в таурин или в пируват и сульфит. Таким образом, CDO не только удаляет цитотоксический избыток Cys, но также необходим для производства гипотаурина/таурина и сульфита/сульфата из цистеина [5].

Таким образом, на основе этих, и некоторых других аминокислот, вполне возможно создание композиций, введение которых в организм млекопитающих позволит осуществлять иммуномодулирующий эффект и оптимизировать ответ иммунных клеток на внешнее воздействие и эндогенно возникающие воспалительные процессы. Эти принципы позволили нам создать и получить патенты на композиции, способные оказывать иммунопротекторное и иммуномодулирующее действие при ряде патологических состояний [6,7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nutrient and Metabolic Sensing in T Cell Responses / J. Wei [et al] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol.8. – P.247
2. Grohmann, U. Control of immune response by amino acid metabolism. / U. Grohmann, V. Bronte // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol.236. – P.243-264
3. Immunological reviews // McGaha T. et. al. // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249. – P. 135-157
4. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. / Lovelace M.D. et al. // *Neuropharmacology.* – 2017. – Vol.112. – P.373-388
5. Cysteine Dioxygenase: A Robust System for Regulation of Cellular Cysteine Levels / Stipanuk M.H. et al. // *Amino Acids.* – 2009. – Vol.37. – P.55-63
6. Шейбак, В.М. Аминокислоты и иммунная система // В.М. Шейбак, М.В. Горещкая– М., 2010. – 356 с.