

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС, ВОСПАЛЕНИЕ И АМИНОКИСЛОТЫ

Павлюковец А.Ю., Шейбак В.М., Артюх Т.В., Козел С.В.

*Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга*

Воспаление процесс, имеющий как инфекционную, так и неинфекционную природу. Если в основе неинфекционного воспаления лежит клеточный стресс, то инвазия микроорганизмов сопровождается выбросом в ткани медиаторов и продуктов распада бактерий, которые стимулируют иммунную систему с выделением провоспалительных цитокинов. С другой стороны, микроорганизмы и клетки человека используют одинаковые питательные субстраты, метаболизируя их до схожих продуктов метаболизма. Идентичность метаболических потоков приводит к конкуренции между клетками организма и микроорганизмами за питательные субстраты, что имеет важное значение в развитии инфекционного процесса. Главным образом, такое метаболическое взаимодействие касается углеводов и аминокислот (триптофан, аргинин, глутамин). Примером тесной взаимосвязи метаболизма аминокислот в клетках организма и патогенных микроорганизмов являются взаимодействия макроорганизма и бактерий рода *Shigella* и *Salmonella*. Рост популяции этих микроорганизмов приводит к дефициту аминокислот в окружении эпителиальных клеток, уменьшает содержание симуляторов протеогенеза лейцина и изолейцина в цитозоле, что ингибирует функцию mTORC1. Дефицит аминокислот тормозит иммунный ответ, но при этом активизирует процессы аутофагии. Аутофагия – это компенсаторный внутриклеточный механизм изоляции и деградации субклеточных компонентов в лизосомах для снабжения клеток энергией и пластическим материалом. Аутофагия также способствует разрушению внутриклеточных *Shigella* или *Salmonella*, и участвует в механизме развития инфекционного процесса [1].

Микроорганизмы нуждаются в аминокислотах для поддержания своих физиологических функций, а изменения в доступности свободных аминокислот оказывают влияние на экспрессию факторов вирулентности. Так, дополнительное внесение заменимой аминокислоты аспарагин в питательную среду способствует активации локуса инвазии стрептококка (sil) у *Streptococcus* группы А. Содержание глутамина в питательной среде влияет на скорость размножения и экспрессию факторов вирулентности *Pasteurella multocida*. Глутамин действует как индуктор для генов вирулентности *Listeria monocytogenes*, транскрипция генов вирулентности *L. monocytogenes* останавливается, когда концентрация глутамина в макрофагах ниже порогового значения. Метаболизм аминокислот в бактериальных клетках также имеет решающее значение для защиты микроорганизмов от факторов иммунной

системы млекопитающих, что убедительно показано на примере локальной деградации аргинина и триптофана. Одновременно, в тканях организма в качестве защиты от размножения *Staphylococcus aureus* снижаются концентрации ионов магния и цинка, необходимые для активности гликолитических ферментов *S. aureus*, что приводит к нарушению гликолиза в клетках *S. aureus*. Несмотря на то, что глюкоза является основным субстратом энергетического метаболизма для *S. aureus*, микроорганизмы при дефиците ионов марганца и цинка могут в качестве источника энергии использовать аминокислоты [2].

Показано, что энтеротоксигенная инфекция, вызванная *E. coli*, приводит к снижению концентрации изолейцина в сыворотке крови. В тонком кишечнике размножение энтеротоксигенной *E. coli* приводит к снижению уровней глутамина, аспарагина, цитруллина и орнитина и увеличению содержания глицина и γ -аминомасляной кислоты.

Патогенные микроорганизмы конкурируют с клетками человека за аргинин. В макрофагах аргинин является субстратом для синтеза оксида азота (NO), который представляет собой антимикробную молекулу, способствующую элиминации микроорганизма. Однако активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) в макрофагах зависит от концентрации аргинина в клетках. Одновременно микроорганизмы используют различные механизмы для снижения внутриклеточной концентрации аргинина и снижения продукции NO, один из них – активация аргиназы, которая конкурирует с iNOS за аргинин (увеличение экспрессии аргиназы ограничивает доступность аргинина для генерации NO). Кроме того, активация аргиназы микроорганизмами увеличивает синтез полиаминов, необходимых для их пролиферации. Некоторые микроорганизмы повышают экспрессию переносчиков аргинина в макрофагах, включая катионные переносчики аминокислот (CAT) – 1 и 4, что способствует увеличению поступления аргинина в макрофаги и связыванию его микроорганизмами (*Salmonella*) посредством аргинин-пермеаз и лизин-аргинин-орнитин-связывающего периплазматического белка (ArgT). Схожий механизм оказывает и *M. bovis*, усиливая экспрессию переносчиков аргинина CAT-1 и CAT-2В макрофагами, при этом количество продуцируемого NO инфицированными макрофагами не увеличивается. *S. pyogenes* конкурирует с макрофагами за аргинин через путь аргининдеиминазы (ADI). Путь ADI увеличивает транспорт аргинина и ограничивает доступность аргинина для продукции NO макрофагами, инфицированными *S. pyogenes* [3].

Показано, что триптофан необходим для оптимального функционирования иммунной системы. Фермент деградации триптофана индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) участвует в регуляции функциональной активности клеток иммунной системы, подавляя пролиферацию Т-лимфоцитов, усиливая апоптоз Т-лимфоцитов и изменяя баланс Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2.

Эффекты ИДО на иммунные механизмы в значительной степени зависят от доступности триптофана и продуктов его метаболизма (кинуренинов). Кинуренин способствует апоптозу нейтрофилов и ингибирует выработку ими активных форм кислорода. *Clostridium difficile* способствует активации ИДО, истощая внутриклеточный пул триптофана, что снижает иммунный ответ на внедрение возбудителя. Наоборот, истощение триптофана за счет высокой активности ИДО приводит к тому, что *Chlamydia trachomatis* утрачивает вирулентность, в результате чего эти микроорганизмы в качестве адаптационной реакции способны синтезировать триптофан для компенсации его истощения из-за повышенной экспрессии ИДО. Таким образом, триптофан необходим как для клеток человека, так и для патогенных микроорганизмов, ИДО играет биологическую роль во взаимодействии между клетками и микроорганизмом (особенно внутриклеточными паразитами). ИДО не только снижает защитные механизмы иммунитета и увеличивает вирулентность микроорганизмов, но и может подавлять репликацию некоторых патогенных микроорганизмов.

Очевидно, что инфекционный процесс модулирует метаболизм аминокислот в организме, что требует дополнительного анализа и введения экзогенных соединений для обеспечения оптимального функционирования иммунной системы (функциональная активность макрофагов, активация и дифференцировка Т-лимфоцитов и синтез антител плазмоцитами), в то время как деградация аминокислот не позволяет микроорганизмам использовать их влияние на исход инфекционного процесса. Следовательно, представляется перспективным использование аминокислот для модуляции инфекционного процесса, увеличением или уменьшением доступности специфических аминокислот в зависимости от вида микроорганизма можно оптимизировать защитные механизмы организма и снизить агрессивность патогенных микробов.

Литература.

1. Amino acid starvation induced by invasive bacterial pathogens triggers an innate host defense program. / I. Tattoli [et al.] // Cell Host Microbe. – 2012. – Vol. 11. – P. 563–575.
2. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. / W. Ren [et al.] // Cell Death Dis. – 2017. – Vol. 8. – P. 1-5.
3. Cusumano, Z.T. Streptococcus pyogenes arginine and citrulline catabolism promotes infection and modulates innate immunity. / Z.T. Cusumano, M.E. Watson, M.G. Caparon // Infect Immun – 2014. – Vol. 82. – P. 233-242.