

Die immunologische Bedeutung der Aminosäuren

aus "PRAXIS-telegramm", Ausgabe 6/1999

Autor: Dr. med. Hans Günter Kugler

Die Funktionen des Immunsystems sind in hohem Maße abhängig von einer ausreichenden Versorgung des Organismus mit Makro- und Mikronährstoffen. Mangel und Überernährung wirken sich negativ auf die Immunlage aus. Das Immunsystem steht in enger Wechselwirkung mit dem Nervensystem, der Psyche und dem Endokrinum im Sinne der Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie. Nur ein ausgewogenes Angebot an Aminosäuren, Energieträgern, Vitaminen und Mineralstoffen ermöglicht die optimale Synthese der für das Immunsystem wichtigen Biomoleküle wie Immunglobuline, Enzyme, Zytokine etc.

Der Protein- und Aminosäurenstoffwechsel steht unter endokriner Kontrolle. Insulin als wichtigstes anaboles Hormon fördert die Aufnahme von Aminosäuren in der Zelle und stimuliert die Proteinsynthese. Beim Überwiegen kataboler Hormone als Folge einer massiven Sympathikus-Stimulation kommt es zu einer verstärkten Muskelproteolyse, zu einer Steigerung der Glukoneogenese und Harnstoffsynthese. Bei Patienten nach schweren Operationen, Traumen, Infektionen, Entzündungen etc. kann deshalb ein erheblicher Proteinverlust auftreten. Charakteristisch bei Erkrankungen mit katabolen Muskelstoffwechsel ist ein Anstieg der Glutaminsäure sowie ein Abfall der Plasmakonzentrationen von Glutamin und Cystein (CG-Mangelsyndrom). Verschiedene biochemische Mechanismen führen zu einem massiven Stickstoffverlust sowie zu einer Schwächung des Immunsystems.

Ein Proteinmangel beeinflusst vor allem die zellulären Immunreaktionen, wobei es u. a. zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl und zu einer Einschränkung ihrer Funktion kommt, die Produktion von Cytokinen ist herabgesetzt, außerdem ist die cytotoxische Aktivität der natürlichen Killerzellen, Makrophagen etc. verringert. Insgesamt resultiert eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infekte. Für einige Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente ist schon länger ein positiver Effekt auf das Immunsystem nachgewiesen und wird auch therapeutisch genutzt. Das Immunsystem ist aber auch elementar auf eine ausreichende Verfügbarkeit von Aminosäuren angewiesen zur Peptid- und Proteinsynthese. Zu einem Mangel an Aminosäuren kann es aus unterschiedlichen Gründen kommen: Durch Fehlernährung, durch sämtliche Erkrankungen, die durch Maldigestion und Malabsorption verbunden sind. Durch Veränderung der neuroendokrinen Reaktionslage (Überwiegen kataboler Hormone) werden Aminosäuren in die Glukoneogenese eingeschleust und zur Energiegewinnung herangezogen. Bei einigen Erkrankungen können nichtessentielle Aminosäuren nicht mehr ausreichend synthetisiert werden (z.B. Niereninsuffizienz). Bei sehr starker körperlicher Beanspruchung, z.B. Leistungssport, werden einige Aminosäuren zur Energiegewinnung oxidiert.

Ein ganz wichtiger Aspekt, der ernährungsphysiologisch bisher eher wenig Beachtung findet, ist die Frage nach der Qualität der Nahrungsbausteine, die dem Körper zur Verfügung stehen. Nach Ohlenschläger können alle Aminosäuren einer Schädigung durch freie Radikale unterliegen. Metallionen induzieren häufig Veränderungen an Histidin, Arginin, Cystein, Lysin und Methionin. Cystein und Histidin im aktiven Zentrum von

Enzymen sind bevorzugter Angriffsort radikalischer Reaktionen. Von besonderer pathobiochemischer Bedeutung sind die Veränderungen des Cystein. SH-Gruppen gehen sehr leicht Chelatbindungen ein und werden leicht oxidiert, wodurch die Bildung von Disulfid-Brücken gestört ist. Dadurch kommt es zu beträchtlichen Veränderungen in der Struktur und Funktion von Proteinen. Außerdem ist die Glutathionsynthese gestört, Glutathion ist das wichtigste intrazelluläre Antioxidans und stabilisiert das Redoxpotential der Zelle. Gerade für die Zellen des Immunsystems spielt Glutathion eine herausragende Rolle. Die verschiedenen Proteine der Immunglobulin-Gen-Superfamilie haben als gemeinsame Funktion die spezifische Erkennung und Unterscheidung von Makromolekülen. Cytokine sind hormonähnliche Peptide und Proteine mit Signalfunktion, die das Immunsystem steuern.

Für eine regelrechte Proteinsynthese müssen alle Aminosäuren ausreichend verfügbar sein, das gilt natürlich insbesondere für die essentiellen Aminosäuren. Im folgenden sollen nun einige Aminosäuren näher besprochen werden, die eine besondere Bedeutung für das Immunsystem haben.

Glutamin

Glutamin ist die Aminosäure mit der höchsten Konzentration in Plasma und Muskelgewebe und hat die höchste Umsatzrate aller Aminosäuren. Glutamin hat eine entscheidende Bedeutung für die Lymphozytenproliferation und die Differenzierung der B-Zellen, auch die Phagozytoseleistung der Makrophagen sowie die Expression bestimmter Antigene ist glutaminabhängig. Katabole Krankheitszustände, wie schwere Infekte, Traumen, Entzündungen, Krebserkrankungen etc. gehen fast immer mit einer ausgeprägten Glutaminverarmung einher. Die intestinale Aufnahme von Glutamin steigt bei metabolischem Streß stark an und vermindert den Glutaminpool. Die endogene Synthese kann den Bedarf nicht decken, so dass dem Immunsystem zu wenig Glutamin zur Verfügung steht. Dadurch erklärt sich zum größten Teil die Immunsuppression im Postaggressionsstoffwechsel.

Glutamin hat auch einen erheblichen Einfluß auf die Regulation des Muskelprotein-Gleichgewichts, für anabole Vorgänge ist eine entsprechende Konzentration von Glutamin in der Muskulatur erforderlich. Abnormal tiefe Plasma-Glutaminwerte finden sich besonders bei HIV-Patienten. Seit der Einführung glutaminhaltiger Dipeptide im Rahmen der parenteralen Ernährung konnte eine deutliche Verringerung der Infektions- und Komplikationsrate festgestellt werden.

Cystein

Cystein spielt eine wichtige Rolle für das Immunsystem. Bei Infekten und -oder Immunschwächen besteht häufig ein Mangel an Cystein. Durch die Bildung von Disulfidbrücken ist Cystein für Aufbau, Konformation, Struktur und Funktion fast aller Peptide, Proteine und Enzyme wichtig. Dies gilt besonders auch für die Immunzellen mit ihren verschiedenen Rezeptorformen. Die physiologische, dreidimensionale Raumentfaltung wird durch definiert angeordnete Disulfidbrücken gewährleistet. Für die biologische Funktion des Tripeptids Glutathion ist vor allem der Cysteinanteil entscheidend. Das Glutathionsystem garantiert die Redoxgrundregulation aller Zellen und ist das wichtigste intrazelluläre Antioxidans. Die SH-Gruppen des Cystein schützen auch bei unterschiedlichen Strahlenschäden die DNA und RNA. Allerdings sind gerade die

schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin und Cystein besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress. Schwermetallbelastete, proteinhaltige Lebensmittel enthalten nach Ohlenschläger das Cystein bereits oft in Chelatbildung. Die biologische Verfügbarkeit unveränderter Cysteinmoleküle ist also in der heutigen Zeit zunehmend in Frage gestellt.

Bei schweren Krankheiten, wie HIV-Infektionen, Tumorerkrankungen und entzündlichen Darmerkrankungen wird neben einem Glutaminmangel fast immer auch ein niedriger Cysteinspiegel im Blut festgestellt, die Glutaminsäure ist häufig erhöht. Man nennt diese Konstellation Low-CG-Syndrome (CG-Mangelsyndrom). Dabei kommt es zu massiven Stickstoffverlusten des Organismus. Es besteht eine erhöhte glycolytische Aktivität mit Lactatbildung in der Muskulatur, in der Leber wird Cystein verstärkt abgebaut, das beim Eiweißabbau anfallende Ammoniak wird in Harnstoff umgewandelt und ausgeschieden. Prinzipiell könnte das beim Eiweißabbau anfallende Ammoniak auch zur Bildung von Glutamin verwendet werden und somit für anabole Stoffwechselfvorgänge. In dieser besonderen Situation läuft dieser Syntheseweg nur in ganz geringem Umfang ab. N-Acetyl-Cystein (NAC) ist ein Derivat von Cystein, das chemisch stabil ist im Gegensatz zu Cystein und sich deshalb zur Substitutionstherapie eignet. NAC fördert auch die Glutathionsynthese. NAC scheint auch nach ersten Studien dem Verlust von Skelettmuskulatur entgegenzuwirken, wie er beim CG-Mangelsyndrom typisch ist.

Taurin

Taurin ist in hoher Konzentration in Leukozyten enthalten und erhöht die Aktivität von NK-Zellen, sowie die Freisetzung von Interleukin 1. Eine Taurinverarmung des Gewebepools erhöht die Entzündungsbereitschaft. Taurin schützt die Zellen vor einem erhöhten Calcium-Influx als Folge einer Lipidperoxidation durch freie Radikale.

Arginin

Arginin ist die Vorstufe von Stickoxid, einem Signalmolekül, das auch von Makrophagen freigesetzt wird und inzwischen als wichtiger Immunmodulator gilt. Über verschiedene biochemische Mechanismen hat NO auch eine direkte antimikrobielle Wirkung. Es gibt inzwischen zahlreiche experimentelle Ergebnisse zu immunologischen Effekten von Arginin, wie z.B. Erhöhung des Thymusgewichtes, der Lymphozytenanzahl, der Lymphozytenproliferation, der cytolytischen Kapazität von Makrophagen u.v.m.. Die bisher vorliegenden klinischen Studien zeigen eine Immunstimulation bei Argininingaben im Gramm-Bereich.

Threonin

Threonin ist eine essentielle Aminosäure, die am schlechtesten im Dünndarm resorbiert wird. Es spielt insofern eine wichtige Rolle für das Immunsystem, weil es als einziges der essentiellen Aminosäuren als Bindeglied zwischen dem Protein- und Kohlenhydratanteil der Glykoproteine fungiert. Die verschiedenen Rezeptoren der Immunzellen und die meisten Immunglobuline sind Glykoproteine. Wir beobachten häufig niedrige Threoninspiegel im Serum bei den verschiedenen Formen der Malabsorption und bei Darmdysbiose.

Carnitin

Carnitin besteht aus den Aminosäuren Methionin und Lysin und ist das Carriermolekül, das Fettsäuren von Cytoplasma in die Mitochondrien transportiert. Carnitin kann aber auch verschiedene Zellen des Immunsystems beeinflussen, es steigert z.B. die Phagozytoseleistung menschlicher Granulozyten und stimuliert Makrophagen. HIV-Patienten leiden häufig an einem Carnitin-Mangel. Das o.a. Beispiel zeigt ein Aminosäurenprofil bei einem HIV-Patienten (s. Abb.).

Niedrige Glutamin- und Cystein-Konzentrationen sind charakteristisch für schwere Infektionskrankheiten (CG-Mangelsyndrom). Die Glutaminsäure ist typischerweise erhöht, erhöhte extrazelluläre Glutamat-Konzentrationen verhindern die Aufnahme von Cystein in Makrophagen und stören die Glutathion-Synthese. Die Methionin-Konzentration im Serum ist bei diesem Patienten ebenfalls sehr niedrig, so dass von einer unzureichenden endogenen Cysteinbildung und Carnitin-Synthese auszugehen ist. Ein niedrignormaler Taurinspiegel ist wegen der antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften dieser Aminosäure ungünstig bei HIV-Infektionen. Threonin-Mangel kann häufig bei Malabsorption beobachtet werden, weil diese Aminosäure am schlechtesten resorbiert wird. Threonin ist ein wichtiger Bestandteil der Immunglobuline.