

УДК 571.27

Иммунорегуляторные ферменты

С. В. Куприянов*, К. М. Кириленко, Д. Н. Старков

Томский государственный университет, лаборатория эволюционной цитогенетики, Томск, 634050 Россия

*E-mail: pfft@mail.ru

Поступила в редакцию 31.10.2024

Принята к печати 06.12.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27549

РЕФЕРАТ Иммунорегуляторные ферменты, обладающие активностью и биологических катализаторов, и регуляторных элементов, играют ключевую роль в контроле иммунных реакций, а нарушение функций этих белков может быть причиной различных патологических состояний, таких как супрессия противоопухолевого иммунного ответа или нарушение противоинфекционного иммунитета. В данном обзоре описаны такие наиболее изученные иммунорегуляторные ферменты, как индоламин-2,3-диоксигеназа 1, аргиназа 1, индуцибельная синтаза оксида азота, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролаза 1, приведена их классификация, рассмотрены особенности, присущие представителям данной группы. Рассмотрены также новые направления медицинского применения иммунорегуляторных ферментов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА иммунометаболизм, регуляция иммунного ответа, ферментативная регуляция.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ IDO1 – индоламин-2,3-диоксигеназа 1; ARG1 – аргиназа 1; GAPDH – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; IFN- γ – интерферон-гамма; Th1 – Т-хелперы 1 типа; AhR – рецептор ароматических углеводов; Th2 – Т-хелперы 2 типа; PBMC – мононуклеарные клетки периферической крови; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; NO – оксид азота; IL-12 – интерлейкин 12; Th17 – Т-хелперы 17 типа; ENTPD1 – эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролаза 1; RAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами.

ВВЕДЕНИЕ

Основная задача иммунной системы – сохранение постоянства внутренней среды организма путем борьбы с чужеродными агентами – патогенами, а также с собственными измененными клетками [1]. Речь идет не только об опухолевых клетках, но и о клетках иммунной системы, бесконтрольная деятельность которых может наносить вред организму, что проявляется в аутоиммунной или аллергической патологии. Таким образом, контроль иммунной системы можно рассматривать как центральное звено обеспечения ее нормальной функции.

Метаболизм клеток иммунной системы отличается от метаболизма других систем организма. Многие специфические функции иммунных клеток, такие как пролиферация в ответ на антиген или синтез и высвобождение повреждающих агентов для защиты от патогенов, требуют изменения метаболических процессов [2]. Так, обязательным условием активации многих типов лимфоцитов является включение «эффекта Варбурга», который характеризуется тем, что пируват, полученный в реакциях гликолиза, не используется пируватдегидрогеназным комплек-

сом, а переходит в лактат, но при отсутствии гипоксии, что отличает «эффект Варбурга» от анаэробного гликолиза [3]. Особенности метаболических процессов при иммунном ответе изучает область иммунометаболизма [4]. Одним из ее направлений является регуляция иммунного ответа с помощью метаболических процессов. Особую роль в этом играют иммунорегуляторные ферменты. В настоящее время нет четкого определения, что является иммунорегуляторным ферментом. Описан лишь ряд представителей, таких как индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1) [5], аргиназа 1 (ARG1) [6], глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) [7] и др. Целью данного обзора является систематизация современных представлений об иммунорегуляторных ферментах.

Важно подчеркнуть, что метаболическая регуляция иммунного процесса осуществляется не только на уровне отдельных ферментов, но и на уровне метаболических путей [8, 9]. Гликолиз является важным процессом, регулирующим активацию Т-лимфоцитов, однако для его обеспечения необходима работа нескольких ферментов. В представленном обзоре мы не называем такие ферменты иммунорегуляторными, так как они являются

частью регуляторного метаболического пути. С другой стороны, достаточно экспрессии одного только фермента IDO1 для изменения работы иммунной системы [5], и данный фермент работает как самостоятельное звено регуляции. Такие ферменты и рассмотрены в обзоре. Изучение иммунорегуляторных ферментов находится в начале своего развития, поэтому необходимо привести ряд ферментов с известными иммунорегуляторными свойствами, а далее, на основе этих ферментов, дать определение группы таких ферментов в целом. В данной работе будут описаны индоламин-2,3-диоксигеназа 1, аргиназа 1, индуцибельная синтаза оксида азота, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа и эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролаза 1, так как эти ферменты являются наиболее изученными представителями группы иммунорегуляторных ферментов и отражают основные механизмы регуляции. На основе описания данных белков построена классификация иммунорегуляторных ферментов по механизму и месту приложения их действия.

IDO1

Индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1) является одним из ферментов катаболизма триптофана [10], специфичность которого не ограничивается триптофаном. Иммуносупрессивное действие IDO1 связано с превращением триптофана в кинуренины. IDO1 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками [11] и сильно стимулируется интерфероном-гамма (IFN- γ) [12]. Примечательно, что иммуносупрессивное действие IDO1 наиболее выражено в отношении Т-хелперных клеток типа 1 (Th1) [13], которые продуцируют IFN- γ [14]. Таким образом может формироваться отрицательная обратная связь, ограничивающая избыточную пролиферацию данных клеток.

Выделяют следующие механизмы иммунорегуляторного действия IDO1:

- истощение триптофана [15];
- продукция кинуренинов, действующих через рецептор ароматических углеводов (AhR) [16];
- неферментативная функция в качестве сигнального белка [17].

Опосредованная IDO1-иммуносупрессия поддерживает иммунологическую толерантность в привилегированных органах, таких как плацента [18], роговица глаза [19].

Известен ряд патологических состояний, при которых наблюдается дисфункция системы IDO1, например, экспрессия данного фермента в опухолях приводит к ускользанию опухолей от иммунного надзора, что способствует прогрессированию за-

болевания [20]. Некоторые патогены также научились использовать IDO1 для подавления иммунной системы хозяина. Например, *Leishmania major* и *L. donovani* способны индуцировать экспрессию IDO1 в дендритных клетках человека, что приводит к ингибированию пролиферации лимфоцитов и нарушению иммунного ответа [21]. С другой стороны, выявлен антибактериальный эффект IDO1 в отношении ряда патогенов, который реализуется за счет истощения эссенциального субстрата – триптофана [22]. Ингибиторы IDO1 хорошо изучены в качестве противоопухолевых агентов, однако их клиническая эффективность остается ограниченной, несмотря на положительные результаты доклинических исследований, возможно, из-за активации альтернативных механизмов иммуносупрессии [23].

ARG1

Аргиназа 1 (ARG1) катаболизирует аргинин до орнитина и мочевины [24]. Этот фермент проявляет регуляторную активность, связанную с истощением аргинина, который является эссенциальной аминокислотой для иммунных клеток [25]. В среде с активной аргиназой и дефицитом аргинина наблюдается подавление активации и дифференцировки Т-клеток (данный механизм не работает при избытке аргинина) [26]. На мышиных моделях показано, что в ответ на продукцию цитокинов клетками Th2 макрофаги экспрессируют аргиназу, что приводит к регуляции численности Th2-клеток и воспаления, индуцируемого данной клеточной популяцией [27]. Экспрессия ARG1 иммунными клетками человека также связана с регуляцией иммунного ответа. Показано, что нейтрофилы, выделенные из крови пациентов с сепсисом, могут подавлять пролиферацию CD8⁺ Т-лимфоцитов при совместном культивировании клеток за счет экспрессии ARG1 [28]. Также показано, что нейтрофилы, циркулирующие в крови пациентов с глиобластомой, могут осуществлять дегрануляцию аргиназы, подавляя активность клеток адаптивной иммунной системы [29]. Примечательно, что нейтрофилы в норме содержат большое количество гранул с аргиназой, но фермент не взаимодействует с аргинином цитоплазмы клеток, что не приводит к усиленному потреблению аргинина из крови при циркуляции нейтрофилов [30]. Можно предположить, что дегрануляция необходима для активации регуляторной функции аргиназы. Экспрессировать аргиназу 1 в ответ на повреждающие факторы способны и другие лейкоциты из фракции мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) человека [31], однако в настоящее время не известно, является ли это регуляторным механизмом. Примечательно, что ARG1 также

выполняет противомикробную функцию: в нейтрофилах человека фермент локализуется в специфических гранулах и высвобождается в фаголизосому с фагоцитированным патогеном, что приводит к локальному истощению аргинина и гибели микроорганизмов [30]. Активность аргиназы макрофагов в очагах специфического воспаления может сдерживать распространение патогена, что показано на мышинных моделях туберкулезной инфекции [32]. Наиболее вероятно, что этот механизм связан с истощением аргинина, так как не выявлено прямого влияния метаболитов ARG1 на рост микобактерий.

iNOS

В отличие от аргиназы и IDO1 индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) является иммунорегуляторным ферментом в отношении врожденной иммунной системы, а именно, оксид азота (NO) способен подавлять продукцию интерлейкина 12 (IL-12) в макрофагах и дендритных клетках, что показано на животных моделях [33]. NO также является противомикробным агентом [34], действующим в основном против внутриклеточных патогенов; бактерицидное действие оксида азота обусловлено образованием сильного окислителя пероксинитрита, который повреждает различные структуры клеток патогена. Оксид азота является короткоживущей молекулой, поэтому его основное регуляторное действие проявляется в синтезирующих его клетках, где NO нитрозилирует функциональные аминокислотные остатки (например, тирозина) в сигнальных белках. Посредством нитрозилирования молекула NO способна подавлять дифференцировку клеток Th17 у мышей [35], а также дифференцировку макрофагов M1 [36]. Эти исследования проведены на мышинных моделях, поэтому необходимо оценить применимость полученных результатов к клеткам человека. Экспрессия iNOS во врожденных иммунных клетках контролирует экспрессию провоспалительных цитокинов, что контрастирует с ролью NO в качестве бактерицидного агента. Можно предположить, что, по аналогии с ARG1, локализация в разных клеточных компартментах может быть связана с выполнением данных функций.

GAPDH

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) является одним из ферментов гликолиза – ключевого пути метаболизма глюкозы в иммунных клетках [37]. Недавно был продемонстрирован механизм регуляции иммунного ответа в Т-лимфоцитах с помощью GAPDH [38]. При достаточном содержании глюкозы этот фермент обеспечивает протекание гликолиза, необходимого для получения энергии

и субстратов для анаболических процессов. В условиях дефицита глюкозы GAPDH переключается на регуляторную функцию, распознавая определенные мотивы в некоторых мРНК и способствуя их деградации, снижая тем самым уровень экспрессии некоторых белков, одним из которых является IFN- γ , основной цитокин клеток Th1. Таким образом, Т-лимфоциты не могут синтезировать IFN- γ в условиях дефицита глюкозы. Этот феномен может частично объяснить снижение активности иммунного ответа Th1 в тканях некоторых опухолей, которые также интенсивно используют глюкозу; депривация глюкозы действительно выявлена в качестве иммуносупрессивного фактора опухолевого микроокружения [39]. Примечательно, что продукция цитокинов с помощью GAPDH может регулироваться путем отрицательной обратной связи, настроенной таким образом, чтобы ограничить избыточную продукцию IFN- γ при чрезмерной экспансии Т-лимфоцитов, которые усиленно потребляют глюкозу из окружающей среды при пролиферации [40].

ENTPD1

Фермент эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролаза 1 (ENTPD1) – это экзонуклеотид-фосфорилаза, которая расщепляет нуклеотиды до нуклеозидов [41]. ENTPD1, или CD39, экспрессируется на поверхности иммунных клеток. Механизм регуляторного действия CD39 основан на расщеплении внеклеточного АТФ до аденозина, который подавляет активацию ряда иммунных клеток (в частности, макрофагов и Т-лимфоцитов) через рецепторы A2A и ассоциированные с ними внутриклеточные сигнальные пути [42, 43]. Этот механизм изучен как на мышинных моделях, так и на клетках человека [44]. Большое количество исследований, проведенных как на животных, так и на материале, полученном от пациентов, указывает на участие ENTPD1 в иммуносупрессии при различных онкологических заболеваниях [45]. Расщепление АТФ в плазме крови с помощью ENTPD1, локализованного на поверхности плазмочитов, рассматривается как один из механизмов, ответственных за иммуносупрессию у пациентов, перенесших сепсис [46].

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФЕРМЕНТОВ

На основании данных о приведенных представителях группы иммунорегуляторных ферментов можно составить классификацию (рис. 1), а также выделить ряд общих особенностей данных ферментов, которые могут быть использованы для поиска новых представителей группы.

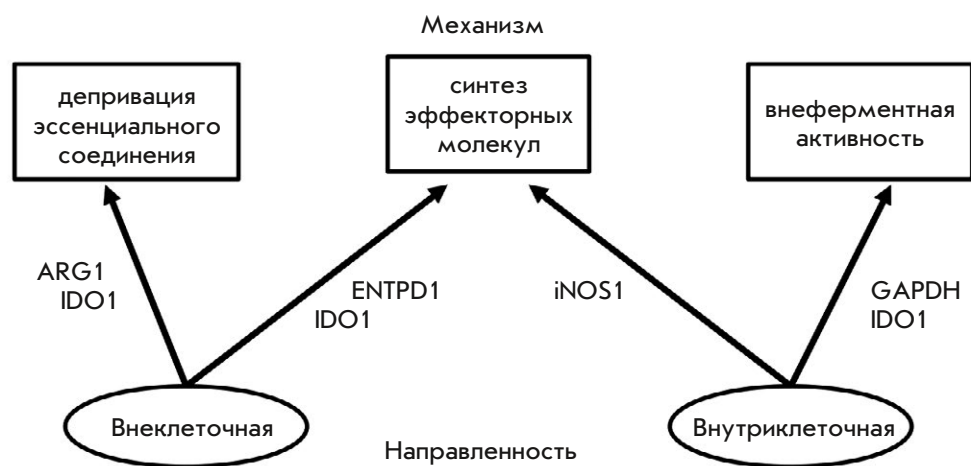


Рис. 1. Классификация иммунорегуляторных ферментов

Классификация

По механизму действия данные ферменты можно разделить на:

- осуществляющие депривацию эссенциальных и условно эссенциальных соединений (рис. 2);
- синтезирующие регуляторный метаболит (рис. 3);
- проявляющие внеферментативную активность (рис. 4).

Депривация незаменимых соединений ограничивает пролиферативную активность клеток, поэтому данная стратегия используется в основном при регуляции адаптивного иммунного ответа, ввиду высокой пролиферативной активности лимфоцитов. Данный эффект в меньшей степени влияет на популяции покоящихся клеток, метаболизм которых менее интенсивен, а также зависит от концентрации эссенциального соединения, способности ткани к его синтезу или транспорту (например, в мышинной модели инфекции *L. major* удалось нейтрализовать ингибирующее действие аргиназы на Т-лимфоциты путем введения аргинина [26]). Из перечисленных ферментов подобным механизмом обладают IDO1 (в том случае, когда работает в качестве фермента) и ARG1.

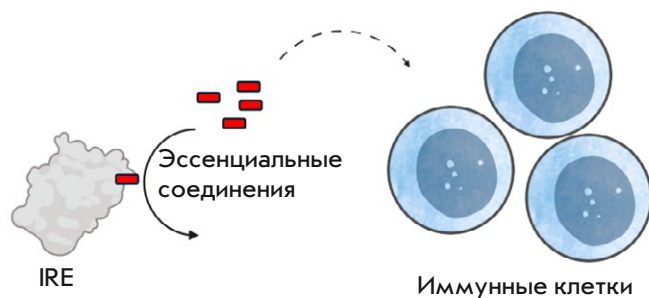


Рис. 2. Механизм регуляции посредством депривации эссенциальных и условно эссенциальных соединений

Регуляция посредством синтеза активных метаболитов, напротив, оказывает влияние не на все клетки с определенным уровнем метаболизма в микроокружении, а на специфические популяции, экспрессирующие соответствующие рецепторы. Регуляция может иметь внешний или внутренний характер, в зависимости от расположения ферментов и рецепторов к регуляторным метаболитам. Данный механизм характерен для IDO1, ENTPD1 и iNOS (действие NO ограничено самой клеткой из-за быстрого распада молекулы).

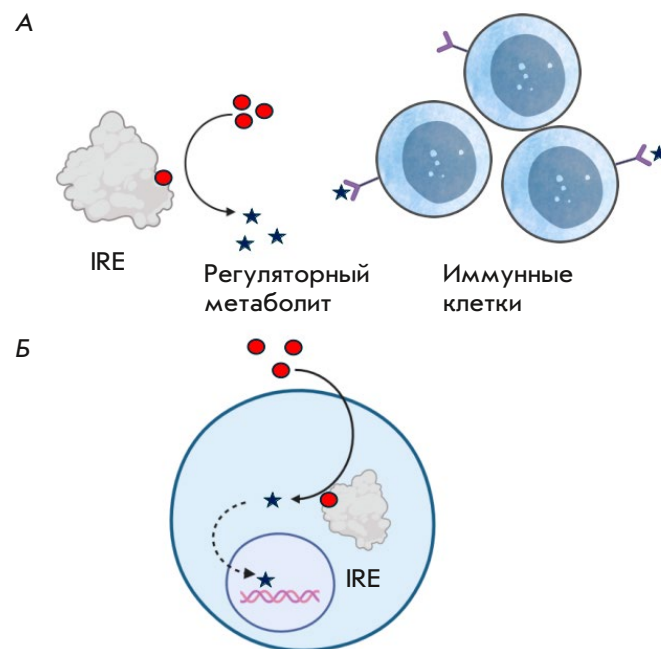
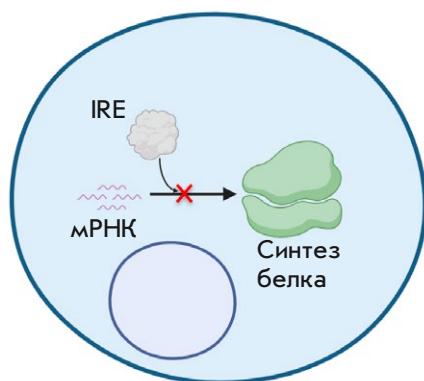


Рис. 3. Механизм регуляции функций иммунных клеток посредством синтеза регуляторного метаболита. А – синтез регуляторного метаболита вне клетки (внешняя регуляция). Б – синтез регуляторного метаболита внутри клетки (внутренняя регуляция)

Рис. 4. Механизм регуляции посредством внеферментативной активности



Внеферментативная активность предполагает наличие у фермента дополнительных свойств, например, способности влиять на белки внутриклеточных сигнальных путей или уровни мРНК. Подобным механизмом обладают IDO1 и GAPDH. На примере IDO1 можно отметить, что ферменты могут использовать несколько механизмов одновременно. Фермент iNOS, с одной стороны, способен истощать запасы эссенциального для иммунных клеток аргинина, однако в настоящее время нет данных, подтверждающих депривацию аргинина с помощью iNOS. Аргиназа, которая истощает тот же субстрат, более эффективна по сравнению с iNOS, так как для катализа ей не требуется кислород, содержание которого часто снижено в очагах воспаления [47].

По направленности действия можно выделить следующие группы ферментов:

- ферменты с внеклеточной направленностью;
- ферменты с внутриклеточной направленностью.

Ферменты GAPDH, iNOS и IDO1 (когда IDO1 действует как сигнальный белок) обладают внутриклеточной направленностью, так как находятся внутри клеток и влияют в основном на экспрессию генов в тех клетках, в которых находятся. Примечательно, что внутриклеточная активность данных белков зависит от уровней субстратов в микроокружении клетки, что позволяет настраивать активность фермента. Лучше всего данный принцип прослеживается на примере GAPDH, который действует как регулятор только в ситуации, когда нет подходящих условий для осуществления ферментативной активности (дефицит глюкозы).

Ферменты с внеклеточной направленностью, такие как ARG1, ENTPD1 и IDO1 (когда IDO1 работает в качестве фермента) влияют не только на клетки, которые их экспрессируют (в ряде случаев могут и не влиять на данные клетки, как например, экспрессия ENTPD1, по-видимому, не влияет на плазмобласты, на которых фермент

локализован [46]), но и на окружающие популяции клеток.

Общие особенности действия иммунорегуляторных ферментов

Ферменты, осуществляющие иммунную регуляцию, имеют ряд общих особенностей, главная из которых – активация в условиях формирования иммунного ответа. Экспрессия данных ферментов зависит от молекул-активаторов иммунного ответа, таких как ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP) и провоспалительных/противовоспалительных цитокинов (IDO1 [12], ARG1 и iNOS [6], ENTPD1 [48]). Некоторым исключением может быть GAPDH, однако его регуляторная активность сопряжена с деградацией мРНК IFN- γ , увеличение экспрессии которого достигается под действием PAMP и цитокинов [49]. Следствием этого свойства является то, что иммунорегуляторные ферменты подвергаются регуляции по принципу отрицательной обратной связи – активируясь в результате иммунного ответа (стимулами выступают PAMP и цитокины), они приводят к подавлению иммунного ответа и сохранению гомеостаза, так как избыточная активация иммунной системы сопровождается разрушением собственных тканей организма [50].

Второй особенностью является зависимость от метаболического контекста, в котором работает фермент. Действие ферментов, которые используют механизм депривации, можно отменить, если сохраняется достаточное количество субстрата. Действие ферментов, которые продуцируют регуляторные метаболиты, напротив, усиливается при повышенном содержании субстрата, а при снижении количества доступного субстрата активность утрачивается (ферменты депривации также утрачивают активность при снижении концентрации субстрата, но их регуляторное действие от этого усиливается, так как цель – снижение концентрации – достигается). Отдельно можно выделить IDO1. Этот фермент работает в обоих случаях – и при избытке, и при недостатке триптофана. Выдвинута гипотеза, согласно которой IDO1 подавляет Th1-клетки в большей степени, чем Th2, так как на клетки Th1 кинуренины оказывают проапоптотическое действие, тогда как недостаток триптофана приводит только к остановке пролиферации клеток Th2 [13]. Таким образом, действие IDO1 также может зависеть от метаболического контекста: избыток триптофана подавляет Th1-клетки посредством производства кинуренина, а при недостатке триптофана подавление распространяется и на Th2-клетки, путем усиления депривации триптофана. Клетки Th1 и Th2 конкурентно подавляют активность друг дру-

га [51], поэтому можно предполагать, что в условиях нормальной концентрации триптофана IDO1 поддерживает Th2-опосредованный иммунный ответ, а при снижении концентрации триптофана останавливается деятельность Т-клеток в целом.

Еще одной особенностью, характерной для иммунорегуляторных ферментов (не для всех указанных в обзоре), является их противомикробная активность. IDO1 [22], ARG1 [30], iNOS [34] обладают противомикробной активностью и используются иммунной системой для борьбы с некоторыми типами возбудителей. Механизмы противомикробного действия ферментов аналогичны регуляторным механизмам: депривация эссенциального соединения с ограничением пролиферативной активности возбудителя [22] либо синтез противомикробного метаболита [34]. Можно предположить, что изначально дополнительной функцией данных ферментов была борьба с инфекционными заболеваниями, но в процессе эволюции они приобрели также регуляторную функцию, поскольку метаболизм активных иммунных клеток (например, пролиферирующих лимфоцитов) сходен с метаболизмом делящихся клеток патогенов (бактерий, грибов, простейших). Предполагается, что ряд регуляторных механизмов иммунной системы возник из эффекторных механизмов уничтожения патогенов.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И СТРАТЕГИИ ПОИСКА НОВЫХ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Основываясь на особенностях иммунорегуляторных ферментов, можно предложить методики поиска новых представителей данной группы. Общая особенность, которая должна быть использована при поиске: ферменты, регулирующие иммунный ответ, должны быть чувствительны к его активации. Данную особенность для потенциальных представителей можно проверять с помощью биоинформатических подходов: анализа последовательности промотора гена белка с целью поиска сайтов связывания с белками провоспалительных или противовоспалительных сигнальных путей [52], таких как NF- κ B [53]. В случае, когда белок не имеет сайтов связывания с сигнальными факторами, он все еще может участвовать в иммунной регуляции, активируясь косвенным путем через другие сигнальные пути, прямое участие которых в воспалительном ответе не доказано. В подобных случаях можно изучать дифференциальную экспрессию генов [54] при активации иммунного ответа. Для лучших кандидатов оба предложенных метода должны давать положительный результат. После подтверждения факта активации фермента

при иммунном ответе определяют механизм регуляции.

Депривация эссенциального или условно эссенциального соединения

Особенностью данного механизма является то, что подходящими свойствами могут обладать ферменты катаболизма эссенциальных соединений, которые могут быть либо первыми в цепи реакций превращения (опираясь на данные IDO1 и ARG1), либо же скорость-лимитирующими ферментами в метаболических путях указанных субстратов. Важным моментом является определение эссенциального соединения, так как показано, что для активированных иммунных клеток, анаболическая активность которых многократно усиливается, некоторые субстраты становятся эссенциальными, даже при условии возможности их синтеза в организме. Так, глутамин необходим для пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, что показано на клеточных культурах человека и животных [55]. Можно предположить, что глутаминаза 1 является потенциальным иммунорегуляторным ферментом. На культурах клеток человека показано, что ингибирование глутаминазы 1 приводит к подавлению пролиферации CD4⁺ Т-лимфоцитов [56], что согласуется с ролью глутаминолиза в обеспечении пролиферации лимфоцитов. Недавно обнаружили способность *Mycobacterium tuberculosis* ингибировать глутаминазу 1 в культуре макрофагов мыши, что способствовало выживанию патогена [57]. Клетки опухоли (как активно пролиферирующие клетки) или ее микроокружения также могут использовать глутаминазу для усиленного метаболизма глутамина, что сопровождается снижением противоопухолевого иммунного ответа [58]. Тем не менее в настоящее время не известно, существуют ли регуляторные механизмы в самой иммунной системе, реализуемые с помощью глутаминазы 1, например, способны ли одни иммунные клетки, потребляя глутамин, вызывать истощение данной аминокислоты и регулировать функцию других клеток (как в случае IDO1).

Витамины являются эссенциальными соединениями, необходимыми для пролиферации и дифференцировки всех клеток, в том числе и иммунной системы [59], поэтому ферменты, вовлеченные в метаболизм витаминов, потенциально могут обладать иммунорегуляторными функциями, т.е. могут относиться к иммунорегуляторным ферментам. Примером может служить дигидрофолатредуктаза, осуществляющая метаболизм фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты влияет на активность иммунных клеток мыши [60], более того, в экспериментах на мышах показано, что с помощью на-

правленного истощения популяций Т-лимфоцитов, экспрессирующих большое количество фолатного рецептора, можно контролировать течение иммунных реакций [61]. Дефицит фолиевой кислоты в данной субпопуляции клеток может приводить к нарушению их функций. Тем не менее не известно, можно ли регулировать численность иммунных клеток путем истощения фолата *in vivo*.

Синтез регуляторного метаболита

Многие метаболиты с сигнальной функцией (гормоны, нейромедиаторы) являются потенциальными регуляторами иммунной активности. Так, например, серотонин способен влиять на пролиферацию и высвобождение цитокинов в иммунных клетках разного типа [62], что делает триптофангидроксилазу потенциальным иммунорегуляторным ферментом. Другой фермент с иммуносупрессивной функцией – это оксидаза L-аминокислот (IL4I1), которая опосредует синтез метаболитов триптофана, активирующих AhR, как и IDO1, что вызывает иммуносупрессию и прогрессирование опухолевого процесса в мышечных моделях (необходимо дальнейшее исследование, подтверждающее использование IL4I1 клетками самой иммунной системы) [63]. Ключевой особенностью триады ферментов – IDO1, IL4I1, триптофангидроксилаза – является их общий субстрат триптофан. Можно сделать вывод, что для поиска потенциальных иммунорегуляторных ферментов, способных синтезировать регуляторный метаболит, рационально использовать ферменты, осуществляющие метаболизм субстрата, который уже используется другим установленным иммунорегуляторным ферментом, ферментом синтеза низкомолекулярных гормонов или нейромедиаторов. Показано, что нейромедиатор гамма-аминомасляная кислота синтезируется иммунными клетками и влияет на их работу, что делает глутаматдекарбоксилазу потенциальным иммунорегуляторным ферментом [64].

Внеферментативная активность

В настоящее время известно достаточно большое количество белков, обладающих несколькими видами биологической активности [65]. Ферменты этой группы являются потенциальными иммунорегуляторными ферментами. Внеферментативной регуляторной активностью обладает не только GAPDH, но и другой фермент гликолиза – гексокиназа, которая способна связываться с митохондриальным ионным каналом VDAC, что позволяет опухолевым клеткам ингибировать один из апоптотических путей в экспериментальных условиях [66]. Гексокиназа может потенциально участвовать в контроле иммунных реакций, например, повышая

выживаемость некоторых популяций иммунных клеток за счет снижения апоптоза. Наиболее перспективной стратегией поиска внеферментативной активности представляются анализ структуры белка и поиск мотивов связывания РНК или сигнальных/структурных белков с помощью современных биоинформатических подходов [67].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Исследование иммунорегуляторных ферментов имеет не только фундаментальное значение. Технологии, использующие функции иммунорегуляторных ферментов, обладают большим потенциалом для использования в медицине. Наиболее хорошо изучено применение ингибиторов иммунорегуляторных ферментов. Ингибиторы IDO1 были исследованы в качестве иммунотерапевтических противоопухолевых средств, и, хотя в качестве монотерапии они и имели ограниченные результаты, можно говорить о том, что такие препараты обладают синергичным действием с ингибиторами контрольных точек [68]. Ингибиторы аргиназы также исследуются в качестве противоопухолевых иммунотерапевтических средств [69]. Другой стратегией является использование самих иммунорегуляторных ферментов. Так, рекомбинантная человеческая аргиназа была использована в качестве противоопухолевого средства для ауксотрофных по аргинину опухолей [70] (препарат вводился в ткань опухоли совместно с основной терапией в эксперименте на мышах). В основе эффекта использовался тот же принцип депривации эссенциального соединения, который характерен для регуляции численности быстроделющихся клеток. Данная стратегия потенциально сочетается с использованием скафолдов с интегрированными в них ферментами или их ингибиторами для локальной модуляции функции иммунной системы (данный подход для различных иммуномодуляторов в настоящее время активно развивается [71]), что может найти применение как в онкоиммунологии, так и в трансплантологии или терапии инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунорегуляторные ферменты являются новым объектом изучения, и необходима дальнейшая работа для их поиска, классификации и расшифровки механизмов их действия. Учет указанных в обзоре особенностей может облегчить поиск новых представителей, так как в настоящее время известно, какие реакции протекают в организме с эссенциальными соединениями и какие ферменты индуцируются про/противовоспалительными

цитокинами (такие белки являются наиболее перспективными кандидатами для поиска у них иммунорегуляторных свойств). Контроль иммунных реакций с помощью метаболизма расширяет понимание биологии иммунной системы, что позволит разработать новые методы целенаправленного воздействия на нее. Формирование обратных связей за счет метаболизма может быть использовано

в терапевтических целях для контроля иммунной системы за счет добавления субстратов, ингибиторов или же самих ферментов в зависимости от типа заболевания. ●

Результаты получены при финансовой поддержке Программы развития Томского государственного университета (Приоритет-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Villani A.C., Sarkizova S., Hacohen N. // *Annu. Rev. Immunol.* 2018. V. 36. № 1. P. 813–842. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053035>
- O'Neill L.A.J., Kishton R.J., Rathmell J. // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. V. 16. № 9. P. 553–565. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- Maciolek J.A., Pasternak J.A., Wilson H.L. // *Curr. Opin. Immunol.* 2014. V. 27. P. 60–74. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.006>
- Jung J., Zeng H., Horng T. // *Nat. Cell Biol.* 2019. V. 21. P. 85–93. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0217-x>
- Wu H., Gong J., Liu Y. // *Mol. Med. Rep.* 2018. V. 17. № 4. P. 4867–4873. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8537>
- Munder M. // *Br. J. Pharmacol.* 2009. V. 158. № 3. P. 638–651. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x>
- Nakano T., Goto S., Takaoka Y., Tseng H.P., Fujimura T., Kawamoto S., Ono K., Chen C.L. // *Biofactors.* 2018. V. 44. № 6. P. 597–608. <https://doi.org/10.1002/biof.1379>
- Li Y., Jia A., Wang Y., Dong L., Wang Y., He Y., Wang S., Cao Y., Yang H., Bi Y., Liu G.J. // *Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 11. P. 20298–20309. <https://doi.org/10.1002/jcp.28300>
- Elebo N., Fru P., Omoshoro-Jones J., Candy G.P., Nweke E.E. // *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 22. № 6. P. 4981–4991. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11622>
- Xue C., Li G., Zheng Q., Gu X., Shi Q., Su Y., Chu Q., Yuan X., Bao Z., Lu J. // *Cell Metab.* 2023. V. 35. № 8. P. 1304–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.004>
- Trabanelli S., Ocadlikova D., Evangelisti C., Parisi S., Curti A. // *Curr. Med. Chem.* 2011. V. 18. № 15. P. 2234–2239. <https://doi.org/10.2174/092986711795656054>
- Taylor M.W., Feng G. // *FASEB J.* 1991. V. 5. № 11. P. 2516–2522. <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.11.1907934>
- Xu H., Zhang G.-X., Ciric B., Rostami A. // *Immunol. Lett.* 2008. V. 121. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.08.008>
- Romagnani S. // *Immunol. Today.* 1991. V. 12. № 8. P. 256–257. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90120-I](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90120-I)
- Munn D.H., Sharma M.D., Baban B., Harding H.P., Zhang Y., Ron D., Mellor A.L. // *Immunity.* 2005. V. 22. № 5. P. 633–642. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.03.013>
- Mezrich J.D., Fechner J.H., Zhang X., Johnson B.P., Burlingham W.J., Bradfield C.A. // *J. Immunol.* 2010. V. 185. № 6. P. 3190–3198. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903670>
- Pallotta M.T., Orabona C., Volpi C., Vacca C., Belladonna M.L., Bianchi R., Servillo G., Brunacci C., Calvitti M., Biccato S. // *Nat. Immunol.* 2011. V. 12. № 9. P. 870–878. <https://doi.org/10.1038/ni.2077>
- Munn D.H., Zhou M., Attwood J.T., Bondarev I., Conway S.J., Marshall B., Brown C., Mellor A.L. // *Science.* 1998. V. 281. № 5380. P. 1191–1193. <https://doi.org/10.1126/science.281.5380.1191>
- Zaher S.S., Germain C., Fu H., Larkin D.F.P., George A.J.T. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. V. 52. № 5. P. 2640–2648. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5793>
- Ferns D.M., Kema I.P., Buist M.R., Nijman H.W., Kenter G.G., Jordanova E.S. // *Oncoimmunology.* 2015. V. 4. № 2. P. e981457. <https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.981457>
- Donovan M.J., Tripathi V., Favila M.A., Geraci N.S., Lange M.C., Ballhorn W., McDowell M.A. // *Parasite Immunol.* 2012. V. 34. № 10. P. 464–472. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2012.01380.x>
- Njau F., Geffers R., Thalmann J., Haller H., Wagner A.D. // *Microbes Infect.* 2009. V. 11. № 13. P. 1002–1010. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.07.006>
- Fujiwara Y., Kato S., Nesline M.K., Conroy J.M., DePietro P., Pabla S., Kurzrock R. // *Cancer Treat. Rev.* 2022. V. 110. P. 102461. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102461>
- Jenkinson C.P., Grody W.W., Cederbaum S.D. // *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 1996. V. 114. № 1. P. 107–132. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(95\)02138-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(95)02138-8)
- Popovic P.J., Zeh H.J. III, Ochoa J.B. // *J. Nutr.* 2007. V. 137. № 6. P. 1681S–1686S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1681S>
- Modolell M., Choi B.S., Ryan R.O., Hancock M., Titus R.G., Abebe T., Hailu A., Müller I., Rogers M.E., Bangham C.R.M., et al. // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009. V. 3. № 7. P. e480. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000480>
- Pesce J.T., Ramalingam T.R., Mentink-Kane M.M., Wilson M.S., El Kasmi K.C., Smith A.M., Thompson R.W., Cheever A.W., Murray P.J., Wynn T.A. // *PLoS Pathog.* 2009. V. 5. № 4. P. e1000371. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000371>
- Dai X.K., Ding Z.X., Tan Y.Y., Bao H.R., Wang D.Y., Zhang H. // *World J. Emerg. Med.* 2022. V. 13. № 4. P. 266. <https://doi.org/10.5847/wjem.j1920-8642.2022.068>
- Sippel T.R., White J., Nag K., Tsvankin V., Klaassen M., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Waziri A. // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. № 22. P. 6992–7002. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1107>
- Munder M., Mollinedo F., Calafat J., Canchado J., Gil-Lamagnere C., Fuentes J.M., Luckner C., Doschko G., Soler G., Eichmann K. // *Blood.* 2005. V. 105. № 6. P. 2549–2556. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2521>
- Ochoa J.B., Bernard A.C., O'Brien W.E., Griffen M.M., Maley M.E., Rockich A.K., Tsuei B.J., Boulanger B.R., Kearney P.A., Morris S.M. // *Jr. Ann. Surg.* 2001. V. 233. № 3. P. 393–399. <https://doi.org/10.1097/0000658-200103000-00014>
- Duque-Correa M.A., Kühl A.A., Rodriguez P.C., Zedler U., Schommer-Leitner S., Rao M., Weiner J. III, Hurwitz R., Qualls J.E., Kosmiadi G.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 38. P. E4024–E4032. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408839111>
- Xiong H., Zhu C., Li F., Hegazi R., He K., Babyatsky M., Bauer A.J., Plevy S.E. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 11. P. 10776–10783. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313416200>
- De Groote M.A., Fang F.C. // *Clin. Infect. Dis.* 1995. V. 21. Suppl. 2. P. S162–S165. https://doi.org/10.1093/clinids/21.Supplement_2.S162

35. Yang J., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M. // *J. Exp. Med.* 2013. V. 210. № 7. P. 1447–1462. <https://doi.org/10.1084/jem.20122494>
36. Lu G., Zhang R., Geng S., Peng L., Jayaraman P., Chen C., Xu F., Yang J., Li Q., Zheng H. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6676. <https://doi.org/10.1038/ncomms7676>
37. Soto-Herederó G., Gómez de Las Heras M.M., Gabandé-Rodríguez E., Oller J., Mittelbrunn M. // *FEBS J.* 2020. V. 287. № 16. P. 3350–3369. <https://doi.org/10.1111/febs.15327>
38. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B., Faubert B., Villarino A.V., O'Sullivan D., Huang S.C.C., van der Windt G.J., Blagih J., Qiu J. // *Cell.* 2013. V. 153. № 6. P. 1239–1251. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.016>
39. Marijt K.A., Sluijter M., Blijleven L., Tolmeijer S.H., Scheeren F.A., van der Burg S.H., van Hall T. // *J. Immunother. Cancer.* 2019. V. 7. P. 152. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0627-8>
40. Palmer C.S., Ostrowski M., Balderson B., Christian N., Crowe S.M. // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00001>
41. Kukulski F., Lévesque S.A., Lavoie E.G., Lecka J., Bigonnesse F., Knowles A.F., Robson S.C., Kirley T.L., Sévigny J. // *Purinergic Signal.* 2005. V. 1. P. 193–204. <https://doi.org/10.1007/s11302-005-6217-x>
42. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., Chen J.F., Enjyoji K., Linden J., Oukka M. // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. № 6. P. 1257–1265. <https://doi.org/10.1084/jem.20062512>
43. Haskó G., Pacher P. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. V. 32. № 4. P. 865–869. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226852>
44. Borsellino G., Kleinewietfeld M., Di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L. // *Blood.* 2007. V. 110. № 4. P. 1225–1232. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-064527>
45. Bastid J., Cottalorda-Regairaz A., Alberici G., Bonnefoy N., Eliaou J.F., Bensussan A. // *Oncogene.* 2013. V. 32. № 14. P. 1743–1751. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.269>
46. Nascimento D.C., Viacava P.R., Ferreira R.G., Damaceno M.A., Piñeros A.R., Melo P.H., Donate P.B., Toller-Kawahisa J.E., Zoppi D., Veras F.P. // *Immunity.* 2021. V. 54. № 9. P. 2024–2041. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.005>
47. El Kasmi K.C., Qualls J.E., Pesce J.T., Smith A.M., Thompson R.W., Henao-Tamayo M., Basaraba R.J., König T., Schleicher U., Koo M.S., Kaplan G. // *Nat. Immunol.* 2008. V. 9. № 12. P. 1399–1406. <https://doi.org/10.1038/ni.1671>
48. Mascanfroni I.D., Yeste A., Vieira S.M., Burns E.J., Patel B., Sloma I., Wu Y., Mayo L., Ben-Hamo R., Efroni S. // *Nat. Immunol.* 2013. V. 14. № 10. P. 1054–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.2695>
49. Young H.A., Ghosh P. // *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 1997. V. 56. P. 109–128. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(08\)61004-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(08)61004-1)
50. Rosenblum M.D., Remedios K.A., Abbas A.K. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 6. P. 2228–2233. <https://doi.org/10.1172/JCI78088>
51. Morel P.A., Oriss T.B. // *Crit. Rev. Immunol.* 1998. V. 18. № 4. P. 275–303. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v18.i4.10>
52. Bortoluzzi S., Coppe A., Bisognin A., Pizzi C., Danieli G.A. // *BMC Bioinformatics.* 2005. V. 6. № 1. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-6-121>
53. Moynagh P.N.J. // *Cell Sci.* 2005. V. 118. № 20. P. 4589–4592. <https://doi.org/10.1242/jcs.02579>
54. Costa-Silva J., Domingues D., Lopes F.M. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 12. P. e0190152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190152>
55. Calder P.C., Yaqoob P. // *Amino Acids.* 1999. V. 17. P. 227–241. <https://doi.org/10.1007/BF01366922>
56. Sener Z., Cederkvist F.H., Volchenkov R., Holen H.L., Skålhegg B.S. // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 7. P. e0160291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160291>
57. Yu J., Yan N., Gong Z., Ma Q., Liu J., Wu X., Deng G. // *Cell. Signal.* 2024. V. 124. P. 111422. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111422>
58. Wang B., Pei J., Xu S., Liu J., Yu J. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2024. V. 43. № 1. P. 74. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-02994-0>
59. Peterson C.T., Rodionov D.A., Osterman A.L., Peterson S.N. // *Nutrients.* 2020. V. 12. № 11. P. 3380. <https://doi.org/10.3390/nut12113380>
60. Wu C.H., Huang T.C., Lin B.F. // *J. Nutr. Biochem.* 2017. V. 41. P. 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.11.008>
61. Yamaguchi T., Hirota K., Nagahama K., Ohkawa K., Takahashi T., Nomura T., Sakaguchi S. // *Immunity.* 2007. V. 27. № 1. P. 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.04.017>
62. Roumier A., Béchade C., Maroteaux L. // *Serotonin. Acad. Press.* 2019. P. 181–196. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800050-2.00010-3>
63. Sadik A., Patterson L.F.S., Öztürk S., Mohapatra S.R., Panitz V., Secker P.F., Pfänder P., Loth S., Salem H., Prentzell M.T., et al. // *Cell.* 2020. V. 182. № 5. P. 1252–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.038>
64. Jin Z., Mendu S.K., Birnir B. // *Amino Acids.* 2013. V. 45. P. 87–94. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1193-7>
65. Werelusz P., Galiniak S., Mołoj M. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2024. V. 1871. № 1. P. 119598. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119598>
66. Rodríguez-Saavedra C., Morgado-Martínez L.E., Burgos-Palacios A., King-Díaz B., López-Coria M., Sánchez-Nieto S. // *Front. Mol. Biosci.* 2021. V. 8. P. 701975. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.701975>
67. Zhang Y., Yan J., Chen S., Gong M., Gao D., Zhu M., Gan W. // *Curr. Bioinform.* 2020. V. 15. № 8. P. 898–911. <https://doi.org/10.2174/1574893615999200711165743>
68. Le Naour J., Galluzzi L., Zitvogel L., Kroemer G., Vacchelli E. // *Oncoimmunology.* 2020. V. 9. № 1. P. 1777625. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1777625>
69. Borek B., Gajda T., Golebiowski A., Blaszczyk R. // *Bioorg. Med. Chem.* 2020. V. 28. № 18. P. 115658. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115658>
70. Badeaux M.D., Rolig A.S., Agnello G., Enzler D., Kasiewicz M.J., Priddy L., Wiggins J.F., Muir A., Sullivan M.R., van Cleef J. // *Cancer Immunol. Res.* 2021. V. 9. № 4. P. 415–429. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0317>
71. Adu-Berchie K., Mooney D.J. // *Acc. Chem. Res.* 2020. V. 53. № 9. P. 1749–1760. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00341>