

ИММУНОСУПРЕССОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Старикова Э.А., Соколов А.В., Бурова Л.А., Фрейдлин И.С.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Многие патогенные микроорганизмы используют метаболические пути аргинина для успешной диссеминации. Бактериальная аргининдеиминаза гидролизует аргинин с образованием одной молекулы аммиака и двух молекул АТФ. Активность фермента способствует улучшению выживаемости патогенных бактерий в условиях пониженной кислотности в очаге инфекции или в фаголизосомах, в анаэробных условиях, а также приводит к дефициту аргинина. Метаболизм аргинина играет важную роль в регуляции функций клеток иммунной системы. У млекопитающих аргинин является субстратом ферментов NOS и аргиназы. Деpletion аргинина является одним из механизмов иммуносупрессии. В обзоре проводится анализ данных литературы о влиянии стрептококковой аргининдеиминазы на метаболизм аргинина эукариотических клеток, а также обсуждается иммуносупрессорное действие фермента.

Ключевые слова: аргининдеиминаза, *Streptococcus pyogenes*, иммуносупрессия

IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECTS OF ARGININE DEIMINASE FROM *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Starikova E.A., Sokolov A.V., Burova L.A., Freidlin I.S.

Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Many pathogens use metabolic pathway of arginine for successful dissemination. Bacterial arginine deiminase hydrolyzes arginine to form one molecule of ammonia and two molecules of ATP. The activity of the enzyme contributes to the improvement of survival of pathogenic bacteria in conditions of low pH at the site of infection or in phagolysosome, as well as in anaerobic conditions, and also leads to deficiency of arginine. Metabolism of arginine plays an important role in regulating the functions of immune system cells in mammals. Arginine is a substrate of enzymes NOS and arginase. Arginine depletion, potentially contributes to immunosuppression. The review analyzed the literature data on the effect of streptococcal arginine deiminase on the metabolism of arginine eukaryotic cells, and discusses immunosuppressive action of the enzyme.

Keywords: arginine deiminase, *Streptococcus pyogenes*, immunosuppression

Адрес для переписки:

Старикова Элеонора Александровна
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-16-69, 234-68-68.
Факс: 8 (812) 234-94-89.
E-mail: Starickova@yandex.ru

Address for correspondence:

Starikova Eleonora A.
Research Institute of Experimental Medicine, North-Western
Branch, Russian Academy of Sciences
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (812) 234-16-69, 234-68-68.
Fax: 7 (812) 234-94-89.
E-mail: Starickova@yandex.ru

Образец цитирования:

Э.А. Старикова, А.В. Соколов, Л.А. Бурова, И.С. Фрейдлин,
«Иммуносупрессорные эффекты аргининдеиминазы
Streptococcus pyogenes» // Медицинская иммунология, 2015.
Т. 17, № 4. С. 303-318.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-303-318

© Старикова Э.А., 2015

For citation:

E.A. Starikova, A.V. Sokolov, L.A. Burova, I.S. Freidlin,
“Immunosuppressive effects of arginine deiminase from
Streptococcus pyogenes”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 303-318.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-303-318

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-303-318>

Введение

С момента открытия аргинина в 1886 г. изучение роли этой аминокислоты в биохимических и физиологических процессах является предметом интенсивных исследований. Значительно усилило интерес исследователей к изучению метаболизма аргинина открытие более ста лет назад того факта, что аргинин является единственным физиологически значимым субстратом для синтеза NO – важной внутри- и межклеточной сигнальной молекулы, вовлеченной в регуляцию многих физиологических и патологических процессов у млекопитающих [85]. Новый виток интереса к изучению метаболизма аргинина был связан с открытием у мышей классической и альтернативной активации макрофагов, в основу которой была положена экспрессия ферментов, метаболизирующих аргинин – NOS (Nitric Oxide Synthase) и аргиназы соответственно [34]. Еще одной важной вехой в изучении метаболизма аргинина явилась расшифровка механизмов иммуносупрессии у онкологических больных, связанных с деплецией аргинина в результате аргиназной активности миелоидных супрессорных клеток [29]. На важность метаболизма этой аминокислоты в осуществлении защитных реакций указывает тот факт, что многие патогены используют метаболические пути аргинина организма-хозяина для своей успешной инвазии и диссеминации [20]. Одним из ферментов, метаболизирующих аргинин, является бактериальная аргининдеиминаза (АД). До сих пор основное внимание в изучении этого фермента уделялось его антипролиферативным эффектам в отношении эукариотических клеток [6, 32, 63, 98]. Влияние АД на функции клеток иммунной системы остается слабо изученным. В обзоре обсуждаются возможные последствия дефицита аргинина для клеток иммунной системы, вызванные действием АД *Streptococcus pyogenes*, являющимся возбудителем различных нозологических форм стрептококковой инфекции.

Метаболизм аргинина в эукариотических клетках

Аргинин, который поступает с пищей, захватывается клетками эпителия кишечника и переносится через плазматическую мембрану с помощью u^+ системы катионных аминокислотных транспортеров [15]. Концентрация аминокислоты в плазме составляет 80–120 $\mu\text{mol/L}$. Уровень эндогенного синтеза аргинина у здоровых взрослых людей полностью удовлетворяет их метаболические потребности, однако в некоторых случаях (у детей, в условиях воспаления, дисфункциях кишечника или почек, а также при беременности) становится необходимым пополнение недостатка аргинина с пищей [66]. По-

этому аргинин относят к условно незаменимым аминокислотам.

Во взрослом организме ферменты, необходимые для синтеза аргинина *de novo*, экспрессируются не во всех тканях. Три этапа биосинтеза аргинина, имеющих различную компартиментализацию в организме млекопитающих, можно разделить на: биосинтез L-орнитина, биосинтез L-цитрулина и биосинтез L-аргинина. Биосинтез L-орнитина из L-глутамината и L-пролина ферментом L- Δ^1 -пирролин-5-карбоксилат (P5C) синтетазой (P5CS) происходит исключительно в тонком кишечнике [105].

Синтез L-цитрулина из L-орнитина зависит от экспрессии орнитинкарбамоилтрансферазы (ОКТ) и карбамоилфосфатсинтетазы 1 (КФС1). Экспрессия обоих ферментов ограничена митохондриальным матриксом гепатоцитов, эпителиальных клеток тонкого и, в меньшей степени, толстого кишечника [86]. В печени эта реакция является частью цикла мочевого кислоты, в то время как L-цитрулин, синтезируемый в кишечнике, высвобождается в циркуляцию для нужд других клеток. Значительная часть циркулирующего в крови L-цитрулина поглощается клетками проксимальных канальцев почек, конвертируется в L-аргинин и в конечном итоге высвобождается в циркуляцию [84, 109].

Биосинтез L-аргинина из L-цитрулина осуществляют цитозольные ферменты аргининосукцинат-синтетаза 1 (АСС1) и аргининосукцинат-лиаза (АСЛ) в отличие от митохондриальных ферментов цикла мочевого кислоты ОКТ и КФС1, АСС и АСЛ экспрессируются во многих типах клеток, хотя уровень их экспрессии и активность значительно различаются [39, 85, 113].

Аргинин является субстратом для четырех ферментов, которые существуют в нескольких изоформах: NO синтаз (NOS1 = nNOS, NOS2 = iNOS и NOS3 = eNOS), аргиназ (аргиназы I и II), аргинин:глицинамидинотрансферазы (АГАТ), и аргининдекарбоксилазы (АДК) (рис. 1). Аргиназы – основные потребители аргинина. NOS и аргининдекарбоксилаза-агматин зависимые пути метаболизма отвечают только за небольшой процент тотального ежедневного оборота этой аминокислоты [5, 83, 85].

Большинство клеток млекопитающих, включая гранулоциты, эритроциты, гепатоциты, миелоидные супрессорные клетки, тучные клетки, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки, обладают в разной степени выраженной аргиназной и NOS активностью [101]. NOS метаболизируют внутриклеточный аргинин с продукцией цитрулина и оксида азота. Изоэнзимы NOS отличаются по структуре, механизмам регуляции активности и распределению в тканях. nNOS

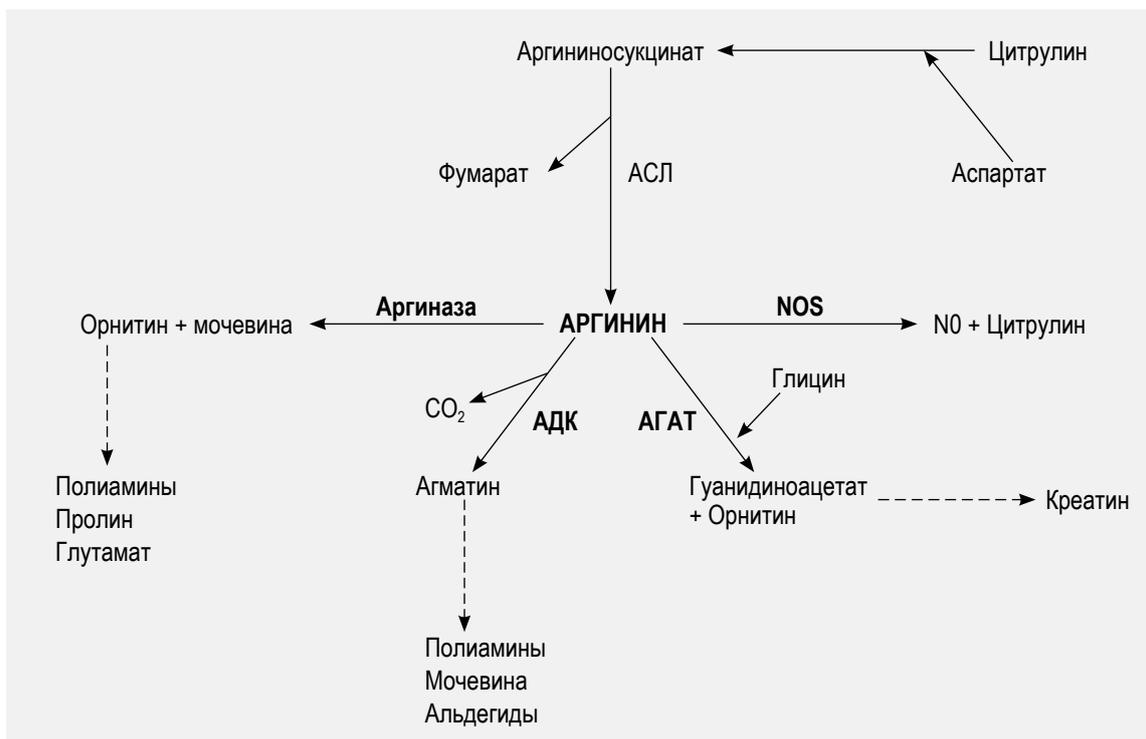


Рисунок 1. Метаболизм аргинина в эукариотических клетках

Примечание. Для простоты приведены только те ферменты, которые метаболизируют аргинин непосредственно. Приведенные на схеме ферменты не обязательно экспрессируются в клетке одновременно. АДК, аргининдекарбоксилаза; АГАТ, аргинин:глицинамидинотрансфераза; АСЛ – аргининосукцинат-лиаза; NO, оксид азота; NOS, NO-синтаза (из Patrick Raber, 2012 с изменениями).

и eNOS конститутивно экспрессируются в различных типах клеток. Их активность регулируется за счет Ca-зависимого связывания кальмодулина, а также фосфорилирования/дефосфорилирования белка по серину [85]. Активность этих ферментов обычно приводит к низкому уровню продукции NO, который действует как посредник внутриклеточных сигналов (в случае nNOS) и регулирует гомеостаз сосудов (в случае eNOS). nNOS и eNOS обычно экспрессируются в иммунных клетках: нейронах, мышечных, эндотелиальных клетках. Из-за того, что эти изоформы генерируют относительно небольшое количество NO, их роль в осуществлении защитных реакций незначительна по сравнению с ролью iNOS [59]. Экспрессия iNOS долгое время считалась специфичной для клеток иммунной системы, однако последние исследования показывают, что спектр клеток, экспрессирующих iNOS, может быть значительно расширен [59]. Клетки иммунной системы используют продукцию NO, часто одновременно с продукцией активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species – ROS) для борьбы с патогенами и опухолевыми клетками. NO и его активные производные (Reactive Nitrogen Species – RNS) действуют неспецифически на различные мишени в микромолярных концентрациях, что может приводить к повреждению собственных нормальных клеток тканей.

Поэтому активность iNOS строго регулируется за счет индукции транскрипции, которая происходит под влиянием бактериальных токсинов (липополисахарида), а также провоспалительных цитокинов IL-1 β , IFN γ , TNF α . Напротив, противовоспалительные цитокины IL-4, IL-8, IL-10, TGF- β и ряд других факторов оказывают супрессорное действие на транскрипцию гена iNOS. Механизмы, регулирующие доступность внутриклеточного аргинина, тоже играют важную роль в регуляции iNOS-опосредованного синтеза NO [1, 9, 43, 85].

Аргиназы I и II метаболизируют аргинин с продукцией орнитина, который является предшественником полиаминов и пролина, и мочевины – продукта детоксикации катаболизма белков [67]. Аргиназы – классические ферменты цикла мочевины. Аргиназу I исходно считали печеночной изоформой, аргиназу II – внепеченочной, однако спектр клеток, экспрессирующих эти ферменты, оказался значительно шире. Изоэнзимы имеют разную локализацию внутри клетки, аргиназа I является цитозольной формой, а аргиназа II – митохондриальной. Активность аргиназ в значительной степени регулируется на уровне транскрипции. В то же время последние исследования показывают, что активность аргиназы может регулироваться также за счет посттрансляционных изменений. Так,

S-нитрозилирование остатков цистеина (C168 и C303) аргиназы I приводит к стабилизации ее трехмерной структуры и шестикратному усилению аффинности к аргинину [92]. Мочевая кислота также повышает активность аргиназы [120].

АДК и АГАТ не вовлечены в регуляцию функций клеток иммунной системы. У млекопитающих АДК имеет высокий уровень экспрессии в тканях головного мозга [121], а АГАТ экспрессируется в мозге и в сердце [17, 44, 46]. АДК метаболизирует аргинин в агматин, который в свою очередь конвертируется агматиназой в путресцин и мочевины [5]. За исключением ингибиторных эффектов агматина на активность iNOS в макрофагах и анализа экспрессии АДК и АГАТ при взаимодействии *Giardia lamblia* с эпителиальными клетками человека, роль этих ферментов для работы иммунной системы остается мало изученной [9].

Доступность аргинина для метаболических процессов определяется множеством факторов: поступлением аминокислоты с пищей; уровнем экспрессии ферментов, для которых аргинин является субстратом; уровнем эндогенного синтеза в клетке, который в свою очередь зависит от экспрессии соответствующих ферментов; экспрессии транспортеров аминокислоты в плазматической и митохондриальной мембране. Изменения этих параметров могут приводить к дисрегуляции метаболизма аргинина.

Модуляция патогенными микроорганизмами путей метаболизма аргинина в эукариотических клетках

Аргинин является общим субстратом для iNOS и аргиназы. Метаболиты аргинина могут, с одной стороны, служить факторами, обладающими бактерицидными эффектами, и способствовать реализации защитных реакций, с другой — помогать выживанию бактерий. Генерация NO из аргинина в результате активности iNOS обеспечивает цитотоксичность клеток организма-хозяина, направленную на борьбу с патогенными микроорганизмами. В то же время NO может способствовать выживанию внутриклеточных патогенов [16]. Конверсия аргинина в орнитин и мочевины под влиянием аргиназы тоже может усиливать диссеминацию бактерий. В ходе развития бактериальной инфекции, аргинин становится субстратом для бактериальной аргиназы и/или бактериальной АД, кроме того, некоторые бактерии могут регулировать метаболизм аргинина опосредованно, индуцируя экспрессию аргиназы организма-хозяина [20]. Известно, что использование патогенными микроорганизмами путей метаболизма аргинина всегда приводит к снижению продукции NO, однако все остальные эффекты являются специфическими

для каждого патогена, что подробно описано в обзоре Priyanka D. и др., 2010 [20]. Вероятно, такая стратегия используется бактериями, чтобы нарушить функции клеток организма-хозяина, которые необходимы для противодействия патогенам.

Модуляция *Streptococcus pyogenes* путей метаболизма аргинина в эукариотических клетках (система аргининдеиминазы)

Streptococcus pyogenes является возбудителем целого ряда тяжелых инфекционных заболеваний кожи и слизистых у человека, которые часто, при несвоевременной и неадекватной терапии антибиотиками, переходят в хроническую форму, приводя к тяжелым осложнениям с последующей инвалидизацией. В настоящее время у этих бактерий описано около 40 факторов патогенности, среди которых выделяют M и M-подобные белки, различные ферменты (стрептокиназу, гиалуронидазу, ДНКазу), токсины, повреждающие мембраны клеток (стрептолизин O и стрептолизин S), бактериальные суперантигены, ингибиторы системы комплемента [73] и др. Одним из важных факторов патогенности является фермент, гидролизующий аргинин — АД. АД *S. pyogenes* была впервые выделена из экстракта клеток *S. pyogenes* штамма Su, который обладал способностью подавлять рост различных трансформированных клеточных линий [116] и получила название кислый гликопротеин стрептококка (SAGP). Ген, кодирующий этот белок, был клонирован и экспрессирован в системе *E. coli* Kanaoka и соавторами [48]. Позднее было показано, что SAGP экспрессируют и некоторые другие штаммы *S. pyogenes*, а его аргининдеиминазная активность приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов человека [23].

Экспрессия АД *S. pyogenes* кодируется опероном ArgC, который состоит из трех ферментов: ArgA, ArgB, и ArgC, соответствующих АД, орнитинкарбамоилтрансферазе и карбаматкиназе [19] (рис. 2). Аргинин транспортируется в бактериальную клетку через антипортер ArgD и катаболизируется последовательно ферментами ArgA, ArgB и ArgC. АД — гидролаза, которая конвертирует аргинин в NH₃ и цитрулин. Образующийся цитрулин в свою очередь конвертируется орнитинкарбамоилтрансферазой в карбамоилфосфат и орнитин. Карбаматкиназа осуществляет перенос фосфатной группы с карбамоилфосфата на ADP, таким образом, синтезируются ATP и NH₃ [18]. В результате из молекулы аргинина образуется одна молекула CO₂, одна молекула ATP и две молекулы NH₃ [19]. Предполагаемая роль системы АД состоит в обеспечении бактерий ATP, биосинтезе цитрулина или пиримидинов, осуществляемом карбамоилфосфатазой,

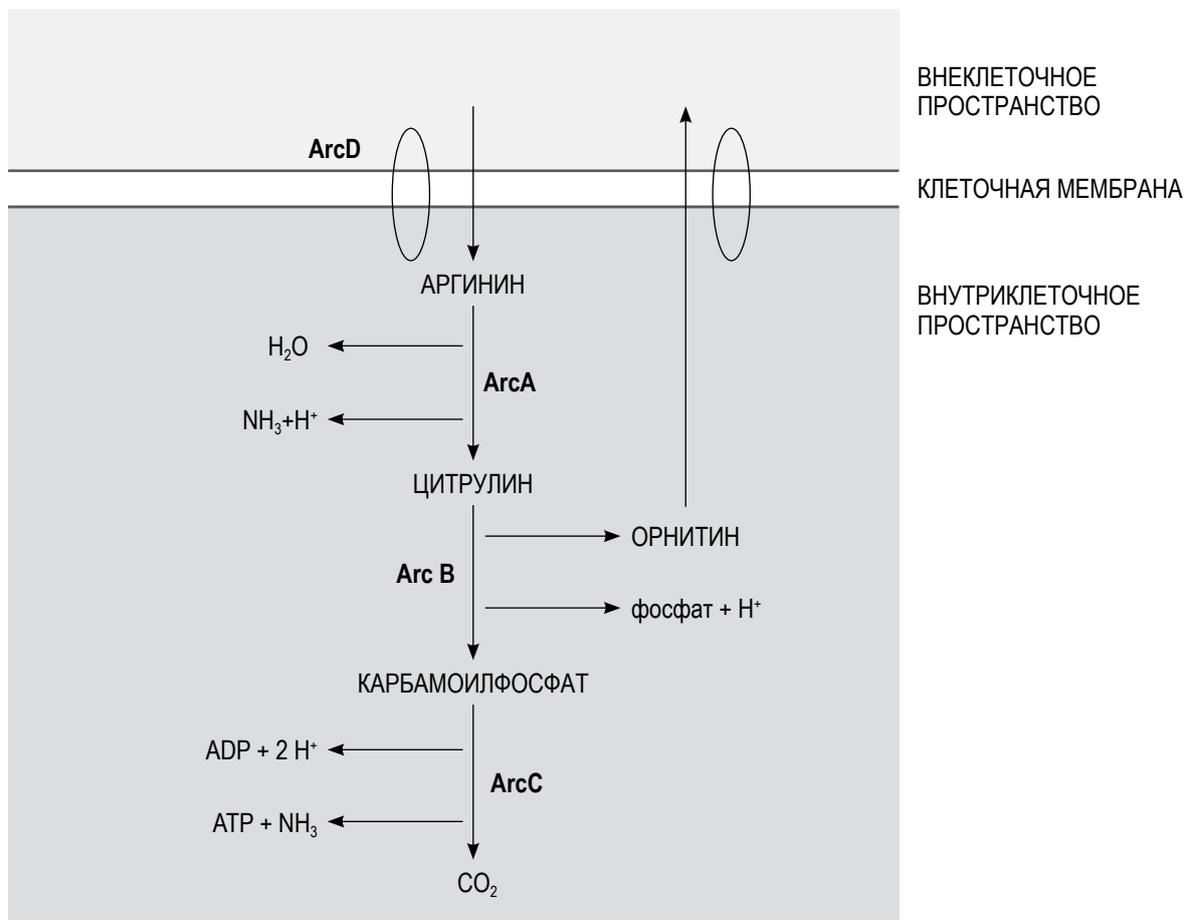


Рисунок 2. Катаболизм аргинина *S. pyogenes*

Примечание. Аргинин транспортируется в клетку через ArcD антипортер и катаболируется последовательно ArcA (аргининдеиминаза), ArcB (орнитинкарбамоилтрансфераза) и ArcC (карбамакиназа) с продукцией одной молекулы CO₂, одной молекулы ATP и двух молекул NH₃ (из Zachary T. Cusumano, 2014 с изменениями).

а также в защите бактерий от кислой среды в очаге инфекции, благодаря продукции NH₃ [13, 18]. Degan et al. с помощью мутационного анализа показали, что SAGP способствует выживанию *S. pyogenes* в кислой среде фаголизосомы [22]. SAGP *S. pyogenes* исходно был описан как цитозольный белок. Эта точка зрения основывалась на предполагаемых функциях АД и на способе выделения из клеточного экстракта [23, 117]. Недавно было показано, что ArcA *S. pyogenes*, M1T1, штамм 5448 (emm1) локализуется на поверхности бактериальных клеток [41]. Для АД из *S. suis*, с помощью иммуноэлектронной микроскопии и специфической антисыворотки против SAGP *S. pyogenes* было показано, что фермент ассоциирован с клеточной стенкой бактерий. Кроме того, в иммуноблоте АД из *S. suis* определялась в мембранной фракции. При этом секвенирование АД не выявило в структуре белка типичной сигнальной последовательности, характерной для секреторных и мембранных белков [110]. Эти данные показывают, что накопление АД в очаге

инфекции может происходить как благодаря разрушению бактериальных клеток под влиянием клеточных и гуморальных факторов организма-хозяина, так и в результате секреции бактериальными клетками фермента в окружающую среду. При этом клетки тканей и клетки иммунной системы будут испытывать действие этого фермента, которое, прежде всего, будет выражаться в деплеции условно незаменимой протеиногенной аминокислоты – аргинина.

Роль метаболизма аргинина в регуляции иммунного ответа

В настоящее время в литературе накоплено большое количество данных, доказывающих важную роль метаболизма аргинина в регуляции функций клеток иммунной системы. Большинство этих результатов получены в исследованиях по изучению дефицита аргинина, вызванного активностью аргиназ [9, 83]. Последствия депривации аргинина под влиянием АД для работы иммунной системы и осуществления защитных реакций организма-хозяина изучены недостаточ-

но подробно. Очевидно, что ограничение биодоступности аргинина должно, главным образом, изменять функции клеток, которые экспрессируют ферменты, метаболизирующие эту аминокислоту. Дефицит аргинина может также приводить изменению регуляторных функций этих клеток в отношении других клеток-мишеней.

Влияние дефицита аргинина на функции мононуклеарных фагоцитов

Моноциты и макрофаги представляют собой важный компонент врожденного иммунитета, т.е. первую линию защиты от патогенов. Макрофаги вовлечены в воспаление от стадии индукции до стадии разрешения и выполняют множество гомеостатических функций, включая ремоделирование тканей в эмбриогенезе, ранозаживление, а также регуляцию метаболической активности [114]. Аргиназа в миелоидных клетках гидролизует аргинин с образованием мочевины и орнитина, из которого осуществляется синтез полиаминов и пролина. Активность аргиназы в макрофагах обеспечивает процессы репарации тканей, благодаря генерации полиаминов, регулирующих пролиферацию клеток, и L-пролина аминокислоты входящей в состав коллагена [7]. Кроме того, активность аргиназы подавляет Т-клеточный ответ и способствует диссеминации патогенных микроорганизмов, за счет создания дефицита субстрата для iNOS и синтеза полиаминов. Активность iNOS, приводящая к продукции NO, напротив, оказывает антипролиферативное действие на клетки, активирует фагоцитоз, презентацию антигена, продукцию цитокинов, также обладает микробицидными эффектами [9, 43]. Поэтому дефицит этой молекулы приводит к неэффективности элиминации патогена в ходе бактериальной инфекции [9, 31, 35, 62]. NO участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа, опосредованно через дифференцировку субпопуляций лимфоцитов, а также оказывает цитотоксическое действие благодаря разнообразным сигнальным функциям [9].

В клетках иммунной системы мышей экспрессия аргиназы и iNOS регулируется реципрокно, а поляризация метаболизма аргинина находится под контролем цитокинов: Th1-цитокины индуцируют экспрессию iNOS, в то время как Th2-цитокины индуцируют экспрессию аргиназы [114].

Несмотря на большое количество исследований, касающихся роли метаболизма аргинина в регуляции иммунного ответа у мышей, роль метаболизма этой аминокислоты для функций клеток иммунной системы человека остается слабо изученной. Данные об экспрессии ферментов, метаболизирующих аргинин, в моноцитах/макрофагах человека зачастую противоречат друг

другу, что, вероятно, связано с разными методами выделения, разной тканевой принадлежностью, а также с разными способами культивирования и активации этих клеток. Значительно отличаются и методы детекции ферментов, а именно — в разных исследованиях изучается их экспрессия на уровне РНК, на уровне белка или же биологическая активность [36, 94, 95, 101]. Более того, в литературе высказываются сомнения относительно важности этих ферментов как маркеров классической и альтернативной активации макрофагов человека [72]. Показано, что в моноцитах человека, в отличие от моноцитов мышей, экспрессия аргиназы под влиянием различных стимулов меняется незначительно [96]. Не исключено, что не только экспрессия аргиназы в клетках миелоидного ряда человека, но также ее функции значительно отличаются от таковых в клетках мыши [9, 101].

Деплеция аргинина вследствие активности АД может приводить к дефициту NO в ходе стрептококковой инфекции. В исследованиях *in vivo* было показано, что под влиянием АД происходит снижение концентрации аргинина в плазме крови и подавляется индуцированная под влиянием ЛПС продукция NO [74, 102]. В модели стрептококковой инфекции кожи на мышцах на первый день инфицирования был выявлен высокий уровень экспрессии iNOS в тканях мыши. Однако деплеция аргинина *S. pyogenes* за счет активности АД подавляла продукцию NO, приводя к неэффективности iNOS. Дополнительным доказательством несостоятельности iNOS при стрептококковой инфекции было недостаточно значимое повышение вирулентности *S. pyogenes* у iNOS-дефицитных мышей по сравнению с контрольными животными. Эти данные говорят в пользу того, что при инфекции, вызванной *S. pyogenes* дикого типа, способность iNOS генерировать NO подавляется за счет деплеции субстрата для этого фермента [19]. Учитывая описанные выше отличия метаболизма аргинина в макрофагах мыши и человека, можно предположить, что последствия дефицита аргинина, вызванные активностью АД, при стрептококковой инфекции у человека будут отличаться от таковых у мыши.

Влияние дефицита аргинина на функции нейтрофилов

Среди всех клеток иммунной системы человека аргиназа I конститутивно и на высоком уровне экспрессируется в гранулоцитах. Однако, несмотря на высокую активность фермента, гранулоциты практически не метаболизируют внеклеточный аргинин для нужд клетки. Аргиназа локализуется в азурофильных гранулах клеток и оказывает антимикробное действие, приводя к деплеции аргинина в фаголизосомах [70]. Эти

данные подтверждают исследования Карр К. и др., в которых было показано, что функциональная активность нейтрофилов человека не изменяется при дефиците аргинина. В случае деплеции этой аминокислоты, вызванной активностью АД, не происходит изменения жизнеспособности, индуцированного синтеза IL-8, хемотаксиса, фагоцитоза, генерации активных форм кислорода и фунгицидной активности нейтрофилов *in vitro*. Кроме того, деплеция аргинина *in vivo* с помощью АД в комплексе с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 20 кДа (ADPEG20) не подавляет функции полиморфноядерных лейкоцитов – инвазию в легкие, активацию, эффективность клиренса *Aspergillus fumigatus*, а также выживание мышей в модели инвазивного аспергиллеза легких [49].

Влияние дефицита аргинина на функции Т-лимфоцитов

Возможность экспрессии NOS Т-лимфоцитами является предметом дискуссии. Это связывают с методическими трудностями получения чистой популяции Т-лимфоцитов [9]. Роль метаболизма аргинина в индукции иммуносупрессии впервые была доказана именно в отношении Т-лимфоцитов. Было показано, что у онкологических больных наблюдается дисфункция иммунного ответа, которая проявляется в потере реакции гиперчувствительности замедленного типа. И хотя больные при этом не страдают оппортунистическими инфекциями, как пациенты с иммуносупрессией после высоких доз химиотерапии, для них характерно отсутствие Т-клеточного ответа против бактериальных и химических агентов [61, 108]. На основании этих фактов было сделано предположение, что опухоли обладают способностью подавлять Т-клеточный ответ. Результатом развернутых многолетних исследований в этой области стало открытие некоторых механизмов, лежащих в основе этой патологии, в том числе обнаружение популяции миелоидных супрессорных клеток [28, 80]. В экспериментах *in vitro* было показано, что именно макрофаги, экспрессирующие аргиназу I, но не макрофаги, экспрессирующие NOS2, при сокультивировании с Т-лимфоцитами, вызывают длительное подавление пролиферации этих клеток и снижение экспрессии CD3 ζ . Внесение в культуру ингибитора аргиназы или экзогенного аргинина отменяло эти эффекты [89]. А исследования на мышах, нокаутированных по аргиназе I (цитозольная форма) и аргиназе II (митохондриальная форма), подтвердили, что именно активность аргиназы I может приводит к истощению аргинина в сыворотке крови [24, 45].

Связь метаболизма аргинина с функциями Т-лимфоцитов была установлена и в экспери-

ментах, в которых было показано, что у мышей после массивного хирургического вмешательства наблюдается инволюция тимуса и снижение количества Т-лимфоцитов. Эти последствия отменялись в случае введения экзогенного аргинина. Культивирование Т-лимфоцитов в среде с концентрацией L-аргинина < 50 μ M приводило к существенному снижению пролиферации клеток, а Т-лимфоциты, активированные в культуральной среде, не содержащей аргинин, имели все изменения, ранее описанные у мышей с опухолями и онкологических больных (сниженную экспрессию (CD3 ζ) цепи Т-клеточного рецептора, снижение экспрессии тирозинкиназ p56lck, p59fyn, неспособность запускать Jak-3 внутриклеточный сигнальный путь и отсутствие транслокации транскрипционного фактора NFkB p65 в ядро [118]). При этом супрессорный эффект, индуцированный деплецией аргинина, не был связан со снижением трансдукции сигнала от Т-клеточного рецептора, т.к. Т-лимфоциты, активированные форбол 12-миристанат 13-ацетатом (без участия Т-клеточного рецептора) в отсутствие аргинина, тоже теряли способность пролиферировать [30, 64].

Экзогенный NO в низких концентрациях в комплексе с другими факторами оказывает модулирующее действие на пролиферацию и жизнеспособность Т-лимфоцитов, поддерживает выживание и дифференцировку Th1-, Th9- и Treg-лимфоцитов [9]. Данные относительно влияния NO на дифференцировку Th17 мыши и человека противоречивы. Показано, что у мышей экзогенный NO подавляет дифференцировку Th17 [56, 77, 115]. У человека экзогенный NO, напротив, необходим для дифференцировки RORgt⁺IL-23R⁺IL-17⁺ Th17-лимфоцитов из наивных CD4⁺T-клеток. Более того, Th17-клетки человека, особенно клетки памяти, экспрессируют iNOS мРНК и белок, который индуцирует секрецию IL-17 и IL-23R [77].

Исследования В.А. Degnan показали, что SAGP, соответствующий АД, подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов человека [23]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что активность АД может не только приводить к дисрегуляции функций разных субпопуляций Т-лимфоцитов, но нарушать их дифференцировку.

Влияние дефицита аргинина на функции НК-клеток

Основной функцией НК-клеток является цитотоксичность в отношении инфицированных и трансформированных клеток, кроме того, НК-клетки участвуют в поляризации Т-лимфоцитов, созревании дендритных клеток и противовирусном иммунном ответе. В недавних исследованиях

было показано, что в отсутствие аргинина полностью блокируются экзоцитоз гранул и цитотоксичность НК-клеток, значительно подавляются секреция цитокинов и пролиферация, при одновременном снижении синтеза мРНК и экспрессии CD69. Если в Т-лимфоцитах в ответ на дефицит аргинина происходит фосфорилирование GCN2 киназы, то в НК-клетках, стимулированных ИЛ-2 в отсутствие аргинина, этот внутриклеточный сигнальный путь остается незатронутым [76].

Влияние дефицита аргинина на функции В-лимфоцитов

Исследования, в ходе которых было показано, что аргинин необходим для антигенспецифической фазы развития В-клеток, указывают на способность АД подавлять развитие гуморального иммунного ответа. В работе de Jonge et al. использовали трансгенных мышей, с направленной сверхэкспрессией аргиназы I в энтероцитах [21]. Временное снижение уровня аргинина в плазме трансгенных мышей до 30-40% по сравнению с контрольными мышами, оказывало неблагоприятное влияние на кожу, мускулатуру и развитие лимфоидных органов, хотя эффект был в значительной степени ограничен первыми тремя неделями неонатального развития. Патология развития лимфоидных органов в основном проявлялась в уменьшении размеров Пейеровых бляшек, в лимфоидных тканях, ассоциированных с кишечником. Детальный анализ развития лимфоцитов у трансгенных мышей показал, что переход В-лимфоцитов из стадии про-В-лимфоцитов в стадию пре-В-лимфоцитов в костном мозге сильно зависит от биодоступности аргинина. У трансгенных мышей наблюдается обратное соотношение $B220^+/CD43^+$ про-В клеток к $B220^+/CD43^-$ пре-В клеткам, а блок дифференцировки про-В-лимфоцитов в пре-В-лимфоциты приводит к снижению жизнеспособности последних. У трансгенных мышей также выявляется понижение количества В клеток в селезенке, лимфатических узлах. Примечательно, что функция зрелых В-лимфоцитов оставалась незатронутой.

Нарушение дифференцировки В-клеток из про-В- в пре-В- было подтверждено с использованием проточной цитометрии, однако экспрессия пре-В-клеточного рецептора и трансдукция сигнала внутрь клетки от этого рецептора не изучались. Известно, что направленное выключение генов, кодирующих компоненты пре-В-клеточного рецептора или критические сигнальные молекулы от В-клеточного рецептора — Btk (Bruton's tyrosine kinase) или BLNK (B cell linker protein) нарушают развитие В-лимфоцитов так же, как это происходит у трансгенных мышей. Авторы предполагают, что снижение до-

ступности аргинина в микроокружении клеток костного мозга может приводить к изменению экспрессии генов, которые поддерживают развитие В-клеток, в про-В-/пре-В-клетках, или в клеточных компонентах стромы костного мозга [55].

Перитонеальные В1-клетки, IgD^+B -клетки и $B220^{low}CD138^+$ плазматические клетки мыши и человека экспрессируют изоформы iNOS и eNOS [91, 103]. Однако до сих пор не сложилось ясного представления о значении этого фермента для функциональной активности В-лимфоцитов. У мышей с дефицитом iNOS, инфицированных вирусом гриппа А, был выявлен высокий уровень вирус-специфических IgG2a по сравнению с контрольными мышами [47]. И эти данные противоречат исследованиям, в которых было показано, что у неинфицированных NOS 2-/- мышей наблюдается дефицит IgA в слизистых и IgG2b в сыворотке. В наивных IgD^+B -клетках селезенки, мезентериальных лимфатических узлов или ламина проприа тонкого кишечника iNOS — дефицитных мышей наблюдаются серьезные нарушения Т-зависимого и Т-независимого переключения рекомбинации IgA и продукции IgA [100]. Примечательно, что iNOS не влияет на активацию (экспрессию CD69, MHCII класса и CD44) или пролиферацию В-клеток в ответ на ЛПС (Т-независимый-антиген) или анти-IgM стимуляцию [91].

Влияние дефицита аргинина на функции эндотелиальных клеток

Метаболизм аргинина играет важную роль в регуляции функций эндотелиальных клеток. NO, который генерирует eNOS, аутокринно действуя на эндотелиальные клетки, поддерживает гомеостаз кровеносных сосудов. Продуцируемый эндотелиальными клетками NO опосредует вазодилатацию, ограничивает воспаление, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. Исходя из важной роли, которую играет продукция эндогенного NO эндотелиальными клетками, утрата этой функции может способствовать развитию воспаления, тромбозов и эндотелиальной дисфункции [14].

Эндотелиальные клетки экспрессируют цитозольную и митохондриальные аргиназы, которые участвуют в регуляции функций сосудов. Благодаря синтезу полиаминов и пролина в результате активности этих ферментов осуществляется регуляция пролиферации гладкомышечных клеток и депозиции коллагена, а также ремоделирование сосудов [25, 57, 81].

Есть ряд данных, подтверждающих, что активность АД может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. Показано, что АД ингибирует функции эндотелиальных клеток, связанные с процессом ангиогенеза. Активность фермента

вызывает подавление миграции клеток вены пупочного канатика человека – HUVEC (Human umbilical vein endothelial cells) в модели раны, формирование капилляроподобных структур *in vitro*, формирование новых сосудов в модели хориоалантоисной мембраны куриных эмбрионов *in vivo* [6, 78, 122]. Механизмы, лежащие в основе, выявленных изменений, остаются неизученными. Ряд исследований показывали, что NO может участвовать в регуляции ангиогенеза, модулируя активность VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) и металлопротеаз матрикса [70, 77, 103, 120]. Предположительно, высокие и низкие концентрации NO могут индуцировать гибель эндотелиальных клеток, в то время как базальная концентрация NO ингибирует их апоптоз, вызванный H₂O₂, TNF α , окисленными липопротеинами низкой плотности либо дефицитом сыворотки [33].

Известно, что эндотелиальные клетки могут длительно поддерживать эндогенный уровень аргинина, за счет его ресинтеза из цитрулина [14]. В исследованиях I.-S. Park (2003) было показано, что дефицит продукции NO в результате дефицита аргинина не оказывает значимого влияния на процесс ангиогенеза [79]. Очевидно, что эффективность механизма ресинтеза аргинина связана со скоростью его гидролиза, с одной стороны, и со скоростью ресинтеза, с другой. Цитрулин является продуктом гидролиза аргинина как под действием NOS, так и АД. Эукариотические клетки, которые экспрессируют ферменты цикла мочевины – АСС и АСЛ и транспортеры этой аминокислоты, способны ресинтезировать аргинин из цитрулина. Хотя АСС и АСЛ обнаруживаются во всех тканях, высокий уровень их экспрессии характерен только для клеток печени и почек [3]. В эндотелиальных клетках и макрофагах оба фермента вместе с NOS являются частью цикла NO-цитрулин, в котором цитрулин конвертируется в аргинин с последующей генерацией NO [33]. Показано, что в эндотелиальных клетках все три фермента коэкспрессируются в кавеолах на мембране клеток [14]. Изучение врожденных дефектов АСЛ подтверждает, что активный фермент необходим для продукции NO. Терапия с использованием доноров NO приводит к устранению клинических признаков гипертонии у детей с врожденным дефицитом АСЛ [26]. Экспрессию АСС клетками печени регулирует сAMP [37], а экспрессию АСС эндотелиальными клетками регулируют цитокины IL-1, TNF α , и TGF- β и глутамат [10].

Примечательно, что в макрофагах процесс ресинтеза аргинина из цитрулина является неэффективным [4, 38, 113], следовательно, эти клет-

ки должны быть более чувствительны к дефициту аргинина.

Механизмы дисрегуляции функций клеток в результате дефицита аргинина

Аминокислотное голодание

Длительный, до 6 суток, дефицит аргинина приводит к гибели клеток в культуре [52]. Считается, что аргинин – одна из двух аминокислот (вторая – лейцин), которые влияют на экспрессию mTOR (mammalian target of rapamycin)-серинтреонин протеинкиназы, которая регулирует синтез белка, пролиферацию и жизнеспособность клеток [27]. Это объясняет способность факторов, приводящих к деплеции аргинина подавлять синтез белка в клетке [54, 82]. С участием аргинина происходит посттрансляционное аргинилирование белков [90]. Перенос аргинина с заряженной тРНК на N-терминальный участок Asp, Glu и Cys белков аргинилтрансферазой модифицирует белки для деградации [99]. Исследование механизмов Т-клеточной супрессии показало, что дефицит аргинина, вызванный действием аргиназ, приводит к активации GCN2 (general control nondepressible 2) киназы в Т-клетках и аресту клеточного цикла. Цитоплазматическая GCN2 киназа активируется в присутствии незаряженных тРНК, фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2 α по Ser51, что приводит к глобальной ингибиции трансляции в клетке [87, 106, 107]. В активированных Т-клетках в отсутствие аргинина происходит значительное повышение уровня фосфорилирования eIF2 α [69].

Дефицит аргинина приводит к снижению уровня мРНК циклина D3, а также снижению ее стабильности, блокирует транслокацию D3 в ядро. В клетках млекопитающих, циклин-зависимые киназы cdk4 и cdk6 ассоциированы с циклинами D-типа (D1, D2, и D3) и регулируют прохождение клетки через G₁ фазу в S фазу клеточного цикла. На мышях, нокаутированных по гену циклина D3, было показано, что он необходим для созревания и для пролиферации Т-клеток в тимусе. Т-клетки, культивируемые в отсутствие L-Arg, вследствие ингибиции циклина D3, имели значительно сниженный уровень фосфорилирования pRb и низкий уровень ядерной транслокации транскрипционного фактора E2F-1 [65, 83].

Депривация аминокислот вообще приводит к пищевому голоданию. В случае пищевого стресса, чтобы предотвратить апоптоз, в клетках запускаются процессы аутофагии, что позволяет реутилизировать аминокислоты белков, подвергшихся деградации. Активность АД в комплексе с полиэтиленгликолем с молекулярным весом 20 кДа (АД-PEG20) приводит к снижению экспрессии mTOR (mammalian target of rapamycin)

в опухолевых клетках, не экспрессирующих ACC1, и модулирует PI₃K (phosphoinositide 3-kinase) опосредованно через супрессию PTEN (phosphatase and tensin homolog) [82]. На модели рака простаты было показано, что глобальный метаболический стресс в клетках регистрируется уже через 4 часа после введения АД-PEG20. При этом в ACC-негативных клетках, обработанных АД-PEG20, происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, с вовлечением AMPK (AMP activated protein kinase)/mTOR/S6K (ribosomal s6 kinase), приводящая к индукции аутофагии, что позволяет клеткам компенсировать дефицит аминокислоты [50, 93].

Дефицит NO

Хорошо известно, что дефицит субстрата NOS не только приводит к снижению продукции NO, но также переключает NOS в сторону преимущественно продукции O₂⁻ [12, 15]. Когда концентрация аргинина субоптимальна, редуцтазный и оксигеназный домены NOS осуществляют перенос электронов на косубстрат O₂ с продукцией O₂⁻, который в свою очередь взаимодействует с другими молекулами с образованием активных форм азота (RNS) и активных форм кислорода (ROS), таких как пероксинитрит (ONOO⁻) и пероксид водорода (H₂O₂) соответственно. Эти молекулы оказывают множественное действие на различные процессы в клетках. Пероксинитрит – RNS, который образуется, как продукт реакции между O₂⁻ и NO, высокоактивная молекула, способная повреждать биологические молекулы и проникать через мембрану клеток быстрее, чем разлагаться. Пероксинитрит вызывает постраницсионные модификации белков за счет нитрации тирозиновых остатков белков и может являться сигнальной молекулой. Пероксинитрит вызывает активацию или деактивацию ферментов, регулирует клеточную дифференцировку и пролиферацию. Причем эти эффекты могут быть обратимыми, т.к. белки, подвергшиеся нитрации, могут стать мишенями протеолитической деградации или подвергнуться денитрации [11]. Внеклеточный пероксинитрит может тоже приводить к апоптотической гибели клеток за счет нитрации потенциал-зависимых анионных каналов, что вызывает повреждение митохондрий и высвобождает проапоптотические факторы, такие как цитохром С [2]. В результате дисмутирования O₂⁻ образуется H₂O₂. Пероксид водорода электро-нейтральная молекула, которая свободно проникает через клеточную мембрану и является внутриклеточным мессенджером. Так же как пероксинитрит, H₂O₂ может направленно индуцировать апоптоз активированных Т-клеток, снижая экспрессию внутриклеточного антиапоптотического белка BCL-2 и повышая

уровень экспрессии CD95L (лиганда FAS) через NF-κB-сигнальный путь [11]. Генерация активных форм кислорода, а также пероксинитрита является сигналом, индуцирующим секрецию провоспалительных цитокинов в результате активации инфламмасом [40], который ввиду супрессии других звеньев иммунной системы, вызванной дефицитом аргинина, может приводить к еще большей дисрегуляции иммунного ответа и его неэффективности.

Дефицит полиаминов

Предметом отдельного направления исследований может быть вопрос о том, как катаболизм аргинина под влиянием бактериальной АД может изменять продукцию полиаминов эукариотическими клетками. Полиамины – малые органические поликатионы, для образования которых необходим гидролиз аргинина аргиназами. Предполагают, что они играют важную роль для таких фундаментальных клеточных процессов, как сигналинг, репликация, транскрипция и трансляция [58, 68]. Аргинин конвертирует в полиамины спермидинсинтаза. Следующий этап продукции полиаминов состоит в продукции спермина с участием сперминсинтазы. Необходимость полиаминов для пролиферации клеток подтверждает тот факт, что α-дифлуорометилорнитин, ингибитор орнитиндекарбоксилазы, фермента, замедляющего скорость биосинтеза полиаминов, подавляет пролиферацию клеток вены пупочного канатика человека – HUVEC [97]. Полиамины обладают способностью связываться с ДНК и работают как промоторы рибосомальной рамки считывания в процессе трансляции [79, 88]. Полиамины регулируют элонгацию трансляции, модулируя фосфорилирование двух ключевых регуляторов процесса инициации трансляции eIF2 и 4E-BP1 [53]. eIF5A служит фактором элонгации трансляции в клетках млекопитающих и необходим для их пролиферации. eIF5A является высококонсервативным незаменимым белком и содержит необычный аминокислотный остаток, производный спермидина – гипусин, определяющий его биологическую активность. Полиамины осуществляют гипусинацию eIF5A [53].

Полиамины индуцируют процессы аутофагии, поэтому деплеция аргинина в качестве субстрата для аргиназы, вызывающая дефицит полиаминов, может приводить к невозможности реутилизировать эндогенные аминокислоты и снижать жизнеспособность клеток [111].

Дефицит пролина

Аргинин также является субстратом для синтеза пролина, который в свою очередь служит незаменимой аминокислотой для синтеза коллагена [66], поэтому дефицит аргинина в качестве субстрата аргиназы может приводить к наруше-

нию процессов регенерации и развитию хронического воспалительного процесса [85, 112].

Генерация аммиака

Исследования Degnan В.А. показали, что в присутствии АД не удастся восстановить уровень пролиферации эндотелиальных клеток до уровня пролиферации клеток в стандартных условиях добавлением экзогенного аргинина [23]. Это можно объяснить только тем, что в результате гидролиза аргинина под влиянием АД в среде происходит накопление его токсичного метаболита NH_3 [51, 63, 79]. Известно, что NH_3 оказывает нейротоксическое действие при метаболических расстройствах разного рода, сопровождающихся гипераммониемией, включая печеночную энцефалопатию, нейропсихиатрический синдром и дефицит ферментов цикла мочевой кислоты, когда концентрация NH_3 может достигать 5 мМ. Метаболическое действие нейротоксичности аммиака связано с изменением уровня секреции ROS и RNS, метаболизма NO, уровня сАМР, MAPK-киназного сигнального пути, структуры цитоскелета. Токсическое действие NH_3 на клетки приводит к усилению продукции TNF α и IL-1 β , которые в свою очередь индуцируют продукцию ROS, активацию PKA, ERK и NF- κ B [8, 75]. Нельзя исключать, что NH_3 , генерируемый в результате активности АД, будет оказывать схожее токсическое действие на другие типы клеток.

Заключение

Бактериальная АД способствует улучшению выживаемости патогенных бактерий в условиях пониженной кислотности в очаге инфекции или в фаголизосомах благодаря генерации NH_3 , а также в анаэробных условиях за счет генерации АТР. На модели стрептококковой инфекции у мышей было показано, что в крови животных вследствие активности АД наблюдается снижение концентрации аргинина. Метаболизм аргинина является одним из важных механизмов регуляции и ограничения развития иммунного ответа. Получены многочисленные данные, доказывающие важную роль метаболитов аргинина для работы клеток иммунной системы. Важно подчеркнуть, что основные исследования в этой области сделаны на мышах, у которых патогенные стрептококки в естественных условиях не вызывают инфекции. Очевидным является существование отличий регуляции метаболизма аргинина в клетках мыши и человека. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по конкретизации патогенетической роли АД в развитии стрептококковой инфекции, выявлению действия этого фермента на работу иммунной системы человека на локальном и системном уровне, и уточнению механизмов действия этого фермента.

Список литературы / References

1. Amber I.J., Hibbs J.B.Jr., Parker C.J., Johnson B.B., Taintor R.R., Vavrin Z. Activated macrophage conditioned medium: identification of the soluble factors inducing cytotoxicity and the L-arginine dependent effector mechanism. *J. Leukoc. Biol.*, 1991, Vol. 49, no. 6, pp. 610-620.
2. Aulak K.S., Miyagi M., Yan L., West K.A., Massillon D., Crabb J.W., Stuehr D.J. Proteomic method identifies proteins nitrated *in vivo* during inflammatory challenge. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, pp. 12056-12061.
3. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C., Moineard C., Crenn P., Curis E., Chaumeil J.C., Cynober L., Sfar S. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*, 2013, Vol. 29, no. 3, pp. 479-484.
4. Baydoun A.R., Bogle R.G., Pearson J.D., Mann G.E. Discrimination between citrulline and arginine transport in activated murine macrophages: inefficient synthesis of NO from recycling citrulline to arginine. *Br. J. Pharmacol.*, 1994, Vol. 112, pp. 487-492.
5. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2008, Vol. 294, Vol. 1, pp. 1-9.
6. Beloussow K., Wang L., Wu J., Ann D., Shen W.C. Recombinant arginine deiminase as a potential anti-angiogenic agent. *Cancer. Lett.*, 2002, Vol. 183, Vol. 2, pp. 155-162.
7. Biswas S.K., Mantovani A. Orchestration of metabolism by macrophages. *Cell Metab.*, 2012, Vol. 15, no. 4, pp. 432-437.
8. Bobermin L.D., Quincozes-Santos A., Guerra M.C., Leite M.C., Souza D.O., Goncalves C.-A., Gottfried C. Resveratrol Prevents Ammonia Toxicity in Astroglial Cells. *PLOS.*, 2012, Vol. 7, e52164.
9. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 36, no. 3, pp. 161-178.
10. Brasse-Lagnel C., Fairand A., Lavoigne A., Husson A. Glutamine stimulates argininosuccinate synthetase gene expression through cytosolic O-glycosylation of Sp1 in Caco-2 cells. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, pp. 52504-52510.
11. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 5, no. 8, pp. 641-654.
12. Bronte V., Serafini P., De Santo C., Marigo I., Tosello V., Mazzoni A., Segal D.M., Staib C., Lowel M., Sutter G., Colombo M.P., Zanovello P. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 170, pp. 270-278.

13. Casiano-Colon A., Marquis R.E. Role of the arginine deiminase system in protecting oral bacteria and an enzymatic basis for acid tolerance. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1988, Vol. 54, no. 6, pp. 1318-1324.
14. Chen F., Lucas R., Fulton D. The subcellular compartmentalization of arginine metabolizing enzymes and their role in endothelial dysfunction. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, no. 184.
15. Closs E.I., Simon A., Vekony N., Rotmann A. Plasma membrane transporters for arginine. *J. Nutr.*, 2004, Vol. 134, no. 10, pp. 2752S-2759.
16. Cole C., Thomas S., Filak H., Henson P.M., Lenz L.L. Nitric oxide increases susceptibility of toll-like receptor-activated macrophages to spreading *Listeria monocytogenes*. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 5, pp. 807-820.
17. Cullen M.E., Yuen A.H., Felkin L.E., Smolenski R.T., Hall J.L., Grindle S., Miller L.W., Birks E.J., Yacoub M.H., Barton P.J. Myocardial expression of the arginine:glycine amidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation*, 2006, Vol. 114, pp. 16-20.
18. Cunin R.N. Glansdorff A.P., Stalon V. Biosynthesis and metabolism of arginine in bacteria. *Microbiol. Rev.*, 1986, Vol. 50, pp. 314-352.
19. Cusumano Z.T., Watson M.E.Jr., Caparon M.G. *Streptococcus pyogenes* arginine and citrulline catabolism promotes infection and modulates innate immunity. *Infect. Immun.*, 2014, Vol. 82, no. 1, pp. 233-242.
20. Das P., Lahiri A., Lahiri A. and Chakravorty D. Modulation of the Arginase Pathway in the Context of Microbial Pathogenesis: A Metabolic Enzyme Moonlighting as an Immune Modulator. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, no. 6.
21. de Jonge W.J., Kwikkers K.L., te Velde A.A., van Deventer S.J., Nolte M.A., Mebius R.E., Ruijter J.M., Lamers M.C., Lamers W.H. Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 110, no. 10, pp. 1539-1548.
22. Degnan B.A., Fontaine M.C., Doebereiner A.H., Lee J.J., Mastroeni P., Dougan G., Goodacre J.A., Kehoe M.A. Characterization of an isogenic mutant of *Streptococcus pyogenes* Manfredo lacking the ability to make streptococcal acid glycoprotein. *Infect. Immun.*, 2000, Vol. 68, no. 5, pp. 2441-2448.
23. Degnan B.A., Palmer J.M., Robson T., Jones C.E., Fischer M., Glanville M., Mellor G.D., Diamond A.G., Kehoe M.A., Goodacre J.A. Inhibition of human peripheral blood mononuclear cell proliferation by *Streptococcus pyogenes* cell extract is associated with arginine deiminase activity. *Infect Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 7, pp. 3050-3058.
24. Deignan J.L., Livesay J.C., Yoo P.K., Goodman S.I., O'Brien W.E., Iyer R.K., Cederbaum S.D., Grody W.W. Ornithine deficiency in the arginase double knockout mouse. *Mol. Genet. Metab.*, 2006, Vol. 89, pp. 87-96.
25. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, no. 111.
26. Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet. Med.* 2013, Vol. 15, no. 4, pp. 251-257.
27. Fingar D.C., Richardson C.J., Tee A.R., Cheatham L., Tsou C., Blenis J. mTOR Controls Cell Cycle Progression through Its Cell Growth Effectors S6K1 and 4E-BP1/Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, Vol. 24, no. 1, pp. 200-216.
28. Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 4, pp. 941-952.
29. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 3, pp. 162-174.
30. Ghosh P., Sica A., Young H.A., Ye J., Franco J.L., Wiltrot R.H., Longo D.L., Rice N.R., Komschlies K.L. Alterations in NF kappa B/Rel family proteins in splenic T-cells from tumor-bearing mice and reversal following therapy. *Cancer Res.*, 1994, Vol. 54, pp. 2969-2972.
31. Goldmann O., Rohde M., Chhatwal G.S., Medina E. Role of macrophages in host resistance to group A streptococci. *Infect. Immun.*, 2004, Vol. 72, pp. 2956-2963.
32. Gong H., Zolzer F., von Recklinghausen G., Havers W., Schweigerer L. Arginine deiminase inhibits proliferation of human leukemia cells more potently than asparaginase by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Leukemia*, 2000, Vol. 14, pp. 826-829.
33. Goodwin B.L., Solomonson L.P., Eichler D.C. Argininosuccinate Synthase Expression Is Required to Maintain Nitric Oxide Production and Cell Viability in Aortic Endothelial Cells. *J. Biol Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 18, pp. 18353-18360.
34. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 5, pp. 953-964.
35. Granger D.L., Hibbs J.B., Perfect Jr.J.R., Durack D.T. Specific amino acid (L-arginine) requirement for the microbiostatic activity of murine macrophages. *J. Clin. Invest.*, 1988, Vol. 81, no. 4, pp. 1129-1136.
36. Gross T.J., Kremens K., Powers L.S., Brink B., Knutson T., Domann F.E. Epigenetic silencing of the human NOS2 gene: rethinking the role of nitric oxide in human macrophage inflammatory responses. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 5, pp. 2326-2338.
37. Guei T.R., Liu M.C., Yang C.P., Su T.S. Identification of a liver-specific cAMP response element in the human argininosuccinate synthetase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, Vol. 377, pp. 257-261.
38. Hammermann R., Bliesener N., Mossner J., Klasen S., Wiesinger H., Wessler I., Race K. Inability of rat alveolar macrophages to recycle L-citrulline to L-arginine despite induction of argininosuccinate synthetase mRNA

and protein, and inhibition of nitric oxide synthesis by exogenous L-citrulline. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1998, Vol. 358, pp. 601-607.

39. Hecker M., Sessa W.C., Harris H.J., Anggard E.E., Vane J.R. The metabolism of L-arginine and its significance for endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, Vol. 87, pp. 8612-8616.

40. Heid M.E., Keyel P.A., Kanga C., Shiva S., Watkins S.C., Salter R.D. Mitochondrial reactive oxygen species induces NLRP3-dependent lysosomal damage and inflammasome activation. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 10, pp. 5230-5238.

41. Henningham A., Ericsson D.J., Langer K., Casey L.W., Jovceviski B., Chhatwal G.S., Aquilina J.A., Batzloff M.R., Kobe B., Walker M.J. Structure-informed design of an enzymatically inactive vaccine component for group A Streptococcus. *M. Bio*, 2013, Vol. 4, no. 4.

42. Hibbs J.B.Jr., Vavrin Z., Taintor R.R. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *J. Immunol.*, 1987, Vol. 138, no. 2, pp. 550-565.

43. Hibbs J.B.Jr., Taintor R.R., Vavrin Z., Rachlin E.M. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988, Vol. 157, pp. 87-94.

44. Item C.B., Stockler-Ipsiroglu S., Stromberger C., Muhl A., Alessandri M.G., Bianchi M.C., Tosetti M., Fornai F., Cioni G. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2001, Vol. 69, no. 5, pp. 1127-1133.

45. Iyer R.K., Yoo P.K., Kern R.M., Rozengurt N., Tsoa R., O'Brien W.E., Yu H., Grody W.W., Cederbaum S.D. Mouse model for human arginase deficiency. *Mol. Cell. Biol.*, 2002, Vol. 22, no. 13, pp. 4491-4498.

46. Iyo A.H., Zhu M.Y., Ordway G.A., Regunathan S. Expression of arginine decarboxylase in brain regions and neuronal cells. *J. Neurochem.*, 2006, Vol. 96, no. 4, pp. 1042-1050.

47. Jayasekera J.P., Vinuesa, C.G., Karupiah, G., King, N.J.C. Enhanced antiviral antibody secretion and attenuated immunopathology during influenza virus infection in nitric oxide synthase-2-deficient mice. *J. Gen. Virol.*, 2006, no. 87, pp. 3361-3371.

48. Kanaoka M., Kawanaka T.C., Negoro Y., Fukita K.T., Agui H. Cloning and expression of the antitumor glycoprotein gene of Streptococcus pyogenes Su in Escherichia coli. *Agric. Biol. Chem.*, 1987, Vol. 51, pp. 2641-2648.

49. Kapp K., Pruffer S., Michel C.S., Habermeier A., Luckner-Minden C., Giese T., Bomalaski J., Langhans C.D., Kropf P., Muller I., Closs E.I., Radsak M.P., Munder M. Granulocyte functions are independent of arginine availability. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, Vol. 96, no. 6, pp. 1047-1053.

50. Kim R.H., Coates J.M., Bowles T.L., McNerney G.P., Sutcliffe J., Jung J.U., Gandour-Edwards R., Chuang F.Y., Bold R.J., Kung H.J. Arginine deiminase as a novel therapy for prostate cancer induces autophagy and caspase-independent apoptosis. *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, pp. 700-708.

51. Komada Y., Zhang X.L., Zhou Y.W., Ido M., Azuma E. Apoptotic cell death of human T lymphoblastoid cells induced by arginine deiminase. *Int. J. Hematol.*, 1997, Vol. 65, no. 2, pp. 129-141.

52. Kuo M.T., Savaraj N., Feun L.G. Targeted cellular metabolism for cancer chemotherapy with recombinant arginine-degrading enzymes. *Oncotarget.*, 2010, Vol. 1, no. 4, pp. 246-251.

53. Landau G., Bercovich Z., Park M.H., Kahana C. The Role of Polyamines in Supporting Growth of Mammalian Cells Is Mediated through Their Requirement for Translation Initiation and Elongation. *Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 17, pp. 12474-12481.

54. Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2014, Vol. 149, pp. 274-293.

55. LeBien T.W. Arginine: an unusual dietary requirement of pre-B lymphocytes? *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 11, pp. 1411-1413.

56. Lee S.W., Heonsik C., Eun S.-Y., Fukuyama S., Croft M. Nitric oxide modulates TGF-beta-directive signals to suppress Foxp3+ regulatory T cell differentiation and potentiate Th1 development. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 6972-6980.

57. Li H., Meininger C.J., Hawker J.R.Jr, Haynes T.E., Kepka-Lenhart D., Mistry S.K. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, Vol. 280, no. 1, pp. 75-82.

58. Li H., Meininger C.J., Kelly K.A., Hawker J.R. Jr, Morris S.M. Jr, Wu G. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, Vol. 282, no. 1, pp. 64-69.

59. Mattila J.T., Thomas A.C. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 9, no. 5, p. 478.

60. Miescher S., Whiteside T.L., Carrel S., von Flidner V. Functional properties of tumor-infiltrating and blood lymphocytes in patients with solid tumors: effects of tumor cells and their supernatants on proliferative responses of lymphocytes. *J. Immunol.*, 1986, Vol. 136, pp. 1899-1907.

61. Mishalian I., Ordan M., Peled A., Maly A., Eichenbaum M.B., Ravins M., Aychek T., Jung S., Hanski E. Recruited macrophages control dissemination of group A streptococcus from infected soft tissues. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, pp. 6022-6031.

62. Miyazaki K., Takaku H., Umeda M., Fujita T., Huang W., Kimura T., Yamashita J. and Horio T. Potent Growth Inhibition of Human Tumor Cells in Culture by Arginine Deiminase Purified from a Culture Medium of a Mycoplasma-infected Cell Line. *Cancer Research*, 1990, Vol. 50, pp. 4522-4527.

63. Mizoguchi H., O'Shea J.J., Longo D.L., Loeffler C.M., McVicar D.W., Ochoa A.C. Alterations in signal transduction molecules in T lymphocytes from tumor-bearing mice. *Science*, 1992, Vol. 258, pp. 1795-1798.
64. Morris S.M.Jr. Arginases and arginine deficiency syndromes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2012, Vol. 15, no. 1, pp. 64-70.
65. Morris S.M.Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. *British Journal of Pharmacology*, 2009, Vol. 157, no. 6, pp. 922-930.
66. Morris S.M.Jr. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, Vol. 22, pp. 87-105.
67. Morrison R.F., Seidel E.R. Vascular endothelial cell proliferation: regulation of cellular polyamines. *Cardiovasc. Res.*, 1995, Vol. 29, no. 6, pp. 841-847.
68. Morrow K., Hernandez C.P., Raber P., Del Valle L., Wilk A.M., Majumdar S., Wyczehowska D., Reiss K., Rodriguez P.C. Anti-leukemic mechanisms of pegylated arginase I in acute lymphoblastic T-cell leukemia. *Leukemia*, 2013, Vol. 27, no. 3, pp. 569-577.
69. Munder M., Mollinedo F., Calafat J., Canchado J., Gil-Lamaignere C., Fuentes J.M., Luckner C., Doschko G., Soler G., Eichmann K., Muller F.M., Ho A.D., Goerner M., Modolell M. Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 6, pp. 2549-2556.
70. Murohara T., Asahara T., Silver M., Bauters C., Masuda H., Kalka C., Kearney M., Chen D., Symes J.F., Fishman M.C., Huang P.L., Isner J.M. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, pp. 2567-2578.
71. Murray P.J., Wynn T.A. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. *J. Leukoc. Biol.*, 2011, Vol. 89, no. 4, pp. 557-563.
72. Nobbs A.H., Lamont R.J., Jenkinson H.F. Streptococcus Adherence and Colonization. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2009, Vol. 73, no. 3, pp. 407-450.
73. Noh E.J., Kang S.W., Shin Y.J., Kim D.C., Park I.S., Kim M.Y., Chun B.G., Min B.H. Characterization of mycoplasma arginine deiminase expressed in E. coli and its inhibitory regulation of nitric oxide synthesis. *Mol. Cells*, 2002, Vol. 28, no. 13, no. 1, pp. 137-143.
74. Norenberg M.D. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2003, Vol. 37, pp. 245-248.
75. Oberlies J., Watzl C., Giese T., Luckner C., Kropf P., Müller I., Ho A.D., Munder M. Regulation of NK cell function by human granulocyte arginase. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 9, pp. 5259-5267.
76. Obermajer N., Wong J.L., Edwards R.P., Chen K., Scott M., Khader S., Kolls J.K., Kunle Odunsi, Billiar T.R. and Kalinski P. Induction and stability of human Th17 cells require endogenous NOS2 and cGMP-dependent NO signaling. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, pp. 1433-1445.
77. Papapetropoulos A., Garcia-Cardena G., Madri J.A., Sessa W.C. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1997, Vol. 100, no. 12, pp. 3131-3139.
78. Park I.-S., Kang S.-W., Shin Y.-J., Chae K.-Y., Park M.-O., Kim M.-Y., Wheatley D.N., Min B.-H. Arginine deiminase: a potential inhibitor of angiogenesis and tumour growth. *British Journal of Cancer*, 2003, Vol. 89, pp. 907-914.
79. Pekarek L.A., Starr B.A., Toledano A.Y., Schreiber H. Inhibition of tumor growth by elimination of granulocytes. *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 181, pp. 435-440.
80. Pernow J., Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? *Cardiovasc. Res.*, 2013, Vol. 98, no. 3, pp. 334-343.
81. Phillips M.M., Sheaff M.T., Szlosarek P.W. Targeting arginine-dependent cancers with arginine-degrading enzymes: opportunities and challenges. *Cancer Res. Treat.*, 2013, Vol. 45, no. 4, pp. 251-562.
82. Raber P., Ochoa A.C., Rodriguez P.C. Metabolism of L-Arginine by Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer: Mechanisms of T cell suppression and Therapeutic Perspectives. *Immunol. Invest.*, 2012, Vol. 41, no. 6-7, pp. 614-634.
83. Rabier D., Kamoun P. Metabolism of citrulline in man. *Amino Acid.*, 1995, Vol. 9, pp. 299-316.
84. Racke K., Warnken M. L-Arginine Metabolic Pathways. *The Open Nitric Oxide Journal*, 2010, Vol. 2, pp. 9-19.
85. Rajman L. Citrulline synthesis in rat tissues and liver content of carbamoyl phosphate and ornithine. *Biochem. J.*, 1974, Vol. 138, pp. 225-232.
86. Ramirez M., Wek R.C., Vazquez de Aldana C.R., Jackson B.M., Freeman B., Hinnebusch A.G. Mutations activating the yeast eIF-2 alpha kinase GCN2: isolation of alleles altering the domain related to histidyl-tRNA synthetases. *Mol. Cell. Biol.*, 1992, Vol. 12, no. 12, pp. 5801-5815.
87. Rato C., Amirova S.R., Declan G.B., Stansfield I., Wallace H.M. Translational recoding as a feedback controller: systems approaches reveal polyamine-specific effects on the antizyme ribosomal frameshift. *Nucleic Acids Res.*, 2011, Vol. 39, no. 11, pp. 4587-4597.
88. Rodriguez P.C., Zea A.H., DeSalvo J., Culotta K.S., Zabaleta J., Quiceno D.G., Ochoa J.B., Ochoa A.C. L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 3, pp. 1232-1239.

89. Saha S., Kashina A. Posttranslational Arginylation as a Global Biological Regulator. *Dev. Biol.*, 2011, Vol. 358, no. 1, pp. 1-8.
90. Saini A.S., Shenoy G.N., Rath S., Bal V., George A. Inducible nitric oxide synthase is a major intermediate in signaling pathways for the survival of plasma cells. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, pp. 275-282.
91. Santhanam L., Lim H.K., Lim H.K., Miriel V., Brown T., Patel M., Balanson S., Ryoo S., Anderson M., Irani K., Khanday F., Di Costanzo L., Nyhan D., Hare J.M., Christianson D.W., Rivers R., Shoukas A., Berkowitz D.E. Inducible NO synthase dependent S-nitrosylation and activation of arginase1 contribute to age-related endothelial dysfunction. *Circ. Res.*, 2007, Vol. 101, pp. 692-702.
92. Savaraj N., You M., Wu C., Wangpaichitr M., Kuo M.T., Feun L.G. Arginine deprivation, autophagy, apoptosis (AAA) for the treatment of melanoma. *Curr. Mol. Med.*, 2010, Vol. 10, pp. 405-412.
93. Schneemann M., Schoeden G. Macrophage biology and immunology: man is not a mouse. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, Vol. 81, no. 3, p. 579.
94. Schneemann M., Schoeden G. Species differences in macrophage NO production are important. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, no. 2, p. 102.
95. Scotton C.J., Martinez F.O., Smelt M.J., Sironi M., Locati M., Mantovani A., Sozzani S. Transcriptional profiling reveals complex regulation of the monocyte IL-1 β system by IL-13. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, pp. 834-845.
96. Takahashi Y., Mai M., Nishioka K. alpha-difluoromethylornithine induces apoptosis as well as anti-angiogenesis in the inhibition of tumor growth and metastasis in a human gastric cancer model. *Int. J. Cancer*, 2000, Vol. 85, no. 2, pp. 243-247.
97. Takaku H., Takase M., Abe S., Hayashi H., Miyazaki K. In vivo antitumour activity of arginine deiminase purified from Mycoplasma arginine. *Int. J. Cancer*, 1992, Vol. 51, pp. 244-249.
98. Tasaki T., Kwon Y.T. The mammalian N-end rule pathway: new insights into its components and physiological roles. *Trends Biochem. Sci.*, 2007, Vol. 32, no. 11, pp. 520-528.
99. Tezuka H., Abe Y., Iwata M., Takeuchi H., Ishikawa H., Matsushita M., Shiohara T., Akira S., Ohteki T. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cell. *Nature*, 2007, Vol. 448, pp. 929-933.
100. Thomas A.C., Mattila J.T. "Of mice and men": arginine metabolism in macrophages. *Front Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 479.
101. Thomas J.B., Holtsberg F.W., Ensor C.M., Bomalaski J.S., Clark M.A. Enzymic degradation of plasma arginine using arginine deiminase inhibits nitric oxide production and protects mice from the lethal effects of tumour necrosis factor alpha and endotoxin. *Biochem. J.*, 2002, Vol. 363, pp. 581-587.
102. Tumurkhuu G., Koide N., Dagvadorj J., Noman A.S.M., Khuda I.I.-E., Naiki Y., Komatsu T., Yoshida T., Yokochi T. B1 cells produce nitric oxide in response to a series of toll-like receptor ligands. *Cell. Immunol.*, 2010, Vol. 261, pp. 122-127.
103. Villalobo A. Nitric oxide and cell proliferation. *FEBS J.*, 2006, Vol. 273, no. 11, pp. 2329-2344.
104. Wakabayashi Y., Yamada E., Yoshida T., Takahashi H. Arginine becomes an essential amino acid after massive resection of rat small intestine. *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, no. 51, pp. 32667-32671.
105. Wek R.C., Ramirez M., Jackson B.M., Hinnebusch A.G. Identification of positive-acting domains in GCN2 protein kinase required for translational activation of GCN4 expressio. *Mol. Cell. Biol.*, 1990, Vol. 10, no. 6, pp. 2820-2831.
106. Wek S.A., Zhu S., Wek R.C. The histidyl-tRNA synthetase-related sequence in the eIF-2 alpha protein kinase GCN2 interacts with tRNA and is required for activation in response to starvation for different amino acids. *Mol. Cell. Biol.*, 1995, Vol. 8, pp. 4497-5506.
107. Whiteside T.L., Rabinowich H. The role of Fas/FasL in immunosuppression induced by human tumors. *Cancer Immunol Immunother.*, 1998, Vol. 46, pp. 175-184.
108. Windmueller H.G., Spaeth A.E. Source and fate of circulating citrulline. *Am. J. Physiol.*, 1981, Vol. 241, pp. 473-480.
109. Winterhoff N., Goethe R., Gruening P., Rohde M., Kalisz H., Smith H.E., Valentin-Weigand P. Identification and characterization of two temperature-induced surface-associated proteins of Streptococcus suis with high homologies to members of the Arginine Deiminase system of Streptococcus pyogenes. *J. Bacteriol.*, 2002, Vol. 184, no. 24, pp. 6768-6776.
110. Wirawan E., Vanden Berghe T., Lippens S., Agostinis P., Vandenabeele P. Autophagy: for better or for worse. *Cell Res.*, 2012, Vol. 1, no. 43-61.
111. Witte M.B., Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen.*, 2003, Vol. 11, pp. 419-423.
112. Wu G., Brosnan N.T. Macrophages can convert citrulline into arginine. *Biochem. J.*, 1992, Vol. 281, pp. 45-48.
113. Wynn T.A., Chawla A. and Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 2013. Vol. 496, pp. 445-456.
114. Xia Y., Roman L.J., Masters B.S., Zweier J.L. Inducible nitric-oxide synthase generates superoxide from the reductase domain. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, pp. 22635-22639.
115. Yang J., Zhang R., Lu G., Shen Y., Peng L., Zhu C., Cui M., Wang W., Arnaboldi P., Tang M., Gupta M., Qi C. F., Jayaraman P., Zhu H., Jiang B., Chen S.-h., He J.C., Ting A.T., Zhou M.-MKuchroo V.K., Morse H.C., III,

Ozato K., Sikora A.G., Xiong H. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off Th17 cell differentiation. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, pp. 1447-1462.

116. Yoshida J., Takamura S., Suzuki S. Cell growth inhibitory action of SAGP, an antitumor glycoprotein from *Streptococcus pyogenes* (Su strain). *Jpn. J. Pharmacol.*, 1987, Vol. 5, no. 2, pp. 143-147.

117. Yoshida J., Takamura S., Nishio M. Characterization of a streptococcal antitumor glycoprotein (SAGP). *Life Sci.*, 1998, Vol. 2, no. 12, pp. 1043-1053.

118. Zea A.H., Rodriguez P.C., Culotta K.S., Hernandez C.P., DeSalvo J., Ochoa J.B., Park H.J., Zabaleta J., Ochoa A.C. L-Arginine modulates CD3zeta expression and T cell function in activated human T lymphocytes. *Cell Immunol.*, 2004, Vol. 232, pp. 21-31.

119. Zhang R., Wang L., Zhang L., Chen J., Zhu Z., Zhang Z., Chopp M. Nitric oxide enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and cGMP after stroke in the rat. *Circ. Res.*, 2003, Vol. 92, pp. 308-313.

120. Zharikov S., Krotova K., Hu H., Baylis C., Johnson R.J., Block E.R., Patel J. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2008, Vol. 295, pp. 1183-1190.

121. Zhu M.Y., Iyo A., Piletz J.E., Regunathan S. Expression of human arginine decarboxylase, the biosynthetic enzyme for agmatine. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, Vol. 1670, no. 2, pp. 156-164.

122. Zhuo W., Song X., Zhou H., Luo Y. Arginine deiminase modulates endothelial tip cells via excessive synthesis of reactive oxygen species. *Biochem. Soc. Trans.*, 2011, Vol. 5, pp. 1376-1381.

Авторы:

Старикова Э.А. — к.б.н., старший научный сотрудник, отделение иммунологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Соколов А.В. — к.б.н., заведующий лабораторией, отделение молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Бурова Л.А. — д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение молекулярной микробиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Фрейдлин И.С. — д.м.н., член-корр. РАН, главный научный сотрудник, отделение иммунологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Starikova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov A.V., PhD (Biology), Head of Laboratory, Department of Molecular Genetics, Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Burova L.A., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Freydlin I.S., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Department of Immunology, Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 16.06.2015
Принята к печати 14.07.2015

Received 16.06.2015
Accepted 14.07.2015