

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.175.852:616.12–008.331.1

Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I

Е. О. Налесник

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Контактная информация:

Налесник Елена Олеговна,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
ул. Киевская, д. 111а, г. Томск,
Россия, 634012.
Тел.: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию
13.02.23 и принята к печати 14.03.23.

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) был открыт в 1956 году и активно изучается до настоящего времени. Он обладает уникальной структурой в виде двух гомологичных доменов, каждый из которых содержит каталитический ион цинка, но обладающих различной субстратной специфичностью. С точки зрения функции АПФ представляет собой металлопептидазу цинка, широко представленную на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток. Ген, кодирующий АПФ, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q23) и имеет длину в 21 000 оснований (т. п. н.), включая 26 экзонов и 25 интронов. Структура АПФ может быть результатом дупликации древнего гена, произошедшей приблизительно 700 миллионов лет назад. Основная функция АПФ — превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, который является основным активным продуктом. Кроме того, АПФ метаболизирует брадикинин, который является сильным сосудорасширяющим средством. АПФ участвует в метаболизме других ангиотензинов, в частности — ангиотензина (1–7), образуя совместно с АПФ2 и другими компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) сложную сбалансированную систему поддержания артериального давления, водно-электролитного баланса и многих других, еще до конца не изученных компонентов системного, тканевого и клеточного гомеостаза. Все больше накапливается данных о необходимости присутствия АПФ для полноценного развития почек, процессов раннего кроветворения, нормальной мужской фертильности, эритропоэза, миелопоэза. Многочисленными оказались функции АПФ при иммунном ответе, внутриклеточной передаче сигналов.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия

Для цитирования: Налесник Е. О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):353–370. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370

Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I

E. O. Nalesnik

Research Institute of Cardiology,
Tomsk National Research Medical Center,
Tomsk, Russia

Corresponding author:

Elena O. Nalesnik,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center,
111a Kyiv str., Tomsk, 634012 Russia.
Phone: 8 (3822) 55–83–67.
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

Received 13 February 2023;
accepted 14 March 2023.

Abstract

The angiotensin-converting enzyme (ACE) was discovered in 1956 and has been actively studied to date. It has a unique structure of two homologous domains, each containing a catalytic zinc ion. Domains have different substrate specificity. In terms of function, ACE is a zinc metallopeptidase widely present on the surface of endothelial and epithelial cells. The gene encoding ACE is located on the long arm of chromosome 17 (17q23) and is 21 kb long, including 26 exons and 25 introns. The structure of ACE may be the result of an ancient gene duplication that occurred approximately 700 million years ago. The main function of ACE is the conversion of AngI to the vasoconstrictor AngII, which is the main active product. In addition, ACE metabolizes bradykinin, which is a potent vasodilator. ACE is involved in the metabolism of other angiotensins, in particular Ang(1–7), forming, together with ACE 2 and other components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), a complex balanced system for maintaining blood pressure, water and electrolyte balance, and many other components of systemic, tissue and cellular homeostasis that have not yet been fully studied. More data are accumulating confirming the role of ACE for the renal development, early hematopoiesis, normal male fertility, erythropoiesis, myelopoiesis. ACE plays important roles in the immune response, intracellular signaling.

Key words: angiotensin-converting enzyme, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension

For citation: Nalesnik EO. Angiotensin-converting enzyme: a well-known stranger. Part I. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(4):353–370. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370

Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой одну из наиболее важных гормональных систем в физиологической регуляции артериального давления (АД) посредством почечных и непочечных механизмов. По современным представлениям эта система представлена циркулирующим и тканевыми паттернами и фактически состоит из набора ангиотензиновых пептидов с различными биологическими действиями, опосредованными различными подтипами рецепторов. Классическую РААС можно определить как ось ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ангиотензин II — ангиотензиновые ре-

цепторы 1-го типа (ось АПФ-AngII-AT1R), которая способствует сужению сосудов, потреблению воды, задержке натрия и другим механизмам поддержания АД, а также увеличению окислительного стресса, фиброза, клеточного роста и воспаления при патологических состояниях. Напротив, неклассическая РААС, состоящая в основном из пути AngII — ангиотензин III — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа (ось AngII-AngIII-AT2R) и оси АПФ2 — ангиотензин (1–7) — ангиотензиновые рецепторы 7-го типа (АПФ2-Ang(1–7)-AT7R), обычно противодействует действию стимулированной оси AngII-AT1R за счет увеличения содержания оксида азота (NO) и простагландинов и опосредует вазодилатацию,

натрийурез, диурез и снижение окислительного стресса [1–3] (рис. 1).

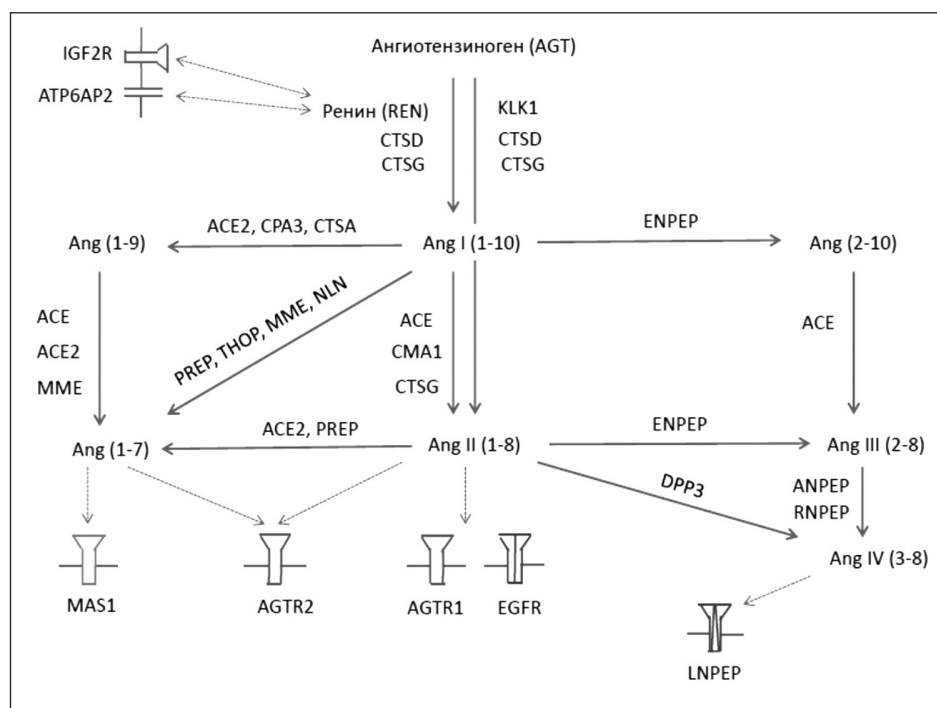
В классическом представлении начальным ферментом каскада РААС является аспартилпротеаза ренин, который синтезируется в виде препренина в юкстагломерулярных эпителиоидных клетках. Далее он расщепляется до проренина и либо высвобождается в виде проренина, либо процессируется с образованием активного ренина, который хранится в гранулах. Затем гранулы ренина высвобождаются контролируемым образом, что делает ренин этапом ограничения скорости ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада у большинства видов [4].

Ренин расщепляет только один субстрат — ангиотензиноген (AGT), высвобождая аминоконцевой пептид ангиотензин I (AngI) [5]. Специализация ренина дополнительно подтверждается его крайне ограниченным распределением в тканях: активный ренин вырабатывается в почках в юкстагломерулярном аппарате гранулярными клетками в стенке афферентной артериолы в основании клубочка [6]. Это место идеально расположено для восприятия и реагирования на изменения АД в почечных артери-

олах и потока жидкости в нефроне, что соответствует задаче ренина — регулировать АД. Экспрессия активного ренина строго контролируется, весьма изменчива и обратно пропорциональна кровяному давлению. Кроме того, физиология его регулируемой экспрессии демонстрирует сложные системы биохимической обратной связи, работающие для поддержания гомеостаза кровяного давления. Таким образом, каталитическая активность ренина является узкоспециализированной и направлена на поддержание физиологического уровня АД [7].

Наоборот, AGT конститутивно (то есть независимо от внешних обстоятельств) высвобождается из печени и обычно присутствует в избытке по сравнению с ренином. Увеличение синтеза и высвобождения ренина происходит в ситуациях низкого системного АД, гиповолемии, дефицита натрия и симпатической стимуляции. В кровотоке ренин метаболизирует AGT с высвобождением AngI. АПФ, высвобождаемый эндотелиальными клетками, превращает AngI в AngII. AngII действует на два рецептора: рецепторы ангиотензина типа 1 и типа 2 (AT1R и AT2R). Действие AngII на AT1R приводит к увеличению

Рисунок 1. Современные представления о ренин-ангиотензин-альдостероновой системе



Примечание: ACE — ангиотензинпревращающий фермент; ACE 2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; AGT — ангиотензиноген; AGTR 1 — рецептор ангиотензина II тип 1; AGTR 2 — рецептор ангиотензина II тип 2; Ang I (1–10) — ангиотензин I; Ang II (1–8) — ангиотензин II; Ang III (2–8) — ангиотензин III; Ang IV (3–8) — ангиотензин IV; Ang (1–7) — ангиотензин (1–7); Ang (1–9) — ангиотензин (1–9); Ang (2–10) — ангиотензин (2–10); ANPEP — аланил (мембранная) аминопептидаза; ATP6AP2 — АТФаза H⁺, транспортирующая лизосомальный дополнительный белок 2; CPA3 — карбоксипептидаза A3; CTSA — катепсин A; CTSG — катепсин G; CTSD — катепсин D; DPP3 — дипептидил-пептидаза 3; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ENPEP — глутамиламинопептидаза; IGF2R — рецептор инсулиноподобного фактора роста 2; KLK1 — калликреин 1; LNPEP — лейцил / цистиниламинопептидаза (рецептор ангиотензина IV); MAS1 — Mas-связанный G-белок — связанный рецептор A; PREP — пролилэндопептидаза; REN — ренин; RNPEP — аргиниламинопептидаза.

задержки натрия, вазоконстрикции (в том числе преимущественному сужению выносящих артериол почек), стимуляции жажды и тяги к соли, усилению активности симпатической нервной системы и высвобождению альдостерона (ALD) из клубочковой зоны надпочечников. Действие стимуляции AT2R обратно действию AT1R, где стимуляция рецептора типа 2 приводит к противовоспалительному, антифиброзному и сосудорасширяющему эффектам [4, 8].

ALD, терминальный гормон РААС, является ключевым регулятором баланса натрия, калия и жидкости в организме [9]. Действуя через минералокортикоидный рецептор (MR), ALD модулирует экспрессию ионных каналов, насосов и обменников в эпителиальных тканях (почках, толстой кишке, слюнных и потовых железах). В конечном итоге это приводит к увеличению трансэпителиальной реабсорбции Na^+ и воды и экскреции K^+ . MR также обнаружены в неэпителиальных тканях, таких как сетчатка, головной мозг, миокард, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, фибробласты и адипоциты [10]. Поэтому эффекты ALD широко распространены, выходя далеко за рамки его роли в качестве «почечного гормона». В частности, считается, что ALD опосредует воспаление и влияет на энергетический обмен в неэпителиальных тканях [11].

Наши текущие представления охватывают РААС не только как циркулирующую, но и как тканевую систему, чьи белковые и пептидные компоненты экспрессируются практически в каждом органе и чьи действия вовлечены в многочисленные физиологические события, влияющие на почки, нейроны, сердце, поджелудочную железу, сосуды, надпочечники, гипофиз, когнитивные функции, старение, воспалительные и репродуктивные функции и так далее [12]. Одним из основных компонентов классической РААС является АПФ.

Белок АПФ и его структура

АПФ человека является полипептидом с молекулярной массой около 150–180 кДа [13]; зрелый фермент состоит из 1277 аминокислотных остатков [14]. АПФ имеет две внутренние области гомологии, каждая из которых содержит около 612 аминокислот. Они называются N- и C-доменами АПФ. Для человеческого АПФ два домена примерно на 60 % гомологичны как в ДНК, так и в аминокислотных последовательностях. Более высокая гомология (89 %) наблюдается в 40-аминокислотном «ядерном» участке, составляющем часть каталитического центра фермента [15]. Каждый из двух каталитических доменов содержит цинк-координирующий аминокислотный мотив His-Glu-XX-His, который является структурной особенностью многих пептидаз цинка

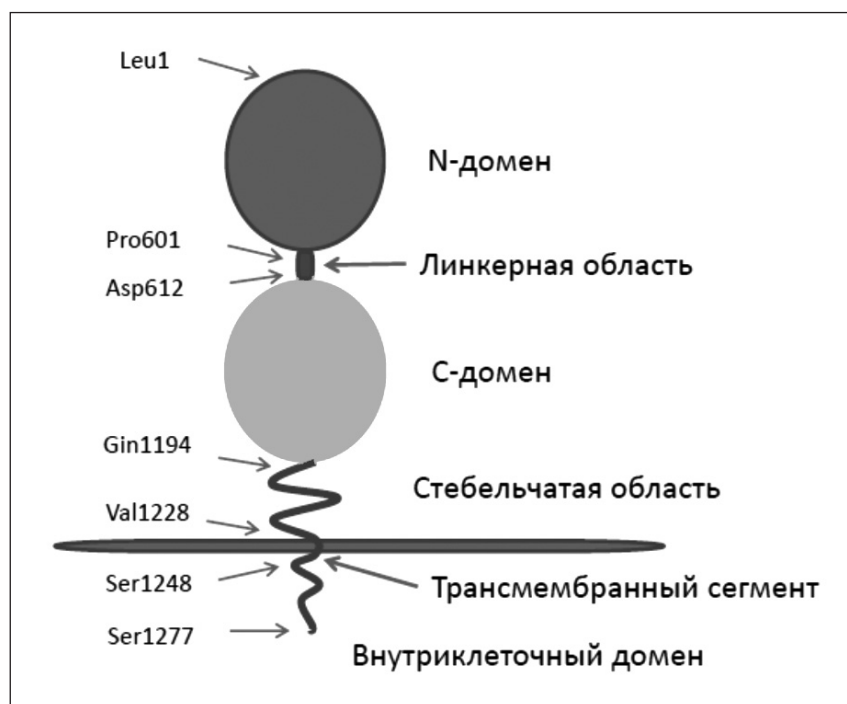
[16]. Точный мотив в АПФ — His-Glu-Met-Gly-His (HEMGH) — с двумя гистидинами, координирующими цинк. Каждый домен является каталитически независимым [17].

Многочисленные исследования позволяют представить зрелый ACE человека, как показано на рис. 2 [18]. N-домен молекулы начинается с Leu1 и продолжается до Pro601 [19]. В этой области H361EMGH365 и Glu389 координируют связывание цинка. Междоменный линкер состоит примерно из 11 аминокислот от Pro602 до Asp612, за которым следует C-концевой домен от Leu613 примерно до Pro1193 (последняя аминокислота, наблюдаемая в кристаллической структуре домена C) [20]. В этом домене H959EMGH963 и Glu987 координируют цинк. За C-доменом следует стебель приблизительно от Gln1194 до Arg1227, гидрофобный трансмембранный домен от Val1228 до Ser1248 и внутриклеточный C-концевой хвост от Gln1249 до Ser1277 на конце молекулы. Рентгеновские и электронно-микроскопические исследования показывают наличие глубоких расщелин, связывающих субстрат, которые были обнаружены в области C- и N-доменов [21].

В соматическом АПФ оба домена используют свои первые три аминоконцевые α-спирали, чтобы сформировать похожую на крышку структуру, которая препятствует проникновению субстратов в каталитический сайт, особенно больших [19]. Различия в гидрофобности и заряде в этих, подобных крышкам, структурах между АПФ N- и C-доменами, по-видимому, играют роль в субстратной специфичности. Кроме того, существует разница в активации хлоридов между двумя доменами АПФ, и это отражается в связывании одного хлорида в домене N и двух хлоридов, обнаруженных в домене C. Однако точный кинетический механизм, с помощью которого хлорид влияет на катализ, еще не совсем ясен [22].

Фермент объединен с клеточными мембранами своей C-концевой аминокислотной последовательностью [23]. Хотя большая часть АПФ связана с тканями, циркулирующий АПФ также обнаружен практически во всех жидкостях организма, включая сыворотку, мочу, спинномозговую жидкость, семенную и амниотическую жидкость [24]. Сывороточный АПФ возникает в результате отторжения эндотелиального АПФ в кровотока [25]. Было показано, что АПФ высвобождается от связи с клеточной мембраной ферментами гидролазами [23]. У людей уровни АПФ в плазме описываются как стабильные у любого человека [26]. У мужчин уровни данного фермента выше, чем у женщин [27]. У детей в возрасте 4–18 лет уровень АПФ выше, чем у взрослых [28].

Рисунок 2. Модель соматического ангиотензинпревращающего фермента человека



Примечание: Asp — аспарагин; Gin — гистидин; Leu — лейцин; Pro — пролин; Ser — серин; Val — валин.

Локализация АПФ и его экспрессия

С точки зрения, функции АПФ представляет собой металлопептидазу цинка, широко представленную на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток. АПФ присутствует в высокой концентрации в эпителиальных клетках с щеточными краями, включая проксимальные канальцы почек, кишечника, сосудистых сплетений и плаценты [29]. Экспрессия АПФ наблюдается при дифференцировке моноцитов в макрофаги и при иммунологической активации дендритных клеток [30]. Он производится сосудистым сплетением, в некоторых областях головного мозга [31]. Фактически анализ полимеразной цепной реакции выявил значительную экспрессию мРНК АПФ во всех 72 исследованных авторами тканях человека [32].

Известно, что регуляция ренина физиологически критична, однако значение регулируемой экспрессии АПФ *in vivo* гораздо менее ясно. На экспрессию АПФ сосудистым эндотелием влияет широкий спектр стимулов, особенно при изучении *in vitro* с использованием культивируемых эндотелиальных клеток. Показано, что такие клетки увеличивают экспрессию АПФ в ответ на стероиды, гормоны щитовидной железы, внутриклеточный кальций, внутриклеточный цАМФ, ингибиторы АПФ и другие стимулы [33–34]. Уровни АПФ в сыворотке повышены при гипертиреозе, но, по-видимому, это не влияет на АД [35]. Генетические эксперименты на

мышцах и компьютерное моделирование показывают, что регуляция АПФ *in vivo* очень мало влияет на кровяное давление в покое. Направленная рекомбинация использовалась для создания мышей с одной, двумя, тремя или четырьмя копиями гена АПФ [36]. Уровни АПФ в плазме у таких мышей варьировали от 62 % нормы (один ген АПФ) до 213 % нормы (четыре гена АПФ). Тем не менее данное исследование показало, что системное АД незначительно зависит от количества копий гена АПФ и связанных с этим изменений в экспрессии фермента. О. Smithies с соавторами (2000) пришли к выводу, что изменения экспрессии АПФ мало влияют на АД из-за ренино-опосредованной компенсации уровней AngI. Только при почти полном ингибировании АПФ (более 90 %) достигается максимальная компенсаторная концентрация ренина / AngI. Затем дальнейшее ингибирование АПФ приводит к снижению уровня AngII и снижению АД [37].

Ген АПФ

У *Homo sapiens* ген, кодирующий АПФ, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q23). Ген имеет длину в 21 000 оснований (т. п. н.) и включает 26 экзонов и 25 интронов [38]. Соматический АПФ включает экзоны 1–12 и 14–26, тогда как АПФ семенников состоит из экзонов 13–26. Структура АПФ может быть результатом дупликации древнего гена. В пользу этой теории говорит гомологичность

обоих каталитических доменов по аминокислотной последовательности, а также идентичность экзонов 4–11 и 17–24 по размеру и фазам кодонов на экзон-интронных границах [38].

Хотя АПФ считается ферментом млекопитающих, гомологи с близкой последовательностью аминокислот и с очень похожей активностью обнаружены у широкого круга видов животных. Белки, родственные АПФ, были биохимически охарактеризованы у млекопитающих, насекомых, беспозвоночных, простейших и бактерий [39]. Присутствие АПФ-подобных генов в таких отдаленных организмах, как прокариоты указывает на то, что цинксодержащие АПФ-подобные ферменты появились на ранней стадии эволюции и в момент времени задолго до того, как кровяное давление стало физиологически значимым [39]. При этом АПФ-подобные ферменты отсутствуют во всех доступных в настоящее время геномах растений. Обнаружение АПФ-подобных генов, содержащих два домена, у таких разных видов, как *Insecta* (комар), *Crustacea* (водяная блоха), *Cnidaria* (звездчатая актиния), предполагает, что событие дубликации могло произойти раньше, чем считалось; общий предок этих видов существовал приблизительно 700 миллионов лет назад [40].

Во многих отношениях наличие двух доменов АПФ является центральной особенностью данного фермента. В целом генетическое дублирование не является экстраординарным событием при эволюции видов. Примерно 1 % генов удваивается и фиксируется каждый миллион лет [41]. Однако большинство генов, подвергшихся генетической редупликации, не дают достаточных преимуществ для отбора и закрепления в геноме [42]. По мере эволюции обе копии гена претерпевают мутации. Такой процесс часто приводит к инактивации одной копии гена (то есть псевдогена). Например, было показано, что у человека и мыши около половины новых копий генов становятся неактивными в течение 7,3 миллиона лет [43]. Если это не происходит, то чаще всего со временем биологическая функция двух генов расходится. Так произошло и с АПФ, так как существует все больше доказательств разных биологических функций двух каталитических доменов. По-видимому, инактивация одного из каталитических участков АПФ должна приводить к значительному снижению эволюционной приспособленности, так как в течение сотен миллионов лет эволюции сохранялась цинксвязывающая и ферментативная активность в обоих доменах АПФ. Наличие двух доменных ортологов АПФ у видов, у которых нет необходимости контролировать АД, подтверждает концепцию, что под-

держание сердечно-сосудистой функции не является критической эволюционной особенностью, поддерживающей два активных каталитических домена АПФ [7].

АПФ присутствует в различных тканях, включая желудочно-кишечный тракт, где некоторые эпителии экспрессируют высокие уровни соматического АПФ [44]. Хотя точная функция АПФ в этой локализации до конца не изучена, неспецифичность расщепления пептидов АПФ предполагает гипотезу о том, что он может играть роль в их переваривании [45]. Локализация АПФ в кишечнике была обнаружена у животных от пиявки до человека; роль в функции кишечника или питании может быть еще одним фактором, поддерживающим двухдоменную структуру АПФ.

Каталитические домены АПФ

АПФ состоит из одного полипептида, который образует два сходных, но не идентичных домена, С- и N-домен. Оба домена обладают каталитической активностью, но имеют разные биохимические свойства и предпочтения в отношении субстрата [7].

Физико-химические особенности доменов

Важно выявить различия между N- и С-доменами АПФ, чтобы понять, почему оба они сохранились. Считается, что и N-, и С-домены гликозилированы, при этом N-домен содержит 10, а С-домен — семь потенциальных сайтов N-гликозилирования. Еще одно различие между двумя доменами заключается в их термостабильности, причем N-домен более стабилен, чем С-домен. В частности, N-домен имеет температуру плавления 70 °С, что на 15° выше температуры плавления С-домена (55 °С) [46].

Существует значительная разница функционирования N- и С-доменов АПФ в зависимости от хлоридов. Это проявляется различиями в каталитической активности, связывании ингибиторов и количестве связанных ионов хлора между двумя каталитическими доменами. Например, концентрация NaCl, необходимая для максимального катализа AngI, составляет 10 mM для N-домена и 30 mM для С-домена [47]. В отсутствие хлорида N-домен имеет максимальную активность примерно 13–17 %, тогда как С-домен — менее 0,2 %. Это связано с различиями структуры доменов. В кристаллической структуре С-домена АПФ визуализируются два иона хлора [19]. Оба иона находятся вне активного центра. Рентгеноструктурное исследование N-домена АПФ показало, только один хлорид находится в положении, эквивалентном положению второго хлорида, присутствующего в С-домене [20].

Субстраты АПФ. Субстратная специфичность доменов

В целом АПФ гораздо более неразборчив в субстратной специфичности, чем ренин. Сообщается, что субстраты АПФ имеют размер от трипептида до 42 аминокислот. АПФ действует как С-концевая дипептидаза для AngI, брадикинина и других малых пептидных гормонов, включая нейротензин, вещество Р, энкефалины, N-формил-Met-Leu-Phe, ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) и Ang(1–7) [48]. Существуют выраженные различия в субстратной специфичности доменов.

Ангиотензин I (AngI)

Основной функцией АПФ является превращение неактивного декапептида AngI (или Ang 1–10) в активный октапептид и мощный сосудосуживающий AngII (или Ang 1–8), который является основным активным продуктом АПФ. Например, исследования на мышах показывают, что АПФ отвечает по меньшей мере за 90 % превращения AngI в AngII в крови, почках, сердце, легких и головном мозге [49]. При этом каталитическая активность варьирует между доменами АПФ. Например, каталитическая константа (K_{cat}) для превращения AngI в AngII в три раза выше для С-домена по сравнению с N-доменом [50]. Используя животных с точечными мутациями, инактивирующими С- или N-домен, было продемонстрировано, что большая часть генерации AngII *in vivo* опосредуется через С-домен [17]. Хотя N-домен также способен продуцировать AngII, для достижения нормальной концентрации AngII в плазме требуются супрафизиологические уровни ренина и AngI. Из этих наблюдений возникает вопрос, почему во время эволюции АПФ сохранил N-домен. Очевидный ответ состоит в том, что N-домен может опосредовать превращение других физиологически значимых пептидов помимо AngI.

Брадикинин

Другим важным субстратом АПФ является брадикинин, уровни которого повышаются при отсутствии активности АПФ. Кининовая система, как и РААС, состоит из множества пептидов и рецепторов [51]. Двумя основными активными кининами являются брадикинин и каллидин. Последний представляет собой декапептид и очень быстро превращается в брадикинин под действием аминопептидаз. Брадикинин имеет короткий период полувыведения, составляющий примерно 15 секунд, вследствие действия нескольких металлопротеаз [52]. Нейтральная эндопептидаза и АПФ являются двумя основными ферментами, расщепляющими брадикинин [53]. АПФ метаболизирует брадикинин, который является

сильным сосудорасширяющим средством, образуя неактивный метаболит брадикинин (1–5). Кинины связывают два типа рецепторов, называемых В1 и В2. Рецептор В2 является преобладающим и конститутивно экспрессируется, тогда как рецептор В1 индуцируется повреждением ткани, таким как ишемия и воспаление [54]. В кровеносных сосудах брадикинин связывается с рецептором В2 и индуцирует выработку оксида азота (NO) и высвобождение простагличина, что приводит к расширению сосудов и повышению проницаемости сосудов [55]. В почках брадикинин оказывает натрийуретическое действие.

Было показано, что АПФ играет значительную роль в метаболизме брадикинина в крови и в меньшей степени — в почках и сердце [56]. *In vitro* брадикинин гидролизует почти с одинаковой эффективностью обоими каталитическими доменами, однако считается, что *in vivo* брадикинин расщепляется преимущественно N-доменом. Сродство АПФ к брадикинину выше, чем к AngI [57]. Большое количество доказательств продемонстрировало многочисленные сердечно-сосудистые преимущества, связанные с брадикинином как на системном, так и на почечном уровнях [58]. Исследования, проведенные группой доктора А.Н. Danser, предполагают взаимодействие между брадикинином и Ang(1–7). По мнению авторов, антигипертензивные эффекты Ang(1–7) в значительной степени зависят от брадикинина и отражают возможность его усиливать из-за способности Ang(1–7) действовать как ингибитор АПФ [59].

Нейрокинины представляют собой семейство нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, которые играют ключевую роль в передаче боли, регуляции эмоций и изменении воспалительных и иммунных реакций [58]. Результаты их изучения вызвали исследование участия АПФ в патогенезе неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [60], депрессия [61], аффективные расстройства [62].

АПФ2 и ангиотензин (1–7)

Открытие гомолога АПФ — АПФ2 — привело к растущему пониманию того, что пептиды ангиотензина, отличные от Ang II, обладают биологической активностью и имеют физиологическое значение. Обнаруженное сосудорасширяющее действие Ang(1–7) [63], наряду с потенциальным участием АПФ2 как в деградации Ang II, так и в продукции Ang(1–7), добавляет еще один уровень сложности РААС [64] (рис. 1).

Гептапептид Ang(1–7) расщепляется N-доменом АПФ с образованием неактивного фрагмента

Ang(1–5) примерно вдвое быстрее, чем брадикинин, но очень плохо гидролизуются С-доменом. Поскольку связывание Ang(1–7) примерно эквивалентно для обоих доменов, это позволило Ang(1–7) служить антагонистом AngI для расщепления, опосредованного С-доменом. Таким образом, судя по гидролизу AngI, Ang(1–7) ингибирует С-домен с IC₅₀ в 20 раз больше по сравнению с ингибированием N-домена [65]. В целом исследователи пришли к выводу, что Ang(1–7) расщепляется почти одинаково двумя доменами, при этом N-домен имеет более низкую аффинность (силу взаимодействия веществ), но более высокую каталитическую эффективность (k_{cat}) по отношению к Ang(1–7), чем С-домен АПФ. Работы М. С. Chappell с соавторами (1998) продемонстрировали, что введение ингибиторов АПФ увеличивает уровни Ang(1–7) как в кровотоке, так и в почках [66].

Исследования *in vitro* показывают, что каталитическая эффективность АПФ2 для AngII в 400 раз больше, чем для AngI [67]. Это указывает на то, что основная роль АПФ2 заключается в превращении AngII в Ang(1–7), что обеспечивает регуляцию баланса между этими двумя пептидами [68].

Потенциальная роль Ang(1–7) как кардиозащитного пептида с сосудорасширяющим, антиростовым и антипролиферативным действием была признана относительно недавно [69]. Ang(1–7) представляет собой биологически активный пептид, который рассматривается как естественный противовес физиологическим действиям AngII в РААС. Было показано, что Ang(1–7) оказывает ренопротекторное действие при ряде экспериментальных заболеваний почек, включая гипертензию, диабетическую нефропатию, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный фиброз, преэклампсию и острое повреждение почек [70]. Рецептор Mas, связанный с G-белком, был классически описан как основной медиатор почечного Ang(1–7) эффекта, поскольку он обильно экспрессируется в почках [71]. Однако эти результаты были оспорены I. Gaidarov с соавторами (2018), которые не показали четкого взаимодействия между Ang(1–7) и рецептором Mas [72].

Амилоидные пептиды

Еще одним субстратом, в котором отмечается специфическая деструктивная активность для N-домена АПФ, является b-амилоидный пептид 1–42 (Ab1–42). Хотя эндопептидная активность продемонстрирована для обоих С- и N-домена АПФ, было показано, что только N-домен АПФ способен преобразовывать Ab1–42 в менее нейротоксичный пептид Ab1–40 [73]. Эти пептиды (Ab1–40 и Ab1–42) участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера [74]. Хотя многие данные указывают на то, что АПФ не

является основной пептидазой, ответственной за расщепление Ab *in vivo* [75], существуют некоторые генетические данные, предполагающие, что уровни АПФ могут влиять на риск болезни Альцгеймера. Если АПФ присутствует в достаточном количестве *in vivo*, он может предотвращать или уменьшать образование сенильных бляшек, которые являются отличительной чертой болезни Альцгеймера. Было показано, что сверхэкспрессия АПФ в культивируемых клетках способствует деградации Ab1–40 и Ab1–42 [76]. Таким образом, возможно, более высокие уровни АПФ могут способствовать деградации амилоидогенных пептидов.

AcSDKP

Ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) является N-специфическим субстратом АПФ. Он образуется в клетках костного мозга и ингибирует вхождение плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток в S-фазу клеточного цикла. При этом эффективность превращения субстрата в активном центре фермента для N-домена АПФ в 40 раз больше, чем для С-домена [77]. Помимо влияния на гемопоэз, AcSDKP участвует в других физиологических процессах, включая стимуляцию ангиогенеза [78]. Несколько исследований показали, что AcSDKP ингибирует пролиферацию фибробластов в миокарде, аорте и почках после повреждения [79]. Все больше появляется данных, свидетельствующих о том, что введение AcSDKP приводит к антифибротическим и противовоспалительным эффектам в сердце, легких, головном мозге и почках [80].

GnRH

Исследование *in vitro* опосредованного АПФ расщепления гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) показало, что k_{cat} был по крайней мере в 30 раз выше для N-домена по сравнению с С-доменом [57].

Функции АПФ

Ангиотензин II как продукт АПФ

Основной функцией АПФ долгое время считалась регуляция АД. В настоящее время известны многие другие физиологические роли этого фермента. Отчасти это связано с разнообразием субстратов и продуктов АПФ. Однако даже если рассматривать только один продукт — AngII — физиологические эффекты АПФ необычайно разнообразны. AngII оказывает влияние на почки, сосудистую систему, сердце, нервную систему, обмен веществ, пролиферацию клеток и многие другие процессы [7].

В почках AngII способствует задержке натрия и воды, действуя на уровне почечного микроциркуляторного русла за счет афферентной и эфферентной

вазоконстрикции посредством активации рецептора AT1 [81], на уровне дистального канальца увеличивает реабсорбцию натрия за счет активации обменника Na^+/H^+ , базолатеральной Na^+/K^+ -АТФазы и H^+ -АТФазы [82], на уровне восходящего отдела петли Генле, дистального канальца и собирательно-го канала стимулирует выработку активных форм кислорода (ROS) [83]. Воздействие AngII на почки этим не ограничивается. Он стимулирует гипертрофию клеток, фиброз и ремоделирование матрикса почки за счет индукции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), эндотелина-1, матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) и гипоксии [84], а также окислительный стресс и воспаление [85].

Многообразны действия AngII и в сосудистой системе. Он действует на клетки гладкой мускулатуры сосудов, вызывая их сужение за счет опосредованной рецептором AT1 активации G-белков, включая Gq/11, G12 и G13, что приводит к увеличению количества вторичных мессенджеров, включая внутриклеточный кальций, его рецепторы, ROS, Rho-ассоциированную протеинкиназу и другие [86]. AngII вызывает воспаление, фиброз, рост гладкой мускулатуры сосудов путем опосредованной рецептором AT1 активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), JNK-киназы и тирозинкиназ, увеличение внутриклеточного кальция и ROS, увеличение продукции эндотелина-1, TGF- β , основного фактора роста фибробластов (bFGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1). Вместе с тем AngII также способствует вазодилатации гладкомышечных клеток, опосредованной рецептором AT2 при активации пути оксид азота — циклический гуанозинмонофосфат (NO-GMP) или через брадикинин [87]. Активация рецептора AT2 также связана с другими антипролиферативными и противовоспалительными эффектами.

AngII воздействует на миокард, повышая инотропизм как опосредованно, стимулируя симпатическую нервную систему [88], так и непосредственно за счет притока внутриклеточного кальция и изменения фазы плато сердечного потенциала действия [89]. Кроме того, опосредованная AngII локальная стимуляция AT1-рецепторов вызывает гипертрофию миокарда [90]. Однако другие исследования показали, что локальное увеличение продукции ангиотензина II в сердце не приводит к гипертрофии сердца [91] и что стимуляции рецептора AT1 исключительно в почках достаточно, чтобы вызвать гипертензию и гипертрофию сердца [92]. AngII участвует в процессах ремоделирования и вызывает дисфункцию миокарда посредством стимулирования пролиферации фибробластов с развитием фиброза [93], индуцирует апоптоз через AT-рецептор [94]

и воспаление в культивируемых кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках аорты [95].

В центральной нервной системе AngII подавляет барорецепторный рефлекс за счет активации AT-рецепторов [96] и ингибирования активности АПФ2 [97], повышает высвобождение вазопрессина через AT1-рецептор [98]. Через циркумвентрикулярные органы центральной нервной системы AngII влияет на потребление и выделение воды и NaCl [99], вызывает хроническую активацию почечного симпатического нерва, сдвигая почечную функцию в сторону более высоких уровней АД [100]. Воздействуя на гипоталамус, AngII усиливает метаболизм и оказывает анорексигенное действие [101]. Воздействуя на клетки гипофиза, AngII увеличивает высвобождение пролактина и регулирует внутриклеточный уровень Ca^{2+} [102]. Периферическая нервная система, как симпатическая, так и парасимпатическая, отвечает на присутствие AngII повышением возбудимости и высвобождением норадреналина [103], снижением высвобождения ацетилхолина посредством пресинаптического механизма [104].

Метаболические эффекты AngII заключаются в увеличении выработки тепла всем телом и потребления кислорода, а также уменьшают жировую массу тела за счет усиления симпатической активации посредством увеличения экспрессии β_3 -адренорецепторов в коричневой и белой жировой ткани [105]. AngII вызывает значительное уменьшение как подкожного, так и висцерального жира [99], приводит к усилению термогенеза бурой жировой ткани и липолиза белой жировой ткани, возможно, через рецептор AT2 [105].

Действие AngII на пищеварительную систему заключается в увеличении секреции бикарбоната и задержке натрия и воды в тонком кишечнике [106], увеличении реабсорбции натрия и воды и модулировании моторики на уровне толстого кишечника [107], развитии воспаления в желудочно-кишечном тракте [108].

Не менее важным оказалось влияние AngII на уровне свертывающей системы. Было показано повышение AngII-агрегации тромбоцитов и ускорение тромбообразования по механизмам, которые включают рецептор AT1, рецептор AT2 и рецептор AT4 [108], активацию тромбоцитов посредством тромбосана A2 [109], повышение уровня β -тромбоглобулина в плазме, поверхностную экспрессию P-селектина и связывание тромбоцитов с фибриногеном [110]. Кроме того, AngII вызывает преждевременное старение тромбоцитов [111]. Была показана умеренная активация ангиотензином II каскада свертывания с повышением уровня тромбин-антитромбинового комплекса и фрагмента про-

тромбина F1+2 в плазме [112]. На уровне артериол физиологические концентрации AngII стимулируют продукцию PAI-1 эндотелиальными клетками [113], увеличивают экспрессию тканевого фактора, тем самым способствуя тромбозу [113]. Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) и активные формы кислорода, полученные из НАДФН-оксидазы, играют важную роль в опосредовании ускоренного микроваскулярного тромбоза, связанного с гипертензией, вызванной ангиотензином II [114].

Действие AngII на гепатоциты заключается в стимуляции синтеза ангиотензиногена [115], разложении гликогена [116] и стимуляции глюконеогенеза [117]. Кроме того, AngII вызывает гипергликемические эффекты за счет увеличения выработки глюкозы печенью [118], снижает содержание триглицеридов в печени через механизм, зависящий от рецептора AT1 [119], вызывает инфильтрацию воспалительных клеток, окислительный стресс, увеличение экспрессии молекулы межклеточной адгезии и интерлейкина-6 в печени [120], генерирует стеатоз печени через рецептор AT1 [121].

Таким образом, действие только одного продукта АПФ демонстрирует множество эффектов АПФ в различных органах и системах.

Регуляция АД

Лабораторные эксперименты с генномодифицированными животными и сравнение эффектов применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецептора AngII показали, что именно опосредованная АПФ продукция AngII имеет решающее значение в регуляции АД. У мышей, лишенных АПФ, среднее систолическое АД составляет примерно 73 мм рт. ст., тогда как у мышей дикого типа среднее систолическое АД составляет около 110 мм рт. ст. [122]. Эквивалентное снижение АД у животных, лишенных ATG, ренина или АПФ, указывает на то, что эффект устранения активности АПФ заключается в заметной неспособности вырабатывать AngII. Это является ключевой особенностью, приводящей к низкому кровяному давлению.

Индукция образования брадикинина в моделях гипертензии снижает кровяное давление [123]. Таким образом, АПФ играет важную роль в регуляции АД также и через этот путь. Однако у мышей, лишенных как АПФ, так и рецептора брадикинина B2, АД не отличалось от такового у мышей, лишенных только АПФ [124].

Развитие почек

AngII играет важную роль в развитии почек. Мыши с отсутствием AGT, АПФ или всех AT1-рецепторов не могут эффективно концентрировать

мочу из-за заметного расширения почечной лоханки, что приводит к недоразвитию мозгового вещества и сосочков почки. В крайних случаях мозговое вещество почки практически отсутствует [123]. У таких мышей также обнаруживают гипертрофию юкстагломерулярных клеток, медиальное утолщение мелких артерий и артериол, интерстициальный фиброз и дилатацию канальцев [125]. Кроме того, у этих животных значительно снижена скорость клубочковой фильтрации, что связано с наличием у них низкого давления [126].

Результаты экспериментов на животных имеют корреляцию с данными, полученными в исследованиях с участием людей, показавших, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности связан с задержкой внутриутробного развития, неонатальной гипотензией, почечной недостаточностью, маловодием и открытым артериальным протоком. В почках новорожденных, подвергшихся воздействию ингибиторов АПФ, обнаруживают юкстагломерулярную гиперплазию, расширение пространства Боумена, расширение почечных канальцев и усиление коркового и ме дуллярного фиброза. Подобные эффекты у новорожденных также наблюдались при применении антагонистов AT1-рецепторов [127].

АПФ семенников (tАПФ) и его роль

Тестикулярная изоформа АПФ (tАПФ) экспрессируется только в семенниках при развитии половых клеток, локализуясь в гаплоидных удлинняющихся сперматидеях и сперматозоидах [128]. Молекулярная масса tАПФ составляет около 95 кДа и существенно отличается от массы соматического изофермента [129].

Т. Е. Howard с соавторами (1990) показали, что tАПФ — это белок из 732 аминокислот [130]. У человека аминоконцевые 67 аминокислот не обнаруживаются в соматическом АПФ (sАПФ). Остальная часть белка tАПФ (665 аминокислот у человека) полностью идентична С-концевой последовательности sАПФ. Таким образом, в то время как sАПФ состоит из двух каталитических доменов, tАПФ включает только один каталитический домен, а также стебель, С-концевой трансмембранный домен и С-концевой внутрицитоплазматический хвост, который идентичен С-концевой части sАПФ [7].

Помимо развивающихся мужских половых клеток, не было описано никакой другой ткани, вырабатывающей изофермент tАПФ. Было показано, что снижение способности к размножению у самцов мышей напрямую связано с отсутствием АПФ в семенниках [131]. Роль tАПФ уникальна, так как мужская фертильность не восстанавливалась у мы-

шей с нокаутом АПФ, сделанных трансгенными для экспрессии соматического АПФ в сперме [132]. Эта неэквивалентность двух изоферментов АПФ, несмотря на соответствие изофермента семенников С-концевому домену sАПФ, предполагает уникальную функциональную роль изофермента tАПФ. Кроме того, анализ нескольких линий трансгенных мышей позволяет предположить, что AngII не является ключевым продуктом АПФ, необходимым для фертильности [131].

Тестикулярный АПФ действует как дипептидаза и как фактор, высвобождающий GPI-заякоренный белок; обе активности имеют большое значение для оплодотворяющей способности сперматозоидов [133]. Как дипептидаза tАПФ действует в сперматозоидах при эпидидимальном транзите, тогда как другая ферментативная активность, осуществляемая в женских половых путях, отвечает за выделение различных GPI-заякоренных белков с клеточной поверхности зародышевых клеток, необходимых для связывания сперматозоидов с блестящей оболочкой. Следовательно, tАПФ может служить маркером оплодотворяющей способности сперматозоидов. Недавние исследования М. Gianzo и соавторов (2018) [134] дают основания предположить, что tАПФ можно использовать для отбора лучших образцов спермы для получения высококачественных эмбрионов во время процедуры ЭКО. Однако данные о локализации и распространении АПФ при мужском бесплодии весьма скудны.

До сих пор было проведено только несколько количественных исследований, включающих измерения активности ферментов или количества связанного с мембраной tАПФ у пациентов с бесплодием, которые отрицательно коррелировали с подвижностью сперматозоидов [135]. Уровень экспрессии tАПФ на поверхности эякулированных сперматозоидов имеет большое значение для оплодотворения и в клинической практике используется для диагностики мужского бесплодия [136]. Тем не менее тестикулярный АПФ все еще остается загадкой с точки зрения его точной роли в обеспечении функции сперматозоидов.

Раннее кроветворение

В нескольких работах установлено, что АПФ и РААС играют важную роль в развитии гемопоэтических клеток [137]. АПФ является маркером, идентифицирующим ранние лимфомиелоидные гемопоэтические предшественники [138]. АПФ(+) клетки, отсортированные из спланхноплевры, образовывали колонии гемопоэтических клеток более чем в 40 раз чаще, чем АПФ(–) клетки [139]. Эти АПФ(+) мезодермальные предшественники мигри-

руют из спланхноплевры в направлении вентральной аорты, давая ранние внутриаортальные гематопоэтические кластеры. После образования из гемангиобластов гемопоэтические стволовые клетки непрерывно экспрессируют АПФ в гемопоэтических тканях эмбриона, плода и взрослого человека на всех стадиях онтогенеза кроветворения [140]. Наличие АПФ является отличительной чертой практически всех развивающихся кроветворных тканей эмбриона и плода человека: парааортальной спланхноплевры, желточного мешка, аорто-гонадо-мезонефроса, печени и костного мозга.

Помимо маркировки предшественников, АПФ играет важную функциональную роль в нормальном развитии ранних гемопоэтических предшественников [141]. Имеются данные, указывающие на то, что AngII способствует гемопоэтической пролиферации в ранней точке дифференцировки, когда предшественники еще не окончательно детерминированы в специфическую линию [142]. Кроме того, одним из физиологических субстратов АПФ является 4-аминокислотный пептид AcSDKP [143]. Исследования AcSDKP показали, что этот пептид ингибирует рекрутирование примитивных гемопоэтических предшественников в активную пролиферацию [144]. Таким образом, не только вырабатывая AngII, но и расщепляя AcSDKP, АПФ может помочь рекрутировать стволовые клетки в S-фазу.

Эритропоэз

Роль АПФ и AngII в эритропоэзе сложна. Данные экспериментов на культурах тканей *in vitro* дают основания предположить, что AngII связан с продукцией эндогенного эритропоэтина перитубулярными фибробластами почек [145]. Предполагается, что модуляция AngII продукции эритропоэтина происходит посредством активации AT1-рецепторов и/или изменения почечной гемодинамики [146]. Кроме того, AngII является митогеном для эритроидных клеток-предшественников [142]. В целом в различных клинических отчетах наблюдалась связь между активацией РААС и усилением эритропоэза [147].

Миелопоэз

Помимо эритропоэза, АПФ влияет на миелопоэз. Это лучше всего видно у мышей с нокаутом АПФ, у которых повышено количество незрелых миелоцитов и снижено количество зрелых сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге [142]. Мыши с нокаутом АПФ обладают повышенной восприимчивостью к инфекции *Staphylococcus aureus* [148]. Анализ пролиферации и дифференцировки костного мозга *in vitro* показал, что ингибирование АПФ увеличивало количество колониеобразующих

единиц (то есть усиление пролиферации), но замедляло образование зрелых миелоидных клеток (снижение созревания) [142].

Субстанция P(SP) представляет собой пептид, который влияет на развитие костного мозга, стимулируя продукцию нескольких миелоидных факторов роста, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-3, фактор стволовых клеток и гранулоцитарный / моноцитарный колониестимулирующий фактор (CSF), стромальными клетками костного мозга [149]. АПФ является основной пептидазой, ответственной за инактивацию SP, а повышенный уровень SP обнаруживается в костном мозге у мышей с нокаутом АПФ [142]. Фактически АПФ, по-видимому, регулирует миелоидную пролиферацию посредством SP.

В дополнение к разрушению SP АПФ также продуцирует AngII, и именно отсутствие AngII в костном мозге с нокаутом АПФ замедляет созревание миелоидов. Передача сигналов рецептора AT1 необходима для терминальной миелоидной дифференцировки. В исследованиях с использованием гемопоэтических клеток с нокаутом рецептора AT1 Y. Tsubakimoto и соавторы (2009) пришли к выводу, что передача сигналов AT1 необходима для нормального развития макрофагов [150].

Иммунный ответ

Становится все более очевидным, что АПФ и AngII играют важную роль в иммунном ответе. Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I находятся на поверхности всех ядерных клеток и являются биохимическим механизмом, необходимым для отображения продуктов переработки белков (пептидов) на клеточной поверхности. Основная функция молекул МНС класса I заключается в презентации вирусных белков на поверхности инфицированной вирусом клетки, что приводит к активации Т-клеток и разрушению клетки. В ряде работ было показано, что сверхэкспрессия АПФ оказывает значительное влияние на презентацию антигена [151]. В 2008 году этот вопрос был изучен с использованием генетически модифицированных макрофагов и других клеток, предназначенных для сверхэкспрессии АПФ [152]. Авторы показали, что избыточная экспрессия АПФ способна расщеплять предшественников пептидов МНС класса I в эндоплазматическом ретикулуме и таким образом влиять на представление иммунологических пептидов. Кроме того, получены доказательства, что АПФ активируется макрофагами и дендритными клетками после заражения листерией [30]. Однако у людей естественный иммунный ответ состоит из множества различных перекрывающихся реакций, и отсутствуют доказательства того,

что медикаментозное лечение ингибиторами АПФ значительно снижает иммунную функцию [7].

Исследования F. K. Swirski с соавторами (2009) показали, что селезенка является резервуаром для моноцитов и что после острого ишемического повреждения миокарда примерно 40 % моноцитов рекрутируется в область повреждения из этого селезеночного пула [153]. Напротив, мыши с нокаутом рецептора AT1A неэффективно мобилизуют моноциты селезенки после повреждения сердца. Дополнительное исследование показало, что моноциты селезенки увеличивают свою подвижность и выход из селезенки в ответ на AngII [154]. Индуцированное повреждением миокарда высвобождение моноцитов из селезенки ингибировалось эналаприлом. Это не было связано с сосудорасширяющим действием блокирования продукции AngII, так как неспецифический сосудорасширяющий гидралазин не обладал эквивалентным эффектом. Авторы пришли к выводу, что одним из преимуществ ингибирования АПФ после инфаркта миокарда является антагонизм опосредованной AngII хемотаксической мобилизации резервуара моноцитов селезенки и, как следствие, уменьшение воспалительного инфильтрата в месте повреждения миокарда [154].

Кроме того, AngII увеличивает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, что является важной ранней стадией воспалительного процесса [155]. Эндогенная продукция AngII, по-видимому, необходима для оптимальной функции Т-клеток на ранних стадиях воспаления [156]. Также хорошо известно, что AngII может вызывать окислительный взрыв в эндотелии, гладких мышцах и макрофагах, Т-клетках [157].

Были получены данные о наличии противоопухолевого ответа, опосредованного АПФ. На моделях генномодифицированных мышей продемонстрировано, что усиленный противоопухолевый иммунный ответ на фоне сверхэкспрессии АПФ был связан с заметным увеличением количества воспалительных клеток, особенно моноцитов и макрофагов, прилипающих к сосудам опухоли и инфильтрирующих саму ткань опухоли. Также исследования *in vitro* показали, что в ответ на иммунную нагрузку макрофаги мышей с высокой экспрессией АПФ продуцируют более высокие количества провоспалительных цитокинов — интерлейкина 12 и оксида азота. Напротив, продукция макрофагами противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 оказалась сниженной. Этот усиленный иммунный ответ был обусловлен ферментативной активностью АПФ, экспрессируемой воспалительными клетками, так как лечение мышей ингибитором АПФ устраняло повышенный адаптивный иммунный ответ [158].

При исследовании противоопухолевого иммунитета было продемонстрировано наличие различных подмножеств макрофагов с очень разными биологическими реакциями. Классически активированные (или M1) макрофаги представляют собой сильно воспалительные клетки, которые, как считается, играют важную роль в защите от острой инфекции и роста опухоли [159]. Напротив, альтернативно активированные (или M2) макрофаги появляются позже при воспалительной реакции. Такие клетки являются ангиогенными, профибротическими и считаются ответственными за подавление иммунного ответа, в том числе за возможность роста опухоли. У мышей со сверхэкспрессией АПФ макрофаги, по-видимому, смещены в сторону фенотипа M1, так как их цитокиновый профиль характеризуется повышенным уровнем интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), оксида азота и снижением продукции интерлейкина 10, что согласуется с описанием свойств макрофагов M1. Таким образом, в ответ на иммунный вызов сверхэкспрессия АПФ миелиномоноцитарными клетками может повлиять на их фенотипическую дифференцировку [7].

Повышенный иммунный ответ мышей со сверхэкспрессией АПФ наблюдался не только на фоне меланомы или лимфомы [160], но и в ответ на заражение *Listeria monocytogenes* или метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* [148]. Как и в случае исследований опухолей, лечение ингибитором АПФ (но не антагонистом рецептора AT1) вызывало ответ на инфекцию, эквивалентный таковому у мышей дикого типа, получавших аналогичное лечение.

Механизмом повышенного врожденного иммунного ответа, присутствующего в модели сверхэкспрессии АПФ, являлось увеличение индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и продукции NO макрофагами [161]. Когда клетки из этих животных заражали листерией, в них наблюдалось заметное увеличение продукции как iNOS, так и NO по сравнению с клетками дикого типа [148].

Передача сигналов с помощью АПФ

I. Fleming (2006) предложил новую роль АПФ в качестве сигнальной молекулы [162]. Автором было показано, что различные внутриклеточные сигнальные молекулы, такие как казеинкиназа 2, митоген-активируемая протеинкиназа 7 и N-концевая киназа с-Jun связываются с внутриклеточным C-концевым хвостом АПФ. Также P. B. Guimarães с соавторами (2011) опубликовали данные, указывающие на то, что связывание Ang II с АПФ может запускать внутриклеточную передачу сигналов кальция [163].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Unger T, Steckelings UM, dos Santos RS. The protective arm of the renin-angiotensin: functional aspects and therapeutic implications. Elsevier: Amsterdam, Netherlands; 2015. ISBN 978-0-12-801485-1. Available from: doi:10.1016/C2013-0-23135-4
2. Mogi M. Effect of renin-angiotensin system on senescence. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(6):520–525. doi: 10.1111/ggi.13927
3. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):100. doi:10.1007/s11906-018-0900-0
4. De Mello WC, Frohlich ED. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal renin-angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:16. doi:10.3389/fendo.2014.00016
5. Inagami T. Biochemical regulation of blood pressure. John Wiley and Sons, New York. 1981;39–73.
6. Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:377–399. doi:10.1146/annurev-physiol-012110-142238
7. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Giani JF, Gonzalez-Villalobos RA et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):1–46. doi:10.1124/pr.112.006809
8. De Mello WC. Chemical Communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin II: implications for heart development and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:72. doi: 10.3389/fendo.2015.00072
9. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):R85–R93. doi:10.1530/EJE-13-0263
10. Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49–75. doi:10.1124/pr.115.011106
11. Marzolla V, Armani A, Feraco A, De Martino MU, Fabbri A, Rosano G et al. Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: a promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids.* 2014;91:46–53. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.001
12. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
13. Corvol P, Eyries M, Soubrier F. Peptidyl-dipeptidase A/Angiotensin I converting enzyme, in *Handbook of Proteolytic Enzymes* (Barret A, Rawlings N, Woessner J). Elsevier Academic Press, New York. 2004;332–349.
14. Bernstein KE, Martin BM, Edwards AS, Bernstein EA. Mouse angiotensin-converting enzyme is a protein composed of two homologous domains. *J Biol Chem.* 1989;264(20):11945–11951.
15. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(24):9386–9390. doi:10.1073/pnas.85.24.9386
16. Spyroulias GA, Galanis AS, Pairas G, Manessi-Zoupa E, Cordopatis P. Structural features of angiotensin-I converting enzyme catalytic sites: conformational studies in solution, homology models and comparison with other zinc metalloproteases. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(4):403–429. doi:10.2174/1568026043451294
17. Fuchs S, Xiao HD, Hubert C, Michaud A, Campbell DJ, Adams JW et al. Angiotensin-converting enzyme C-terminal catalytic domain is the main site of angiotensin I cleavage in vivo. *Hyper-*

- tension. 2008;51(2):267–274. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097865
18. Danilov SM, Gordon K, Nesterovitch AB, Lünsdorf H, Chen Z, Castellon M et al. An angiotensin I-converting enzyme mutation (Y465D) causes a dramatic increase in blood ACE via accelerated ACE shedding. *PLoS One*. 2011;6(10):e25952. doi:10.1371/journal.pone.0025952
 19. Acharya KR, Sturrock ED, Riordan JF, Ehlers MR. Ace revisited: a new target for structure-based drug design. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(11):891–902. doi:10.1038/nrd1227
 20. Corradi HR, Schwager SL, Nchinda AT, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design. *J Mol Biol*. 2006;357(3):964–974. doi:10.1016/j.jmb.2006.01.048
 21. Bernstein KE, Welsh SL, Inman JK. A deeply recessed active site in angiotensin-converting enzyme is indicated from the binding characteristics of biotin-spacer-inhibitor reagents. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;167(1):310–316. doi:10.1016/0006-291x(90)91766-1
 22. Woodman ZL, Schwager SL, Redelinghuys P, Chubb AJ, van der Merwe EL, Ehlers MR et al. Homologous substitution of ACE C-domain regions with N-domain sequences: effect on processing, shedding, and catalytic properties. *Biol Chem*. 2006;387(8):1043–1051. doi:10.1515/BC.2006.129
 23. Hooper NM, Turner AJ. Isolation of two differentially glycosylated forms of peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme) from pig brain: a re-evaluation of their role in neuropeptide metabolism. *Biochem J*. 1987;241(3):625–633. doi:10.1042/bj2410625
 24. Hooper NM. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. *Int J Biochem*. 1991;23(7–8):641–647. doi:10.1016/0020-711x(91)90032-i
 25. Das M, Hartley JL, Soffers RL. Serum angiotensin-converting enzyme. Isolation and relationship to the pulmonary enzyme. *J Biol Chem*. 1977;252(4):1316–1319.
 26. Dux S, Aron N, Boner G, Carmel A, Yaron A, Rosenfeld JB. Serum angiotensin converting enzyme activity in normal adults and patients with different types of hypertension. *Isr J Med Sci*. 1984;20(12):1138–1142.
 27. Tirt L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet*. 1992;51(1):197–205.
 28. Bénateau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem*. 1990;36(2):344–346.
 29. Skidgel RA, Erdös EG. Biochemistry of angiotensin converting enzyme, in the renin-angiotensin system. (Robertson JIS, Nicholls MG). Gower Medical Publishers, London. 1993;10(1):10.
 30. Shen XZ, Billet S, Lin C, Okwan-Duodu D, Chen X, Lukacher AE et al. The carboxypeptidase ACE shapes the MHC class I peptide repertoire. *Nat Immunol*. 2011;12(11):1078–1085. doi:10.1038/ni.2107
 31. Strittmatter SM, Lo MM, Javitch JA, Snyder SH. Autoradiographic visualization of angiotensin-converting enzyme in rat brain with [³H] captopril: localization to a striatonigral pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(5):1599–1603. doi:10.1073/pnas.81.5.1599
 32. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1–2):107–110. doi:10.1016/s0014-5793(02)03640-2
 33. Krulowitz AH, Baur WE, Fanburg BL. Hormonal influence on endothelial cell angiotensin-converting enzyme activity. *Am J Physiol*. 1984;247(3 Pt 1):C 163–C 168. doi:10.1152/ajpcell.1984.247.3.C 163
 34. Krulowitz AH, Fanburg BL. Stimulation of bovine endothelial cell angiotensin-I-converting enzyme activity by cyclic AMP-related agents. *J Cell Physiol*. 1986;129(2):147–150. doi:10.1002/jcp.1041290204
 35. Nakamura Y, Takeda T, Ishii M, Nishiyama K, Yamakada M, Hirata Y et al. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(5):931–934. doi:10.1210/jcem-55-5-931
 36. Kregel JH, Kim HS, Moyer JS, Jennette JC, Peng L, Hiller SK et al. Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressures, and cardiovascular homeostasis. *Hypertension*. 1997;29(1Pt2):150–157. doi:10.1161/01.hyp.29.1.150
 37. Smithies O, Kim HS, Takahashi N, Edgell MH. Importance of quantitative genetic variations in the etiology of hypertension. *Kidney Int*. 2000;58(6):2265–2280. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00411.x
 38. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem*. 1991;266(23):15377–15383.
 39. Rivière G. L'enzyme de conversion de l'angiotensine: une protéase conservée au cours de l'évolution. *J Soc Biol*. 2009;203(4):281–293 [Angiotensin-converting enzyme: a protein conserved during evolution. *J Soc Biol*. 2009;203(4):281–293. In French]. doi:10.1051/jbio/2009032
 40. Peterson KJ, Cotton JA, Gehling JG, Pisani D. The Ediacaran emergence of bilaterians: congruence between the genetic and the geological fossil records. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1496):1435–1443. doi:10.1098/rstb.2007.2233
 41. Lynch M, Conery JS. The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science*. 2000;290(5494):1151–1155. doi:10.1126/science.290.5494.1151
 42. Hurles M. Gene duplication: the genomic trade in spare parts. *PLoS Biol*. 2004;2(7):E 206. doi:10.1371/journal.pbio.0020206
 43. Pennisi E. Evolutionary biology. Twinned genes live life in the fast lane. *Science*. 2000;290(5494):1065–1066. doi:10.1126/science.290.5494.1065a
 44. Yoshioka M, Erickson RH, Woodley JF, Gulli R, Guan D, Kim YS. Role of rat intestinal brush-border membrane angiotensin-converting enzyme in dietary protein digestion. *Am J Physiol*. 1987;253(6Pt1):G781–G786. doi:10.1152/ajpgi.1987.253.6.G781
 45. Rivière G, Michaud A, Deloffre L, Vandenbulcke F, Levoe A, Breton C et al. Characterization of the first non-insect invertebrate functional angiotensin-converting enzyme (ACE): leech TtACE resembles the N-domain of mammalian ACE. *Biochem J*. 2004;382(Pt2):565–73. doi:10.1042/BJ20040522
 46. O'Neill HG, Redelinghuys P, Schwager SL, Sturrock ED. The role of glycosylation and domain interactions in the thermal stability of human angiotensin-converting enzyme. *Biol Chem*. 2008;389(9):1153–1161. doi:10.1515/BC.2008.131
 47. Wei L, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. *J Biol Chem*. 1992;267(19):13398–13405.
 48. Skidgel RA, Erdös EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Hypertens A*. 1987;9(2–3):243–259. doi:10.3109/10641968709164184
 49. Erdös EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest*. 1987;56(4):345–348.
 50. Wei L, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Clauser E. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. *J Biol Chem*. 1991;266(14):9002–9008. PMID:1851160

51. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):27–77. doi:10.1124/pr.57.1.2
52. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(1):6–38. doi:10.1254/jphs.srj05001x
53. Duncan AM, Kladis A, Jennings GL, Dart AM, Esler M, Campbell DJ. Kinins in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(4):R 897–R 904. doi:10.1152/ajpregu.2000.278.4.R 897
54. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M et al. New topics in bradykinin research. *Allergy.* 2011;66(11):1397–1406. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02686.x
55. Sharma JN. Hypertension and the bradykinin system. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(3):178–181. doi:10.1007/s11906-009-0032-7
56. Campbell DJ, Alexiou T, Xiao HD, Fuchs S, McKinley MJ, Corvol P et al. Effect of reduced angiotensin-converting enzyme gene expression and angiotensin-converting enzyme inhibition on angiotensin and bradykinin peptide levels in mice. *Hypertension.* 2004;43(4):854–859. doi:10.1161/01.HYP.0000119190.06968.f1
57. Jaspard E, Wei L, Alhenc-Gelas F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides. *J Biol Chem.* 1993;268(13):9496–9503.
58. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(5):309–321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4
59. Tom B, Dendorfer A, Danser AH. Bradykinin, angiotensin-(1–7), and ACE inhibitors: how do they interact? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):792–801. doi:10.1016/s1357-2725(02)00273-x
60. Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, Davis DR, Le Couteur DG, Chan D et al. The ACE deletion polymorphism is not associated with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1999;41(2):103–106. doi:10.1159/00008012
61. Baghai TC, Schule C, Zill P, Deiml T, Eser D, Zwanzger P et al. The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neurosci Lett.* 2004;363:38–42. doi:10.1016/j.neulet.2004.03.052
62. Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry.* 1996;40(11):1122–1127. doi:10.1016/s0006-3223(95)00597-8
63. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1–7). *Hypertension.* 1997;30(3Pt2):535–541. doi:10.1161/01.hyp.30.3.535
64. Turner AJ. Exploring the structure and function of zinc metallopeptidases: old enzymes and new discoveries. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt3):723–727. doi:10.1042/bst0310723
65. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004;383(Pt1):45–51. doi:10.1042/BJ20040634
66. Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of angiotensin-(1–7) by angiotensin-converting enzyme. *Hypertension.* 1998;31(1Pt2):362–367. doi:10.1161/01.hyp.31.1.362
67. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002;277(17):14838–14843. doi:10.1074/jbc.M200581200
68. Marquez A, Batlle D. Angiotensin-(1–7) for diabetic kidney disease: better than an angiotensin-converting enzyme inhibitor alone? *Kidney Int.* 2019;96(4):815–817. doi:10.1016/j.kint.2019.05.028
69. Ferrario CM, Averill DB, Brosnihan KB, Chappell MC, Iskandar SS, Dean RH et al. Vasopeptidase inhibition and Ang(1–7) in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int.* 2002;62(4):1349–1357. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid559.x
70. Zimmerman D, Burns KD. Angiotensin-(1–7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(6):333–346. doi:10.1042/CS20120111
71. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8258–8263. doi:10.1073/pnas.1432869100
72. Gaidarov I, Adams J, Frazer J, Anthony T, Chen X, Gatlin J et al. Angiotensin-(1–7) does not interact directly with MAS1, but can potently antagonize signaling from the AT1 receptor. *Cell Signal.* 2018;50:9–24. doi:10.1016/j.cellsig.2018.06.007
73. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R et al. Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 2009;284(46):31914–31920. doi:10.1074/jbc.M109.011437
74. Oba R, Igarashi A, Kamata M, Nagata K, Takano S, Nakagawa H. The N-terminal active centre of human angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide. *Eur J Neurosci.* 2005;21(3):733–740. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03912.x
75. Sun X, Becker M, Pankow K, Krause E, Ringling M, Beyermann M et al. Catabolic attacks of membrane-bound angiotensin-converting enzyme on the N-terminal part of species-specific amyloid-beta peptides. *Eur J Pharmacol.* 2008;588(1):18–25. doi:10.1016/j.ejphar.2008.03.058
76. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37644–37650. doi:10.1074/jbc.M508460200
77. Rousseau A, Michaud A, Chauvet MT, Lenfant M, Corvol P. The hemoregulatory peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro is a natural and specific substrate of the N-terminal active site of human angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 1995;270(8):3656–3661. doi:10.1074/jbc.270.8.3656
78. Myöhänen TT, Tenorio-Laranga J, Jokinen B, Vázquez-Sánchez R, Moreno-Baylach MJ, García-Horsman JA et al. Prolyl oligopeptidase induces angiogenesis both in vitro and in vivo in a novel regulatory manner. *Br J Pharmacol.* 2011;163(8):1666–1678. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01146.x
79. Liao TD, Yang XP, D'Ambrosio M, Zhang Y, Rhaleb NE, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline attenuates renal injury and dysfunction in hypertensive rats with reduced renal mass: council for high blood pressure research. *Hypertension.* 2010;55(2):459–467. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144568
80. Kumar N, Yin C. The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP: Synthesis, role in ACE inhibition, and its therapeutic potential in hypertension and cardiovascular diseases. *Pharmacol Res.* 2018;134:268–279. doi:10.1016/j.phrs.2018.07.006
81. Arendshorst WJ, Brännström K, Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(Suppl11):S 149–S 161. PMID:9892156
82. Wang T, Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996;271(1Pt2):F143–R 149. doi:10.1152/ajprenal.1996.271.1.F143

83. Herrera M, Silva GB, Garvin JL. Angiotensin II stimulates thick ascending limb superoxide production via protein kinase C(α)-dependent NADPH oxidase activation. *J Biol Chem.* 2010;285(28):21323–21328. doi:10.1074/jbc.M110.109157
84. Rüster C, Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1189–1199. doi:10.1681/ASN.2010040384
85. Sachse A, Wolf G. Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2439–2446. doi:10.1681/ASN.2007020149
86. Guilluy C, Brégeon J, Toumaniantz G, Rolli-Derkinderen M, Retailliau K, Loufrani L et al. The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure. *Nat Med.* 2010;16(2):183–190. doi:10.1038/nm.2079
87. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e11. doi:10.1017/S1462399411001815
88. Koch-Weser J. Nature of the inotropic action of angiotensin on ventricular myocardium. *Circ Res.* 1965;16:230–237. doi:10.1161/01.res.16.3.230
89. Dempsey PJ, McCallum ZT, Kent KM, Cooper T. Direct myocardial effects of angiotensin II. *Am J Physiol.* 1971;220(2):477–481. doi:10.1152/ajplegacy.1971.220.2.477
90. Dostal DE, Baker KM. Angiotensin and endothelin: messengers that couple ventricular stretch to the Na⁺/H⁺ exchanger and cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 1998;83(8):870–873. doi:10.1161/01.res.83.8.870
91. Xiao HD, Fuchs S, Bernstein EA, Li P, Campbell DJ, Bernstein KE. Mice expressing ACE only in the heart show that increased cardiac angiotensin II is not associated with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H659–H667. doi:10.1152/ajpheart.01147.2007
92. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, Ruiz P, Griffiths R, Kumar AP et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(47):17985–17990. doi:10.1073/pnas.0605545103
93. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991;69(5):1185–1195. doi:10.1161/01.res.69.5.1185
94. Cigola E, Kajstura J, Li B, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro. *Exp Cell Res.* 1997;231(2):363–371. doi:10.1006/excr.1997.3477
95. Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2008;102(4):488–496. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.162800
96. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803. doi:10.1152/physrev.00036.2005
97. Xia H, Feng Y, Obr TD, Hickman PJ, Lazartigues E. Angiotensin II type 1 receptor-mediated reduction of angiotensin-converting enzyme 2 activity in the brain impairs baroreflex function in hypertensive mice. *Hypertension.* 2009;53(2):210–216. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123844
98. Qadri F, Culman J, Veltmar A, Maas K, Rascher W, Unger T. Angiotensin II-induced vasopressin release is mediated through alpha-1 adrenoceptors and angiotensin II AT1 receptors in the supraoptic nucleus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(2):567–574. PMID:8246129
99. Grobe JL, Grobe CL, Beltz TG, Westphal SG, Morgan DA, Xu D et al. The brain Renin-angiotensin system controls divergent efferent mechanisms to regulate fluid and energy balance. *Cell Metab.* 2010;12(5):431–442. doi:10.1016/j.cmet.2010.09.011
100. Osborn JL, Camara AK. Renal neurogenic mediation of intracerebroventricular angiotensin II hypertension in rats raised on high sodium chloride diet. *Hypertension.* 1997;30(3Pt1):331–336. doi:10.1161/01.hyp.30.3.331
101. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem.* 2011;286(24):21458–21465. doi:10.1074/jbc.M110.192260
102. Díaz-Torga G, González Iglesias A, Achával-Zaia R, Libertun C, Becú-Villalobos D. Angiotensin II-induced Ca²⁺ mobilization and prolactin release in normal and hyperplastic pituitary cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3):E534–E540. doi:10.1152/ajpendo
103. Osborn JW, Fink GD, Kuroki MT. Neural mechanisms of angiotensin II-salt hypertension: implications for therapies targeting neural control of the splanchnic circulation. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):221–228. doi:10.1007/s11906-011-0188-9
104. Potter EK. Angiotensin inhibits action of vagus nerve at the heart. *Br J Pharmacol.* 1982;75(1):9–11. doi:10.1111/j.1476-5381.1982.tb08752.x
105. de Kloet AD, Krause EG, Scott KA, Foster MT, Herman JP, Sakai RR et al. Central angiotensin II has catabolic action at white and brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1081–E1091. doi:10.1152/ajpendo.00307.2011
106. Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR, Lubel JS. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(4):414–428. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04971.x
107. de los Rios AD, Labajos M, Manteca A, Morell M, Souviron A. Stimulatory action of angiotensin II on water and electrolyte transport by the proximal colon of the rat. *J Endocrinol.* 1980;86(1):35–43. doi:10.1677/joe.0.0860035
108. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension.* 2010;56(6):1089–1095. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158220
109. Farmer JA. Renin angiotensin system and ASCVD. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(3):141–150. doi:10.1097/00001573-200005000-00004
110. Larsson PT, Schwieler JH, Wallén NH. Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11(1):61–69. PMID:10691100
111. Gebhard S, Steil L, Peters B, Gesell-Salazar M, Hammer E, Kuttler B et al. Angiotensin II-dependent hypertension causes reversible changes in the platelet proteome. *J Hypertens.* 2011;29(11):2126–2137. doi:10.1097/HJH.0b013e32834b1991
112. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest.* 1995;95(3):995–1001. doi:10.1172/JCI117809
113. Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, Nakagawa K, Nakahara Y, Kitamura H et al. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue factor mRNA expression without changing that of tissue type plasminogen activator or tissue factor pathway inhibitor in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1189–1195. PMID:9241756
114. Senchenkova EY, Russell J, Kurmaeva E, Ostanin D, Granger DN. Role of T lymphocytes in angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension.* 2011;58(5):959–965. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173856
115. Klett C, Nobiling R, Gierschik P, Hackenthal E. Angiotensin II stimulates the synthesis of angiotensinogen in hepatocytes by inhibiting adenylyl cyclase activity and stabilizing angiotensinogen mRNA. *J Biol Chem.* 1993;268(33):25095–25107. PMID:8227073

116. Hems DA, Rodrigues LM, Whitton PD. Rapid stimulation by vasopressin, oxytocin and angiotensin II of glycogen degradation in hepatocyte suspensions. *Biochem J.* 1978;172(2):311–317. doi:10.1042/bj1720311
117. Whitton PD, Rodrigues LM, Hems DA. Stimulation by vasopressin, angiotensin and oxytocin of gluconeogenesis in hepatocyte suspensions. *Biochem J.* 1978;176(3):893–898. doi:10.1042/bj1760893
118. Rao RH. Pressor doses of angiotensin II increase hepatic glucose output and decrease insulin sensitivity in rats. *J Endocrinol.* 1996;148(2):311–318. doi:10.1677/joe.0.1480311
119. Ishizaka N, Hongo M, Sakamoto A, Saito K, Furuta K, Koike K. Liver lipid content is reduced in rat given 7-day administration of angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):462–468. doi:10.1177/1470320311415887
120. Moreno M, Ramalho LN, Sancho-Bru P, Ruiz-Ortega M, Ramalho F, Abalde JG et al. Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(2):G147–G156. doi:10.1152/ajpgi.00462.2007
121. Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Chayama K. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1226–1235. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.018
122. Tsuchida S, Matsusaka T, Chen X, Okubo S, Niimura F, Nishimura H et al. Murine double nullizygotes of the angiotensin type 1A and 1B receptor genes duplicate severe abnormal phenotypes of angiotensinogen nullizygotes. *J Clin Invest.* 1998;101(4): 755–760. doi:10.1172/JCI1899
123. Wang T, Li H, Zhao C, Chen C, Li J, Chao J et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated kallikrein gene therapy reduces hypertension and attenuates its cardiovascular injuries. *Gene Ther.* 2004;11(17):1342–1350. doi:10.1038/sj.gt.3302294
124. Xiao HD, Fuchs S, Cole JM, Disher KM, Sutcliffe RL, Bernstein KE. Role of bradykinin in angiotensin-converting enzyme knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(6): H1969–H1977. doi:10.1152/ajpheart.00010.2003
125. Niimura F, Labosky PA, Kakuchi J, Okubo S, Yoshida H, Oikawa T et al. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J Clin Invest.* 1995; 96(6):2947–2954. doi:10.1172/JCI118366
126. Hashimoto S, Adams JW, Bernstein KE, Schnermann J. Micropuncture determination of nephron function in mice without tissue angiotensin-converting enzyme. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(3): F445–F452. doi:10.1152/ajprenal.00297.2004
127. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23–28. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.11.001
128. Sibony M, Segretain D, Gasc JM. Angiotensin-converting enzyme in murine testis: step-specific expression of the germinal isoform during spermiogenesis. *Biol Reprod.* 1994;50(5):1015–1026. doi:10.1095/biolreprod50.5.1015
129. El-Dorri HA, Bull HG, Iwata K, Thornberry NA, Cordes EH, Soffer RL. Molecular and catalytic properties of rabbit testicular dipeptidyl carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 1982;257(23):14128–14133. PMID:6754723
130. Howard TE, Shai SY, Langford KG, Martin BM, Bernstein KE. Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of the somatic ACE gene. *Mol Cell Biol.* 1990;10(8):4294–4302. doi:10.1128/mcb.10.8.4294-4302.1990
131. Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Sibony M, Magyar PL, Welch JE et al. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(5):2552–2557. doi:10.1073/pnas.95.5.2552
132. Kessler SP, Rowe TM, Gomos JB, Kessler PM, Sen GC. Physiological non-equivalence of the two isoforms of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem.* 2000;275(34):26259–26264. doi:10.1074/jbc.M004006200
133. Deguchi E, Tani T, Watanabe H, Yamada S, Kondoh G. Dipeptidase-inactivated tACE action in vivo: selective inhibition of sperm-zona pellucida binding in the mouse. *Biol Reprod.* 2007;77(5):794–802. doi:10.1095/biolreprod.107.060004
134. Gianzo M, Urizar-Arenaza I, Muñoz-Hoyos I, Larreategui Z, Garrido N, Casis L et al. Human sperm testicular angiotensin-converting enzyme helps determine human embryo quality. *Asian J Androl.* 2018;20(5):498–504. doi:10.4103/aja.aja_25_18
135. Pencheva M, Keskinova D, Rashev P, Koeva Y, Atanassova N. Localization and distribution of testicular angiotensin I converting enzyme (ACE) in neck and mid-piece of spermatozoa from infertile men in relation to sperm motility. *Cells.* 2021;10(12):3572. doi:10.3390/cells10123572
136. Aleksinskaya MA, Nikolaeva MA, Danilov SM, Elistratova OS, Sukhikh GT. Quantitative study of testicular angiotensin-converting enzyme on the surface of human spermatozoa. *Bull Exp Biol Med.* 2006;141(1):36–39. doi:10.1007/s10517-006-0087-2
137. Hubert C, Savary K, Gasc JM, Corvol P. The hematopoietic system: a new niche for the renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(2):80–85. doi:10.1038/npcardio0449
138. Tavian M, Robin C, Coulombel L, Péault B. The human embryo, but not its yolk sac, generates lympho-myeloid stem cells: mapping multipotent hematopoietic cell fate in intraembryonic mesoderm. *Immunity.* 2001;15(3):487–495. doi:10.1016/s1074-7613(01)00193-5
139. Sinka L, Biasch K, Khazaal I, Péault B, Tavian M. Angiotensin-converting enzyme (CD 143) specifies emerging lympho-hematopoietic progenitors in the human embryo. *Blood.* 2012;119(16):3712–3723. doi:10.1182/blood-2010-11-314781
140. Jokubaitis VJ, Sinka L, Driessen R, Whitty G, Haylock DN, Bertonecello I et al. Angiotensin-converting enzyme (CD 143) marks hematopoietic stem cells in human embryonic, fetal, and adult hematopoietic tissues. *Blood.* 2008;111(8):4055–4063. doi:10.1182/blood-2007-05-091710
141. Zambidis ET, Park TS, Yu W, Tam A, Levine M, Yuan X et al. Expression of angiotensin-converting enzyme (CD 143) identifies and regulates primitive hemangioblasts derived from human pluripotent stem cells. *Blood.* 2008;112(9):3601–3614. doi:10.1182/blood-2008-03-144766
142. Lin C, Datta V, Okwan-Duodu D, Chen X, Fuchs S, Alsabeh R et al. Angiotensin-converting enzyme is required for normal myelopoiesis. *FASEB J.* 2011;25(4):1145–1155. doi:10.1096/fj.10-169433
143. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest.* 1996;97(3):839–844. doi:10.1172/JCI118484
144. Waeckel L, Bignon J, Liu JM, Markovits D, Ebrahimi TG, Vilar J et al. Tetrapeptide AcSDKP induces postischemic neovascularization through monocyte chemoattractant protein-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):773–779. doi:10.1161/01.ATV.0000203510.96492.14
145. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V, Vassilakos P, Hinari E, Vlachojannis JG. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1995;43(1):53–59. PMID:7697936
146. Benöhr P, Harsch S, Proksch B, Gleiter CH. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98(4):e124–e131. doi:10.1159/000081556

147. Benöhr P, Harsch S, Proksch B, Gleiter CH. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol*. 2004;98(4):e124-e131. doi:10.1159/000081556
148. Okwan-Duodu D, Datta V, Shen XZ, Goodridge HS, Bernstein EA, Fuchs S et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in mouse myelomonocytic cells augments resistance to *Listeria* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*. 2010;285(50):39051–39060. doi:10.1074/jbc.M110.163782
149. Rameshwar P, Gascón P. Substance P (SP) mediates production of stem cell factor and interleukin-1 in bone marrow stroma: potential autoregulatory role for these cytokines in SP receptor expression and induction. *Blood*. 1995;86(2):482–490. PMID:7541664.
150. Tsubakimoto Y, Yamada H, Yokoi H, Kishida S, Takata H, Kawahito H et al. Bone marrow angiotensin AT1 receptor regulates differentiation of monocyte lineage progenitors from hematopoietic stem cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1529–1536. doi:10.1161/ATVBAHA.109.187732
151. Eisenlohr LC, Bacik I, Bennink JR, Bernstein K, Yewdell JW. Expression of a membrane protease enhances presentation of endogenous antigens to MHC class I-restricted T lymphocytes. *Cell*. 1992;71(6):963–972. doi:10.1016/0092-8674(92)90392-p
152. Shen XZ, Lukacher AE, Billet S, Williams IR, Bernstein KE. Expression of angiotensin-converting enzyme changes major histocompatibility complex class I peptide presentation by modifying C termini of peptide precursors. *J Biol Chem*. 2008;283(15):9957–9965. doi:10.1074/jbc.M709574200
153. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*. 2009;325(5940):612–616. doi:10.1126/science.1175202
154. Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, Lee WW, Ueno T, Cortez-Retamozo V et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(11):1364–1373. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.227454
155. AbdAlla S, Lother H, Langer A, el Faramawy Y, Quitterer U. Factor XIIIa transglutaminase crosslinks AT1 receptor dimers of monocytes at the onset of atherosclerosis. *Cell*. 2004;119(3):343–354. doi:10.1016/j.cell.2004.10.006
156. Silva-Filho JL, Souza MC, Henriques Md, Morrot A, Savino W, Nunes MP et al. AT1 receptor-mediated angiotensin II activation and chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2011;48(15–16):1835–1843. doi:10.1016/j.molimm.2011.05.008
157. Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res*. 2012;110(10):1364–1390. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243972
158. Becker JC, Houben R, Schrama D, Voigt H, Ugurel S, Reisfeld RA. Mouse models for melanoma: a personal perspective. *Exp Dermatol*. 2010;19(2):157–164. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00986.x
159. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):953–964. doi:10.1038/nri1733
160. Shen XZ, Li P, Weiss D, Fuchs S, Xiao HD, Adams JA et al. Mice with enhanced macrophage angiotensin-converting enzyme are resistant to melanoma. *Am J Pathol*. 2007;170(6):2122–2134. doi:10.2353/ajpath.2007.061205
161. Shiloh MU, MacMicking JD, Nicholson S, Brause JE, Potter S, Marino M et al. Phenotype of mice and macrophages deficient in both phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase. *Immunity*. 1999;10(1):29–38. doi:10.1016/s1074-7613(00)80004-7
162. Fleming I. Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circ Res*. 2006;98(7):887–896. doi:10.1161/01.RES.0000217340.40936.53
163. Guimarães PB, Alvarenga ÉC, Siqueira PD, Paredes-Gamero EJ, Sabatini RA, Morais RL et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling. *Hypertension*. 2011;57(5):965–972. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171

Информация об авторе

Налесник Елена Олеговна — научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ORCID: 0000–0002–2665–9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.

Author information

Elena O. Nalesnik, Research Associate, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, ORCID: 0000–0002–2665–9108, e-mail: oliver@cardio-tomsk.ru.