© Коллектив авторов, 2021

Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И.

Сложные регуляторные сети: взаимосвязи метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и эпигенетических регуляторов в контроле функций Th1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме

Регуляция иммунного ответа – один из важнейших вопросов иммунологии. До сих пор нет полного понимания того, как работает иммунная система. Постоянно растущее число исследований по этой теме демонстрирует, что данная проблема принимает междисциплинарный характер. Показано, что и внутриклеточный, и внеклеточный метаболизм управляют функциями иммунных клеток. В данном обзоре были систематизированы данные о взаимосвязи метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и эпигенетической регуляции, опосредующих функции лимфоцитов – Т-хелперов 1-го типа (Th1). На примере данной популяции Т-лимфоцитов, отвечающей за клеточный тип иммунного ответа и выполняющей ряд других функций, в обзоре показано, как отдельные метаболические пути могут влиять на характер определенного типа иммунных реакций – реакций клеточного иммунитета. Также были выделены принципы метаболической регуляции Т-лимфоцитов и потенциальные стратегии для терапевтического воздействия, нацеленного на популяцию Th1-клеток.

Ключевые слова: иммунитет; иммунометаболизм; Т-лимфоциты; Th1-клетки; обзор

Статья получена 11.11.2020. Принята в печать 16.06.2021.

Для цитирования: Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И. Сложные регуляторные сети: взаимосвязи метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и эпигенетических регуляторов в контроле функций Th1. Иммунология. 2021; 42 (5): 562–573. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-562-573>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Kupriyanov S.V., Sinitskii A.I., Dolgushin I.I.

Complex regulatory networks: relationships between metabolism, intracellular signaling pathways and epigenetic regulators in the control of Th1 functions

South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract

The regulation of the immune response is one of the most important issues in immunology. There is still no complete understanding of how the immune system works. An ever-growing amount of research on this topic demonstrates that the problem is becoming interdisciplinary. Thus, it has been shown that both intracellular and extracellular metabolism control the functions of immune cells. In this review, we collected and systematized data on the relationship between metabolism, intracellular signaling pathways, and epigenetic regulation of the expression of genes that mediate cell functions in the group of lymphocytes – type 1 T-helpers (Th1). Using the example of this population of T-lymphocytes, which determines the cellular type of the immune response and performs a number of other functions, the review shows how individual

Для корреспонденции
Куприянов Семен Вадимович –
аспирант, преподаватель кафедры
биохимии им. Р.И. Лифшица
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России,
Челябинск,
Российская Федерация
E-mail: kupriyanov_sv_asp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>

For correspondence
Semyon V. Kupriyanov –
Graduate Student,
Assistant of the R.I. Lifshits
Biochemistry Chair,
South Ural State Medical University
of the MOH of Russia,
Chelyabinsk, Russian Federation
E-mail: kupriyanov_sv_asp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>

metabolic pathways can affect the course of a certain type of immune response – reactions of cellular immunity. The principles of metabolic regulation of T-lymphocytes and potential strategies for therapeutic interventions targeting the Th1 cell population were also highlighted.

Keywords: immunity; immunometabolism; T-lymphocytes; Th1 cells; review

Received 11.11.2020. Accepted 16.06.2021.

For citation: Kupriyanov S.V., Sinitskii A.I., Dolgushin I.I. Complex regulatory networks: relationships between metabolism, intracellular signaling pathways and epigenetic regulators in the control of Th1 functions. *Immunologiya*. 2021; 42 (5): 562–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-562-573> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Т-хелперы 1-го типа (Th1) являются важным звеном иммунной системы. Они участвуют в развитии ответа против внутриклеточных патогенов [1, 2]. Нарушения регуляции деятельности Th1 могут повлечь за собой снижение резистентности к инфекционным заболеваниям [3], развитие аутоиммунной патологии, мер сахарного диабета 1-го типа [4] и рассеянного склероза [5]. Регуляторные пути, влияющие на работу Th1, до сих пор изучаются. Особую роль среди них играют метаболические сигналы. В данном обзоре рассмотрены взаимосвязи между метаболизмом и регуляторными путями, управляющими функциями Th1.

Th1-клетки дифференцируются из наивных Т-лимфоцитов (Th0) при антигенной стимуляции и связывании специфических цитокиновых (ИЛ-2, ИЛ-12 и др.) и костимуляторных сигналов (CD28, CD46) [1]. После активации TCR и CD28 запускается метаболическая программа активации гликолиза [6]. В настоящее время есть работы, где детально охарактеризована роль гликолиза в функционировании различных клеток иммунной системы [7]. В данном обзоре будет дано краткое описание роли гликолиза для лимфоцитов с уклоном в сторону Th1. Основными внутриклеточными факторами, регулирующими метаболическую программу гликолиза, являются с-Мус, mTOR и HIF-1 α , которые активируются при связывании антигена и костимуляторных молекул рецепторного комплекса [6, 7]. На клеточной поверхности увеличивается количество переносчиков глюкозы (GLUT-1), а также активируются ферменты гликолитического метаболизма [7, 8]. Гликолиз при активации Т-клеток имеет свои особенности. Даже в условиях нормоксии активированные Т-клетки имеют усиленную скорость гликолиза, и его преобладающим продуктом становится лактат. Этот тип метаболизма впервые был описан в опухолевых клетках (метаболизм Варбурга) [6]. Такое преобразование невыгодно с энергетической точки зрения, так как при аэробном метаболизме глюкозы образуется намного больше АТФ, чем при катаболизме глюкозы до лактата. В условиях гипоксии окислительное фосфорилирование (OXPHOS), зависимое от кислорода, менее интенсивно, поэтому анаэробный гликолиз становится основным ис-

точником макроэргических соединений. При гликолизе NAD⁺ переходит в NADH и необходим обратный переход для регенерации NAD⁺, что и достигается в реакции преобразования пирувата в лактат. Однако в условиях нормоксии такой механизм невыгоден энергетически. Существует несколько версий, почему клетки прибегают к такому способу использования глюкозы. Применительно к Т-лимфоцитам, которые вынуждены быстро переходить из состояния покоя в состояние активации при антиген-стимуляции, метаболизм Варбурга может быть эффективным способом быстрого получения энергии, так как он мобилизуется намного быстрее, чем OXPHOS, которое требует перестройки митохондрий [6].

Пути активации гликолиза в Th1

При активации Т-клеток увеличение активности гликолиза достигается несколькими путями (рис. 1). Трансдукция сигнала через CD28 вызывает увеличение экспрессии GLUT-1 на поверхности клетки, повышая поглощение глюкозы [8]. Сигнал TCR также усиливает гликолиз. Показано, что активация TCR вызывает выделение аутогенного компонента комплемента C3, который действует как аутокринный медиатор, взаимодействуя с CD46 на клеточной поверхности [9].

Далее цитоплазматическая субъединица CD46 CYT-1 транслоцируется в ядро, влияя на экспрессию генов. Это приводит к повышению активности mTOR, главного регулятора метаболизма Т-клеток, который активирует гликолиз, а также к увеличению экспрессии GLUT-1 и LAT-1 (переносчик аминокислот) на поверхности [9]. Любопытно также, что CD28 активирует выработку C3 после активации TCR, усиливая эффект. Пути, по которым CD28 и CD46 регулируют гликолиз, требуют дополнительного изучения. Было показано, что эти сигнальные пути имеют разные точки приложения [9]. За счет высокой скорости анаэробного гликолиза достигается высокая пролиферативная и анаболическая активность Т-клеток [6]. Однако гликолиз крайне важен не только для активации Т-клеток, но и для дифференцировки Th1. Было показано, что в культурах, где гликолиз ингибирован либо специфической делецией генов гликолитических ферментов, либо с помощью фармакологических ингибиторов [10], либо удалением глюкозы из клеточной среды [11],

Рис. 1. Пути увеличения интенсивности гликолиза при активации Т-лимфоцитов

А. Передача сигналов TCR и CD28 изменяют метаболизм, пояснения в тексте (по [8], с изменениями).

Б. Активация метаболизма через аутокринную стимуляцию CD46, пояснения в тексте (по [9], с изменениями).

TCR – T-клеточный рецептор; CD3 – компонент T-клеточного рецептора; CD28 – корецептор; GLUT-1 – белок-переносчик глюкозы; ПВК – пируваткиназа; CD46 – рецептор комплемента/костимулятор; C3, C3b – компоненты системы комплемента; LAT-1 – белок-переносчик аминокислот; mTOR, LAMTOR5 – сигнальные комплексы; CYT-1 – цитоплазматическая субъединица CD46.

Th1 не дифференцируются. Это может быть связано не только с ингибированием пролиферации клеток, но и с нарушением функциональных программ Th1.

Регуляторные функции гликолиза в Th1

Для гликолиза в Th1 описано 2 независимых пути регуляции синтеза интерферона- γ (ИФН- γ) – основного цитокина этих клеток (рис. 2). Первый – трансляционный. Один из ферментов гликолиза – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) – обладает способностью к прямому связыванию мРНК ИФН- γ и ее деактивации [11].

Такое свойство фермент проявляет только в случае снижения активности гликолиза, например при снижении концентрации глюкозы в среде. Таким образом, если метаболизм клетки не соответствует уровням субстрата в окружающей среде, фермент связывает мРНК, и синтез ИФН- γ снижается [11].

Другой путь регуляции – транскрипционный. Гликолиз влияет на эпигенетическую регуляцию синтеза ИФН- γ [13]. При метаболизме Варбурга глюкоза частично переходит в лактат, что обусловлено индукцией лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13] и позволяет быстро восполнить запасы NAD^+ для дальнейшего протекания гликолитических реакций. М. Peng и соавт. пришли к выводу, что включение метаболизма Варбурга снижает интенсивность реакций цикла Кребса при активации Т-лимфоцитов, так как у мышей с генетическим нокаутом ЛДГ в Т-лимфоцитах степень OXPHOS в Th1

при активации была выше, чем в контрольной группе животных [13]. Несмотря на это, в обеих группах после активации увеличивалась интенсивность работы митохондрий, что говорит о поступлении некоторого количества пирувата в ТСА даже в условиях метаболизма Варбурга. Однако у мышей с нокаутом ЛДГ обнаружено нарушение продукции ИФН- γ . При дальнейшем изучении было обнаружено, что данный дефект был связан с изменением эпигенетической модификации гистоновых белков (их ацетилирования), в том числе на участке хроматина, содержащего ген ИФН- γ [13]. При снижении интенсивности гликолиза и увеличении интенсивности OXPHOS Т-лимфоциты мышей с нокаутом ЛДГ демонстрировали снижение цитозольного ацетил-КоА, который является субстратом для ферментов-модификаторов хроматина гистон-ацетилаз (НАТ). Авторы выдвинули гипотезу о том, что метаболизм Варбурга покрывает часть энергетической потребности клеток, снижая нагрузку на митохондрии, в результате чего некоторые субстраты ТСА могут использоваться не для получения энергии. Некоторое количество пирувата, полученного при гликолизе, поступает в виде ацетил-КоА в ТСА, превращаясь в цитрат, переходит в цитоплазму, где преобразуется обратно в ацетил-КоА, который используется в дальнейшем НАТ для эпигенетических модификаций, что было показано для ИФН- γ [13].

Процессу перехода цитрата в цитоплазму также может способствовать анаплероз ТСА глутамином [6], который преобразуется в α -кетоглутарат (α -КГ), попол-

Рис. 2. Трансляционный и транскрипционный пути гликолитической регуляции синтеза ИФН- γ , пояснения в тексте (по [12], с изменениями)

ГАФДГ – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИФН- γ – интерферон- γ ; мРНК ИФН- γ – матричная РНК ИФН- γ ; НАТ – гистон-ацетилаза; Ац-КоА – ацетил-КоА; ЦИТ – цитрат.

няя пул метаболитов цикла Кребса (в результате часть может расходоваться на эпигенетические нужды). Анаплероз глутамина обеспечивается его увеличенным поглощением, которое достигается увеличением экспрессии переносчиков аминокислот. Так, было показано, что стимуляция TCR и CD28 обеспечивает активацию ASCT2, повышая поглощения глутамина [5, 14]. Другой переносчик аминокислот – LAT-1 – активируется сигнальным путем через CD46 [8]. В свою очередь, было показано, что сигналы от CD46 совместно с сигналами от IL-2R обеспечивали выработку ИФН- γ и ИЛ-2 в активированных Т-клетках [15]. При ингибировании метаболизма Варбурга не расставляются ацетильные метки с помощью НАТ, и синтез ИФН- γ снижается [13]. Данный механизм согласуется с результатами другой исследовательской группы, демонстрирующими, что в Т-лимфоцитах мышей синтез ИФН- γ может начаться только после вступления в S-фазу клеточного цикла при первичной активации [16]. Это можно объяснить временем, необходимым для ацетилирования гистонов. При повторной активации ИФН- γ способен синтезироваться уже в фазе G1 [16], что, возможно, является следствием сохранения эпигенетических меток в области промотора гена ИФН- γ и облегченной активации его синтеза. Стоит отметить, что авторы предполагают данный механизм для сохранения экспрессии ИЛ-4, Th2-цитокина, но отмечают, что такое же поведение при реактивации характерно и для ИФН- γ [16]. Также авторы предполагают схему эпигенетической модификации для Th2, при которой в фазе G1 происходит ацетилирование гистонов в области гена ИЛ-4, что облегчает доступ для транскрипционных факторов, а затем во время синтетической фазы происходит деметилирование локуса цитокина, что обеспечивает молекулярную память при следующей активации [16]. Учитывая подтвержденное ацетилирование гистонов ИФН- γ [13], что увеличивает его экспрессию, а также сходную с ИЛ-4 динамику синтеза ИФН- γ [16], можно предполагать сходный эпигенетический механизм и для регуляции функции Th1.

Вероятно, само по себе эпигенетическое регулирование с участием метаболитов носит ненаправленный характер. В частности, механизм ацетилирования показан как для ИФН- γ в Th1, так и для ИЛ-4 в Th2. Направленность данных модификаций может обуславливаться влиянием цитокинов, опосредующих приобретение того или иного фенотипа. Для Th1 такими цитокинами могут являться, например, ИЛ-12, -27 [1], а метаболизм может играть роль контрольной точки, необходимой для инициации или закрепления специфических фенотипических программ, сформированных цитокинами.

Одновременно с этими событиями уже при активации Th1 запускаются механизмы самоограничения этой популяции, зависящие от других метаболических путей.

Метаболизм холестерина и регуляция синтеза ИЛ-10

Цитокин ИЛ-10 известен как регулятор ответов Th1 [17–20], он может производиться широким кругом кле-

ток: Th2 [1], дендритные клетки (ДК), макрофаги, эозинофилы, тучные клетки [21] и Treg [22]. Было показано также, что сами Th1-клетки способны к выделению ИЛ-10, что снижает их провоспалительный потенциал [23]. Такие Th1-клетки, вероятно, представляют собой стадию дифференцировки. Их способность к синтезу ИЛ-10 появляется после активации и выполнения провоспалительных функций, что является примером саморегуляции клеточной популяции [15]. Было показано, что синтез ИЛ-10, как и ИФН- γ , зависит от сигналов CD46 и ИЛ-2 [15]. Существует динамика в передаче сигналов с изменением чувствительности к ним клетки со временем. После активации CD46 субъединица CYT-1 опосредует синтез ИФН- γ [15]. Однако у CD46 есть и другие цитоплазматические субъединицы, например CYT-2, которые альтернативно запускают иные клеточные пути [24].

Считается, что в состоянии покоя CD46 ассоциирован с CYT-2, которая при активации клетки меняется на CYT-1. Субъединица SPAK постоянно взаимодействует с CD46 CYT-1 в неактивированных Т-клетках, а активация TCR без одновременного перекрестного сшивания CD46 (первичная активация) приводит к диссоциации комплекса CYT-1–SPAK. Во время совместной активации TCR и CD46 SPAK остается связанным с CYT-1, что приводит к фосфорилированию сигнальной молекулы Erk и Erk-зависимой индукции экспрессии ИЛ-10 [15]. Когда передача сигналов через IL-2R переходит определенный порог (что связано с накоплением ИЛ-2 во внешней среде из-за продукции его активированными Т-клетками), передача сигналов через тот же CD46 останавливает синтез эндогенного ИЛ-2 в Th1-клетке [15]. На данном этапе клетка еще синтезирует ИФН- γ . Затем через CD46, в котором CYT-1 становится ассоциированным со SPAK (из-за совместной передачи сигналов от TCR и CD46), а также через IL-2R (который воспринимает большое количество ИЛ-2) запускается синтез ИЛ-10. Высокая концентрация ИЛ-2 предполагает большое количество его продуцентов в микроокружении, так как Th1-клетки на данном этапе не производят эндогенный ИЛ-2. После включения синтеза ИЛ-10, Th1-клетки приобретают фенотип ИФН- γ^+ ИЛ-10 $^+$. Затем под влиянием ИЛ-10, который ингибирует синтез ИЛ-12 (фактора, поддерживающего синтез ИФН- γ), а также непосредственно влияет на синтез ИФН- γ , синтез ИФН- γ прекращается и Th1-клетки становятся только ИЛ-10 $^+$ [15]. Интересно, что этот переход сопровождается и другими изменениями в клетке: ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки не пролиферируют, являясь покоящимися клетками [15]. Если после этого перехода Th1-клетка активируется вновь, она снова начнет демонстрировать активированный фенотип с синтезом ИФН- γ и без ИЛ-10. Со временем переход повторяется [15]. Однако если активировать Th1-клетки много раз, они приобретают толерантность и демонстрируют только выработку ИЛ-10 без синтеза ИФН- γ (рис. 3) [25].

Было показано, что для такого перехода Th1-клеткам важен биосинтез холестерина [26]. При ингибировании

Рис. 3. Функционально-фенотипические переходы Th1

А. Регуляция спектра цитокинов, синтезирующихся Th1, пояснения в тексте (по [14], с изменениями).

Б. Стадии функционирования Th1, пояснения в тексте (по [14], с изменениями).

TCR – T-клеточный рецептор; MHC II – главный комплекс гистосовместимости класса II; CD28 – корецептор; GLUT-1 – белок-переносчик глюкозы; CD46 – рецептор комплемента/костимулятор; C3, C3b – компоненты системы комплемента; CYT-1 – цитоплазматическая субъединица CD46; ICER CREAM – внутриклеточный комплекс, проводящий сигнал от CD46; SPAK-P – цитоплазматическая белковая фосфорилированная субъединица сигнального комплекса CD46; Erk-P – фосфорилированный сигнальный белок, активированный передачей сигнала CD46; ИФН-γ – интерферон-γ; ИЛ-2 – интерлейкин-2; IL-2R – рецептор ИЛ-2; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ИЛ-12 – интерлейкин-12; ДК – дендритная клетка; Th1 – T-хелпер 1-го типа.

синтеза холестерина с помощью статинов данный переход не осуществлялся и клетки не могли вырабатывать ИЛ-10 при сохранной выработке ИФН-γ [26]. Однако при добавлении экзогенного мевалоната (предшественник холестерина) переход восстанавливался. Точный механизм этого явления неизвестен, хотя предполага-

ется, что холестерин активирует фактор c-Maf [26], который необходим для синтеза ИЛ-10 [27, 28]. Интересно также предположить участие эпигенетических механизмов, связанных с метаболизмом, в регуляции данного перехода. На это может указывать поведение клеток при длительной стимуляции, что сопровождается толерант-

ностью к антигену и отсутствием выработки ИФН- γ при сохранении продукции ИЛ-10. Однако это может быть также проявлением настройки порогов активации сигналов [29], что приводит к отсутствию реакции иммунной клетки на повторные антиген-презентации – анергии. Однако наличие эпигенетической связи между гликолизом и синтезом ИФН- γ позволяет предполагать возможность эпигенетической связи биосинтеза холестерина и ИЛ-10. Было показано, что холестерин способен напрямую связывать транскрипционный фактор Th17 ROR γ , повышая его активность [30]. Взаимосвязь холестерина с c-Maf позволяет предполагать его связывание и с другими транскрипционными факторами, регуляторами и активаторами, что вполне может сопровождаться эпигенетической регуляцией. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи метаболизма холестерина и синтеза различных цитокинов, в том числе ИЛ-10.

Регуляция функции Th1-клеток доступностью метаболитических субстратов

Изучение взаимосвязей метаболитических и цитокиновых регуляторных сетей позволяет лучше понимать биологию иммунных клеток, а также раскрывает широкую область для терапевтического вмешательства. Например, было показано, как опухолевые клетки снижают активность синтеза ИФН- γ Th1-клетками путем конкуренции за глюкозу [31]. При недостатке субстрата включается трансляционный контроль синтеза ИФН- γ . Так опухолевые клетки ограничивают иммунный ответ. Потенциально данная стратегия может зарекомендовать себя в терапии аутоиммунных заболеваний. Например, ингибитор гликолиза 2-дезоксиглюкоза уже показал свою эффективность для контроля воспаления в моделях аутоиммунитета на животных [32–34], хотя данное вещество может влиять (и, вероятно, влияет) на функции иммунных клеток не через ингибирование гликолиза, что затрудняет интерпретацию результатов исследований с этим соединением [7]. Тем не менее механизм супрессии иммунного ответа в опухоли за счет депривации глюкозы дает обоснование для исследования новых подходов к ингибированию гликолиза в иммунных клетках. Переход ИФН- γ^+ -Th1-клеток в ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки был связан с развитием иммунотолерантности к компонентам пчелиного яда [25]. Также фармакологическая модуляция метаболизма холестерина потенциально перспективна с точки зрения контроля аутовоспаления. Избыточная активация гликолиза ассоциирована с аутоиммунной патологией [35], а увеличенное потребление глюкозы способствовало усилению аутоиммунитета у мышей за счет индукции Th17-клеток [36], что предполагает наличие взаимосвязи между уровнем гликолиза и силой эффекторного ответа. Усиление гликолиза на начальных стадиях активации иммунных клеток может оказаться стратегией усиления иммунного ответа, что может найти применение в борьбе с инфекционными заболеваниями и, возможно, вакцинации.

На основании представленных данных можно выделить общий элемент в петлях саморегуляции Th1 – они включаются при избыточном количестве Th1-клеток в популяции. На это указывают торможение синтеза ИФН- γ при снижении доступности глюкозы, за которую конкурируют клетки, и включение механизмов синтеза ИЛ-10 при высоких концентрациях ИЛ-2 в среде, что вызвано большим количеством продуцентов. Также есть работы, демонстрирующие, что ИФН- γ сам способен вызывать выработку ИЛ-10 в Th1-клетках [37]. Эти петли обратной связи могут быть представлены разными механизмами (гликолиз и избыток ИЛ-2), поэтому можно предполагать, что они способны усиливать друг друга. Это дает обоснование для применения стратегии нескольких стимулов, характеризующих избыточность популяций (например, ингибиторы гликолиза + избыток ИЛ-2 или ИФН- γ) в очаге воспаления/аутовоспаления для индукции обратных механизмов саморегуляции и ограничения воспаления. Также на основании этого следствия можно делать предположения о том, какие индукторы могут быть задействованы в петлях обратной связи. Например, таким потенциалом может обладать лимитирование важных субстратов, таких как аминокислоты [38], а также повышенные концентрации цитокинов, которые продуцируют клетки (другие Th1-цитокины, например фактор некроза опухолей α) и др. Комбинация метаболитического регулятора с неметаболическим регулятором может быть более эффективна и безопасна, так как метаболизм в лимфоцитах имеет функцию контрольной точки [6].

Избыточное количество клеток в популяции порождает конкуренцию за ресурсы. Конкуренция за субстраты между клетками может быть еще одним потенциальным механизмом регуляции иммунитета. Ограничение доступа глюкозы сопровождается снижением способности Th1-клеток продуцировать ИФН- γ [13]. Помимо глюкозы, доступность аминокислот также ограничивает деятельность Th1-клеток. При удалении переносчика аминокислот ASCT2 с помощью генно-инженерных методов у мышей нарушается дифференцировка Th1-клеток [39]. Нарушение функции LAT-1 также сопровождалось дефектом дифференцировки Th1-клеток [40]. Регуляция функции Т-лимфоцитов, в частности Th1, осуществляется с помощью 2 путей, реагирующих на уровни аминокислот в микроокружении: GCN-2- и mTOR-опосредованного [41]. Фактор mTOR активируется при нормальном содержании аминокислот и управляет анаболическими процессами в клетке, обеспечивая ресурсы для пролиферации, дифференцировки и синтеза белков, например цитокинов. Важно отметить, что mTOR, помимо анаболической программы, регулирует также программу гликолиза при активации Т-лимфоцитов вместе с факторами c-Myc и AKT, что позволяет запускать метаболизм Варбурга только при достаточном содержании других субстратов в микроокружении [38]. GCN-2, напротив, активируется при низких уровнях аминокислот и тормозит процессы синтеза белка, активирует аутофагию,

поддерживая катаболизм, что имеет влияние на функцию Т-лимфоцитов, снижая продукцию цитокинов и оказывая противовоспалительный эффект [40]. Восприятие аминокислот регулируется следующим образом (рис. 4). При достаточных концентрациях аминокислоты воспринимаются цитоплазматическим сенсором, что активирует mTOR, который повышает синтез белка в клетке путем активации рибосомального звена. Если же уровень аминокислот снижается, в клетке накапливаются молекулы тРНК, не связанные с аминокислотами. Эти молекулы активируют фактор GCN2, который ингибирует деятельность рибосом, тормозя синтез белка и ингибируя mTOR. Также GCN2 активирует аутофагию и катаболические процессы в клетке [40].

Этот механизм обеспечивает быстрый уровень регуляции при чрезмерной активности провоспалительных клеток, ограничивая их безудержную экспансию. Однако есть механизмы, которые используют эту регуляцию, искусственно создавая условия дефицита некоторых аминокислот. Фермент индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) является супрессивным регулятором иммунного ответа [41]. Данный фермент превращает аминокислоту триптофан в кинуренин с последующим образованием из него других метаболитов в разных ферментативных путях. Было показано, что истощение внеклеточного триптофана вызывает супрессию иммунных клеток, особенно Th1 [42]. Примечательно, что ИФН- γ является одним из основных индукторов IDO через сигнальный путь JAK/STAT в ДК [43]. IDO действует на Th1-клетки не только через ограничение триптофана, но и за счет выработки его метаболитов, которые индуцируют апоптоз Th1-, но не Th2-клеток [44]. Также IDO обла-

дает способностью индуцировать дифференцировку Treg [45], которые подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов. Таким образом, на активации IDO может строиться сложная сеть ограничения Th1-клеток (рис. 5). Увеличение численности и активности Th1-популяции отражается в повышении уровней ИФН- γ . Последний активирует экспрессию IDO в антиген-презентирующих клетках (АПК), которые начинают метаболизировать триптофан до кинуренинов. Недостаток триптофана в совокупности с действием его метаболитов подавляют активность Th1-клеток и индуцируют их апоптоз. Th2-клетки подавляются в меньшей степени и выживают при подавлении Th1-клеток [42].

Данные по воздействию IDO на Th2-клетки противоречивы, хотя большинство работ заключают, что активность IDO не подавляет Th2-клетки так, как Th1-клетки [42]. Это может свидетельствовать о дифференцированной потребности в триптофане между Th1- и Th2-клетками. Вероятно, Th2-клетки менее подвержены действию метаболитов триптофана, но все еще чувствительны к его дефициту. Эти клетки выживают, в то время как Th1-клетки подавляются через апоптоз, но Th2-клетки также ограничены недостатком триптофана, что наблюдалось в некоторых исследовательских работах [42]. Можно заключить, что совместное действие метаболитов триптофана и его недостаток оказывают аддитивное супрессивное действие на Th1-клетки. Th2-клетки являются антагонистами Th1-клеток, также подавляя их деятельность [1, 42], поэтому при активации IDO они также могут подавлять популяцию Th1-клеток. Наконец, индукция Treg с помощью IDO также является механизмом ограничения Th1-клеток, причем Treg по-

Рис. 4. Регуляция активности клетки уровнем аминокислот в микроокружении (по [39], с изменениями)

tРНК – транспортные РНК; GCN2/GCN2-p – фосфорилированная и дефосфорилированная форма протеинкиназы GCN2; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, серин-треониновая протеинкиназа; eIF2a – фактор инициации трансляции; eIF4E-BP1 – комплекс фактора инициации трансляции и связывающего его белка BP1; Rheb – белок, связывающий и участвующий в активации mTOR; Rheb*RagD*RagB – комплекс белков, связывающий и участвующий в активации mTOR.

Рис. 5. Регуляция Th1 за счет IDO (по [42], с изменениями)

IDO – индолеаминпиррол-2,3-диоксигеназа; ДК – дендритная клетка; Th1 – T-хелпер 1-го типа; Th2 – T-хелпер 2-го типа; Treg – регуляторная T-клетка; Th0 – наивный T-лимфоцит; Ag – антиген.

давляют как Th1-, так и Th2-клетки. Формируется последовательная цепь регуляции, растянутая во времени: $\uparrow\text{Th1} \Rightarrow \uparrow\text{ИФН-}\gamma \Rightarrow \text{активация IDO} \Rightarrow \text{подавление Th1-клеток}$ за счет: 1) ограничения уровня триптофана и синтеза его метаболитов; 2) последующей активности Th2-клеток, подавляющих Th1-клетки; 3) последующей активности Treg, подавляющих как Th1-, так и Th2-клетки. Таким образом, внешняя регуляция активности Th1-клеток за счет доступности аминокислот может обеспечивать функционирование систем контроля иммунного ответа. Здесь видна та же схема, что и при других уровнях контроля: последовательное включение механизмов ограничения, начинающихся с немедленных (при снижении уровней субстратов) и заканчивающихся индукцией регуляторных сигналов. Данная индукция запускается теми же провоспалительными сигналами, которые используют Th1-клетки (ИФН- γ).

К внешним путям регуляции Th1-клеток также можно отнести чувствительность T-клеток к уровню жирных кислот в микроокружении. Было показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (short chain fatty acids, SCFA) способны модулировать иммунный ответ, избирательно поддерживая развитие эффекторных Th1- и Th17-клеток и регуляторных ИЛ-10⁺-T-клеток в зависимости от среды цитокинов и иммунологического контекста [46]. В норме SCFA поддерживают популяции регуляторных клеток, а во время иммунного ответа способствуют развитию эффекторных. Источником SCFA, которые регулируют тканевой локальный иммунный статус, может быть, например, микрофлора кишечника

[47]. Примечательно, что такая функция SCFA также имеет под собой эпигенетическую природу: некоторые SCFA ингибируют гистондеацетилазу HDAC, что сопровождается увеличением ацетилирования белков и повышением активности сигнального пути mTOR-S6K, который опосредует дифференцировку T-клеток и экспрессию различных цитокинов [46]. Также было показано, что при стимуляции SCFA (ацетатом) происходило повышение уровней Th1- и Th17-цитокинов только в условиях приобретения наивными клетками этих фенотипов, однако при любых условиях активации с использованием SCFA повышался синтез ИЛ-10 [46]. Таким образом, в присутствии SCFA увеличивалась доля ИФН- γ ⁺ИЛ-10⁺-Th1-клеток. Примечательно, что способность SCFA ингибировать HDAC сопровождается усилением активности сигнального пути mTOR-S6K. В свою очередь mTORC1 за счет S6K активирует молекулу SREBP-1, которая активирует биосинтез липидов и холестерина [48], за счет чего потенциально может происходить активация синтеза ИЛ-10, как и в CD46-опосредованном механизме [26]. Однако в настоящее время не известно, связан ли этот механизм с путем CD46-опосредованной индукции ИЛ-10 или синтез ИЛ-10 можно объяснить за счет увеличения биосинтеза холестерина. Тем не менее данный механизм, во-первых, связан с эпигенетической регуляцией, во-вторых, предполагает участие микроокружения в регуляции функционирования Th1-клеток: когда восстанавливается продукция SCFA комменсальной микрофлорой, в Th1-клетках может включаться механизм самоограничения.

Взаимосвязь формирования иммунологической памяти и регуляции ответов Th1-клеток

Еще одним путем, связывающим метаболические и сигнальные пути в Th1-клетках, является регуляция функции Т-клеток посредством окислительно-восстановительного баланса. Было показано, что NAD^+ способствовал экспрессии ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β) в Th1- и Th17-клетках соответственно [49]. Культивирование Th1-клеток в соответствующих условиях с добавлением предшественников NAD^+ приводило к коэкспрессии ИФН- γ и ИЛ-10 в этих Th1-клетках, а их адоптивный перенос уменьшал тяжесть энцефалита у мышей в модели рассеянного склероза [49]. В других исследованиях ИФН- γ^+ ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки получались путем длительного культивирования (2–5 нед) в условиях постоянной TCR-стимуляции [50], однако в условиях повышения NAD^+ эффект достигался за несколько часов. Длительная антиген-презентация также способствует переключению на ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки *in vivo* [25]. Было бы интересно изучить эффект введения предшественников NAD^+ совместно с антигеном для установления толерантности, что могло бы значительно повысить эффективность таких терапевтических методик, как аллерген-специфическая иммунотерапия. Влияние NAD^+ на продукцию цитокинов в Т-клетках зависит от триптофангидроксилазы Trh-1 [49], однако точный механизм этого влияния не известен, кроме того, что он не зависит от основных транскрипционных факторов, специфичных для определенных хелперов, таких как T-bet для Th1-клеток [49]. Соотношение NAD^+/NADH в клетке также регулирует деятельность лизосомального компартмента, который обеспечивает аутофагию и контроль воспалительных реакций [51]. При митохондриальной дисфункции наблюдалось снижение уровня NAD^+ , лизосомальная дисфункция и воспалительный фенотип в CD4^+ -Т-клетках, что предотвращалось при добавлении экзогенного NAD^+ [51]. Разлагая ключевые гликолитические ферменты, лизосомы регулируют гликолиз и продукцию эффекторных цитокинов, включая ИФН- γ и ИЛ-1 β [52]. В связи с этим можно предполагать, что усиление митохондриальной функции будет приводить к отрицательной регуляции провоспалительных свойств Th1-клеток, а также к приобретению регуляторного фенотипа ИЛ-10 $^+$ ИФН- γ^+ или ИЛ-10 $^+$.

Можно выделить еще одну закономерность, которая, по-видимому, относится не только к Th1-клеткам, но и к Т-лимфоцитам в целом: переход от анаболического метаболизма, который опосредован активацией mTOR и сопровождается повышением активности гликолиза, к катаболическому, опосредованному регулятором AMPK (АМФ-активированная протеинкиназа) и сопровождающимся активацией митохондрий, окисления жирных кислот (fatty acid oxidation, FAO) и OXPHOS, способствует регуляции иммунного ответа путем формирования клеток памяти [53], регуляторных клеток [54] и, вероятно, содействуя путям саморегуляции

Рис. 6. Переход от анаболического метаболизма к катаболическому под влиянием изменений активирующих и регулирующих сигналов (пояснения в тексте)

mTOR – протеинкиназа; AMPK – АМФ-активированная протеинкиназа; FAO – β -окисление жирных кислот (fatty acid oxidation); OXPHOS – окислительное фосфорилирование.

в эффекторных клетках (так как для этого может быть необходимо повышение активности митохондрий), которые могут быть частью стратегии приобретения фенотипа памяти (рис. 6). Действительно, ИФН- γ ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки демонстрировали характеристики, схожие с клетками памяти: у них отсутствовала пролиферация в клеточной культуре, однако при повторной активации они демонстрировали деление и приобретение эффекторных свойств [15]. Однако прямых доказательств того, что ИФН- γ ИЛ-10 $^+$ -Th1-клетки являются клетками памяти, в настоящее время нет.

После активации и приобретения эффекторного фенотипа Т-лимфоциты, такие как Th1-клетки, могут подвергаться регуляции со стороны субстратов, находящихся в микроокружении, например, аминокислот и глюкозы. Th1-клетки не могут синтезировать свой главный эффекторный цитокин ИФН- γ в условиях недостатка глюкозы, а также при дефиците глутамина. Одновременно с активацией эффекторной программы или с незначительной отсрочкой инициируется программа ограничения, представляющая петлю обратной связи для Th-популяции. Для Th1-клеток это опосредованная CD46 индукция синтеза ИЛ-10, а также стимуляция выработки IDO в АПК. Увеличение активности IDO приводит к активации катаболизма триптофана и образованию его метаболитов, которые также ингибируют функцию Th1-клеток. В такой ситуации может быть 2 варианта: при котором воспаление должно продолжиться (недостаточная элиминация патогена) и при котором оно должно подавляться. Так как клетки стадийно переходят в регуляторный режим, что видно при образовании ИФН- γ^+ ИЛ-10 $^+$ -Th1-клеток, на этом этапе программа может быть смещена в сторону провоспалительной. Для этого требуются стимулы активации

(антиген и цитокины), а также достаточность субстратов в микроокружении. Если этих компонентов недостаточно, программа регуляции усиливается, и воспаление подавляется. Однако это должно сопровождаться перестройкой клеточного метаболизма, так как клетки в состоянии покоя имеют катаболическую программу [55]. Для этого достаточно подавления активации метаболизма, например, регулятора mTOR, что приведет к снижению общего уровня анаболизма в клетке, запуску AMPK, активации митохондрий, FAO и формированию устойчивого катаболического фенотипа, позволяющего клетке длительное время сохранять жизнеспособность. Снижения активации mTOR можно достичь при снижении стимуляции TCR, которая опосредована настройкой активации сигналов, т. е. повышением порога чувствительности TCR при повторяющейся стимуляции антигеном. В регуляции Th1-клеток также участвуют локальные сигналы, такие как SCFA комменсальных бактерий, которые должны увеличиться при элиминации патогена. Таким образом, интеграция внешних сигналов и метаболических изменений внутри клетки участвует в определении ее функционального статуса. В этом контексте ввиду схожести метаболических программ клеток памяти, регуляторных клеток, а также учитывая вероятность того, что переход эффекторных клеток к регуляторным сопровождается схожими изменениями, можно говорить о том, что приобретение эффекторной клеткой фенотипа памяти в каком-то роде является механизмом регуляции воспалительного ответа.

Подводя итог, на основе данных о Th1-клетках можно определить ряд свойств регуляторных процессов, направленных на Th-популяцию:

1) эти процессы запускаются при избыточном количестве клеток в популяции;

2) происходит последовательное включение механизмов ограничения, начинающихся с немедленных, опосредованных снижением уровней субстратов и заканчивающихся индукцией регуляторных сигналов;

3) суть регуляторных процессов, с метаболической точки зрения, может заключаться в переходе от анаболического метаболизма к катаболическому; этот переход способствует регуляции иммунного ответа, так как поддерживает формирование клеток памяти, регуляторных клеток и, вероятно, участвует в путях саморегуляции эффекторных клеток.

Все вышеперечисленные особенности могут быть использованы в качестве основы для терапевтических манипуляций, способствуя как усилению, так и подавлению иммунного ответа, в зависимости от точки приложения. Таким образом, взаимосвязь метаболических, сигнальных и эпигенетических путей в регуляции деятельности иммунных клеток представляет собой новое направление, существенно расширяющее понимание биологии иммунных клеток.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность д-ру мед. наук Аксееву Андрею Александровичу, профессору кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, за помощь в редактировании и подготовки рукописи.

■ Литература/References

1. Delves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. Roitt's Essential Immunology. 13th ed. Chichester: Wiley; Blackwell, 2017.
2. Güler M.L., Gorham J.D., Hsieh C.S., Mackey A.J., Steen R.G., Dietrich W.F., et al. Genetic susceptibility to Leishmania: IL-12 responsiveness in TH1 cell development. *Science*. 1996; 271 (5251): 984–7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.271.5251.984>
3. Inge C., van der Meulen P.M., Bekker V., Verhard E.M., Breuning M.H., et al. Deletion of the entire interferon- γ receptor 1 gene causing complete deficiency in three related patients. *J. Clin. Immunol.* 2016; 36 (3): 195–203. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0244-y>
4. Ishigame H., Zenewicz L.A., Sanjabi S., Licona-Limón P., Nakayama M., Leonard W.J., et al. Excessive Th1 responses due to the absence of TGF- β signaling cause autoimmune diabetes and dysregulated Treg cell homeostasis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (17): 6961–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1304498110>
5. Beurel E., Kaidanovich-Beilin O., Yeh W.I., Song L., Palomo V., Michalek S.M., et al. Regulation of Th1 cells and experimental autoimmune encephalomyelitis by glycogen synthase kinase-3. *J. Immunol.* 2013; 190 (10): 5000–11. DOI: <https://doi.org/10.1049/jimmunol.1203057>
6. Pearce E.L., Poffenberger M.C., Chang C.H., Jones R.G. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science*. 2013; 342 (6155): 1242454. DOI: [10.1126/science.1242454](https://doi.org/10.1126/science.1242454)
7. Будихина А.С., Пащенко М.В. Роль гликолиза в иммунном ответе. *Иммунология*. 2021; 42 (1): 5–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20> [Budikhina A.S., Pashchenkov M.V. The role of glycolysis in immune response. *Immunologiya*. 2021; 42 (1): 5–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20> (in Russian)]
8. Frauwirth K.A., Thompson C.B. Regulation of T lymphocyte metabolism. *J. Immunol.* 2004; 172 (8): 4661–5. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.4661>
9. Kolev M., Dimeloe S., Le Friec G., Navarini A., Arbore G., Povoleri G.A. Complement regulates nutrient influx and metabolic reprogramming during Th1 cell responses. *Immunity*. 2015; 42 (6): 1033–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.024>
10. Zygmunt B.M., Węgrzyn A., Gajka W., Yevsa T., Chodaczek G., Guzmán C.A. Mannose Metabolism Is Essential for Th1 Cell Differentiation and IFN- γ Production. *J. Immunol.* 2018; 201 (5): 1400–11. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700042>
11. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B. Jr, Faubert B., Villarino A.V., O'Sullivan D. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*. 2013; 153 (6): 1239–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.016>
12. Patel C.H., Powell J.D. Warburg meets epigenetics. *Science*. 2016; 354 (6311): 419–20. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aak9776>
13. Peng M., Yin N., Chhangawala S., Xu K., Leslie C.S., Li M.O. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism. *Science*. 2016; 354 (6311): 481–4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf6284>
14. Nakaya M., Xiao Y., Zhou X., Chang J.H., Chang M., Cheng X., et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity*. 2014; 40 (5): 692–705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.007>
15. Cope A., Le Friec G., Cardone J., Kemper C. The Th1 life cycle: molecular control of IFN- γ to IL-10 switching. *Trends Immunol.* 2011; 32 (6): 278–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.03.010>
16. Richter A., Löhning M., Radbruch A. Instruction for cytokine expression in T helper lymphocytes in relation to proliferation and cell cycle progression. *J. Exp. Med.* 1999; 190 (10): 1439–50. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.190.10.1439>
17. Hunter C.A., Ellis-Neyes L.A., Slifer T., Kanaly S., Grünig G., Fort M., et al. IL-10 is required to prevent immune hyperactivity during infection with *Trypanosoma cruzi*. *J. Immunol.* 1997; 158 (7): 3311–6.
18. Gazzinelli R.T., Wysocka M., Hieny S., Scharton-Kersten T., Cheever A., Kühn R., et al. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4⁺ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN- γ and TNF- α . *J. Immunol.* 1996; 157 (2): 798–805.
19. Jäger A., Dardalhon V., Sobel R.A., Bettelli E., Kuchroo V.K. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with differ-

ent pathological phenotypes. *J. Immunol.* 2009; 183 (11): 7169–77. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901906>

20. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008; 133 (5): 775–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>

21. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19 (1): 683–765. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>

22. Grazia Roncarolo M., Gregori S., Battaglia M., Bacchetta R., Fleischhauer K., Levings, M.K. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol. Rev.* 2006; 212 (1): 28–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00420.x>

23. Trinchieri G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self-control. *J. Exp. Med.* 2007; 204 (2): 239–43. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20070104>

24. Astier A.L., Meiffren G., Freeman S., Hafler D.A. Alterations in CD46-mediated Tr1 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (12): 3252–7. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI29251>

25. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S., Rückert B., Akdis C.A., Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (12): 2887–98. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20080193>

26. Perucha E., Melchioti R., Bibby J.A., Wu W., Frederiksen K.S., Roberts C.A. The cholesterol biosynthesis pathway regulates IL-10 expression in human Th1 cells. *Nature Commun.* 2019; 10 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08332-9>

27. Xu M., Pokrovskii M., Ding Y., Yi R., Au C., Harrison O.J. c-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont. *Nature.* 2018; 554 (7692): 373–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25500>

28. Gabrysová L., Alvarez-Martinez M., Luisier R., Cox L.S., Sodenkamp J., Hosking C. c-Maf controls immune responses by regulating disease-specific gene networks and repressing IL-2 in CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.* 2018; 19 (5): 497–507. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0083-5>

29. Grossman Z., Paul W.E. Dynamic tuning of lymphocytes: physiological basis, mechanisms, and function. *Ann. Rev. Immunol.* 2015; 33: 677–713. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100027>

30. Kidani Y., Bensinger S.J. Reviewing the impact of lipid synthetic flux on Th17 function. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 46: 121–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.03.012>

31. Chang C.H., Qiu J., O'Sullivan D., Buck M.D., Noguchi T., Curtis J.D., et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell.* 2015; 162 (6): 1229–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>

32. Abboud G., Choi S.C., Kanda N., Zeumer-Spataro L., Roopenian D.C., Morel L. Inhibition of glycolysis reduces disease severity in an autoimmune model of rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1973. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01973>

33. Sproule T.J., Wilson J., Adkins E., Crocker B.P., Morel L., Roopenian D.C. AI-19 Metabolic inhibition by 2-deoxyglucose prevents and reverses lupus in mice. *Lupus Sci. Med.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000179.19>

34. Wilson J., Sproule T.J., Manandhar P., Marnik E., Morel L., Roopenian D. C. AI-03 Efficacy and safety of intermittent 2-deoxyglucose therapy in mouse models of lupus. *Lupus Sci. Med.* 2018. DOI: <http://doi.org/10.1136/lupus-2018-lsm.3>

35. Jia Y., Yang Q., Wang Y., Li W., Chen X., Xu T., et al. Hyperactive PI3K δ predisposes naive T cells to activation via aerobic glycolysis programs. *Cell. Mol. Immunol.* 2021; 18 (7): 1783–97. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0379-x>

36. Galgani M., Matarese G. The Sweet Kiss Breaching Immunological Self-Tolerance. *Trends Mol. Med.* 2019; 25 (10): 819–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.08.003>

37. Ishii H., Tanabe S., Ueno M., Kubo T., Kayama H., Serada S., et al. IFN- γ -dependent secretion of IL-10 from Th1 cells and microglia/macrophages contributes to functional recovery after spinal cord injury. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (7): e710. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.234>

38. Jung J., Zeng H., Horng T. Metabolism as a guiding force for immunity. *Nat. Cell Biol.* 2019; 21 (1): 85–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0217-x>

39. Nakaya M., Xiao Y., Zhou X., Chang J.H., Chang M., Cheng X., et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity.* 2014; 40 (5): 692–705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.007>

40. Sinclair L.V., Rolf J., Emslie E., Shi Y.B., Taylor P.M., Cantrell D.A. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2013; 14 (5): 500–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2556>

41. Mbongue J.C., Nicholas D.A., Torrez T.W., Kim N.S., Firek A.F., Langridge W.H. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in immune suppression and autoimmunity. *Vaccines.* 2015; 3 (3): 703–29. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines3030703>

42. Xu H., Zhang G.X., Ciric B., Rostami A. IDO: a double-edged sword for TH1/TH2 regulation. *Immunol. Lett.* 2008; 121 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.08.008>

43. Jurgens B., Hainz U., Fuchs D., Felzmann T., Heitger A. Interferon-gamma-triggered indoleamine 2, 3-dioxygenase competence in human monocyte-derived dendritic cells induces regulatory activity in allogeneic T cells. *Blood.* 2009; 114: 3235–43. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195073>

44. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C., Bianchi R., Orabona C., Spreca A., et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.* 2002; 9: 1069–77. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401073>

45. Fallarino F., Grohmann U., You S., McGrath B.C., Cavener D.R., Vacca C., et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites downregulate T cell receptor α -chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J. Immunol.* 2006; 176: 6752–61. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.11.6752>

46. Park J., Kim M., Kang S.G., Jannasch A.H., Cooper B., Patterson J., Kim C.H. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR–S6K pathway. *Mucosal Immunol.* 2015; 8 (1): 80–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>

47. Atarashi K., Honda K. Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Curr. Opin. Immunol.* 2011; 23: 761–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.11.002>

48. Heikamp E.B., Powell J.D. Sensing the immune microenvironment to coordinate T cell metabolism, differentiation & function. *Semin. Immunol.* 2012; 24 (6): 414–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.12.003>

49. Tullius S.G., Biefer H.R.C., Li S., Trachtenberg A.J., Edtinger K., Quante M., et al. NAD⁺ protects against EAE by regulating CD4⁺ T-cell differentiation. *Nat. Commun.* 2014; 5 (1): 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms6101>

50. Motomura Y., Kitamura H., Hijikata A., Matsunaga Y., Matsumoto K., Inoue H., et al. The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.* 2011; 12 (5): 450–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2020>

51. Baixela F., Acín-Pérez R., Villarroja-Beltrí C., Mazzeo C., Nuñez-Andrade N., Gabandé-Rodríguez E., et al. Mitochondrial respiration controls lysosomal function during inflammatory T cell responses. *Cell Metab.* 2015; 22 (3): 485–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.020>

52. Lu W., Zhang Y., McDonald D.O., Jing H., Carroll B., Robertson N., et al. Dual proteolytic pathways govern glycolysis and immune competence. *Cell.* 2014; 159: 1578–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.001>

53. Rolf J., Zarrouk M., Finlay D.K., Foretz M., Viollet B., Cantrell D.A., et al. AMPK α 1: a glucose sensor that controls CD8 T-cell memory. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43: 889–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201343483>

54. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Göschl L., Boucheron N., Ellmeier W., Zlabinger G.J. The AMP analog AICAR modulates the Treg/Th17 axis through enhancement of fatty acid oxidation. *FASEB J.* 2016; 30: 3800–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201600522R>

55. Gerriets V.A., Rathmell J.C. Metabolic pathways in T cell fate and function. *Trends Immunol.* 2012; 33 (4): 168–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.01.010>

Сведения об авторах

Куприянов Семен Вадимович – аспирант, преподаватель каф. биохимии им. Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
E-mail: kupriyanov_sv_asp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>

Синицкий Антон Иванович – д-р мед. наук, доцент, зав. каф. биохимии им. Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
E-mail: sinitskiyai@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Долгушин Илья Ильич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация
E-mail: dol-ii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>

Authors' information

Semyon V. Kupriyanov – Graduate Student, Assistant of the R.I. Lifshits Biochemistry Chair, SUSMU, MOH of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation
E-mail: kupriyanov_sv_asp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>

Anton I. Sinitskii – MD, PhD, Associate Prof., Head of the R.I. Lifshits Biochemistry Chair, SUSMU, MOH of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation
E-mail: sinitskiyai@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Ilya I. Dolgushin – Acad. of RAS, MD, PhD, Prof., President of SUSMU, MOH of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation
E-mail: dol-ii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0901-8042>