

БИОХИМИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ

ШЕЙБАК В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №6. – С. 7-17.

BIOCHEMICAL HETEROGENEITY OF T-LYMPHOCYTES

SHEIBAK V.M., PAULIUKAVETS A.Y.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(6):7-17.

Резюме.

После активации лимфоциты переходят в состояние высокой биохимической активности, преимущественно перепрограммируя продукцию АТФ с окислительного фосфорилирования на субстратное при интенсификации аэробного гликолиза. Повышенный метаболизм глюкозы в активированных Т-лимфоцитах требует координации множества программ транскрипции ферментов для одновременного увеличения скоростей гликолиза, глутаминолиза, синтеза липидов и холестерина, одновременно предотвращая окисление липидов и отток стеролов. Регуляция и переключение метаболических путей в Т-лимфоцитах связаны с процессами пролиферации и дифференцировки, которые контролируются транскрипционными и посттранскрипционными механизмами и определяют как метаболизм, так и функцию / дифференцировку Т-лимфоцитов. Кроме того, метаболический статус организма в целом (обеспеченность нутриентами, стресс) может влиять на метаболизм лимфоцитов, изменяя их функциональную активность. Изучение влияния метаболической регуляции, роли микроокружения, обеспеченности субстратами на функциональную активность Т-лимфоцитов способствует раскрытию новых подходов к терапии патологии иммунной системы.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, метаболизм, аэробный гликолиз, регуляция метаболизма Т-лимфоцитов.

Abstract.

After the activation lymphocytes pass to a state of high biochemical activity, mainly reprogramming the ATP production from oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis. The increased glucose metabolism in activated T-lymphocytes requires coordinating a variety of enzyme transcription programs to simultaneously increase glycolysis rates, glutaminolysis, lipid synthesis and cholesterol synthesis at the same time preventing lipid oxidation and sterol outflow. Regulation and switching of metabolic pathways in T-lymphocytes are associated with proliferation and differentiation processes, which are controlled by both transcriptional and post-transcriptional mechanisms, and determine both metabolism and the function / differentiation of T-lymphocytes. In addition, the metabolic status of the organism as a whole (nutrients supply, stress) can affect the metabolism of lymphocytes changing their functional activity. The study of the influence of metabolic regulation, the role of the microenvironment, the supply of substrates for the functional activity of T-lymphocytes promotes the revealing of new approaches in the therapy of the immune system pathology.

Key words: T-lymphocytes, metabolism, aerobic glycolysis, regulation of T-lymphocytes metabolism.

Лимфоциты являются эффекторным звеном иммунной системы. После активации лимфоциты переходят в состояние высокой биохимической активности. Это связано не только с необходимостью быстрого деления клеток, но и с образованием многих стимуляторов и меди-

аторов, характерных для иммунной системы, включая антитела, лимфотоксины и хемотаксические факторы. В основе формирования специфических субпопуляций клеток лежит перестройка метаболических путей и приоритетов. Интенсификация биохимических процессов по-

сле иммунной стимуляции требует продукции значительного количества энергии. В лимфоцитах увеличивается синтез и потребление АТФ [1]. Уже через несколько секунд после контакта лимфоцита с антигеном или митогеном в клеточной мембране происходит активация Na^+ , K^+ -АТФазы, обеспечивающая поступление ионов K^+ в клетку против градиента концентрации [2]. Повышается активность мембранных метилтрансфераз, возрастает поток Ca^{2+} внутрь клетки, что является необходимым условием для увеличения активности гуанилатциклазы и, напротив, ингибирования аденилатциклазы [3]. Снижение концентрации АТФ в течение первого часа после воздействия митогена объясняется стимуляцией энергопотребляющих ионных насосов, активацией (фосфорилирование) ферментов различных метаболических путей, синтезом ростовых факторов и трафиком их рецепторов. Кроме того, при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточное пространство в зону контакта взаимодействующих клеток [4].

В качестве основных источников энергии Т-лимфоциты используют глюкозу и/или глутамин [5], в меньшей степени кетоновые тела и жирные кислоты. Глюкоза, как известно, является наиболее важным нутриентом для поддержания жизнеспособности, активации и продукции цитокинов лимфоцитами. Глюкоза – основной субстрат для генерации АТФ, источник углерода для синтеза других макромолекул, таких как нуклеиновые кис-

лоты и фосфолипиды, а также может быть использована для синтеза рибозы [6]. Стимулированные Т-лимфоциты должны быстро расти, пролиферировать и осуществлять эффекторную функцию. Показано, что иммунизация приводит к быстрому увеличению экспрессии транспортера глюкозы 1 (GLUT1), что обеспечивает увеличение поглощения глюкозы и ее метаболизм при стимуляции Т-лимфоцитов *in vivo* и *in vitro* [7, 8]. В результате метаболические возможности Т-лимфоцитов резко возрастают после активации, и они активно синтезируют внутриклеточные компоненты, включая липиды мембран, нуклеиновые кислоты и белки. Т-лимфоциты перестраивают метаболизм на аэробный гликолиз, обеспечивающий достаточные количества метаболитов-предшественников для синтеза макромолекул [7].

Исследования лейкоцитов периферической крови, которые впервые были выполнены О. Варбургом, показали, что гликолиз и производство лактата, в частности, усиливаются при митогенной стимуляции. Он был одним из первых, кто отметил сходство метаболизма лейкоцитов с опухолевыми клетками [2]. В покое лейкоциты в основном используют окислительное фосфорилирование, тогда как активация приводит к перепрограммированию, и в качестве основной метаболической программы используется аэробный гликолиз (рис. 1) [2, 9].

Поскольку в этих клетках преобладал гликолиз даже в присутствии кислорода, эта мета-

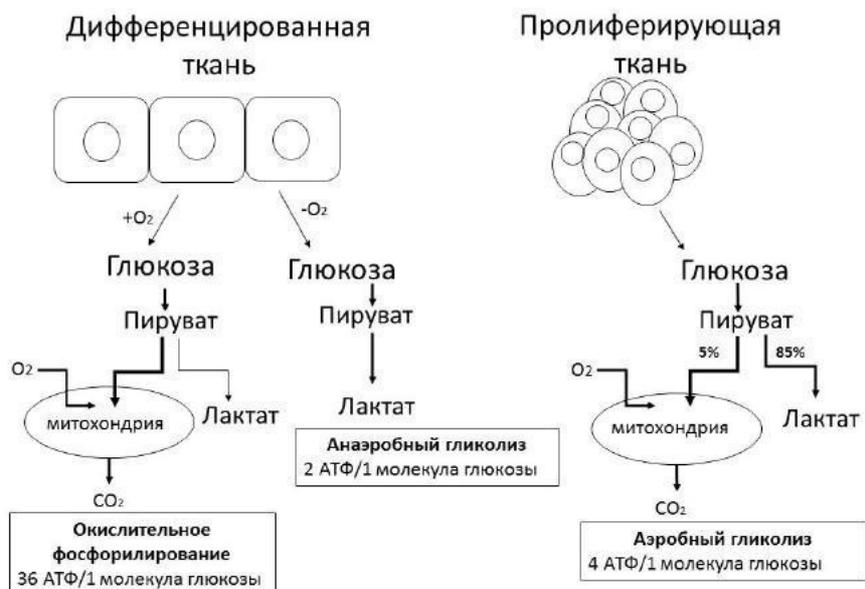


Рисунок 1 – Различия в метаболизме глюкозы в клетках дифференцированных и пролиферирующих тканей (модифицировано из [9]).

болическая программа была названа «аэробным гликолизом» [10]. Переход от окислительного метаболизма, включающего окислительное фосфорилирование, к гликолизу идеально подходит для быстро пролиферирующих клеток, так как гликолиз дает промежуточные метаболиты, которые в дальнейшем можно использовать для биосинтеза липидов и заменимых аминокислот (рис. 2). Кроме того, он обеспечивает быструю наработку АТФ: реакции аэробного гликолиза происходят в 100 раз быстрее, чем окисление глюкозы, включающее окислительное фосфорилирование. Чтобы обеспечить продолжение функционирования ЦТК, вместо молекул цитрата, удаляемых для получения мембранных липидов, увеличивается окисление глутамин (анаплероз), который может поставлять α -кетоглутарат в ЦТК [11].

При активации гликолиз повышается одновременно с окислением глутамин, тогда как β -окисление жирных кислот резко уменьшается и предпочтительным является синтез липидов, а не окисление. В конце иммунного ответа большинство Т-лимфоцитов погибают. Оставшиеся становятся клетками памяти, и их метаболизм повторно перепрограммируется, возвращаясь к исходному состоянию, характеризующемуся преимущественным окислением липидов и окислительным фосфорилированием [3].

Как поддержание базального окислительного метаболизма в покое, так и переход на поглощение глутамин, глюкозы и аэробный гликолиз в активированных Т-лимфоцитах являются высокорегулируемыми процессами, ко-

торые контролируются на уровне транскрипции и посттрансляционно. Эти внутриклеточные процессы поддерживаются специфическими внеклеточными сигналами. Активированные лимфоциты более активно захватывают из внешней среды соответствующие нутриенты для удовлетворения своих функциональных потребностей [3].

Метаболизм Т-лимфоцитов тесно связан с их дифференцировкой и функциональной активностью. Показаны метаболические различия в субпопуляциях лимфоцитов, что находит отражение в их специфических функциях [1]. Развитие лимфоцитов включает в себя множество селекционных этапов до появления наивных покоящихся Т-лимфоцитов. Эта специфическая селекция на начальных этапах сопровождается индукцией транспортера глюкозы GLUT1, что является маркером стимуляции. Активность GLUT1 затем снижается, поскольку клетки созревают до покоящихся CD4+CD8+; CD4+CD8- и CD4-CD8+ Т-лимфоцитов [4].

После выхода из тимуса зрелые покоящиеся Т-лимфоциты характеризуются низкими метаболическими потребностями. Наивные покоящиеся Т-лимфоциты довольно медленно мигрируют через вторичные лимфоидные ткани, осуществляя иммунный надзор. Для поддержания основного энергетического обмена Т-лимфоциты нуждаются во внешних клеточных сигналах. При распознавании родственного антигена МНС в присутствии ко-стимулирующих сигналов Т-лимфоциты растут, пролиферируют и, в конечном счете, дифференцируются на от-

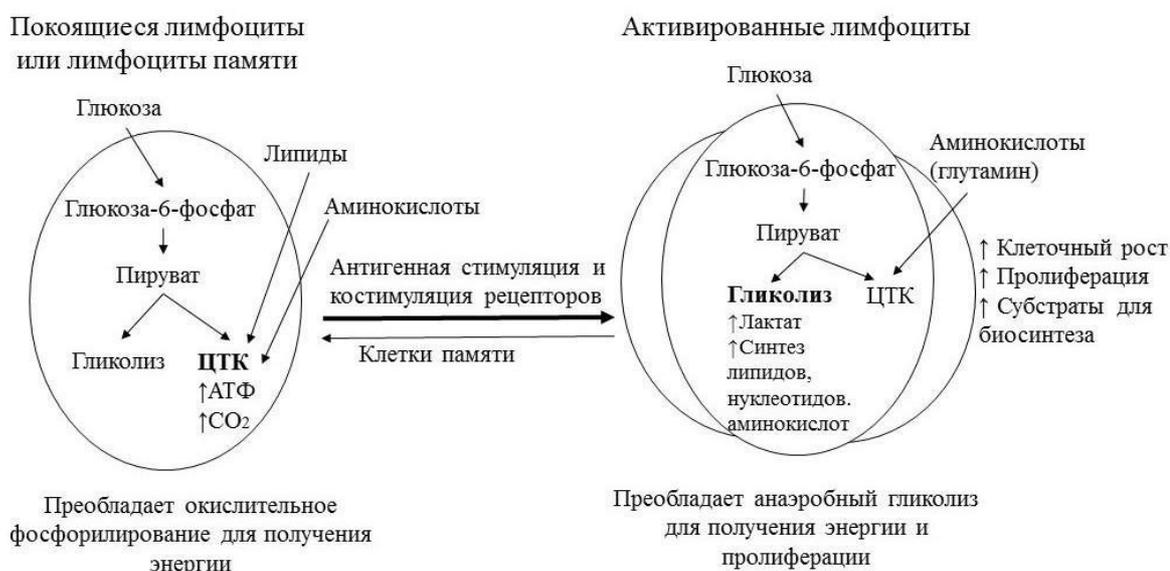


Рисунок 2 – Метаболические программы покоящихся и активированных Т-лимфоцитов.

дельные субпопуляции, которые обладают уникальными функциями в поддержании и регуляции иммунного гомеостаза [12]. Активированные CD4+ Т-лимфоциты реагируют на специфические сигналы цитокинов, чтобы дифференцироваться в отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы), которые активируют клеточный, гуморальный и иммунитет слизистых или подавляют активацию цитотоксических Т-лимфоцитов и чрезмерные воспалительные реакции [13]. Активированные CD8+ Т-лимфоциты также дифференцируются, что обеспечивает антиген-специфическую цитолитическую защиту против внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток. Важно отметить, что и CD4+, и CD8+ Т-лимфоциты способны стать долгоживущими клетками памяти, которые обеспечивают защиту от повторной инфекции. В последнее время становится все более очевидным, что активация Т-лимфоцитов не приводит к одинаковому метаболическому перепрограммированию при всех состояниях. В дополнение к своим различным функциям специфические линии Т-лимфоцитов также обладают уникальными метаболическими профилями, которые необходимы для их функции и модуляции иммунного ответа. Эти метаболические изменения в значительной степени способствуют и необходимы для нормального функционирования Т-лимфоцитов (табл. 1). Чрезмерно повышенное поглощение глюкозы Т-хелперами путем трансгенной экспрессии GLUT1 может приводить к увеличению продукции цитокинов и пролиферации, в конечном счете, к лимфопролиферативным состояниям [7, 14]. И наоборот, дефицит нутриентов или прямое метаболическое ингибирование предотвращают активацию и

пролиферацию Т-лимфоцитов [14]. Если это длительное воздействие, происходит опустошение субпопуляции Т-лимфоцитов или их гибель [15].

Эффекторные CD4+ Т-хелперы 1, Т-хелперы 2 и Т-хелперы 17 и регуляторные CD4+ Т-лимфоциты являются субпопуляциями CD4+ Т-лимфоцитов и имеют метаболические различия, возникающие в результате реализации различных программ метаболизма, координируемых мишенью рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и АМФ-активируемой протеинкиназой (AMPK). Так, обработка Т-лимфоцитов рапамицином, с целью подавления mTORC1, препятствует росту и пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов, их анергии, но, одновременно, способствует образованию регуляторных Т-лимфоцитов [16]. Дифференцированные клетки Т-хелперы 1, Т-хелперы 2 и Т-хелперы 17, культивируемые *in vitro* с IL-2, имели более высокое содержание GLUT1 по сравнению с регуляторными Т-лимфоцитами [7]. Хотя уровень гликолиза в регуляторных Т-лимфоцитах выше, чем у наивных Т-лимфоцитов, эти клетки являются субпопуляцией CD4+ Т-лимфоцитов с наименее выраженным гликолитическим процессом. Важно отметить, что у регуляторных Т-лимфоцитов скорость окисления липидов и митохондриальный мембранный потенциал высокие, что согласуется с уровнем фосфорилированного АМПК [17].

Увеличение поглощения глюкозы *in vivo* приводит к активации эффекторных Т-лимфоцитов. И наоборот, ингибирование метаболизма глюкозы либо путем депривации глюкозы в клеточных культурах, либо путем добавления ингибитора гексокиназы способно селективно ингибировать эффекторные Т-лимфоциты *in*

Таблица 1 – Преобладающая метаболическая программа и ключевые регуляторы субпопуляций Т-лимфоцитов

Тип клеток	Наивные лимфоциты	Т-хелперы1	Т-хелперы2	Т-хелперы17	Т-регуляторные лимфоциты	Т-лимфоциты памяти
Преобладающая метаболическая программа	Окислительное фосфорилирование различных субстратов	Аэробный гликолиз	Аэробный гликолиз	Аэробный гликолиз	Окисление липидов	Окисление липидов
Ключевой регулятор		mTORC1	mTORC2	mTORC1 HIF-1 α	AMPK	TRAF6 AMPK
Функция	Иммунологический надзор	Клеточный иммунный ответ	Гуморальный иммунный ответ	Местный иммунитет слизистых и воспаление	Супрессия эффекторных лимфоцитов	Иммунологическая память

vitro [18]. Модуляция липидного обмена также может влиять на судьбу эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, поскольку добавление липидов *in vitro* подавляет генерацию эффекторных Т-лимфоцитов, но усиливает генерацию регуляторных Т-лимфоцитов, а ингибирование карнитинпальмитилтрансферазы 1a (CPT1a) и митохондриального β -окисления избирательно тормозит дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов [7]. Баланс клеточного метаболизма с помощью сигнализации mTOR/AMPK также имеет важные последствия для метаболической регуляции соседних клеток. Cobbold et al. [18] показали, что взаимодействие между антиген-представляющими клетками и регуляторными Т-лимфоцитами приводит к истощению незаменимых аминокислот в соседних наивных Т-лимфоцитах [18]. Депривация этих аминокислот нарушает сигнализацию mTORC1 и формирование отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов. Регуляторные Т-лимфоциты могут использовать метаболические пути для подавления эффекторных клеток, изменяя метаболизм глутатиона и индуцируя окислительный стресс [15].

Динамические изменения в покоящихся CD8⁺ Т-лимфоцитах приводят к сдвигам в клеточном метаболизме и переключению с окислительного метаболизма на аэробный гликолиз [19]. Этот переход необходим для поддержания роста и дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты, способные делиться каждые шесть-восемь часов и продуцировать воспалительные цитокины и цитолитические гранулы перфорина и гранзима В. Однако затем большинство CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов подвергается апоптозу, хотя небольшой процент дополнительно дифференцируется в долгоживущие покоящиеся CD8⁺ Т-лимфоциты. На этой фазе CD8⁺ Т-лимфоциты больше не подвергаются быстрому росту, требующему высокой активности анаболических процессов и эффективной генерации энергии для поддержки основных клеточных функций и предотвращения гибели клетки. CD8⁺ Т-лимфоциты памяти для поддержания жизнеспособности используют окисление липидов. Т-лимфоциты памяти экспрессируют высокие уровни CPT1a, а его ингибирование уменьшает митохондриальную функцию и снижает выживаемость клеток памяти [20]. Многие из этих метаболических изменений регулировались путем индукции биогенеза митохондрий и повышения способности клеток к окислительному метаболизму при метаболическом стрессе. Таким

образом, метаболическое перепрограммирование CD8⁺ Т-лимфоцитов из гликолитического состояния обратно в окислительное состояние само по себе является ключевым, что обеспечивает выбор и выживание клеток памяти [21].

Повышенный метаболизм глюкозы в активированных Т-лимфоцитах требует координации множества программ транскрипции ферментов для одновременного увеличения скоростей гликолиза, глутаминолиза, синтеза липидов и холестерина, одновременно предотвращая окисление липидов и отток стеролов [21].

Уже на этапе ранней дифференцировки в тимусе необходимы сигнальные пути, в том числе сигнальный путь Notch. Механизм, с помощью которого он способствует метаболизму глюкозы в тимоцитах, не совсем ясен, но Notch может активировать фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt, которая является одним из основных регуляторов метаболизма глюкозы и аэробного гликолиза в лимфоцитах [21]. Показано, что ингибирование PI3K или Akt в тимоцитах подавляло метаболизм глюкозы, тогда как сверхэкспрессия Akt1 восстанавливала метаболизм глюкозы в Notch-дефицитных тимоцитах [22].

Показано, что удаление Т-лимфоцитов из своей физиологической среды ведет к интернализации и деградации GLUT1, а также других транспортеров, что уменьшает поглощение нутриентов для поддержания жизнеспособности. Показано участие в этом процессе как рецептора к IL-7 (IL-7R), так и Т-клеточного рецептора (TCR) [8]. Обычно Т-лимфоциты, которые не получают сигналов из своего окружения, уменьшают метаболизм, подвергаются атрофии и апоптозу [23]. IL-7R экспрессируется стромальными клетками в зонах, содержащих Т-лимфоциты, и играет ключевую роль в предотвращении атрофии и поддержании метаболизма покоящихся Т-лимфоцитов [5]. Регуляция гликолиза IL-7R имеет решающее значение для метаболизма Т-лимфоцитов *in vivo* [6]. В дополнение к метаболизму глюкозы покоящиеся Т-лимфоциты окисляют аминокислоты. Индуцированная IL-7 пролиферация CD8⁺ Т-лимфоцитов зависит от доступности аминокислот, и транспортеры аминокислот являются специфическими мишенями передачи сигналов IL-7 [24]. IL-7 воздействует как на периферические наивные Т-лимфоциты, так и Т-лимфоциты памяти. Дефекты в этом пути являются причиной серьезного комбинированного иммунодефицита у людей. Взаимодействие

лиганда с рецептором IL-7R приводит к активации тирозинкиназы человека Janus 3 (JAK3) и фосфорилированию сигнального преобразователя и активатора транскрипции-5 (STAT5), а также торможению активации пути PI3K/Akt [25].

TCR также выполняет сигнальную функцию в гомеостазе Т-лимфоцитов [13]. В отсутствие сигнала TCR экспрессия Glut1 уменьшается, что ограничивает поглощение глюкозы и последующую базовую продукцию АТФ и активность биосинтетических процессов, что приводит к метаболическому стрессу и апоптозу [14, 23, 25]. Кроме того, активация TCR индуцирует экспрессию факторов транскрипции семейства Мус, активирующего протеин-4 (AP4), индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF1α), регуляторного фактора интерферонов 4 (IRF4) и стерол-регуляторных элемент-связывающих белков (SREBP), которые регулируют экспрессию метаболических генов в Т-лимфоцитах [15].

Фактор онкогенной транскрипции с-Мус регулирует многие гены, которые играют важную роль как в клеточном цикле, так и в метаболизме. Среди процессов, регулируемых с-Мус, метаболизм глюкозы, глутамин и биогенез митохондрий. В частности, с-Мус может регулировать экспрессию всех генов, связанных с гликолизом, включая Glut1, лактатдегидрогеназу А (LDHA), изоформу 2 пируваткиназы (PKM2) и гексокиназу 2 [26], а также глутаминазу и переносчики глутамин SLC3a2, SLC5A1 и SLC7A1 [27]. В Т-лимфоцитах с-Мус индуцируется при активации и способствует росту Т-лимфоцитов и входу в клеточный цикл. Острая генетическая делеция с-Мус в зрелых Т-лимфоцитах ингибировала усиление экспрессии гликолитических и глутаминолитических генов в стимулированных

Т-лимфоцитах, что коррелировало с отсутствием пролиферации клеток с дефицитом с-Мус [28].

В дополнение к стимулированию экспрессии всей программы гликолиза с-Мус необходим для активации глутаминолиза в Т-лимфоцитах и наработки α-кетоглутарата [28]. Этот путь может быть особенно важен в аэробном гликолизе в процессе анаплероза в цикле Кребса; он также позволяет поддерживать непрерывный поток цитрата, с его последующим использованием в синтезе липидов. Кроме того, α-кетоглутарат может служить предшественником в синтезе полиаминов [29]. с-Мус необходим для индуцирования глутаминазы 2 (Gls2) [28, 29]. Gls1, которая также является мишенью с-Мус, может быть индуцирована позднее, что имеет важное значение для пролиферации Т-лимфоцитов (табл. 2) [29].

Несмотря на важнейшую роль с-Мус в метаболизме глюкозы и глутамин, митохондриальные пути, такие как ЦТК и окислительное фосфорилирование, несущественно изменялись при дефиците с-Мус при активации Т-лимфоцитов. Изменения в липидном обмене также не полностью зависели от с-Мус [28]. Таким образом, очевидно, что существуют дополнительные механизмы регуляции транскрипции, которые индуцируют биогенез митохондрий и активируют гены, необходимые для биосинтеза ферментов ЦТК и системы транспорта электронов. Обнаружен ряд дополнительных транскрипционных факторов, включая несколько рецепторов ядерных гормонов, для регулирования этих аспектов метаболизма Т-лимфоцитов [28].

Регуляция липидного обмена частично контролируется через печеночные рецепторы X (LXR) – LXRα и LXRβ, которые являются членами семейства ядерных рецепторов и регулируют синтез

Таблица 2 – Роль транскрипционных и посттранскрипционных регуляторов метаболизма Т-лимфоцитов

Транскрипционные регуляторы	Посттранскрипционные регуляторы
Notch: активация метаболизма глюкозы во время развития Т-лимфоцитов	PDKVAkt: ↑ поверхностная экспрессия Glut1
с-Мус: ↑ гликолиз, ↑ метаболизм глутамин, ↑ экспрессия генов клеточного цикла	mTOR: ↑ поверхностная экспрессия Glut1, активация эффекторных Т-лимфоцитов
ERRα: ↑ митохондриальное окисление	AMPK: ингибирование mTOR, активация регуляторных Т-лимфоцитов
LXR: ↓ активация Т-лимфоцитов, ↑ отток липидов и холестерина	ERK: ↑ поглощение глутамин
HIF-1α: ↑ экспрессии гликолитических генов, активация Т-хелперов 17	

холестерина и липидный гомеостаз. В частности, LXR способствуют оттоку холестерина, который уравнивает пути синтеза липидов, стимулированные транскрипционными факторами SREBP. В Т-лимфоцитах антигенная стимуляция сопровождается снижением активности LXR и повышенной активностью пути SREBP-2 для синтеза липидов и холестерина, т.е. они являются ключевыми регуляторами пролиферации Т-лимфоцитов [30].

Хотя Akt и mTORC1 могут влиять на транскрипцию генов, эти киназы также способствуют метаболизму глюкозы через посттрансляционные эффекты. Akt играет ключевую роль в регуляции активности переносчиков глюкозы и гликолиза. Akt в классических метаболических тканях способствует транслокации GLUT4 на поверхность клетки в ответ на сигнализацию инсулином. Т-лимфоциты обычно не экспрессируют Glut4 и вместо этого преимущественно экспрессируют Glut1. Akt также способствует трафику GLUT1 к поверхности клетки и предотвращает интернализацию GLUT1 при активации [21]. Akt может аналогичным образом способствовать появлению на клеточной поверхности транспортных белков для аминокислот [31]. Механизм, с помощью которого Akt контролирует увеличения экспрессии GLUT1 в лимфоцитах, не определен [32]. Белки Rab играют важную роль во взаимодействии с GLUT1. Например, Rab11 может способствовать увеличению эндосомного переноса GLUT1 на клеточную поверхность [33], тогда как Rab7 способствует внедрению GLUT1 в лизосомы [34]. В дополнение к стимулированию перемещения GLUT1, Akt может напрямую фосфорилировать гликолитические ферменты, активация которых способствует увеличению гликолитического потока. Например, гексокиназа II (HKII) может быть фосфорилирована Akt в митохондриях [35, 36].

Активация mTORC1 также способствует стимуляции аэробного гликолиза и координации роста клеток [37]. Одной из основных функций комплекса mTORC1 является фосфорилирование eIF4E связывающих белков (4EBP) и p70S6 киназы (p70S6K). Активация p70S6K может опосредовать многие прямые гликолитические эффекты mTORC1, поскольку дефицит p70S6K предотвращает повышение гликолиза в клетках [38]. SREBP2 также активируется mTORC1 для стимулирования синтеза липидов [39]. Это увеличение синтеза липидов координируется с зависимой от Akt/mTORC1 экспрессией SPT1a. В качестве фактора, ограничивающего скорость окисления

липидов в митохондриях, снижение активности SPT1a сохраняет липиды для пролиферации, а не для генерации АТФ [40]. Обработка рапамицином тормозит активность mTORC1 и предотвращает увеличение гликолиза при активации Т-лимфоцитов и блокирует рост и пролиферацию Т-лимфоцитов, вызывая состояние анергии [41].

В то время как mTORC1 стимулирует анаболические процессы и рост клеток, АМПК является широко известным регулятором энергетического статуса, который стимулирует выработку энергии за счет катаболизма [42]. Комплекс АМПК активируется увеличением отношения АМФ/АТФ. Ряд киназ может активировать АМПК, включая киназу V1 (LKB1) и кальций/кальмодулин-зависимую киназу протеинкиназы II (CaMKKII) [43]. LKB1 был впервые идентифицирован как супрессор опухолей, ответственный за синдром Пицца-Джегерса, аутомно-доминантное расстройство, которое приводит к кишечным гамартомам, повреждению мукозы и повышенному риску спонтанных эпителиальных карцином [44]. LKB1 необходим для активации АМПК в условиях клеточного стресса [45], а Т-специфичный нокаут LKB1 приводит к частичной блокировке развития тимоцитов и общему уменьшению количества периферических Т-лимфоцитов [46-48]. В LKB1-дефицитных Т-лимфоцитах нарушен гликолиз и липидный обмен: увеличена скорость гликолиза и снижена способность адаптивно повышать окисление липидов при стрессе [48]. АМПК α 1-/- Т-лимфоциты характеризовались уменьшением способности реагировать на метаболический стресс и переходить от гликолитического и анаболического метаболизма к окислению липидов и катаболизму [48]. Мишенью АМПК является в том числе ацетил-КоА-карбоксилаза. Фосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы ингибирует синтез малонил-КоА [42], а поскольку малонил-КоА является ингибитором SPT1a, это подавляет синтез жирных кислот и вместо этого способствует их окислению. АМПК может также предотвращать активацию mTORC1 [41]. Это регулирование mTORC1 АМПК может иметь решающее значение для баланса этих взаимоисключающих путей [48]. АМПК стимулирует процессы аутофагии [49]. Аутофагия и лизосомальная деградация цитоплазматического материала необходимы как для контроля качества клеток, так и как внутриклеточный источник нутриентов. Стимуляция Т-лимфоцитов приводит к транзиторной активации аутофагии, которая необходима для выживаемости и активации Т-лимфоцитов, и

АМПК может способствовать этому ответу [50].

Подобно избирательной регуляции метаболизма в регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитах, осуществляемой mTOR и АМПК, индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α) является важным транскрипционным медиатором избирательной регуляции метаболизма Т-хелперов 17. Учитывая наличие гипоксических сайтов в лимфоидной ткани, кишечнике и воспалительных очагах, этот фактор может играть важную роль в метаболизме Т-лимфоцитов. HIF-1 α способствует экспрессии всех гликолитических генов, включая ген, кодирующий Glut1. HIF-1 α избирательно экспрессируется в дифференцированных Т-хелперы-17 клетках. HIF-1 α играет ключевую роль в судьбе Т-лимфоцитов на этом этапе, поскольку дефицит HIF-1 α подавляет Т-хелперы 17 и вместо этого увеличивает количество регуляторных Т-лимфоцитов. Механизм, посредством которого HIF-1 α регулирует развитие Т-хелперов 17 и регуляторных Т-лимфоцитов, не определен, но, по-видимому, включает как метаболические, так и неметаболические пути. Метаболический путь, вероятно, включает индукцию гликолиза, что благоприятствует увеличению соотношения Т-хелперы 17/регуляторные Т-лимфоциты. Непосредственно HIF-1 α повышает транскрипционную активность фактора ROR γ t в локусе гена, кодирующего IL-17. Метаболические и сигнальные взаимодействия гипоксии и HIF-1 α могут оказывать большое влияние на Т-лимфоциты [17].

Очевидно, что регуляция и переключение метаболических путей в Т-лимфоцитах связаны с процессами пролиферации и дифференцировки, которые контролируются транскрипционными и посттранскрипционными механизмами, и определяют как метаболизм, так и функцию / дифференцировку Т-лимфоцитов. Кроме того, метаболический статус организма в целом (обеспеченность нутриентами, стресс) может влиять на метаболизм лимфоцитов, изменяя их функциональную активность. Изучение влияния метаболической регуляции, роли микроокружения, обеспеченности субстратами на функциональную активность Т-лимфоцитов способствует раскрытию новых подходов к терапии патологии иммунной системы. Выявление возможных мишеней в метаболических программах может дать новые терапевтические возможности для модуляции иммунного ответа в условиях иммуносупрессии или воспаления.

Литература

1. Glucose transporter 1 expression identifies a population of cycling CD4⁺ CD8⁺ human thymocytes with high CXCR4-induced chemotaxis / L. Swainson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005 Sep. – Vol. 102, N 36. – P. 12867–12872.
2. Warburg, O. Metabolism of leukocytes / O. Warburg, K. Gawehn, A. W. Geissler // *Z. Naturforsch. B.* – 1958 Aug. – Vol. 13B, N 8. – P. 515–516.
3. Fox, C. J. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response / C. J. Fox, P. S. Hammerman, C. B. Thompson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005 Nov. – Vol. 5, N 11. – P. 844–852.
4. In vitro evidence that cytokine receptor signals are required for differentiation of double positive thymocytes into functionally mature CD8⁺ T cells / Q. Yu [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003 Feb. – Vol. 197, N 4. – P. 475–487.
5. Activation of PI3K is indispensable for interleukin 7-mediated viability, proliferation, glucose use, and growth of T cell acute lymphoblastic leukemia cells / J. T. Barata [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004 Sep. – Vol. 200, N 5. – P. 659–669.
6. Jacobs, S. R. IL-7 is essential for homeostatic control of T cell metabolism in vivo / S. R. Jacobs, R. D. Michalek, J. C. Rathmell // *J. Immunol.* – 2010 Apr. – Vol. 184, N 7. – P. 3461–3469.
7. Cutting edge: Distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets / R. D. Michalek [et al.] // *J. Immunol.* – 2011 Mar. – Vol. 186, N 6. – P. 3299–3303.
8. Шейбак, В. М. Метаболическая активность лимфоцитов при введении биологически активных веществ и ксенобиотиков // В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2012. – № 4. – С. 37–43.
9. Vander Heiden, M. G. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation / M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson // *Science.* – 2009 May. – Vol. 324, N 5930. – P. 1029–1033.
10. Bental, M. Metabolic changes in activated T cells: an NMR study of human peripheral blood lymphocytes / M. Bental, C. Deutsch // *Magn. Reson. Med.* – 1993 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 317–326.
11. Macintyre, A. N. Activated lymphocytes as a metabolic model for carcinogenesis / A. N. Macintyre, J. C. Rathmell // *Cancer Metab.* – 2013 Jan. – Vol. 1, N 1. – P. 5.
12. Michalek, R. D. The metabolic life and times of a T-cell / R. D. Michalek, J. C. Rathmell // *Immunol. Rev.* – 2010 Jul. – Vol. 236. – P. 190–202.
13. Jameson, S. C. Maintaining the norm: T-cell homeostasis / S. C. Jameson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002 Aug. – Vol. 2, N 8. – P. 547–556.
14. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways / S. R. Jacobs [et al.] // *J. Immunol.* – 2008 Apr. – Vol. 180, N 7. – P. 4476–4486.
15. Anergic T cells are metabolically anergic / Y. Zheng [et al.] // *J. Immunol.* – 2009 Nov. – Vol. 183, N 10. – P. 6095–6101.
16. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy / Y. Zheng [et al.] // *J. Immunol.* – 2007 Feb. – Vol. 178, N 4. – P. 2163–2170.
17. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells / L. Z. Shi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011 Jul. – Vol. 208, N 7. – P.

- 1367–1376.
18. Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling / S. P. Cobbold [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009 Jul. – Vol. 106, N 29. – P. 12055–12060.
 19. Characterization of the metabolic phenotype of rapamycin-treated CD8+ T cells with augmented ability to generate long-lasting memory cells / S. He [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011 – Vol. 6, N 5. – P. e21017.
 20. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development / G. J. van der Windt [et al.] // *Immunity.* – 2012 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 68–78.
 21. Gerriets, V. A. Metabolic pathways in T cell fate and function / V. A. Gerriets, J. C. Rathmell // *Trends Immunol.* – 2012 Apr. – Vol. 33, N 4. – P. 168–173.
 22. Ciofani, M. Notch promotes survival of pre-T cells at the β -selection checkpoint by regulating cellular metabolism / M. Ciofani, J. C. Zuniga-Pflucker // *Nat. Immunol.* – 2005 Sep. – Vol. 6, N 9. – P. 881–888.
 23. In the absence of extrinsic signals, nutrient utilization by lymphocytes is insufficient to maintain either cell size or viability / J. C. Rathmell [et al.] // *Mol. Cell.* – 2000 Sep. – Vol. 6, N 3. – P. 683–692.
 24. Pearson, C. Exogenous amino acids are essential for interleukin-7 induced CD8 T cell growth / C. Pearson, A. Silva, B. Seddon // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. e33998.
 25. IL-7 promotes Glut1 trafficking and glucose uptake via STAT5-mediated activation of Akt to support T cell survival / J. A. Wofford [et al.] // *Blood.* – 2008 Feb. – Vol. 111, N 4. – P. 2101–2111.
 26. Dang, C. V. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities / C. V. Dang, A. Le, P. Gao // *Clin. Cancer Res.* – 2009 Nov. – Vol. 15, N 21. – P. 6479–6483.
 27. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism / P. Gao [et al.] // *Nature.* – 2009 Apr. – Vol. 458, N 7239. – P. 762–765.
 28. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation / R. Wang [et al.] // *Immunity.* – 2011 Dec. – Vol. 35, N 6. – P. 871–882.
 29. Anaphase-promoting complex/cyclosome-Cdh1 coordinates glycolysis and glutaminolysis with transition to S phase in human T lymphocytes / S. L. Colombo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010 Nov. – Vol. 107, N 44. – P. 18868–18873.
 30. LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response / S. J. Bensinger [et al.] // *Cell.* – 2008 Jul. – Vol. 134, N 1. – P. 97–111.
 31. Edinger, A. L. Controlling cell growth and survival through regulated nutrient transporter expression / A. L. Edinger // *Biochem. J.* – 2007 Aug. – Vol. 406, N 1. – P. 1–12.
 32. Akt substrate TBC1D1 regulates GLUT1 expression through the mTOR pathway in 3T3-L1 adipocytes / Q. L. Zhou [et al.] // *Biochem. J.* – 2008 May. – Vol. 411, N 3. – P. 647–655.
 33. Wieman, H. L. Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking / H. L. Wieman, J. A. Wofford, J. C. Rathmell // *Mol. Biol. Cell.* – 2007 Apr. – Vol. 18, N 4. – P. 1437–1446.
 34. An essential role for the Glut1 PDZ-binding motif in growth factor regulation of Glut1 degradation and trafficking / H. L. Wieman [et al.] // *Biochem. J.* – 2009 Mar. – Vol. 418, N 2. – P. 345–367.
 35. Miyamoto, S. Akt mediates mitochondrial protection in cardiomyocytes through phosphorylation of mitochondrial hexokinase-II / S. Miyamoto, A. N. Murphy, J. H. Brown // *Cell. Death Differ.* – 2008 Mar. – Vol. 15, N 3. – P. 521–529.
 36. John, S. Subcellular localization of hexokinases I and II directs the metabolic fate of glucose / S. John, J. N. Weiss, B. Ribalet // *PLoS ONE.* – 2011 Mar. – Vol. 6, N 3. – P. e17674.
 37. Chi, H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions / H. Chi // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012 Apr. – Vol. 12, N 5. – P. 325–338.
 38. Requirement for ribosomal protein S6 kinase 1 to mediate glycolysis and apoptosis resistance induced by Pten deficiency / P. Tandon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011 Feb. – Vol. 108, N 6. – P. 2361–2365.
 39. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth / T. Porstmann [et al.] // *Cell. Metab.* – 2008 Sep. – Vol. 8, N 3. – P. 224–236.
 40. Deberardinis, R. J. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent modulation of carnitine palmitoyltransferase 1A expression regulates lipid metabolism during hematopoietic cell growth / R. J. Deberardinis, J. J. Lum, C. B. Thompson // *J. Biol. Chem.* – 2006 Dec. – Vol. 281, N 49. – P. 37372–37380.
 41. Powell, J. D. The mammalian target of rapamycin: linking T cell differentiation, function, and metabolism / J. D. Powell, G. M. Delgoffe // *Immunity.* – 2010 Sep. – Vol. 33, N 3. – P. 301–311.
 42. Hardie, D. G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy / D. G. Hardie // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2007 Oct. – Vol. 8, N 10. – P. 774–785.
 43. Regulation of the energy sensor AMP-activated protein kinase by antigen receptor and Ca²⁺ in T lymphocytes / P. Tamás [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006 Jul. – Vol. 203, N 7. – P. 1665–1670.
 44. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase / D. E. Jenne [et al.] // *Nat. Genet.* – 1998 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 38–43.
 45. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress / R. J. Shaw [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004 Mar. – Vol. 101, N 10. – P. 3329–3335.
 46. The serine/threonine kinase LKB1 controls thymocyte survival through regulation of AMPK activation and Bcl-XL expression / Y. Cao [et al.] // *Cell. Res.* – 2010 Jan. – Vol. 20, N 1. – P. 99–108.
 47. LKB1 is essential for the proliferation of T-cell progenitors and mature peripheral T cells / P. Tamás [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2010 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 242–253.
 48. The liver kinase B1 is a central regulator of T cell development, activation, and metabolism / N. J. MacIver [et al.] // *J. Immunol.* – 2011 Oct. – Vol. 187, N 8. – P. 4187–4198.
 49. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks / S. Alers [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2012 Jan. – Vol. 32, N 1. – P. 2–11.
 50. Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation / V. M. Hubbard [et al.] // *J. Immunol.* – 2010 Dec. – Vol. 185, N 15. – P. 7349–7357.

Поступила 06.03.2018 г.
Принята в печать 29.11.2018 г.

References

1. Swainson L, Kinet S, Manel N, Battini JL, Sitbon M, Taylor N. Glucose transporter 1 expression identifies a population of cycling CD4⁺ CD8⁺ human thymocytes with high CXCR4-induced chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep;102(36):12867-72. doi: 10.1073/pnas.0503603102
2. Warburg O, Gawehn K, Geissler AW. Metabolism of leukocytes. *Z Naturforsch B*. 1958 Aug;13B(8):515-6.
3. Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat Rev Immunol*. 2005 Nov;5(11):844-52. doi: 10.1038/nri1710
4. Yu Q, Erman B, Bhandoola A, Sharrow SO, Singer A. In vitro evidence that cytokine receptor signals are required for differentiation of double positive thymocytes into functionally mature CD8⁺ T cells. *J Exp Med*. 2003 Feb;197(4):475-87.
5. Barata JT, Silva A, Brandao JG, Nadler LM, Cardoso AA, Boussiotis VA. Activation of PI3K is indispensable for interleukin 7-mediated viability, proliferation, glucose use, and growth of T cell acute lymphoblastic leukemia cells. *J Exp Med*. 2004 Sep;200(5):659-69. doi: 10.1084/jem.20040789
6. Jacobs SR, Michalek RD, Rathmell JC. IL-7 is essential for homeostatic control of T cell metabolism in vivo. *J Immunol*. 2010 Apr;184(7):3461-9. doi: 10.4049/jimmunol.0902593
7. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, Macintyre AN, MacIver NJ, Mason EF, et al. Cutting edge: Distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets. *J Immunol*. 2011 Mar;186(6):3299-303. doi: 10.4049/jimmunol.1003613
8. Sheybak VM, Pavlyukovets AY. Metabolic activity of lymphocytes in the administration of biologically active substances and xenobiotics. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2012;(4):37-43. (In Russ.)
9. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009 May;324(5930):1029-33. doi: 10.1126/science.1160809
10. Bental M, Deutsch C. Metabolic changes in activated T cells: an NMR study of human peripheral blood lymphocytes. *Magn Reson Med*. 1993 Mar;29(3):317-26.
11. Macintyre AN, Rathmell JC. Activated lymphocytes as a metabolic model for carcinogenesis. *Cancer Metab*. 2013 Jan;1(1):5. doi: 10.1186/2049-3002-1-5
12. Michalek RD, Rathmell JC. The metabolic life and times of a T-cell. *Immunol Rev*. 2010 Jul;236:190-202. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00911.x
13. Jameson SC. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2002 Aug;2(8):547-56.
14. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, Wofford JA, Wieman HL, Hammen JJ, et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol*. 2008 Apr;180(7):4476-86.
15. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, Wofford JA, Wieman HL, Hammen JJ, et al. Anergic T cells are metabolically anergic. *J Immunol*. 2009 Nov;183(10):6095-101. doi: 10.4049/jimmunol.0803510
16. Zheng Y, Collins SL, Lutz MA, Allen AN, Kole TP, Zarek PE, et al. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy. *J Immunol*. 2007 Feb;178(4):2163-70.
17. Shi LZ, Wang R, Huang G, Vogel P, Neale G, Green DR, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med*. 2011 Jul;208(7):1367-76. doi: 10.1084/jem.20110278
18. Cobbold SP, Adams E, Farquhar CA, Nolan KF, Howie D, Lui KO, et al. Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul;106(29):12055-60. doi: 10.1073/pnas.0903919106
19. He S, Kato K, Jiang J, Wahl DR, Mineishi S, Fisher EM, et al. Characterization of the metabolic phenotype of rapamycin-treated CD8⁺ T cells with augmented ability to generate long-lasting memory cells. *PLoS One*. 2011;6(5):e20107. doi: 10.1371/journal.pone.0020107
20. van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, Curtis JD, Freitas TC, Amiel E, et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8⁺ T cell memory development. *Immunity*. 2012 Jan;36(1):68-78. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.007
21. Gerriets VA, Rathmell JC. Metabolic pathways in T cell fate and function. *Trends Immunol*. 2012 Apr;33(4):168-73. doi: 10.1016/j.it.2012.01.010
22. Ciofani M, Zuniga-Pflucker JC. Notch promotes survival of pre-T cells at the β -selection checkpoint by regulating cellular metabolism. *Nat Immunol*. 2005 Sep;6(9):881-8.
23. Rathmell JC, Vander Heiden MG, Harris MH, Frauwirth KA, Thompson CB. In the absence of extrinsic signals, nutrient utilization by lymphocytes is insufficient to maintain either cell size or viability. *Mol Cell*. 2000 Sep;6(3):683-92.
24. Pearson C, Silva A, Seddon B. Exogenous amino acids are essential for interleukin-7 induced CD8 T cell growth. *PLoS One*. 2012;7(4):e33998. doi: 10.1371/journal.pone.0033998
25. Wofford JA, Wieman HL, Jacobs SR, Zhao Y, Rathmell JC. IL-7 promotes Glut1 trafficking and glucose uptake via STAT5-mediated activation of Akt to support T cell survival. *Blood*. 2008 Feb;111(4):2101-11.
26. Dang CV, Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov;15(21):6479-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0889
27. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, Kita K, Ochi T, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 2009 Apr;458(7239):762-5. doi: 10.1038/nature07823
28. Wang R, Dillon CP, Shi LZ, Milasta S, Carter R, Finkelstein D, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*. 2011 Dec;35(6):871-82. doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.021
29. Colombo SL, Palacios-Callender M, Frakich N, De Leon J, Schmitt CA, Boorn L, et al. Anaphase-promoting complex/cyclosome-Cdh1 coordinates glycolysis and glutaminolysis with transition to S phase in human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov;107(44):18868-73. doi: 10.1073/pnas.1012362107
30. Bensinger SJ, Bradley MN, Joseph SB, Zelcer N, Janssen EM, Hausner MA, et al. LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response. *Cell*. 2008 Jul;134(1):97-111. doi: 10.1016/j.cell.2008.04.052
31. Edinger AL. Controlling cell growth and survival through regulated nutrient transporter expression. *Biochem J*. 2007 Aug;406(1):1-12. doi: 10.1042/BJ20070490
32. Zhou QL, Jiang ZY, Holik J, Chawla A, Hagan GN, Leszyk J, et al. Akt substrate TBC1D1 regulates GLUT1 expression through the mTOR pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J*. 2008 May;411(3):647-55. doi: 10.1042/BJ20071084

33. Wieman HL, Wofford JA, Rathmell JC. Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Mol Biol Cell*. 2007 Apr;18(4):1437-46.
34. Wieman HL, Horn SR, Jacobs SR, Altman BJ, Kornbluth S, Rathmell JC. An essential role for the Glut1 PDZ-binding motif in growth factor regulation of Glut1 degradation and trafficking. *Biochem J*. 2009 Mar;418(2):345-67. doi: 10.1042/BJ20081422
35. Miyamoto S, Murphy AN, Brown JH. Akt mediates mitochondrial protection in cardiomyocytes through phosphorylation of mitochondrial hexokinase-II. *Cell Death Differ*. 2008 Mar;15(3):521-9.
36. John S, Weiss JN, Ribalet B. Subcellular localization of hexokinases I and II directs the metabolic fate of glucose. *PLoS One*. 2011 Mar;6(3):e17674. doi: 10.1371/journal.pone.0017674
37. Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol*. 2012 Apr; 12(5):325-38.
38. Tandon P, Gallo CA, Khatri S, Barger JF, Yepiskoposyan H, Plas DR. Requirement for ribosomal protein S6 kinase 1 to mediate glycolysis and apoptosis resistance induced by Pten deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb;108(6):2361-5. doi: 10.1073/pnas.1013629108
39. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leevers S, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab*. 2008 Sep;8(3):224-36. doi: 10.1016/j.cmet.2008.07.007
40. Deberardinis RJ, Lum JJ, Thompson CB. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent modulation of carnitine palmitoyltransferase 1A expression regulates lipid metabolism during hematopoietic cell growth. *J Biol Chem*. 2006 Dec;281(49):37372-80. doi: 10.1074/jbc.M608372200
41. Powell JD, Delgoffe GM. The mammalian target of rapamycin: linking T cell differentiation, function, and metabolism. *Immunity*. 2010 Sep;33(3):301-11. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.002
42. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Oct;8(10):774-85. doi: 10.1038/nrm2249
43. Tamás P, Hawley SA, Clarke RG, Mustard KJ, Green K, Hardie DG, et al. Regulation of the energy sensor AMP-activated protein kinase by antigen receptor and Ca²⁺ in T lymphocytes. *J Exp Med*. 2006 Jul;203(7):1665-70. doi: 10.1084/jem.20052469
44. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998 Jan;18(1):38-43. doi: 10.1038/ng0198-38
45. Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N, Hurley RL, Witters LA, DePinho RA, et al. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar;101(10):3329-35.
46. Cao Y, Li H, Liu H, Zheng C, Ji H, Liu X. The serine/threonine kinase LKB1 controls thymocyte survival through regulation of AMPK activation and Bcl-XL expression. *Cell Res*. 2010 Jan;20(1):99-108. doi: 10.1038/cr.2009.141
47. Tamás P, Macintyre A, Finlay D, Clarke R, Feijoo-Camero C, Ashworth A, et al. LKB1 is essential for the proliferation of T-cell progenitors and mature peripheral T cells. *Eur J Immunol*. 2010 Jan;40(1):242-53. doi: 10.1002/eji.200939677
48. MacIver NJ, Blagih J, Saucillo DC, Tonelli L, Griss T, Rathmell JC, et al. The liver kinase B1 is a central regulator of T cell development, activation, and metabolism. *J Immunol*. 2011 Oct;187(8):4187-98. doi: 10.4049/jimmunol.1100367
49. Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol*. 2012 Jan;32(1):2-11. doi: 10.1128/MCB.06159-11
50. Hubbard VM, Valdor R, Patel B, Singh R, Cuervo AM, Macian F. Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation. *J Immunol*. 2010 Dec;185(12):7349-57. doi: 10.4049/jimmunol.1000576

Submitted 06.03.2018

Accepted 29.11.2018

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет;

Павлюковец А.Ю. – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Sheibak V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Biologic Chemistry, Grodno State Medical University;

Pauliukavets A.Y. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology named after S.I. Gelberg, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга. E-mail: anastasiayk@mail.ru – Павлюковец Анастасия Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Microbiology, Virology and Immunology named after S.I. Gelberg. E-mail: anastasiayk@mail.ru – Anastasiya Y. Pauliukavets.