

УДК [612.014.4+612.015.3+577.12]+(470.1/2)

О.В. Зубаткина¹, М.Я. Малахова², А.А. Попов¹**ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПИРУВАТНОГО СДВИГА
В КРОВИ У СЕВЕРЯН**¹ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Архангельск, Российская Федерация;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Российская ФедерацияO.V. Zubatkina¹, M.Ja. Malahova², A.A. Popov¹**POSSIBLE MECHANISMS OF THE PYRUVATE SHIFT FORMATION
IN THE BLOOD OF PEOPLE LIVING IN THE NORTH**¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;² Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg, Russian Federation

Резюме. Успешная адаптация организма человека к условиям севера базируется на инвариантности, специфической направленности метаболических процессов, обеспечивающих переход на иной, «полярный» (Панин Л.Е., 1978) тип метаболизма. **Материалы и методы.** Определялись показатели углеводного и липидного обменов плазмы крови у 106 практически здоровых волонтеров, проживающих в Архангельске не менее 20 лет. Все волонтеры (41 мужчина и 65 женщин) были заняты в сфере умственного труда, в среднем возраст в группе обследованных составил 32 (8,7) лет, индекс массы тела 23,4 (2,1). **Результаты и обсуждение.** Установлено, что метаболитный профиль крови у 78% обследованных северян имеет особенность: уровень пирувата превышает верхнюю границу референсного интервала. Рассмотрены возможные механизмы формирования надреференсного содержания пирувата в крови у северян. Дана оценка участия АМПК, JAK/STAT, PI-3K путей сигналинга в метаболических внутриклеточных перестройках, которые направлены на покрытие возрастающих при адаптации к северным условиям энергетических нужд. На наш взгляд, поддержание динамического равновесия на новом уровне энергообеспечения становится возможным благодаря изменению функциональной роли пирувата и в катаболических, и в анаболических процессах, в результате чего протекание и тех, и других сопровождается увеличением его цитозольного пула и повышенным выходом пирувата из клеток в кровотоки.

Ключевые слова: север, адаптация, полярный метаболизм, пируват

Abstract. Successful adaptation of the human body to the conditions of the north is based on the invariant, specific direction of the metabolic processes, providing a transition to a different, «polar» (Panin L.E., 1978) type of metabolism. **Materials and methods.** The parameters of carbohydrate and lipid metabolism of blood plasma were determined in 106 healthy volunteers living in Arkhangelsk for at least 20 years. All volunteers (41 men and 65 women) were engaged in intellectual labor, their average age was 32 (8,7) years and body mass index was 23,4 (2,1). **Results and discussion.** It was found that 78% of the examined people have specific blood metabolite profile with the level of pyruvate exceeding the upper limit of the reference interval. Also, possible mechanisms of the formation of this over-referenced pyruvate level in the blood of the Northern people are observed. The estimation was made of the involvement of AMPK, JAK/STAT, PI-3K signaling in metabolic intracellular rearrangements aimed at covering the increasing energy demands for adaptation to northern conditions. In our opinion, the maintenance of the dynamic equilibrium at a new level of energy supply becomes possible due to a change in the functional role of pyruvate in both catabolic and anabolic processes. As a result, the course of both processes is accompanied by an increase in cytosolic pool of pyruvate and by its increased release from the cells into the bloodstream.

Keywords: north, adaptation, polar metabolism, pyruvate

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Зубаткина Ольга Владимировна
ozbiochem@gmail.com

Дата поступления 09.04.2018

Образец цитирования:

Зубаткина О.В., Малахова М.Я., Попов А.А. Возможные механизмы формирования пируватного сдвига в крови у северян. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №2, с. 176–183, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-176-183

Contact information of the author responsible for correspondence:

Ol'ga V. Zubatkina
ozbiochem@gmail.com

Received 09.04.2018

For citation:

Zubatkina O.V., Malahova M.Ja., Popov A.A. Possible Mechanisms of the Pyruvate Shift Formation in the Blood of People Living in the North. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 2, pp. 176–183. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-176-183 (In Russ)

Введение

Исследование адаптивных изменений, происходящих в организме человека на Севере, представляет научный интерес не одно десятилетие. Устойчивая адаптация является важным фактором резистентности организма и реализуется через приспособительное изменение метаболизма и поддержание такого его уровня, который обеспечивал бы оптимизацию гомеостаза в экстремальных северных условиях. Установлено, что происходит формирование «полярного» (Панин Л.Е., 1978) типа метаболизма, и этот качественно новый уровень функционирования достигается напряжением управляющих механизмов и метаболической перестройкой, характеризующейся значительными изменениями в обменных процессах для покрытия возросших энергетических нужд [1, 2, 3, 4]. Оценка глубины возникающих метаболических сдвигов весьма непростая и требует знания «демаркационных границ» биомаркеров, которые определяли бы крайние величины индивидуальной изменчивости биохимических процессов при сохранении здоровья. Пируват является ключевым метаболитом нескольких метаболических путей и может быть использован клеткой как энергетический и как пластический субстрат. Образование пирувата в клетке происходит преимущественно в результате гликолиза, а также при окислении лактата, малата, деаминации аланина и превращении некоторых других аминокислот. Метаболизм пирувата связан с активностью целого ряда ферментов (PDH, PC, LDH, PK, ALT, PDP, PDK), работой мембранных переносчиков (VDAC, MPC, MCT) [5, 6]. Концентрация данного интермедиата в крови напрямую коррелирует с его содержанием внутри клеток и выходом из них. Стойкое повышение уровня внеклеточного пирувата может послужить индикатором возникших метаболических изменений в клетках. С этих позиций важным представляется понимание молекулярных механизмов установления надреферентных значений пирувата в крови у северян.

Материалы и методы

Исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000). Были обследованы 106 практически здоровых жителей Архангельска обоего пола (45 мужчин и 61 женщина), средний возраст которых составил 32 (8,7) года, индекс массы тела 23,4 (2,1). Волонтерами являлись студенты и преподаватели вузов, научные сотрудники, офисные служащие, родившиеся и (или) проживающие в Архангельске не менее 20 лет. Забор венозной крови проводился в утренние часы натощак в весенний период (апрель-май). Во всех пробах определяли количественные показатели углеводного (глюкоза, лактат, пируват) и липидного (неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды) обменов. В пробах, где было выявлено высокое содержание НЭЖК, дополнительно оценивался уровень лептина. Определение концентрации метаболитов проводили на биохимическом анализаторе Stat fax 1904 Plus (Awareness Technology, США) с использованием унифицированных методик и стандартных наборов реактивов фирм «DiaSys» и «Human» (Германия). Содержание лептина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора фирмы DRG Instruments GmbH (Германия) на фотометре Multiscan MS (Labsystems, Финляндия). Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Вычислялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD). Полученные результаты сопоставляли с референтным интервалом значений для каждого из определяемых показателей.

Результаты

Рассчитанные средние значения показателей крови указаны в таблице, где также отображены их референтные интервалы.

Таблица 1
Средние значения биохимических показателей крови у обследованных (n=106)

Table 1
Mean values of metabolites concentrations in blood of examined volunteers (n=106)

Показатели / laboratory findings	M (SD)	референсный интервал / reference interval
глюкоза (ммоль/л) / glucose (mmol/l)	4,37 (0,52)	3,38–5,8
лактат (ммоль/л) / lactate (mmol/l)	0,95 (0,34)	0,45–2,2
пируват (мкмоль/л) / pyruvate (μmol/l)	94,34 (34,01)	41–67
триглицериды (ммоль/л) / triacylglycerols (mmol/l)	0,89 (0,36)	<1,7
НЭЖК (ммоль/л) / NEFA (mmol/l)	0,49 (0,21)	0,1–0,6

Анализ полученных данных позволяет заключить, что средние значения четырех из пяти определяемых показателей находятся в интервале их референсных величин. Исключение составляет пируват, средний уровень которого превышает свою верхнюю границу. Представлялось важным проанализировать индивидуальные величины показателей в характеристике усредненных значений группы. Отображения флуктуаций концентраций показателей с выделением границ их референсного интервала представлены на графиках в виде точек, количественно соответствующих числу всех определяемых случаев (n=106). Так, все точки графика, отражающие содержание глюкозы в крови у каждого из волонтеров, не выходили за пределы референсных значений данного показателя (рис. 1А). Аналогично, в пределах своих референсных значений находились концентрации лактата (рис. 1В) и триглицеридов (рис. 1С). Иная картина наблюдается в графиках, отображающих концентрации НЭЖК (рис. 1D) и пирувата (рис. 1Е).

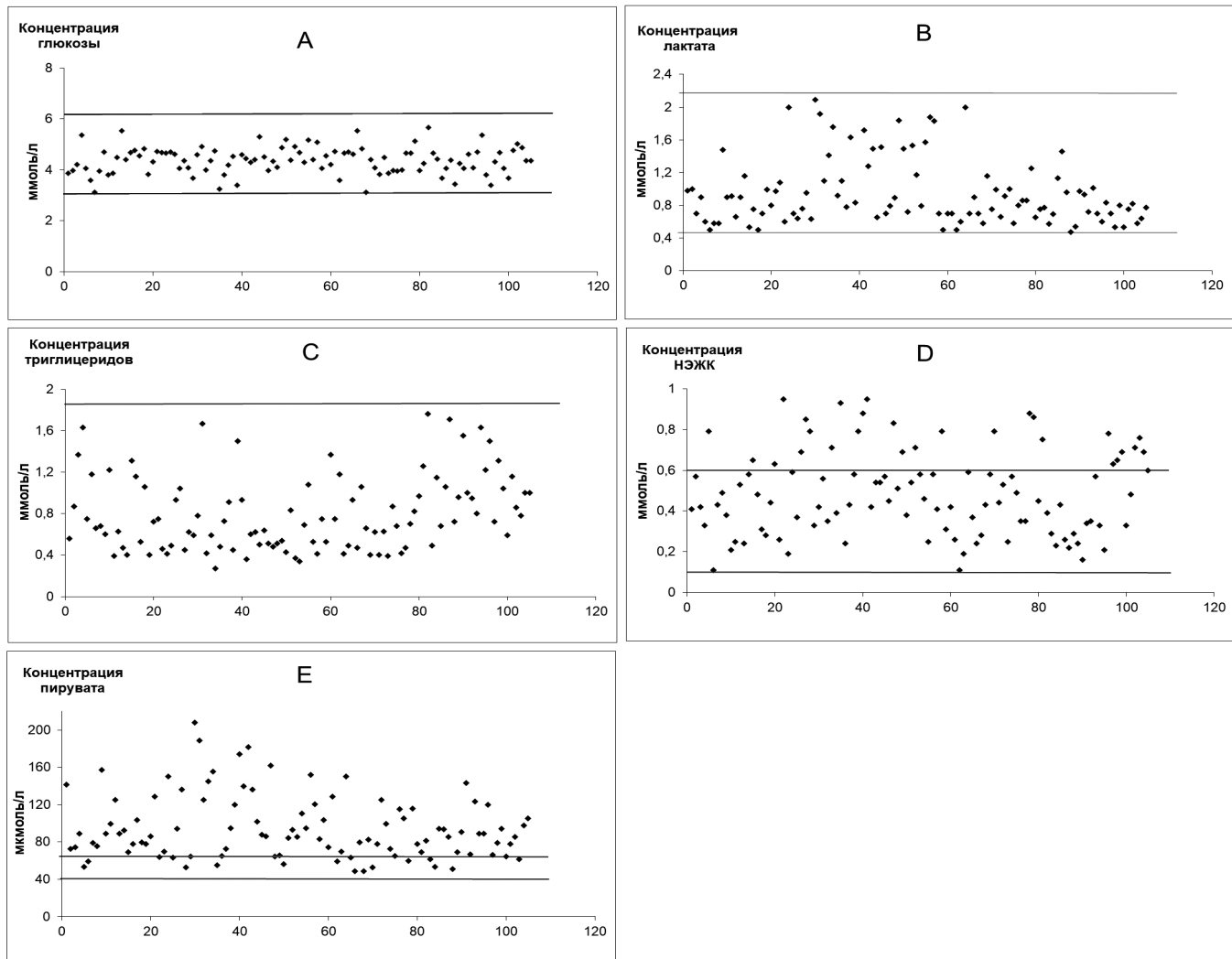


Рис. 1. Пределы референсных интервалов и концентрации метаболитов у жителей Архангельска

Fig. 1. Reference interval limits and metabolites concentration in habitants of Arkhangelsk (A-glucose, B-lactate, C-triacylglycerols, D-nonesterified fatty acids, E-pyruvate)

Несмотря на то, что рассчитанные средние значения НЭЖК соответствовали референсному интервалу, в 27 пробах (25% от общего числа определений) концентрация НЭЖК превышала его верхнюю границу. Дополнительно проведенное определение лептина в каждой из этих проб показало соответствие его содержания референсному диапазону (0,5–13,8 нг/мл), а средний уровень равнялся 2,34 (0,81) нг/мл. Значения пирувата, наоборот, только в 24 случаях (22% от общего числа определений) находились в референсном коридоре, в то время как в 82 пробах (78%) концентрация пирувата была выше его верхней границы.

Каковы возможные причины установления надреференсного уровня пирувата в крови обследованных? Современные представления о внутриклеточных процессах позволяют более детализировано рассмотреть молекулярные механизмы формирования данной особенности метаболического профиля у северян.

Обсуждение полученных результатов

Продукция энергии имеет решающее значение для успешного протекания адаптационных процессов, когда значительно возрастает потребность клеток в энергетическом обеспечении перехода на новый режим функционирования и его поддержания, что сопровождается повышением основного обмена, наблюдаемым в условиях северных широт [7]. Для покрытия растущего энергетического запроса происходит усиление интенсивности ряда путей наработки АТФ, как более энергоэффективных — β -окисление жирных кислот, так и более быстрых — гликолиз и глутаминолиз. В обычных условиях подавляющее количество образованного в результате гликолиза пирувата поступает из цитозоля внутрь митохондрий для окисления и синтеза АТФ. В условиях, когда соотношение АТФ/АМР в клетке снижается, даже незначительный рост количества АМР служит сигналом к запуску АМР-зависимого протеинкиназного пути, что вызывает системные изменения в метаболизме, направленные на образование энергии [8, 9, 10, 11]. АМПК участвует в изменении уровня ряда транскрипционных факторов (SREBP, ChRBER, HNF4 α , FoxO1, PGC1 α , SIRT1), являющихся ключевыми регуляторами экспрессии генов ферментов метаболизма липидов и углеводов, клеточных транспортеров глюкозы, белков термогенеза, митохондриального биогенеза [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Киназное действие АМПК на клеточные мишени (PK, PFK2, GS, FAS, ACC, HCL, HMGR, GPAT, mTORC1) приводит к повышению скорости поглощения глюкозы, усилению гликолиза, стимуляции β -окисления жирных кислот, при этом подавляются липогенез, глюконеогенез, образование гликогена, жирных кислот, холестерина, белковый синтез [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Цепочка событий, связанная с фосфорилированием АМПК киназы PDH

и приводящая к ингибированию пируватдегидрогеназного комплекса, вызывает снижение митохондриального окисления пирувата до ацетил-СоА и, в свою очередь, количества пирувата в митохондриальном матриксе через регуляцию непрямым путем его переноса MPC и работы футильного митохондриального цикла пирувата с участием UCP [26]. Одновременно происходит даунрегуляция пируваткарбоксилазы и превращение пирувата в оксалоацетат уменьшается, в то время как потребность в оксалоацетате увеличивается в связи с активацией β -окисления жирных кислот и необходимостью вовлечения всего образовавшегося ацетил-СоА в цитратный цикл. Еще одним эффектом АМПК является усиление потока глюкозы в клетки и гликолитического пути окисления её до пирувата. Концентрация пирувата быстро растет, что сопровождается истощением пула цитоплазматического NAD⁺, необходимого для поддержания высокой скорости протекания гликолиза. Одним из вариантов восполнения NAD⁺ становится работа цитозольной малатдегидрогеназы [27], обеспечивающей окисление NADH до NAD⁺ в реакции перехода оксалоацетата в малат, субстрат для которой поставляется в результате функционирования митохондриальной малатаспартатной челночной системы. Таким образом, оксалоацетат в условиях интенсивного протекания гликолиза и β -окисления жирных кислот становится более востребованным и удовлетворение возросшей потребности в нем реализуется за счет повышения генерации α -кетоглутарата в ходе глутаминолиза и его последовательных превращений в оксалоацетат в цикле трикарбоновых кислот.

Важную роль в регуляции энергетического гомеостаза, наряду с метаболитами, играют и гормональные модуляторы, такие как лептин и инсулин. Адипокин лептин может активировать АМПК путь, повышает чувствительность клеток к инсулину и имеет общий с ним путь сигналинга, реализующийся через фосфорилирование IRS-2 и последующую активацию PI-3K, что приводит к инициации определенной череды событий [28, 29]. В результате наблюдается метаболический синергизм и формируется ответ, заключающийся в увеличении экспрессии глюкозных транспортеров GLUT4 и GLUT1, скорости поглощения и утилизации глюкозы клетками жировой и мышечной тканей, печени [30].

В отношении обмена ТГ наблюдается разнонаправленность эффектов лептина и инсулина. Лептин повышает теплопродукцию, стимулируя через механизм JAK/STAT сигналинга синтез в адипоцитах термогенина, относящегося к семейству белков-разобщителей [31, 32]. В результате нарушения сопряжения работы электрон-транспортной цепи и образования путем фосфорилирования АТФ усиливается катаболизм, расходуются жиры и выделяется тепло. Инсулин ре-

гулирует процесс синтеза и запасания жира, обеспечивая клетки глюкозой, служащей источником для работы ацетил-CoA и NADPH, используемых в синтезе жирных кислот. Образование NADPH происходит также в результате окислительного декарбоксилирования малата до пирувата с участием маликфермента. Одновременно инсулин контролирует текущий энергетический статус, стимулируя распад глюкозы до конечных продуктов обмена. В то же время при «северном» типе метаболизма повышается использование клетками топливных молекул другого класса – высших жирных кислот, поскольку количество производимой при их окислении АТФ значительно больше по сравнению с глюкозой. Это приводит к пируватному парадоксу: при достаточной его продукции он становится менее востребован для функционирования цикла трикарбоновых кислот, тогда как роль глутаминолиза становится более весомой.

Таким образом, создаются предпосылки накопления пирувата в цитозоле клеток, и, чтобы сохранить тонкое внутриклеточное равновесие между образованным и метаболизированным пируватом, усиливается «откачка» «избыточного» пирувата из клеток в кровоток. Клетка имеет возможность сброса «лишнего» пирувата во внеклеточную среду благодаря работе монокарбоксилатных транспортеров – белков семейства МСТ [33].

Заключение

Возникающая необходимость и в интенсификации катаболизма, и в создании энергетического резерва в форме жиров, держит в постоянном напряжении соот-

ветствующие механизмы сигналинга. Создается обусловленная энергетическими тратами ситуация, цель которой обеспечить новый стабильный уровень функционирования организма в условиях постоянного воздействия разнородных природных факторов севера. Достижению этой цели способствуют: стимуляция поглощения и окисления глюкозы, перенастройка на окисление жирных кислот как более энергоемкого вида топливных молекул, расход энергетического резерва (ТГ), снижение соотношения АТФ/АМР, активация ряда сигнальных путей, работа которых характеризуется как однонаправленностью (повышение экспрессии глюкозных переносчиков, транспорта глюкозы из крови в клетки, увеличение скорости гликолиза), так и разнонаправленностью действия (в отношении окисления жирных кислот, синтеза белков, триглицеридов, углеводов). Сохранение динамического равновесия между интенсивностью и вариантом использования субстратов в катаболических и анаболических процессах (метаболические качели) сопровождается повышенным образованием пирувата при функционировании тех и других и формированием пируватного сдвига.

Возникает вопрос: что отражает надреференсный уровень пирувата в крови практически здоровых северян — устойчивость адаптации или её ненадежность? Может быть, высота надреференсного уровня позволит с большей объективностью оценивать глубину метаболических изменений и послужит маркером риска развития нарушений, например, связанной с метаболическими перестройками инсулиновой резистентности, как платы за адаптацию к условиям Севера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л., Медицина, 1978.
2. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины. Бюллетень СО РАМН, т.33, №6, с.5-10, 2013.
3. Казначеев В.П. (ред), Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л., Медицина, 1980.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марычев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М., Медицина, 1985.
5. Lawrence R. Gray, Sean C. Tompkins, Eric B. Taylor. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. Cell.Mol.Life Sci., V.71, P. 2577-2604, 2014, doi: 10.1007/s00018-013-1539-2
6. Kyle S. McCommis, Brian N. Finck. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions. Biochem.J., V. 443(3), P. 443-454, 2015, doi: 10.1042/BJ20141171
7. Steegmann A.T. Jr. Human cold adaptation: an unfinished agenda. Am. J. Hum. Biol., V. 19(2), P. 218–227, 2007, doi: 10.1002/ajhb.20614

REFERENCES

1. Panin L.E. Energetical aspects of adaptation [Energeticheskie aspekty adaptacii]. L., Medicina, 1978. (in Russian)
2. Panin L.E. Fundamental problems of circumpolar and arctic medicine [Fundamental'nye problemy priropol'noj i arkticheskoj mediciny]. Bulletin of SB RAMS [Bjulleten' SO RAMN], 33 (6), 5-10, 2013. (in Russian)
3. Kaznacheev V.P. (ed.), Mechanisms of human adaptation in high latitudes [Mehanizmy adaptacii cheloveka v uslovijah vysokih shirot]. L., Medicina, 1980. (in Russian)
4. Avcyin A.P., Zhavoronkov A.A., Marychev A.G., Milovanov A.P. Human pathology in the North [Patologija cheloveka na Severe]. M., Medicina, 1985. (in Russian)
5. Lawrence R. Gray, Sean C. Tompkins, Eric B. Taylor. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. Cell.Mol.Life Sci., V.71, P. 2577-2604, 2014, doi: 10.1007/s00018-013-1539-2
6. Kyle S. McCommis, Brian N. Finck. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future

8. Gowans, G.J., Hawley, S.A., Ross, F.A., and Hardie, D.G. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. *Cell Metab.*, V. 18, P. 556–566, 2013, doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.019
9. Li, X., Wang, L., Zhou, X.E., Ke, J., de Waal, P.W., Gu, X., Tan, M.H.E., Wang, D., Wu, D., Xu, H.E., and Melcher, K. Structural basis of AMPK regulation by adenine nucleotides and glycogen. *Cell Res.*, V. 25, P. 50–66, 2015, doi: 10.1038/cr.2014.150
10. Oakhill, J.S., Steel, R., Chen, Z.P., Scott, J.W., Ling, N., Tam, S., and Kemp, B.E. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. *Science*, V. 332, P. 1433–1435, 2011, doi: 10.1126/science.1200094
11. Xiao, B., Sanders, M.J., Carmena, D., Bright, N.J., Haire, L.F., Underwood, E., Patel, B.R., Heath, R.B., Walker, P.A., Hallen, S., et al. Structural basis of AMPK regulation by small molecule activators. *Nat. Commun.*, V. 4, P. 3017, 2013, doi: 10.1038/ncomms4017
12. Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M.M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B., Park, O., Luo, Z., Lefai, E., Shyy, J.Y.J., et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.*, V. 13, P. 376–388, 2011, doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.009
13. Kawaguchi, T., Osatomi, K., Yamashita, H., Kabashima, T., and Uyeda, K. Mechanism for fatty acid “sparing” effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, V. 277, P. 3829–3835, 2002, doi: 10.1074/jbc.M107895200
14. Hong, Y.H., Varanasi, U.S., Yang, W., and Leff, T. AMP-activated protein kinase regulates HNF4alpha transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability. *J. Biol. Chem.*, V. 278, P. 27495–27501, 2003, doi: 10.1074/jbc.M304112200
15. Greer, E.L., Oskoui, P.R., Banko, M.R., Maniar, J.M., Gygi, M.P., Gygi, S.P., and Brunet, A. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor. *J. Biol. Chem.*, V. 282, P. 30107–30119, 2007, doi: 10.1074/jbc.M705325200
16. Jäger, S., Handschin, C., St-Pierre, J., and Spiegelman, B.M. AMP activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, V. 104, P. 12017–12022, 2007, doi: 10.1073/pnas.0705070104
17. Cantó, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J.N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J.C., Elliott, P.J., Puigserver, P., and Auwerx, J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, V. 458, P. 1056–1060, 2009, doi: 10.1038/nature07813
18. Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F., research directions. *Biochem.J.*, V. 443(3), P. 443–454, 2015, doi: 10.1042/BJ20141171
7. Steegmann A.T. Jr. Human cold adaptation: an unfinished agenda. *Am. J. Hum. Biol.*, V. 19(2), P. 218–227, 2007, doi: 10.1002/ajhb.20614
8. Gowans, G.J., Hawley, S.A., Ross, F.A., and Hardie, D.G. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. *Cell Metab.*, V. 18, P. 556–566, 2013, doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.019
9. Li, X., Wang, L., Zhou, X.E., Ke, J., de Waal, P.W., Gu, X., Tan, M.H.E., Wang, D., Wu, D., Xu, H.E., and Melcher, K. Structural basis of AMPK regulation by adenine nucleotides and glycogen. *Cell Res.*, V. 25, P. 50–66, 2015, doi: 10.1038/cr.2014.150
10. Oakhill, J.S., Steel, R., Chen, Z.P., Scott, J.W., Ling, N., Tam, S., and Kemp, B.E. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. *Science*, V. 332, P. 1433–1435, 2011, doi: 10.1126/science.1200094
11. Xiao, B., Sanders, M.J., Carmena, D., Bright, N.J., Haire, L.F., Underwood, E., Patel, B.R., Heath, R.B., Walker, P.A., Hallen, S., et al. Structural basis of AMPK regulation by small molecule activators. *Nat. Commun.*, V. 4, P. 3017, 2013, doi: 10.1038/ncomms4017
12. Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M.M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B., Park, O., Luo, Z., Lefai, E., Shyy, J.Y.J., et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.*, V. 13, P. 376–388, 2011, doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.009
13. Kawaguchi, T., Osatomi, K., Yamashita, H., Kabashima, T., and Uyeda, K. Mechanism for fatty acid “sparing” effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, V. 277, P. 3829–3835, 2002, doi: 10.1074/jbc.M107895200
14. Hong, Y.H., Varanasi, U.S., Yang, W., and Leff, T. AMP-activated protein kinase regulates HNF4alpha transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability. *J. Biol. Chem.*, V. 278, P. 27495–27501, 2003, doi: 10.1074/jbc.M304112200
15. Greer, E.L., Oskoui, P.R., Banko, M.R., Maniar, J.M., Gygi, M.P., Gygi, S.P., and Brunet, A. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor. *J. Biol. Chem.*, V. 282, P. 30107–30119, 2007, doi: 10.1074/jbc.M705325200
16. Jäger, S., Handschin, C., St-Pierre, J., and Spiegelman, B.M. AMP activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, V. 104, P. 12017–12022, 2007, doi: 10.1073/pnas.0705070104
17. Cantó, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J.N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J.C., Elliott, P.J., Puigserver, P., and Auwerx, J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, V. 458, P. 1056–1060, 2009, doi: 10.1038/nature07813
18. Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F.,

- Mihaylova, M.M., Mery, A., Vasquez, D.S., Turk, B.E., and Shaw, R.J. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol. Cell*, V. 30, P. 214–226, 2008, doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003
19. Inoki, K., Zhu, T., and Guan, K.L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, V. 115, P. 577–590, 2003, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00929-2
20. Faller, W.J., Jackson, T.J., Knight, J.R.P., Ridgway, R.A., Jamieson, T., Karim, S.A., Jones, C., Radulescu, S., Huels, D.J., Myant, K.B., et al. mTORC1-mediated translational elongation limits intestinal tumour initiation and growth. *Nature*, V. 517, P. 497–500, 2015, doi: 10.1038/nature13896.
21. Hardie, D.G., Schaffer, B.E., and Brunet, A. AMPK: An Energy-Sensing Pathway with Multiple Inputs and Outputs. *Trends Cell Biol.*, V. 26, P. 190–201, 2016, doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.013
22. Kim, S.-J., Tang, T., Abbott, M., Viscarra, J.A., Wang, Y., and Sul, H.S. AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Mol. Cell. Biol.*, V. 36, P. 1961–1976, 2016, doi: 10.1128/MCB.00244-16
23. Koo, S.-H., Flechner, L., Qi, L., Zhang, X., Sreaton, R.A., Jeffries, S., Hedrick, S., Xu, W., Boussouar, F., Brindle, P., et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*, V. 437, P. 1109–1111, 2005, doi: 10.1038/nature03967
24. McBride, A., Ghilagaber, S., Nikolaev, A., and Hardie, D.G. The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab.*, V. 9, P. 23–34, 2009, doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.008.
25. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.*, V. 25, P. 1895–1908, 2011, doi: 10.1101/gad.17420111.
26. Paula B.M. de Andrade, Marina Casimir, Pierre Maechler. Mitochondrial activation and the pyruvate paradox in a human cell line. *FEBS Letters*, V. 578, P. 224–228, 2004, doi: 10.1016/j.febslet.2004.10.088.
27. M. Lu, L. Zhou, W.C. Stanley, M.E. Cabrera, G.M. Saidel, X. Yu, Role of the malate-aspartate shuttle on the metabolic response to myocardial ischemia, *J. Theor. Biol.*, V. 21, P. 254466 – 254475, 2008, doi: 10.1016/j.jtbi.2008.05.033.
28. Lemmon MA & Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, V. 141, P. 1117–1134, 2010, doi: 10.1016/j.cell.2010.06.011.
29. Ildiko Szanto and C. Ronald Kahn J. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathway in hepatic cell line. *PNAS*, V. 97(5), P. 2355–2360, 2000, doi: 10.1073/pnas.050580497.
30. Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S. Regulatory role of and Auwerx, J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, V. 458, P. 1056–1060, 2009, doi: 10.1038/nature07813
18. Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F., Mihaylova, M.M., Mery, A., Vasquez, D.S., Turk, B.E., and Shaw, R.J. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol. Cell*, V. 30, P. 214–226, 2008, doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003
19. Inoki, K., Zhu, T., and Guan, K.L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, V. 115, P. 577–590, 2003, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00929-2
20. Faller, W.J., Jackson, T.J., Knight, J.R.P., Ridgway, R.A., Jamieson, T., Karim, S.A., Jones, C., Radulescu, S., Huels, D.J., Myant, K.B., et al. mTORC1-mediated translational elongation limits intestinal tumour initiation and growth. *Nature*, V. 517, P. 497–500, 2015, doi: 10.1038/nature13896.
21. Hardie, D.G., Schaffer, B.E., and Brunet, A. AMPK: An Energy-Sensing Pathway with Multiple Inputs and Outputs. *Trends Cell Biol.*, V. 26, P. 190–201, 2016, doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.013
22. Kim, S.-J., Tang, T., Abbott, M., Viscarra, J.A., Wang, Y., and Sul, H.S. AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Mol. Cell. Biol.*, V. 36, P. 1961–1976, 2016, doi: 10.1128/MCB.00244-16
23. Koo, S.-H., Flechner, L., Qi, L., Zhang, X., Sreaton, R.A., Jeffries, S., Hedrick, S., Xu, W., Boussouar, F., Brindle, P., et al. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*, V. 437, P. 1109–1111, 2005, doi: 10.1038/nature03967
24. McBride, A., Ghilagaber, S., Nikolaev, A., and Hardie, D.G. The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab.*, V. 9, P. 23–34, 2009, doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.008.
25. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.*, V. 25, P. 1895–1908, 2011, doi: 10.1101/gad.17420111.
26. Paula B.M. de Andrade, Marina Casimir, Pierre Maechler. Mitochondrial activation and the pyruvate paradox in a human cell line. *FEBS Letters*, V. 578, P. 224–228, 2004, doi: 10.1016/j.febslet.2004.10.088.
27. M. Lu, L. Zhou, W.C. Stanley, M.E. Cabrera, G.M. Saidel, X. Yu, Role of the malate-aspartate shuttle on the metabolic response to myocardial ischemia, *J. Theor. Biol.*, V. 21, P. 254466 – 254475, 2008, doi: 10.1016/j.jtbi.2008.05.033.
28. Lemmon MA & Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, V. 141, P. 1117–1134, 2010, doi: 10.1016/j.cell.2010.06.011.

leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab.*, V. 16, P. S562–S568, 2012, doi: 10.4103/2230-8210.105573.

31. Ukropec, J., Anunciado, R.V., Ravussin, Y., Kozak, L.P. Leptin is required for uncoupling protein-1-independent thermogenesis during cold stress. *Endocrinology*, V. 147, P. 2468-2480, 2006, doi: 10.1210/en.2005-1216.

32. Karl J. Kaiyala, Kayoko Ogimoto, Jarrell T. Nelson, Kenjiro Muta, Gregory J. Morton. Physiological role for leptin in the control of thermal conductance. *Molecular metabolism*, V. 5, P. 892-902, 2016, doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.005.

33. Andrew P. Halestrap, Robert C. Poole and Susan L. Cranmer. Mechanisms and regulation of lactate, pyruvate and ketone body transport across the plasma membrane of mammalian cells and their metabolic consequences. *Biochem. Soc. Trans.*, V. 18(6), P. 1132-1135, 1990, doi: 10.1042/bst0181132.

29. Ildiko Szanto and C. Ronald Kahn J. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathway in hepatic cell line. *PNAS*, V. 97(5), P. 2355–2360, 2000, doi: 10.1073/pnas.050580497.

30. Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S. Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab.*, V. 16, P. S562–S568, 2012, doi: 10.4103/2230-8210.105573.

31. Ukropec, J., Anunciado, R.V., Ravussin, Y., Kozak, L.P. Leptin is required for uncoupling protein-1-independent thermogenesis during cold stress. *Endocrinology*, V. 147, P. 2468-2480, 2006, doi: 10.1210/en.2005-1216.

32. Karl J. Kaiyala, Kayoko Ogimoto, Jarrell T. Nelson, Kenjiro Muta, Gregory J. Morton. Physiological role for leptin in the control of thermal conductance. *Molecular metabolism*, V. 5, P. 892-902, 2016, doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.005.

33. Andrew P. Halestrap, Robert C. Poole and Susan L. Cranmer. Mechanisms and regulation of lactate, pyruvate and ketone body transport across the plasma membrane of mammalian cells and their metabolic consequences. *Biochem. Soc. Trans.*, V. 18(6), P. 1132-1135, 1990, doi: 10.1042/bst0181132.

Авторы

Зубаткина Ольга Владимировна

Северный государственный медицинский университет

Доктор биологических наук, профессор

Российская Федерация, 163000, Архангельск, проспект Троицкий, 51

ozbiochem@gmail.com

Малахова Маргарита Яковлевна

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической биохимии

Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

prof-malachova@mail.ru

Попов Андрей Александрович

Северный государственный медицинский университет

Кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики

Российская Федерация, 163000, Архангельск, проспект Троицкий, 51

biochem66@gmail.com

Authors

Ol'ga V. Zubatkina

Northern State Medical University

Doc. Sci. (Biol.), Professor

Russian Federation, 163000, Arhangel'sk, prospekt Troickij, 51

ozbiochem@gmail.com

Margarita J. Malachova

Mechnikov North-Western State Medical University

Doc. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Clinical Biochemistry

Russian Federation, 191015, Sankt-Peterburg, Kirochnaja str., 41

prof-malachova@mail.ru

Andrej A. Popov

Northern State Medical University

Cand. Sci (Biol.), Docent, Assoc.Prof. Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics

Russian Federation, 163000, Arhangel'sk, prospekt Troickij, 51

biochem66@gmail.com