

УДК 576.343+577.121

О.В. Зубаткина
**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ
 Т-КЛЕТОК (Обзор)**

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки
 Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
 им. академика Н.П. Лавёрова Российской академии наук, г. Архангельск, Российская Федерация

O.V. Zubatkina
T CELL METABOLIC REPROGRAMMING (Review)

Institute of Environmental Physiology of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy
 of Sciences, Arkhangelsk, Russian Federation

Резюме. Все больше внимания уделяется изучению роли метаболических чекпоинтов в феномене репрограммирования иммунных клеток. Внутриклеточный метаболизм напрямую участвует в контроле динамики роста и пролиферации Т-клеток, их эффекторных функций. Быстрый всплеск пролиферативной активности лимфоцитов при иммунном ответе обеспечивается переключением наивных Т-клеток с окисления жирных кислот на гликолиз и глютаминолиз для удовлетворения клеток энергией и субстратами биосинтетических процессов. В этом обзоре рассматриваются данные из статей информационного ресурса PubMed с целью обобщения научных сведений последних лет о роли ключевых молекул, взаимосвязи метаболического статуса и сигнальных путей, участвующих в репрограммировании Т-клеток. Понимание механизмов метаболических перестроек Т-клеток раскрывает новые возможности в поиске мишеней для иммуномодулирования.

Ключевые слова: Т-клетки, метаболизм, метаболические чекпоинты, сигнальные молекулы

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Зубаткина Ольга Владимировна

ozbiochem@gmail.com

Дата поступления 16.06.2019 г.

Образец цитирования:

Зубаткина О.В. Метаболическое репрограммирование Т-клеток (Обзор). Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №3, с. 365-383, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-365-383

Abstract. Nowadays, studies on the role of metabolic checkpoints in immune cell reprogramming has been receiving more and more attention. Intracellular metabolism is directly involved in the regulation of T cell growth and proliferation as well as their effector functions. A proliferative burst during immune response is provided by switching naive T cells from the oxidation of fatty acid to glycolysis and glutaminolysis in order to satisfy cell demands in energy and building blocks. The aim of this review is to summarize recent scientific data from articles cited in PubMed on the role of key molecules, the relationship of metabolic status and signaling pathways involved in T cell reprogramming. Understanding the mechanisms of metabolic rearrangement of T cells opens up new possibilities in finding targets for immunomodulation.

Keywords: T cell, metabolism, metabolic checkpoints, signaling molecules

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Zubatkina Olga Vladimirovna

ozbiochem@gmail.com

Received 16.06.2019

For citation:

Zubatkina O.V. T Cell Metabolic Reprogramming (Review). Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 365-383. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-365-383 (In Russ)

Формирование иммунного ответа характеризуется высокими темпами пролиферации Т-клеток, которая обеспечивается изменениями клеточного метаболизма, направленными на реализацию иных, по сравнению с состоянием покоя, задач [1]. Известно, что наивные Т-клетки используют преимущественно митохондриальный путь окислительного фосфорилирования (OXPHOS, oxidative phosphorylation), но, как только получают стимул для роста и пролиферации, переключаются на быстрый, но менее эффективный по продук-

The immune response formation is characterized by high rates of T cells proliferation provided by changes in cell metabolism aimed at different from the resting state tasks [1]. It is known that naive T cells primarily use the mitochondrial way of oxidative phosphorylation (OXPHOS), but as soon as they receive a stimulus for growth and proliferation, they switch to the fast but less efficient, in terms of ATP production, cytosolic way of glycolysis [2]. Reprogramming of the activated T cells is controlled by the metabolic checkpoints. These

ции АТФ цитозольный путь гликолиза [2]. Происходящее с активированными Т-клетками репрограммирование контролируется метаболическими чекпоинтами, обеспечивающими преобразование метаболического статуса клетки в соответствующий ответ и включающие в себя различные сигналы, сенсоры, трансдукторы и эффекторы [3, 4], которые способствуют реализации функций и дифференциации Т-клеток через транскрипционную активность, посттрансляционную модификацию, эпигенетическое ремоделирование.

Находясь в состоянии покоя, Т-клетки используют для продукции энергии окисление пирувата (интермедиат распада глюкозы) и высших жирных кислот (FAO, fatty acids oxidation) в митохондриях. После активации Т-клетки претерпевают значительные изменения метаболизма, чтобы покрыть возросшие энергетические и пластические запросы, необходимые для осуществления роста, пролиферации и выполнения эффекторных функций. Скорость FAO у активированных Т-клеток снижается, а гликолиза растёт, также повышается интенсивность пентозофосфатного пути окисления глюкозы (PPP, pentose phosphate pathway) и глутаминолиза [5]. Т-клетки становятся все более зависимыми от поступления глюкозы и ее усвоения, так как глюкоза служит основным источником, обеспечивающим Т-клетки АТФ, субстратами и восстановительными эквивалентами (NADPH), необходимыми для биосинтезов [6]. Так, например, интермедиаты глюкозы могут быть задействованы в PPP (глюкозо-6-фосфат), пути образования серина (3-фосфоглицерат), синтеза жирных кислот (ацетил-CoA) и служить прекурсорами для образования нуклеотидов, белков и липидов. Если поступление глюкозы ограничено, метаболизм Т-клеток снижается до уровня, не позволяющего обеспечивать и поддерживать жизнедеятельность, и проапоптотические белки семейства Bcl-2 становятся активными, запуская клеточную смерть [7]. Для повышения усвоения глюкозы необходимы внеклеточные сигналы, такие как факторы роста, цитокины или стимуляция клеточного рецептора TCR (T cell receptor). Через них запускается механизм потребления Т-клетками сверхвысоких количеств глюкозы, что достигается повышенной экспрессией трансмембранного переносчика глюкозы 1 (Glut 1, Glucose transporter 1) и стимулированием утилизации глюкозы в процессе гликолиза, который через внутриклеточные сигналы положительно регулируется даже в условиях достаточности энергии и кислорода (эффект Варбурга) [8]. Однако чрезмерное потребление глюкозы может спровоцировать гиперактивный иммунный ответ, поэтому для поддержания гомеостаза необходима хорошо отлаженная регуляция поступления глюкозы в клетку. В этом участвуют внутриклеточные метаболиты, побочные продукты метаболизма, кофакторы, такие как ацетил-CoA, лейцин, кинуренин (Kyn), ROS (reactive oxygen species), AMP/ATP, NAD⁺/NADH, NADP⁺/NADPH, которые могут выполнять сигнальную функцию, а их сенсорами, трансдукторами и

checkpoints transform the metabolic status of the cell into an appropriate response. They include various signals, sensors, transducers and effectors [3, 4] which facilitate the implementation of T cells functions and differentiation through transcriptional activity, post-translational modification and epigenetic remodeling.

In a resting state, T cells use the oxidation of pyruvate (an intermediate of glucose decay) and higher fatty acid oxidation (FAO) to produce energy in mitochondria. After activation, T cells undergo significant metabolic alterations in order to cover the increased energy and plastic demands necessary for growth, proliferation and effector functions. The rate of FAO in activated T cells decreases, and the one of glycolysis increases. The intensity of the pentose phosphate pathway (PPP) for glucose oxidation also increases, as well as the intensity of glutaminolysis [5]. T cells are becoming increasingly dependent on glucose uptake, since glucose is the main source of ATP, substrates and reducing equivalents (NADPH) necessary for biosynthesis [6]. For example, glucose intermediates can be involved in PPP (glucose-6-phosphate), serine formation pathways (3-phosphoglycerate), fatty acid synthesis (acetyl-CoA). Also, glucose intermediates can serve as precursors for the formation of nucleotides, proteins and lipids. If glucose uptake is limited, T-cell metabolism decreases to a level that does not allow to maintain the vital activity, and Bcl-2 pro-apoptotic proteins become active, triggering the cell death. [7]. To increase glucose uptake, extracellular signals such as growth factors, cytokines, or stimulation of the TCR (T cell receptor) are required. Thus, the mechanism of T cell consumption of very high glucose amounts is triggered due to the increased expression of the transmembrane glucose transporter 1 (Glut 1) and due to the stimulation of glucose utilization in the process of glycolysis, which is positively regulated through intracellular signals even under conditions of sufficient energy and oxygen (Warburg effect) [8]. However, excessive glucose uptake can provoke a hyperactive immune response, therefore, to maintain homeostasis, the process should be well-regulated. The regulation of glucose consumption is provided by intracellular metabolites, metabolic by-products and cofactors such as acetyl-CoA (acetyl-coenzyme A), leucine, kynurenine (Kyn), ROS (reactive oxygen species), AMP/ATP, NAD⁺/NADH, NADP⁺/NADPH which perform a signaling function. Their sensors, transducers and effectors are AMPK, PI-3K, mTOR, HIF-1 α , c-Myc, SIRT6, GCN2, LXR, AhR and other key molecules involved in various signaling pathways. The functional overlap of metabolic checkpoints and signaling pathways ensures the whole spectrum of metabolism adaptation during T cell activation and assists the immune response.

The purpose of the study is the analysis and summary of the published data about key molecules in metabolic reprogramming of T cells obtained from the recent

эффекторами являются AMPK, PI-3K, mTOR, HIF-1 α , c-Myc, SIRT6, GCN2, LXR, AhR и другие ключевые молекулы вовлеченные в различные сигнальные пути. Функциональное перекрытие метаболических чекпоинтов и сигнальных путей обеспечивает всю полноту изменений метаболизма в процессе репрограммирования активированных Т-клеток и способствует реализации иммунного ответа.

Цель обзора — анализ и обобщение современных сведений о роли ключевых молекул в метаболическом репрограммировании Т-клеток по данным научных статей последних лет, отобранных из результатов поиска в информационно-поисковой системе PubMed.

c-Myc и HIF-1 α

Т-клетки находятся в постоянно меняющихся условиях микроокружения и кислородного обеспечения. Они способны адаптироваться к изменению среды, запуская через механизмы сигналинга модулирование метаболических процессов, что позволяет Т-клеткам выживать и выполнять свои функции. Транскрипционные факторы c-Myc и HIF-1 α координируют экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм наработки интермедиатов, служащих субстратами для обеспечения высокой скорости пролиферации эффекторных Т-клеток в процессе клональной экспансии [9].

Фактор транскрипции c-Myc индуцируется при TCR сигналинге и абсолютно необходим для репрограммирования активированных Т-клеток. Предполагается, что c-Myc индуцирует экспрессию AP4 (activator of protein 4), который обеспечивает иницируемую c-Myc транскрипционную программу для поддержания Т-клеточной клональной экспансии [10]. Экспрессия c-Myc способствует аэробному гликолизу и глутаминолизу и координирует эти метаболические пути с синтезом липидов, аминокислот и нуклеотидов [4, 9]. Гликолиз и глутаминолиз являются критически важными метаболическими процессами для пролиферации эффекторных Th1,2,17 популяций и баланса между Th и Treg клетками [5, 11]. Фактор c-Myc активирует транскрипцию гликолитических генов, включая Glut1, лактат дегидрогеназу А (LDHA, Lactate dehydrogenase A), пируват киназу М2 (PKM2, pyruvate kinase M2) и гексокиназу II, повышает экспрессию глутаминазы и мембранных транспортеров глутамината, способствуя глутаминолизу [12]. Этот метаболический путь приводит к генерации α -кетоглутарата, пополняющего цикл ТСА (tricarboxylic acid cycle) в анаплеротическом процессе, позволяя использовать митохондриальный цитрат для синтеза липидов. Вдобавок сам α -кетоглутарат может служить предшественником для синтеза полиаминов, которые играют важную роль в синтезе ДНК и процессе репликации. Также транскрипционный фактор c-Myc нужен для поддержания баланса между Th17 и Foxp3⁺Treg клеточной дифференциацией. c-Myc участвует в реализации IL-2 опосредованного PI-3K/Act/

scientific articles available in the information retrieval system PubMed.

c-Myc и HIF-1 α

T cells are in constantly changing conditions of microenvironment and oxygen supply. They are able to adapt to the changing conditions by triggering the modulation of metabolic processes through the signaling mechanisms. This allows cells to survive and perform their functions. The transcription factors c-Myc and HIF-1 α coordinate the expression of genes involved in the formation of intermediates. These intermediates serve as substrates to ensure high proliferation of the effector T cells during clonal expansion [9].

The c-Myc transcription factor is induced by TCR signaling and it is absolutely necessary for the reprogramming of activated T cells. It is considered that c-Myc induces the expression of AP4 (activator of protein 4), which provides a c-Myc-initiated transcription program in order to maintain T cell clonal expansion [10]. Expression of c-Myc facilitates aerobic glycolysis and glutaminolysis and coordinates these metabolic pathways with the synthesis of lipids, amino acids, and nucleotides [4, 9]. Glycolysis and glutaminolysis are critical for the proliferation of the effector Th1,2,17 populations and for the balance between Th and Treg cells [5, 11]. Factor c-Myc activates the transcription of glycolytic genes, including Glut1, lactate dehydrogenase A (LDHA), pyruvate kinase M2 (PKM2) and hexokinase II. C-Myc also increases the expression of glutaminase and membrane glutamine transporters, contributing to glutaminolysis [12]. This metabolic pathway leads to the generation of α -ketoglutarate, which replenishes the TCA cycle (tricarboxylic acid cycle) in the anaplerotic process, allowing the usage of mitochondrial citrate for the lipid synthesis. In addition, α -ketoglutarate itself can serve as a precursor for the synthesis of polyamines, which play an important role in the DNA synthesis and replication processes. Also, the transcription factor c-Myc is needed to maintain the balance between Th17 and Foxp3⁺Treg cell differentiation. In particular, c-Myc is involved in the implementation of IL-2 mediated by PI-3K/Act/mTOR (phosphatidylinositol-3 kinase/Act, protein kinase B/mammalian target of rapamycin) signaling pathway, resulting in an increase in Th17 differentiation [13]. It was found that c-Myc deficiency leads to a decrease in Th17 differentiation by increasing the expression of PTEN (phosphatase and tensin homologue), a negative regulator of Act. [14]. The removal of c-Myc in CD4⁺ T cells inhibits the PI-3K-mTOR signaling pathway and facilitates expression of Foxp3 and thereby the formation of Treg cells [13]. Although activated T cells require c-Myc activity, which is necessary for modulating the generation of effector and regulatory T cells and their functioning, c-Myc expression is not constantly maintained after the transition of T cells into the active state [9].

mTOR (phosphatidylinositol-3 kinase/Act, protein kinase B/mammalian target of rapamycin) сигнального пути, что в результате приводит к повышению Th17 дифференциации [13]. Установлено, что дефицит c-Myc ведет к снижению Th17 дифференциации путем повышения экспрессии PTEN (phosphatase and tensin homologue), негативного регулятора Act [14], а удаление c-Myc в CD4⁺ Т клетках ингибирует PI-3K-mTOR сигнальный путь и способствует повышению экспрессии Foxp3 и тем самым формированию Treg клеток [13]. Хотя активируемые Т-клетки нуждаются в активности c-Myc, необходимой для модуляции генерирования эффекторных и регуляторных Т-клеток и их функционирования, экспрессия c-Myc не поддерживается постоянно после перехода Т-клеток в активное состояние [9].

HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α), как и c-Myc, является транскрипционным фактором, который активированные Т-клетки экспрессируют в увеличенном количестве [15]. Он необходим для метаболически активных эффекторных клеток, но за скорость клеточного деления в процессе пролиферации Т-клеток отвечает не HIF-1 α , а c-Myc [9]. HIF-1 α является регуляторной, зависимой от кислорода субъединицей гетеродимерной молекулы HIF-1, другим компонентом которой служит постоянно экспрессируемая субъединица HIF-1 β . В присутствии кислорода происходит гидроксирование двух остатков пролина в полипептидной цепи HIF-1 α под действием железо-зависимой пролил-4-гидроксилазы (PHD, prolyl-4-hydroxylase), что способствует связыванию с белком VHL (von Hippel-Lindau) и приводит к убиквитин опосредованной протеасомной деградации HIF-1 α [16]. Имея высокую Km к кислороду, PHD является превосходным кислородным сенсором. Кроме того, в реакции гидроксирования с участием PHD расходуется α -кетоглутарат переходящий в сукцинат, оба являются интермедиатами TCA цикла, интенсивность работы которого зависит от скорости окисления глюкозы, OXPHOS и потребления кислорода. Это обуславливает негативную регуляцию активности PHD высокими внутриклеточными концентрациями сукцината и митохондриальной продукцией ROS [17]. Другим вариантом является гидроксирование по остаткам аспарагина, что блокирует комплектование с p300/CBP и дополнительно лимитирует HIF-1 α активность [18]. В условиях гипоксии активность обоих типов гидроксилаз ингибируется и молекула HIF-1 α остается стабильной. HIF-1 α регуляторные субъединицы накапливаются в цитозоле и перемещаются в ядро, где они связываются с HIF-1 β и кофакторами CBP и p300, образуя активный транскрипционный фактор HIF-1, который индуцирует транскрипцию генов-мишеней, обуславливая изменение клеточного метаболизма и внеклеточного микроокружения [19].

Гены, активируемые HIF-1, можно условно разделить на три функциональные группы, кодирующие различные белки [20]. Первая группа включает белки, участвующие в эритропоэзе и таким образом улучшаю-

HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α), like c-Myc, is a transcription factor expressed by the activated T cells in an increased amount [15]. It is necessary for the metabolically active effector cells. But HIF-1 α is not responsible for the rate of cell division during the proliferation of T cells, for this c-Myc is in charge [9]. HIF-1 α is a regulatory, oxygen-dependent subunit of the heterodimeric HIF-1 molecule, the other component of which is the constantly expressed HIF-1 β subunit. In the presence of oxygen, two proline residues in the HIF-1 α polypeptide chain are hydroxylated under the action of iron-dependent prolyl-4-hydroxylase (PHD). This facilitates the binding to the VHL protein (von Hippel-Lindau) and leads to ubiquitin-mediated proteasome degradation of HIF-1 α [16]. Having a high Km to oxygen, PHD is an excellent oxygen sensor. Moreover, in the hydroxylation reaction with the participation of PHD, α -ketoglutarate is converted to succinate and both are intermediates in the TCA cycle, the intensity of which depends on the rate of glucose oxidation, OXPHOS and oxygen consumption. This determines a negative regulation of PHD activity by high intracellular succinate concentrations and mitochondrial ROS production [17]. Another option is hydroxylation of asparagine residues, that blocks forming complex with p300 / CBP and additionally limits HIF-1 α activity [18]. Under hypoxic conditions, the activity of both types of hydroxylases is inhibited and the HIF-1 α molecule remains stable. HIF-1 α regulatory subunits accumulate in the cytosol and move to the nucleus, where they bind to HIF-1 β and cofactors CBP and p300, forming the active transcription factor HIF-1. The latter in its turn induces transcription of target genes, causing a change in cell metabolism and extracellular microenvironment [19].

The genes activated by HIF-1 can be conditionally divided into three functional groups encoding different proteins [20]. The first group includes proteins involved in erythropoiesis, and thus improving oxygen delivery to tissues: erythropoietin, transferrin, transferrin receptor, and others. The second group includes proteins that locally improve the delivery of oxygen to tissues: a protein that induces the synthesis of nitric oxide, and vascular endothelial growth factor. The third group consists of proteins necessary for adapting cellular metabolism to conditions of oxygen deficiency: glucose transporters and majority of glycolytic enzymes.

During the period of T-cell differentiation, HIF-1 α increases the intensity of glycolysis [9], contributing to an increase in Th17 cell differentiation, while decreasing the differentiation in Treg cells, mainly using FAO [21]. In addition, HIF-1 α regulates the action of effector molecules, increasing the activity of ROR γ t and suppressing Foxp3, which are transcription factors of Th17 and Treg cells, respectively [22]. Ligand-dependent nuclear membrane receptors AhR (aryl hydrocarbon receptor) and LXR (liver X-receptor) also participate in

щие доставку кислорода тканям: эритропоэтин, трансферрин, рецептор к трансферрину и другие. Ко второй группе относятся белки, локально улучшающие доставку кислорода тканям: белок, индуцирующий синтез оксида азота, и сосудистый эндотелиальный фактор роста. В третью группу входят белки, необходимые для адаптации клеточного метаболизма к условиям нехватки кислорода: транспортеры глюкозы и большинство гликолитических ферментов.

В период Т-клеточной дифференциации HIF-1 α увеличивает интенсивность гликолиза [9], способствуя повышению Th17 клеточной дифференциации, одновременно снижая дифференциацию в Treg клетки, в основном использующие FAO [21]. Вдобавок HIF-1 α регулирует действие эффекторных молекул, повышая активность ROR γ t и подавляя Foxp3, которые являются транскрипционными факторами Th17 и Treg клеток соответственно [22]. В контроле Т-клеточной дифференциации также участвуют лиганд зависимые рецепторы ядерной мембраны AhR (aryl hydrocarbon receptor) и LXR (liver X-receptor). Эндogenous лигандом AhR служит продукт распада триптофана кинуренин (Kyn), который способствует связыванию AhR с HIF-1 β , вызывая его димеризацию с HIF-1 α и последующую активацию транскрипционного фактора, обуславливая влияние на дифференциацию Т-клеток [23]. Оксистеролы, дериваты холестерина, являются лигандами LXR, играющего важную роль в регуляции метаболизма липидов. LXR опосредованный сигналинг оказывает негативный эффект на Th17 дифференциацию, а также подавляет пролиферацию после активации Т-клеток [24]. Сами HIF-1 и LXR служат мишенями протеиновой деацетилазы SIRT1, деацетилирующее действие которой повышает LXR и снижает HIF-1 активность [25]. Учитывая, что все эти молекулы (AhR, HIF-1, LXR, SIRT1) вовлечены в дифференциацию Th17 и Treg клеток, они могут оказывать перекрестное влияние друг на друга и способствовать вариативности клеточного ответа на метаболические сигналы и изменение микроокружения клеток. Кроме того, стимуляция TCR существенно повышает экспрессию HIF-1 α в активированных Т-клетках даже в условиях нормоксии. Механизм этой регуляции связан с mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) протеиновым комплексом и также может быть осуществлен через активацию PHD, интермедиаты TCA и ROS [26]. Хотя ROS рассматриваются как побочный продукт митохондриального метаболизма, образующийся при работе электронтранспортной цепи (ETC, electron transport chain), они весьма значимы для репрограммирования активированных Т-клеток. Установлено, что дефицит RISP (Rieske iron sulfur protein), негемового белка митохондриального комплекса III, приводит к нарушению ROS сигналинга и ослабляет активацию и клональную экспансию Т-клеток [27]. С другой стороны, LEM (lymphocyte expansion molecule) стабилизирует белки ETC и способствует митохондриальной продукции ROS, тем самым

the control of T cell differentiation. The product of the breakdown of tryptophan - kynurenine (Kyn) serves as endogenous ligand to AhR. It facilitates the binding of AhR to HIF-1 β by inducing its dimerization with HIF-1 α and subsequent activation of the transcription factor, causing the differentiation of T cells [23]. Oxysterols, cholesterol derivatives are ligands of LXR, which plays an important role in the regulation of lipid metabolism. LXR-mediated signaling has a negative effect on Th17 differentiation, and also inhibits proliferation after activation of T cells [24]. HIF-1 and LXR themselves serve as targets for SIRT1 protein deacetylase, the deacetylating effect of which increases LXR and reduces HIF-1 activity [25]. Considering that all these molecules (AhR, HIF-1, LXR, SIRT1) are involved in the differentiation of Th17 and Treg cells, they can have a cross effect on each other and contribute to the variability of the cellular response to the metabolic signals and changes in the microenvironment of cells. Moreover, stimulation of TCR significantly increases the expression of HIF-1 α in the activated T cells even under normoxia conditions. The mechanism of this regulation is associated with mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) protein complex and can be realized through PHD activation or by means of TCA and ROS intermediates [26]. Although ROS are considered as a by-product of mitochondrial metabolism, formed during the operation of the electron transport chain (ETC, electron transport chain), they are very significant for the reprogramming of activated T cells. It was found that the deficiency of RISP (Rieske iron sulfur protein), a non-heme protein of mitochondrial complex III, leads to disruption of ROS signaling and weakens the activation and clonal expansion of T cells [27]. On the other hand, LEM (lymphocyte expansion molecule) stabilizes ETS proteins and supports mitochondrial ROS production, thereby increasing the proliferation of CD8⁺ T cells [28]. Intracellular succinate affects both the generation of ROS, as a TCA intermediate, and the activation of HIF-1 α , because after TCR stimulation, the level of succinate increases due to the anaplerotic pathway of its formation from glutamine, which leads to stabilization of HIF-1 α [17].

AMPK and mTOR

The signaling molecules AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) and mTOR (mammalian target of rapamycin) are the direct coordinators of the cell metabolic status, and their activation directly affects the T-cell immune response. AMPK has a high affinity to adenosine mono- and diphosphates (AMP, ADP) and acts as a sensor of the bioenergetic status of the cell [29]. The AMPK molecule is an $\alpha\beta\gamma$ heterotrimer and is activated through connection of AMP (ADP) to the γ -subunit and phosphorylation of the catalytic α subunit by the signal kinases LKB1 (liver kinase B1) and CAMKK2 (Calcium / calmodulin-

повышая пролиферацию CD8⁺ Т-клеток [28]. Внутриклеточный сукцинат влияет и на генерацию ROS как интермедиат TCA, и на активацию HIF-1 α , поскольку после стимуляции TCR уровень сукцината повышается за счет анаплеротического пути его образования из глутамина, что ведет к стабилизации HIF-1 α [17].

АМПК и mTOR

Сигнальные молекулы АМПК (adenosine monophosphate-activated protein kinase) и mTOR (mammalian target of rapamycin) являются непосредственными координаторами метаболического статуса клеток, а их активация напрямую влияет на Т-клеточный иммунный ответ. АМПК имеет высокую аффинность к аденозинмоно- и дифосфатам (AMP, ADP) и выступает сенсором биоэнергетического статуса клетки [29]. Молекула АМПК представляет собой $\alpha\beta\gamma$ гетеротример и активируется путем присоединения AMP(ADP) к γ -субъединице и фосфорилирования каталитической α -субъединицы сигнальными киназами LKB1 (liver kinase B1) и САМКК2 (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2). Даже незначительное повышение соотношения AMP/ATP приводит к активации АМПК посредством LKB1 [30], в то время как САМКК2 активирует АМПК вне зависимости от уровня AMP в ответ на стимуляцию TCR и способствует увеличению продукции энергии несмотря на имеющиеся энергетические ресурсы клетки [31]. Активность АМПК важна для функционирования FAO зависимых Treg клеток, поскольку способствует повышению утилизации жирных кислот [21]. Однако, АМПК не играет решающей роли для пролиферации эффекторных Т-клеток, а LKB1-АМПК сигналинг может негативно регулировать эффекторную функцию цитотоксических Т-клеток через ингибирование mTORC1 [32]. АМПК напрямую фосфорилирует эссенциальные компоненты mTORC1, такие как TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) и раптор (raptor), что ведет к инактивации mTOR опосредованных клеточных процессов [33].

В отличие от АМПК, являющейся стражем энергозатратных процессов, mTOR рассматривается как сенсор высокого энергетического и нутриентного обеспечения клетки. TCR/PI-3K/Akt сигнальный путь активирует функциональный комплекс mTORC1, который положительно регулирует гликолиз, белковые синтезы, рост и пролиферацию Т-клеток [34, 35]. Киназа Akt ингибирует комплекс TSC1/2 – негативный регулятор mTORC1, тем самым стимулируются mTOR-зависимые процессы транскрипции и посттрансляционной модификации. С другой стороны, пролонгированная активность Akt, а также дефект или делеция TSC1 ведут Т-клетки к выходу из состояния покоя и способствуют повышению скорости апоптоза и гиперактивному ответу на стимуляцию TCR [36]. Вдобавок, TCR-опосредованная активация PI-3K/Akt пути снижает регуляцию IL-7R α , а IL-7 абсолютно необходим для предупреждения апоптоза и выживаемости пула наивных Т-клеток

dependent protein kinase kinase 2). Even a slight increase in the AMP / ATP ratio leads to the activation of AMPK by means of LKB1 [30], while CAMKK2 activates AMPK regardless of the level of AMP in response to TCR stimulation and contributes to an increase in energy production despite the availability of the cell energy resources [31]. AMPK activity is important for the functioning of FAO dependent Treg cells, as it increases utilization of fatty acids [21]. However, AMPK does not play a decisive role in the proliferation of effector T cells, and LKB1-AMPK signaling can negatively regulate the effector function of cytotoxic T cells through inhibition of mTORC1 [32]. AMPK directly phosphorylates the essential components of mTORC1, such as TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) and raptor, which leads to inactivation of mTOR-mediated cellular processes [33].

Unlike AMPK, which ensures energy-consuming processes, mTOR is considered as a sensor of high energy and nutrient supply of the cell. TCR/PI-3K/Akt signaling pathway activates the mTORC1 functional complex, which positively regulates glycolysis, protein synthesis, T cell growth and proliferation [34, 35]. Akt kinase inhibits the TSC1/2 complex — a negative regulator of mTORC1, thereby stimulating mTOR-dependent processes of transcription and post-translational modification. On the other hand, prolonged Akt activity, as well as a defect or deletion of TSC1, provokes T cells to leave a resting state and contribute to an increase in the apoptosis rate and a hyperactive response to TCR stimulation [36]. In addition, TCR-mediated activation of the PI-3K/Akt pathway reduces the regulation of IL-7R α , and IL-7 is absolutely necessary to prevent apoptosis and to the survival of a pool of naive T cells [37]. The metabolite adenosine can bind and activate cAMP-dependent protein kinase A, which suppresses TCR-mediated activity of the PI-3K signaling pathway and inhibits down regulation of IL-7R α [38]. Another limiting factor is the negative regulation of Akt by the PTEN phosphatase, which catalyzes the split of the phosphate group from the PIP3 inositol ring, thereby inhibiting Akt activation. PTEN reduces expression of transporters and glucose utilization by cells (glycolysis), inhibits the development of CD4 and CD8 T cells, and completely suppresses NK T cells [14]. Both Akt and mTOR contribute to aerobic glycolysis and support differentiation of effector T cells, their growth and functions [34, 39]. Akt regulates the expression of nutrient transporters and can phosphorylate the glycolysis enzyme hexokinase II, leading to its localization on the mitochondrial membrane and to enzymatic activity [39]. mTORC1 increases the rate of protein synthesis through phosphorylation of 4E-BP1 protein (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1) that binds the eukaryotic translation initiation factor eIF-4E and ribosomal kinase p70S6, and facilitates lipogenesis through SREBP2 (sterol regulatory element-binding protein 2) [39]. Activation of mTORC1 is absolutely necessary for the

[37]. Метаболит аденозин может связываться и активировать сАМР зависимую протеин киназу А, которая подавляет ТСR-опосредованную активность PI-3K сигнального пути и препятствует даун-регуляции IL-7R α [38]. Другим сдерживающим фактором является негативная регуляция Akt фосфатазой PTEN, которая катализирует отщепление фосфатной группы от инозитольного кольца PIP3, препятствуя тем самым активации Akt. PTEN снижает экспрессию транспортеров и усвоение глюкозы клетками (гликолиз), сдерживает развитие CD4 и CD8 Т-клеток и полностью подавляет НК Т-клетки [14]. Оба, Akt и mTOR, способствуют аэробному гликолизу и поддерживают дифференциацию эффекторных Т-клеток, их рост и функции [34, 39]. Akt регулирует экспрессию нутриентных транспортеров и может фосфорилировать фермент гликолиза гексокиназу II, способствуя её локализации на митохондриальной мембране и энзиматической активности [39]. mTORC1 повышает скорость синтеза протеинов через фосфорилирование 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1) белка, связывающего эукариотический фактор инициации трансляции eIF-4E и рибосомальную киназу p70S6, и способствует липогенезу через SREBP2 (sterol regulatory element-binding protein 2) [39]. Активация mTORC1 абсолютно необходима для дифференциации эффекторных Th1 и Th17 Т-клеток, а mTORC2 — для Th2 [40]. Сдерживание mTORC1-активности характерно для Т-клеток памяти, чтобы сохранить состояние покоя, в котором они используют преимущественно FAO, хотя и FAO, и гликолиз повышаются, когда клетка повторно реактивируется антигеном [41].

Ацетил-СоА и NAD⁺

Ацетилирование протеинов является одним из общих путей посттрансляционной модификации (PTM, posttranslational modification) и влияния на клеточный метаболизм. Так, ацетилирование гистонов выступает как эссенциальный эпигенетический регулятор, ведет к изменению экспрессии цитокинов и влияет на динамику Т-клеточной дифференциации, а ацетилирование негистоновых белков участвует в регуляции различных клеточных процессов через PTM ферментов метаболических путей [42]. Ацетил-СоА (acetyl-coenzyme A), поставляет ацетильные группы ацетилтрансферазам, а его внутриклеточный пул определяет метаболический статус клетки. Значительное количество ацетил-СоА образуется в митохондриях, главным образом из деривата глюкозы пирувата и жирных кислот и расходуется в ТСА для производства энергии. Цитрат и ацетат являются основными источниками ацетил-СоА в цитозоле клетки, где он используется как субстрат для синтеза липидов и как донор ацетильных групп для ацетилирования цитозольных и ядерных белков. После стимуляции ТСR метаболическое репрограммирование приводит к повышению уровня цитозольного цитрата и количества NAD⁺, что оказыва-

differentiation of effector Th1 and Th17 T cells, and mTORC2 — for Th2 [40]. The memory T cells suppress mTORC1 activity in order to maintain a resting state in which they use mainly FAO, although both FAO and glycolysis increase when the cell is re-activated by antigen [41].

Acetyl-CoA and NAD⁺

Protein acetylation is one of the common mechanisms of post-translational modification (PTM,) and cell metabolism regulation. Thus, histone acetylation acting as an essential epigenetic modulator leads to alterations in the expression of cytokines and affects the dynamics of T cell differentiation. While acetylation of non-histone proteins is involved in the regulation of various cellular processes through PTM of metabolic pathway enzymes [42]. Acetyl-CoA supplies acetyl groups to acetyltransferases, and its intracellular pool determines the metabolic status of the cell. A significant amount of acetyl-CoA is formed in mitochondria, mainly from the glucose derivative of pyruvate and fatty acids and is consumed in TCA for energy production. Citrate and acetate are the main sources of acetyl-CoA in the cell cytosol, where it is used as a substrate for lipid synthesis and as a donor of acetyl groups for acetylation of cytosolic and nuclear proteins. After stimulation of TCR, metabolic reprogramming leads to an increase in the level of cytosolic citrate and the amount of NAD⁺ which has a direct effect on the fate of T cells through the control of transcription factor activities [43]. In particular, the activity of Foxp3 transcription factor directly involved in the development of Treg cells is controlled by histone acetyltransferases (HATs) and sirtuin-1 deacetylase (SIRT1) [42, 44]. Histone acetyltransferases act differently with respect to Foxp3: HAT TIP60 forms a complex with it, suppressing transcriptional activity, while HAT p300 acetylates Foxp3, increasing the molecular stability of the protein [42]. SIRT1 deacetylates and inhibits Foxp3, which can lead to suppression of Treg differentiation [44]. The sirtuin family deacetylases (SIRT1) are NAD⁺ dependent enzymes that play an important role in cell survival and metabolism. They act as a cell redox sensor. Unlike liver cells, which can synthesize NAD⁺ from tryptophan *de novo*, lymphocytes use salvage synthesis pathway relying only on the vitamin source of nicotinamide. The intracellular concentration of NAD⁺ affects the enzymatic activity of SIRT1 [43]. The competitor of SIRT1 for intracellular NAD⁺ is PARP-1 (poly (ADP-ribose) polymerase-1). PARP-1 activity increases after T cell activation, depleting the NAD⁺ pool in the cell, which limits the functional activity of SIRT1 [45]. On the contrary, AMPK is able to increase the level of intracellular NAD⁺ and thereby positively affects the activity of SIRT1, forming a feedback loop with it, by which AMPK facilitates the production of NAD⁺, and SIRT1 in its turn leads to the activation of AMPK [25,

ет прямое влияние на судьбу Т-клеток через контроль активности транскрипционных факторов [43]. В частности, активность фактора транскрипции Foxp3, непосредственно участвующего в развитии Treg клеток, контролируется гистоновыми ацетилтрансферазами HATs (histone acetyltransferases) и деацетилазой сиртуин 1 (SIRT1) [42, 44]. Гистоновые ацетилтрансферазы действуют разнонаправлено в отношении Foxp3: HAT TIP60 формирует с ним комплекс, подавляя транскрипционную активность, в то время как HAT p300 ацетилирует Foxp3, повышая молекулярную стабильность белка [42]. SIRT1 деацетилирует и ингибирует Foxp3, что может приводить к супрессии Treg дифференциации [44]. Деацетилазы семейства сиртуинов (SIRTs) являются NAD⁺ зависимыми ферментами, которые играют важную роль в клеточной выживаемости и метаболизме, в том числе выполняя функцию сенсора редокс статуса клетки. В отличие от Т-клеток печени, которые могут синтезировать NAD⁺ из триптофана *de novo*, лимфоциты используют путь синтеза сбережения, полагаясь только на витаминный источник никотинамида. Внутриклеточная концентрация NAD⁺ влияет на энзиматическую активность SIRTs [43]. Конкурентом SIRTs за внутриклеточный NAD⁺ является PARP-1 (poly(ADP-ribose)polymerase-1). Активность PARP-1 возрастает после Т-клеточной активации, истощая пул NAD⁺ в клетке, что лимитирует функциональную активность SIRTs [45]. AMPK, наоборот, способна повышать уровень внутриклеточного NAD⁺ и тем самым положительно влиять на активность SIRT1, формируя с ним петлю обратной связи, по которой AMPK способствует наработке NAD⁺, а SIRT1 в свою очередь приводит к активации AMPK [25, 29]. Некоторые из сиртуинов (SIRT1,3,6) являются супрессорами фактора транскрипции HIF-1 α и снижают гликолиз: SIRT1 напрямую ингибирует HIF-1 α через деацетилирование, в то время как SIRT3 подавляет ROS опосредованную стабилизацию HIF-1 α , а SIRT6 действует как корепрессор HIF-1 α [46, 47]. В то же время SIRT1,3,6 положительно регулируют митохондриальный биогенез, окислительное фосфорилирование, усиливают β -окисление жирных кислот и глутаминолиз, влияя на Th17 дифференциацию. Так, SIRT1, активируя PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α) и PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α), увеличивает количество митохондрий, стимулирует мобилизацию липидов и FAO, а через деацетилирование SREBP-1c подавляет липогенез [46, 47]. SIRT6 через регуляцию c-Myc повышает активность глутаминазы 1, катализирующей реакцию перехода глутамин в глутамат, а SIRT3 способствует его дальнейшему превращению в метаболит TCA α -кетоглутарат, являясь активатором глутаматдегидрогеназы, также SIRT3 повышает активность митохондриальных комплексов (I, II и III) и ферментов (ацетил-CoA синтетазы 2, изоцитратдегидрогеназы) [46, 47].

29]. Some of the sirtuins (SIRT1,3,6) are suppressors of HIF-1 α transcription factor and reduce glycolysis: SIRT1 directly inhibits HIF-1 α through deacetylation, while SIRT3 inhibits ROS-mediated stabilization of HIF-1 α , and SIRT6 acts as HIF-1 α corepressor [46, 47]. At the same time, SIRT1,3,6 positively regulate mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation, they enhance β -oxidation of fatty acids and glutaminolysis, and also, they affect Th17 differentiation. For example, SIRT1, by activating PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α) and PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α), increases the number of mitochondria, stimulates the mobilization of lipids and FAO, and inhibits lipogenesis through deacetylation of SREBP-1c [46, 47]. Furthermore, SIRT6 regulates c-Myc and thus, increases the activity of glutaminase 1, which catalyzes the transition of glutamine to glutamate. Then, SIRT3 contributes to its further conversion to the metabolite of TCA α -ketoglutarate, being an activator of glutamate dehydrogenase, SIRT3 also increases the activity of mitochondrial complexes (I, II, and III) and enzymes (acetyl-CoA synthetase 2, isocitrate dehydrogenase) [46, 47].

Lipids

Lipids metabolism is closely related to metabolic pathways of glucose metabolism and has a significant impact on T cells differentiation. Fatty acids beta oxidation (FAO) and fatty acids synthesis (FAS) play a decisive role in Th17 and Foxp3⁺Treg cells generation and functioning [21, 48]. FAO is essential for Foxp3⁺Treg cells whereas proliferating Th1, Th2 and Th17 effector cells are characterized by increased rate of fatty acids synthesis and decreased rate of beta oxidation [21, 48]. Activity of FAS key enzyme acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1) which catalyses conversion of acetyl-CoA into malonyl-CoA used for fatty acids synthesis is valuable for generation of Th17 cells. Abnormal activity of ACC1 leads to defective Th17 differentiation and functioning and ACC1 deficiency induces generation of Foxp3⁺Treg cells [32, 49]. At the same time high rate of FAO in Treg cells promotes activity of AMPK which phosphorylates both ACC1 and ACC2 isoforms which convert them into inactive form and thus suppress FAS [32, 49]. Moreover, AMPK increases expression of carnitine palmytoyltransferase 1, rate limiting enzyme of beta oxidation in mitochondria, facilitating Treg differentiation [48]. Lipid synthesis is regulated by transcription factor c-Myc. It was shown that c-Myc deficient cells have low rate of lipids synthesis and this has an influence on Th17/Treg differentiation [13]. mTOR signal kinase also has critical significance for cellular lipogenesis. Use of mTOR inhibitor rapamycin during T cells activation caused fatty acids synthesis inhibition and c-Myc induction decline [33]. In addition to fatty acids activated T cells require cholesterol, an essential component of cell membranes. Cholesterol facilitates activation, differentiation and

Липиды

Метаболизм липидов тесно связан с метаболическими путями превращений глюкозы и оказывает существенное влияние на Т-клеточную дифференциацию. FAO и FAS (fatty acids synthesis) играют определяющую роль в генерации и функционировании Th17 и Foxp3⁺Treg клеток [21, 48]. FAO является эссенциальным процессом для Foxp3⁺Treg клеток, а пролиферирующие эффекторные Th1, Th2 и Th17 клетки повышают синтез жирных кислот с одновременным снижением их β-окисления [21, 48]. Активность ключевого фермента FAS ацетил-СоА карбоксилазы 1 (АСС1), которая переводит ацетил-СоА в используемый для синтеза жирных кислот малонил-СоА, значима для генерации Th17 клеток. Нарушение активности АСС1 ведет к дефекту Th17 дифференциации и функций и, напротив, при дефиците АСС1 индуцируется генерация Foxp3⁺Treg клеток [32, 49]. В то же время, высокая скорость FAO в Treg способствует повышению активности АМПК, которая фосфорилирует оба изомера АСС1 и АСС2, инактивируя их и тем самым подавляя синтез жирных кислот [29, 49]. Более того, АМПК повышает экспрессию карнитин пальмитоилтрансферазы 1, фермента, лимитирующего скорость окисления жирных кислот в митохондриях, что способствует дифференциации Treg [48]. Синтез липидов регулируется транскрипционным фактором с-Мус, показано, что в клетках с дефицитом с-Мус обнаружен низкий уровень липидного синтеза, который оказывает влияние на Th17/Treg дифференциацию [13]. Внутриклеточная сигнальная киназа mTOR также критична для липогенеза, что было подтверждено применением ингибитора mTOR рапамицина, в результате которого снижался синтез жирных кислот при активации Т-клеток и происходило ослабление индукции с-Мус [33]. Вместе с жирными кислотами холестерол, как эссенциальный компонент клеточных мембран, требуется активированным Т-клеткам. Холестерол способствует активации, дифференциации и пролиферации обоих CD4⁺ и CD8⁺ субтипов Т-клеток через супрессию LXRβ и активацию SREBP2 [50, 51]. Кроме того, SREBP2 повышает синтез холестерина, активируя PI-3K/Act-mTOR сигнальный путь, который необходим для Т-клеточной активации и дифференциации, в то время как LXRβ ингибирует накопление холестерина и тем самым подавляет активацию и дифференциацию Т-клеток [24]. Внутриклеточное накопление *de novo* холестерина приводит к Th17 дифференциации. На молекулярном уровне, холестерол регулирует TCR сигналинг присоединяясь к β-цепи TCR и повышая его связывание с MHC белковым комплексом через формирование мембранного рафта [50]. Интересно, что окистеролы действуют как RORγt агонисты, которые присоединяются к лиганд присоединяющему домену RORγt, способствуя его транскрипционной активности и тем самым Th17 клеточной дифференциации [52].

proliferation both CD4⁺ and CD8⁺ subtypes of T cells via LXRβ suppression and SREBP2 activation [50, 51]. Furthermore, SREBP2 increases cholesterol synthesis by activation of PI3K/Act-mTOR signal pathway which have a role in T cell activation and differentiation whereas LXRβ inhibit these processes by decreasing of cholesterol accumulation in the cell [24]. Intracellular accumulation of *de novo* cholesterol leads to Th17 differentiation. At molecular level cholesterol regulates TCR signaling by binding to its beta chain and enhancing its interaction with MHC protein complex by formation of membrane raft [50]. Interestingly, oxysterols act as RORγt agonists by binding to its ligand-binding domain and facilitate its transcriptional activity and thus Th17 differentiation [52].

Aminoacids

Aminoacids and products of their catabolism concentration fluctuations play significant role in T cells activation [53]. Glutamin as glutaminolysis participant becomes an essential substrate for activated T cells, glutamin transporters expression is increased, and their removal from cell membrane disrupt T cell differentiation [11, 53]. Cellular glutamin uptake also may substantially increase leucine transport into the cell and this adds to glutamin significance for activated T cells [54]. Leucine amino acid transporter 1 (LAT1) deficiency impedes metabolic reprogramming, clonal expansion and performing of effector functions of both CD4⁺ and CD8⁺ T cells subtypes whereas does not affect possibility of differentiation into Treg cells [54]. In LAT1 deficient T cells one may observe decrease of mTORC1 activity normally enhanced by leucine via leucine-tRNA synthetase which leads to lack of cells ability to induce key metabolic processes like increase of glucose and glutamin uptake [55]. Moreover, LAT and leucine deficiency are more potent inhibitors compared to rapamycin. So, changes in intracellular leucine concentration may be used for metabolic reprogramming regulation. For example, leucine concentration may be decreased as a result of activity of cytosolic branched chain aminotransferases (BCATc) thus limiting mTORC1 activity [56]. T cells with low activity of BCATc have high level of intracellular leucine correlating with high activity of mTORC1 and glycolytic phenotype. Increased expression of BCATc is accompanied with leucine pool depletion, mTORC1 activity and cellular metabolism suppression and T cell energy [56]. Diminishment of amount of alanine, serine and cysteine transporter 2 (ASCT2) which contributes to glutamin transport leads to decrease of OXPHOS and glucose metabolism in activated T cells and reduces their ability to differentiate into Th1 and Th17 but not into Th2 or Treg cells [54]. Aminoacid arginine participates in metabolic phenotyping; low arginine level correlates with low aerobic glycolysis and limits development and proliferation of T cells [53]. Meanwhile, in the presence of sufficient amount of citrulline T cells may

Аминокислоты

В процессе активации Т-клеток флуктуации концентраций аминокислот и продуктов их катаболизма играют значительную роль [53]. Для активированных Т-клеток глутамин как участник глутаминализа становится необходимым субстратом, возрастает экспрессия транспортеров глутамина, а их удаление с клеточной мембраны нарушает Т-клеточную трансформацию [11, 53]. Также поступление глутамина в клетку может существенно повысить и транспорт лейцина, что добавляет значения глутамина для активированных Т-клеток [54]. Дефицит транспортера нейтральных аминокислот LAT1 (Leucine amino acid transporter 1), который переносит лейцин, препятствует метаболическому репрограммированию, клональной экспансии и выполнению эффекторных функций обоих CD4⁺ и CD8⁺ субтипов Т-клеток, однако, возможность дифференциации в Treg клетки сохраняется [54]. В Т-клетках с дефицитом LAT1 снижается активность mTORC1, так как лейцин может активировать mTOR через лейцин-tRNA-синтетазу, и клетки становятся не способны индуцировать ключевые метаболические процессы, такие как повышение усвоения глюкозы и глутамина [55]. Кроме того, дефицит LAT и лейцина больше, чем рапамицин подавляет активность mTOR. Это дает возможность использовать изменение внутриклеточной концентрации лейцина для регуляции метаболического репрограммирования. Например, цитозольные аминотрансферазы разветвленных аминокислот (BCATc, cytosolic branched chain aminotransferases) через реакции трансаминирования могут снижать внутриклеточную концентрацию лейцина, тем самым лимитируя активность mTORC1 [56]. Т-клетки с низким содержанием BCATc имеют высокий уровень внутриклеточного лейцина, который коррелирует с высокой активностью mTORC1 и гликолитическим фенотипом. Увеличение экспрессии BCATc сопровождается истощением пула лейцина, что приводит через супрессию активности mTORC1 к снижению метаболических функций и Т-клеточной анергии [56]. Сниженное количество мембранного транспортного комплекса ASCT2 (alanine, serine and cysteine transporter 2), который может переносить и глутамин, приводит к снижению OXPPOS и метаболизма глюкозы в активированных Т-клетках и уменьшает возможность их дифференциации в Th1 и Th17, но не в Th2 или Treg клетки [54]. Аминокислота аргинин участвует в метаболическом фенотипировании; низкий уровень аргинина приводит к снижению аэробного гликолиза и ограничивает развитие и пролиферацию Т-клеток [53]. В то же время, при условии достаточной концентрации цитруллин Т-клетки могут компенсировать нехватку аргинина его синтезом с помощью аргининосукцинат синтетазы 1 (ASS1) зависящего процесса, в то время как делеция ASS1 негативно отражается на Th1 и Th17 дифференциации даже в присутствии внеклеточного аргинина [57]. Высокая активность фермента IDO (Indoleamine-2,3-dioxygenase)

overcome arginine deficiency by its synthesis using argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) depending process, whereas its low activity may hamper Th1 and Th17 differentiation even in the presence of arginine from extracellular sources [57]. High activity of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) which participates in tryptophan catabolism may lead to exhausting of this essential amino acid pool in the cell. Depletion of extracellular sources of arginine and tryptophan cause activation of general control non-derepressible 2 kinase (GCN2), referring to a family of serine-threonine kinases which has a key role in amino acid homeostasis in the cell [58]. In response to amino acid deficiency GCN2 suppresses protein synthesis, inhibits Th17 differentiation, promotes the development of Treg phenotype and T cell anergy [58].

Glucose, its metabolites and enzymes of its metabolism may have a signal function linking together metabolism and gene expression regulation in activated T cells [6]. A signal pathway initiated by glucose leads to inhibition of glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) [59] and prevent cell death by stabilization of antiapoptotic protein Mcl-1 of Bcl-2 family [7]. Normally Mcl-1 is marked for proteosomal degradation by phosphorylation catalyzed by GSK-3. In glycolytic cells where GSK-3 is inhibited Mcl-1 does not undergo degradation remaining stable and provides cell survival [59]. WNT signaling also leads to inhibition of GSK-3 activity and diminishes mTORC1 suppression by TSC1/2 and promotes T cell proliferation [60]. Another metabolic signaling is realized through glycolytic enzyme PKM2, kinase which is highly expressed in activated T cells. In the cell PKM2 may be found in dimeric and tetrameric forms which differ in catalytic activity and intracellular localization. Tetramer has high affinity to its substrate, phosphoenolpyruvate (PEP) and is present in cytosole whereas dimeric form may be found mainly in nucleus and has low affinity to PEP [61]. Nuclear dimeric form of PKM2 may directly interact with and activate transcriptional factors HIF-1 and β -catenin [61]. In turn, low affinity of dimeric form of PKM2 to PEP let it to be used as phosphate group donor for phosphorylation of target nuclear proteins including transcription factor signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [62]. PKM2 tetramer/dimer ratio is controlled by intracellular ATP, ROS, fructose-6-phosphate and serine as well as by direct interaction with signaling proteins [63]. This kind of interrelationship between catalytic and signaling functions of PKM2 let it provide intracellular changes and serve as example of metabolic and signaling pathways integration.

Cytokines and TCR control of glucose membrane transport with Glut1 has an important role in glucose uptake and T cell metabolism. It is carried out in several directions including Glut1 expression, intracellular translocation, localization and stabilization of Glut1 in cellular membrane [64]. In the absence of external signals Glut1 is internalized and become deconstructed, leading

участвующего в катаболизме триптофана может приводить к истощению пула этой эссенциальной аминокислоты. Истощение внеклеточного аргинина и триптофана ведет к активации GCN2 (General control non-repressible 2 kinase) серин-треонин киназы, которая играет ключевую роль в регуляции аминокислотного гомеостаза [58]. В ответ на нехватку аминокислот GCN2 подавляет белковые синтезы, ингибирует Th17 дифференциацию, способствует развитию Treg фенотипа и T-клеточной анергии [58].

Глюкоза, продукты её метаболизма, как и участвующие в нем ферменты могут выполнять сигнальную функцию, связывая метаболизм и регуляцию экспрессии в активированных T-клетках [6]. Сигнальный путь, инициируемый глюкозой и приводящий к ингибированию киназы гликоген синтазы 3 (GSK-3, glycogen synthase kinase 3) [59] предотвращает гибель клетки посредством стабилизации антиапоптотического белка Mcl-1 семейства Bcl-2 [7]. Обычно, Mcl-1 помечается для протеасомной деградации после фосфорилирования GSK-3. В гликолитических клетках с ингибированной GSK-3 Mcl-1 не подвергается деградации, оставаясь стабильным, что обеспечивает выживание клетки [59]. Wnt сигналинг, также подавляющий активность GSK-3, ослабляет супрессию mTORC1 комплексом TSC1/2 и способствует T-клеточной пролиферации [60]. Другой путь метаболитного сигналинга осуществляется через фермент гликолиза PKM2, киназу, которая высоко экспрессируется в активированных T-клетках. PKM2 может находиться как в димерной, так и в тетрамерной формах, которые различаются по ферментативной активности и внутриклеточной локализации: тетрамер имеет высокую аффинность к своему субстрату PEP (phosphoenolpyruvate) и локализован в цитозоле клетки, в то время как димер преимущественно локализован в ядре и имеет низкую аффинность к PEP [61]. В ядре димер PKM2 может напрямую контактировать с транскрипционными факторами HIF-1 и β -катенином и способствует их активации [61]. В свою очередь, низкая аффинность димера PKM2 к PEP позволяет использовать PEP как донор фосфатных групп для фосфорилирования ядерных белковых мишеней, включая фактор транскрипции STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) [62]. Соотношение тетрамер/димер PKM2 контролируется внутриклеточными ATP, ROS, фруктозо-6-фосфатом и серином, а также непосредственным взаимодействием с сигнальными протеинами [63]. Такая взаимосвязь ферментативной и сигнальной функций PKM2 помогает обеспечить внутриклеточные изменения и служит примером объединения метаболических и сигнальных путей.

Цитокиновый и TCR контроль мембранного транспорта глюкозы через Glut1 выполняет важную роль в регуляции поступления глюкозы и метаболизма T-клеток и осуществляется по нескольким направле-

to glycolytic flow diminishing which in turn causes inability of cell to maintain its functional activity and cell death [64]. Interleukin 7 (IL7) is one of a key regulators of glucose utilization in developing and resting T cells [37]. Mechanism of IL7 stimulation of glucose uptake by T cells includes activations of Jak/STAT5 and PI-3K/Akt signal pathways [65]. Akt and STAT5 are essential for IL7-mediated glucose uptake by resting T cells: Akt inhibition or STAT5 deletion cause abnormal glucose utilization in response to IL7 signaling [65]. IL7 receptor activation leads to STAT5 stimulation and after some transcription level steps allows Akt activation followed by Glut1 translocation to cell membrane and increase of glucose uptake. Interestingly, IL7 binding to its receptor in resting T cells induces immediate STAT5 mediated transcriptional activity and retarded but prolonged Akt activation [66]. Despite other cytokines which provoke immediate Akt activation with subsequent quick decline of its activity, IL7 causes prolonged Akt functional activity providing permanent glucose uptake by the cells and its metabolism, thus making IL7 ideal factor for T cells vital activity [37, 66]. Other class I interleukins of cytokines superfamily also may contribute to glucose utilization by T cells. For example, IL2 and IL4 stimulate glycolysis and Glut1 expression, IL3 suppresses Glut1 internalization, stimulates its reutilization and membrane localization [66]. *In vitro* experiment showed that if cultural medium does not contain IL3, Glut1 was subjected to internalization; addition of cytokine caused its translocation back to cell membrane. In turn, PI-3K/Akt signal pathway plays critical role in cytokine-mediated Glut1 translocation into membrane [39]. Inhibition of activity of this pathway decreases ability of IL3 to increase amount of Glut1 in cell membrane, however absence of cytokine stimulation does not affect amount of Glut1 in membrane if constitutively active Akt is present [39, 65].

T cell activation stimulated by TCR and its costimulation by CD28 provides highest enhancement of glucose uptake by regulation of Glut1 expression and trafficking. Costimulating signal facilitates increase of Glut1 amount at suboptimal TCR stimulation but is not necessary in the case of high receptor stimulation. TCR ability to induce Glut1 expression after strong stimulation is not enough for glucose level uptake comparable with situation when T cells get both stimulating and costimulating signals [67]. It is important to note that costimulation by CD28 is necessary for effective Glut1 translocation to plasma membrane because it may activate PI3K/Akt signal pathway participating in this process. Thus mTOR stimulation by Akt facilitates activity of Glut1 and GSK-3 inactivation by Akt contributes to Glut1 recirculation in the cell and subsequently maintain amount of Glut1 in cell membrane [59]. Transgenic expression of constitutively active Akt leads to increase of glucose uptake and decreases dependency from CD28 costimulating signal. However, constitutively

ниям, включающим в себя Glut1 экспрессию, внутриклеточное перемещение, локализацию и стабилизацию Glut1 в клеточной мембране [64]. В отсутствие внешних сигналов Glut1 интернализуется и разрушается, гликолитический поток снижается, и клетка становится не в состоянии поддерживать жизнеспособность, запуская механизм своей гибели [64]. Интерлейкин 7 (IL-7) выступает как один из ключевых регуляторов усвоения глюкозы развивающимися и покоящимися Т-клетками [37]. Механизм, по которому IL-7 усиливает поступление глюкозы в Т-клетки, включает активацию Jak/STAT5 и PI-3K/Akt сигнальных путей [65]. Молекулы Akt и STAT5 абсолютно необходимы для IL-7 опосредованного поступления глюкозы в покоящиеся Т-клетки: ингибирование Akt или делеция STAT5 приводят к нарушению усвоения глюкозы в ответ на IL-7 сигнал [65]. Активация IL-7 своего рецептора приводит к стимуляции STAT5, следующие за этим транскрипционные события позволяют активировать Akt, что в свою очередь способствует перемещению Glut1 на поверхность клетки и усиливает поглощение глюкозы. Интересно, что взаимодействие IL-7 со своим рецептором в покоящихся Т-клетках приводит к немедленному запуску транскрипционной активности STAT5 и замедленной, но продолжительной активации Akt [66]. В отличие от других цитокинов, провоцирующих острую с быстрым спадом активность Akt, IL-7 через пролонгированную активацию Akt обеспечивает постоянный приток глюкозы в клетку и её метаболизм, что делает IL-7 «идеальным» фактором, поддерживающим жизнедеятельность Т-клеток [37, 66]. Другие интерлейкины, относящиеся к классу I суперсемейства цитокинов, также могут усиливать усвоение глюкозы Т-клетками, например, IL-2 и IL-4 повышают гликолиз и экспрессию Glut1, а IL-3 ослабляет интернализацию Glut1, способствуя его внутриклеточной рециркуляции и нахождению в клеточной мембране [66]. В эксперименте *in vitro* было показано, что, когда клетки находились в среде без IL-3, происходила интернализация Glut1, а при добавлении цитокина Glut1 возвращался на клеточную поверхность. В свою очередь, PI-3K/Akt сигнальный путь играет критическую роль в цитокин регулируемом переносе Glut1 на мембрану [39]. Ингибирование активности PI-3K снижает способность IL-3 увеличивать количество Glut1 в цитоплазматической мембране, однако, отсутствие цитокинового сигнала не влияет на мембранный уровень Glut1 при условии наличия конститутивно активных молекул Akt [39, 65].

Активация Т-клеток посредством двух сигналов: стимуляции TCR и костимуляции CD28 обеспечивает максимальное увеличение поглощения глюкозы клетками через регуляцию экспрессии Glut1 и трафика Glut1 на плазматическую мембрану. Костимулирующий сигнал способствует увеличению количества Glut1 при субоптимальной стимуляции TCR, но он не требуется при сильной стимуляции рецептора. Однако, несмотря на способность TCR в ответ на сильную стимуляцию ин-

active Akt kinase does not change amount of Glut1 and may stimulate glucose uptake only if Glut1 amount is raised up by an independent signal pathway like strong stimulation of TCR [67]. Moreover, transgenic T cells with enhanced Glut1 and active form of Akt expression compared to cells with expression of either of these proteins are characterized by more significant glucose uptake, increased size and proliferative activity [67]. This implies that in glucose uptake enhancement mechanism during T cells activation TCR induced signal pathway is responsible for raise of amount of Glut1 and CD28 costimulation is necessary for Glut1 translocation to plasma membrane thus promoting maximal level of glucose uptake by cell.

Conclusion

Thus, metabolic control and T cells reprogramming is carried out by directed action of extra- and intracellular signals and is implemented through signal transduction pathways and metabolic checkpoints. Resting state of naïve T cells requires the balance of TCR and IL-7 signaling, catalytical activity of PI-3K and PTEN, intensity of glycolysis and OXPHOS. Suppression or defect of negative regulators mTOR TSC1/2, unrestrained activation of Akt, or stimulation of TCR lead T cells to leaving resting state. Activated T cells are characterized by transition to predominantly anabolic metabolism with key regulatory function of PI-3K/Akt/mTOR signaling pathway providing effector molecules synthesis, cells growth and proliferation. For activated T cells glucose becomes the main source of energy and intermediates for synthetic needs; its uptake increases by an order of magnitude, also its intracellular metabolism is increased including aerobic glycolysis (Warburg effect). Energy production in activated T cells is dependent initially on AMPK activity for fast increase of ATP level and later on glucose flux into the cell stimulated by TCR induction and CD28 costimulating signaling promoting Glut1 expression and translocation to plasma membrane. Inability of T cells after activation to maintain and increase glucose metabolism at the required high level prevent cell growth and proliferation, even if they have enough alternative sources of energy like glutamin and fatty acids. Critical dependence on glucose requires well-established concerted work of intracellular mechanisms underlying metabolic reprogramming of T cells, and understanding of their regulation may lead to discovery of promising targets for development of new therapeutic approaches in metabolic correction of immune system functioning.

The work has been conducted as part of fundamental research program within research topic 'Influence of body cooling on neuro-immuno-endocrine regulation of human body homeostasis' of ecological immunology laboratory of FCIARctic Institute of Physiology of Nature Adaptations. State registration No.

дуцировать экспрессию Glut1, этого недостаточно, чтобы поглощение глюкозы возросло до уровня, сопоставимого с уровнем, когда Т-клетки одновременно получают стимулирующий и костимулирующий сигналы [67]. Важно отметить, что костимуляция CD28 необходима для эффективного перемещения Glut1 на плазматическую мембрану, так как может активировать PI3K/Akt сигнальный путь, который участвует в регуляции этого процесса. Так, Akt стимуляция mTOR способствует активности Glut1, а Akt инактивация GSK-3 повышает рециркуляцию Glut1 в клетке и тем самым поддерживает уровень Glut1 в клеточной мембране [59]. Трансгенная экспрессия конститутивно активных молекул Akt приводит к увеличению поступления глюкозы и снижению зависимости от CD28 костимулирующего сигнала. Однако, конститутивно активная Akt киназа не изменяет количество транспортеров Glut1 и может усиливать поглощение глюкозы, только если увеличение молекул переносчика индуцируется независимым сигнальным путем, таким как сильная стимуляция TCR [67]. Более того, трансгенные Т-клетки с усиленной экспрессией Glut1 и активной формы Akt по сравнению с клетками, экспрессирующими какой-либо один из них, характеризуются более значительным поглощением глюкозы, увеличением клеточных размеров и пролиферативной активностью [67]. Это предполагает, что в реализации усиления поглощения глюкозы при активации Т-клеток TCR индуцируемый сигнальный путь ответственен за увеличение количества белков-транспортеров Glut1, а CD28 костимуляция — за перемещение Glut1 на поверхность клетки, способствуя максимальному поступлению глюкозы в клетку.

Заключение

Таким образом, метаболический контроль и репрограммирование Т-клеток осуществляется с помощью направленного действия вне- и внутриклеточных сигналов и реализуется через сигнальные пути и метаболические чекпоинты. Наивным Т-клеткам для сохранения состояния покоя нужен баланс между TCR и IL-7 сигналингом, ферментативной активностью PI-3K и PTEN, интенсивностью гликолитического потока и OXPHOS. Подавление или дефект негативных регуляторов mTOR TSC1/2, несдерживаемая активация Akt, равно как и стимуляция TCR приводят Т-клетки к выходу из состояния покоя. Активированные Т-клетки характеризуются переходом на преимущественно анаболический метаболизм, решающую роль в регуляции которого играет PI-3K/Akt/mTOR сигнальный путь, обеспечивающий образование эффекторных молекул, клеточный рост и пролиферацию. Глюкоза для активированных Т-клеток становится основным энергетическим и пластическим субстратом: на порядок возрастает поступление глюкозы, увеличивается её усвоение, в том числе по пути аэробного гликолиза (эффект Варбурга). Продукция энергии в активированных Т-клетках первоначально зависит от активности АМПК

AAAA-A17-117033010124-7.

Acknowledgements

I would like to thank Dr. Andrey Popov and Maria Sedinkina for their help in preparing the English version of the article.

для быстрого повышения уровня АТФ и позже от увеличения глюкозного потока в клетку посредством индукции TCR и костимулирующего CD28 сигналинга, способствующих экспрессии и переносу Glut1 на клеточную мембрану. Неспособность Т-клеток после активации увеличивать и поддерживать метаболизм глюкозы на требуемом высоком уровне препятствует их клеточному росту и пролиферации, даже если имеется достаточное количество альтернативных источников энергии, например, глутамина и жирных кислот. Вследствие такой критической зависимости от глюкозы, необходима четкая отлаженная работа внутриклеточных механизмов, лежащих в основе метаболического репрограммирования Т-клеток, понимание регуляции которых может привести к выявлению перспективных мишеней для разработки новых терапевтических подходов в метаболической коррекции функционирования иммунной системы.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии ИФПА ФГБУН ФИЦКИА РАН «Влияние общего охлаждения на нейро-иммуно-эндокринную регуляцию гомеостаза человека» № государственной регистрации АААА-А17-117033010124-7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chapman N.M., Chi H. Hallmarks of T-cell Exit from Quiescence. *Cancer Immunol. Res.* 2018. 6(5): 502-508. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0605.
2. Maciolek J. A., Pasternak, J. A., Wilson, H. L. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.* 2014. 27: 60–74. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.006.
3. Suyasha R., Rizvi Z. A., Awasthi A. Metabolic Checkpoints in Differentiation of Helper T Cells in Tissue Inflammation. *Front. Immunol.* 2019. 9: 3036. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03036.
4. Man K., Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. pp. 574–584. DOI: 10.1038/nri3874.
5. Almeida L, Lochner M., Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016. 28: 514–524. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.009.
6. Palmer C.S., Ostrowski M., Balderson B., Christian N., Crowe S.M. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front. Immunol.* 2015. 6:1. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00001.
7. Carrington E.M., Tarlinton D.M., Gray D.H. The life and death of immune cell types: the role of BCL-2 anti-apoptotic molecules. *Immunol. Cell Biol.* 2017. 95(10): 870-877. DOI: 10.1038/icb.2017.72.
8. Vander Heiden M.G., Cantley LC., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009. 324: 1029–1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
9. Gnanaprakasam J.N.R., Sherman J.W., Wang R.

REFERENCES

1. Chapman N.M., Chi H. Hallmarks of T-cell Exit from Quiescence. *Cancer Immunol. Res.* 2018. 6(5): 502-508. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0605.
2. Maciolek J. A., Pasternak, J. A., Wilson, H. L. Metabolism of activated T lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.* 2014. 27: 60–74. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.006.
3. Suyasha R., Rizvi Z. A., Awasthi A. Metabolic Checkpoints in Differentiation of Helper T Cells in Tissue Inflammation. *Front. Immunol.* 2019. 9: 3036. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03036.
4. Man K., Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. pp. 574–584. DOI: 10.1038/nri3874.
5. Almeida L, Lochner M., Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016. 28: 514–524. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.009.
6. Palmer C.S., Ostrowski M., Balderson B., Christian N., Crowe S.M. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front. Immunol.* 2015. 6:1. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00001.
7. Carrington E.M., Tarlinton D.M., Gray D.H. The life and death of immune cell types: the role of BCL-2 anti-apoptotic molecules. *Immunol. Cell Biol.* 2017. 95(10): 870-877. DOI: 10.1038/icb.2017.72.
8. Vander Heiden M.G., Cantley LC., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009. 324: 1029–1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
9. Gnanaprakasam J.N.R., Sherman J.W., Wang R.

MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017. 35: 63-67. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004.

10. Chou C., Pinto A.K., Curtis J.D.; et al. c-Myc-induced transcription factor AP4 is required for host protection mediated by CD8+ T cells. *Nat. Immunol.* 2014. 15: 884–893. DOI: 10.1038/ni.2943.

11. Klysz D., Tai X., Robert P.A.; et al. Glutamine-dependent alpha-ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci. Signal.* 2015. 8(396):ra97. DOI: 10.1126/scisignal.aab2610.

12. Wang R., Dillon C.P., Shi L.Z.; et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*. 2011. 35: 871–882. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.021.

13. Fan M.Y., Turka L.A. Immunometabolism and PI(3)K signaling as a link between IL-2, Foxp3 expression, and suppressor function in regulatory T cells. *Front. Immunol.* 2018. 29(9):69. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00069.

14. Shrestha S., Yang K., Guy C.; et al. Treg cells require the phosphatase PTEN to restrain TH1 and TFH cell responses. *Nat. Immunol.* 2015. 16(2): 178–187. DOI: 10.1038/ni.3076.

15. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014. 41: 518–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008.

16. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M.; et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001. 292: 468–472. DOI: 10.1126/science.1059796.

17. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol.* 2014. 24(5): 313-320. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.

18. Lando D., Peet D.J., Whelan D.A.; et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science*. 2002. 295: 858–861. DOI: 10.1126/science.1068592.

19. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp. Cell Research*. 2017. 356: 116–121. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008.

20. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012. 148(3): 399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.

21. Cluxton D., Petrasca A., Moran B., Fletcher J.M. Differential regulation of human Treg and Th17 cells by fatty acid synthesis and glycolysis. *Front. Immunol.* 2019. 10:115. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00115.

22. Ren J., Li B. The functional stability of FOXP3 and ROR γ t in Treg and Th17 and their therapeutic applications. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017. 107: 155-189. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.10.002.

23. Mezrich J.D., Fechner J.H., Zhang X., et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J. Immunol.* 2010. 185(6): 3190–3198. DOI: 10.4049/jimmunol.0903670.

MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017. 35: 63-67. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.004.

10. Chou C., Pinto A.K., Curtis J.D.; et al. c-Myc-induced transcription factor AP4 is required for host protection mediated by CD8+ T cells. *Nat. Immunol.* 2014. 15: 884–893. DOI: 10.1038/ni.2943.

11. Klysz D., Tai X., Robert P.A.; et al. Glutamine-dependent alpha-ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci. Signal.* 2015. 8(396):ra97. DOI: 10.1126/scisignal.aab2610.

12. Wang R., Dillon C.P., Shi L.Z.; et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*. 2011. 35: 871–882. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.021.

13. Fan M.Y., Turka L.A. Immunometabolism and PI(3)K signaling as a link between IL-2, Foxp3 expression, and suppressor function in regulatory T cells. *Front. Immunol.* 2018. 29(9):69. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00069.

14. Shrestha S., Yang K., Guy C.; et al. Treg cells require the phosphatase PTEN to restrain TH1 and TFH cell responses. *Nat. Immunol.* 2015. 16(2): 178–187. DOI: 10.1038/ni.3076.

15. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*. 2014. 41: 518–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008.

16. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M.; et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001. 292: 468–472. DOI: 10.1126/science.1059796.

17. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol.* 2014. 24(5): 313-320. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.

18. Lando D., Peet D.J., Whelan D.A.; et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science*. 2002. 295: 858–861. DOI: 10.1126/science.1068592.

19. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp. Cell Research*. 2017. 356: 116–121. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008.

20. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012. 148(3): 399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.

21. Cluxton D., Petrasca A., Moran B., Fletcher J.M. Differential regulation of human Treg and Th17 cells by fatty acid synthesis and glycolysis. *Front. Immunol.* 2019. 10:115. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00115.

22. Ren J., Li B. The functional stability of FOXP3 and ROR γ t in Treg and Th17 and their therapeutic applications. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017. 107: 155-189. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.10.002.

23. Mezrich J.D., Fechner J.H., Zhang X., et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J. Immunol.* 2010. 185(6): 3190–3198. DOI: 10.4049/jimmunol.0903670.

24. Herold M., Breuer J., Hucke S.; et al. Liver X receptor activation promotes differentiation of regulatory T cells. *PLoS ONE*. 2017. 12(9): e0184985. DOI: 10.1371/journal.pone.0184985.
25. Chen X., Lu Y., Zhang Z.; et al. Intercellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology. *Fudan University Immunol*. 2015. 145: 455–467. DOI: 10.1111/imm.12473.
26. Buck M.D., O'Sullivan D., Klein Geltink R.I.; et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming. *Cell*. 2016. 166(1):63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035
27. Sena L.A., Li S., Jairaman A.; et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013. 38: 225–236. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.020.
28. Okoye I., Wang L., Pallmer K.; et al. T cell metabolism. The protein LEM promotes CD8+ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration. *Science*. 2015. 348: 995–1001. DOI: 10.1126/science.aaa7516.
29. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell*. 2017. 66(6): 789-800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032.
30. Hea N., Fana W., Henriqueza B.; et al. Metabolic control of regulatory T cell (Treg) survival and function by LKB1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. 114(47): 12542–12547. DOI: 10.1073/pnas.1715363114.
31. Vaeth M., Maus M., Klein-Hessling S.; et al. Store-operated Ca(2+) entry controls clonal expansion of T cells through metabolic reprogramming. *Immunity* 2017. 47(4): 664-679.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.003.
32. Shen H., Shi L.Z. Metabolic regulation of TH17 cells. *Mol. Immunol*. 2019. 109: 81-87. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.03.005.
33. Zeng H., Chi H. mTOR signaling in the differentiation and function of regulatory and effector T cells. *Curr. Opin. Immunol*. 2017. 46: 103–111. DOI: 10.1016/j.coi.2017.04.005.
34. Salmond R.J. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells. *Front. Cell Dev. Biol*. 2018. 6:122. DOI: 10.3389/fcell.2018.00122.
35. Ben-Sahra I., Manning B.D. mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr Opin. Cell Biol*. 2017. 45: 72–82. DOI: 10.1016/j.ceb.2017.02.012.
36. Yang K., Chi H. Investigating cellular quiescence of T lymphocytes and antigen-induced exit from quiescence. *Methods Mol. Biol*. 2018. 1686: 161-172. DOI: 10.1007/978-1-4939-7371-2_12.
37. Jacobs S.R., Michalek R.D., Rathmell J.C. IL-7 is essential for homeostatic control of T cell metabolism in vivo. *J. Immunol*. 2010. 184(7): 3461-3469. DOI: 10.4049/jimmunol.0902593.
38. Cekic C., Sag D., Day Y.J., Linden J. Extracellular adenosine regulates naive T cell development and peripheral maintenance. *J. Exp. Med*. 2013. 210(12): 2693–2706. DOI: 10.1084/jem.20130249.
24. Herold M., Breuer J., Hucke S.; et al. Liver X receptor activation promotes differentiation of regulatory T cells. *PLoS ONE*. 2017. 12(9): e0184985. DOI: 10.1371/journal.pone.0184985.
25. Chen X., Lu Y., Zhang Z.; et al. Intercellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology. *Fudan University Immunol*. 2015. 145: 455–467. DOI: 10.1111/imm.12473.
26. Buck M.D., O'Sullivan D., Klein Geltink R.I.; et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming. *Cell*. 2016. 166(1):63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035
27. Sena L.A., Li S., Jairaman A.; et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013. 38: 225–236. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.020.
28. Okoye I., Wang L., Pallmer K.; et al. T cell metabolism. The protein LEM promotes CD8+ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration. *Science*. 2015. 348: 995–1001. DOI: 10.1126/science.aaa7516.
29. Garcia D., Shaw R.J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell*. 2017. 66(6): 789-800. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.032.
30. Hea N., Fana W., Henriqueza B.; et al. Metabolic control of regulatory T cell (Treg) survival and function by LKB1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. 114(47): 12542–12547. DOI: 10.1073/pnas.1715363114.
31. Vaeth M., Maus M., Klein-Hessling S.; et al. Store-operated Ca(2+) entry controls clonal expansion of T cells through metabolic reprogramming. *Immunity* 2017. 47(4): 664-679.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.003.
32. Shen H., Shi L.Z. Metabolic regulation of TH17 cells. *Mol. Immunol*. 2019. 109: 81-87. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.03.005.
33. Zeng H., Chi H. mTOR signaling in the differentiation and function of regulatory and effector T cells. *Curr. Opin. Immunol*. 2017. 46: 103–111. DOI: 10.1016/j.coi.2017.04.005.
34. Salmond R.J. mTOR regulation of glycolytic metabolism in T cells. *Front. Cell Dev. Biol*. 2018. 6:122. DOI: 10.3389/fcell.2018.00122.
35. Ben-Sahra I., Manning B.D. mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr Opin. Cell Biol*. 2017. 45: 72–82. DOI: 10.1016/j.ceb.2017.02.012.
36. Yang K., Chi H. Investigating cellular quiescence of T lymphocytes and antigen-induced exit from quiescence. *Methods Mol. Biol*. 2018. 1686: 161-172. DOI: 10.1007/978-1-4939-7371-2_12.
37. Jacobs S.R., Michalek R.D., Rathmell J.C. IL-7 is essential for homeostatic control of T cell metabolism in vivo. *J. Immunol*. 2010. 184(7): 3461-3469. DOI: 10.4049/jimmunol.0902593.
38. Cekic C., Sag D., Day Y.J., Linden J. Extracellular adenosine regulates naive T cell development and peripheral maintenance. *J. Exp. Med*. 2013. 210(12): 2693–2706. DOI: 10.1084/jem.20130249.

39. Huynh A., DuPage M., Priyadharshini B.; et al. Control of PI-3 kinase in Treg cells maintains homeostasis and lineage stability. *Nat. Immunol.* 2015. 16: 188–196. DOI: 10.1038/ni.3077.
40. Pollizzi K.N., Patel C.H., Sun I.H.; et al. TORC1 and mTORC2 selectively regulate CD8+ T cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 2015. 125: 2090–2108. DOI: 10.1172/JCI77746.
41. O'Sullivan D., van der Windt G. J.W., Huang S. C.; et al. Memory CD8(+) T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development. *Immunity.* 2018. 49(2): 375–376. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.018.
42. Shen Y., Wei W., Zhou D.X Histone acetylation enzymes coordinate metabolism and gene expression. *Trends Plant. Sci.* 2015. 20(10): 614–621. DOI: 10.1016/j.tplants.2015.07.005.
43. Canty C., Auwerx J. NAD+ as a signaling molecule modulating metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011. 76: 291–298. DOI: 10.1101/sqb.2012.76.010439.
44. Jing H., and Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation. *Chem. Rev.* 2015. 115: 2350–2375. DOI: 10.1021/cr500457h
45. Bai P., Canto C., Oudart H.; et al. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metab.* 2011. 13(4): 461–468. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.004.
46. Hung-Chun C., Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014. 25(3): 138–145. DOI: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
47. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016. 13(4): 225–238. DOI: 10.1038/nrm3293.
48. Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol.* 2015. 36(2): 81–91. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.005.
49. Lee J., Walsh M.C., Hoehn K.L.; et al. Regulator of fatty acid metabolism, acetyl coenzyme A carboxylase 1, controls T cell immunity. *J. Immunol.* 2014. 192(7): 3190–3199. DOI: 10.4049/jimmunol.1302985.
50. Fessler M.B. The intracellular cholesterol landscape: dynamic integrator of the immune response. *Trends Immunol.* 2016. 37(12): 819–30. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.001.
51. Kidani Y., Elsaesser H., Hock M.B.; et al. Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2013. 14(5): 489–499. DOI: 10.1038/ni.2570.
52. Soroosh P., Wu J., Xue X.; et al. Oxysterols are agonist ligands of ROR γ t and drive Th17 cell differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. 111(33): 12163–12168. DOI: 10.1073/pnas.1322807111.
53. Sikalidis A.K. Amino acids and immune response: a role for cysteine, glutamine, phenylalanine, tryptophan and
39. Huynh A., DuPage M., Priyadharshini B.; et al. Control of PI-3 kinase in Treg cells maintains homeostasis and lineage stability. *Nat. Immunol.* 2015. 16: 188–196. DOI: 10.1038/ni.3077.
40. Pollizzi K.N., Patel C.H., Sun I.H.; et al. TORC1 and mTORC2 selectively regulate CD8+ T cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 2015. 125: 2090–2108. DOI: 10.1172/JCI77746.
41. O'Sullivan D., van der Windt G. J.W., Huang S. C.; et al. Memory CD8(+) T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development. *Immunity.* 2018. 49(2): 375–376. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.018.
42. Shen Y., Wei W., Zhou D.X Histone acetylation enzymes coordinate metabolism and gene expression. *Trends Plant. Sci.* 2015. 20(10): 614–621. DOI: 10.1016/j.tplants.2015.07.005.
43. Canty C., Auwerx J. NAD+ as a signaling molecule modulating metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011. 76: 291–298. DOI: 10.1101/sqb.2012.76.010439.
44. Jing H., and Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation. *Chem. Rev.* 2015. 115: 2350–2375. DOI: 10.1021/cr500457h
45. Bai P., Canto C., Oudart H.; et al. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metab.* 2011. 13(4): 461–468. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.004.
46. Hung-Chun C., Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014. 25(3): 138–145. DOI: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
47. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016. 13(4): 225–238. DOI: 10.1038/nrm3293.
48. Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol.* 2015. 36(2): 81–91. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.005.
49. Lee J., Walsh M.C., Hoehn K.L.; et al. Regulator of fatty acid metabolism, acetyl coenzyme A carboxylase 1, controls T cell immunity. *J. Immunol.* 2014. 192(7): 3190–3199. DOI: 10.4049/jimmunol.1302985.
50. Fessler M.B. The intracellular cholesterol landscape: dynamic integrator of the immune response. *Trends Immunol.* 2016. 37(12): 819–30. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.001.
51. Kidani Y., Elsaesser H., Hock M.B.; et al. Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2013. 14(5): 489–499. DOI: 10.1038/ni.2570.
52. Soroosh P., Wu J., Xue X.; et al. Oxysterols are agonist ligands of ROR γ t and drive Th17 cell differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. 111(33): 12163–12168. DOI: 10.1073/pnas.1322807111.
53. Sikalidis A.K. Amino acids and immune response: a role for cysteine, glutamine, phenylalanine, tryptophan and

- arginine in T-cell function and cancer? *Pathol. Oncol. Res.* 2015. 21(1): 9–17. DOI: 10.1007/s12253-014-9860-0.
54. Ren W., Liu G., Yin J.; et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. *Cell Death and Disease.* 2017. 8: e2655. DOI: 10.1038/cddis.2016.222.
55. Lee M., Kim J.H., Yoon I.; et al. Coordination of the leucine-sensing Rag GTPase cycle by leucyl-tRNA synthetase in the mTORC1 signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2018. 115(23): E5279-E5288. DOI: 10.1073/pnas.1801287115.
56. Ananieva E.A., Powell J.D., Hutson S.M. Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Adv. Nutr.* 2016. 7(4): 798S-805S. DOI: 10.3945/an.115.011221.
57. Tarasenko T.N., Gomez-Rodriguez J., McGuire P.J. Impaired T cell function in argininosuccinate synthetase deficiency. *J. Leukoc. Biol.* 2015. 97(2): 273–278. DOI: 10.1189/jlb.1AB0714-365R.
58. Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I. Indoleamine 2,3-dioxygenase depletes tryptophan, activates general control non-derepressible 2 kinase and down-regulates key enzymes involved in fatty acid synthesis in primary human CD4+ T cells. *Immunology.* 2015. 146: 292–300. DOI:10.1111/imm.12502.
59. Hermida M.A.; et al. GSK3 and its integration with the PI3K/Act/mTOR signaling network. *Adv. Biol. Regul.* 2017. 66: 5-15. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.06.003.
60. McCubrey J.A., Rakus D., Gizak A.; et al. Effects of mutations in Wnt/ β -catenin, hedgehog, Notch and PI3K pathways on GSK-3 activity – Diverse effects on cell growth, metabolism and cancer. *Biochem. Biophys. Acta.* 2016. 1863(12):2942-2976. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.09.004.
61. Lunt S.Y., Muralidhar V., Hosios A.M.; et al. Pyruvate kinase isoform expression alters nucleotide synthesis to impact cell proliferation. *Mol. Cell.* 2015. 57(1): 95–107. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.027.
62. Ho P.C., Bihuniak J.D., Macintyre A.N.; et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor t cell responses. *Cell.* 2015. 162(6): 1217–1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.012.
63. Israelsen W.J., Vander Heiden M.G. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015. 43: 43-51. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.08.004.
64. Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G.; et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab.* 2014. 20(1): 61–72. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004.
65. Palmer C.S., Hussain T., Duette G. Regulators of Glucose Metabolism in CD4+ and CD8+ T Cells. *Int. Rev. Immunol.* 2016. 35(6): 477-488. DOI: 10.3109/08830185.2015.1082178.
66. Wieman H.L., Wofford J.A., Rathmell J.C. Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Mol. Biol. Cell.* 2007. 18(4): 1437-1446. DOI: 10.1091/mbc.e06-07-0593.
- arginine in T-cell function and cancer? *Pathol. Oncol. Res.* 2015. 21(1): 9–17. DOI: 10.1007/s12253-014-9860-0.
54. Ren W., Liu G., Yin J.; et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. *Cell Death and Disease.* 2017. 8: e2655. DOI: 10.1038/cddis.2016.222.
55. Lee M., Kim J.H., Yoon I.; et al. Coordination of the leucine-sensing Rag GTPase cycle by leucyl-tRNA synthetase in the mTORC1 signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2018. 115(23): E5279-E5288. DOI: 10.1073/pnas.1801287115.
56. Ananieva E.A., Powell J.D., Hutson S.M. Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Adv. Nutr.* 2016. 7(4): 798S-805S. DOI: 10.3945/an.115.011221.
57. Tarasenko T.N., Gomez-Rodriguez J., McGuire P.J. Impaired T cell function in argininosuccinate synthetase deficiency. *J. Leukoc. Biol.* 2015. 97(2): 273–278. DOI: 10.1189/jlb.1AB0714-365R.
58. Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I. Indoleamine 2,3-dioxygenase depletes tryptophan, activates general control non-derepressible 2 kinase and down-regulates key enzymes involved in fatty acid synthesis in primary human CD4+ T cells. *Immunology.* 2015. 146: 292–300. DOI:10.1111/imm.12502.
59. Hermida M.A.; et al. GSK3 and its integration with the PI3K/Act/mTOR signaling network. *Adv. Biol. Regul.* 2017. 66: 5-15. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.06.003.
60. McCubrey J.A., Rakus D., Gizak A.; et al. Effects of mutations in Wnt/ β -catenin, hedgehog, Notch and PI3K pathways on GSK-3 activity – Diverse effects on cell growth, metabolism and cancer. *Biochem. Biophys. Acta.* 2016. 1863(12):2942-2976. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.09.004.
61. Lunt S.Y., Muralidhar V., Hosios A.M.; et al. Pyruvate kinase isoform expression alters nucleotide synthesis to impact cell proliferation. *Mol. Cell.* 2015. 57(1): 95–107. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.027.
62. Ho P.C., Bihuniak J.D., Macintyre A.N.; et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor t cell responses. *Cell.* 2015. 162(6): 1217–1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.012.
63. Israelsen W.J., Vander Heiden M.G. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015. 43: 43-51. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.08.004.
64. Macintyre A.N., Gerriets V.A., Nichols A.G.; et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab.* 2014. 20(1): 61–72. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004.
65. Palmer C.S., Hussain T., Duette G. Regulators of Glucose Metabolism in CD4+ and CD8+ T Cells. *Int. Rev. Immunol.* 2016. 35(6): 477-488. DOI: 10.3109/08830185.2015.1082178.
66. Wieman H.L., Wofford J.A., Rathmell J.C. Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Mol. Biol. Cell.* 2007. 18(4): 1437-1446. DOI: 10.1091/mbc.e06-07-0593.

67. Jacobs S.R., Herman C.E., Maciver N.J.; et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol.* 2008. 180(7): 4476–4486. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4476.

Автор

Зубаткина Ольга Владимировна

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального центра комплексного изучения Арктики РАН им. акад. Н.П. Лаверова

Доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии

Российская Федерация, 163000 г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249.

ozbiochem@gmail.com

67. Jacobs S.R., Herman C.E., Maciver N.J.; et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol.* 2008. 180(7): 4476–4486. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4476.

Author

Zubatkina Olga Vladimirovna

Institute of Environmental Physiology of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research Russian Academy of Sciences (FCIARctic).

PhD, professor, research scientist of the laboratory Ecological immunology

Russian Federation, 163061, Arkhangelsk, Lomonosov ave., 249

ozbiochem@gmail.com