БИОХИМИЯ, 2023, том 88, вып. 11, с. 2251 – 2270

УДК 571.27;577.121

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Т-ЛИМФОЦИТОВ И МЕТОДЫ ИХ РЕГУЛЯЦИИ

Обзор

© 2023 В.В. Власова*#, К.В. Шмагель#

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН», 614081 Пермь, Россия; электронная почта: violetbaudelaire73@gmail.com

Поступила в редакцию 28.04.2023
После доработки 21.07.2023
Принята к публикации 27.08.2023

Т-Лимфоциты играют ведущую роль в реализации иммунного ответа. В ходе жизнедеятельности Т-клетки проходят через целый ряд функциональных состояний: покой, активация, пролиферация, дифференцировка, реализация эффекторных и регуляторных функций, апоптоз и формирование памяти. Метаболизм поддерживает все функции Т-лимфоцитов, обеспечивая их энергией, биосинтетическими субстратами и сигнальными молекулами. Поэтому переход Т-клеток из одного функционального состояния в другое, как правило, сопровождается перестройкой обменных процессов. Тесная связь между метаболизмом и функцией Т-лимфоцитов дает основания полагать, что, воздействуя на обменные процессы в Т-клетках, можно управлять иммунным ответом. Настоящий обзор призван осветить ключевые метаболические адаптации, поддерживающие функции Т-лимфоцитов, а также возможности воздействия на обменные процессы в Т-клетках для регуляции работы иммунной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Т-лимфоциты, метаболизм, гликолиз, ЦТК, окислительное фосфорилирование, митохондрии, пролиферация, дифференцировка, иммунологическая память, истощение.

DOI: 10.31857/S0320972523110167, **EDN:** MMRMGN

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент общепризнанно, что функции всех эукариотических клеток обеспечиваются метаболизмом [1]. Клетки иммунной системы не являются исключением. Для поддержания гомеостаза организма иммунокомпетентные клетки выполняют множество функций: продуцируют цитотоксические гранулы, антимикробные пептиды и цитокины, фагоцитируют чужеродные объекты и погибшие клетки, презентируют антигены и производят антитела. Реализация этих задач требует энергии, биосинтетических субстратов и сигнальных молекул, образуемых в ходе метаболизма. Поэтому за каждой функцией иммунокомпетентных клеток, как правило, стоит уникальный метаболический профиль [2].

Среди иммунокомпетентных клеток наиболее сложной и гетерогенной популяцией являются Т-лимфоциты. Принято выделять две крупные субпопуляции Т-клеток – CD4-позитивные Т-хелперы и цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты. Обе субпопуляции состоят из клеток различной степени дифференцировки: наивных Т-лимфоцитов, Т-эффекторов и Т-клеток памяти [3]. $CD4^+$ Т-клетки, обладающие эффекторными функциями, могут быть разделены на Th1-, Th2- и Th17-лимфоциты [4]. Кроме того, существуют регуляторные Т-лимфоциты (Трег), выполняющие важную роль в подавлении иммунных реакций [5]. Перечисленные субпопуляции Т-клеток различаются не только по функциональной направленности и экспрессии поверхностных маркеров, но и по метаболическим характеристикам [6, 7].

Принятые сокращения: Трег – регуляторные Т-лимфоциты; AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L – лиганды PD-1.

* Адресат для корреспонденции.

\# Авторы внесли равный вклад в работу.

Иммунный ответ, реализуемый Т-лимфоцитами, также требует включения целого ряда фундаментальных процессов, характерных для большинства клеток организма: пролиферации, дифференцировки, апоптоза [8]. При этом наблюдается выраженная перестройка метаболизма. При хронических инфекциях или длительной персистенции антигена Т-лимфоциты могут подвергаться истощению [9, 10]. Другими словами, при иммунном ответе Т-клетки проходят через множество функциональных состояний, требующих для их реализации установления оптимального метаболического статуса.

Тесная связь между метаболизмом и функцией Т-лимфоцитов дает основания полагать, что через обменные процессы можно объективно воздействовать на Т-клеточный иммунный ответ. Развитие этого вектора исследований может привести к появлению терапевтических препаратов с известным и точным механизмом действия, изменяющих иммунный ответ в нужном направлении. Разработка подобных препаратов актуальна для целого ряда заболеваний: онкологических, аутоиммунных, инфекционных. Настоящий обзор призван осветить ключевые метаболические адаптации, поддерживающие функции Т-лимфоцитов, а также возможности воздействия на обменные процессы в Т-клетках для регуляции работы иммунной системы.

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Ключевым этапом Т-клеточного иммунного ответа является клональная экспансия, то есть пролиферация антигенспецифичных клеток. Необходимость в делении продиктована клональной природой Т-лимфоцитов: при проникновении антигена в организм число специфичных к нему клеток слишком мало для реализации эффективного иммунного ответа [11]. Лимфоциты, распознавшие презентированный им чужеродный пептид, преодолевают данное ограничение путем многократного митотического деления. Как правило, митоз сопровождается метаболической ассимиляцией, в ходе которой усиливается синтез энергии, а также нуклеиновых кислот, белков и липидов – «строительных материалов» для генетического аппарата, органелл и мембран дочерней клетки [12]. При этом способность клетки активно производить макромолекулы прямо влияет на возможность завершения деления: в большинстве случаев клетки с дефицитом липидов [13], нуклеотидов [14] и аминокислот [15] подвергаются аресту клеточного цикла. Скорость и эффективность иммунного ответа во многом определяются пролиферативным потенциалом Т-лимфоцитов. Поэтому в делящихся Т-клетках метаболические пути всегда адаптированы к активному биосинтезу.

При пролиферации Т-лимфоцитов важным источником биосинтеза и энергии является глюкоза. Процесс окисления глюкозы – гликолиз – представляет собой комплекс из десяти последовательных ферментативных реакций, промежуточные продукты которых нередко выступают субстратами в побочных биосинтетических путях (рис. 1). Так, глюкозо-6-фосфат может служить источником углерода в пентозофосфатном пути, обеспечивающим клетку 5-фосфорибозилпирофосфатом – важным компонентом пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [16]. Другой промежуточный продукт гликолиза – 3-фосфоглицерат – может быть предшественником цистеина, серина и глицина, участвующих в синтезе белков и нуклеотидов [17]. Кроме того, конечный продукт гликолиза – пировиноградная кислота – может преобразовываться в аминокислоту аланин [18]. Третьим классом соединений, продуцируемых из метаболитов гликолитического пути, являются глицеролипиды [19]. Их источником служит дигидроксиацетонфосфат – предшественник глицерол-3-фосфата.

Углерод, поступающий с глюкозой, необходим для протекания многих биосинтетических процессов, поэтому ее потребление и окисление в пролиферирующих Т-лимфоцитах существенно усиливается [20]. Полное окисление глюкозы завершается формированием двух молекул АТР и двух молекул пировиноградной кислоты, которые могут подвергаться либо окислению, либо восстановлению. Как правило, в присутствии кислорода пировиноградная кислота окисляется под действием пируватдегидрогеназного мультиферментного комплекса и формирует ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) [21]. Образованный ацетил-КоА служит источником углерода в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), функционирование которого сопряжено с синтезом 36 молекул АТР на одну молекулу глюкозы. Однако данное правило не распространяется на делящиеся Т-лимфоциты [22]: несмотря на наличие кислорода в среде, такие клетки преобразуют большую часть глюкозы в молочную кислоту (рис. 1). В этом случае энергетический выход гликолиза на одну молекулу глюкозы

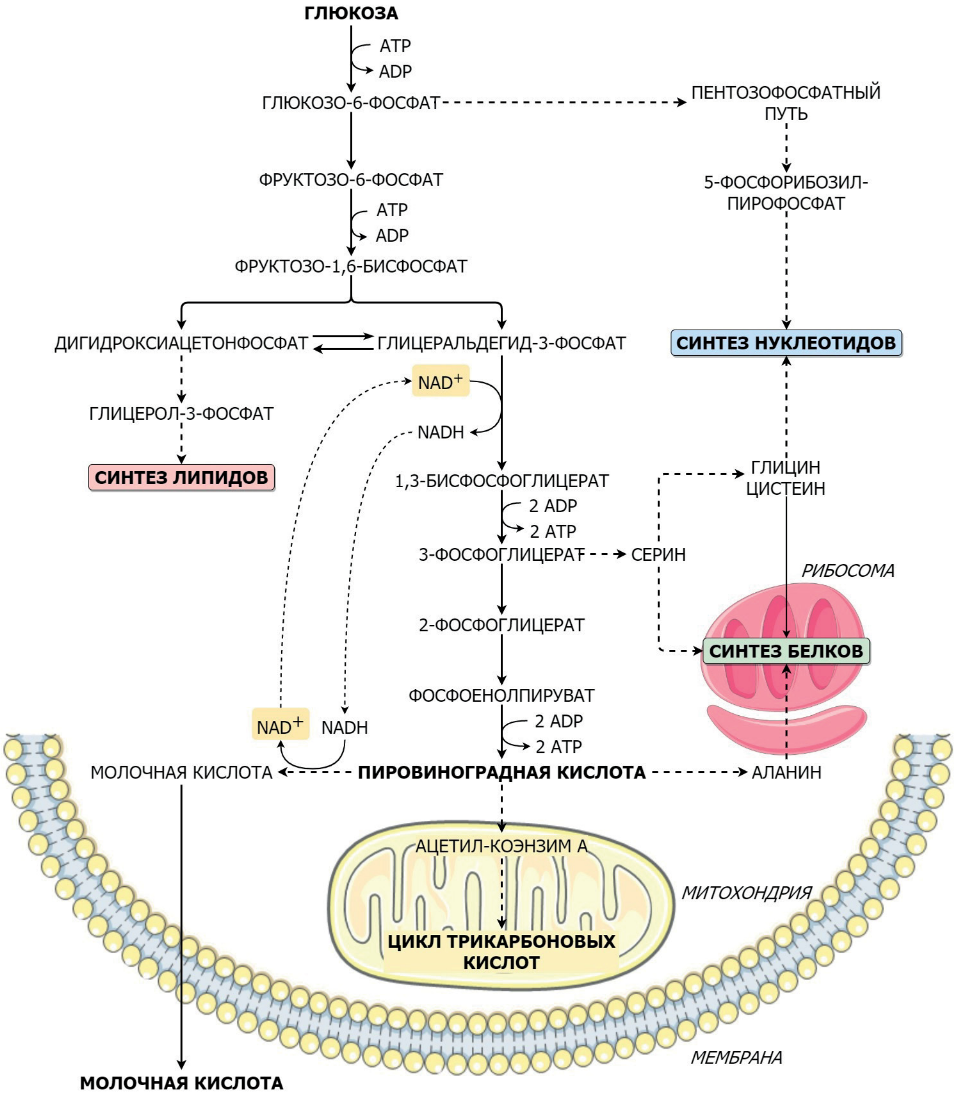

Рис. 1. Продукты гликолитических реакций и их роль в биосинтетических процессах при делении Т-лимфоцитов

существенно снижается и составляет две молекулы ATP. В литературе данный феномен обозначается термином «аэробный гликолиз».

Использование аэробного гликолиза в качестве основного пути метаболизма глюкозы при пролиферации на первый взгляд кажется контрпродуктивным. В таком случае только около 7% углерода, поступающего с глюкозой, вовлечены в образование макромолекул [23]. Более 90% расходуется на продукцию молочной кислоты, которая экскретируется во внеклеточное пространство [24]. Тем не менее делящиеся Т-лимфоциты используют такой «расточительный» тип метаболизма для достижения важной цели – увеличения интенсивности гликолиза [25]. Существует целый ряд факторов, способных ограничить скорость гликолиза в клетке. Одним из основных является накопление конечного продукта гликолиза – пировиноградной кислоты [26]. В покоящемся состоянии Т-лимфоциты поддерживают гликолитическую активность, преимущественно окисляя этот продукт в ЦТК. Однако количество пировиноградной кислоты, которую можно реализовать таким способом, ограничено дыхательной емкостью митохондрий [27]. Пролиферирующие клетки снимают данное ограничение, преобразуя избыток пировиноградной кислоты в молочную и транспортируя ее во внеклеточное пространство [26]. Другим фактором, ограничивающим гликолитическую активность, является содержание окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+) в цитоплазме. Полное окисление одной молекулы глюкозы требует двух молекул NAD^+, служащих коферментами при превращении глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-бисфосфоглицериновую кислоту [28]. В ходе реакции NAD^+ переходит в восстановленную форму (NADH), поэтому

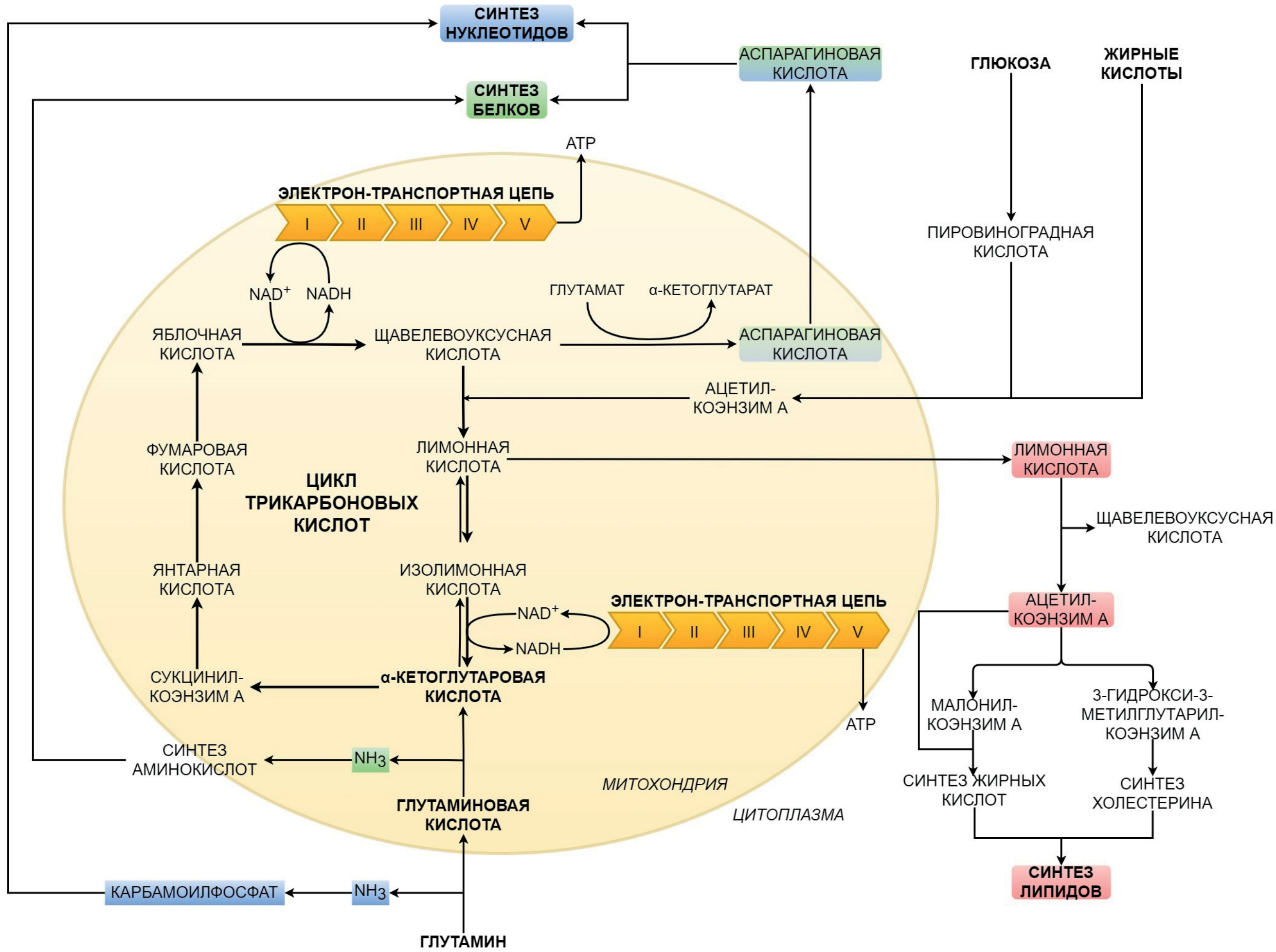

Рис. 2. Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот и их роль в биосинтетических процессах

повторение гликолиза требует окисления кофермента. В пролиферирующих клетках регенерация цитозольного NAD^+ происходит при окислении NADH в ходе реакции восстановления пировиноградной кислоты [29]. Таким образом, аэробный гликолиз исключает воздействие двух факторов, ограничивающих скорость окисления глюкозы: избытка пирувата и дефицита NAD^+. В результате в пролиферирующих Т-лимфоцитах увеличивается продукция ATP вне митохондрий, а поток углерода через гликолитический путь и сопряженные с ним биосинтетические процессы существенно возрастает [30].

Активность митохондрий при пролиферации Т-клеток также существенно усиливается и дополняет гликолиз при синтезе макромолекул и энергии [31]. Так, в Т-лимфоцитах уже через 4 часа митогенной стимуляции возрастает концентрация промежуточных продуктов ЦТК [32]. ЦТК представляет собой узел пересечения большинства метаболических путей, в котором разнообразные углеродные субстраты – производные глюкозы, глутамина и жирных кислот – участвуют в восстановлении доноров электронов для дыхательной цепи. Помимо этого, ЦТК является важным источником метаболических субстратов, необходимых для синтеза аминокислот, липидов и нуклеотидов (рис. 2) [33]. Так, лимонная кислота, формируемая в первой реакции ЦТК при взаимодействии щавелевоуксусной кислоты и ацетил-КоА, участвует в *de novo* синтезе жирных кислот. Образованная в митохондрии лимонная кислота транспортируется в цитоплазму, где подвергается ферментативному расщеплению на исходные соединения: ацетил-КоА и щавелевоуксусную кислоту [34]. В цитоплазме ацетил-КоА превращается в малонил-КоА, осуществляющий удлинение углеродной цепи жирных кислот [35]. Помимо этого, цитоплазматический ацетил-КоА может участвовать в формировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА – предшественника мевалоновой кислоты и, соответственно, холестерина [36]. Упомянутая выше щавелевоуксусная кислота также поддерживает процессы биосинтеза в делящихся клетках. В реакции трансаминирования данный субстрат преобразуется в аспарагиновую кислоту, используемую при построении белков и нуклеотидов [37].

В пролиферирующих клетках промежуточные продукты ЦТК активно используются в побочных биосинтетических реакциях, поэтому для поддержания данного метаболического пути необходим постоянный приток углерода. Его основным источником в делящихся клетках является самая распространенная в организме аминокислота – глутамин. В условиях пролиферации ее потребление в Т-лимфоцитах возрастает в 5–10 раз [38]. Углеродный скелет глутамина включается в ЦТК в виде α-кетоглутаровой кислоты (рис. 2), которая способна преобразовываться в продукты нисходящих реакций цикла либо пополнять пул лимонной кислоты. В структуре глутамина присутствуют две азотсодержащие группы, поэтому его превращение в α-кетоглутаровую кислоту представляет собой две последовательные реакции дезаминирования [39]. Продуктами первой реакции являются глутаминовая кислота и аммиак. В пролиферирующих клетках аммиак участвует в образовании карбамоилфосфата – основы пиримидинового кольца [40]. Азот, высвобождающийся при дезаминировании глутаминовой кислоты, также участвует в биосинтетических процессах, в частности – в превращении кетокислот в аминокислоты. Так, глутаминовая кислота является донором азота для пировиноградной, 3-фосфоглицериновой и щавелевоуксусной кислот, образующих соответственно аланин, серин и аспарагиновую кислоту [41].

По аналогии с гликолизом, функционирование ЦТК существенно зависит от баланса между окисленной и восстановленной формой NAD. NAD^+ является коферментом при превращении α-кетоглутаровой кислоты в сукцинил-КоА [42], а также яблочной кислоты в щавелевоуксусную [43]. В ходе данных реакций NAD переходит из окисленной формы в восстановленную (NADH) и становится потенциальным донором электронов для дыхательной цепи митохондрий [43]. При отсутствии кофермента дегидрирование α-кетоглутаровой и яблочной кислот не происходит, поэтому повторение цикла всегда требует восполнения пула NAD^+ [44]. В связи с этим в пролиферирующих клетках усиление работы ЦТК, как правило, сопровождается повышением активности дыхательной цепи, окисляющей NADH [45]. Стоит отметить, что ранее усиление работы электрон-транспортной цепи митохондрий связывали исключительно с потребностью делящихся клеток в энергии. Тем не менее последние исследования показывают, что именно способность дыхательной цепи восстанавливать пул NAD^+ является фактором, лимитирующим пролиферацию [46]. Так, было установлено, что ингибиторы митохондриального дыхания вызывают в опухолевых клетках арест клеточного цикла, снижение соотношения NAD^+/NADH, а также падение концентрации промежуточных продуктов ЦТК и их производных, в частности – аспарагиновой кислоты. Аспарагиновая кислота имеет большое значение в синтезе пуриновых нуклеотидов, поэтому ее дефицит при недостатке NAD^+ приводит к остановке деления на стадии репликации ДНК. Таким образом, при пролиферации клетки метаболические пути, сопряженные с продукцией энергии, активно поддерживают процессы биосинтеза.

Помимо промежуточных продуктов гликолиза и ЦТК, важным источником биосинтетических молекул также являются продукты метаболизма одноуглеродных остатков (one-carbon metabolism) [31]. Метаболизм одноуглеродных остатков объединяет фолатный цикл и цикл метионина и представляет собой своеобразный «распределительный центр» углерода. Источником углерода в данном случае является аминокислота серин, а акцепторами выступают метаболические продукты, соединяющие фолатный цикл и цикл метионина с путями биосинтеза нуклеотидов, белков и липидов (рис. 3) [47]. Так, производное фолиевой кислоты – 5,10-метилентетрагидрофолат – переносит метильную группу серина на дезоксиуридинмонофосфат, что приводит к образованию дезокситимидинмонофосфата [48]. В свою очередь, 10-формилтетрагидрофолат участвует в биосинтезе пуриновых нуклеотидов [49]. Кроме того, при участии одноуглеродных остатков протекает формирование фосфатидилхолина – основного компонента всех клеточных мембран [50]. Наконец, функционирование фолатного цикла и цикла метионина также сопряжено с образованием ряда аминокислот, в том числе глицина, гомоцистеина и цистеина [51]. В связи с этим при пролиферации интенсивность метаболизма одноуглеродных остатков существенно возрастает [52].

Представленные данные демонстрируют, что переход покоящихся лимфоцитов к делению сопровождается усилением большинства биосинтетических процессов, каждый из которых вносит уникальный вклад в образование

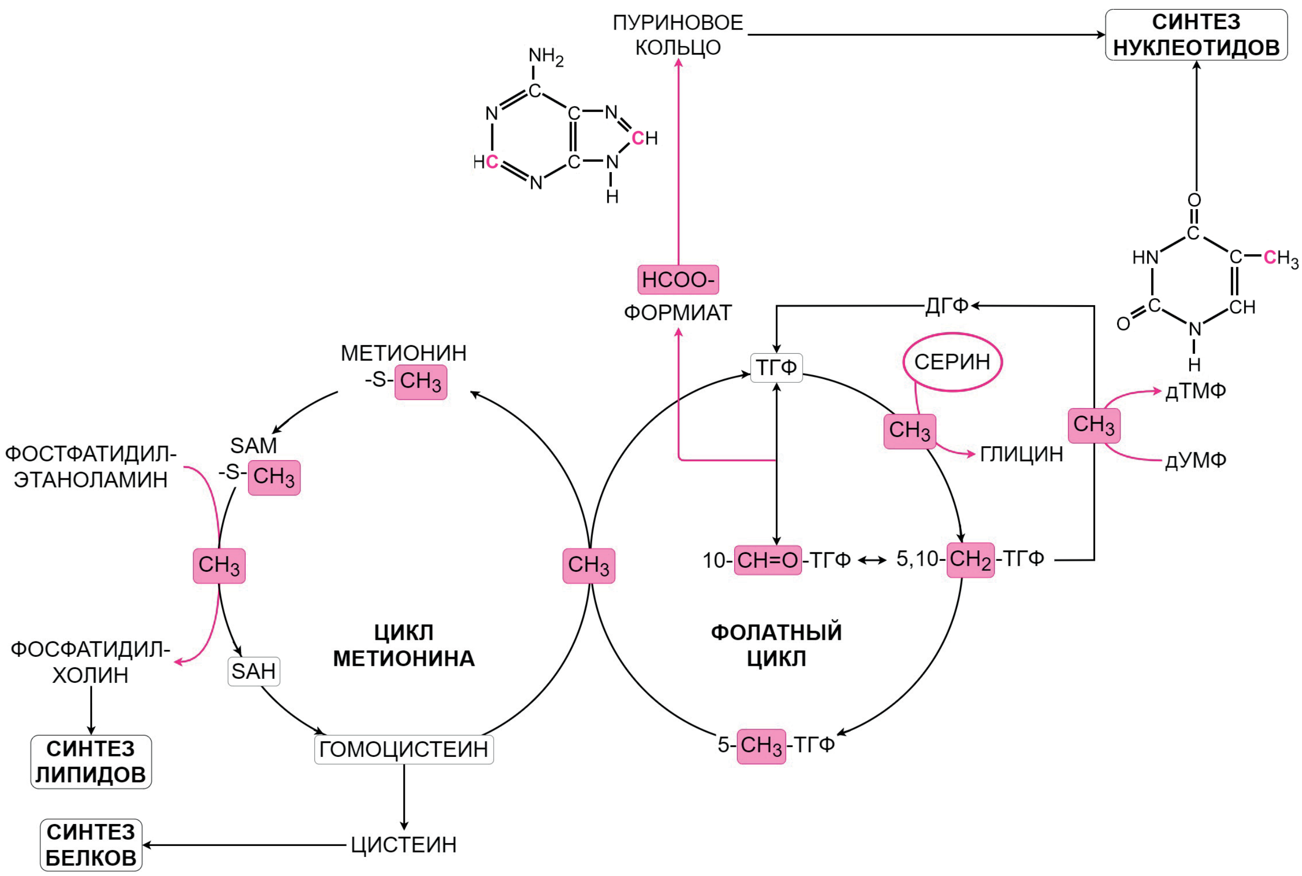

Рис. 3. Метаболизм одноуглеродных остатков и его роль в биосинтетических процессах. Примечания: одноуглеродные остатки выделены на рисунке розовым цветом; ДГФ – дигидрофолат; ТГФ – тетрагидрофолат; дУМФ – дезоксиуридинмонофосфат; дТМФ – дезокситимидинмонофосфат; SAM – S-аденозилметионин; SAH – S-аденозилгомоцистеин

нуклеотидов, белков и липидов, необходимых для воспроизведения материнской клетки. В частности, в ответ на стимуляцию в Т-клетках усиливаются аэробный гликолиз, окислительное фосфорилирование и глутаминолиз, активность ЦТК, пентозофосфатного и мевалонового путей, а также метаболизм одноуглеродных остатков. В результате, спустя 24 часа после стимуляции, размер Т-лимфоцитов значительно увеличивается [53], а содержание клеточных белков удваивается [54]. Через 30–48 часов с момента активации метаболическая перестройка Т-лимфоцитов завершается генерацией первой дочерней популяции [55].

Исходя из важной роли метаболизма в пролиферации Т-лимфоцитов, закономерно, что ингибиторы анаболических процессов являются перспективными агентами для борьбы с нежелательными иммунными реакциями. Показано, что Т-лимфоциты, в которых подавлена активность гликолиза [56], транспортеров глюкозы [57], глутаминолиза [58], ЦТК [59], окислительного фосфорилирования [56] либо метаболизма одноуглеродных остатков [52, 60], пролиферируют слабо. Следовательно, воздействуя на эти метаболические пути, можно подавить Т-клеточный иммунный ответ на начальном этапе – на стадии клональной экспансии.

В настоящий момент известен целый ряд препаратов, подавляющих анаболизм в клетках млекопитающих. К ним относятся 2-дезоксиглюкоза и дихлорацетат, подавляющие аэробный гликолиз [56, 61], метформин, снижающий интенсивность окислительного фосфорилирования [62], AR-C141990, подавляющий активность транспортера лактата [63], а также ингибиторы синтеза жирных кислот и глутаминолиза – сорафен А [64] и диазонорлейцин [58]. Следует отметить, что приведенные данные получены преимущественно экспериментальным путем. Способность данных препаратов ограничивать пролиферацию Т-лимфоцитов показана исключительно в системах *in vitro* и на модельных организмах. Применение ингибиторов анаболизма для регуляции иммунных реакций в организме человека потребует расширения спектра используемых препаратов и проведения длительных клинических испытаний.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

За экспансией лимфоцитов следует стадия дифференцировки, в ходе которой $CD8^+$ Т-лимфоциты преобразуются в эффекторные клетки, а $CD4^+$ Т-лимфоциты поляризуются в Th1, Th2, Th17 или Трег. Среди них Th17-лимфоциты и Трег чаще всего являются объектом исследований при различных заболеваниях: данные субпопуляции обладают антагонистическими функциями и представляют собой две крайности спектра между про- и противовоспалительным фенотипом. Th17-лимфоциты в норме участвуют в защите слизистых барьеров от внеклеточных патогенов: продуцируют цитокины IL-17, IL-22 и IL-23, привлекают нейтрофилы в очаг инфекции и стимулируют локальное воспаление [65]. Функции Трег направлены на поддержание толерантности к собственным антигенам и предотвращение аутоиммунных реакций [5]. Эти клетки продуцируют цитокины IL-10 и TGF-β, подавляют активность множества иммунных клеток и, следовательно, угнетают воспалительные реакции [64]. Нарушение баланса между Th17-лимфоцитами и Трег неизбежно приводит к развитию заболеваний. Так, преобладание активности Th17-лимфоцитов характерно для ревматоидного артрита и системной красной волчанки [66]. Усиление функции Трег, в свою очередь, связывают с развитием и прогрессией опухолей [67].

Принято считать, что за антагонистическими функциями Th17-клеток и Трег стоят два различных метаболических профиля [7]. Так, метаболизм Th17-лимфоцитов отличается высокой активностью гликолиза. В цитоплазме Th17-лимфоцитов содержится большое количество пировиноградной и молочной кислот, а также промежуточных продуктов пентозофосфатного пути [68]. Кроме того, такие клетки отличаются от Трег усиленной экспрессией транспортера глюкозы Glut1 и начального фермента гликолиза – гексокиназы II [68]. Показано, что подавление гликолиза путем замещения глюкозы 2-деоксиглюкозой [69], галактозой [70] или маннозой [71] препятствует поляризации активированных лимфоцитов в направлении Th17-клеток и стимулирует формирование Трег. Кроме того, формирование Th17-лимфоцитов нарушается при подавлении активности гликолитических ферментов – пируваткиназы [72] и лактатдегидрогеназы [73]. Усиление гликолиза на фоне активации фактора mTOR (англ. mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих), напротив, стимулирует образование Th17-клеток [74]. Еще одной особенностью Th17-лимфоцитов является активный синтез жирных кислот *de novo*. Об этом свидетельствует высокий уровень экспрессии в данных клетках фермента ацетил-КоА карбоксилазы I, катализирующего лимитирующую реакцию биосинтеза жирных кислот [64]. Подавление активности данного фермента в Т-лимфоцитах также препятствует их поляризации в направлении Th17 и стимулирует образование Трег [64].

Метаболизм Трег, в свою очередь, отличается высокой активностью окислительного фосфорилирования. Эти клетки, в сравнении с конвенциональными лимфоцитами, активнее экспрессируют цитохром *c* и комплексы I, II и V электронно-транспортной цепи, а также имеют большую резервную дыхательную емкость митохондрий [68]. При этом уровень митохондриального дыхания в Трег влияет на их супрессорную активность [75]. Показано, что добавление рапамицина (ингибитора mTOR) к наивным Т-лимфоцитам, культивируемым в присутствии активационных частиц и TGF-β, приводит к усилению окислительного фосфорилирования в данных клетках и увеличению доли индуцированных Трег [76]. Другой ингибитор mTOR – эмпаглифлозин – показал аналогичный эффект в культурах $CD4^+$ Т-клеток, полученных от пациентов с иммунной тромбоцитопенией [77]. Важным источником углерода для митохондрий Трег являются продукты β-окисления жирных кислот. Об этом свидетельствует повышенное содержание ацетилкарнитина и гидроксибутирилкарнитина, а также высокий уровень экспрессии в данных клетках транспортера жирных кислот – карнитин-пальмитоилтрансферазы I [68]. Показано, что индукция AMP-активируемой протеинкиназы (англ. AMP-activated protein kinase – AMPK), стимулирующей потребление и окисление липидов, приводит к поляризации Т-лимфоцитов в направлении Трег [78], в то время как блокада липолиза подавляет дифференцировку Трег [75, 79] и угнетает супрессорную активность данных клеток [75, 80]. Из вышесказанного следует, что в популяции Т-клеток про- и противовоспалительный фенотипы поддерживаются гликолизом и окислительным фосфорилированием соответственно. При этом на дифференцировку Т-лимфоцитов также существенно влияет баланс между анаболическими и катаболическими процессами в липидном обмене: поляризация в направлении Th17 в значительной степени зависит от синтеза жирных кислот, в то время как образование Трег поддерживается их β-окислением.

Необходимо отметить, что в дифференцированных Т-клетках дихотомия «гликолиз ↔ ↔ окислительное фосфорилирование» или «синтез ↔ окисление жирных кислот» носит неабсолютный характер. Вероятнее всего, Th17-лимфоциты и Трег в разной степени задействуют как анаболические, так и катаболические процессы для поддержания своей жизнедеятельности. Основные свидетельства в пользу этой гипотезы были получены в экспериментах с генетически модифицированными Трег. В частности, было показано, что Трег, не способные экспрессировать один из основных транскрипционных регуляторов гликолиза – HIF-1α (англ. hypoxia-inducible factor-1α – гипоксией индуцированный фактор-1α) – отличаются низкой супрессорной активностью в модели экспериментального язвенного колита [81]. Кроме того, было установлено, что в Трег делеция гена *RPTOR*, кодирующего адаптерный белок для mTOR, приводит к нарушению синтеза жирных кислот и холестерина, угнетению пролиферации, а также снижению экспрессии индуцируемого костимулятора Т-лимфоцитов (англ. inducible T-cell costimulator – ICOS) и ингибиторного рецептора CTLA-4 (CD152) [82]. Из вышесказанного следует, что, хотя химические ингибиторы гликолиза и синтеза жирных кислот стимулируют образование Трег, полное подавление анаболических путей угнетает супрессорную функцию регуляторных клеток.

Представленные сведения позволяют заключить, что направление дифференцировки Т-лимфоцитов определяется тем, какие метаболические процессы преобладают в данных клетках: анаболические или катаболические. Более того, метаболизм можно использовать в качестве переключателя, направляющего Т-клетки к про- или противовоспалительному фенотипу. Ожидается, что препараты, подавляющие процессы гликолиза и синтеза жирных кислот в Т-лимфоцитах, найдут широкое применение при терапии аутоиммунных заболеваний и предотвращении отторжения трансплантата [83]. В настоящий момент для коррекции этих состояний применяются иммуносупрессанты, такие как метотрексат [84], циклоспорин, азатиоприн и такролимус [85]. Однако данные соединения обладают невысокой специфичностью и подавляют активность всех Т-лимфоцитов, в том числе Трег [86]. Ингибиторы анаболизма, в свою очередь, позволят не подавлять, а модулировать иммунный ответ, то есть стимулировать образование противовоспалительных Трег и формирование толерантности.

Наиболее перспективной метаболической мишенью для терапии аутоиммунных заболеваний в настоящий момент считается mTOR [87]. Эффективность его ингибиторов была доказана целым рядом клинических исследований. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании было показано, что назначение N-ацетилцистеина пациентам с системной красной волчанкой приводит к снижению активности mTOR в $CD4^+$ Т-клетках, увеличению экспрессии характерного для Трег транскрипционного фактора Forkhead box P3 (FoxP3) и снижению проявления симптомов заболевания [88]. Помимо этого, было показано, что N-ацетилцистеин может снижать проявление симптомов синдрома Шегрена [89]. Другой ингибитор mTOR – рапамицин – обладает доказанной эффективностью при лечении системной красной волчанки у пациентов со слабым ответом на традиционную терапию [90]. Еще один препарат этой группы – эверолимус – повышает эффективность терапии метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [91]. Возможно, более продолжительные и масштабные исследования, подтверждающие безопасность и эффективность данных препаратов, позволят внедрить ингибиторы mTOR в общую практику лечения аутоиммунных заболеваний.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ

После элиминации патогена большинство антигенспецифичных Т-лимфоцитов, сформированных в процессе иммунного ответа, погибает путем апоптоза, а выжившие клетки сохраняют иммунологическую память о перенесенном контакте с антигеном. Сохранившиеся Т-клетки памяти, при их сравнении с наивными Т-лимфоцитами, обладают существенным преимуществом при вторичном иммунном ответе: такие клетки быстрее вступают в пролиферацию и начинают продуцировать цитокины значительно раньше [92]. Способность Т-лимфоцитов памяти к ускоренному и усиленному иммунному ответу на вновь распознанный антиген лежит в основе создания вакцин.

Преобразование эффекторных Т-лимфоцитов в Т-клетки памяти сопряжено с очередной метаболической перестройкой: анаболический процесс аэробного гликолиза сменяется катаболическим окислением липидов [93].

В соответствии с этим, было показано, что подавление активности mTOR [94], угнетение гликолиза [95] и блокада митохондриального переносчика пирувата [96] приводят к усилению β-окисления жирных кислот в $CD8^+$ Т-лимфоцитах и стимулируют формирование клеток памяти. К накоплению Т-клеток памяти *in vitro* приводит снижение концентрации глюкозы в среде: данный эффект обусловлен активацией фактора AMPK в Т-лимфоцитах [97]. При этом индуцированная экспрессия мишени AMPK – транскрипционного коактиватора PGC-1α (англ. peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1-alpha – коактиватор-1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) – усиливает формирование Т-клеток памяти в модели меланомы мыши [98]. Подавление β-окисления на уровне адаптерного белка TRAF6 (англ. TNF receptor-associated factor 6 – фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей), связывающего AMPK, напротив, препятствует формированию $CD8^+$ Т-лимфоцитов памяти у иммунизированных мышей [99]. При этом введение мышам индуктора AMPK метформина восстанавливает способность $CD8^+$ Т-лимфоцитов дифференцироваться в клетки памяти. Важно отметить, что метформин также является сильным индуктором формирования клеток памяти у мышей, не подвергшихся делеции гена *TRAF6*. Авторы показали, что введение метформина мышам дикого типа с бактериальной инфекцией или опухолью приводит к значительному увеличению числа $CD8^+$ Т-лимфоцитов памяти в их организме [99].

Жирные кислоты, используемые $CD8^+$ Т-клетками памяти в ходе β-окисления, могут иметь различное происхождение. Так, показано, что $CD8^+$ Т-лимфоциты памяти из крови, селезенки или лимфоузлов мыши используют жирные кислоты эндогенного происхождения: они регулярно синтезируются *de novo* из углерода, поступающего с глюкозой, и запасаются в форме триацилглицеридов [100, 101]. В этом случае метаболизм липидов характеризуется выражением «futile cycle» («бесполезный» цикл), поскольку антагонистические процессы синтеза и окисления жирных кислот, обычно разобщенные, протекают одновременно. Многочисленные исследования показали, что данный цикл имеет большое значение для формирования [99] и выживания $CD8^+$ Т-лимфоцитов памяти [100, 101]. Однако механизм, связывающий «futile cycle» с формированием иммунологической памяти, остается неизвестным.

В отличие от клеток крови, лимфатических узлов и селезенки, резидентные $CD8^+$ Т-лимфоциты памяти, населяющие базальную мембрану эпидермиса, преимущественно используют жирные кислоты экзогенного происхождения. Так, делеция генов *Fabp4* и *Fabp5*, кодирующих транспортеры жирных кислот, существенно снижает срок жизни резидентных $CD8^+$ Т-клеток памяти кожи [102]. В то же время делеция *Fabp4* и *Fabp5* в $CD8^+$ Т-лимфоцитах центральной памяти, населяющих лимфатические узлы, не приводит к изменению их жизнеспособности. Потребление экзогенных липидов также характерно для $CD8^+$ Т-клеток памяти, расположенных в жировой ткани. Показано, что такие клетки потребляют существенно больше экзогенных жирных кислот, чем $CD8^+$ Т-лимфоциты памяти селезенки и лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта [103]. Однако их роль в обеспечении жизнеспособности и эффективного функционирования $CD8^+$ Т-клеток памяти жировой ткани до конца не ясна.

Как отмечалось ранее, ключевой функциональной особенностью Т-лимфоцитов памяти является способность реализовывать ускоренный и усиленный иммунный ответ при повторной встрече с патогеном. При этом механизмы, позволяющие клеткам памяти вступать в иммунный ответ быстрее наивных клеток, остаются малоизученными. Последние экспериментальные данные позволяют предположить, что эта особенность Т-лимфоцитов памяти, по крайней мере отчасти, связана с метаболическими адаптациями. Так, было показано, что $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки памяти, при их сравнении с наивными клетками, характеризуются большей активностью окислительного фосфорилирования [6, 32], повышенной резервной дыхательной емкостью митохондрий [104, 105] и повышенным гликолитическим резервом [6, 104]. При этом высокая дыхательная и гликолитическая емкость $CD8^+$ Т-лимфоцитов памяти связана с их способностью вступать в деление быстрее наивных клеток [6]. Окислительное фосфорилирование и гликолиз являются магистральными метаболическими путями, обеспечивающими биосинтез в пролиферирующих клетках. В связи с этим можно предположить, что высокий дыхательный и гликолитический потенциал Т-лимфоцитов памяти позволяет им быстрее завершить метаболическую перестройку, предшествующую делению.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что формирование и функционирование Т-клеток памяти зависит от определенных метаболических адаптаций: перехода к β-окислению жирных кислот и усиления дыхательного и гликолитического потенциала. Что более важно, вмешательства в метаболизм Т-лимфоцитов достаточно, чтобы усилить или ослабить формирование клеток памяти. Связь между метаболизмом и иммунологической памятью позволяет предположить, что регуляция обменных процессов станет ключом к усилению поствакцинального иммунитета. В этом контексте большой интерес для исследователей представляют иммуносупрессант рапамицин и антидиабетический препарат метформин, мишенью которых являются mTOR и AMPK соответственно [106]. Эти лекарственные средства способны усиливать формирование клеток памяти у мышей после иммунизации [94, 99] и трансплантации опухоли [107]. Эффективность рапамицина также была продемонстрирована на нечеловеческих приматах [99]. Однако влияние метформина и рапамицина на механизмы формирования иммунологической памяти у человека остается малоизученным.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Иммунный ответ включает в себя не только процессы, направленные на уничтожение патогена, но и защитные реакции, обеспечивающие разрешение воспаления и восстановление гомеостаза. Эффективным средством контроля иммунных реакций выступает сигнализация через ингибиторные рецепторы Т-лимфоцитов [108]. Ингибиторные рецепторы начинают экспрессироваться на поверхности Т-клеток уже в момент их активации и обеспечивают баланс между эффективным иммунным ответом, с одной стороны, и защитой тканей от избыточного воспаления и повреждения – с другой [109].

Среди ингибиторных рецепторов наиболее изучен рецептор программируемой клеточной гибели 1 (англ. Programmed death-1 – PD-1). Сигнал, поступающий с PD-1 при его взаимодействии с лигандами PD-L1 или PD-L2, подавляет пролиферацию, продукцию цитокинов и цитолитическую функцию Т-лимфоцитов, а также повышает их чувствительность к апоптозу [110, 111]. Угнетение функции Т-лимфоцитов вследствие сигнализации через PD-1 во многом обусловлено ее влиянием на клеточный метаболизм. Установлено, что после взаимодействия PD-1 с лигандом подавляется прохождение сигнала через фосфатидилинозитол-3-киназу (phosphatidylinositol-3-kinase – PI3K) и протеинкиназу B, также известную как Akt [112]. Блокада этого сигнального пути, с одной стороны, снижает уровень потребления и метаболизма глюкозы и аминокислот, а с другой – усиливает экспрессию карнитин-пальмитоилтрансферазы I, липолиз и β-окисление жирных кислот [113]. Таким образом, Т-лимфоцит, получивший сигнал через рецептор PD-1, не способен индуцировать анаболические обменные процессы, необходимые для активации, пролиферации и эффекторных функций.

Лиганды PD-1 – PD-L1 и PD-L2 – могут быть представлены на многих клетках человеческого организма. Так, PD-L1 может экспрессироваться на поверхности большинства иммуноцитов, в том числе на самих Т-лимфоцитах [114]. Кроме того, PD-L1 может присутствовать на поверхности неиммунных клеток, таких как клетки эпителия и эндотелия, миоциты, гепатоциты и астроциты [115]. Наконец, экспрессия PD-L1 также характерна для некоторых иммунно-привилегированных органов: плаценты и глаза [115]. Экспрессия PD-L2, напротив, ограничена иммунным клетками: макрофагами, дендритными клетками и моноцитами [114, 116]. Поверхностная экспрессия обоих лигандов, как правило, строго регулируется цитокиновым окружением. Показано, что интерфероны типа 1 и 2, а также TNF-α стимулируют экспрессию PD-L1 на поверхности Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток, а также клеток эпителия и эндотелия [114, 117, 118]. Гемопоэтические цитокины IL-2, IL-7 и IL-15 также усиливают экспрессию PD-L1 на Т-клетках [119]. Экспрессию PD-L2 на поверхности дендритных клеток и макрофагов индуцируют цитокины IL-4 и IFN-γ [116]. При отсутствии лиганда ингибирующий сигнал с PD-1 не поступает, и Т-клетки, распознавшие чужеродный пептид, активируются, пролиферируют и реализуют эффекторные функции.

Наиболее активно PD-1 и PD-L1 (его наиболее изученный лиганд) экспрессируются в ситуациях, когда иммунная система сталкивается с персистирующим антигеном: хронические вирусные инфекции [120], развитие опухолей [116] и сепсис [121]. При этих заболеваниях прекращения иммунного ответа не происходит, Т-клетки продолжают контактировать с антигеном, а защитный механизм, реализуемый ингибиторными рецепторами, приобретает патологический характер. Продолжительный контакт с антигеном приводит к тому, что специфичные Т-лимфоциты начинают экспрессировать как рецептор PD-1, так и другие ингибиторные молекулы – Tim-3, Lag-3, CTLA-4 и TIGIT [27]. Вместе с тем такие клетки постепенно утрачивают способность производить цитокины (в частности, IFN-γ) и делиться [122]. В литературе Т-лимфоциты, утратившие функции вследствие продолжительного контакта с антигеном, называют истощенными. При хронических вирусных инфекциях [9], сепсисе [123] и развитии опухолей [124] количество истощенных Т-клеток значительно возрастает. При этом накопление малофункциональных Т-лимфоцитов, специфичных к антигену, нередко способствует прогрессии заболевания [125].

Помимо конститутивной экспрессии ингибиторных рецепторов, истощенные Т-клетки также отличаются от функционально активных Т-лимфоцитов нарушением работы митохондрий. Установлено, что в истощенных $CD8^+$ Т-клетках аккумулируются деполяризованные митохондрии с низкой интенсивностью окислительного фосфорилирования и продукции ATP [126]. Кроме того, в истощенных $CD8^+$ Т-лимфоцитах нарушается процесс слияния митохондрий [127], подавляются процессы, связанные с активностью транскрипционного фактора PGC-1α [128], и митофагия [129]. В совокупности эти изменения приводят к угнетению антиоксидантных процессов и накоплению активных форм кислорода (АФК). Предполагается, что аккумуляция АФК прямо связана с изменениями в структуре хроматина, которые приводят к терминальному истощению Т-лимфоцитов [130]. Так, было показано, что интратуморальное или пероральное введение никотинамид рибозида – предшественника NAD – стимулирует митофагию, снижает уровень АФК в $CD8^+$ Т-клетках, инфильтрирующих опухоль, а также повышает их активность против рака прямой кишки и меланомы мыши [129]. Применение метформина для снижения уровня АФК в $CD8^+$ Т-лимфоцитах, находящихся в гипоксическом микроокружении опухоли, также приводит к повышению их функциональной активности и снижению экспрессии рецептора PD-1 [131].

Примечательно, что угнетение функции митохондрий не только является неотъемлемой чертой истощенных $CD8^+$ Т-клеток, но и само по себе может привести к истощению Т-лимфоцитов. Так, было показано, что индуцированное накопление деполяризованных митохондрий в $CD8^+$ Т-клетках, инкубированных в присутствии олигомицина и Mdivi-1 (англ. mitochondrial division inhibitor 1 – ингибитор митохондриального деления 1), приводит к снижению их пролиферативного потенциала, угнетению продукции эффекторных цитокинов и повышению экспрессии ингибиторных молекул PD-1 и LAG-3 [129]. Кроме того, экспериментально вызванное нарушение функции митохондрий в $CD8^+$ Т-лимфоцитах приводит к изменению структуры хроматина [129]. При этом эпигенетические изменения, протекающие в этих клетках, сходны с таковыми в истощенных $CD8^+$ Т-лимфоцитах. Представленные данные свидетельствуют о том, что $CD8^+$ Т-клетки с нарушением функции митохондрий могут переходить в истощенное состояние даже при отсутствии персистирующего антигена.

Механизм, приводящий к истощению клеток с митохондриальной дисфункцией, до сих пор неизвестен. Тем не менее предполагается, что влияние митохондрий на эпигенетический ландшафт клеток имеет определяющее значение в развитии данного процесса [10]. В настоящий момент общепризнано, что митохондрии могут активно влиять на генетический аппарат клетки [132]. При этом существенную роль в регуляции со стороны митохондрий играют продукты ЦТК, задействованные в модификации ДНК и гистонов [133]. Так, для процессов ацетилирования необходим ацетил-КоА, источником которого являются ацетилкарнитин и лимонная кислота, транспортируемые из митохондрий [134]. В связи с этим нарушение функции митохондрий способно привести к сокращению пула ацетил-КоА, гипоацетилированию гистонов и изменению профиля экспрессируемых генов [135]. Показано, что недостаток ацетил-КоА нарушал ацетилирование гистона H3 в локусе *Ifng* и блокировал продукцию IFN-γ в $CD4^+$ Т-лимфоцитах [136]. Как отмечалось ранее, утрата способности продуцировать IFN-γ является одним из основных признаков истощения Т-клеток.

Помимо ацетилирования, митохондрии также способны влиять на уровень метилирования ДНК и гистонов. Показано, что нарушение функции митохондрий приводит к существенному изменению расположения метильных групп и уровня транскрипции целого ряда генов [137]. Связь между митохондриями и метилированием генетического материала обусловлена тем, что ферменты-деметилазы Jmjd3 (англ. Jumonji domain-containing protein-3 – белок 3, содержащий домен Jumonji) и TET (англ. ten-eleven translocation – белки с транслокацией десять-одиннадцать) требуют присутствия α-кетоглутаровой кислоты для своей активности [138, 139].

При этом другие производные ЦТК – янтарная и фумаровая кислоты – угнетают активность данных ферментов [140, 141]. Примечательно, что $CD8^+$ Т-лимфоциты, культивируемые при отсутствии глутамина или в присутствии ингибиторов глутаминолиза, сохраняют свою функциональную активность даже при персистирующем контакте с антигеном: такие клетки активно пролиферируют и оказывают противоопухолевую активность, а также экспрессируют PD-1 на относительно низком уровне [142]. Добавление α-кетоглутарата в среду с дефицитом глутамина возвращает $CD8^+$ Т-клеткам истощенный фенотип [143]. По-видимому, снижение внутриклеточного пула α-кетоглутаровой кислоты препятствует изменению экспрессии генов, регулирующих процесс истощения Т-лимфоцитов.

Таким образом, установлено, что ингибиторные рецепторы и PD-1, в частности, изменяют метаболизм Т-клеток, что отражается на их функции: подавляется активация, пролиферация и продукция цитокинов. Но справедливо и обратное – метаболические сдвиги индуцируют экспрессию PD-1 и, таким образом, ингибируют функциональную активность Т-клеток. Двусторонняя связь между нарушением работы митохондрий и истощением Т-лимфоцитов указывает на то, что нормализация Т-клеточного метаболизма может усилить иммунный ответ на персистирующий антиген. Представленные сведения могут быть особенно актуальны для разработки противоопухолевых препаратов. В настоящий момент для снижения уровня истощения в пуле Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, применяют различные виды терапии, основанной на антителах анти-PD-1/PD-L1. Преимуществами ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1 являются относительная безопасность и эффективность в отношении прогрессирующих опухолей [144]. Тем не менее в ряде случаев вероятность полной ремиссии при приеме антител анти-PD-1 или анти-PD-L1 остается невысокой и значительно зависит от типа опухоли и индивидуальных характеристик пациента [145]. Можно предположить, что нормализация функции митохондрий Т-лимфоцитов дополнит действие ингибиторов данного сигнального пути и сделает лечение более эффективным. К настоящему моменту известна одна работа, проверяющая и подтверждающая эту гипотезу. Chowdhury et al. [146] показали, что агонист транскрипционного фактора PGC-1α безафибрат усиливает функцию митохондрий в $CD8^+$ Т-лимфоцитах и повышает активность антител анти-PD-1 в модели мышиной опухоли. Таким образом, терапевтические стратегии для лечения опухолей, совмещающие антитела анти-PD-1/PD-L1 и фармакологические регуляторы клеточного метаболизма, требуют дальнейшего детального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведения, представленные в настоящей работе, демонстрируют, что на всех этапах жизненного цикла – с момента активации до формирования иммунологической памяти – метаболизм и функции Т-лимфоцитов взаимосвязаны. Эта связь сохраняется и в том случае, когда функциональная активность Т-клеток снижается для завершения иммунного ответа или вследствие истощения. Препараты, направленные на изменение обменных процессов, активно применяются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [147]. Кроме того, в последние годы значительно возросло число ингибиторов, агонистов метаболических путей и антиметаболитов, которые проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов либо уже используются для терапии рака [148]. Вместе с тем представленные сведения требуют повышенного внимания к побочным эффектам, которые регуляторы метаболизма могут оказывать на иммунную систему. Возможные эффекты данных препаратов на метаболизм и функциональную активность иммунных клеток (как позитивные, так и негативные) требуют дальнейшего детального изучения.

Важно отметить, что обратной стороной зависимости между функцией Т-лимфоцитов и их метаболизмом является возможность направлять функциональную активность Т-клеток путем изменения обменных процессов. Так, было показано, что ингибиторы и агонисты метаболических путей способны подавлять пролиферацию Т-клеток, изменять направление их дифференцировки, угнетать или стимулировать формирование иммунологической памяти, а также препятствовать истощению специфичных к антигену клеток. В совокупности эти данные указывают на то, что препараты, воздействующие на метаболизм Т-лимфоцитов, обладают большим потенциалом в контроле иммунных реакций [149].

Дальнейшее развитие этого направления, безусловно, потребует проведения большого количества широкомасштабных исследований. До сих пор мало известно о том, как ингибиторы и агонисты метаболических путей воздействуют на неиммунные клетки организма, в том числе эпителий кишечника, клетки печени, миоциты и β-клетки поджелудочной железы, отличающиеся высокой активностью обменных процессов. Более того, неизвестно, какие компенсаторные реакции эти препараты вызовут в самих клетках-мишенях. Изучение неспецифических, перекрестных и компенсаторных эффектов соединений, способных воздействовать на метаболизм Т-лимфоцитов, потребует усилий большого количества исследователей. Тем не менее эта большая работа откроет многообещающую перспективу – реальный путь к терапевтическому воздействию на отдельные звенья иммунной системы.

Вклад авторов: Власова В.В. – анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка рисунков; Шмагель К.В. – формирование концепции обзора, руководство, редактирование текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Роль метаболизма CD4$^+$ Т-клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии» (номер госрегистрации темы: 121112500044-9) и государственного задания «Механизмы регуляции иммунной системы» (номер госрегистрации темы: АААА-А19-119112290007-7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghosh-Choudhary, S., Liu, J., and Finkel, T. (2020) Metabolic regulation of cell fate and function, *Trends Cell Biol.*, **30**, 201-212, doi: 10.1016/j.tcb.2019.12.005.
2. Gerriets, V. A., and Rathmell, J. C. (2012) Metabolic pathways in T cell fate and function, *Trends Immunol.*, **33**, 168-173, doi: 10.1016/j.it.2012.01.010.
3. Sallusto, F., Lanzavecchia, A., Araki, K., and Ahmed, R. (2010) From vaccines to memory and back, *Immunity*, **33**, 451-463, doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.008.
4. Bettelli, E., Korn, T., and Kuchroo, V. K. (2007) Th17: the third member of the effector T cell trilogy, *Curr. Opin. Immunol.*, **19**, 652-657, doi: 10.1016/j.coi.2007.07.020.
5. Sakaguchi, S. (2004) Naturally arising CD4$^+$ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses, *Annu. Rev. Immunol.*, **22**, 531-562, doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141122.
6. Van der Windt, G. J. W., O'Sullivan, D., Everts, B., Huang, S. C.-C., Buck, M. D., Curtis, J. D., Chang, C. H., Smith, A. M., Ai, T., Faubert, B., Jones, R. G., Pearce, E. J., and Pearce, E. L. (2013) CD8 memory T cells have a bioenergetic advantage that underlies their rapid recall ability, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 14336-14341, doi: 10.1073/pnas.1221740110.
7. Barbi, J., Pardoll, D., and Pan, F. (2013) Metabolic control of the Treg/Th17 axis, *Immunol. Rev.*, **252**, 52-77, doi: 10.1111/imr.12029.
8. Pennock, N. D., White, J. T., Cross, E. W., Cheney, E. E., Tamburini, B. A., and Kedl, R. M. (2013) T cell responses: naive to memory and everything in between, *Adv. Physiol. Educ.*, **37**, 273-283, doi: 10.1152/advan.00066.2013.
9. Barili, V., Fisicaro, P., Montanini, B., Acerbi, G., Filippi, A., Forleo, G., Romualdi, C., Ferracin, M., Guerrieri, F., Pedrazzi, G., Boni, C., Rossi, M., Vecchi, A., Penna, A., Zecca, A., Mori, C., Orlandini, A., Negri, E., Pesci, M., Massari, M., Missale, G., Levrero, M., Ottonello, S., and Ferrari, C. (2020) Targeting p53 and histone methyltransferases restores exhausted CD8$^+$ T cells in HCV infection, *Nat. Commun.*, **11**, 604, doi: 10.1038/s41467-019-14137-7.
10. Franco, F., Jaccard, A., Romero, P., Yu, Y.-R., and Ho, P.-C. (2020) Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion, *Nat. Metab.*, **2**, 1001-1012, doi: 10.1038/s42255-020-00280-9.
11. Burnet, F. M. (1976) A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection, *CA Cancer J. Clin.*, **26**, 119-121, doi: 10.3322/canjclin.26.2.119.
12. Wang, R., and Green, D. R. (2012) Metabolic checkpoints in activated T cells, *Nat. Immunol.*, **13**, 907-915, doi: 10.1038/ni.2386.
13. Patel, D., Salloum, D., Saqcena, M., Chatterjee, A., Mroz, V., Ohh, M., and Foster, D. A. (2017) A late G1 lipid checkpoint that is dysregulated in clear cell renal carcinoma cells, *J. Biol. Chem.*, **292**, 936-944, doi: 10.1074/jbc.M116.757864.
14. Pelletier, J., Riaño-Canalias, F., Almacellas, E., Mauvezin, C., Samino, S., Feu, S., Menoyo, S., Domostegui, A., Garcia-Cajide, M., Salazar, R., Cortés, C., Marcos, R., Tauler, A., Yanes, O., Agell, N., Kozma, S. C., Gentilella, A., and Thomas, G. (2020) Nucleotide depletion reveals the impaired ribosome biogenesis checkpoint as a barrier against DNA damage, *EMBO J.*, **39**, e103838, doi: 10.15252/embj.2019103838.

15. Pardee, A. B. (1974) A restriction point for control of normal animal cell proliferation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 1286-1290, doi: 10.1073/pnas.71.4.1286.
16. Ge, T., Yang, J., Zhou, S., Wang, Y., Li, Y., and Tong, X. (2020) The role of the pentose phosphate pathway in diabetes and cancer, *Front. Endocrinol.*, **11**, 365, doi: 10.3389/fendo.2020.00365.
17. Reid, M. A., Allen, A. E., Liu, S., Liberti, M. V., Liu, P., Liu, X., Lai, L., and Locasale, J. W. (2018) Serine synthesis through PHGDH coordinates nucleotide levels by maintaining central carbon metabolism, *Nat. Commun.*, **9**, 5442, doi: 10.1038/s41467-018-07868-6.
18. Grassian, A. R., Metallo, C. M., Coloff, J. L., Stephanopoulos, G., and Brugge, J. S. (2011) Erk regulation of pyruvate dehydrogenase flux through PDK4 modulates cell proliferation, *Genes Dev.*, **25**, 1716-1733, doi: 10.1101/gad.16771811.
19. Lee, J., and Ridgway, N. D. (2020) Substrate channeling in the glycerol-3-phosphate pathway regulates the synthesis, storage and secretion of glycerolipids, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1865**, 158438, doi: 10.1016/j.bbalip.2019.03.010.
20. Dimeloe, S., Burgener, A.-V., Grählert, J., and Hess, C. (2017) T-cell metabolism governing activation, proliferation and differentiation; a modular view, *Immunology*, **150**, 35-44, doi: 10.1111/imm.12655.
21. Adeva-Andany, M., López-Ojén, M., Funcasta-Calderón, R., Ameneiros-Rodríguez, E., Donapetry-García, C., Vila-Altesor, M., and Rodríguez-Seijas, J. (2014) Comprehensive review on lactate metabolism in human health, *Mitochondrion*, **17**, 76-100, doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007.
22. Grist, J. T., Jarvis, L. B., Georgieva, Z., Thompson, S., Kaur Sandhu, H., Burling, K., Clarke, A., Jackson, S., Wills, M., Gallagher, F. A., and Jones, J. L. (2018) Extracellular lactate: a novel measure of T cell proliferation, *J. Immunol.*, **200**, 1220-1226, doi: 10.4049/jimmunol.1700886.
23. Hume, D. A., Radik, J. L., Ferber, E., and Weidemann, M. J. (1978) Aerobic glycolysis and lymphocyte transformation, *Biochem. J.*, **174**, 703-709, doi: 10.1042/bj1740703.
24. DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., Wehrli, S., and Thompson, C. B. (2007) Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 19345-19350, doi: 10.1073/pnas.0709747104.
25. Lunt, S. Y., and Vander Heiden, M. G. (2011) Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **27**, 441-464, doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154237.
26. Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., and Thompson, C. B. (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, *Science*, **324**, 1029-1033, doi: 10.1126/science.1160809.
27. Catakovic, K., Klieser, E., Neureiter, D., and Geisberger, R. (2017) T cell exhaustion: from pathophysiological basics to tumor immunotherapy, *Cell Commun. Signal.*, **15**, 1, doi: 10.1186/s12964-016-0160-z.
28. Trentham, D. R. (1971) Rate-determining processes and the number of simultaneously active sties of D-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, *Biochem. J.*, **122**, 71-77, doi: 10.1042/bj1220071.
29. Lemire, J., Mailloux, R. J., and Appanna, V. D. (2008) Mitochondrial lactate dehydrogenase is involved in oxidative-energy metabolism in human astrocytoma cells (CCF-STTG1), *PLoS One*, **3**, e1550, doi: 10.1371/journal.pone.0001550.
30. Wang, R., Dillon, C. P., Shi, L. Z., Milasta, S., Carter, R., Finkelstein, D., McCormick, L. L., Fitzgerald, P., Chi, H., Munger, J., and Green, D. R. (2011) The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation, *Immunity*, **35**, 871-882, doi: 10.1016/j.immuni.2011.09.021.
31. Chapman, N. M., Boothby, M. R., and Chi, H. (2020) Metabolic coordination of T cell quiescence and activation, *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 55-70, doi: 10.1038/s41577-019-0203-y.
32. Jones, N., Vincent, E. E., Cronin, J. G., Panetti, S., Chambers, M., Holm, S. R., Owens, S. E., Francis, N. J., Finlay, D. K., and Thornton, C. A. (2019) Akt and STAT5 mediate naïve human $CD4^+$ T-cell early metabolic response to TCR stimulation, *Nat. Commun.*, **10**, 2042, doi: 10.1038/s41467-019-10023-4.
33. Czibik, G., Steeples, V., Yavari, A., and Ashrafian, H. (2014) Citric acid cycle intermediates in cardioprotection, *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **7**, 711-719, doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000220.
34. Palmieri, F. (2004) The mitochondrial transporter family (SLC25): physiological and pathological implications, *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.*, **447**, 689-709, doi: 10.1007/s00424-003-1099-7.
35. Saggerson, D. (2008) Malonyl-CoA, a key signaling molecule in mammalian cells, *Annu. Rev. Nutr.*, **28**, 253-272, doi: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155434.
36. Huang, B., Song, B.-L., and Xu, C. (2020) Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities, *Nat. Metab.*, **2**, 132-141, doi: 10.1038/s42255-020-0174-0.
37. Ahn, C. S., and Metallo, C. M. (2015) Mitochondria as biosynthetic factories for cancer proliferation, *Cancer Metab.*, **3**, 1, doi: 10.1186/s40170-015-0128-2.
38. Carr, E. L., Kelman, A., Wu, G. S., Gopaul, R., Senkevitch, E., Aghvanyan, A., Turay, A. M., and Frauwirth, K. A. (2010) Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation, *J. Immunol.*, **185**, 1037-1044, doi: 10.4049/jimmunol.0903586.
39. DeBerardinis, R. J., and Cheng, T. (2010) Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism,

cell biology and cancer, *Oncogene*, **29**, 313-324, doi: 10.1038/onc.2009.358.
40. Skaper, S. D., O'Brien, W. E., and Schafer, I. A. (1978) The influence of ammonia on purine and pyrimidine nucleotide biosynthesis in rat liver and brain *in vitro*, *Biochem. J.*, **172**, 457-464, doi: 10.1042/bj1720457.
41. Young, V. R., and Ajami, A. M. (2001) Glutamine: the emperor or his clothes? *J. Nutr.*, **131**, 2449-2459, doi: 10.1093/jn/131.9.2449S.
42. Tretter, L., and Adam-Vizi, V. (2005) Alpha-ketoglutarate dehydrogenase: a target and generator of oxidative stress, *Philos. Trans. R. Soc.*, **360**, 2335-2345, doi: 10.1098/rstb.2005.1764.
43. Xie, N., Zhang, L., Gao, W., Huang, C., Huber, P. E., Zhou, X., Li, C., Shen, G., and Zou, B. (2020) NAD^+ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential, *Signal Transduction Targeted Ther.*, **5**, 227, doi: 10.1038/s41392-020-00311-7.
44. Akie, T. E., Liu, L., Nam, M., Lei, S., and Cooper, M. P. (2015) OXPHOS-mediated induction of NAD^+ promotes complete oxidation of fatty acids and interdicts non-alcoholic fatty liver disease, *PLoS One*, **10**, e0125617, doi: 10.1371/journal.pone.0125617.
45. Yao, C.-H., Wang, R., Wang, Y., Kung, C.-P., Weber, J. D., and Patti, G. J. (2019) Mitochondrial fusion supports increased oxidative phosphorylation during cell proliferation, *ELife*, **8**, e41351, doi: 10.7554/eLife.41351.
46. Birsoy, K., Wang, T., Chen, W. W., Freinkman, E., Abu-Remaileh, M., and Sabatini, D. M. (2015) An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis, *Cell*, **162**, 540-551, doi: 10.1016/j.cell.2015.07.016.
47. Pan, S., Fan, M., Liu, Z., Li, X., and Wang, H. (2021) Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer, *Int. J. Oncol.*, **58**, 158-170, doi: 10.3892/ijo.2020.5158.
48. Tong, X., Zhao, F., and Thompson, C. B. (2009) The molecular determinants of *de novo* nucleotide biosynthesis in cancer cells, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **19**, 32-37, doi: 10.1016/j.gde.2009.01.002.
49. Baggott, J. E., and Tamura, T. (2015) Folate-dependent purine nucleotide biosynthesis in humans, *Adv. Nutr.*, **6**, 564-571, doi: 10.3945/an.115.008300.
50. Van der Veen, J. N., Kennelly, J. P., Wan, S., Vance, J. E., Vance, D. E., and Jacobs, R. L. (2017) The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1859**, 1558-1572, doi: 10.1016/j.bbamem.2017.04.006.
51. Finkelstein, J. D. (1990) Methionine metabolism in mammals, *J. Nutr. Biochem.*, **1**, 228-237, doi: 10.1016/0955-2863(90)90070-2.
52. Ron-Harel, N., Santos, D., Ghergurovich, J. M., Sage, P. T., Reddy, A., Lovitch, S. B., Dephoure, N., Satterstrom, F. K., Sheffer, M., Spinelli, J. B., Gygi, S., Rabinowitz, J. D., Sharpe, A. H., and Haigis, M. C. (2016) Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T cell activation, *Cell Metab.*, **24**, 104-117, doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.007.
53. Grumont, R., Lock, P., Mollinari, M., Shannon, F. M., Moore, A., and Gerondakis, S. (2004) The mitogen-induced increase in T cell size involves PKC and NFAT activation of Rel/NF-kappaB-dependent c-myc expression, *Immunity*, **21**, 19-30, doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.004.
54. Obst, R. (2015) The timing of T cell priming and cycling, *Front. Immunol.*, **6**, 563, doi: 10.3389/fimmu.2015.00563.
55. Hommel, M., and Kyewski, B. (2003) Dynamic changes during the immune response in T cell-antigen-presenting cell clusters isolated from lymph nodes, *J. Exp. Med.*, **197**, 269-280, doi: 10.1084/jem.20021512.
56. Tan, S. Y., Kelkar, Y., Hadjipanayis, A., Shipstone, A., Wynn, T. A., and Hall, J. P. (2020) Metformin and 2-deoxyglucose collaboratively suppress human $CD4^+$ T cell effector functions and activation-induced metabolic reprogramming, *J. Immunol.*, **205**, 957-967, doi: 10.4049/jimmunol.2000137.
57. Macintyre, A. N., Gerriets, V. A., Nichols, A. G., Michalek, R. D., Rudolph, M. C., Deoliveira, D., Anderson. S. M., Abel, E. D., Chen, B. J., Hale, L. P., and Rathmell, J. C. (2014) The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function, *Cell Metab.*, **20**, 61-72, doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.004.
58. Nian, Y., Iske, J., Maenosono, R., Minami, K., Heinbokel, T., Quante, M., Liu, Y., Azuma, H., Yang, J., Abdi, R., Zhou, H., Elkhal, A., and Tullius, S. G. (2021) Targeting age-specific changes in $CD4^+$ T cell metabolism ameliorates alloimmune responses and prolongs graft survival, *Aging Cell*, **20**, e13299, doi: 10.1111/acel.13299.
59. Chen, X., Sunkel, B., Wang, M., Kang, S., Wang, T., Gnanaprakasam, J. N. R., Liu, L., Cassel, T. A., Scott, D. A., Muñoz-Cabello, A. M., Lopez-Barneo, J., Yang, J., Lane, A. N., Xin, G., Stanton, B. Z., Fan, T. W., and Wang, R. (2022) Succinate dehydrogenase/complex II is critical for metabolic and epigenetic regulation of T cell proliferation and inflammation, *Sci. Immunol.*, **7**, eabm8161, doi: 10.1126/sciimmunol.abm8161.
60. Ma, E. H., Bantug, G., Griss, T., Condotta, S., Johnson, R. M., Samborska, B., Mainolfi, N., Suri, V., Guak, H., Balmer, M. L., Verway, M. J., Raissi, T. C., Tsui, H., Boukhaled, G., Henriques da Costa, S., Frezza, C., Krawczyk, C. M., Friedman, A., Manfredi, M., Richer, M. J., Hess, C., and Jones, R. G. (2017) Serine is an essential metabolite for effector T cell expansion, *Cell Metab.*, **25**, 345-357, doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.011.

61. Caro-Maldonado, A., Wang, R., Nichols, A. G., Kuraoka, M., Milasta, S., Sun, L. D., Gavin, A. L., Abel, E. D., Kelsoe, G., Green, D. R., and Rathmell, J. C. (2014) Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells, *J. Immunol.*, **192**, 3626-3636, doi: 10.4049/jimmunol.1302062.
62. Kim, J., Kim, Y.-S., and Park, S.-H. (2021) Metformin as a treatment strategy for Sjögren's syndrome, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 7231, doi: 10.3390/ijms22137231.
63. Påhlman, C., Qi, Z., Murray, C. M., Ferguson, D., Bundick, R. V., Donald, D. K., and Ekberg, H. (2013) Immunosuppressive properties of a series of novel inhibitors of the monocarboxylate transporter MCT-1, *Transplant Int.*, **26**, 22-29, doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01579.x.
64. Berod, L., Friedrich, C., Nandan, A., Freitag, J., Hagemann, S., Harmrolfs, K., Sandouk, A., Hesse, C., Castro, C. N., Bähre, H., Tschirner, S. K., Gorinski, N., Gohmert, M., Mayer, C. T., Huehn, J., Ponimaskin, E., Abraham, W. R., Müller, R., Lochner, M., and Sparwasser, T. (2014) *De novo* fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells, *Nat. Med.*, **20**, 1327-1333, doi: 10.1038/nm.3704.
65. Littman, D. R., and Rudensky, A. Y. (2010) Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation, *Cell*, **140**, 845-858, doi: 10.1016/j.cell.2010.02.021.
66. Singh, R. P., Hasan, S., Sharma, S., Nagra, S., Yamaguchi, D. T., Wong, D. T., Hahn, B. H., and Hossain, A. (2014) Th17 cells in inflammation and autoimmunity, *Autoimmun. Rev.*, **13**, 1174-1181, doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019.
67. Ohue, Y., and Nishikawa, H. (2019) Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.*, **110**, 2080-2089, doi: 10.1111/cas.14069.
68. Gerriets, V. A., Kishton, R. J., Nichols, A. G., Macintyre, A. N., Inoue, M., Ilkayeva, O., Winter, P. S., Liu, X., Priyadharshini, B., Slawinska, M. E., Haeberli, L., Huck, C., Turka, L. A., Wood, K. C., Hale, L. P., Smith, P. A., Schneider, M. A., MacIver, N. J., Locasale, J. W., Newgard, C. B., Shinohara, M. L., and Rathmell, J. C. (2015) Metabolic programming and PDHK1 control $CD4^+$ T cell subsets and inflammation, *J. Clin. Invest.*, **125**, 194-207, doi: 10.1172/JCI76012.
69. Shi, L. Z., Wang, R., Huang, G., Vogel, P., Neale, G., Green, D. R., and Chi, H. (2011) HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of T_H17 and T_{reg} cells, *J. Exp. Med.*, **208**, 1367-1376, doi: 10.1084/jem.20110278.
70. Cluxton, D., Petrasca, A., Moran, B., and Fletcher, J. M. (2019) Differential regulation of human Treg and Th17 cells by fatty acid synthesis and glycolysis, *Front. Immunol.*, **10**, 115, doi: 10.3389/fimmu.2019.00115.
71. Wang, H., Teng, X., Abboud, G., Li, W., Ye, S., and Morel, L. (2021) D-mannose ameliorates autoimmune phenotypes in mouse models of lupus, *BMC Immunol.*, **22**, 1, doi: 10.1186/s12865-020-00392-7.
72. Angiari, S., Runtsch, M. C., Sutton, C. E., Palsson-McDermott, E. M., Kelly, B., Rana, N., Kane, H., Papadopoulou, G., Pearce, E. L., Mills, K. H. G., and O'Neill, L. A. J. (2020) Pharmacological activation of pyruvate kinase M2 inhibits $CD4^+$ T cell pathogenicity and suppresses autoimmunity, *Cell Metab.*, **31**, 391-405, doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.015.
73. Xu, K., Yin, N., Peng, M., Stamatiades, E. G., Chhangawala, S., Shyu, A., Li, P., Zhang, X., Do, M. H., Capistrano, K. J., Chou, C., Leslie, C. S., and Li, M. O. (2021) Glycolytic ATP fuels phosphoinositide 3-kinase signaling to support effector T helper 17 cell responses, *Immunity*, **54**, 976-987, doi: 10.1016/j.immuni.2021.04.008.
74. Pandit, M., Timilshina, M., and Chang, J.-H. (2021) LKB1-PTEN axis controls Th1 and Th17 cell differentiation via regulating mTORC1, *J. Mol. Med.*, **99**, 1139-1150, doi: 10.1007/s00109-021-02090-2.
75. Miska, J., Lee-Chang, C., Rashidi, A., Muroski, M. E., Chang, A. L., Lopez-Rosas, A., Zhang, P., Panek, W. K., Cordero, A., Han, Y., Ahmed, A. U., Chandel, N. S., and Lesniak, M. S. (2019) HIF-1α is a metabolic switch between glycolytic-driven migration and oxidative phosphorylation-driven immunosuppression of Tregs in glioblastoma, *Cell Rep.*, **27**, 226-237, doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.029.
76. Chen, X., Li, S., Long, D., Shan, J., and Li, Y. (2021) Rapamycin facilitates differentiation of regulatory T cells via enhancement of oxidative phosphorylation, *Cell. Immunol.*, **365**, 104378, doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104378.
77. Qin, J., Liu, Q., Liu, A., Leng, S., Wang, S., Li, C., Ma, J., Peng, J., and Xu, M. (2022) Empagliflozin modulates $CD4^+$ T-cell differentiation via metabolic reprogramming in immune thrombocytopenia, *British Br. J. Haematol.*, **198**, 765-775, doi: 10.1111/bjh.18293.
78. Gualdoni, G. A., Mayer, K. A., Göschl, L., Boucheron, N., Ellmeier, W., and Zlabinger, G. J. (2016) The AMP analog AICAR modulates the Treg/Th17 axis through enhancement of fatty acid oxidation, *FASEB J.*, **30**, 3800-3809, doi: 10.1096/fj.201600522R.
79. Field, C. S., Baixauli, F., Kyle, R. L., Puleston, D. J., Cameron, A. M., Sanin, D. E., Hippen, K. L., Loschi, M., Thangavelu, G., Corrado, M., Edwards-Hicks, J., Grzes, K. M., Pearce, E. J., Blazar, B. R., and Pearce, E. L. (2020) Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function, *Cell Metab.*, **31**, 422-437, doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.021.
80. Zhu, H., Liu, Z., An, J., Zhang, M., Qiu, Y., and Zou, M.-H. (2021) Activation of AMPKα1 is essential

for regulatory T cell function and autoimmune liver disease prevention, *Cell. Mol. Immunol.*, **18**, 2609-2617, doi: 10.1038/s41423-021-00790-w.

81. Clambey, E. T., McNamee, E. N., Westrich, J. A., Glover, L. E., Campbell, E. L., Jedlicka, P., de Zoeten, E. F., Cambier, J. C., Stenmark, K. R., Colgan, S. P., and Eltzschig, H. K. (2012) Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 2784-2793, doi: 10.1073/pnas.1202366109.
82. Zeng, H., Yang, K., Cloer, C., Neale, G., Vogel, P., and Chi, H. (2013) mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T(reg)-cell function, *Nature*, **499**, 485-490, doi: 10.1038/nature12297.
83. Allocco, J. B., and Alegre, M.-L. (2020) Exploiting immunometabolism and T cell function for solid organ transplantation, *Cell. Immunol.*, **351**, 104068, doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104068.
84. Lopez-Olivo, M. A., Siddhanamatha, H. R., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G. A., and Suarez-Almazor, M. E. (2014) Methotrexate for treating rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2014**, CD000957, doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2.
85. Lee, J.-U., Kim, L.-K., and Choi, J.-M. (2018) Revisiting the concept of targeting NFAT to control T cell immunity and autoimmune diseases, *Front. Immunol.*, **9**, 2747, doi: 10.3389/fimmu.2018.02747.
86. Gao, W., Lu, Y., El Essawy, B., Oukka, M., Kuchroo, V. K., and Strom, T. B. (2007) Contrasting effects of cyclosporine and rapamycin in *de novo* generation of alloantigen-specific regulatory T cells, *Am. J. Transplant.*, **7**, 1722-1732, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01842.x.
87. Xu, T., Sun, D., Chen, Y., and Ouyang, L. (2020) Targeting mTOR for fighting diseases: a revisited review of mTOR inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, **199**, 112391, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112391.
88. Lai, Z.-W., Hanczko, R., Bonilla, E., Caza, T. N., Clair, B., Bartos, A., Miklossy, G., Jimah, J., Doherty, E., Tily, H., Francis, L., Garcia, R., Dawood, M., Yu, J., Ramos, I., Coman, I., Faraone, S. V., Phillips, P. E., and Perl, A. (2012) N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum.*, **64**, 2937-2946, doi: 10.1002/art.34502.
89. Walters, M. T., Rubin, C. E., Keightley, S. J., Ward, C. D., and Cawley, M. I. (1986) A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, **61**, 253-258.
90. Fernandez, D., Bonilla, E., Mirza, N., Niland, B., and Perl, A. (2006) Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.*, **54**, 2983-2988, doi: 10.1002/art.22085.
91. Bruyn, G. A. W., Tate, G., Caeiro, F., Maldonado-Cocco, J., Westhovens, R., Tannenbaum, H., Bell, M., Forre, O., Bjorneboe, O., Tak, P. P., Abeywickrama, K. H., Bernhardt, P., van Riel, P. L., and RADD Study Group (2008) Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study, *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 1090-1095, doi: 10.1136/ard.2007.078808.
92. Bachmann, M. F., Barner, M., Viola, A., and Kopf, M. (1999) Distinct kinetics of cytokine production and cytolysis in effector and memory T cells after viral infection, *Eur. J. Immunol.*, **29**, 291-299, doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199901)29:01<291::AID-IMMU291>3.0.CO;2-K.
93. Park, B. V., and Pan, F. (2015) Metabolic regulation of T cell differentiation and function, *Mol. Immunol.*, **68**, 497-506, doi: 10.1016/j.molimm.2015.07.027.
94. Araki, K., Turner, A. P., Shaffer, V. O., Gangappa, S., Keller, S. A., Bachmann, M. F., Larsen, C. P., and Ahmed, R. (2009) mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation, *Nature*, **460**, 108-112, doi: 10.1038/nature08155.
95. Sukumar, M., Liu, J., Ji, Y., Subramanian, M., Crompton, J. G., Yu, Z., Roychoudhuri, R., Palmer, D. C., Muranski, P., Karoly, E. D., Mohney, R. P., Klebanoff, C. A., Lal, A., Finkel, T., Restifo, N. P., and Gattinoni, L. (2013) Inhibiting glycolytic metabolism enhances $CD8^+$ T cell memory and antitumor function, *J. Clin. Invest.*, **123**, 4479-4488, doi: 10.1172/JCI69589.
96. Wenes, M., Jaccard, A., Wyss, T., Maldonado-Pérez, N., Teoh, S. T., Lepez, A., Renaud, F., Franco, F., Waridel, P., Yacoub Maroun, C., Tschumi, B., Dumauthioz, N., Zhang, L., Donda, A., Martín, F., Migliorini, D., Lunt, S. Y., Ho, P. C., and Romero, P. (2022) The mitochondrial pyruvate carrier regulates memory T cell differentiation and antitumor function, *Cell Metab.*, **34**, 731-746, doi: 10.1016/j.cmet.2022.03.013.
97. He, J., Shangguan, X., Zhou, W., Cao, Y., Zheng, Q., Tu, J., Hu, G., Liang, Z., Jiang, C., Deng, L., Wang, S., Yang, W., Zuo, Y., Ma, J., Cai, R., Chen, Y., Fan, Q., Dong, B., Xue, W., Tan, H., Qi, Y., Gu, J., Su, B., Eugene Chin, Y., Chen, G., Wang, Q., Wang, T., and Cheng, J. (2021) Glucose limitation activates AMPK coupled SENP1-Sirt3 signalling in mitochondria for T cell memory development, *Nat. Commun.*, **12**, 4371, doi: 10.1038/s41467-021-24619-2.
98. Dumauthioz, N., Tschumi, B., Wenes, M., Marti, B., Wang, H., Franco, F., Li, W., Lopez-Mejia, I. C., Fajas, L., Ho, P. C., Donda, A., Romero, P., and Zhang, L. (2021) Enforced PGC-1α expression promotes CD8 T cell fitness, memory formation

and antitumor immunity, *Cell. Mol. Immunol.*, **18**, 1761-1771, doi: 10.1038/s41423-020-0365-3.

99. Pearce, E. L., Walsh, M. C., Cejas, P. J., Harms, G. M., Shen, H., Wang, L.-S., Jones, R. G., and Choi, Y. (2009) Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism, *Nature*, **460**, 103-107, doi: 10.1038/nature08097.
100. O'Sullivan, D., van der Windt, G. J. W., Huang, S. C.-C., Curtis, J. D., Chang, C.-H., Buck, M. D., Qiu, J., Smith, A. M., Lam, W. Y., DiPlato, L. M., Hsu, F. F., Birnbaum, M. J., Pearce, E. J., and Pearce, E. L. (2014) Memory $CD8^+$ T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development, *Immunity*, **41**, 75-88, doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.005.
101. Cui, G., Staron, M. M., Gray, S. M., Ho, P.-C., Amezquita, R. A., Wu, J., and Kaech, S. M. (2015) IL-7-induced glycerol transport and TAG synthesis promotes memory $CD8^+$ T cell longevity, *Cell*, **161**, 750-761, doi: 10.1016/j.cell.2015.03.021.
102. Pan, Y., Tian, T., Park, C. O., Lofftus, S. Y., Mei, S., Liu, X., Luo, C., O'Malley, J. T., Gehad, A., Teague, J. E., Divito, S. J., Fuhlbrigge, R., Puigserver, P., Krueger, J. G., Hotamisligil, G. S., Clark, R. A., and Kupper, T. S. (2017) Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism, *Nature*, **543**, 252-256, doi: 10.1038/nature21379.
103. Han, S.-J., Glatman Zaretsky, A., Andrade-Oliveira, V., Collins, N., Dzutsev, A., Shaik, J., Morais da Fonseca, D., Harrison, O. J., Tamoutounour, S., Byrd, A. L., Smelkinson, M., Bouladoux, N., Bliska, J. B., Brenchley, J. M., Brodsky, I. E., and Belkaid, Y. (2017) White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection, *Immunity*, **47**, 1154-1168, doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009.
104. Dimeloe, S., Mehling, M., Frick, C., Loeliger, J., Bantug, G. R., Sauder, U., Fischer, M., Belle, R., Develioglu, L., Tay, S., Langenkamp, A., and Hess, C. (2016) The immune-metabolic basis of effector memory $CD4^+$ T cell function under hypoxic conditions, *J. Immunol.*, **196**, 106-114, doi: 10.4049/jimmunol.1501766.
105. Van der Windt, G. J. W., Everts, B., Chang, C.-H., Curtis, J. D., Freitas, T. C., Amiel, E., Pearce, E. J., and Pearce, E. L. (2012) Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of $CD8^+$ T cell memory development, *Immunity*, **36**, 68-78, doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.007.
106. Prlic, M., and Bevan, M. J. (2009) Immunology: a metabolic switch to memory, *Nature*, **460**, 41-42, doi: 10.1038/460041a.
107. Luo, L., Li, X., Zhang, J., Zhu, C., Jiang, M., Luo, Z., Qin, B., Wang, Y., Chen, B., Du, Y., Lou, Y., and You, J. (2021) Enhanced immune memory through a constant photothermal-metabolism regulation for cancer prevention and treatment, *Biomaterials*, **270**, 120678, doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120678.
108. Riva, A., and Chokshi, S. (2018) Immune checkpoint receptors: homeostatic regulators of immunity, *Hepatol. Int.*, **12**, 223-236, doi: 10.1007/s12072-018-9867-9.
109. Fife, B. T., and Pauken, K. E. (2011) The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1217**, 45-59, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x.
110. Chemnitz, J. M., Parry, R. V., Nichols, K. E., June, C. H., and Riley, J. L. (2004) SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation, *J. Immunol.*, **173**, 945-954, doi: 10.4049/jimmunol.173.2.945.
111. Riley, J. L. (2009) PD-1 signaling in primary T cells, *Immunol. Rev.*, **229**, 114-125, doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00767.x.
112. Francisco, L. M., Sage, P. T., and Sharpe, A. H. (2010) The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity, *Immunol. Rev.*, **236**, 219-242, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
113. Patsoukis, N., Bardhan, K., Chatterjee, P., Sari, D., Liu, B., Bell, L. N., Karoly, E. D., Freeman, G. J., Petkova, V., Seth, P., Li, L., and Boussiotis, V. A. (2015) PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation, *Nat. Commun.*, **6**, 6692, doi: 10.1038/ncomms7692.
114. Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J., and Sharpe, A. H. (2008) PD-1 and its ligands in tolerance and immunity, *Ann. Rev. Immunol.*, **26**, 677-704, doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
115. Sharpe, A. H., Wherry, E. J., Ahmed, R., and Freeman, G. J. (2007) The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection, *Nat. Immunol.*, **8**, 239-245, doi: 10.1038/ni1443.
116. Ohaegbulam, K. C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y., and Zang, X. (2015) Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway, *Trends Mol. Med.*, **21**, 24-33, doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
117. Antonangeli, F., Natalini, A., Garassino, M. C., Sica, A., Santoni, A., and Di Rosa, F. (2020) Regulation of PD-L1 expression by NF-κB in cancer, *Front. Immunol.*, **11**, 584626, doi: 10.3389/fimmu.2020.584626.
118. Brown, J. A., Dorfman, D. M., Ma, F.-R., Sullivan, E. L., Munoz, O., Wood, C. R., Greenfield, E. A., and Freeman, G.J. (2003) Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production, *J. Immunol.*, **170**, 1257-1266, doi: 10.4049/jimmunol.170.3.1257.
119. Kinter, A. L., Godbout, E. J., McNally, J. P., Sereti, I., Roby, G. A., O'Shea, M. A., and Fauci, A. S. (2008)

The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands, *J. Immunol.*, **181**, 6738-6746, doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6738.
120. Blackburn, S. D., Crawford, A., Shin, H., Polley, A., Freeman, G. J., and Wherry, E. J. (2010) Tissue-specific differences in PD-1 and PD-L1 expression during chronic viral infection: implications for CD8 T-cell exhaustion, *Virol. J.*, **84**, 2078-2089, doi: 10.1128/JVI.01579-09.
121. Zhang, Y., Zhou, Y., Lou, J., Li, J., Bo, L., Zhu, K., Wan, X., Deng, X., and Cai, Z. (2010) PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction, *Critical Care*, **14**, R220, doi: 10.1186/cc9354.
122. Alfei, F., and Zehn, D. (2017) T cell exhaustion: an epigenetically imprinted phenotypic and functional makeover, *Trends Mol. Med.*, **23**, 769-771, doi: 10.1016/j.molmed.2017.07.006.
123. He, W., Xiao, K., Xu, J., Guan, W., Xie, S., Wang, K., Yan, P., Fang, M., and Xie, L. (2021) Recurrent sepsis exacerbates $CD4^+$ T cell exhaustion and decreases antiviral immune responses, *Front. Immunol.*, **12**, 627435, doi: 10.3389/fimmu.2021.627435.
124. Philip, M., and Schietinger, A. (2019) Heterogeneity and fate choice: T cell exhaustion in cancer and chronic infections, *Curr. Opin. Immunol.*, **58**, 98-103, doi: 10.1016/j.coi.2019.04.014.
125. Fenwick, C., Joo, V., Jacquier, P., Noto, A., Banga, R., Perreau, M., and Pantaleo, G. (2019) T-cell exhaustion in HIV infection, *Immunol. Rev.*, **292**, 149-163, doi: 10.1111/imr.12823.
126. Vardhana, S. A., Hwee, M. A., Berisa, M., Wells, D. K., Yost, K. E., King, B., Smith, M., Herrera, P. S., Chang, H. Y., Satpathy, A. T., van den Brink, M. R. M., Cross, J. R., and Thompson, C. B. (2020) Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation limits the self-renewal of T cells exposed to persistent antigen, *Nat. Immunol.*, **21**, 1022-1033, doi: 10.1038/s41590-020-0725-2.
127. Liu, Y.-N., Yang, J.-F., Huang, D.-J., Ni, H.-H., Zhang, C.-X., Zhang, L., He, J., Gu, J. M., Chen, H. X., Mai, H.Q., Chen, Q.Y., Zhang, X.S., Gao, S., and Li, J. (2020) Hypoxia induces mitochondrial defect that promotes T cell exhaustion in tumor microenvironment through MYC-regulated pathways, *Front. Immunol.*, **11**, 1906, doi: 10.3389/fimmu.2020.01906.
128. Scharping, N. E., Rivadeneira, D. B., Menk, A. V., Vignali, P. D. A., Ford, B. R., Rittenhouse, N. L., Peralta, R., Wang, Y., Wang, Y., DePeaux, K., Poholek, A. C., and Delgoffe, G. M. (2021) Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion, *Nat. Immunol.*, **22**, 205-215, doi: 10.1038/s41590-020-00834-9.
129. Yu, Y.-R., Imrichova, H., Wang, H., Chao, T., Xiao, Z., Gao, M., Rincon-Restrepo, M., Franco, F., Genolet, R., Cheng, W. C., Jandus, C., Coukos, G., Jiang, Y. F., Locasale, J. W., Zippelius, A., Liu, P. S., Tang, L., Bock, C., Vannini, N., and Ho, P. C. (2020) Disturbed mitochondrial dynamics in $CD8^+$ TILs reinforce T cell exhaustion, *Nat. Immunol.*, **21**, 1540-1551, doi: 10.1038/s41590-020-0793-3.
130. Li, W., Cheng, H., Li, G., and Zhang, L. (2020) Mitochondrial damage and the road to exhaustion, *Cell Metab.*, **32**, 905-907, doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.004.
131. Finisguerra, V., Dvorakova, T., Formenti, M., Van Meerbeeck, P., Mignion, L., Gallez, B., and Van den Eynde, B. J. (2023) Metformin improves cancer immunotherapy by directly rescuing tumor-infiltrating CD8 T lymphocytes from hypoxia-induced immunosuppression, *J. Immunother. Cancer*, **11**, e005719, doi: 10.1136/jitc-2022-005719.
132. Haws, S. A., Leech, C. M., and Denu, J. M. (2020) Metabolism and the epigenome: a dynamic relationship, *Trends Biochem. Sci.*, **45**, 731-747, doi: 10.1016/j.tibs.2020.04.002.
133. Martínez-Reyes, I., Diebold, L. P., Kong, H., Schieber, M., Huang, H., Hensley, C. T., Mehta, M. M., Wang, T., Santos, J. H., Woychik, R., Dufour, E., Spelbrink, J. N., Weinberg, S. E., Zhao, Y., DeBerardinis, R. J., and Chandel, N. S. (2016) TCA cycle and mitochondrial membrane potential are necessary for diverse biological functions, *Mol. Cell*, **61**, 199-209, doi: 10.1016/j.molcel.2015.12.002.
134. Madiraju, P., Pande, S. V., Prentki, M., and Madiraju, S. R. M. (2009) Mitochondrial acetylcarnitine provides acetyl groups for nuclear histone acetylation, *Epigenetics*, **4**, 399-403, doi: 10.4161/epi.4.6.9767.
135. Lozoya, O. A., Wang, T., Grenet, D., Wolfgang, T. C., Sobhany, M., Ganini da Silva, D., Riadi, G., Chandel, N., Woychik, R. P., and Santos, J. H. (2019) Mitochondrial acetyl-CoA reversibly regulates locus-specific histone acetylation and gene expression, *Life Sci. Alliance*, **2**, e201800228, doi: 10.26508/lsa.201800228.
136. Peng, M., Yin, N., Chhangawala, S., Xu, K., Leslie, C. S., and Li, M. O. (2016) Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism, *Science*, **354**, 481-484, doi: 10.1126/science.aaf6284.
137. Delsite, R., Kachhap, S., Anbazhagan, R., Gabrielson, E., and Singh, K. K. (2002) Nuclear genes involved in mitochondria-to-nucleus communication in breast cancer cells, *Mol. Cancer*, **1**, 6, doi: 10.1186/1476-4598-1-6.
138. Carey, B. W., Finley, L. W. S., Cross, J. R., Allis, C. D., and Thompson, C. B. (2015) Intracellular α-ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells, *Nature*, **518**, 413-416, doi: 10.1038/nature13981.
139. Liu, P.-S., Wang, H., Li, X., Chao, T., Teav, T., Christen, S., Di Conza, G., Cheng, W. C., Chou, C. H., Vavakova, M., Muret, C., Debackere, K.,

Mazzone, M., Huang, H. D., Fendt, S. M., Ivanisevic, J., and Ho, P. C. (2017) α-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming, *Nat. Immunol.*, **18**, 985-994, doi: 10.1038/ni.3796.

140. Xu, W., Yang, H., Liu, Y., Yang, Y., Wang, P., Kim, S.-H., Ito, S., Yang, C., Wang, P., Xiao, M. T., Liu, L. X., Jiang, W. Q., Liu, J., Zhang, J. Y., Wang, B., Frye, S., Zhang, Y., Xu, Y. H., Lei, Q. Y., Guan, K. L., Zhao, S. M., and Xiong, Y. (2011) Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases, *Cancer Cell*, **19**, 17-30, doi: 10.1016/j.ccr.2010.12.014.
141. Sciacovelli, M., Gonçalves, E., Johnson, T.I., Zecchini, V. R., da Costa, A. S. H., Gaude, E., Drubbel, A. V., Theobald, S. J., Abbo, S. R., Tran, M. G., Rajeeve, V., Cardaci, S., Foster, S., Yun, H., Cutillas, P., Warren, A., Gnanapragasam, V., Gottlieb, E., Franze, K., Huntly, B., Maher, E. R., Maxwell, P. H., Saez-Rodriguez, J., and Frezza, C. (2016) Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition, *Nature*, **537**, 544-547, doi: 10.1038/nature19353.
142. Nabe, S., Yamada, T., Suzuki, J., Toriyama, K., Yasuoka, T., Kuwahara, M., Shiraishi, A., Takenaka, K., Yasukawa, M., and Yamashita, M. (2018) Reinforce the antitumor activity of CD8+ T cells via glutamine restriction, *Cancer Sci.*, **109**, 3737-3750, doi: 10.1111/cas.13827.
143. Suzuki, J., Yamada, T., Inoue, K., Nabe, S., Kuwahara, M., Takemori, N., Matsuda, S., Kanoh, M., Imai, Y., Yasukawa, M., and Yamashita, M. (2018) The tumor suppressor menin prevents effector CD8 T-cell dysfunction by targeting mTORC1-dependent metabolic activation, *Nat. Commun.*, **9**, 3296, doi: 10.1038/s41467-018-05854-6.
144. Sun, L., Zhang, L., Yu, J., Zhang, Y., Pang, X., Ma, C., et al. (2020) Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis, *Sci. Rep.*, **10**, 2083, doi: 10.1038/s41598-020-58674-4.
145. Seidel, J. A., Otsuka, A., and Kabashima, K. (2018) Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations, *Front. Oncol.*, **8**, 86, doi: 10.3389/fonc.2018.00086.
146. Chowdhury, P. S., Chamoto, K., Kumar, A., and Honjo, T. (2018) PPAR-induced fatty acid oxidation in T cells increases the number of tumor-reactive CD8+ T cells and facilitates anti-PD-1 therapy, *Cancer Immunol. Res.*, **6**, 1375-1387, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0095.
147. Abdul-Rahman, T., Bukhari, S. M. A., Herrera, E. C., Awuah, W. A., Lawrence, J., and de Andrade, H. (2022) Lipid lowering therapy: an era beyond statins, *Curr. Probl. Cardiol.*, **47**, 101342, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101342.
148. Lemberg, K. M., Gori, S. S., Tsukamoto, T., Rais, R., and Slusher, B. S. (2022) Clinical development of metabolic inhibitors for oncology, *J. Clin. Invest.*, **132**, e148550, doi: 10.1172/JCI148550.
149. Peng, M., and Li, M. O. (2023) Metabolism along the life journey of T cells, *Life Metab.*, **2**, 1-9, doi: 10.1093/lifemeta/load002.

T-LYMPHOCYTE METABOLIC FEATURES AND TECHNIQUES TO MODULATE THEM

Review

V. V. Vlasova*# and K. V. Shmagel#

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
614081 Perm, Russia; e-mail: violetbaudelaire73@gmail.com

T cells demonstrate a high degree of complexity and a broad range of functions which distinguish them from other immune cells. Throughout life, T lymphocytes experience several functional states: quiescence, activation, proliferation, differentiation, performance of effector and regulatory functions, memory formation, and apoptosis. Metabolism supports all the T cell functions, providing lymphocytes with energy, biosynthetic substrates, and signaling molecules. Therefore, T cells usually restructure their metabolism as they transition from one functional state to another. The strong association between metabolism and T cell function implies that the immune response can be controlled by manipulating metabolic processes within T lymphocytes. This review aims to highlight the main metabolic adaptations necessary for T cell function, as well as the recent progress in techniques to modulate the lymphocyte metabolic features.

Keywords: T lymphocytes, metabolism, glycolysis, TCA, oxidative phosphorylation, mitochondria, proliferation, differentiation, immunological memory, exhaustion