

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

А. С. ТАЛАНКИНА¹⁾, А. Е. ГОНЧАРОВ¹⁾

¹⁾Институт биофизики и клеточной инженерии, Национальная академия наук Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Беларусь

Метаболизм представляет собой важный механизм, обеспечивающий жизненную активность клеток и являющийся неотъемлемой функцией всех живых организмов. Недавние исследования обнаружили уникальные аспекты метаболизма в дендритных клетках, профессиональных антиген-представляющих клетках. Ранее считалось, что ДК относительно пассивны в обмене веществ, однако последние исследования демонстрируют их сложную метаболическую активность, включающую энергетический обмен и синтез биохимических молекул. Метаболические процессы в дендритных клетках имеют непосредственное влияние на их функциональные свойства и взаимодействие с другими клетками. Они также оказывают влияние на функции иммунитета и противоопухолевого ответа, так как дендритные клетки играют важную роль в представлении антигенов и активации иммунной системы. Сегодня значительное внимание уделяется роли дендритных клеток в контексте онкологических заболеваний, которые представляют собой группу наиболее опасных патологий, среди которых злокачественные новообразования выделяются своей агрессивностью и способностью уходить от иммунного контроля. Особенности метаболизма дендритных клеток в новообразованиях включают активацию гликолиза, усиленную потребность в аминокислотах и измененные метаболические пути. Изучение метаболических особенностей ДК предоставляет возможность разработки стратегий метаболической манипуляции для модулирования иммунного и противоопухолевого ответа. Кроме того, открываются новые перспективы для развития инновационных иммунотерапевтических стратегий, нацеленных на улучшение эффективности лечения рака и повышение выживаемости пациентов. Это важное направление исследований, которое может привести к разработке новых терапевтических подходов и персонализированного лечения онкологических заболеваний. В статье рассматриваются последние исследования, посвященные особенностям метаболизма различных субпопуляций дендритных клеток в контексте онкологических заболеваний, а также обсуждается влияние метаболических изменений на иммунные реакции и возможные стратегии использования этих сведений в разработке новых методов лечения новообразований.

Ключевые слова: дендритные клетки; метаболизм; гликолиз; окислительное фосфорилирование; цикл Кребса; окисление жирных кислот.

METABOLIC FEATURES OF DENDRITIC CELL SUBPOPULATIONS

A. S. TALANKINA^a, A. E. GONCHAROV^a

^aInstitute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus
27 Akademichnaja Street, Minsk 220072, Belarus
Corresponding author: A. S. Talankina (atalankinaa@gmail.com)

Metabolism is an important mechanism that ensures the vital activity of cells and is an integral function of all living organisms. Recent studies have uncovered unique aspects of metabolism in dendritic cells, professional antigen-presenting cells.

Образец цитирования:

Таланкина АС, Гончаров АЕ. Метаболические особенности субпопуляций дендритных клеток. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2023;3:65–77.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2023-3-65-77>

For citation:

Talankina AS, Goncharov AE. Metabolic features of dendritic cell subpopulations. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2023;3:65–77. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2023-3-65-77>

Авторы:

Анна Сергеевна Таланкина – аспирант, лаборатория иммунологии и вирусологии.
Андрей Евгеньевич Гончаров – кандидат медицинских наук, доцент; директор.

Authors:

Anna S. Talankina, postgraduate student, laboratory of immunology and virology.
atalankinaa@gmail.com
Andrey E. Goncharov, PhD (medicine), docent; director.
andrei.hancharou@gmail.com

It was previously believed that DCs were relatively passive in metabolism, however, recent studies demonstrate their complex metabolic activity, including energy metabolism and the synthesis of biochemical molecules. Metabolic processes in dendritic cells have a direct impact on their functional properties and interaction with other cells. They also influence immune function and antitumor response, as dendritic cells play an important role in antigen presentation and immune system activation. Today, considerable attention is paid to the role of dendritic cells in the context of oncological diseases, which represent a group of the most dangerous pathologies, among which malignant neoplasms stand out for their aggressiveness and ability to evade immune control. Features of dendritic cell metabolism in neoplasms include glycolysis activation, increased amino acid requirements, and altered metabolic pathways. The study of the metabolic features of DC provides an opportunity to develop strategies for metabolic manipulation to modulate the immune and antitumor response. In addition, new prospects are opening up for the development of innovative immunotherapeutic strategies aimed at improving the effectiveness of cancer treatment and improving patient survival. This is an important area of research that could lead to the development of new therapeutic approaches and personalized cancer treatment. This article reviews the latest research on the characteristics of the metabolism of various subpopulations of dendritic cells in the context of oncological diseases and discusses the impact of metabolic changes on immune responses and possible strategies for using this information in the development of new treatments for neoplasms.

Keywords: dendritic cells; metabolism; glycolysis; oxidative phosphorylation; Krebs cycle; fatty acid oxidation.

Введение

Дендритные клетки (ДК) играют важную роль в иммунной системе, действуя как часовые, которые захватывают и обрабатывают антигены, чтобы инициировать адаптивные иммунные ответы. ДК уникальны среди иммунных клеток по своей способности обрабатывать и представлять антигены Т-клеткам, которые необходимы для инициации и направления адаптивных иммунных ответов. Кроме того, ДК высоко специализированы в своих метаболических процессах, которые тесно связаны с их функциями презентации антигена и иммунной регуляции [1; 2].

Метаболизм в ДК стал ключевым регулятором их функций и способности вызывать эффективные иммунные ответы. Недавние исследования показали, что эти клетки демонстрируют различные метаболические профили, которые имеют решающее значение для их созревания, миграции и презентации антигена. Показано, что такие метаболические пути, как гликолиз, окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот, играют решающую роль в регуляции функций ДК [3; 4].

Понимание метаболических путей, которые регулируют функции ДК, необходимо для разработки новых терапевтических стратегий для модуляции иммунных ответов. Исследование нацелено на обзор текущего состояния научных знаний о метаболических путях, регулирующих функции ДК, и их роли в иммунной регуляции. Уделено внимание интеграции этих путей с сигнальными путями, которые контролируют созревание, миграцию и презентацию антигена ДК, а также изучение потенциала нацеливания на эти пути для иммунотерапии.

Подмножества и локализация дендритных клеток. ДК представляют собой гетерогенную популяцию клеток, которые можно разделить на отдельные подмножества в зависимости от их местоположения, фенотипа и функции [1]. Например, классические ДК (кДК) можно найти в лимфоидных и нелимфоидных тканях, где они специализируются на презентации антигена наивным Т-клеткам. И наоборот, плазмоцитоподобные ДК (пДК) преимущественно обнаруживаются в лимфоидных тканях и известны своей способностью продуцировать интерфероны типа I в ответ на вирусные инфекции. Другие подмножества ДК, такие как моноцитарные ДК (моДК), макрофагоподобные ДК (мДК), клетки Лангерганса, дермальные ДК и мигрирующие ДК, также были описаны и играют важную роль в различных аспектах иммунной регуляции [6; 8].

Классические ДК представляют собой тип иммунных клеток, играющих критическую роль в инициации иммунных ответов. В подмножестве кДК есть две основные популяции: кДК1 и кДК2. Эти две популяции имеют разное происхождение, поверхностные маркеры и функциональные свойства. В указанной группе клеток выделяют две основные линии: CD141+кДК1 и CD1c+кДК2 [9]. Классические дендритные клетки 1 типа характеризуются экспрессией фактора транскрипции *Batf3* и таких поверхностных маркеров, как CD141, CD8a, XCR1 и *Slec9a*. Они участвуют в презентации экзогенных антигенов на молекулах МНС класса I и перекрестной презентации экзогенных антигенов на молекулах МНС класса II. Этот тип клеток важен для индукции ответов CD8+ Т-клеток и образования цитотоксических Т-лимфоцитов против вирусных инфекций и опухолей. Они также продуцируют интерфероны типа I (IFN) и IL-12, которые важны для активации NK-клеток и стимулирования иммунных ответов Th1-типа [10–12]. Классические дендритные клетки 2 типа характеризуются экспрессией фактора транскрипции *IRF4* и таких поверхностных маркеров, как CD1c, CD11b, CD172a и *Sirpa*. Они участвуют в презентации экзогенных антигенов на молекулах МНС класса II и активации ответов CD4+ Т-клеток. Также кДК2 важны для индукции иммунных

ответов Th2 и Th17-типа и стимулирования гуморального иммунитета. Они продуцируют ИЛ-10, обладающий иммунодепрессивным действием и помогающий ограничить чрезмерные иммунные реакции [12; 13].

Как кДК1, так и кДК2 играют важную роль в иммунной системе и участвуют в индукции различных типов иммунных ответов. Понимание различных функций этих двух популяций важно для разработки таргетной терапии различных заболеваний (онкологических и аутоиммунных заболеваний) [6].

Плазмацитоидные ДК характеризуются экспрессией фактора транскрипции IRF7 и таких поверхностных маркеров, как CD123 и BDCA2. пДК уникальны среди ДК по своей способности продуцировать большое количество IFN типа I, которые важны для противовирусных активации врожденных и адаптивных иммунных ответов. Они достигают этого, распознавая вирусные нуклеиновые кислоты через Toll-подобный рецептор (TLR) 7 и TLR9, который активирует фактор транскрипции IRF7 и приводит к продукции IFN I типа. Этот тип клеток в том числе способен продуцировать такие регуляторные цитокины, как IL-10 и TGF- β [6; 14].

В дополнение к их роли в вирусных инфекциях, пДК также участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний – волчанка и псориаз, поскольку они могут продуцировать аутоантитела и активировать аутореактивные Т-клетки. Однако пДК также играют регулируемую роль в иммунной системе, поскольку они могут продуцировать иммунодепрессивные цитокины и индуцировать толерантность [14; 15]. Клиническое значение присутствия пДК в микроокружении опухоли (ТМЕ) все еще неоднозначно, но ясно, что данный типа клеток обладает способностью модулировать опухолеспецифические Т-клеточные ответы и направлять цитотоксические функции.

Работа Villani, et. al. продемонстрировала, что в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) можно выделить по крайней мере шесть кластеров ДК и четыре моноцита, используя профилирование одноклеточной РНК. Один из этих кластеров, названный AXL+SIGLEC6+DC (AS DC), составляет около 2–3 % всех ДК в крови и характеризуется уникальными маркерами, такими как AXL и SIGLEC6. Однако этот подтип не связан функционально с пДК, не распознает патогены и не вырабатывает IFN I типа, что отличает их от традиционных функций пДК [16].

В целом, пДК являются важным подмножеством ДК, которые играют критическую роль в регуляции иммунных ответов и защите от вирусных инфекций. Дальнейшие исследования функции и регуляции пДК могут привести к новым методам лечения инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Моноцитарные дендритные клетки (моДК) характеризуются экспрессией фактора транскрипции IRF4 и поверхностных маркеров, таких как CD1c, CD11c и HLA-DR. Они образуются из моноцитов в ответ на действие таких цитокинов, как GM-CSF и IL-4, которые способствуют их дифференцировке в ДК [17]. Это подмножество ДК известно своей способностью активировать ответы Т-клеток и способствовать дифференцировке наивных Т-клеток в эффекторные Т-клетки. Такое действие достигается представлением антигенов на своей поверхности и предоставлением костимулирующих сигналов Т-клеткам, что приводит к их активации и пролиферации [12; 18]. Моноцитарные ДК также участвуют в регуляции иммунных ответов, поскольку они могут продуцировать такие иммуносупрессивные цитокины, как IL-10 и TGF- β [19]. Это помогает ограничить чрезмерные иммунные реакции и предотвратить повреждение тканей. Они генерируются в ответ на воспаление и могут быть обнаружены в различных условиях (инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания). Их способность активировать ответы Т-клеток и регулировать иммунные ответы делает их перспективной мишенью для иммунотерапии, особенно в контексте иммунотерапии онкозаболеваний [17].

Итак, моДК представляют собой важную подгруппу ДК, которые играют критическую роль в регуляции иммунных ответов и активации ответов Т-клеток. Дальнейшие исследования функции и регуляции этого подвида ДК могут привести к новым методам лечения инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также злокачественных новообразований.

ДК отличаются высокой пластичностью и способностью приспосабливаться к различным средам. Один из способов, которым они достигают этой пластичности, – это модулирование их метаболических процессов. Как и другим клеткам, ДК требуются энергия и питательные вещества для поддержания своих функций (поглощение, процессинг и презентация антигена, продукция цитокинов и миграция в лимфоидные ткани). Однако эти клетки имеют уникальные метаболические потребности, которые отличаются от других иммунных клеток, таких как макрофаги или Т-клетки [20; 21].

Недавние исследования сообщают, что ДК подвергаются метаболической перестройке во время их активации и дифференцировки [22–24]. Например, незрелые ДК полагаются на окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот для производства энергии, тогда как зрелые ДК активируют гликолиз и снижают окислительное фосфорилирование. Этот сдвиг в метаболическом профиле имеет решающее значение для зрелых ДК, чтобы удовлетворить высокие энергетические потребности презентации антигена и продукции цитокинов. Более того, ДК также могут модулировать свои метаболические пути, чтобы

реагировать на различные сигналы окружающей среды: гипоксию, доступность питательных веществ или инфекцию [25].

Стоит подчеркнуть важность метаболических путей в регуляции функций ДК и их роль в формировании иммунных ответов. Например, ингибирование гликолиза или окисления жирных кислот может нарушать созревание ДК и представление антигена, тогда как активация этих путей может усиливать функции ДК. Кроме того, было показано, что метаболические пути регулируют другие аспекты биологии ДК: миграцию, продукцию цитокинов и иммуномодуляцию [26; 27].

В исследовании рассматриваются метаболические пути, которые регулируют функции ДК и их интеграцию с сигнальными путями, которые контролируют активацию и дифференцировку ДК. Затронется тема, как перестройка метаболизма может повлиять на функции ДК в различных контекстах, таких как инфекция, воспаление или злокачественные новообразования. В качестве исследовательской задачи было определено потенциальное нацеливание на метаболические пути для иммунотерапии, а также проблемы и возможности этого подхода. В целом, понимание сложного взаимодействия между метаболизмом и иммунитетом при ДК имеет решающее значение для разработки новых методов лечения нарушений, связанных с иммунитетом.

Метаболические характеристики дендритных клеток. Метаболизм клеток считается консервативной регуляторной цепью, которая регулирует функцию и выживание иммунных клеток. ДК играют решающую роль в иницировании и регуляции иммунных реакций и полагаются на жестко регулируемый метаболизм для запуска иммунного ответа или повышения толерантности. Вследствие недостатка исследований *in vitro* и дефицита ДК в доступных тканях, в понимании метаболизма ДК есть пробелы, которые еще предстоит заполнить [23].

Существует пять основных метаболических путей в ДК:

1. Гликолиз. Метаболический путь, который расщепляет глюкозу до пирувата для производства энергии в форме АТФ. ДК в значительной степени зависят от гликолиза для удовлетворения своих энергетических потребностей, особенно в процессе их активации и созревания.

2. Окислительное фосфорилирование. Представляет собой метаболический путь, который происходит в митохондриях и генерирует АТФ через цепь переноса электронов. ДК имеют высокое содержание митохондрий и используют окислительное фосфорилирование для производства энергии в обычных условиях.

3. Цикл трикарбоновых кислот (ТСА). Известный как цикл лимонной кислоты или Кребса и является центральным метаболическим путем, который генерирует АТФ, а также обеспечивает промежуточные продукты для других метаболических путей. ДК используют цикл ТСА для производства энергии, биосинтетических предшественников и для регуляции иммунных реакций.

4. Окисление жирных кислот. ДК также могут использовать жирные кислоты в качестве источника энергии посредством процесса, называемого окислением жирных кислот. Этот метаболический путь важен для клеток, которые находятся в состоянии покоя и имеют низкую потребность в энергии.

5. Метаболизм аминокислот. ДК могут метаболизировать аминокислоты для производства энергии, но они также используют их для удовлетворения своих биосинтетических потребностей. Аминокислоты являются важными предшественниками для производства белков, нуклеотидов и других необходимых молекул.

Эти метаболические пути жестко регулируются в ДК и играют важную роль в поддержании таких функций, как презентация антигена, продукция цитокинов и иммунная регуляция.

Гликолиз в дендритных клетках. Гликолиз – это центральный метаболический путь, который превращает одну молекулу глюкозы в две молекулы пирувата, генерируя в процессе АТФ и НАДН. У этого пути есть ответвления, в том числе пентозофосфатный путь (ППП), который позволяет производить НАДФН, кофактор, важный для синтеза нуклеотидов и синтеза жирных кислот. Было показано, что гликолиз играет критическую роль в регуляции функций ДК, особенно в процессе их активации и созревания. При активации ДК усиливается гликолиз и подавляется окислительное фосфорилирование, что приводит к изменению их метаболического профиля [25; 28].

Гликолиз регулируется рядом ферментов, катализирующих последовательные реакции, включая гексокиназу, фосфофруктокиназу и пируваткиназу. Данные ферменты контролируются несколькими сигнальными путями, такими как ось PI3K-Akt-mTOR, путь AMPK и путь HIF-1 α . Эти пути активируются в ответ на различные сигналы окружающей среды: факторы роста, цитокины или гипоксия [24; 29].

Некоторые исследования показали, что гликолиз необходим для созревания ДК и презентации антигена [30]. Ингибирование гликолиза 2-дезоксиглюкозой (2-DG) или другими ингибиторами гликолиза нарушает созревание ДК и представление антигена Т-клеткам [30; 31]. Напротив, стимуляция гликолиза глюкозой или другими гликолитическими активаторами усиливает созревание ДК и презентацию антигена [23]. Эти эффекты опосредованы различными механизмами: регуляция продукции цитокинов, поверхностная экспрессия костимулирующих молекул или лизосомальная функция.

Кроме того, было показано, что гликолиз регулирует другие аспекты биологии ДК: миграцию и иммуномодуляцию. Ингибирование гликолиза 2-DG или другими ингибиторами гликолиза ухудшает миграцию ДК в лимфоидные ткани, тогда как активация гликолиза усиливает миграцию ДК. Этот эффект опосредован регуляцией хемокиновых рецепторов и динамикой актинового цитоскелета [31]. Кроме того, было показано, что гликолиз регулирует выработку ДК иммуномодулирующих молекул, таких как индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) или IL-10, которые могут влиять на исход иммунных реакций [32; 33].

Цель работы, представленной в журнале «Nature Communications», – изучение влияния глюкозы на активацию ДК и ответы на Т-клетки. В ходе исследования было обнаружено, что высокие концентрации глюкозы в окружающей среде существенно подавляют способность ДК активировать Т-клетки и их продукцию цитокинов. Этот эффект происходит через подавление гликолиза и связанных с ним метаболических процессов в ДК. Выводы исследования указывают на значимость гликолиза в функционировании ДК и подчеркивают важность контроля уровня глюкозы в окружающей среде для эффективности иммунных ответов [34].

Shirai и его коллеги описали в своей статье роль РКМ2 – одного из четырех изомеров тканеспецифической пируваткиназы – в развитии коронарной болезни сердца (КБС) и его связь с метаболическими и воспалительными нарушениями. В ходе исследования было показано, что РКМ2 играет важную роль в регуляции метаболизма и воспалительного ответа в клетках сердечной мышцы. Высокие уровни этого фермента были обнаружены в макрофагах, а также в крови и тканях пациентов с КБС. Увеличение уровней РКМ2 сопровождалось повышенной продукцией цитокинов и метаболической дисфункцией в макрофагах и мышечных клетках сердца. Результаты указывают на важность регуляции уровней РКМ2 в контроле метаболических и воспалительных процессов в КБС [35].

Исследование, представленное Adamik, et. al., сообщает об изучении метаболических состояний, которые регулируют развитие воспалительных и толерогенных ДК. Авторы проводили сравнительный анализ метаболических путей в ДК, обладающих разными функциональными свойствами. В итоге было показано, что воспалительные ДК имеют высокий уровень гликолиза и окисления жирных кислот, в то время как толерогенные ДК используют окислительный фосфорилирующий путь энергопроизводства [36].

Следовательно, гликолиз играет критическую роль в регуляции функций ДК и их способности вызывать эффективные иммунные ответы. Понимание регуляции гликолиза в ДК и его интеграции с другими сигнальными путями необходимо для разработки новых методов лечения, нацеленных на ДК для иммунотерапии.

Окислительное фосфорилирование в дендритных клетках. Окислительное фосфорилирование (ОХРНOS) представляет собой метаболический путь, необходимый для производства анденозинтрифосфата в клетках. Выработка АТФ происходит за счет использования энергии, высвобождаемой при окислении питательных веществ (глюкозы, жирных кислот и аминокислот). Процесс происходит в митохондриях и включает перенос электронов от доноров электронов к акцепторам электронов, что приводит к формированию протонного градиента через внутреннюю мембрану митохондрий. Затем он используется АТФ-синтазой для производства АТФ.

Митохондрии играют важную роль в функционировании ДК. Они расположены вдоль дендритов и производят большую часть энергии, необходимой для нормальной работы клеток. Электрон-транспортная цепь, находящаяся в митохондриях, обеспечивает генерацию электрохимического потенциала, который используется для синтеза АТФ при окислительном фосфорилировании. Этот процесс включает в себя передачу электронов через электрон-транспортную цепь и создание градиента протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану. Затем он используется АТФазой для синтеза АТФ. Зачастую, окислительное фосфорилирование связывают с производством энергии, однако оно также играет важную роль в других процессах, например, регулировании уровня кальция, участии в апоптозе и других процессах, не менее значимых для правильного функционирования нервной системы.

Одной из особенностей ДК является то, что дендриты могут быть очень длинными и иметь сложную структуру. Это означает, что митохондрии должны располагаться вдоль всего дендрита, чтобы обеспечивать необходимую энергию для работы клетки. Недавно было обнаружено, что процесс окислительного фосфорилирования в ДК может происходить не только в митохондриях, но и в других местах клетки, таких как эндоплазматические ретикулумы, пластинки плазмалеммы и синапсы [29]. Эти «локальные» процессы фосфорилирования важны для нормальной функции ДК. Например, они могут играть роль в регуляции кальция, который является ключевым сигнальным молекулой в нервной системе. Кроме того, локальное фосфорилирование может участвовать в регуляции синаптической пластичности, что имеет важное значение для обучения и памяти [37].

В ДК ОХРНOS играет важную роль в регуляции различных функций, таких как презентация антигена, продукция цитокинов и миграция. Современные исследования показали, что ингибирование этого пути

химическими ингибиторами или генетическими модификациями приводит к нарушению созревания ДК и презентации антигена [38; 39]. Следует упомянуть о том, что этот процесс участвует в продукции ДК таких провоспалительных цитокинов, как IL-12 и TNF- α ДК [39].

ОХРНOS важен для миграции ДК в лимфоидные ткани. Работа Chen, et al. свидетельствует, что ингибирование этого пути олигомицином ухудшает миграцию ДК [40], в то время как активация ОХРНOS с помощью АТФ или митохондриального разобщителя усиливает миграцию клеток. Этот процесс может также регулировать поляризацию ДК в сторону толерогенного или иммуногенного фенотипа. Например, ингибирование ОХРНOS метформинном способствует развитию толерогенного фенотипа в ДК за счет увеличения экспрессии IDO и IL-10 [39].

Несколько исследований показали, что ДК используют окислительное фосфорилирование для производства АТФ и что ингибирование пути приводит к нарушению функции ДК. Например, в статье, опубликованной в журнале «Nature Communications», исследователи обнаружили, что подавление ОХРНOS в ДК приводит к уменьшению презентации антигена – процессу, посредством которого ДК представляют такие чужеродные вещества, как патогены или раковые клетки, другим иммунным клеткам, чтобы инициировать иммунную реакцию [41].

В другом исследовании, опубликованном в журнале «Cell Reports», отмечается, что ОХРНOS необходим для миграции ДК – процесса, посредством которого ДК перемещаются от места поглощения антигена к лимфатическим узлам, где они активируют Т-клетки. Угнетение ОХРНOS в ДК нарушало их способность мигрировать в лимфатические узлы, что, в свою очередь, нарушало активацию Т-клеток и иммунные ответы [42].

Таким образом, ОХРНOS играет критическую роль в регуляции различных функций ДК. Управление активностью этого пути в ДК потенциально может быть терапевтической стратегией для модуляции иммунных ответов.

Цикл трикарбоновых кислот в дендритных клетках. Одним из метаболических путей, важных для функционирования ДК, является цикл трикарбоновых кислот (ТСА), также известный как цикл лимонной кислоты или цикл Кребса. Цикл ТСА представляет собой серию биохимических реакций, протекающих в митохондриях клеток и отвечающих за выработку энергии в виде АТФ. В дополнение к своей роли в производстве энергии цикл также генерирует промежуточные метаболиты, которые могут использоваться для таких путей биосинтеза, как синтез нуклеотидов и аминокислот. Недавние исследования показали, что цикл ТСА также важен для функции ДК [23; 29]. В частности, этот метаболический путь регулирует выработку цитокинов и хемокинов, которые важны для инициации и регуляции иммунных ответов [43]. Например, одно исследование показало, что ингибирование цикла ТСА в ДК приводит к снижению продукции цитокина IL-12, важного для дифференцировки Т-клеток в клетки Th1 [44]. Другие исследования свидетельствуют, что цикл ТСА регулирует продукцию других цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и CCL5 [45,46]. В дополнение к своей роли в продукции цитокинов, цикл ТСА, по-видимому, также важен для антигенпрезентирующей функции ДК.

Презентация антигена – это процесс, посредством которого ДК демонстрируют антигены на своей клеточной поверхности Т-клеткам, что позволяет Т-клеткам распознавать определенные угрозы и реагировать на них. Недавние исследования показали, что цикл ТСА важен для образования АТФ, который необходим для транспорта антигенов на клеточную поверхность и для активации Т-клеток. В целом, цикл Кребса является критическим метаболическим путем, который играет важную роль в функционировании ДК. Регулируя выработку цитокинов и презентацию антигена, цикл ТСА дает возможность организовать соответствующие иммунные ответы на широкий спектр угроз [47].

Итак, можно сделать вывод, что цикл Кребса является важным процессом в клетке, отвечающим за генерацию энергии в виде АТФ и участвующим в регуляции множества биологических процессов. Исследования показывают, что этот метаболический путь также играет важную роль в иммунной системе, регулируя выработку цитокинов и хемокинов, которые необходимы для инициации и регуляции иммунных ответов. Кроме того, цикл ТСА важен для образования АТФ, необходимого для транспорта антигенов на клеточную поверхность и активации Т-клеток. В целом, понимание роли цикла Кребса в клеточной биологии может помочь в разработке новых методов лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями энергетического метаболизма и иммунной функции.

Окисление жирных кислот в дендритных клетках. Окисление жирных кислот (ОЖК, FAO) – это метаболический процесс, при котором жирные кислоты расщепляются для получения энергии в виде АТФ. В ДК FAO играет важную роль в регуляции продукции цитокинов и иммунных ответов. Известно, что они используют этот путь в качестве источника энергии, особенно в периоды активации или воспаления [29]. Это связано с тем, что FAO генерирует больше АТФ на молекулу жирной кислоты, чем гликолиз на молекулу глюкозы. Кроме того, этот метаболический путь с меньшей вероятностью производит активные

формы кислорода, которые могут повредить клетки [48]. Исследования показали, что ингибирование FAO в ДК может привести к снижению продукции цитокинов и нарушению иммунного ответа [49]. Это свидетельствует о том, что он является важным метаболическим путем для регуляции функции ДК. Кроме того, FAO также участвует в генерации антигенов для представления Т-клеткам [50]. ДК могут поглощать экзогенные липиды и превращать их в антигены для представления Т-клеткам. Этот процесс, известный как перекрестная презентация, важен для активации Т-клеток в ответ на инфекции и опухоли [51; 52]. В целом, FAO играет решающую роль в регуляции функции ДК и иммунных реакций.

Современные исследования демонстрируют, что метаболизм жирных кислот играет важную роль в регуляции функций ДК. Работа Basit, et. al. указывает на важность метаболизма жирных кислот в контроле иммунной реакции и установили, что ДК могут использовать жирные кислоты как источник энергии [53]. Другой эксперимент, проведенный в 2021 г., показал, что ДК могут утилизировать насыщенные жирные кислоты в электронном транспортном цепи митохондрий и генерировать энергию, что может иметь важные последствия для их функций [54]. В статье, опубликованной в 2015 г., авторы указывают на важность FAO для улучшения функций ДК. Исследователи установили, что FAO могут повышать экспрессию генов, связанных с иммунным ответом и уменьшать продукцию таких цитокинов, как TNF- α , в ДК [51]. В другом исследовании, опубликованном в 2016 г., авторы установили, что FAO могут улучшать антигенную презентацию и ДК и повышать способность этих клеток вызывать иммунный ответ [23].

Таким образом, FAO представляет собой сложный метаболический путь, который играет критическую роль в регуляции функции ДК и иммунных ответов. Способность модулировать этот путь может иметь терапевтическое значение для ряда заболеваний, включая онкологические заболевания и аутоиммунные расстройства.

Метаболизм аминокислот в дендритных клетках. Метаболизм аминокислот (АК) в ДК включает в себя несколько ключевых процессов: транспортировка и синтез белков, а также деградация АК. Процесс переноса АК в ДК происходит благодаря наличию специализированных белков на мембране клетки, называемых транспортерами АК. Эти белки связываются с АК и транспортируют их через клеточные мембраны. Некоторые из наиболее известных транспортеров АК включают в себя:

- симпорты (например, SLC1A1 и SLC6A19) – белки, которые транспортируют АК вместе с ионами или другими молекулами через мембрану, используя энергию электрохимического градиента;
- антипорты (например, SLC7A5 и SLC7A8) – белки, которые транспортируют АК в обратном направлении, чем симпорты, то есть против градиента концентрации. Они используют градиент протона или натрия для транспортировки АК;
- фасилитирующие транспортеры (например, SLC7A5 и SLC1A5) – белки, которые транспортируют АК, используя градиент концентрации. Они не используют энергию для транспортировки, но ее скорость может быть регулирована;
- натрий-зависимые транспортеры (например, SLC6A20, SLC7A11) – белки, которые транспортируют АК, используя градиент натрия.

Конкретные транспортеры, используемые для переноса аминокислот, зависят от типа клеток и тканей, а также от конкретной АК. Например, транспортеры SLC7A5 и SLC3A2 используются для трансфера лейцина, изолейцина и валина в мышечные клетки, а транспортёры SLC1A5 и SLC7A11 используются для доставки глутамина и цистеина в клетки иммунной системы.

Процесс переноса АК в ДК происходит благодаря наличию рибосом на дендритных отростках. Рибосомы используют мРНК, чтобы синтезировать белки, которые затем могут быть использованы для строительства клеточных структур и участвовать в различных биологических процессах.

Деградация АК происходит благодаря наличию различных ферментов в клетке: аминотрансферазы (трансаминазы), декарбоксилазы, аминогидролазы, уреазы и оксидазы. Некоторые из этих ферментов разрушают аминокислоты, освобождая отходы, которые затем могут быть использованы для получения энергии или других клеточных процессов [55–57].

АК участвуют в различных метаболических процессах и имеют решающее значение для контроля функции ДК. Исследования показывают, что ДК могут быть повреждены в результате изменений окружающей среды, которые связаны с увеличением уровня концентрации АК, таким образом, оказываясь уязвимыми к негативным воздействиям окружающей среды. У незрелых моДК наблюдается дисбаланс внутриклеточных АК, что приводит к ухудшению митохондриальной активности и снижению выработки АТФ, а также увеличивает поглощение глюкозы [58]. Работа Kakazu, et. al. показала, что прогрессирующий цирроз сопровождается дисбалансом АК в плазме, который подавляет созревание ДК. В результате проведенного исследования было обнаружено, что дисбаланс аминокислот приводит к снижению презентации антигенов (CD40, CD80, CD86, HLA-DR) и затрудняет миграцию в лимфоидные органы (CCR7) после добавления липополисахарида (ЛПС) к моДК. В том числе было установлено, что для созревания

ДК, помимо ветвисто-разветвленных аминокислот (ВСАА), в большей степени потребляются L-аспарат, L-цистин и L-глутамат. Эти аминокислоты являются ключевыми для энергетического метаболизма, так как связаны с малатно-аспаратным челноком, который отвечает за перенос электронов, образующихся в процессе гликолиза [59]. Также было выявлено, что введение разветвленных аминокислот (ВСАА) частично улучшает выработку цитокинов [60].

В статье, опубликованной в журнале «Nature», авторы сообщают о том, что мембранный транспортер SLC7A11 может действовать как молекулярный тормоз для процесса эффероцитоза, который отвечает за удаление умирающих клеток. Было обнаружено, что ингибирование функции SLC7A11 может ускорить заживление ран. Дальнейшие анализы выявили, что фармакологическое ингибирование, делеция или нокдаун SLC7A11, увеличивает эффероцитоз в ДК. Также этот транспортер высоко экспрессирован в ДК кожи, и секвенирование одноклеточной РНК показало его активацию в клетках врожденного иммунитета при воспалении кожи. SLC7A11-дефицитные ДК зависят от глюкозы, полученной из запасов гликогена, для увеличения эффероцитоза. Таким образом, SLC7A11 является негативным регулятором эффероцитоза, и его удаление может улучшить заживление ран, что имеет большое значение для лечения ран при диабете [61].

Таким образом, метаболизм аминокислот в ДК играет важную роль в поддержании функции нервной системы. Регуляция этих процессов может иметь важное значение для лечения различных неврологических, онкологических и других заболеваний.

Методы мониторинга метаболизма в дендритных клетках. Метаболизм в ДК играет важную роль в регулировании их развития, активации и функций. Поэтому мониторинг метаболизма является важным инструментом для изучения и понимания их функций и роли в иммунном ответе. Существует несколько методов мониторинга метаболизма в ДК, каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения и может быть применен в зависимости от конкретных целей исследования. В итоге, мониторинг метаболизма в ДК может привести к более глубокому пониманию их функций в иммунном ответе и открывать новые возможности для терапевтических стратегий при различных заболеваниях, связанных с нарушениями иммунного ответа:

1. Измерение уровня кальция. Кальций (Ca^{2+}) является важной сигнальной молекулой в нейронах и играет роль в регуляции метаболизма. В литературе описывается такой метод, как флуоресцентная микроскопия с индикаторами кальция, чтобы измерить изменения его уровня в ДК в реальном времени.

2. Измерение изменений pH. Различные метаболические процессы в клетках могут влиять на pH. Изменения кислотности ДК можно измерить с помощью флуоресцентных индикаторов.

3. Измерение электрической активности. Измерение электрической активности ДК может помочь в оценке метаболизма нейронов. Электрофизиологические методы (патч-клампинг и экстраклеточная запись) могут использоваться для измерения электрической активности клеток.

4. Измерение потребления кислорода. Известно, что ДК потребляют кислород при метаболических процессах. Для измерения потребления кислорода в дендритах можно применять микроэлектроды.

5. Измерение изменений концентрации метаболитов. Метаболиты являются продуктами метаболических процессов и могут использоваться в качестве показателей метаболизма. Такие методы, как масс-спектрометрия, могут использоваться для измерения изменений концентрации метаболитов в ДК.

Исследование Borgne, et. al. было направлено на разработку генетически закодированного биосенсора кальция для мониторинга сигналов кальция в режиме реального времени на ранней стадии активации Т-клеток. Биосенсор, названный mCameleon, использовался для мониторинга сигналов кальция на ранней стадии активации Т-клеток и для исследования роли различных сигнальных путей в передаче сигналов кальция. Было обнаружено, что специфические сигнальные пути кальция активируются во время активации Т-клеток и эти пути можно модулировать, чтобы влиять на их функцию. Хотя исследование не было сосредоточено конкретно на ДК, однако оно демонстрирует возможности для мониторинга передачи сигналов кальция во время активации Т-клеток, что является критическим аспектом взаимодействия ДК-Т-клеток [62].

Цель статьи, опубликованной в журнале «Nature Immunology», заключалась в исследовании метаболической перепрограммации ДК в ответ на стимуляцию рецепторов TLR. Авторы исследовали роль TANK-binding kinase 1 (TBK1) и I κ B kinase ϵ (IKK ϵ) в процессе метаболической перепрограммации ДК. Они показали, что стимуляция TLR приводит к активации TBK1 и IKK ϵ , которые в свою очередь индуцируют раннюю перепрограммацию гликолитического метаболизма ДК. Это проявляется в увеличении утилизации глюкозы и пентоз, сопровождающемся увеличением производства метаболитов, необходимых для анаболических процессов. Выводы статьи показывают, что переход ДК на альтернативный метаболический путь является неотъемлемой частью их активации в ответ на стимуляцию TLR. TBK1 и IKK ϵ играют важную роль в этом процессе, обеспечивая достаточное количество энергии и метаболитов для синтеза

белков и других биомолекул, необходимых для функционирования ДК. Эти результаты могут быть полезными для дальнейшего понимания метаболических механизмов, лежащих в основе иммунной активации и болезней, связанных с нарушением метаболизма. Одним из наиболее распространенных способов слежения за метаболизмом клеток является измерение концентраций метаболитов [30].

1. Хроматография высокого разрешения (HPLC) – метод, используемый для анализа сложных смесей, включая метаболиты. Он позволяет анализировать метаболиты в экстрактах ДК и определять их концентрацию. Источником примера стало исследование, опубликованное в журнале «Critical Reviews in Food Science and Nutrition». В нем авторы исследовали влияние полифенолов, входящих в состав пищевых продуктов, на функцию ДК. Для эксперимента были использованы различные методы анализа взаимодействия полифенолов с ДК, в том числе HPLC. Результаты свидетельствуют, что полифенолы могут регулировать функцию ДК, включая их способность активировать Т-клетки и производить цитокины. Было выявлено, что некоторые полифенолы могут ингибировать активацию ДК, тем самым оказывая иммуномодулирующее действие [65].

2. Масс-спектрометрия (MS) – метод, используемый для анализа молекул в смесях. MS также может использоваться для измерения концентрации метаболитов в ДК. Работа Imai, et. al. определяет механизм, по которому трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) ингибирует миграцию ДК и способствует метастазированию опухолей в лимфоузлах. Для изучения этого механизма была использована масс-спектрометрическая техника анализа протеома. Исследование показало, что TGF- $\beta 1$ способствует ингибированию миграции ДК, приводящее к их накоплению в лимфатических узлах, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для метастазирования опухолей. Также было установлено, что TGF- $\beta 1$ регулирует выражение многих белков, связанных с миграцией ДК, включая интегрины и цитоскелетные белки [66].

Указанный метод анализа использовали авторы в исследовании, опубликованном в журнале «Frontiers in Immunology». Целью работы было изучение метаболических изменений, которые происходят при активации пДК и мДК человека с помощью рецептора RIG-I. Сделаны выводы о том, что активация RIG-I приводит к различным изменениям метаболического профиля у ДК, происходящим в зависимости от их происхождения. В частности, пДК проявляют повышенную активность окислительного фосфорилирования, а мДК-гликолиза, что может отражать различные требования этих клеток в процессе иммунной реакции на вирусы. Результаты могут быть полезными для более глубокого понимания роли метаболизма в функции ДК при ответе на инфекции [67].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что такой метод позволяет получить детальную информацию о механизмах регуляции белков и выявить новые потенциальные мишени для лечения заболеваний, связанных с метастазированием опухолей [66; 67].

3. Биосенсоры – метод, используемый для измерения концентрации метаболитов в реальном времени. Примером такого исследования является статья, опубликованная в журнале «Analytical and Bioanalytical Chemistry», в которой дается описание исследование метаболических изменений в стриатуме (полосатом теле) крыс, вызванных электрической стимуляцией среднего мозга. Для измерения концентраций глюкозы и лактата в реальном времени был использован биосенсорный метод вольтамперометрии. В ходе исследования установлено, что концентрации глюкозы и лактата в стриатуме крыс существенно изменяются в ответ на электрическую стимуляцию среднего мозга. При этом изменения концентраций глюкозы и лактата происходят с разной скоростью и динамикой. В частности, концентрация лактата быстро возрастает после начала стимуляции, в то время как концентрация глюкозы изменяется более плавно и медленно [68; 69].

Использование биосенсорного метода вольтамперометрии позволило измерять концентрации глюкозы и лактата с высокой временной и пространственной разрешающей способностью. Подобные методы измерения содержания метаболитов имеют потенциал для разработки новых диагностических и терапевтических инструментов для мониторинга метаболизма и лечения различных заболеваний.

4. Проточная цитометрия. Преимуществом этого метода является возможность измерения концентрации метаболитов в отдельных клетках, что позволяет проводить более точный анализ и получать более детальную информацию о метаболических процессах в ДК клетках. Статья, опубликованная в журнале «Communications Biology», сообщает о новом методе измерения клеточных метаболитов под названием *Met-Flow*. Была продемонстрирована способность одновременно измерять расходящиеся метаболические профили и динамическое ремоделирование в мононуклеарных клетках периферической крови человека. Результаты проведенной работы показывают, что пДК показали более высокие уровни IDH2, ATP5A, G6PD и GLUT1, отражающие повышенную способность к OXPHOS, циклу Кребса, PPP и поглощению глюкозы по сравнению с мДК. В том числе был сделан вывод о различных метаболических потребностях в разных субпопуляциях ДК после активации. Так, авторы обнаружили, что в мДК способность к переносу аргинина через метаболизм выше, чем их способность к OXPHOS и поглощению глюкозы в пДК [70].

Актуальные исследования и текущие достижения в изучении метаболизма дендритных клеток.

Изучение метаболизма ДК – актуальная область исследований, так как метаболизм является ключевым фактором, влияющим на функционирование ДК и их роль в защите организма от патологических состояний. Последние исследования в области метаболизма ДК открывают новые перспективы в понимании механизмов функционирования этих клеток и развитии новых подходов к лечению связанных с ними заболеваний [24; 71; 72]. Несколько актуальных вопросов и направлений исследований в этой области:

1. Механизмы утилизации глюкозы и метаболизма лактата ДК.

2. Исследование метаболизма аминокислот.

3. Изучение метаболических нарушений и их влияния на такие патологические состояния нервной системы, связанные с ДК, как болезнь Альцгеймера.

В работе Manoharan, et. al. исследуются влияния лактата на функцию таких иммунных клеток, как ДК и макрофаги. Авторы утверждают, что лактат может изменять метаболические пути и функции этих клеток, а также регулировать их иммунные ответы. В результате исследований авторы пришли к выводу, что лактат способен улучшать иммунные ответы ДК и макрофагов, что может быть полезно при борьбе с инфекциями и онкологическими заболеваниями. Однако при таких хронических воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит, уровень лактата может быть слишком высоким, что приводит к снижению иммунной реактивности ДК и макрофагов, что может усугубить течение заболевания. В статье указывается важность изучения влияния метаболизма на функции иммунных клеток, а также на потенциальные пути регуляции иммунных ответов для улучшения здоровья человека [73].

Цель статьи Lee, et. al. состоит в исследовании роли гликолиза в активации и адгезии моноцитов в присутствии стимулятора иммунной системы, бактериального эндотоксина ЛПС. В результате экспериментов, было установлено, что активация моноцитов ЛПС приводит к усилению гликолиза, высвобождению лактата и увеличению экспрессии гликолиз-связанных генов. Блокирование гликолиза с помощью ингибиторов приводит к снижению экспрессии генов, связанных с активацией моноцитов и адгезией клеток. Таким образом, авторы делают вывод о том, что гликолиз является необходимым для активации и адгезии моноцитов, а увеличенный гликолиз является важным механизмом регуляции иммунного ответа на инфекцию. Эти результаты могут иметь значимость для разработки новых стратегий лечения инфекционных заболеваний, основанных на регуляции метаболизма иммунных клеток [74].

В работе, опубликованной в журнале «Frontiers in Immunology», сообщается об исследовании метаболических адаптаций, происходящих в различных субпопуляциях ДК в ответ на различные сигналы иммунной активации. Авторы обнаружили, что подтипы ДК претерпевают различный метаболический переход, когда они активируются различными путями иммунной активации. В частности, было обнаружено, что субпопуляция ДК, активируемая через TLR, переходит на аэробный гликолиз и метаболизм аминокислот, в то время как подтип ДК, активируемый через рецепторы NOD, использует бета-оксидацию жирных кислот и гликолиз. Эти результаты показывают, что метаболический профиль ДК может оказывать важное влияние на их способность к иммунной активации. Следовательно, в статье подчеркивается важность изучения метаболизма ДК для понимания их функции в иммунной системе, а также может иметь практическое значение для разработки новых методов лечения иммунных нарушений и опухолей [75].

В статье, опубликованной в журнале «Immunobiology», исследуется влияние окружающей среды на дифференциацию моДК и анализируется роль пероксисомных пролифератор-активированных рецепторов γ (PPAR γ) в этом процессе. В частности, авторы обнаружили, что взаимодействие моДК с определенными жирными кислотами, приводит к сдвигу в сторону дифференциации CD1a- моДК, которые характеризуются высоким уровнем продукции цитокинов и иммуногенности. Кроме того, обнаружено, что PPAR γ является ключевым регулятором этого процесса, так как его активация сокращает производство CD1a+ моДК и стимулирует дифференциацию CD1a-моДК. Эти результаты показывают, что окружающая среда может играть важную роль в регуляции дифференциации моДК, а метаболизм жирных кислот и митохондрий может быть одним из механизмов, обеспечивающих эту регуляцию [7].

Цель исследования, представленного в работе Ciaramellaa, et. al., заключалась в изучении изменений иммунной функции ДК у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Для этого были использованы образцы крови 26 пациентов с БА и 22 контрольных лиц без деменции. ДК были выделены из периферической крови и проведено их стимулирование в присутствии ЛПС. Авторы обнаружили, что ДК пациентов с БА показали увеличенную продукцию простагландина E2 (PGE2) и IL-6 в ответ на стимуляцию ЛПС по сравнению с контрольными ДК. Это свидетельствует о более высоком уровне воспалительного ответа у ДК пациентов с БА. Выводы, сделанные в ходе этого исследования, указывают на возможную связь между иммунными нарушениями, метаболизмом и патологическими процессами, приводящими к развитию заболеваний, а результаты могут иметь практическое значение для разработки новых методов диагностики и лечения БА, основанных на модуляции иммунного ответа ДК [5].

Заключение

Итак, изучение метаболизма ДК и его связи с иммунологией является активной и захватывающей областью исследований. Ранее считалось, что дендриты преимущественно выполняют роль приемных структур в нейронах, но недавние открытия подтверждают их активную метаболическую активность и влияние на иммунную систему.

ДК играют ключевую роль в иммунной ответе организма, осуществляя захват и представление антигенов, активацию и регуляцию иммунных клеток и формирование иммунологической памяти. Такие метаболические особенности, как использование различных источников энергии и повышенная потребность в аминокислотах, обеспечивают эффективное функционирование дендритных клеток и поддерживают их активность в иммунологических процессах.

Будущие исследования в этой области предоставят новые возможности для расширения знаний о метаболизме ДК и его связи с различными заболеваниями. Дальнейшие открытия могут привести к разработке новых перспективных подходов в иммунотерапии, направленных на метаболические пути и процессы в ДК. Путем манипуляции метаболическими свойствами дендритных клеток можно повысить их иммуногенность, усилить активацию иммунных клеток и улучшить иммунный ответ против инфекций и опухолей, что открывает возможности для разработки инновационных стратегий лечения, которые основываются на модуляции метаболизма дендритных клеток. Эти подходы могут привести к разработке персонализированных и эффективных терапевтических решений, учитывающих метаболические особенности каждого пациента и оптимизирующих их иммунный ответ.

Библиографические ссылки / References

1. Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2019;348:1–68.
2. Castell-Rodríguez A, Piñón-Zárate G, Herrera-Enríquez M, Jarquín-Yáñez K, Medina-Solares I, Castell-Rodríguez A, et al. Dendritic Cells: Location, Function, and Clinical Implications. *Biology of Myelomonocytic Cells*. 2017;21–50.
3. Brombacher EC, Patente TA, Quik M, Everts B. Characterization of Dendritic Cell Metabolism by Flow Cytometry. *Methods in molecular biology (Clifton, N. J.)*. 2023;2618:219–37.
4. Rezinciuc S, Bezavada L, Bahadoran A, Duan S, Wang R, Lopez-Ferrer D, et al. Dynamic metabolic reprogramming in dendritic cells: An early response to influenza infection that is essential for effector function. *PLoS Pathogens*. 2020;16(10):e1008957.
5. Ciaramella A, Bizzoni F, Salani F, Vanni D, Spalletta G, Sanarico N, et al. Increased pro-inflammatory response by dendritic cells from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;19(2):559–72.
6. Hernández SS, Jakobsen MR, Bak RO. Plasmacytoid Dendritic Cells as a Novel Cell-Based Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11397.
7. Gogolak P, Rethi B, Szatmari I, Lanyi A, Dezso B, Nagy L, et al. Differentiation of CD1a- and CD1a+ monocyte-derived dendritic cells is biased by lipid environment and PPARgamma. *Blood*. 2007;109(2):643–52.
8. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbutto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2019;9(3176).
9. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018;154(1):3–20.
10. Böttcher JP, Sousa CR. The Role of Type 1 Conventional Dendritic Cells in Cancer Immunity. *Trends Cancer*. 2018;4(11):784–92.
11. Sasaki I, Kato T, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Yamamoto A, et al. Conventional Type 1 Dendritic Cells in Intestinal Immune Homeostasis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
12. Sichert D, Lambrecht BN, Williams M, Scott CL. Development of conventional dendritic cells: from common bone marrow progenitors to multiple subsets in peripheral tissues. *Mucosal Immunology*. 2017;10(4):831–44.
13. Saito Y, Komori S, Kotani T, Murata Y, Matozaki T. The Role of Type-2 Conventional Dendritic Cells in the Regulation of Tumor Immunity. *Cancers*. 2022;14(8):1976.
14. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nature Immunology*. 2004;5(12):1219–26.
15. Ye Y, Gaugler B, Mohty M, Malard F. Plasmacytoid dendritic cell biology and its role in immune-mediated diseases. *Clinical & Translational Immunology*. 2020;9(5):e1139.
16. Villani AC, Satija R, Reynolds G, Sarkizova S, Shekhar K, Fletcher J, et al. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science*. 2017;356(6335):eaah4573.
17. Qu C, Brinck-Jensen NS, Zang M, Chen K. Monocyte-derived dendritic cells: targets as potent antigen-presenting cells for the design of vaccines against infectious diseases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;19:1–5.
18. Shin KS, Jeon I, Kim BS, Kim IK, Park YJ, Koh CH, et al. Monocyte-Derived Dendritic Cells Dictate the Memory Differentiation of CD8+ T Cells During Acute Infection. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1887).
19. Rhodes JW, Botting RA, Bertram KM, Vine EE, Rana H, Baharlou H, et al. Human anogenital monocyte-derived dendritic cells and langerin+cDC2 are major HIV target cells. *Nature Communications*. 2021;12(1):2147.
20. Lee YS, Radford KJ. The role of dendritic cells in cancer. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2019;348:123–78.
21. Del Prete A, Salvi V, Soriani A, Laffranchi M, Sozio F, Bosisio D, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. *Cellular & Molecular Immunology*. 2023;20:432–447.
22. Pelgrom LR, van der Ham AJ, Everts B. Analysis of TLR-Induced Metabolic Changes in Dendritic Cells Using the Seahorse XF(e)96 Extracellular Flux Analyzer. *Methods in molecular biology (Clifton, N. J.)*. 2016;1390:273–85.
23. Møller SH, Wang L, Ho PC. Metabolic programming in dendritic cells tailors immune responses and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(3):370–83.

24. Giovanelli P, Sandoval TA, Cubillos-Ruiz JR. Dendritic Cell Metabolism and Function in Tumors. *Trends in Immunology*. 2019;40(8):699–718.
25. Currivan E, Finlay D, Moreira D. Dendritic cells metabolism: a strategic path to improve antitumoral DC vaccination. *Clinical & Experimental Immunology*. 2022;208(2):193–201.
26. Cubillos-Ruiz JR, Silberman PC, Rutkowski MR, Chopra S, Perales-Puchalt A, Song M, et al. ER Stress Sensor XBP1 Controls Anti-tumor Immunity by Disrupting Dendritic Cell Homeostasis. *Cellular*. 2015;161(7):1527–38.
27. Herber DL, Cao W, Nefedova Y, Novitskiy SV, Nagaraj S, Tyurin VA, et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer. *Nature Medicine*. 2010;16(8):880–6.
28. Basit F, van Oorschot T, van Buggenum J, Derks RJE, Kostidis S, Giera M, et al. Metabolomic and lipidomic signatures associated with activation of human cDC1 (BDCA3+/CD141+) dendritic cells. *Immunology*. 2022;165(1):99–109.
29. Wculek SK, Khouili SC, Priego E, Heras-Murillo I, Sancho D. Metabolic Control of Dendritic Cell Functions: Digesting Information. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:775.
30. Everts B, Amiel E, Huang SCC, Smith AM, Chang CH, Lam WY, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK ϵ supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nature Immunology*. 2014;15(4):323–32.
31. Zheng Z, Ma H, Zhang X, Tu F, Wang X, Ha T, et al. Enhanced Glycolytic Metabolism Contributes to Cardiac Dysfunction in Polymicrobial Sepsis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(9):1396–406.
32. Song X, Si Q, Qi R, Liu W, Li M, Guo M, et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1: A Promising Therapeutic Target in Malignant Tumor. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:800630.
33. Luby A, Alves-Guerra MC. Targeting Metabolism to Control Immune Responses in Cancer and Improve Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(23):5912.
34. Lawless SJ, Kedia-Mehta N, Walls JF, McGarrigle R, Convery O, Sinclair LV, et al. Glucose represses dendritic cell-induced T cell responses. *Nature Communications*. 2017;8(1):15620.
35. Shirai T, Nazarewicz RR, Wallis BB, Yanes RE, Watanabe R, Hilhorst M, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease. *Journal of Experimental Medicine*. 2016;213(3):337–54.
36. Adamik J, Munson PV, Hartmann FJ, Combes AJ, Pierre P, Krummel MF, et al. Distinct metabolic states guide maturation of inflammatory and tolerogenic dendritic cells. *Nature Communications*. 2022;13(1):5184.
37. Rothenfluh E, Schweizer A, Nagy L. Opening Wedge Osteotomy for Distal Radius Malunion: Dorsal or Palmar Approach. *Journal of Wrist Surgery*. 2013;2(1):49–54.
38. Palsson-McDermott EM, Dyck L, Zasłona Z, Menon D, McGettrick AF, Mills KHG, et al. Pyruvate Kinase M2 Is Required for the Expression of the Immune Checkpoint PD-L1 in Immune Cells and Tumors. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1300.
39. Arts RJW, Novakovic B, Ter Horst R, Carvalho A, Bekkering S, Lachmandas E, et al. Glutaminolysis and Fumarate Accumulation Integrate Immunometabolic and Epigenetic Programs in Trained Immunity. *Cellular Metabolism*. 2016;24(6):807–19.
40. Chen JT, Chang WC. Effects of tissue culture conditions and explant characteristics on direct somatic embryogenesis in *Oncidium 'Gower Ramsey'*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. 2002;69(1):41–4.
41. Zheng K, Wang C, Cheng YQ, Yue Y, Han X, Zhang Z, et al. Electron-beam-assisted superplastic shaping of nanoscale amorphous silica. *Nature Communications*. 2010;1(1):24.
42. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiochia G, Hosmalin A, et al. Human Inflammatory Dendritic Cells Induce Th17 Cell Differentiation. *Immunity*. 2013;38(2):336–48.
43. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nature Communications*. 2020;11:102.
44. Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cellular Research*. 2015;25(7):771–84.
45. Todisco S, Convertini P, Iacobazzi V, Infantino V. TCA Cycle Rewiring as Emerging Metabolic Signature of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2019;12(1):68.
46. Liu S, Yang J, Wu Z. The Regulatory Role of α -Ketoglutarate Metabolism in Macrophages. *Mediators of Inflammation*. 2021;2021:5577577.
47. Choi I, Son H, Baek JH. Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle Intermediates: Regulators of Immune Responses. *Life*. 2021;11(1):69.
48. Schönfeld P, Więckowski MR, Lebidzińska M, Wojtczak L. Mitochondrial fatty acid oxidation and oxidative stress: Lack of reverse electron transfer-associated production of reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2010;1797(6):929–38.
49. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, Macintyre AN, MacIver NJ, Mason EF, et al. Cutting Edge: Distinct Glycolytic and Lipid Oxidative Metabolic Programs Are Essential for Effector and Regulatory CD4+ T Cell Subsets. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.:1950). 2011;186(6):3299–303.
50. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Seminars in Immunology*. 2016;28(5):514–24.
51. Peng X, He Y, Huang J, Tao Y, Liu S. Metabolism of Dendritic Cells in Tumor Microenvironment: For Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:613492.
52. Duraj T, Carrión-Navarro J, Seyfried TN, García-Romero N, Ayuso-Sacido A. Metabolic therapy and bioenergetic analysis: The missing piece of the puzzle. *Molecular Metabolism*. 2021;54:101389.
53. Basit F, de Vries IJM. Dendritic Cells Require PINK1-Mediated Phosphorylation of BCKDE1 α to Promote Fatty Acid Oxidation for Immune Function. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2386.
54. Zhang Q, Wang H, Mao C, Sun M, Dominah G, Chen L, et al. Fatty acid oxidation contributes to IL-1 β secretion in M2 macrophages and promotes macrophage-mediated tumor cell migration. *Molecular Immunology*. 2018;94:27–35.
55. Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, Hediger MA. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. *Trends in Biochemical Sciences*. 2018;43(10):752–89.
56. Souba WW, Pacitti AJ. How amino acids get into cells: mechanisms, models, menus, and mediators. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1992;16(6):569–78.
57. Choudhuri S, Chanderbhan RF. The biology of nutrients: genetic and molecular principles. *Elsevier*. 2021;273–288.

58. Wu L, Yan Z, Jiang Y, Chen Y, Du J, Guo L, et al. Metabolic regulation of dendritic cell activation and immune function during inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1140749.
59. Kakazu E, Kondo Y, Kogure T, Ninomiya M, Kimura O, Ueno Y, et al. Plasma amino acids imbalance in cirrhotic patients disturbs the tricarboxylic acid cycle of dendritic cell. *Scientific Reports*. 2013;3:3459.
60. Kakazu E, Ueno Y, Kondo Y, Fukushima K, Shiina M, Inoue J, et al. Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2009;50(6):1936–45.
61. Maschalidi S, Mehrotra P, Keçeli BN, De Cleene HKL, Lecomte K, Van der Cruyssen R, et al. Author Correction: Targeting SL-C7A11 improves efferocytosis by dendritic cells and wound healing in diabetes. *Nature*. 2022;608(7923):E29.
62. Borgne ML, Raju S, Zinselmeyer BH, Le VT, Li J, Wang Y, et al. Real-time analysis of calcium signals during the early phase of T cell activation using a genetically-encoded calcium biosensor. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.:1950). 2016;196(4):1471–9.
63. Chow S, Hedley D. Flow cytometric measurement of intracellular pH. *Current Protocols in Cytometry*. 2001;9(9.3).
64. Kim S, Guzman SJ, Hu H, Jonas P. Active dendrites support efficient initiation of dendritic spikes in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Nature Neuroscience*. 2012;15(4):600–6.
65. del Cornò M, Scazzocchio B, Masella R, Gessani S. Regulation of Dendritic Cell Function by Dietary Polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;56(5):737–47.
66. Imai K, Minamiya Y, Koyota S, Ito M, Saito H, Sato Y, et al. Inhibition of dendritic cell migration by transforming growth factor- β 1 increases tumor-draining lymph node metastasis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2012;31(1):3.
67. Fekete T, Sütö MI, Bencze D, Mázló A, Szabo A, Biro T, et al. Human Plasmacytoid and Monocyte-Derived Dendritic Cells Display Distinct Metabolic Profile Upon RIG-I Activation. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:3070.
68. Forderhase AG, Styers HC, Lee CA, Sombers LA. Simultaneous Voltammetric Detection of Glucose and Lactate Fluctuations in Rat Striatum Evoked by Electrical Stimulation of the Midbrain. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020;412(24):6611–24.
69. Smith SK, Lugo-Morales LZ, Tang C, Gosrani SP, Lee CA, Roberts JG, et al. Quantitative Comparison of Enzyme Immobilization Strategies for Glucose Biosensing in Real-Time Using Fast-Scan Cyclic Voltammetry Coupled with Carbon-Fiber Microelectrodes. *Chem Phys Chem*. 2018;19(10):1197–204.
70. Ahl PJ, Hopkins RA, Xiang WW, Au B, Kaliaperumal N, Fairhurst AM, et al. Met-Flow, a strategy for single-cell metabolic analysis highlights dynamic changes in immune subpopulations. *Communications Biology*. 2020;3(1):1–15.
71. Murphy TL, Murphy KM. Dendritic cells in cancer immunology. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(1):3–13.
72. He Z, Zhu X, Shi Z, Wu T, Wu L. Metabolic Regulation of Dendritic Cell Differentiation. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:27–49.
73. Manoharan I, Prasad PD, Thangaraju M, Manicassamy S. Lactate-Dependent Regulation of Immune Responses by Dendritic Cells and Macrophages. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:691134.
74. Lee MKS, Al-Sharea A, Shihata WA, Bertuzzo Veiga C, Cooney OD, Fleetwood AJ, et al. Glycolysis Is Required for LPS-Induced Activation and Adhesion of Human CD14+CD16- Monocytes. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2054.
75. Basit F, Mathan T, Sancho D, de Vries IJM. Human Dendritic Cell Subsets Undergo Distinct Metabolic Reprogramming for Immune Response. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2489.

Статья поступила в редколлегию 21.07.2023.
Received by editorial board 21.07.2023.