

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ МАКРОФАГОВ, АКТИВИРОВАННЫХ АГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА NOD1

© 2019 г. М. В. Пашенков^{1*}, Н. Е. Муругина¹, Л. С. Балясова¹,
А. С. Будихина¹, П. В. Максимчик², Ю. А. Дагиль¹, В. В. Муругин¹,
Г. З. Чкадуа³, Б. В. Пинегин¹

*E-mail: mvpashenkov@yandex.ru

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 14.03.2019

Впервые охарактеризована перестройка углеводного и энергетического метаболизма макрофагов человека, активированных агонистом рецептора NOD1 – N-ацетил-D-мурамил-L-аланил-D-изоглутамил-мезо-диаминопимелиновой кислотой (M-триДАП) в сопоставлении с эффектами агониста TLR4 – липополисахарида (ЛПС). Показаны возможности модуляции выработки цитокинов макрофагами с помощью ингибиторов гликолиза.

Ключевые слова: макрофаги, метаболическое репрограммирование, гликолиз, мурамилпептиды, NOD1, TLR4

DOI: 10.31857/S102872210006572-4

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, лаборатория клинической иммунологии, Пашенков Михаил Владимирович. Тел: +7(499)6177649, +7(909)9301770

E-mail: mvpashenkov@yandex.ru

Авторы:

Пашенков М. В. д.м.н., и.о. заведующего лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Муругина Н. Е., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Балясова Л. С., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Будихина А. С., к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Максимчик П. В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения механизмов апоптоза, Факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

Дагиль Ю. А., научный сотрудник целевой поисковой лаборатории иммунологии Фонда перспективных исследований ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Муругин В. В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

Чкадуа Г. З., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

Пинегин Б. В., д.м.н., профессор, заведующий отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия.

При активации клеток иммунной системы происходит перестройка их метаболизма (метаболическое репрограммирование), обеспечивающая выполнение клетками их эффекторных функций [1, 2]. Однако данный процесс изучен, в основном, в условиях активации клеток ЛПС. Мурамилпептиды – фрагменты пептидогликана бактерий – активируют клетки врожденной иммунной системы через рецепторы NOD1 и/или NOD2. В работе впервые охарактеризована перестройка углеводного и энергетического метаболизма макрофагов человека, активированных агонистом NOD1 (M-триДАП) в сопоставлении с эффектами ЛПС, а также взаимосвязь метаболической перестройки и продукции провоспалительных цитокинов.

Анализ метаболизма в реальном времени (технология Seahorse) показал, что и M-триДАП,

и ЛПС в течение 1 ч после добавления к культурам макрофагов вызывали усиление гликолиза, выражающееся в повышении скорости закисления внеклеточной среды, потребления глюкозы и высвобождения лактата. Одновременно происходило незначительное снижение потребления кислорода. Схожая активация гликолиза наблюдалась в перитонеальных макрофагах мышей, получивших агонист рецептора NOD2 (ГМДП) в дозе 100 мкг подкожно. Влияние М-триДАП и ЛПС на гликолиз блокировалось 2-дезоксид-Д-глюкозой (2-ДГ, конкурентный ингибитор гликолиза) и ингибитором киназы Akt (Akt-I-1/2), но не зависело от активности киназного комплекса mTORC1, от активности положительного регулятора гликолиза PFKFB3 и от повышения экспрессии ферментов гликолиза.

Влияние 2-ДГ и ингибитора Akt на экспрессию цитокинов, индуцированную М-триДАП и ЛПС, было неоднозначным. Ингибитор Akt снижал экспрессию мРНК TNF, IL-6 и IL-1 β , а также продукцию TNF на ранних этапах активации М-триДАП (1 ч), но не влиял на экспрессию тех же цитокинов, индуцированную ЛПС.

2-ДГ подавляла экспрессию TNF и IL-6 через ранней стадии (1 ч), но усиливала ее на поздней стадии (4–9 ч) после добавления М-триДАП и ЛПС. Позднее усиливающее влияние 2-ДГ на экспрессию цитокинов опосредовалось через индукцию стресса эндоплазматического ретикула, поскольку устранялось добавлением маннозы. Особенности влияния модуляторов гликолиза на продукцию цитокинов необходимо учитывать при возможном применении этих препаратов как средств лечения воспалительных заболеваний человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. O'Neill L. A., Pearce E. J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med* 2015, 213, 15–23.
2. Jha A. K., Huang S. C., Sergushichev A., Lampropoulou V., Ivanova Y., Loginicheva E., Chmielewski K., Stewart K. M., Ashall J., Everts B., Pearce E. J., Driggers E. M., Artyomov M. N. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity* 2015, 42 (3), 419–430.

METABOLIC REPROGRAMMING OF MACROPHAGES ACTIVATED BY A NOD1 RECEPTOR AGONIST

© 2019 M. V. Pashenkov^{1*}, N. E. Murugina¹, A. S. Budikhina¹, P. V. Maximchik², Y. A. Dagil¹, L. S. Balyasova¹, V. V. Murugin¹, G. Z. Chkadua³, B. V. Pinegin¹

*E-mail: mypashenkov@yandex.ru

¹National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³FSBI "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 14.03.2019

We provide the first characterization of glucose and energy metabolism rearrangements in human macrophages upon their activation with a NOD1 receptor agonist (N-acetyl-D-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamyl-meso-diaminopimelic acid, or M-triDAP) in comparison with the effects of a TLR4 agonist, lipopolysaccharide (LPS). We demonstrate possibilities of modulation of cytokine production by macrophages using glycolysis inhibitors.

Key words: macrophages, metabolic reprogramming, glycolysis, muramyl peptides, NOD1, TLR4

Authors:

Pashenkov M. V., ✉ Doctor of medical sciences, Acting head of the Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia. **E-mail:** mvpashenkov@yandex.ru;

Murugina N. E., junior researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Budikhina A. S., PhD, researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Maximchik P. V., PhD, researcher, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

Dagil Y. A., researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Balyasova L. S., junior researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Murugin V. V., PhD, researcher, Laboratory of Clinical Immunology, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Chkadua G. Z., PhD, senior researcher, Laboratory of experimental diagnostics and biotherapy of tumors, FSBI “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Pinegin B. V., Professor, Doctor of medical sciences, Head of the Department of immunodiagnosics and immunocorrection, National Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia.