

Савич А. А.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Наумов А. В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Цикл трикарбонных кислот (ЦТК) является серией химических реакций, используемых в аэробных организмах для получения энергии. В клетках ЦТК полностью происходит в митохондриях, и промежуточные продукты сохраняются внутри митохондрий. Митохондрии являются основным внутриклеточным источником активных форм кислорода (АФК) (важные регуляторы образования - сукцинат, цитрат, фумарат), которые используют в качестве сигнальной молекулы во время воспаления. Показано, что метаболиты ЦТК в значительной степени участвуют в регуляции иммунных реакций. Ацетил-КоА выполняет функцию обеспечения ацетильной группы для ацетилирования, что усиливает экспрессию гликолитических ферментов, которые связаны с активацией иммунитета. В частности, ацетилирование α -тубулина цитоскелета *тубулиновой ацетил-трансферазой* (MEC-17), привела к изменению индукции интерлейкина-10 в провоспалительных макрофагах активированных липополисахаридами. А в провоспалительных макрофагах повышается уровень цитрата, который может транспортироваться в цитозоль *митохондриальным транспортным белком трикарбоксилата* (SLC25A1), который при активации усиливает ядерный фактор «каппа-би», а при ингибировании приводит к уменьшению медиаторов воспаления. Цитрат связан с выработкой провоспалительных медиаторов в макрофагах: оксид азота (NO), АФК и простагландин E2 – следовательно активировывает иммунитет.

Кроме того, α -кетоглутарат накапливается в провоспалительных макрофагах, которые индуцируются интерлейкином-4. α -кетоглутарат подавляет активацию провоспалительных макрофагов, т.е. проявляет иммуносупрессивную активность. Известно, что сукцинат накапливается в определенных ситуациях, особенно в зонах воспаления и метаболического стресса, повреждения тканей и иммунологической опасностью. Также найдена его роль в различных клеточных процессах – эпигенетическая регуляция, воспаление и паракринные модуляция. Он является ключевым звеном в активации макрофагов, так как накапливается при стимуляции липополисахаридами. Макрофаги под действием липополисахаридов находящиеся в анаэробных условиях подвергаются метаболическому переключению с окислительного фосфорилирования на гликолиз, снижая активность ЦТК. Метаболический переключатель важен для выживания иммунных клеток в области воспаления, где содержится мало кислорода. Это возможно благодаря фактору, индуцированному гипоксией 1 (HIF-1), который помогает адаптации клеток в таких условиях.

Фумарат проявляет иммуносупрессивную роль, однако почти не проникает для клеток. Известно, что *глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа* (GAPDH) играет важную роль в механизме действия фумарата. Благодаря модификации цистеин-активного центра и инактивации *глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы*, фумарат может подавлять гликолиз, в конечном счете вызывая иммуносупрессию.

В итоге можно сказать о том, что промежуточные продукты цикла ЦТК цитрат, α -кетоглутарат, сукцинат и фумарат регулируют экспрессию воспалительных генов. Сукцинат и фумарат могут регулировать врожденные иммунные реакции путем посттрансляционной модификации белков посредством сукцинирования. А такие соединения, как ацетил-КоА, сукцинат, α -кетоглутарат, могут служить кофакторами для ферментов, тем самым усиливая врожденную иммунную память. В целом, можно сделать заключение, что цитрат и сукцинат обладают провоспалительными свойствами, тогда как α -кетоглутарат и фумарат в большей степени связаны с иммуносупрессивной ролью.