

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФУНКЦИЙ МАКРОФАГОВ В ГОМЕОСТАЗЕ И ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Обзор

© 2024 Т.Р. Юракова¹, Е.А. Горшкова¹, М.А. Носенко², М.С. Друцкая^{1,3*}

¹ ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991 Москва, Россия; электронная почта: marinadru@gmail.com

² Тринити-колледж Дублина, Институт биомедицинских наук Тринити,
D02F306 Дублин, Ирландия

³ НТУ «Сириус», Центр генетики и наук о жизни,
354340 Федеральная территория Сириус, Краснодарский край, Россия

Поступила в редакцию 27.11.2023

После доработки 06.02.2024

Принята к публикации 08.02.2024

В последнее время особое внимание уделяют изучению связи иммунологических процессов с изменениями клеточного обмена веществ. Это взаимодействие лежит в основе, с одной стороны, поддержания гомеостаза и целостности тканей, с другой – воспаления как неотъемлемой части иммунного ответа. Метаболические адаптации не только обеспечивают иммунные реакции энергией, но и влияют на функции иммунных клеток путем контроля транскрипционных и посттранскрипционных программ. В связи с этим изучение метаболизма иммунных клеток способствует поиску новых подходов к лечению целого ряда заболеваний, в том числе связанных с метаболическими нарушениями. Ключевую роль в поддержании гомеостаза и регуляции воспаления играют макрофаги – клетки врожденной иммунной системы, характеризующиеся высокой функциональной пластичностью. В зависимости от фенотипа и происхождения они могут как выполнять регуляторные функции, так и способствовать развитию воспаления и усугублять течение заболевания. Поэтому то, как именно происходит адаптация миелоидных клеток в ответ на воздействие факторов микроокружения, может определять силу и характер реакции организма в целом. В обзоре рассмотрено влияние метаболических изменений в макрофагах на их функциональные свойства, в том числе поляризацию. В контексте воспалительных и метаболических заболеваний особое внимание уделено роли иммунометаболических адаптаций миелоидных клеток в поддержании гомеостаза тканей и протекании различных патологических процессов. В заключительной части обзора рассмотрены способы модуляции метаболизма макрофагов в качестве потенциального терапевтического подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: провоспалительные цитокины, поляризация макрофагов, иммунометаболизм.

DOI: 10.31857/S0320972524050047 **EDN:** YPEDJL

ВВЕДЕНИЕ

Основной фокус большинства иммунологических исследований как в клеточных, так и в животных моделях долгое время был сосредоточен на функциях иммунных клеток с точки зрения механизмов распознавания и элиминации антигенов, продукции активных веществ и цитокинов. С развитием этой области науки иммунный ответ все чаще стали рассматривать как системную реакцию организма, приводящую к функциональным изме-

нениям в тканях и органах, а также к перестройке метаболизма в целом. Первые открытия о связи метаболизма и иммунной системы были сделаны еще в прошлом столетии, когда физиолог Отто Варбург отметил, что повышение клеточного гликолиза характерно не только для опухолевых клеток, но и для активированных лейкоцитов [1, 2]. На сегодняшний день метаболические адаптации рассматриваются как неотъемлемая часть иммунной реакции [3–8]. Открытие и описание регуляторных путей, отвечающих за метаболический контроль иммунологических процессов (таких как инфекционные и опухолевые заболевания,

* Адресат для корреспонденции.

регенерация тканей) на клеточном, тканевом и организменном уровнях, привело к появлению новой междисциплинарной области исследований – иммунометаболизма [3, 8]. Иммунометаболические нарушения лежат в основе множества заболеваний современного человека, включая ожирение, диабет, сепсис, а также аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [3]. В связи с этим становится важным понимание того, как физиологическое микроокружение иммунных клеток внутри конкретных тканей и органов регулирует их функцию. В этом отношении наибольший интерес среди иммунных клеток представляют макрофаги, которые обнаруживаются почти во всех тканях животных и являются неотъемлемым звеном поддержания тканевого гомеостаза [9]. В обзоре будет рассмотрена связь функциональных и метаболических особенностей макрофагов в гомеостазе, а также проведены параллели с их иммунометаболическими нарушениями в контексте ряда заболеваний. Наконец, в обзоре обсуждаются возможные пути терапии, основанные на модуляции метаболизма макрофагов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ МАКРОФАГОВ

Первоначально макрофаги рассматривали в основном как часть «моноклеарной фагоцитирующей системы», ответственной за удаление патогенов и апоптотических клеток. В современной иммунологии представление о функциях и происхождении макрофагов было существенным образом расширено. Так, было показано, что эти клетки играют важную роль в поддержании гомеостаза, закладке тканей в эмбриогенезе, заживлении ран, а также могут осуществлять тканеспецифичные функции [10]. От тканерезидентных макрофагов зависит нормальное развитие и функционирование мозга, костей, яичников и жировой ткани. На уровне всего организма макрофаги участвуют в контроле системного метаболизма и адаптации к холоду [11, 12]. Наконец, макрофагам отводят существенную роль в развитии ряда метаболических заболеваний, таких как атеросклероз [13], остеопороз, ожирение и диабет 2-го типа [14, 15], также

известен патогенный вклад макрофагов при фиброзе [16] и образовании опухолей [17].

Тканерезидентные макрофаги в разных органах могут существенно отличаться как фенотипически, так и функционально. Внутри одного органа или ткани популяция макрофагов также характеризуется функциональной гетерогенностью, которая зависит от расположения клеток, состояния ткани, происхождения и многих других факторов. Тканерезидентные макрофаги могут дифференцироваться из трех типов предшественников: гемопоэтических стволовых клеток желточного мешка, печени плода и костного мозга [18, 19]. При этом доля макрофагов, происходящих из разных волн миграции, будет варьировать в зависимости от органа [20] (рис. 1, а и б).

Макрофаги могут приобретать различные фенотипы в зависимости от сигналов, присутствующих в окружающей их среде [21]. В общем случае принято выделять два характерных фенотипа макрофагов: провоспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). M1-Макрофаги индуцируют и поддерживают воспаление: выделяют провоспалительные цитокины, активируют клетки эндотелия и способствуют привлечению других иммунных клеток в очаг воспаления. M2-Макрофаги осуществляют реакции разрешения воспалительного процесса: фагоцитируют клетки, подвергшиеся апоптозу, запускают депонирование коллагена, координируют восстановление тканей и высвобождение противовоспалительных цитокинов [22]. Важно отметить, что такое четкое разделение фенотипов M1 и M2 наблюдается в основном в опытах *in vitro* при использовании определенных сочетаний стимулов. В физиологических условиях большое влияние на фенотип макрофагов оказывает как разнообразие сигнальных молекул, так и микроокружение конкретной ткани, из-за чего в чистом виде M1- и M2-фенотипы не встречаются [23]. В зависимости от контекста макрофаги могут приобретать промежуточный или уникальный фенотип, а также, как правило, они представлены в виде смешанной гетерогенной популяции M1 и M2 [23]. В связи с этим поляризацию макрофагов *in vivo* более корректно рассматривать как сложный, развивающийся во времени, тканеспецифичный процесс (рис. 1) [24–26].

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; 2-ДГ – 2-дезоксиглюкоза; ДМФ – диметилфумарат; ЖК – жирные кислоты; ПФП – пентозофосфатный путь; ЭТЦ – электрон-транспортная цепь; ACLY – АТФ-цитратлиаза; AMPK – АМР-активируемая протеинкиназа; ARG1 – аргиназа 1; BPTES – блокатор бис-2-(5-фенилацетамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил) этилсульфида; CPT – карнитин-пальмитоил-трансфераза; IDH – изоцитратдегидрогеназа; iNOS – NO-синтаза GS – глутаминсинтетаза; 2-HG – 2-гидроксиглутарат; HIF-1 α – индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа; LDHA – лактатдегидрогеназа; LPS – липополисахарид; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; NOX – NADPH-оксидаза; 4-OI – 4-октилитакокат; OXPHOS – окислительное фосфорилирование; PGE₂ – простагландин E2; PKM2 – пируваткиназа M2; SDH – сукцинатдегидрогеназа; TLR – толл-подобные рецепторы.

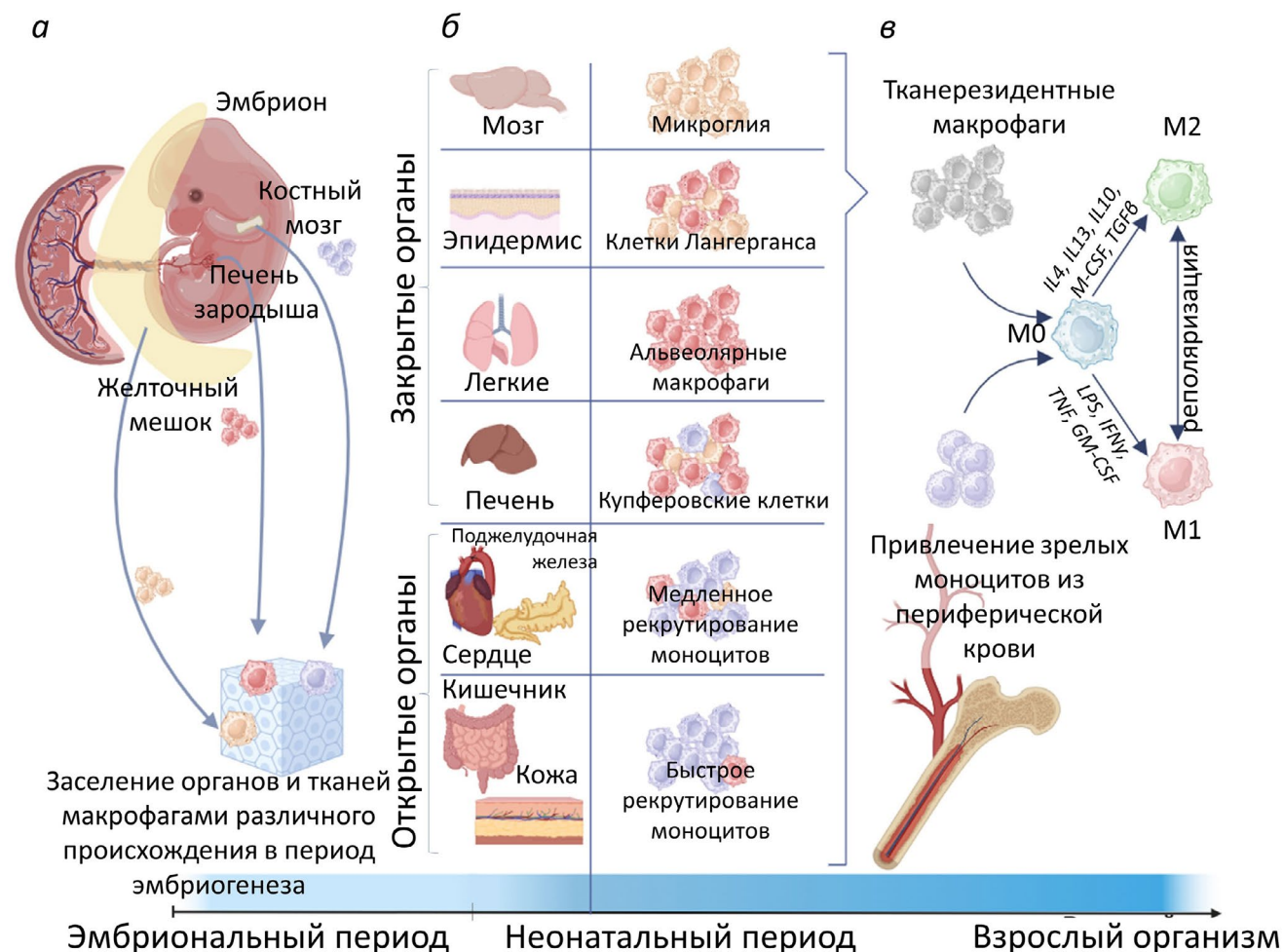


Рис. 1. Дифференцировка и поляризация макрофагов. *а* – Тканерезидентные макрофаги дифференцируются из трех типов предшественников: гемопоэтических стволовых клеток желточного мешка, печени плода и костного мозга. *б* – Тканерезидентные макрофаги различных органов отличаются по происхождению. В закрытых органах тканерезидентные макрофаги закладываются во время эмбриогенеза, во взрослом возрасте моноциты периферической крови в них практически не мигрируют. В открытых органах с разной скоростью (медленно или быстро) происходит рекрутирование моноцитов и замена ими тканерезидентных макрофагов, заложенных во время эмбриогенеза. *в* – Фенотип тканерезидентных макрофагов является комбинацией программ их дифференцировки и поляризации. Под влиянием сигналов, присутствующих в среде, макрофаги поляризуются в провоспалительный (M1) или противовоспалительный (M2) фенотипы. Рисунок сделан с помощью программы BioRender по ранее опубликованным материалам [20, 24–26]

На молекулярном уровне выделяют два этапа «принятия решения о поляризации» [27]. Первый этап принятия решения об изменении функционального состояния M1/M2 предполагает активацию сигнальных путей, ассоциированных либо с рецепторами врожденного иммунитета (PAMP), либо со стимулами, полученными от Т-клеток [28, 29]. Сигналы, приводящие к поляризации макрофагов *in vivo*, зачастую трудно определить [21]. Для поляризации M1-макрофагов *in vitro* обычно используют бактериальный эндотоксин, липополисахарид (LPS) или комбинацию LPS с IFN γ , основным Th1-ассоциированным цитокином, а для M2-макрофагов – IL-4 или комбинацию IL-4 и IL-13, то есть Th2-ассоциированные цитокины [22]. Транскрипционные факторы IRE,

STAT и NF- κ B играют ключевую роль в контроле поляризации M1/M2. Примечательно, что регуляторы M1 (NF- κ B-p50-p65, STAT1, IRF5, SOCS3 и HIF-1 α) имеют антагонистические взаимодействия с регуляторами M2 (NF- κ B-p50-p65, STAT6, IRF4, SOCS1 и HIF-2). Второй этап «принятия решения о поляризации» происходит на уровне взаимодействия транскрипционных факторов [30] и тесно связан с активностью двух основных регуляторов клеточного метаболизма: AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Важнейшим результатом второго этапа является изменение экспрессии генов, ассоциированных с метаболизмом. Изменения затрагивают множество метаболических путей: гликолиз, цикл Кребса, окислительное фосфорилирование,

пентозо-фосфатный путь, образование NADPH и активных форм кислорода (АФК), биосинтез нуклеотидов, аминокислот и метаболизм азота.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ПОЛЯРИЗАЦИИ

В общем виде для удовлетворения своих потребностей в аденозинтрифосфате (АТФ) и NADPH М1-макрофаги используют аэробный гликолиз и пентозофосфатный путь (ПФП), при этом цикл Кребса разобщается в двух точках, а клеточное дыхание и, в частности, окислительное фосфорилирование (ОХРНOS) снижается. Также происходят изменения в метаболизме жирных кислот (ЖК): их синтез увеличивается, а бета-окисление подавляется. М2-Макрофаги мало зависят от гликолиза в качестве источника энергии и используют в основном ОХРНOS, разобщения цикла Кребса у них не происходит. Глюкоза при этой поляризации поступает в основном в ПФП и используется для синтеза УДФ-*N*-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc) [31]. В метаболизме ЖК в М1-макрофагах наблюдаются противоположные изменения: их синтез снижается, а окисление увеличивается [22, 30]. По изменению характерных для М1- или М2-фенотипа свойств (табл. 1) на фоне фармацевтической или генетической блокировки различных ферментов, задействованных в метаболических путях, можно оценить вклад того или иного метаболического пути в поляризацию. Рассмотрим подробнее метаболические изменения, происходящие при поляризации макрофагов.

Метаболизм глюкозы. Глюкоза важна как для М1-, так и для М2-поляризации [32, 33], однако ее распределение между метаболическими путями отличается для типов активации. М1-Макрофаги значительно повышают потребление глюкозы за счет увеличения экспрессии транспортера GLUT1 [34], тогда как поступление глюкозы в М2-макрофаги не изменяется по сравнению с неактивированными клетками [35]. В иммунометаболизме наибольшее внимание уделено гликолизу как метаболическому пути, сопряженному с продукцией АТФ. Однако последние данные указывают на важную роль ПФП и гликозилирования в метаболизме активированных иммунных клеток. Для изучения роли глюкозы, как правило, используют ее аналог 2-дезоксиглюкозу (2-ДГ), однако ее действие не является специфичным, поскольку приводит к блокировке всех путей катаболизма глюкозы в иммунных клетках, а не только гликолиза [36]. Как следствие, 2-ДГ нарушает поляризацию как М1-, так и М2-макрофагов, из чего в ряде исследований был сделан недостоверный вывод о значительном вкладе гликолиза в оба вида поляризации макрофагов.

Более детальное исследование показывает, что гликолиз критически важен именно для М1-макрофагов [31]. Так, активация М1-макрофагов сопряжена с увеличением экспрессии нескольких вариантов ключевого фермента гликолиза фосфофруктокиназы (PFK1-М и PFK2) [35, 37]. Реакция, катализируемая этим ферментом, является необратимой и характерной только для гликолиза. Увеличение экспрессии PFK-М связано с подавлением продукции микроРНК-21 при стимуляции макро-

Таблица 1. Свойства М1- и М2-макрофагов

Свойство поляризации	М1 (LPS + IFN γ)	М2 (IL-4 + IL-13)
Стимулы	LPS + IFN γ ; бактериальные продукты LPS и другие лиганды TLR; цитокины Th1-лимфоцитов (IFN γ , TNF)	IL-4 + IL-13; базофилы; тучные клетки; Th2-лимфоциты
Факторы, выделяемые клеткой	TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23; АФК, PGE $_2$	IL-10, TGF β , IGF-1, VEGF-A, EGF, PDGF
Поверхностные маркеры	CD80, CD86, CD11b, MHCII	маннозный рецептор (CD206), CD36, IL1R α , CD163, CD36, RELM α (FIZZ1 – у человека), MMP
Сигнальные пути	NF- κ B (p50-p65), STAT1, IRF5, HIF-1 α , SOCS3, AP1; активация инфламмосомы	NF- κ B (p50-p65), STAT6, IRF4, HIF2, SOCS1, GATA3, PPAR γ , (у мышей – также Ym1)
Функции	уничтожение бактерий; резистентность к опухолям; Th1-ответ; способность убивать патогены и презентировать антигены Т-лимфоцитам	противовоспалительный ответ; реконструирование тканей; заживление ран; ангиогенез

фагов IFN γ [37]. Подавление PFK2 приводило к снижению экспрессии NO-синтазы (iNOS) и митоген-индуцибельной формы циклооксигеназы (COX2) M1-макрофагами [35]. Также M1-, но не M2-макрофаги, повышали экспрессию регулятора фосфофруктокиназы (PFKFB3), ингибирование которого препятствует увеличению гликолиза и активации M1-макрофагов [38]. Ингибирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH), одного из ключевых ферментов гликолиза, подавляет продукцию IL-1 β аналогично 2-ДГ [32, 39]. Наконец, подавление экспрессии генов ферментов лактатдегидрогеназы (LDHA) и киназы пируватдегидрогеназы 1 (PDK1) также вызывало снижение продукции IL-1 β макрофагами [40]. Причины, по которым гликолиз является критическим для M1-макрофагов, не до конца ясны. Предположительно, это связано с подавлением окислительного фосфорилирования при M1-поляризации, что требует компенсаторного усиления гликолиза для обеспечения продукции АТФ. В M2-макрофагах, в которых OXPHOS в полной мере сохраняет свою активность, гликолиз не является критически необходимым для поддержания энергетического баланса [36].

Важнейшим транскрипционным фактором, регулирующим гликолиз, является индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа (HIF-1 α) [41]. HIF-1 α контролирует экспрессию генов ферментов гликолиза, транспортера глюкозы GLUT1, воспалительных медиаторов, LDHA и PDK. LDHA катализирует превращение пирувата в лактат, а PDK инактивирует пируватдегидрогеназу (PDH) и уменьшает поступление пирувата в цикл Кребса. Превращение пирувата в лактат важно для M1-макрофагов, поскольку обеспечивает возобновление пула NAD $^{+}$ для поддержания реакций гликолиза. Экспрессия HIF-1 α регулируется сигналами от рецепторов врожденного иммунитета и провоспалительных цитокинов через NF- κ B [42–44], а также от факторов роста, например, GM-CSF, активируют HIF-1 α за счет PI3K/AKT/mTOR пути [45–49]. Хотя в присутствии кислорода HIF-1 α становится неактивным, он может быть стабилизирован за счет сукцината, вырабатываемого в митохондриях при разобщении цикла Кребса [22, 32].

Дифференциальная регуляция гликолиза в M1- и M2-макрофагах также осуществляется за счет экспрессии различных изоформ пируваткиназы M2 (PKM2) [35, 50, 51]. Существует две конфигурации фермента PKM2: тетрамер белка является функциональным участником гликолиза, тогда как димер не обладает ферментативной активностью, а вместо этого локализуется в ядре и выполняет функцию транскрипционного фактора, регулируя экспрессию HIF-1 α -зависимых генов, в том числе IL-1 β . Стабилизация тетрамерной формы PKM2 с помощью малой молекулы TEPP-46 снижает акти-

вацию M1-макрофагов и делает их фенотипически более похожими на M2 [50].

Пентозофосфатный путь. ПФП, так же как и гликолиз, происходит в цитоплазме. Окислительная фаза ПФП играет важную роль в метаболизме M1-макрофагов [32, 52]. В окислительной фазе ПФП глюкоза-6-фосфат превращается в рибулозу-5-фосфат, что сопровождается образованием NADPH из N и NADP $^{+}$. С одной стороны, NADPH участвует в синтезе глутатиона, который обладает антиоксидантными свойствами и защищает клетку от окислительного стресса; с другой стороны, NADPH является субстратом для многих ферментов (например, NADPH-оксидазы), продуцирующих АФК, которые, в свою очередь, важны для уничтожения патогенов M1-макрофагами [22, 53]. NADPH также необходим для синтеза ЖК и простагландинов.

В случае M2-макрофагов ПФП оказывается не так важен и задействован лишь ограниченно. Так, из рибозо-5-фосфата, полученного в ходе окислительной стадии ПФП, синтезируется UDP-GlcNAc, участвующий в N-гликозилировании маннозного рецептора, обильно представленного на поверхности M2-макрофагов [54]. UDP-GlcNAc также синтезируется независимо от ПФП из глюкозо-1-фосфата. Этот путь тоже значительно активирован при M2-поляризации [31]. Важность N-гликозилирования для M2-фенотипа макрофагов подтверждается опытами с использованием туникамицина, ингибитора N-гликозилирования [31]. С другой стороны, недавно было показано, что активация ПФП подавляет эффероцитоз, то есть фагоцитоз толерогенных апоптотических клеток, характерный для M2-макрофагов [55].

Окислительное фосфорилирование. В условиях нормоксии OXPHOS, как правило, является основным источником АТФ в клетке, в том числе для неактивированных макрофагов. Независимо от типа поляризации, энергетические потребности клетки увеличиваются, однако активность OXPHOS в M1- и M2-макрофагах оказывается различной. M1-Макрофаги характеризуются подавлением OXPHOS, тогда как при M2-поляризации, напротив, происходит увеличение активности электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) [56]. Подавление OXPHOS в M1-макрофагах вызвано продукцией NO, способного блокировать ЭТЦ, и препятствует их реполяризации в M2-фенотип [57]. Кроме того, распознавание живых бактерий макрофагами приводит к уменьшению количества активных комплексов I и III ЭТЦ за счет продукции АФК [58]. При M2-поляризации активация STAT6 приводит к повышению экспрессии генов, вовлеченных в окисление ЖК и OXPHOS [59]. Подавление OXPHOS, в свою очередь, препятствует экспрессии ряда маркеров M2, таких как аргиназа 1 (ARG1) и маннозный рецептор.

Работа ЭТЦ неразрывно связана с продукцией АФК. Образование митохондриальных АФК происходит в результате утечки электронов через I, II и III комплексы при нарушении работы ЭТЦ или мембранного потенциала митохондрий и зависит от метаболического состояния этой органеллы [60, 61]. Интересно, что снижение дыхания при M1-поляризации ассоциировано с увеличением продукции митохондриальных АФК, которые стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов [62]. Так, активация макрофагов LPS приводит к продукции АФК, по-видимому, за счет обратного транспорта электронов от сукцинатдегидрогеназного комплекса в ЭТЦ. Кроме того, активация толл-подобных рецепторов (TLR) 1, 2, и 4 приводила к увеличению продукции митохондриальных АФК за счет транслокации TRAF6 в митохондрии [63]. Помимо этого, продукция АФК макрофагами в ответ на встречу с патогеном или активацию провоспалительными цитокинами связана с активацией ферментов NADPH-оксидаз (NOX) и не зависит от цианидов, блокирующих IV комплекс дыхательной цепи. Продукция АФК клетками врожденной иммунной системы, в том числе макрофагами, необходима для борьбы с патогенами, однако длительный воспалительный процесс увеличивает выработку АФК, вызывая окислительный стресс, который приводит к дисфункции эндотелия сосудов и другим нарушениям [64].

Цикл Кребса, или цикл трикарбоновых кислот, – центральный метаболический путь, задействованный в обеспечении клетки энергией АТФ. АТФ важен для многих процессов, протекающих в макрофагах при активации, включая пролиферацию, синтез цитокинов и других провоспалительных медиаторов, миграцию и фагоцитоз. Кроме того, M2-макрофагам АТФ необходим для поддержания высокого уровня гликозилирования лектиновых и маннозного рецепторов. Промежуточные метаболиты цикла Кребса также играют значительную роль в активации и поляризации макрофагов. Их накопление в клетке может происходить за счет «разрывов» цикла Кребса на некоторых участках в связи с ингибированием изоцитратдегидрогеназы (IDH) или сукцинатдегидрогеназы (SDH). Наиболее полно охарактеризовано влияние на поляризацию макрофагов таких промежуточных метаболитов цикла Кребса, как цитрат, итаконат, сукцинат, фумарат и альфа-кетоглутарат [65, 66].

Цитрат появляется в цикле Кребса за счет конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА, образующегося из пирувата или за счет катаболизма ЖК. Для M1-макрофагов характерно накопление цитрата в цитозоле в связи с подавлением IDH на уровне транскрипции и сверхэкспрессией митохондриального переносчика цитрата (CIC) [67]. Несмотря

на то что цитрат может подавлять гликолиз, воздействуя на фосфофруктокиназы и, опосредованно, на пируваткиназу, а также стимулировать глюконеогенез [68], по всей видимости, для M1-макрофагов участие цитрата является значимым в регуляции синтеза ЖК. Цитрат выступает субстратом для АТФ-цитратлиазы (ACLY), которая является важным источником ацетил-КоА, поступающего в цикл синтеза ЖК. При блокировке ACLY отмечается снижение продукции простагландина E2 (PGE₂), NO и АФК, играющих существенную роль в воспалении и окислительном стрессе [69].

Итаконат – один из самых представленных метаболитов при поляризации клеток в M1 [31]. Образование итаконата из *цис*-аконитата происходит под действием фермента аконитатдекарбоксилазы 1 (ACOD1), повышение экспрессии которого характерно для M1-макрофагов. С одной стороны, итаконат является конкурентным ингибитором SDH, тем самым обеспечивая прерывание цикла Кребса и подавление OXPHOS в провоспалительных макрофагах [70, 71]. С другой стороны, итаконат способен ковалентно связываться с аминокислотными остатками цистеина в составе различных белков [72], подавляя их биологические функции. Так, итаконат алкилирует цистеины альдозазы (фруктозо-1,6-бисфосфатаз, ALDOA), GAPDH и LDHA – ключевых ферментов гликолиза, что приводит к подавлению активности этих ферментов, уменьшает потребление глюкозы клетками и продукцию лактата [72]. Алкилируя белок KEAP1, итаконат активирует транскрипционный фактор NRF2, тем самым стимулируя экспрессию генов, вовлеченных в защиту от окислительного стресса [73]. Наконец, итаконат подавляет продукцию NO и провоспалительных цитокинов TNF, IL-6, IL-1 β , IL-12 и IL-18 M1-макрофагами [70, 74]. Регуляция продукции цитокинов итаконатом частично связана с подавлением I κ B ζ , регулятора транскрипционной активности NF- κ B. В культуре макрофагов итаконат усиливает продукцию ATF3, что, в свою очередь, приводит к супрессии I κ B ζ на посттранскрипционном уровне [75]. Интересно, что в случае IL-1 β итаконат не только подавляет экспрессию гена *Il1b*, но и препятствует продукции цитокина на посттрансляционном уровне за счет снижения активности каспазы-1 [76], а некоторые производные итаконата непосредственно алкилируют NLRP3, препятствуя сборке инфламмосомы [77]. Суммарно, итаконат, по всей видимости, задействован в петле обратной регуляции развития M1-фенотипа у макрофагов, замедляя и ограничивая активацию M1-ассоциированных генетических программ, что может играть важную роль в контроле иммунного ответа. M2-Макрофаги не способны сами производить итаконат, но могут поглощать его из среды [78].

Недавно было показано, что экзогенный итаконат способен подавлять дифференцировку М2-макрофагов за счет ингибирования сигнального пути IL-4, опосредованного JAK1/STAT6 [79]. Кроме того, есть данные о влиянии производимого макрофагами итаконата на опухолевые клетки [80] и Т-клетки [81]. Таким образом, будучи специфическим метаболитом М1-поляризации, итаконат тем не менее способен оказывать широкий спектр действий на окружающие клетки, внося вклад в формирование микроокружения М1-макрофагов.

Сукцинат образуется в цикле Кребса из сукцинила-КоА под действием сукцинил-КоА-лигазы и превращается в фумарат под действием SDH, которая одновременно является ферментом цикла Кребса и вторым комплексом митохондриальной дыхательной цепи. При М1-поляризации накапливающийся итаконат снижает активность SDH, что приводит к накоплению сукцината в митохондриях [70]. Сукцинат может транспортироваться через дикарбоксилатный транспортер (DIC, SLC25A10) из митохондрии в цитоплазму клетки, где выполняет ряд функций. Во-первых, сукцинат ингибирует пролил-гидролазу (PHD) и тем самым блокирует деградацию HIF-1 α в присутствии кислорода. Это приводит к накоплению HIF-1 α и активации аэробного гликолиза – так называемый эффект Варбурга, а также приводит к продукции провоспалительных цитокинов, например, IL-1 β [32]. Во-вторых, он обуславливает посттрансляционные изменения белков за счет сукцинилирования лизина. Например, сукцинилирование пируваткиназы в М1-макрофагах приводит к HIF-1 α -опосредованному увеличению продукции IL-1 β [82]. Наконец, сукцинат выполняет роль межклеточного медиатора воспаления: он выделяется воспалительными макрофагами и взаимодействует с рецепторами SUCNR1/GPR91, связанными с G-белком, что приводит к увеличению продукции IL-1 β [83, 84]. Интересно, что экспрессия рецепторов к сукцинату увеличивается на поверхности макрофагов в ответ на сигналы воспаления, такие как LPS, TNF и IFN γ [67].

Продуктом SDH является фумарат. Тем не менее, несмотря на подавление активности SDH, в М1-макрофагах содержание фумарата значительно повышено. Это связано с тем, что в провоспалительных макрофагах возрастает экспрессия аргининосукцинат-синтетазы (ASS1), фермента цикла мочевины. ASS1 катализирует синтез аргининосукцината, который далее разлагается на аргинин и фумарат. Именно фумарат, полученный как побочный продукт цикла мочевины, оказывает существенное влияние на повышающийся при воспалении общий уровень фумарата. Более того, по некоторым данным, фумарат и аргининосукцинат являются одними из наиболее высоко-

продуцируемых метаболитов в активированных макрофагах по сравнению с неактивированными клетками [85]. Фумарат подавляет продукцию IL-10, за счет чего увеличивается продукция TNF. Эффект фумарата на продукцию IL-10 может быть связан с подавлением сигнального пути ERK и передачи сигналов PI3K [85].

Альфа-кетоглутарат (α -KG) образуется в цикле Кребса путем конвертации изоцитрата под действием IDH и также играет важную роль в иммунных процессах [86]. В первую очередь, α -KG – ключевой кофактор нескольких семейств гистоновых деметилаз: JMJD (Jumonji-C-domain-containing histone demethylases) и TET (ten-eleven translocation) [87, 88], чем обусловлена его вовлеченность в процессы эпигенетического репрограммирования. Так, за счет действия на JMJD3 α -KG способствует транскрипции IL-4-зависимых генов. С другой стороны, экзосомальный α -KG также участвует в М2-поляризации, активируя TET-опосредованное деметилирование ДНК, что приводит к подавлению путей STAT3/NF- κ B [89]. Наконец, α -KG стимулирует окисление ЖК, характерное для М2-макрофагов. Интересно, что высокое отношение α -KG к сукцинату способствует М2-поляризации, тогда как низкое – напротив, провоспалительному М1-фенотипу. Поскольку α -KG является кофактором, а сукцинат – ингибитором JMJD3, это позволяет им регулировать деметилирование H3K27 [90].

Наряду с α -KG, в эпигенетической регуляции участвует 2-гидроксиглутарат (2-HG), имеющий хиральные L- и D-изоформы. Синтез 2-HG может происходить в результате неспецифичной активности нескольких ферментов, включая малатдегидрогеназу (MDH), LDHA, а также при помощи мутантной изоформы IDH1/2mut, встречающейся в опухолевых клетках [91, 92]. 2-HG, сукцинат и фумарат ингибируют действие α -KG на эпигенетическом уровне [93, 94], поэтому соотношение между этими соединениями, особенно 2-HG/ α -KG, важно для протекания ряда иммунологических процессов. 2-HG накапливается в тканях в условиях гипоксии или низкого pH [95], а также в М1-макрофагах в ответ на активацию LPS [96]. В опытах *in vitro* было показано, что L-2-HG инактивирует HIF-пролил-гидроксилазу, стабилизирует HIF-1 α и, таким образом, способствует продукции IL-1 β и активации гликолиза [96]. D-2-HG, также образующийся в М1-клетках, напротив, способствует подавлению воспалительных процессов во время поздней стадии ответа на LPS *in vitro* и является регулятором местных и системных воспалительных реакций *in vivo* [97].

Метаболизм аминокислот важен не только для гомеостаза и синтеза белков, но и многих других иммунных процессов, включая поляризацию

макрофагов [98]. Недостаток аминокислот в среде приводит к нарушениям в миграции, делении, созревании и выполнении эффекторных функций иммунными клетками. Наиболее глубоко изучено влияние аргинина, глутамина, глицина и серина на функции макрофагов.

Активированным макрофагам аргинин необходим как субстрат для двух конкурирующих ферментов – ARG1 и индуцированной iNOS. Как правило, экспрессия ARG1 повышена в M2-макрофагах: фермент превращает аргинин в мочевины и орнитин, дающий начало синтезу полиаминов, задействованных в репарации тканей. Интересно, что ARG1, способствуя формированию противовоспалительного фенотипа макрофагов, приводит к подавлению пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов [94]. Орнитин также критически важен для иммунных функций макрофагов в контексте инфекции *Mycobacterium tuberculosis* [99, 100]. Экспрессия iNOS в макрофагах увеличивается под действием провоспалительных стимулов, таких как LPS, TNF и IFN γ . iNOS превращает аргинин в оксид азота и цитруллин: NO спонтанно реагирует с кислородом и АФК, приводя к появлению соединений азота и кислорода, имеющих антимикробную активность и регуляторные функции. Под действием аргининосукцинатсинтазы 1 цитруллин превращается в аргининосукцинат, который распадается до аргинина и, таким образом, поддерживает продукцию NO. Помимо образования АФК, NO вовлечен в ремоделирование ЭТЦ митохондрий, происходящее во время M1-поляризации. Так, в ответ на активацию макрофагов LPS/IFN γ вместе с индукцией NO снижается активность комплексов I и II, а кратковременное воздействие NO на макрофаги приводит к обратимому ингибированию IV комплекса, в силу того что NO конкурирует с кислородом за каталитический центр фермента [101, 102]. Хотя нарушения в работе I комплекса способствуют увеличению продукции АФК в митохондриях и экспрессии провоспалительных факторов, таких как IL-1 β и TNF [103], последние исследования показали, что данный процесс не связан непосредственно с действием NO [104, 105]. Судя по всему, на более поздних стадиях активации NO имеет регуляторные функции за счет способности ингибировать митохондриальные комплексы и уменьшать их количество [106]. Более того, воздействие NO на ЭТЦ приводит к изменению морфологии митохондрий и является одной из причин, препятствующих реполяризации M1-макрофагов в зависящий от дыхания M2-фенотип [57].

Не менее важную роль в жизни макрофагов играет глутамин, необходимый для синтеза аминокислот и нуклеотидов, производства NADPH и энергии, а также во многих других процессах биосинтеза [107, 108]. В зависимости от того, в какие

метаболические пути вступит глутамин, он стимулирует либо M1-, либо M2-поляризацию макрофагов. С одной стороны, глутамин может поступать в цикл Кребса через α -KG, тем самым стимулируя синтез сукцината в M1-макрофагах [32], что в том числе критически важно для стабилизации HIF-1 α и поддержания гликолиза [109]. При этом повышенный биосинтез сукцината сопровождается увеличением экспрессии гена, кодирующего переносчик глутамина SLC3A2, и поглощением глутамина [110, 111]. Интересно отметить, что часть сукцината в LPS-активированных макрофагах производится за счет шунта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – пути, идущего в обход цикла Кребса, в ходе которого глутамин используется для последовательного синтеза глутамата, ГАМК, янтарного полуальдегида и в конечном итоге сукцината. Ингибирование ключевого фермента этого пути, ГАМК-трансаминазы, значительно уменьшает количество производимого из глутамина сукцината и, как следствие, предотвращает стабилизацию HIF-1 α и секрецию IL-1 β в ответ на LPS [32]. В то же время дефицит глутамина в среде или ингибирование глутаминазы с помощью ее селективного блокатора бис-2-(5-фенилацетида-1,3,4-тиадиазол-2-ил) этилсульфида (BPTES) при активации макрофагов LPS предотвращает формирование толерантности к эндотоксину [90], что также было продемонстрировано на мышинной модели токсического шока [112]. Отметим, что толерантность к эндотоксину – важный механизм поддержания гомеостаза, при котором макрофаги становятся невосприимчивы к повторяющимся стимуляциям LPS, что помогает защитить организм от возможной чрезмерной активации иммунной системы [113]. Таким образом, глутамин участвует как в воспалительном ответе M1-макрофагов на LPS, так и в их последующей отрицательной регуляции за счет формирования толерантности.

Метаболизм глутамина также может способствовать M2-поляризации в основном за счет стимуляции накопления α -KG [90]. Кроме того, глутамин, как и глюкоза, необходим для синтеза UDP-GlcNAc [31], используемого M2-макрофагами для гликозилирования маннозного рецептора и RELM α [31]. M2-Поляризованные макрофаги не только поглощают глутамин из окружающей среды, но и синтезируют его из глутамата и аммиака с помощью глутаминсинтетазы (GS). Данный фермент имеет основополагающее значение для приобретения M2-фенотипа: он практически не обнаруживается в M1-макрофагах и высоко экспрессирован в M2-макрофагах, особенно в ответ на IL-10 [114], поэтому как недостаток глутамина в среде, так и ингибирование глутаминализа с помощью BPTES приводит к нарушению альтернативной поляризации макрофагов [31, 90].

Серин и глицин играют существенную роль в регуляции окислительно-восстановительного (редокс) баланса, так как участвуют в синтезе глутатиона. Поддержание редокс-баланса важно в контексте M1-поляризации макрофагов, так как продуцируемые ими АФК вызывают окислительный стресс [63, 115, 116]. В ответ на него запускается транскрипционный фактор NRF2, который уменьшает активность LPS-индуцированного NF- κ B, в том числе за счет регуляции метаболизма глутатиона [117, 118]. Интересно, что для производства глутатиона может быть необходимо превращение серина в глицин [119]. Вместе с этим известно, что в LPS-активированных макрофагах эндогенный синтез серина приводит к продукции S-аденозил-метионина, который задействован в эпигенетической регуляции экспрессии IL-1 β [119].

Синтез и окисление жирных кислот. ЖК необходимы для синтеза клеточных мембран и различных биоактивных веществ, например, эйкозаноидов. Кроме того, ЖК – еще одна важнейшая «энергетическая валюта» организма, окисление которой приводит к синтезу АТФ. Поляризация макрофагов также сильно зависит от метаболизма ЖК. Так, показано, что для M1-макрофагов характерны процессы анаболизма ЖК: при активации TLR, в том числе в присутствии IFN γ , наблюдается накопление триацилглицеридов в виде жировых капель, диацилглицеридов и сложных эфиров холестерина [120, 121], что коррелирует с фенотипом, так называемых «пенных клеток» – макрофагов, ассоциированных с атеросклерозом, гранулемами и другими воспалительными патологиями [122]. Накоплению жиров предшествует повышение уровня липогенеза за счет активности транскрипционного фактора SREBP-1 [123], ACLY, производящей ацетил-КоА из цитрата для последующего участия в составе синтазы жирных кислот (FAS) [124]. В моделях с генетическим нокаутом упомянутых факторов и ферментов, а также некоторых других переносчиков (UCP2 [125], ACC [126]), задействованных в анаболизме ЖК, наблюдалось понижение способности макрофагов к провоспалительному ответу, в основном за счет нарушения работы инфламмосомы. В одной из недавних работ было показано, что жировые капли в M1-макрофагах служат источником выработки PGE $_2$ который, в свою очередь, усиливает фагоцитоз, продукцию IL-1 β и IL-6 в макрофагах. При блокировке DGAT1 (переносчика, участвующего в депонировании ЖК) также понижается воспалительный ответ макрофагов *in vitro* и *in vivo* [120].

Альтернативно активированные макрофаги, как было отмечено выше, сохраняют цикл Кребса интактным, поддерживая более высокие уровни окислительного фосфорилирования, при этом считается, что предпочтительным источником

ацетил-КоА в M2-макрофагах являются именно жирные кислоты. Бета-окисление происходит в митохондриях, и поступление ЖК внутрь органеллы обеспечивают карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (CPT1, на внешней мембране) и 2 (CPT2, на внутренней мембране митохондрии). В недавних экспериментах с фармакологической и генетической блокировкой CPT1 и CPT2 было показано, что ингибирование бета-окисления не приводит к неспособности приобретать M2-фенотип в макрофагах мыши [127] и человека [128], вопреки ранее сформировавшемуся мнению [129]. Интересно, что бета-окисление также важно для инфламмосомы, как и синтез ЖК: активацию NLRP3 можно ингибировать путем ограничения активности NADPH-оксидазы 4 (NOX4), которая, в свою очередь, регулирует CPT1A [130]. Суммарно, можно сказать, что баланс синтеза и окисления ЖК является важнейшим регулятором активации инфламмосомы и, следовательно, воспалительного ответа M1-макрофагов [131]. Роль метаболизма ЖК в формировании M2-фенотипа макрофагов на сегодняшний день подвергается пересмотру, однако его модуляция до сих пор рассматривается как перспективная терапия для перепрограммирования M2-подобных макрофагов, ассоциированных с опухолями [132, 133].

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАМИРОВАНИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ПОЛЯРИЗАЦИИ

Перепрограммирование вышеописанных метаболических путей при активации макрофагов во многом зависит от ключевых мастер-регуляторов клеточного метаболизма – факторов mTOR и AMPK [134–136]. mTOR образует два типа комплексов – mTORC1 и mTORC2 [137]. mTORC1 интегрирует информацию, поступающую от внеклеточных (факторы роста, клеточный стресс) и внутриклеточных стимулов (концентрация аминокислот в лизосомах, уровень сахаров и липидов), и передает их дальше, активируя HIF-1 α , PPAR γ , SREBP-1 и MYC, тем самым способствуя делению клеток, активации биосинтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов и подавляя катаболические процессы и аутофагию [136, 137]. Баланс сигналов mTORC1/mTORC2 критически важен для дифференцировки и поляризации макрофагов и контролируется каскадами, идущими от рецепторов врожденного иммунитета, цитокинов и факторов роста [138]. mTORC1 имеет важную роль в M1-поляризации, тогда как mTORC2, по-видимому, важен для обоих типов активации макрофагов [137]. Роль mTORC1 во многом связана с его способностью регулировать анаболизм, а значит,

Таблица 2. Связь метаболических изменений и поляризации макрофагов

Метаболический путь и факторы	M1 (LPS + IFN γ)	M2 (IL-4 + IL-13)
Гликолиз	сильно активирован; участвует в поддержании провоспалительных свойств макрофагов	активирован; важен для ответа макрофагов на IL-4
GLUT1	↑	–
PFK	↑	–
PFKFB3	↑	–
PKM2	димер	тетрамер
Пентозофосфатный путь	активирован; необходим для генерации АФК через NADPH-оксидазу, продукцию NO и синтез нуклеотидов и белков	участвует в синтезе UDP-GlcNAC
Окислительная фаза ПФП: PGD	↑	–
Неокислительная фаза ПФП: CARKL	↓	↓
Цикл Кребса и OXPHOS	ослаблен за счет NO и итаконата; обратный транспорт электронов; производство АФК, стабилизация HIF-1 α ; экспрессия IL-1 β	усиление OXPHOS; интактный цикл Кребса
Морфология митохондрий	преобладание фрагментированных митохондрий	преобладание митохондриальных сетей
Цитрат = первый разрыв цикла		
IDH	↓	–
CIC	↑	–
ACLY	↑	–
Итаконат ACOD1	↑	–
Сукцинат = второй разрыв цикла		
SDH	↓	–
Метаболизм аминокислот		
Аргинин		
iNOS	↑	↓
ARG1	↓	↑
Триптофан		
IDO	↓	↑
Глутамин		
GS	↓	↑
PHD	↑	↓
Метаболизм липидов	синтез жирных кислот↑	окисление жирных кислот↑
SREBP	↑	–
LXR	–	↑

Примечание. «↑», зеленый цвет – увеличение по сравнению с M0; «–», серый цвет – не изменяется по сравнению с M0; «↓», красный цвет – снижение по сравнению с M0.

координировать выработку большого количества факторов, опосредующих функции активированных макрофагов. Так, активация SREBP-1 за счет mTORC1 критически важна для продукции цитокинов, синтеза липидов и липидных медиаторов, а также фагоцитоза. Кроме того, SREBP-1 также контролирует продукцию NADPH в ПФП [136], необходимого для синтеза АФК. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR имеет важное значение для стимуляции гликолиза и пролиферации клеток [136, 139]. Наконец, mTOR также связан с метаболизмом глутамина. Известно, что сигнальный путь mTORC2/IRF4 вовлечен в метаболическое перепрограммирование, происходящее во время альтернативной активации макрофагов [140]. Интересно, что mTORC1 также может способствовать M2-поляризации, в частности, за счет стимуляции синтеза UDP-GlcNAc и N-гликозилирования лектинов [31]. Более того, mTORC1-зависимый синтез липидных медиаторов в зависимости от экспрессии COX2 в M1-макрофагах или COX1 в M2-макрофагах участвует в производстве как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов [141].

AMPK, так же как mTOR, участвует в интеграции различных сигналов и регулирует метаболизм клетки за счет опосредованной ферментами посттрансляционной модификации белков-мишеней [142]. Данные мастер-регуляторы действуют взаимодополняюще: в то время как mTOR детектирует количество питательных веществ и запускает анаболические процессы, AMPK детектирует нехватку энергии и активирует катаболические процессы, направленные на синтез АТФ [143]. Так, в условиях нехватки энергии, например, во время голодания, AMPK реагирует на внутриклеточный уровень AMP и фосфорилирования белков RAPTOR и TSC2 и подавляет сигнальные пути, связанные с mTORC1 [144]. Как следствие, в макрофагах активация AMPK, как правило, приводит к снижению воспалительного ответа и M1-поляризации [145–149]. Так, отсутствие AMPK приводит к гиперполяризации макрофагов в сторону M1 в ответ на стимуляцию LPS и, кроме того, к увеличению экспрессии ключевых ферментов, вовлеченных в синтез итаконата, метаболизм глюкозы, аргинина, простагландинов и холестерина, что, как следствие, приводит к увеличению продукции PGE₂ и NO, IL-6, IL-12 и снижению продукции IL-10 [150]. Помимо этого, AMPK необходима для приобретения макрофагами M2-фенотипа, например, во время регенерации мышечной ткани [146].

Суммируя все вышеизложенное, метаболические изменения играют огромную роль в поляризации макрофагов и выполнении ими иммунологических функций (табл. 2). Эти процессы являются не только взаимосвязанными, но и взаимообуслов-

ленными. Так, с одной стороны, регуляция иммунометаболических ферментов осуществляется за счет нутриентов и метаболитов, таких как аминокислоты, цитрат, сукцинат, итаконат, жирные кислоты и др. Этот способ контроля, возникший еще на ранних этапах эволюции, успешно работает до сих пор. С другой стороны, регуляция функций клетки в целом, в том числе ее иммунной активности, в соответствии с потребностями организма и условиями окружающей среды, невозможна без более сложных механизмов, эволюционно появившихся чуть позднее. К таким механизмам относится интегрирование внутриклеточных сигналов с последующей посттрансляционной модификацией белков и эпигенетической модификацией генов, осуществляемые, например, mTOR и AMPK [142]. Таким образом, иммунометаболическая адаптация макрофагов к поступающим сигналам лежит в основе поддержания гомеостаза не только отдельных тканей, но и всего организма. Как следствие, нарушения этого процесса могут приводить к развитию различных заболеваний и неадаптивных состояний.

МОДУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА МАКРОФАГОВ КАК СПОСОБ ТЕРАПИИ

Нарушение иммунометаболических функций макрофагов как фактор патологии. За последнее время было существенно расширено представление о роли макрофагов в контексте различных патологических процессов [23, 151] (рис. 2). Так, с одной стороны, M2-макрофаги участвуют в обеспечении метаболического контроля, а M1-макрофаги, напротив, ассоциированы с метаболическими патологиями, такими как диабет, ожирение, метаболический синдром и инсулинорезистентность. С другой стороны, M-макрофаги опосредуют противоопухолевые эффекты, в то время как M2-макрофаги создают иммуносупрессорное окружение и способствуют развитию опухолей. M2-Макрофаги ответственны за поддержание гомеостаза тканей и заживление ран, однако избыточная или продолжительная активация как M1-, так и M2-макрофагов способна приводить к повреждению тканей и нарушению их функций в таких заболеваниях, как артрит, атеросклероз, гломерулонефрит и атопический дерматит. Обеспечивая защиту организма от бактерий, вирусов и макропаразитов, макрофаги в то же время способны вызывать цитокиновый шторм и несбалансированный ответ на безвредные факторы окружающей среды, участвуя в патогенезе аллергии и астмы. Таким образом, поскольку макрофаги играют ключевую роль в целом ряде заболеваний, они становятся важным объектом для поиска новых подходов к терапии.

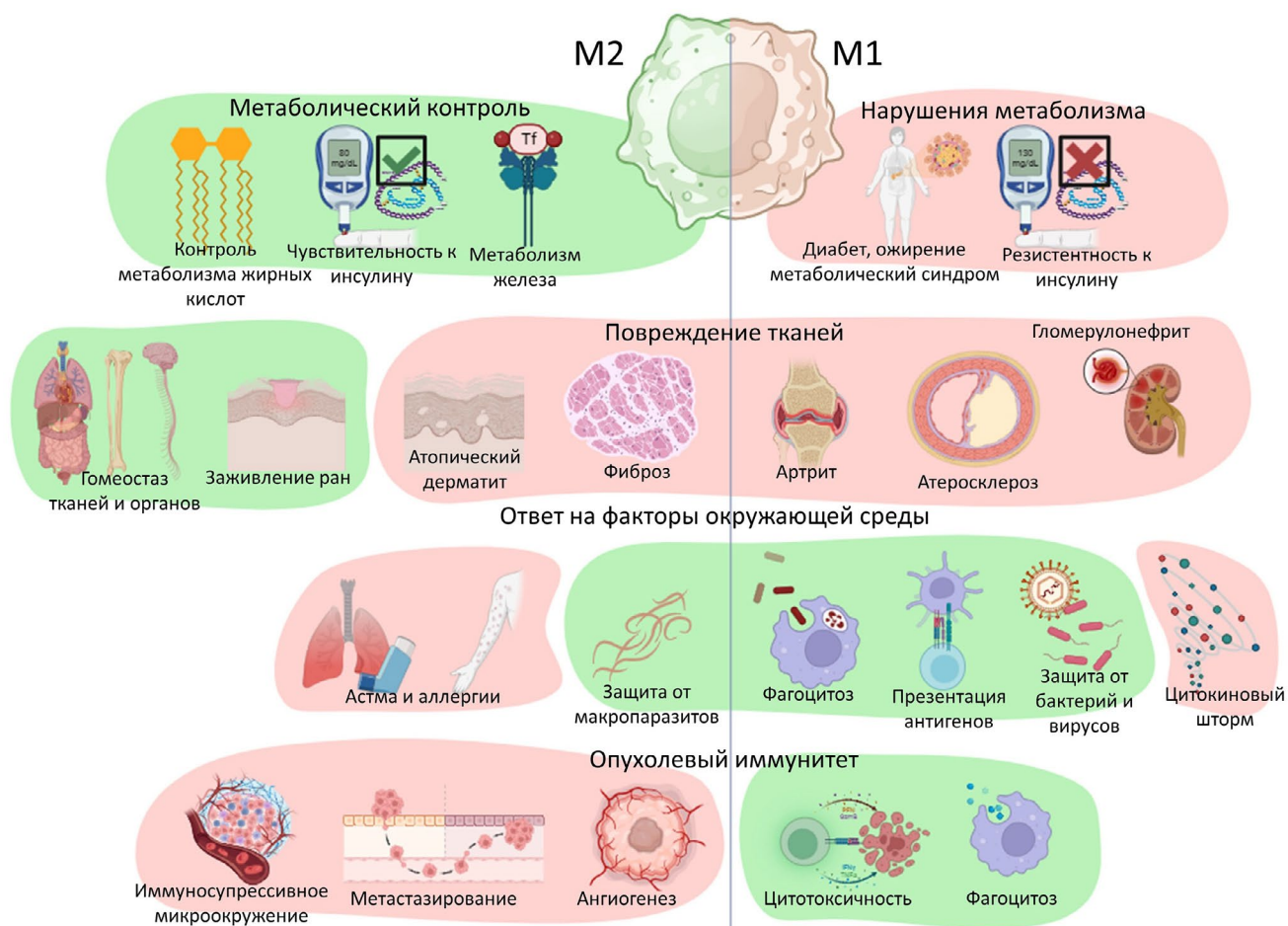


Рис. 2. Поляризация макрофагов в норме и патологии. Розовым обозначены процессы, в которых данный вид поляризации сопряжен с патологией, зеленым – процессы, в которых макрофаги играют физиологическую роль. Рисунок сделан с помощью программы BioRender по ранее опубликованным материалам [23, 151]

В предыдущих разделах было подробно описано, что макрофаги при активации и поляризации подвержены метаболическим адаптациям. Соответственно, воздействие на метаболизм макрофагов влечет за собой изменения в направлении и силе их поляризации. При этом из-за уникальных особенностей метаболизма активированных макрофагов такие воздействия будут специфичными и не должны затрагивать другие клетки в организме, что открывает перспективы для использования такого подхода в терапии воспалительных заболеваний, в которых важную роль играют макрофаги. Далее мы рассмотрим, как модуляция конкретных метаболических путей макрофагов может находить терапевтическое применение.

МОДУЛЯЦИЯ mTOR И AMPK

Как было отмечено выше, mTOR участвует как в M1-, так и в M2-поляризации макрофагов [134]. Так, культивирование макрофагов с рапамицином, ингибитором mTORC1, способствует приобретению

ими противовоспалительного фенотипа, тогда как активация mTORC1, напротив, – воспалительного [138]. В соответствии с этим, в модели CLP-индуцированного сепсиса рапамицин, воздействуя на M1-макрофаги, способствовал защите мышей от гибели [152]. По всей видимости, действие рапамицина обусловлено его способностью вызывать аутофагию, что приводит к уменьшению продукции IL-1 β и IL-18 в M1-макрофагах. Данная регуляция осуществляется на посттранскрипционном уровне и связана с уменьшением митохондриальных АФК и про-IL-1 β [153]. Модуляция mTOR также находит применение в терапии язвенного колита. Так, диосцин, стероидный сапонин, одновременно ингибирует сигналы через mTORC1/HIF-1 α и активирует mTORC2/PPAR- γ , что приводит к подавлению аэробного гликолиза, увеличению окисления ЖК, смещению поляризации макрофагов с M1 в M2 и, как следствие, защищает мышей от DSS-индуцируемого язвенного колита [154]. С другой стороны, в ряде работ применение рапамицина, наоборот, приводило к смещению равновесия в сторону M1. Так, комбинация рапамицина и гидроксихлоро-

хина вызвала удаление противовоспалительных M2-макрофагов в модели глиобластомы и увеличивала эффективность чек-пойнт ингибиторов [155]. Кроме того, блокировка mTOR способствовала M1-поляризации макрофагов и обеспечивала стабилизацию бляшки в артериях при прогрессирующем атеросклерозе [156]. Аналогичный эффект в атеросклерозе способен вызывать и другой блокатор mTOR, триоксид мышьяка [157].

Воздействие на AMPK представляет еще один способ модуляции метаболизма макрофагов. Клинически используемым препаратом, нацеленным на AMPK, является метформин. Метформин ингибирует I комплекс ЭТЦ, контролирующей выработку АТФ и АФК. Блокировка выработки АТФ приводит к увеличению АМР и соотношения АДФ/АТФ, что, как следствие, активирует AMPK [158]. Известно, что метформин подавляет LPS-индуцированную продукцию IL-1 β и способствует выработке IL-10 [115]. В ряде исследований было показано, что метформин может регулировать функции макрофагов в атеросклерозе за счет подавления дифференцировки моноцитов, снижения воспаления, окислительного стресса и апоптоза [159]. Важно отметить, что метформин может регулировать функции макрофагов через AMPK-независимые пути, такие как NF- κ B, ABCG5/8, SIRT1, FOXO1/FABP4 и HMGB1. В перспективе комбинирование метформина с другими лекарственными средствами, влияющими на функции макрофагов (такими как ингибиторы SGLT2, статины и ингибиторы IL-1 β), может усилить и расширить его терапевтический потенциал [159].

Блокировка гликолиза. Значительная часть выводов о роли гликолиза в поляризации макрофагов сделана с использованием ингибитора 2-ДГ, который, как уже было сказано выше, имеет ряд других эффектов, помимо подавления гликолиза [54]. Повышенной специфичностью могут обладать новые блокаторы, основанные на модификациях 2-ДГ [160]. На данный момент изучается возможность использования таких лекарств для терапии рака, тогда как их влияние на метаболизм макрофагов еще предстоит выяснить. Недавние исследования показали, что раковые и иммунные клетки могут накапливать димерную форму фермента PKM2, способную регулировать экспрессию HIF-1 α -зависимых генов [50, 161]. Малая молекула TEP-46 ингибирует этот процесс, восстанавливая ферментативную активность PKM2 и принося многообещающие результаты в экспериментальных моделях рака и инфекционных заболеваний [50, 162]. TEP-46 подавляет активацию M1-макрофагов и улучшает в них биогенез митохондрий [163]. Еще один подход заключается в ингибировании непосредственно HIF-1 α . Селективный блокатор HIF-1 α , PX-478, показал эффективность в подавлении роста

опухолевых клеток [164], а также в мышинной модели атеросклероза [165]. Тем не менее детальное действие этого ингибитора на поляризацию макрофагов еще предстоит выяснить.

Использование метаболитов цикла Кребса в терапии. Перепрограммирование цикла Кребса, ассоциированных с ним генов и метаболитов, связано с воспалительными процессами или злокачественной трансформацией [70, 166, 167]. Диметилмалонат и 4-октилитаконат (4-OI) представляют собой небольшие молекулы, нацеленные на SDH и уменьшающие воспаление в нескольких экспериментальных моделях [73, 168]. Как было отмечено выше, итаконат и производные соединения активируют NRF2, что приводит к усилению антиоксидантного ответа, и стимулируют экспрессию ATF3, ограничивающего выработку цитокинов [73, 75]. В частности, 4-OI нацелен на путь NRF2/KEAP1 и может предотвращать цитокиновый шторм при острой инфекции у мышей [73]. Кроме того, недавно было показано, что итаконат ингибирует инфламмасому NLRP3 [77]. Обладая большим иммуномодуляторным потенциалом, итаконат и его производные потенциально могут быть использованы в терапии. В недавнем исследовании была продемонстрирована способность итаконата влиять также на M2-поляризацию макрофагов за счет ингибирования сигнального пути JAK1/STAT6. Снижение тяжести течения стероид-резистентной астмы у мышей, которым вводили 4-OI, свидетельствует о терапевтическом потенциале этого метаболита в Th2-зависимых заболеваниях [79].

Диметилфумарат (ДМФ) является производным фумарата, который, как считается, влияет на путь NRF2 и гликолиз, и в настоящее время используется в качестве иммуномодулирующего препарата для лечения рассеянного склероза и псориаза у пациентов [169–171]. Также ДМФ ингибирует NF- κ B, ERK и другие сигнальные пути. В макрофагах ДМФ активирует NRF2 для защиты клеток от окислительного стресса и способствует возникновению противовоспалительного фенотипа [172]. ДМФ также воздействует на гликолиз за счет снижения активности GAPDH, что позволяет предположить, что ДМФ также может быть использован для модуляции иммунометаболизма во время инфекционных заболеваний [170].

Модуляция метаболизма аминокислот и жирных кислот. Различное потребление аргинина M1- и M2-макрофагами является основой для потенциальной селективной терапии, направленной на этот метаболит. Так, ингибирование iNOS с помощью аминуганидина предотвращало продукцию NO макрофагами и снижало симптомы заболевания в мышинной модели рассеянного склероза [173]. Другие ингибиторы iNOS показали эффективность в моделях ишемической болезни

почек и воспаления легких у мышей [174, 175]. В то же время ингибирование ARG1 с помощью CB-1158 смещало баланс поляризации макрофагов в сторону M1 в мышинной модели опухолеобразования, что приводило к подавлению иммуносупрессорного микроокружения и большей эффективности противоопухолевой терапии [176, 177]. На данный момент в рамках ряда клинических испытаний изучается эффективность ингибирования ARG1 для лечения рака (NCT02903914, NCT03910530, NCT03314935, NCT03837509, NCT03361228). Ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме глутамина, с помощью BPTEs или CB-839 показало положительные результаты в моделях рассеянного склероза [178] и ревматоидного артрита [179]. Наконец, дефицит аминокислот также может быть использован в качестве метода воздействия на макрофаги. Например, ограничение серина ослабляет чрезмерную активацию макрофагов при эндотоксемии [180], что может быть полезно в лечении сепсиса. Галофугинон, имитирующий нехватку аминокислот за счет активации GCN2, уменьшает воспаление кишечника [181] и индуцирует аутофагию [182].

Роль метаболизма жирных кислот в формировании патологического фенотипа макрофагов не до конца понятна. В последние годы активно изучается влияние агентов, снижающих экспрессию либо блокирующих активность карнитин-пальмитоилтрансфераз, таких как этаноксир [183], на развитие колит-ассоциированного рака [184, 185], бронхиальной астмы [186] и обструктивной болезни легких [187]. Часть работ подчеркивает связь синтеза и окисления ЖК с работой инфламмосомы NLRP3, которая, в свою очередь, существенно вовлечена в процессы хронического воспаления и канцерогенеза [184].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммарно, данные последних десятилетий однозначно указывают на тесную связь метабо-

лизма и функциональных особенностей иммунных клеток, в том числе макрофагов, при их активации. Становится понятно, что метаболические потребности активированных клеток неразрывно связаны с их функциональными особенностями. В связи с этим клеточный метаболизм про- и противовоспалительных иммунных клеток существенно отличается. В то же время многие аспекты клеточного метаболизма макрофагов остаются недостаточно изученными, а применение лекарств, направленных на репрограммирование метаболизма, осложняется ограниченной специфичностью имеющихся ингибиторов. Известные на сегодняшний день ингибиторы, как правило, воздействуют на центральные процессы, будь то катаболизм глюкозы в случае 2-ДГ или ингибирование ключевого сигнального пути mTOR. Разработка более специфичных лекарств, нацеленных на конкретные метаболические пути, позволит, с одной стороны, более детально изучить их роль в поляризации макрофагов, а с другой стороны – откроет новые перспективы для иммунометаболической терапии заболеваний, в патогенез которых вовлечены макрофаги.

Вклад авторов. Друцкая М.С. – концепция и руководство работой; Юракова Т.Р., Горшкова Е.А., Носенко М.А. – поиск литературных источников и их обсуждение; Юракова Т.Р., Носенко М.А. – написание текста; Друцкая М.С., Горшкова Е.А. – редактирование текста статьи; Юракова Т.Р. – составление рисунков.

Благодарности. Авторы благодарны Анисову Д. за дискуссию и ценные замечания.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-75-30032).

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. Warburg, O. (1956) On the origin of cancer cells, *Science*, **123**, 309-314, <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.
2. Warburg, O., Wind, F., and Negelein, E. (1927) The metabolism of tumors in the body, *J. Gen. Physiol.*, **8**, 519-530, <https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519>.
3. Lercher, A., Baazim, H., and Bergthaler, A. (2020) Systemic immunometabolism: challenges and opportunities, *Immunity*, **53**, 496-509, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.012>.
4. Febbraio, M. A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C. P., and Pedersen, B. K. (2004) Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction, *Diabetes*, **53**, 1643-1648, <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1643>.
5. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., and Spiegelman, B. M. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance, *Science*, **259**, 87-91, <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.

6. Wieman, H. L., Wofford, J. A., and Rathmell, J. C. (2007) Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking, *Mol. Biol. Cell.*, **18**, 1437-1446, <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-07-0593>.
7. 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, <https://doi.org/10.1038/nature08097>.
8. Wang, A., Luan, H. H., and Medzhitov, R. (2019) An evolutionary perspective on immunometabolism, *Science*, **363**, <https://doi.org/10.1126/science.aar3932>.
9. Gordon, S., Crocker, P. R., Morris, L., Lee, S. H., Perry, V. H., and Hume, D. A. (1986) Localization and function of tissue macrophages, *Ciba Found Symp.*, **118**, 54-67, <https://doi.org/10.1002/9780470720998.ch5>.
10. Okabe, Y., and Medzhitov, R. (2016) Tissue biology perspective on macrophages, *Nat. Immunol.*, **17**, 9-17, <https://doi.org/10.1038/ni.3320>.
11. Wynn, T. A., Chawla, A., and Pollard, J. W. (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease, *Nature*, **496**, 445-455, <https://doi.org/10.1038/nature12034>.
12. Gordon, S., Pluddemann, A., and Martinez Estrada, F. (2014) Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions, *Immunol. Rev.*, **262**, 36-55, <https://doi.org/10.1111/imr.12223>.
13. Moore, K. J., and Tabas, I. (2011) Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis, *Cell*, **145**, 341-355, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>.
14. Chawla, A., Nguyen, K. D., and Goh, Y. P. (2011) Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease, *Nat. Rev. Immunol.*, **11**, 738-749, <https://doi.org/10.1038/nri3071>.
15. Olefsky, J. M., and Glass, C. K. (2010) Macrophages, inflammation, and insulin resistance, *Annu. Rev. Physiol.*, **72**, 219-246, <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>.
16. Wynn, T. A., and Barron, L. (2010) Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis, *Semin. Liver Dis.*, **30**, 245-257, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255354>.
17. Noy, R., and Pollard, J. W. (2014) Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy, *Immunity*, **41**, 49-61, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>.
18. Ginhoux, F., and Jung, S. (2014) Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis, *Nat. Rev. Immunol.*, **14**, 392-404, <https://doi.org/10.1038/nri3671>.
19. Epelman, S., Lavine, K. J., and Randolph, G. J. (2014) Origin and functions of tissue macrophages, *Immunity*, **41**, 21-35, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>.
20. Varol, C., Mildner, A., and Jung, S. (2015) Macrophages: development and tissue specialization, *Annu. Rev. Immunol.*, **33**, 643-675, <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220>.
21. Hussell, T., and Bell, T. J. (2014) Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context, *Nat. Rev. Immunol.*, **14**, 81-93, <https://doi.org/10.1038/nri3600>.
22. Viola, A., Munari, F., Sanchez-Rodriguez, R., Scolaro, T., and Castegna, A. (2019) The metabolic signature of macrophage responses, *Front. Immunol.*, **10**, 1462, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462>.
23. Sica, A., and Mantovani, A. (2012) Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas, *J. Clin. Invest.*, **122**, 787-795, <https://doi.org/10.1172/JCI59643>.
24. Ginhoux, F., and Williams, M. (2016) Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis, *Immunity*, **44**, 439-449, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024>.
25. Hoeffel, G., and Ginhoux, F. (2015) Ontogeny of tissue-resident macrophages, *Front. Immunol.*, **6**, 486, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00486>.
26. Wculek, S. K., Dunphy, G., Heras-Murillo, I., Mastrangelo, A., and Sancho, D. (2022) Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology, *Cell. Mol. Immunol.*, **19**, 384-408, <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00791-9>.
27. Wang, N., Liang, H., and Zen, K. (2014) Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance, *Front. Immunol.*, **5**, 614, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00614>.
28. Mills, C. D., Kincaid, K., Alt, J. M., Heilman, M. J., and Hill, A. M. (2000) M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm, *J. Immunol.*, **164**, 6166-6173, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>.
29. Biswas, S. K., and Mantovani, A. (2010) Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm, *Nat. Immunol.*, **11**, 889-896, <https://doi.org/10.1038/ni.1937>.
30. Geiss, C., Salas, E., Guevara-Coto, J., Regnier-Vigouroux, A., and Mora-Rodriguez, R. A. (2022) Multistability in macrophage activation pathways and metabolic implications, *Cells*, **11**, <https://doi.org/10.3390/cells11030404>.
31. 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., and Artyomov, M. N. (2015) Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization, *Immunity*, **42**, 419-430, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.005>.
32. Tannahill, G. M., Curtis, A. M., Adamik, J., Palsson-McDermott, E. M., McGettrick, A. F., Goel, G., Frezza, C., Bernard, N. J., Kelly, B., Foley, N. H., Zheng, L., Gardet, A., Tong, Z., Jany, S. S., Corr, S. C., Haneklaus, M., Caffrey, B. E., Pierce, K.,

- Walmsley, S., Beasley, F. C., et al. (2013) Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha, *Nature*, **496**, 238-242, <https://doi.org/10.1038/nature11986>.
33. Lin, J., Kong, Q., Hao, W., and Hu, W. (2020) High glucose contributes to the polarization of peritoneal macrophages to the M2 phenotype *in vivo* and *in vitro*, *Mol. Med. Rep.*, **22**, 127-134, <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11130>.
34. Fukuzumi, M., Shinomiya, H., Shimizu, Y., Ohishi, K., and Utsumi, S. (1996) Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT1, *Infect. Immun.*, **64**, 108-112, <https://doi.org/10.1128/iai.64.1.108-112.1996>.
35. Rodriguez-Prados, J. C., Traves, P. G., Cuenca, J., Rico, D., Aragones, J., Martin-Sanz, P., Cascante, M., and Bosca, L. (2010) Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation, *J. Immunol.*, **185**, 605-614, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901698>.
36. Wang, F., Zhang, S., Vuckovic, I., Jeon, R., Lerman, A., Folmes, C. D., Dzeja, P. P., and Herrmann, J. (2018) Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation, *Cell Metab.*, **28**, 463-475 e464, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.012>.
37. Hackett, E. E., Charles-Messance, H., O'Leary, S. M., Gleeson, L. E., Munoz-Wolf, N., Case, S., Wedderburn, A., Johnston, D. G. W., Williams, M. A., Smyth, A., Ouimet, M., Moore, K. J., Lavelle, E. C., Corr, S. C., Gordon, S. V., Keane, J., and Sheedy, F. J. (2020) *Mycobacterium tuberculosis* limits host glycolysis and IL-1beta by restriction of PFK-M via microRNA-21, *Cell Rep.*, **30**, 124-136 e124, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.015>.
38. Chen, R., Wang, J., Dai, X., Wu, S., Huang, Q., Jiang, L., and Kong, X. (2022) Augmented PFKFB3-mediated glycolysis by interferon-gamma promotes inflammatory M1 polarization through the JAK2/STAT1 pathway in local vascular inflammation in Takayasu arteritis, *Arthritis Res. Ther.*, **24**, 266, <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02960-1>.
39. Galvan-Pena, S., Carroll, R. G., Newman, C., Hinchy, E. C., Palsson-McDermott, E., Robinson, E. K., Covarrubias, S., Nadin, A., James, A. M., Haneklaus, M., Carpenter, S., Kelly, V. P., Murphy, M. P., Modis, L. K., and O'Neill, L. A. (2019) Malonylation of GAPDH is an inflammatory signal in macrophages, *Nat. Commun.*, **10**, 338, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08187-6>.
40. Xie, M., Yu, Y., Kang, R., Zhu, S., Yang, L., Zeng, L., Sun, X., Yang, M., Billiar, T. R., Wang, H., Cao, L., Jiang, J., and Tang, D. (2016) PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation, *Nat. Commun.*, **7**, 13280, <https://doi.org/10.1038/ncomms13280>.
41. Wang, T., Liu, H., Lian, G., Zhang, S. Y., Wang, X., and Jiang, C. (2017) HIF 1alpha-induced glycolysis metabolism is essential to the activation of inflammatory macrophages, *Mediators Inflamm.*, **2017**, 9029327, <https://doi.org/10.1155/2017/9029327>.
42. Van Uden, P., Kenneth, N. S., and Rocha, S. (2008) Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha by NF-kappaB, *Biochem. J.*, **412**, 477-484, <https://doi.org/10.1042/BJ20080476>.
43. Blouin, C. C., Page, E. L., Soucy, G. M., and Richard, D. E. (2004) Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: implication of hypoxia-inducible factor 1alpha, *Blood*, **103**, 1124-1130, <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2427>.
44. Rius, J., Guma, M., Schachtrup, C., Akassoglou, K., Zinkernagel, A. S., Nizet, V., Johnson, R. S., Haddad, G. G., and Karin, M. (2008) NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha, *Nature*, **453**, 807-811, <https://doi.org/10.1038/nature06905>.
45. Joshi, S., Singh, A. R., Zulcic, M., and Durden, D. L. (2014) A macrophage-dominant PI3K isoform controls hypoxia-induced HIF1alpha and HIF2alpha stability and tumor growth, angiogenesis, and metastasis, *Mol. Cancer Res.*, **12**, 1520-1531, <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0682>.
46. Arranz, A., Doxaki, C., Vergadi, E., Martinez de la Torre, Y., Vaporidi, K., Lagoudaki, E. D., Ieronymaki, E., Androulidaki, A., Venihaki, M., Margioris, A. N., Stathopoulos, E. N., Tsiachlis, P. N., and Tsatsanis, C. (2012) Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 9517-9522, <https://doi.org/10.1073/pnas.1119038109>.
47. Cheng, S. C., Quintin, J., Cramer, R. A., Shephardson, K. M., Saeed, S., Kumar, V., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Martens, J. H., Rao, N. A., Aghajani-Refah, A., Manjeri, G. R., Li, Y., Ifrim, D. C., Arts, R. J., van der Veer, B. M., Deen, P. M., Logie, C., O'Neill, L. A., Willems, P., van de Veerdonk, F. L., et al. (2014) mTOR- and HIF-1alpha-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity, *Science*, **345**, 1250684, <https://doi.org/10.1126/science.1250684>.
48. Kelley, T. W., Graham, M. M., Doseff, A. I., Pomerantz, R. W., Lau, S. M., Ostrowski, M. C., Franke, T. F., and Marsh, C. B. (1999) Macrophage colony-stimulating factor promotes cell survival through Akt/protein kinase B, *J. Biol. Chem.*, **274**, 26393-26398, <https://doi.org/10.1074/jbc.274.37.26393>.
49. Vergadi, E., Ieronymaki, E., Lyroni, K., Vaporidi, K., and Tsatsanis, C. (2017) Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization, *J. Immunol.*, **198**, 1006-1014, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601515>.
50. Palsson-McDermott, E. M., Curtis, A. M., Goel, G., Lauterbach, M. A., Sheedy, F. J., Gleeson, L. E., van den Bosch, M. W., Quinn, S. R., Domingo-Fernandez, R., Johnston, D. G., Jiang, J. K., Israelsen, W. J., Keane, J., Thomas, C., Clish, C., Vander Heiden, M., Xavier, R. J., and O'Neill, L. A. (2015) Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1alpha activity

- and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages, *Cell Metab.*, **21**, 65-80, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.005>.
51. Mills, E. L., and O'Neill, L. A. (2016) Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal, *Eur. J. Immunol.*, **46**, 13-21, <https://doi.org/10.1002/eji.201445427>.
 52. Baardman, J., Verberk, S. G. S., Prange, K. H. M., van Weeghel, M., van der Velden, S., Ryan, D. G., Wust, R. C. I., Neele, A. E., Speijer, D., Denis, S. W., Witte, M. E., Houtkooper, R. H., O'Neill, L. A., Knatko, E. V., Dinkova-Kostova, A. T., Lutgens, E., de Winther, M. P. J., and Van den Bossche, J. (2018) A defective pentose phosphate pathway reduces inflammatory macrophage responses during hypercholesterolemia, *Cell Rep.*, **25**, 2044-2052 e2045, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.092>.
 53. Yi, L., Liu, Q., Orandle, M. S., Sadiq-Ali, S., Koontz, S. M., Choi, U., Torres-Velez, F. J., and Jackson, S. H. (2012) p47(phox) directs murine macrophage cell fate decisions, *Am. J. Pathol.*, **180**, 1049-1058, <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.019>.
 54. Haschemi, A., Kosma, P., Gille, L., Evans, C. R., Burant, C. F., Starkl, P., Knapp, B., Haas, R., Schmid, J. A., Jandl, C., Amir, S., Lubec, G., Park, J., Esterbauer, H., Bilban, M., Brizuela, L., Pospisilik, J. A., Otterbein, L. E., and Wagner, O. (2012) The sedoheptulose kinase CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism, *Cell Metab.*, **15**, 813-826, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.023>.
 55. He, D., Mao, Q., Jia, J., Wang, Z., Liu, Y., Liu, T., Luo, B., and Zhang, Z. (2021) Pentose phosphate pathway regulates tolerogenic apoptotic cell clearance and immune tolerance, *Front. Immunol.*, **12**, 797091, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.797091>.
 56. Huang, S. C., Everts, B., Ivanova, Y., O'Sullivan, D., Nascimento, M., Smith, A. M., Beatty, W., Love-Gregory, L., Lam, W. Y., O'Neill, C. M., Yan, C., Du, H., Abumrad, N. A., Urban, J. F., Jr., Artyomov, M. N., Pearce, E. L., and Pearce, E. J. (2014) Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages, *Nat. Immunol.*, **15**, 846-855, <https://doi.org/10.1038/ni.2956>.
 57. Van den Bossche, J., Baardman, J., Otto, N. A., van der Velden, S., Neele, A. E., van den Berg, S. M., Luque-Martin, R., Chen, H. J., Boshuizen, M. C., Ahmed, M., Hoeksema, M. A., de Vos, A. F., and de Winther, M. P. (2016) Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages, *Cell Rep.*, **17**, 684-696, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.008>.
 58. Garaude, J., Acin-Perez, R., Martinez-Cano, S., Enamorado, M., Ugolini, M., Nistal-Villan, E., Hervas-Stubbs, S., Pelegrin, P., Sander, L. E., Enriquez, J. A., and Sancho, D. (2016) Mitochondrial respiratory-chain adaptations in macrophages contribute to antibacterial host defense, *Nat. Immunol.*, **17**, 1037-1045, <https://doi.org/10.1038/ni.3509>.
 59. Vats, D., Mukundan, L., Odegaard, J. I., Zhang, L., Smith, K. L., Morel, C. R., Wagner, R. A., Greaves, D. R., Murray, P. J., and Chawla, A. (2006) Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation, *Cell Metab.*, **4**, 13-24, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.05.011>.
 60. Turrens, J. F. (2003) Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *J. Physiol.*, **552**, 335-344, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>.
 61. Suski, J. M., Lebiedzinska, M., Bonora, M., Pinton, P., Duszynski, J., and Wieckowski, M. R. (2012) Relation between mitochondrial membrane potential and ROS formation, *Methods Mol. Biol.*, **810**, 183-205, https://doi.org/10.1007/978-1-61779-382-0_12.
 62. Bulua, A. C., Simon, A., Maddipati, R., Pelletier, M., Park, H., Kim, K. Y., Sack, M. N., Kastner, D. L., and Siegel, R. M. (2011) Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS), *J. Exp. Med.*, **208**, 519-533, <https://doi.org/10.1084/jem.20102049>.
 63. West, A. P., Brodsky, I. E., Rahner, C., Woo, D. K., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Walsh, M. C., Choi, Y., Shadel, G. S., and Ghosh, S. (2011) TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS, *Nature*, **472**, 476-480, <https://doi.org/10.1038/nature09973>.
 64. Agita, A., and Alsagaff, M. T. (2017) Inflammation, immunity, and hypertension, *Acta Med. Indones.*, **49**, 158-165.
 65. He, W., Miao, F. J., Lin, D. C., Schwandner, R. T., Wang, Z., Gao, J., Chen, J. L., Tian, H., and Ling, L. (2004) Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors, *Nature*, **429**, 188-193, <https://doi.org/10.1038/nature02488>.
 66. Hooftman, A., and O'Neill, L. A. J. (2019) The immunomodulatory potential of the metabolite itaconate, *Trends Immunol.*, **40**, 687-698, <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.007>.
 67. Infantino, V., Iacobazzi, V., Menga, A., Avantiaggiati, M. L., and Palmieri, F. (2014) A key role of the mitochondrial citrate carrier (SLC25A1) in TNF α - and IFN γ -triggered inflammation, *Biochim. Biophys. Acta*, **1839**, 1217-1225, <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.07.013>.
 68. Icard, P., Coquerel, A., Wu, Z., Gligorov, J., Fuks, D., Fournel, L., Lincet, H., and Simula, L. (2021) Understanding the central role of citrate in the metabolism of cancer cells and tumors: An Update, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, <https://doi.org/10.3390/ijms22126587>.

69. Infantino, V., Pierri, C. L., and Iacobazzi, V. (2019) Metabolic routes in inflammation: the citrate pathway and its potential as therapeutic target, *Curr. Med. Chem.*, **26**, 7104-7116, <https://doi.org/10.2174/0929867325666180510124558>.
70. Lampropoulou, V., Sergushichev, A., Bambouskova, M., Nair, S., Vincent, E. E., Loginicheva, E., Cervantes-Barragan, L., Ma, X., Huang, S. C., Griss, T., Weinheimer, C. J., Khader, S., Randolph, G. J., Pearce, E. J., Jones, R. G., Diwan, A., Diamond, M. S., and Artyomov, M. N. (2016) Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation, *Cell Metab.*, **24**, 158-166, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.004>.
71. Nemeth, B., Doczi, J., Csete, D., Kacso, G., Ravasz, D., Adams, D., Kiss, G., Nagy, A. M., Horvath, G., Tretter, L., Mocsai, A., Csepanyi-Komi, R., Iordanov, I., Adam-Vizi, V., and Chinopoulos, C. (2016) Abolition of mitochondrial substrate-level phosphorylation by itaconic acid produced by LPS-induced Irg1 expression in cells of murine macrophage lineage, *FASEB J.*, **30**, 286-300, <https://doi.org/10.1096/fj.15-279398>.
72. Qin, W., Qin, K., Zhang, Y., Jia, W., Chen, Y., Cheng, B., Peng, L., Chen, N., Liu, Y., Zhou, W., Wang, Y. L., Chen, X., and Wang, C. (2019) S-glycosylation-based cysteine profiling reveals regulation of glycolysis by itaconate, *Nat. Chem. Biol.*, **15**, 983-991, <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0323-5>.
73. Mills, E. L., Ryan, D. G., Prag, H. A., Dikovskaya, D., Menon, D., Zaslona, Z., Jedrychowski, M. P., Costa, A. S. H., Higgins, M., Hams, E., Szpyt, J., Runtsch, M. C., King, M. S., McGouran, J. F., Fischer, R., Kessler, B. M., McGettrick, A. F., Hughes, M. M., Carroll, R. G., Booty, L. M., et al. (2018) Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1, *Nature*, **556**, 113-117, <https://doi.org/10.1038/nature25986>.
74. Zhu, X., Guo, Y., Liu, Z., Yang, J., Tang, H., and Wang, Y. (2021) Itaconic acid exerts anti-inflammatory and antibacterial effects via promoting pentose phosphate pathway to produce ROS, *Sci. Rep.*, **11**, 18173, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97352-x>.
75. Bambouskova, M., Gorvel, L., Lampropoulou, V., Sergushichev, A., Loginicheva, E., Johnson, K., Korenfeld, D., Mathyer, M. E., Kim, H., Huang, L. H., Duncan, D., Bregman, H., Keskin, A., Santeford, A., Apte, R. S., Sehgal, R., Johnson, B., Amarasinghe, G. K., Soares, M. P., Satoh, T., et al. (2018) Electrophilic properties of itaconate and derivatives regulate the IkappaBzeta-ATF3 inflammatory axis, *Nature*, **556**, 501-504, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0052-z>.
76. Bambouskova, M., Potuckova, L., Paulenda, T., Kerndl, M., Mogilenko, D. A., Lizotte, K., Swain, A., Hayes, S., Sheldon, R. D., Kim, H., Kapadnis, U., Ellis, A. E., Isaguirre, C., Burdess, S., Laha, A., Amarasinghe, G. K., Chubukov, V., Roddy, T. P., Diamond, M. S., Jones, R. G., et al. (2021) Itaconate confers tolerance to late NLRP3 inflammasome activation, *Cell Rep.*, **34**, 108756, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108756>.
77. Hooftman, A., Angiari, S., Hester, S., Corcoran, S. E., Runtsch, M. C., Ling, C., Ruzek, M. C., Slivka, P. F., McGettrick, A. F., Banahan, K., Hughes, M. M., Irvine, A. D., Fischer, R., and O'Neill, L. A. J. (2020) The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation, *Cell Metab.*, **32**, 468-478 e467, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.016>.
78. Puchalska, P., Huang, X., Martin, S. E., Han, X., Patti, G. J., and Crawford, P. A. (2018) Isotope tracing untargeted metabolomics reveals macrophage polarization-state-specific metabolic coordination across intracellular compartments, *iScience*, **9**, 298-313, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.029>.
79. Runtsch, M. C., Angiari, S., Hooftman, A., Wadhwa, R., Zhang, Y., Zheng, Y., Spina, J. S., Ruzek, M. C., Argiriadi, M. A., McGettrick, A. F., Mendez, R. S., Zotta, A., Peace, C. G., Walsh, A., Chirillo, R., Hams, E., Fallon, P. G., Jayaraman, R., Dua, K., Brown, A. C., et al. (2022) Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages, *Cell Metab.*, **34**, 487-501 e488, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.002>.
80. Weiss, J. M., Davies, L. C., Karwan, M., Ileva, L., Ozaki, M. K., Cheng, R. Y., Ridnour, L. A., Annunziata, C. M., Wink, D. A., and McVicar, D. W. (2018) Itaconic acid mediates crosstalk between macrophage metabolism and peritoneal tumors, *J. Clin. Invest.*, **128**, 3794-3805, <https://doi.org/10.1172/JCI99169>.
81. (2023) Myeloid-derived itaconate suppresses antitumor immunity, *Cancer Discov.*, **13**, 255, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-RW2022-213>.
82. Wang, F., Wang, K., Xu, W., Zhao, S., Ye, D., Wang, Y., Xu, Y., Zhou, L., Chu, Y., Zhang, C., Qin, X., Yang, P., and Yu, H. (2017) SIRT5 desuccinylates and activates pyruvate kinase M2 to block macrophage IL-1beta production and to prevent DSS-induced colitis in mice, *Cell Rep.*, **19**, 2331-2344, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.065>.
83. Kelly, B., and O'Neill, L. A. (2015) Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity, *Cell Res.*, **25**, 771-784, <https://doi.org/10.1038/cr.2015.68>.
84. Littlewood-Evans, A., Sarret, S., Apfel, V., Loesle, P., Dawson, J., Zhang, J., Muller, A., Tigani, B., Kneuer, R., Patel, S., Valeaux, S., Gommermann, N., Rubic-Schneider, T., Junt, T., and Carballido, J. M. (2016) GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis, *J. Exp. Med.*, **213**, 1655-1662, <https://doi.org/10.1084/jem.20160061>.
85. Hooftman, A., Peace, C. G., Ryan, D. G., Day, E. A., Yang, M., McGettrick, A. F., Yin, M., Montano, E. N., Huo, L., Toller-Kawahisa, J. E., Zecchini, V., Ryan, T. A. J., Bolado-Carrancio, A., Casey, A. M., Prag, H. A., Costa, A. S. H.,

- De Los Santos, G., Ishimori, M., Wallace, D. J., Venuturupalli, S., et al. (2023) Macrophage fumarate hydratase restrains mtRNA-mediated interferon production, *Nature*, **615**, 490-498, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05720-6>.
86. Zaslona, Z., and O'Neill, L. A. J. (2020) Cytokine-like roles for metabolites in immunity, *Mol. Cell*, **78**, 814-823, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.002>.
 87. Tsukada, Y., Fang, J., Erdjument-Bromage, H., Warren, M. E., Borchers, C. H., Tempst, P., and Zhang, Y. (2006) Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins, *Nature*, **439**, 811-816, <https://doi.org/10.1038/nature04433>.
 88. Tahiliani, M., Koh, K. P., Shen, Y., Pastor, W. A., Bandukwala, H., Brudno, Y., Agarwal, S., Iyer, L. M., Liu, D. R., Aravind, L., and Rao, A. (2009) Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1, *Science*, **324**, 930-935, <https://doi.org/10.1126/science.1170116>.
 89. Liu, Z., Gan, L., Zhang, T., Ren, Q., and Sun, C. (2018) Melatonin alleviates adipose inflammation through elevating alpha-ketoglutarate and diverting adipose-derived exosomes to macrophages in mice, *J. Pineal Res.*, **64**, <https://doi.org/10.1111/jpi.12455>.
 90. 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) alpha-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming, *Nat. Immunol.*, **18**, 985-994, <https://doi.org/10.1038/ni.3796>.
 91. Dang, L., White, D. W., Gross, S., Bennett, B. D., Bittinger, M. A., Driggers, E. M., Fantin, V. R., Jang, H. G., Jin, S., Keenan, M. C., Marks, K. M., Prins, R. M., Ward, P. S., Yen, K. E., Liao, L. M., Rabinowitz, J. D., Cantley, L. C., Thompson, C. B., Vander Heiden, M. G., and Su, S. M. (2009) Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate, *Nature*, **462**, 739-744, <https://doi.org/10.1038/nature08617>.
 92. Dang, L., White, D. W., Gross, S., Bennett, B. D., Bittinger, M. A., Driggers, E. M., Fantin, V. R., Jang, H. G., Jin, S., Keenan, M. C., Marks, K. M., Prins, R. M., Ward, P. S., Yen, K. E., Liao, L. M., Rabinowitz, J. D., Cantley, L. C., Thompson, C. B., Vander Heiden, M. G., and Su, S. M. (2010) Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate, *Nature*, **465**, 966, <https://doi.org/10.1038/nature09132>.
 93. Carey, B. W., Finley, L. W., Cross, J. R., Allis, C. D., and Thompson, C. B. (2015) Intracellular alpha-ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells, *Nature*, **518**, 413-416, <https://doi.org/10.1038/nature13981>.
 94. Sciacovelli, M., Goncalves, E., Johnson, T. I., Zecchini, V. R., da Costa, A. S., 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., et al. (2016) Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition, *Nature*, **537**, 544-547, <https://doi.org/10.1038/nature19353>.
 95. Du, X., and Hu, H. (2021) The roles of 2-hydroxyglutarate, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 651317, <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.651317>.
 96. Williams, N. C., Ryan, D. G., Costa, A. S. H., Mills, E. L., Jedrychowski, M. P., Cloonan, S. M., Frezza, C., and O'Neill, L. A. (2022) Signaling metabolite L-2-hydroxyglutarate activates the transcription factor HIF-1alpha in lipopolysaccharide-activated macrophages, *J. Biol. Chem.*, **298**, 101501, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101501>.
 97. De Goede, K. E., Harber, K. J., Gorki, F. S., Verberk, S. G. S., Groh, L. A., Keuning, E. D., Struys, E. A., van Weeghel, M., Haschemi, A., de Winther, M. P. J., van Dierendonck, X., and Van den Bossche, J. (2022) d-2-Hydroxyglutarate is an anti-inflammatory immunometabolite that accumulates in macrophages after TLR4 activation, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, **1868**, 166427, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166427>.
 98. Kieler, M., Hofmann, M., and Schabbauer, G. (2021) More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization, *FEBS J.*, **288**, 3694-3714, <https://doi.org/10.1111/febs.15715>.
 99. Sivangala Thandi, R., Radhakrishnan, R. K., Tripathi, D., Paidipally, P., Azad, A. K., Schlesinger, L. S., Samten, B., Mulik, S., and Vankayalapati, R. (2020) Ornithine-A urea cycle metabolite enhances autophagy and controls *Mycobacterium tuberculosis* infection, *Nat. Commun.*, **11**, 3535, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17310-5>.
 100. Gutierrez, M. G., Master, S. S., Singh, S. B., Taylor, G. A., Colombo, M. I., and Deretic, V. (2004) Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages, *Cell*, **119**, 753-766, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.038>.
 101. Brown, G. C., and Cooper, C. E. (1994) Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase, *FEBS Lett.*, **356**, 295-298, [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01290-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01290-3).
 102. Cleeter, M. W., Cooper, J. M., Darley-Usmar, V. M., Moncada, S., and Schapira, A. H. (1994) Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases, *FEBS Lett.*, **345**, 50-54, [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)00424-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)00424-2).
 103. Jin, Z., Wei, W., Yang, M., Du, Y., and Wan, Y. (2014) Mitochondrial complex I activity suppresses inflammation and enhances bone resorption by shifting macrophage-osteoclast polarization, *Cell Metab.*, **20**, 483-498, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.011>.

104. McNeill, E., Crabtree, M. J., Sahgal, N., Patel, J., Chuaiphichai, S., Iqbal, A. J., Hale, A. B., Greaves, D. R., and Channon, K. M. (2015) Regulation of iNOS function and cellular redox state by macrophage Gch1 reveals specific requirements for tetrahydrobiopterin in NRF2 activation, *Free Radic. Biol. Med.*, **79**, 206-216, <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.575>.
105. Seim, G. L., Britt, E. C., John, S. V., Yeo, F. J., Johnson, A. R., Eisenstein, R. S., Pagliarini, D. J., and Fan, J. (2019) Two-stage metabolic remodelling in macrophages in response to lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulation, *Nat. Metab.*, **1**, 731-742, <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0083-2>.
106. Palmieri, E. M., Gonzalez-Cotto, M., Baseler, W. A., Davies, L. C., Ghesquiere, B., Maio, N., Rice, C. M., Rouault, T. A., Cassel, T., Higashi, R. M., Lane, A. N., Fan, T. W., Wink, D. A., and McVicar, D. W. (2020) Nitric oxide orchestrates metabolic rewiring in M1 macrophages by targeting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase, *Nat. Commun.*, **11**, 698, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14433-7>.
107. Byles, V., Covarrubias, A. J., Ben-Sahra, I., Lamming, D. W., Sabatini, D. M., Manning, B. D., and Horng, T. (2013) The TSC-mTOR pathway regulates macrophage polarization, *Nat. Commun.*, **4**, 2834, <https://doi.org/10.1038/ncomms3834>.
108. Newsholme, P., Gordon, S., and Newsholme, E. A. (1987) Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages, *Biochem. J.*, **242**, 631-636, <https://doi.org/10.1042/bj2420631>.
109. Meiser, J., Kramer, L., Sapcarciu, S. C., Battello, N., Ghelfi, J., D'Herouel, A. F., Skupin, A., and Hiller, K. (2016) Pro-inflammatory macrophages sustain pyruvate oxidation through pyruvate dehydrogenase for the synthesis of itaconate and to enable cytokine expression, *J. Biol. Chem.*, **291**, 3932-3946, <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.676817>.
110. Funk, J. L., Feingold, K. R., Moser, A. H., and Grunfeld, C. (1993) Lipopolysaccharide stimulation of RAW 264.7 macrophages induces lipid accumulation and foam cell formation, *Atherosclerosis*, **98**, 67-82, [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90224-i](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90224-i).
111. Hu, L., Yu, Y., Huang, H., Fan, H., Hu, L., Yin, C., Li, K., Fulton, D. J., and Chen, F. (2016) Epigenetic regulation of interleukin 6 by histone acetylation in macrophages and its role in paraquat-induced pulmonary fibrosis, *Front. Immunol.*, **7**, 696, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00696>.
112. Zhang, Q., Zhao, K., Shen, Q., Han, Y., Gu, Y., Li, X., Zhao, D., Liu, Y., Wang, C., Zhang, X., Su, X., Liu, J., Ge, W., Levine, R. L., Li, N., and Cao, X. (2015) Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6, *Nature*, **525**, 389-393, <https://doi.org/10.1038/nature15252>.
113. Biswas, S. K., and Lopez-Collazo, E. (2009) Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance, *Trends Immunol.*, **30**, 475-487, <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.009>.
114. Palmieri, E. M., Menga, A., Martin-Perez, R., Quinto, A., Riera-Domingo, C., De Tullio, G., Hooper, D. C., Lamers, W. H., Ghesquiere, B., McVicar, D. W., Guarini, A., Mazzone, M., and Castegna, A. (2017) Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis, *Cell Rep.*, **20**, 1654-1666, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.054>.
115. Kelly, B., Tannahill, G. M., Murphy, M. P., and O'Neill, L. A. (2015) Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH:Ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1beta (IL-1beta) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages, *J. Biol. Chem.*, **290**, 20348-20359, <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.662114>.
116. Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., and Tschopp, J. (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation, *Nature*, **469**, 221-225, <https://doi.org/10.1038/nature09663>.
117. Thimmulappa, R. K., Lee, H., Rangasamy, T., Reddy, S. P., Yamamoto, M., Kensler, T. W., and Biswal, S. (2006) Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis, *J. Clin. Invest.*, **116**, 984-995, <https://doi.org/10.1172/JCI25790>.
118. Kobayashi, E. H., Suzuki, T., Funayama, R., Nagashima, T., Hayashi, M., Sekine, H., Tanaka, N., Moriguchi, T., Motohashi, H., Nakayama, K., and Yamamoto, M. (2016) Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription, *Nat. Commun.*, **7**, 11624, <https://doi.org/10.1038/ncomms11624>.
119. Yu, W., Wang, Z., Zhang, K., Chi, Z., Xu, T., Jiang, D., Chen, S., Li, W., Yang, X., Zhang, X., Wu, Y., and Wang, D. (2019) One-carbon metabolism supports S-adenosylmethionine and histone methylation to drive inflammatory macrophages, *Mol. Cell*, **75**, 1147-1160 e1145, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.06.039>.
120. Castoldi, A., Monteiro, L. B., van Teijlingen Bakker, N., Sanin, D. E., Rana, N., Corrado, M., Cameron, A. M., Hassler, F., Matsushita, M., Caputa, G., Klein Geltink, R. I., Buscher, J., Edwards-Hicks, J., Pearce, E. L., and Pearce, E. J. (2020) Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function, *Nat. Commun.*, **11**, 4107, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17881-3>.
121. Morgan, P. K., Huynh, K., Pernes, G., Miotto, P. M., Mellett, N. A., Giles, C., Meikle, P. J., Murphy, A. J., and Lancaster, G. I. (2021) Macrophage polarization state affects lipid composition and the channeling of exogenous fatty acids into endogenous lipid pools, *J. Biol. Chem.*, **297**, 101341, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101341>.

122. Guerrini, V., and Gennaro, M. L. (2019) Foam cells: one size doesn't fit all, *Trends Immunol.*, **40**, 1163-1179, <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.002>.
123. Im, S. S., Yousef, L., Blaschitz, C., Liu, J. Z., Edwards, R. A., Young, S. G., Raffatellu, M., and Osborne, T. F. (2011) Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a, *Cell Metab.*, **13**, 540-549, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.04.001>.
124. Batista-Gonzalez, A., Vidal, R., Criollo, A., and Carreno, L. J. (2019) New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages, *Front. Immunol.*, **10**, 2993, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02993>.
125. Van Dierendonck, X., Sanceri, T., Alves-Guerra, M. C., and Stienstra, R. (2020) The role of uncoupling protein 2 in macrophages and its impact on obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance, *J. Biol. Chem.*, **295**, 17535-17548, <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014868>.
126. Yeudall, S., Upchurch, C. M., Seegren, P. V., Pavelec, C. M., Greulich, J., Lemke, M. C., Harris, T. E., Desai, B. N., Hoehn, K. L., and Leitinger, N. (2022) Macrophage acetyl-CoA carboxylase regulates acute inflammation through control of glucose and lipid metabolism, *Sci. Adv.*, **8**, eabq1984, <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq1984>.
127. Nomura, M., Liu, J., Rovira, II, Gonzalez-Hurtado, E., Lee, J., Wolfgang, M. J., and Finkel, T. (2016) Fatty acid oxidation in macrophage polarization, *Nat. Immunol.*, **17**, 216-217, <https://doi.org/10.1038/ni.3366>.
128. Divakaruni, A. S., Hsieh, W. Y., Minarrieta, L., Duong, T. N., Kim, K. K. O., Desousa, B. R., Andreyev, A. Y., Bowman, C. E., Caradonna, K., Dranka, B. P., Ferrick, D. A., Liesa, M., Stiles, L., Rogers, G. W., Braas, D., Ciaraldi, T. P., Wolfgang, M. J., Sparwasser, T., Berod, L., Bensinger, S. J., et al. (2018) Etomoxir inhibits macrophage polarization by disrupting CoA homeostasis, *Cell Metab.*, **28**, 490-503 e497, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.001>.
129. Van den Bossche, J., O'Neill, L. A., and Menon, D. (2017) Macrophage immunometabolism: where are we (going)? *Trends Immunol.*, **38**, 395-406, <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.001>.
130. Moon, J. S., Nakahira, K., Chung, K. P., DeNicola, G. M., Koo, M. J., Pabon, M. A., Rooney, K. T., Yoon, J. H., Ryter, S. W., Stout-Delgado, H., and Choi, A. M. (2016) NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages, *Nat. Med.*, **22**, 1002-1012, <https://doi.org/10.1038/nm.4153>.
131. Olona, A., Leishman, S., and Anand, P. K. (2022) The NLRP3 inflammasome: regulation by metabolic signals, *Trends Immunol.*, **43**, 978-989, <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.10.003>.
132. Kumar, S., Mittal, S., Gupta, P., Singh, M., Chaluvally-Raghavan, P., and Pradeep, S. (2022) Metabolic reprogramming in tumor-associated macrophages in the ovarian tumor microenvironment, *Cancers (Basel)*, **14**, <https://doi.org/10.3390/cancers14215224>.
133. Wu, L., Zhang, X., Zheng, L., Zhao, H., Yan, G., Zhang, Q., Zhou, Y., Lei, J., Zhang, J., Wang, J., Xin, R., Jiang, L., Peng, J., Chen, Q., Lam, S. M., Shui, G., Miao, H., and Li, Y. (2020) RIPK3 orchestrates fatty acid metabolism in tumor-associated macrophages and hepatocarcinogenesis, *Cancer Immunol. Res.*, **8**, 710-721, <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0261>.
134. Covarrubias, A. J., Aksoylar, H. I., and Horng, T. (2015) Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling, *Semin. Immunol.*, **27**, 286-296, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.08.001>.
135. Kang, S., and Kumanogoh, A. (2020) The spectrum of macrophage activation by immunometabolism, *Int. Immunol.*, **32**, 467-473, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa017>.
136. Dibble, C. C., and Manning, B. D. (2013) Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output, *Nat. Cell Biol.*, **15**, 555-564, <https://doi.org/10.1038/ncb2763>.
137. Weichhart, T., Hengstschlager, M., and Linke, M. (2015) Regulation of innate immune cell function by mTOR, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 599-614, <https://doi.org/10.1038/nri3901>.
138. Weichhart, T., Costantino, G., Poglitsch, M., Rosner, M., Zeyda, M., Stuhlmeier, K. M., Kolbe, T., Stulnig, T. M., Horl, W. H., Hengstschlager, M., Muller, M., and Saemann, M. D. (2008) The TSC-mTOR signaling pathway regulates the innate inflammatory response, *Immunity*, **29**, 565-577, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.08.012>.
139. Robey, R. B., and Hay, N. (2009) Is Akt the "Warburg kinase"?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis, *Semin. Cancer Biol.*, **19**, 25-31, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.11.010>.
140. Huang, S. C., Smith, A. M., Everts, B., Colonna, M., Pearce, E. L., Schilling, J. D., and Pearce, E. J. (2016) Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation, *Immunity*, **45**, 817-830, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.016>.
141. Biswas, S. K., and Mantovani, A. (2012) Orchestration of metabolism by macrophages, *Cell Metab.*, **15**, 432-437, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.11.013>.
142. Beltrao, P., Bork, P., Krogan, N. J., and van Noort, V. (2013) Evolution and functional cross-talk of protein post-translational modifications, *Mol. Syst. Biol.*, **9**, 714, <https://doi.org/10.1002/msb.201304521>.
143. Stein, S. C., Woods, A., Jones, N. A., Davison, M. D., and Carling, D. (2000) The regulation of AMP-activated protein kinase by phosphorylation, *Biochem. J.*, **345 Pt 3**, 437-443.
144. O'Neill, L. A., and Hardie, D. G. (2013) Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation, *Nature*, **493**, 346-355, <https://doi.org/10.1038/nature11862>.

145. Nath, N., Khan, M., Rattan, R., Mangalam, A., Makkar, R. S., de Meester, C., Bertrand, L., Singh, I., Chen, Y., Viollet, B., and Giri, S. (2009) Loss of AMPK exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis disease severity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **386**, 16-20, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.106>.
146. Mounier, R., Theret, M., Arnold, L., Cuvellier, S., Bultot, L., Goransson, O., Sanz, N., Ferry, A., Sakamoto, K., Foretz, M., Viollet, B., and Chazaud, B. (2013) AMPK α 1 regulates macrophage skewing at the time of resolution of inflammation during skeletal muscle regeneration, *Cell Metab.*, **18**, 251-264, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.017>.
147. Sag, D., Carling, D., Stout, R. D., and Suttles, J. (2008) Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype, *J. Immunol.*, **181**, 8633-8641, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8633>.
148. Vasamsetti, S. B., Karnewar, S., Kanugula, A. K., Thatipalli, A. R., Kumar, J. M., and Kotamraju, S. (2015) Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis, *Diabetes*, **64**, 2028-2041, <https://doi.org/10.2337/db14-1225>.
149. Seneviratne, A., Cave, L., Hyde, G., Moestrup, S. K., Carling, D., Mason, J. C., Haskard, D. O., and Boyle, J. J. (2021) Metformin directly suppresses atherosclerosis in normoglycaemic mice via haematopoietic adenosine monophosphate-activated protein kinase, *Cardiovasc. Res.*, **117**, 1295-1308, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa171>.
150. Phair, I. R., Nisr, R. B., Howden, A. J. M., Sovakova, M., Alqurashi, N., Foretz, M., Lamont, D., Viollet, B., and Rena, G. (2023) AMPK integrates metabolite and kinase-based immunometabolic control in macrophages, *Mol. Metab.*, **68**, 101661, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101661>.
151. Kadomoto, S., Izumi, K., and Mizokami, A. (2021) Macrophage polarity and disease control, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, <https://doi.org/10.3390/ijms23010144>.
152. Wang, Z., Li, Y., Yang, X., Zhang, L., Shen, H., Xu, W., and Yuan, C. (2019) Protective effects of rapamycin induced autophagy on CLP septic mice, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, **64**, 47-52, <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.01.009>.
153. Ko, J. H., Yoon, S. O., Lee, H. J., and Oh, J. Y. (2017) Rapamycin regulates macrophage activation by inhibiting NLRP3 inflammasome-p38 MAPK-NF κ B pathways in autophagy- and p62-dependent manners, *Oncotarget*, **8**, 40817-40831, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17256>.
154. Wu, M. M., Wang, Q. M., Huang, B. Y., Mai, C. T., Wang, C. L., Wang, T. T., and Zhang, X. J. (2021) Dioscin ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization, *Pharmacol. Res.*, **172**, 105796, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105796>.
155. Hsu, S. P. C., Chen, Y. C., Chiang, H. C., Huang, Y. C., Huang, C. C., Wang, H. E., Wang, Y. S., and Chi, K. H. (2020) Rapamycin and hydroxychloroquine combination alters macrophage polarization and sensitizes glioblastoma to immune checkpoint inhibitors, *J. Neurooncol.*, **146**, 417-426, <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03360-3>.
156. Sun, R. Z., Fan, Y., Liang, X., Gong, T. T., Wang, Q., Liu, H., Shan, Z. Y., and Lei, L. (2018) Rapamycin and FTY720 alleviate atherosclerosis by cross talk of macrophage polarization and autophagy, *Biomed. Res. Int.*, **2018**, 1010248, <https://doi.org/10.1155/2018/1010248>.
157. Fang, S., Wan, X., Zou, X., Sun, S., Hao, X., Liang, C., Zhang, Z., Zhang, F., Sun, B., Li, H., and Yu, B. (2021) Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway, *Cell Death Dis.*, **12**, 88, <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03357-1>.
158. Ursini, F., Russo, E., Pellino, G., D'Angelo, S., Chiaravalloti, A., De Sarro, G., Manfredini, R., and De Giorgio, R. (2018) Metformin and autoimmunity: a "new deal" of an old drug, *Front. Immunol.*, **9**, 1236, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01236>.
159. Feng, X., Chen, W., Ni, X., Little, P. J., Xu, S., Tang, L., and Weng, J. (2021) Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis, *Front. Immunol.*, **12**, 682853, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.682853>.
160. Pajak, B., Siwiak, E., Soltyska, M., Priebe, A., Zielinski, R., Fokt, I., Ziemniak, M., Jaskiewicz, A., Borowski, R., Domoradzki, T., and Priebe, W. (2019) 2-Deoxy-d-glucose and its analogs: from diagnostic to therapeutic agents, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, <https://doi.org/10.3390/ijms21010234>.
161. Luo, W., Hu, H., Chang, R., Zhong, J., Knabel, M., O'Meally, R., Cole, R. N., Pandey, A., and Semenza, G. L. (2011) Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1, *Cell*, **145**, 732-744, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.054>.
162. Anastasiou, D., Yu, Y., Israelsen, W. J., Jiang, J. K., Boxer, M. B., Hong, B. S., Tempel, W., Dimov, S., Shen, M., Jha, A., Yang, H., Mattaini, K. R., Metallo, C. M., Fiske, B. P., Courtney, K. D., Malstrom, S., Khan, T. M., Kung, C., Skoumbourdis, A. P., Veith, H., et al. (2012) Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis, *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 839-847, <https://doi.org/10.1038/nchembio.1060>.
163. Yi, Z., Wu, Y., Zhang, W., Wang, T., Gong, J., Cheng, Y., and Miao, C. (2020) Activator-mediated pyruvate kinase M2 activation contributes to endotoxin tolerance by promoting mitochondrial biogenesis, *Front. Immunol.*, **11**, 595316, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595316>.
164. Welsh, S., Williams, R., Kirkpatrick, L., Paine-Murrieta, G., and Powis, G. (2004) Antitumor activity and pharmacodynamic properties of PX-478, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α , *Mol. Cancer Ther.*, **3**, 233-244.

165. Villa-Roel, N., Ryu, K., Gu, L., Fernandez Esmerats, J., Kang, D. W., Kumar, S., and Jo, H. (2022) Hypoxia inducible factor 1alpha inhibitor PX-478 reduces atherosclerosis in mice, *Atherosclerosis*, **344**, 20-30, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.002>.
166. Mills, E. L., Kelly, B., Logan, A., Costa, A. S. H., Varma, M., Bryant, C. E., Tourlomousis, P., Dabritz, J. H. M., Gottlieb, E., Latorre, I., Corr, S. C., McManus, G., Ryan, D., Jacobs, H. T., Szibor, M., Xavier, R. J., Braun, T., Frezza, C., Murphy, M. P., and O'Neill, L. A. (2016) Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages, *Cell*, **167**, 457-470 e413, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.064>.
167. Yen, K. E., Bittinger, M. A., Su, S. M., and Fantin, V. R. (2010) Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities, *Oncogene*, **29**, 6409-6417, <https://doi.org/10.1038/onc.2010.444>.
168. Chouchani, E. T., Pell, V. R., Gaude, E., Aksentijevic, D., Sundier, S. Y., Robb, E. L., Logan, A., Nadtochiy, S. M., Ord, E. N. J., Smith, A. C., Eyassu, F., Shirley, R., Hu, C. H., Dare, A. J., James, A. M., Rogatti, S., Hartley, R. C., Eaton, S., Costa, A. S. H., Brookes, P. S., et al. (2014) Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS, *Nature*, **515**, 431-435, <https://doi.org/10.1038/nature13909>.
169. Gross, C. C., Schulte-Mecklenbeck, A., Klinsing, S., Posevitz-Fejfar, A., Wiendl, H., and Klotz, L. (2016) Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **3**, e183, <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000183>.
170. Kornberg, M. D., Bhargava, P., Kim, P. M., Putluri, V., Snowman, A. M., Putluri, N., Calabresi, P. A., and Snyder, S. H. (2018) Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity, *Science*, **360**, 449-453, <https://doi.org/10.1126/science.aan4665>.
171. Mrowietz, U., Szepietowski, J. C., Loewe, R., van de Kerkhof, P., Lamarca, R., Ocker, W. G., Tebbs, V. M., and Pau-Charles, I. (2017) Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(R) - and placebo-controlled trial (BRIDGE), *Br. J. Dermatol.*, **176**, 615-623, <https://doi.org/10.1111/bjd.14947>.
172. Han, R., Xiao, J., Zhai, H., and Hao, J. (2016) Dimethyl fumarate attenuates experimental autoimmune neuritis through the nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2/hemoxygenase-1 pathway by altering the balance of M1/M2 macrophages, *J. Neuroinflammation*, **13**, 97, <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0559-x>.
173. Cross, A. H., Misko, T. P., Lin, R. F., Hickey, W. F., Trotter, J. L., and Tilton, R. G. (1994) Aminoguanidine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice, *J. Clin. Invest.*, **93**, 2684-2690, <https://doi.org/10.1172/JCI117282>.
174. Chatterjee, P. K., Patel, N. S., Sivarajah, A., Kvale, E. O., Dugo, L., Cuzzocrea, S., Brown, P. A., Stewart, K. N., Mota-Filipe, H., Britti, D., Yaqoob, M. M., and Thiemermann, C. (2003) GW274150, a potent and highly selective inhibitor of iNOS, reduces experimental renal ischemia/reperfusion injury, *Kidney Int.*, **63**, 853-865, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00802.x>.
175. Dugo, L., Marzocco, S., Mazzon, E., Di Paola, R., Genovese, T., Caputi, A. P., and Cuzzocrea, S. (2004) Effects of GW274150, a novel and selective inhibitor of iNOS activity, in acute lung inflammation, *Br. J. Pharmacol.*, **141**, 979-987, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705683>.
176. Miret, J. J., Kirschmeier, P., Koyama, S., Zhu, M., Li, Y. Y., Naito, Y., Wu, M., Malladi, V. S., Huang, W., Walker, W., Palakurthi, S., Dranoff, G., Hammerman, P. S., Pecot, C. V., Wong, K. K., and Akbay, E. A. (2019) Suppression of myeloid cell arginase activity leads to therapeutic response in a NSCLC mouse model by activating anti-tumor Immunity, *J. Immunother. Cancer*, **7**, 32, <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0504-5>.
177. Steggerda, S. M., Bennett, M. K., Chen, J., Emberley, E., Huang, T., Janes, J. R., Li, W., MacKinnon, A. L., Makkouk, A., Marguier, G., Murray, P. J., Neou, S., Pan, A., Parlati, F., Rodriguez, M. L. M., Van de Velde, L. A., Wang, T., Works, M., Zhang, J., Zhang, W., et al. (2017) Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment, *J. Immunother. Cancer*, **5**, 101, <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0308-4>.
178. Kono, M., Yoshida, N., Maeda, K., and Tsokos, G. C. (2018) Transcriptional factor ICER promotes glutaminolysis and the generation of Th17 cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 2478-2483, <https://doi.org/10.1073/pnas.1714717115>.
179. Takahashi, S., Saegusa, J., Sendo, S., Okano, T., Akashi, K., Irino, Y., and Morinobu, A. (2017) Glutaminase 1 plays a key role in the cell growth of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res. Ther.*, **19**, 76, <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1283-3>.
180. Rodriguez, A. E., Ducker, G. S., Billingham, L. K., Martinez, C. A., Mainolfi, N., Suri, V., Friedman, A., Manfredi, M. G., Weinberg, S. E., Rabinowitz, J. D., and Chandel, N. S. (2019) Serine metabolism supports macrophage IL-1beta production, *Cell Metab.*, **29**, 1003-1011 e1004, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.014>.
181. Ravindran, R., Loebbermann, J., Nakaya, H. I., Khan, N., Ma, H., Gama, L., Machiah, D. K., Lawson, B., Hakimpour, P., Wang, Y. C., Li, S., Sharma, P., Kaufman, R. J., Martinez, J., and Pulendran, B. (2016) The amino acid sensor GCN2 controls gut inflammation by inhibiting inflammasome activation, *Nature*, **531**, 523-527, <https://doi.org/10.1038/nature17186>.

182. Chen, G. Q., Gong, R. H., Yang, D. J., Zhang, G., Lu, A. P., Yan, S. C., Lin, S. H., and Bian, Z. X. (2017) Halofuginone dually regulates autophagic flux through nutrient-sensing pathways in colorectal cancer, *Cell Death Dis.*, **8**, e2789, <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.203>.
183. Wang, M., Wang, K., Liao, X., Hu, H., Chen, L., Meng, L., Gao, W., and Li, Q. (2021) Carnitine palmitoyltransferase system: a new target for anti-inflammatory and anticancer therapy? *Front. Pharmacol.*, **12**, 760581, <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760581>.
184. Qiao, S., Lv, C., Tao, Y., Miao, Y., Zhu, Y., Zhang, W., Sun, D., Yun, X., Xia, Y., Wei, Z., and Dai, Y. (2020) Arctigenin disrupts NLRP3 inflammasome assembly in colonic macrophages via downregulating fatty acid oxidation to prevent colitis-associated cancer, *Cancer Lett.*, **491**, 162-179, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.033>.
185. Peng, S., Chen, D., Cai, J., Yuan, Z., Huang, B., Li, Y., Wang, H., Luo, Q., Kuang, Y., Liang, W., Liu, Z., Wang, Q., Cui, Y., Wang, H., and Liu, X. (2021) Enhancing cancer-associated fibroblast fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment drives colon cancer peritoneal metastasis, *Mol. Oncol.*, **15**, 1391-1411, <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12917>.
186. Esteves, P., Blanc, L., Celle, A., Dupin, I., Maurat, E., Amoedo, N., Cardouat, G., Ousova, O., Gales, L., Bellvert, F., Begueret, H., Thumerel, M., Dupuy, J. W., Desbenoit, N., Marthan, R., Girodet, P. O., Rossignol, R., Berger, P., and Trian, T. (2021) Crucial role of fatty acid oxidation in asthmatic bronchial smooth muscle remodelling, *Eur. Respir. J.*, **58**, <https://doi.org/10.1183/13993003.04252-2020>.
187. Jiang, Z., Knudsen, N. H., Wang, G., Qiu, W., Naing, Z. Z. C., Bai, Y., Ai, X., Lee, C. H., and Zhou, X. (2017) Genetic control of fatty acid beta-oxidation in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **56**, 738-748, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0282OC>.

METABOLIC CHANGES AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MACROPHAGES IN HOMEOSTASIS AND IN INFLAMMATION

Review

T. R. Yurakova¹, E. A. Gorshkova¹, M. A. Nosenko², and M. S. Drutskaya^{1,3*}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russia; e-mail: marinadru@gmail.com

² Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, D02F306 Dublin, Ireland

³ Division of Immunobiology and Biomedicine, Center of Genetics and Life Sciences,
Sirius University of Science and Technology, 354340 Federal Territory Sirius, Russia

Recently, special attention has been paid to studying the connection between immunological processes and changes in cellular metabolism. This interaction underlies, on the one hand, homeostasis and tissue integrity, and, on the other, inflammation as an integral part of the immune response. Metabolic adaptations are of particular importance because they not only provide energy to immune responses, but also influence immune cell function by controlling transcriptional and posttranscriptional programs. In this regard, understanding the metabolic pathways of immune cells contributes to the search of new approaches in the treatment of a number of diseases, including those associated with metabolic disorders. Macrophages, cells of the innate immune system characterized by high functional plasticity, play a key role in maintaining homeostasis and regulating inflammation. Depending on the phenotype and origin, they can either perform regulatory functions or contribute to the development of inflammation and aggravate the course of the disease. Therefore, exactly how myeloid cells adapt in response to microenvironmental factors can determine the strength and nature of the reaction of the body as a whole. The review examines the impact of metabolic changes in macrophages on their functional properties, including polarization. In the context of inflammatory and metabolic diseases, special attention is paid to the role of immunometabolic adaptations of myeloid cells in maintaining tissue homeostasis and the occurrence of various pathological processes. The final part of the review examines ways to modulate macrophage metabolism as a potential therapeutic approach.

Keywords: proinflammatory cytokines, macrophage polarization, immunometabolism