

УДК 571.27

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Булгаков М.В., Рагулина В.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация

Цель: определение значения некоторых ферментов пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса, а именно гексокиназы и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, енолазы и пируваткиназы в процессах регуляции иммунного ответа.

Материалы и методы. Основными методами исследования в настоящей работе являлись анализ опубликованных работ по проблемам участия ферментов гликолиза в именных процессах у человека и животных, что позволяет проследить основные направления современных исследований в области иммунохимии.

Результаты исследования. Считается, что сахар, освобожденный от клеточной стенки бактерий, вторгшихся в организм человека, связывается с ферментом пути Эмбдена - Мейергофа - Парнаса – гексокиназой НК2, при этом активируются инфламмосомы NLRP3, что приводит к выработке интерлейкинов. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа способствует продукции интерферона-γ, который обладает как провосполительным, так и противовосполительным эффектом. Также доказано, что фосфоенолпируват имеет определяющее значение в процессе активации CD4+ и CD8+ -тимоцитов, поддержанию активности сигнального механизма кальций–кальций-связывающий белок– белки ядерного фактора Т-клеток, а индукционная и подавляющая функция Т-супрессоров зависит от енолазы-1. Стоит отметить, что опухолеспецифичные CD4+ и CD8+ Т-клетки могут быть перепрограммированы за счёт повышения концентрации фосфоенолпировиноградной кислоты. Пируваткиназа является фактором регуляции патофизиологических функций клетки, которая привлекает детальное внимание к развитию аутоиммунного ответа и воспаления.

Заключение. Анализ опубликованных работ по проблемам изучения участия ферментов гликолиза в иммунных процессах позволил обобщить знания о взаимосвязи гликолиза и иммунного ответа. Данная статья может быть полезна специалистам в области медицины и научным работникам для более детального изучения описанных процессов.

Ключевые слова: иммунометаболизм, иммунный ответ, гликолиз, гексокиназа, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, енолаза, пируваткиназа, фосфоенолпируват.

Булгаков Марк Викторович – студент 2 курса педиатрического факультета, КГМУ, Курск, Россия. ORCID ID: 0009-0004-7558-5629. E-MAIL: MARK.BULGAKOV.2004@MAIL.RU (автор, ответственный за переписку).

Рагулина Вера Алексеевна – к.б.н., доцент кафедры биологической химии, КГМУ, Курск, ORCID ID: 0000-0002-9461-9255. E-MAIL: RAGULINAVA@KURSKSMU.NET.

УДК 571.27

THE ROLE OF INDIVIDUAL GLYCOLYSIS ENZYMES IN THE REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE

BULGAKOV M.V., RAGULINA V.A.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

OBJECTIVE: TO DETERMINE THE IMPORTANCE OF SOME ENZYMES OF THE EMBDEN-MEYERHOF-PARNAS PATHWAY, NAMELY HEXOKINASE AND GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATE DEHYDROGENASE, ENOLASE AND PYRUVATE KINASE IN THE PROCESSES OF REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE.

MATERIALS AND METHODS. THE MAIN RESEARCH METHODS IN THIS WORK WERE THE ANALYSIS OF PUBLISHED WORKS ON THE PROBLEMS OF THE PARTICIPATION OF GLYCOLYTIC ENZYMES IN NOMINAL PROCESSES IN HUMANS AND ANIMALS. THIS ALLOWS US TO TRACE THE MAIN DIRECTIONS OF MODERN RESEARCH IN THE FIELD OF IMMUNOCHEMISTRY.

RESULTS. IT IS BELIEVED THAT SUGAR RELEASED FROM THE BACTERIAL CELL WALL THAT HAS INVADDED THE HUMAN BODY BINDS TO THE EMBDEN—MEYERHOFF—PARNAS HEXOKINASE HK2 ENZYME, WHILE NLRP3 INFLAMMASOMES ARE ACTIVATED, WHICH LEADS TO THE PRODUCTION OF INTERLEUKINS, GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATE DEHYDROGENASE PROMOTES THE PRODUCTION OF INTERFERON- γ , WHICH HAS BOTH PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES THE EFFECT. IT HAS ALSO BEEN PROVEN THAT PHOSPHOENOLPYRUVATE IS CRUCIAL IN THE ACTIVATION OF CD4⁺ AND CD8⁺ THYMOCYTES, MAINTAINING THE ACTIVITY OF THE CALCIUM SIGNALING MECHANISM- CALCIUM-BINDING PROTEIN- PROTEINS OF THE NUCLEAR FACTOR OF T CELLS, AND THE INDUCTION AND SUPPRESSIVE FUNCTION OF T SUPPRESSORS DEPENDS ON ENOLASE-1. IT IS WORTH NOTING THAT TUMOR-SPECIFIC CD4⁺ AND CD8⁺ T CELLS CAN BE REPROGRAMMED BY INCREASING THE CONCENTRATION OF PHOSPHOENOLPYRUVIC ACID. PYRUVATE KINASE IS A FACTOR IN THE REGULATION OF PATHOPHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE CELL, WHICH ATTRACTS DETAILED ATTENTION TO THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE.

CONCLUSION. ANALYSIS OF PUBLISHED WORKS ON THE PROBLEMS OF STUDYING THE PARTICIPATION OF GLYCOLYTIC ENZYMES IN IMMUNE PROCESSES MADE IT POSSIBLE TO GENERALIZE KNOWLEDGE ABOUT THE RELATIONSHIP BETWEEN GLYCOLYSIS AND THE IMMUNE RESPONSE. THIS ARTICLE MAY BE USEFUL TO MEDICAL SPECIALISTS AND SCIENTISTS FOR A MORE DETAILED STUDY OF THE DESCRIBED PROCESSES.

KEYWORDS: IMMUNOMETABOLISM, IMMUNE RESPONSE, GLYCOLYSIS, HEXOKINASE, GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATE DEHYDROGENASE, ENOLASE, PYRUVATE KINASE, PHOSPHOENOLPYRUVATE.

BULGAKOV MARK V. – 2 YEAR STUDENT OF THE PEDIATRIC FACULTY, KURSK, KSMU, RUSSIA. ORCID ID: 0009-0004-7558-5629. E-MAIL: MARK.BULGAKOV.2004@MAIL.RU (CORRESPONDING AUTHOR).

RAGULINA VERA A. – CANDIDATE OF BIOLOGICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, KURSK, KSMU, RUSSIAN FEDERATION, ORCID ID: 0000-0002-9461-9255. E-MAIL: RAGULINAVA@KURSKSMU.NET.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что одним из наиболее важных метаболических путей в клетке является гликолиз. Путь Эмбдена-Мейергофа-Парнаса – первый этап в протекании окисления глюкозы путем последовательных ферментативных превращений, который позволяет клеткам получать энергию в форме АТФ. Он играет важную роль в обеспечении клеток энергией и поддержании уровня сахара в крови. Стоит отметить, что путь Эмбдена-Мейергофа-Парнаса является не только процессом образования АТФ, но и участником иммунитета.

Считается, что сахар, освобожденный от клеточной стенки бактерий, вторгшейся в организм человека, связывается с ферментом гликолиза – гексокиназой НК2, при этом активируются инфламмосомы NLRP3, что приводит к выработке интерлейкинов, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа способствует продукции интерферона- γ , который обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектом. Также доказано, что фосфоенолпируват имеет определяющее значение в процессе активации CD4+ и CD8+ тимоцитов, поддержанию активности сигнального механизма кальций-кальций-связывающий белок-белки ядерного фактора Т-клеток, а индукционная и подавляющая функция Т-супрессоров зависит от енолазы-1. Стоит отметить, что опухолеспецифичные CD4+ и CD8+ Т-клетки могут быть перепрограммированы за счёт повышения концентрации фосфоенолпируватвиноградной кислоты.

Пируваткиназа является фактором регуляции патофизиологических функций клетки, которая привлекает детальное внимание к развитию аутоиммунного ответа и воспаления. Данная статья может быть полезна специалистам в области медицины, научным деятелям для более детального изучения описанных процессов.

Определенные ферменты пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса участвуют в этапах регуляции функционирования клеток иммунной системы.

Таковыми ферментами являются гексокиназа НК2, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, енолаза и пируваткиназа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными методами исследования в настоящей работе являлись анализ опубликованных работ по вопросу участия ферментов гликолиза в именных процессах у человека и животных. Это позволяет нам проследить основные направления современных исследований в области иммунохимии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гексокиназа НК2. Если иммунная система человека распознаёт какой-либо опасный раздражитель (патоген), то возникает ответная реакция. В месте возникновения иммунной реакции направляются белые кровяные тельца. Стоит отметить, что реакция в некоторых случаях приводит к разрушению здоровых клеток. Это может обуславливать развитие таких заболеваний, как диабет 2 типа, болезни сердца и депрессия, что характерно для длительного или хронического воспаления.

Сахар, освобожденный от клеточной стенки бактерий, вторгшейся в организм человека, связывается с ферментом пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса – гексокиназой НК2. В результате сопряжения возникает контроль секреции сильных воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 – активация инфламмосомы NLRP3. Значение цитокинов IL-1 β и IL-18 состоит в борьбе с инфекцией, которую вызвали бактерии, процессе воспаления, а также в других заболеваниях, таких как колит, диабет, болезнь Альцгеймера и атеросклероз[13]. Разъединение фермента гексокиназы из митохондриального порина наружной мембраны митохондрий – обычная стадия подготовки NLRP3 к химической реакции. Данный процесс активирует инозитол-1,4,5-трифосфат (InsP3). В результате происходит выход Ca²⁺ из эндоплазматического ретикула, который будет использован хондриосомой.

В результате достигается олигомеризация потенциал-зависимого анионного канала, образование пор достаточно больших молекулярных размеров наружных мембран митохондрий, что позволяет белкам и митохондриальной ДНК, которые часто связаны с программированной клеточной гибелью и воспалением, соответственно, выходить из хондриосом [14]. В момент начального этапа образования белкового олигомерного комплекса NLRP3, происходит объединение VDAC с криопирином. Итак, представить данный процесс можно следующим образом: гексокиназа покидает митохондрии, что дестабилизирует органеллу, тем самым предупреждая клетку об изменении состояния. Потенциал-зависимые анионные каналы затем группируются в мембране митохондрий, которые взаимодействуют с NLRP3 и инициируют сборку белкового комплекса. Затем инфламмосомы вырабатывают цитокины, которые помогают управлять воспалительной реакцией [1, 2, 5].

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа способствует продукции интерферона- γ . Активированные клетки иммунной системы, такие как T χ 1, цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и антиген-презентирующие клетки продуцируют интерферон- γ [12].

Интерферон- γ обладает следующими провоспалительными эффектами: способствует повышению активности системы интерферонов I типа; выступает в роли активатора презентации антигена молекулами главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов, некоторых противовирусных механизмов внутри клетки, выработки иммуноглобулинов IgG B- и плазматическими клетками, а также адгезивных свойств лейкоцитов; поляризации клеточного иммунного ответа в направлении T χ 1 и контроль клеточного цикла [3].

Интерферон- γ обладает также противовоспалительными свойствами, которые заключаются в угнетении перемещения группы лейкоцитов – нейтрофильных гранулоцитов и специализации Th2 и Th17 клеток,

активирование T-регуляторных клеток, запрограммируемой гибели клеток эффекторов [16].

Отклонения действия интерферона- γ выражается склонностью к острым и нехарактерным инфекциям, появлению опухолей, воспалению желудочно-кишечного тракта, кожи, органов внутренней секреции, аутоиммунным заболеваниями [4].

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, включив/выключив гликолиз, регулирует выработку эффекторных цитокинов, когда фермент обнаруживает в пределах 3'-UTR мРНК AU-богатые элементы в пределах интерферона- γ , происходит ингибирование трансляции. При усиленном пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса высокий уровень глицеральдегид-3-фосфата и кофактора (NAD⁺) происходит отсоединение глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы от мРНК, и блок трансляции снимается, как следствие, происходит выработка ИФН- γ . Таким образом, аэробный гликолиз является метаболически регулируемым сигнальным механизмом, необходимым для контроля клеточной функции [6].

Енолаза и фосфоенолпируват. Транскрипционный фактор Foxp3 экспрессирует T-супрессоры человека. Гликолитический фермент енолаза-1 регулирует процесс альтернативного сплайсинга фактора, ведь он содержит экзон 2 (Foxp3-E2), поэтому, можно сказать, что индукция и подавляющая функция тесно зависит от пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса [7].

Обнаружено, что фосфоенолпируват производит активирование CD4⁺ и CD8⁺ - тимоцитов, сохраняет работу регуляторного механизма кальций-кальций-связывающий белок – белки ядерного фактора T-клеток, после активации. Данный путь влияет на экспрессию IL-2, интерферон- γ и CD40L – важнейших эффекторных молекул T-клеток [19]. Активация T-клеточного рецептора создаёт каскад реакций: повышение концентрации ионов кальция в цитоплазме клетки способствует активации регуляторного пути кальмодулин – кальциневрин – транскрипционный фактор. Фосфоенолпируват репрессирует возвращение Ca²⁺

из цитоплазмы в ЭПС путём угнетения работы Са²⁺-АТФазы саркоэндоплазматической сети, а как следствие, увеличивает процесс действия белков ядерного фактора активированных Т-клеток [15]. Стоит отметить, что в результате возникает механизм обратной связи с положительным действием, ведь фермент гликолиза регулирует процесс активации белков ядерного фактора активированных Т-клеток, а они, путём изменения интенсивности пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса, способствуют сохранению концентрации фосфоенолпировиноградной кислоты, так как NFAT необходимы для начала экспрессии генов, имеющих отношение к гликолизу [8].

При увеличении продукции ФЭП за счет повышенной экспрессии фосфоенолпируваткарбоксикиназы 1 (PCK1), которая усиливает эффекторные функции, опухолеспецифичные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки могут быть перепрограммированы метаболически [20]. Обратим внимание на исследование, результаты которого свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия PCK1-Т-клеток ограничивает рост опухоли и продлевает выживаемость мышей с меланомой. Данный вывод раскрывает новые метаболические контрольные точки активности Т-клеток и демонстрирует, что перепрограммирование опухоль-реактивных Т-клеток может усиливать противоопухолевые Тклеточные ответы, освещая новые формы иммунотерапии [8].

Пируваткиназа. Кодирование фермента пируваткиназы происходит при участии 2 генов. Один из них кодирует PKL и PKR, которые экспрессируются исключительно в печени и эритроцитах соответственно [11]. Второй ген кодирует PKM1 и PKM2. Они формируются путем альтернативного сплайсинга премРНК. Пируваткиназа ограничивает скорость превращения фосфоенолпировиноградной кислоты (ФЭП) в пируват, реакция, которая в дифференцированной ткани опосредована ферментативно активной изоформой PKM1 [17]. PKM2 регулируется в опухолях и существует в основном в виде ферментативно неактивного мономера или димера. В ядре димер PKM2 взаимодействует с HIF-1 α и регулирует

экспрессию многочисленных прогликолитических ферментов. Этот процесс зависит от активности ERK1/2 и регулируется диоксигеназой, содержащей домен Jumо1 C [18]. Другой важной функцией димера PKM2 является способность действовать как протеинкиназа, активируя транскрипцию MEK5 через фосфорилирование STAT3, а также способствуя транслокации В-катенина, приводящей к экспрессии циклина D1 и c-мис. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что ядерный PKM2, таким образом, вызывает эффект Варбурга в опухолях [10].

Ферментативная пируваткиназная активность PKM2 вероятно инициируется извне связыванием эффекторной молекулы в сайте, отличном от активного сайта фермента, фруктозо-1,6-бисфосфатом, серином и SAICAR. PKM2 также может быть активирован с помощью высокоспецифичных низкомолекулярных активаторов DASA-58 и TEP-46. Механизм действия следующий: они связывают тетрамеры, что приводит к образованию фермента с высокой активностью пируваткиназы, это позволяет PKM2 обходить последнюю стадию гликолиза, способствуя потоку через путь Эмбдена-Мейергофа-Парнаса [1].

Индукции PKM2 в ответ на бактериальный липополисахарид у макрофагов. Это событие необходимо для активации макрофагов ЛПС, и мы идентифицируем PKM2 как критический модулятор продукции IL-1 β , поляризации макрофагов, гликолитического перепрограммирования и метаболизма Варбурга в ЛПС-активированных макрофагах. Таким образом, PKM2 представляет собой терапевтическую мишень как при раке, так и при воспалении [9]. Дальнейшие доклинические изучения описанных процессов открывает перспективы практической реализации в виде новых методов лечения заболеваний, требующих коррекции иммунологических нарушений.

ВЫВОДЫ

Анализ опубликованных работ по проблемам изучения участия гликолиза

в иммунных процессах позволил обобщить знания о взаимосвязи гликолиза и иммунного ответа. Данная статья может быть полезна специалистам в области медицины и научным работникам для более детального изучения описанных процессов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Булгаков М.В. – подготовка черновика статьи, обработка материала, анализ имеющегося материала;

Рагулина В.А. – редактирование, дизайн окончательного варианта статьи, обработка текста.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будихина А.С. Роль гликолиза в иммунном ответе. *Иммунология*. 2021;42(1):5-20. DOI:10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20. EDN: QIKVAQ.
2. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал. *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки*. 2020;162(1):80-111.
3. Бовт Е.А., Колева Л.Д., Черняк Е.А. Дефицит пируваткиназы и несфероцитарная гемолитическая анемия. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):121-130. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-121-130. EDN: XAAZMI.
4. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфекто-логии*. 2015;7(4):10-22. EDN: VTODCZ.
5. Коршунов Д.А., Петрова З.В., Кондакова И.В. Противоопухолевые мишени в гликолитическом метаболизме злокачественных новообразований. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;95:3-4.
6. Новодережкина Е., Животовский Б., Гогвадзе В. Индукция неспецифической проницаемости митохондриальной мембраны и ее роль в гибели клеток. *Молекулярная биология*. 2016;50:51-68. DOI: 7868/S002689841601016X.
7. Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламмосомные болезни. *Иммунология*. 2018;2-3:158-165.
8. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. Интерферон гамма-цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2014;3:56-60.
9. BAIK S.H., RAMANUJAN V.K., BECKER C., FETT S., UNDERHILL D.M., WOLF A.J. HEXOKINASE DISSOCIATION FROM MITOCHONDRIA PROMOTES OLIGOMERIZATION OF VDAC THAT FACILITATES NLRP3 INFLAMMASOME ASSEMBLY AND ACTIVATION. *SCI. IMMUNOL.* 2023;8(84). DOI: 10.1126/SCIIMMUNOL.ADE765.
10. CHANG C.H., CURTIS J.D., MAGGI L.B. JR., FAUBERT B., VILLARINO A.V., O'SULLIVAN D., HUANG S.C., WINDT G.J., BLAGIN J., QIU J., WEBER J.D., PEARCE E.J., JONES R.G., PEARCE E.L. POSTTRANSCRIPTIONAL CONTROL OF T CELL EFFECTOR FUNCTION BY AEROBIC GLYCOLYSIS. *CELL*. 2013;153(6):1239-1251. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
11. CHEN M., LIU H., LI Z. MECHANISM OF PKM2 AFFECTING CANCER IMMUNITY AND METABOLISM IN TUMOR MICROENVIRONMENT. *JOURNAL OF CANCER*. 2021;12:3566-3574.
12. DE ROSA V., GALGANI M., PORCELLINI A., COLAMATTEO A., SANTOPAULO M., ZUCHEGNA C., ROMANO A., DE SIMONE S., PROCACCINI C., LA ROCCA C., CARRIERI P.B., MANISCALCO G.T., SALVETTI M., BUSCARINU M.C., FRANZESE A., MOZZILLO E., LA CAVA A., MATARESE G. GLYCOLYSIS CONTROLS THE INDUCTION OF HUMAN REGULATORY T CELLS BY MODULATING THE EXPRESSION OF FOXP3 EXON 2 SPLICING VARIANTS. *NAT IMMUNOL.* 2015;16(11):1174-84. DOI: 10.1038/ni.3269.
13. FRACCHIA, KELLEY P., WALSH C., CRAIG. MODULATION OF T CELL METABOLISM AND

- FUNCTION THROUGH CALCIUM SIGNALING. FRONTIERS IN IMMUNOLOGY. 2013;4:324.
14. HO P.C., BIHUNIAK J.D., MACINTYRE A.N., STARON M., LIU X., AMEZQUITA R., TSUI Y.C., CUI G., MICEVIC G., PERALES J.C., KLEINSTEIN S.H., ABEL E.D., INSOGNA K.L., FESKE S., LOCASALE J.W., BOSENBERG M.W., RATHMELL J.C., KAECH S.M. PHOSPHOENOLPYRUVATE IS A METABOLIC CHECKPOINT OF ANTI-TUMOR T CELL RESPONSES. CELL. 2015;162(6):1217-1228. DOI: 10.1016/J.CELL.2015.08.012.
15. HOGAN P.G. CALCIUM-NFAT TRANSCRIPTIONAL SIGNALLING IN T CELL ACTIVATION AND T CELL EXHAUSTION. CELL CALCIUM. 2017;63:66-69. DOI: 10.1016/J.CECA.2017.01.014.
16. MILLER N.M., WANG J., TAN Y., DITTEL B.N. ANTI-INFLAMMATORY MECHANISMS OF IFN- γ STUDIED IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS REVEAL NEUTROPHILS AS A POTENTIAL TARGET IN MULTIPLE SCLEROSIS. FRONT NEUROSCI. 2015;18(9):287. DOI: 10.3389/FNINS.2015.00287.
17. RAMIREZ M., MAURICIO A.G., LUIS. THE ROLE OF TYPE III INTERFERONS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES. CELL. 2022:199-212. DOI: 10.1016/B978-0-12-822564-6.00006-9.
18. 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., O'NEILL L.A. PYRUVATE KINASE M2 REGULATES HIF-1 α ACTIVITY AND IL-1 β INDUCTION AND IS A CRITICAL DETERMINANT OF THE WARBURG EFFECT IN LPS-ACTIVATED MACROPHAGES. CELL METAB. 2015;6:21(1):65-80. DOI: 10.1016/J.CMET.2014.12.005.
19. VERISSIMO, DALGA T., ARNOUX D., SAKHI G., FAIVRE I., AUWERX A., BOURGEOIS H., PAOLUCCI S., GEX D., RUTKOWSKI Q., LEGOUIS J., WAGNER D., HALL C., SEIGNEUX A. PCK1 IS A KEY REGULATOR OF METABOLIC AND MITOCHONDRIAL FUNCTIONS IN RENAL TUBULAR CELLS. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. RENAL PHYSIOLOGY. 2023;324(6):F532-F543. DOI: 10.1152/AJPRENAL.00038.2023.
20. KULSOOM Z. PYRUVATE KINASE M2 AND CCANCER: THE ROLE OF PKM2 IN PROMOTING TUMORIGENESIS. FRONTIERS IN ONCOLOGY. 2020;10(2):159. DOI:10.3389/FONC.2020.00159.