

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ВИРУСОМ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК



В. М. Шейбак, М. В. Горецкая

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Лекция раскрывает современный взгляд на перепрограммирование вирусом метаболизма клеток. Представлены провирусные и противовирусные механизмы метаболических изменений в эукариотических клетках.

Ключевые слова: вирусы, метаболизм клетки

Для цитирования: Шейбак В. М. Современный взгляд на перепрограммирование вирусом метаболизма клеток / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 3. С. 294-300. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-294-300>

Введение

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, и их пролиферация полностью зависит от механизма синтеза вирусных компонентов (нуклеиновые кислоты, белки) клеткой-хозяином. Большинство вирусов состоят из одноцепочечной РНК или двухцепочечной ДНК (хотя встречаются и одноцепочечные ДНК, и двухцепочечные РНК), геном которых окружен либо капсидными белками (безоболочечные вирусы или простые вирусы), либо капсидными белками и липидно-белковой мембраной (оболочечные вирусы или сложные вирусы).

После прикрепления к клетке-хозяину вирусы интернализуются путем слияния мембран (например, вирус ВИЧ) или с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза (например, вирус гепатита В, возбудитель COVID-19) или микропиноцитоза (виropексис), и впоследствии выходят из эндосомальной вакуоли в цитозоль. Вирусный геном высвобождается и транспортируется в клеточные компартменты, где происходит репликация вируса: ДНК вирусов (и РНК некоторых вирусов, например, вируса гриппа) проникают в ядро, тогда как большинство РНК вирусов реплицируются в цитозоле.

После синтеза вирусного генома и белков, которые собираются в новые вирусные частицы, инициируется сложный процесс их высвобождения/выхода из клетки-хозяина: оболочечные вирусы выходят путем почкования или экзоцитоза, тогда как большинство безоболочечных вирусов высвобождается вследствие лизиса клетки-хозяина.

При этом на протяжении всего цикла вирус взаимодействует с клеткой и существенно влияет на ее метаболизм. Процесс образования вирусной частицы зависит от метаболического статуса эукариотической клетки и ее способности обеспечивать необходимые вирусу метаболиты, то есть нуклеотиды, аминокислоты и липиды, а также энергию в форме АТФ. Очевидно, что вирус воздействует на метаболизм клетки-хозяина, чтобы оптимизировать свои биосинтетические потребности посредством «провирусных метаболических изменений». С другой стороны, эукариотические клетки разработали метаболические стратегии, позволяющие противодей-

ствовать репликации вируса посредством соответственно «противовирусных метаболических изменений».

Провирусное метаболическое перепрограммирование

Вирусы способны реплицироваться в разных типах клеток и при различных физиологических состояниях клеток-хозяев. В одних клетках вирус осуществляет эффективную литическую инфекцию, производя большое количество вирусного потомства, тогда как в других клетках он же может проявлять длительную в конечном счете пожизненную персистенцию (бессимптомная латентная инфекция) или персистенцию с рецидивирующей симптоматической инфекцией. Очевидно, что метаболические потребности для репликации в этих условиях должны значительно отличаться.

Литическая инфекция как ДНК-, так и РНК-вирусов (типичная для простых безоболочечных вирусов) зависит от доступности нуклеотидов, аминокислот, АТФ и в конечном счете жирных кислот/липидов, необходимых для эффективного синтеза и модификации вирусных нуклеиновых кислот, белков и компонентов мембран как части вирусных оболочек и цитоплазматических репликационных комплексов.

Для удовлетворения этих метаболических потребностей вирусы используют разные стратегии, но большинство вирусов в определенный момент цикла репликации взаимодействуют с путем PI3K/Akt/mTOR (ключевой внутриклеточный сигнальный каскад, регулирующий рост, пролиферацию, метаболизм и выживание клеток), начиная с активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая активирует киназу Akt (также известную как протеинкиназа B), а та, в свою очередь, воздействует на мишень рапамицина (mammalian target of rapamycin – mTOR), что инициирует синтез белков, рост и деление клеток путем связывания вирусных факторов с компонентами этого пути.

Другой частой мишенью для компонентов вируса, влияющих на метаболизм клетки-хозяина, является AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа, главный регулятор энергетического баланса клетки). Активированная AMPK стиму-

лирует процессы выработки энергии, но ингибирует энергозатратные анаболические процессы, особенно синтез белка, путем антагонизма с киназой mTOR. Таким образом, AMPK и mTOR являются важными регуляторами клеточного метаболизма, энергетического гомеостаза и роста.

Вирусы изменяют углеводный метаболизм инфицированных клеток-хозяев, часто таким же образом, как это наблюдается во многих опухолевых клетках:

- путем постоянной активации клеточных (прото)-онкогенов (например, Мус, который контролирует клеточный рост, пролиферацию и апоптоз);
- инактивации опухолевых супрессоров (например, белка p53, который запускает репарацию ДНК или апоптоз поврежденных клеток);
- введением в геном клетки вирус-специфических онкогенов, как в случае некоторых онкогенных ДНК-геномных вирусов.

Напряжение кислорода в ткани может существенно влиять на репликацию некоторых ДНК- и РНК-вирусов, модулируя скорость энергетического метаболизма хозяина. Это происходит за счет стабилизации HIF-1 α и воздействием на пути регуляции собственно HIF-1. HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) – это ключевой транскрипционный фактор, который регулирует клеточный ответ на низкий уровень кислорода (гипоксию), активируя гены адаптации, например, путем стимуляции ангиогенеза (роста сосудов) и изменения метаболизма. Фактор представляет собой димер, состоящий из стабильной β -субъединицы (ARNT) и кислород-зависимой α -субъединицы (HIF-1 α), который при доступности кислорода разрушается, а при его недостатке стабилизируется и активирует гены-мишени.

Аутофагия является важным механизмом иммунной защиты хозяина от вирусных инфекций. Но некоторые вирусы могут активно нарушать процесс аутофагии с помощью различных механизмов, в том числе путем воздействия на транспорт питательных веществ для метаболизма клетки-хозяина, тем самым поддерживая свою репликацию. Механизм деградации внутриклеточных липидных капель позволяет использовать высвобождаемые триглицериды в качестве источника энергии посредством β -окисления во время инфекции.

Метаболические изменения, которые могут быть вызваны взаимодействием вирусоспецифических белков с ферментами клеток-мишеней, приводят (в зависимости от типа вируса) к:

- индукции основных катаболических путей, т. е. цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), β -окисления жирных кислот, а также анаболических путей, т. е. к увеличению биосинтеза нуклеотидов, жирных кислот/липидов и аминокислот;
- индукции вирус-специфических биосинтетических процессов (например, синтез вирус-специфических липидов) и модификации вирусных компонентов (например, вирус-специфического гликозилирования белков или модификации липидов).

В совокупности опосредованное вирусом метаболическое перепрограммирование вынуждает клетки-хозяева производить повышенное количество нуклеотидов, необходимых для репликации вирусных нуклеиновых кислот, аминокислот, необходимых для образования капсидов, и липидов, необходимых для образования суперкапсидных оболочек (в случае сложных оболочечных вирусов). Повышенное образование АТФ необходимо для процессов репликации нуклеиновых кислот и упаковки вирионов.

Взаимодействие специфических вирусных белков с регуляторами метаболических процессов в клетке

Вирус-индуцированное перепрограммирование метаболизма клеток-хозяев необходимо для репликации вируса. Вирус-индуцированные метаболические программы в клетках запускаются взаимодействием одного или нескольких специфических вирусных факторов с ключевыми регуляторными ферментами, а также факторами транскрипции, которые контролируют экспрессию метаболических генов. Эти метаболические взаимодействия между клеткой и вирусом специфичны для каждого отдельного вируса и каждого типа клетки-хозяина.

Углеводы – основной источник углерода

Большинство эффективно реплицирующихся ДНК- и РНК-вирусов активируют метаболизм клетки-хозяина, увеличивая поглощение и катаболизм глюкозы посредством активации гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП). Повышенное количество НАДФН, генерируемое окислительной ветвью ПФП, подавляет окислительный стресс за счет регенерации глутатиона.

Среди механизмов, регулирующих метаболизм клетки, следует отметить влияние вируса на:

- метаболические ферменты клетки;
- специфические регуляторы метаболизма углеводов, такие как ChREBP (Carbohydrate-responsive element-binding protein) – углевод-чувствительный элемент-связывающий белок (ключевой фактор транскрипции, который активирует гены, участвующие в метаболизме углеводов, в ответ на высокий уровень глюкозы в клетках, и который играет важную роль в синтезе жирных кислот, гликолизе и гликогенезе) и/или SREBP (sterol regulatory element-binding proteins) – регуляторный стерол элемент-связывающий белок – семейство транскрипционных факторов, которые играют ключевую роль в регуляции обмена липидов в клетке, контролируя синтез холестерина, жирных кислот и других липидов, связываясь с ДНК. Они активируют гены, ответственные за производство этих соединений, когда их уровень в клетке низкий, и именно эти гены следует считать центральными регуляторами липидного гомеостаза.

Взаимодействия вирусных белков прямо или косвенно активируют поглощение глюкозы, гликолиз и ПФП, при этом часто снижается окислительное фосфорилирование, но усиливаются

анаболические пути, особенно липогенез и биосинтез нуклеотидов.

Так, цитомегаловирус человека (HCMV), ДНК-содержащий вирус, активно реплицируется в фибробластах и эпителиальных клетках, где он индуцирует поглощение и катаболизм глюкозы, увеличивает импорт глутамин (Gln) и усиливает глутаминолиз, что повышает эффективность синтеза липидов, что является необходимым для репликации HCMV в инфицированных клетках.

Однако даже близкородственные вирусы могут активировать метаболизм различным образом. Так, родственный HCMV вирус простого герпеса-1 (HSV-1) не активирует поглощение глюкозы и гликолитический поток. Если HCMV индуцирует приток ацетил-КоА в ЦТК, тем самым способствуя образованию цитрата и синтезу жирных кислот, то HSV-1 стимулирует приток пирувата в ЦТК через пируваткарбоксилазу, генерируя оксалоацетат и через образование аспартата способствует биосинтезу пиримидинов.

Вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши, вызывает преимущественно латентную инфекцию. Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8, KSHV – Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) индуцирует гликолиз и синтез жирных кислот, необходимых для выживания латентно инфицированных эндотелиальных клеток.

Вирус Эпштейна-Барр, герпес 4-го типа (ВЭБ, EBV, HHV-4), онкогенный вирус герпеса человека, продуктивно инфицирует В-клетки и клетки эпителия и персистирует в В-клетках памяти периферической крови. ВЭБ связывают с развитием В-клеточных и эпителиальных злокачественных новообразований. Ранняя инфекция, сопровождающаяся гиперпролиферацией вируса, характеризуется повышенным импортом глюкозы (через индукцию GLUT-1 – белка-переносчика глюкозы 1-го типа, который помогает глюкозе пересекать клеточную мембрану путем облегченной диффузии), активированным гликолизом и окислительным фосфорилированием, что сопровождается подавлением аутофагии.

С целью защиты клетки тормозят экспрессию генов ферментов ЦТК и компонентов комплексов окислительного фосфорилирования. Напротив, они повышают экспрессию генов, регулируемых p53, что вызывает активацию AMPK, снижение передачи сигналов через mTOR и, следовательно, стимулируют аутофагию, которая, по-видимому, важна для выживания других клеток-хозяев.

Сложные вирусы, такие как вирус гепатита С (HCV) и вирус гриппа А (IAV), а также вирусы без оболочки (простые вирусы), такие как полиовирус, вирус Коксаки и ротавирус для эффективной пролиферации требуют повышенного поглощения глюкозы клеткой и синтеза жирных кислот. Для сложных вирусов повышенный уровень синтеза жирных кислот de novo необходим не только для создания вирусной оболочки (суперкапсида), но и для образования цитозольных вирус-специфических репликационных комплексов.

В некоторых онкогенных ДНК-геномных вирусах, например, аденовирусах (ADV), вирусах папилломы человека (HPV) один специфический вирусный фактор (например, E4-ORF аденовируса или E6 и E7 вируса папилломы человека, HPV-16) может взаимодействовать с более чем одной клеткой-хозяином и воздействовать на ферменты и белки, контролирующие метаболизм глюкозы. В других случаях разные неструктурные белки одного и того же вируса могут взаимодействовать с различными клеточными мишенями, и каждый из них может усиливать поглощение глюкозы и сам гликолиз, например, через активность транспортеров глюкозы, HIF-1 и Мус.

Вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1, Human immunodeficiency virus 1, HIV-1) инфицирует активированные CD4+Т-лимфоциты и макрофаги. В CD4+Т-клетках повышенное поглощение глюкозы (путем индукции GLUT-1) и активный гликолиз являются отличительными чертами ВИЧ-инфекции.

Аминокислоты – дополнительный источник углерода

Известно, что помимо активации экспрессии гликолитических ферментов, Мус влияет на метаболизм глутамин за счет увеличения экспрессии белков переносчиков глутамин ASCT2/SLC1A5 и SNAT5/SN2 и глутаминазы (GLS). Ингибирование глутаминазы снижает репликацию аденовируса (ADV) в первичных эпителиальных клетках. Ингибирование глутаминазы в этих клетках-хозяевах также тормозит репликацию вируса простого герпеса первого типа (HSV-1) и вируса гриппа А (IAV).

Цитомегаловирус (HCMV) активирует, в дополнение к усиленному гликолизу, также поглощение глутамин и глутаминолиз. Вирус герпеса человека 8-го типа (KSHV) требует при типичной латентной инфекции усиленного гликолиза и синтеза жирных кислот, но при этом усиленное поглощение глутамин и повышенные уровни внутриклеточного глутамин также являются характерными чертами латентной инфекции KSHV. Для этой цели KSHV также активирует Мус.

Необходимость окисления и/или синтеза жирных кислот для репликации вирусов

Митохондриальное окисление жирных кислот в клетке необходимо для цикла репликации некоторых вирусов, в том числе вируса гепатита С (HCV), вируса кори (MV), вируса везикулярного стоматита (VSV) и вируса леса Семлики (SFV). Для активной репликации вируса Денге (DENV) необходимо как активное окисление жирных кислот, так и их синтез. Два неструктурных белка NS4A и NS3 участвуют в индукции расщепления липидных капель клетки и активации синтазы жирных кислот соответственно. В то время как расщепление триглицеридов используются для производства энергии, синтез жирных кислот, по-видимому, необходим для образования DENV-специфического цитозольного репликационного комплекса и компонен-

тов суперкапсида. Помимо DENV, и ряд других вирусов, включая HCV, HCMV, KSHV и вирус осповакцины (VACV), для эффективной репликации нуждаются в клеточном синтезе жирных кислот.

Модуляция клеточного метаболизма интерферонами (IFN) приводит к противовирусным эффектам

Вирусным инфекциям препятствуют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. При этом интерфероны, продуцируемые клеткой при вирусных инфекциях, играют важную роль в обеих звеньях иммунитета. Противовирусное состояние, устанавливаемое этими плеiotропными цитокинами, включает IFN-индуцированные метаболические ре-конфигурации, которые в целом противодействуют провирусному метаболическому перепрограммированию. В результате чего, иммунные ответы и процессы противовирусной метаболической перестройки в клетках иммунной системы тесно связаны («иммунометаболизм»).

Поскольку вирусы могут перепрограммировать метаболизм инфицированной клетки-хозяина, ингибирование этих провирусных метаболических ответов, по-видимому, является частью противовирусных эффектов, запускаемых интерферонами. Индуцированные вирусом ответы IFN I типа (особенно IFN- α/β) влияют, в частности, на энергетический и липидный метаболизм клетки, которые необходимы для репликации вируса.

IFN- β активирует поглощение глюкозы и гликолитический метаболизм через путь PI3/Akt, что важно для противовирусного ответа (как это показано заражении вирусом Коксаки B3), возможно путем экспрессии противовирусных интерферон-стимулируемых генов (ISG). Индукция аэробного гликолиза и снижение окислительного фосфорилирования вместе с продукцией IFN- α также наблюдаются в плазмацитоидных дендритных клетках человека при стимуляции вирусом гриппа. Эти клетки реагируют на IFN- α активацией окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования. Аналогичные реакции необходимы и для защиты от вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV). Одновременно субстраты для последующего окисления производятся de novo синтазой жирных кислот и обеспечиваются пируватом, образующимся в результате гликолиза. Метаболический сдвиг в сторону преимущественного окисления жирных кислот существенно ингибирует образование вирусных компонентов, возможно, из-за того, что необходимые для репликации жирные кислоты катаболизируются. Рецептор α , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR α), по-видимому, имеет решающее значение для этой метаболической модуляции в ответ на IFN-I, но до сих пор остается неясным, как PPAR α стимулируется IFN-I. Таким образом, метаболизм липидов (включая метаболизм холестерина и жирных кислот) необходим для репликации большинства вирусов. Следовательно,

ингибирование этих путей способствует противовирусному действию IFN-I.

Ингибирование биосинтеза холестерина активируется продукцией IFN I типа. Однако, хотя биосинтез холестерина тормозится, его поглощение стимулируется, что поддерживает концентрацию, необходимую для сохранения жизнеспособности клеток. Механизм уменьшения биосинтеза холестерина IFN-I, вероятно, индуцируется через последовательность GAS/cGAMP/STING (ключевой сигнальный путь врожденного иммунитета, который после обнаружения «чужеродной» ДНК в цитоплазме клетки запускает иммунный ответ). GAS (циклическая ГМФ-АМФ-синтаза) распознает ДНК и синтезирует вторичный мессенджер cGAMP, который активирует белок STING (stimulator of interferon genes).

IFN-I также способствует активации холестерол-25-гидроксилазы (CH25H), продукта экспрессии ISG, который ингибирует проникновение вируса. 25-гидроксистерол ингибирует рост оболочечных вирусов, которые могут вызывать персистентные (например, вирус простого герпеса, ВИЧ) или острые (например, вирус Эбола, вирус лихорадки Рифт-Валли) инфекции, вероятно, путем блокирования слияния клеток/вирусных мембран во время проникновения вируса.

В совокупности индуцированная вирусом продукция IFN I типа вызывает разнообразные метаболические изменения в различных клетках-мишенях (особенно дендритных клетках и макрофагах), которые способствуют противовирусному эффекту, запускаемому этими цитокинами. Эти метаболические модуляции, влияющие, в частности, на энергетический и липидный обмен, могут – в дополнение к известным эффектам на противовирусные иммунные реакции – напрямую ингибировать репликацию вируса.

IFN II типа (IFN- γ) также взаимодействует с дендритными клетками и макрофагами. Противовирусный эффект IFN- γ в основном объясняется повышенной экспрессией специфических ISG и последующими воспалительными реакциями. Обработка макрофагов липополисахаридом (ЛПС) и IFN- γ приводит к классической активации макрофагов (M1-поляризация), которая характеризуется переключением с окислительного фосфорилирования на активацию поглощения глюкозы, аэробный гликолиз с образованием лактата, усиление ПФП и снижение активности ЦТК. Однако эти изменения также индуцируются одним ЛПС, т. е. IFN- γ играет в основном ко-стимулирующую роль, вероятно, за счет увеличения экспрессии, реагирующих на ЛПС, рецепторов CD14 и TLR4.

IFN- γ может влиять на метаболизм макрофагов путем частичного подавления mTORC1 (основного регулятора синтеза белка в клетке), что приводит к торможению трансляции большинства мРНК, но усиливает трансляцию специфических мРНК, продукты которых способствуют противовирусным эффектам.

IFN- γ и (в меньшей степени) IFN I типа существенно повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO) в макрофагах и в дендритных клетках. IDO расщепляет триптофан до кинуренина (Куп), тем самым истощая внутриклеточный пул триптофана и обеспечивая субстраты для продукции иммуномодулирующих производных Куп. Это также может оказывать влияние на репликацию вируса вследствие ряда причин:

- повышенный уровень клеточного кинуренина может вызывать иммуносупрессию, что способствует вирусным инфекциям;

- истощение триптофана может снизить метаболическую активность клетки-хозяина, что будет ингибировать репликацию вируса.

Репликация ряда вирусов, включая цитомегаловирус, вирус коревой оспы, вирус простого герпеса, вирус кори и вирус гепатита В, очень чувствительна к истощению триптофана. Истощение клеточного триптофана может подавлять трансляцию множества белков, включая необходимые для вирусной пролиферации.

IFN- γ также может подавлять экспрессию NAD⁺-зависимой деацетилазы SIRT-1 (сиртуин-1), которая является важным координатором клеточного метаболизма, поскольку деацетилирование белков изменяет их функцию. Деацетилируя гистоны и другие белки, SIRT-1 влияет на структуру хроматина и, следовательно, активность генов, связанных с клеточными ответами. Снижение уровня SIRT-1 нарушает экспрессию метаболических генов, что также может способствовать противовирусному эффекту, оказываемому IFN- γ .

Таким образом, IFN I и II типа непосредственно индуцируют в дендритных клетках и макрофагах, помимо известных противовирусных ответов, запускаемых воспалительными цитокинами, метаболические изменения, которые ингибируют репликацию вируса. Эти противовирусные метаболические модуляции противостоят метаболическому перепрограммированию клеток-хозяев вирусами.

Заключение

Вирусы внедряют свою генетическую информацию в геном клетки, по существу превращая клетки хозяина в фабрики по производству вирусов. Вирусы не обладают собственными системами синтеза белка и генерации энергии. Для репродукции используют белок синтезирующие и энергетические системы клеток хозяина. Вирусам необходимы структурные белки (капсидные и суперкапсидные) и неструктурные белки (регуляторные белки, вирусные ферменты). Липиды входят в состав суперкапсида, стабилизируя вирусную частицу, определяя конформа-

цию суперкапсидных белков. Углеводы входят в состав гликопротеинов суперкапсида. Гликозилирование поверхностных белков влияет на их рецепторную специфичность и предохраняют от действия антител и клеточных протеаз. В то же время модификация поверхностных вирусных белков приводит к увеличению содержания нейтрализующих антител с широким спектром действия и позволяет преодолеть проблемы, связанные с ускользанием и высокой изменчивостью природного антигена.

Интерфероны синтезируются клетками организма в ответ на вторжение вируса, индуцируя либо активируя определенные клеточные белки, блокирующие репликацию вируса.

Проникновение вируса в клетку дезорганизует и перестраивает клеточный метаболизм. В результате синтезируются вирусные нуклеиновые кислоты и белки. Вирусы перепрограммируют метаболизм инфицированных клеток, чтобы размножаться и лизировать клетку как на пример, у пикорнавирусов или корректно выйти из клетки путем отпочкования (в этом случае клетка может сохранять жизнеспособность), что типично для сложных вирусов, имеющих суперкапсид как пример, у ортомиксовирусов. Ряд вирусов могут длительно персистировать в организме. Перепрограммирование осуществляется главным образом путем взаимодействия определенных вирусных факторов, со специфическими регуляторными белками, контролирующими метаболизм эукариотической клетки.

Следует учитывать, что метаболическое перепрограммирование в инфицированных клетках-хозяевах приводит к усиленному поглощению глюкозы, активации аэробного гликолиза, выработке и секреции лактата, одновременно со снижением активности ЦТК и окислительного фосфорилирования, что характерно для эффекта Варбурга. Это хорошо согласуется с повышенной потребностью пролиферирующих клеток иммунной системы в аминокислотах, в частности, глутамине, который является анаплеротическим субстратом для ЦТК.

Повышение окисления жирных кислот в сочетании с окислительным фосфорилированием – менее часто используемая катаболическая альтернатива. Индуцированный катаболизм в клетке позволяет обеспечивать субстратами анаболические пути, необходимые для производства вирусных нуклеиновых кислот, белков капсида и в конечном итоге суперкапсидных оболочек.

В дальнейшем можно ожидать разработки новых лекарственных средств, воздействующих на метаболические мишени и имеющие терапевтическую ценность в борьбе с вирусными заболеваниями.

Литература

1. Cellular metabolism hijacked by viruses for immunoevasion: potential antiviral targets / J. Li, Ya. Wang, H. Deng [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1228811. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1228811.
2. Chiale, C. Innate immunity and HBV persistence / C. Chiale, A. M. Marchese, M. D. Robek // *Curr Opin Virol*. – 2021. – Vol. 49. – P. 13-20. – doi: 10.1016/j.coviro.2021.04.003.
3. Cytomegalovirus subverts macrophage identity / S. Baasch, P. Giansanti, J. Kolten [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, № 14. – P. 3774-3793.e25. – doi: 10.1016/j.cell.2021.05.009.
4. Desselberger, U. Significance of Cellular Lipid Metabolism for the Replication of Rotaviruses and Other RNA Viruses / U. Desselberger // *Viruses*. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 908. – doi: 10.3390/v16060908.
5. Host immunometabolic regulation through viral sensing pathways / A. J. E. Martins, T. P. Dos Santos, W. G. S. Santos [et al.] // *Curr Opin Microbiol*. – 2025. – Vol. 88. – P. 102683. – doi: 10.1016/j.mib.2025.102683.
6. Immune cell metabolism and metabolic reprogramming / C. Hu, Y. Xuan, X. Zhang [et al.] // *Mol Biol Rep*. – 2022. – Vol. 49, № 10. – P. 9783-9795. – doi: 10.1007/s11033-022-07474-2.
7. Lorizate, M. Role of Lipids in Virus Replication / M. Lorizate, H. G. Kräusslich // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2011. – Vol. 3, № 10. – P. a004820. – doi: 10.1101/cshperspect.a004820.
8. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions / T. Hu, C. H. Liu, M. Lei [et al.] // *Signal Transduct Target Ther*. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 268. – doi: 10.1038/s41392-024-01954-6.
9. Omasta, B. Cellular Lipids–Hijacked Victims of Viruses / B. Omasta, J. Tomaskova // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1896. – doi: 10.3390/v14091896.
10. Oxidative phosphorylation in HIV-1 infection: impacts on cellular metabolism and immune function / N. R. Rodriguez, T. Fortune, E. Hegde [et al.] // *Front Immunol*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1360342. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1360342.
11. Sanchez, V. Human Cytomegalovirus Egress: Overcoming Barriers and Co-Opting Cellular Functions / V. Sanchez, W. Britt // *Viruses*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 15. – doi: 10.3390/v14010015.
12. Scoca, V. Membraneless organelles restructured and built by pandemic viruses: HIV-1 and SARS-CoV-2 / V. Scoca, F. Nunzio // *J Mol Cell Biol*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 259-268. – doi: 10.1093/jmcb/mjab020.
13. The bittersweet link between glucose metabolism, cellular microenvironment and viral infection / X. Liu, L. Chen, H. Niu [et al.] // *Virulence*. – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 2554302. – doi: 10.1080/21505594.2025.2554302.
14. Viral reprogramming of host transcription initiation / N. A. Ungerleider, C. Roberts, T. M. O'Grady [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2024. – Vol. 52, № 9. – P. 5016-5032. – doi: 10.1093/nar/gkae175.
15. Viruses and Metabolism: The Effects of Viral Infections and Viral Insulins on Host Metabolism / K. Girdhar, A. Powis, A. Raisingani [et al.] // *Annu Rev Virol*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 373-391. – doi: 10.1146/annurev-virology-091919-102416.
16. What role for cellular metabolism in the control of hepatitis viruses? / O. Diaz, P. O. Vidalain, C. Ramière [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1033314. – doi: 10.3389/fimmu.2022.1033314.
17. Xie, Y. Dengue virus and lipid metabolism: unravelling the interplay for future therapeutic approaches / Y. Xie, L. Jiao, Q. Sun // *Emerg Microbes Infect*. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 2477647. – doi: 10.1080/22221751.2025.2477647.

References

1. Li J, Wang Y, Deng H, Li S, Qiu HJ. Cellular metabolism hijacked by viruses for immunoevasion: potential antiviral targets. *Front Immunol*. 2023;14:1228811. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228811.
2. Chiale C, Marchese AM, Robek MD. Innate immunity and HBV persistence. *Curr Opin Virol*. 2021;49:13-20. doi: 10.1016/j.coviro.2021.04.003.
3. Baasch S, Giansanti P, Kolter J, Riedl A, Forde AJ, Runge S, Zenke S, Elling R, Halenius A, Brabletz S, Hengel H, Kuster B, Brabletz T, Cicin-Sain L, Arens R, Vlachos A, Rohr JC, Stemmler MP, Kopf M, Ruzsics Z, Henneke P. Cytomegalovirus subverts macrophage identity. *Cell*. 2021;184(14):3774-3793.e25. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.009.
4. Desselberger U. Significance of Cellular Lipid Metabolism for the Replication of Rotaviruses and Other RNA Viruses. *Viruses*. 2024;16(6):908. doi: 10.3390/v16060908.
5. Martins AJE, Dos Santos TP, Santos WGS, Triozzi E, Moraes-Vieira PM. Host immunometabolic regulation through viral sensing pathways. *Curr Opin Microbiol*. 2025;88:102683. doi: 10.1016/j.mib.2025.102683.
6. Hu C, Xuan Y, Zhang X, Liu Y, Yang S, Yang K. Immune cell metabolism and metabolic reprogramming. *Mol Biol Rep*. 2022;49(10):9783-9795. doi: 10.1007/s11033-022-07474-2.
7. Lorizate M, Kräusslich HG. Role of Lipids in Virus Replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(10):a004820. doi: 10.1101/cshperspect.a004820.
8. Hu T, Liu CH, Lei M, Zeng Q, Li L, Tang H, Zhang N. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):268. doi: 10.1038/s41392-024-01954-6.
9. Omasta B, Tomaskova J. Cellular Lipids-Hijacked Victims of Viruses. *Viruses*. 2022;14(9):1896. doi: 10.3390/v14091896.
10. Rodriguez NR, Fortune T, Hegde E, Weinstein MP, Keane AM, Mangold JF, Swartz TH. Oxidative phosphorylation in HIV-1 infection: impacts on cellular metabolism and immune function. *Front Immunol*. 2024;15:1360342. doi: 10.3389/fimmu.2024.1360342.
11. Sanchez V, Britt W. Human Cytomegalovirus Egress: Overcoming Barriers and Co-Opting Cellular Functions. *Viruses*. 2021;14(1):15. doi: 10.3390/v14010015.
12. Scoca V, Nunzio F. Membraneless organelles restructured and built by pandemic viruses: HIV-1 and SARS-CoV-2. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(4):259-268. doi: 10.1093/jmcb/mjab020.
13. Liu X, Chen L, Niu H, Chen Y, Chen P, Liu L, Wu R. The bittersweet link between glucose metabolism, cellular microenvironment and viral infection. *Virulence*. 2025;16(1):2554302. doi: 10.1080/21505594.2025.2554302.
14. Ungerleider NA, Roberts C, O'Grady TM, Nguyen TT, Baddoo M, Wang J, Ishaq E, Concha M, Lam M, Bass J, Nguyen TD, Van Otterloo N, Wickramarachchige-Dona N, Wyczechowska D, Morales M, Ma T, Dong Y, Flemington EK. Viral reprogramming of host transcription initiation. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(9):5016-5032. doi: 10.1093/nar/gkae175.

15. Girdhar K, Powis A, Raisingani A, Chrudinová M, Huang R, Tran T, Sevgi K, Dogus Dogru Y, Altindis E. Viruses and Metabolism: The Effects of Viral Infections and Viral Insulins on Host Metabolism. *Annu Rev Virol.* 2021;8(1):373-391. doi: 10.1146/annurev-virology-091919-102416.
16. Diaz O, Vidalain PO, Ramière C, Lotteau V, Perrin-Cocon L. What role for cellular metabolism in the control of hepatitis viruses? *Front Immunol.* 2022;13:1033314. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033314.
17. Xie Y, Jiao L, Sun Q. Dengue virus and lipid metabolism: unravelling the interplay for future therapeutic approaches. *Emerg Microbes Infect.* 2025;14(1):2477647. doi: 10.1080/22221751.2025.2477647.

MODERN PERSPECTIVE ON VIRAL REPROGRAMMING OF CELLULAR METABOLISM

V. M. Sheybak, M. V. Haretskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The lecture offers a modern perspective on the viral reprogramming of cellular metabolism. It covers both proviral and antiviral mechanisms of metabolic changes in eukaryotic cells.

Keywords: viruses, cell metabolism.

For citation: Sheybak VM, Haretskaya MV. A modern view of viral reprogramming of cell metabolism. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2026;24(3):294-300. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-3-294-300>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Шейбак Владимир Михайлович / Sheybak Vladimir, ORCID: 0000-0001-6829-447X

*Горецкая Марианна Викторовна / Haretskaya Maryana, e-mail: m.v.haretskaya@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6378-8558

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 06.02.2026

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.05.2026