

**Роль IL4-индуцируемой оксидазы аминокислот IL4I1 в иммуносупрессивной активности регуляторных В-лимфоцитов человека**

**Научный руководитель – Купраш Дмитрий Владимирович**

***Карамушка Нина Максимовна***

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия

*E-mail: karamushka.nina@gmail.com*

Роль IL4-индуцируемой оксидазы аминокислот IL4I1 в иммуносупрессивной активности регуляторных В-лимфоцитов человека

Регуляторные В-клетки (Bregs) контролируют иммунный ответ и способствуют поддержанию иммунологической толерантности. Нарушение их функционирования ассоциировано с разнообразными патологиями [1]. Поиск и изучение молекулярных механизмов противовоспалительного иммунного ответа Bregs является важной задачей как фундаментальной науки, так и прикладной медицины. Среди основных молекул, определяющих функциональность Bregs, выделяют цитокины IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35 и поверхностные молекулы CD39, CD73, PD-L1, FasL [2]. Нами был проведен биоинформатический анализ открытых данных РНК-секвенирования субпопуляций регуляторных В-клеток, в результате которого были предложены потенциальные механизмы, определяющие иммуносупрессивную активность Bregs. Одной из идентифицированных кандидатных молекул оказалась IL4-индуцируемая оксидаза аминокислот IL4I1 [3].

Цель данного исследования заключается в изучении IL4I1-зависимого механизма иммуносупрессии, осуществляемой Bregs. IL4I1 катаболизирует аминокислоты L-фенилаланил и в меньшей степени L-аргинин с образованием соответствующих  $\alpha$ -кетокислот, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и NH<sub>3</sub>. Растворимые молекулы, образующиеся в результате ферментативной реакции, вызывают деградацию  $\zeta$ -цепей TCR и индуцируют апоптоз Т-клеток, а также способствуют дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) [4].

Для экспериментальной верификации участия IL4I1 в реализации иммуносупрессивного потенциала регуляторных В-лимфоцитов человека, из периферической крови здоровых доноров были выделены две основные субпопуляции Bregs: клетки памяти (CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>) и транзиторные клетки (CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>). Затем методом генетического нокдауна с использованием специфических малых интерферирующих РНК (siRNA) в этих субпопуляциях была подавлена экспрессия гена IL4I1. Далее был поставлен ряд функциональных тестов по изучению иммуносупрессивной активности таких субпопуляций Bregs в отношении клеток-эффекторов (Т- и НК-клетки). Опыты по сокультивированию субпопуляций Bregs с нокдауном гена IL4I1 с эффекторными клетками показали усиление их пролиферации, снижение степени дифференцировки CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Tregs, а также увеличение цитотоксической активности НК-клеток. Наши результаты указывают на участие IL4I1 в реализации иммуносупрессии регуляторными В-лимфоцитами человека.

**Источники и литература**

- 1) Abebe et al. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review // Journal of inflammation research. – 2021. – С. 75-84.
- 2) Jansen et al. Regulatory b cells, a to z // Allergy. – 2021. – Т. 76. – №. 9. – С. 2699-2715.

- 3) Zheremyan et al. Novel Potential Mechanisms of Regulatory B Cell-Mediated Immunosuppression //Biochemistry (Moscow). – 2023. – Т. 88. – №. 1. – С. 13-21.
- 4) Molinier-Frenkel et al. The IL4I1 enzyme: a new player in the immunosuppressive tumor microenvironment //Cells. – 2019. – Т. 8. – №. 7. – С. 757.