

**АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ МОДИФИКАЦИЙ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК
ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕСТИМУЛЯЦИИ
МЕТАБОЛИТАМИ МИКРОБИОТЫ *IN VITRO***

Назаренко Е. М.^{1,2}, Нижегородова Д. Б.^{1,2}

¹НИИ экспериментальной и клинической медицины

Белорусского государственного медицинского университета,

²Международный государственный экологический институт

им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета

e-mail: el.m.nazarenko@gmail.com

Summary. *A potential mechanism for epigenetic and metabolic reprogramming of innate immune cells to form a memory phenotype is exposure to microbiota metabolites. This article presents an algorithm of assessing innate immune lymphoid cell modifications upon in vitro stimulation with short-chain fatty acids.*

В последнее десятилетие в области иммунологии активно развивается концепция тренированного иммунитета, предполагающая формирование фенотипа памяти у врожденных иммунных клеток с помощью эпигенетического перепрограммирования. Воздействие метаболитов микробиоты, в том числе короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), рассматривается в качестве возможного механизма модификации врожденных лимфоидных клеток (ILC), что может послужить основой для последующей разработки подходов к профилактике инфекционных заболеваний и терапии патологий инфекционного и неинфекционного генеза.

Цель работы: разработать алгоритм для *in vitro* характеристики перепрограммирования ILC в условиях культивирования с SCFA.

На основании проанализированных литературных данных выделены основные этапы оценки влияния SCFA на фенотипическую, эпигенетическую, функциональную и метаболическую модификацию ILC, что представлено в виде алгоритма на рисунке 1.



Рисунок 1 – Алгоритм *in vitro* оценки модификаций лимфоидных клеток врожденного иммунитета под влиянием SCFA

Первый этап предлагаемого алгоритма включает выделение мононуклеарной фракции периферической крови для последующего определения 3 основных групп ILC: ILC I типа – естественные киллеры (NK-клетки) и ILC1, ILC II типа – ILC2, ILC III типа – ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTi). Второй этап предполагает культивирование выделенных клеток в присутствии SCFA (бутират, пропионат и ацетат), представляющие собой ингибиторы деацетилаз гистонов (HDAC), которые специфически удаляют ацетильные группы на аминокислотных остатках лизина субъединиц гистона. Удаление этих модификаций позволяет ДНК более плотно оборачиваться вокруг гистонов, что обычно связано с репрессией транскрипции. Таким образом, SCFA являются модификаторами эпигенетических ответов благодаря своей ингибирующей активности в отношении HDAC и могут способствовать накоплению транскрипционных изменений в энхансерах и промоторах генов [1].

На третьем этапе проводят определение комплекса модификаций ILC под воздействием SCFA. Специфический иммунофенотип для ILC памяти не описан, в качестве потенциальных маркеров резидентных ILC со свойствами памяти можно выделить повышено экспрессируемые молекулы адгезии CD103 и CD49a [2]. Эпигенетическое перепрограммирование предлагается регистрировать с помощью оценки количества активных молекул HDAC. Функциональные изменения оценивают по изменению характерного профиля цитокинов для каждой группы ILC. Метаболические модификации определяют по уровню АТФ в клетках, что обосновывается возможным механизмом направления метаболизма клеток в сторону окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот под действием SCFA, что способствует поддержанию пула клеток с необходимыми метаболическими адаптациями для долгосрочного выживания популяций [3]. Регистрация результатов предполагает использование методов проточной цитометрии, иммуноферментного и хемилюминесцентного анализа (четвертый этап).

Таким образом, появляется все больше доказательств влияния метаболитов микробиоты на формирование популяций памяти ILC. Разработанный алгоритм позволит расширить новаторскую в иммунобиологии и медицине концепцию врожденной иммунной памяти и оценить влияние SCFA на формирование эпигенетически и метаболически ремоделированных клеток врожденного иммунитета.

Список использованных источников

1. Watt, R. The Potential Effects of Short-Chain Fatty Acids on the Epigenetic Regulation of Innate Immune Memory / R. Watt, K. Parkin, D. Martino // *Challenges*. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 25.
2. Wang, X. Innate lymphoid cell memory / X. Wang, H. Peng, Z. Tian // *Cell Mol Immunol*. – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 423–429.
3. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8⁺ T Cells / A. Bachem [et al.] // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 285–297.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Государственный комитет по науке и технологиям Республики Беларусь
Белорусский национальный технический университет
Научно-технологический парк БНТУ «Политехник»
Институт Конфуция по науке и технике БНТУ

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ – 2024

Сборник материалов
XI Белорусско-китайского молодежного инновационного форума

21–22 ноября 2024 года

ТОМ 2

Минск
БНТУ
2024