

УДК 616.155.321: 577.121

DOI: 10.14427/jipai.2020.3.39

## В-лимфоциты: функции и метаболизм

В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## B-lymphocytes: functions and metabolism

V.M. Sheibak, A.Y. Pavliukovets

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

### Аннотация

В-лимфоциты - класс лимфоцитов, играющих основную роль в обеспечении гуморального звена иммунного ответа. После антигенной стимуляции В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела. На всех стадиях развития В-лимфоцитов морфологическим изменениям предшествует метаболическое перепрограммирование, направленное на модификацию субстратно-энергетического обеспечения. Выяснение механизмов и направленности изменения метаболических потоков и активности ферментов, позволяет выделить основные мишени и проводить целенаправленную коррекцию иммунологического статуса. Очевидно, что аминокислоты, благодаря своим плюрипотентным свойствам, являются оптимальными кандидатами для подобного рода скрининга.

### Ключевые слова

В-лимфоциты, В-клеточный рецептор, факторы транскрипции, метаболизм.

В-лимфоциты – класс лимфоцитов, играющих основную роль в обеспечении гуморального звена иммунного ответа. После антигенной стимуляции В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела [1].

Развитие В-лимфоцитов протекает в костном мозге. Под воздействием клеточного микроокружения и гуморальных факторов костного мозга из стволовой лимфоидной клетки формируются В-лимфоциты. Ранние этапы развития В-лимфоцитов зависят от прямого взаимодействия со стромальными элементами костного мозга. Затем развитие В-лимфоцитов регулируют гуморальные факторы костного мозга (цито-

### Summary

B-lymphocytes are a class of lymphocytes that play a major role in providing a humoral immune response. At all stages of the development of B-lymphocytes, morphological changes are preceded by metabolic reprogramming, aimed at modifying the substrate-energy supply. Ascertaining of the mechanisms and metabolic changes direction and flows enzyme activity, allows to identify the main target and to conduct correction of immunological status. It is obvious that amino acids, due to their pluripotent properties, are optimal candidates for this kind of screening.

### Keywords

B-lymphocytes, B-cell receptor, transcription factors, metabolism.

кины). Интерлейкин-7 (ИЛ-7), фактор стволовых клеток (SCF) и лиганд FLT3 стимулируют рекомбинацию гена V(D)J иммуноглобулина в предшественниках В-лимфоцитов и экспрессию «пре-В-клеточного рецептора» (тяжелая цепь  $\mu$  в сочетании с суррогатными легкими цепями иммуноглобулина) [2]. Автономная передача сигналов пре-В-клеточному рецептору стимулирует последующую пролиферацию, в результате чего образуется большой пул покоящихся предшественников В-лимфоцитов. Перегруппировка генов легкой цепи иммуноглобулина, в предшественниках В-лимфоцитов, приводит к экспрессии В-клеточного рецептора на незрелых

В-лимфоцитах, которые выходят на периферию и превращаются в зрелые рециркулирующие В-лимфоциты [3]. Последующая пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов обусловлена контактом с антигеном и одновременно стимулируется лигандами Toll-подобного рецептора (TLR), а Т-хелперы помогают В-лимфоцитам дифференцироваться в плазматические антитело-продуцирующие клетки. Кроме того, популяция плазматических клеток может подвергаться дальнейшей дифференцировке в герминативных центрах селезенки, что приводит к образованию рециркулирующих В-лимфоцитов памяти [4].

Очевидно, что метаболические потребности В-лимфоцитов в процессе дифференцировки изменяются. На ранних стадиях пролиферации в костном мозге потребность в энергии высокая и она снижается на стадии миграции из костного мозга в селезенку. После созревания В-клеточного рецептора энергетический потенциал В-лимфоцитов (наивных и В-лимфоциты памяти) относительно низкий, но он существенно повышается во время антигензависимой пролиферации, сопровождаемой дифференцировкой во вторичных лимфоидных тканях [5].

Известно, что наивные В-лимфоциты постоянно циркулируют между костным мозгом и вторичными лимфоидными органами до тех пор, пока не встретят подходящий антиген. Связывание антигена с В-клеточным рецептором (BCR) запускает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые продуцируют тысячи клон-специфических антител [6].

Наивные В-лимфоциты находятся в постоянной готовности к ответу на антиген, что обеспечивается непрерывной передачей сигналов В-клеточному рецептору и рецептору фактора, активирующего В-лимфоциты (BAFFR) - оба из которых используют сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [7]. По-

казано, что BAFFR активирует путь PI3K через костимуляционную молекулу CD19 [8]. Фактор активирующий В-лимфоциты не является митогенным, но он необходим для поддержания жизнеспособности и стимуляции пролиферации В-лимфоцитов посредством активации протеинкиназы С бета (PKC $\beta$ ) и Akt-киназы (протеинкиназа В - серин/треонин- протеинкиназа, которая играет ключевую роль во многих клеточных процессах, таких как метаболизм глюкозы, апоптоз, пролиферация клеток, транскрипция и миграция клеток) . Наоборот, инактивация этих сигнальных путей приводит к торможению активации наивных В-лимфоцитов и, в конечном итоге, их гибели [9, 10] (табл. 1).

Активация клеточного цикла инициируется высвобождением ингибиторов (Rb, p21, p27) и стимуляцией циклин-зависимых киназ для подготовки клетки к митозу. Лимитирующим является прохождение через позднюю стадию G1, поскольку последующие митотические события могут протекать в отсутствие стимуляции транскрипционными факторами роста. Каждый из этих факторов обеспечивает и контролирует переключение метаболических потоков в лимфоцитах, в первую очередь гликолиза и окислительного фосфорилирования, с учетом потребностей активированного клеточного цикла [11].

Огромное значение для клеток иммунной системы имеет специализация мембранного рецепторного репертуара. Активация наивных В-лимфоцитов инициируется, а затем регулируется сигналами посредством В-клеточного рецептора, рецептора ИЛ-4, Toll-подобного рецептора и молекулы CD40. Разнообразные лиганды, взаимодействующие с рецепторами, запускают метаболический каскад, определяющий превращение наивных В-лимфоцитов в плазматические клетки либо в В-лимфоциты памяти. В-клеточный рецептор является центральным элементом антигенспецифической клональной экспансии и опре-

**Таблица 1. Основные метаболические потоки в В-лимфоцитах на различных стадиях их развития**

В-лимфоциты	Развивающийся В-лимфоцит	Активированный В-лимфоцит	Терминально-дифференцированный В-лимфоцит
Локализация	Костный мозг	Периферические ткани	Герминативный центр (селезенка)/костный мозг
Метаболическая регуляция (основная)	HIF-1 $\alpha$	TRAF3-NF- $\kappa$ B, HIF-1 $\alpha$ , Gsk3, Myk	-
Метаболический профиль	Гликолиз и окислительное фосфорилирование	Гликолитический и пентозофосфатный путь	Низкая митохондриальная активность и апоптоз

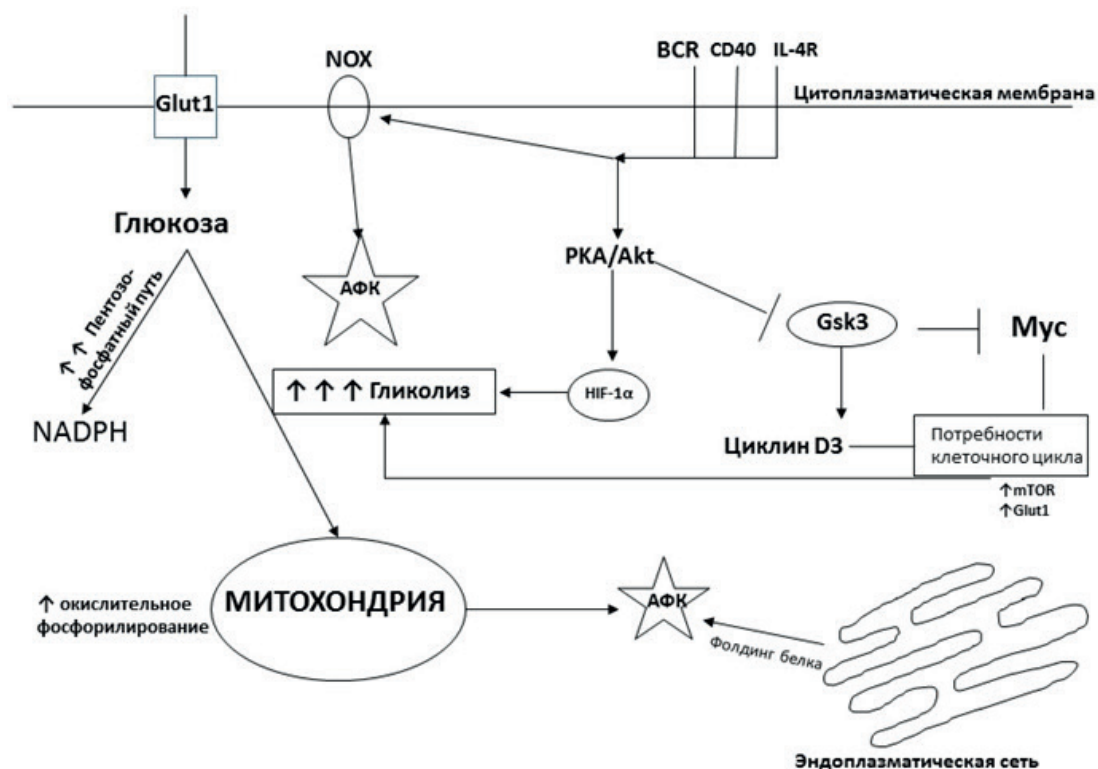
деляет специфичность синтезируемых антител [13]. Однако, для активации и вступления в клеточный цикл требуется костимуляция CD40, Toll-подобного рецептора или рецептора ИЛ-4 для эффективной активации и пролиферации. В настоящее время принято считать, что стимуляции Toll-подобного рецептора достаточно для регуляции пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. Тем не менее, дифференцировка в плазматические клетки поддерживается стимуляцией В-клеточного рецептора с последующей активацией пути PI3K, включая центральный регулятор биосинтеза белка, mTORC1 и mTORC2 [12, 14]. Синхронизация этих двух сигналов определяют эффективность пролиферации и клональной экспансии, способность изменять аутоотолерантность, а также влияет на формирование и продолжительность иммунного ответа. Таким образом, очевидно, что В-лимфоциты нуждаются в метаболическом перепрограммировании для генерации достаточного количества энергии, поддержания баланса между анаболизмом и катаболизмом, а также поступления и генерации субстратов для синтеза необходимых биомолекул [14] (табл. 1).

Метаболические изменения в В-лимфоцитах запускаются группой глобальных регуляторов метаболизма. Одним из таких чрезвычайно важных факторов является HIF-1 $\alpha$  (гипоксия-индуцируемый фактор 1-альфа), который запускает гомеостатические транскрипционные ответы генов-мишеней на ограничение уровня кислорода, а также обеспечивает экспрессию генов, кодирующих транспортеры глюкозы и ключевые гликолитические ферменты [15]. Однако в В-лимфоцитах HIF-1 $\alpha$  не только контролирует реакции гликолиза, но также регулирует основные метаболические процессы, обеспечивающие дифференцировку и пролиферацию В-лимфоцитов [16, 17]. Во время раннего развития В-лимфоцитов в костном мозге, преобладает HIF-1 $\alpha$ -опосредованный гликолитический метаболизм. Дефицит HIF-1 $\alpha$  сопровождается низкой экспрессией транспортеров глюкозы (Glut1 и Glut3) и фосфофруктокиназы (Pfkfb3), блокируя переход от про-В-лимфоцитов до стадии наивных В-лимфоцитов [18]. При физиологических состояниях HIF-1 $\alpha$  поддерживает метаболические потребности В-лимфоцитов в герминативном центре селезенки, подвергающихся антигенной стимуляции [19], указывая на то, что HIF-1 $\alpha$  проявляет свою метаболическую модуляцию на различных стадиях развития В-лимфоцитов. Доказано участие HIF-1 $\alpha$  в метаболическом пере-

программировании наивных В-лимфоцитов, стимулируемых липополисахаридом, в котором участвуют и другие регуляторы метаболизма, такие как Мус [20] (рис. 1).

Мус (это семейство регуляторных генов и про-онкогенов, которые кодируют важные ядерные транскрипционные факторы и принадлежат к суперсемейству основных белков, связывающих ДНК) регулирует рост клеток, пролиферацию, дифференцировку, клеточный цикл, метаболизм, выживание, апоптоз, а также онкогенез [21]. У млекопитающих белки семейства Мус содержат с-Мус, n-Мус и l-Мус. Эти транскрипционные факторы реагируют на поступление питательных веществ и активацию mTOR [22]. Соответственно, с-Мус необходим для роста и пролиферации В-лимфоцитов, включая позитивный отбор В-лимфоцитов в светлой зоне герминативного центра [23]. с-Мус-экспрессирующие клетки в герминативном центре селезенки активируют метаболические гены В-лимфоцитов, связанные с поступлением питательных веществ и гликолизом [24]. с-Мус индуцирует белок-активатор фактора транскрипции 4 (AP4) для поддержания передачи сигналов ИЛ-21 и способствует миграции В-лимфоцитов в темную зону герминативного центра [25].

Транскрипционный ядерный фактор-3, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAF3), является еще одним важным регулятором метаболизма В-лимфоцитов. Показано, что в TRAF3-дефицитных В-лимфоцитах нарушается активация ключевых генов, вовлеченных в ранние стадии гликолитического каскада, включая Glut1 и индуцибельную гексокиназу-2 (HK2). Потеря TRAF3 изменяет метаболизм В-лимфоцитов и увеличивает митохондриальное дыхание (и, соответственно, окислительное фосфорилирование) без повышения продукции активных форм кислорода (АФК) [26]. Полная активация В-лимфоцитов требует костимуляции посредством взаимодействия с рецептором CD40-В-активирующего фактора, которая также вызывает протеасомную деградацию TRAF3 и накопление киназы (NIK), индуцирующей ядерный фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) в цитоплазме [27]. NIK активирует  $\alpha$ -киназу I $\kappa$ B $\alpha$  (IKK $\alpha$ ) и способствует ядерной транслокации NF- $\kappa$ B, и в результате к транскрипции генов-мишеней. Потеря как NIK, так и TRAF3 приводит к снижению экспрессии Glut1, что позволяет предположить, что передача сигналов NF- $\kappa$ B регулирует приток глюкозы [26]. Стимуляция рецептора CD40-В-активирующего фактора повышает поглощение



**Рис. 1. Активация В-лимфоцитов и метаболизм**

Активация В-лимфоцитов инициируется стимуляцией В-клеточного рецептора (BCR) и костимуляцией CD40. Интерлейкин-4 (IL-4) стимулирует вступление в клеточный цикл. Гипоксия-индуцируемый фактор 1-а (HIF-1а) стимулирует поглощение глюкозы и гликолиз. Активация этого метаболического пути обеспечивается протеинкиназой А (РКА) и протеинкиназой В (Акт), которые подавляют активность гликогенсинтазинкиназы 3 (Gsk3). Циклин D3 и Myc поддерживают рост и пролиферацию клеток. Генерация активных форм кислорода (АФК) либо I и III комплексами митохондрий и/или НАДФН оксидазой (NOX) обеспечивает дополнительные сигнальные молекулы, стимулирующие экспрессию ферментов пентозо-фосфатного пути. GLUT1, транспортер глюкозы 1; mTOR, механистическая мишень рапамицина.

глюкозы при активации липополисахаридом наивных В-лимфоцитов [20]. Таким образом, В-клеточная костимуляция участвует в метаболическом ремоделировании клеток (табл. 1).

Активация В-лимфоцитов представляет собой динамический процесс, который сопровождается переключением классов синтезируемых антител, соматической гипермутацией и дифференцировкой плазматических клеток. После стимуляции В-клеточного рецептора или CD40 молекул активированные В-лимфоциты увеличиваются в размерах [28] и существенно увеличивают как количество синтезируемого белка, так и экспрессию CD138 [29]. Более того, передача сигналов В-клеточному рецептору приводит к усилению поглощению глюкозы и экспрессии Glut1 в фосфоинозитид-3-киназном (PI3K)-зависимом механизме, и катаболизм глюкозы перепрограммируется на аэробный гликолиз и пентозофосфатный путь для продукции NADPH, необходимый для поддержания анаболических процессов [30]. В результате

экспрессия гликолитических ферментов, таких как глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа и α-енолаза, а также метаболизирующих аминокислоты ферментов, таких как орнитин- и фосфосериаминотрансферазы, постоянно повышена в активированных В-лимфоцитах [29]. Следовательно, в наивных В-лимфоцитах при активации увеличивается поглощение глюкозы [31], окисление глюкозы и накопление лактата [32]. Образующийся из глюкозы цитрат, необходим для стимуляции липогенеза de novo, обеспечения активированных В-лимфоцитов достаточным количеством фосфолипидов для синтеза компонентов мембран. Потребление незаменимых аминокислот, синтез из компонентов ЦТК заменимых аминокислот также повышаются при активации В-лимфоцитов [33] (рис. 1.).

Параллельно с пролиферацией, В-лимфоциты нуждаются в реорганизации синтетических механизмов для обеспечения более высокой продукции антител. В частности, резко увеличивается поступление белков в эндоплазматическую сеть и

комплекс Гольджи с целью пост-трансляционной модификации [34, 35]. Повышается нагрузка на систему шаперонов и повышается вероятность нарушения фолдинга. Функционирование плазматических клеток зависит, в том числе, от перекрестной активности транскрипционного фактора Blimp-1 (транскрипционный репрессор) и XBP-1 (транскрипционный фактор) [36]. В то время как Blimp-1 участвует в регуляции активности киназы mTOR [37], XBP-1 играет центральную роль в определении секреторного фенотипа В-лимфоцитов. Кроме того, фолдинг вновь синтезированных белков иммуноглобулинов часто требует образования дисульфидной связи, что существенно влияет на антиоксидантную функцию и накопление АФК и может быть причиной стресса эндоплазматического ретикулума [38]. Поскольку стресс эндоплазматического ретикулума имеет место во время генерации плазматических клеток, метаболизм В-лимфоцитов смещается в сторону окислительного статуса, что влияет на их общий внутриклеточный редокс-баланс. Следовательно, в В-лимфоцитах контроль окислительного стресса осуществляется линейной активацией белков, участвующих в протеостазе и окислительно-восстановительной системе, включая цитозольные и митохондриальные шапероны (белок теплового шока 90α (HSP90α) и β, HSP70) [35] и NF-E2-связанный фактор-2 (NRF2) [37] (рис. 1).

Во всех вышеперечисленных динамических процессах глюкоза, глутамин и жирные кислоты являются тремя основными источниками энергии и углерода для В-лимфоцитов. Поглощение глюкозы, которое резко увеличивается после активации В-лимфоцитов [20, 39], обеспечивает субстрат для гликолиза и использования двух полученных молекул пирувата в цикле Кребса. Кроме того, углерод, полученный из глюкозы, также необходим для синтеза молекул во время фаз клеточного цикла G1 и S (например, липидов, нуклеиновых кислот). Параллельно поглощение глутамина является еще одним источником углерода, который используется либо для окислительного метаболизма, либо как

источник азота в синтезе нуклеиновых кислот, заменимых аминокислот и других необходимых биомолекул.

Важнейшим регулятором пролиферативной активности В-лимфоцитов являются катионы цинка [40]. Цинк присутствует в клеточном ядре, ядрышке и хромосомах. Он принимает участие в контроле метилирования, а также формирования структуры ферментов и эпигенетической модификации ДНК и гистонов. Многочисленные цинк-зависимые ферменты регулируют синтез ДНК и РНК, а цинк-фингерные белки участвуют практически во всех матричных синтезах [41, 42]. Показано, что формирование В-клеточных рецепторов на плазматических мембранах и их взаимодействие с лигандами происходит при участии катионов цинка [43]. Нами показано, что введение животным смеси аминокислот (таурин, триптофан и аргинин) совместно с аспаратом цинка обеспечивает приток протеиногенных аминокислот в лимфоциты, выделенные из ткани селезенки (более 50% В-лимфоциты) [44]. Стимуляция пролиферации лимфоцитов присутствию катионов цинка наиболее выражена в присутствии аминокислот-иодификаторов плазматической мембраны (аргинин, таурин) [45].

Введение *in vivo* иммуномодулятора орегонина (1,7-бис-(3,4-дигидроксифенил)-гептан-3-ОН-5-О-β-D-ксилопиранозид) повышает транспорт и содержание заменимых аминокислот в лимфоцитах селезенки, увеличивая их энергетический потенциал и биосинтетические возможности [46].

Таким образом, на всех стадиях развития В-лимфоцитов морфологическим изменениям предшествует метаболическое перепрограммирование, направленное на модификацию субстратно-энергетического обеспечения. Выяснение механизмов и направленности изменения метаболических потоков и активности ферментов, позволяет выделить основные мишени и проводить целенаправленную коррекцию иммунологического статуса. Очевидно, что аминокислоты, благодаря своим плюрипотентным свойствам, являются оптимальными кандидатами для подобного рода скрининга.

## Литература

1. Herzog S, Reth M, Jumaa H. Regulation of B Cell proliferation and differentiation by pre-B Cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9:195–205. doi: 10.1038/nri2491.
2. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 2203–2210. doi: 10.1172/JCI78083.
3. Corcoran L.M, Tarlinton D.M. Regulation of germinal center responses, memory B cells and plasma cell formation-an update. *Curr Opin Immunol.* 2016; 39: 59–67. doi: 10.1016/j.coi.2015.12.008.
4. Victora G.D., Nussenzweig M.C. Germinal centers. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 429–457. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075032.

5. Aronov M., Tirosh B. Metabolic Control of Plasma Cell Differentiation- What We Know and What We Don't Know. *J Clin Immunol.* 2016; 36(1): 12–17 doi: 10.1007/s10875-016-0246-9.
6. Barnett B.E., Ciocca M.L., Goenka R. et al. Asymmetric B cell division in the germinal center reaction. *Science.* 2012; 335: 342–344. doi: 10.1126/science.1213495.
7. Jellusova J., Rickert R.C. The PI3K pathway in B cell metabolism. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2016; 51: 359–378.
8. Hobeika E., Levit-Zerdoun E., Anastasopoulou V. et al. CD19 and BAFF-R can signal to promote B-cell survival in the absence of Syk. *EMBO J.* 2015; 34: 925–939. doi: 10.15252/embj.201489732.
9. Baracho G.V., Cato M.H., Zhu Z. et al. PDK1 regulates B cell differentiation and homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 9573–9578. doi.org/10.1073/pnas.1314562111
10. Calamito M., Juntilla M.M., Thomas M. et al. Akt1 and Akt2 promote peripheral B-cell maturation and survival. *Blood.* 2010; 115: 4043–4050. doi: 10.1182/blood-2009-09-241638.
11. Lee I.H., Finkel T. Metabolic regulation of the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol.* 2013; 25: 724–729. doi: 10.1016/j.ccb.2013.07.002.
12. Jones D.D., Gaudette B.T., Wilmore J.R. et al. mTOR has distinct functions in generating versus sustaining humoral immunity. *J Clin Invest.* 2016; 126: 4250–4261. doi: 10.1172/JCI86504
13. Omori S.A., Cato M.H., Anzelon-Mills A. et al. Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *Immunity.* 2006; 25: 545–557. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.08.015
14. Limon J.J., So L., Jellbauer S. et al., mTOR kinase inhibitors promote antibody class switching via mTORC2 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 5076–5085. doi: 10.1073/pnas.1407104111
15. Meng X., Grötsch B., Luo Y. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease. *Nat Commun.* 2018; Jan 17;9(1): 251. doi: 10.1038/s41467-017-02683-x.
16. Kojima H., Gu H., Nomura S. et al. Abnormal B lymphocyte development and autoimmunity in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -deficient chimeric mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99: 2170-2174. doi: 10.1073/pnas.052706699
17. Kojima H., Sitkovsky M.V., Cascalho M. HIF-1  $\alpha$  deficiency perturbs T and B cell functions. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 1827-1832. doi: 10.2174/1381612033454388
18. Kojima H., Kobayashi A., Sakurai D. et al. Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow. *J. Immunol.* 2010; 184: 154-163 DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0800167
19. Jellusova J., Cato M.H., Apgar J.R. et al. Gsk3 is a metabolic checkpoint regulator in B cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 303-312. doi: 10.1038/ni.3664.
20. Caro-Maldonado A., Wang R., Nichols A.G., et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. *J. Immunol.* 2014; 192: 3626-3636. doi: 10.4049/jimmunol.1302062
21. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012; 149(1): 22–35. doi:10.1016/j.cell.2012.03.003
22. Stine Z.E., Walton Z.E., Altman B.J. et al. MYC, Metabolism, and Cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5: 1024–1039. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0507.
23. Calado D.P., Sasaki Y., Godinho S.A. et al. The cell-cycle regulator c-Myc is essential for the formation and maintenance of germinal centers. *Nat Immunol.* 2012; 13: 1092–1100. doi: 10.1038/ni.2418
24. Dominguez-Sola D., Vitorica G.D., Ying C.Y. et al. The proto-oncogene MYC is required for selection in the germinal center and cyclic reentry. *Nat Immunol.* 2012; 13: 1083–1091. doi: 10.1038/ni.2418
25. Chou C., Verbaro D.J., Tonc E. et al. The Transcription Factor AP4 Mediates Resolution of Chronic Viral Infection through Amplification of Germinal Center B Cell Responses. *Immunity.* 2016; 45: 570–582. doi: 10.1016/j.immuni.2016.07.023.
26. Mambetsariev N., Lin W.W., Wallis A.M. et al. TRAF3 deficiency promotes metabolic reprogramming in B cells. *Sci. Rep.* 2016; 35-49 doi: 10.1038/srep35349.
27. Xiao G., Fong A., Sun S.C. Induction of p100 processing by NF- $\kappa$ B-inducing kinase involves docking IkappaB kinase alpha (IKKalpha) to p100 and IKKalpha-mediated phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 30099-30105. doi: 10.1074/jbc.M401428200
28. Jang K.J., Mano H., Aoki K. et al. Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B-cell fates. *Nat. Commun.* 2015; 6: 1-13. doi: 10.1038/ncomms7750.
29. van Anken E., Romijn E.P., Maggioni C. et al. Sequential waves of functionally related proteins are expressed when B cells prepare for antibody secretion. *Immunity.* 2003; 18: 243-253.
30. Chan L.N., Chen Z., Braas D. et al. Metabolic gatekeeper function of B-lymphoid transcription factors. *Nature.* 2017; 542: 479-483. doi: 10.1038/nature21076.
31. Woodland R.T., Fox C.J., Schmidt M.R. et al. Multiple signaling pathways promote B lymphocyte stimulator dependent B-cell growth and survival. *Blood.* 2008; 111: 750-760 doi: https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-077222
32. Garcia-Manteiga J.M., Mari S., Godejohann M. et al. Metabolomics of B to plasma cell differentiation. *J. Proteome Res.* 2011; 10: 4165-4176 doi: 10.1021/pr200328f.
33. Dufort F.J., Gumina M.R., Ta N.L. et al. Glucose-dependent de novo lipogenesis in B lymphocytes: a requirement for ATP-citrate lyase in lipopolysaccharide-induced differentiation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 7011-7024 doi: 10.1074/jbc.M114.551051.
34. Lam W.Y., Becker A.M., Kennerly K.M. et al. Mitochondrial pyruvate import promotes long-term survival of antibody-secreting plasma cells. *Immunity.* 2016; 45: 60-73 doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.011.
35. Kunisawa J., Sugiura Y., Wake T. et al. Mode of bioenergetic metabolism during B cell differentiation in the intestine determines the distinct requirement for vitamin B1. *Cell Rep.* 2015; 13: 122-131 doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.063.
36. Shaffer A.L., Lin K.I., Kuo T.C. et al. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity.* 2002; 17: 51-62
37. Tellier J., Shi W., Minnich M. et al. Blimp-1 controls plasma cell function through the regulation of immunoglobulin secretion and the unfolded protein response. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 323-330
38. Aronov M., Tirosh B. Metabolic control of plasma cell differentiation – what we know and what we don't know. *J. Clin. Immunol.* 2016; 36: 12-17 . doi: 10.1038/ni.3348.
39. Cho S.H., Ahn A.K., Bhargava P. et al. Glycolytic rate and lymphomagenesis depend on PARP14, an ADP ribosyltransferase of the B aggressive lymphoma (BAL) family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108: 15972–15977. doi: 10.1073/pnas.1017082108.
40. Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): 2222. doi:10.3390/ijms18102222
41. Bredholt M., Frederiksen J.L. Zinc in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *ASN Neuro.* 2016; 8(3): 1-9. doi: 10.1177/1759091416651511.
42. Haase H., Rink L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29: 133–152. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141119.
43. Haase H., Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics Integr. Biomet. Sci.* 2014; 6: 1175–1180. doi: 10.1039/c3mt00353a.

44. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Горецкая М.В. и др. Серосодержащие аминокислоты сыворотки крови и лимфоцитов после однократного введения аминокислотного комплекса «Тритартг». Иммунопатология, аллергология, инфектология 2011; 3: 6-10.

45. Шейбак В.М., Горецкая М.В. Аминокислоты и иммунная система. Пальмир 2010; 356

46. Шейбак В.М., Жмакин А.И., Тельшева Г.М. и др. Оптимизирующее действие орегонина (диарилгептаноид) на микрофлору кишечника и метаболизм лимфоцитов. 90 лет в авангарде микробиологической науки Беларуси. Сборник трудов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 125-летию со дня рождения Б.Я. Эльберта. БГМУ, 18 декабря 2015г. отв. ред. Л.П. Титов. Минск: БГМУ. 2015; 186-189.

#### Сведения об авторах

Шейбак В.М. – профессор кафедры биологической химии Гродненский государственный медицинский университет +375-152-44-68-38. 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

Павлюковец А.Ю. – доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И.Гельберга +375-152-743184 230023, г. Гродно, ул. Виленская, 19

Поступила 16.07.2020 г.