

DOI: 10.13376/j.cbls/2016027

文章编号: 1004-0374(2016)02-0200-08



龚非力, 华中科技大学同济医学院免疫学系教授。主要研究方向: 固有免疫细胞和损伤相关分子模式 (DAMP) 参与免疫病理过程 (自身免疫病、器官移植排斥反应) 发生的机制及相关干预策略, 曾在 *American of Transplantation*、*Transplantation*、*Journal of Immunology*、*European Journal of Immunology*、*Cellular and Molecular Life Science*、*PNAS* 等学术期刊发表论文 40 余篇。

免疫细胞相关的能量代谢

杨想平, 翁秀芳, 谭政, 龚非力*

(华中科技大学同济医学院基础医学院免疫学系, 武汉 430030)

摘要: “免疫细胞的代谢及其调节”是近年发展而成的一个新研究领域。大量实验研究证实, 免疫应答通常伴随某些免疫细胞在短时间内大量增殖、激活, 而活化的免疫细胞 (如 T 细胞/B 细胞及其功能亚群、不同类型的固有免疫细胞等) 有赖于改变其能量代谢方式而分化、扩增及发挥功能。因此, 通过调控免疫细胞的能量代谢方式, 可影响免疫应答的产生、效应及转归, 并干预某些免疫病理过程的发生和发展。主要介绍不同 T 细胞亚群、B 细胞和固有免疫细胞 (如 iNKT 细胞等) 的能量代谢及其调节, 以及调控能量代谢对免疫细胞 (尤其是 T 细胞) 分化、功能的影响及其机制。

关键词: 免疫应答; 新陈代谢; T 细胞分化; B 细胞; 固有免疫细胞; iNKT 细胞

中图分类号: Q27; Q493.8; R392.12 **文献标志码:** A

Energy metabolism in immune cells

YANG Xiang-Ping, WENG Xiu-Fang, TAN Zheng, GONG Fei-Li

(Department of Immunology, School of Basic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Immune cell metabolism and its regulation are emerging topics in the field of research. The immune responses are usually accompanied with activation and drastic proliferation of certain immune cells in a short time and activated immune cells (e.g. B cell, T cell and different subsets, different types of innate immune cells, etc.) rely on the metabolic changes to differentiate, expand and execute their functions. Thus regulation of the metabolism of immune cells can affect the induction and outcome of the immune responses and associated immunopathological processes. This review focuses on the metabolic regulation of different T cell subsets, activated B cells, and iNKT cells, and how the adoption of different energy metabolism pathways affects immune cell functions, particularly in T cell subsets differentiation and their function.

Key words: immune response; metabolism; T cell differentiation; B cell; innate immune cell; iNKT cell

收稿日期: 2015-02-15; 修回日期: 2015-11-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(31470851, 31570913, 81571548)

*通信作者: E-mail: flgong@163.com, Tel: 027-83692611

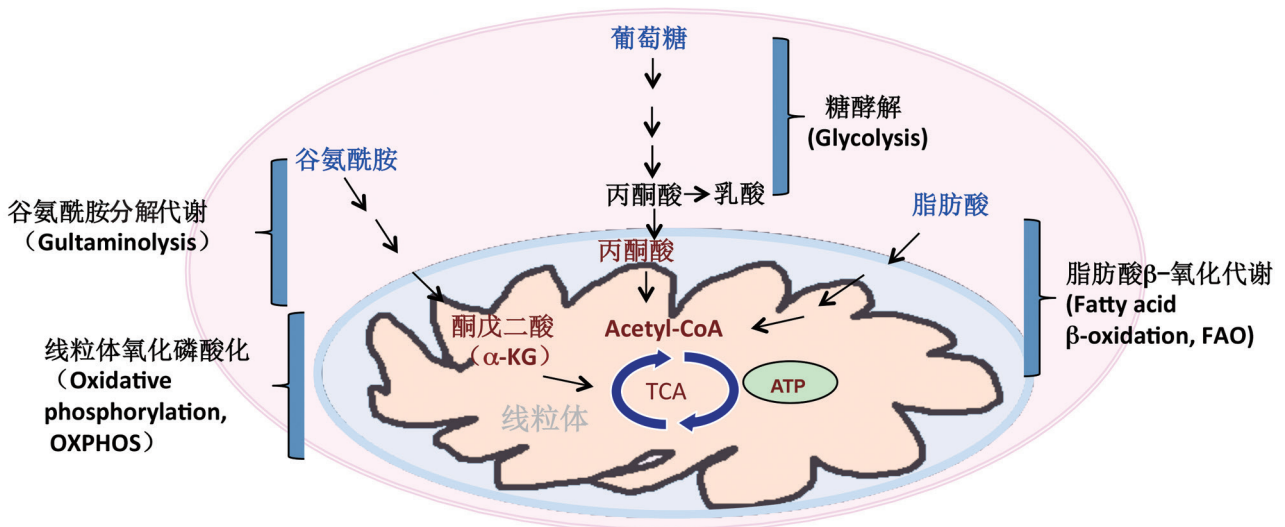
“代谢”指机体摄取营养物质后的全部物理和化学反应过程, 包括营养物质转化、合成、降解以及能量转换及废物排出等。机体通过分解代谢和合成代谢提供能量并合成生物大分子, 从而维持生存及生命活动的需要。人们早已认识到营养不良与免疫缺陷相关^[1], 但长期以来“免疫”与“代谢”始终被认为是两个相对独立的研究领域。

近期研究已证实, 新陈代谢与免疫紧密相关, 彼此间存在极为复杂的相互调节网络。一方面, 免疫系统稳态对维持机体代谢平衡具有重要意义^[2], 免疫细胞异常激活可直接损伤参与物质代谢的器官或导致代谢相关酶的功能障碍, 例如: ①1型糖尿病中, 自身反应性T细胞可特异性杀伤胰岛 β 细胞, 导致胰岛素分泌异常和糖代谢障碍; ②肥胖小鼠脂肪组织中促炎巨噬细胞(M1)浸润增多, 可分泌多种炎性细胞因子, 抑制胰岛素受体功能, 导致胰岛素抵抗与肥胖; ③病毒感染引发的肝炎模型中, 浸润的免疫细胞可致细胞色素P450超家族酶类异常表达, 通过影响脂类、甾体激素、药物与其他毒性化学激素代谢, 促进肝损伤。

另一方面, 能量代谢方式及活性中间产物也可影响免疫细胞分化和功能, 并在不同水平及多个环节参与调控机体免疫应答^[3], 例如: ①TRAF6基因敲除小鼠的T细胞其脂肪酸氧化途径缺陷, 不能

形成抗原特异性记忆性CD8 T细胞和记忆应答^[4]; ②敲除参与糖酵解的关键基因可导致免疫细胞(如T细胞、NK细胞等)激活受阻^[5-6]; ③代谢器官(如脂肪组织)和淋巴组织内的Treg细胞, 二者基因表达和功能存在很大差别^[7]。

过去数年, 免疫学与代谢学相互交叉和融合, 已形成新的“免疫代谢”研究领域, 尤其在能量代谢调节免疫细胞分化与功能等方面取得重要进展^[3,8-9]。细胞生存及生物学行为所需能量主要来源于葡萄糖、脂肪酸及氨基酸, 三者分别通过糖酵解(glycolysis)、脂肪酸 β -氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)及谷氨酰胺(glutaminolysis)代谢途径而产生丙酮酸、乙酰辅酶A和 α -酮戊二酸等。其中乙酰辅酶A和 α -酮戊二酸均进入三羧酸循环和电子传递链而产生ATP, 丙酮酸则有不同转归: ①有氧环境中, 绝大部分丙酮酸进入线粒体, 参与三羧酸循环, 通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)而高效产生大量ATP, 这是正常机体多数细胞获得能量的主要方式; ②无氧或低氧环境中, 大部分丙酮酸不进入线粒体, 被直接还原为乳酸, 此即无氧糖酵解, 继而通过底物的磷酸化生成少量ATP(图1)。另外, 肿瘤细胞还存在一种所谓“Warburg效应”, 即使在有氧条件下, 肿瘤细胞内丙酮酸也“偏好”直接被还原为乳酸, 并由此获得



葡萄糖、脂肪酸与氨基酸是细胞三大能量来源, 可分别通过糖酵解、脂肪酸代谢及谷氨酰胺分解代谢等不同途径产生ATP。其中糖酵解与谷氨酰胺分解代谢发生于胞浆, 脂肪酸代谢主要发生于线粒体内。有氧条件下, 三条代谢途径的中间产物均可进入三羧酸循环, 通过线粒体氧化磷酸化而高效产生大量ATP。

图1 细胞能量代谢示意图

能量。

1 T细胞相关的能量代谢

1.1 不同T细胞亚群选择不同能量代谢途径

适应性免疫应答的产生,有赖于体内可识别特异性抗原的初始T细胞在短时间内大量增殖和分化。免疫应答后期,多数抗原特异性T细胞均发生凋亡而被清除,少数活化的T细胞分化为记忆性T细胞。上述细胞免疫应答过程中,T细胞能量代谢的方式也发生相应改变^[6,10]。

初始T细胞处于代谢静息期,其合成的生物大分子很少,主要通过脂肪酸氧化及(葡萄糖分解所产生的)丙酮酸进入线粒体,依赖氧化磷酸化而提供能量。在抗原刺激和微环境细胞因子作用下,初始CD4⁺T细胞可分化为不同功能亚群(如Th1、Th2、Th9、Th17、Th22细胞)、CD4⁺调节性T细胞(Treg)、细胞毒性T细胞(CTL),小部分激活的T细胞可分化为记忆性T细胞^[11]。与肿瘤细胞相似,活化的CD4⁺T细胞及CD8⁺CTL主要通过有氧糖酵解和谷氨酰胺裂解途径获得能量。同时,这些快速分裂的细胞也合成大量酯类^[10],但Treg细胞和记忆性CD8⁺T细胞则与初始T细胞相似,不依赖糖酵解,主要依赖酯类氧化提供能量^[12](图2)。

目前尚未完全清楚,为何活化的效应T细胞即使在有氧条件下也通过糖酵解这种产能效率并不高的代谢方式供能。可能的解释是:①糖酵解产生ATP的速度较快;②糖酵解还可为T细胞迅速增殖提供很多生物合成的前体,从而满足T细胞活化后快速增殖的需要。

1.2 能量代谢途径再编程可影响T细胞功能与分化

近年研究表明,转换代谢途径可调节T细胞功能与分化^[10]:①营养供应相对限制的组织局部(如肿瘤快速生长的环境),葡萄糖快速消耗可抑制效应性T细胞的有氧糖酵解,并代偿性增强线粒体氧化磷酸化,从而抑制Th1细胞功能,据此可部分解释肿瘤局部T细胞的低应答状态;②体外抑制糖酵解,可阻断Th17细胞分化,并促进Treg细胞产生;③增强CD4⁺T细胞线粒体内脂肪酸氧化,可促进Treg细胞分化;④增强CD8⁺T细胞线粒体内脂肪酸及氧化代谢率,可促进记忆性CD8⁺T细胞产生和分化,在动物模型中显示抗癌效应。

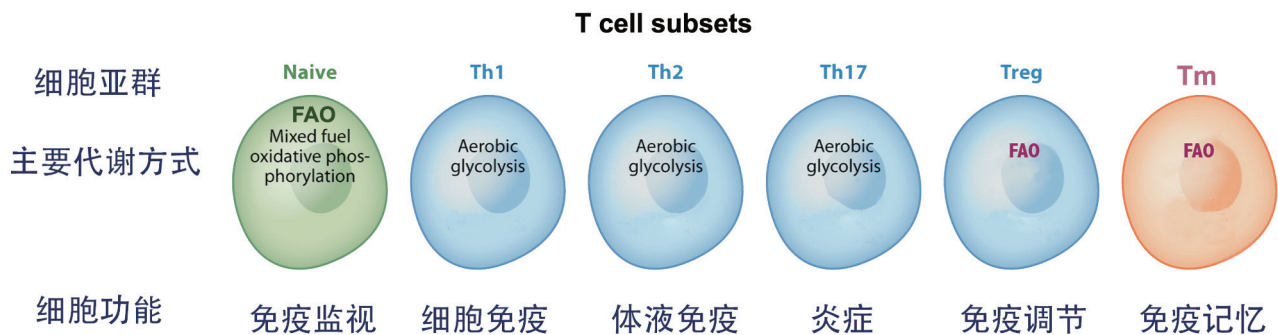
1.3 能量代谢的调控及其对T细胞分化和功能的影响

能量代谢途径的选择与转换,不仅与机体可利用的营养物质含量变化有关,也受某些信号转导途径的调控。近年已发现,多种信号通路(如C-myc、HIF1 α 、mTOR、AMPK等)可通过调节细胞能量代谢途径而调节T细胞活化、分化和功能。

1.3.1 C-myc 癌基因

C-myc在细胞生长、增殖中起重要作用:激活的T细胞迅速高表达C-myc,从而促进T细胞进入细胞周期并增殖;C-myc缺失的T细胞其增殖和分泌IL-2受阻,不能分化为效应性T细胞^[5]。

激活的T细胞其能量代谢方式由初始T细胞的氧化磷酸化转换为糖酵解,C-myc在此过程中起重要作用^[13]:①C-myc作为转录因子,可上调葡萄糖转运蛋白Glut1表达,并上调某些参与糖酵解的关键酶(如己糖激酶、乳酸脱氢酶和磷酸果糖激酶等)表达;②T细胞活化还有赖于谷氨酰胺裂解



糖酵解发生于胞浆,脂肪酸代谢发生于线粒体内,二者均与T细胞功能状态密切相关:①静息状态的初始(naive)T细胞,主要依赖线粒体脂肪酸代谢和氧化磷酸化维持细胞生存与生长;②活化增殖的T细胞及效应性T细胞(Th1、Th2及Th17细胞等),其代谢方式与肿瘤细胞类似,即使在有氧环境下,也更依赖于糖酵解这种低效方式快速获得能量(aerobic glycolysis, 有氧糖酵解);③调节性T细胞(Treg)及记忆性T细胞(Tm),主要依赖高效的线粒体脂肪酸代谢而维持生长及分化。

图2 不同T细胞功能亚群对能量代谢途径的“偏好”

途径参与, 多种谷氨酰胺裂解相关的酶(如谷氨酰胺酶)及蛋白质(如谷氨酰胺转运蛋白 SLC3A2、SLC5A1 和 SLC7A1 等)表达上调也依赖 C-myc; ③近期报道, C-myc 可促进细胞生成新的线粒体^[14]。

1.3.2 缺氧诱导因子1 (hypoxia-inducing factor1, HIF1)

HIF1 α 属 bHLH-PAS (basic helix-loop-helix per-arnt-sim) 转录因子家族, 是介导细胞和组织适应低氧环境的重要转录因子。HIF1 α 一般与组成性表达的 HIF1 β 形成二聚体, 通过与基因启动子的低氧反应元件结合而诱导基因表达^[15]。

与 C-myc 不同, T 细胞增殖和产生 IL-2 无需 HIF1 α 参与, 但后者可调节糖酵解途径。T 细胞(尤其是 Th17 细胞)分化时, 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导 HIF-1 α 表达。HIF1 α 可上调 Glut1 及某些参与糖酵解的关键酶, 如己糖激酶、2,6-磷酸葡萄糖异构酶、丙酮酸激酶、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1) 和乳酸脱氢酶等表达。通过上调 PDK1 表达, HIF1 α 还可抑制丙酮酸进入三羧酸循环, 从而抑制氧化磷酸化, 并进一步促进糖酵解^[16]。

多个实验室发现, HIF1 α 对 Th17 细胞分化和功能起重要作用^[17-18]: ① HIF-1 α 缺陷小鼠初始 T 细胞分化为 Th17 细胞的能力显著减弱, 并对接种 MOG 多肽(来源于髓鞘蛋白)所致自发性实验性动物脑脊髓炎(EAE)不易感^[17]; ② Th17 细胞分化过程中, STAT3 可介导 HIF1 α 基因转录^[17]; ③ HIF1 α 可诱导 ROR γ t 表达, 并促进 ROR γ t 与组蛋白乙酰转移酶 p300 相互作用, 从而诱导 Th17 细胞分化相关的转录组表达^[18]; ④缺失 HIF1 α 剪接变体 I.1 的 T 细胞, 其活化能力增加, 分泌 IFN- γ 增加, 这可能是由于抑制 Th1 细胞分化的 IL-17 减少所致^[19]。HIF1 α 对 Th2 细胞分化和功能的调节作用尚不清楚, 有待进一步研究。

此外, HIF1 α 也可抑制调节性 T 细胞分化, 相关依据为: HIF1 α 可介导 FoxP3 脯氨酸的羟基化和泛素化, 以及后续的 FoxP3 降解^[18]; HIF1 α 缺失可致 Treg 细胞数目增加^[20-21]; 应用化学物质抑制糖酵解, 可抑制 Th17 细胞分化, 但促进 Treg 细胞产生^[17]。

1.3.3 哺乳动物雷帕霉素靶分子(mammalian target of rapamycin, mTOR)

mTOR 在进化上十分保守, 该通路可感受细胞外营养环境变化(如葡萄糖、氨基酸含量), 从而调节细胞生长与分化^[22-23]。mTOR 的信号转导包括

两条途径, 二者均具有催化 mTOR 丝氨酸/苏氨酸磷酸化的激酶活性: ① mTORC1 (mTOR complex 1) 通路, 以 mTOR 调节相关蛋白(regulatory-associated protein of mTOR, Raptor)为主要骨架结构蛋白(scaffold protein), 生长因子(如 IL-2)通过 PI3K/AKT 途径可使 mTOR 抑制蛋白 TSC2 (tuberous sclerosis 2) 磷酸化, 从而激活 mTORC1, 主要促进糖酵解、酯类合成代谢, 参与细胞生长、增殖及存活; ② mTORC2 通路, 以 Rictor (rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin) 为主要骨架结构蛋白, 该通路活化机制与功能尚未完全清楚, 已发现某些生长因子可活化 mTORC2。此外, 核糖体与 mTORC2 结合可促进其活化^[24]。

mTOR 通路可调控 T 细胞及其功能亚群分化, 例如: ①选择性敲除 T 细胞 *Mtor* 基因, 可致 mTORC1 和 mTORC2 两条通路活化受阻, 以及 Th1、Th2、Th17 细胞分化障碍, 但 TCR 刺激的 *Mtor*^{-/-}T 细胞可自发表达 FoxP3^[25]; ② Th1 细胞和 Th17 细胞分化有赖 mTORC1 途径, 而 Th2 细胞分化有赖 mTORC2 途径^[26]; ③选择性敲除 *Rheb* (Ras homolog enriched in brain, Ras 脑同源富集蛋白) 基因可致 mTORC1 缺失的 T 细胞不能分化为 Th1 和 Th17 细胞, 但 Th2 细胞分化不受影响^[26]; ④选择性敲除 *Rictor* (mTORC2 缺失) 基因的 T 细胞, 可自发分化为 Th1 和 Th17 细胞, 但不能分化为 Th2 细胞^[27]; ⑤ *RICTOR*^{-/-} 小鼠对 Th2 细胞介导的疾病不敏感^[27]。

早期研究发现, mTORC1 通路可抑制 Treg 细胞分化^[26], 相关实验依据为: 激活 PI3K-AKT 及 mTORC1 通路, 可抑制 FoxP3 表达; 给予免疫抑制剂雷帕霉素或缺失必需氨基酸的情况下, mTORC1 活性被抑制, 可促进 FoxP3 表达及 Treg 细胞分化。

但也有文献报道, mTORC1 可正调节 Treg 细胞功能: 特异性缺失 *Raptor* 的 Treg 细胞, 其表面共抑制分子(如 CTLA-4、ICOS 等)表达减少, 体内外免疫抑制功能减弱, 小鼠易感严重的全身性自身免疫病而死亡^[28]。目前, 组成 mTORC1 的某些蛋白(如 *Rheb*、*Raptor*), 其调节 Treg 细胞和效应 T 细胞分化与功能的作用, 仍是比较活跃的研究领域。

1.3.4 AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)

AMPK 为异源三聚体的丝氨酸/苏氨酸激酶, 可通过感知细胞能量变化而调节代谢^[29]。细胞内

AMP/ATP 比率升高时, AMP/ADP 可与 AMPK 结合并使之活化, 活化的 AMPK 可抑制 mTORC1 活性, 通过抑制生物合成的能量消耗并促进分解代谢, 从而最大限度产生 ATP。其机制为: ① AMPK 磷酸化可抑制乙酰辅酶A羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1) 活性并抑制脂肪合成相关的固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1, 属转录因子), 从而抑制葡萄糖、糖原和脂肪酸合成; ② AMPK 可上调肉碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase I, CPT1A) 表达, 从而抑制线粒体酯类吸收; ③ AMPK 可促进新线粒体生成和氧化磷酸化。

AMPK 途径可通过调控能量代谢而影响 T 细胞亚群分化。例如: ① 肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 是激活 AMPK 的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, LKB1/AMPK 途径可抑制 Th1 和 Th17 细胞分化; 缺失 LKB1 的 T 细胞内 AMPK 活化受阻, 而许多 mTORC1 靶基因表达增多, 葡萄糖吸收增加, 细胞激活后分泌 IFN- γ 和 IL-17 增多, 分化为 Th1 细胞和 Th17 细胞的能力增强^[30]; ② AMPK 通路可促进脂肪酸氧化磷酸化, 从而促进 Treg 和记忆性 CD8 细胞分化及功能^[31]; ③ 对小鼠哮喘模型给予 AMPK 激活剂二甲双胍 (metformin), 可提高 Treg 细胞百分比、数目及记忆性 CD8 细胞数目^[32]; ④ AMPK 缺陷的 T 细胞, 其脂肪酸氧化磷酸化受抑制, 感染时不能产生记忆性 CD8⁺T 细胞^[31]。

2 B细胞相关的能量代谢

对 B 细胞代谢及其调控机制的研究滞后于 T 细胞。近年发现 BCR 信号是启动 B 细胞活化的关键, 也参与调控 B 细胞能量代谢途径; 能量代谢 (尤其是糖酵解途径) 在 B 细胞发育及活化过程中发挥重要作用, 并受多因素调控。

2.1 能量代谢途径对B细胞分化及功能的影响

2.1.1 糖酵解在B细胞分化发育中起重要作用

B 细胞来源于骨髓干细胞, 骨髓内淋巴干细胞经历祖 B 细胞 (Pro-B)、前 B 细胞 (Pre-B)、未成熟 B 细胞等阶段而发育为成熟 B 细胞。已发现, 葡萄糖糖酵解在 B 细胞中枢发育过程中发挥重要作用, 且不同发育阶段 B 细胞对糖酵解代谢的依赖程度各异^[33]。例如: ① 前 B 细胞 (Pre-B) 发育对糖酵解代谢的依赖程度最高, 给予糖酵解特异性阻断剂 2-DG (2-deoxy-D-glucose) 可使 B 细胞发育停滞于祖 B 细胞 (Pro-B) 阶段, 导致前 B 细胞 (Pre-B) 缺失; ② 阻

断细胞糖酵解可明显降低不同发育阶段 B 细胞存活率; ③ 体外无葡萄糖环境可完全阻断 B 细胞分化。

2.1.2 糖酵解对B细胞活化与功能的影响

B 细胞受特异性抗原刺激或被 LPS 等非特异性因子刺激后, 其能量需求明显增高, 可特征性表现为葡萄糖摄取能力增高及有氧糖酵解增强, 从而为 B 细胞活化、增殖、分化为浆细胞并产生抗体提供能量来源。阻断 B 细胞糖酵解途径, 可抑制 B 细胞在体内外增殖及抗体分泌。失能 B 细胞接受刺激后, 其较低的抗体分泌水平与糖酵解率降低有关, 提示糖酵解对外周成熟 B 细胞活化及功能具有重要影响^[34-35]。

2.2 B细胞能量代谢相关的调控机制

多种调控 T 细胞能量代谢的信号通路及相关转录因子也与 B 细胞代谢的调控密切相关: ① HIF1 α 在 T 细胞分化中起重要作用, 其作为 mTOR 通路的下游信号分子及糖酵解的促进分子, 在 B 细胞正常分化、发育及外周耐受诱导中起重要作用, 敲除 HIF1 α 基因可致成熟 B2 细胞发育障碍并产生自身反应性 B1 细胞^[33]; ② BCR 交联信号介导的糖酵解率增高, 依赖于 PI3K/AKT 信号通路活化^[34]; ③ 蛋白酶 C (protein kinase C, PKC) 家族在 B 细胞存活及 B 细胞应答中起关键作用, 其中 PKC β 可明显促进 BCR 交联诱导的糖酵解^[36]; ④ IL-4 不仅可介导 B 细胞活化及分化, 也可调控 B 细胞能量代谢, 其可通过上调 B 细胞表达 Glut1 (glucose transporter 1), 促进 B 细胞摄取葡萄糖, 从而提高 B 细胞糖酵解率, 该过程依赖于 Stat6 信号通路活化, 并在维持 B 细胞存活中起重要作用^[35]。

3 固有免疫细胞相关的能量代谢

固有免疫细胞种类繁多, 包括树突状细胞、单核 / 巨噬细胞、各类粒细胞、NK 细胞、肥大细胞等, 以及来源于骨髓淋巴样细胞、主要参与固有免疫的固有免疫样淋巴细胞 (如 NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、B1 细胞等)。各类固有免疫细胞分别具有独特的代谢特征, 活化后也伴随能量代谢方式的改变。

3.1 树突状细胞相关的能量代谢

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 表达 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 等模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 可识别微生物及炎症介质等危险信号而活化。能量代谢途径对 DC 活化与功能具有重要影响^[37]: 非炎症环境中, 外周 DC 处于未成熟的静息状态, 主要通过线粒体氧化磷酸化

途径供能; 接受微生物及炎症等危险信号刺激后, 未成熟 DC 活化并分化为成熟 DC, 其抗原提呈能力增强, 并可分泌细胞因子及表达共刺激分子, 上述过程伴随 DC 的糖酵解率急剧升高^[38]。

在 TLR 激动剂及粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte/macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 作用下, 骨髓细胞 iNOS 合成及 NO 产生均增加, 后者可抑制 DC 线粒体电子传递链, 从而抑制线粒体氧化磷酸化及线粒体 ATP 产生, 进而促进 DC 糖酵解率增高, 以提供足够能量满足 DC 活化与功能所需^[39]。

3.2 巨噬细胞相关的能量代谢

体内的巨噬细胞在不同组织中定居。炎症状态可促进血液单核细胞进入组织分化为巨噬细胞, 或促进定居于组织中的巨噬细胞增殖^[40-41]。静息状态的巨噬细胞接受刺激后, 可分化为两大功能亚群: ①经典激活的促炎性巨噬细胞 (即 M1), 其参与机体抗微生物与抗肿瘤免疫; 联合应用 IFN- γ 和 TLR 激动剂可促进 M1 活化, 该过程伴随糖酵解率显著增高; iNOS 可抑制 M1 细胞线粒体氧化磷酸化, 并促进有氧糖酵解^[42]; ②旁路激活的巨噬细胞 (即 M2), 主要参与组织修复、免疫调控及维持代谢稳态, IL-4 和 IL-13 可促进 M2 分化; M2 主要依赖线粒体脂肪酸 β -氧化及氧化磷酸化提供能量, 其中 IL-4 诱导的线粒体脂肪酸 β -氧化增高在促进 M2 分化中发挥重要作用^[37, 43]。

3.3 粒细胞相关的能量代谢

粒细胞 (包括中性粒细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞) 属终末分化细胞, 其寿命短、更新快、数量多, 在外周组织一般不发生大量增殖。粒细胞 (尤其是中性粒细胞) 含有很少线粒体, 耗氧率低, 主要通过糖酵解方式供能^[44]。感染早期, 中性粒细胞快速迁移至感染组织, 被病原相关的分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 等激活, 其葡萄糖和 O₂ 消耗迅速增加, 但线粒体氧化磷酸化率并不增加, 而是通过增强糖酵解和戊糖磷酸途径而产生还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 在 NADPH 氧化酶作用下消耗氧并产生大量活性氧 (H₂O₂ 等), 发挥杀菌效应^[45]。

3.4 iNKT 细胞相关的能量代谢

NKT 细胞 (natural killer T, NKT) 属固有免疫样淋巴细胞, 主要识别 CD1d 提呈的糖脂类抗原。其中 I 型 NKT 细胞的 TCR 组成相对恒定, 亦称 iNKT

细胞 (invariant NKT), 是 NKT 细胞中已获最深入研究亚群。活化的 iNKT 细胞可快速分泌多种细胞因子 (如 IFN- γ 、IL-4、IL-17、IL-10 等), 具有双向免疫调节功能, 并参与多种免疫病理过程 (如肿瘤、感染、移植排斥、自身免疫病等)^[46]。研究显示 iNKT 细胞线粒体功能低下, 且线粒体介导的自噬在 iNKT 细胞发育中发挥不可或缺的作用。另外, 参与能量代谢相关信号通路 (如 c-myc、miR-181、mTOR 及 AMPK 通路) 的组分缺失均可导致 iNKT 细胞发育与功能障碍^[37, 47-49], 提示 iNKT 细胞对代谢途径的调控极为敏感。

4 展望

近年来, 免疫代谢已成为一门快速发展的交叉学科。有关不同能量代谢途径及相关分子对免疫细胞分化、功能的调控作用, 迄今已获重要进展。大量研究工作证实: 一方面, 机体代谢状态可影响免疫细胞的功能和分化; 另一方面, 不同分化阶段和不同活化状态的免疫细胞可倾向性选择不同代谢途径以适应其功能需求。因此, 探讨代谢对免疫细胞分化、活化或增殖的影响, 不仅有助于更深入阐明免疫应答本质及其调控机制, 也有助于通过干预免疫细胞代谢而影响其功能, 并为探索相关免疫性疾病的防治策略提供理论基础。例如: 免疫代谢的研究成果可望进一步阐明某些代谢性疾病和免疫性疾病的发病机制; 人为调控免疫细胞代谢方式, 可为抗感染、疫苗研发、抗肿瘤、治疗自身免疫病提供新策略和新思路; 某些参与能量代谢调节的分子, 可作为靶分子用于药物研发。目前, 营养、代谢、免疫三者相互调节的研究, 已成为免疫学领域的重要方向之一。

[参 考 文 献]

- [1] Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr*, 2003, 133: 336S-40S
- [2] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [3] Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 609-34
- [4] Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature*, 2009, 460: 103-7
- [5] Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation. *Immunity*, 2011, 35: 871-82
- [6] Wang R, Green DR. Metabolic checkpoints in activated T cells. *Nat Immunol*, 2012, 13: 907-15

- [7] Cipolletta D, Feuerer M, Li A, et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*, 2012, 486: 549-53
- [8] Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 81
- [9] Rathmell JC. Metabolism and autophagy in the immune system: immunometabolism comes of age. *Immunol Rev*, 2012, 249: 5-13
- [10] MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 259-83
- [11] O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science*, 2010, 327: 1098-102
- [12] Pollizzi KN, Powell JD. Integrating canonical and metabolic signalling programmes in the regulation of T cell responses. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 435-46
- [13] Dang CV. MYC, metabolism, cell growth, and tumorigenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3. pii: a014217
- [14] Li F, Wang Y, Zeller KI, et al. Myc stimulates nuclearly encoded mitochondrial genes and mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 6225-34
- [15] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 5510-4
- [16] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006, 3: 177-85
- [17] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med*, 2011, 208: 1367-76
- [18] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, 146: 772-84
- [19] Georgiev P, Belikoff BG, Hatfield S, et al. Genetic deletion of the HIF-1 α isoform I.1 in T cells enhances antibacterial immunity and improves survival in a murine peritonitis model. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 655-66
- [20] Ben-Shoshan J, Maysel-Auslender S, Mor A, et al. Hypoxia controls CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell homeostasis via hypoxia-inducible factor-1 α . *Eur J Immunol*, 2008, 38: 2412-8
- [21] Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α -dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E2784-93
- [22] Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev*, 2012, 249: 43-58
- [23] Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 325-38
- [24] Zinzalla V, Stracka D, Oppliger W, et al. Activation of mTORC2 by association with the ribosome. *Cell*, 2011, 144: 757-68
- [25] Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity*, 2009, 30: 832-44
- [26] Delgoffe GM, Pollizzi KN, Waickman AT, et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nat Immunol*, 2011, 12: 295-303
- [27] Lee K, Gudapati P, Dragovic S, et al. Mammalian target of rapamycin protein complex 2 regulates differentiation of Th1 and Th2 cell subsets via distinct signaling pathways. *Immunity*, 2010, 32: 743-53
- [28] Zeng H, Yang K, Cloer C, et al. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T(reg)-cell function. *Nature*, 2013, 499: 485-90
- [29] Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*, 2011, 25: 1895-908
- [30] MacIver NJ, Blagih J, Saucillo DC, et al. The liver kinase B1 is a central regulator of T cell development, activation, and metabolism. *J Immunol*, 2011, 187: 4187-98
- [31] Rolf J, Zarrouk M, Finlay DK, et al. AMPK α 1: a glucose sensor that controls CD8 T-cell memory. *Eur J Immunol*, 2013, 43: 889-96
- [32] Nath N, Khan M, Paintlia MK, et al. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *J Immunol*, 2009, 182: 8005-14
- [33] Kojima H, Kobayashi A, Sakurai D, et al. Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1 α -regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow. *J Immunol*, 2010, 184: 154-63
- [34] Doughty CA, Bleiman BF, Wagner DJ, et al. Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth. *Blood*, 2006, 107: 4458-65
- [35] Dufort FJ, Bleiman BF, Gumina MR, et al. Cutting edge: IL-4-mediated protection of primary B lymphocytes from apoptosis via Stat6-dependent regulation of glycolytic metabolism. *J Immunol*, 2007, 179: 4953-7
- [36] Blair D, Dufort FJ, Chiles TC. Protein kinase C β is critical for the metabolic switch to glycolysis following B-cell antigen receptor engagement. *Biochem J*, 2012, 448: 165-9
- [37] Everts B, Amiel E, Huang SC, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK α supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat Immunol*, 2014, 15: 323-32
- [38] Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood*, 2010, 115: 4742-9
- [39] Everts B, Amiel E, van der Wind GJ, et al. Commitment to glycolysis sustains survival of NO-producing inflammatory dendritic cells. *Blood*, 2012, 120: 1422-31
- [40] Rodriguez-Prados JC, Traves PG, Cuenca J, et al.

- Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation. *J Immunol*, 2010,185: 605-14
- [41] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 2013, 496: 445-55
- [42] Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 275-97
- [43] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab*, 2006, 4: 13-24
- [44] van Raam BJ, Verhoeven AJ, Kuijpers TW. Mitochondria in neutrophil apoptosis. *Int J Hematol*, 2006, 84: 199-204
- [45] Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*, 2008, 112: 935-45
- [46] Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, et al. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nat Rev Immunol*, 2012,12: 845-57
- [47] Dose M, Sleckman BP, Han J, et al. Intrathymic proliferation wave essential for Valpha14+ natural killer T cell development depends on c-Myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8641-6
- [48] Henao-Mejia J, Williams A, Goff LA, et al. The microRNA miR-181 is a critical cellular metabolic rheostat essential for NKT cell ontogenesis and lymphocyte development and homeostasis. *Immunity*, 2013, 38: 984-97
- [49] Park H, Tsang M, Iritani BM, et al. Metabolic regulator Fcpl1 is crucial for iNKT lymphocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 7066-71