

糖酵解对辅助性T细胞17与调节性T细胞平衡的影响

尚丽, 卢祖能

武汉大学人民医院神经内科, 湖北 武汉 430000

摘要: 辅助性T细胞17(Th17)与调节性T细胞(Treg)在分化与功能上相互拮抗。Th17/Treg失衡与自身免疫性疾病的发病相关,对糖酵解途径的调节可影响Th17/Treg平衡,进而控制自身免疫性疾病的发展。该文就Th17/Treg细胞的糖酵解特点,以及主要的代谢传感器对Th17/Treg平衡的影响作一综述,旨在揭示Th17/Treg失衡的代谢机制,并为其失衡介导的自身免疫性疾病的治疗寻找新的靶点。
[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 185-188]

关键词: 自身免疫性疾病;糖酵解;辅助性T细胞17;调节性T细胞

中图分类号:R744.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.018

Effects of glycolysis on the balance between T helper 17 cells and regulatory T cells

SHANG Li, LU Zu-Neng

Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China

Corresponding author: LU Zu-Neng, Email: lzn196480@126.com

Abstract: T helper 17 (Th17) cells and regulatory T (Treg) cells have antagonistic effects in differentiation and function. Th17/Treg imbalance is associated with the development of autoimmune diseases. Regulation of glycolytic pathways can control the development of autoimmune diseases by affecting Th17/Treg homeostasis. This article reviews the glycolytic characteristics of Th17/Treg cells and the effects of the main metabolic sensors on Th17/Treg homeostasis, with the aim to unravel the metabolic mechanisms underlying Th17/Treg imbalance and identify new targets for the treatment of autoimmune diseases mediated by Th17/Treg imbalance.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 185-188]

Keywords: autoimmune diseases; glycolysis; T helper cells 17; T-regulatory cells

辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)和调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)代表CD4⁺T细胞的两个亚群,在细胞分化和功能上相互拮抗^[1]。Th17细胞表达转录因子ROR γ t,分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17),可诱发炎症和自身免疫疾病;而Treg表达转录因子Foxp3,分泌IL-10,在维持免疫耐受及抑制炎症反应方面发挥着关键作用^[2]。既往研究发现,自身免疫疾病与Th17/Treg失衡相关。在吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)、多发性硬化、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等自身免疫疾病中,Th17/Treg平衡向着促炎性Th17细胞一侧转移^[3-4]。故通过抑制Th17细胞的

分化,使Th17/Treg平衡偏向于免疫调节,可以对抗炎症和自身免疫。除分子调控网络外,越来越多的证据表明,细胞代谢可调节Th17/Treg平衡,进而影响自身免疫疾病的发展^[1,5]。

1 Th17/Treg细胞的代谢选择

经T细胞受体、共刺激分子/共抑制分子及细胞因子诱导后,CD4⁺T细胞分化为Th17细胞或Treg细胞,并发生明显的细胞代谢改变^[6]。既往研究评估Th17和Treg细胞中的400种能量代谢物,代谢相关基因和蛋白质,发现在Th17细胞中,丙酮酸、乳酸、早期糖酵解和磷酸戊糖途径中间产物的含量较多;而在Treg细胞中,氧化磷酸化代谢

收稿日期:2020-10-10;修回日期:2021-01-09

作者简介:尚丽(1994-),女,硕士在读,研究方向为周围神经与肌肉疾病。

通信作者:卢祖能(1964-),男,博士生导师,教授,主任医师,研究方向周围神经与肌肉疾病。Email:lzn196480@126.com。

途径的中间产物含量较多,表明Th17细胞主要依赖于有氧糖酵解提供能量,而Treg细胞主要依赖于脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和氧化磷酸化提供能量^[7-8]。

2 糖酵解

葡萄糖是免疫系统中ATP生成的主要来源,对于静止和活化的淋巴细胞必不可少^[9]。未激活的T细胞维持较低的糖酵解速率,主要依赖氧化磷酸化提供能量,即1个葡萄糖分子产生30余个ATP^[10];然而,当识别外来抗原或接受刺激信号后,T细胞激活,并将其代谢程序彻底转变为有氧糖酵解,以支持其快速扩增及生物功能的发挥^[11,9]。在此过程中,1个葡萄糖分子分解为两个丙酮酸分子,同时产生2个ATP,远低于氧化磷酸化产生的ATP。虽然有氧糖酵解产生ATP数量少,但该过程可迅速提供能量,并提供了脂肪酸、核酸和氨基酸生物合成的必要组成成分^[11-12]。1924年,Warburg首次在癌细胞中观察到这种代谢现象,即增殖细胞即使在氧气充足的环境中优先利用糖酵解代谢,故这种有氧糖酵解过程称为Warburg效应^[11,12]。

3 Th17/Treg细胞的糖酵解特点

糖酵解对Th17细胞的发育至关重要。刺激CD4⁺T细胞后,磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase protein kinase, PI3K/AKT)信号通路被激活,增加葡萄糖转运蛋白(glucose transporter 1, Glut1)表达,并促进Glut1向细胞膜运输,导致葡萄糖转运增加,有氧糖酵解增强,进而促进Th17细胞的分化增殖及细胞因子的产生^[11,13]。研究发现,新分化的小鼠Th17细胞Glut1表达增加,且葡萄糖摄取增加,而Treg细胞的两者均降低^[14]。Treg细胞主要依赖于FAO进行基础代谢,但利用一定程度的有氧糖酵解来发挥其免疫抑制功能^[10]。糖酵解抑制剂——2-脱氧葡萄糖(2-deoxyglucose, 2-DG)可抑制Th17细胞的分化,诱导Foxp3表达,促进Treg细胞的分化,而FAO抑制剂抑制Treg分化^[10,15-16]。人类Th17/Treg细胞的研究也发现,Th17细胞糖酵解活性增加,且将激活的CD4⁺T细胞在含有葡萄糖和半乳糖(可抑制糖酵解)的培养基中培养5d后,半乳糖培养的CD4⁺T细胞中IL-17表达显著降低^[2]。此外,利用糖酵解途径中丙酮酸脱氢酶激酶的抑制剂二氯乙酸(DCA)处理CD4⁺T细胞后,Th17细胞显著减少,而Treg细胞未发生明显变化^[2]。值得注意的是,这些研究中,关于糖酵解途径对人类Th17/Treg细胞分化影响的研究较少,故人类和小鼠Th17/Treg细胞糖代谢之间的根本差异可能被忽略^[6]。最近研究表明,与小鼠Treg细胞代谢不同,人类Treg实际上高度依赖于糖酵解^[2,17]。因此,人类和小鼠Treg细胞可能在代谢需求方面存在差异,这可能是未来研究需考虑的重要因素。

4 控制Th17/Treg平衡的糖酵解传感器

4.1 哺乳动物雷帕霉素靶点蛋白

哺乳动物雷帕霉素靶点蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,包含两个信号复合物mTORC1和mTORC2^[18]。mTOR通过调控关键转录因子来调节糖酵解,在协调细胞免疫反应与代谢需求中发挥着重要作用,并可以被雷帕霉素选择性抑制^[19-21]。当缺乏mTORC1时,幼稚CD4⁺T细胞不能分化为Th17细胞,而当mTORC1和mTORC2均不存在时,幼稚CD4⁺T细胞只能分化为Treg细胞^[20]。与上述结果一致,使用雷帕霉素后可产生相似的表型^[21],也说明mTOR是Treg细胞和Th17细胞分化的重要调控因子。此外,mTORC1作为糖酵解的关键驱动力,通过增加Glut1的表达来促进糖酵解,抑制Treg的上调^[1,16]。雷帕霉素治疗可抑制糖酵解活性,促进Treg细胞分化,降低IL-17的产生,这与2-DG作用相似^[22]。总之,这些研究结果均说明,mTOR是Th17/Treg平衡的重要的代谢传感器。

4.2 缺氧诱导因子1 α

mTOR促进Th17细胞的分化是通过促进缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1 α)的表达来实现的^[1]。HIF-1 α 是一种必需的蛋白,可用于检测氧饱和度并引发细胞对缺氧的调节反应^[15,23]。研究表明,HIF-1 α 通过维持T细胞中的糖酵解活性,驱动Th17细胞分化,抑制Treg细胞的分化,进而调节Th17细胞和Treg细胞之间的平衡^[1,24]。在体外,HIF-1 α 缺乏症通过稳定Treg细胞的转录因子FoxP3促进Treg的产生,并直接抑制IL-17的产生;在体内,HIF-1 α 缺陷的小鼠Treg数量增加,并且对EAE具有抗性^[24]。

HIF-1 α 通过两种方式促进糖酵解,包括直接上调糖酵解途径中基因产物的表达,如Glut1和乳酸脱氢酶A^[19],以及通过诱导丙酮酸脱氢酶激酶1的活性,间接抑制糖酵解产物丙酮酸进入三羧酸循环^[19]。HIF-1 α 诱导的糖酵解酶增加ROR γ t的表达,进而诱导Th17细胞分化^[25]。HIF-1 α 敲除的小鼠研究也表明,HIF-1 α ^{-/-}T细胞中Th17细胞诱导减弱,而Treg细胞诱导增强,其机制为HIF-1 α 的缺乏显著抑制了糖酵解酶的表达^[15],使HIF-1 α ^{-/-}T细胞中糖酵解活性下降^[1,11]。此外,HIF-1 α 的缺乏可保护小鼠免于自身免疫性神经炎的发生^[15]。故这些研究均表明,HIF-1 α 通过促进糖酵解,增加Th17细胞分化,而影响Th17/Treg平衡。

4.3 AMP激活的蛋白激酶

AMP激活的蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)是异源三聚体蛋白激酶复合物,由 α 、 β 和 γ 亚基形成。AMPK的 γ 亚基包含一个特殊的结构域cystathionine- β -synthase,其可以检测细胞中AMP/ATP的比例^[1]。AMPK和mTOR互为负调节剂,AMPK还可以负调节糖酵

解水平^[1, 18]。当营养物质利用率较低或ATP合成减少时,AMPK激活,使mTORC1的负调节剂TSC1/2复合物磷酸化,进而抑制mTOR1的信号传导,降低糖酵解水平^[11, 26]。AMPK中的功能缺陷导致mTOR活性增加及糖酵解增强^[1]。AMPK直接激活剂AICAR或间接激活剂二甲双胍可增强Treg细胞的分化而抑制Th17细胞分化,这与其抑制mTOR及其下游靶蛋白HIF-1 α 的激活相关^[27-28]。研究表明,二甲双胍激活AMPK可调节Th17/Treg平衡,并改善了实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的进展^[28]。此外,已发现二甲双胍体内给药可降低Glut1表达^[14]。除抑制糖酵解外,AMPK的激活还促进了FAO,而FAO又可抑制Th17细胞的分化^[2]。总之,这些研究结果表明,AMPK是影响Th17/Treg平衡的又一重要的代谢传感器,并与mTOR/HIF-1 α 相串扰来发挥作用。

4.4 小分子蛋白

胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,与胰岛素样生长因子结合后,激活AKT-mTOR通路,增加有氧糖酵解,促进Th17细胞的分化,以及促炎基因的表达^[29]。在EAE小鼠模型中,IGFR信号转导促进Th17细胞的分化,同时抑制Treg细胞,增加了小鼠的致病性,而IGF1R缺乏的小鼠未发生疾病^[29]。

雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)可调节参与糖酵解的基因。已经发现ERR α 与HIF1 α 相关并增强了HIF1 α 的活性,进而促进糖酵解^[15]。ERR α 的拮抗剂可增强细胞FAO,抑制葡萄糖代谢,进而促进Treg分化^[30]。

转录因子芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)可与HIF1 α 共同作用,调节Treg细胞发育过程中的代谢重编。研究发现,在Treg细胞发育早期,糖酵解相关基因的表达受HIF1 α 的控制;而在Treg细胞发育后期,AHR促进HIF1 α 降解,接替对代谢基因的调控,进而影响细胞代谢^[31]。

肝脏x受体(liver x receptors, LXR)主要参与胆固醇,脂肪酸和葡萄糖稳态的代谢。研究发现,LXR激动剂可增强HIF-1 α 依赖的糖酵解途径,故也可能参与Th17/Treg的平衡^[32]。

5 潜在的治疗靶点

鉴于免疫反应与细胞代谢之间的密切联系,越来越多的证据表明Th17/Treg细胞的代谢紊乱是自身免疫性疾病的潜在机制。已经证明,在EAE的小鼠模型中,抑制糖酵解可阻断Th17细胞分化,并降低疾病严重程度^[15]。此外,糖酵解在GBS的发病机制中也具有重要作用^[5]。在Liu等^[33]的研究中,利用糖酵解途径抑制剂2DG,不仅阻碍了实验性自身免疫性神经炎(experimental autoim-

mune neuritis, EAN)小鼠疾病的发生,而且还控制了疾病的进展、临床评分、炎性细胞浸润和小鼠体重的减轻。在多发性硬化症患者的脑脊液中,已发现糖酵解途径中代谢酶水平升高^[5],且在活化小胶质细胞中,观察到糖酵解激活^[34-35]。另外,在类风湿关节炎,系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中,也发现患者糖代谢异常^[6]。因此,靶向细胞代谢可能为调节Th17/Treg平衡提供新的方向,为自身免疫性疾病的治疗提供新的策略。

6 总结与展望

作为CD4⁺T细胞的两个重要亚型,Th17/Treg失衡与多种自身免疫性疾病相关,而糖酵解的抑制可以使Th17/Treg轴倾斜,有利于Treg细胞诱导,进而控制自身免疫性疾病的进展。本文讨论了Th17/Treg细胞的糖酵解特点,有氧糖酵解途径中重要的传感器对Th17/Treg平衡的影响,以及在自身免疫性疾病治疗中的潜在价值。

在自身免疫性疾病中,有氧糖酵解活性增强,促进Th17细胞的分化,并抑制Treg细胞分化,致Th17/Treg失衡,从而介导了自身免疫性疾病的发展。因此,通过靶向糖酵解途径,调节Th17/Treg平衡,控制自身免疫性疾病的发展将是一种潜在的治疗策略。

值得注意的是,人类和小鼠Th17/Treg细胞糖代谢之间的根本差异是我们研究中需要关注的重要因素。此外,糖酵解研究大都集中在细胞水平,而系统糖代谢失调对Th17/Treg细胞的影响尚不清楚^[34]。例如,高热量饮食、外周组织胰岛素抵抗及生酮饮食等^[34]。已经在多发性硬化的动物实验中证实,生酮饮食可抑制神经炎症^[33]。故单纯的生酮饮食能否治疗EAN或GBS等其他自身免疫性疾病尚需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Sun LC, Fu JR, Zhou YF. Metabolism controls the balance of Th17/T-regulatory cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1632.
- [2] Cluxton D, Petrasca A, Moran B, et al. Differential regulation of human Treg and Th17 cells by fatty acid synthesis and glycolysis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 115.
- [3] Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 134.
- [4] Shi P, Qu HD, Nian D, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome with *Bifidobacterium infantis* through regulation of T helper cells subsets[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 290-296.
- [5] Rezaei R, Tahmasebi S, Atashzar MR, et al. Glycolysis and autoimmune diseases: a growing relationship[J]. *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol*, 2020, 14(2): 91-106.
- [6] Binger KJ, Côte-Real BF, Kleinewietfeld M. Immunometabolic regulation of interleukin-17-producing T helper cells: uncoupling new targets for autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2017,

- 8: 311.
- [7] Gerriets VA, Kishton RJ, Nichols AG, et al. Metabolic programming and PDHK1 control CD4⁺ T cell subsets and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 194-207.
- [8] Gnanaprakasam JNR, Sherman JW, Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 63-70.
- [9] Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, et al. T-cell metabolism in autoimmune disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 29.
- [10] Maciulek JA, Pasternak JA, Wilson HL. Metabolism of activated T lymphocytes[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 60-74.
- [11] Shen HX, Shi LZ. Metabolic regulation of T_H17 cells[J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 81-87.
- [12] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 441-464.
- [13] Fan MY, Turka LA. Immunometabolism and PI(3)K signaling as a link between IL-2, Foxp3 expression, and suppressor function in regulatory T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 69.
- [14] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets[J]. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3299-3303.
- [15] Shi LZ, Wang RN, Huang GH, et al. HIF1 α -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376.
- [16] Shi H, Chi HB. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2716.
- [17] Procaccini C, Carbone F, Di Silvestre D, et al. The proteomic landscape of human Ex vivo regulatory and conventional T cells reveals specific metabolic requirements[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 406-421.
- [18] Chen Y, Colello J, Jarjour W, et al. Cellular metabolic regulation in the differentiation and function of regulatory T cells[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 188.
- [19] Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function[J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 43-58.
- [20] Powell JD, Pollizzi KN, Heikamp EB, et al. Regulation of immune responses by mTOR[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 39-68.
- [21] Zheng Y, Collins SL, Lutz MA, et al. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy[J]. *J Immunol*, 2007, 178(4): 2163-2170.
- [22] Wang P, Zhang Q, Tan L, et al. The regulatory effects of mTOR complexes in the differentiation and function of CD4⁺ T cell subsets[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 3406032.
- [23] Guan SY, Leng RX, Tao JH, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : a promising therapeutic target for autoimmune diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(7): 715-723.
- [24] Gerriets VA, Rathmell JC. Metabolic pathways in T cell fate and function[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(4): 168-173.
- [25] Joseph AM, Monticelli LA, Sonnenberg GF. Metabolic regulation of innate and adaptive lymphocyte effector responses[J]. *Immunol Rev*, 2018, 286(1): 137-147.
- [26] Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 214-226.
- [27] Gualdoni GA, Mayer KA, Göschl L, et al. The AMP analog AICAR modulates the Treg/Th17 axis through enhancement of fatty acid oxidation[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3800-3809.
- [28] Sun YF, Tian T, Gao J, et al. Metformin ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating T helper 17 and regulatory T cells in mice[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 292: 58-67.
- [29] DiToro D, Harbour SN, Bando JK, et al. Insulin-Like growth factors are key regulators of T helper 17 regulatory T cell balance in autoimmunity[J]. *Immunity*, 2020, 52(4): 650-667, e10.
- [30] Michalek RD, Gerriets VA, Nichols AG, et al. Estrogen-related receptor- α is a metabolic regulator of effector T-cell activation and differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(45): 18348-18353.
- [31] Mascanfroni ID, Takenaka MC, Yeste A, et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- α [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 638-646.
- [32] Ménégaut L, Thomas C, Jalil A, et al. Interplay between liver X receptor and hypoxia inducible factor 1 α potentiates interleukin-1 β production in human macrophages[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(7): 107665.
- [33] Liu RT, Zhang M, Yang CL, et al. Enhanced glycolysis contributes to the pathogenesis of experimental autoimmune neuritis[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 51.
- [34] Hashimoto H, McCallion O, Kempkes RWM, et al. Distinct metabolic pathways mediate regulatory T cell differentiation and function[J]. *Immunol Lett*, 2020, 223: 53-61.
- [35] Soto-Herederó G, Gómez de Las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, et al. Glycolysis-a key player in the inflammatory response[J]. *FEBS J*, 2020, 287(16): 3350-3369.

责任编辑: 龚学民