

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.24.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 24-0048-07

综述

Th17/Treg细胞免疫平衡的相关调控机制研究进展*

徐炜, 舒俊华, 干意, 涂丹娜

(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院, 湖北 武汉 430070)

摘要: 免疫系统可识别、抵抗病原微生物及清除体内异常分裂的细胞, 平衡的免疫系统对维持正常的机体反应活动至关重要。人体内的多种细胞都可参与维持免疫稳态, 其中辅助性T淋巴细胞17(Th17)和调节性T淋巴细胞(Treg)发挥着重要作用, 失衡的免疫系统可致多种免疫性疾病的发生。Th17/Treg细胞平衡受细胞因子、代谢、肠道微生物及翻译后修饰等多种机制调控, 该文通过总结相关机制为免疫性疾病治疗提供新思路 and 策略。

关键词: 辅助性T淋巴细胞17; 调节性T淋巴细胞; 翻译后修饰; 肠道微生物

中图分类号: R593

文献标识码: A

Research advances in the regulatory mechanism of immune balance between Th17 and Treg cells*

Xu Wei, Shu Jun-hua, Gan Yi, Tu Dan-na

(Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: The immune system recognizes and fights off pathogenic microorganisms and clears abnormally dividing cells in the body, and its balance is critical to maintaining normal responses and activities of the body. A variety of cells in the human body participate in the maintenance of immune homeostasis, among which T helper 17 (Th17) cells and regulatory T (Treg) cells play an essential role. The unbalanced immune system could lead to the occurrence of multiple immune diseases. The Th17/Treg cell balance is regulated in various ways involving cytokines, metabolism, intestinal microbiome, and post-translational modification. This review may provide novel insights and strategies for the treatment of immune diseases by summarizing the relevant mechanisms.

Keywords: T helper 17 cells; regulatory T cells; post-translational modification; intestinal microecology

辅助性T淋巴细胞17(T helper 17 cell, Th17)和调节性T淋巴细胞(regulatory T cell, Treg)由幼稚的CD4⁺T淋巴细胞分化而来。当T淋巴细胞表面的T淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合时, 幼稚的CD4⁺T淋巴细胞被激活, 在转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)及不同的促炎信号下分化为1型辅助T细胞、2型辅助T细

胞、Th17细胞、T滤泡辅助细胞和Treg细胞等细胞亚群。其中Th17细胞和Treg细胞在免疫性疾病的发生、发展中发挥着重要作用。Th17细胞主要分泌白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17), 可介导细胞外细菌和真菌的免疫反应, 也可通过分泌IL-17来介导免疫性疾病的发生。而Treg细胞则抑制T淋巴细胞的活化和增殖, 可在Th17细胞过度激活而造成的疾病中起抑制作用以维持免疫平衡, 两者间的平衡

收稿日期: 2022-12-28

* 基金项目: 湖北省自然科学基金(No:2021CFB558); 湖北陈孝平科技发展基金会(No:CXPJH121002-202117)

[通信作者] 涂丹娜, E-mail: tdn_tutu@163.com; Tel: 13277080866

在免疫性疾病中起着重要作用。TCR 信号、细胞因子、代谢调节、肠道微生态和翻译后修饰等多种调节机制可影响 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化及平衡, 进而影响炎症和免疫耐受的发生。

1 Th17 细胞及 Treg 细胞概述

幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞被 TGF- β 激活后, 在不同促炎信号的作用下分化为不同的细胞亚型并参与免疫反应。Th17 细胞介导免疫性疾病的发生, 而 Treg 细胞则抑制免疫相关细胞的活化和增殖, 维持免疫动态平衡。机体内 Th17 细胞和 Treg 细胞的平衡可维持内环境稳定, 发挥预防免疫性疾病的作用。现有研究证实 Th17/Treg 细胞平衡在免疫性疾病发病及治疗中的重要意义, 急性支气管哮喘、慢性阻塞性肺炎等免疫性疾病及类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等自身免疫性疾病的发病均与 Th17/Treg 细胞失衡有关^[1]。目前部分可影响 Th17/Treg 平衡的药物已被批准用于治疗其中一些疾病。

1.1 Th17 细胞

Th17 细胞通过分泌 IL-6、IL-21 及 IL-17 等促炎因子参与炎症及免疫性疾病^[1]。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和维甲酸相关孤儿受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t) 在 Th17 细胞的分化、发育中起积极的调节作用。在 IL-6、IL-21 或 TGF- β 的刺激下, STAT3 被激活并诱导 ROR γ t 的表达, 促使幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞分化为 Th17 细胞^[2]。IL-6 可上调 Th17 细胞表面白细胞介素-23 受体 (interleukin-23 receptor, IL-23R) 的表达, 与 IL-23 共同促进 Th17 细胞分化。在炎症条件下, 肿瘤坏死因子- α 可与 Th17 细胞膜上表达的肿瘤坏死因子相关受体 1 (tumor necrosis factor receptors 1, TNFR1) 结合, 激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK), 通过磷酸化 STAT3 诱导 IL-17 的产生。此外, Th17 细胞的分化还受到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的调控。mTOR 可激活有氧糖酵解, 诱导脂肪酸合成, 促进幼稚 T 淋巴细胞分化为 Th17 细胞^[3]。

1.2 Treg 细胞

Treg 细胞主要介导外周免疫抑制、慢性炎症及抵抗免疫性疾病^[4], 通过产生抑制性细胞因子、抑制

T 淋巴细胞和抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 的活性来诱导免疫耐受, 防止过度的免疫反应^[5]。叉头样转录因子 3 (forkhead box p3, Foxp3) 是 Treg 细胞的特异性转录因子, 在 Treg 细胞中高度表达, 通过与其他转录因子的相互作用参与 TCR 信号转导及转录的调控。幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞在 TGF- β 刺激下诱导产生 Smad2、Smad3, 激活 Foxp3, 进而分化为 Treg 细胞。IL-2 可刺激幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞产生信号转导, 并刺激转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 激活 Foxp3, 通过非受体型酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子信号通路诱导其向 Treg 细胞分化。

2 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

2.1 TCR 信号传导对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

TCR 信号的强度可影响 Th17 细胞和 Treg 细胞的发育及平衡^[6]。但 TCR 信号对于 Th17/Treg 细胞的调控还需要共刺激分子产生的共刺激信号的配合, 单纯的 TCR 信号不足以激活细胞, 反而会导致细胞凋亡。当 TCR 与 APC 表面的 MHC 结合后, 受体上位于淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶附近的免疫受体酪氨酸激活基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 发生磷酸化, 磷酸化的 ITAM 招募 T 细胞受体 Zeta 链相关蛋白激酶 70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70, ZAP70), 使接头蛋白和 L 型氨基酸转运载体 (L-type amino acid transporters, LAT) 磷酸化。同时, TCR 信号还激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K), 募集蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、磷脂酶 C (Phospholipase C, PLC)- γ 、鸟嘌呤核苷酸交换因子等含有 PH 域的蛋白。PLC- γ 被激活后生成甘油二酯和三磷酸肌醇。甘油二酯则激活 RAS/RAF/MAPK 通路诱导转录因子亮氨酸拉链蛋白生成, 刺激 CARMA1-BCL10-MALT1 复合体的形成, 招募并激活 TRAF-6/TAK1/IKK 通路, 最终激活转录因子核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)^[1]。而三磷酸肌醇与内质网上的钙通道结合, 促进内质网上 Ca²⁺ 释放, 并刺激内质网基质相互作用分子 (stromal interaction molecule, STIM) 的寡聚化, 激活质膜上的钙释放激活钙通道蛋白, 使细

胞质内的 Ca^{2+} 浓度增加,通过钙调素/钙调神经磷酸酶途径激活活化的 T 淋巴细胞核内因子。TCR 信号元件 ZAP70、LAT、STIM 和 NF- κ B 的缺失或突变会导致 TCR 信号减弱,降低 Treg 细胞的抑制活性。

2.2 细胞因子对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

TGF- β 可激活幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞,在 IL-6 和 IL-21 作用下激活 STAT3,诱导 ROR γ t 的表达,促进 Th17 细胞的分化,也可直接通过磷酸化激活转录因子 Smad2、Smad3,诱导 Foxp3 的表达,促进 Treg 细胞分化^[2]。IL-23 也可通过激活 STAT3 进一步调节 Th17 细胞分化,维持 Th17 细胞的增殖和正常功能。而 IL-1 可协同 IL-6 和 IL-23,促进 Th17 细胞发育和增殖,并维持其特异性细胞因子的表达^[7]。IL-21 由 Th17 细胞分泌,可作用于 Th17 细胞自身,促进 Th17 细胞的发育。同样由 Th17 细胞分泌的 IL-17,一方面可作用于 Th17 细胞,促进其分化;另一方面也促进其他免疫细胞分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子放大炎症反应。IL-27 通过激活 Foxp3,抑制 ROR- γ t,同时促进 Treg 细胞分泌 IL-10,抑制 Th17 细胞分泌 IL-17,抑制 Th17 细胞发育^[8]。IL-15 可通过减少 IL-17 的分泌来抑制 Th17 细胞的分化。IL-2 主要通过激活 STAT5 和 PI3K 通路 2 个信号轴,在 Treg 细胞的分化和维持其功能稳定性中起关键作用。在 STAT5 信号轴中,IL-2 可使 STAT5 磷酸化,诱导 Foxp3 的表达,促进幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化。同时,STAT5 可与 IL-17 基因结合,抑制 STAT3 介导的 IL-17 基因转录,抑制 IL-17 表达,从而抑制 Th17 细胞分化。在 PI3K/Akt 通路信号轴中,IL-2 通过激活胞浆丝氨酸/苏氨酸激酶激活 mTOR,促进 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th17 细胞分化^[9]。IL-35 可抑制 Th17 细胞增殖及 IL-17 的分泌,并诱导 IL-10 产生,从而抑制 Th17 细胞的分化,也通过影响 Treg 细胞迁移、减弱 mTOR 信号来维持 Treg 细胞的免疫抑制功能^[10]。

2.3 代谢信号通路对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

代谢重编程和调节代谢途径的外部信号可以影响 Th17/Treg 平衡。幼稚 T 淋巴细胞只需要利用氧化磷酸化和脂肪酸氧化途径提供少量能量维持生命活动,而 T 淋巴细胞被激活后需要的能量明显增加,需要依赖糖酵解合成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 以满足细胞增殖和生长的需要,因

此在 T 淋巴细胞激活过程中,代谢重编程是必要的。T 淋巴细胞被激活后发生代谢重编程,使糖酵解、脂质代谢及其他代谢途径上调,产生大量 ATP,为幼稚的 CD4⁺T 淋巴细胞向不同的细胞亚群分化提供能量,通过激活、促进不同的转录因子转录及相关产物合成,影响 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化。同时代谢重编程也为氨基酸生物合成、脂肪酸合成等物质代谢途径提供了必要的中间产物以支持细胞的生物合成和功能^[11]。

2.3.1 糖酵解对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

糖酵解上调可诱导 Th17 细胞的分化,mTOR 在该过程中发挥着重要作用^[3]。mTOR 可被 CD28 共刺激信号和 IL-1、IL-2 和 IL-4 等细胞因子激活,可作为细胞代谢信号网络的中枢和环境信号的感受器,控制 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化和功能^[12]。促炎细胞因子和糖酵解、谷氨酰胺分解等代谢过程中产生的产物也可激活 mTOR,促进 Th17 细胞的分化。mTOR 还可与支架蛋白调节相关蛋白形成 mTOR 复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1),与雷帕霉素不敏感伴侣形成 mTORC2。mTORC1 可诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达。该因子在 Th17 细胞中选择性表达,作为糖酵解酶的诱导剂调节多种糖酵解酶的表达,在转录和翻译水平促进葡萄糖的运输,使糖酵解途径上调并诱导 ROR γ t 转录,促进 Th17 细胞分化,同时该因子还介导 Foxp3 的蛋白酶体降解而抑制 Treg 细胞功能。mTORC1 还可通过 PI3K/Akt 途径促进 Th17 分化,并促进葡萄糖转运蛋白表达和糖酵解,从而改变 Th17/Treg 细胞的平衡。抑制 PI3K/Akt 途径可抑制 Th17 细胞分化,促进 Treg 细胞分化。同时,PI3K 也可以通过不同的 PI3K 同工酶促进 mTOR 活性及葡萄糖摄取对 Th17/Treg 细胞平衡产生影响。

单磷酸腺苷酸激活的蛋白激酶 (adenosine-monophosphate activated protein kinase, AMPK) 可抑制 mTOR 活性,激活后可增强脂肪酸氧化,促进幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化。二甲双胍作为 AMPK 激活剂,可抑制 Th17 细胞的分化,促进 Treg 细胞的发育,在 CD4⁺T 淋巴细胞的抗炎作用中发挥重要作用。AMPK 的功能缺陷会导致 mTOR 活性增加,使糖酵解上调,刺激 Th17 细胞的分化^[13]。

Treg 细胞上也会表达少量的 mTORC1,但

mTORC1 的激活会促进糖酵解,破坏 Treg 细胞的稳定性,使其抑制功能减弱。而 Treg 细胞上 Foxp3 的表达则会抑制 mTORC1 的活性和糖酵解。当 mTORC1 和 mTORC2 缺失时,幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞不能上调糖酵解途径。mTOR 活性缺陷可增强幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞对 TGF- β 的敏感性,抑制 STAT3 的功能,影响 Th17/Treg 细胞的平衡。有研究表明,mTOR 抑制剂雷帕霉素可以阻断 mTOR 依赖的代谢途径,抑制糖酵解活性和 IL-17 的产生,抑制 Th17 细胞的分化,同时促进 Foxp3 的表达,使 Treg 细胞数量增加,介导免疫耐受^[14]。

2.3.2 脂类代谢对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节 脂类代谢在免疫细胞分化调节中起到了重要作用。Th17 细胞的分化和发育需要脂肪酸合成,而 Treg 细胞的分化依赖于脂肪酸氧化^[15]。

脂肪酸合成可促进 Th17 细胞分化,代谢途径中的产物可以增强 Th17 细胞的分化和功能。乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl coA carboxylase, ACC)是脂肪酸合成的关键酶,可通过调节 ROR γ t 与靶基因的结合,影响脂肪酸合成,其多以 ACC1 和 ACC2 形式存在。ACC1 存在于脂肪组织的细胞质中,催化长链脂肪酸合成的限速反应,通过调节 ROR γ t 与靶基因的结合来促进 Th17 细胞的分化。ACC2 则分布在心脏和肌肉组织中,催化线粒体中脂肪酸的氧化。AMPK 可通过抑制胆固醇调节元件结合蛋白 1 使 ACC1 失活,抑制脂肪酸合成,进而抑制 Th17 细胞分化。因此,抑制 ACC1 可以抑制 Th17 的分化,促进 Treg 的分化,在 Th17/Treg 失衡时恢复其平衡^[16]。

与 Th17 细胞不同,Treg 细胞更依赖脂肪酸氧化途径产生 ATP。脂肪酸氧化途径在维持 Treg 的稳定方面发挥着重要作用,促进该途径会使 Th17/Treg 平衡移向 Treg 细胞,而阻断该途径则可显著降低 Treg 细胞的分化,减弱其免疫抑制功能。脂肪酸氧化受到肉毒碱棕榈酰转移酶 1A 的调控,可产生大量 ATP,维持 Treg 细胞动态平衡^[17]。肉毒碱棕榈酰转移酶 1A 和脂肪酸结合蛋白 5 在 Treg 细胞中的表达水平明显高于在 Th17 细胞中的表达水平。

2.3.3 其他代谢通路对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节 Th17 细胞的诱导分化还依赖于谷氨酰胺分解和谷氨酰胺酶 1 (glutaminase 1, GLS1) 表达的上调。抑制 GLS1 的表达可通过增强 mTOR 信号传导而减少 Th17 分化^[18]。过氧化物酶体增殖物激活受

体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 可调节 Th17/Treg 细胞的平衡。PPAR γ 激动剂可抑制谷氨酰胺的分解,使 Foxp3 表达增加,并通过拮抗 ROR γ t 活性而阻止 Th17 细胞的分化,同时诱导 AMPK 磷酸化,促进 Treg 细胞的分化^[19]。甲羟戊酸途径及其相关产物可诱导 Treg 细胞增殖和维持其功能稳定性,通过增加 Smad3 的磷酸化和增强 TGF- β 信号来刺激 Treg 细胞的增殖。抑制 Treg 细胞中的甲羟戊酸途径会导致 Treg 细胞数量减少。

2.4 肠道微生物对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

肠道微生物与 Th17/Treg 细胞的平衡有着紧密的联系^[20]。肠道微生物失调与免疫失衡密切相关^[21]。肠道微生物内存在大量的微生物,抗原种类复杂,机体必须抑制对这些微生物抗原的免疫反应,从而维持免疫稳态。同时肠道微生物的代谢产物还参与 Th17/Treg 细胞的代谢重编程。

不同的微生物可通过不同的途径调节对 Th17/Treg 细胞的平衡。脆弱类杆菌可释放多糖 A 抑制肠道内免疫细胞产生 IL-17,同时诱导 Foxp3 的表达和 IL-10 的分泌来促进 Treg 细胞的分化。梭状芽孢杆菌产生的短链脂肪酸可诱导 G 蛋白受体 15,促进 Treg 细胞的分化,还可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性,使组蛋白乙酰化,调节相关基因的表达,产生免疫耐受^[22]。肠道微生物及其产物可直接作用于 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR),诱导 Th17 细胞分化。此外,受肠道微生物感染而凋亡的肠道上皮细胞可为 TLR 提供配体,并激活树突状细胞分泌 IL-6 和 TGF- β ,使 Th17 细胞分化增加^[23]。有研究报道,肠道微生物代谢产生的部分脂肪酸可以作为反应底物参与物质代谢。短链脂肪酸通过产生乙酰辅酶 A,为三羧酸循环和氧化磷酸化提供底物,诱导 Foxp3 促进 Treg 细胞的生成,而长链脂肪酸通过丝裂原激活蛋白激酶和 JNK 促进 Th17 细胞的分化^[24]。

2.5 翻译后修饰对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

翻译后修饰(post-translational modification, PTM) 可通过裂解蛋白质多肽键或将修饰基团添加到 1 个或多个氨基酸上影响蛋白质折叠效率和构象的稳定性,从而影响蛋白质的结构和功能,常见的类型包括乙酰化、磷酸化、泛素化、糖基化、甲基化、脂化和小分子

泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 化等, 在基因表达调控、信号转导、细胞分化和凋亡等多种生物学过程中发挥重要作用。PTM 可在转录和蛋白质水平上调节 Foxp3、ROR γ t 等分子, 影响 Th17/Treg 细胞的平衡^[25]。

2.5.1 乙酰化对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

乙酰化是在组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 的催化下, 将乙酰基转移到目标蛋白的氨基酸残基上, 并在组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 作用下去乙酰化。乙酰化多见于组蛋白赖氨酸 (Lysine, K) 残基上。HAT 在 Foxp3 的 K250 和 K252 位点的乙酰化会导致 Foxp3 功能降低。但 K31、K262 和 K267 位点的乙酰化则增加 Treg 细胞的分化, 增强其抑制功能。调节 Foxp3 的 HAT 主要有 TIP60 和 p300。TIP60 可与 HDAC7 结合形成复合物, 促进 Foxp3 乙酰化, 还可与 p300 协同促进 Foxp3 乙酰化。P300 在 Foxp3 的亮氨酸的 31、262、267 等位点乙酰化, 可抑制 IL-2 的产生, 下调 Foxp3 的抑制功能。同时, P300 可促进 TIP60 在 L327 位点的乙酰化, 进一步增强 Foxp3 的乙酰化。HDAC 可使 Foxp3 去乙酰化, 其抑制剂可增强 Treg 细胞的抑制功能。ROR γ t 的 K69、K81 和 K99 残基可被 p300 乙酰化, 促进 Th17 细胞的分化, 而 HDAC 则通过去乙酰化这些位点促进 ROR γ t 的转录活性, 诱导 Th17 分化。有研究发现, 使用 p300 的抑制剂 JQ1 可抑制 IL-17 mRNA 的表达和细胞因子的产生^[26]。

2.5.2 磷酸化对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

磷酸化是在磷酸化酶的催化下, 将磷酸基团添加到丝氨酸 (Serine, S)、苏氨酸 (Threonine, T) 或酪氨酸 (Tyrosine, Y) 等氨基酸的极性基团上的一种可逆修饰。精氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸和组氨酸也可发生磷酸化^[27]。

Nemo 样激酶 (nemo-like kinase, NLK) 可在 S19、S156、S189、S273、S278、S295 等位点磷酸化 Foxp3, 通过阻止 STIP1 同源性和包含 U-box 蛋白 1 (STIP1 homology and U-box containing protein 1, STUB1) 在 K48 位点的泛素化来增加 Foxp3 的稳定性^[28]。前蛋白转化酶可磷酸化 S418, 通过影响 Foxp3 的 DNA 亲和力而调节 Treg 功能。而蛋白磷酸酶 1 则在 S418 上去磷酸化 Foxp3, 保护 Foxp3 的抑制活性。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Pim 激酶 1 (pim kinases1, PIM1) 受 IL-6 及 TCR 信号的调节, 可在 S422 处磷酸化 Foxp3, 使其

DNA 结合活性降低, 降低 CD25、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子相关受体 (tumor necrosis factor receptors, TNFR) 的表达。Pim 激酶 2 (pim kinases2, PIM2) 磷酸化 Foxp3 N-末端区域的 S33 和 S41 等位点, 通过影响 Foxp3 与其他辅助因子的结合及改变 TNFR 和 CD25 等表面标志的表达, 降低 Treg 细胞的抑制功能。细胞周期蛋白依赖性激酶 2 通过磷酸化 Foxp3 的 S19 和 T175 降低 Foxp3 的稳定性, 使 Treg 细胞抑制功能降低。Foxp3 还可在 T342 位点上被 Lck 磷酸化, 使 S 期激酶相关蛋白 2、血管内皮生长因子 A 和基质金属蛋白酶 9 等基因的表达下降^[29]。Kappa B 抑制因子激酶 (inhibitory kappa B kinase, IKK) 是一种通过调节 ROR γ t 介导 Th17 细胞分化的酶复合物, 主要由 IKK α 、IKK β 和 IKK γ 组成, 其中 IKK α 和 IKK β 是催化亚基, IKK γ 是调节亚基。IKK α 磷酸化 S376 残基后, 可刺激 ROR γ t 的转录活性, 而磷酸化 S484 残基则抑制 ROR γ t 的转录活性。IKK β 可使 S489 残基上的 ROR γ t 磷酸化, 促进 IL-17 转录, 进一步刺激 Th17 的分化^[30]。

2.5.3 泛素化对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节

泛素化是将泛素分子添加到目标蛋白质的一种可逆性修饰, 其逆向过程称为去泛素化。泛素化和去泛素化均可影响 Foxp3 和 ROR γ t 的稳定性及 Th17/Treg 细胞的平衡^[31]。

催化泛素化的酶主要为泛素活化酶、泛素结合酶及泛素连接酶。无名指蛋白 31 作为一种泛素连接酶, 可通过介导 Foxp3 的单泛素化来提高 Foxp3 的蛋白水平及抑制功能, STUB1 多泛素化 Foxp3 在 K48 的多个位点使蛋白酶体降解, 抑制 Treg 细胞的分化, 而肿瘤坏死因子相关受体 6 (tumor necrosis factor receptors 6, TNFR6) 则多泛素化 K63 以稳定 Foxp3 的转录活性^[32]。当机体内产生大量炎症因子时, 缺氧诱导因子-1 可诱导 Foxp3 蛋白泛素化和蛋白酶体降解, 使 Treg 细胞的抑制功能下降。Foxp3 的去泛素化主要受去泛素化酶, 特别是泛素特异性蛋白水解酶家族 (ubiquitin-specific protease, USP) 调控。通过去泛素化, USP7 可保持 Foxp3 蛋白的稳定, USP21 可阻止 Foxp3 的降解, USP44 可与 USP7 协同维持 Treg 细胞抑制功能^[33]。ROR γ t 的泛素化由泛素蛋白连接酶介导, 可调控 Th17 细胞的分化和功能, 当 TGF- β 和 IL-6 共同存在时可促进 ROR γ t 的泛素化。TNFR5 可泛素化 K63, 增强 ROR γ t 的稳定性, 上调 IL-17A

和 IL-17F 表达, 促进 Th17 分化。而 K446 的泛素化则负向调节 Th17 细胞, 但 USP15 可使该位点去泛素化, 从而在 Th17 细胞分化中起积极作用。USP4 和 USP17 的去泛素化同样有助于维持 Th17 细胞的稳定。

2.5.4 糖基化对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节
糖基化是指蛋白质中的碳水化合物连接到丝氨酸和苏氨酸的羟基或天冬酰胺及谷氨酸的羧胺侧链, 通过调节蛋白质的结构和功能参与细胞间识别和信号转导^[34]。

Treg 细胞的表面糖基化对 Treg 细胞的发育及其功能非常重要。Treg 细胞表面三/四触角 N-糖链的水平与 CD39、CD73 和 CD125 等抑制性配体的表达高度相关, 这些分子在 Treg 细胞发挥抑制功能上起着重要作用^[35]。葡糖酰胺修饰是一种发生在细胞内的糖基化, 单个葡糖酰胺以 O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸或苏氨酸的羟基相连接。葡糖酰胺修饰可以中和泛素化来稳定 Foxp3 蛋白。当 TCR 被激活后, Foxp3 可以在 T38、S57、S58、S270 和 S273 等多个位点发生葡糖酰胺修饰, 激活 IL-2/STAT5 信号, 增加 Foxp3 的稳定性。有研究发现, N-乙酰氨基葡萄糖转移酶可在 T38、S57、S58、S270 和 S273 残基上修饰 Foxp3, 增加其稳定性, 维持 Treg 细胞的功能^[36]。

2.5.5 甲基化对 Th17/Treg 细胞平衡和功能的调节
甲基化主要由精氨酸甲基化酶 (protein arginine methyltransferase, PRMT) 家族催化, 主要发生在精氨酸、组氨酸和赖氨酸残基上。

有研究发现 PRMT 家族的成员 PRMT1 和 PRMT5 不仅参与 Foxp3 的甲基化, 还与 Th17 细胞的分化相关^[37]。PRMT1 在 R48 和 R51 残基的甲基化可增强 Foxp3 介导的 Treg 细胞的抑制功能, 抑制这 2 个位点的甲基化则会降低 Treg 细胞的抑制功能^[38]。同时 PRMT1 还可与 ROR γ t 结合, 通过调节 STAT3 和 STAT5 影响 Th17 的分化。PRMT5 则通过甲基化 Foxp3 的 R27、R51 和 R146 残基增强 Treg 细胞的抑制功能^[39]。使用 PRMT 抑制剂会影响 Foxp3 的甲基化及其功能。LKB1 可通过阻止 STAT4 对 Foxp3 的甲基化和增强 Treg 细胞抑制活性而在稳定 Foxp3 的表达中发挥积极作用^[40]。

3 总结

Th17/Treg 细胞免疫平衡受炎症因子、代谢途

径、肠道微生态及翻译后修饰等多种机制调控, 通过不同的手段干预这些调控机制可维持 Th17/Treg 细胞的平衡, 减少免疫相关疾病的发生。虽然目前关于 Th17/Treg 细胞平衡的大部分研究结果来自于小鼠疾病模型, 与人体内的疾病存在一些差异, 但随着相关分子生物学及生物技术的发展, 通过深入探索 Th17/Treg 细胞的调控机制有望为免疫性疾病的治疗提供新靶点及思路, 进一步完善现有治疗方案。

参 考 文 献 :

- [1] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [2] WU B, WAN Y S. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106187.
- [3] SHEN H X, SHI L Z. Metabolic regulation of TH17 cells[J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 81-87.
- [4] SANTAMARIA J C, BORELLI A, IRLA M. Regulatory T cell heterogeneity in the thymus: impact on their functional activities[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643153.
- [5] SAKAGUCHI S, MIKAMI N, WING J B, et al. Regulatory T cells and human disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 541-566.
- [6] LI M O, RUDENSKY A Y. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4): 220-233.
- [7] MOSCHEN A R, TILG H, RAINE T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 185-196.
- [8] JAHANTIGH D, MOUSAVI M, FORGHANI F, et al. Association between maternal circulating IL-27 levels and preeclampsia[J]. *Cytokine*, 2018, 102: 163-167.
- [9] ROSS S H, CANTRELL D A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 411-433.
- [10] 胡显惠, 李辉, 唐晨曦, 等. 重组白细胞介素-35对支气管哮喘模型小鼠T淋巴细胞亚群及细胞因子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 6-12.
- [11] PENG H Y, LUCAVS J, BALLARD D, et al. Metabolic reprogramming and reactive oxygen species in T cell immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652687.
- [12] HUANG H L, LONG L Y, ZHOU P P, et al. mTOR signaling at the crossroads of environmental signals and T-cell fate decisions[J]. *Immunol Rev*, 2020, 295(1): 15-38.
- [13] 李美花, 张素娟. 二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者代谢综合征的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 82-86.
- [14] CHARBONNIER L M, CUI Y, STEPHEN-VICTOR E, et al.

- Functional reprogramming of regulatory T cells in the absence of Foxp3[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1208-1219.
- [15] ZHANG S W, GANG X K, YANG S, et al. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678355.
- [16] NICHOLAS D A, PROCTOR E A, AGRAWAL M, et al. Fatty acid metabolites combine with reduced β oxidation to activate Th17 inflammation in human type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 447-461.e5.
- [17] FIELD C S, BAIXAULI F, KYLE R L, et al. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422-437.e5.
- [18] KONO M, YOSHIDA N, MAEDA K, et al. Transcriptional factor ICER promotes glutaminolysis and the generation of Th17 cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(10): 2478-2483.
- [19] MIAO Y M, ZHENG Y, GENG Y Z, et al. The role of GLS1-mediated glutaminolysis/2-HG/H3K4me3 and GSH/ROS signals in Th17 responses counteracted by PPAR γ agonists[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4531-4548.
- [20] MICHAUDEL C, SOKOL H. The gut microbiota at the service of immunometabolism[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 514-523.
- [21] ZHONG D L, WU C Y, ZENG X F, et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 25-34.
- [22] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [23] YAN J B, LUO M M, CHEN Z Y, et al. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 8813558.
- [24] LUU M, PAUTZ S, KOHL V, et al. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 760.
- [25] KIM H K, JEONG M G, HWANG E S. Post-translational modifications in transcription factors that determine T helper cell differentiation[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5): 318-327.
- [26] WANG X N, YANG Y, REN D D, et al. JQ1, a bromodomain inhibitor, suppresses Th17 effectors by blocking p300-mediated acetylation of ROR γ t[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(13): 2959-2973.
- [27] SHI Y, ZHANG Y, LIN S F, et al. dbPSP 2.0, an updated database of protein phosphorylation sites in prokaryotes[J]. *Sci Data*, 2020, 7(1): 164.
- [28] FLESKENS V, MINUTTI C M, WU X M, et al. Nemo-like kinase drives Foxp3 stability and is critical for maintenance of immune tolerance by regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(13): 3600-3612.e6.
- [29] DONG Y, YANG C P, PAN F. Post-translational regulations of Foxp3 in Treg cells and their therapeutic applications[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626172.
- [30] CHUANG H C, TSAI C Y, HSUEH C H, et al. GLK-IKK β signaling induces dimerization and translocation of the AhR-ROR γ t complex in IL-17A induction and autoimmune disease[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(9): eaat5401.
- [31] ZHANG W Q, LIU X, ZHU Y C, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9): 2137-2150.
- [32] NI X H, KOU W, GU J, et al. TRAF6 directs FOXP3 localization and facilitates regulatory T-cell function through K63-linked ubiquitination[J]. *EMBO J*, 2019, 38(9): e99766.
- [33] YANG J, WEI P, BARBI J, et al. The deubiquitinase USP44 promotes Treg function during inflammation by preventing FOXP3 degradation[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(9): e50308.
- [34] XIONG Y, WANG L Q, di GIORGIO E, et al. Inhibiting the coregulator CoREST impairs Foxp3⁺ Treg function and promotes antitumor immunity[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1830-1842.
- [35] CHANG Y H, WENG C L, LIN K I. O-GlcNAcylation and its role in the immune system[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 57.
- [36] LIU B, SALGADO O C, SINGH S, et al. The lineage stability and suppressive program of regulatory T cells require protein O-GlcNAcylation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 354.
- [37] NAGAI Y, JI M Q, ZHU F X, et al. PRMT5 associates with the FOXP3 homomer and when disabled enhances targeted p185erbB2/neu tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 174.
- [38] KAGOYA Y, SAIJO H, MATSUNAGA Y, et al. Arginine methylation of FOXP3 is crucial for the suppressive function of regulatory T cells[J]. *J Autoimmun*, 2019, 97: 10-21.
- [39] GOEL P N, GROVER P, GREENE M I. PRMT5 and tip60 modify FOXP3 function in tumor immunity[J]. *Crit Rev Immunol*, 2020, 40(4): 283-295.
- [40] LE MENN G, JABŁOŃSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(6): 119223.

(李科 编辑)

本文引用格式: 徐炜, 舒俊华, 干意, 等. Th17/Treg细胞免疫平衡的相关调控机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 48-54.

Cite this article as: XU W, SHU J H, GAN Y, et al. Research advances in the regulatory mechanism of immune balance between Th17 and Treg cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(24): 48-54.