氨基酸代谢调控猪免疫细胞命运研究进展

夏耀耀¹, 宾朋², 朱国强², 任文凯^{1*}

1. 华南农业大学动物科学学院, 亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室, 岭南现代农业科学与技术广东省实验室, 广州 510642;

2. 扬州大学兽医学院, 扬州 225000

* 联系人, E-mail: renwenkai19@126.com

收稿日期: 2020-02-15; 接受日期: 2020-04-26; 网络版发表日期: 2020-09-09

国家自然科学基金(批准号: 31922079, 31872365)和广东省基础与应用基础研究基金(批准号: 2019B1515210002)资助

摘要 氨基酸代谢与免疫细胞命运密切相关. 本文系统综述了氨基酸(如丝氨酸、色氨酸和谷氨酰胺)在正常生理条件下的代谢及在炎症或感染状态下的变化, 同时讨论了氨基酸及其衍生物对免疫细胞命运的调控作用. 最后, 本文结合本课题组和前人工作, 展望了氨基酸代谢决定猪免疫细胞命运的未来研究方向.

关键词 猪, 氨基酸, 免疫调控, 黏膜免疫, 免疫营养

氨基酸作为蛋白质和多肽合成的基本单元, 对维持机体的正常生长和发育至关重要; 同时作为代谢中间体与信号分子, 氨基酸也参与机体多种生理过程(如免疫调控)^[1]. 健康成年机体的血浆氨基酸浓度保持相对稳定, 然而在感染、疾病等条件下, 循环氨基酸含量大多发生变化^[2~4]. 因此, 揭示氨基酸对机体的生理作用(如对免疫功能的调控)及其机制有利于保障机体的健康^[5].

养猪生产中存在仔猪死淘率高这一难题. 新生仔猪或断奶仔猪由于胃肠道发育不成熟、免疫系统功能不健全, 极易受到病原体感染, 从而导致腹泻甚至死亡. 仔猪在病原体感染时, 其免疫系统被激活, 活化的免疫细胞主动重塑胞内物质代谢(如氨基酸)以满足其功能(如分泌细胞因子)变化的需要. 此外, 病原体也会导致免疫细胞胞内代谢重编程, 影响胞内氨基酸水平和干扰其功能. 可见, 研究氨基酸代

谢对猪免疫细胞命运的调控有助于通过营养策略提高仔猪对病原体入侵的抵抗能力, 降低仔猪的死亡率.

目前, 动物营养学的研究热点主要集中在营养素对仔猪生理功能的调控, 而预防兽医学对猪的研究主要集中在病原体致病机制和免疫防治方面, 从动物营养学和预防兽医学的交叉点出发, 研究营养素(如功能性氨基酸)对仔猪免疫的调控和感染性疾病的预防有待进一步深入. 而研究氨基酸代谢对猪免疫细胞命运的调控, 有助于拓展氨基酸营养理论, 可为提高仔猪免疫力和预防感染性疾病提供新的营养策略, 对我国生猪养殖业的发展具有重要的意义.

1 氨基酸代谢

氨基酸不仅是蛋白质合成的基本原料, 还在调节

引用格式: 夏耀耀, 宾朋, 朱国强, 等. 氨基酸代谢调控猪免疫细胞命运研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 897–913

Xia Y Y, Bin P, Zhu G Q, et al. Amino acid metabolism in fate decision of porcine immune cells: advances and beyond (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 897–913, doi: 10.1360/SSV-2020-0041

1.1 正常生理条件下氨基酸的代谢

大产物(紧随葡萄糖和谷氨酰胺), 它不仅可以通过代谢与丙酮酸参与三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环和氧化磷酸化, 也可生成甘氨酸(被丝氨酸羟甲基转移酶 (serine hydroxymethyltransferase, SHMT1/2) 代谢并提供甲基)^[6]。当丝氨酸水平较低时, 甘氨酸可通过SHMT反应重新合成丝氨酸^[7,8]。此外, 丝氨酸还能为蛋氨酸和叶酸的生成提供碳原子, 促进S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)和嘌呤等功能代谢产物的生物合成和再循环, 从而影响一些免疫因子(如白细胞介素(interleukin, IL)-1和IL-18)的表达(表观遗传调控)^[9]。

898

(2) 甘氨酸. 甘氨酸参与肌酸、L-精氨酸、血红素、谷胱甘肽、嘌呤等重要代谢产物的合成, 因此甘氨酸在机体的生命活动中至关重要^[4]. 甘氨酸可由丝氨酸、胆碱、苏氨酸和羟脯氨酸通过不同途径合成: (i) SHMT催化丝氨酸生成甘氨酸, 其中, 线粒体SHMT(mSHMT或SHMT2)催化合成甘氨酸发生在大多数细胞类型中, 而胞质SHMT(cSHMT或SHMT1)催化合成丝氨酸主要发生在肝脏和肾脏; (ii) 胆碱通过二次氧化作用生成甜菜碱, 部分甜菜碱作为甲基供体可以合成蛋氨酸, 其他部分经过氧化最终转化为甘氨酸; (iii) 苏氨酸通过苏氨酸脱氢酶生成甘氨酸, 但这一途径并非是体内甘氨酸的主要来源; (iv) 乙醛酸盐主要利用丙氨酸作为氨基的供体, 在乙醛酸氨基转移酶的作用下生成甘氨酸和丙酮酸^[10]. 此外, 有研究表明, 左旋肉碱合成过程中也能生成甘氨酸^[11]. 在甘氨酸合成途径中, 丝氨酸合成甘氨酸以及甜菜碱转化为甘氨酸的后两步反应依赖于叶酸, 其中10-甲酰基四氢叶酸脱氢酶(肝脏中高度表达的叶酸代谢酶)可代谢10-甲酰基四氢叶酸产生四氢叶酸, 从而影响叶酸依赖的甘氨酸生成^[12].

甘氨酸在动物体内通过三种途径分解代谢: (i) 甘氨酸通过脱羧反应和甘氨酸脱氨-裂解酶系统被降解为 NH_3 和 CO_2 ; (ii) SHMT将甘氨酸转化为丝氨酸; (iii) 甘氨酸通过d-氨基酸氧化酶转化为乙醛酸^[10]. 此外, 蛋氨酸经S-腺苷转移酶转化为SAM, SAM在甘氨酸n-甲基转移酶催化下将甲基基团转移至甘氨酸, 形成肌氨酸(n-甲基甘氨酸)和S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH).

(3) 蛋氨酸. 蛋氨酸是一碳代谢网络的重要组成部分, 参与了众多的代谢过程, 包括多胺和核苷酸(嘌呤和嘧啶)的合成以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)的产生. 蛋氨酸由蛋氨酸腺苷转移酶2A(methionine adenosyltransferase, MAT2A)分解, 产生甲基供体SAM. 甲基转移酶以SAM为甲基源产生SAH, 而SAH作为该反应的负调节因子随后被腺苷同型半胱氨酸酶(adohcysase, AHCY)转化为同型半胱氨酸, 同型半胱氨酸既可以参与转硫途径合成GSH, 也可以参与叶酸循环并被蛋氨酸合成酶转化为蛋氨酸, 完成蛋氨酸循环. 此外, 蛋氨酸还可以由多胺生物合成的副产物甲基硫腺苷通过蛋氨酸补偿途径生成^[13].

(4) 精氨酸. L-精氨酸不仅是合成蛋白质的前体,

而且还是合成众多低分子量的生物活性物质的前体, 包括NO、鸟氨酸、多胺(如腐胺、精胺和精胺等, 对调节细胞生长和发育具有重要意义)、肌酸和胍丁胺. 正常生理条件下, 精氨酸在体内的直接代谢途径有两个: (i) 在精氨酸酶作用下分解为鸟氨酸(合成多胺类物质的前体)和尿素; (ii) 在一氧化氮合酶作用下分解为等分子的瓜氨酸和NO(细胞内、细胞间及神经递质作用的信号分子)^[14].

(5) 色氨酸. 色氨酸通过三条途径代谢, 分别是血清素途径、犬尿氨酸途径和肠道微生物直接代谢途径. (i) 血清素途径: 脑中的色氨酸通过色氨酸羟化酶2(tryptophan hydroxylase, TPH2)生成神经递质5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 在脑组织中发挥重要作用. 体内90%以上的5-HT(经TPH1催化生成5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 并进一步代谢生成5-HT)产生于肠道(特别是在肠嗜铬细胞), 而正常生理条件下, 外周5-HT不会跨越血脑屏障. (ii) 犬尿氨酸途径: 该途径的色氨酸代谢由限速酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO1)介导, 生成犬尿氨酸和下游产物, 如喹啉酸、烟酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和犬尿酸, 并参与调节多种生物过程, 包括神经传递、炎症和免疫反应^[15,16]. (iii) 肠道微生物途径: 肠道微生物可将色氨酸直接转化为吲哚及其衍生物. 许多吲哚衍生物, 如吲哚-3-醛、吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸和吲哚丙烯酸均是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体, 参与AhR介导的肠道免疫反应^[17,18].

(6) 组氨酸. 在正常生理状态下, 磷酸戊糖途径中间产物D-核酮糖经磷酸戊糖异构酶作用生成D-核糖, 再由磷酸核糖焦磷酸激酶作用生成磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosylpyrophosphate, PRPP), 最后进入L-组氨酸合成途径. PRPP不仅是组氨酸的前体物, 同时也是嘌呤、嘧啶的前体物, 因此PRPP的合成受组氨酸、嘌呤和嘧啶的反馈调节, 而这些物质的合成途径作为组氨酸合成的旁支, 同样能影响组氨酸的积累. 组氨酸在组氨酸酶的作用下逐渐分解, 最后转变为谷氨酸, 被再次利用^[19].

(7) γ -氨基丁酸. 通常, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)代谢旁路是谷氨酰胺进入TCA循环中的一个关键环节, 该代谢旁路能不断补充谷氨酸(谷氨酰胺转化为谷氨酸或 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)) 和GABA(经谷氨酸脱羧酶脱羧反应生成), 随后GABA

会在线粒体GABA转氨酶作用下转化为代谢中间体琥珀酸半醛(succinic semialdehyde, SSA), 最终被氧化为琥珀酸进入TCA循环^[20]。

(8) 谷氨酰胺。谷氨酰胺是机体外循环血液中含最丰富的氨基酸, 谷氨酰胺经转运载体(如ASCT2和SNAT1)进入胞内后会转化为谷氨酸(由谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)介导)或生成核苷酸和UDP-乙酰葡萄糖胺(UDP-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)^[21,22]。谷氨酸也可由谷氨酰胺合酶(glutamine synthetase, GS)催化生成谷氨酰胺。生成的谷氨酸会进一步合成GSH或通过谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)(在线粒体中)或转氨酶(在胞质或线粒体中)转变为 α -KG, 从而进入TCA循环^[23]。此外, 谷氨酸也会在氨基转移酶的作用下转化为天冬氨酸或经鸟氨酸乙酰基转移酶转化为鸟氨酸, 进入尿素循环。

(9) 天冬氨酸和天冬酰胺。天冬酰胺转化为天冬氨酸是其在哺乳动物体内唯一的代谢途径, 而天冬氨酸在胞内主要通过谷氨酰胺氧化的 α -KG经进一步的氧化或还原两条途径合成。在氧化途径中, α -KG经琥珀酸-延胡索酸-苹果酸途径被氧化为草酰乙酸; 在还原途径中, α -KG则是经异柠檬酸-柠檬酸途径被还原生成乙酰辅酶A及草酰乙酸。上述两个途径生成的草酰乙酸在谷草转氨酶催化下生成天冬氨酸^[24]。天冬氨酸在胞内不仅参与天冬酰胺、核苷酸、蛋白质的合成, 还进入TCA循环促进 NAD^+ 的生成。天冬氨酸还是嘌呤及嘧啶合成的关键底物, 其中嘌呤环的第1位氮原子来自天冬氨酸, 嘧啶环中有3个碳原子及1个氮原子均来自于天冬氨酸。胞质内天冬氨酸可通过转氨作用支持非必需氨基酸的合成^[25], 并通过向线粒体提供碳原子, 生成琥珀酸参与TCA循环^[25]。此外, 通过线粒体苹果酸-天冬氨酸穿梭途径以维持胞质的氧化还原平衡也是天冬氨酸的重要功能^[26]。

1.2 炎性或感染状态下氨基酸含量的变化

在炎性、感染状态下, 氨基酸的代谢与正常生理条件下不尽相同, 表现为合成或分解代谢关键酶表达上调或下调, 从而含量显著升高或降低(表1)。

(1) 丝氨酸。慢性炎症或感染状态下, 机体丝氨酸水平显著降低。如2型糖尿病患者和妊娠糖尿病患者的血清丝氨酸水平显著低于正常人^[27]; 非酒精性脂肪肝患者体内缺乏丝氨酸^[28]; 在巴氏杆菌引起的肺部炎症

中, 小鼠肺组织中游离丝氨酸水平由193 $\mu\text{g/g}$ 下降到125 $\mu\text{g/g}$ ^[29]。丝氨酸水平降低的可能原因包括: (i) 在炎症或感染时, 丝氨酸分解代谢相关酶(如SHMT1)的表达上调, 加速了丝氨酸分解代谢途径; (ii) 病原体感染导致丝氨酸合成通路(如磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH))或转运途径受阻。然而, 癌细胞胞内丝氨酸合成增加, 提示丝氨酸代谢在癌细胞生长、增殖方面发挥重要作用^[30]。研究表明, 癌细胞可以利用丝氨酸作为一碳代谢的主要底物, 生成核苷酸等物质以维持癌细胞的高增殖率^[57]。因此, 在炎症、感染或癌症等非正常生理状态下, 细胞丝氨酸代谢可作为新的、潜在的干预靶点^[58,59]。

(2) 甘氨酸。在慢性胃炎疾病中, 动物机体血浆甘氨酸浓度会显著降低, 如猫的血浆甘氨酸浓度由396 $\mu\text{mol/L}$ 降至216 $\mu\text{mol/L}$ ^[31]。在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者中, 其血浆甘氨酸浓度显著上升(对照组 (322.0 ± 17.0) $\mu\text{mol/L}$, RA患者 (490.6 ± 14.8) $\mu\text{mol/L}$)^[32]。此外, 与健康对照相比, 慢性胰腺炎患者血浆总氨基酸水平降低, 但甘氨酸、谷氨酸和脯氨酸水平升高; 当慢性胰腺炎伴随外分泌功能不足时, 血浆甘氨酸水平又会相对降低^[33]。研究表明, 甘氨酸代谢及合成(线粒体途径)与癌细胞的增殖速度密切相关^[60]。在脑癌中, 局部甘氨酸浓度高达3~4 mmol/L(正常为0.2~0.3 mmol/L); 在局部侵袭性直肠癌中, 甘氨酸浓度可高达1.77 $\mu\text{mol/g}$, 提示肿瘤微环境中高浓度甘氨酸可作为肿瘤不良预后的临床指标^[34]。然而也有文献报道, 甘氨酸能抑制内皮细胞血管生成进而抑制肿瘤生长^[61]。实际上, 在慢性炎性条件下, 宿主会利用甘氨酸调控自身的免疫反应水平而缓解炎症; 而在急性感染或癌症状态下, 免疫细胞或肿瘤细胞快速增殖需要从头合成大量的甘氨酸。因此, 机体甘氨酸水平会随炎症状况以及病征变化而有所不同。

(3) 精氨酸。本课题组^[62]前期研究发现, 在感染状态下, 宿主利用精氨酸产生NO来保护自身免受病原体的侵害; 同时, 病原体通过多种机制(包括促进精氨酸酶和精氨酸脱亚胺酶的表达、促进精氨酸向胞外的转运等)来消耗精氨酸或者转运宿主细胞内的精氨酸。2型猪圆环病毒(porcine circovirus 2, PCV2)感染后第7天血清精氨酸的浓度降低, 而感染后第10天或第14天血清中氨基酸的浓度没有显著变化^[35]。此外, 利什曼原虫入侵后, 受感染的巨噬细胞会激活细胞毒性途径

表 1 炎症或感染状态下机体氨基酸水平变化^{a)}Table 1 Changes in amino acid levels in the context of inflammatory or infectious states^{a)}

氨基酸	炎症、感染或疾病	含量变化	参考文献
丝氨酸	2型糖尿病/妊娠糖尿病	↓	[27]
	非酒精性脂肪肝	↓	[28]
	巴氏杆菌感染	↓	[29]
	癌细胞	↑	[30]
甘氨酸	慢性胃炎	↓	[31]
	类风湿性关节炎	↑	[32]
	慢性胰腺炎	↑或↓	[33]
	肿瘤微环境	↑	[34]
精氨酸	PCV2感染	↓	[35]
	恶性疟原虫感染	↓	[36]
色氨酸	慢性肺炎	↓	[37]
	胞内细菌衣原体感染	↓	[38]
	利什曼原虫感染	↓	[38]
组氨酸	急性感染	—	[39]
	慢性感染	↑	[39]
	活性巨细胞病毒感染	↓	[40]
	恶性疟疾	↑	[41]
	约氏疟原虫感染	↑	[42]
	弓形虫感染	↑	[43]
γ-氨基丁酸	ETEC感染	↑	[44]
	肥胖	↓	[45]
	肥胖	↓	[46,47]
谷氨酰胺	克雷伯氏菌感染	↑(存活)	[48]
	克雷伯氏菌感染	↓(死亡)	[48]
	利什曼原虫感染	↑	[49]
	M1(IFN-γ+TNF-α)巨噬细胞	—	[50,51]
天冬氨酸	M2(IL-4)巨噬细胞	↑	[50,51]
	M1(LPS)巨噬细胞	↑	[50,51]
	癫痫	↓	[52]
天冬酰胺	老年痴呆	↓	[53]
	沙门菌感染	↓	[54]
	艾美球虫感染	↓	[55]
	ETEC感染	↓	[56]

a) “—”稳定; “↓”降低; “↑”升高

(如NO的生物合成)以杀死病原体; 有意思的是, 利什曼原虫感染会上调巨噬细胞Arg-1的活性, 从而阻止精氨酸经iNOS代谢^[63]。类似地, 恶性疟原虫感染患者血浆中的精氨酸浓度较低, 呼出的NO比对照组少, 而回输精氨酸可增加血浆中精氨酸的浓度和呼出的NO

量^[36]。上述研究表明, 病原体可影响宿主中精氨酸代谢, 并因此影响被感染宿主细胞的精氨酸水平。

(4) 色氨酸。研究表明, 猪发生慢性肺炎时, 其血浆色氨酸水平逐渐降低^[37]; 分枝杆菌感染会导致外周血单核细胞胞内色氨酸含量下降^[64], 机制上, 病原体(如艰难梭菌)感染可促进宿主IDO活化以清除微环境中色氨酸, 从而减弱宿主免疫反应^[65]。然而, 一些病原体生长也依赖于色氨酸, 因此IDO过度激活导致的色氨酸缺乏也有利于病原体的清除, 如衣原体和利什曼原虫^[38,66]。以上内容提示, 色氨酸是宿主发挥抗菌作用及病原体感染时所必需的氨基酸, 具体效应取决于病原体种类和特性(胞内或胞外菌)。

此外, 在不同肠道炎症性疾病中, 色氨酸代谢也不尽相同。如在克罗恩病中, 经血清素途径代谢的限速酶Tph1的表达增加且肠道5-HT水平升高^[67]; 溃疡性结肠炎患者血清中经肠道微生物直接代谢的色氨酸产物吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)含量降低^[17]; 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者肠道菌群产生的AhR配体(吲哚及其衍生物)减少且肠道组织AhR表达低^[68], 而经犬尿酸途径代谢的关键酶IDO1活性较高^[69]。同样地, 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中, 其血清IPA和吲哚水平也显著降低^[70]。以上内容表明, 机体发生炎症(如肠炎)时, 色氨酸经肠道微生物代谢途径受阻(AhR配体(吲哚)减少), 而代偿性激活血清素和犬尿酸(相关酶或受体表达增多)途径。

(5) 组氨酸。研究发现, 急性或慢性感染的雄鸡和大鼠组织中肌肽(可合成组胺)浓度降低; 在慢性感染期间, 组织游离组氨酸的浓度显著增加, 但在急性感染期间未受影响^[39]。以上结果提示, 肌肽可充当组氨酸贮库, 在感染期间作为组胺的前体发挥相应功能^[71]。除了在动物感染条件下, 在人的研究中也发现, 活性巨细胞病毒感染孕妇后, 外周血红细胞中的组氨酸含量降低, 削弱了血红素与球蛋白的结合并减少了氧合血红蛋白的形成^[40]。此外, 恶性疟疾及其相关的高热会导致血浆中组氨酸水平显著升高^[41]; 约氏疟原虫感染也会导致感染小鼠血浆中组氨酸的浓度升高^[42], 然而具体原因尚不清楚。

(6) γ-氨基丁酸。有研究表明, 弓形虫感染通过改变树突状细胞中GABA_A受体介导的膜电位以促进树突状细胞过度迁移并分泌GABA^[43]。本课题组^[44,72]前

期研究发现, 产肠毒素大肠杆菌(*enterotoxigenic Escherichia coli*, ETEC)感染导致仔猪和小鼠空肠GABA含量增加, 并促进Th17细胞分泌IL-17. 此外, 将瘦人粪便微生物移植到肥胖者肠道也会导致后者血浆中GABA水平升高, 这表明微生物组成的改变会影响血液GABA水平, 提示微生物衍生的GABA可能会影响机体慢性炎症反应, 从而影响宿主健康^[45]. 以上内容表明, 在炎症状态下(急性或慢性), 可以通过调控机体GABA的含量, 从而调控促炎因子的产生和炎症反应^[73].

(7) 谷氨酰胺. 炎症或感染状态下, 机体谷氨酰胺含量各异. 如肥胖患者胰岛素抵抗水平与血浆中谷氨酰胺或谷氨酸的浓度、谷氨酰胺与谷氨酸的比率紧密相关, 与正常儿童相比, 肥胖儿童血清中的谷氨酰胺浓度较低, 而GS酶活性更高^[46,47]; 克雷伯氏菌感染导致小鼠血清中谷氨酰胺含量降低(死亡小鼠)或升高(存活小鼠)^[48]; 利什曼原虫感染会导致巨噬细胞胞内谷氨酰胺含量显著增加^[49]; 此外, 与未刺激的巨噬细胞相比, IL-4诱导的M2型巨噬细胞或LPS刺激的M1型巨噬细胞(6 h降低, 24 h稳定增加到基础水平, 48 h增加1.3倍)胞内谷氨酰胺水平更高(IL-4诱导Slc1a5(谷氨酰胺转运载体)表达, LPS促进了Slc3a2(中性氨基酸转运载体)表达), 然而IFN- γ +TNF- α 刺激对巨噬细胞胞内谷氨酰胺含量无显著影响^[50,51]. 导致上述差异的可能原因有: 在不同的炎症或感染状态下, (i) 机体的谷氨酰胺摄取能力(谷氨酰胺转运载体表达水平)不同; (ii) 谷氨酰胺合成能力(GS酶活性高低)存在差异. 综上, 机体谷氨酰胺水平的高低取决于宿主细胞摄取或合成谷氨酰胺的程度.

(8) 天冬氨酸和天冬酰胺. 在成年人体内血液中天冬氨酸正常浓度约为20 $\mu\text{mol/L}$, 在1~13岁儿童血液正常浓度约为55 $\mu\text{mol/L}$, 而肝硬化患者血液中天冬氨酸浓度约为36 $\mu\text{mol/L}$. 目前关于天冬氨酸和疾病的研究主要集中在探索天冬氨酸与脑组织相关疾病的联系. 研究发现, 脑病患者血液中的天冬氨酸含量显著降低, 如癫痫患者血液中约为10 $\mu\text{mol/L}$ ^[52], 老年痴呆患者血液中约为12.67 $\mu\text{mol/L}$ ^[53]. 然而, 疾病状态下的机体天冬氨酸含量变化的机制还有待于进一步探讨.

研究表明, 病原体感染时, 机体天冬酰胺含量显著降低. 如沙门菌感染引起T细胞胞内天冬酰胺水平降

低(沙门菌的L-天冬酰胺酶II水解胞内天冬酰胺)^[54]; 艾美球虫感染7天后会导致小鼠血清中天冬酰胺含量降低^[55]; 同样地, 本课题组^[56]前期研究发现, ETEC感染后显著促进了仔猪空肠天冬酰胺酶的表达, 导致仔猪空肠内的天冬酰胺缺乏, 而对血清中天冬酰胺水平无显著影响. 天冬酰胺水平降低的可能原因包括: (i) 病原体含有天冬酰胺水解酶从而降低了宿主细胞胞内天冬酰胺水平; (ii) 病原体感染导致宿主细胞氨基酸转运载体功能异常(如B⁰AT1和SLC7A6)^[35,74]或天冬酰胺酶表达升高^[75].

2 氨基酸及其代谢物与免疫调控

炎症或感染状态下机体氨基酸含量显著变化, 提示氨基酸可参与调控炎症反应和免疫细胞的活化与功能. 实际上, 活化的免疫细胞会重塑胞内物质代谢(如氨基酸)以满足其功能变化的需要, 且免疫细胞发挥相应功能也需要胞内代谢通路(如糖酵解、TCA循环和氨基酸代谢等)参与介导^[76](图2).

2.1 丝氨酸

丝氨酸依赖的一碳代谢对免疫细胞的命运决定至关重要^[77,78]. 研究表明, 丝氨酸可通过丝氨酸-甘氨酸-GSH轴调控巨噬细胞IL-1 β 的产生, 且丝氨酸缺失会抑制IL-1 β 在mRNA水平上的表达^[79]. 本课题组^[80]也发现, 丝氨酸缺失通过抑制mTOR信号通路的活化从而抑制M1型巨噬细胞极化; 在巴氏杆菌感染中, 丝氨酸水平与巨噬细胞和中性粒细胞介导的炎症反应有关, 且外源添加2 g/kg丝氨酸可显著降低小鼠肺部TNF- α , IL-1 β , IL-17和IFN- γ 等炎症因子的水平^[29].

活化的T细胞通常表达高水平的丝氨酸-甘氨酸-一碳代谢相关基因, 提示丝氨酸在T细胞介导的免疫反应方面发挥重要作用. 研究表明, 丝氨酸缺失或SHMT抑制对T细胞的活化、细胞呼吸(氧化磷酸化与糖酵解)以及细胞因子的产生无显著影响, 却显著抑制了效应T细胞的增殖^[77]. 机制上, 丝氨酸通过提供甘氨酸和一碳单位从头合成核苷酸, 从而支持T细胞的增殖^[77].

2.2 甘氨酸

体外实验表明, 300 $\mu\text{mol/L}$ 的甘氨酸可抑制经

H₂O₂诱导的U937源巨噬细胞iNOS及NF- κ B的活化,降低TNF- α , IL-1和IL-6的产生^[81]. 然而,添加1 mmol/L甘氨酸进行预处理后,可促进LPS刺激后巨噬细胞上中性氨基酸转运蛋白的表达和TNF- α 的分泌. 可能的原因是:不同于甘氨酸受体介导的抑制,高剂量甘氨酸处理可能激活了中性氨基酸转运蛋白-Ca²⁺通路,从而激活巨噬细胞炎症反应^[82]. 而体内实验表明,1 mmol/L甘氨酸预处理后,可显著降低LPS刺激后的血清TNF- α 水平,抑制Kupffer细胞、肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的活化,从而防止内毒素诱导的死亡^[83]. 因此在不同的条件下(体外和体内),甘氨酸可能以不同的方式参与巨噬细胞的活化,进而决定促炎或抗炎效应.

2.3 蛋氨酸

蛋氨酸作为GSH合成的前体物质在免疫细胞功能

调控方面(如Th细胞功能和B淋巴细胞产生抗体)发挥重要作用. 研究表明,胞内GSH缺乏会减少CD4⁺ T细胞数量,降低IFN- γ 的产生,减弱CD8⁺ T细胞活性^[84],而病原体感染导致的氧化应激(胞内ROS水平增加, GSH浓度降低)可促进Th1的分化^[85]. 同样地,本课题组前期研究发现,一定量的ROS或者抑制GSH合成可促进Th1细胞分化,而抑制Th17细胞分化(未发表数据). 此外,蛋氨酸提供主要的甲基供体(SAM)从而促进LPS诱导的炎症反应. 最近的研究表明,培养基中的蛋氨酸缺乏抑制LPS刺激的巨噬细胞产生IL-1 β ,而蛋氨酸回补促进IL-1 β 的分泌;机制上,蛋氨酸代谢生成的SAM增加了H3K36me3表达,从而促进巨噬细胞产生IL-1 β ^[86]. 然而,蛋氨酸下游代谢产物L-胱硫醚可通过NF- κ B途径抑制氧化低密度脂蛋白诱导的THP-1源巨噬细胞炎症细胞因子MCP-1的生成^[87].

图 2 免疫细胞代谢. 葡萄糖经葡萄糖转运蛋白进入胞内, 依赖于磷酸戊糖途径以生成核苷酸、核糖及氨基酸; 依赖于糖酵解生成丙酮酸, 其中一部分丙酮酸转化为乳酸并分泌至胞外, 另一部分丙酮酸进入三羧酸循环生成NADPH和FADH₂以维护电子传递链完整, 从而产生ATP. TCA中间产物-柠檬酸可经脂肪酸合成途径生成脂肪酸. 脂肪酸可经脂肪酸氧化产生NADPH及FADH₂. 氨基酸也可经氨基酸转运载体进入胞内参与TCA循环

Figure 2 Immuno-metabolism. Glucose can be transported into the cells via glucose transporter (GLUT) to generate nucleotides, ribose and amino acids by pentose phosphate pathway (PPP), or to convert into pyruvate via glycolysis, which can either be converted into lactate, and secreted, or can enter the tricarboxylic acid (TCA) cycle to generate NADPH and FADH₂ for the electron transport chain, thereby leading to ATP production. Citrate (the intermediate from TCA cycle) can be used for generating fatty acids through fatty acid synthesis (FAS). Fatty acids can be used for generating NADPH and FADH₂ via fatty acid oxidation (FAO). Amino acids can be transported into the cells via solute carriers, feeding the TCA cycle

2.4 精氨酸

精氨酸作为Arg1和iNOS的共同底物在细胞产生多胺和NO的过程中起关键作用, 经iNOS酶催化合成的NO可促进巨噬细胞和中性粒细胞抵抗病原菌感染^[88]。此外, 精氨酸可有效调节T细胞受体的表达, 有利于维持T细胞受体的完整性。有研究发现, Arg-1缺失会导致肺ILC2s在炎症反应过程中无法在体内增殖; 同样地, 清除细胞外环境中的精氨酸会限制T细胞在体内增殖^[89]。因此, 足够的精氨酸对免疫功能的维持十分重要, 然而精氨酸在癌症条件下却有助于癌细胞的无限增殖^[90]。此外, 最近研究发现, 亚精胺(精氨酸多胺代谢产物)可激活eIF5A^H从而调控巨噬细胞线粒体代谢, 抑制多胺-eIF5A-尾下素通路会抑制依赖于氧化磷酸化的M2型巨噬细胞极化, 导致巨噬细胞向依赖于糖酵解的M1型极化^[91]。巨噬细胞可通过激活Slc6a8来摄取和积累肌酸(精氨酸下游代谢产物), 进一步抑制JAK-STAT1信号通路和M1极化并降低宿主抗菌反应, 促进Arg-1表达和M2型极化^[92]。

2.5 色氨酸

多种免疫细胞存在色氨酸代谢相关酶或色氨酸代谢产物受体, 提示色氨酸及其代谢物可调控免疫细胞的功能。在LPS激活的巨噬细胞中, 犬尿酸代谢途径(调控NAD⁺从头合成)被高度激活, 但由于喹啉酸磷酸核糖转移酶活性受到抑制从而无法缓解NAD⁺耗竭。与此同时, 线粒体呼吸受限(SIRT3活性抑制和线粒体复合体I功能缺陷), 导致巨噬细胞吞噬功能受损和促炎表型^[93]。研究表明, 5-HT可通过血清素相关受体与巨噬细胞发生特异性结合^[94]。高剂量5-HT可抑制IFN- γ 诱导的吞噬作用, 但在生理浓度下具有促进作用^[94]。此外, 5-HT能抑制IFN- γ 刺激的巨噬细胞的抗原呈递能力和MHC II类分子表达^[94]。犬尿酸可能通过激活GPR35从而抑制巨噬细胞TNF- α 的产生及释放^[95,96]。本课题组前期发现, 巨噬细胞具有褪黑素(色氨酸代谢产物)合成相关酶及褪黑素结合膜受体, 且褪黑素可通过影响信号通路(如NF- κ B, STATs和NLRP3/Caspase-1)、miRNAs(如miR-155/-34a/-23a)、胞内代谢通路(如 α -KG、HIF-1 α 和ROS)、线粒体动态及线粒体自噬, 影响巨噬细胞M1/M2极化^[97]。T细胞同样表达褪黑素相关受体及合成酶, 且褪黑素可通过激活钙调磷酸

酶及ERK1/2-C/EBP α 等信号通路, 从而调控T细胞(Th17、Treg和记忆T细胞)的活化与分化^[98]。

2.6 组氨酸

组氨酸在组氨酸脱羧酶催化下可生成组胺, 而组胺可通过激活细胞上的组胺受体参与机体各种生理和免疫功能。研究表明, 嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、T细胞和树突状细胞表面均可表达组胺受体4, 提示组氨酸会影响上述免疫细胞的命运^[99]。体外实验发现, 培养基中添加适当的组氨酸可抑制淋巴细胞的凋亡、促进淋巴细胞生长及抗体的产生、分泌; 此外, 组胺能够降低IL-12和增加IL-10水平, 从而提高Th2细胞的活性^[100]。

2.7 γ -氨基丁酸

有研究表明, GABA可促进线粒体氧化磷酸化从而促进巨噬细胞增殖^[101]。用GABA或者GABA类似物处理巨噬细胞可以提高胞内自噬水平, 促进自噬溶酶体形成与成熟, 以及增强分枝杆菌感染时的巨噬细胞抗菌应答^[102]。此外, GABA也影响免疫细胞炎性细胞因子的表达, 如显著抑制LPS刺激的RAW 264.7细胞中iNOS, IL-1和TNF- α 在mRNA水平上的表达^[103]。GABA还能降低经脂质体处理的THP-1源巨噬细胞分泌TNF- α , 可能原因是p38MAPK和NF- κ B信号通路被抑制^[104]。此外, 通过感知K⁺变化间接激活GABA能系统可增强分娩后小鼠大脑小胶质细胞(脑巨噬细胞)炎性蛋白-1 α 的释放^[105]。本课题组的前期研究也发现, 用GABA处理成熟时的小鼠腹腔巨噬细胞, 能降低其IL-1 β 的产生, 然而其机制尚不清楚(未发表数据)。同时, 本课题组前期研究也发现, GABA促进ETEC感染时肠道Th17细胞的分化和IL-17的表达^[44], 同时促进Th1细胞的分化(未发表数据)。

2.8 谷氨酰胺

研究表明, M2型巨噬细胞胞内谷氨酰胺水平升高^[50,51], 其原因除了摄取增强外, 也可能由于M2型巨噬细胞表达更高水平的GS, 从而促进胞内谷氨酰胺合成^[106]。以上研究提示, 谷氨酰胺促进M2型巨噬细胞极化。实际上, 培养基中缺失谷氨酰胺(在极化处理前4 h)可显著抑制M2型巨噬细胞极化(表现为CD206, CD301和Relm α 表达下降), 而对M1型巨噬细胞极化无显著影

响(表现为NOS2表达无显著影响),此外,M2型巨噬细胞缺失谷氨酰胺也降低了TCA循环活性^[107]。然而,也有研究报道,谷氨酰胺影响M1型巨噬细胞极化^[108]。出现上述结果差异的原因可能是谷氨酰胺在不同的环境下胞内代谢流向不同,事实上,谷氨酰胺通过合成 α -KG和谷氨酰胺-UDP-GlcNAc通路促进M2极化,而通过合成琥珀酸(来源于谷氨酰胺分解)促进M1极化^[109]。

研究发现,T细胞通过CD3/CD28信号活化可诱导ASCT2,SNAT1和SNAT2(谷氨酰胺转运载体)的表达及SNAT2从胞内到细胞表面重定位^[110,111],提示T细胞活化可促进谷氨酰胺的摄取且谷氨酰胺对T细胞的活化及分化至关重要。此外,T细胞活化也可促进谷氨酰胺代谢,如活化的小鼠脾脏T细胞相对于静息状态的T细胞有更高活性的GLS和GDH^[111];CD3/CD28信号激活的人CD4⁺T细胞可促进GLS和GS在mRNA水平和蛋白水平上的表达^[111]。研究表明,降低正常水平(2 mmol/L)50%的谷氨酰胺会导致小鼠T细胞增殖受损,而降至10%则会完全抑制T细胞增殖^[111]。值得注意的是,完全清除培养基中的谷氨酰胺尽管不会影响CD69,CD25和CD98/4F2hc的表达,但是会阻止T细胞增殖并抑制IL-2和IFN- γ 的分泌^[111]。同样地,GLS缺失会影响CD4⁺T细胞活化和细胞因子(如IL-2,IFN- γ ,IL-17和TNF- α)分泌^[112,113]。在谷氨酰胺缺失条件下,naïve CD4⁺T细胞向Th17细胞的分化受到抑制,然而向Treg细胞分化则不受影响甚至有促进作用,可能原因在于Th17细胞相对于Treg细胞的谷氨酰胺代谢水平更高(表达更高丰度的GLS)^[111,113~115]。添加谷氨酰胺会促进Th17细胞的分化,而对Treg细胞的分化无显著影响^[111]。此外,ASCT2缺失抑制IL-17⁺Th17细胞分化,而对Foxp3⁺Treg细胞无显著影响^[111]。

2.9 天冬氨酸和天冬酰胺

线粒体代谢是影响T细胞命运的关键因素,而天冬氨酸在此过程中发挥重要功能。天冬氨酸通过影响线粒体内的电子传递链复合体I活性和苹果酸-天冬氨酸穿梭途径的完整性、线粒体柠檬酸的输出,从而促进Th细胞增殖。此外,线粒体柠檬酸输出及苹果酸-天冬氨酸穿梭促进组蛋白乙酰化,并特异性增强T细胞活化相关基因的表达^[116]。天冬氨酸转运载体转运效率较低,胞外天冬氨酸浓度高达1 mmol/L时仍然难以

转运至胞内^[117],而正常小鼠血液内天冬氨酸含量仅为19 μ mol/L左右^[118],因此胞内的天冬氨酸大多来源于谷氨酸的代谢生成。胞内天冬氨酸的合成无论是经氧化或还原途径,均需NAD⁺的参与^[124];当机体处于促炎反应时,M1巨噬细胞的TCA循环及氧化磷酸化被抑制,NAD⁺生成减少,导致天冬氨酸的合成被抑制^[119]。本课题组的前期研究结果也发现,M1巨噬细胞胞内天冬氨酸及其代谢物含量均显著降低,但胞内天冬氨酸代谢在巨噬细胞M1极化过程中发挥的作用仍有待解析(未发表数据)。

3 展望

氨基酸参与机体多种生理过程(如免疫调控),对维持机体的正常生长和发育至关重要^[120]。氨基酸代谢决定了免疫细胞的活化、功能(如免疫细胞的增殖与细胞因子的分泌)(图3),本文系统综述了氨基酸代谢在调控免疫细胞命运方面的研究(表2),为理解氨基酸及其代谢产物调控免疫细胞功能,利用营养策略提高仔猪免疫力,促进养猪业发展提供了思路。

目前,免疫代谢是基础免疫学的一个研究热点,然而,现有的结论主要来自人和小鼠免疫细胞的体内、外的研究结果。因此,研究氨基酸代谢对猪免疫细胞命运的调控仍然面临巨大的挑战(其中一些挑战也是免疫代谢领域的共性问题),包括:(i)猪的免疫细胞难以分离和纯化,且缺少特异性的体外诱导分化抗体或细胞因子,这对于研究猪特定免疫细胞的活化和功能是一个巨大的挑战。(ii)绝大多数研究是基于体外实验(分离静息态的免疫细胞),体内免疫细胞反应(发育、成熟)仍值得深入解析。(iii)当前研究较多的是巨噬细胞和TCR α/β T细胞,而氨基酸代谢对其他免疫细胞功能(如TCR γ/δ T细胞、B细胞、粒细胞和非常规免疫细胞)调控的研究较少,而这对猪来说,可能更重要。如仔猪血液中60%左右的T细胞为TCR γ/δ T细胞,即使到成年也还有25%~50%的比例,而小鼠只有5%~15%的T细胞为TCR γ/δ T细胞。已有文献报道,谷氨酰胺代谢有利于B细胞的活化^[121]。本课题组也发现,GABA信号影响B细胞数量及其分泌的IgA含量(未发表数据)。此外,高剂量外源性色氨酸处理,会导致动物机体产生自身免疫疾病(表现为嗜酸性粒细胞功能异常)^[122]。这些结果都暗示氨基酸代谢对于这些免疫细

图 3 氨基酸代谢调控免疫细胞命运。丝氨酸调控M1型巨噬细胞炎性介质及细胞因子的产生和T细胞的增殖; 甘氨酸调控巨噬细胞产生炎性介质及细胞因子; 蛋氨酸参与介导B细胞产生抗体、CD4⁺ T细胞的增殖及细胞因子产生、CD8⁺ T细胞的活性和巨噬细胞产生炎性介质及细胞因子; 精氨酸调控T细胞受体的表达、M1和M2型巨噬细胞极化; 色氨酸调控巨噬细胞的吞噬功能、抗原呈递功能、MHC II分子的表达及极化、T细胞的活化与分化; 组氨酸调控B细胞产生抗体、T细胞的增殖及凋亡和Th细胞炎性因子的分泌; γ -氨基丁酸调控巨噬细胞的抗菌能力及炎性因子的产生、Th1和Th17细胞产生细胞因子及分化; 谷氨酰胺调控M2型巨噬细胞极化、T细胞的增殖、活化、分化及细胞因子的产生; 天冬氨酸调控T细胞的活化、Th细胞的增殖及M1型巨噬细胞极化

Figure 3 The amino acid metabolism in the fate decision of immune cells. Serine can regulate the mediator and cytokine production in M1 macrophages, and the proliferation of T cells; Glycine can modulate the mediator and cytokine production in macrophages; Methionine can control the antibody production in B cell, the proliferation and cytokine production in CD4⁺ T cells, the viability of CD8⁺ T cells, and the mediator and cytokine production in macrophages; Arginine can shape the expression of TCR component of T cells, the polarization of M1 and/or M2 macrophages; Tryptophan can govern the phagocytosis, antigen presentation, MHC II expression and polarization of macrophages, and the activation and differentiation of T cells; Histidine can determine the antibody production in B cells, the proliferation and apoptosis of T cells, and the cytokine production in Th cells; γ -aminobutyric acid can regulate the proliferation, anti-microbial activity and cytokine production in macrophages, and the cytokine production and differentiation of Th1 and/or Th17 cells; Glutamine can modulate the polarization of M2 macrophages, and the proliferation, activation, differentiation and cytokine production in T cells; Aspartate can control the activation of T cells, the proliferation of Th cells, and the polarization of M1 macrophages

表 2 氨基酸及其代谢物与免疫细胞命运决定

Table 2 Amino acids and their derivatives in fate decision of immune cells

氨基酸及其代谢物	免疫细胞类型	影响	主要参考文献
丝氨酸	巨噬细胞	缺失丝氨酸抑制IL-1 β 表达	[79]
	巨噬细胞	缺失丝氨酸抑制M1型巨噬细胞极化	[80]
	巨噬细胞和中性粒细胞	添加丝氨酸降低炎症因子水平	[29]
	T细胞(效应T细胞)	缺失丝氨酸对T细胞活化无显著影响, 抑制细胞增殖	[77]
甘氨酸	U937巨噬细胞	添加甘氨酸抑制炎症因子分泌	[81]
	Kupffer细胞、肺泡巨噬细胞和中性粒细胞	添加甘氨酸抑制细胞活化	[83]
蛋氨酸	巨噬细胞	缺失蛋氨酸抑制IL-1 β 表达	[86]
GSH	CD4 ⁺ T细胞	GSH缺乏减少细胞数量, 降低炎症因子水平	[84]
	CD8 ⁺ T细胞	GSH缺乏降低细胞活性	[84]
	Th1细胞	GSH缺乏促进细胞分化	[85]
	Th17细胞	GSH缺乏抑制细胞分化	未发表
L-胱硫醚	THP-1细胞	抑制MCP-1生成	[87]
精氨酸	巨噬细胞和中性粒细胞	添加精氨酸增强抗菌活性	[88]
	T细胞	清除胞外精氨酸限制细胞增殖	[89]
亚精胺	巨噬细胞	促进M2型巨噬细胞极化	[91]
肌酸	巨噬细胞	抑制M1型巨噬细胞极化, 降低宿主抗菌反应, 促进M2型巨噬细胞极化	[92]
5-HT	巨噬细胞	添加5-HT抑制抗原呈递能力和MHC II类分子表达	[94]
犬尿酸	巨噬细胞	抑制TNF- α 产生和释放	[95,96]
褪黑素	巨噬细胞	抑制M1型巨噬细胞极化, 促进M2型巨噬细胞极化	[97]
	T细胞	影响Th17、Treg和记忆T细胞活化、分化	[98]
组氨酸	淋巴细胞	添加组氨酸抑制细胞凋亡, 促进生长及抗体分泌	[100]
	Th2细胞	降低炎症因子水平, 提高细胞活性	[100]
γ -氨基丁酸	巨噬细胞	促进细胞增殖, 增强抗菌应答	[101,102]
	RAW264.7	抑制炎症因子表达	[103]
	THP-1细胞	抑制TNF- α 分泌	[104]
	巨噬细胞	腹腔注射GABA 抑制IL-1 β 产生	未发表
	Th17细胞	促进分化和IL-17表达	[44]
	Th1细胞	促进分化	未发表
谷氨酰胺	巨噬细胞	促进M2型巨噬细胞极化	[50,51,106]
	巨噬细胞	促进M1型巨噬细胞极化	[108,109]
	T细胞	降低谷氨酰胺水平抑制细胞增殖	[111]
	T细胞	缺失谷氨酰胺抑制Th17细胞分化, 不影响或促进Treg细胞分化; 添加谷氨酰胺促进Th17细胞分化, 不影响Treg细胞分化	[111,113~115]
天冬氨酸	T细胞	增强T细胞活化	[116]
	巨噬细胞	促进M1型巨噬细胞极化	未发表

细胞的命运具有决定性作用。(iv) 氨基酸可通过胞内信号通路(如mTOR/GCN2/MYC)来参与对免疫细胞功能的调控, 因此, 如何将氨基酸代谢和免疫细胞胞内

信号通路偶联来研究猪免疫细胞的命运也是一个值得关注的问题。(v) 免疫细胞发挥作用的同时也伴随着胞内表观遗传重塑。前文内容表明, 蛋氨酸代谢产

生SAM以作为甲基供体影响甲基化水平、天冬氨酸可促进组蛋白乙酰化, 从而影响基因的表达. 因此, 氨基酸及其衍生物是否可通过表观遗传机制影响猪免疫细胞的命运仍有待解析. (vi) 猪在不同生长阶段会遭受不同病原体(细菌(胞内菌或胞外菌)、真菌或病毒)的感染, 而这些病原体感染时体内免疫应答有所不同, 因此在不同病原体刺激下, 免疫细胞的活化、功能和胞内代谢(特别是氨基酸代谢)的差异及其可能机制还有待研究. (vii) 本课题组^[44,123]前期研究发现, 仔猪肠道菌群紊乱会引起肠道免疫反应(如Th17反应)或肠道微生物代谢(如乳酸乳球菌来源的GABA)发生显著变化. 实际上, 氨基酸及其衍生物也会调控肠道病原菌的增殖(如丝氨酸影响肠道*E. coli* LF82生长)^[124,125], 因此, 深入研究氨基酸代谢-肠道菌群-免疫

细胞功能互作将是另一个热点. (viii) 肠道神经系统可以感应有害刺激并参与肠道免疫反应, 如肠道背根神经节TRPV1⁺伤害感受器可通过分泌CGRP神经肽以降低肠道PP结M细胞数量并维持分节丝状杆菌水平, 从而抵抗肠道沙门菌感染^[126]; 肠道神经元产生的IL-18可促进肠道杯状细胞产生抗菌肽, 从而抵抗鼠伤寒沙门菌感染^[127]. 因此, 肠道神经-肠道菌群-肠道细胞(上皮细胞和免疫细胞)互作, 特别是氨基酸代谢互作, 同样值得深入研究.

综上, 研究氨基酸代谢对猪免疫细胞命运的决定机制, 可拓展氨基酸的营养理论, 为通过营养策略调控猪免疫功能奠定理论基础, 可有效降低猪对疾病的易感性及猪感染性疾病的发生率, 这对我国生猪养殖业的发展具有重要的意义, 应用前景十分广阔.

参考文献

- 1 Li P, Yin Y L, Li D, et al. Amino acids and immune function. *Br J Nutr*, 2007, 98: 237–252
- 2 Field C J, Johnson I R, Schley P D. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 16–32
- 3 Flynn N E, Knabe D A, Mallick B K, et al. Postnatal changes of plasma amino acids in suckling pigs. *J Anim Sci*, 2000, 78: 2369–2375
- 4 Manso Filho H C, Costa H E, Wu G, et al. Equine placenta expresses glutamine synthetase. *Vet Res Commun*, 2009, 33: 175–182
- 5 Kong X F, Yin Y L, Wu G Y. Research advances in functional amino acid nutrition of pigs (in Chinese). *Chin J Anim Nutr*, 2009, 21: 1–7 [孔祥峰, 印遇龙, 伍国耀. 猪功能性氨基酸营养研究进展. *动物营养学报*, 2009, 21: 1–7]
- 6 Labuschagne C F, van den Broek N J F, Mackay G M, et al. Serine, but not glycine, supports one-carbon metabolism and proliferation of cancer cells. *Cell Rep*, 2014, 7: 1248–1258
- 7 Locasale J W. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 572–583
- 8 Li S, Guo Q, Wang Y M, et al. Glycine treatment enhances developmental potential of porcine oocytes and early embryos by inhibiting apoptosis. *J Anim Sci*, 2018, 96: 2427–2437
- 9 Maddocks O D K, Labuschagne C F, Adams P D, et al. Serine metabolism supports the methionine cycle and DNA/RNA methylation through *de novo* ATP synthesis in cancer cells. *Mol Cell*, 2016, 61: 210–221
- 10 Wang W, Wu Z, Dai Z, et al. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids*, 2013, 45: 463–477
- 11 Rebouche C J, Engel A G. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*, 1980, 630: 22–29
- 12 Krupenko N I, Sharma J, Padiaditakis P, et al. Cytosolic 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase regulates glycine metabolism in mouse liver. *Sci Rep*, 2019, 9: 14937
- 13 Sanderson S M, Gao X, Dai Z, et al. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 625–637
- 14 Puleston D J, Villa M, Pearce E L. Ancillary activity: beyond core metabolism in immune cells. *Cell Metab*, 2017, 26: 131–141
- 15 Cervenka I, Agudelo L Z, Ruas J L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*, 2017, 357: eaaf9794
- 16 Kennedy P J, Cryan J F, Dinan T G, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 399–412
- 17 Alexeev E E, Lanis J M, Kao D J, et al. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *Am J Pathol*, 2018, 188: 1183–1194

- 18 Lamas B, Natividad J M, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol*, 2018, 11: 1024–1038
- 19 Frezza C. Histidine metabolism boosts cancer therapy. *Nature*, 2018, 559: 484–485
- 20 Bach B, Meudec E, Lepoutre J P, et al. New insights into γ -aminobutyric acid catabolism: Evidence for γ -hydroxybutyric acid and polyhydroxybutyrate synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75: 4231–4239
- 21 Wellen K E, Lu C, Mancuso A, et al. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism. *Genes Dev*, 2010, 24: 2784–2799
- 22 Altman B J, Stine Z E, Dang C V. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 749
- 23 DeBerardinis R J, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 19345–19350
- 24 Birsoy K, Wang T, Chen W W, et al. An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell*, 2015, 162: 540–551
- 25 Lane A N, Fan T W M. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 2466–2485
- 26 Alkan H F, Walter K E, Luengo A, et al. Cytosolic aspartate availability determines cell survival when glutamine is limiting. *Cell Metab*, 2018, 28: 706–720.e6
- 27 Enquobahrie D A, Denis M, Tadesse M G, et al. Maternal early pregnancy serum metabolites and risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 4348–4356
- 28 Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, et al. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*, 2014, 5: 3083
- 29 He F, Yin Z, Wu C, et al. L-serine lowers the inflammatory responses during *Pasteurella multocida* infection. *Infect Immun*, 2019, 87
- 30 Newman A C, Maddocks O D K. Serine and functional metabolites in cancer. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 645–657
- 31 Sakai K, Maeda S, Yonezawa T, et al. Decreased plasma amino acid concentrations in cats with chronic gastrointestinal diseases and their possible contribution in the inflammatory response. *Vet Immunol Immunopathol*, 2018, 195: 1–6
- 32 Trang L E, Fürst P, Odebäck A C, et al. Plasma amino acids in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1985, 14: 393–402
- 33 Girish B N, Rajesh G, Vaidyanathan K, et al. Alterations in plasma amino acid levels in chronic pancreatitis. *JOP*, 2011, 12: 11–18
- 34 Redalen K R, Sitter B, Bathen T F, et al. High tumor glycine concentration is an adverse prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2016, 118: 393–398
- 35 Xiao D, Yin J, Ren W, et al. Porcine circovirus type 2 affects the serum profile of amino acids and intestinal expression of amino acid transporters in mice. *RSC Adv*, 2015, 5: 73651–73659
- 36 Yeo T W, Lampah D A, Gitawati R, et al. Impaired nitric oxide bioavailability and L-arginine-reversible endothelial dysfunction in adults with falciparum malaria. *J Exp Med*, 2007, 204: 2693–2704
- 37 Melchior D, Seve B, Le Floch N. Chronic lung inflammation affects plasma amino acid concentrations in pigs. *J Anim Sci*, 2004, 82: 1091–1099
- 38 Leonhardt R M, Lee S J, Kavathas P B, et al. Severe tryptophan starvation blocks onset of conventional persistence and reduces reactivation of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun*, 2007, 75: 5105–5117
- 39 Kahlson G, Rosengren E. Biogenesis and physiology of histamine. *Monogr Physiol Soc*, 1971, 21: 1–318
- 40 Lutsenko M T, Andrievskaya I A. Activity of histidine in peripheral blood erythrocytes of pregnant women during exacerbation of cytomegalovirus infection. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157: 765–768
- 41 Enwonwu C O, Afolabi B M, Salako L O, et al. Increased plasma levels of histidine and histamine in falciparum malaria: relevance to severity of infection. *J Neural Transm*, 2000, 107: 1273–1287
- 42 Saiki E, Nagao K, Aonuma H, et al. Multivariable analysis of host amino acids in plasma and liver during infection of malaria parasite *Plasmodium yoelii*. *Malar J*, 2013, 12: 19
- 43 Fuks J M, Arrighi R B G, Weidner J M, et al. GABAergic signaling is linked to a hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1003051
- 44 Ren W, Yin J, Xiao H, et al. Intestinal microbiota-derived GABA mediates interleukin-17 expression during enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Front Immunol*, 2017, 7
- 45 Kootte R S, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline

- intestinal microbiota composition. *Cell Metab*, 2017, 26: 611–619.e6
- 46 Cheng S, Rhee E P, Larson M G, et al. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans. *Circulation*, 2012, 125: 2222–2231
- 47 Wahl S, Yu Z, Kleber M, et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. *Obes Facts*, 2012, 5: 660–670
- 48 Chen X, Qin S, Zhao X, et al. L-Proline protects mice challenged by *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infection*, 2019, doi: 10.1016/j.jmii.2019.05.013
- 49 Muxel S M, Mamani-Huanca M, Aoki J I, et al. Metabolomic profile of BALB/c macrophages infected with *Leishmania amazonensis*: deciphering L-arginine metabolism. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 6248
- 50 Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 2013, 496: 238–242
- 51 Tavakoli S, Downs K, Short J D, et al. Characterization of macrophage polarization states using combined measurement of 2-deoxyglucose and glutamine accumulation: implications for imaging of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 1840–1848
- 52 Rainesalo S, Keränen T, Palmio J, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amino acids in epileptic patients. *Neurochem Res*, 2004, 29: 319–324
- 53 Fonteh A N, Harrington R J, Tsai A, et al. Free amino acid and dipeptide changes in the body fluids from Alzheimer's disease subjects. *Amino Acids*, 2007, 32: 213–224
- 54 Kullas A L, McClelland M, Yang H J, et al. L-asparaginase II produced by *Salmonella typhimurium* inhibits T cell responses and mediates virulence. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 791–798
- 55 Huang G, Zhang S, Zhou C, et al. Influence of *Eimeria falciformis* infection on gut microbiota and metabolic pathways in mice. *Infect Immun*, 2018, 86
- 56 Wu H, Liu J, Chen S, et al. Jejunal metabolic responses to *Escherichia coli* infection in piglets. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2465
- 57 Ducker G S, Rabinowitz J D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab*, 2017, 25: 27–42
- 58 Mattaini K R, Sullivan M R, Vander Heiden M G. The importance of serine metabolism in cancer. *J Cell Biol*, 2016, 214: 249–257
- 59 Possemato R, Marks K M, Shaul Y D, et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature*, 2011, 476: 346–350
- 60 Jain M, Nilsson R, Sharma S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science*, 2012, 336: 1040–1044
- 61 Bruns H, Kazanavicius D, Schultze D, et al. Glycine inhibits angiogenesis in colorectal cancer: role of endothelial cells. *Amino Acids*, 2016, 48: 2549–2558
- 62 Ren W, Rajendran R, Zhao Y, et al. Amino acids as mediators of metabolic cross talk between host and pathogen. *Front Immunol*, 2018, 9: 319
- 63 Iniesta V, Gómez-Nieto L C, Corraliza I. The inhibition of arginase by *N*^ω-hydroxy-L-arginine controls the growth of *Leishmania* inside macrophages. *J Exp Med*, 2001, 193: 777–784
- 64 Plain K M, de Silva K, Earl J, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase, tryptophan catabolism, and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: a model for chronic mycobacterial infections. *Infect Immun*, 2011, 79: 3821–3832
- 65 El-Zaatari M, Chang Y M, Zhang M, et al. Tryptophan catabolism restricts IFN- γ -expressing neutrophils and *Clostridium difficile* immunopathology. *J Immunol*, 2014, 193: 807–816
- 66 Zhang Y J, Reddy M C, Ioerger T R, et al. Tryptophan biosynthesis protects mycobacteria from CD4 T-cell-mediated killing. *Cell*, 2013, 155: 1296–1308
- 67 Manocha M, Khan W I. Serotonin and GI disorders: an update on clinical and experimental studies. *Clin Transl Gastroenterol*, 2012, 3: e13
- 68 Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2011, 141: 237–248.e1
- 69 Lamas B, Richard M L, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*, 2016, 22: 598–605
- 70 Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 716–724
- 71 Fitzpatrick D, Amend J F, Squibb R L, et al. Effects of chronic and acute infections on tissue levels of carnosine, anserine, and free histidine in rats and chickens. *Exp Biol Med*, 1980, 165: 404–408
- 72 Ren W, Liao Y, Ding X, et al. Slc6a13 deficiency promotes Th17 responses during intestinal bacterial infection. *Mucosal Immunol*, 2019, 12:

531–544

- 73 Hwang I, Jo K, Shin K C, et al. GABA-stimulated adipose-derived stem cells suppress subcutaneous adipose inflammation in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 11936–11945
- 74 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 2018, 487: 477–481
- 75 Bunpo P, Cundiff J K, Reinert R B, et al. The eIF2 kinase GCN2 is essential for the murine immune system to adapt to amino acid deprivation by asparaginase. *J Nutr*, 2010, 140: 2020–2027
- 76 O'Neill L A J, Kishton R J, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 553–565
- 77 Ma E H, Bantug G, Griss T, et al. Serine is an essential metabolite for effector T cell expansion. *Cell Metab*, 2017, 25: 482
- 78 Ron-Harel N, Notarangelo G, Ghergurovich J M, et al. Defective respiration and one-carbon metabolism contribute to impaired naïve T cell activation in aged mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 13347–13352
- 79 Rodriguez A E, Ducker G S, Billingham L K, et al. Serine metabolism supports macrophage IL-1 β production. *Cell Metab*, 2019, 29: 1003–1011.e4
- 80 Chen S, Xia Y, He F, et al. Serine supports IL-1 β production in macrophages through mTOR signaling. *Front Immunol*, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01866
- 81 Ndoni S A, Okoko T. Comparative effect of selenium and glycine on hydrogen peroxide-induced cell death and activation of macrophage U937 cells. *J Genet Eng Biotech*, 2017, 15: 521–526
- 82 Carmans S, Hendriks J J A, Thewissen K, et al. The inhibitory neurotransmitter glycine modulates macrophage activity by activation of neutral amino acid transporters. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 2420–2430
- 83 Wheeler M D, Rose M L, Yamashima S, et al. Dietary glycine blunts lung inflammatory cell influx following acute endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279: L390–L398
- 84 Abraham R, Cao R, Robinson B, et al. Elucidating the efficacy of the Bacille Calmette-Guérin vaccination in conjunction with first line antibiotics and liposomal glutathione. *J Clin Med*, 2019, 8: 1556
- 85 Downs I, Liu J, Aw T Y, et al. The ROS scavenger, NAC, regulates hepatic V α 14/NKT cells signaling during Fas mAb-dependent fulminant liver failure. *PLoS ONE*, 2012, 7: e38051
- 86 Yu W W, Wang Z, Zhang K L, et al. One-carbon metabolism supports S-adenosylmethionine and histone methylation to drive inflammatory macrophages. *Cell Metab*, 2019, 75: 1147
- 87 Zhu M, Du J, Liu A D, et al. L-cystathionine inhibits oxidized low density lipoprotein-induced THP-1-derived macrophage inflammatory cytokine monocyte chemoattractant protein-1 generation via the NF- κ B pathway. *Sci Rep*, 2015, 5: 10453
- 88 Jobgen W S, Fried S K, Fu W J, et al. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem*, 2006, 17: 571–588
- 89 Monticelli L A, Buck M D, Flamar A L, et al. Arginase 1 is an innate lymphoid-cell-intrinsic metabolic checkpoint controlling type 2 inflammation. *Nat Immunol*, 2016, 17: 656–665
- 90 Albaugh V L, Pinzon-Guzman C, Barbul A. Arginine-dual roles as an onconutrient and immunonutrient. *J Surg Oncol*, 2017, 115: 273–280
- 91 Puleston D J, Buck M D, Klein Geltink R I, et al. Polyamines and eIF5A hypusination modulate mitochondrial respiration and macrophage activation. *Cell Metab*, 2019, 30: 352–363.e8
- 92 Ji L, Zhao X, Zhang B, et al. Slc6a8-mediated creatine uptake and accumulation reprogram macrophage polarization via regulating cytokine responses. *Immunity*, 2019, 51: 272–284.e7
- 93 Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, et al. *De novo* NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature*, 2018, 563: 354–359
- 94 Sternberg E M, Wedner H J, Leung M K, et al. Effect of serotonin (5-HT) and other monoamines on murine macrophages: modulation of interferon-gamma induced phagocytosis. *J Immunol*, 1987, 138: 4360–4365
- 95 Moroni F, Cozzi A, Sili M, et al. Kynurenic acid: a metabolite with multiple actions and multiple targets in brain and periphery. *J Neural Transm*, 2012, 119: 133–139
- 96 Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem*, 2006, 281: 22021–22028

- 97 Xia Y, Chen S, Zeng S, et al. Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *J Pineal Res*, 2019, 66: e12547
- 98 Ren W, Liu G, Chen S, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res*, 2017, 62: e12394
- 99 Wang Y, Sha J, Wang H, et al. P-FN12, an H4R-based epitope vaccine screened by phage display, regulates the Th1/Th2 balance in rat allergic rhinitis. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 11: 83–91
- 100 Simiö P, Väyrynen J P, Klintrup K, et al. Alterations in serum amino-acid profile in the progression of colorectal cancer: associations with systemic inflammation, tumour stage and patient survival. *Br J Cancer*, 2019, 120: 238–246
- 101 Brown M N, Walters D C, Schmidt M A, et al. Maternal glutamine supplementation in murine succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of γ -aminobutyric acid metabolism. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42: 1030–1039
- 102 Kim J K, Kim Y S, Lee H M, et al. GABAergic signaling linked to autophagy enhances host protection against intracellular bacterial infections. *Nat Commun*, 2018, 9: 4184
- 103 Han D, Kim H Y, Lee H J, et al. Wound healing activity of gamma-aminobutyric acid (GABA) in rats. *J Microbiol Biotechnol*, 2007, 17: 1661–1669
- 104 Yang Y, Lian Y T, Huang S Y, et al. GABA and topiramate inhibit the formation of human macrophage-derived foam cells by modulating cholesterol-metabolism-associated molecules. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33: 1117–1129
- 105 Cheung G, Kann O, Kohsaka S, et al. GABAergic activities enhance macrophage inflammatory protein-1 α release from microglia (brain macrophages) in postnatal mouse brain. *J Physiol*, 2009, 587: 753–768
- 106 Palmieri E M, Menga A, Martín-Pérez R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis. *Cell Rep*, 2017, 20: 1654–1666
- 107 Jha A K, Huang S C C, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity*, 2015, 42: 419–430
- 108 Liu P S, Wang H, Li X, et al. α -Ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming. *Nat Immunol*, 2017, 18: 985–994
- 109 Ren W, Xia Y, Chen S, et al. Glutamine metabolism in macrophages: a novel target for obesity/type 2 diabetes. *Adv Nutr*, 2019, 10: 321–330
- 110 Nakaya M, Xiao Y, Zhou X, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity*, 2014, 40: 692–705
- 111 Carr E L, Kelman A, Wu G S, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation. *J Immunol*, 2010, 185: 1037–1044
- 112 Sener Z, Cederkvist F H, Volchenkov R, et al. T helper cell activation and expansion is sensitive to glutaminase inhibition under both hypoxic and normoxic conditions. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0160291
- 113 Johnson M O, Wolf M M, Madden M Z, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell*, 2018, 175: 1780–1795.e19
- 114 Klysz D, Tai X, Robert P A, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*, 2015, 8: ra97
- 115 Kono M, Yoshida N, Maeda K, et al. Transcriptional factor ICER promotes glutaminolysis and the generation of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 2478–2483
- 116 Bailis W, Shyer J A, Zhao J, et al. Distinct modes of mitochondrial metabolism uncouple T cell differentiation and function. *Nature*, 2019, 571: 403–407
- 117 Sullivan L B, Luengo A, Danai L V, et al. Aspartate is an endogenous metabolic limitation for tumour growth. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 782–788
- 118 Sin Y Y, Ballantyne L L, Mukherjee K, et al. Inducible arginase 1 deficiency in mice leads to hyperargininemia and altered amino acid metabolism. *PLoS ONE*, 2013, 8: e80001
- 119 Saha S, Shalova I N, Biswas S K. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol Rev*, 2017, 280: 102–111
- 120 Yin J, Li R, Ma X K, et al. Advances in pig amino acid nutrition during 40 Years of Reform and Opening-up (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 1430–1440 [尹杰, 李瑞, 马晓康, 等. 改革开放40年以来猪氨基酸营养研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 1430–1440]
- 121 Crawford J, Cohen H J. The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation *in vitro*. *J Cell Physiol*, 1985, 124: 275–282
- 122 Stahl J L, Cook E B, Pariza M A, et al. Effect of L-tryptophan supplementation on eosinophils and eotaxin in guinea pigs. *Exp Biol Med*, 2001, 226: 177–184

- 123 Bin P, Tang Z, Liu S, et al. Intestinal microbiota mediates Enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in piglets. *BMC Vet Res*, 2018, 14: 385
- 124 Kitamoto S, Alteri C J, Rodrigues M, et al. Dietary L-serine confers a competitive fitness advantage to Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 116–125
- 125 Ren W, Wang P, Yan J, et al. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res*, 2018, 64: e12448
- 126 Lai N Y, Musser M A, Pinho-Ribeiro F A, et al. Gut-innervating nociceptor neurons regulate Peyer's patch microfold cells and SFB levels to mediate salmonella host defense. *Cell*, 2020, 180: 33–49.e22
- 127 Jarret A, Jackson R, Duizer C, et al. Enteric nervous system-derived IL-18 orchestrates mucosal barrier immunity. *Cell*, 2020, 180: 50–63.e12

Amino acid metabolism in fate decision of porcine immune cells: advances and beyond

XIA YaoYao¹, BIN Peng², ZHU GuoQiang² & REN WenKai¹

1 State key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro-Bioresources, Guangdong Laboratory for Lingnan Modern Agriculture, College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;
2 College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Amino acid metabolism highly contributes to the fate decision of immune cells. This article systematically reviews the metabolism of amino acids (e.g., serine, tryptophan, and glutamine) under normal physiological conditions and changes in the context of inflammatory or infectious states. Meanwhile, the effects of amino acids and their derivatives on the activation and function of immune cells are also discussed. Finally, based on the work from our laboratory and others, the future directions of amino acid metabolism in fate decision of porcine immune cells are proposed.

pig, amino acid, immunoregulation, mucosal immunity, immunonutrition

doi: [10.1360/SSV-2020-0041](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0041)