متابولیسم لیپید در تنظیم عملکرد ماکروفاژها

۱- مریم بمپور۲- فاطمه محمد اسماعیلی نسب جعفر آبادی

۱- کارشناس ارشد بیوفیزیک دانشگاه پیام نور تفت
۲- کارشناس ارشد بیوفیزیک دانشگاه پیام نور تفت
Email: golsacmss@gmail.com
Email: golsaccms@gmail.com

چکیده

ماکروفاژها سلول های سیستم ایمنی ذاتی هستند که حفظ هموستاز بافتی، دفاع میزبان در طول عفونت پاتوژن و ترمیم بافت در پاسخ به آسیب بافت را تنظیم می کنند. مطالعات اخیر نشان می دهد که عملکرد ماکروفاژها تحت تأثیر متابولیسم سلولی، از جمله متابولیسم لیپیدها قرار می گیرند. در اینجا، ما بررسی می کنیم که چگونه متابولیسم لیپید ماکروفاژ می تواند به صورت پویا در زمینه های مختلف فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی و تنظیم کننده های کلیدی درگیر تغییر کند. در نهایت، ما در مورد اینکه چگونه متابولیسم لیپید نامنظم به اختلال در عملکرد ماکروفاژها در شرایطی مانند آترواسکلروز و عفونت‌های پاتوژن کمک می‌کند، بحث می‌کنیم.

کلمات کلیدی: مکانسیم لیپید، ماکروفاژ، متابولیسم سلولی.

۱. مقدمه

ماکروفاژها جزء مهمی از سیستم ایمنی ذاتی هستند که تقریباً در هر بافت بدن ما توزیع شده است. ماکروفاژها برای اولین بار در قرن نوزدهم توسط Ellie Metchnikoff به دلیل نقششان در فاگوسیتوز و کشتار میکروبی کشف و مشخص شدند. این عملکردها شامل حفظ هموستاز بافتی، القا و رفع پاسخ های ایمنی در طول عفونت پاتوژن، و ترمیم و بازسازی بافت در طول رشد بافت و در پاسخ به آسیب بافتی است [۱۴].

علاوه بر این، با حس کردن محرک‌های مختلف مشتق از بافت یا محیطی، ماکروفاژها در حالت‌های سلولی متمایز فعال می‌شوند (یا قطبی می‌شوند) تا عملکردهای منحصر به فردی را به عهده بگیرند. به عنوان مثال، محرک های میکروبی ماکروفاژها را به یک M۱ یا فعال می کنند، حالت التهابی که با بسط سیتوکین های پیش التهابی و افزایش کشتار میکروبی مشخص می شود. در مقابل، در طول عفونت کرم و انگل، ماکروفاژها در حالت M۲ یا جایگزین فعال می شوند که در ترمیم و بازسازی بافت شرکت می کند [۸].

در سال های اخیر، متابولیسم سلولی به عنوان یک تنظیم کننده کلیدی فعال سازی، عملکرد و زیست شناسی ماکروفاژها ظاهر شده است. متابولیسم انرژی (یعنی ATP) را برای تحریک واکنش‌های نامطلوب ترمودینامیکی و ایجاد بلوک‌های ساختمانی برای سنتز ماکرومولکول‌ها فراهم می‌کند. متابولیسم همچنین بر روی بسیاری از عملکردهای ماکروفاژها نقش تنظیمی دارد، به عنوان مثال، با تأثیرگذاری بر انتقال سیگنال و تنظیم ژن. نکته مهم این است که متابولیسم به صورت پویا در ماکروفاژها تنظیم می شود.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که محرک‌هایی که باعث فعال‌سازی ماکروفاژها می‌شوند، علاوه بر بسیج مسیرهای سیگنالی که فعال‌سازی ماکروفاژها را مشخص می‌کنند، به مسیرهای متابولیک نیز ضربه می‌زنند تا تغییرات متابولیکی را ایجاد کنند که به نوبه خود سیگنال‌دهی را تعدیل می‌کند. بنابراین، تغییرات متابولیک به تنظیم فعال شدن ماکروفاژها و کسب عملکردهای جدید و وابسته به زمینه مناسب برای یک زمینه خاص کمک می کند [۱۲].

در این بررسی، ما جنبه‌های مختلف چگونگی تأثیر متابولیسم لیپید سلولی بر بیولوژی ماکروفاژ را شرح می‌دهیم. به طور دقیق تر، ما در مورد اینکه چگونه لیپیدها منبع انرژی مهمی هستند و به عنوان اجزای ضروری غشای سلولی و به عنوان مولکول های سیگنال برای تعدیل انواع مختلف عمل می کنند، بحث می کنیم.

عملکرد ماکروفاژها ما همچنین در مورد اینکه چگونه لیپیدها پروتئین ها را برای تنظیم عملکرد ماکروفاژها اصلاح می کنند و به عنوان لیگاند برای برخی از فاکتورهای رونویسی کلیدی (TFs) عمل می کنند، بحث می کنیم. همانطور که قبلا اشاره شد، متابولیسم لیپید را می توان به صورت پویا در پاسخ به محرک های فیزیولوژیکی که باعث فعال شدن ماکروفاژها می شود، تغییر داد و به نوبه خود فعال سازی ماکروفاژها را تعدیل می کند. در نهایت، ما در مورد اینکه چگونه متابولیسم فیزیولوژیکی لیپید

به فاگوسیتوز، هموستاز بافتی و دفاع میزبان کمک می‌کند، بحث می‌کنیم، در حالی که متابولیسم نابجای لیپید به تصلب شرایین و چاقی کمک می‌کند.

۲. پاسخ های التهابی و فاگوسیتوز در سنتز لیپید

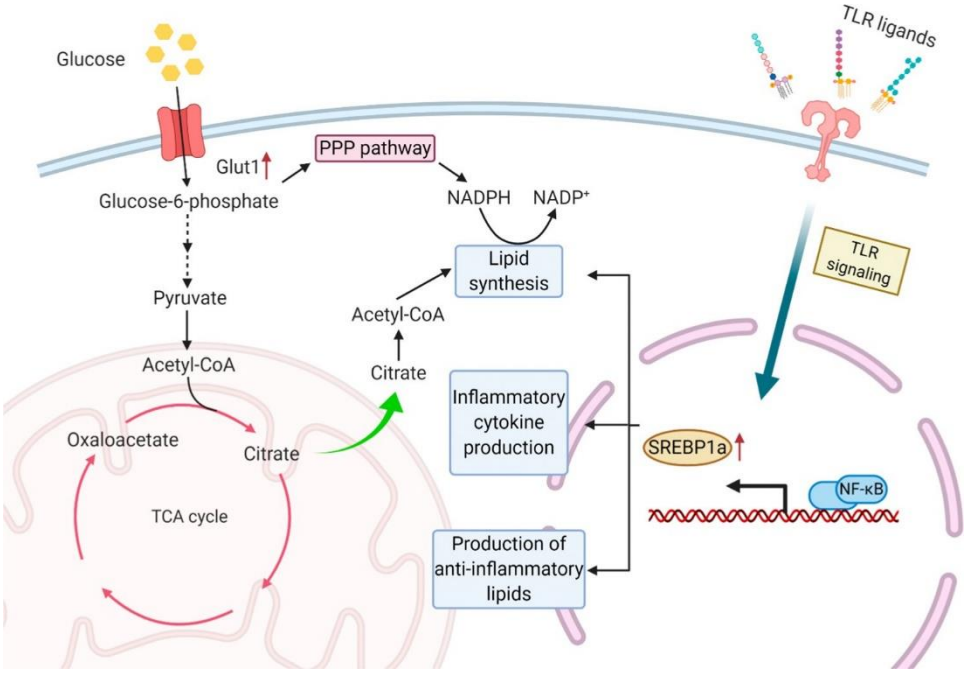
مطالعات اخیر سنتز لیپیدها را در عملکرد ماکروفاژها دخیل می دانند. پس از تحریک گیرنده Toll مانند ۴ (TLR٤) توسط لیپوپلی ساکارید جزء باکتریایی گرم منفی (LPS)، ماکروفاژها و سلول های دندریتیک نزدیک به آن لیپوژنز جدید را تقویت می کنند (DNL؛ به واژه نامه مراجعه کنید)، که در آن اکسیداسیون گلوکز یک استخر سیتوزولی تولید می کند. سیترات که می تواند به استیل-CoA (Ac-CoA)، بلوک ساختمانی برای سنتز اسیدهای چرب (FA) تبدیل شود (شکل ۱) [۵].

بیوسنتز FAها نیاز به کاهش قدرت به شکل NADPH دارد که در یک شنت گلیکولیتیک به نام مسیر پنتوز فسفات تولید می‌شود که با تحریک LPS نیز تنظیم می‌شود [۸]. پس از سنتز، FAs را می توان به تری گلیسیرید، شکل ذخیره سازی FAs، در مرحله ای که نیاز به گلیسرول ۳-فسفات (همچنین از گلوکز تولید می شود) استری کرد (شکل ۱). بنابراین، تحریک میکروبی استفاده از گلوکز را افزایش می دهد و متابولیسم گلوکز را در سلول برای حمایت از سنتز DNL و تری گلیسیرید هدایت می کند.

علاوه بر تعدیل متابولیسم گلوکز، تحریک میکروبی بر تنظیم رونویسی سنتز لیپید تأثیر می گذارد. در بیشتر شرایط، کمبود چربی یا کلسترول محرک های مرتبط برای القای فاکتور رونویسی پیوند دهنده عنصر تنظیم کننده استرول TFs هستند. ۲ (Srebp۱ و Srebp۲) و متعاقباً بیوسنتز لیپید و کلسترول [۱۰].

علاوه بر این، تحریک میکروبی مسیرهای سیگنال دهی را فعال می کند که منجر به القای TF NF-kB می شود، که می تواند به طور مستقیم عنصر پاسخ خود را در پروموتر a۱SREBP (ایزوفرم بیان شده در ماکروفاژها) متصل کند، بنابراین بیان a۱SREBP و در نتیجه DNL را ارتقا می دهد.

جالب اینجاست که چنین القای a۱SREBP با تنظیم بیان a۱Nlrp، زیرواحد کمپلکس التهابی که تولید سیتوکین های اینترلوکین (-۱۸(IL)- ۱۸IL) پیش التهابی را تنظیم می کند، بر تنظیم رونویسی پاسخ التهابی نیز تأثیر می گذارد. علاوه بر این، a۱SREBP تولید اسیدهای چرب ضد التهابی را در طول مرحله حل پاسخ التهابی هدایت می کند (شکل ۱) [۹].



شکل ۱- سنتز لیپید در ماکروفاژهای التهابی. فعال‌سازی گیرنده‌های شبه Toll (TLR) باعث افزایش جذب گلوکز می‌شود که برای تولید سیترات اکسید می‌شود. سیترات میتوکندری را می توان به سیتوزول منتقل کرد و به استیل-کوآ، بلوک ساختمانی برای سنتز اسیدهای چرب (FA) تبدیل کرد. مسیر پنتوز فسفات (PPP)، یک شنت گلیکولیتیک، نیز تنظیم می شود تا NADPH مورد نیاز برای سنتز FA را فراهم کند. بنابراین، متابولیسم گلوکز برای حمایت از لیپوژنز de novo در طول پاسخ های التهابی هدایت می شود. فعال‌سازی TLR همچنین باعث بیان فاکتور رونویسی اتصال دهنده عنصر تنظیم‌کننده استرول ۱a (SREBP۱a) می‌شود که سنتز لیپید، تولید سیتوکین‌های التهابی و تولید لیپیدهای ضد التهابی را هماهنگ می‌کند. اختصارات: NF-κB، فاکتور هسته ای کاپا-زنجیره سبک-افزایش دهنده سلول های B فعال. TCA، اسید تری کربوکسیلیک.

فاگوسیتوز فرآیند اساسی است که در آن ماکروفاژها پاتوژن ها را بلعیده و از بین می برند و به تغییرات دینامیکی در همجوشی و شکافت غشای پلاسما نیاز دارد.

در ماکروفاژهایی که در معرض محرک‌های میکروبی قرار می‌گیرند، افزایش سنتز لیپید با فاگوسیتوز افزایش یافته مرتبط است که با فعال شدن مسیر راپامایسین (mTOR) در پستانداران انجام می‌شود که فعالیت a۱SREBP را افزایش می‌دهد [۶].

افزایش سنتز لیپیدها، لیپیدهای ضروری را برای حفظ ارتباط بین شبکه اسکلت سلولی اکتین و غشای پلاسما فراهم می کند، بنابراین فاگوسیتوز را تقویت می کند. افزایش سنتز لیپید نیز با تولید سیتوکین، با کمک به گسترش شبکه آندوپلاسمی (ER) و سایر بخش‌های ترشحی برای افزایش ظرفیت ترشح سیتوکین مرتبط است.

ماکروفاژهایی که در معرض محرک های میکروبی قرار می گیرند، سنتز فسفاتیدیل کولین (PC) را نیز تنظیم می کنند. این امر با تنظیم رونویسی پروتئین شبه ناقل کولین ۱ (CTL۱) انجام می شود، که منجر به افزایش جذب کولین می شود که تولید PC در مسیر کندی را تامین می کند. چنین تولید PC با فعال شدن مسیر التهابی NLRP۳ و تولید IL-β۱ و IL-۱۸ مرتبط است. به نظر می رسد مکانیسم اساسی از طریق تأثیرات PC بر روی پروفایل لیپیدی میتوکندری باشد، اگرچه منطق بازسازی چربی میتوکندری و القای بعدی IL-β۱ نامشخص است.

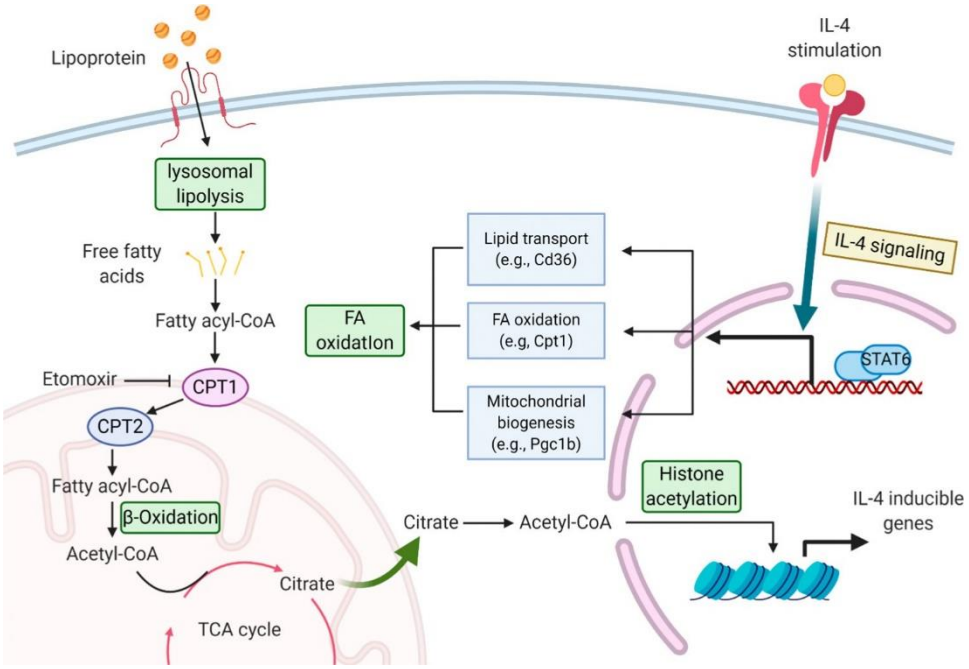
علاوه بر تنظیم سنتز چربی، ماکروفاژها جذب FA های آزاد (FFAs) و لیپوپروتئین ها را پس از قرار گرفتن در معرض محرک های التهابی افزایش می دهند، که با تقویت پاسخ التهابی مرتبط است.

ماکروفاژها همچنین سنتز لیپیدها را در زمینه‌های غیر التهابی تنظیم می‌کنند. در ماکروفاژهای تحریک شده با IL-۴، پروتئینی به نام FAMIN DNL را به اکسیداسیون FA (FAO) در یک "چرخه بستر" ظاهری پیوند می دهد که ممکن است شار متابولیسم اکسیداتیو را برای حمایت از انرژی های زیستی افزایش دهد [۱۱].

۳.تنظیم انرژی زیستی ماکروفاژها با فائو

FAO عمدتا در ماتریکس میتوکندری رخ می دهد و منبع ATP است، به خصوص زمانی که در دسترس بودن گلوکز محدود است. علاوه بر انرژی زیستی، FAO ممکن است متابولیت هایی تولید کند که بر انتقال سیگنال و/یا تنظیم ژن تأثیر می گذارد. FAO به حالت M۲ مرتبط است که توسط IL-۴ و IL-۱۳ تولید شده در طول عفونت کرم و انگل برای تنظیم ترمیم بافت هدایت می شود. علاوه بر این، سیگنال دهی IL-۴ مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی ۶ (TF(۶STAT را فعال می کند، که منجر به افزایش بیان ژن های تنظیم کننده FAO و بیوژنز میتوکندری می شود، مانند CD۳۶ (که FA ها را به داخل سلول منتقل می کند)، کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز ۱ (CPT۱) (که FAs را به داخل میتوکندری، جایی که FAO رخ می دهد)، و گیرنده فعال پرولیفراتیو پراکسی زوم (PPAR)، گاما، کواکتیواتور ۱ بتا (PGC-β۱) (یک فعال کننده رونویسی بسیاری از TFs که بیوژنز میتوکندری را تنظیم می کنند) منتقل می کند (شکل ۲). علاوه بر این، STAT۶ و PGC-β۱ یک حلقه پیش‌خور را تشکیل می‌دهند که متابولیسم اکسیداتیو را برای تقویت فعال‌سازی جایگزین تقویت و حفظ می‌کند [۱۳].

به نظر می رسد منبع اسیدهای چرب که از چنین برنامه ریزی متابولیکی پشتیبانی می کنند، لیپوپروتئین ها هستند که از طریق CD۳۶ و سپس لیپولیز در لیزوزوم جذب می شوند (شکل ۲). در ماکروفاژهای فعال شده با IL-۴، چرخه های سنتز FAO و FA نیز شرح داده شده است و با متابولیسم اکسیداتیو و تولید ATP مرتبط است [۲].



شکل ۲. متابولیسم لیپید در ماکروفاژهای فعال شده جایگزین. سیگنال دهی اینترلوکین -(IL)۴ مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی ۶ (STAT۶) را فعال می کند تا بیان ژن های مربوط به انتقال لیپید (مانند CD۳۶)، اکسیداسیون اسیدهای چرب (FA) (FAO؛ به عنوان مثال، کارنیتین پالمیتول ترانسفراز ۱/) را تقویت کند. Cpt۱/۲، ۲) و بیوژنز میتوکندری (به عنوان مثال، گیرنده فعال پرولیفراتیو پراکسی زوم، گاما، کواکتیواتور ۱ بتا، Pgc۱b). افزایش جذب لیپوپروتئین ها (و شاید دیگر لیپیدها) باعث سوخت FAO می شود که توسط واردات FA به واسطه CPT به میتوکندری تنظیم می شود. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که این گونه FAO از فعال‌سازی ماکروفاژهای جایگزین پشتیبانی می‌کند، تا حدی با تولید مجموعه‌ای از استیل-CoA که می‌تواند برای هدایت استیلاسیون هیستون و بیان ژن‌های القایی با -IL۴ مورد استفاده قرار گیرد.

متابولیسم اکسیداتیو با سوخت FAO احتمالاً از فعال سازی ماکروفاژهای تحریک شده با -IL۴ از طریق مکانیسم های متعدد، از جمله انرژی زیستی و تولید یک مخزن هسته ای سیتوپلاسمی Ac-CoA که می تواند به عنوان بستر کربن برای استیلاسیون هیستون استفاده شود، پشتیبانی می کند، بنابراین بیان القایی را تقویت می کند. ژن های تنظیم کننده عملکردهای جایگزین ماکروفاژ، مانند فیبروز و ترمیم بافت [۴].

۴. LD ها در تولید واسطه های لیپیدی

LD ها به عنوان محفظه های ذخیره بی اثر در نظر گرفته می شدند، اما مطالعات اخیر نقش های پیش بینی نشده ای را در حفظ هموستاز FA سلولی و تنظیم عملکرد ماکروفاژها نشان می دهد.

همانطور که قبلاً بحث شد، محرک های پیش التهابی می توانند سنتز لیپیدهای ماکروفاژ و تجمع LD را افزایش دهند. با این حال، نقش LDs در ماکروفاژهای التهابی کاملاً مشخص نیست. LD ها ممکن است با تهیه مخزنی از فسفولیپیدها که می تواند به سرعت در طول انبساط غشاء حرکت کند، از فاگوسیتوز حمایت کند. به عنوان مثال، کمبود آنزیم لیپاز تری گلیسیرید چربی (ATGL) محدود کننده سرعت لیپولیتیک و شناسایی مقایسه ای ژن ۵۸ فعال کننده آن (۵۸CGI-) منجر به کاهش ظرفیت فاگوسیتی می شود [۵۶،۵۷]. LD ها ممکن است از تولید واسطه های لیپیدی، مانند لکوترین های مشتق شده از ایکوزانوئید و پروستاگلاندین ها (PGs) حمایت کنند. ایکوزانوئیدها به عنوان واسطه های ایمونولوژیک برای تکثیر، فعال سازی و مهاجرت سلول های ایمنی حیاتی هستند. PG ها و لکوترین ها از اسید آراشیدونیک آزاد شده از LD ها توسط آنزیم های سیکلواکسیژناز (COX) و لیپوکسیژناز (LOX) به ترتیب سنتز می شوند و فعال شدن ماکروفاژها با القای آنزیم های مربوطه (به عنوان مثال، سنتاز PGE و ۲COX-) القا شده اند) همراه است. بنابراین، LD های ماکروفاژ ممکن است به عنوان یک مخزن از پیش سازهای لیپیدی برای حمایت از تولید واسطه های التهابی عمل کنند.

استریفیکاسیون و ذخیره FA در LD ها از فعال شدن ماکروفاژهای پیش التهابی جلوگیری می کند. کمبود آنزیم های دخیل در استریفیکاسیون FA، مانند دی اسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز-۱ (۱DGAT)، پاسخ های پیش التهابی ماکروفاژها را افزایش می دهد. برعکس، کمبود آنزیم‌های لیپولیتیک، مانند ATGL، بیان ژن‌های پیش التهابی مانند ۶Il را کاهش می‌دهد، در حالی که فعال‌سازی ماکروفاژهای ضد التهابی را مورد حمایت قرار می‌دهد. این یافته‌ها با ارتباط کلی‌تری بین FFAs و التهاب مطابقت دارند، همانطور که در افزایش مزمن مواد مغذی و چاقی در بافت‌های متابولیک رخ می‌دهد. [۱]

۵.گیرنده های هسته ای سنجش لیپید را با مقررات پاسخ التهابی ادغام می کنند

گیرنده های هسته ای خانواده ای از TF ها را تشکیل می دهند که فعالیت بسیاری از آنها توسط لیگاندهای لیپیدی تنظیم می شود. چندین گیرنده هسته ای، مانند گیرنده های خانواده Liver-X (LXRs) و PPARs، تنظیم کننده های مهم متابولیسم ماکروفاژها و پاسخ های ایمنی هستند. PPARها جنبه های متعدد متابولیسم لیپید را هنگام اتصال و فعال شدن توسط طیف متنوعی از FA و متابولیت های مشتق شده از FA، مانند اسید پالمیتیک، اسید اولئیک و ایکوزانوئیدها تنظیم می کنند.

PPAR-α و β/δ معمولاً تصور می‌شود که FAO را تنظیم می‌کنند، در حالی که PPAR-γ ارتباط نزدیک‌تری با لیپوژنز و ذخیره‌سازی چربی دارد. در ماکروفاژها، PPAR-β/δ توسط تری گلیسیریدهای موجود در بسیار-(VLDL) LDL تحریک می شود [۳].

حذف میلوئید PPAR-β/δ منجر به کاهش بیان چندین نشانگر التهابی می‌شود و پیوند مغز استخوان PPAR-β/δ-null به موش‌های Ldlr–/– مستعد آترواسکلروز، تصلب شرایین را کاهش می‌دهد. PPAR-γ همچنین نقش مهمی در تعدیل جذب LDL اکسید شده از طریق افزایش بیان CD۳۶ و جریان کلسترول با واسطه LXR-ABCA۱ دارد. PPAR-γ همچنین پاسخ های پیش التهابی ماکروفاژها را سرکوب می کند. PPARγ را می توان برای پروموترهای ژن های پیش التهابی به کار گرفت تا از فعالیت TF ها (مانند NF-kB) که القای ژن پیش التهابی را تحریک می کنند، مهار کند و/یا با چنین TF ها برای مجموعه محدودی از فعال کننده ها رقابت کند.

علاوه بر این، بین لیپولیز، فعالیت PPARγ و پاسخ های التهابی ارتباط وجود دارد. به عنوان مثال، کمبود ماکروفاژ در CGI-۵۸، فعال کننده ATGL و تنظیم کننده لیپولیز، فعالیت PPARγ را مختل می کند اما التهاب را افزایش می دهد، شاید به دلیل کاهش آزادسازی FFA ها که به عنوان لیگاندهای PPARγ عمل می کنند [۷].

۶. نتیجه گیری

لیپیدها علاوه بر نقش خود به عنوان ذخیره انرژی، به عنوان تنظیم کننده های مهم فعال سازی و عملکرد ماکروفاژها عمل می کنند. در واقع، مطالعات اخیر نشان می دهد که سنتز لیپیدهای ماکروفاژی انرژی زیستی، فاگوسیتوز و تولید سیتوکین های التهابی را تنظیم می کند. علاوه بر ذخیره چربی های اضافی، LD ها ممکن است نقش های بیشتری در تنظیم فاگوسیتوز و تولید واسطه های لیپیدی داشته باشند، در حالی که FFA ها با فعال شدن ماکروفاژهای پیش التهابی مرتبط هستند. مطالعات هیجان انگیز نشان می دهد که واسطه ها در بیوسنتز کلسترول تنظیم کننده های مهم تولید سیتوکین های التهابی و پاسخ های ضد ویروسی هستند. برعکس، اختلال در متابولیسم لیپید ماکروفاژها در بسیاری از بیماری ها دخیل است. در آترواسکلروز، پاتوژنز بیماری با تجمع کلسترول در ماکروفاژهای شریانی هدایت می شود که منجر به استرس ER، تولید سیتوکین التهابی و آپوپتوز می شود. در طول عفونت توسط پاتوژن های داخل سلولی خاص، پاتوژن ها متابولیسم کلسترول ماکروفاژها را مختل می کنند تا بقای خود را ارتقا دهند. در حالی که ما راه های متعددی را که توسط لیپیدها عملکرد ماکروفاژ را تنظیم می کنند برجسته کرده ایم، سؤالات زیادی باقی مانده است و مطالعات آینده را ایجاب می کند.

۸. مراجع

[1] Bozza, P.T. et al. (2009) Leukocyte lipid bodies - biogenesis and functions in inflammation. Biochim. Biophys. Acta 1791, 540–551

[2] Cader, M.Z. et al. (2016) C13orf31 (FAMIN) is a central regulator of immunometabolic function. Nat. Immunol. ۱۷, ۱۰٤٦

[3] Chawla, A. et al. (2003) PPARdelta is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 100, 1268–1273

[4] Covarrubias, A.J. et al. (2016) Akt-mTORC1 signaling regulates Acly to integrate metabolic input to control of macrophage activation. elife 5, e11612

[5] Everts, B. et al. (2014) TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKKε supports the anabolic demands of dendritic cell activation. Nat. Immunol. 15, 323–332

[6] Lee, J.-H. et al. (2018) SREBP-1a-stimulated lipid synthesis is required for macrophage phagocytosis downstream of TLR4- directed mTORC1. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E12228–E12234

[7] Miao, H. et al. (2014) Macrophage CGI-58 deficiency activates ROS-inflammasome pathway to promote insulin resistance in mice. Cell Rep. 7, 223–235

[8] Murray, P.J. (2017) Macrophage polarization. Annu. Rev. Physiol. 79, 541–566

[9] Oishi, Y. et al. (2017) SREBP1 Contributes to resolution of proinflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. Cell Metab. 25, 412–427

[10] Shimano, H. and Sato, R. (2017) SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. Nat. Rev. Endocrinol. 13, 710–730

[11] Shin, K.C. et al. (2017) Macrophage VLDLR mediates obesityinduced insulin resistance with adipose tissue inflammation. Nat. Commun. 8, 1–14

[12] Van den Bossche, J. et al. (2017) Macrophage immunometabolism: where are we (going)? Trends Immunol. ۳۸, ۳۹٥_٤۰٦

[13] Vats, D. et al. (2006) Oxidative metabolism and PGC-1β attenuate macrophage-mediated inflammation. Cell Metab. 4, 13–24

[14] Wynn, T.A. et al. (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature 496, 445–455