

[首页](#) (</>) > [新闻公告](#) (</>) > [科研进展](#) (</>)

王莹、时玉舫课题组发现IGF2R调控“质子改道” 赋予巨噬细胞抗炎潜能

2020-11-26

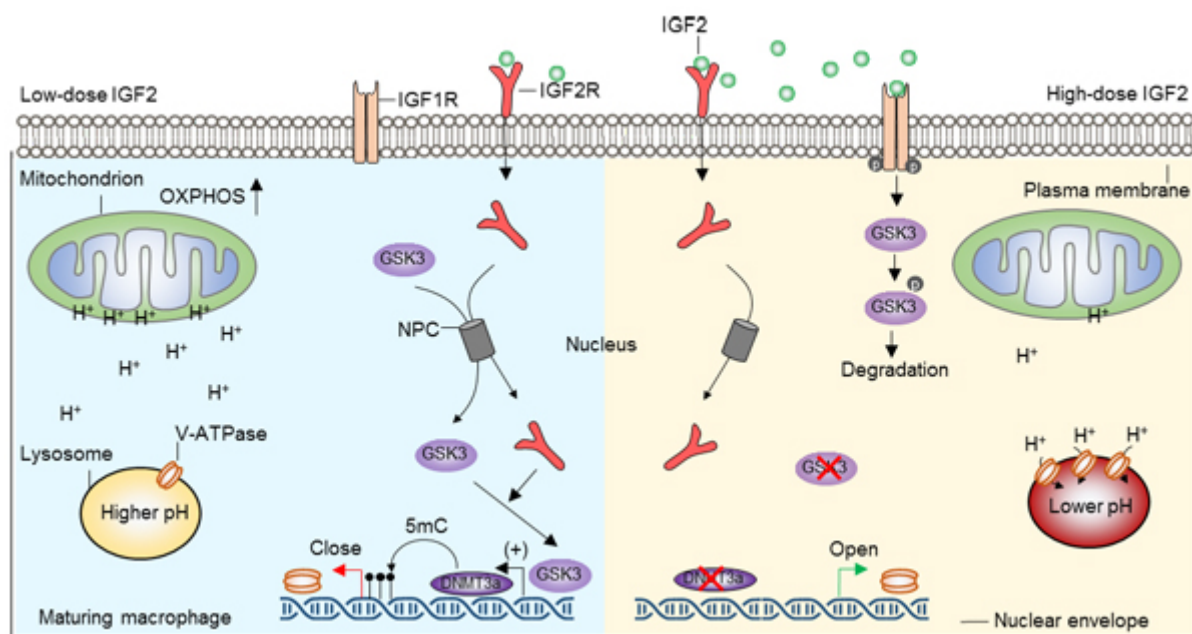
[【放大】](#) [【缩小】](#)

2020年11月25日，国际学术期刊 *Science Advances* 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所王莹、时玉舫课题组题为“IGF2R-initiated proton rechanneling dictates an anti-inflammatory property in macrophages”的研究成果，阐明了胰岛素样生长因子2 (insulin like growth factor 2, IGF2) 分别通过激活胰岛素样生长因子2受体 (insulin like growth factor 2 receptor, IGF2R) 和胰岛素样生长因子1受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R) 赋予巨噬细胞抗炎和促炎潜能的新机制，揭示了胰岛素样生长因子家族成员调控天然免疫记忆的核心规律。

该课题组于2019年在 *Cell Metabolism* 上报道了他们干细胞研究的新发现。低氧处理的间充质干细胞借以IGF2，预编程巨噬细胞的氧化磷酸化代谢倾向性并决定其抗炎特性，有效地抑制自身免疫性疾病。在此基础上，王雪枫博士等发现IGF2对于自身免疫性疾病的治疗作用和对巨噬细胞的调控与剂量密切相关——低剂量IGF2促进抗炎巨噬细胞的形成从而缓解疾病，然而高剂量IGF2有利于促炎巨噬细胞的形成而加重疾病。鉴于IGF2与IGF2R的亲合力高于其与IGF1R的亲合力，IGF2双向调节自身免疫性疾病的特性可能与其差异性激活IGF1R和IGF2R有关，为此，研究构建了髓系细胞条件性敲除IGF1R或IGF2R的小鼠，并证明IGF2对于抗炎巨噬细胞的调控依赖于IGF2R，而其对促炎巨噬细胞的调节则主要依赖于IGF1R。通过一系列机制研究，证明低剂量IGF2优先结合IGF2R，诱导IGF2R向细胞核内化，核内IGF2R促进GSK3 α/β 与染色质结合来激活Dnmt3a表达，维持V型ATP酶相关基因的高甲基化状态，从而抑制V型ATP酶表达，导致溶酶体酸化受限，积累在细胞质中的H⁺以顺化学梯度方式进入线粒

体膜间隙，推动氧化磷酸化，赋予巨噬细胞抗炎记忆。研究人员将这个H⁺向溶酶体内化受限，转而进入线粒体膜间隙的过程命名为质子改道（proton rechanneling）。此外，研究证明，高剂量IGF2不但结合IGF2R，还可以快速激活IGF1R-AKT信号通路，通过磷酸化GSK3 α/β 并抑制其功能，阻断质子改道，促进有氧糖酵解，使得巨噬细胞具有促炎功能。此外，研究发现靶向性激活IGF2R，赋予巨噬细胞抗炎记忆，显著抑制腹膜炎和炎症性肠病。研究表明天然免疫具有强大的免疫调控能力，维持正常机体的免疫稳态，在代谢性疾病、癌症、感染等发挥重要作用。天然免疫调控的持续性以及是否有适应性免疫的相似的记忆，一直是科学家关注的热点。本项研究发现IGF2R靶向活化引起质子在溶酶体和线粒体中的重分布机制及其在决定巨噬细胞抗炎特性中的关键作用，为理解天然免疫和自身免疫性疾病和炎症性疾病治疗调控了新的靶标和治疗策略。

中国科学院上海营养与健康研究所王莹研究员、时玉舫研究员为共同通讯作者，博士毕业生王雪枫为第一作者，研究还得到了美国Rutgers大学Arthur I. Roberts博士、苏州大学邵常顺教授和意大利罗马第二大学Gerry Melino教授的合作支持。本项研究得到了科技部国家重点研发计划、中国科学院战略性先导专项、国家自然科学基金委、中国-意大利卫生部合作基金、中国博士后科学基金、中国科学院上海营养与健康研究所肿瘤微环境重点实验室开放课题等项目的资助。同时，感谢上海营养与健康研究所公共技术平台以及动物平台的支持。



图：IGF2分别通过激活IGF2R和IGF1R决定巨噬细胞抗炎潜能和促炎潜能

文章链接：<https://advances.sciencemag.org/content/6/48/eabb7389>
 (<https://advances.sciencemag.org/content/6/48/eabb7389>)

中国科学院上海营养与健康研究所 版权所有 Copyright © 2014-2021

地址：上海岳阳路320号 邮编：200031

电话：86-21-54920000 传真：86-21-54920078 邮箱：webmaster@sibs.ac.cn

(mailto:webmaster@sibs.ac.cn)

 沪公网安备 31010402008663号(<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010402008663>)



官方微信