

营养与健康所等发现IGF2R调控“质子改道”赋予巨噬细胞抗炎潜能

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11894.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科学院上海营养与健康研究所研究员王莹、时玉舫课题组在*Science Advances*上，在线发表了题为*IGF2R-initiated proton rechanneling dictates an anti-inflammatory property in macrophages*的研究论文。该研究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。

2019年，该课题组在*Cell Metabolism*

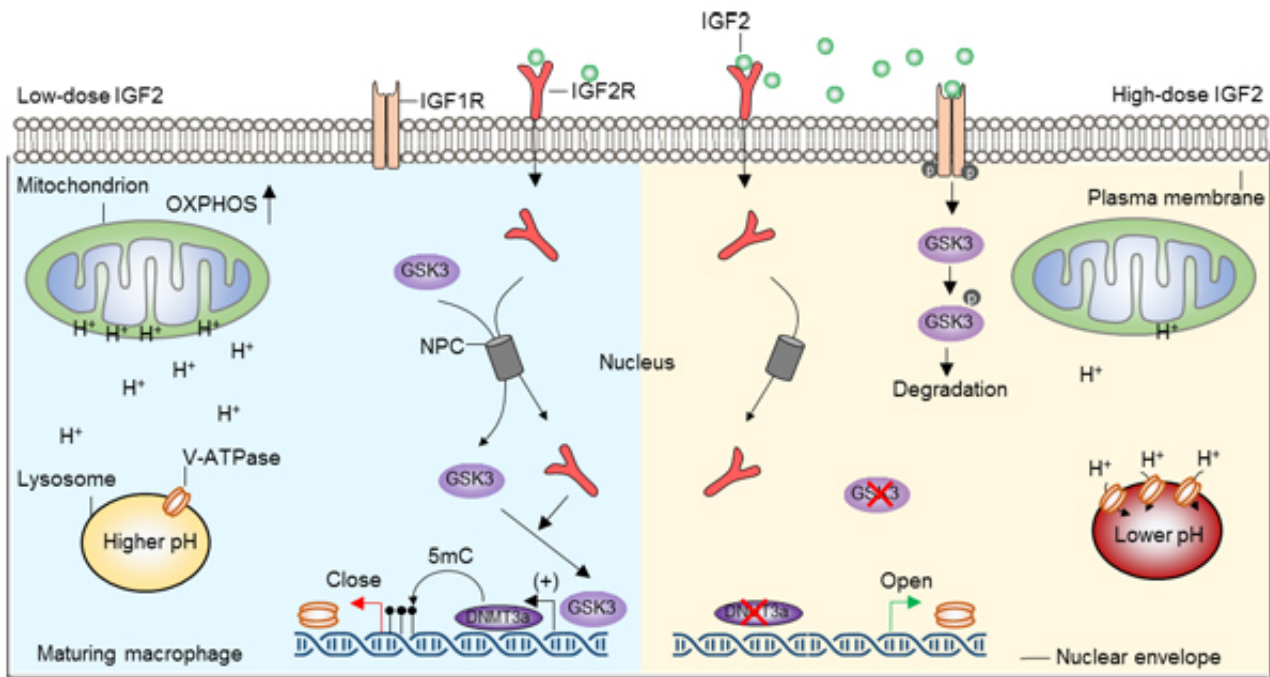
上报道了其在干细胞研究领域的新发现。低氧处理的间充质干细胞借以IGF2，预编程巨噬细胞的氧化磷酸化代谢倾向性并决定其抗炎特性，有效抑制自身免疫性疾病。在此基础上，营养与健康所博士王雪枫等发现，IGF2对自身免疫性疾病的治疗作用与对巨噬细胞的调控与剂量密切相关——低剂量IGF2促进抗炎巨噬细胞的形成从而缓解疾病，高剂量IGF2有利于促炎巨噬细胞的形成而加重疾病。鉴于IGF2与IGF2R的亲合力高于其与IGF1R的亲合力，IGF2双向调节自身免疫性疾病的特性可能与其差异性激活IGF1R和IGF2R有关，为此，研究人员构建了髓系细胞条件性敲除IGF1R或IGF2R的小鼠，并证明IGF2对抗炎巨噬细胞的调控依赖于IGF2R，而其对促炎巨噬细胞的调节则主要依赖于IGF1R。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 与染色质结合以激活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。研究人员将该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，研究还发现，高剂量IGF2不仅结合IGF2R，而且可快速激活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，使巨噬细胞具有促炎功能；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。研究显示，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、感染等方面发挥重要作用。天然免疫调控的持续性及是否有适应性免疫的相似的记忆，是学界关注的热点。该研究发现，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，为理解天然免疫及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。

营养与健康所博士毕业生王雪枫为论文第一作者，王莹和时玉舫为论文的共同通讯作者。研究工作得到美国Rutgers大学博士Arthur I.

Roberts、苏州大学教授邵常顺和意大利罗马第二大学教授Gerry Melino的合作支持，得到科技部国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、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、营养与健康所肿瘤微环境重点实验室开放课题等的赞助。此外，该研究还得到了营养与健康所公共技术平台及动物平台的支持。

[论文链接](#)



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

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发