



ENGLISH

清华主页



首页

头条新闻

综合新闻

要闻聚焦

媒体清华

图说清华

视频空间

清华人物

校园写意

专题新闻

新闻排行

新闻合集

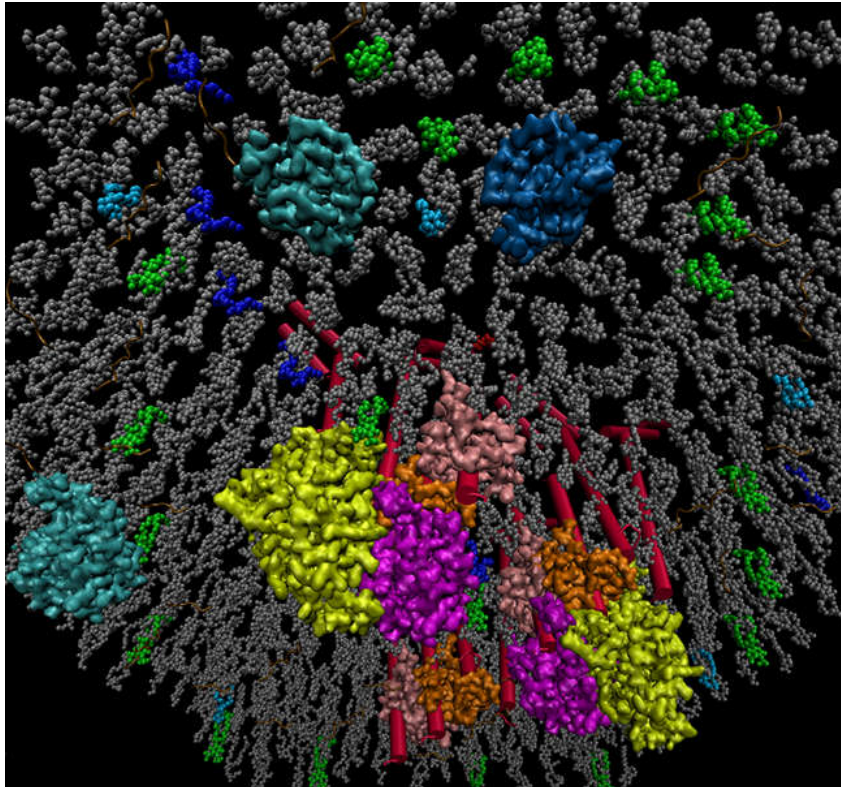
首页 - 综合新闻 - 内容

清华生命学院刘万里研究组发文报道磷脂酰肌醇4,5-二磷酸代谢环路增强受体跨膜信号转导的新机制

清华新闻网11月21日电 11月18日,清华大学生命学院刘万里研究组在《科学》旗下免疫学子刊《科学·免疫学》(*Science Immunology*)期刊发表了题为《源自磷脂酰肌醇4,5-二磷酸的正反馈环路持续性驱动B细胞免疫活化》(A PIP₂ derived amplification loop fuels the sustained initiation of B cell activation)的研究论文。报道B细胞免疫突触中具有时空特异性的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸水解与再生代谢作用形成的正反馈环路(feed forward loop),有力地促进抗原受体(BCR)跨膜信号转导和细胞活化的新机制,为相关疾病研究提供了新的理论依据。

B淋巴细胞作为抗体免疫应答过程中的重要参与者,守卫着人类的健康,其免疫活化是启动体液免疫反应的关键步骤。B细胞的免疫活化在其质膜表面免疫球蛋白(BCR)识别抗原后快速启动,具有高度的瞬时性和动态性特点,一直是免疫学领域的研究难点和热点。免疫球蛋白识别抗原后寡聚化形成信号转导微簇体,聚集在抗原刺激极性界面,形成免疫突触,构成免疫活化连续性触发平台,负责跨膜信号转导以及抗原摄取。在体内复杂环境中,B细胞可能遇到抗原稀少,且抗原的理化性质多样的状况,这需要B细胞具备高效的跨膜信号机制以及胞内信号调控放大机制来促使免疫活化的最大化。除此之外,磷脂酰肌醇4,5-二磷酸作为细胞膜上的稀有脂类,其消耗后的再生途径,以及如何影响B细胞活化的机理尚不明确。

该论文利用基因修饰细胞系、小鼠原代B细胞、人外周血B细胞和免疫缺陷疾病相关突变体等实验材料结合多种脂类活细胞适用性的生物指示器和基于全内反射、共聚焦荧光显微镜的高速高分辨率成像系统,对免疫突触内磷脂酰肌醇4,5-二磷酸代谢产物的时空分布,及其调控B淋巴细胞免疫活化的分子机制进行详细的研究。



PIP₂水解与再生代谢作用形成的正反馈环路增强B淋巴细胞的跨膜信号转导和免疫活化。图为在细胞质内仰视细胞质膜视角,PIP₂(绿色),DAG(蓝色),PA(淡蓝色),其他膜脂(灰色),DGK ζ (青色),PIP5K α (靛蓝色),BCR(红色),Lyn(粉色),Syk(橙色),Blnk(紫色),PLC γ 2(黄色)。

刘万里课题组的研究者们发现B细胞活化后,磷脂酰肌醇4,5-二磷酸在B细胞免疫突触中的含量不降反升,并且表现出在免疫球蛋白信号微簇体内消减而在微簇体外部增加的特点。他们进一步发现在抗原识别后,免疫球蛋白微簇体内磷脂酶(PLC γ 2)水解磷脂酰肌醇4,5-二磷酸,而在免疫球蛋白微簇体外发生磷脂酰肌醇4-酸5-激酶(PIP5K)催化的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸再生,从而形成免疫球蛋白微簇体内部的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸的低密度和外部的高密度的密度势差。接下来,研究者们探索微簇体内磷脂酰肌醇4,5-二磷酸的密度衰减信号如何传递到微簇体外,进而指导磷脂酰肌醇4,5-二磷酸在其外部的再生。

酸5-激酶到微簇体外部催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸再生; 介导磷脂酰肌醇4,5-二磷酸水解和再生代谢环路的分子机器在免疫球蛋白微簇体内外的差异性时空分布, 确保磷脂酰肌醇4,5-二磷酸在免疫球蛋白微簇体内外的密度梯度势差。

为了研究磷脂酰肌醇4,5-二磷酸密度势差的生物学功能, 刘万里课题组的研究者们设计靶向定位于微簇体内部或者外部, 并且可诱导磷脂酰肌醇4,5-二磷酸消减或者合成的操纵系统。通过对其代谢的局部区域性操纵, 研究者揭示了免疫球蛋白微簇体内外的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸密度梯度势差对B淋巴细胞的高效性免疫活化具有重要意义。最后, 研究者们验证了该发现的生理意义, 他们发现微簇体内磷脂酶(PLC γ 2)缺陷型B细胞在外源性表达来自微簇体内磷脂酶相关免疫缺陷和功能失调疾病(PLAID)病人的微簇体内磷脂酶突变体后, 则该磷脂酰肌醇4,5-二磷酸代谢过程形成的正反馈回路在低温下异常性兴奋, 揭示这可能是导致罹患该疾病病人的B细胞免疫活化异常的潜在原因。综上所述, 这项研究成果为B淋巴细胞的免疫识别、免疫活化和免疫调节研究提供了新的研究思路, 帮助人们进一步理解免疫缺陷疾病, 从而对探索相关疾病的致病机理, 以及药物疫苗研发等工作提供新的理论依据。

刘万里课题组一直致力于使用新型的高速高分辨率的活细胞单分子荧光成像技术结合传统的分子免疫学、生物化学和生物物理学研究手段, 对B淋巴细胞的免疫活化及相关疾病的分子机制进行研究。继该课题组2015年在《自然·通讯》(*Nature Communications*)和《e生命》(*elife*), 2016年在《美国科学院院报》(*PNAS*)和《实验医学学报》(*Journal of Experimental Medicine*), 2017年在《e生命》(*elife*)和《细胞报导》(*Cell reports*), 以及在《免疫学期刊》(*The Journal of Immunology*) (2013, 2014和2017年)发表一系列论文报道淋巴细胞免疫活化的细胞生物学研究后, 这一新成果是他们对该领域的新贡献。

刘万里研究员为本文的通讯作者, 清华大学生命科学学院博士许晨光为本文的第一作者。本研究得到了中科院上海生物化学与细胞生物学研究所许琛琦教授, 清华大学医学院祁海教授、化学系刘磊教授和生命学院龚海鹏教授等的大力支持。该研究得到国家自然科学基金委、科技部和青年千人计划以及清华大学免疫学研究所的支持。

论文链接:

<http://immunology.sciencemag.org/content/2/17/eaan0787>

供稿: 生命学院 编辑: 华山

2017年11月21日 14:34:32 清华新闻网

相关新闻

01 生命学院刘万里等发文报道B细胞受体跨膜信...

2017.12

11月28日, 清华大学生命科学学院刘万里研究组在《细胞报道》期刊发表题为《磷脂酰肌醇4,5-二磷酸和磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸平衡以及胞质分裂作用因子2蛋白的招募和活化调控B细胞抗原受体微簇体成熟》的研究论文, 报道介导B细胞受体微簇体成熟的精细分子机制, 揭示B细胞受体跨膜信号转导和B淋巴细胞活化新机制, 为相关免疫疾病的研究提供新的理论依据。

01 清华生命学院刘万里研究组发文报道机械力调...

2017.08

7月31日, 清华大学生命学院刘万里研究组在《生命杂志》(*eLife*)期刊在线发表了名为《蛋白激酶C β (PKC β)和黏着斑激酶协同调控B淋巴细胞的免疫活化对呈递抗原的基质硬度的敏感性》(Substrate stiffness governs the initiation of B cell activation by the concerted signaling of PKC β and focal adhesion kinase)的研究论文, 报道了机械力感知能力调控B淋巴细胞免疫活化的精细分子机制。

更多 > 图说清华



【组图】美院李鹤雕塑作品展: 原本·肉身



【组图】军训: 汗水与欢笑中的青春记忆



【组图】2018年清华研究生运动会青春开赛

【组图】美院李鹤雕塑

1

2

3

最新更新

179

09.30

岂曰无声? 共和国无名英雄纪念活动在京举行

1189

09.30

清华情深 携手南涧 共铸辉煌 清华大学对口帮扶南涧五周年系列活动举行

2214

09.30

清华大学烈士纪念日集体缅怀英烈, 纪念清华园解放70周年

289

09.30

清华美院染织服装艺术设计系学生在多项专业大赛中获奖

348

09.30

李乐飞做客荷声讲坛第九讲畅谈“设计改变生活 服务创新世界”

110

首届“一带一路”国际公共管理硕士班在北京清华大学开班
79
09.30
中国专家首次入选国际反腐败学院理事会
1560
09.30
陈旭：铭记历史，缅怀英烈，为中华民族的伟大复兴而不懈努力
279
09.30
海淀区校警联合反“电诈”联盟启动仪式在清华举行
290
09.30
加拿大阿尔伯塔大学副校长鲁思访问清华



网站地图 | 关于我们 | 友情链接 | 清华地图 清华大学新闻中心版权所有，清华大学新闻网编辑部维护，电子信箱:news@tsinghua.edu.cn
Copyright 2001-2020 news.tsinghua.edu.cn. All rights reserved.