
生物物理所揭示肌醇多磷酸激酶IPMK抑制转录因子TFEB的液-液相分离调控自噬活性的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12367.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！

2020年12月7日，Developmental Cell发表了中国科学院生物物理研究所研究员张宏课题组题为Inositol polyphosphate multikinase inhibits liquid-liquid phase separation of TFEB to negatively regulate autophagy activity的研究论文，该文揭示了肌醇多磷酸激酶IPMK通过调节转录因子TFEB的液-液相分离，进而调控自噬活性和溶酶体产生的机制。

细胞自噬（autophagy）是指细胞通过形成双层膜的自噬体包裹部分细胞质，如受损伤的细胞器或错误折叠的蛋白质等，并运输至溶酶体进行降解的过程。自噬对细胞应对各种应激条件以及维持稳态平衡至关重要，但目前对自噬在多细胞生物发育过程中的调控机制知之甚少。科研人员建立了秀丽隐杆线虫（*C. elegans*）为研究多细胞生物自噬活性调控的遗传模型，并通过筛选发现ipmk-1突变显著提高机体的自噬活性。ipmk-1编码肌醇多磷酸激酶IPMK的同源物。在哺乳动物细胞中敲除IPMK也显著提高自噬活性，并促进溶酶体的产生和功能。IPMK调控自噬-溶酶体通路的活性依赖于IPMK的细胞核定位，但并不依赖其酶活性。

进一步研究发现，IPMK对自噬活性的调控依赖于转录因子TFEB的活性。敲减TFEB能够抑制IPMK敲除细胞中异常增强的自噬活性和增多的溶酶体。TFEB是调控自噬-溶酶体通路相关基因的关键转录因子，目前已发现多种信号通路通过影响TFEB的磷酸化水平，来控制其入核转运进而调控自噬。然而，IPMK敲除不影响TFEB的磷酸化和入核水平。研究发现，TFEB蛋白在细胞核内可通过液-液相分离形成具有液态特征的凝聚体结构参与转录调控。IPMK通过与TFEB直接相互作用抑制TFEB的液-液相分离，IPMK敲减导致核中的TFEB凝聚体结构增多，TFEB凝聚体与转录中介体Mediator及下游基因LAMP1 mRNA的共定位增多。研究表明，IPMK通过调控TFEB的液-液相分离进而调控自噬-溶酶体活性。

该研究揭示了TFEB通过液-液相分离形成的凝聚体在介导基因转录中的重要功能，阐释了IPMK作为细胞核内分

子伴侣直接调控TFEB的相分离，从而控制其转录活性这一新的机理。同期，Developmental Cell发表了奥地利维也纳大学教授Sascha Martens题为Out of Phase: How IPMK inhibits TFEB的评论文章，提出该研究揭示了新的自噬调控机制，并开启了多个重要研究方向。

[论文链接](#)

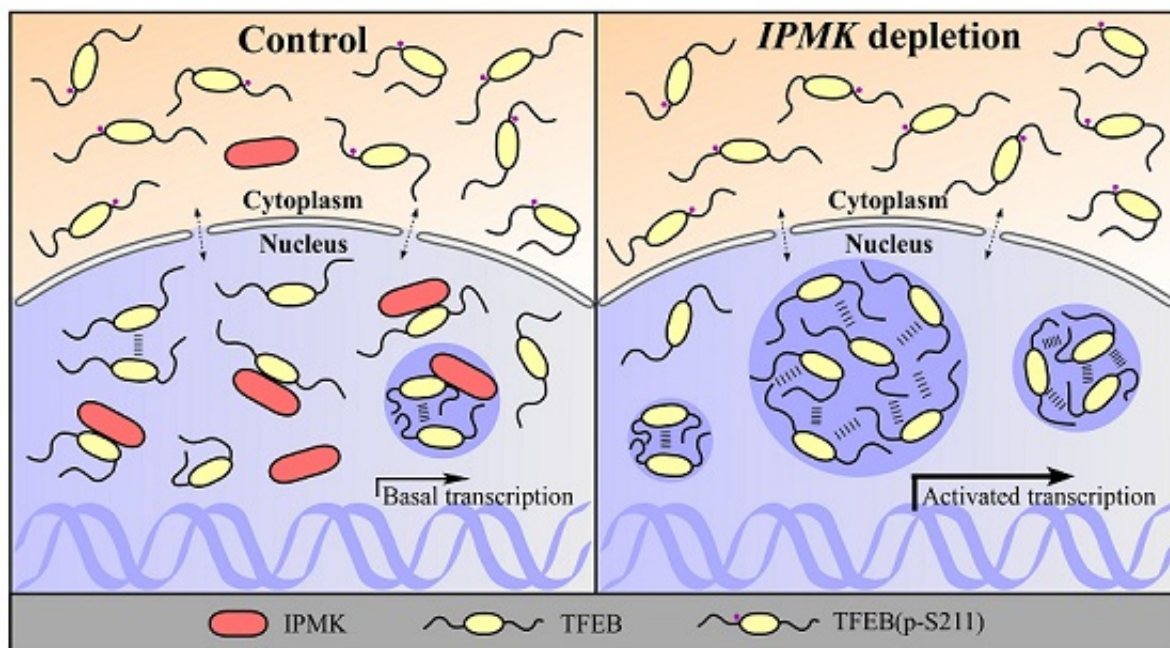


图1.IPMK通过抑制转录因子TFEB的液-液相分离而调控自噬活性

研究团队单位：生物物理研究所

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](http://www.iikx.com)转发