线粒体TCA酶入核调控多能性的全新模式获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21222.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！

线粒体TCA酶入核调控多能性的全新模式获揭示。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘兴国团队与香港中文大学合作，研究揭示了线粒体TCA循环酶入核通过表观遗传调控多能性的重要作用，拓展了线粒体反向信号调控干细胞多能性的新模式。相关研究在线发表于《自然－通讯》。

该研究发现，多种线粒体TCA循环酶在多能干细胞获得、状态转变以及转变为全能干细胞等过程中均存在从线粒体转运到细胞核的现象，并且核定位TCA循环酶调控上述过程。核定位丙酮酸脱氢酶 (Pdha1) 能促进细胞核内乙酰CoA从而促进组蛋白乙酰化修饰，并进一步打开多能性相关基因，促进多能性获得。

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)及诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是两种常见的多能干细胞。刘兴国团队在国际上独辟蹊径，以多能干细胞模型系统地阐明了线粒体氧离子调控组蛋白甲基化与DNA甲基化，线粒体代谢产物调控组蛋白乳酸化、乙酰化，线粒体磷脂调控组蛋白乙酰化及基因表达等一系列通过反向信号模式调控细胞核的全新模式。

三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)作为需氧生物体内最普遍存在的代谢途径，是物质代谢与能量代谢的重要枢纽。线粒体TCA循环酶正常行驶功能是TCA循环维持的关键。TCA循环酶在一些恶性肿瘤细胞中能从线粒体转运到细胞核内发挥DNA修复和表观遗传调控的作用。然而，TCA循环酶在多能性获得与转变中时空调控的规律和作用还完全不清楚。

在该项工作中，研究人员聚焦多能性的各个过程，包括多能干细胞获得(iPSCs重编程)、始发态-原始态转变(Primed-Naive转变)、转变为全能干细胞(ESCs-类二细胞期细胞(2CLCs)转变)。在以上过程，均发现线粒体内TCA循环酶类包括Pdha1、Pcb、Aco2、Cs、Idh3a、Ogdh、Sdha、Mdh2等存在从线粒体向细胞核转运的现象。其中，过表达核定位TCA循环酶Pdha1、Pcb、Aco2、Cs及Idh3a能促进干细胞多能性的获得及Primed-Naive转变。另外核定位的Pdha1还能促进ESCs向2CLCs的转变。Pdha1对多能干细胞命运的作用依赖于其丙酮酸脱氢酶活性。

团队发现，在多能性获得过程中，核定位TCA循环酶Pdha1不改变细胞的有氧呼吸及糖酵解动态平衡。核定位Pdha1通过促进细胞核内乙酰辅酶A的合成为组蛋白乙酰化提供反应底物，促进组蛋白H3乙酰化，尤其是H3K9及H3K27两个位点的乙酰化修饰水平。进一步研究发现，核定位Pdha1能促进多能性相关基因的转录起始位点及增强子区域的H3K9ac及H3K27ac水平。核定位Pdha1能促进P300及重编程因子Sox2/Klf4/Oct4对他们下游靶标(多能性基因)的结合，并促进多能性相关基因染色质的重塑，进而促进多能性的获得。

该工作也为目前新的组蛋白修饰，如：组蛋白棕榈酰化、巴豆酰化、丁酰化修饰等的研究提供了新的研究思路，这些修饰也依赖于线粒体产生的代谢物。本研究描述了多个 TCA 循环酶的转运入核。除了Pdha1 外，其他TCA 循环酶也可能在调节细胞核中的表观遗传学中发挥类似作用，提示细胞核中可能存在类似于线粒体中的复杂代谢循环，并调控多种表观遗传途径。

该研究阐明的Pdha1转运入核为组蛋白乙酰化提供局部乙酰辅酶 A，是一种全新的通过活跃的组蛋白乙酰化维持染色质开放状态的新途径。这一途径对于多能性至关重要，表明在早期发育中重要的生理意义。

另外，肿瘤干细胞同样表现出开放的染色质结构、过度活跃的组蛋白乙酰化和从氧化磷酸化到无氧糖酵解的代谢转换，这一新途径也可能为肿瘤干细胞的病理研究提供信息。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-022-35199-0

作者：刘兴国等 来源：《自然—通讯》

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