研究揭示线粒体TCA酶入核调控多能性的全新模式

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21234.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！

研究揭示线粒体TCA酶入核调控多能性的全新模式。

12月2日，中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国课题组与香港中文大学合作，在《自然-通讯》（*Nature Communications*）上，在线发表了题为*Nuclear Localization of Mitochondrial TCA Cycle Enzymes Modulates Pluripotency via Histone Acetylation*（《线粒体TCA循环酶入核通过组蛋白乙酰化调控多能性》）的最新研究成果。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均存在从线粒体转运到细胞核的现象，且核定位TCA循环酶调控上述过程。核定位丙酮酸脱氢酶（Pdha1）可促进细胞核内乙酰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，推进多能性获得。该研究揭示了线粒体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。

哺乳动物细胞存在两个具有遗传物质的细胞器——细胞核与线粒体。这两者约二十亿年前相遇，便开始了相恋相依的进化历程。多能干细胞独特的自我更新能力与分化为多种细胞类型的能力，使其在再生医学和发育生物学研究中受到关注。胚胎干细胞（embryonic stem cell，ESCs）与诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells，iPSCs）是常见的多能干细胞。多能干细胞具有特殊的表观遗传修饰状态，而许多线粒体代谢产物如乙酰辅酶A、α-酮戊二酸、NAD+等作为组蛋白修饰酶的辅基直接发挥重要作用。刘兴国团队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尚不清楚。

刘兴国团队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）。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、Idh3a能促进干细胞多能性的获得以及Primed-Naive转变。另外，核定位的Pdha1促进ESCs向2CLCs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。

研究发现，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与H3K27两个位点的乙酰化修饰水平。进一步，研究显示，核定位Pdha1能促进多能性相关基因的转录起始位点以及增强子区域的H3K9ac和H3K27ac水平。核定位Pdha1能促进P300以及重编程因子Sox2/Klf4/Oct4对它们下游靶标（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。

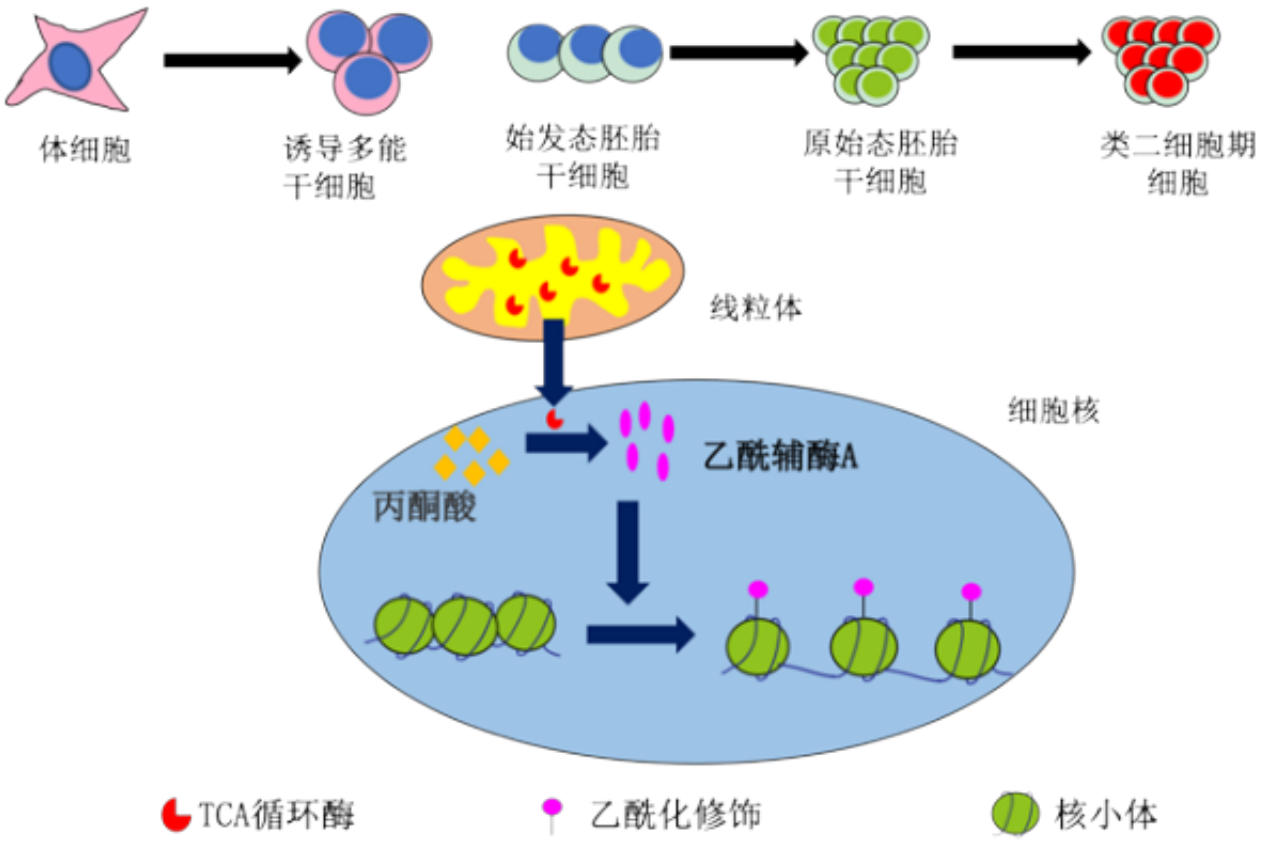
该工作为目前新的组蛋白修饰如组蛋白棕榈酰化、巴豆酰化、丁酰化修饰等的研究提供了新的研究思路（这些修饰依赖于线粒体产生的代谢物）。本研究描述了多个TCA循环酶的转运入核。除Pdha1外，其他TCA循环酶可能在调节细胞核中的表观遗传学中发挥类似作用，提示细胞核中可能存在类似线粒体中的复杂代谢循环，并调控多种表观遗传途径。

本研究阐明的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颇为重要，并表明其在早期发育中的重要生理意义。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，这一新途径或为肿瘤干细胞的病理研究提供信息。

细胞核与线粒体在二十亿年相恋相依中，进化出较多交流方式，其中，线粒体代谢物入核作为表观遗传酶的辅基是重要的一种。这如同线粒体与细胞核隔着细胞质的海洋，代谢物是舟上相思的“红豆”。而线粒体TCA循环酶则另辟蹊径，作为线粒体的“信物”，到达细胞核，更加精准的对应需求，在细胞核里局部生根发芽，就地利用养料（丙酮酸）结出新鲜茂密的“红豆”，并使局部的核小体松散。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院、广东省、广州市的支持。

论文链接



TCA循环酶入核调控多能性获得、多能性转变及全能性获得模式图

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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