TFAM作为自噬受体介导胞质中mtDNA的清除进而限制炎症反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27376.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！

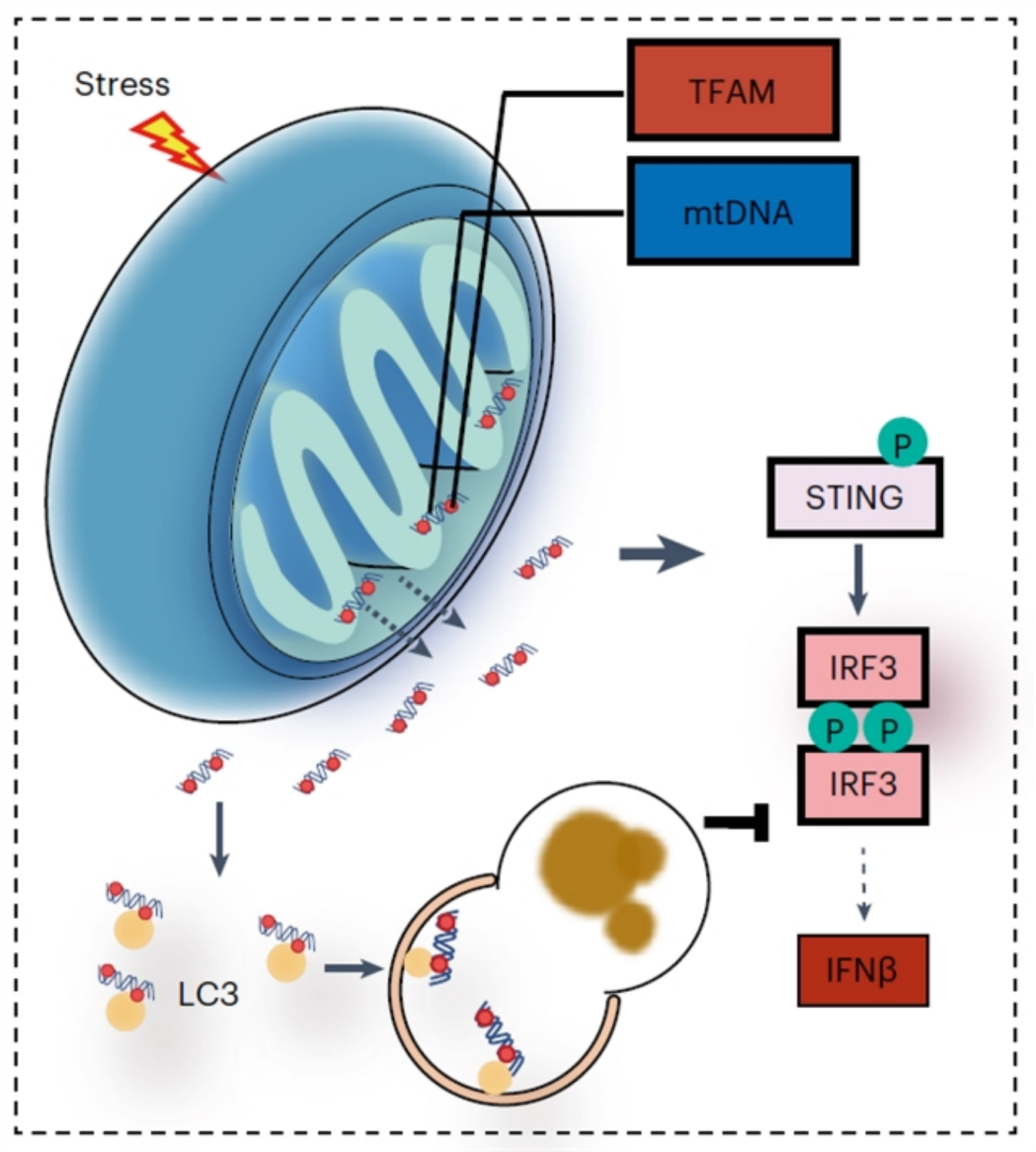
TFAM作为自噬受体介导胞质中mtDNA的清除进而限制炎症反应。
2024年5月23日，广州医科大学冯杜团队在Nature Cell Biology在线发表论文，报道了TFAM作为自噬受体介导胞质中mtDNA的清除，进而限制炎症反应

该研究揭示了错误定位在胞质的mtDNA质量控制过程。这一选择性自噬清除途径可以减轻过度炎症来维持细胞的稳态，对理解多种免疫失衡相关的病理状态具有广泛的意义，或为mtDNA失衡引发炎症的治疗提供了潜在的方案。

线粒体是重要的细胞器，对细胞的稳态和能量产生至关重要。各种应激会引起线粒体功能障碍、线粒体DNA（mtDNA）释放到细胞质中激活炎症通路，从而导致多种疾病的发生。既往研究主要集中在探寻线粒体自噬清除受损线粒体的机制，而释放至胞质的mtDNA蛋白复合物（称为类核）的命运和下游机制在很大程度上仍未得到探索。胞质中mtDNA的累积可使炎症和细胞功能障碍持续存在，从而加剧疾病的进展。因此阐明其清除过程至关重要！

冯杜教授团队前期发现，线粒体内膜蛋白PHB1通过调节线粒体膜通透性转换孔的解离-聚合，控制mtDNA从线粒体膜释放的机理（EMBO Journal，2022）。团队对这一现象继续深入研究，发现在氧化应激或炎症反应过程，mtDNA与其结合蛋白TFAM一同被释放到胞质中，后者与自噬蛋白LC3B相互作用，作为自噬受体介导异常定位胞质的mtDNA清除，从而抑制cGAS-STING通路减轻mtDNA引发的炎症反应。本研究发现了一条不依赖于DNA酶的mtDNA降解通路，揭示了mtDNA质量控制的另一种机制（Nature Cell Biology， 2024）。

本研究运用了细胞生物学、光学追踪等技术，发现在氧化或炎症应激下，TFAM与mtDNA一同释放到细胞质，前者与自噬关键蛋白LC3互作介导mtDNA和TFAM的溶酶体依赖清除。同时NGS测序分析，线粒体和细胞功能等实验结果显示，干扰TFAM-LC3B的相互作用可导致应激状态下mtDNA的进一步累积，同时加剧cGAS-STING炎症通路的激活。



图：TFAM介导应激状态下mtDNA的自噬途径清除进而抑制cGAS-STING通路激活

广州医科大学冯杜教授为该文的唯一通讯作者，其课题组成员刘浩（冯杜教授博士、博士后；现为河南大学淮河医院预聘副教授），甄慈恩（课题组与广东省人民医院何鹏程教授联合培养硕士，现为意大利帕多瓦大学博士研究生），谢建明（课题组3+3硕博研究生），罗振寰（暨南大学周庆华教授博士、博士后），曾琳（课题组与广东省人民医院何鹏程教授联合培养硕士），赵国军教授（广州医科大学附属第六医院）为该文的共同第一作者。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41556-024-01419-6

作者：冯杜等 来源：《自然—细胞生物学》

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