线粒体应激调控干细胞命运的“线粒体遇见”新模式被发现

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32750.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！

线粒体应激调控干细胞命运的“线粒体遇见”新模式被发现

。中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国团队与广州医科大学应仲富团队等发现，线粒体未折叠蛋白反应（UPR^{mt}）在多能干细胞命运中通过c-Jun调控组蛋白乙酰化，进而影响间充质-上皮转化（MET）的新模式（mtMET）。这一模式的缩写MET是“遇见”的过去式，因此科研人员将这一新模式称为“线粒体遇见”。该研究证明了UPR^{mt}通过增强上皮-间充质转化促进肿瘤迁移和侵袭，发现了肿瘤治疗的潜在新靶点，并扩展了线粒体反向调控细胞核并调控细胞命运的研究领域。

UPR^{mt}是重要的线粒体到核的反向调控途径。线粒体蛋白稳态失衡、活性氧升高、线粒体和核基因表达不平衡或线粒体功能障碍均能够激活UPR^{mt}。激活可以启动由细胞核编码的线粒体热休克蛋白和蛋白酶等基因群转录活化程序，促进线粒体功能在应激反应中的维持。在线虫中，UPR^{mt}可以延长寿命；而在哺乳动物细胞中，UPR^{mt}在干细胞命运决定和发育中的作用尚未得到研究。

^{mt}的变化规律。结果表明，多能性获得、退出时，UPR^{mt}发生显著变化。其中，UPR^{mt}在多能性获得早期阶段短暂激活，随后逐渐减弱。研究发现，c-Myc是UPR^{mt}激活的关键因子。c-Myc过表达能够增加UPR^{mt}的标志物Hsp60表达，而其他转录因子则无类似效果。进一步，研究显示，在多能性的获得中UPR^{mt}的激活抑制MET过程。同时，检测发现，哺乳动物早期分化和肿瘤中UPR^{mt}同样发挥了调控MET的作用。UPR^{mt}的激活可以增强癌细胞的迁移和侵袭能力。

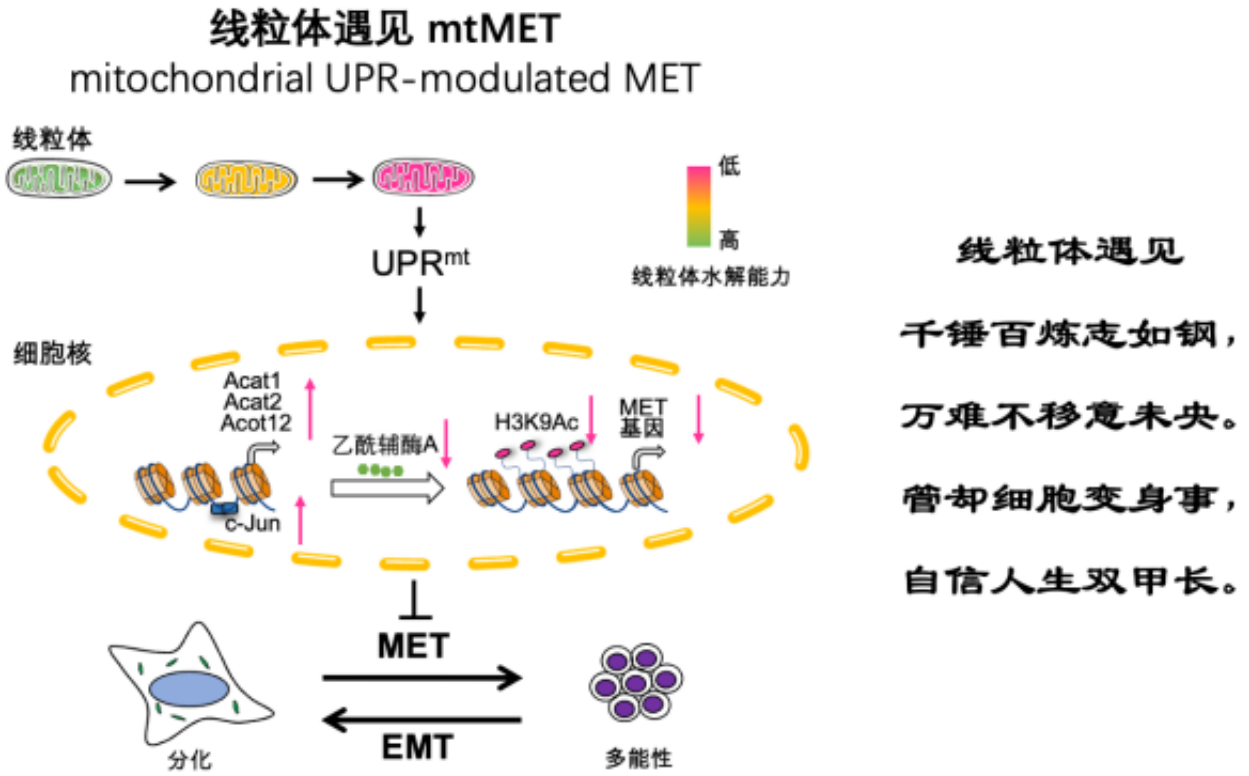
在机制方面，研究筛选获得UPR^{mt}反向调控通路中的全新关键因子c-Jun。c-

Jun是原癌基因，能够抑制多能性获得，而UPR^{mt}激活则促进c-Jun表达。c-Jun通过转录调控，上调乙酰辅酶A代谢酶表达，从而降低乙酰辅酶A水平。进一步，由于乙酰辅酶A与组蛋白乙酰化相关，研究发现，UPR^{mt}
激活减少组蛋白的乙酰化
特别是H3K9乙酰化水平。研究还发现，UPR^{mt}
激活减少H3K9Ac与上皮样相关基因启动子区域的结合。H3K9Ac水平降低，使H3K9Ac与上皮样相关基因的结合减少并抑制上皮样相关基因的表达，从而抑制MET。通过补充乙酰辅酶A的前体物质，可恢复H3K9Ac的水平，并恢复MET相关基因的表达水平。

上述研究揭示了在多能干细胞命运调控中UPR^{mt}通过c-Jun降低乙酰辅酶A水平，减少组蛋白乙酰化，进而抑制MET的新通路。这种线粒体调控MET的模式也存在于早期分化和肿瘤领域，是具有广泛性的生物作用模式。

近期，相关研究成果以*The mitochondrial unfolded protein response inhibits pluripotency acquisition and mesenchymal-to-epithelial transition in somatic cell reprogramming*为题，发表在《自然-代谢》（*Nature Metabolism*）上。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院相关项目等的支持。

论文链接



线粒体未折叠蛋白反应通过调控间充质-上皮转化阻碍细胞多能性获得

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