



MENU

当前位置: [首页](#) (</>) >> [科研进展](#) (</>) >> [最新报道](#) (</>)



最新报道

张宏课题组发现肌醇多磷酸激酶IPMK通过抑制转录因子TFEB的液-液相分离调控自噬活性

发布时间: 2020年12月08日

2020年12月7日,《*Developmental Cell*》杂志发表了中国科学院生物物理研究所张宏课题组题为 "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, 但对自噬在多细胞生物发育过程中的调控机制还知之甚少。张宏课题组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。出乎意料的是IPMK敲除不影响TFEB的磷酸化和入核水平。这项新研究发现TFEB蛋白在

细胞核内可以通过液-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直接相互作用抑制了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以及下游基因LAMP1 mRNA的共定位也增多。这些结果表明IPMK通过调控TFEB的液-液相分离进而调控自噬-溶酶体活性。

该研究首次揭示了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。另外还阐释了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Sascha Martens教授的题为"Out of Phase: How IPMK inhibits TFEB"的评论文章，指出该工作揭示了一个新的自噬调控的机制，并开启了多个重要的研究方向。

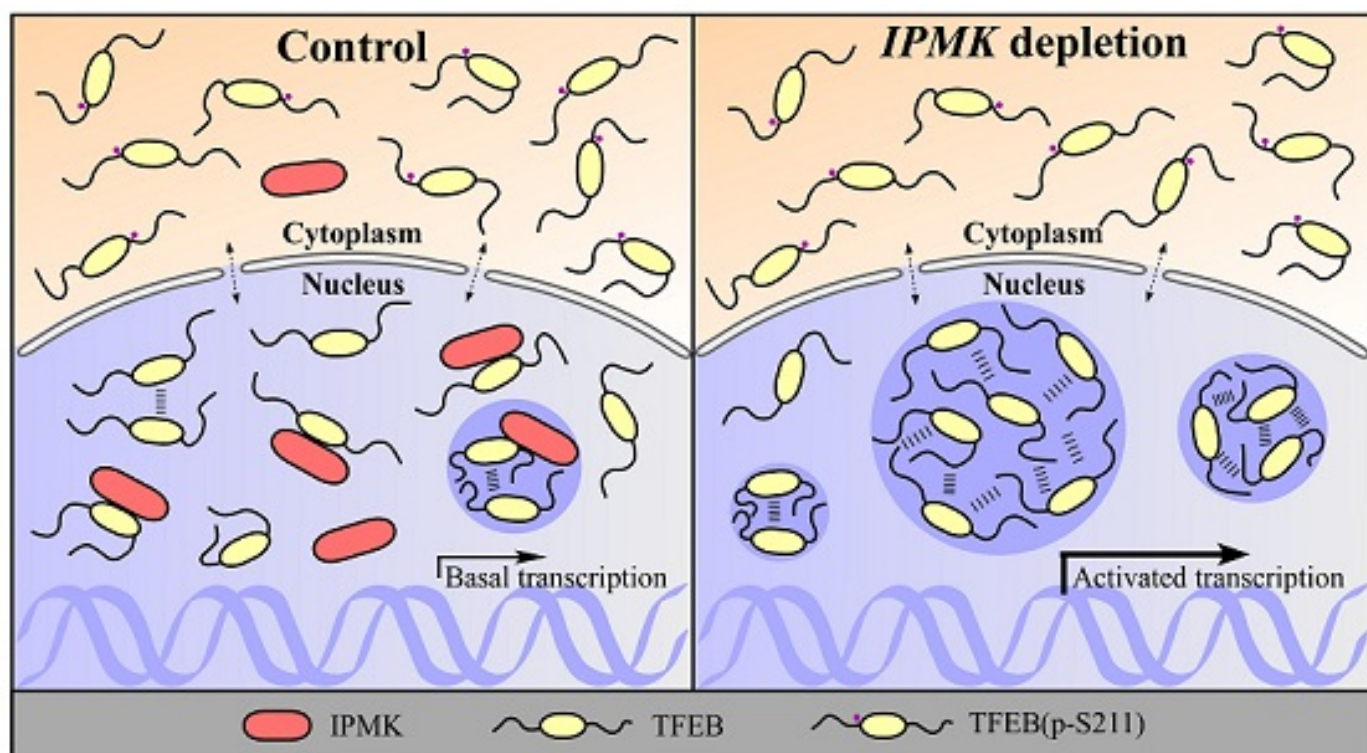


图1. IPMK通过抑制转录因子TFEB的液-液相分离而调控自噬活性

文章链接：[\(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580720308005?via%3Dihub=\(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580720308005?via%3Dihub=\)\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580720308005?via%3Dihub=(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580720308005?via%3Dihub=))

(供稿：张宏研究组)



(<http://www.cas.cn/>).



(<http://bszs.conac.cn/site/method=show&id=095E93>).

版权所有：中国科学院生物物理研究所 119 京ICP备05002792号 京公网安备 110402500011 号

地址：北京市朝阳区大屯路15号 邮编：100101

电话：010-64889872 电子邮件：webadmin@ibp.ac.cn