

位置: [首页](#) > [新闻动态](#) > [科研进展](#) [搜索](#)

田焯研究组发现线粒体代谢物调控衰老的新机制

线粒体是细胞内生物能和物质合成的重要细胞器, 在环境压力应激的状态下与细胞质、细胞核不断地进行交流, 维持细胞基本需求的同时, 减轻线粒体功能损伤对于机体造成的伤害。尽管线粒体功能严重损伤对机体是有害的, 但是在发育过程中轻微的线粒体电子传递链 (ETC) 活性的降低, 反而可以诱导寿命的延长, 这一现象在线虫、果蝇以及小鼠中都有报道。线粒体功能的下降是如何延缓衰老的机制尚不完全清楚。

中国科学院遗传与发育生物学研究所田焯研究组利用免疫共沉淀-蛋白质质谱分析, 首先鉴定到核小体重塑和组蛋白去乙酰化酶 (NuRD) 复合体的多个组分与线粒体应激通路中的重要转录因子DVE-1互作。在线粒体ETC活性降低时, NuRD复合体组分在细胞核内显著累积, 并伴随组蛋白H3乙酰化 (H3Ac) 水平明显降低, 染色质浓缩凝集, 表现为线虫肠道细胞的细胞核变小凝聚。

进一步的研究发现, 线虫发育过程中线粒体ETC功能下降, 导致三羧酸 (TCA) 循环中重要的代谢物柠檬酸 (citrate) 的含量下降, 使得线粒体来源的乙酰辅酶A (acetyl-CoA) 的合成减少。NuRD复合体响应acetyl-CoA水平的变化, 在细胞核内累积, 调控组蛋白乙酰化水平, 重塑染色质结构, 从而影响代谢等相关基因的表达, 并调控线虫寿命的延长。通过分别回补acetyl-CoA合成通路的前体代谢物citrate、乙酸 (acetate) 和丙酮酸 (pyruvate), 不仅可以显著地抑制线粒体应激状态下DVE-1和NuRD在细胞核内的累积, 并且减弱了H3Ac水平的降低和染色质的浓缩凝集, 同时线粒体应激诱导的线虫寿命的延长也被显著抑制了。

另一个有意思的发现是, 虽然回补acetyl-CoA的前体可以抑制线粒体应激诱导的表观调控, 但却并不能挽救线粒体功能下降后导致的机体耗氧量的降低及虫体变小的表型。这些结果提示我们, 在机体发育和衰老过程中, 线粒体的能量产生、代谢合成以及信号传导是由不同通路调控的。

总的来说, 这项研究揭示了线粒体应激状态下, NuRD复合体通过响应代谢物acetyl-CoA的水平变化, 调控表观基因组并影响机体寿命的分子机制; 进一步说明了线粒体作为代谢和信号转导的中心在调控表观基因组及衰老过程的重要地位; 也为利用营养代谢调控机体衰老和治疗衰老相关疾病提供了新的思路和理论基础。

该成果于2020年7月31日发表于Science Advances杂志, 标题为“NuRD mediates mitochondrial stress-induced longevity via chromatin remodeling in response to acetyl-CoA level” (DOI:10.1126/sciadv.abb2529)。田焯研究组博士研究生朱頔和助理研究员邬雪影为该论文的共同第一作者, 田焯研究员为该论文的通讯作者。遗传发育所汪迎春研究组和上海交通大学精准医学中心卞迁研究组也参与了该研究工作。该研究得到中科院先导项目、国家自然科学基金和科技部蛋白质专项的资助。

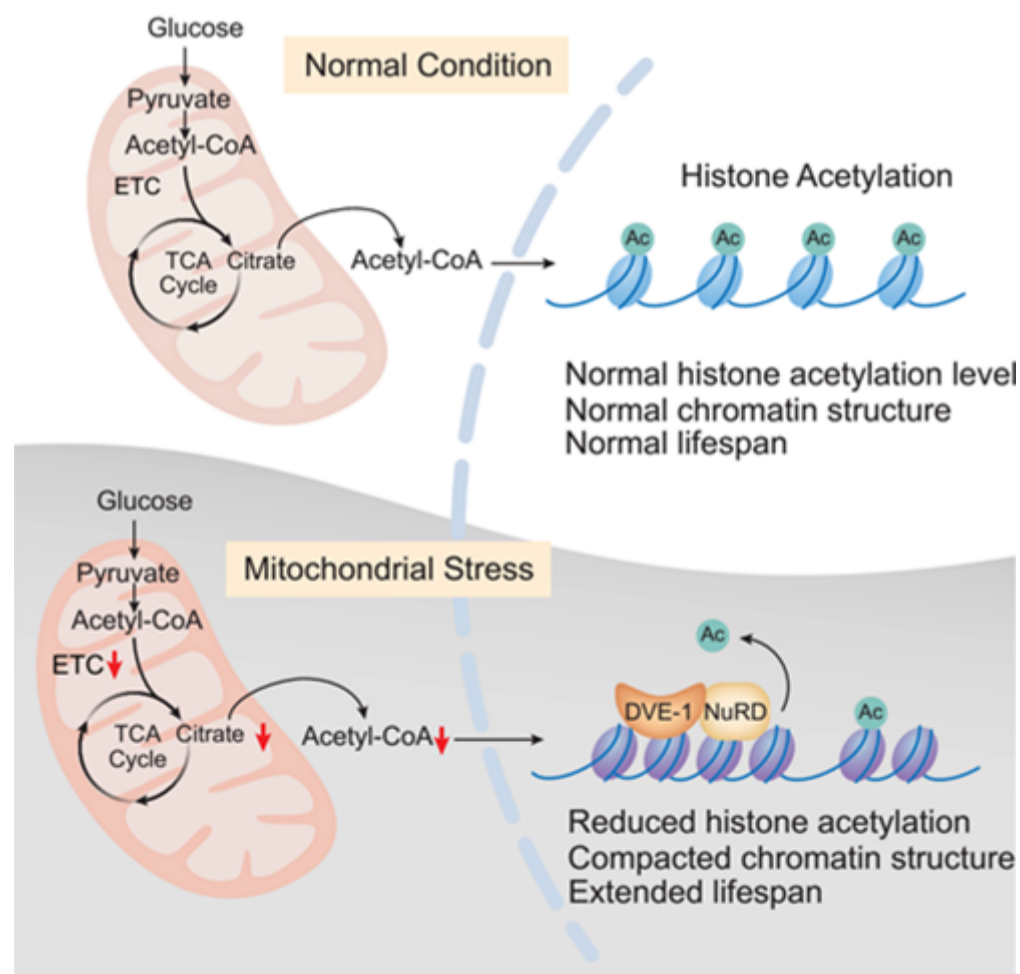


图: 线粒体代谢物acetyl-CoA通过NuRD复合体调控机体衰老



@2008- 中国科学院遗传与发育生物学研究所 版权所有 京ICP备09063187号-2 京公网安备110402500012号
地址: 北京市朝阳区北辰西路1号院2号, 遗传与发育生物学研究所
邮编: 100101 邮件: genetics@genetics.ac.cn