



www.most.gov.cn

科学家发现延胡索酸诱导的线粒体相关先天免疫反应新机制

日期：2023年06月07日 16:47 来源：科技部生物中心 【字号：大 中 小】

肿瘤是一种由多因素驱动的疾病，不同恶性肿瘤有着共同的基本特征，其中细胞代谢重编程在恶性肿瘤发生发展中扮演重要角色。延胡索酸水化酶（fumarate hydratase, FH）是参与三羧酸循环中的代谢酶，被认为是一种肿瘤抑制因子。FH的突变可以导致延胡索酸盐的异常积累，通过一系列级联反应激活细胞恶性转化和肿瘤进展。近期，来自英国剑桥大学的科研团队在《Nature》上在线发表了题为“Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity”的文章，揭示了延胡索酸盐水平增加诱导的先天性免疫反应激活的新机制。

研究人员首先建立了可诱导的小鼠模型，发现了FH的缺失能够引起明显的代谢变化，包括延胡索酸等代谢标志物的增加，以及干扰素刺激基因、促炎细胞因子、趋化因子的增加等炎症和先天免疫反应相关的通路改变。研究发现了肾脏FH的缺失触发了细胞自主的先天免疫反应，从而导致体内和体外干扰素刺激基因（ISG）的上调。进一步的研究表明，FH的缺失可诱导线粒体DNA（mtDNA）慢性释放到细胞质中，引发持续的炎症反应激活。此外，研究人员还探索了FH缺陷介导的mtDNA释放机制，发现延胡索酸盐的积累驱动了mtDNA以分选连接蛋白9（SNX9）和线粒体衍生囊泡（MDV）依赖性方式释放到细胞质中，从而触发先天免疫。

综上，该研究阐释了mtDNA释放、慢性炎症和肿瘤发生之间的内在联系，提出了线粒体影响先天免疫反应的新方式，为进一步研究代谢物驱动的免疫病理学机制提供了方向。

注：此研究成果摘自《Nature》杂志，文章内容不代表本网站观点和立场，仅供参考。

扫一扫在手机打开当前页



打印本页

关闭窗口