

Ty thể di chuyển đến cytosol để kích hoạt phản ứng với căng thẳng

Căng thẳng tế bào có thể dẫn đến rối loạn chức năng và bệnh tật, và các cơ chế tồn tại để chống lại điều này. Các bước chưa biết trước đây đã được phát hiện trong một con đường báo hiệu khi các bào quan của ty thể bị rối loạn chức năng.

Các bào quan được gọi là ty thể chịu trách nhiệm lưu trữ năng lượng có nguồn gốc từ thực phẩm chúng ta ăn, dưới dạng các phân tử được gọi là ATP. Mặc dù ty thể có bộ gen riêng, 99% protein (1) của cơ quan này được mã hóa bởi các gen hạt nhân và được nhập từ cytosol (phần chất lỏng của tế bào chất) vào trong ty thể. Để hoạt động hiệu quả, quá trình này đòi hỏi sự phối hợp và giao tiếp, và nó phải có khả năng đáp ứng với bất kỳ rối loạn chức năng ty thể nào có thể xảy ra. Độc tố môi trường (2) và các tác nhân gây bệnh (3), cũng như các tình trạng liên quan đến tuổi tác đa dạng, bao gồm bệnh Alzheimer (4) và bệnh Parkinson (5), có liên quan đến rối loạn chức năng ty thể. Viết trong Nature, Guo et al. (6) và Fessler et al. (7) báo cáo một cơ chế chưa biết trước đây được sử dụng bởi ty thể để gửi tín hiệu về rối loạn chức năng của chúng đến cytosol và nhân, cho phép tế bào thích nghi với căng thẳng ty thể.

Các nghiên cứu về giun tròn *Caenorhabditis elegans* chỉ ra rằng sự phối hợp giữa nhân và ty thể khi bị căng thẳng được điều hòa bởi sự kết hợp của việc tái cấu trúc chromatin (phức hợp DNA và protein trong nhân) và hoạt động của protein yếu tố phiên mã đáp ứng với rối loạn chức năng của ty thể. (8, 9). Các nghiên cứu về động vật có vú vẽ ra một bức tranh khác và đưa ra một quá trình gọi là phản ứng căng thẳng tích hợp (ISR), gây ra sự giảm tổng thể trong sản xuất protein nhưng làm tăng sản xuất một số yếu tố phiên mã. ISR được kích hoạt để đáp ứng với các căng thẳng tế bào khác nhau, bao gồm cả những căng thẳng không liên quan đến ty thể. Năm 2002, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra (10) nhiễu loạn ty thể thúc đẩy quá trình tổng hợp một thành phần của ISR - một yếu tố phiên mã gọi là CHOP - và tạo ra sự biểu hiện của hai loại protein ty thể hỗ trợ ISR. Đây là những tác nhân đi kèm, hỗ trợ gấp protein và protease, là những enzyme cắt protein. Một bí ẩn kéo dài là liệu rối loạn chức năng ty thể cũng trực tiếp điều chỉnh các enzyme kinase trong cytosol cần thiết cho ISR, và hoạt động bằng cách thêm một nhóm phosphate vào protein.

ISR được điều hòa bởi sự phosphoryl hóa protein eIF2 α như vậy, có liên quan đến việc bắt đầu dịch mã RNA thông tin trong quá trình tổng hợp protein. Phosphoryl hóa eIF2 α được trung gian bởi bốn kinase - GCN2, PERK, PKR và HRI - mà mỗi phosphoryl eIF2 α đáp ứng với các yếu tố gây căng thẳng khác nhau. GCN2 được kích thích bằng sự cạn kiệt axit amin; PERK đáp ứng với sự hiện diện của các protein chưa được mở ra trong một cơ quan gọi là mạng lưới nội chất; PKR hoạt động khi RNA sợi kép tích lũy trong tế bào chất trong quá trình nhiễm virus; và HRI được tranh thủ khi haem phân tử bị cạn kiệt (11, 12). Sự phosphoryl hóa eIF2 α dẫn đến giảm tổng hợp protein, nhưng thúc đẩy sản xuất các yếu tố phiên mã ATF4, ATF5 và CHOP. Các yếu tố phiên mã này chứa chấp các yếu tố điều hòa trong mRNA của chúng tạo điều kiện cho dịch mã khi eIF2 α bị phosphoryl hóa (11, 13).

Để hiểu làm thế nào căng thẳng ty thể kích hoạt ISR, Guo et al. và Fessler et al. đã thực hiện các phương pháp thí nghiệm tương tự bằng cách sử dụng các tế bào động vật có vú được nuôi cấy trong ống nghiệm. Fessler và các đồng nghiệp đã nghiên cứu các tế bào được thiết kế để thể hiện một phiên bản CHOP huỳnh quang có thể được sử dụng để theo dõi cảm ứng của ISR. Các tác giả đã gây ra đột biến ngẫu nhiên trong các tế bào và do đó xác định được các gen mã hóa protein cần thiết để kích hoạt ISR. Guo và đồng nghiệp đã sử dụng các tế bào được thiết kế để thể hiện phiên bản huỳnh quang của ATF4 và áp dụng công cụ chỉnh sửa gen CRISPR để can thiệp vào biểu hiện

gen. Cả hai đội đã xác định được các gen mà khi bị ức chế đã làm thay đổi việc sản xuất CHOP hoặc ATF4 trong các hệ thống tương ứng của chúng. Một gen mà cả hai nhóm tập trung vào mã hóa HRI. Các tác giả đã phát hiện ra rằng rối loạn chức năng ty lạp thể đã khiến HRI bị phosphoryl hóa eIF2 α ngay cả khi haem rất dồi dào, điều đáng ngạc nhiên là việc kích hoạt HRI được cho là phụ thuộc vào sự suy giảm của haem (11, 12). Kết quả cho thấy một hình thức điều chỉnh HRI độc lập trước đây không bị nghi ngờ.

Hai đội cũng đã xác định được một gen khác có liên quan đến việc kích hoạt ISR - một gen mã hóa protease OMA1. OMA1 nằm ở bên trong của hai màng ty thể bao quanh cơ quan và được kích hoạt bởi sự thay đổi điện tích (khử cực) trên màng ty thể xảy ra trong rối loạn chức năng (14).

Cuộc săn lùng đã tìm thấy một loại protein bị cắt bởi OMA1 để kích hoạt HRI và ISR. Một gen quan tâm được xác định bởi Guo et al. và Fessler et al. mã hóa DELE1, một loại protein ít được nghiên cứu nằm trong khoảng trống giữa hai màng ty thể và được liên kết với màng bên trong. Sự ức chế DELE1 đã ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa eIF2 α để đáp ứng với căng thẳng ty thể, cũng như sự ức chế OMA1. Những kết quả này phù hợp với một mô hình trong đó hai protein hoạt động ngược dòng kích hoạt HRI.

Cả hai nhóm đều báo cáo rằng rối loạn chức năng ty lạp thể khiến một mảnh DELE1 tích tụ trong cytosol thông qua quá trình phụ thuộc OMA1. Các nghiên cứu tiết lộ rằng phần DELE1 bị cắt đi vào cytosol liên kết với HRI và kích hoạt nó. Phù hợp với mô hình này, cả hai nhóm chứng minh rằng biểu hiện của dạng DELE1 bị cắt này trong cytosol là đủ để kích thích HRI và tăng biểu hiện CHOP và ATF4 trong trường hợp không có rối loạn chức năng ty thể.

Những nghiên cứu này rõ ràng thiết lập một liên kết bị thiếu trước đây giữa rối loạn chức năng ty thể và ISR. Tuy nhiên, hậu quả của việc kích hoạt ISR để đáp ứng với rối loạn chức năng ty thể vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Các dạng căng thẳng tế bào đa dạng kích hoạt ISR, đặt ra câu hỏi liệu ISR có được điều chỉnh theo dòng chảy của phosphoryl hóa eIF2 α để phù hợp với các điều kiện căng thẳng cụ thể hay không. Và làm thế nào ISR bảo vệ tế bào trong rối loạn chức năng ty thể không rõ ràng. Là sự giảm tổng hợp protein tổng thể là chức năng bảo vệ chính, hay sự bảo vệ chủ yếu là qua trung gian thông qua hoạt động của các yếu tố phiên mã liên quan đến ISR? Sẽ rất thú vị khi tìm hiểu liệu ATF4, CHOP hoặc ATF5 được điều chỉnh bởi một sửa đổi sau dịch mã để đáp ứng với rối loạn chức năng ty thể, bởi vì điều này có thể đưa ra một cách để điều chỉnh hành động của họ đối với loại căng thẳng khởi phát ISR. Trong các điều kiện này, các tế bào thiếu các thành phần của tín hiệu ISR được xử lý tốt hơn các tế bào có các thành phần tín hiệu đó.

Các phát hiện của Guo, Fessler và các đồng nghiệp tương ứng của họ cho thấy rằng việc kích hoạt ISR có thể bảo vệ hoặc không điều trị, tùy thuộc vào sự nhiễu loạn của ty thể liên quan. Quách et al. báo cáo rằng DELE1 và HRI thúc đẩy sự sống sót của các tế bào trong đó protease ty thể LONP1, làm suy giảm các protein bị hư hỏng trong ty thể, bị suy yếu. Và một số khía cạnh chưa biết của ISR có thể gây bất lợi cho các tế bào. Điều này đã được quan sát, ví dụ, khi Guo et al. các tế bào được xử lý bằng oligomycin, một phân tử ức chế enzyme ty thể ATP synthase (giúp tạo ATP) và khi Fessler et al. các tế bào được xử lý bằng carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP), khử cực màng trong ty thể.

Cả hai nghiên cứu đều sử dụng các tế bào động vật có vú nuôi cấy, chủ yếu dựa vào việc sản xuất năng lượng của chúng trên con đường trao đổi chất gọi là glycolysis, xảy ra trong cytosol, thay vì phụ thuộc vào sản xuất năng lượng từ ty thể. Do đó, sẽ rất thú vị khi biết liệu con đường mới được phát hiện này có hoạt động trong một số mô động vật có vú, chẳng hạn như cơ và dây thần kinh,

đặc biệt phụ thuộc vào năng lượng được tạo ra từ ty thể chứ không phải do glycolysis, và liệu con đường này có liên quan đến các bệnh khác nhau có thể kết quả từ rối loạn chức năng ty thể. Những nghiên cứu như vậy sẽ làm sáng tỏ thêm cách thức các tế bào theo dõi và điều chỉnh ty thể, và những cách thức mà các hệ thống này có thể thất bại trong quá trình lão hóa và bệnh tật. Bradford P. Tremblay & Cole M. Haynes, 04 MARCH 2020

Tài liệu tham khảo:

1. Dudek, J., Rehling, P. & van der Laan, M. *Biochim. Biophys. Acta* 1833, 274–285 (2013).
2. Moullan, N. et al. *Cell Rep.* 10, 1681–1691 (2015).
3. Pellegrino, M. W. et al. *Nature* 516, 414–417 (2014).
4. Sorrentino, V. et al. *Nature* 552, 187–193 (2017).
5. Pickrell, A. M. & Youle, R. J. *Neuron* 85, 257–273 (2015).
6. Guo, X. et al. *Nature* 579, 427–432 (2020).
7. Fessler, E. et al. *Nature* 579, 433–437 (2020).
8. Nargund, A. M., Pellegrino, M. W., Fiorese, C. J., Baker, B. M. & Haynes, C. M. *Science* 337, 587–590 (2012).
9. Tian, Y. et al. *Cell* 165, 1197–1208 (2016).
10. Zhao, Q. et al. *EMBO J.* 21, 4411–4419 (2002).
11. Pakos-Zebrucka, K. et al. *EMBO Rep.* 17, 1374–1395 (2016).
12. Hunt, T., Vanderhoff, G. & London, I. M. *J. Mol. Biol.* 66, 471–481 (1972).
13. Quirós, P. M. et al. *J. Cell Biol.* 216, 2027–2045 (2017).
14. Zhang, K., Li, H. & Song, Z. *EMBO Rep.* 15, 576–585 (2014).