

Charakterisierung der Freisetzung von mtDNA und der angeborenen Immunität bei mitochondrialem Nukleotid-Ungleichgewicht

Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass verschiedene mitochondriale Moleküle als schadenassoziierte molekulare Muster (DAMPs) fungieren können, welche von unterschiedlichen zellulären Signalwegen erkannt werden und zu einer Entzündungsreaktion führen können. Eines dieser mitochondrialen DAMPs ist die mitochondriale DNA (mtDNA) selbst. Neueste Erkenntnisse deuten auf einen neuartigen Freisetzungsweg von mtDNA über „mitochondrial derived vesicles“ (MDVs) bei mitochondrialem Stress hin. Die Formierung von MDVs dient als mitochondrialer Qualitätskontrollweg (MQC), um die mitochondriale Fitness aufrechtzuerhalten. In dieser Studie untersuchten wir die Auswirkungen eines gestörten mitochondrialen Nukleotid-Haushalts auf die Freisetzung von mtDNA und die angeborene Immunität. Wir identifizierten ein mitochondriales Nukleotid-Ungleichgewicht, sowohl nach chemischer Behandlung als auch nach genetischer Depletion der i-AAA-Protease *YME1l* oder der mitochondrialen Exonuklease *MGME1*, als bisher unbeschriebenen Auslöser der mtDNA-Freisetzung über MDVs. Durch die Charakterisierung von *MGME1*-defizienten Modellen *in vitro* und *in vivo* konnten wir feststellen, dass der Verlust von *MGME1* eine MDV-vermittelte mtDNA-Freisetzung induziert, die anschließend den extrazellulären Transport von mtDNA über EVs (extrazelluläre Vesikel) stimuliert. Durch die detaillierte Analyse der zytosolisch freigesetzten mtDNA mit Hilfe von digitaler PCR konnten wir zeigen, dass durch den Verlust von *MGME1* mtDNA-Fragmente anstatt ganzer Nukleotide extrazellulär transportiert werden. Darüber hinaus zeigen wir, dass der extrazelluläre Transport von mtDNA-Fragmenten bei Nukleotid-Ungleichgewicht ausreicht, um eine nicht-zellautonome angeborene Immunantwort zu induzieren. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass, entgegen früheren Berichten, immun-stimulierende Cargos durch MDVs aufgenommen und für den extrazellulären Transport bestimmt werden können, und unterstreichen die entschieden kontextspezifische Frachtselektivität von MDVs und EVs. Unsere Arbeit erweitert das aktuelle Verständnis des mitochondrialen Nukleotid-Stoffwechsels und dessen Beitrag zur mitochondrialen Funktion in Gesundheit und Krankheit und definiert einen neuartigen Stressor, der die Absonderung von MDVs stimuliert. Die gezielte Beeinflussung des zellulären Nukleotid-Stoffwechsels und der MDV-vermittelten mtDNA-Freisetzung könnte neue therapeutische Ansätze für entzündliche Erkrankungen bieten, die mit der Beteiligung von mtDNA in Verbindung stehen, einschließlich verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen und Krebs.