

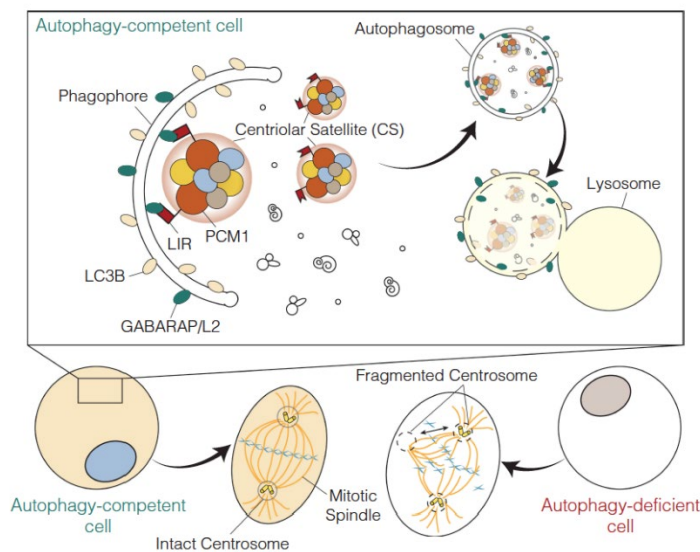
Årets højdepunkter

Selektiv autofagi opretholder centrosomets integritet og den fejlfrie mitose ved at fjerne de centriolære satellitter.

-Holdgaard SG et al, Nat Commun. 2019 Sep 13;10(1):4176.

Doryfagi er en ny type selektiv autofagi hvorved centriolære satellitter fjernes fra centrosomet.

Centrosomet er det vigtigste center for organisering af mikrotubuli og ansvarligt for den ligelige fordeling af DNA under celledelingen ved at organisere dannelsen af den mitotiske spindel. Udover celledeling omfatter centrosomets funktioner en lang række cellulære processer, såsom cellemigration, ciliogenese, cellepolaritet og cellebinding, der alle spiller en vigtig rolle i kræftbiologi. Sammensætningen af centrosomet styres af centriolære satellitter (CS), store proteinkomplekser, hvis samling afhænger af proteinet PCM1, der fungerer som en stilladsfaktor. Ved at udnytte den farmakologiske og genetiske hæmning af makroautofagi har vi set, at celler med manglende autofagi udviser en mitotisk forsinkelse efterfulgt af ubalanceret kromosomadskillelse og dannelse af mikronuclei, hvilket i sidste ende fører til post-mitotisk celledød. Eftersom analysen af centrosomets sammensætning afslørede en ophobning af specifikke centrosomproteiner i CS i autofagimanglende celler, overvejede vi, om dette kunne være grunden til den manglende CS funktion og ophobning, og vi opstillede derfor en hypotese om makroautofagis rolle i nedbrydningen af dem. Ved hjælp af proteomiske og biokemiske tilgange, koblet med genetiske modeller og databehandlingsmodeller, har vi vist, at CS faktisk er et ægte grundlag for autofagi. Vi blev således i stand til på aminosyreniveau at identificere samspillet mellem PCM1 og autofagireceptoren GABARAP som værende ansvarligt for den CS selektive autofagi, som vi har benævnt *doryfagi* (fra det græske ord for satellit, "doryphoros"). Opsummerende kan siges, at vi har beskrevet en ny, selektiv autofagiproces, der har ansvaret for vedligeholdelse af funktionsdygtige CS og centrosom. Skønt vore studier fokuserer på celledeling, forventer vi, at doryfagi påvirker alle centrosomrelaterede funktioner, og at det vil være særlig interessant, set fra en kræftsynsvinkel. Vore fund rejser en lang række spørgsmål, som i øjeblikket gøres til genstand for yderligere studier, og de kunne være et første skridt på vej mod nyskabende tilgange til kræftmedicin.



Skematisk model, der illustrerer nedbrydning af centriolære satellitter ved selektiv autofagi. Det centriolære satellit (CS) protein PCM1 binder GABARAP/L2 direkte gennem et LIR motif. Denne interaktion medierer selektiv opslugning af CS'er mærket til nedbrydning i phagophorer. Især hæmning af makroautofagi resulterer i tab af integriteten i det pericentriolære materiale, hvilket påvirker centrosom stabilitet og forårsager atypisk mitose.