



【字体: 大 中 小】

## 我国科学家揭示铁死亡在肝纤维化发病机制中的关键机制

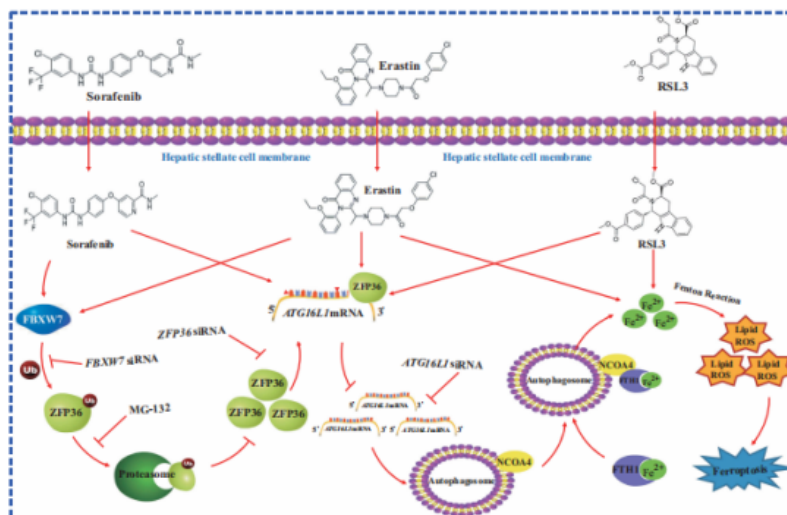
日期: 2021年01月28日 10:37 来源: 科技部

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理过程, 目前临床尚无有效的抗肝纤维化治疗药物。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 活化是肝纤维化发生发展的核心环节, 靶向诱导HSC死亡是防治肝纤维化的有效措施。铁死亡 (Ferroptosis) 是近年来发现的一种全新的细胞死亡方式, 靶向诱导HSC铁死亡有望成为肝纤维化治疗的新策略。

2020年8月16日, 我们科学家在国际著名期刊Autophagy杂志发表文章 “RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cell s”。首次揭示铁死亡在肝纤维化发病机制中的关键机制。

科研团队发现临床药物sorafenib以及临床前药物erastin能够靶向诱导活化型HSC发生铁死亡, 且这一过程依赖于RNA结合蛋白ZFP36/TTP表达水平的下调。进一步的机制研究发现, sorafenib与erastin能够促进泛素化连接酶FBXW7靶向识别ZFP36蛋白氨基酸序列 “SFSGLPS”, 诱导ZFP36发生泛素化降解, 导致ZFP36蛋白表达水平降低。表达水平降低的ZFP36蛋白与自噬关键基因ATG16L1 mRNA 3' UTR中的 “UUAUUUUU” 碱基序列特异性结合减少, 使ATG16L1 mRNA更加稳定, 促进ATG16L1蛋白表达, 促进整体自噬水平, 诱导NCOA4与FTH1结合, 靶向降解储铁蛋白, 过度释放铁离子, 最终导致HSC铁死亡的发生。

该项工作主要创新点包括: 首次明确泛素连接酶FBXW7靶向识别ZFP36蛋白氨基酸序列 “SFSGLPS”, 诱导ZFP36发生泛素化降解, 对ZFP36在铁死亡中的翻译后修饰提出了新见解; 首次明确RNA结合蛋白ZFP36通过影响自噬关键基因ATG16L1 mRNA稳定性调控HSC铁死亡进程, 为进一步从转录后水平揭示铁死亡调控机制提供新的视角。



论文链接: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1687985>



打印本页

关闭窗口



版权所有：中华人民共和国科学技术部

地址：北京市复兴路乙15号 | 邮编：100862 | 地理位置图 | 京ICP备05022684 | 网站标识码bm06000001