



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)[首页 > 科研进展](#)

## 研究发现线粒体外膜蛋白FUNDC2介导阿霉素引起的铁死亡和心肌损伤的机制

2022-08-31 来源：动物研究所

【字体：大 中 小】



语音播报



阿霉素 (Doxorubicin) 是目前临床上使用的一种广谱抗肿瘤药物，对多种肿瘤均有治疗作用。然而，阿霉素能引起扩张型心肌病伴心肌细胞死亡增强，严重时可导致心力衰竭。心脏毒性很大程度上限制了它在临床上的使用。铁死亡是近年来新发现的细胞程序性死亡形式，其主要标志是铁依赖的脂质过氧化物的增加。研究表明，阿霉素能引起心肌细胞的铁死亡，同时铁死亡的抑制剂能明显减轻阿霉素的心肌毒性。细胞的细胞膜中产生抗氧化剂谷胱甘肽 (GSH)，会通过线粒体内膜的特定孔道蛋白SLC25A11 (solute carrier family 25 member 11) 被转移到线粒体中，发挥抗氧化功能。然而，在铁死亡应激条件下，线粒体内的GSH水平是如何被调控的分子机制仍不清楚。FUNDC2是一个线粒体外膜蛋白，前期研究表明其可能通过调控AKT信号通路参与缺氧诱导的血小板死亡调控，但FUNDC2蛋白的其他功能及其在铁死亡中的作用有待进一步研究。

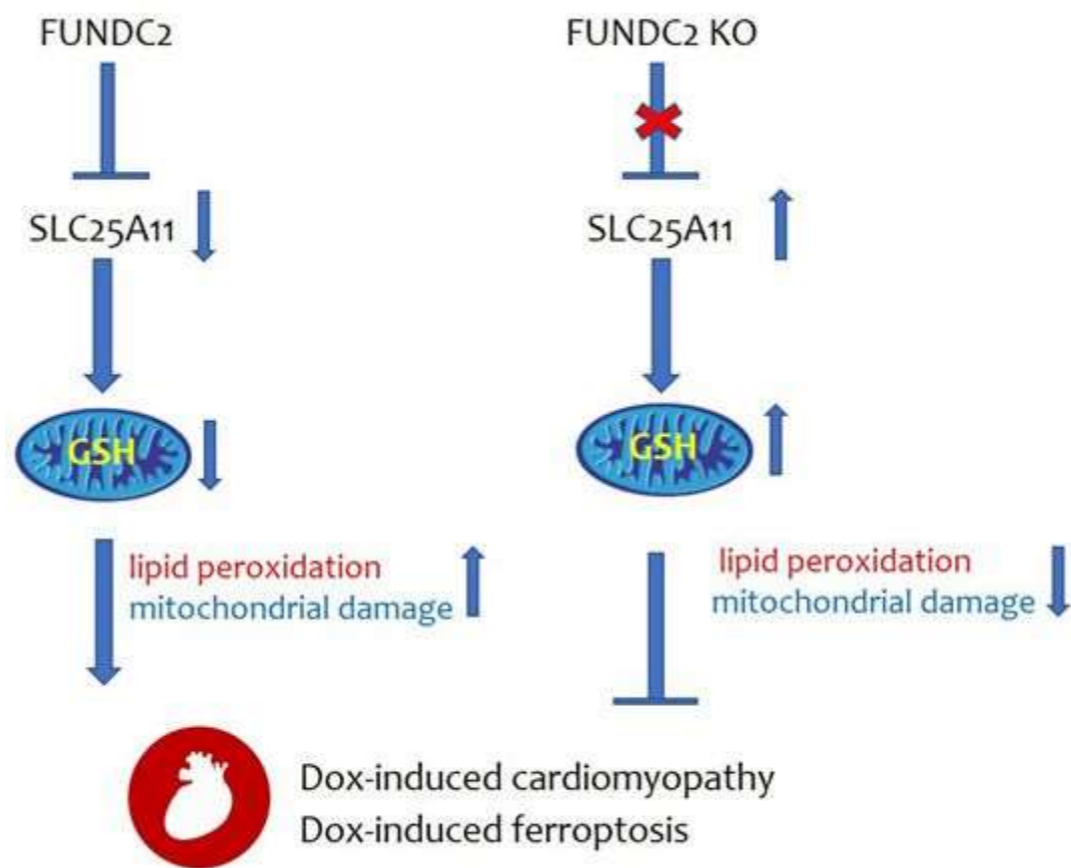
8月29日，中国科学院动物研究所刘垒课题组与南开大学陈佳课题组在《美国国家科学院院刊》(PNAS) 上，发表了题为Mitochondrial outer membrane protein FUNDC2 promotes ferroptosis and contributes to doxorubicin (DOX)-induced cardiomyopathy的研究成果，阐明了线粒体外膜蛋白FUNDC2通过调控SLC25A11蛋白稳定性促进铁死亡，从而参与阿霉素诱导的心肌病的分子机制。

研究发现，尽管FUNDC2蛋白在心脏中表达量较高，但FUNDC2敲除的小鼠心脏功能正常。而当利用阿霉素处理小鼠后，FUNDC2敲除的小鼠能够抵抗其引起的心脏功能下降和心肌纤维化，FUNDC2的敲除能抑制阿霉素引起心肌细胞线粒体形态的改变和铁死亡发生，提示FUNDC2在阿霉素引起的心肌损伤中发挥重要作用。同时，细胞水平的研究发现FUNDC2的敲除或敲减也可抑制Erastin和阿霉素引起的铁死亡，而这种抑制作用与线粒体内的GSH含量密切相关。进一步的机制研究表明，FUNDC2与线粒体内膜的GSH转运蛋白SLC25A11有直接的互作，铁死亡刺激情况下，两者的互作增强，降低SLC25A11稳定性和二聚体的形成，引起线粒体内GSH含量下降，线粒体发生氧化损伤和形态功能异常，导致脂质过氧化和铁死亡；FUNDC2缺失后，SLC25A11蛋白稳定性增强，同时形成更多功能性的二聚体，使线粒体内的GSH含量上升，从而能抵抗铁死亡的发生。



该研究聚焦线粒体外膜蛋白FUNDC2对阿霉素引起的铁死亡和心肌病调控，揭示了FUNDC2-SLC25A11轴通过调控线粒体GSH量参与铁死亡的分子机制。该研究有助于进一步探索线粒体稳态与铁死亡及相关疾病关系，为相关疾病的预防和治疗提供了新思路。研究工作得到国家自然科学基金重大项目/重大研究计划项目、国家重点研发计划的支持。

[论文链接](#)



FUNDC2介导阿霉素引起的铁死亡和心肌病的模式图

责任编辑：侯茜

打印



更多分享

» 上一篇：植物所等在未来中国陆地碳汇及其抵消能源二氧化碳排放研究中取得进展

» 下一篇：古脊椎所等在英国中侏罗世异兽化石系统研究中获进展



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm4800002

地址：北京市西城区三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114（总机） 86 10 68597289（总值班室）

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

