
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

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19842.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

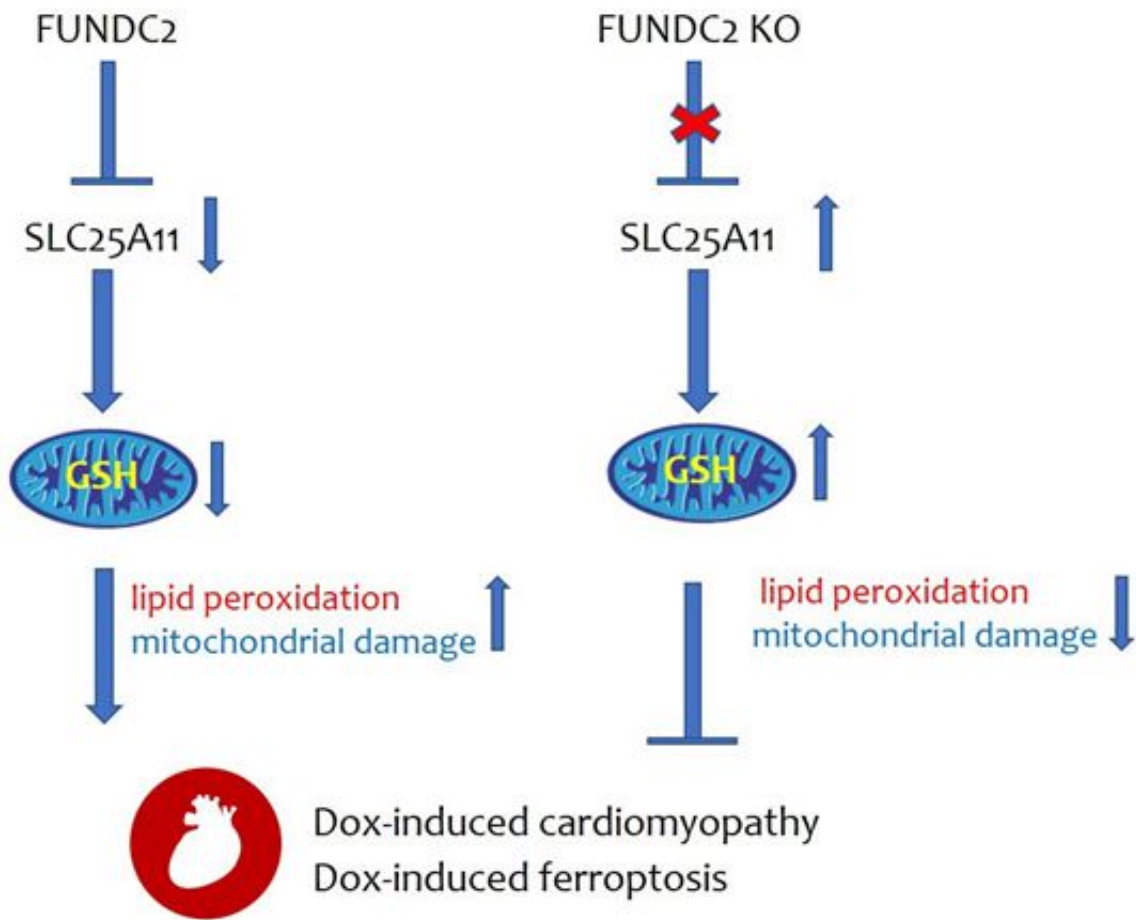
阿霉素（Doxorubicin）是目前临床上使用的一种广谱抗肿瘤药物，对多种肿瘤均有治疗作用。然而，阿霉素能引起扩张型心肌病伴心肌细胞死亡增强，严重时可导致心力衰竭。心脏毒性很大程度上限制了它在临床上的使用。铁死亡是近年来新发现的细胞程序性死亡形式，其主要标志是铁依赖的脂质过氧化物的增加。研究表明，阿霉素能引起心肌细胞的铁死亡，同时铁死亡的抑制剂能明显减轻阿霉素的心肌毒性。细胞的细胞膜中产生抗氧化剂谷胱甘肽（GSH），会通过线粒体内膜的特定孔道蛋白SLC25A11（solute carrier family 25 member 11）被转移到线粒体中，发挥抗氧化功能。然而，在铁死亡应激条件下，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研究组与南开大学陈佺课题组在《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

研究团队单位：动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发