研究揭示心肌梗死过程中蛋白翻译调控心肌细胞铁死亡机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38016.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！

研究揭示心肌梗死过程中蛋白翻译调控心肌细胞铁死亡机制

。铁死亡是由铁代谢紊乱与脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式，与缺血性心脏损伤相关。然而，在急性心肌梗死中铁死亡的作用与机制仍不清楚。乙醛脱氢酶2（ALDH2）在清除脂质过氧化产物和饮酒产生的乙醛代谢中发挥关键解毒作用。ALDH2有一个单核苷酸多态性（SNP）——ALDH2 rs671 （ALDH2*2），该突变导致第504位谷氨酸被赖氨酸取代，进而降低酶活性，表现为携带者饮酒后易出现脸红反应。前期流行病学研究与临床数据显示，ALDH2*2与心肌梗死风险增加相关，但该突变是否通过调控心肌细胞代谢并加剧铁死亡，进而促进心梗后心功能衰竭，仍是心血管领域关注的科学问题。

近日，中国科学院上海营养与健康研究所等，发现了铁死亡相关蛋白翻译调控铁死亡的作用，并揭示了铁死亡调控新的分子机制。

研究发现，ALDH2*2通过促进铁死亡相关基因mRNA的选择性翻译，加剧了心肌梗死后的急性心衰。具体而言，ALDH2*2因ALDH2突变造成蛋白水平下调，通过释放eIF3E因子打破了其与真核翻译起始复合物eIF3之间的相互作用，促进eIF3E – eIF4G1 – mRNA复合物形成，驱动铁死亡关键基因TFRC和ACSL4等mRNA的特异性翻译，导致心肌细胞铁死亡加剧，促进心功能恶化。

研究结合靶向氧化脂质组学与代谢组学技术，对急性心衰患者进行了基因分型与组学分析，发现ALDH2*2携带者在心梗后出现更严重的心衰表现。脂质组学数据显示，ALDH2*2患者血浆中铁死亡特征性脂质代谢物升高，且辅酶Q_{10}
与四氢生物蝶呤等抗氧化分子水平下降，这表明脂质过氧化水平上升和抗氧化防御受损。该特征为铁死亡参与ALDH2*2携带者急性心衰提供了临床代谢学证据。

在小鼠心梗模型中，该研究进一步验证了上述机制，并阐明了ALDH2*2变异通过“翻译调控—铁死亡”轴加重急性心衰的新机制。

相关研究成果发表在*Circulation*上。研究工作得到自然科学基金委员会等的支持。

论文链接

乙醛脱氢酶2调控蛋白翻译影响心肌铁死亡的分子机制

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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转发