

降,细胞中 ROS 生成与蛋白羰基化水平显著升高,细胞 LDH 释放增多,呼吸链复合体 I 亚单位蛋白表达与活性均降低。

3 讨论

严重烧伤后,线粒体功能改变是引起烧伤后心肌功能障碍的重要原因。本研究观察到 9 个线粒体蛋白的表达在烧伤前后发生改变,根据其生理功能将这些蛋白分为 6 类:(1)分子伴侣蛋白,包括 TRAP1。TRAP1 是一种定位于线粒体,与热休克蛋白 90 同源,相对分子质量约为 75×10^3 的蛋白质,主要参与细胞凋亡调控。(2)氨基酸代谢相关酶,包括甲基丁烯酰辅酶 A 羧化酶 1 α ,在亮氨酸代谢中催化代谢产物 3-甲基巴豆酰辅酶 A 转化成 3-甲基戊烯二酸单酰辅酶 A。(3)脂肪酸代谢相关酶,包括电子 ETF-QO、长链与短链乙酰辅酶 A 脱氢酶。ETF-QO 的主要作用是接受线粒体基质中电子传递链的电子并将它们传递到线粒体内膜的泛醌上,即将还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)的电子传递到辅酶 Q 形成氧化型黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)和还原型辅酶 Q。当 ETF-QO 缺陷时,不能将 FADH₂ 还原为 FAD,因此使得以 FAD 为氢受体的脱氢酶不能正常发挥作用,这些脱氢酶包括脂肪酸 β 氧化的所有乙酰辅酶 A 脱氢酶与一些氨基酸分解代谢酶。在脂肪酸 β 氧化的第 1 步脱氢反应中,超长链、长链、中间链与短链乙酰辅酶 A 脱氢酶 4 个同工酶共同参与,乙酰辅酶 A 脱氢酶的缺陷会限制三羧酸循环的底物供应并引起游离脂肪酸聚集。(4)三羧酸循环相关酶,包括 NADP

依赖的苹果酸酶 3。该酶是三羧酸循环中的一个氧化脱羧酶,催化 L-苹果酸转变为丙酮酸和二氧化碳,并将 NADP 还原为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。(5)蛋白合成相关蛋白,包括 EF-Tumt。(6)呼吸链蛋白,包括 NADH 脱氢酶(泛醌)黄素蛋白 1 和 ATP 合酶 F1 复合体 α 亚单位。它们是核基因编码的呼吸链复合体 I 和 V 的亚单位。上述前 8 种蛋白表达降低引起呼吸功能损伤、ROS 生成增加、抗氧化能力损伤等生物效应。ATP 合酶 F1 复合体 α 亚单位表达的增高可能为抵抗上述各种损伤的内源性保护机制。

综上,本研究首次揭示了烧伤后心肌线粒体蛋白的表达改变。伴随线粒体蛋白的差异表达,笔者观察到烧伤后心肌线粒体中呼吸链复合体 I 活性下降,ROS 产生和蛋白羰基化水平增高并伴随心排量下降。结合分析差异表达线粒体蛋白的相关功能,笔者假设烧伤后 EF-Tumt 表达降低在介导上述损害中发挥重要作用。进一步体外培养心肌细胞,并以 siRNA 干扰 EF-Tumt 表达证实了该假设。该研究为防治烧伤后早期心肌损害提供了新线索。

[本文已以英文发表,全文见于“Zhang DX, Yan H, Hu JY, et al. Identification of mitochondria translation elongation factor Tu as a contributor to oxidative damage of postburn myocardium. J Proteomics, 2012, 77:469-479”]

(收稿日期:2013-01-31)

(本文编辑:谢秋红)

· 科技快讯 ·

严重烧伤后大鼠心肌自噬的研究

自噬是细胞内大分子降解的重要途径。正常情况下,细胞内基础水平的自噬对于维持其自身稳态具有重要意义,缺血缺氧等刺激可显著激活自噬,但其生物学意义尚具争议,因此成为目前缺氧损伤相关研究的热点。本研究探讨了自噬在严重烧伤大鼠心肌功能不全中的作用。研究采用 30% TBSA III 度烧伤的 SD 大鼠模型,分别检测自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 在伤后 0、1、3、6 和 12 h 的蛋白表达。采用免疫荧光法检测伤后各时相点心脏内自噬性、凋亡性和肿胀性细胞死亡。在离体心脏 Langendorff 模型中检测伤后 6 h 的心功能变化,以西罗莫司激活自噬和 3-甲基腺嘌呤抑制自噬后检测自噬改变。在离体心脏 Langendorff 模型中,应用血管紧张素转换酶抑制剂依那普利拉、血管紧张素受体 I 阻断剂氯沙坦和活性氧簇抑制剂二亚苯基碘灌注,检测其对烧伤后心脏功能的影响。结果显示,伤后 3 h 起在心肌中检测到自噬性细胞死亡,其发生率约为总心肌细胞的 $(0.008 \pm 0.001)\%$,并于伤后 12 h 持续增加到 $(0.022 \pm 0.005)\%$ 水平。在对照组心脏中未见自噬性细胞死亡。与细胞凋亡相比,自噬性细胞死亡出现的时间早、数量多。在伤后 6 h 离体心脏实验中,西罗莫司能够增强细胞自噬并降低心功能,而 3-甲基腺嘌呤则发挥相反的作用。依那普利拉、氯沙坦和二亚苯基碘都具有抑制自噬、增强心功能的作用。研究者认为,严重烧伤使心肌自噬增多,自噬性死亡最早出现在伤后 3 h,这可能会导致烧伤后心功能不全。血管紧张素 II 和活性氧簇可能通过调节细胞信号转导,在这个过程中发挥重要作用。

朱明华,编译自《PLoS One》,2012,7(6):e39488;黄跃生,审校