



齐齐哈尔医学院附属第三医院

The Third Affiliated Hospital Of Qiqihar Medical University

齐齐哈尔市肿瘤医院

Qiqihar Cancer Hospital

细胞死亡 --铁死亡(二)

中心实验室

池涛

文献速递

Review > Cell. 2022 Jul 7;185(14):2401-2421. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.003.

Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications

Brent R Stockwell¹

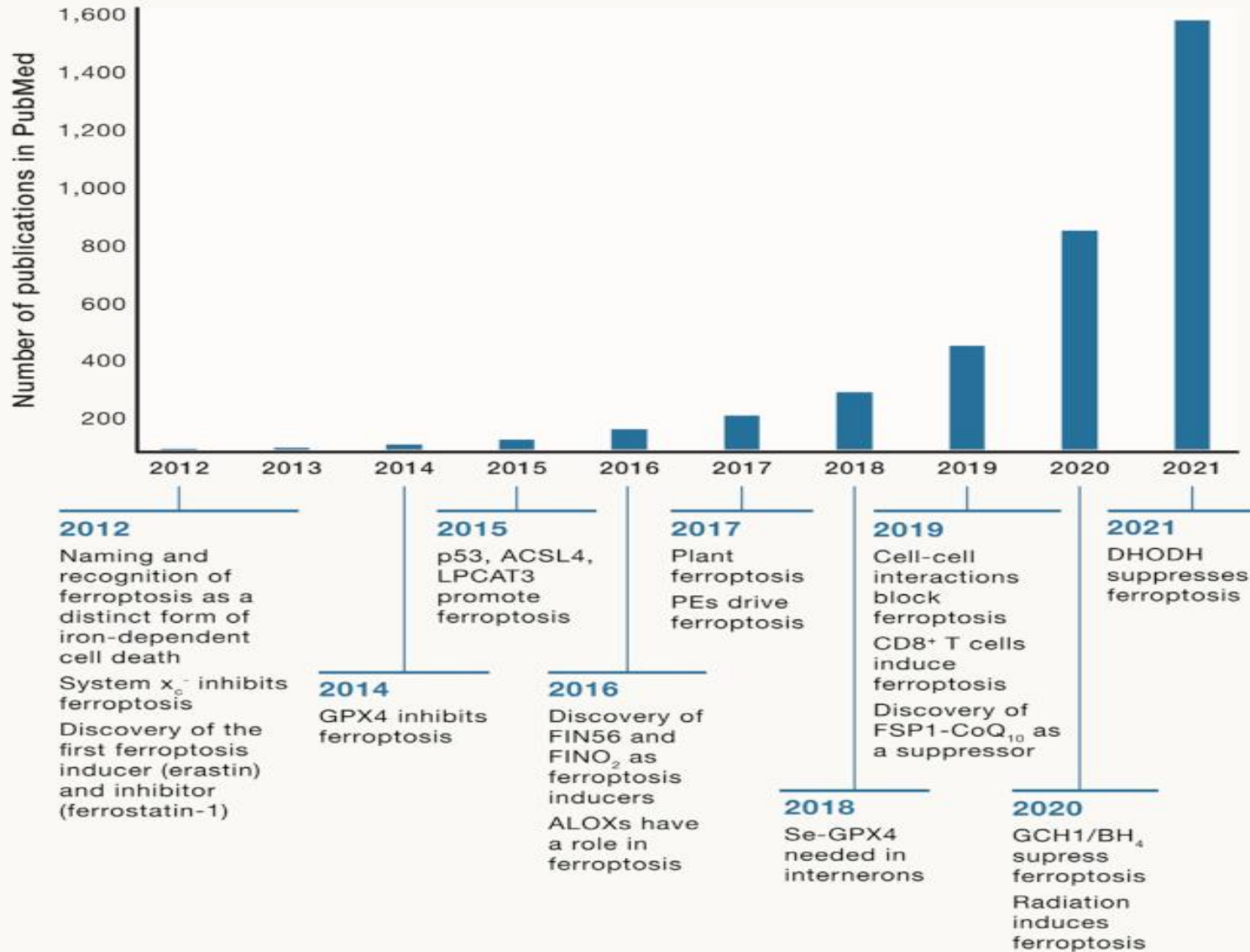
IF= 66.85

Affiliations + expand

PMID: 35803244 PMCID: PMC9273022 DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003

铁死亡 (ferroptosis) 是在十年前被发现的一种独特的细胞死亡方式，由铁依赖的脂质过氧化驱动并因此得名。铁死亡与多种从发育到衰老、免疫与癌症的生物学景况密切相关。这篇综述将在新陈代谢、活性氧生物学和铁生物学的框架体系内探讨这种细胞死亡形式的关键调节因子。并将重点介绍铁死亡领域的重要概念和主要的待解决的问题。以期在未来的十年中，有望在铁死亡的调控机制，以及利用铁死亡来促进治疗方面取得进一步突破。

一、铁死亡



二、铁死亡分子机制的发现

细胞代谢机制，活性氧（ROS）的调控，铁的调节

1. 氨基酸和脂质代谢机制的理解为铁死亡的发现提供了基础

1955年，Harry Eagle：氨基酸半胱氨酸（cys）对于小鼠成纤维细胞株L和Hela细胞系的存活和生长至关重要；

1973年，Jerry Mitchell 发现对乙酰氨基酚引起的大鼠肝性坏死是谷胱甘肽（GSH）和cys依赖性的。

1977年，Shiro Bannai，胱氨酸（cys的氧化形式）的消除会造成GSH 耗竭相关的细胞死亡，可以通过摄入维生素E来预防。

二、铁死亡分子机制的发现

2.脂质代谢的关键机制

Michel Eugene Chevreul于1823年分离出了脂肪酸

1929年，Burr夫妇George和Mildred发现并报道了多不饱和脂肪酸

1813年 Nicolas-Louis Vauquelin、1846年 Theodore-Nicolas Gobley 和 1874年 Johann Wilhelm Thudichum 的研究发现了磷脂 (PLs)，这是细胞膜的关键组成部分。

当PUFA是膜脂（如PLs）的一部分的时候，它将成为铁死亡的过氧化底物。

二、铁死亡分子机制的发现

3. 研究人员阐明了生物分子氧化损伤的生物学意义

氧化剂过氧化氢由 Louis Jacques Thenard 在 1818 年合成，分解 H_2O_2 的生物学机制由 Christian Friedrich Schonbein 在 1863 年、Oscar Loew 在 1900 年、Otto Warburg 在 1923 年、Kurt Stern 在 1930 年代和 Gordon Mills 在 1965 年逐一解析。

1980 年，Shiro Bannai 和 Emi Kitamura 发现了系统 xc- (system xc-) 是摄取胱氨酸的反向转运蛋白，胱氨酸是谷胱甘肽 (GSH) 的氨基酸类关键组成成分。GSH 可以阻止过氧化氢等氧化剂引发的 “氧化应激 (oxidative stress) ” (这是 Helmut Sies 在 1985 年创造的一个术语) 。

二、铁死亡分子机制的发现

4. 研究人员发现了铁及其代谢的生物学重要性。

1713 年 Lemery 和 Geoffroy 在人体中发现了铁

1876 年，Henry John Horstman Fenton 发现铁盐可与过氧化物反应产生羟基自由基，提出了现在以他的名字命名的反应 ($\text{Fe}^{2+} + \text{HOOH} / \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}\cdot$)。

1937 年，Vilem Laufberger 成功结晶并发现了一种重要的铁储存蛋白—铁蛋白，它将铁螯合为 Fe(III) ，以防止芬顿反应。

1945 年，Carl Holmberg 和 Carl Bertil Laurell 发现了以转铁蛋白 (Tf) 形式进行的铁转运的主要机制。研究发现，小鼠对细胞内病原体的抗性由被称为“天然抗性相关巨噬细胞蛋白” (NRAMP1) 的基因控制。还有别的研究发现了一个相关基因，将其称为 NRAMP2，DMT1 铁转运蛋白的发现便源于此。Nancy Andrews 发现 NRAMP2，后来更名为 DMT1，是小鼠小红细胞性贫血的遗传原因，也是研究人员在长期寻找的铁转运蛋白。连同铁输出蛋白 ferroportin (FPN) 的发现，这些研究为我们理解铁在细胞内的稳态奠定了基础。

二、铁死亡分子机制的发现

2001年至2003年，作者的实验室对HRASV12进行选择致死小分子高通量筛选，并由此发现了一种新化合物，我们将其命名为erastin（用于杀灭RAS突变细胞），它能够诱导非凋亡的细胞死亡，这种诱导效应取决于氧化应激水平和细胞铁的积累。

作者进一步进行了更大范围的筛选，并筛选到了新的化合物，其中就包括RAS-selective-lethal-3 (RSL3)，它同样诱导非凋亡的、铁依赖的氧化型细胞死亡。2008年，Marcus Conrad等人的研究报道，GPX4的遗传缺失诱导了一种由脂质过氧化驱动的非凋亡细胞死亡，这种死亡方式可以被 α -生育酚抑制，同时过表达系统xc-轻链可以保护细胞免受这种由脂质过氧化诱导的非凋亡细胞死亡。2012年，作者和包括Scott Dixon在内的实验室成员提出了一种铁依赖的受调控的细胞死亡的概念，它不同于细胞凋亡、不受调控的坏死和程序性坏死，称之为铁死亡。

作者发现，erastin通过抑制xc-系统摄取胱氨酸，导致cys和GSH的耗竭，来诱导铁死亡。而RSL3诱导铁死亡的分子靶标是GPX4，早期报道GPX4控制一种非凋亡形式的氧化性细胞死亡，与这一发现一致，同时GPX4也被确定为铁死亡调控的中心。

二、铁死亡分子机制的发现

5. 铁死亡是由特定膜脂的过氧化作用进行最终驱动的

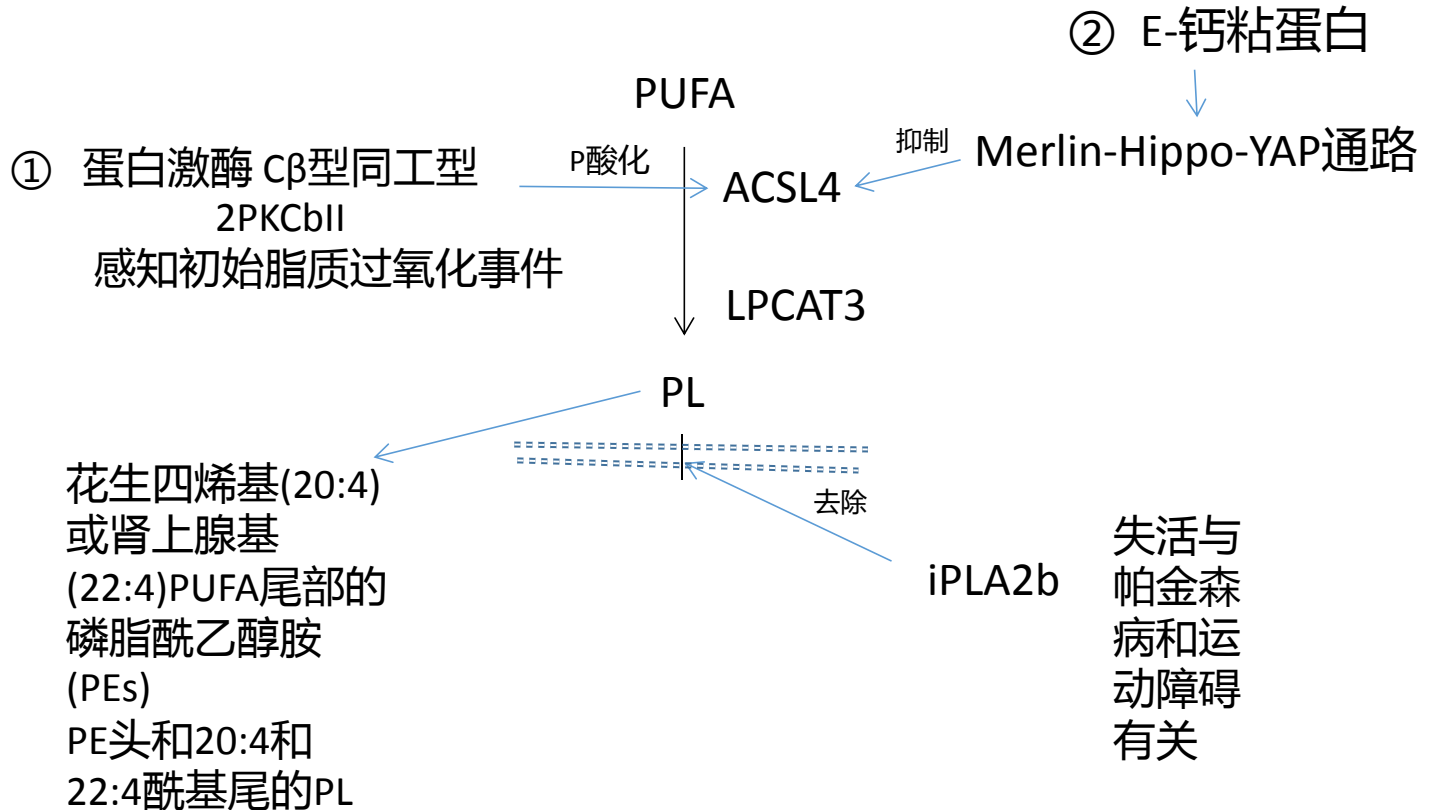
只有脂质中的特定碳原子易受过氧化作用，因为该反应涉及过氧基 (O-O) 取代与碳原子相连的氢原子；因此，脂质发生过氧化的倾向取决于其碳氢键的强度。由于在相邻的C=C双键之间存在异常弱的C-H键，因此PUFA特别容易发生过氧化。因此在最初，人们认为游离PUFA似乎就是铁死亡的驱动因素。

然而发表于2015年至2017年的几篇论文表明，游离脂肪酸并不是铁死亡的驱动因素，而是需要活化PUFA并将其掺入膜脂中，以便产生致命性的过氧化物。

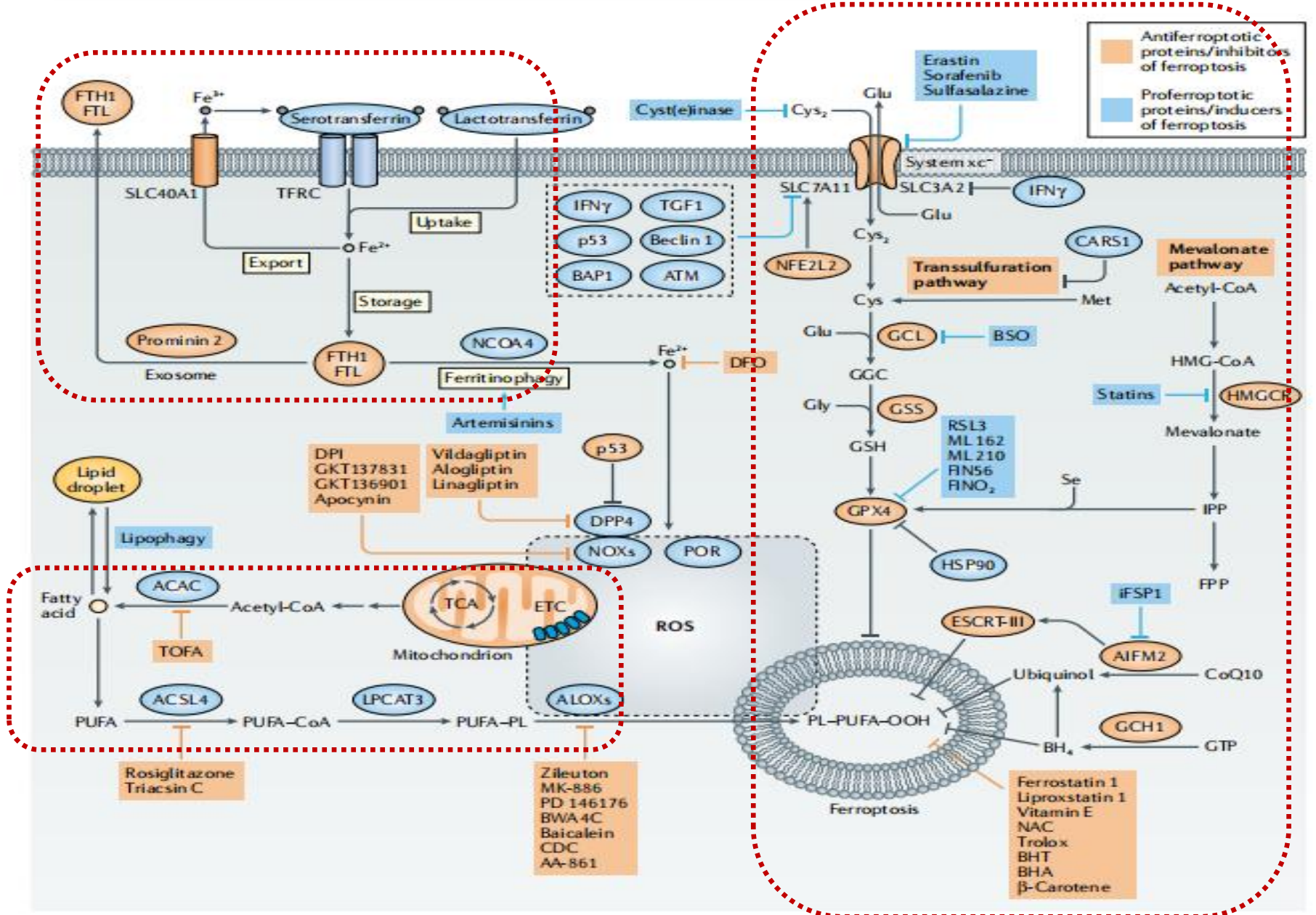
鉴定驱动细胞死亡的特定脂质，以及促进其生成和掺入细胞膜的酶，是过去十年铁死亡研究的一个重要发现。

二、铁死亡分子机制的发现

特定膜脂的过氧化作用



三、铁死亡的分子调控机制



谢谢！