

铁死亡发生机制的研究进展*

周文博 孔晨飞 秦高伟 王媛媛 刘新** 王晓峰**

(吉林大学中日联谊医院口腔科, 长春 130000)

摘要 铁死亡(ferroptosis)是近几年发现的一种新的细胞死亡方式,是在小分子物质诱导下发生的氧化性细胞死亡,具有铁离子依赖性.其发生是细胞内脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成与降解的平衡失调所致.铁死亡诱导剂通过不同的通路直接或间接作用于谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPXs),导致细胞抗氧化能力降低、ROS堆积、最终引起细胞氧化性死亡.铁死亡与帕金森综合征、胰腺癌等多种疾病相关,并发现可以通过激活或抑制铁死亡来干预疾病的发展,因此铁死亡成为近年来的研究热点.本文就铁死亡的发现、特点、发生机制及其与疾病的关系展开论述,将近年研究成果进行总结,期望为以铁死亡为基础的疾病治疗提供参考.

关键词 铁死亡, 铁, 活性氧, 过氧化物酶

学科分类号 Q255, R453

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0136

细胞死亡是细胞生命现象的终结,对机体的生存、发展有着重要的作用.坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)是最常见的两种细胞死亡形式.随着细胞凋亡研究的不断深入,越来越多的现象已经无法用凋亡来解释.近些年,研究者陆续发现了其他细胞死亡方式,如细胞自噬(autophagy)、坏死性凋亡(necroptosis)、细胞焦亡(pyroptosis)、铁死亡(ferroptosis)等.其中,铁死亡是铁依赖性的、非细胞凋亡性的细胞死亡形式,以脂质活性氧(ROS)堆积为特点^[1].由于铁死亡的激活可以导致肿瘤细胞的死亡,而其抑制又可防止神经退行性疾病的发生,因此铁死亡成为了近年的研究热点.

1 铁死亡的发现及特点

Dolma 等^[2]于 2003 年发现了喜树碱(camptothecin, CPT)和一种新的化合物 erastin,能够选择性致死表达 RAS^{V12} 蛋白的肿瘤细胞,但是其致死机制却不同:喜树碱诱导的细胞死亡会呈现出细胞核形态的改变、DNA 片段化、出现活性胱天蛋白酶 3(caspase3),并且这个过程可以被 caspase 抑制剂所抑制;然而,erastin 诱导的细胞死亡,却不能检测到上述现象,无细胞核形态变化、DNA 片段化,以及 caspase3 的活化,并且这

个过程不能被 caspase 抑制剂所逆转.因此 erastin 诱导的细胞死亡是一种新的死亡形式.随后 Yang^[3]和 Yagoda 等^[4]发现这种死亡形式可以被铁螯合剂所抑制,且伴有细胞内活性氧的增多,同时发现了另一种可引起此种死亡形式的化合物——ras 选择性致死化合物(ras-selective-lethal compound3, RSL3).Dixon 等^[5]根据其特点,于 2012 年正式将此种死亡形式命名为铁死亡:一种铁依赖性的,以细胞内活性氧堆积为特征的非细胞凋亡形式的细胞死亡.

铁死亡不具有细胞凋亡的形态学特征,没有传统细胞凋亡时出现的现象,如细胞皱缩、染色质凝集、凋亡小体的形成、细胞骨架的解体等现象的发生,但是通过电子显微镜,可以观察到线粒体明显皱缩伴膜密度增加^[4],这是细胞凋亡所没有的.同时,铁死亡不能被细胞凋亡、细胞焦亡、细胞自噬的抑制剂所抑制,却可以被铁螯合剂、抗氧化剂等

* 国家自然科学基金资助项目(81402395).

** 通讯联系人.

刘新. Tel: 13604319399, E-mail: liuxinxin_99999@163.com

王晓峰. Tel: 13756255115, E-mail: xiaofeng2238@sina.com

收稿日期: 2017-09-27, 接受日期: 2017-11-07

所抑制, 因此铁死亡是铁依赖性的、以脂质活性氧增多为特点。

2 铁死亡的机制

铁死亡主要是细胞内脂质活性氧生成与降解的平衡失调所致。当细胞抗氧化能力降低, 脂质活性氧堆积, 就能引起细胞氧化性死亡, 即铁死亡。铁

死亡可以被多种化合物所诱导(表 1), 虽然其发生的信号通路不同。但是上游通路最终都是通过直接或间接影响谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPXs) 的活性, 降低细胞抗氧化能力, 致使脂质过氧化反应增加, 脂质活性氧增多, 引起铁死亡的发生(图 1)。

Table 1 Classification of inducer and inhibitor of ferroptosis

表 1 铁死亡诱导剂及抑制剂分类

铁死亡诱导剂		铁死亡抑制剂		
抑制 systemX _c	抑制 GPXs	靶点 VDACs	铁螯合剂	抗氧化剂
Erastin ^[1]	RSL3 ^[1]	Erastin ^[1]	去铁胺 ^[1]	Ferrostatin-1 ^[1]
柳氮磺胺吡啶 ^[9]	DPI7 ^[7]		环吡酮胺(ciclopirox) ^[10] 等	Trolox ^[1]
谷氨酸盐 ^[1]	DPI10 ^[7] 等			丁羟甲苯 ^[9] 等
索拉非尼 ^[9] 等				

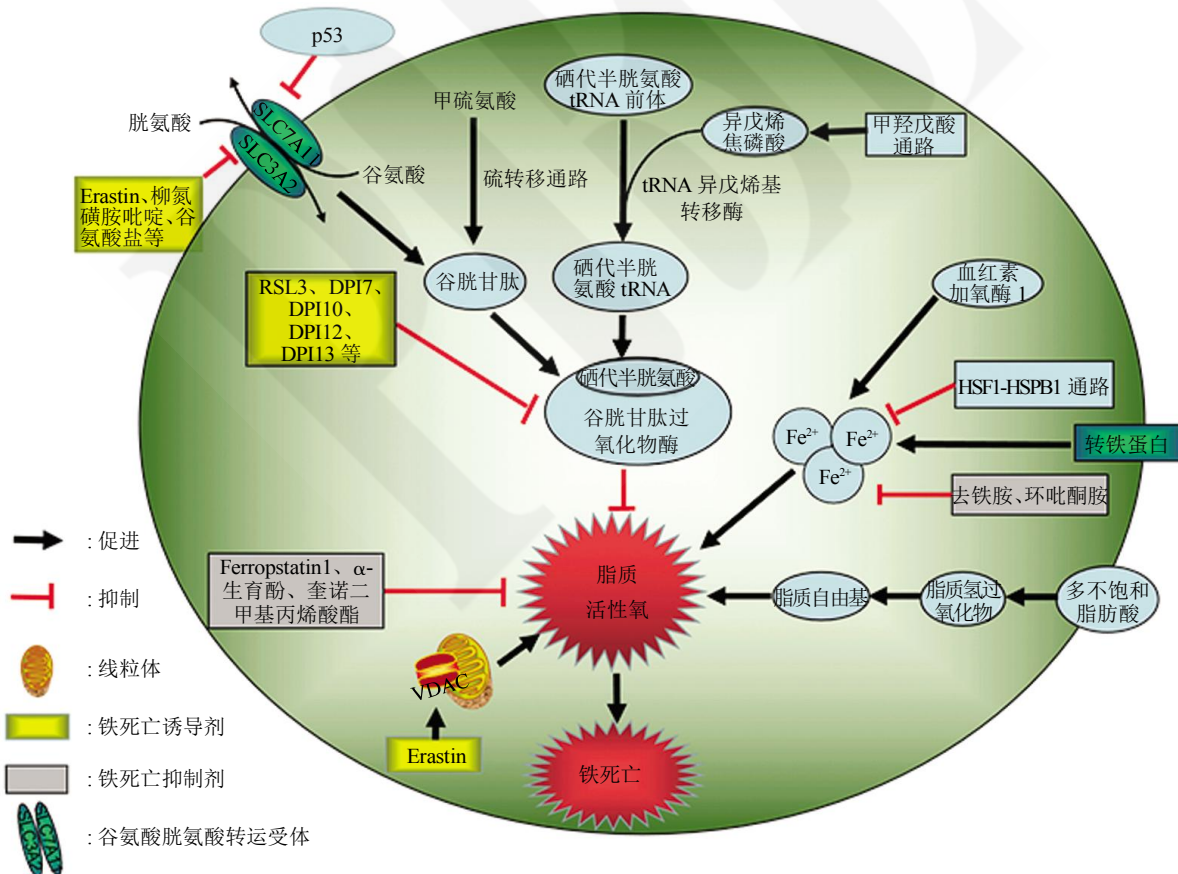


Fig. 1 The mechanism of ferroptosis

图 1 铁死亡的机制

2.1 通过抑制胱氨酸谷氨酸转运受体 (systemX_c) 诱导铁死亡

由于在癫痫、中风等神经系统性疾病中发生的

兴奋性毒性细胞死亡是氧化性的、铁依赖的死亡过程^[8], 因此推断它与铁死亡的过程有关。Dixon 等^[1]建立了器官型海马脑片培养模型 (organotypic

hippocampal slice culture, OHSC), 利用谷氨酸诱导可模拟出兴奋性毒性细胞死亡, 并且这一过程也是氧化性的、铁依赖的过程, 从而推断谷氨酸诱导的死亡与铁死亡可能共享同一条信号通路. 已知谷氨酸诱导的细胞死亡可以通过两条通路启动, 一条为钙离子的流入, 一条为对依赖 systemX_C⁻ 的胱氨酸吸收通路的抑制^[9]. 而钙离子的螯合剂, 乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸对 erastin 诱导的铁死亡没有抑制作用^[10]. β-巯基乙醇 (β-mercaptoethanol, β-ME) 能够在不通过 systemX_C⁻ 情况下促进胱氨酸的吸收^[11], 而它恰恰能够显著抑制 erastin、谷氨酸诱导的细胞死亡^[1]. 因此推断出 systemX_C⁻ 介导的胱氨酸吸收在铁死亡中有重要作用. systemX_C⁻ 是由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异二聚体^[12]. 对 systemX_C⁻ 的抑制会导致 SLC7A11 的代偿性转录上调^[13], 而在 erastin 和柳氮磺胺吡啶诱导的铁死亡中, 确实发现了 SLC7A11 的上调. 此外 siRNA 干涉的 SLC7A11 基因沉默也使 HT-1080 细胞对 erastin 诱导的铁死亡更加敏感, 而将编码 SLC7A11 的质粒转染 HT-1080 细胞后, 细胞对铁死亡的耐受增强^[1]. 因此, 通过抑制 systemX_C⁻, 阻碍胱氨酸的吸收, 可以引起铁死亡.

而抑制 systemX_C⁻, 阻碍胱氨酸的吸收后, 又通过怎样的路径导致铁死亡? Yang 等^[3]发现谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的减少会导致 GPXs 活性降低. GPXs 能够催化过氧化氢和氢过氧化物的降解, 抑制脂质活性氧的生成, 而谷胱甘肽是其必需的辅助因子^[14].

综上, erastin 通过抑制 systemX_C⁻, 阻碍了谷胱甘肽的吸收, 谷胱甘肽又是 GPXs 发挥作用的必要辅助因子, 因此导致 GPXs 活性降低, 细胞抗氧化能力降低, 脂质活性氧堆积, 引起细胞的氧化性死亡.

2.2 p53 介导的铁死亡

p53 基因是重要的抑癌基因, 其介导的细胞周期抑制、衰老、凋亡在肿瘤的发生发展过程中有重要作用. Jiang 等^[15]用 ROS 处理 p53 基因沉默的 H1299 细胞, 细胞活性没有变化, 但激活 p53 基因后再用 ROS 处理, 细胞死亡率高达 90%, 说明 p53 基因激活后细胞抗氧化能力显著降低. 再向其加入铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 后, 细胞死亡率下降约 40%, 从而发现 p53 不仅可以引起细胞凋亡, 也能诱导细胞铁死亡. Jiang 等^[16]同时发现上调 p53 基因表达后, SLC7A11 的信使 RNA 和蛋白表达量

显著降低, 从而证实 SLC7A11 为 p53 基因的新靶点. 而 systemX_C⁻ 正是由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异二聚体^[12]. 因此, p53 可通过下调 SLC7A11 的表达从而抑制 systemX_C⁻ 吸收胱氨酸, 致使胱氨酸依赖的谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 细胞抗氧化能力降低, 脂质活性氧升高, 引起细胞铁死亡.

2.3 直接抑制 GPX4 诱导的铁死亡

GPXs 家族有许多成员, 包括 GPX1~GPX8^[17], 其中 GPX4 在铁死亡中扮演着更加重要的角色. RSL3 与 erastin 都是铁死亡诱导剂, 两者均能引起脂质活性氧的上升, 但 erastin 通过抑制 systemX_C⁻, 阻碍胱氨酸吸收的方式, 降低了谷胱甘肽的含量, RSL3 则不同, 其诱导 BJeLR 细胞发生死亡时, 谷胱甘肽水平并未受影响^[7]. 因此猜测 RSL3 可能通过不同的方式诱导铁死亡. 用荧光素标记的 RSL3 处理 BJeLR 细胞后再进行筛选, 发现 GPX4 是 RSL3 的靶蛋白. 另外, 其他的一些化合物, 如 DPI7、DPI10 等^[7], 同样能够直接作用于 GPX4. GPX4 是脂质过氧化过程的抑制蛋白, 它能够降解小分子过氧化物以及相对复杂的脂质过氧化物^[18]. Yang 等^[3]采用 siRNA 干涉 HT-1080 细胞的 GPX4 表达, 发现 GPX4 表达下降的细胞对铁死亡更敏感, 而上调 GPX4 的表达, 则会产生对铁死亡的耐受. 综上, RSL3、DPI7 和 DPI10 等, 能够直接作用于 GPX4, 抑制其活性, 致细胞抗氧化能力下降, 脂质活性氧上升, 最终引起铁死亡. 此外, 甲羟戊酸通路 (mevalonate path, MVA 通路) 可通过调节硒代半胱氨酸 tRNA 的成熟而作用于 GPX4, 引起细胞的铁死亡. 硒代半胱氨酸是 GPX4 活性中心的氨基酸之一, 而将其嵌入 GPX4 则需要特殊的转运体——硒代半胱氨酸 tRNA^[19]. 硒代半胱氨酸 tRNA 的成熟需要异戊烯基转移酶将异戊烯基磷酸 (isopentenylpyrophosphate, IPP) 中的异戊烯基转移至硒代半胱氨酸 tRNA 前体^[20], 而 IPP 是 MVA 通路的产物. 因此 MVA 通路可以通过下调 IPP, 进而影响硒代半胱氨酸 tRNA 的合成, 进一步干涉 GPX4 的活性, 引起铁死亡.

2.4 VDACs 与铁死亡

电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channels, VDACs) 是转运离子和代谢产物的跨膜通道^[21], Yagoda 等^[4]发现 erastin 可作用于 VDACs. 用 siRNA 干预 VDAC2 或 VDAC3 表达后发现细胞对 erastin 引起的铁死亡产生耐受性, 但是过表达 VDAC2 和 VDAC3 并未提高细胞对 erastin

的敏感性, 所以 VDAC2 和 VDAC3 是铁死亡的必要非充分条件. 此外, erastin 还可导致线粒体外膜通透性的改变. 因此 Yagoda 认为 erastin 作用于 VDACs, 引起线粒体功能紊乱, 氧化性物质释放, 最终引起细胞氧化性死亡^[4].

2.5 铁死亡的其他调节通路

除了上述铁死亡的主要发生机制外, 铁死亡还可以受到其他通路的调节. 在氧化应激状态下, 甲硫氨酸可通过硫转移途径 (the sulphur-transfer pathway) 转化为胱氨酸^[22], 合成谷胱甘肽, 协助谷胱甘肽过氧化物酶抑制脂质活性氧生成, 避免氧化性细胞损伤. 因此硫转移途径可抑制铁死亡的发生; 血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 是细胞内铁的重要来源之一, Kwon 等^[23]证实了其可以诱导脂质过氧化反应从而导致铁死亡的发生; 转铁蛋白也是细胞内铁的来源之一, 它亦参与了铁死亡的调节过程^[24].

2.6 脂质活性氧的形成

无论是 erastin 还是 RSL3 诱导的铁死亡, 均涉及到铁依赖性的脂质活性氧的堆积^[25]. 但是脂质活性氧的确切来源尚不明确. 细胞膜脂质的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 链能够经过一系列反应形成脂质活性氧^[26]. PUFAs 经过酶促或非酶促的氧化反应, 可形成脂质氢过氧化物. 在铁存在的情况下, 脂质氢过氧化物能形成有毒性的脂质自由基, 如烷氧基自由基, 造成细胞损伤. 并且这些自由基能转移邻近 PUFAs 的质子, 启动新一轮的脂质氧化反应并进一步传递氧化性损害^[26]. 在 erastin 处理的肿瘤细胞及 GPX4 缺失的小鼠细胞中, 脂质活性氧的堆积和 PUFAs 的减少, 均可被小分子抗氧化剂 ferrostatin-1 所抑制从而阻断铁死亡的过程, 因此, 脂质活性氧介导的细胞损伤是铁死亡所必需的.

2.7 铁的作用

铁是铁死亡过程的必要条件, 各种铁螯合剂均能抑制细胞的铁死亡. 转铁蛋白受体能够促进细胞外铁转移至细胞内, 其编码基因 TFRC 的沉默能够抑制 erastin 引起的铁死亡^[27]. 相反的, 补充铁离子可以加速 erastin 诱导的铁死亡, 其他二价金属离子却不起作用^[1]. 这些结果更证明了铁死亡过程中铁的必要性.

但是铁离子在细胞铁死亡中的确切作用至今仍不明确. 铁螯合剂限制铁死亡最有可能的解释是阻止了铁向氧化物传递电子, 从而抑制活性氧的生

成^[28]. 亲脂性铁螯合剂能够穿过细胞膜并螯合游离铁^[29], 阻止铁催化脂质自由基的形成, 抑制了 PUFAs 的降解^[26]. 也有报道提出, 铁螯合剂能够直接作用于含铁离子的酶, 从而抑制脂质过氧化. 其中脂氧合酶最有可能介导铁依赖性的脂质活性氧的形成, 因为它能催化 PUFAs 的氧化^[30], 并且能直接被亲脂性铁螯合剂失活^[31]. 其他铁依赖性的酶, 如脯氨酸羟化酶 1 (prolyl hydroxylases 1, PHD1), 也可能是铁螯合剂的靶点, 但是其推动脂质活性氧生成的能力远不如脂氧合酶^[32].

与亲脂性铁螯合剂不同, 去铁胺 (deferoxamine, DFO) 是无膜通透性的铁螯合剂, 能够通过细胞内吞作用堆积于细胞溶酶体^[31]. 过氧化氢等致死性物质对细胞处理后会引致溶酶体的破坏^[33], 但 erastin 引起的铁死亡却未曾发现溶酶体的破坏^[34]. 因此, DFO 可能与溶酶体发生作用, 截取溶酶体中本应转运至其他部位的铁离子, 从而阻止脂质活性氧的生成.

3 铁死亡与疾病的关系

随着研究的深入, 研究者们发现帕金森综合征、乳腺癌、胰腺癌等越来越多的疾病与铁死亡相关, 其中, 铁死亡与恶性肿瘤关系最为密切, 部分肿瘤细胞对铁死亡相当敏感. 双氢青蒿素可诱导头颈部鳞状细胞癌细胞的铁死亡, 抑制肿瘤生长^[35]. 因此, 铁死亡有望成为疾病治疗的一个新方向.

3.1 铁死亡与神经系统疾病的关系

Chen 等^[36]发现, 将 GPX4 选择性敲除后, 小鼠迅速出现麻痹状态, 并在 8 周内死去, 而补充了维生素 E (铁死亡抑制剂) 的小鼠, 麻痹和死亡时间均推迟. 对其病理学检查发现小鼠脊髓的运动神经元发生严重退化. 从而证实, GPX4 在运动神经元中的重要作用. 帕金森病中, 细胞凋亡、细胞自噬、坏死性死亡、铁死亡等多种细胞死亡方式均参与多巴胺能神经元的变性死亡^[37]. Do 等^[38]发现 ferrostatin-1 能抑制 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 对多巴胺能神经元的毒性作用. 因此, 铁死亡的发生可能导致了神经系统疾病的发生.

3.2 铁死亡与肿瘤的关系

肿瘤细胞与铁死亡的关系密切, 但是铁死亡在肿瘤的发生、进展、治疗中的确切作用机制尚未明确. 目前的研究多限于细胞及动物实验, 已发现多种肿瘤细胞对药物诱导的铁死亡相当敏感. 胰腺癌

有着极高的致死率，由于胰腺癌细胞对细胞凋亡有较强的耐受，目前的治疗方案只能延长数月的生存时间。Eling 等^[39]发现其对铁死亡较为敏感，青蒿酯可诱导胰腺癌细胞发生铁死亡，抑制胰腺癌的生长。Lin 等^[35]发现双氢青蒿素可诱导头颈部鳞状细胞癌发生铁死亡。西拉美新和拉帕替尼则可以诱导乳腺癌细胞发生铁死亡^[40]。因此，诱导肿瘤细胞发生铁死亡从而抑制肿瘤生长，可能成为将来治疗肿瘤的新靶点。

4 展 望

铁死亡是最近几年发现的细胞死亡方式，虽然目前对其特点、发生机制有了初步的了解，但依旧有许多问题亟待解答，如铁离子在铁死亡中的确切机制是怎样的，脂质活性氧又是通过怎样的方式导致细胞死亡，是否存在其他通路可导致铁死亡的发生，铁死亡与细胞的其他生理过程有着何种联系等。因此，我们还需要更多的研究来加深对铁死亡的了解。目前已有较多铁死亡与人类疾病相关关系的报道，并且部分研究发现可通过诱导肿瘤细胞的铁死亡来抑制肿瘤的生长。因此我们相信，在不久的将来，铁死亡将会被应用到人类疾病的临床治疗中。

参 考 文 献

- [1] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, **149**(5): 1060–1072
- [2] Dolma S, Lessnick S L, Hahn W C, *et al.* Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 2003, **3**(3): 285–296
- [3] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, **15**(3): 234–245
- [4] Yagoda N, Rechenberg M V, Zaganjor E, *et al.* RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, 2007, **447**(7146): 864–868
- [5] Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, *et al.* Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis. *Oncotarget*, 2016, **7**(46): 74630–74647
- [6] Lachiaer E, Louandre C, Godin C, *et al.* Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res*, 2014, **34**(11): 6417–6422
- [7] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, **156**(1–2): 317–331
- [8] Choi D W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1988, **1**(8): 623–634
- [9] Murphy T H, Miyamoto M, Sastre A, *et al.* Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron*, 1989, **2**(6): 1547–1558
- [10] Wolpaw A J, Shimada K, Skouta R, *et al.* Modulatory profiling identifies mechanisms of small molecule-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(39): E771–E780
- [11] Ishii T, Bannai S, Sugita Y. Mechanism of growth stimulation of L1210 cells by 2-mercaptoethanol *in vitro*. Role of the mixed disulfide of 2-mercaptoethanol and cysteine. *J Biol Chem*, 1981, **256**(23): 12387–12392
- [12] Lin C H, Lin P P, Lin C Y, *et al.* Decreased mRNA expression for the two subunits of systemX_c, SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: Evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2016, **72**(1): 58–63
- [13] Lo M, Ling V, Wang Y Z, *et al.* The xc-cystine/glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance. *Br J Cancer*, 2008, **99**(3): 464–472
- [14] Maiorino M, Conrad M, Ursini F, *et al.* GPx4, lipid peroxidation and cell death: discoveries, rediscoveries and open issues. *Antioxid Redox Signal*, 2017, doi: 10.1089/ars.2017.7115
- [15] Jiang L, Hickman J H, Wang S J, *et al.* Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses. *Cell Cycle (Georgetown, Tex)*, 2015, **14**(18): 2881–2885
- [16] Jiang L, Kon N, Li T, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, **520**(7545): 57–62
- [17] Brigelius-Flohe R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1830**(5): 3289–3303
- [18] Thomas J P, Geiger P G, Maiorino M, *et al.* Enzymatic reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides in artificial bilayers and lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1045**(3): 252–260
- [19] Kryukov G V, Castellano S, Novoselov S V, *et al.* Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, **300**(5624): 1439–1443
- [20] Warner G J, Berry M J, Moustafa M E, *et al.* Inhibition of selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA [Ser]^{Sec} lacking isopentenyladenosine. *J Biol Chem*, 2000, **275**(36): 28110–28119
- [21] Skonieczna M, Saenko Y, Wiechec E, *et al.* The impact of DIDS-induced inhibition of voltage-dependent anion channels (VDAC) on cellular response of lymphoblastoid cells to ionizing radiation. *Med Chem*, 2017, doi: 10.2174/1573406413666170421102353
- [22] McBean G J. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. *Amino Acids*, 2012, **42**(1): 199–205
- [23] Kwon M Y, Park E, Lee S J, *et al.* Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death. *Oncotarget*, 2015, **6**(27): 24393–24403
- [24] Gao M, Monian P, Quadri N, *et al.* Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, **59**(2): 298–308
- [25] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, *et al.* Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis.

- Proc Natl Acad Sci USA, 2016, **113**(34): E4966-4975
- [26] Cheng Z, Li Y. What is responsible for the initiating chemistry of iron-mediated lipid peroxidation: an update. *Chem Rev*, 2007, **107**(3): 748-766
- [27] Gao M, Monian P, Quadri N, *et al.* Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, **59**(2): 298-308
- [28] Dixon S J, Stockwell B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol*, 2014, **10**(1): 9-17
- [29] Petrat F, de Groot H, Rauen U. Subcellular distribution of chelatable iron: a laser scanning microscopic study in isolated hepatocytes and liver endothelial cells. *Biochem J*, 2001, **356**(Pt 1): 61-69
- [30] Wang H, Li J, Follett P L, *et al.* 12-Lipoxygenase plays a key role in cell death caused by glutathione depletion and arachidonic acid in rat oligodendrocytes. *Eur J Neurosci*, 2004, **20**(8): 2049-2058
- [31] Barradas M A, Jeremy J Y, Kontoghiorghes G J, *et al.* Iron chelators inhibit human platelet aggregation, thromboxane A2 synthesis and lipoxygenase activity. *FEBS Lett*, 1989, **245**(1-2): 105-109
- [32] Siddiq A, Aminova L R, Troy C M, *et al.* Selective inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl-hydroxylase 1 mediates neuroprotection against normoxic oxidative death *via* HIF-and CREB-independent pathways. *J Neurosci*, 2009, **29**(27): 8828-8838
- [33] Kurz T, Gustafsson B, Brunk U T. Intralysosomal iron chelation protects against oxidative stress-induced cellular damage. *FEBS J*, 2006, **273**(13): 3106-3117
- [34] Skouta R, Dixon S J, Wang J, *et al.* Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(12): 4551-4556
- [35] Lin R, Zhang Z, Chen L, *et al.* Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2016, **381**(1): 165-175
- [36] Chen L, Hambright W S, Na R, *et al.* Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis. *J Biol Chem*, 2015, **290**(47): 28097-28106
- [37] Guiney S J, Adlard P A, Bush A I, *et al.* Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 2017, **104**(1): 34-48
- [38] Do V B, Gouel F, Jonneaux A, *et al.* Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's Disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis*, 2016, **94**(10): 169-178
- [39] Eling N, Reuter L, Hazin J, *et al.* Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience*, 2015, **2**(5): 517-532
- [40] Ma S, Henson E S, Chen Y, *et al.* Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells. *Cell Death Dis*, 2016, **7**(7): e2307

Research Progress on Mechanism of Ferroptosis*

ZHOU Wen-Bo, KONG Chen-Fei, QIN Gao-Wei, WANG Yuan-Yuan, LIU Xin**, WANG Xiao-Feng**

(Department of Stomatology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract Ferroptosis is a new form of cell death which is identified in recent years. It is an oxidative cell death induced by small molecules in certain circumstance, which is dependent on iron ion. Ferroptosis is caused by the imbalance of generation and degradation of intracellular reactive oxygen species (ROS). Ferroptosis inducer inhibits glutathione peroxidases (GPX) directly or indirectly through different pathway, resulting in the decrease of cellular antioxidant capacity and accumulation of ROS, which ultimately leads to ferroptosis. In this paper, we summarized the identification, characteristics and mechanism of ferroptosis. Besides, ferroptosis is involved in the development of many diseases, such as Parkinson disease, pancreatic cancer. And ferroptosis activated or inhibited can interfere with the progress of disease. Therefore, we believe that drugs based on ferroptosis will be used for treatment of disease in the future.

Key words ferroptosis, iron, reactive oxygen species, peroxidase

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0136

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81402395).

**Corresponding author.

LIU Xin. Tel: 13604319399, E-mail: liuxinxin_99999@163.com

WANG Xiao-Feng. Tel: 13756255115, E-mail: xiaofeng2238@sina.com

Received: September 27, 2017 Accepted: November 7, 2017