

综述

HIFs-PHDs氧传感途径在细胞铁死亡中的作用研究进展

周结, 李芳*, 朱薛羽, 沈海俊, 陆荣柱

江苏大学医学院预防医学与卫生检验系, 镇江 212013

摘要: 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)是调节氧平衡的主要转录因子之一, 其稳定性由对氧敏感的脯氨酸羟化酶结构域(prolyl hydroxylase domain, PHD)的羟化状态决定。近年来已有研究表明, HIFs-脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases, PHDs)氧传感途径参与细胞铁死亡(ferroptosis)的过程。铁死亡是近年来发现的一种不同于坏死、凋亡、坏死性凋亡和焦亡等的新型细胞死亡方式, 其本质是细胞内铁依赖的脂质过氧化物蓄积引起的程序性死亡方式。本文从与铁死亡相关的铁代谢、脂代谢和谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成/代谢三方面重点论述HIFs-PHDs氧传感途径在神经疾病、肿瘤、肺损伤及化学性神经损伤相关的细胞铁死亡中的作用及其机制的研究进展, 为开发靶向HIFs-PHDs氧传感途径的铁死亡调节剂治疗神经系统疾病、肿瘤等与铁死亡相关疾病提供理论依据及新思路。

关键词: 缺氧诱导因子; 脯氨酸羟化酶; 铁死亡; 铁代谢; 脂质活性氧

中图分类号: R34

Research progress on the role of HIFs-PHDs oxygen-sensing pathway in cellular ferroptosis

ZHOU Jie, LI Fang*, ZHU Xue-Yu, SHEN Hai-Jun, LU Rong-Zhu

Department of Preventive Medicine and Public Health Laboratory Sciences, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

Abstract: Hypoxia-inducible factors (HIFs) are one of the primary transcription factors regulating oxygen balance, and their stability is determined by the hydroxylation state of the prolyl hydroxylase domain (PHD) that is sensitive to oxygen. In recent years, studies have shown that HIFs-prolyl hydroxylases (PHDs) oxygen-sensing pathway is involved in the process of cellular ferroptosis. Ferroptosis, a new type of cell death, different from necrosis, apoptosis, necrotizing apoptosis, and pyroptosis, is essentially a programmed death caused by the accumulation of iron-dependent lipid peroxides in cells. This paper focuses on the role and mechanism of the HIFs-PHDs oxygen-sensing pathway in cellular ferroptosis involved in nerve diseases, tumors, lung injury, and chemical nerve damage from three aspects of iron metabolism, lipid metabolism, and glutathione (GSH) synthesis/metabolism. This review will provide a theoretical basis and new ideas for the development of novel drugs targeting the HIFs-PHDs oxygen-sensing pathway and capable of regulating ferroptosis for the treatment of diseases related to ferroptosis such as nervous system diseases and tumors.

Key words: hypoxia-inducible factors; prolyl hydroxylase; ferroptosis; iron metabolism; lipid reactive oxygen species

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 是调节氧平衡的主要转录因子之一, 参与调节转铁

蛋白(transferrin, Tf)、二价金属离子转运体1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、膜铁转运蛋白 (ferroportin,

Received 2020-12-28 Accepted 2021-06-03

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 82072044), Jiangsu Graduate Scientific Research and Innovation Program (No. KYCX20_3093), and Experimental Animal Center Undergraduate Scientific Research and Innovation Grant of Jiangsu University.

*Corresponding author. E-mail: lfsjy@ujs.edu.cn

FPN)、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)、转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 等多种铁代谢相关蛋白^[1, 2]。铁离子是脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylases, PHDs) 羟化 HIF- α 过程中重要的辅助因子, 铁的正常蓄积增强了 PHDs 的活性, 加速了 HIF- α 的降解, 而使用铁死亡抑制剂去铁胺 (deferoxamine, DFO) 清除铁离子能抑制 PHDs 活性, 诱导 HIFs 表达, 铁的正常累积又是铁死亡的关键过程^[3], 这提示 HIFs-PHDs 氧传感途径可能参与调控细胞铁死亡过程。本综述将在介绍 HIFs-PHDs 氧传感途径的功能特点基础上, 重点论述 HIFs-PHDs 氧传感途径如何在细胞铁死亡中发挥作用, 为开发靶向 HIFs-PHDs 氧传感途径的铁死亡调节剂治疗神经系统疾病、糖尿病和肿瘤等疾病提供新思路。

1 HIFs-PHDs 氧传感途径的功能特点

HIFs 是 20 世纪 90 年代初在研究低氧诱导的促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 基因表达时, 从细胞核提取物中发现的参与氧稳态失衡调节的一个核心调节因子。HIFs 是重要的转录因子, 存在一簇有功能的核定位信号, 能够特异性定位于细胞核内。HIFs 是由 α 亚基和 β 亚基组成具有转录活性的异源二聚体。其中 α 亚基是 HIFs 的调节亚基, 而 β 亚基则持续性表达。因此, 对 HIFs 的研究主要集中在

在 HIF- α 。哺乳动物一共存在三种 HIF- α 亚基 (HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α), 其中 HIF-1 α 和 HIF-2 α 结构域有很高的同源性。如图 1 所示, 在常氧条件下, HIF- α 的脯氨酸残基被 PHDs 在 Fe^{2+} 、2-氧戊二酸、氧等辅助因子的作用下羟化, 从而被希佩尔-林道病蛋白 (von hippel-lindau protein, pVHL) 识别, 然后经泛素蛋白酶体水解复合物降解^[1, 4, 5]。然而, 在缺氧条件下, PHDs 失去活性, HIF- α 不被降解, 稳定的 HIF- α 与 HIF- β 结合。HIF- β 是一种构建型表达的芳香烃受体核转运蛋白, 有 HIF-1 β 、HIF-2 β 、HIF-3 β 三个亚型, 它们两两组合构成 HIF-1、HIF-2、HIF-3 转录因子。异二聚体与各种靶基因调控区域的缺氧反应元件结合, 协同诱导机体对缺氧的适应。上述就是 HIFs-PHDs 氧传感途径, 亦称 HIFs-PHDs 轴。

2 铁死亡

2003 年, 美国麻省理工学院 Stockwell 研究团队在实验筛选抗癌药物过程中, 研究小分子 erastin 诱导致癌基因 RAS 突变肿瘤细胞死亡的作用机制时, 发现一种异于凋亡的细胞死亡过程。2012 年, 他们将这种不同于坏死、凋亡、坏死性凋亡和焦亡等的新型细胞死亡方式命名为铁死亡 (ferroptosis)^[6]。铁死亡是细胞内铁依赖的脂质过氧化物蓄积引起的

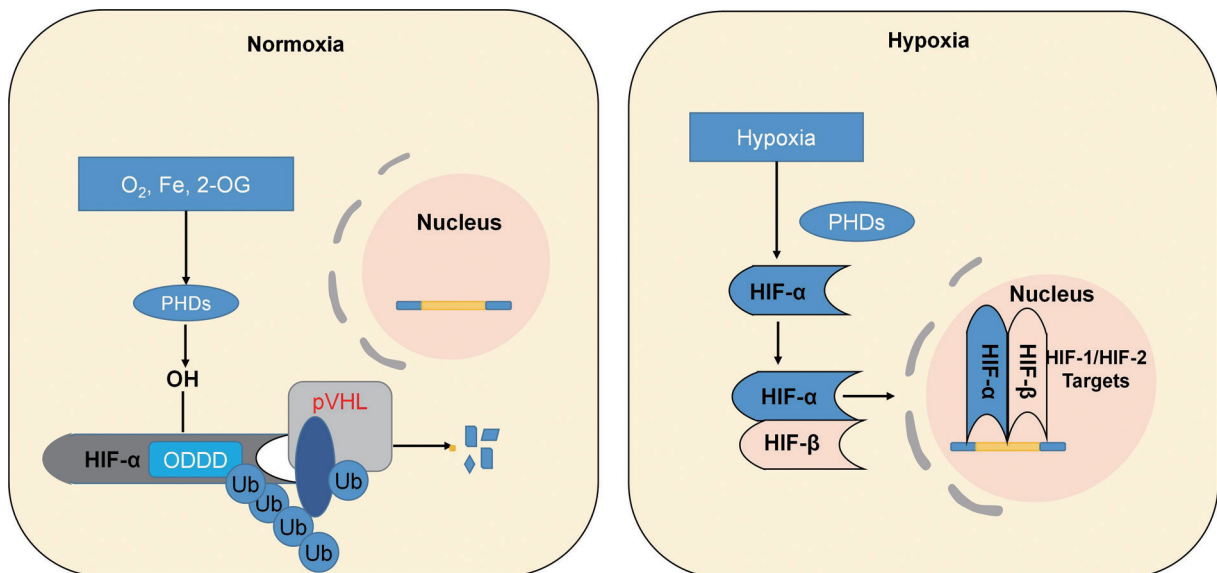


图 1. 常氧和缺氧状态下 HIF- α 的调控特点

Fig. 1. Regulation and functional characteristics of HIF- α in normoxia and hypoxia. 2-OG: 2-oxoglutarate; PHDs: prolyl hydroxylases; HIF- α : hypoxia-inducible factor α ; pVHL: von hippel-lindau protein; Ub: Ubiquitin-proteasome hydrolyzed complex; HIF- β : hypoxia-inducible factor β ; ODDD: oxygen-dependent degradation domain.

程序性死亡方式。如图 2 所示, 铁死亡的调控机制主要涉及铁代谢、脂质代谢及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成/代谢。铁死亡作为铁依赖和氧化形式的一种细胞死亡方式, 当 GSH 的合成或 GSH 依赖性的抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase-4, GPx4) 在体内被抑制时, 即被触发, 使脂质氧化物不能被代谢为无氧化毒性的醇类物质, 而被亚铁离子 (Fe^{2+}) 介导的芬顿反应催化产生大量脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 攻击生物大分子, 触发细胞死亡。因此, 它也不需要凋亡蛋白, 不会消耗能量, 不会发生细胞内的钙超载, 没有凋亡标志物。铁死亡仅以胞质和脂质的 ROS 增多、线粒体变小以及双层膜的厚度增加为死亡标志。现已发现铁死亡参与了肿瘤、阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病等疾病的发生与发展^[7,8]。

3 HIFs-PHDs氧传感途径参与细胞铁死亡

如图 2 所示, 循环铁是以三价铁离子 (Fe^{3+}) 结

合转铁蛋白的形式存在。 Fe^{3+} 通过膜蛋白 TfR 进入细胞, 然后定位于核内体。在核内体中, Fe^{3+} 通过金属还原酶家族 3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3) 的铁氧还原酶被还原成 Fe^{2+} 。二价金属离子转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 介导 Fe^{2+} 从核内体释放到细胞质中不稳定状态的铁池。过量的铁储存在铁蛋白 (ferritin) 复合物, 包括铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)。铁流出是由膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 介导, 它可以将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 。在 Ras 基因突变的铁死亡敏感细胞中, TfR1 表达增加, 而储存铁的铁蛋白表达降低^[9]。铁代谢的主要转录因子铁反应元件结合蛋白 2 (iron response element binding protein 2, IREB2) 基因沉默后能够使 FTL 和 FTH1 表达增加, 降低细胞内铁含量, 抑制 erastin 诱导的铁死亡^[6]。由上可见, 铁的摄取增加和储存减少导致的铁超载有助于铁死亡的发生。因此, 调控细胞铁的摄取、

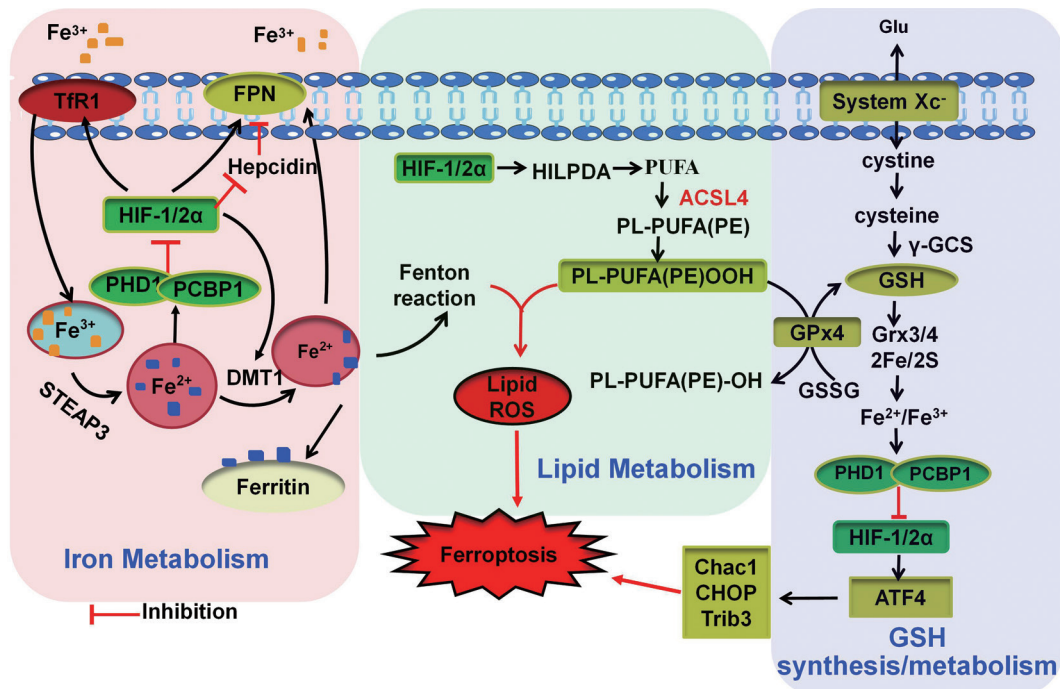


图 2. HIFs-PHDs氧传感途径调节铁死亡

Fig. 2. Regulation of ferroptosis by HIFs-PHDs oxygen-sensing pathway. TfR1: transferrin receptor 1; FPN: ferroportin; HIF-1/2 α : hypoxia-inducible factor 1/2 α ; PHD1: prolyl hydroxylases 1; PCBP1: poly(rC) binding protein 1; STEAP3: six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3; DMT1: divalent metal transporter 1; HILPDA: lipid droplet-associated protein; PUFA: polyunsaturated fatty acids; PL-PUFA(PE): phosphatidyl ethanolamine; PLPUFA(PE)-OOH: phosphatidyl ethanolamine hydroperoxide; ACSL4: acyl-CoA synthetase long chain family member 4; Glu: glutamic; System Xc⁻: cystine/glutamate transporter; γ -GCS: γ -glutamyl cysteine synthetase; GSH: glutathione; Grx3/4: glutaredoxin 3/4; ATF4: transcriptional activator 4; Chac1: cationic transport regulator like-protein 1; CHOP: CCAAT/enhancer binding protein homologous protein; Trib3: Tribbles homolog 3.

贮存和利用是调控铁死亡的重要节点。

3.1 HIFs-PHDs氧传感途径参与神经疾病及化学性神经损伤的铁死亡过程

铁死亡已被证明与帕金森病、阿尔茨海默病、缺血性脑卒中等多种神经系统疾病相关。在患有神经退行性疾病患者大脑中常检测到铁的积累，而过量的游离铁会引起氧化应激，特别是在大脑中，由于脑的抗氧化防御能力相对较低，铁在特定区域的积累与多种神经退行性疾病的发病机制密切相关^[10]。铁的异常蓄积增强了PHDs的活性，加速了HIF- α 的降解，而抑制HIFs-PHDs可上调HIF相关基因糖酵解酶的基因PDK1和BNIP3，可有效清除线粒体ROS和抑制铁死亡相关蛋白，包括驱动转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)、阳离子转运调控样蛋白1(Chac1)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP)和假性激酶Tribbles同源蛋白家族成员3(Tribbles homolog 3, Trib3)的转录与表达，进而拮抗神经疾病发生与发展过程中诱导的细胞铁死亡^[7, 11]。Chang等人研究发现甲基汞可抑制神经细胞HIF-1 α 及其下游葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter-1, GLUT-1)、EPO、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等蛋白表达，从而诱导神经毒性^[12]，而用DFO预处理抑制PHDs活性能逆转甲基汞致PC12细胞中GPx4和HIF-1 α 蛋白表达降低，缓解甲基汞诱导的PC12细胞铁死亡，说明HIFs-PHDs氧传感途径参与甲基汞诱导的神经细胞铁死亡^[13]。

3.2 HIFs-PHDs氧传感途径参与肿瘤发生、发展相关的铁死亡过程

低氧通过激活HIF-1 α 调控多种信号分子，进而影响肿瘤的放疗、化疗抵抗、转移及肿瘤血管生成等生物学行为。最新研究也表明，使用HIF-1 α 抑制剂或者敲除HIF-1 α 可显著增加脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的产生，促进GPx4抑制剂RSL3诱导的多种人癌细胞的铁死亡，而使用缺氧预处理诱导HIF-1 α 表达，则减少MDA产生，抑制RSL3诱导的铁死亡^[14]。另一项研究显示，缺氧条件下，人胰腺癌细胞对铁死亡诱导剂erastin抵抗性增强，呈一定的时间依赖性，且抵抗的时间依赖性与HIF-1 α 表达变化趋势一致，上述结果提示HIF-1 α 在缺氧诱导的胰腺癌细胞铁死亡抵抗中起着重要作用^[15]。

3.3 HIFs-PHDs氧传感途径参与肺损伤相关铁死亡过程

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种生命危险性疾病，发病率和死亡率高。虽然肺是机体含氧最丰富的器官，但在ALI发生时，炎症引起肺泡上皮细胞以及血管内皮细胞的破坏，肺的通气、换气功能受影响，肺组织细胞的氧分压会迅速降低，从而使机体启动缺氧反应，表达HIF-1 α ，而HIF-1 α 则进一步调节靶基因的表达参与ALI的发生和发展。研究显示，在缺氧/复氧(HR)诱导的肺上皮细胞中，HIF-1 α 和酰基辅酶A合成酶长链4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)表达水平上升，GPx4和FTH1表达水平降低，加重铁死亡^[16]。

4 HIFs-PHDs氧传感途径参与细胞铁死亡的可能机制

4.1 HIFs-PHDs氧传感途径与铁代谢

聚(rC)结合蛋白[poly(rC) binding protein, PCBP]是将Fe²⁺调配到铁依赖性PHDs和FIH1中的伴铁蛋白，耗竭细胞中PCBP1和PCBP2会抑制PHDs的活性，而Fe²⁺过量或增加PCBP1又可增强PHDs的活性^[17]。另外，治疗肾性贫血的新型药物缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(HIF-PHI)，主要是通过促进EPO的产生、提高铁利用率和抑制铁调素(hepcidin, hamp)产量发挥抗贫血作用，提示PHDs与铁代谢有着紧密的联系^[18]。研究表明HIF- α 可调控小肠铁吸收相关基因DMT1和TfR^[1, 19, 20]。在星形胶质细胞中，上调HIF-1 α 和HIF-2 α 的表达可显著增加DMT1和FPN1表达，应用HIF-2 α 抑制剂可明显减少这两种蛋白的表达^[1, 21]。低氧可能会刺激TfR表达的变化，HIF-1 α 通过与缺氧反应元件结合激活TfR转录，使暴露于1% O₂或CoCl₂处理的Hep3B人肝癌细胞和K562细胞的TfR mRNA显著增加^[22]。研究显示，在HepG2肝癌细胞内，HIF-1 α 表达升高时，DMT1表现出明显的升高趋势，同时利用质粒转染技术研究发现DMT1是HIF-1 α 的靶基因^[23]。hamp是主要的铁调节激素，是炎症性贫血的关键调节剂、铁代谢和固有免疫之间联系的桥梁，在机体铁代谢平衡的调节中起关键作用。多项研究显示肝hamp在缺铁、贫血和铁超载时能调节肠道HIF-2 α ，而肠道HIF-2 α 有助于肠道铁的吸收^[19, 24]。敲除小鼠肝脏hamp后，FPN可稳定表达，导致

十二指肠红细胞内的铁减少, 血清铁显著升高, 这一现象可模拟遗传性血色沉着症持续的铁调素缺乏造成的铁超载现象, 而 HIF-2 α 的缺失可显著减少 hamp 缺乏小鼠体内系统的铁蓄积^[24]。在体外实验中也发现 FPN 介导的铁的外排过程促发了细胞中 HIF-2 α 的稳定表达^[25]。由此可见, 如图 2 所示, 受铁死亡调控的 DMT1、FPN 和 TfR 等多种铁代谢相关蛋白也均受 HIFs-PHDs 调控。

4.2 HIFs-PHDs氧传感途径与脂代谢

铁死亡与脂质代谢途径密切相关, 在此过程中, GPx4 为关键酶, 以 GSH 作为还原剂, 促进过氧化脂类的还原反应, 阻止铁死亡发生。有研究显示, 在肾透明细胞癌中 HIF 是激活细胞铁死亡的主要途径, HIF-2 α 通过激活缺氧诱导的脂滴相关蛋白 (hypoxia-inducible, lipid droplet-associated protein, HILPDA) 选择性地丰富了多不饱和脂质, GPx4 的缺失或消耗导致了多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) - 磷脂过氧化物堆积, 从而诱发引起细胞铁死亡^[26]。PUFA 是其中最关键的分子, 参与组成细胞膜的脂质双分子层结构, 是细胞膜具有流动性和变形性的分子基础, 也是脂质过氧化反应的靶点, 为铁死亡的执行提供物质基础。在缺血性卒中早期, 缺氧诱导 HIF-1 α 的表达显著抑制 PUFA 的 ACSL4 基因表达, 发挥抑制细胞铁死亡、保护脑损伤的作用^[27]。另有研究显示, 敲减成纤维样滑膜细胞 HIF-1 α 基因可显著增加 ACSL4 的表达^[28], 而敲除细胞中 ACSL4 可降低脂质过氧化物 MDA 的生成, 使得铁死亡的执行被抑制^[29]。硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-Co A desaturase 1, SCD1) 参与细胞的脂肪代谢, 在脂肪酸合成的过程中起到枢纽作用。脂肪酸去饱和酶 2 (fatty acid desaturase 2, FADS2) 基因编码的 Δ -6 去饱和酶 (delta-6 desaturase, D6D) 可调控亚油酸和 α - 亚麻酸合成长链 PUFAs。有研究显示, 敲减 A549 癌细胞 SCD1 和 FADS2, 细胞脂质 ROS 和铁离子水平显著增加, 铁死亡相关调节因子超氧化物歧化酶 2 (SOD2)、溶质载体家族 2 (易化葡萄糖转运蛋白) 成员 4 (SLC2A4)、SLC2A14、SLC7A11、SLC1A5、SLC3A2、半胱氨酰 tRNA 合成酶 (CARS)、内质网膜蛋白复合物亚基 2 (EMC2) 和核糖体蛋白 L8 (RPL8) 的 mRNA 表达显著被抑制, 细胞活力显著降低, 说明 SCD1 和 FADS2 在调控铁死亡过程中发挥重要作用。通过 c-Myc/PHD2 (PHD2 也称 EGLN1) 抑制 HIF-1 α

激活淋巴特异性解旋酶 (LSH), 一种 DNA 甲基化改造剂, 激活脂代谢相关 GLUT-1、SCD1 和 FADS2, 可有效调控铁稳态和降低脂质过氧化, 达到抑制铁死亡的目的^[3, 30]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor- α , PPAR α) 是一种核受体, 作为转录因子, 它能直接结合于特定基因的 PPAR 反应元件来调控基因的表达^[31]。PPAR α 主要在具有高脂肪酸氧化能力的组织中表达, 例如肝脏、心脏和骨骼肌等。它能在维持机体内葡萄糖稳态、调节脂代谢和胰岛素抵抗中发挥重要功能。在脂肪变性人肝细胞 (L02) 中, 沉默 HIF-2 α 的表达可减少脂质累积, 相反 HIF-2 α 过表达可显著抑制 PPAR α , 导致 PGC-1 α 、NRF-1、ESRR α 基因表达降低, 增加线粒体损伤和脂质累积^[32]。而 p53 的两个负调控因子, 同源蛋白 MDM2 和 MDMX 通过改变 PPAR α 活性来调节脂质代谢, 进而调控铁死亡^[33]。

4.3 HIFs-PHDs氧传感途径与GSH的合成/代谢

铁死亡的共同特征是抑制胱氨酸转运导致 GSH 耗竭和氧化应激。由于 GSH 在 GPx4 的催化作用下可将具有潜在毒性的过氧化脂类 (lipid peroxides, L-OOH) 还原成无毒的脂醇 (lipid alcohol, L-OH), 故 GSH 是避免细胞发生铁死亡的重要保护性代谢物。有研究者在高表达 SLC7A11 的三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞中发现其 HIF1 α 和 HIF2 α 表达也增强, 这可能与细胞外过量的谷氨酸抑制系统 Xc⁻ 转运胱氨酸, 导致细胞内半胱氨酸水平降低有关, 并与抑制 PHD2 活性有关^[34]。

谷氧还蛋白 Grx3 和 Grx4 都是单巯基谷氧还蛋白, 研究者发现 Grx3 和 Grx4 在细胞抵御某些特定类型氧化应激的反应过程中是必需的, 并且都在抗氧化过程中发挥重要的作用^[35]。Grx3 和 Grx4 通过 CGFS 活性位点与 GSH 小分子一起结合 Fe-S 簇形成 Grx3/Grx4 Fe/S 簇复合物, 参与细胞体内的铁代谢, 维持铁稳态。在细胞发生铁死亡过程中, 由于 GSH 的消耗, 难以形成 Grx3/Grx4 Fe/S 簇复合物, 导致内吞到目标蛋白的铁减少, 而释放到胞浆的游离铁离子增加。从 Grx3/Grx4 Fe/S 簇复合物释放出来的铁通过 PCBP1 调配至铁依赖性的 PHDs 中^[36, 37]。多项研究显示, 铁离子螯合剂除了具有螯合铁离子, 减少抗氧化外, 另一个作用是通过抑制 PHDs 活性抑制铁死亡^[7, 38]。因此, 铁离子在铁死亡中的作用, 不仅能促进活性脂质的产生, 而且可以负载到铁依

赖的相关酶类中(比如, PHDs), 并在细胞质中驱动 ATF4、Chac1、CHOP 和 Trib3 表达, 最终诱导铁死亡的发生^[7, 39]。

血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是 II 相解毒酶之一, 它所引发的下级信号通路对多脏器具有抗氧化应激的保护作用。HO-1 联合 NADPH 及细胞色素 P450, 通过胆绿素还原酶 (biliverdin reductase, BVR) 降解血红素并生成胆绿素、CO 和 Fe²⁺, 构成内源性保护物质来调节细胞氧化、凋亡等多种生物细胞活动^[40]。很多体外模型证实在 HO-1 被诱导而活性增高的同时, 铁蛋白的水平也同时升高。Adedoyin 等通过检测形态学和细胞代谢活性变化发现 HO-1 作为细胞保护性酶能够抵抗 erastin 诱导的急性肾损伤中近端肾小管上皮细胞铁死亡的发生^[41]。研究显示 HIF-1 α 参与调控 HO-1 的表达。大鼠主动脉血管平滑肌 (vascular smooth muscle, VSM) 细胞暴露于 1% O₂ 后, 可诱导 VSM 细胞中 HO-1 的转录, 并增加 HIF-1 α 和 HIF-1 β 蛋白水平, 在缺乏 HIF-1 α DNA 结合活性的突变 VSM 细胞和肝癌细胞中没有观察到缺氧依赖的 HO-1 mRNA 转录表达, 上述结果表明缺氧诱导 HO-1 在动物组织和细胞培养中表达, 并且该表达受 HIF-1 的转录调控^[42]。

5 总结与展望

综上所述, 铁死亡与人类疾病密切相关, 铁死亡的发生涉及多种基因的表达、调控以及不同的信号通路, 产生一系列复杂的生化反应, 它与铁代谢及氧化损伤具有高度相关性, 并以胞质和脂质的活性氧明显增多、线粒体体积变小以及膜密度增厚为死亡标志。但目前精确分子机制和铁死亡的生物学功能尚未完全明确, 在细胞铁死亡过程中, HIFs-PHDs 氧传感途径通过参与铁离子代谢、脂代谢和 GSH 合成/代谢等方面共同调控铁死亡。靶向 HIFs-PHDs 氧传感途径有望对涉及铁死亡的神经疾病、肿瘤、肺损伤等相关疾病及化学性神经损伤的治疗提供理论依据及新思路。

参考文献

- Xu MM, Wang J, Xie JX. Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2017; 69(5): 596–610.
- Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2019; 26(3): 125–130.
- Wu YQ, Zhang SW, Gong XX, Tam S, Xiao DS, Liu S, Tao YG. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19(1): 39.
- Köblitz L, Fiechtner B, Baus K, Lussnig R, Pelster B. Developmental expression and hypoxic induction of hypoxia inducible transcription factors in the zebrafish. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128938.
- Domene C, Illingworth CJ. Effects of point mutations in pVHL on the binding of HIF-1 α . *Proteins* 2012; 80(3): 733–746.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–1072.
- Ratan RR. The chemical biology of ferroptosis in the central nervous system. *Cell Chem Biol* 2020; 27(5): 479–498.
- Kim S, Kang SW, Joo J, Han SH, Shin H, Nam BY, Park J, Yoo TH, Kim G, Lee P, Park JT. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. *Cell Death Dis* 2021; 12(4): 382.
- Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol* 2008; 15(3): 234–245.
- Ren JX, Sun X, Yan XL, Guo ZN, Yang Y. Ferroptosis in neurological diseases. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 218.
- Rroji O, Kumar A, Karuppagounder SS, Ratan RR. Epigenetic regulators of neuronal ferroptosis identify novel therapeutics for neurological diseases: HDACs, transglutaminases, and HIF prolyl hydroxylases. *Neurobiol Dis* 2021; 147: 105145.
- Chang J, Yang BB, Zhou Y, Yin CS, Liu TT, Qian H, Xing GW, Wang SH, Li F, Zhang YB, Chen D, Aschner M, Lu RZ. Acute methylmercury exposure and the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway under normoxic conditions in the rat brain and astrocytes *in vitro*. *Environ Health Perspect* 2019; 127(12): 127006.
- Liu TT (刘婷婷), Dong LH, Zhang Y, Xu W, Zhu HT, Li F, Wang SH, Xing GW, Lu RZ. The role of deferoxamine in methylmercury-induced ferroptosis and its mechanism. *J Jiangsu Univ (Med Edit)*(江苏大学学报医学版) 2020; 30(6): 504–509 (in Chinese).
- Yang MH, Chen P, Liu J, Zhu S, Kroemer G, Klionsky DJ, Lotze MT, Zeh HJ, Kang R, Tang DL. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis. *Sci Adv* 2019; 5: eaaw2238.
- Cai XJ (蔡晓杰), Wang M, Gao J, Jiang W, Song L, Zhang

- LR, Gong AH, Zhu HT, Wang DQ. The potential mechanism of metformin reversing hypoxia-induced resistance to ferroptosis in the pancreatic cancer cells. *J Jiangsu Univ (Med Edit)* (江苏大学学报医学版) 2020; 30(2): 125–130 (in Chinese).
- 16 Li YC, Cao YM, Xiao J, Shang JW, Tan Q, Ping F, Huang WF, Wu F, Zhang HJ, Zhang XP. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 inhibits ferroptosis and alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury. *Cell Death Differ* 2020; 27(9): 2635–2650.
- 17 Chen X, Yu CH, Kang R, Tang DL. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 590226.
- 18 Hu XF, Xie JY, Chen N. Hypoxia-inducible factor-proline hydroxylase inhibitor in the treatment of renal anemia. *Kidney Dis (Basel)* 2021; 7(1): 1–9.
- 19 Sun CJ (孙朝君), Geng H. Regulation of HIF-2 on iron metabolism and its research progress. *Chongqing Med (重庆医学)* 2016; 45(10): 1414–1417 (in Chinese).
- 20 Zhao HJ (赵慧娟), Wang WT, Wang R, Yang Y, Hu X. Hypoxic inducible factor regulates hematopoietic function. *Chin J Cell Biol (中国细胞生物学学报)* 2020; 42(10): 1894–1900 (in Chinese).
- 21 Yang L, Fan M, Du F, Gong Q, Bi ZG, Zhu ZJ, Zhu LL, Ke Y. Hypoxic preconditioning increases iron transport rate in astrocytes. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(4): 500–508.
- 22 Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1999; 274(34): 24142–24146.
- 23 Qian ZM, Wu XM, Fan M, Yang L, Du F, Yung WH, Ke Y. Divalent metal transporter 1 is a hypoxia-inducible gene. *J Cell Physiol* 2011; 226(6): 1596–1603.
- 24 Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S, Deschemin JC, Vaultont S, Peyssonnaud C. Deletion of HIF-2 α in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice. *Blood* 2012; 119(2): 587–590.
- 25 Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, Jain C, Jurkovic MT, Wu J, Nemeth E, Lakhal-Littleton S, Colacino JA, Shah YM. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. *J Clin Invest* 2019; 129(1): 336–348.
- 26 Zou YL, Palte MJ, Deik AA, Li HX, Eaton JK, Wang WY, Tseng YY, Deasy R, Kost-Alimova M, Dančik V, Leshchiner ES, Viswanathan VS, Signoretti S, Choueiri TK, Boehm JS, Wagner BK, Doench JG, Clish CB, Clemons PA, Schreiber SL. A GPX4-dependent cancer cell state underlies the clear-cell morphology and confers sensitivity to ferroptosis. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1617.
- 27 Cui Y, Zhang Y, Zhao XL, Shao LM, Liu GP, Sun CJ, Xu R, Zhang ZL. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2021; 93: 312–321.
- 28 Yang XY, Zheng KD, Lin K, Zheng G, Zou H, Wang JM, Lin YY, Chuka CM, Ge RS, Zhai W, Wang JG. Energy metabolism disorder as a contributing factor of rheumatoid arthritis: a comparative proteomic and metabolomic study. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132695.
- 29 Yuan H, Li XM, Zhang XY, Kang R, Tang DL. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(3): 1338–1343.
- 30 Jiang YQ, Mao C, Yang R, Yan B, Shi Y, Liu XL, Lai WW, Liu YT, Wang X, Xiao DS, Zhou H, Cheng Y, Yu FL, Cao Y, Liu S, Yan Q, Tao YG. EGLN1/c-Myc induced lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic gene expression changes. *Theranostics* 2017; 7(13): 3293–3305.
- 31 Tugwood JD, Aldridge TC, Lambe KG, Macdonald N, Woodyatt NJ. Peroxisome proliferator-activated receptors: structures and function. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 804: 252–265.
- 32 Chen JD, Chen JX, Fu HR, Li Y, Wang LL, Luo SK, Lu HY. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317(4): E710–E722.
- 33 Venkatesh D, O'Brien NA, Zandkarimi F, Tong DR, Stokes ME, Dunn DE, Kengmana ES, Aron AT, Klein AM, Csuka JM, Moon SH, Conrad M, Chang CJ, Lo DC, D'Alessandro A, Prives C, Stockwell BR. MDM2 and MDMX promote ferroptosis by PPAR α -mediated lipid remodeling. *Genes Dev* 2020; 34(7–8): 526–543.
- 34 Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(7): 405–414.
- 35 Li HR, Mapolelo DT, Dingra NN, Naik SG, Lees NS, Hoffman BM, Riggs-Gelasco PJ, Huynh BH, Johnson MK, Outten CE. The yeast iron regulatory proteins Grx3/4 and Fra2 form heterodimeric complexes containing a [2Fe-2S] cluster with cysteinyl and histidyl ligation. *Biochemistry* 2009; 48(40): 9569–9581.
- 36 Kumar C, Igarria A, D'Autreaux B, Planson AG, Junot C, Godat E, Bachhawat AK, Delaunay-Moisan A, Toledano MB. Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. *EMBO J* 2011; 30(10): 2044–2056.
- 37 Nandal A, Ruiz JC, Subramanian P, Ghimire-Rijal S, Sinnamon RA, Stemmler TL, Bruick RK, Philpott CC. Activation of the HIF prolyl hydroxylase by the iron chaperones PCBP1 and PCBP2. *Cell Metab* 2011; 14(5): 647–657.

- 38 Speer RE, Karuppagounder SS, Basso M, Sleiman SF, Kumar A, Brand D, Smirnova N, Gazaryan I, Khim SJ, Ratan RR. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by "antioxidant" metal chelators: From ferroptosis to stroke. *Free Radic Biol Med* 2013; 62: 26–36.
- 39 Karuppagounder SS, Alim I, Khim SJ, Bourassa MW, Sleiman SF, John R, Thinnes CC, Yeh TL, Demetriades M, Neitemeier S, Cruz D, Gazaryan I, Killilea DW, Morgenstern L, Xi G, Keep RF, Schallert T, Tappero RV, Zhong J, Cho S, Maxfield FR, Holman TR, Culmsee C, Fong GH, Su YJ, Ming GL, Song HJ, Cave JW, Schofield CJ, Colbourne F, Coppola G, Ratan RR. Therapeutic targeting of oxygen-sensing prolyl hydroxylases abrogates ATF4-dependent neuronal death and improves outcomes after brain hemorrhage in several rodent models. *Sci Transl Med* 2016; 8(328): 328ra29.
- 40 Xu H (徐欢), Song L. Heme oxygenase-1 and its metabolites in the protection of cardiovascular diseases. *Lett Biotechnol (生物技术通讯)* 2019; 30(04): 553–559 (in Chinese).
- 41 Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, Lever JM, Bolisetty S, George JF, Agarwal A. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314(5): F702–F714.
- 42 Lee PJ, Jiang BH, Chin BY, Iyer NV, Alam J, Semenza GL, Choi AM. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *J Biol Chem* 1997; 272(9): 5375–5381.