

铁坏死:缺血/再灌注后心肌细胞死亡的一种新方式

彭 军

(中南大学湘雅药学院药理学系,湖南省长沙市 410078)

[专家简介] 彭军,研究员,教授,博士研究生导师,中南大学“升华学者”。1991年毕业于湖南医科大学,2002年获中南大学药理学博士学位,2002-2007年为美国华盛顿州立大学博士后。现为中南大学药理学系主任,兼任《中国动脉硬化杂志》、美国“*Austin J Pharmacol Thera*”、美国“*Receptors & Clinical Investigation*”等杂志编委、中国药理学会中药与天然药物药理专业委员会委员、国际动脉硬化学会中国分会理事、中国药理学会心血管专业委员会委员、湖南省药理学会秘书长、湖南省生理学会常务理事、湖南省药学会理事等职。主要从事心脑血管疾病发生机制及药物防治研究。在“*Circulation*”、“*Circ Res*”、“*Free Radic Biol Med*”等国际权威或重要期刊发表科研论文100余篇;主持和参与国家“973”项目、国家自然科学基金重大研究计划、面上项目、美国AHA博士后基金项目、全国优博专项基金项目等;获得全国优秀博士学位论文奖、湖南省青年科技奖、中华医学科技奖、湖南省自然科学奖等。



[关键词] 铁坏死; 缺血/再灌注; 心肌细胞; 铁稳态

[摘要] 铁坏死是一种新的细胞死亡方式,受到细胞内多条信号通路严密调节,包括铁稳态调节途径、胱氨酸谷氨酸反向转运体途径和电压依赖性阴离子通道途径等。虽然有证据表明铁坏死参与了心肌缺血/再灌注损伤,但仍有许多问题尚待解决,如铁坏死主要发生在缺血/再灌注的哪个阶段?铁坏死的发生是否必须有铁离子参与?阐明铁坏死的发生过程和机制对于寻找防治心肌缺血/再灌注损伤新药具有重要意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Ferroptosis: a new way of myocardial cell death after ischemia/reperfusion

PENG Jun

(Department of Pharmacology, Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] ferroptosis; ischemia/reperfusion; myocardial cell; iron homeostasis

[ABSTRACT] Ferroptosis is a novel type of cell death, which is closely modulated by multiple signaling transduction pathways including iron homeostasis pathway, cystine/glutamate transporter (System XC⁻) pathway and voltage-dependent anion channel (VDAC) pathway. Although there is evidence that ferroptosis contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury, many questions remain to be solved, such as which stage ferroptosis mainly appear following myocardial ischemia/reperfusion? Is it a necessary condition for the involvement of iron in ferroptosis? It is of significance for seeking novel drugs to protect the heart against ischemia/reperfusion injury once the mechanisms for ferroptosis are elucidated.

尽快使缺血心肌恢复血流灌注是目前治疗缺血性心脏病的主要措施。然而,除缺血外,再灌注本身也会给心肌造成损伤,称为缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,其机制涉及氧化应激、炎

症反应、能量代谢障碍等,但无论何种机制,最终结局均为心肌细胞死亡。凋亡和坏死是I/R导致心肌细胞死亡的两种主要方式。越来越多的证据表明,和细胞凋亡类似,细胞坏死也受到多条信号通路严

[收稿日期] 2018-04-01

[修回日期] 2018-05-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91439104,81373409)

[作者简介] 彭军,研究员,教授,博士研究生导师,主要从事心脑血管疾病发生机制及药物防治研究,E-mail为 junpeng@csu.edu.cn。

密调控,称为调节性坏死 (regulated necrosis)^[1],如程序性坏死/坏死样凋亡 (programmed necrosis/necroptosis)^[2]、铁坏死或铁死亡 (ferroptosis)^[3]、亲环素 D 依赖的坏死和焦亡等^[4-5]。研究表明,上述不同形式的调节性坏死均可出现在 I/R 后的心肌细胞。本文重点介绍铁坏死在心肌 I/R 损伤方面的研究进展。

1 什么是铁坏死?

铁是人体不可缺少的微量元素,当体内铁的含量和分布异常时,会影响正常生理功能。铁缺乏会导致机体神经、免疫、呼吸等多方面功能紊乱,而铁过多则会引起急性或慢性中毒。2012 年 Dixon

等^[6]在 Cell 杂志首次报道了一种新的细胞死亡方式,表现为细胞内铁离子累积、脂质过氧化水平升高、线粒体变小和线粒体膜密度增加等特点,因这种死亡方式具有铁离子依赖的特点,被称为铁坏死或铁死亡。细胞凋亡、焦亡、自噬的抑制剂不能阻止铁坏死的发生,但铁螯合剂、抗氧化剂等可以抑制细胞铁坏死。

2 铁坏死涉及哪些信号途径?

铁坏死受到细胞内多条信号通路严密调节,如铁稳态调节途径、胱氨酸谷氨酸反向转运体途径和电压依赖性阴离子通道途径等^[7-9](图 1)。

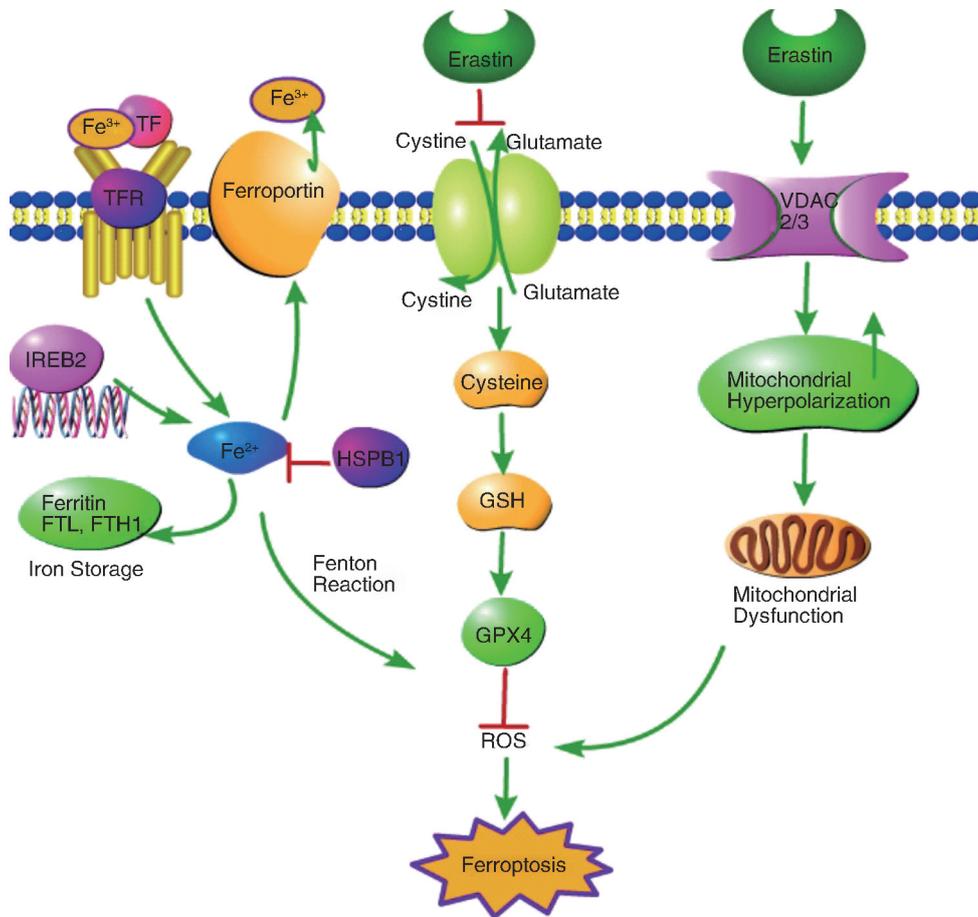


图 1. 铁坏死的信号途径

Figure 1. The possible signaling pathways for ferroptosis

2.1 铁稳态调节途径

体内铁稳态的维持是一个非常复杂的过程。肝脏是哺乳动物体内铁的主要储存器,它能感知血清中铁的含量,调节铁调素的分泌,维持机体铁稳

态。铁蛋白 (ferritin)、铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 等参与调控铁离子储存。细胞内二价铁离子主要由膜蛋白转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor

1, TFR1) 介导转运^[10]。近年来发现了一些新的调节细胞内铁摄取及利用的关键蛋白, 如热休克蛋白 B1 (heat shock protein B1, HSPB1)、铁反应元件结合蛋白 2 (iron response element binding protein 2, IREB2)、锌铁调控蛋白 (ZRT/IRT-like protein, ZIP) 家族等^[11-12]。研究发现, HSPB1 可通过抑制 TFR1 表达而降低细胞内铁离子浓度, 过表达的 HSPB1 则阻止铁死亡; 抑制铁代谢的主要转录因子 IREB2 可减轻爱拉斯汀 (erastin) 诱导的铁死亡^[11]。

2.2 胱氨酸谷氨酸反向转运体通路

兴奋性神经递质谷氨酸可以诱导神经细胞死亡, 这一过程呈现铁依赖性, 推测谷氨酸诱导的死亡与铁死亡可能共享同一条信号通路。研究表明, 胱氨酸谷氨酸反向转运受体 (System XC^-) 受到抑制时细胞会发生铁坏死^[13]。System XC^- 是由 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异二聚体, 发挥摄取胱氨酸、排出谷氨酸的作用, 既为胞内谷胱甘肽合成提供原料, 又参与胞外谷氨酸浓度调控。当 System XC^- 受到抑制后, 细胞内胱氨酸的含量降低, 谷胱甘肽合成减少, 导致谷胱甘肽过氧化物酶活性减弱, 其催化降解过氧化氢和氢过氧化物的能力下降, 脂质过氧化水平升高, 引起细胞铁坏死。

如前所述, SLC7A11 为 System XC^- 的组成单位之一, 基因沉默 SLC7A11 表达会使 HT-1080 细胞对铁坏死诱导剂 Erastin 诱导的铁坏死更加敏感^[14], 而将 HT-1080 细胞过表达 SLC7A11 后, 细胞对铁坏死的耐受明显增强。由此可见, 激活 System XC^- 具有抗细胞铁坏死作用, 而抑制 System XC^- 则阻碍胱氨酸的吸收可促进细胞发生铁坏死。

2.3 电压依赖性阴离子通道途径

电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC) 位于线粒体外膜, 包括 VDAC1、VDAC2 和 VDAC3 等多种亚型, 是转运离子和代谢产物的跨膜通道, 控制着代谢产物进出线粒体及与其他细胞器的对话。除了调节线粒体的代谢和产能功能, VDAC 还可通过与不同配体和蛋白相互作用, 参与细胞生存和死亡信号的调节。研究表明, VDAC 可能参与了细胞铁坏死过程, 证据如下: (1) 铁坏死诱导剂 Erastin 可作用于 VDAC。基因沉默 VDAC2 或 VDAC3 表达后, 细胞对 Erastin 诱导的铁坏死产生耐受, 但过表达 VDAC2 或 VDAC3 并未提高细胞对 Erastin 诱导铁坏死的敏感性, 说明 VDAC2 或 VDAC3 参与了铁坏死调节, 但并非必须条件^[15]; (2) Erastin 作用于 VDAC 后, 改变线粒体外膜通透性, 引起线粒体功能紊乱, 活性氧生成增

加, 最终引起细胞铁坏死^[16]。

3 铁坏死是否参与心肌 I/R 损伤?

虽然铁坏死概念于 2012 年才正式提出, 但 2008 年就有人报道大鼠心肌 I/R 损伤与铁离子诱导的氧化损伤密切相关。在该报道中, Tang 等^[17]发现大鼠心肌 I/R 后, 铁稳态调节通路被激活, 表现为心肌组织 TFR 表达上调, 心肌细胞内转铁蛋白摄取加快, 铁离子堆积, 活性氧生成增加, 最终导致铁离子依赖的氧化损伤。有关铁坏死参与心肌 I/R 损伤更直接的证据则是来自于 2015 年 Gao 等^[18]的报道。利用大鼠心脏 I/R 损伤模型和铁坏死诱导剂 Erastin 诱导的细胞铁坏死模型, Gao 等^[18]证实铁离子螯合剂去铁胺可减轻心肌 I/R 损伤和 Erastin 诱导的铁坏死。除了铁稳态调节通路外, 谷氨酸推动的细胞内代谢通路 (如谷氨酰胺分解) 也参与铁坏死过程。我们实验室最近工作也证实, 大鼠心脏或心肌细胞 I/R 或低氧/复氧处理后, TFR1 表达上调和细胞内铁离子含量增加, 伴随铁坏死标志蛋白 ACSL4 水平升高 (尚未发表的资料), 进一步证实铁坏死可能是 I/R 或低氧/复氧后心肌细胞死亡的重要方式之一。

4 问题与展望

心肌细胞死亡致数量减少是 I/R 后心功能受损的主要原因。如何阻止和减少心肌细胞的死亡是改善和恢复 I/R 后心脏功能的关键。近年来, 人们对细胞坏死方式的重新认识为挽救 I/R 受损心肌细胞提供了新的思路。已知铁坏死为 I/R 心肌细胞死亡方式之一, 阻止铁坏死将可能成为减轻心肌 I/R 损伤的有效途径之一。然而, 该领域还存在以下诸多问题: (1) 铁坏死主要发生在 I/R 的哪个阶段? 如果能确定心肌梗死发生后, 铁坏死发生的时间段, 对于精准干预铁坏死至关重要。我们实验室正在做这方面研究, 初步发现大鼠心肌缺血后不同阶段铁坏死的发生率有很大差别; (2) 铁坏死的发生是否必须有铁离子参与? 最初提出铁坏死概念是因为这种死亡方式依赖铁离子的参与, 但是随着研究的深入, 人们发现除铁稳态调节通路外, 其他通路如胱氨酸转运通路和 RAS 通路均参与了铁坏死的调节, 它们是否必须有铁离子参与, 目前尚不明确; (3) 参与铁坏死的信号通路与其他的调节性坏死 (如坏死样凋亡、焦亡等) 信号通路是否有交叉重

叠? 解决上述问题对于寻找防治心肌 I/R 损伤的新药具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 王诗婧, 彭军. 调节性坏死: 认识和防治损伤相关性疾病的新途径[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 153-157.
- [2] Zhang Y, Chen X, Gueydan C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths [J]. *Cell Res*, 2018, 28(1): 9-21.
- [3] Morris G, Berk M, Carvalho AF, et al. Why should neuroscientists worry about iron? --The emerging role of ferroptosis in the pathophysiology of neurodegenerative diseases[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 341: 154-175.
- [4] Zhu H, Sun A. Programmed necrosis in heart disease: Molecular mechanisms and clinical implications [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 125-134.
- [5] Cheng SY, Wang SC, Lei M, et al. Regulatory role of calpain in neuronal death[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 556-562.
- [6] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [7] Stockwell BR, Friedmann-Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [8] 周文博, 孔晨飞, 秦高伟, 等. 铁死亡发生机制的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(1): 16-22.
- [9] 康传杰, 张相彤, 马威. 细胞铁死亡发生与调控机制的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(3): 567-571.
- [10] Gammella E, Buratti P, Cairo G, et al. The transferrin receptor: the cellular iron gate[J]. *Metallomics*, 2017, 9(10): 1367-1375.
- [11] Sun X, Ou Z, Xie M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death[J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-5625.
- [12] Zhang L, Ye Y, Tu H, et al. MicroRNA-related genetic variants in iron regulatory genes, dietary iron intake, microRNAs and lung cancer risk[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1124-1129.
- [13] Sato M, Kusumi R, Hamashima S, et al. The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system xc- and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 968.
- [14] Chang LC, Chiang SK, Chen SE, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis[J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 124-137.
- [15] Lemasters JJ. Evolution of voltage-dependent anion channel function: From molecular sieve to governor to actuator of ferroptosis[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 303.
- [16] Chen Y, Liu Y, Lan T, et al. Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(13): 4712-4720.
- [17] Tang WH, Wu S, Wong TM, et al. Polyol pathway mediates iron-induced oxidative injury in ischemic-reperfused rat heart [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(5): 602-610.
- [18] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.

(此文编辑 曾学清)