

# Ferroptosis

**genes** and pathways

[10.1038/s41392-024-01769-5](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01769-5)

# Molecular mechanisms of ferroptosis

Drivers of ferroptosis

# Drivers of ferroptosis

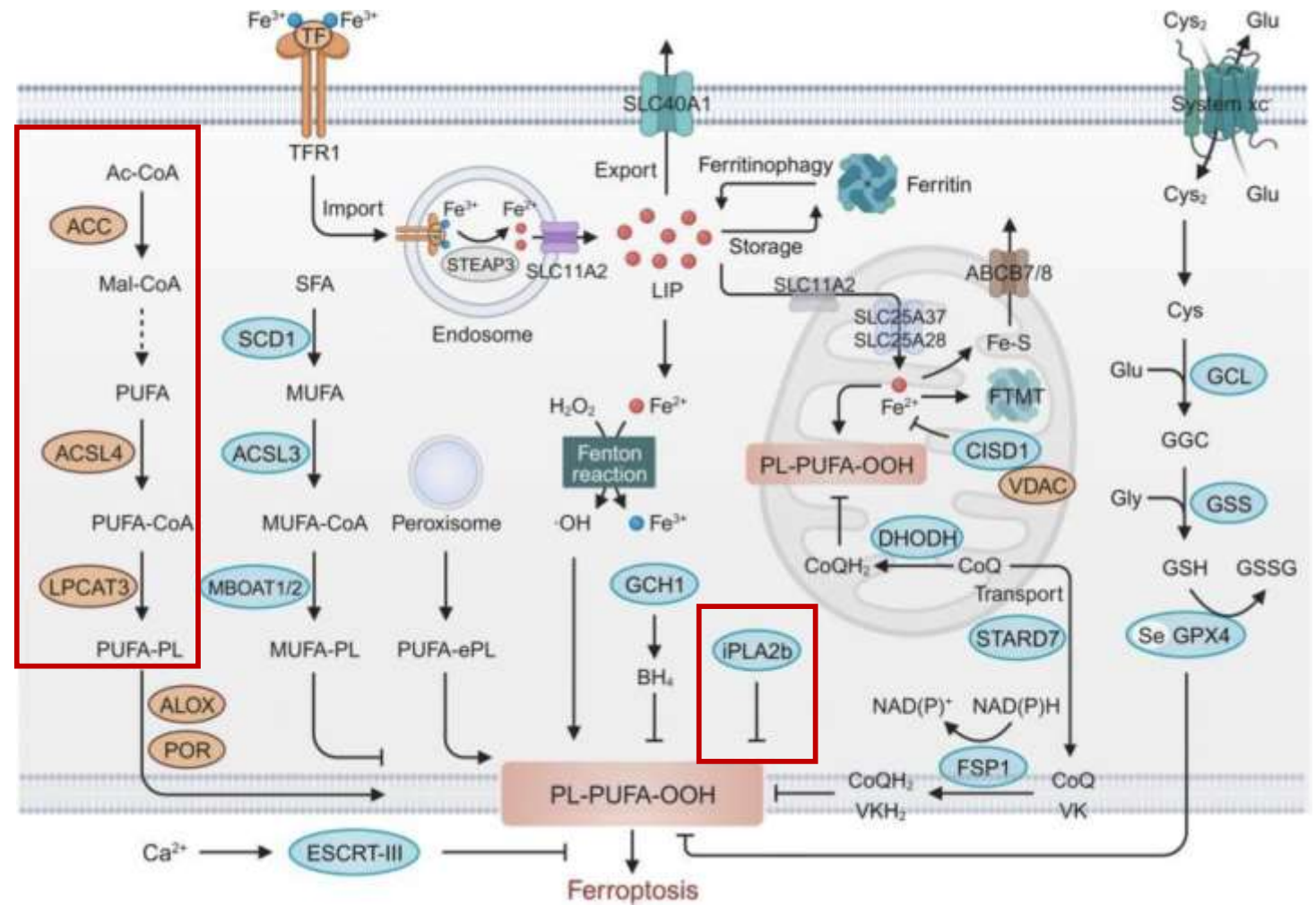
## PUFA-PLs synthesis

**ACSL4** и **LPCAT3** отвечают за биосинтез и этерификацию PUFA-PL (свободные PUFA не являются прямыми факторами ферроптоза, их необходимо этерифицировать в мембранные PL, чтобы проявилась летальность после перекисного окисления)

Mal-CoA, образующийся в результате карбоксилирования Ac-CoA, катализируемого ACC (**ACACA**), имеет решающее значение для синтеза некоторых PUFA и, следовательно, необходим для ферроптоза.

iPLA2 $\beta$  (**PLA2G6**) отщепляет окисленные хвосты PUFA от PL, чтобы подавить p53-управляемый ферроптоз.

PUFA-PL – phospholipid containing polyunsaturated fatty acids  
Mal-CoA – malonyl-CoA  
Ac-CoA – acetyl-CoA

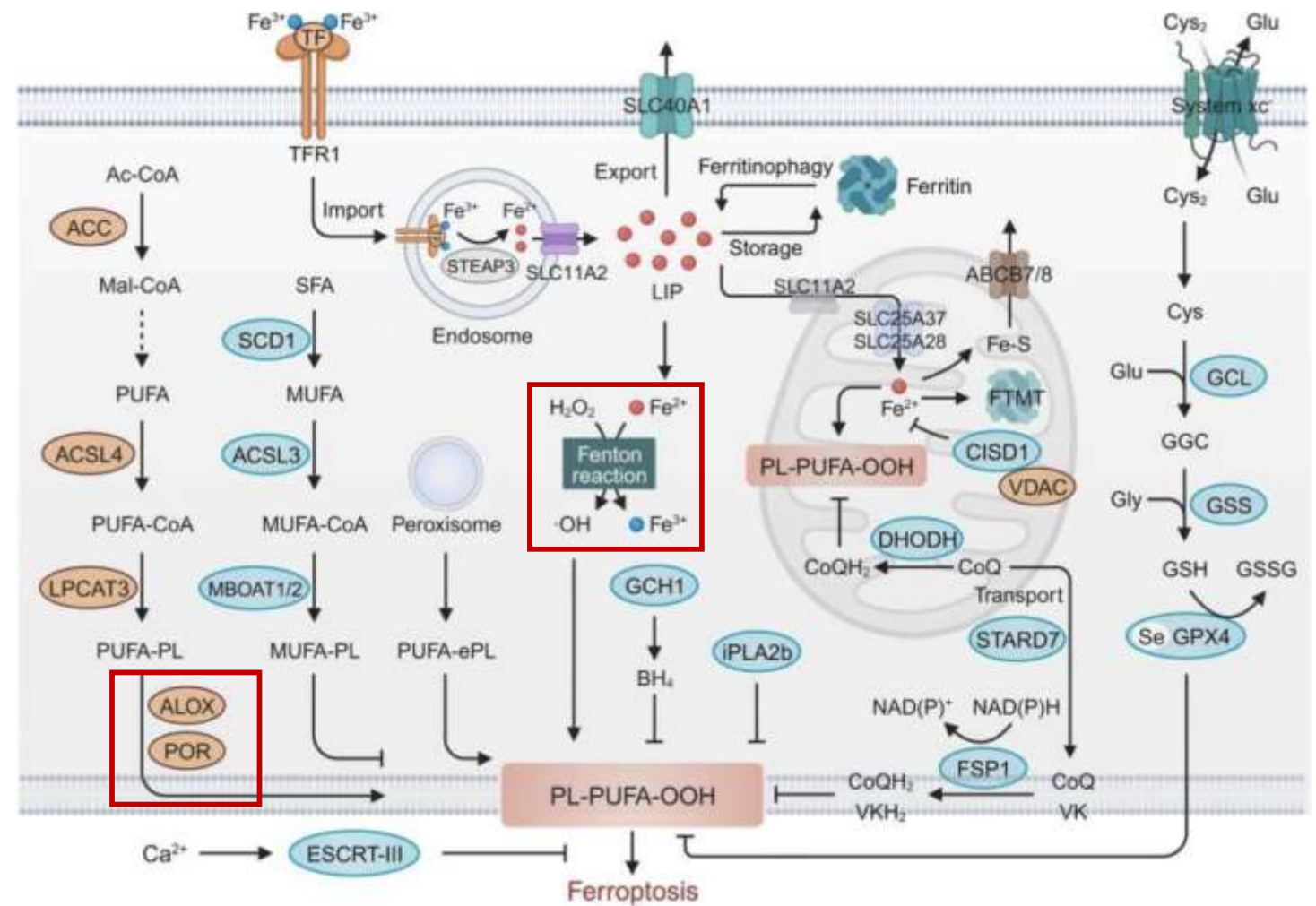


# Drivers of ferroptosis

## Lipid peroxidation

Перекисное окисление липидов является отличительным признаком ферроптоза. PUFA-PL очень чувствительны к перекисному окислению из-за присутствия в PUFA бис-аллильных фрагментов. Окисление PUFA-PL происходит как посредством ферментативных реакций, так и неферментативного автоокисления, вызываемого реакцией Фентона.

Ферментативное перекисное окисление липидов PUFA-PL в первую очередь включает действие ALOX и оксидоредуктазы цитохрома P450 (POR).



# Drivers of ferroptosis

## Lipid peroxidation

ALOX представляют собой ферменты, содержащие негемовое железо, которые непосредственно доставляют кислород к PUFA и PUFA-содержащим липидам в биологических мембранах. Например, **ALOX12** необходим для p53-зависимого ферроптоза, тогда как **ALOX15** участвует в ферроптозе, индуцированном эрастином или RSL3, посредством образования комплекса с PE-связывающим белком 1 (**PEBP1**). Более того, **ALOXE3**, **ALOX5**, **ALOX12B** и **ALOX15B** участвуют в индукции ферроптоза.

POR напрямую поставляет электроны ферменту P450, который катализирует перекисное окисление PUFA-PL ALOX-независимым способом.

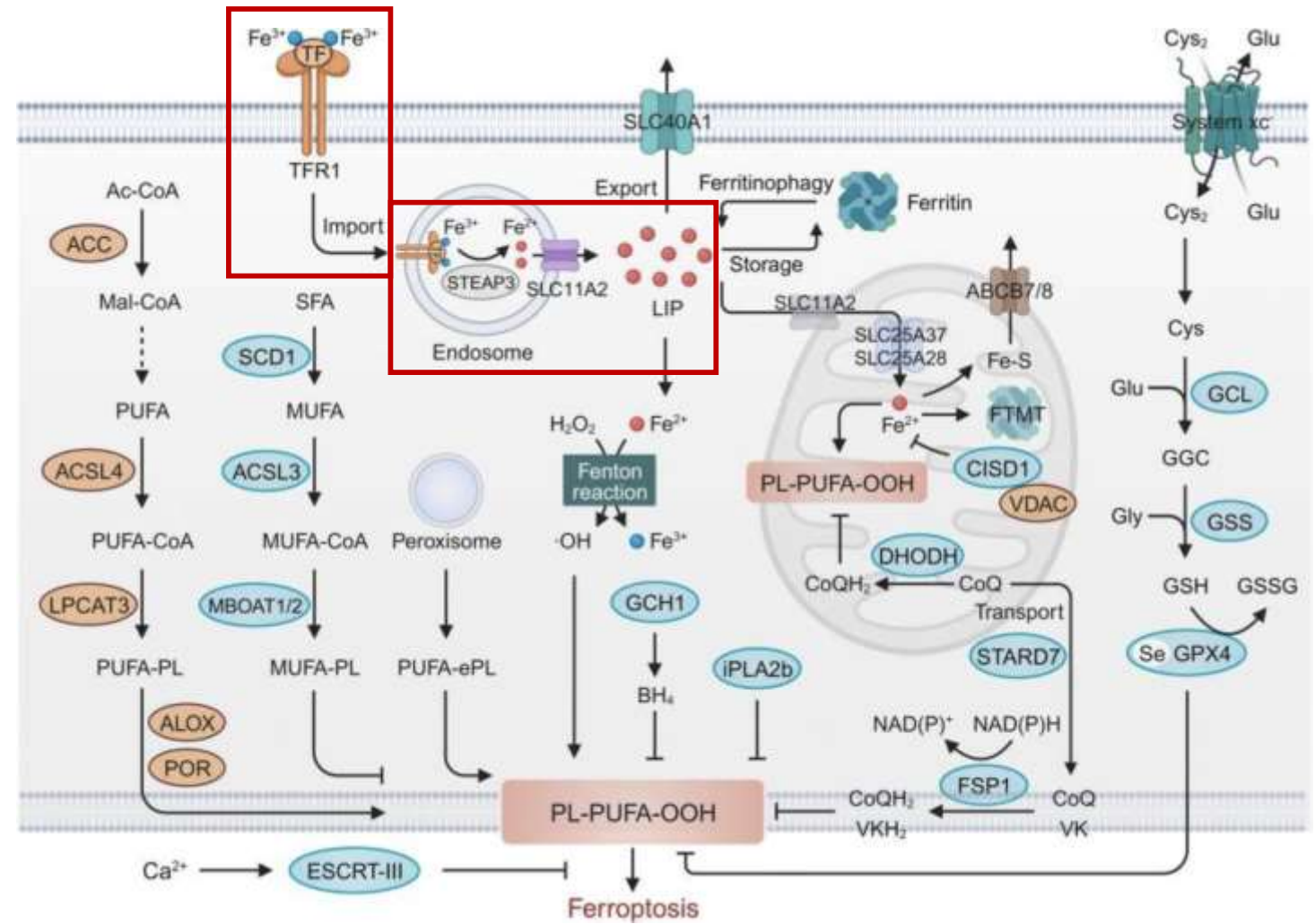
Неферментативное перекисное окисление липидов PUFA-PL осуществляется по реакции Фентона, при этом железо выступает в качестве катализатора. В этом процессе, как только исходные гидропероксиды фосфолипидов (PLOOH) образуются (посредством ферментативных реакций или других клеточных метаболических процессов) и не восстанавливаются быстро с помощью GPX4, они могут взаимодействовать с двухвалентным железом с образованием алкоксильных и пероксильных радикалов (реакция Фентона), инициируя производство PLOOH.

# Drivers of ferroptosis

## Iron metabolism and toxicity

Таким образом, вмешательства, направленные на метаболизм железа, влияют на уязвимость к ферроптозу. Трехвалентное железо является основной формой железа в кровообращении и связывается с трансферрином (TF). Он доставляется в клетки и локализуется в эндосомах с помощью TFR1 (TFRC). Внутри эндосомы трехвалентное железо восстанавливается до двухвалентного железа белком STEAP3. Эндоцитозированное двухвалентное железо позже высвобождается в цитоплазму через SLC11A2, образуя пул лабильного железа (LIP), который катализирует образование гидроксильных радикалов и запускает ферроптоз.

LIP – labile iron pool

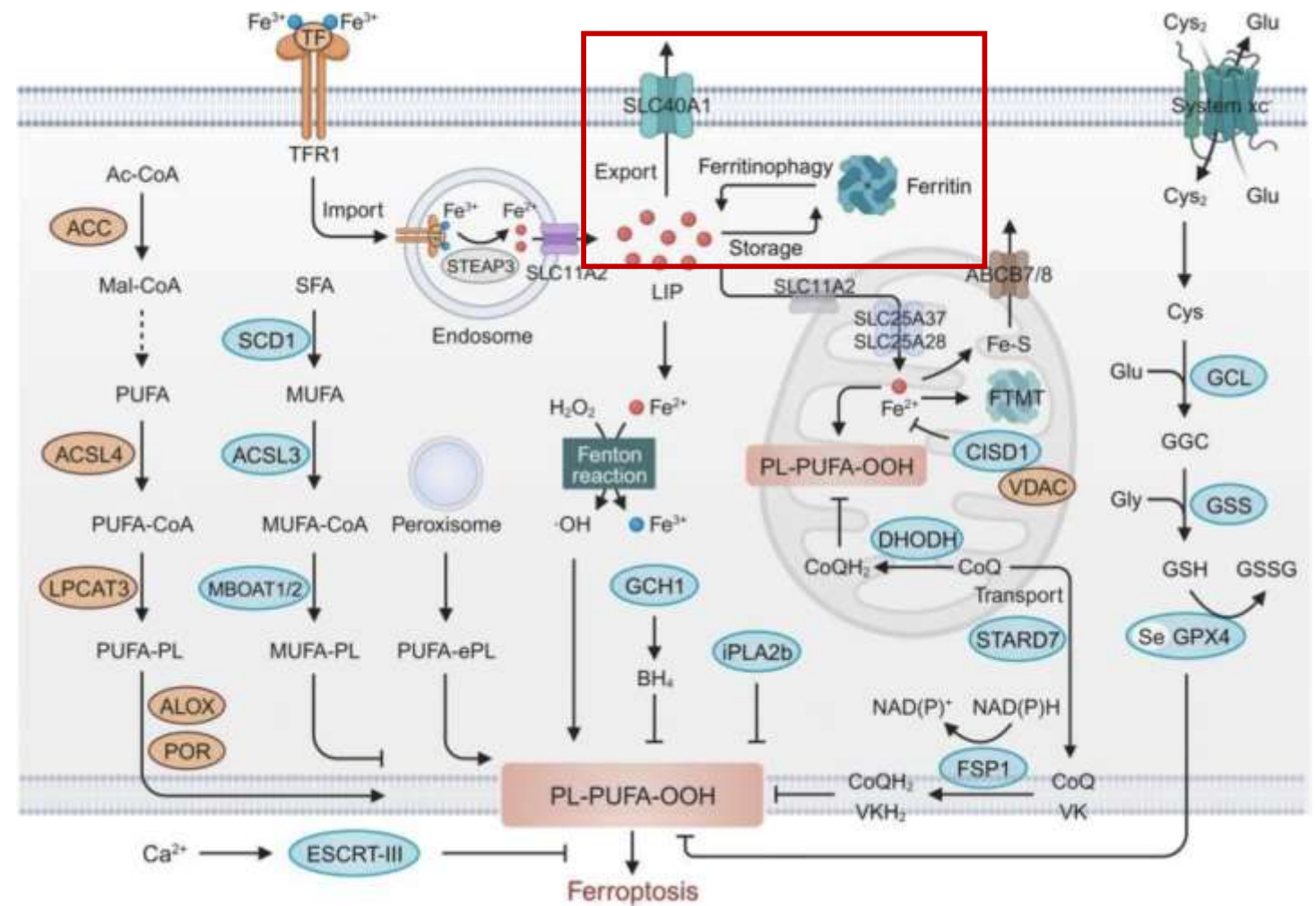


# Drivers of ferroptosis

## Iron metabolism and toxicity

Избыток внутриклеточного железа обычно связывается с ферритином, который состоит из двух субъединиц: тяжелой цепи ферритина 1 (**FTH1**) и легкой цепи ферритина (**FTL**). Ферритин подвергается деградации посредством ферритинофагии, чему способствует **NCOA4**, что приводит к высвобождению значительного количества железа. Кроме того, избыток цитоплазматического двухвалентного железа может быть экспортирован из клетки через **SLC40A1**.

Соответственно, удаление TF, TFR1, SLC11A2 и NCOA4 и сверхэкспрессия FTH1, FTL и SLC40A1 подавляют ферроптоз за счет уменьшения LIP.

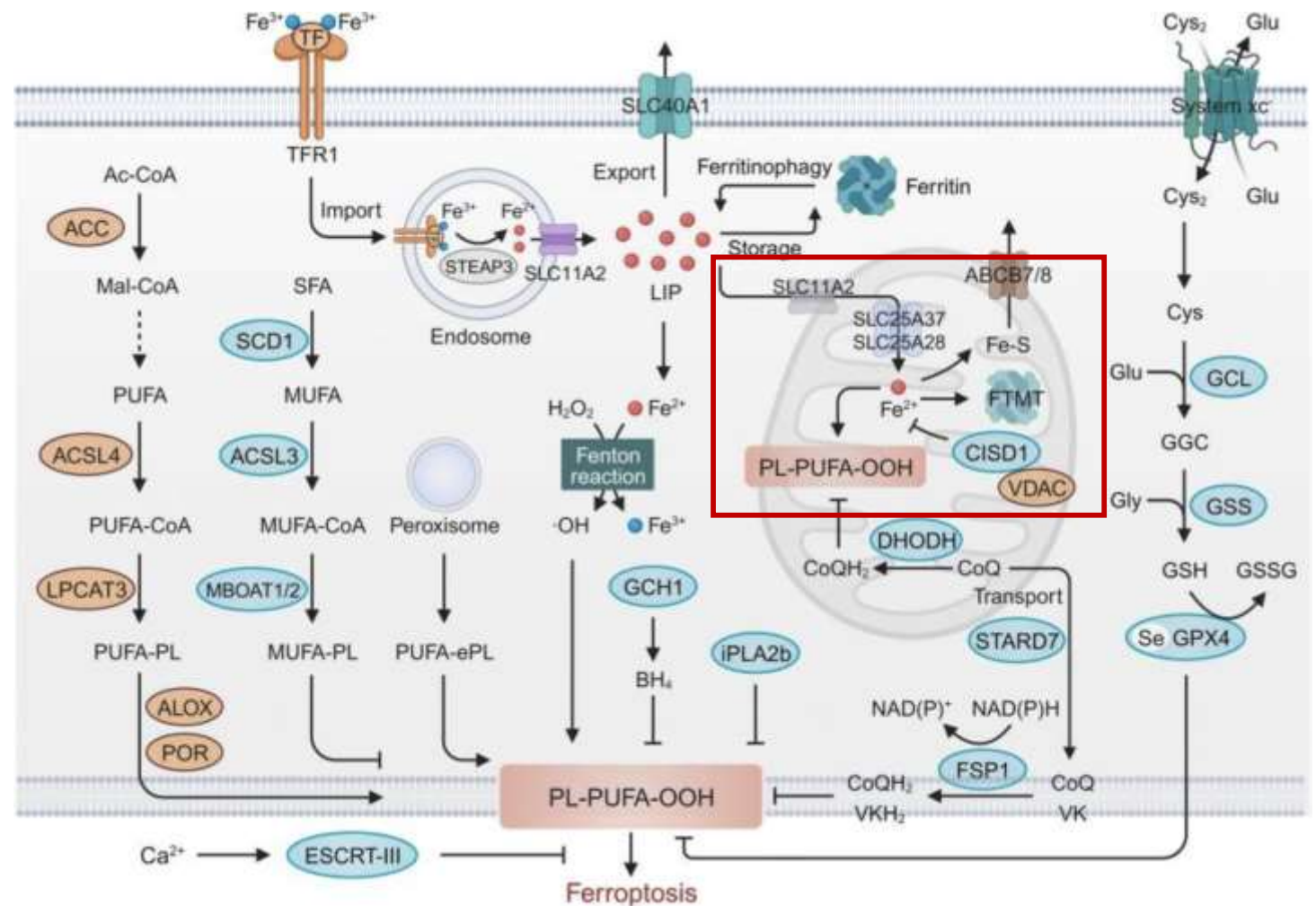


# Drivers of ferroptosis

## Iron metabolism and toxicity

Помимо цитоплазмы, важную роль в модуляции окислительно-восстановительных реакций и ферроптоза играют митохондрии, которые являются основным местом утилизации железа и основным источником ROS. Чтобы достичь митохондрий, железо должно пройти как внешнюю, так и внутреннюю митохондриальную мембрану через **SLC11A2** и **SLC25A37** или **SLC25A28** соответственно. Более того, недавние исследования подчеркнули ключевую роль CDGSH (**CISD1**) в регуляции гомеостаза железа в митохондриях. CISD1 также может связываться с белками VDAC (**VDAC1, VDAC2, VDAC3**) и регулировать их. Ферритин митохондриальный (**FTMT**) служит белком-накопителем железа в митохондриях, ингибируя ферроптоз за счет снижения уровня железа. **ABCB7** участвует в переносе железа из митохондрий в цитозоль. **ABCB8** может способствовать экспорту железа из митохондрий.

ROS – reactive oxygen species





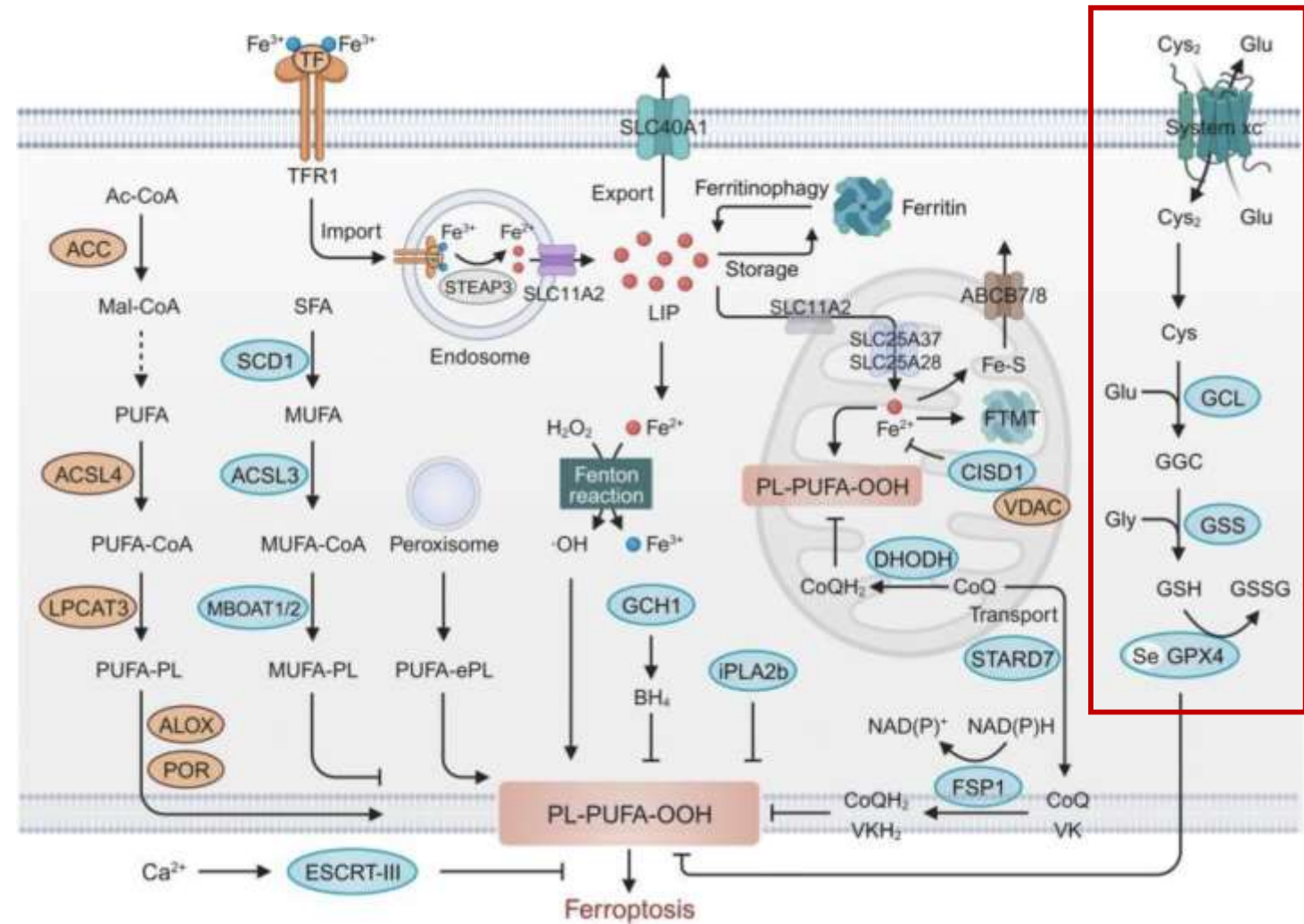
# Molecular mechanisms of ferroptosis

Defenses of ferroptosis

# Defenses of ferroptosis

## GPX4 antioxidant system

Эрастин и RSL3 являются типичными двумя типами индукторов ферроптоза путем прямого ингибирования активности хс<sup>-</sup> системы и **GPX4** соответственно. Система хс, содержащая субъединицы **SLC7A11** и **SLC3A2**, опосредует обмен внутриклеточного глутамата на внеклеточный цистин. Внутриклеточный цистин быстро превращается в цистеин, играя жизненно важную роль клеточного антиоксиданта и действуя в качестве ограничивающего фактора для опосредованного глутамат-цистеиновой лигазой (GCL / **GCLC**) синтеза GSH. Доступность клеточного GSH тесно регулирует клеточную активность GPX4. GPX4 является единственным членом семейства GPX, который действует как фосфолипидгидропероксидаза, напрямую восстанавливая PLOOH до соответствующих фосфолипидных спиртов (PLOH).



# Defenses of ferroptosis

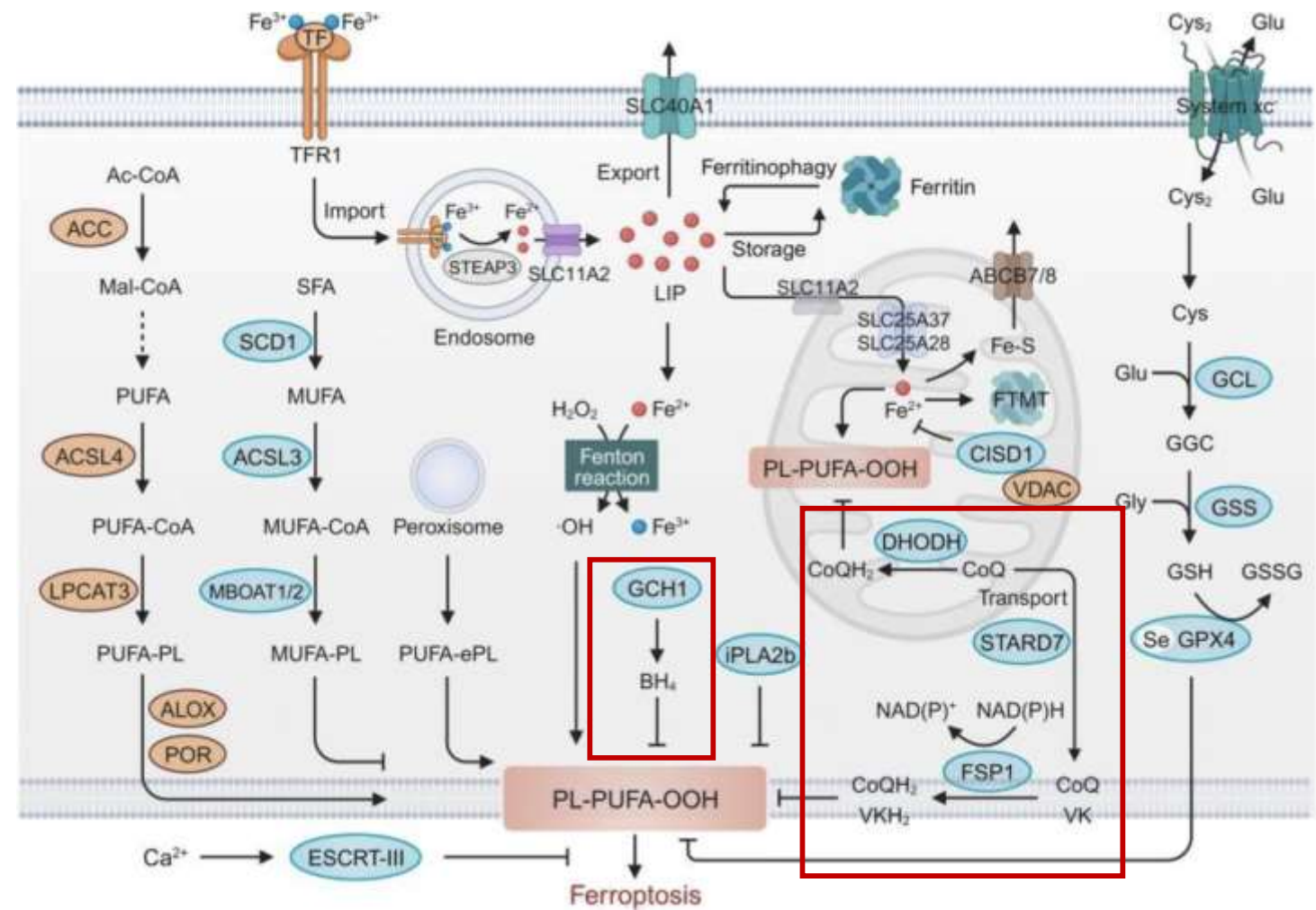
## Radical-trapping antioxidant system

В последние годы были идентифицированы три GPX4-независимые системы, которые захватывают свободные радикалы, оказывая антиоксидантное действие и подавляя ферроптоз. Эти системы включают FSP1 (**AIFM2**)/CoQH<sub>2</sub>, **DHODH**/CoQH<sub>2</sub> и **GCH1**/BH<sub>4</sub>. CoQ является эндогенным антиоксидантом и существует в трех формах: CoQ<sub>10</sub>, семихинон и CoQH<sub>2</sub>, где CoQH<sub>2</sub> улавливает пероксильные радикалы липидов, защищая клетки от ферроптоза. Синтез и клеточное распределение CoQ<sub>10</sub> связаны со **STARD7**, который транспортирует CoQ<sub>10</sub> из митохондрий, где он синтезируется, к плазматической мембране. FSP1 подавляет перекисное окисление липидов, катализируя восстановление CoQ<sub>10</sub> до CoQH<sub>2</sub> при потреблении NAD(P)H. Более того, FSP1 был идентифицирован как редуктаза витамина K, генерирующая связанный с ним гидрохинон, который ингибирует перекисное окисление липидов за счет NAD(P)H.

BH<sub>4</sub> – tetrahydrobiopterin

CoQ – coenzyme Q

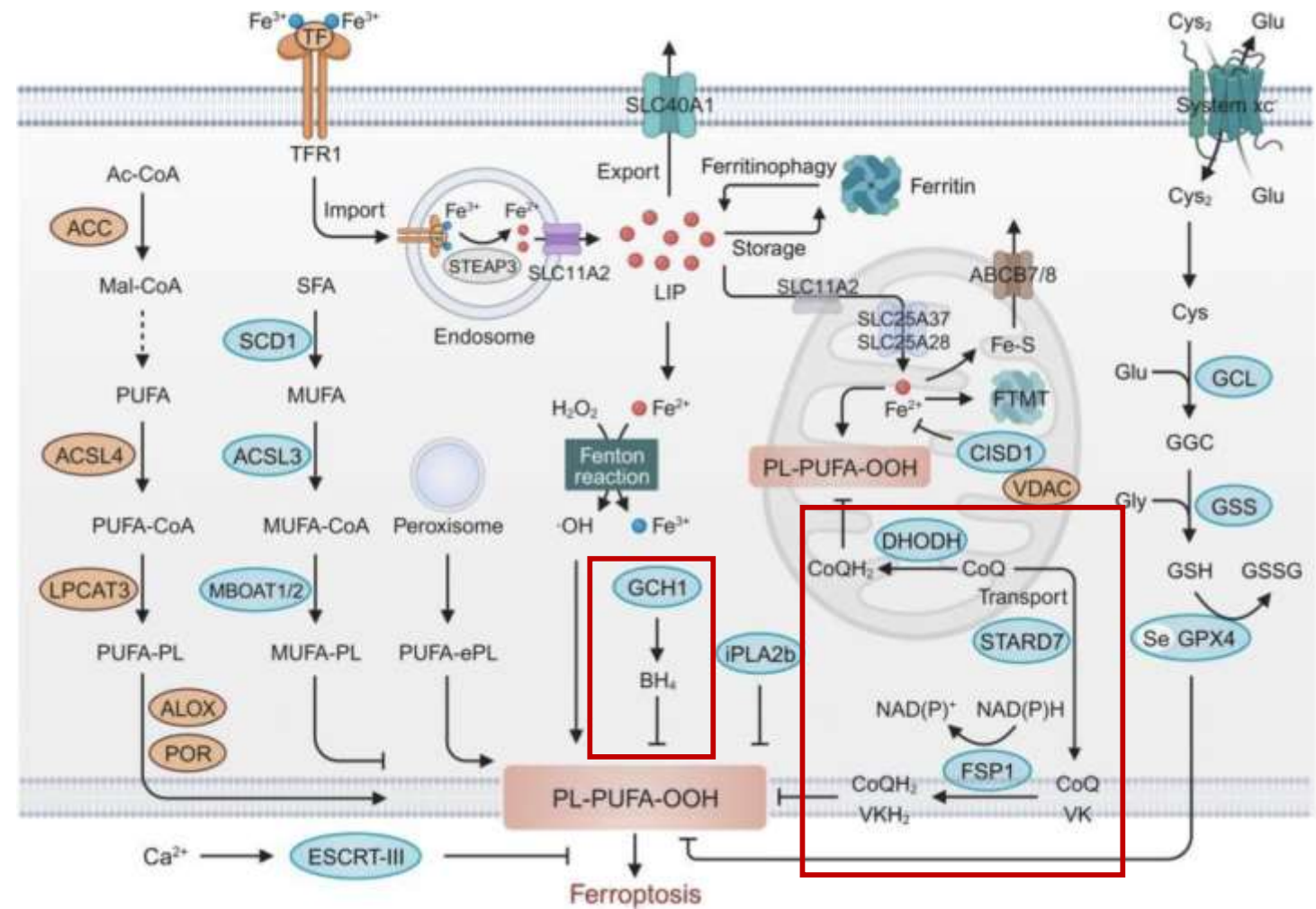
CoQH<sub>2</sub> – ubiquinol



# Defenses of ferroptosis

## Radical-trapping antioxidant system

Аналогично функции FSP1 в плазматической мембране, DHODH нейтрализует перекиси липидов путем восстановления  $\text{CoQ}_{10}$  до  $\text{CoQH}_2$ , тем самым ингибируя ферроптоз конкретно в митохондриях. Более того, GCH1 был идентифицирован как супрессор ферроптоза посредством двустороннего механизма. С одной стороны, GCH1 вырабатывает липофильный антиоксидант  $\text{BH}_4$ , предотвращающий перекисное окисление липидов; с другой стороны, GCH1 индуцирует ремоделирование липидов в качестве защитной меры против ферроптоза путем избирательной защиты PL с двумя полиненасыщенными жирными ацильными хвостами.

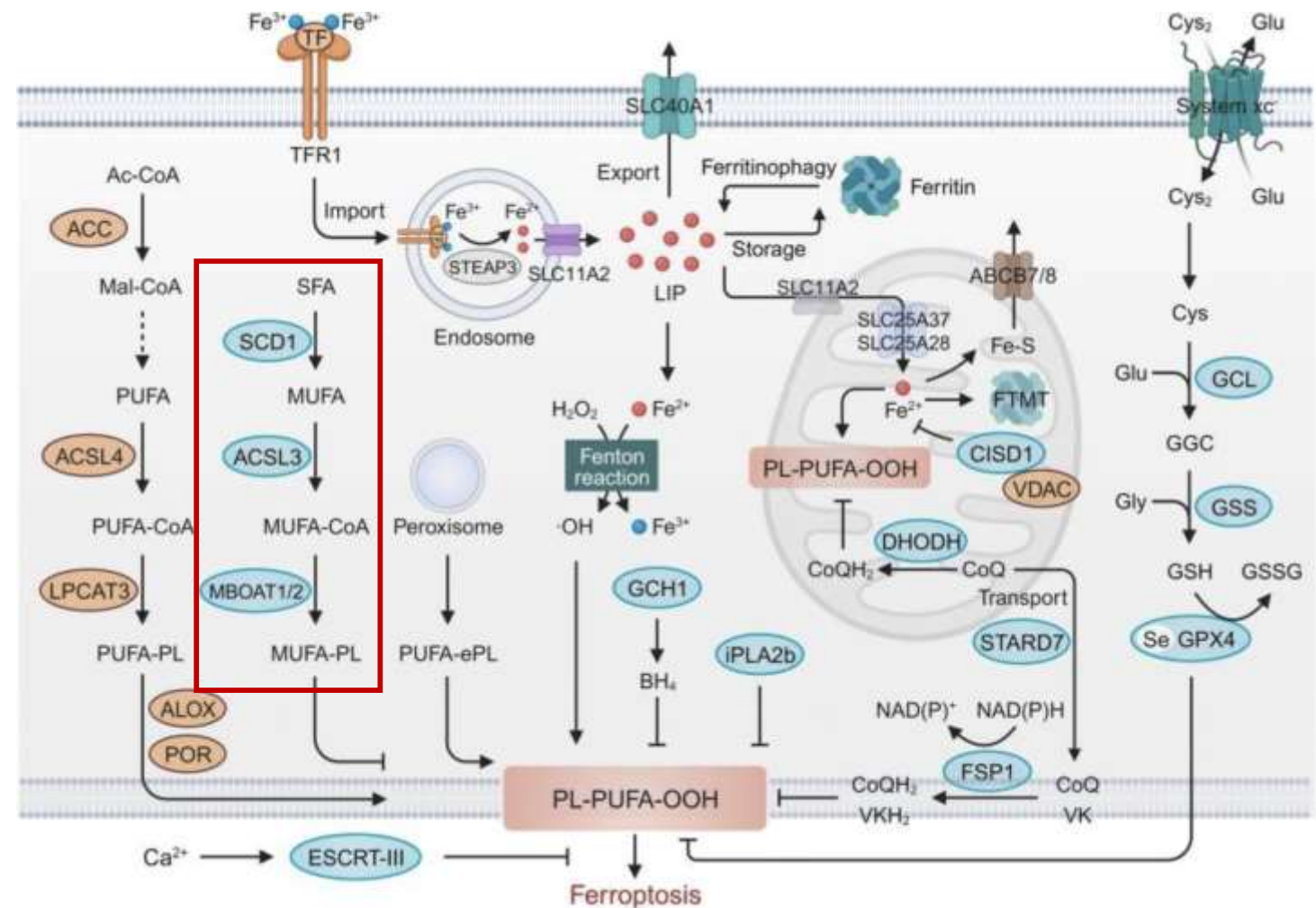


# Defenses of ferroptosis

## MUFA-PLs synthesis

В отличие от PUFA, мононенасыщенные жирные кислоты (MUFA) менее подвержены перекисному окислению из-за отсутствия бис-аллильных положений. Экзогенные MUFA могут предотвращать ферроптоз, вытесняя PUFA из мембранных липидов. Биосинтез антиферроптозных MUFA-PL в основном регулируется SCD1 (**SCD**) и **ACSL3**. SCD1 вводит двойную связь в положение цис- $\Delta 9$  синтезированных de novo насыщенных жирных кислот (SFA), а ACSL3 превращает PUFA в их сложные эфиры acyl-CoA, облегчая их включение в мембранные PL. Таким образом, как и PUFA, MUFA необходимо внедрять в мембрану, чтобы проявить антиоксидантные свойства. Недавно было обнаружено, что **MBOAT1/2** приводит к увеличению клеточного PE-MUFA и соответствующему снижению клеточного PE-PUFA, что в конечном итоге препятствует ферроптозу.

PE-MUFA – phosphatidylethanolamine-monounsaturated fatty acid  
SFA – saturated fatty acids



// Интересно, что MUFA увеличивают количество липидных капель, что приводит к снижению уровня окисления липидов //

# Defenses of ferroptosis

## Membrane repair system

Разрыв плазматической мембраны происходит на терминальной стадии ферроптоза. Мембранные повреждения при ферроптозе охватывают потерю целостности плазматической мембраны и разрыв наружной мембраны митохондрий. Среди систем восстановления целостности мембран – ESCRT-III. Ферроптоз приводит к повышению уровня цитозольного  $Ca^{2+}$  из-за осмотического дисбаланса, вызванного открытием небольших нанопор. В ответ на приток  $Ca^{2+}$  субъединицы ESCRT-III, известных как заряженные мультивезикулярные белки тела (CHMP), в частности **CHMP5** и **CHMP6**, рекрутируются и собираются в месте повреждения, чтобы облегчить процессы восстановления мембраны.

The ESCRT-III complex consists of four core subunits, Vps20/**CHMP6**, Snf7/**CHMP4(A-C)**, Vps24/**CHMP3** and Vps2/**CHMP2(A,B)**, and three accessory components, Did2/**CHMP1(A,B)**, Vps60/**CHMP5** and **IST1**

