

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

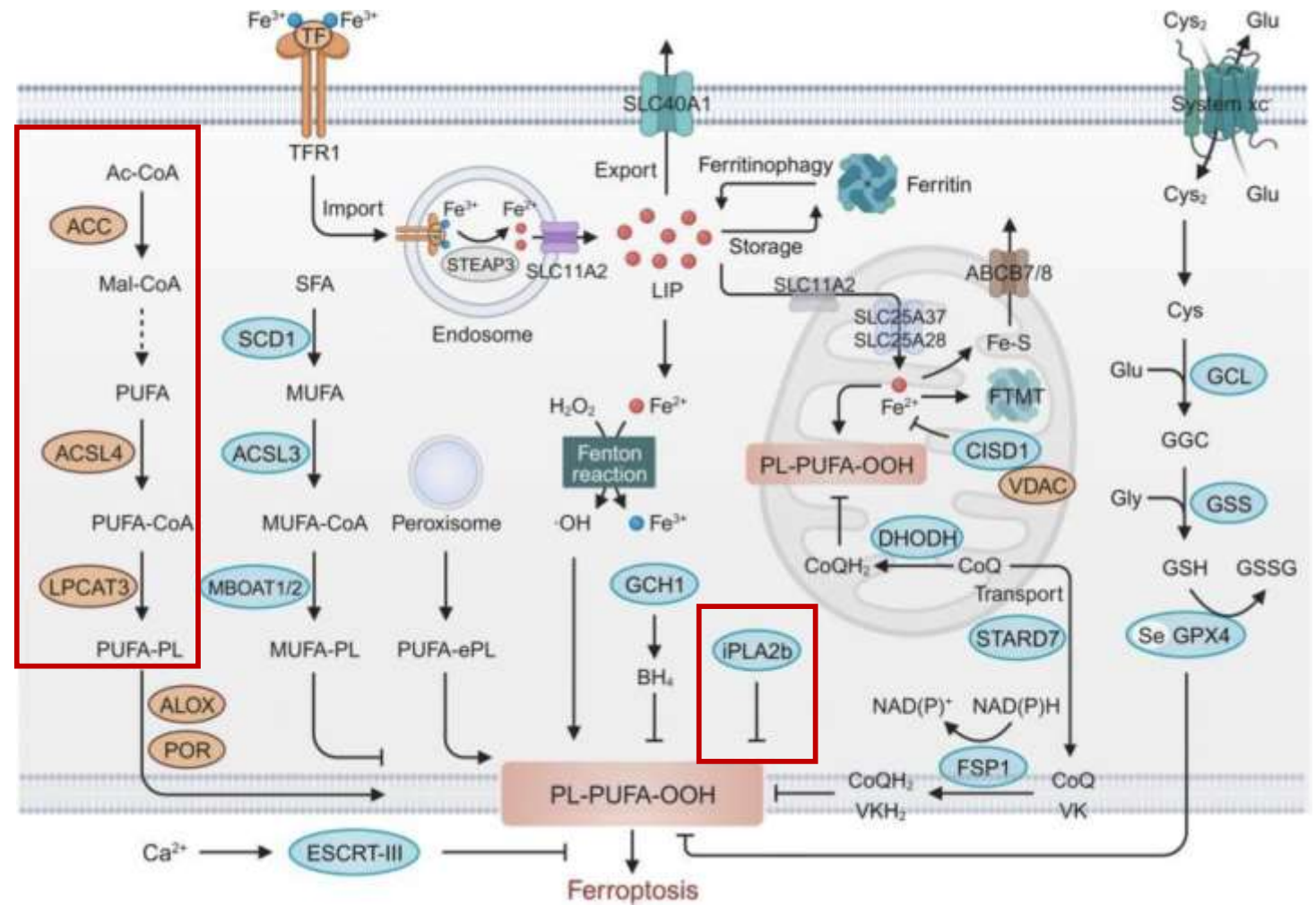
PUFA-PLs synthesis

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 β (**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



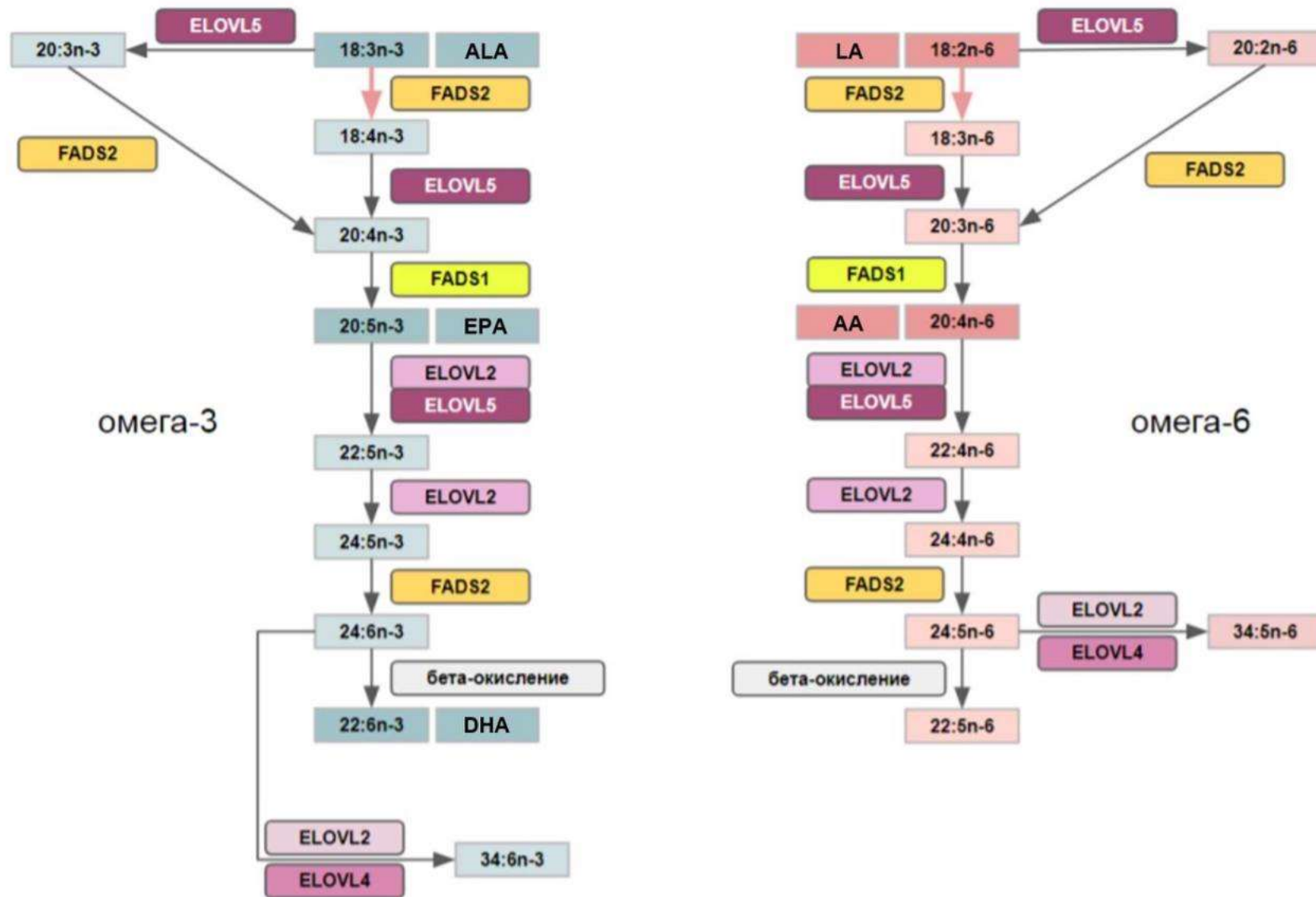
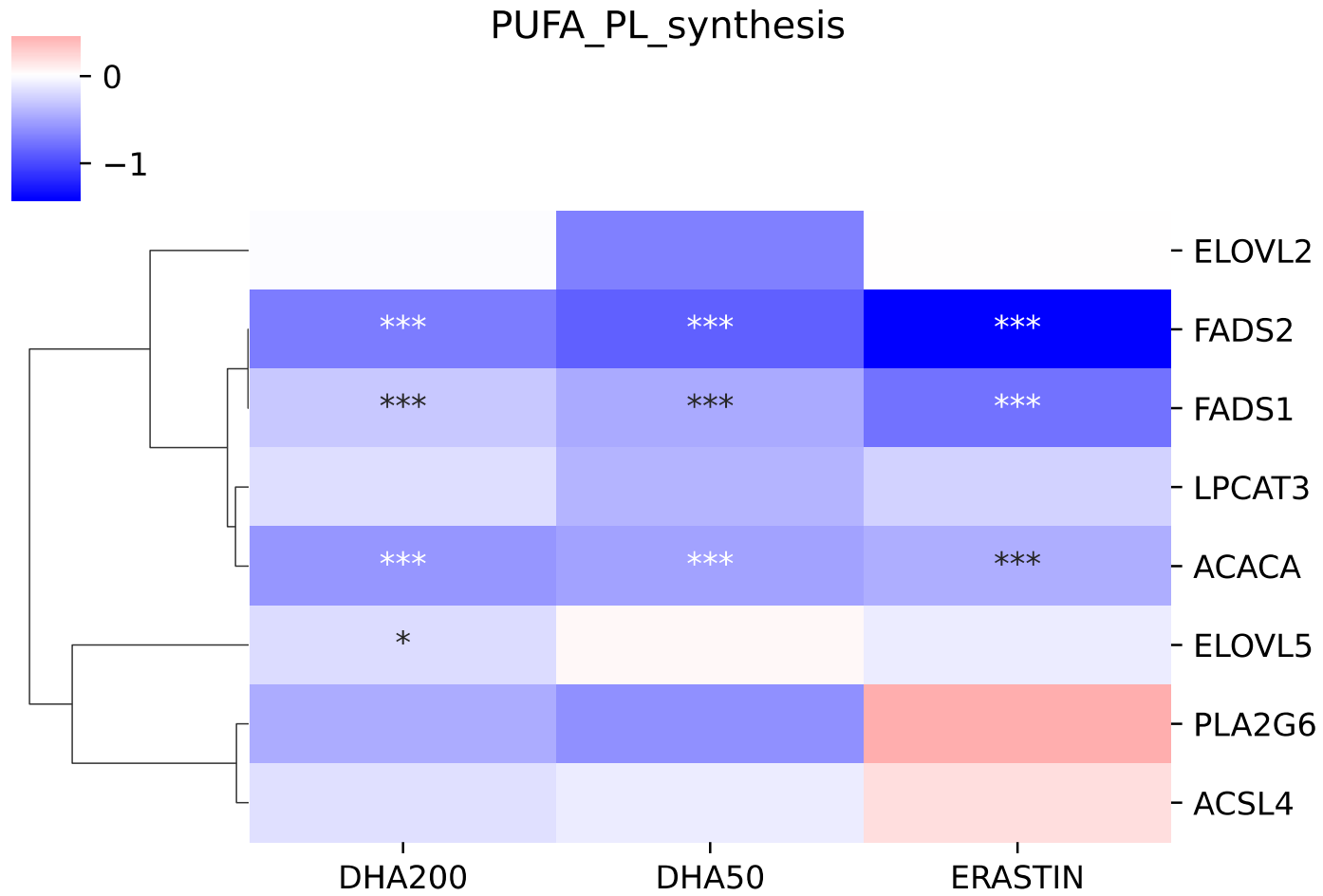


Рисунок 1.2 Схема синтеза длинных полиненасыщенных жирных кислот в животных клетках [40]. ALA – альфа-линоленовая кислота; EPA – эйкозапентаеновая кислота; DHA – докозагексаеновая кислота; LA – линолевая кислота; AA – арахидоновая кислота

Drivers of ferroptosis

LUC

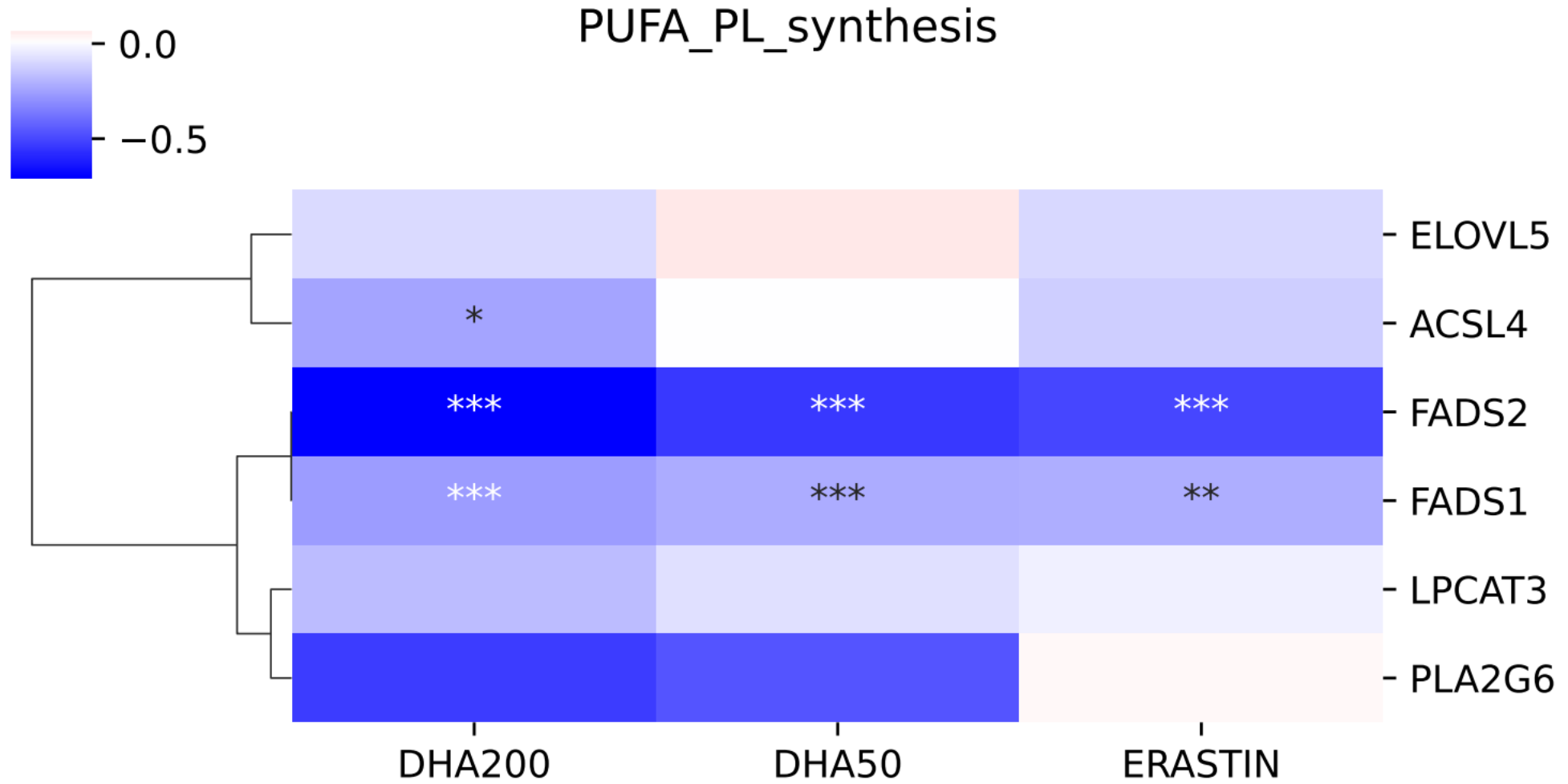
PUFA_PL_synthesis: **ACSL4** **LPCAT3** **ACACA** **PLA2G6** **ELOVL5** **ELOVL2** **FADS2** **FADS1** **ELOVL4** (-)



Drivers of ferroptosis

IGFBP6

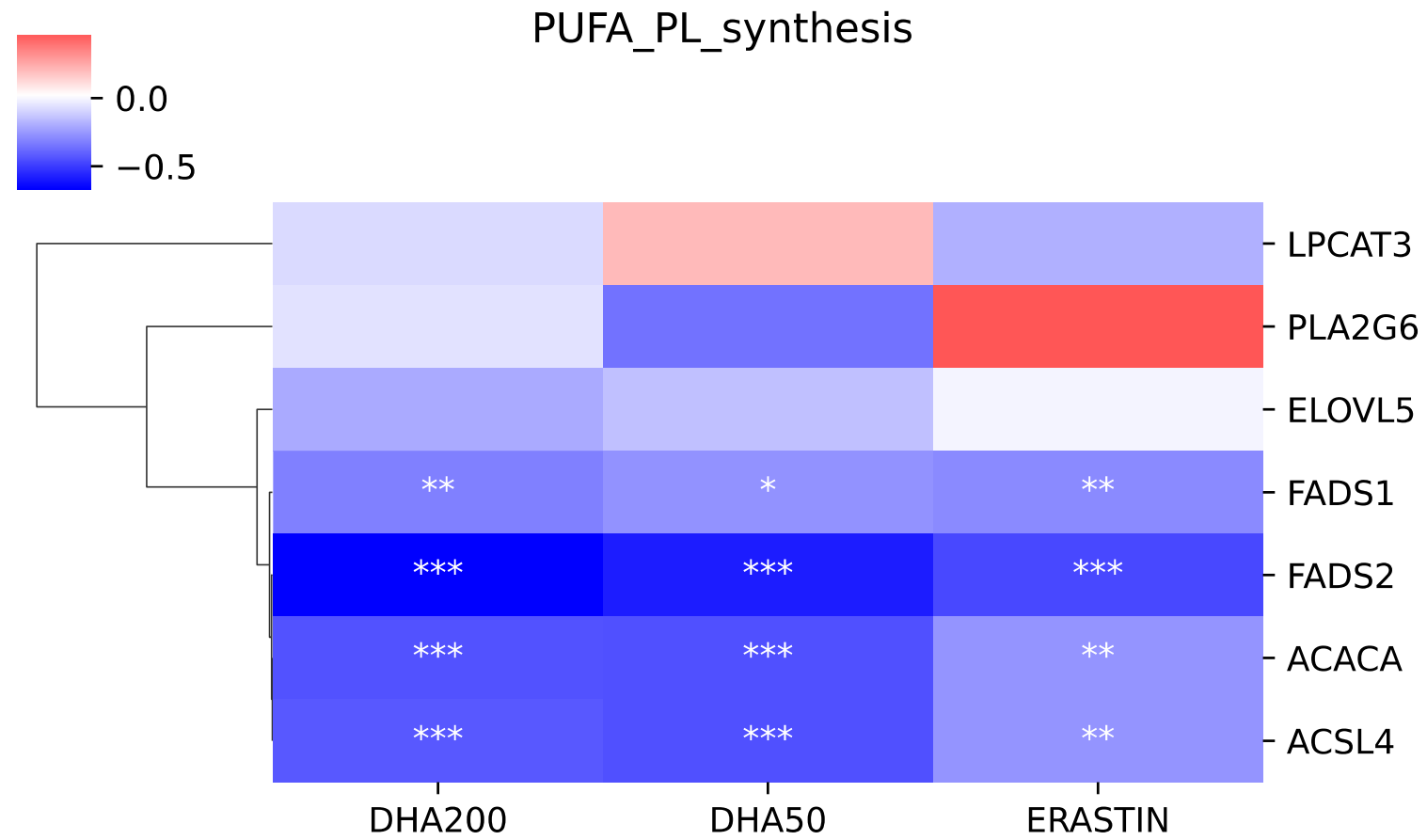
PUFA_PL_synthesis: **ACSL4 LPCAT3 ACACA (-) PLA2G6 ELOVL5 ELOVL2 (-) FADS2 FADS1 ELOVL4 (-)**



Drivers of ferroptosis

ELOVL5

PUFA_PL_synthesis: **ACSL4** **LPCAT3** **ACACA** **PLA2G6** **ELOVL5** **ELOVL2 (-)** **FADS2** **FADS1** **ELOVL4 (-)**

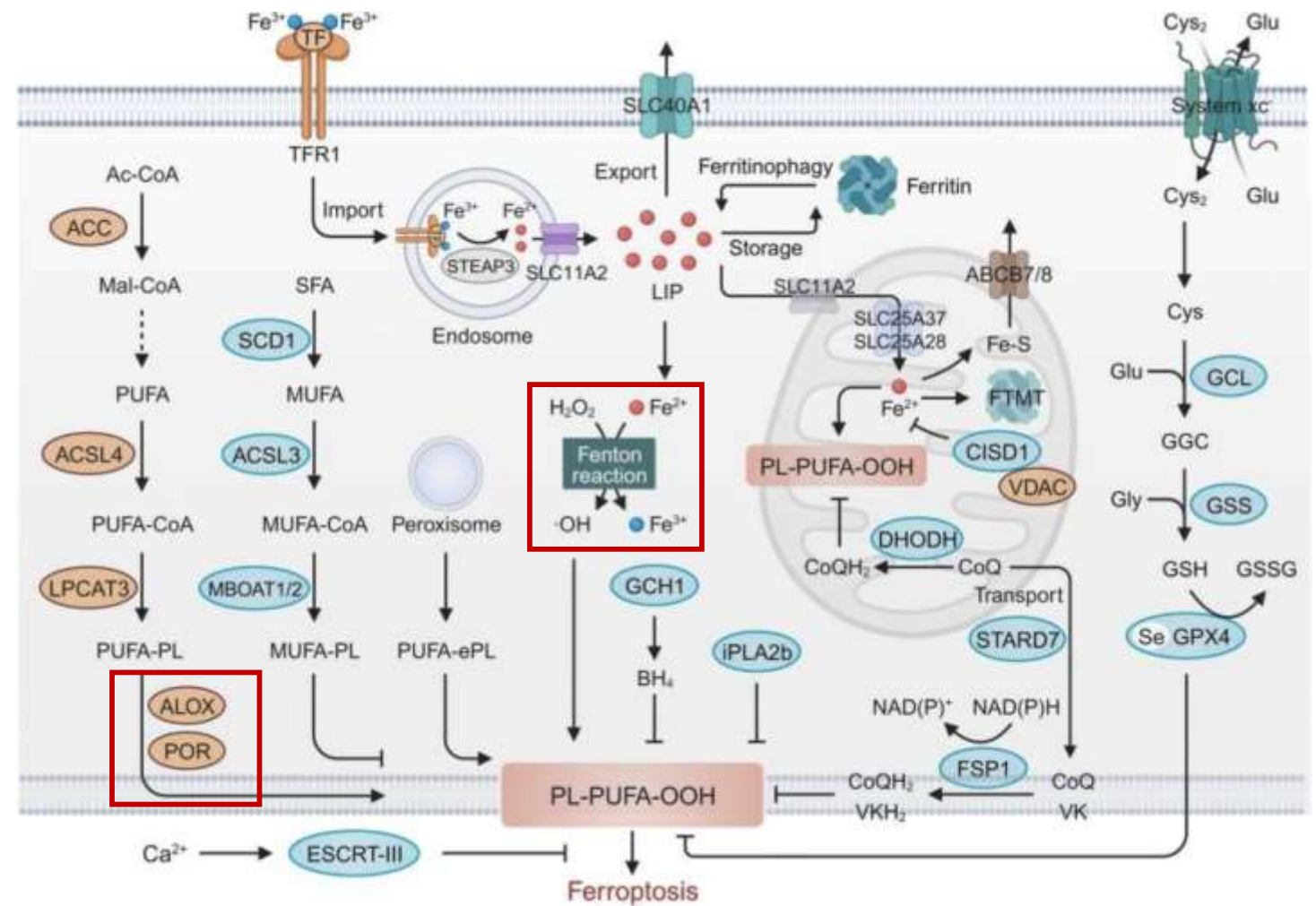


Drivers of ferroptosis

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.

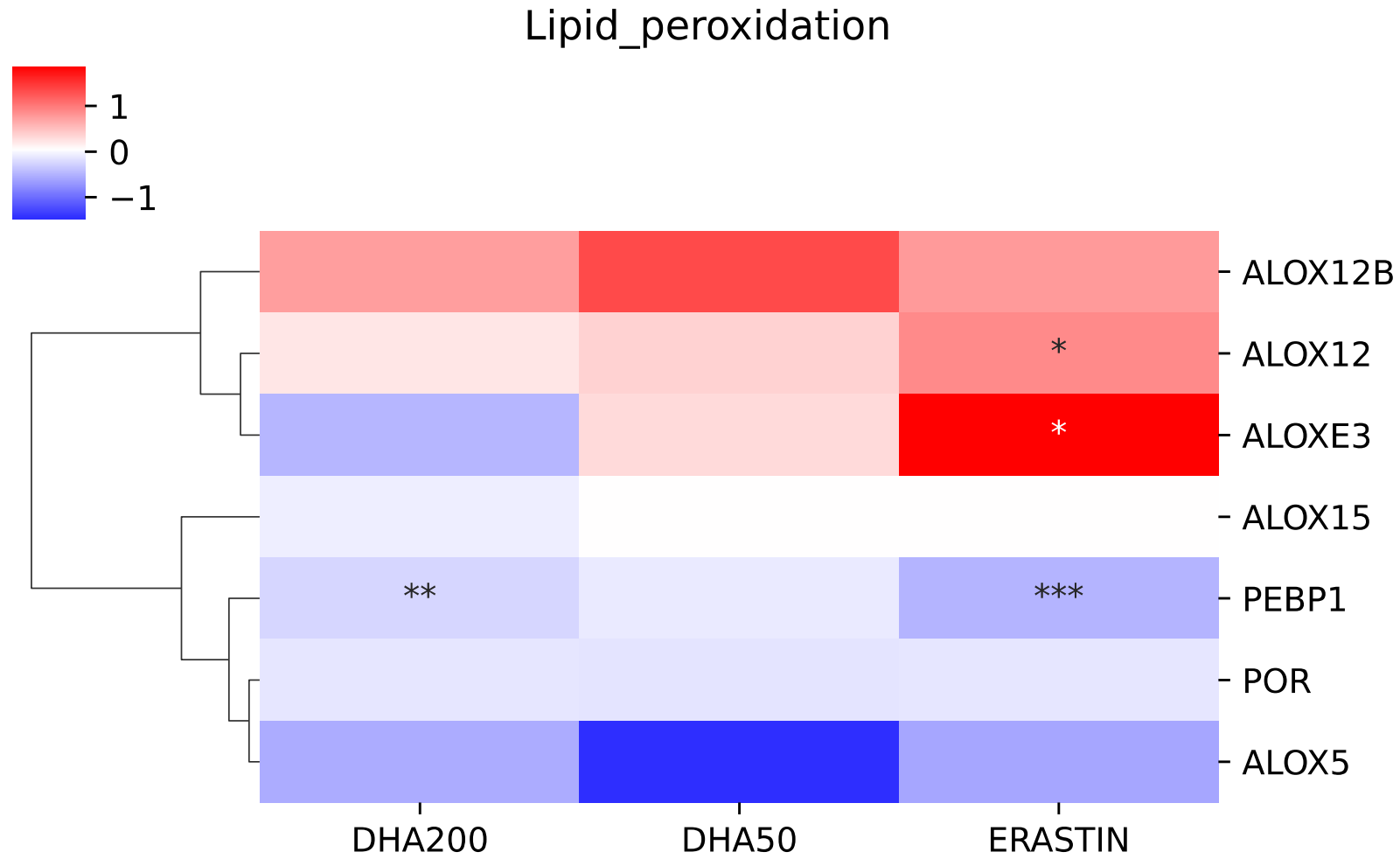
POR напрямую поставляет электроны ферменту P450, который катализирует перекисное окисление PUFA-PL ALOX-независимым способом.

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

LUC

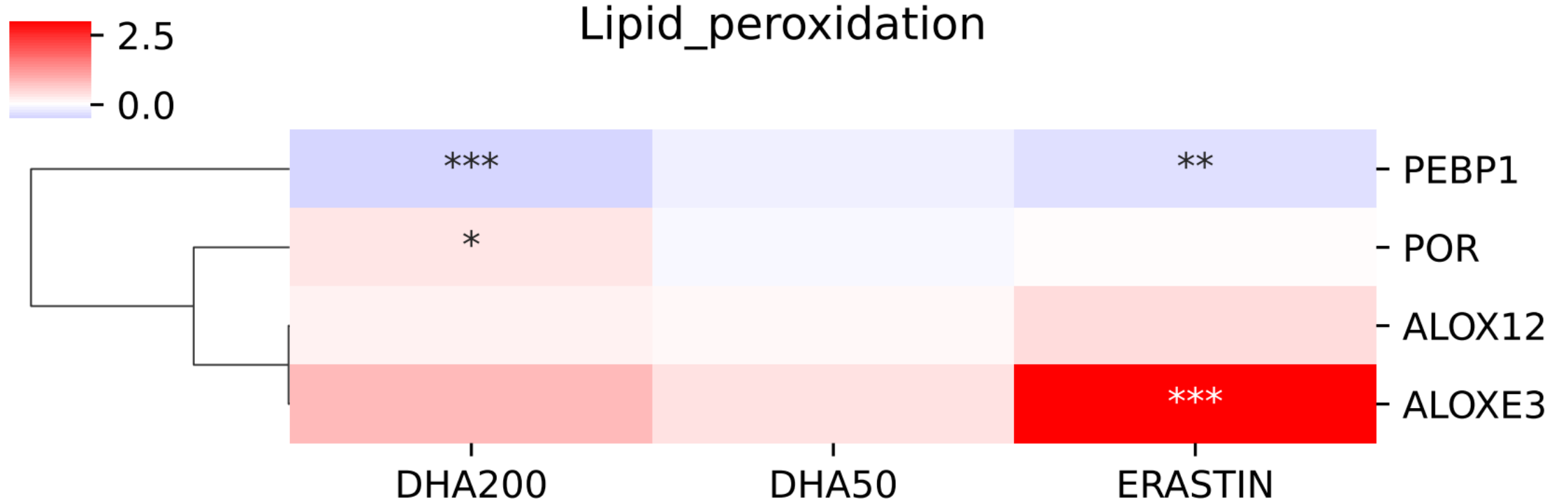
Lipid_peroxidation: **POR ALOX12 ALOX15 ALOXE3 ALOX5 ALOX12B ALOX15B (-) PEBP1**



Drivers of ferroptosis

IGFBP6

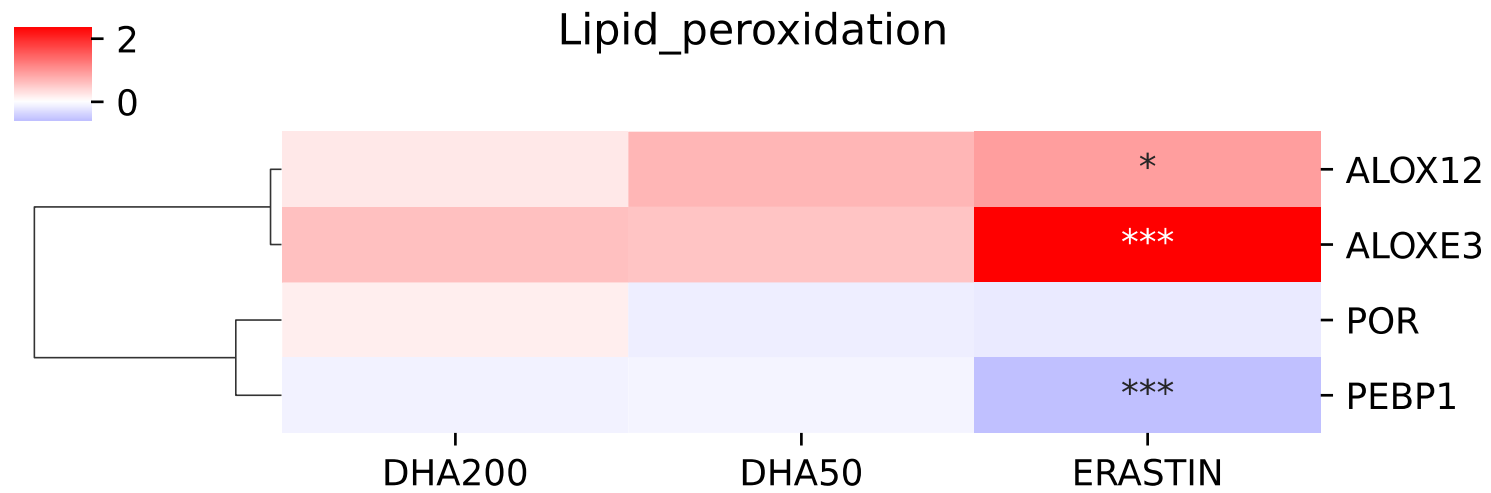
Lipid_peroxidation: **POR ALOX12 ALOX15 (-) ALOXE3 ALOX5 (-) ALOX12B (-) ALOX15B (-) PEBP1**



Drivers of ferroptosis

ELOVL5

Lipid_peroxidation: **POR ALOX12 ALOX15 (-) ALOXE3 ALOX5 (-) ALOX12B (-) ALOX15B (-) PEBP1**

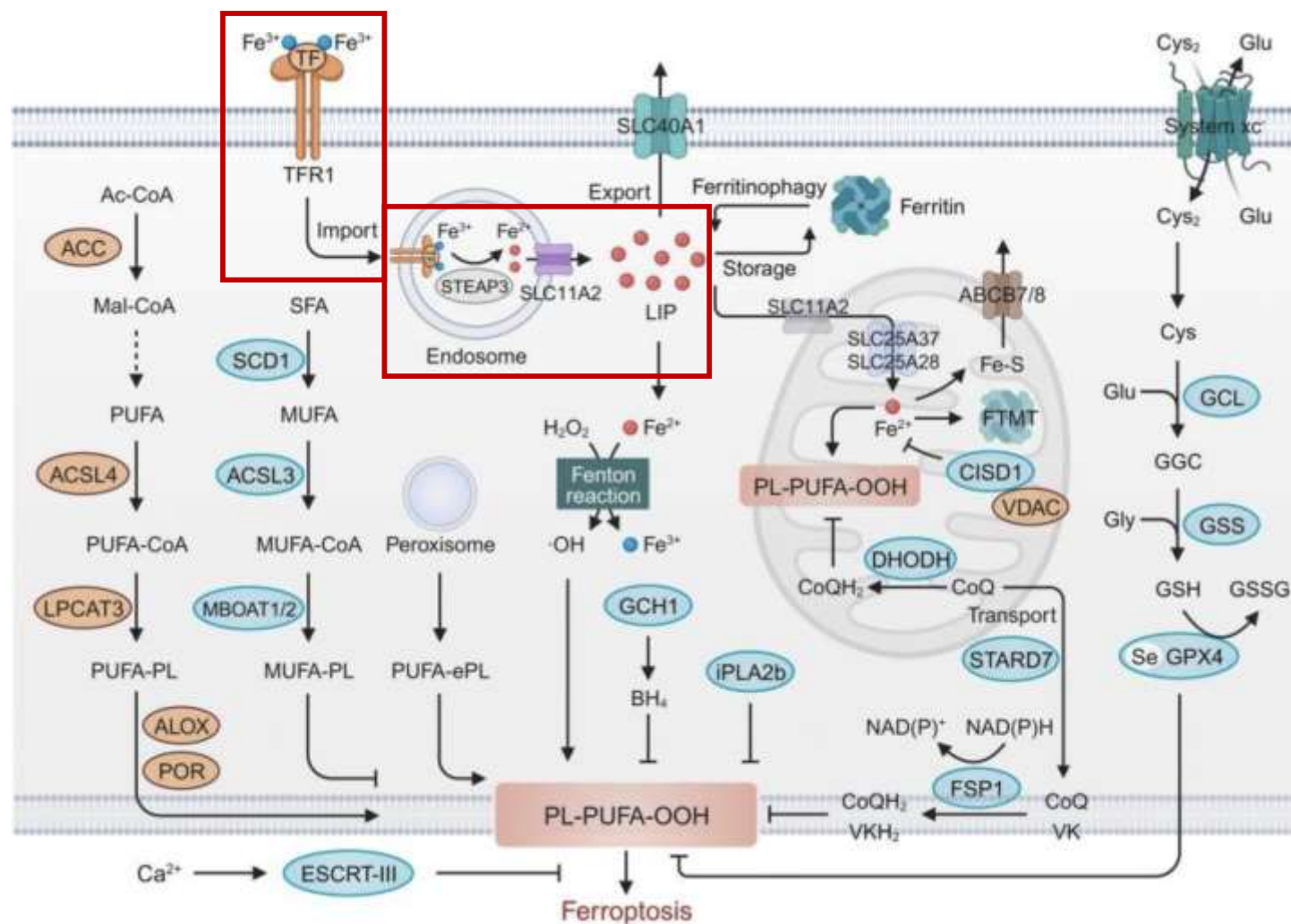


Drivers of ferroptosis

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

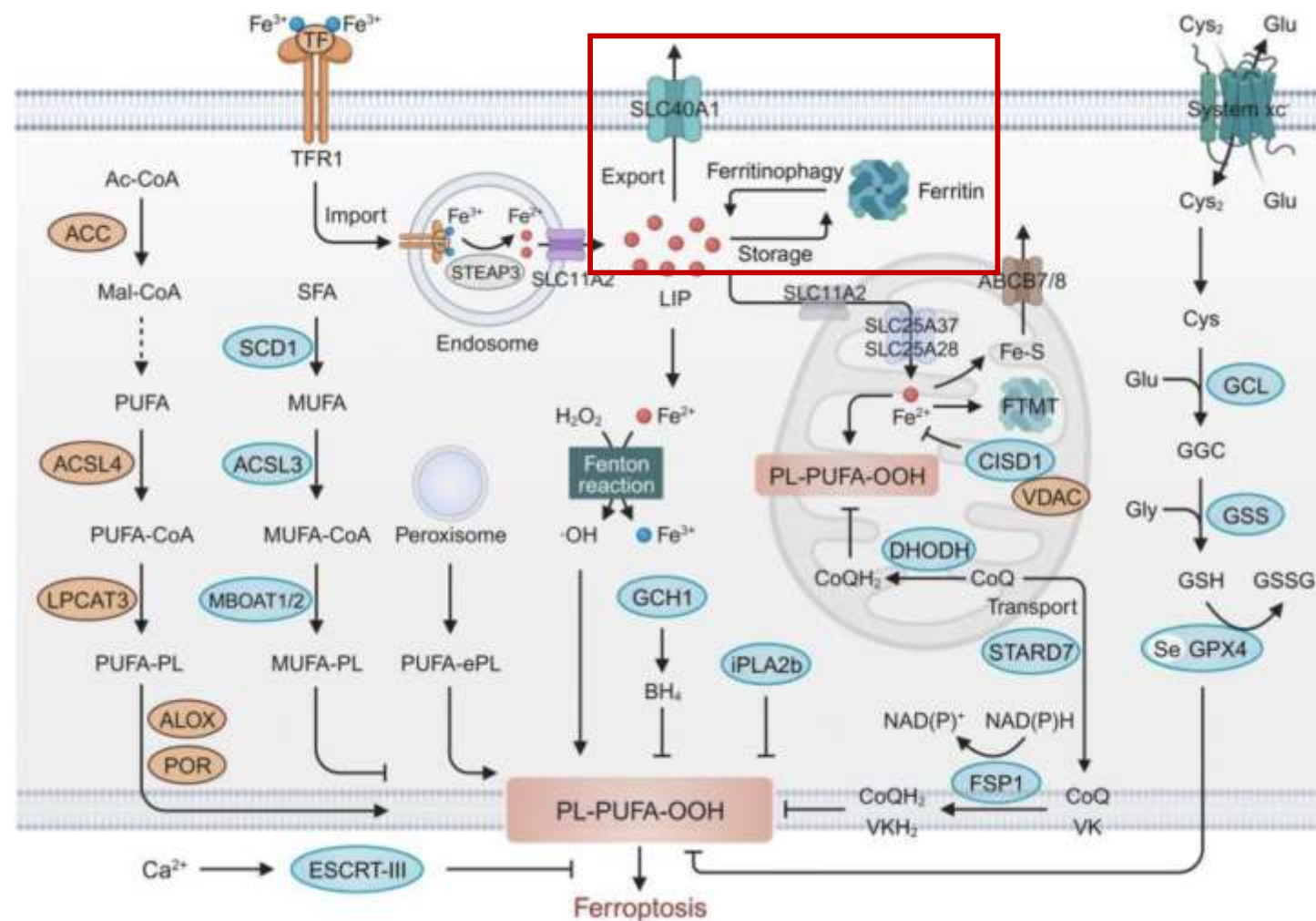


Drivers of ferroptosis

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**.

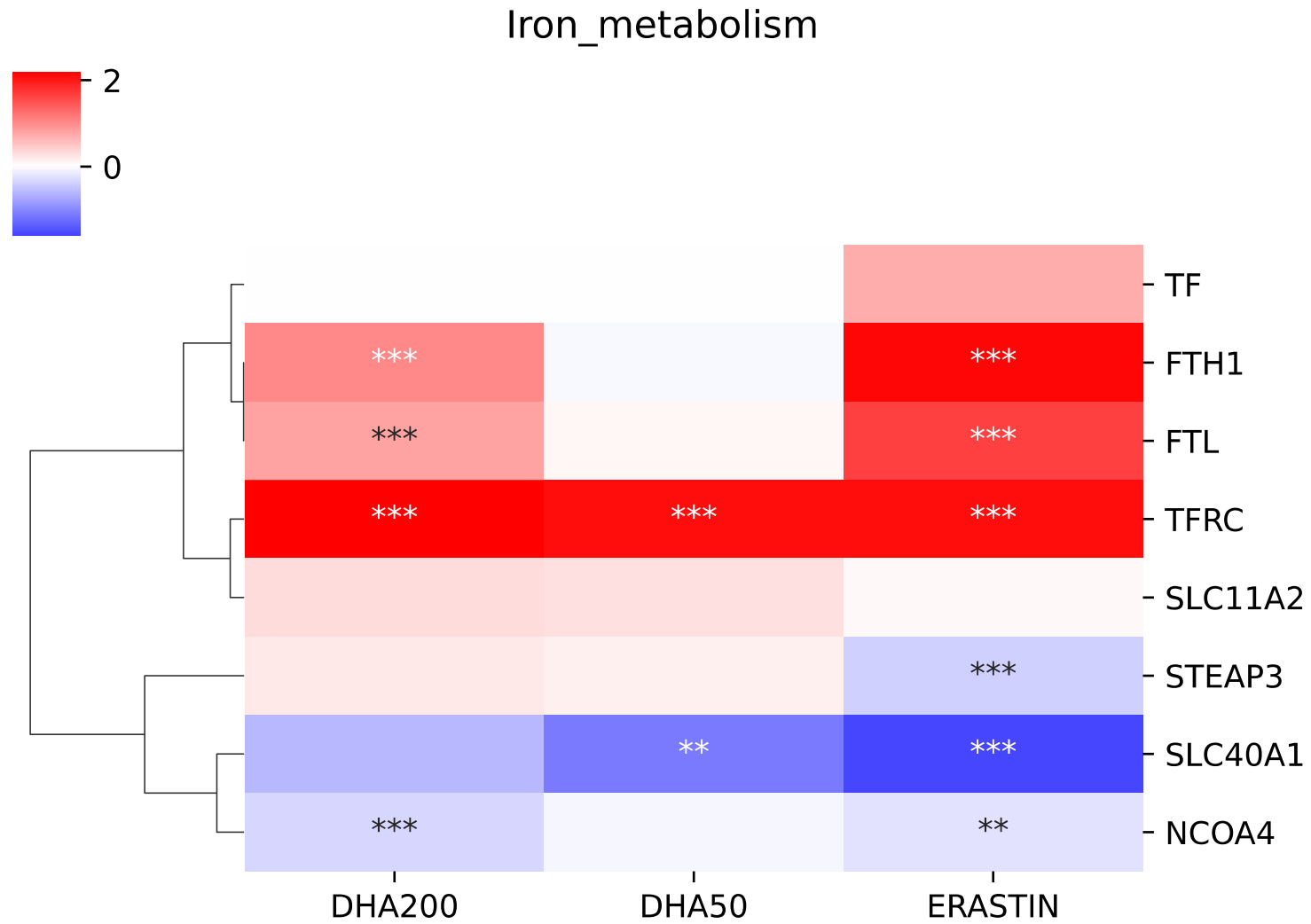
Соответственно, удаление TF, TFR1, SLC11A2 и NCOA4 и сверхэкспрессия FTH1, FTL и SLC40A1 подавляют ферроптоз за счет уменьшения LIP.



Drivers of ferroptosis

LUC

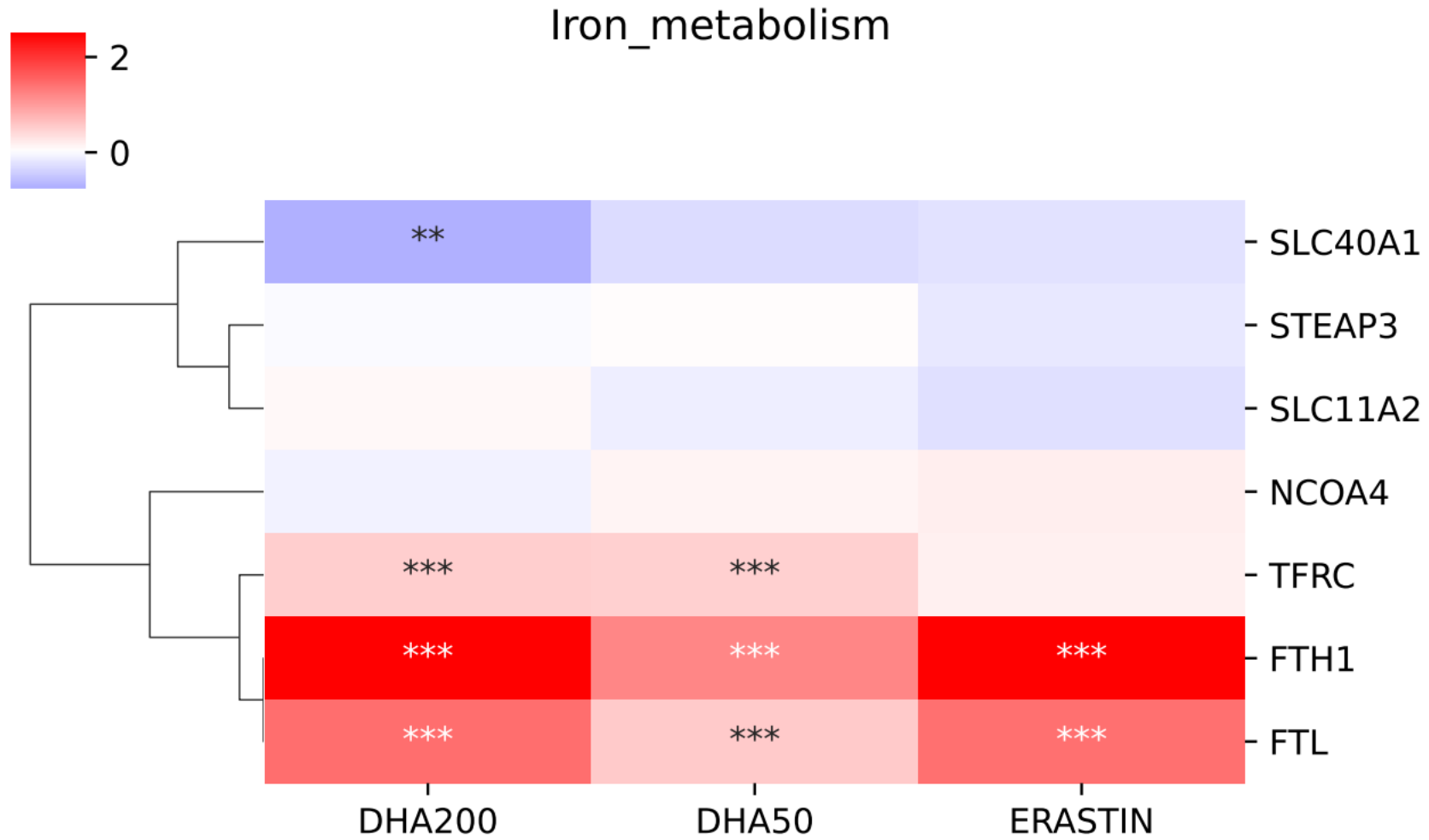
Iron_metabolism: **TF TFRC STEAP3 SLC11A2 FTH1 FTL NCOA4 SLC40A1**



Drivers of ferroptosis

IGFBP6

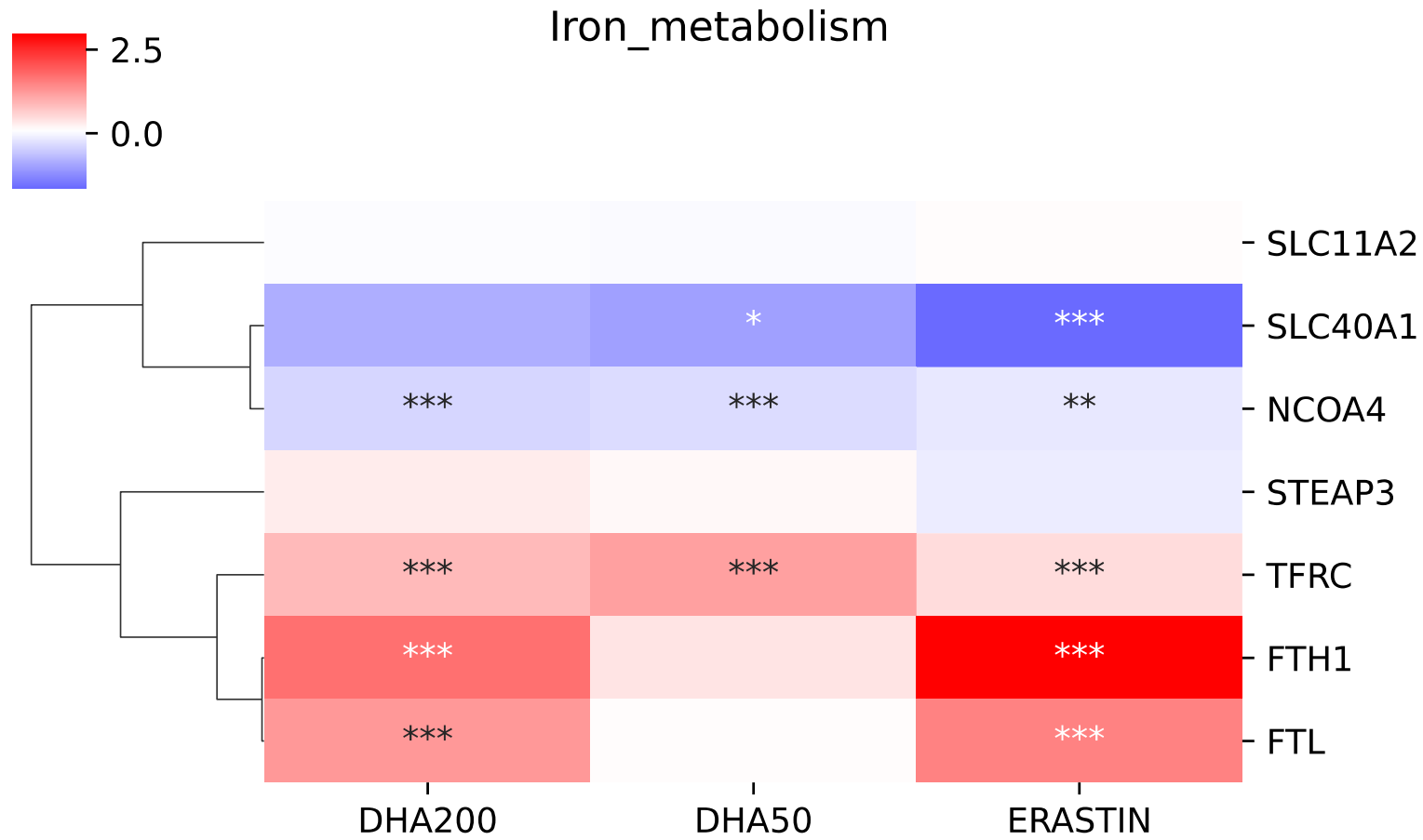
Iron_metabolism: **TF TFRC STEAP3 SLC11A2 FTH1 FTL NCOA4 SLC40A1**



Drivers of ferroptosis

ELOVL5

Iron_metabolism: **TF TFRC STEAP3 SLC11A2 FTH1 FTL NCOA4 SLC40A1**

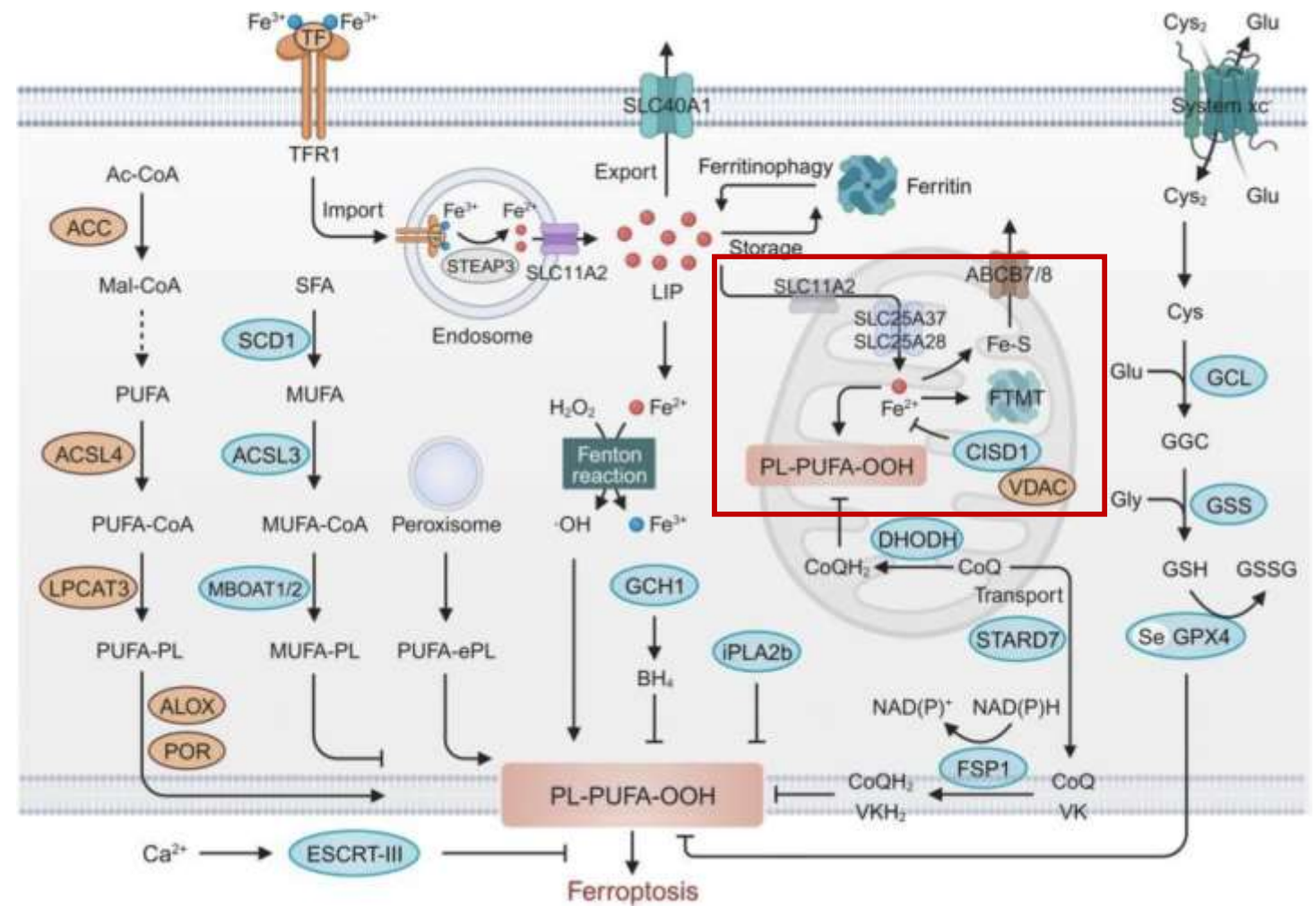


Drivers of ferroptosis

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.

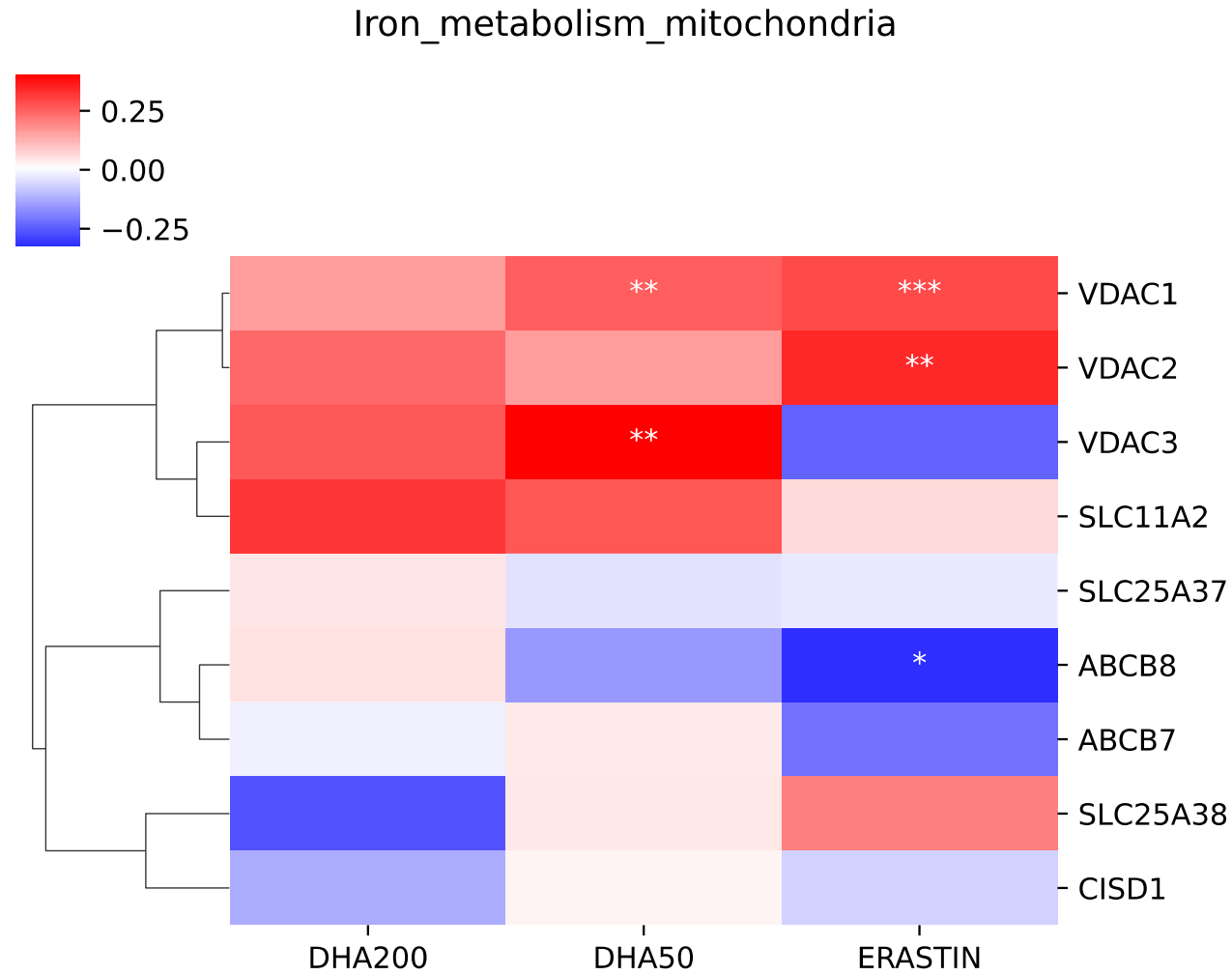
ROS – reactive oxygen species



Drivers of ferroptosis

LUC

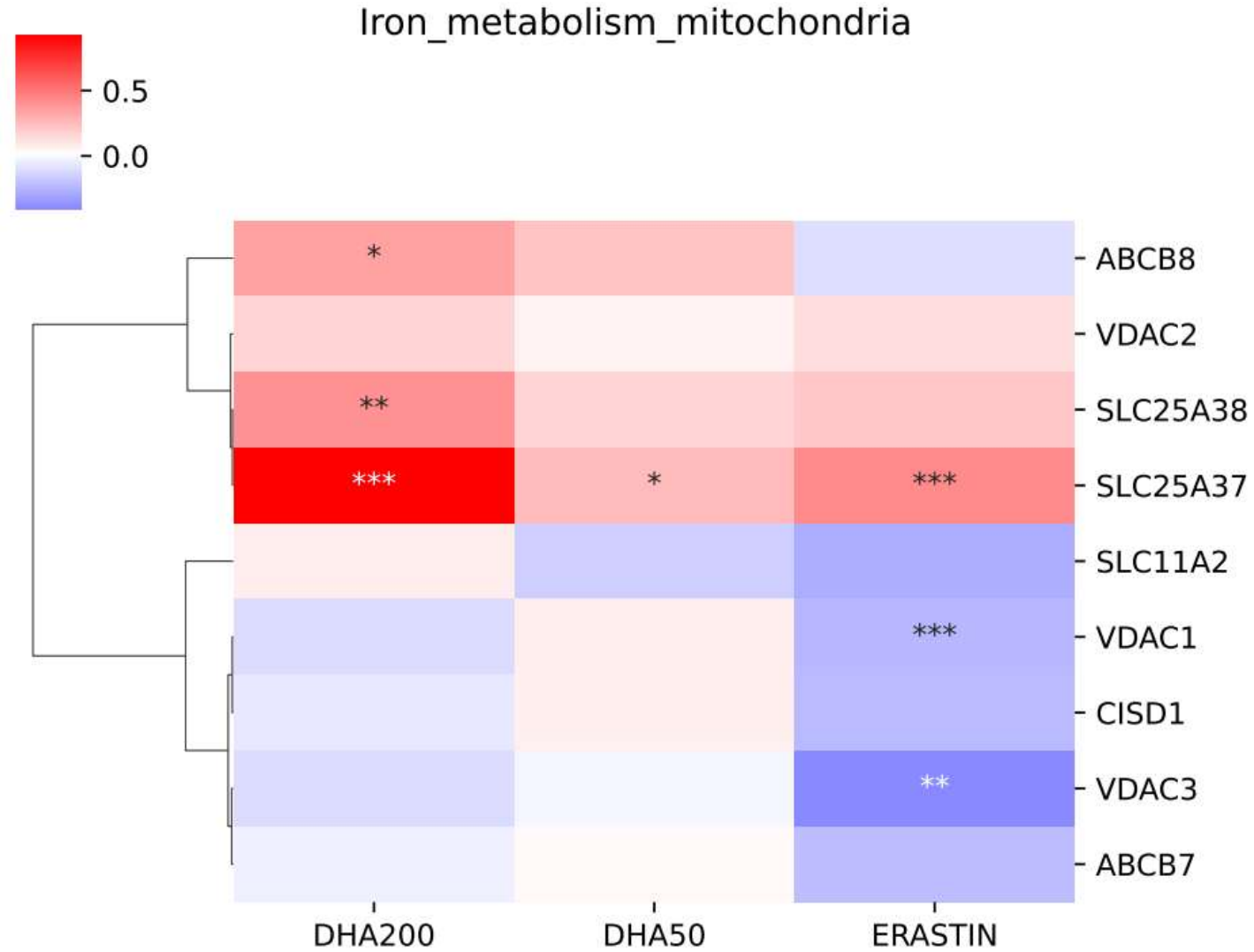
Iron_metabolism_mitochondria: **SLC11A2 SLC25A37 SLC25A38 CISD1 FTMT(-) ABCB7 ABCB8 VDAC1
VDAC2 VDAC3**



Drivers of ferroptosis

IGFBP6

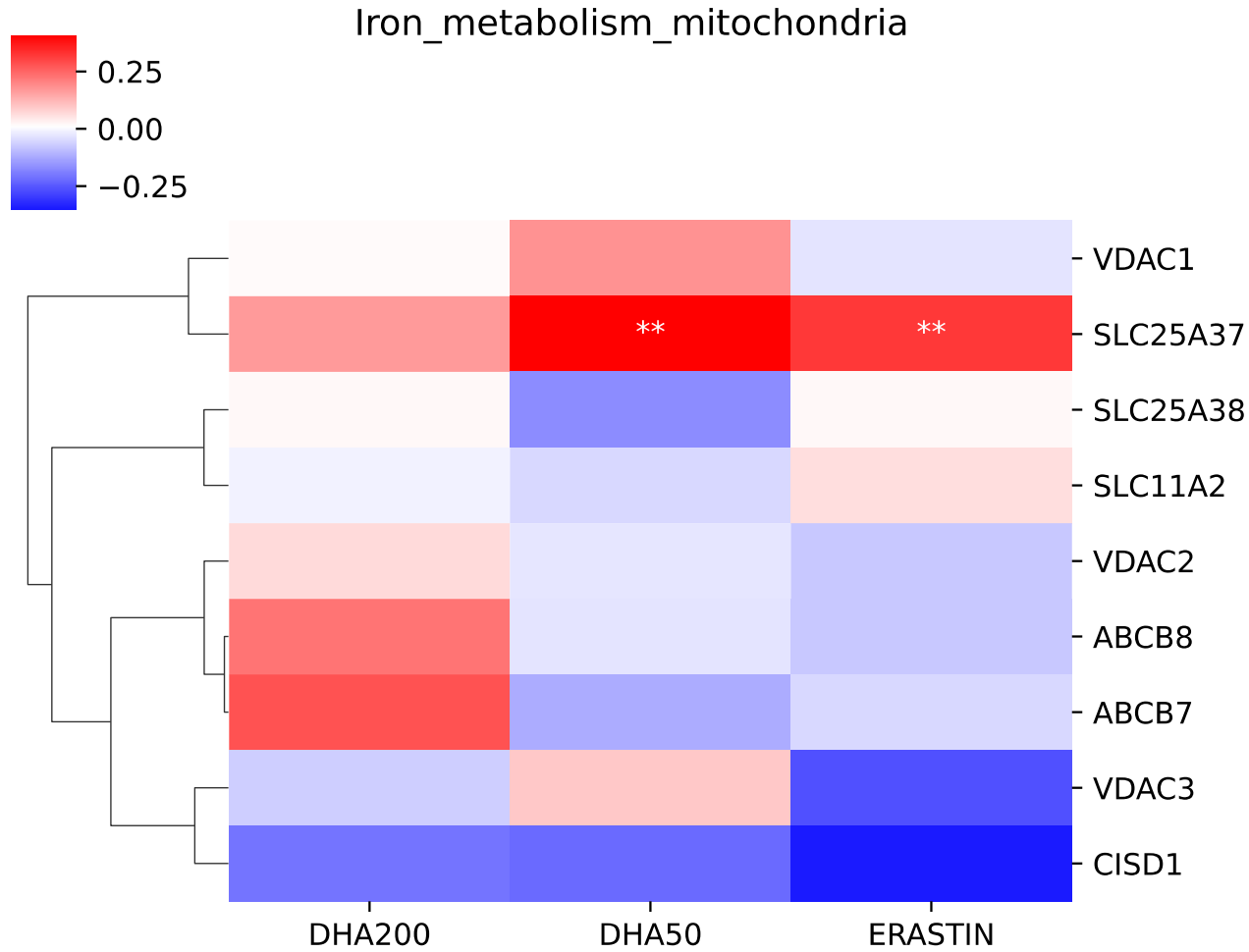
Iron_metabolism_mitochondria: **SLC11A2 SLC25A37 SLC25A38 CISD1 FTMT (-) ABCB7 ABCB8 VDAC1 VDAC2 VDAC3**



Drivers of ferroptosis

ELOVL5

Iron_metabolism_mitochondria: **SLC11A2 SLC25A37 SLC25A38 CISD1 FTMT(-) ABCB7 ABCB8 VDAC1**
VDAC2 VDAC3



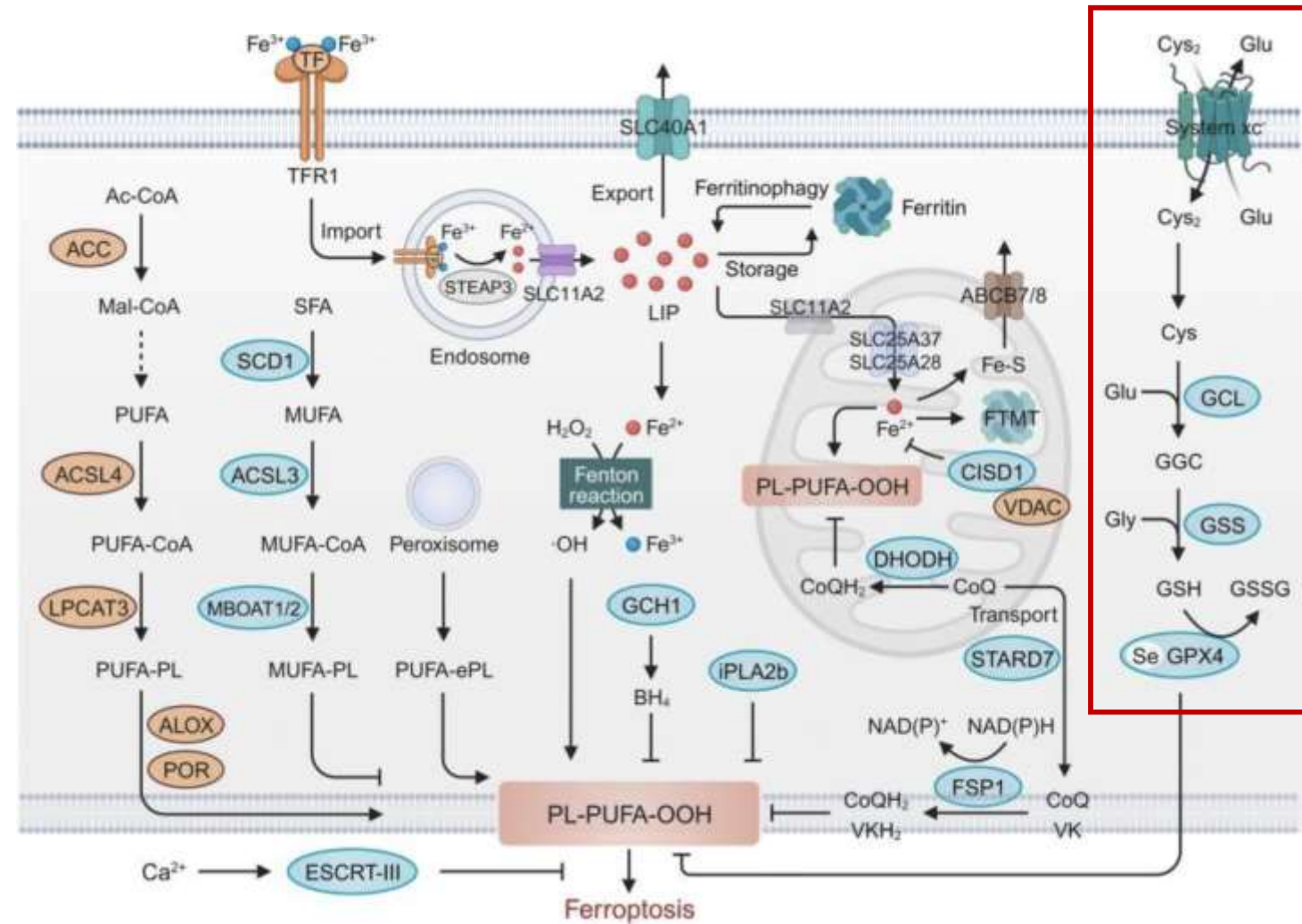
Molecular mechanisms of ferroptosis

Defenses of ferroptosis

Defenses of ferroptosis

GPX4 antioxidant system

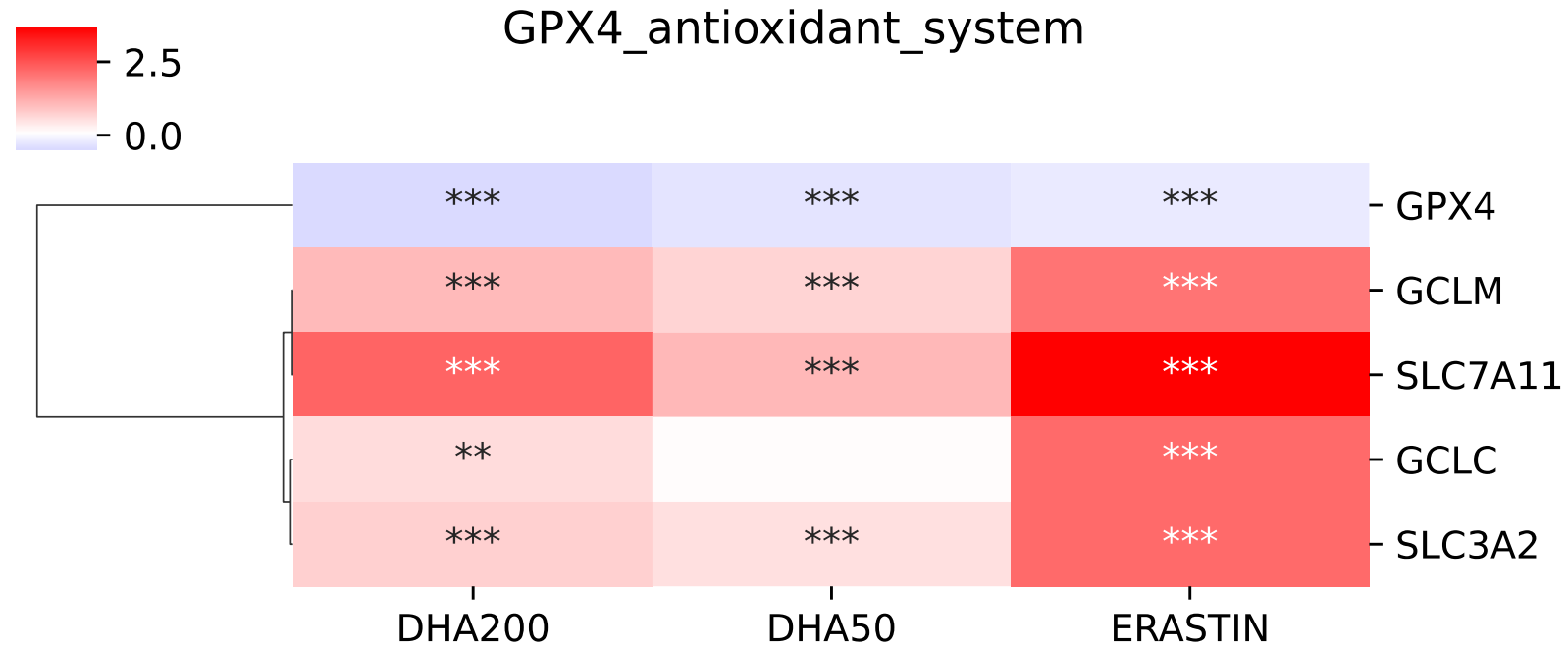
Эрастин и RSL3 являются типичными двумя типами индукторов ферроптоза путем прямого ингибирования активности xc⁻ системы и **GPX4** соответственно. Система xc, содержащая субъединицы **SLC7A11** и **SLC3A2**, опосредует обмен внутриклеточного глутамата на внеклеточный цистин. Внутриклеточный цистин быстро 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

LUC

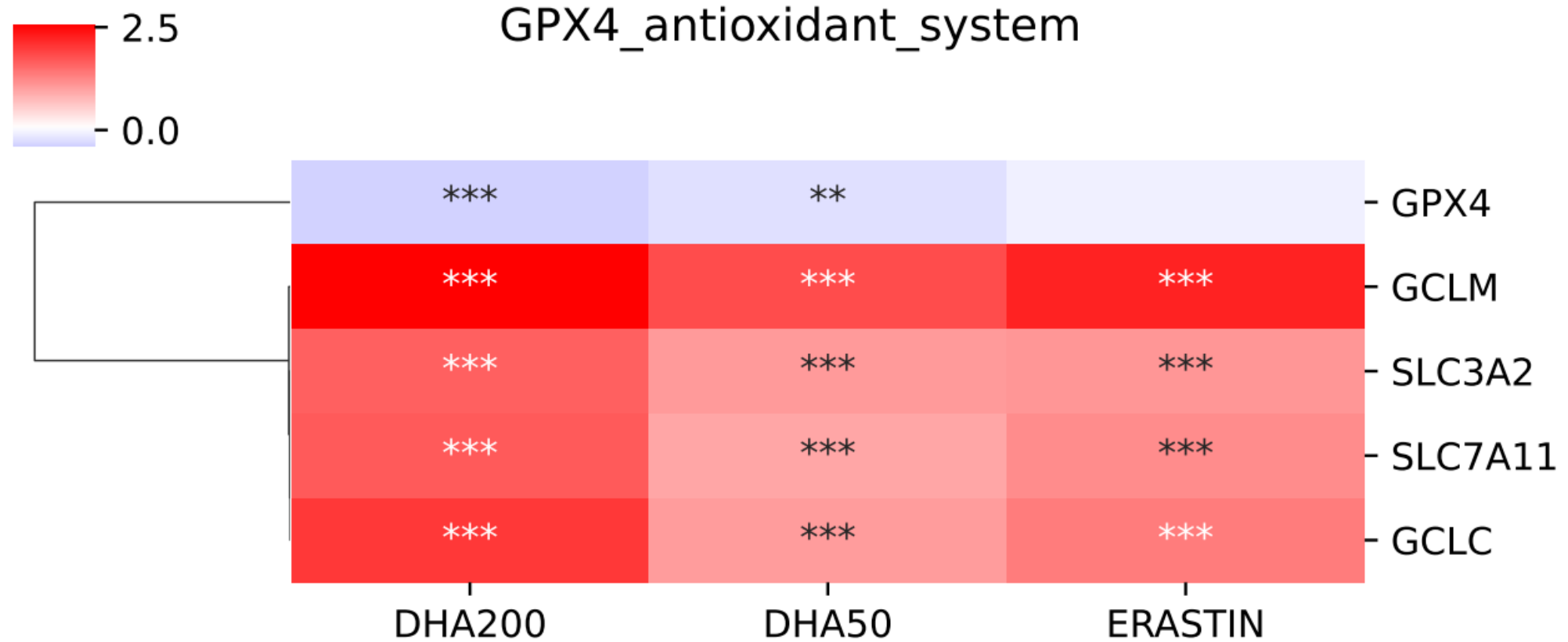
GPX4_antioxidant_system: **GPX4 SLC7A11 SLC3A2 GCLC GCLM (-)**



Defenses of ferroptosis

IGFBP6

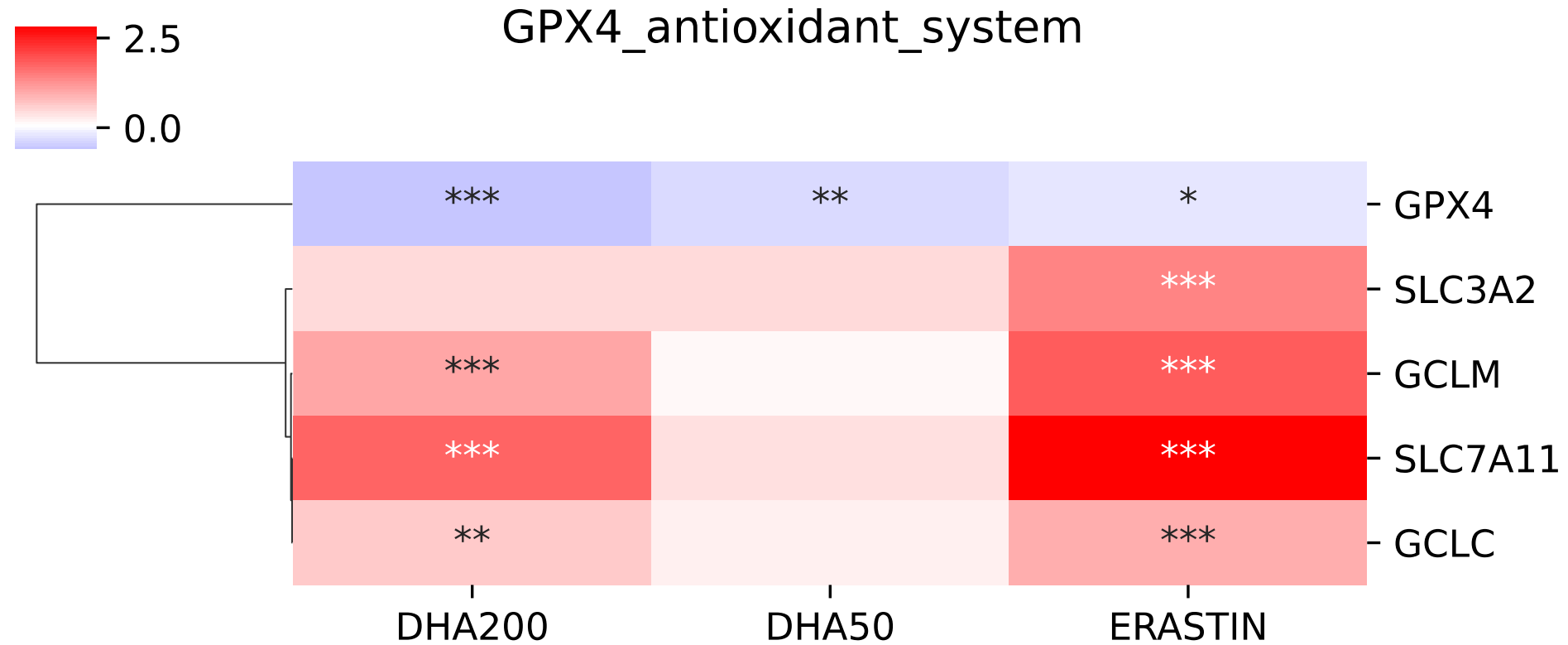
GPX4_antioxidant_system: **GPX4 SLC7A11 SLC3A2 GCLC GCLM**



Defenses of ferroptosis

ELOVL5

GPX4_antioxidant_system: **GPX4 SLC7A11 SLC3A2 GCLC GCLM**



Defenses of ferroptosis

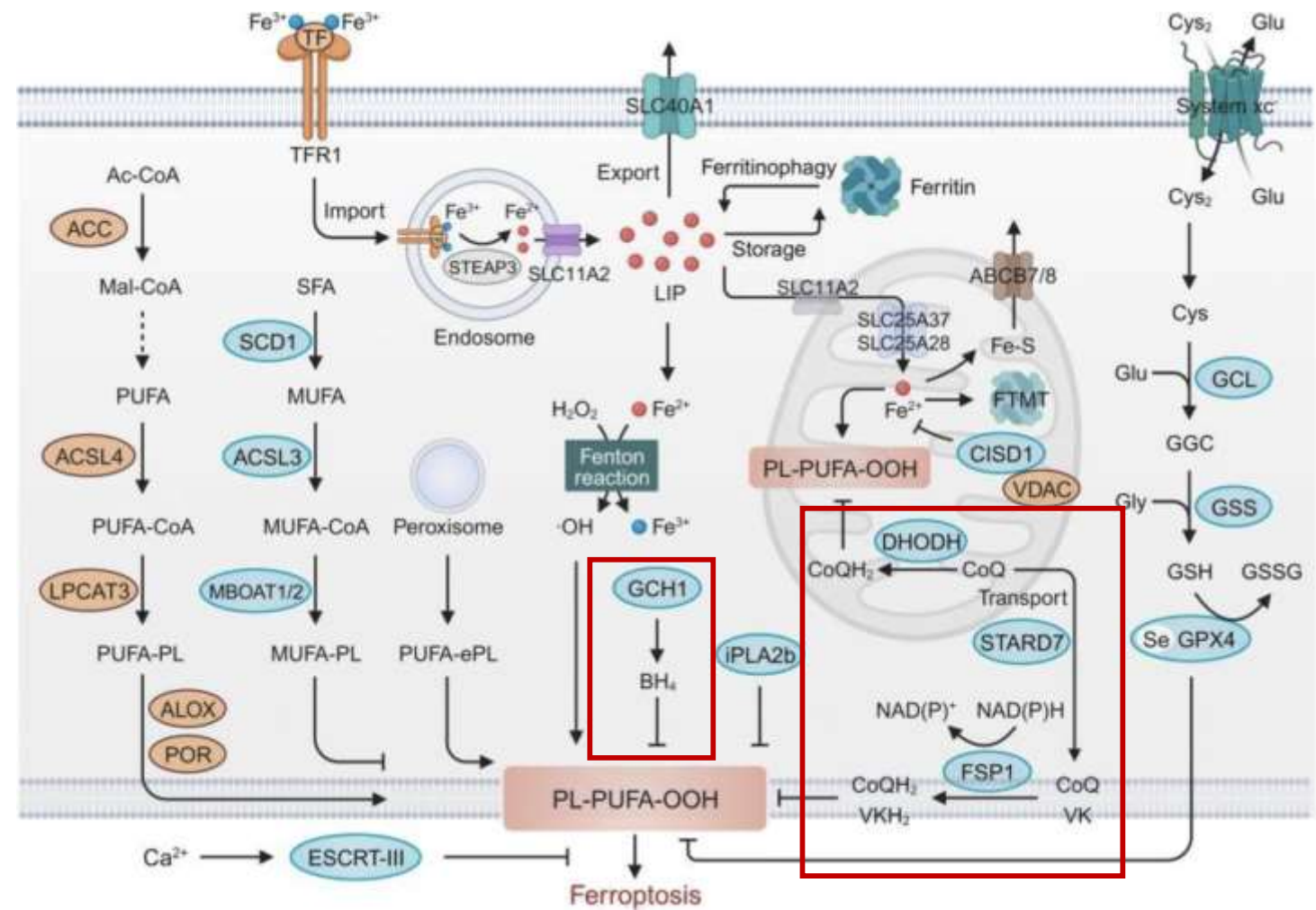
Radical-trapping antioxidant system

В последние годы были идентифицированы три GPX4-независимые системы, которые захватывают свободные радикалы, оказывая антиоксидантное действие и подавляя ферроптоз. Эти системы включают FSP1 (AIFM2)/CoQH₂, DHODH/CoQH₂ и GCH1/BH₄. CoQ является эндогенным антиоксидантом и существует в трех формах: CoQ₁₀, семихинон и CoQH₂, где CoQH₂ улавливает пероксильные радикалы липидов, защищая клетки от ферроптоза. Синтез и клеточное распределение CoQ₁₀ связаны со STARD7, который транспортирует CoQ₁₀ из митохондрий, где он синтезируется, к плазматической мембране. FSP1 подавляет перекисное окисление липидов, катализируя восстановление CoQ₁₀ до CoQH₂ 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.

BH₄ – tetrahydrobiopterin

CoQ – coenzyme Q

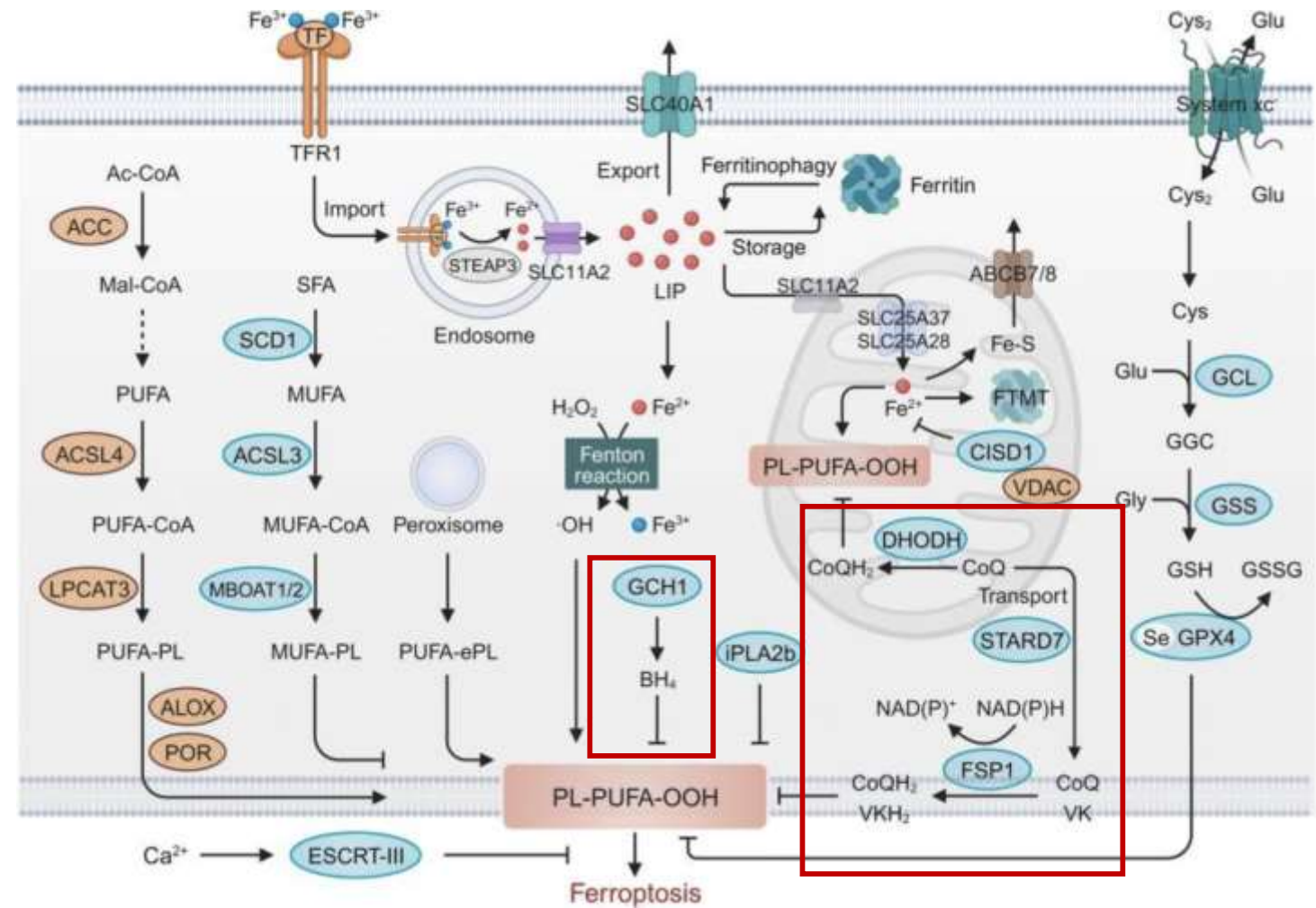
CoQH₂ – ubiquinol



Defenses of ferroptosis

Radical-trapping antioxidant system

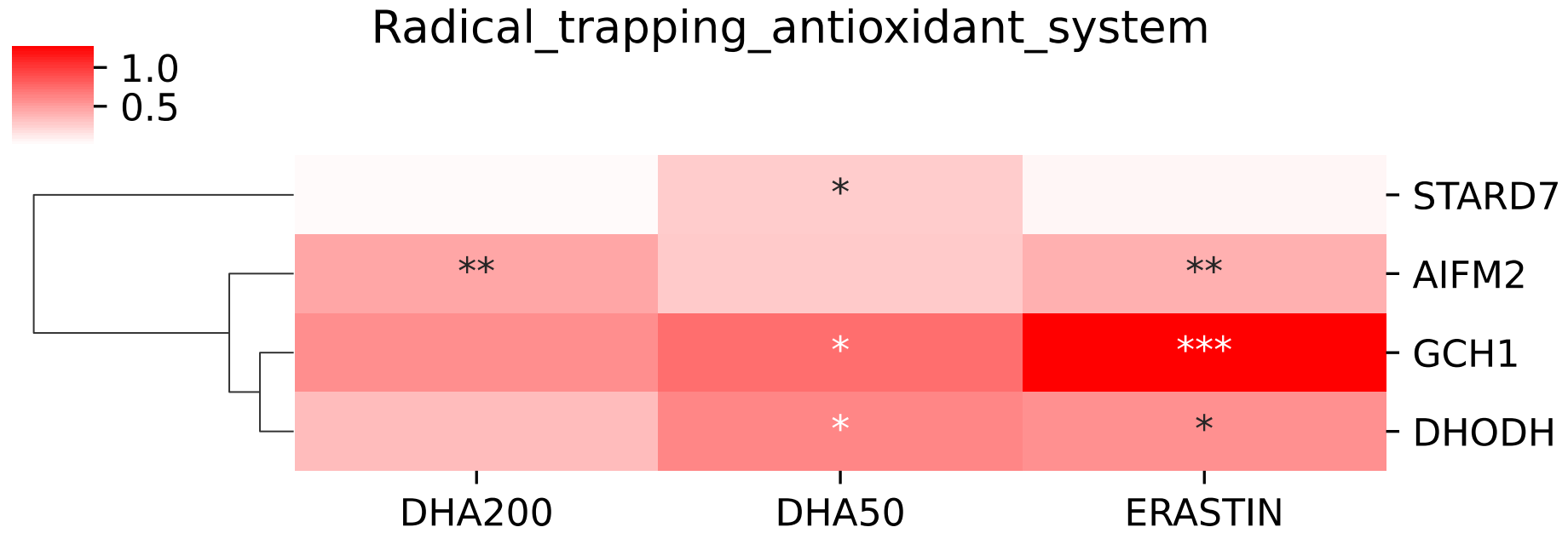
Аналогично функции FSP1 в плазматической мембране, DHODH нейтрализует перекиси липидов путем восстановления CoQ_{10} до CoQH_2 , тем самым ингибируя ферроптоз конкретно в митохондриях. Более того, GCH1 был идентифицирован как супрессор ферроптоза посредством двустороннего механизма. С одной стороны, GCH1 вырабатывает липофильный антиоксидант 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

LUC

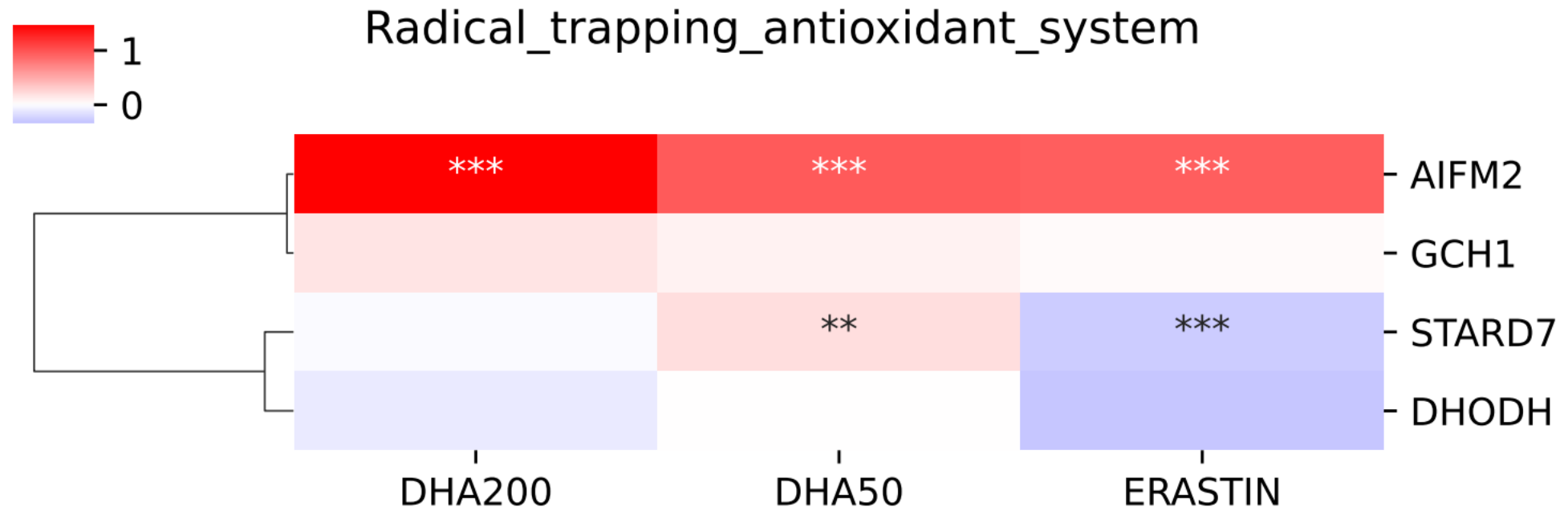
Radical_trapping_antioxidant_system: **AIFM2 DHODH GCH1 STARD7**



Defenses of ferroptosis

IGFBP6

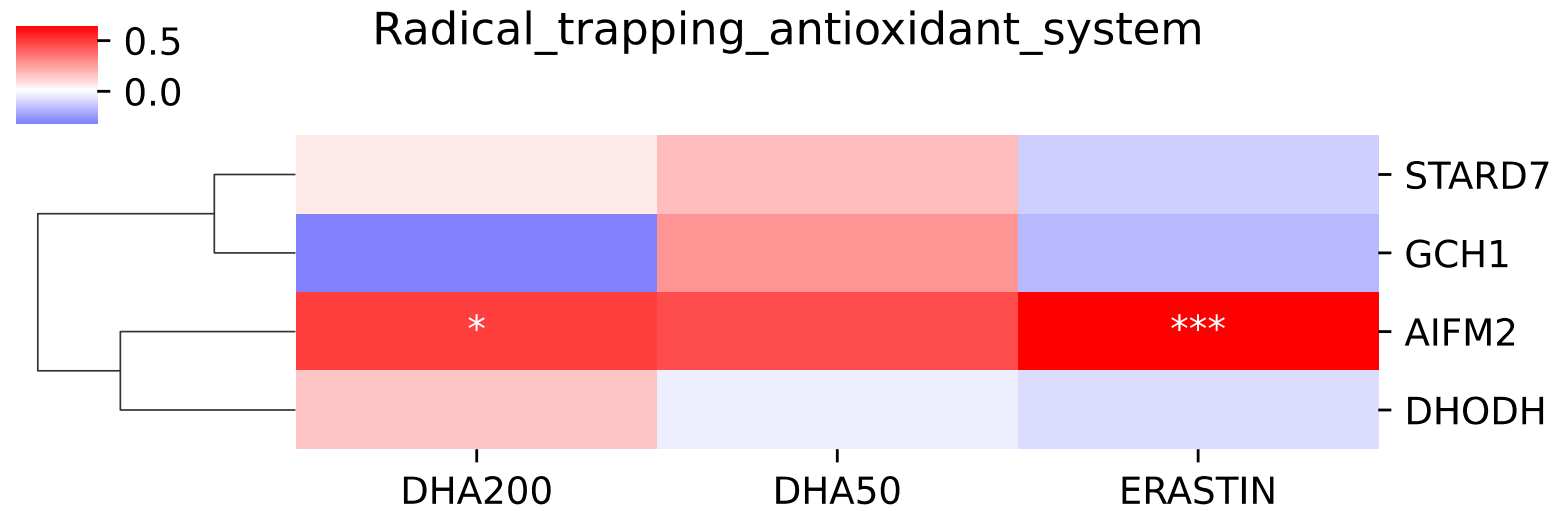
Radical_trapping_antioxidant_system: **AIFM2 DHODH GCH1 STARD7**



Defenses of ferroptosis

ELOVL5

Radical_trapping_antioxidant_system: **AIFM2 DHODH GCH1 STARD7**

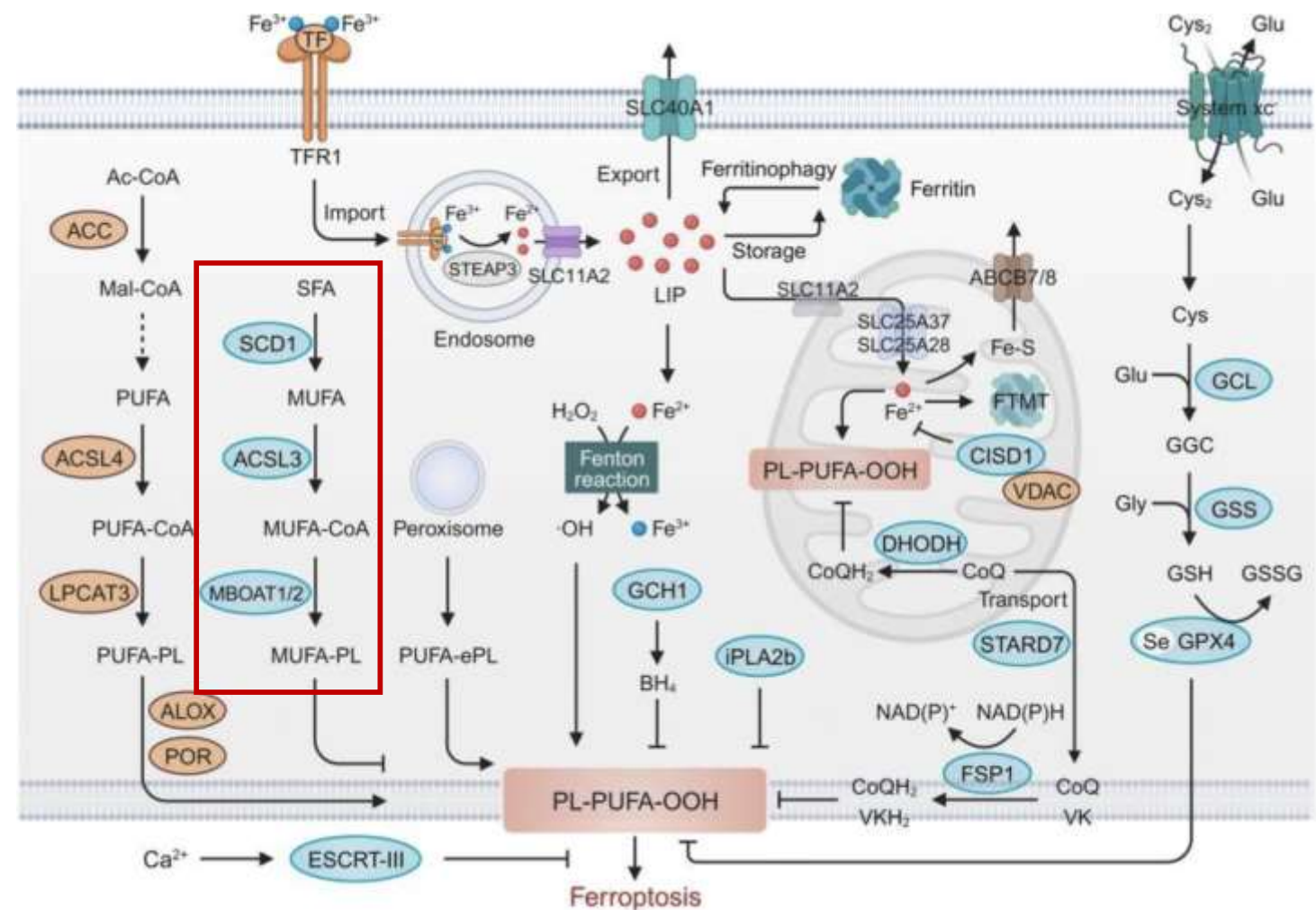


Defenses of ferroptosis

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

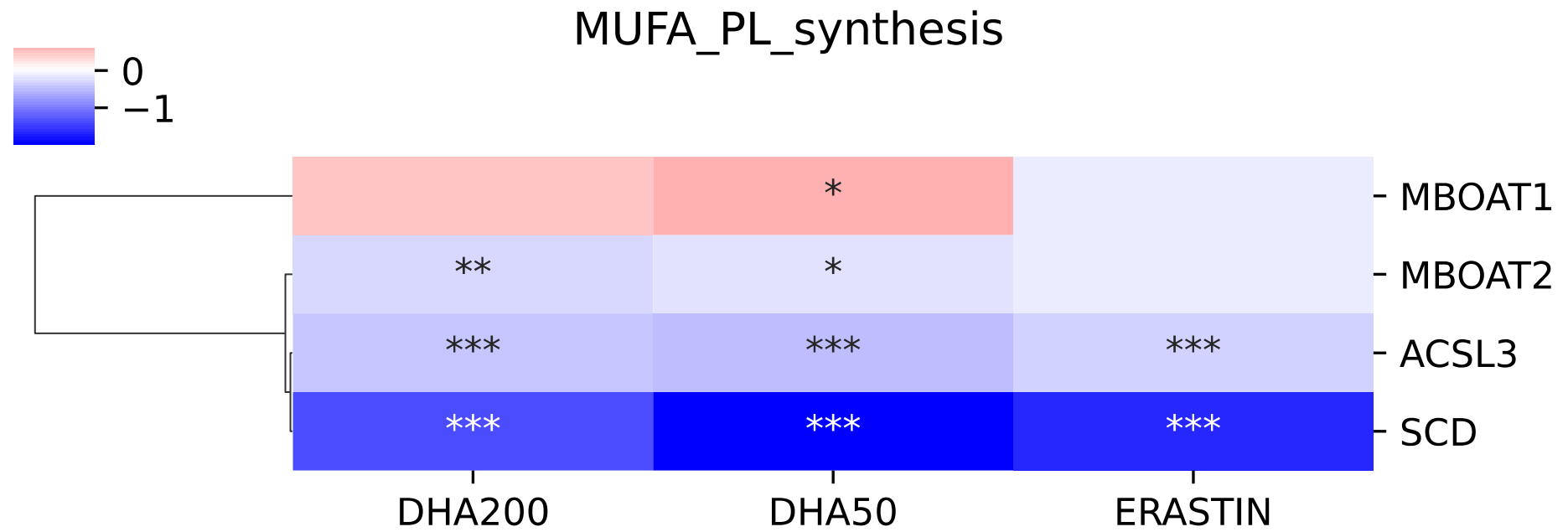


// Интересно, что MUFA увеличивают количество липидных капель, что приводит к снижению уровня окисления липидов //

Defenses of ferroptosis

MUFA_PL_synthesis: **SCD ACSL3 MBOAT1 MBOAT2**

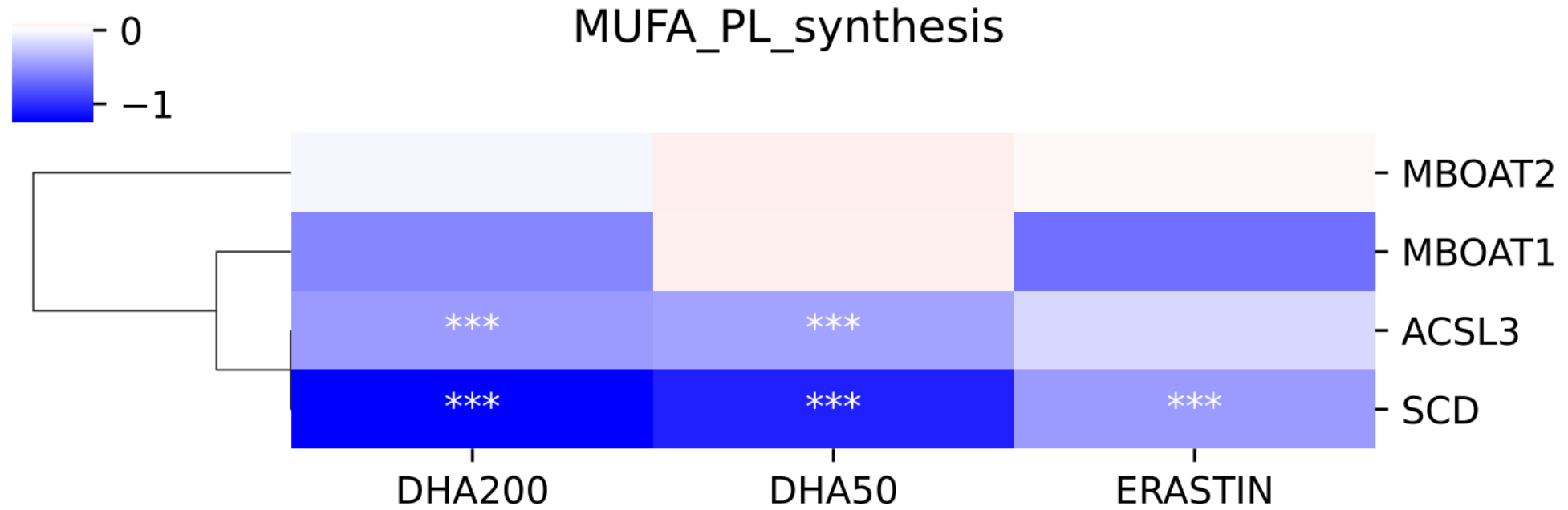
LUC



Defenses of ferroptosis

IGFBP6

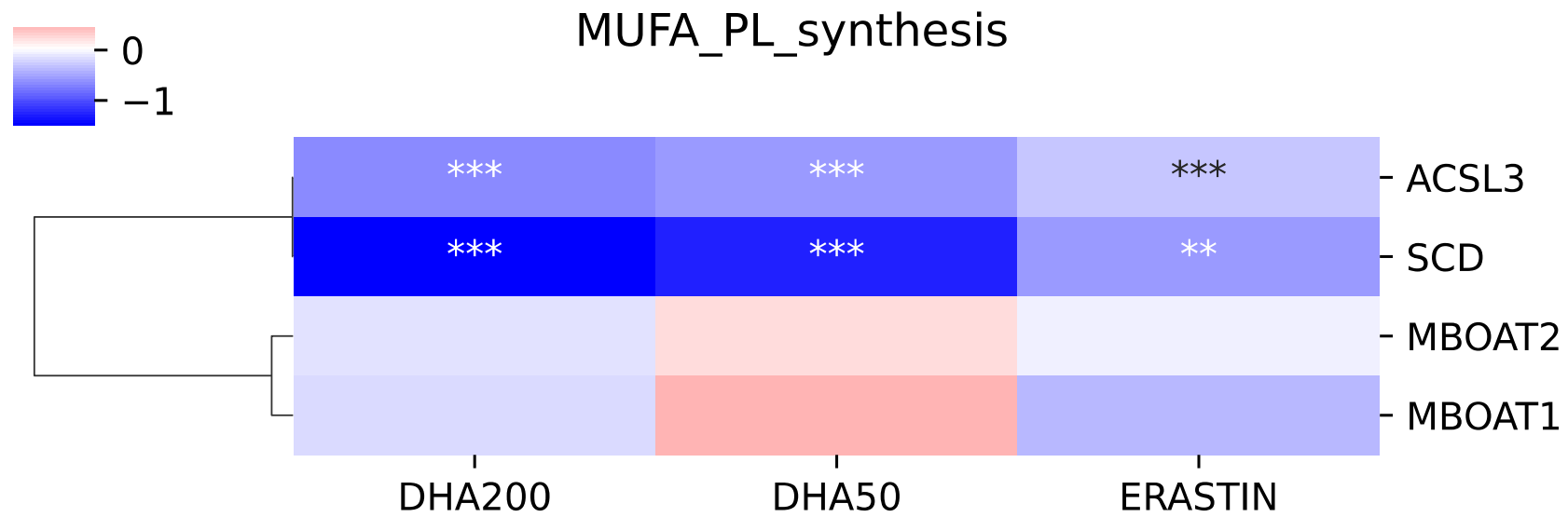
MUFA_PL_synthesis: **SCD ACSL3 MBOAT1 MBOAT2**



Defenses of ferroptosis

MUFA_PL_synthesis: **SCD ACSL3 MBOAT1 MBOAT2**

ELOVL5

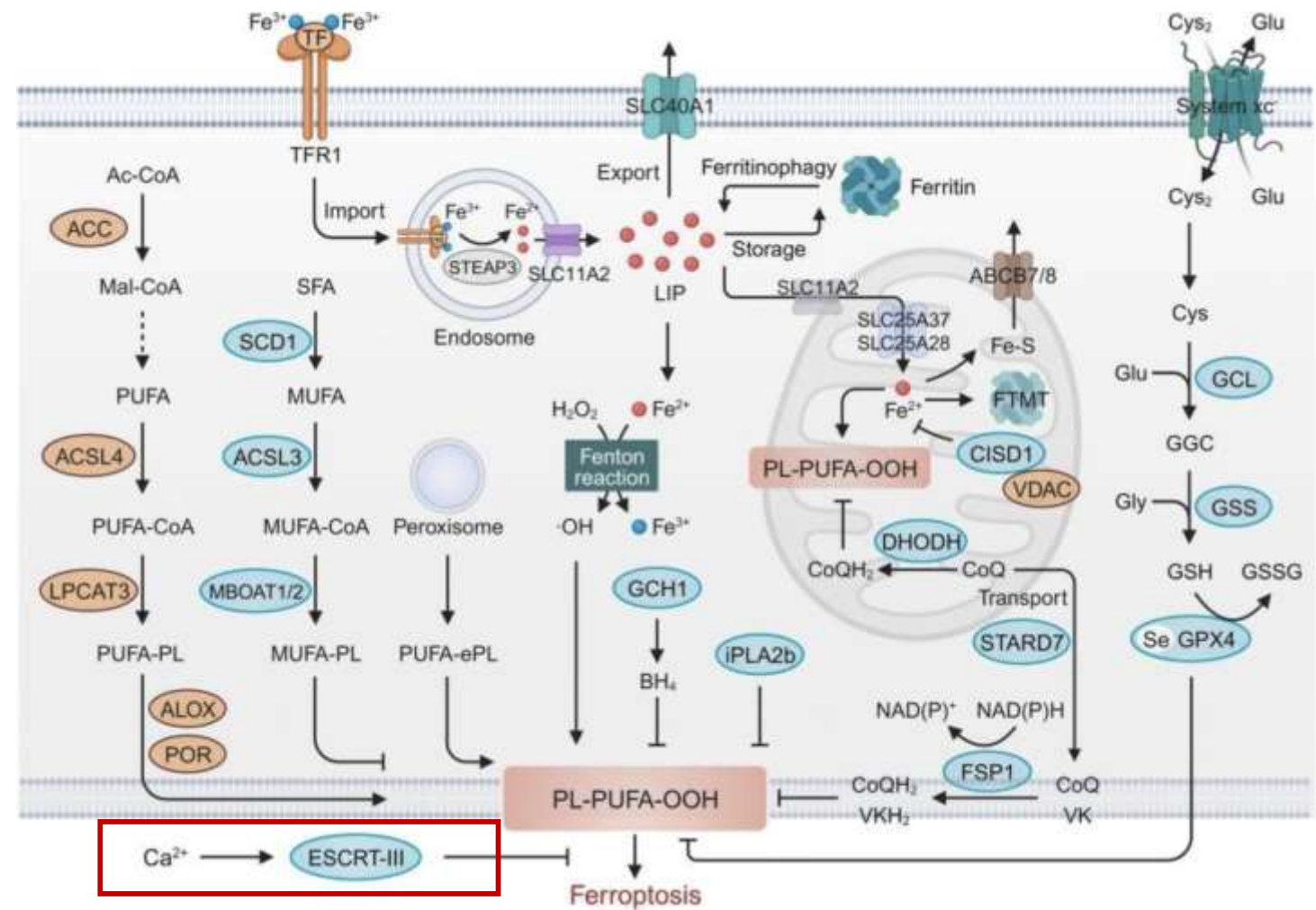


Defenses of ferroptosis

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.

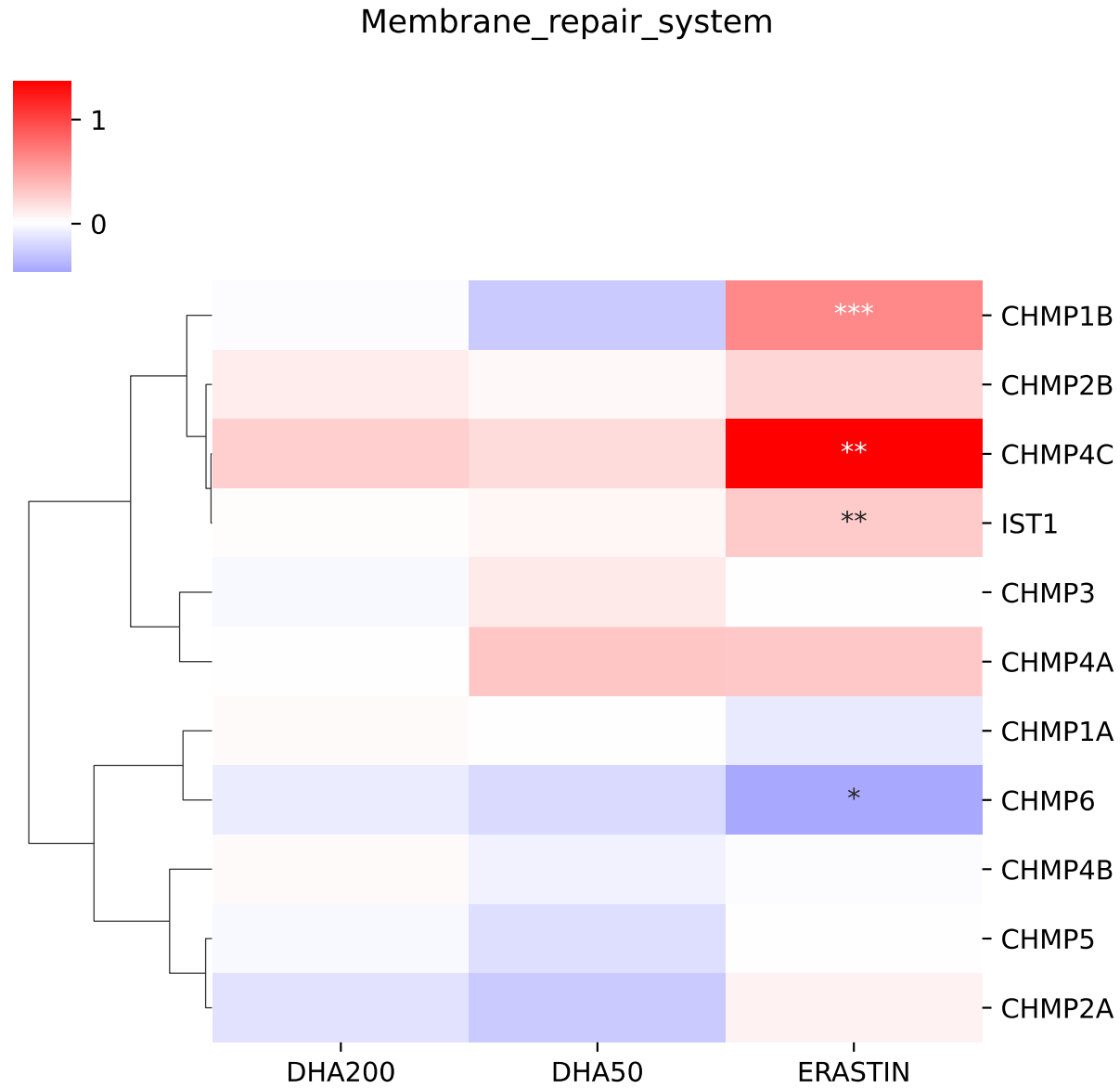
The ESCRT-III complex consists of four core subunits, Vps20/**CHMP6**, Snf7/**CHMP4(A-C)**, Vps24/**CHMP3** and Vps2/**CHMP2(A,B)**, and three accessory components, Did2/**CHMP1(A,B)**, Vps60/**CHMP5** and **IST1**



Defenses of ferroptosis

LUC

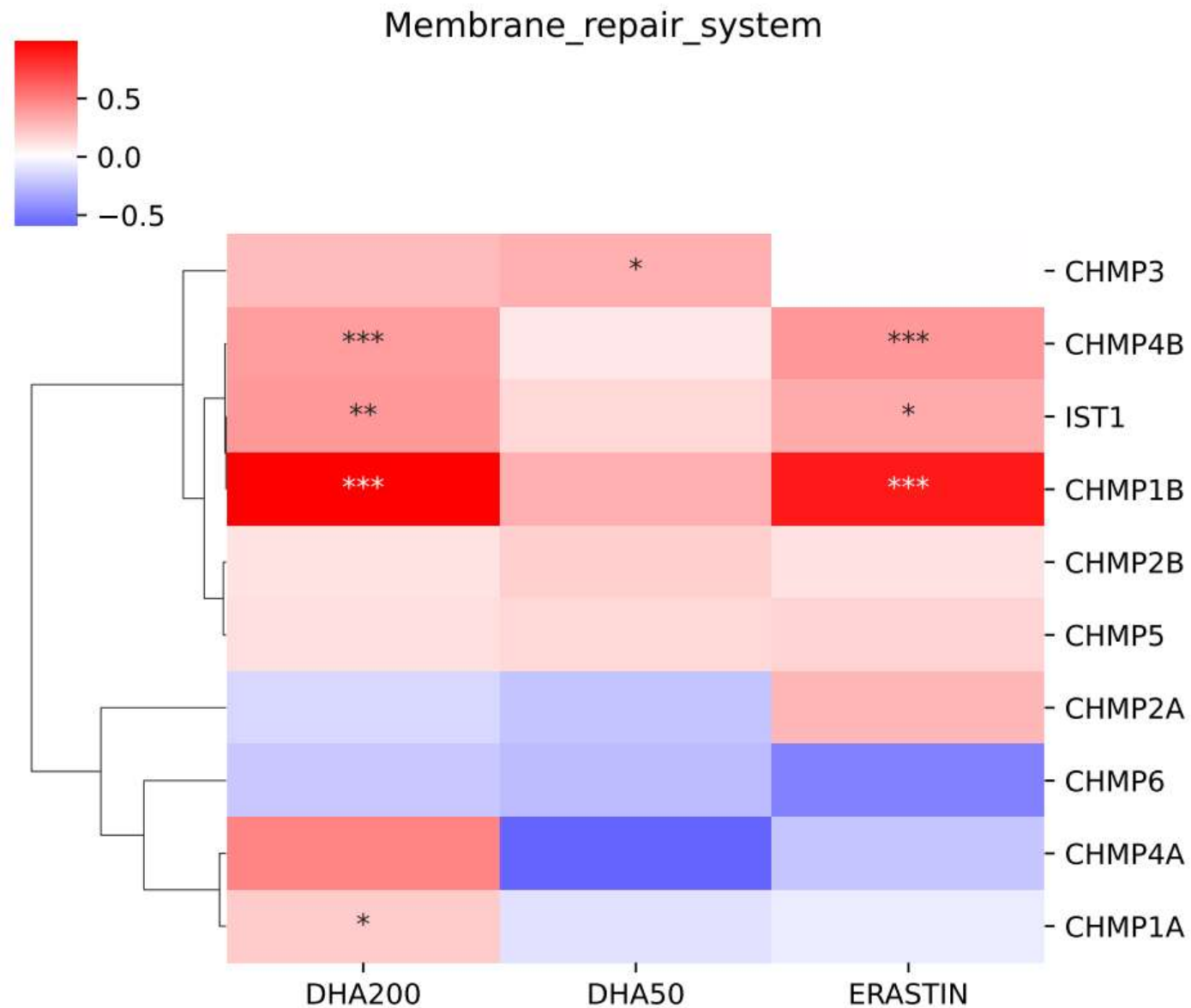
Membrane_repair_system: **CHMP6 CHMP4A CHMP4B CHMP4C CHMP3 CHMP2A CHMP2B CHMP1A
CHMP1B CHMP5 IST1**



Defenses of ferroptosis

IGFBP6

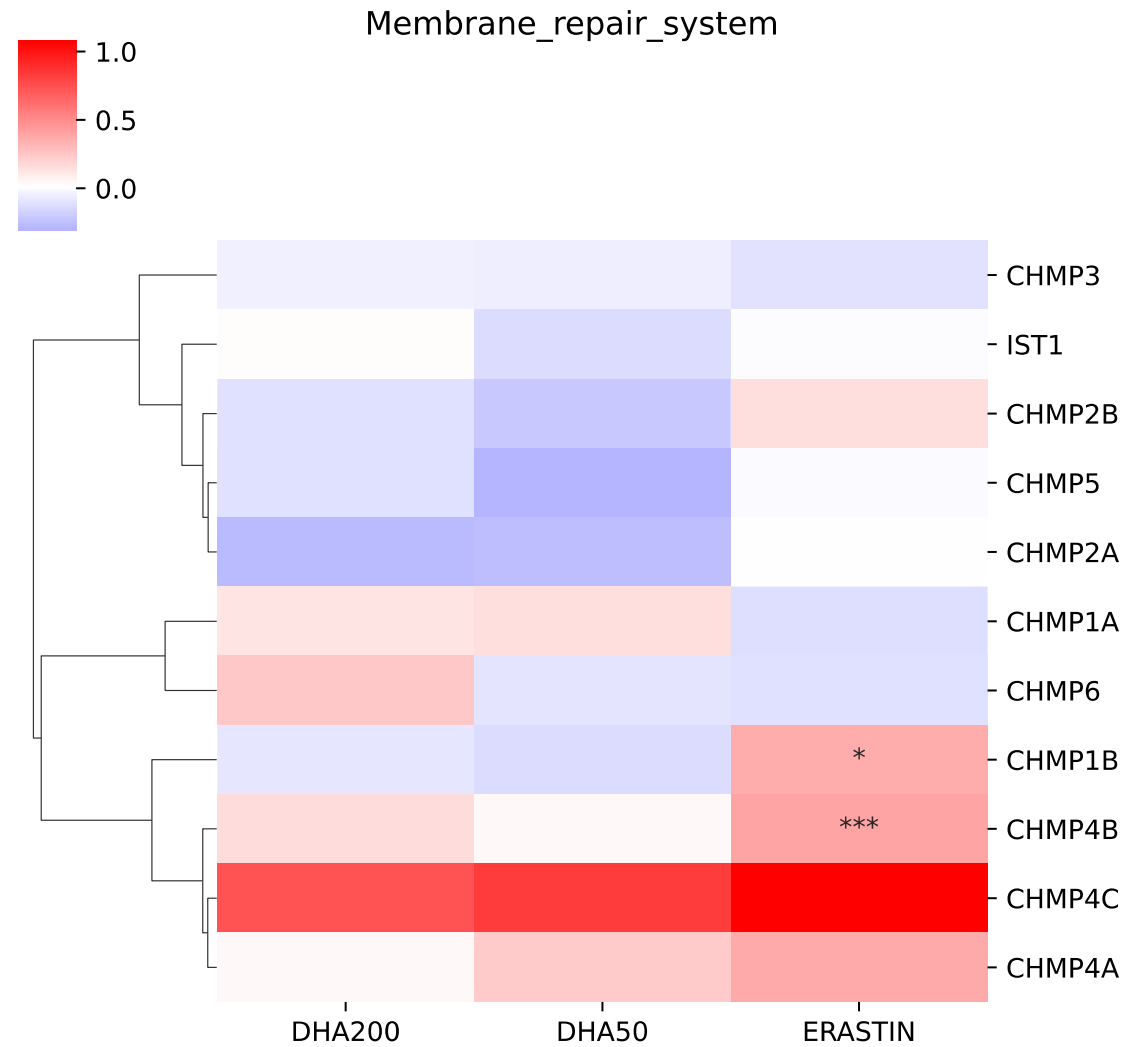
Membrane_repair_system: **CHMP6 CHMP4A CHMP4B CHMP4C (-) CHMP3 CHMP2A CHMP2B CHMP1A CHMP1B CHMP5 IST1**



Defenses of ferroptosis

ELOVL5

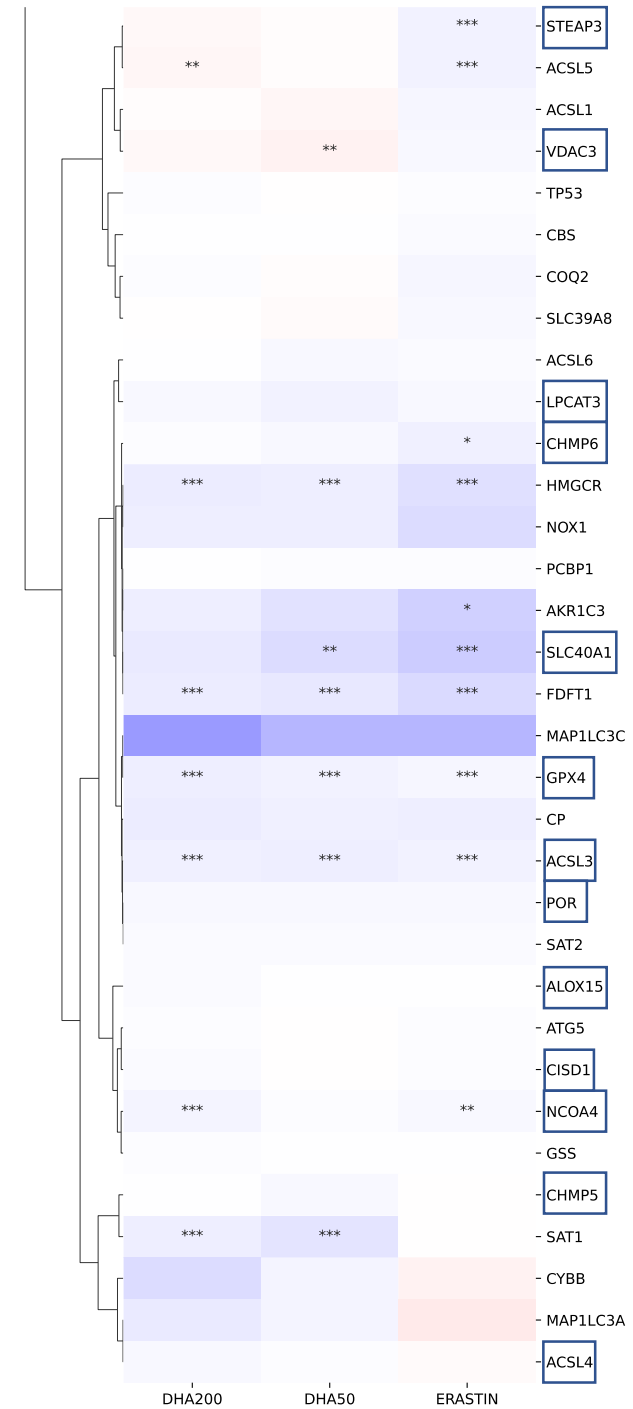
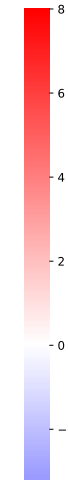
Membrane_repair_system: **CHMP6 CHMP4A CHMP4B CHMP4C CHMP3 CHMP2A CHMP2B CHMP1A CHMP1B CHMP5 IST1**



database: canonical pathways

WP_FERROPTOSIS

Гены из обзора, которые были представлены на предыдущих слайдах



LUC