

自噬和铁死亡的相互联系

李昕 李平 熊秋宏*

(山西大学生物医学研究院, 太原 030006)

摘要 自噬是一个保守的细胞内降解系统, 在细胞死亡中起着双重作用, 可以为细胞在营养缺乏条件下提供一些必要的营养物质促进细胞存活, 但是自噬过度发生会导致细胞内一些正常组分被降解从而加速细胞死亡。铁死亡是一种新的细胞死亡调控形式, 主要依赖于铁的积累和脂质过氧化。铁死亡在细胞形态、生物化学特征和所涉及的调控因子上都与自噬以及其他类型的细胞死亡方式不同。然而, 最近的研究表明, 铁死亡的发生依赖于自噬, 并且许多铁死亡调节因子被认为是潜在的自噬调节因子。该文主要对自噬和铁死亡相互联系的分子机制进行综述。

关键词 自噬; 铁死亡; 相互联系; 分子机制

The Crosstalk between Autophagy and Ferroptosis

LI Xin, LI Ping, XIONG QiuHong*

(Institutes of Biomedical Sciences, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract Autophagy and ferroptosis are two forms of RCD (regulated cell death). Autophagy supplies nutrients for the synthesis of essential proteins during starvation, and thus helps to extend cell survival. However, excess autophagy can destroy essential cellular components and lead to cell death. Ferroptosis is a newly identified RCD which depends on the iron accumulation and lipid peroxidation. The main features of ferroptosis are significantly distinguished from autophagy in terms of morphology, biochemistry and genetics. Recently, extensive evidences have shown that there is a crosstalk between these two forms of RCDs. Studies have demonstrated that activation of ferroptosis is dependent on the induction of autophagy. Additionally, many ferroptosis regulators have been identified as potential regulators of autophagy. This review highlights the crosstalk mechanisms between autophagy and ferroptosis at the molecular level.

Keywords autophagy; ferroptosis; crosstalk; molecular mechanism

目前, 科学家已经鉴定出12种不同类型的受调控的细胞死亡(regulated cell death, RCD)方式, 其中包括自噬和铁死亡, 不同类型的细胞死亡在形态、生化、调控蛋白和功能机制方面都是不同的^[1]。“自噬”(autophagy)一词是DE DUVE在1963年时提出的,

用来描述通过溶酶体清除和降解细胞内成分(如蛋白质聚集体和受损的细胞器等)的过程^[2]。自1993年, OHSUMI等^[3]从酵母中鉴定出第一个自噬相关 (autophagy-related gene, *ATG*)基因以来, 自噬研究得到了快速发展, 目前在酵母中已鉴定出40多个*ATG*

收稿日期: 2020-08-18 接受日期: 2020-10-09

国家自然科学基金(批准号: 31801972)、山西省自然科学基金(批准号: 201801D221248)和山西省高等学校科技创新项目(批准号: 2019L0096、2019L0007)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0351-7018958, E-mail: qxiong@sxu.edu.cn

Received: August 18, 2020 Accepted: October 9, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31801972), the Natural Science Foundation of Shanxi Province (Grant No.201801D221248) and the Scientific and Technological Innovation Programs of Higher Education Institutions in Shanxi Province (Grant No.2019L0096, 2019L0007)

*Corresponding author. Tel: +86-351-7018958, E-mail: qxiong@sxu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5437>

基因, 其中近一半的ATG蛋白在哺乳动物细胞中存在同源蛋白^[4]。这些ATG蛋白可以与其他调控因子形成复合物, 以控制自噬相关膜结构的形成和成熟, 如自噬小泡的形成、自噬体与溶酶体的融合等过程。铁死亡(ferroptosis)是STOCKWELL于2012年新发现的一种细胞死亡方式, 铁的积累和随后的脂质过氧化在铁死亡中均起着重要的作用^[5]。脂质过氧化物的升高和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的降低是铁死亡发生的两大标志^[5-6]。因此, 参与铁代谢和脂质过氧化的各种信号分子都参与了铁代谢和脂质过氧化的调控。最初的研究表明, 无论是从细胞形态、生物化学特征还是涉及的调控因子上分析, 铁死亡都不同于细胞自噬以及其他的细胞死亡方式^[7]。然而, 最近的研究表明, 自噬和铁死亡之间存在相互联系, 铁死亡的激活依赖于自噬的诱导^[8-9], 而铁死亡调节蛋白也可能参与调控自噬^[10], 本文对自噬和铁死亡之间相互联系的分子机制进行综述。

1 自噬调控铁死亡过程

铁死亡是一种不同于细胞自噬的死亡方式。但是研究表明, 细胞在铁死亡诱导剂[如erastin和RSL3(RAS-selective-lethal compound 3)]处理下, 细

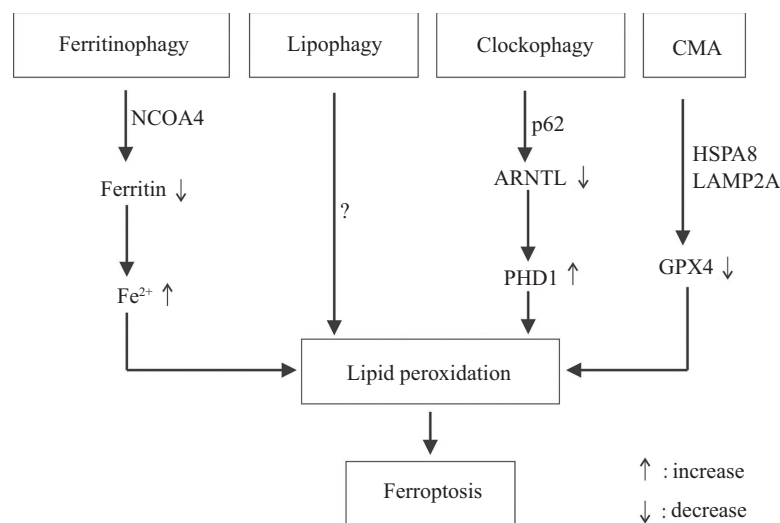
胞自噬活性显著升高, 并且自噬缺陷细胞表现出更高的存活率^[11]。越来越多的证据表明, 铁死亡是一种依赖自噬的细胞死亡方式, 细胞内自噬过度激活或溶酶体活性异常升高都会引起细胞内铁离子和脂质过氧化物积累, 进而促进铁死亡的发生^[12], 自噬调控铁死亡的过程主要表现在以下四个方面。

1.1 铁蛋白自噬促进铁死亡的发生

Fe^{2+} 具有氧化活性, 过多的 Fe^{2+} 通过芬顿反应促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成从而对细胞产生毒性作用。正常生理状态下, 细胞内过多的 Fe^{2+} 被铁蛋白(ferritin)的重链亚基(ferritin heavy chain, FTH)氧化为 Fe^{3+} 而储存在铁蛋白中, 或者通过细胞膜上的铁转运输出蛋白1(ferroportin 1, FPN1)把过多的 Fe^{2+} 转运出胞外^[13-14]。现已证明, 核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)与FTH相互作用从而介导铁蛋白的自噬降解, 这一过程被称为铁蛋白自噬(ferritinophagy)^[15]。铁蛋白的自噬降解促进 Fe^{3+} 的释放, 引起细胞内游离铁的浓度升高进而促进铁死亡^[16](图1)。敲低或敲除NCOA4的表达以及抑制自噬都能有效抑制铁死亡的发生^[16-17]。

1.2 脂质自噬促进铁死亡的发生

细胞内的脂滴通过自噬降解的过程就是脂质



NCOA4介导的铁蛋白自噬引起细胞内游离铁浓度升高, 促进铁死亡。脂质自噬促进脂质过氧化继而促进铁死亡, 其具体机制尚不清楚。p62介导生物钟的核心蛋白ARNTL的自噬降解, 导致PHD1表达升高, 引起脂质过氧化, 促进铁死亡。GPX4在HSPA8和LAMP2A的介导下通过CMA降解, 导致细胞内脂质过氧化物积累, 促进细胞铁死亡。

NCOA4-mediated ferritinophagy increases the free iron concentration and thus promotes ferroptosis. Lipophagy promotes RSL3-induced ferroptosis by increasing the lipid peroxidation. p62-mediated clockophagy degrades ARNTL1, therefore PHD1 increases. Subsequently, this increases the lipid peroxidation and promotes the ferroptosis. HSPA8 and LAMP2A promote GPX4 degradation via CMA, which increase the lipid peroxidation.

图1 自噬调控铁死亡过程

Fig.1 Autophagy regulates ferroptosis

自噬(lipophagy), 脂质自噬生成的游离脂肪酸在线粒体内经 β 氧化促进ATP生成^[18-19]。目前有研究表明, 脂质自噬能促进RSL3诱导的脂质过氧化以及铁死亡(图1), 过表达肿瘤蛋白D52(tumor protein D52, TPD52)促进脂质储存或抑制脂质自噬, 能有效抑制RSL3诱导的脂质过氧化和铁死亡的发生^[20]。但是, 目前还不清楚其他的脂质自噬调节蛋白是否参与调控铁死亡。

1.3 生物钟自噬促进铁死亡的发生

生物钟是内源性的, 可调控昼夜节律转换, 控制众多细胞生理过程, 包括铁代谢、氧化应激和细胞死亡等^[21]。生物钟自噬(clockophagy)是2019年被新发现的一种选择性自噬过程。研究表明, 生物钟的核心蛋白芳基羟受体核转位样蛋白1(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, ARNTL1)能通过p62介导的选择性自噬降解, 导致缺氧诱导因子羟化酶1(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 1, PHD1)表达升高, 从而促进细胞内的脂质过氧化, 进一步促进细胞铁死亡(图1)^[22-23]。

1.4 分子伴侣介导的自噬促进铁死亡的发生

分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)需要分子伴侣识别底物中的KFERQ特殊氨基酸序列, 随后与溶酶体相关膜蛋白类型2A(lysosome-associated membrane protein type 2A, LAMP2A)结合进入溶酶体内, 底物随之降解^[24]。GPX4能够清除细胞内的脂质过氧化物从而保护细胞, 使其避免发生铁死亡^[6]。GPX4能够与分子伴侣热休克蛋白A家族成员8(heat shock protein family A member 8, HSPA8)相互作用, 继而通过CMA被降解, 过表达LAMP2A能够促进CMA降解GPX4, 导致细胞发生铁死亡^[25]。但是与HSPA8相反, HSPA5通过与GPX4相互作用, 阻止GPX4的降解, 从而抑制细胞发生铁死亡(图1)^[26]。

2 自噬和铁死亡共有的调节蛋白

铁死亡的调控机制被深入研究, 诱导铁死亡的方式总结起来主要有两类: 一是通过各种途径如升高 Fe^{2+} 含量来增加脂质过氧化物的生成, 超出GPX4的清除能力, 从而促进铁死亡的发生; 二是通过各种途径抑制GPX4的活性, 例如抑制还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的生成或减少GPX4的含量, 从而导致细胞内的脂质过氧化物积累诱导铁死亡。铁死亡调控

通路以及调控因子被陆续报道, 目前已经报道的铁死亡调节蛋白就多达27种^[27], 而这其中就有一些调控蛋白在自噬通路中也起重要作用, 如调控自噬活性或调节自噬底物的降解等。

2.1 GPX4

GPX4是铁死亡调控通路中重要的节点蛋白。GPX4通过清除细胞内的脂质过氧化物抑制铁死亡, 抑制GPX4的表达或活性, 从而促进细胞铁死亡的发生^[28-29]。研究表明, GPX4可以通过CMA被降解, 铁死亡诱导剂erastin处理细胞后CMA活性增强, GPX4加速降解, 导致细胞发生铁死亡; 反之, 抑制CMA的活性将抑制铁死亡的发生^[25]。而过表达GPX4可以抑制细胞内ROS的积累^[30-31], 从而避免激活ROS诱导的细胞自噬。GSH是GPX4的一个必要的辅助因子, 对GPX4清除细胞内的脂质过氧化物是必需的。GSH的缺失将导致GPX4功能受损, 促进细胞铁死亡^[32]。除此之外, 研究表明, GSH缺失导致自噬标志蛋白LC3的表达量升高, 自噬小泡数量增加, 显著激活自噬^[32]。在酵母中, GSH的缺失会特异激活线粒体自噬^[33]。

2.2 Beclin-1

Beclin-1是自噬核心蛋白之一, 它与III类磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PIK3)形成复合物, 在自噬起始中起着重要作用^[34]。ELAV样RNA结合蛋白1(ELAV-like RNA-binding protein 1, ELAVL1)能与Beclin-1 mRNA的3'非翻译区结合维持其稳定性, 进而激活自噬, 引起铁蛋白自噬增强、促进细胞铁死亡^[35]。当前, 自噬相关蛋白的非自噬功能被越来越多地报道。Beclin-1不依赖于自噬调控铁死亡的过程也被证实。AMPK使Beclin-1磷酸化, 磷酸化的Beclin-1与谷氨酰胺反向转运系统 Xc^- 的组分溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 membrane 11, SLC7A11)相互作用抑制 Xc^- 的转运活性, 促进铁死亡的发生, 抑制AMPK的活性将破坏Beclin-1与SLC7A11的相互作用, 或者将Beclin-1与SLC7A11相互作用的位点进行突变, 均能抑制铁死亡的发生^[36-37]。

2.3 p53

p53是目前研究最多的肿瘤抑制蛋白, 它调控自噬的方式具有两面性。一方面, p53通过上调一些促进自噬的相关基因的表达或抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)

的活性来激活自噬; 另一方面, p53也能抑制自噬过程^[38-39]。在铁死亡过程中, p53通过抑制SLC7A11的表达或者促进ROS的积累来促进铁死亡^[40-44]。需要注意的是, p53促进细胞铁死亡的作用具有细胞特异性, 在人肺癌H1299细胞、骨肉瘤U2OS细胞和乳腺癌MCF7细胞中, p53促进铁死亡的发生, 但是在人结肠直肠癌细胞中, p53可以促进二肽基肽酶4(dipeptidyl-peptidase 4, DPP4)的核定位, 从而促进SLC7A11的表达, 并减少依赖DPP4的脂质过氧化产物的形成, 抑制细胞铁死亡^[45]。另外, 在人纤维肉瘤HT1080细胞中, p53通过上调p21的表达来抑制铁死亡的发生^[46]。p53对铁死亡的双重作用表现出细胞特异性, 可能是由于在不同的癌细胞中或细胞在不同状态下, 激活的p53相关的信号通路或调节蛋白不同, 而这些相关的调节蛋白才是铁死亡的直接调控蛋白, 最终导致细胞对铁死亡的调控差异, 然而其具体机制还有待进一步研究^[47]。

2.4 STAT3

信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在胰腺导管腺癌细胞系中通过上调溶酶体中的组织蛋白酶B(cathepsin B)的表达促进细胞铁死亡, 抑制STAT3的表达能有效抑制铁死亡的发生^[48]。在骨肉瘤细胞中, 抑制STAT3的活性能增加细胞对顺铂的敏感性并且能够重新激活铁死亡^[49]。STAT3同时也是自噬的一个抑制蛋白, 抑制STAT3的表达能够激活自噬相关基因的表达从而激活自噬^[50]。

2.5 HO-1

血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)是一种应激蛋白, 可将血红素降解为胆绿素、游离铁和CO。过表达HO-1能促进细胞线粒体自噬, 延缓人髓核细胞(nucleus pulposus)的退行性进程^[51]。过表达HO-1能够促进铁的积累, 随后促进ROS的产生, 最终促进细胞铁死亡^[52-53]。与之相反, 有研究证明, HO-1也能够抑制铁死亡的发生。HO-1敲除的小鼠肾近端小管细胞相比于野生型细胞, 在erastin和RSL3处理下更容易发生细胞死亡, 并且在肝癌细胞中, 敲低HO-1的表达使得细胞对erastin更敏感, 表明HO-1能够抑制细胞内铁死亡的发生^[54-55]。而HO-1对铁死亡的双重作用是如何调控的尚不清楚, 细胞内ROS的水平可能决定HO-1发挥促进或抑制铁死亡的作用^[56]。

2.6 Nrf2

核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)是激活细胞对氧化或亲电应激的抗氧化反应所必需的。细胞在正常生理状态下, Keap1(kelch-like erythroid cell-derived protein with CNC homology-associated protein 1)与Nrf2相互作用介导Nrf2的泛素化和蛋白酶体途径降解^[57]。在人肝癌细胞中发现, 磷酸化的p62能够持续激活Nrf2, 促进肿瘤细胞的生长^[58]。现在已经证实, 磷酸化的p62能竞争性地结合Keap1, 介导Keap1的自噬降解, 从而激活Nrf2^[57]。另外, 细胞内自噬受损导致p62或被氧化的蛋白或细胞器在细胞内积累也会激活Nrf2, 从而诱导自噬相关基因如p62、ATG5、ULK1等表达, 提高自噬活性以清除细胞内受损蛋白和细胞器^[59-60]。此外, 在人支气管上皮细胞中, Nrf2还能调控LAMP2A的表达从而调控CMA的活性, 但是并不影响细胞自噬活性, 说明Nrf2对自噬或CMA的调控具有细胞特异性^[61]。Nrf2作为一个转录因子, 同时能直接调控铁死亡过程中一些重要基因包括HO-1、SLC7A11、GPX4等的表达, 从而调控细胞内铁代谢、GSH水平、GPX4的合成、脂质氧化等过程, 因此, Nrf2在铁死亡调控过程中也发挥着重要作用^[62]。

2.7 HSPA5

HSPA5[heat shock protein family A (Hsp70) member 5]又名GRP78或Bip, 是热休克蛋白HSP70家族蛋白中重要的一员, 它可以调控内质网的稳态, 作为内质网应激的感受器在未折叠蛋白反应中发挥折叠和运输蛋白的作用, 它还可以直接保护细胞, 抵抗ROS诱导的内质网应激和损伤^[63]。HSPA5除了具有维持GPX4的稳定性, 从而抑制细胞铁死亡的功能外, 还能与自噬接头蛋白p62相互作用, 促进错误折叠蛋白通过自噬溶酶体途径降解^[64]。此外, 敲低HSPA5的表达能够诱导自噬, 并且HSPA5能够通过调控溶酶体相关蛋白的表达来调节溶酶体的活性^[65]。

2.8 HSPB1

HSPB1是热应激蛋白家族成员之一。研究发现, HSPB1的磷酸化能抑制铁离子的摄取以及随后的脂质过氧化, 阻止细胞发生铁死亡, 敲低HSPB1的表达能促进铁死亡^[66]以及细胞自噬^[67]。而与之相反, 有研究表明, HSPB1对自噬小体的形成是必需的^[68], HSPB1

能够调控自噬相关基因*ATG7*的表达,用HSPB1的抑制剂处理细胞导致*ATG7*的表达降低^[69],并且过表达HSPB1也能够诱导细胞自噬,并抑制细胞发生凋亡^[70]。研究证明,HSPB1对自噬的促进作用同样依赖于HSPB1的磷酸化^[71]。HSPB1在自噬和铁死亡过程中表现出不同的功能,其机制尚不清楚。有可能是由于细胞在不同状态下,HSPB1被不同的激酶所磷酸化,或者HSPB1不同的位点被磷酸化,导致HSPB1行使不同的功能。

2.9 FANCD2

范科尼贫血互补群蛋白质D2(fanconi anemia complementation group D2, FANCD2)在细胞DNA损伤应答过程中发挥重要作用。FANCD2缺失会增加DNA损伤和癌症发生。除了在DNA损伤修复过程中起作用外,FANCD2还能介导线粒体自噬,敲低FANCD2的表达抑制细胞内损伤线粒体的清除^[72]。而敲除骨髓间充质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)中的FANCD2导致铁摄取相关基因表达升高,铁储存和铁输出相关基因表达下降,细胞内Fe²⁺积累,GSH耗竭,脂质过氧化物产生增多,细胞发生铁死亡^[73]。

2.10 HMGB1

高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)主要存在于细胞核内,作为一个DNA的分子伴侣调控DNA的复制、重组和基因表达,如调控HSPB1^[74]和转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfRC)^[75]的表达从而调控细胞自噬和铁死亡。胞质内的HMGB1能够与Beclin-1结合促进自噬小体的生成^[76]。分泌到细胞外的HMGB1作为一个信号分子激活细胞死亡过程中的免疫应答反应。一些铁死亡的诱导剂能够促进HMGB1的分泌,而抑制铁死亡或自噬能阻止HMGB1被分泌到细胞外^[77]。同时,胞质外的HMGB1也能通过激活III类PI3K复合物继而激活自噬^[78]。

2.11 CISD1

CDGSH铁硫结构域蛋白1(CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 1, CISD1)定位于线粒体外膜,在线粒体铁摄取和氧化应激中发挥重要作用。CISD1含量升高会抑制自噬活性,相反,抑制CISD1的活性或敲除CISD1显著增强细胞自噬^[79-80]。CISD1除了参与调控自噬,还参与调控铁死亡,敲低CISD1的表达导致线粒体内脂质过氧化物含量增加,

促进细胞铁死亡。通过药物增加CISD1的稳定性能有效抑制线粒体内的铁介导的脂质过氧化和铁死亡^[81]。铁死亡的发生依赖于细胞自噬,CISD1对铁死亡的和自噬的抑制是相对独立的调控过程,还是通过抑制细胞自噬从而抑制铁死亡的,其机制还需更深入研究。

3 问题与展望

铁死亡作为一种近年来新被发现的一种调节细胞死亡的方式,通过细胞内脂质活性氧的积累,产生脂质过氧化而导致细胞死亡,与癌症中的氧化应激、植物热应激以及神经系统疾病、铁代谢等疾病密切相关。铁死亡的提出也为肿瘤细胞对抗癌药物的反应提供了一些新的见解,并为克服癌症的耐药性提供了新的方法。自噬被认为是维持细胞稳态的关键过程,也是对营养缺乏等压力源的反应,当细胞接触到这些压力源时,自噬会大幅度上调,自噬的上调增加了细胞的吸收和降解,将大分子释放回胞质中驱动必要的代谢反应,产生能量。

本文综述了自噬和铁死亡相互联系的分子机制,通过对自噬和铁死亡之间的相互联系的研究发现,自噬在一定程度上可以促进铁死亡(图1),为许多疾病提供治疗新策略。例如,RNA结合蛋白ELAVL1通过调控自噬途径诱导肝星状细胞铁死亡,这为肝纤维化治疗提供新靶标。但是需要注意的是,一些参与调控铁死亡过程的调节蛋白或因子也参与调控自噬,自噬和铁死亡存在某些共同的调节蛋白,因此,可以针对这些共同的调节因子设计一些药物,同时对自噬和铁死亡进行干预来治疗疾病。反之,针对这些共同调节蛋白设计药物的同时,需要全面考量自噬和铁死亡的变化,另外,这些共同的调节蛋白是如何选择调控自噬或铁死亡,或者同时对自噬和铁死亡进行调控的,还需要我们对自噬和铁死亡的相互关系进行更深入的研究。

另外,目前的研究普遍认为铁死亡的发生依赖于细胞自噬,但是自噬抑制或缺失是否会抑制铁死亡的发生还需进一步探讨。人类大脑含有丰富的不饱和脂肪酸,为脂质过氧化物的生成及进而造成的铁死亡提供了物质基础。研究也证实在神经退行性疾病如帕金森综合征、阿尔茨海默病等病人的脑部,其神经细胞中的铁死亡被显著激活^[82],神经元功能受损并发生死亡,但是这些病人脑部神经细胞中

的自噬活性是降低的^[83], 因此, 至少在神经细胞中, 铁死亡的发生不是必须依赖于自噬的, 铁死亡和自噬的关系还需进一步探讨。

参考文献 (References)

- [1] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [2] YANG Z, KLIONSKY D J. Eaten alive: a history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-22.
- [3] TSUKADA M, OHSUMI Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1/2): 169-74.
- [4] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-64.
- [5] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [6] XU T, DING W, JI X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 4900-12.
- [7] TANG M, CHEN Z, WU D, et al. Ferritinophagy/ferroptosis: iron-related newcomers in human diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9179-90.
- [8] DAI E Y, HAN L, LIU J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein [J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069-83.
- [9] TORII S, SHINTOKU R, KUBOTA C, et al. An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells [J]. *Biochem J*, 2016, 473(6): 769-77.
- [10] KANG R, TANG D. Autophagy and ferroptosis: what's the connection [J]? *Curr Pathobiol Rep*, 2017, 5(2): 153-9.
- [11] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [12] ZHOU B, LIU J, KANG R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [13] LIU J, KUANG F, KROEMER G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-35.
- [14] TORTI F M, TORTI S V. Regulation of ferritin genes and protein [J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3505-16.
- [15] MANCIAS J D, WANG X, GYGI S P, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy [J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 105-9.
- [16] HOU W, XIE Y, SONG X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-8.
- [17] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-32.
- [18] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-5.
- [19] LIU K, CZAJA M J. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 3-11.
- [20] BAI Y, MENG L, HAN L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003.
- [21] MAGNONE M C, LANGMESSER S, BEZDEK A C, et al. The Mammalian circadian clock gene *per2* modulates cell death in response to oxidative stress [J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 289.
- [22] YANG M, CHEN P, LIU J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238.
- [23] LIU J, YANG M, KANG R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 2033-5.
- [24] KAUSHIK S, CUERVO A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 365-81.
- [25] WU Z, GENG Y, LU X, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 2996-3005.
- [26] ZHU S, ZHANG Q, SUN X, et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2064-77.
- [27] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-85.
- [28] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-31.
- [29] AN P, GAO Z, SUN K, et al. Photothermal-enhanced inactivation of glutathione peroxidase for ferroptosis sensitized by an autophagy promoter [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(46): 42988-97.
- [30] KINOWAKI Y, KURATA M, ISHIBASHI S, et al. Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(5): 609-19.
- [31] SHEN L D, QI W H, BAI J J, et al. Resibufogenin inhibited colorectal cancer cell growth and tumorigenesis through triggering ferroptosis and ROS production mediated by GPX4 inactivation [J]. *Anat Rec*, 2020, doi: 10.1002/ar.24378.
- [32] SUN Y, ZHENG Y, WANG C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 753.
- [33] DEFFIEU M, BHATIA-KISSOVA I, SALIN B, et al. Glutathione participates in the regulation of mitophagy in yeast [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(22): 14828-37.
- [34] YANG Z, KLIONSKY D J. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 124-31.
- [35] ZHANG Z, YAO Z, WANG L, et al. Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2083-103.
- [36] KANG R, ZHU S, ZEH H J, et al. BECN1 is a new driver of ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2173-5.
- [37] SONG X, ZHU S, CHEN P, et al. AMPK-mediated BECN1

- phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system Xc(-) activity [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-99, e5.
- [38] FENG Z, ZHANG H, LEVINE A J, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(23): 8204-9.
- [39] MAIURI M C, GALLUZZI L, MORSELLI E, et al. Autophagy regulation by p53 [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 181-5.
- [40] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, ARMONI M, KARNIELI E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-33.
- [41] BENSAAID K, TSURUTA A, SELAK M A, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1): 107-20.
- [42] MATOBA S, KANG J G, PATINO W D, et al. p53 regulates mitochondrial respiration [J]. *Science*, 2006, 312(5780): 1650-3.
- [43] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62.
- [44] ZHANG W, GAI C, DING D, et al. Targeted p53 on small-molecules-induced ferroptosis in cancers [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 507.
- [45] XIE Y, ZHU S, SONG X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692-704.
- [46] TARANGELO A, MAGTANONG L, BIEGING-ROLETT K T, et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 569-75.
- [47] LEI P, BAI T, SUN Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [48] GAO H, BAI Y, JIA Y, et al. Ferroptosis is a lysosomal cell death process [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1550-6.
- [49] LIU Q, WANG K. The induction of ferroptosis by impairing STAT3/Nrf2/GPx4 signaling enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(11): 1245-56.
- [50] JIANG C Q, MA L L, LÜ Z D, et al. Polydatin induces apoptosis and autophagy via STAT3 signaling in human osteosarcoma MG-63 cells [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(3): 533-44.
- [51] YI W, LAN H, WEN Y, et al. HO-1 overexpression alleviates senescence by inducing autophagy via the mitochondrial route in human nucleus pulposus cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8402-15.
- [52] CHANG L C, CHIANG S K, CHEN S E, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis [J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 124-37.
- [53] HASSANNIA B, WIERNICKI B, INGOLD I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3341-55.
- [54] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-84.
- [55] ADEDOYIN O, BODDU R, TRAYLOR A, et al. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): F702-14.
- [56] CHIANG S K, CHEN S E, CHANG L C. A dual role of heme oxygenase-1 in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 39.
- [57] ICHIMURA Y, KOMATSU M. Activation of p62/SQSTM1-keap1-nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in cancer [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 210.
- [58] ICHIMURA Y, WAGURI S, SOU Y S, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5): 618-31.
- [59] KOMATSU M, KUROKAWA H, WAGURI S, et al. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 213-23.
- [60] PAJARES M, JIMENEZ-MORENO N, GARCIA-YAGUE A J, et al. Transcription factor NFE2L2/NRF2 is a regulator of macroautophagy genes [J]. *Autophagy*, 2016, 12(10): 1902-16.
- [61] HOSAKA Y, ARAYA J, FUJITA Y, et al. Chaperone-mediated autophagy suppresses apoptosis via regulation of the unfolded protein response during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2020, 205(5): 1256-67.
- [62] SONG X, LONG D. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267.
- [63] GOMER C J, FERRARIO A, RUCKER N, et al. Glucose regulated protein induction and cellular resistance to oxidative stress mediated by porphyrin photosensitization [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(24): 6574-9.
- [64] CHA-MOLSTAD H, SUNG K S, HWANG J, et al. Amino-terminal arginylation targets endoplasmic reticulum chaperone BiP for autophagy through p62 binding [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7): 917-29.
- [65] KIM S Y, KIM H J, KIM H J, et al. HSPA5 negatively regulates lysosomal activity through ubiquitination of MUL1 in head and neck cancer [J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 385-403.
- [66] SUN X, OU Z, XIE M, et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5617-25.
- [67] KIM J, LIM H, KIM S, et al. Effects of HSP27 downregulation on PDT resistance through PDT-induced autophagy in head and neck cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2237-45.
- [68] HAIDAR M, ASSELBERGH B, ADRIAENSSENS E, et al. Neuropathy-causing mutations in HSPB1 impair autophagy by disturbing the formation of SQSTM1/p62 bodies [J]. *Autophagy*, 2019, 15(6): 1051-68.
- [69] LI J, TANG C, LI L, et al. Quercetin blocks t-AUCB-induced autophagy by Hsp27 and Atg7 inhibition in glioblastoma cells *in vitro* [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(1): 39-45.
- [70] MATSUMOTO T, URUSHIDO M, IDE H, et al. Small heat shock protein beta-1 (HSPB1) is upregulated and regulates autophagy and apoptosis of renal tubular cells in acute kidney injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126229.
- [71] SHEN L, QI Z, ZHU Y, et al. Phosphorylated heat shock protein 27 promotes lipid clearance in hepatic cells through interacting with STAT3 and activating autophagy [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 1086-98.
- [72] SUMPTER R, Jr., SIRASANAGANDLA S, FERNANDEZ A F, et al. Fanconi anemia proteins function in mitophagy and immunity [J]. *Cell*, 2016, 165(4): 867-81.
- [73] SONG X, XIE Y, KANG R, et al. FANCD2 protects against

- bone marrow injury from ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 443-9.
- [74] TANG D, KANG R, LIVESEY K M, et al. High-mobility group box 1 is essential for mitochondrial quality control [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 701-11.
- [75] YE F, CHAI W, XIE M, et al. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis via RAS-JNK/p38 signaling in HL-60/NRAS(Q61L) cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 730-9.
- [76] TANG D, KANG R, LIVESEY K M, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy [J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(5): 881-92.
- [77] WEN Q, LIU J, KANG R, et al. The release and activity of HMGB1 in ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278-83.
- [78] TANG D, KANG R, CHEH C W, et al. HMGB1 release and redox regulates autophagy and apoptosis in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(38): 5299-310.
- [79] SOHN Y S, TAMIR S, SONG L, et al. NAF-1 and mitoNEET are central to human breast cancer proliferation by maintaining mitochondrial homeostasis and promoting tumor growth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(36): 14676-81.
- [80] TAMIR S, ROTEM-BAMBERGER S, KATZ C, et al. Integrated strategy reveals the protein interface between cancer targets Bcl-2 and NAF-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(14): 5177-82.
- [81] YUAN H, LI X, ZHANG X, et al. CISD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-44.
- [82] REN J X, SUN X, YAN X L, et al. Ferroptosis in neurological diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 218.
- [83] MAHALAKSHMI B, MAURYA N, LEE S D, et al. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5895.