

NCOA4 介导的铁自噬在肿瘤治疗中的研究进展

杨瑞瑞 刘芳芳 (通讯作者)

新疆科技学院医学院 库尔勒 841000

摘要: 铁自噬可通过调节铁和活性氧生成调节细胞死亡,研究表明,NCOA4介导的铁自噬在抗肿瘤中发挥着重要作用。因此,针对铁自噬进行调节,可能有助于预防及治疗疾病。本文综述了NCOA4介导的铁自噬在抗肿瘤中的研究进展,探讨其分子机制在抗肿瘤治疗中的潜在应用。

关键词: 自噬; NCOA4; 铁自噬; 铁代谢

Research progress of NCOA4-mediated iron autophagy in tumor therapy

Ruirui Yang Fangfang Liu (Corresponding author)

Xinjiang University of Science and Technology School of Medicine Korla 841000

Abstract: Iron autophagy can regulate cell death by regulating the production of iron and reactive oxygen species. Studies have shown that NCOA4-mediated iron autophagy plays an important role in anti-tumor. Therefore, targeting iron autophagy may help prevent and treat disease. In this review, the research progress of NCOA4-mediated iron autophagy in anti-tumor was reviewed, and the potential application of its molecular mechanism in anti-tumor therapy was discussed.

Key words: Autophagy; NCOA4; Iron autophagy; Iron metabolism

引言

铁在细胞内参与多种生物化学过程,如氧气运输、DNA合成和能量代谢等。然而,铁具有高反应性,其过量积聚或缺乏都会对细胞产生有害影响,因此细胞铁稳态受到严格调控。铁稳态是通过协调铁的摄取、储存、输出和利用来调节的。铁离子与转铁蛋白结合形成复合物,并被细胞膜上的转铁蛋白受体1特异性识别并介导进入细胞内,在自噬体内,酸性环境下,转铁蛋白释放三价铁离子,Fe³⁺被还原酶前列腺六跨膜上皮抗原3还原为Fe²⁺,并通过二价金属转运蛋白1等非转铁蛋白方式进入细胞质,部分Fe²⁺用于细胞内的正常代谢,过量的Fe²⁺储存在细胞内不稳定铁池中,以维持细胞铁稳态^[1]。铁的唯一输出途径是铁转运蛋白1,其将过量的Fe²⁺转运出细胞。

细胞内过量的Fe²⁺以铁蛋白形式储存,铁蛋白是细胞内重要的铁储存蛋白,由24个铁蛋白重链1(Ferritin heavy chain 1, FTH1)和铁蛋白轻链组成。在缺铁期间,铁蛋白会通过铁自噬降解并释放铁离子,充当铁源^[2]。铁自噬是一种新发现的与铁蛋白降解相关的选择性自噬的类型之一,在核受体辅激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)的作用下,铁蛋白与NCOA4结合释

放铁离子的过程^[3],铁自噬在调节铁稳态中发挥着至关重要的作用。

NCOA4介导的铁自噬可引起铁蛋白的降解,进而促进游离铁的释放,导致铁过载,过量的铁诱发芬顿反应,这是引起铁死亡的关键因素。除了铁代谢紊乱外,氧化还原稳态的失衡也会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,最终促进铁死亡的发生,当受到饥饿营养刺激时,机体出现氧化损伤产生大量ROS激活铁自噬促进铁蛋白的降解,产生大量铁离子最终导致铁死亡,而高含量铁离子使ROS快速积聚形成恶性循环最终促进铁死亡的发生^[4]。因此,铁自噬可通过调节细胞铁稳态和ROS生产来调节细胞死亡,调节铁自噬的关键是通过调节其核心物质NCOA4的水平或阻碍其与铁蛋白的结合,因此了解铁自噬的潜在机制及其相关的调控网络可为治疗疾病提供有效的策略。

1 NCOA4介导铁自噬的机制

NCOA4是自噬体中最丰富的蛋白质之一,被认为是一种选择性自噬受体,NCOA4介导铁自噬并促进铁蛋白释放铁离子,以维持细胞不稳定铁。NCOA4由四个结构域组成,其中以NCOA4 α 和NCOA4 β 多见,这些亚型共享N端卷曲螺旋域和一小部分C端。NCOA4与铁蛋白的H亚基有关,与L亚基

无关,因此NCOA4片段特异性结合富含H的铁蛋白,NCOA4通过FTH1保守表面精氨酸(R23)与NCOA4的C末端结构域之间的直接相互作用与铁蛋白结合,释放铁离子^[5]。FTH1上的R23A突变体抑制与NCOA4的相互作用,从而抑制铁蛋白向溶酶体的转运,抑制铁自噬,即使缺铁时仍抑制铁自噬。

2 NCOA4通过调节铁水平介导铁自噬

NCOA4的功能激活依赖于另一种E3泛素蛋白连接酶2(HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2,HERC2)的分子的相互作用,该分子主要通过结构破坏来靶向蛋白酶体。当铁水平较高时,泛素连接酶HERC2依赖于NCOA4中的[3Fe-4S]与NCOA4相互作用,其与NCOA4结合后形成不溶性冷凝物,驱动NCOA4-铁复合物的紧密结合,并通过泛素-蛋白酶体使NCOA4降解,从而抑制铁自噬并促进铁蛋白的积累,以维持细胞功能稳定性。在细胞缺铁时,HERC以单体形式存在而不与NCOA4相互作用,激活铁自噬,HERC2募集铁蛋白,形成NCOA4-铁蛋白复合物,转运至溶酶体释放铁离子^[6]。此外,高水平的NCOA4会激活铁自噬,增加细胞铁离子浓度,导致铁超载。研究表明HERC2区域在铁充足的条件下比在铁整合的条件下更特异地整合NCOA4,铁硫簇的插入使HERC2在铁充足条件下优先识别NCOA4,导致蛋白酶体降解和铁自噬的抑制,以维持铁稳态。因此,NCOA4的水平是决定铁自噬通量的核心因素。

3 癌症

细胞内铁稳态失衡与癌症的发生发展密切相关,越来越多的证据表明铁自噬和铁死亡在肿瘤治疗中发挥着重要作用。

NCOA4可能与肿瘤发生有关。研究表明,通过临床样本检测发现FTH1 m6A甲基化调控通路(LncRNA CACNA1G-AS1/IGF2BP1)在卵巢癌组织中显著上调,且其表达水平与卵巢癌的恶性表型密切相关,沉默该通路,通过调节铁自噬,可抑制卵巢癌细胞的肿瘤生长^[7]。

铁螯合剂通过激活自噬诱发溶酶体降解铁蛋白,增加了三阴乳腺癌细胞中铁含量,促进肿瘤细胞的上皮-间质转化,联合自噬抑制剂氯喹,可有效降低线粒体铁含量,抑制肿瘤细胞迁移与转化^[8]。而铁螯合剂抑制肝癌细胞生长,铁螯合剂诱导ROS生成触发自噬,使铁蛋白降解,NCOA4表达上调,激活铁自噬,抑制肿瘤细胞生长^[9]。由此可见,铁螯合剂促氧化和抗氧化作用的不同取决于铁络合物的氧化还原特性。

此外,NCOA4介导铁自噬促进铁死亡,在HeLa细胞中,

NCOA4介导的铁自噬会促进erastin诱导的铁死亡,但不会促进RSL3诱导的铁死亡。NCOA4介导的铁自噬与肝癌的发生有关,在肝癌细胞中,NCOA4的表达水平明显升高,且NCOA4介导的铁自噬过程抑制肝癌细胞生长。氧化石墨烯一方面促进肝癌细胞ROS累积,抑制抗氧化蛋白表达,使铁离子含量增加,促进铁自噬,抑制肝癌细胞生长;另一方面可激活铁自噬,上调NCOA4,下调FTH1,促进肝癌细胞死亡^[10]。索拉非尼上调NCOA4以通过铁自噬诱导铁蛋白和内源性铁池降解释放铁离子,铁离子通过芬顿反应生成脂质过氧化物。同时,索拉非尼阻断谷胱甘肽合成,以促进肿瘤细胞中的铁死亡^[11]。铁自噬相关的NCOA4基因的低表达与透明细胞肾癌的不良结果和免疫细胞浸润缺陷有关^[12]。

此外,NCOA4介导的铁自噬还与某些通路有关。研究表明,通过癌症基因组分析发现,在弥漫大B细胞淋巴瘤中,铁死亡相关基因NCOA4表达上调,与磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路有关^[13]。抑制 α -烯醇化酶激活胶质母细胞瘤铁自噬,上调NCOA4表达,Fe²⁺含量增加,促进细胞死亡,而抑制NCOA4表达,使Fe²⁺含量减少,抑制铁死亡^[14]。Nrf2敲除使HERC表达降低,上调NCOA4及FTH1蛋白,但其下调FTH1基因表达,导致铁蛋白过量合成和自噬体中空载铁蛋白-NCOA4复合物过量生成,破坏铁蛋白代谢,导致卵巢癌细胞发生铁死亡^[15]。

由此可见,NCOA4介导的铁自噬发挥抗肿瘤作用,一方面,通过直接激活铁自噬释放铁离子,抑制肿瘤细胞生长;另一方面,使ROS累积,触发铁自噬,诱导铁死亡,产生大量ROS,正向放大细胞死亡抑制肿瘤细胞生长。因此,针对NCOA4介导的铁自噬的干预可能成为抗肿瘤的新途径。

小结

铁自噬作为新兴的研究领域,在疾病发生和发展中具有重要作用。铁自噬与铁代谢相关,但铁自噬与代谢的调控关系及具体机制尚未阐明。深入研究铁自噬的分子机制,以及开发针对性的治疗策略,为抗肿瘤的治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

[1] 邵亚兰,马继鹏,卢林鹤,等.铁死亡与铁自噬在心血管疾病中的研究进展[J].心血管病学进展,2022,43(09):787-790.

[2] 邢界文.拟南芥组蛋白乙酰转移酶GCN5调控磷、铁内稳态的生理和分子生物学证据[D].中国农业大学,2015. DOI:CNKI:CDMD:1.1016.305068.

[3] 张鹏宇,李彦青,张筱晨,等.铁自噬与铁死亡

的关系及铁自噬相关疾病 [J]. 生命的化学, 2023, 43(08): 1221-1228.

[4] 赵玉萍, 沈俊, 余静梅, 等. 铁自噬与铁死亡在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. 西部医学, 2021, 33(5):5.

[5] 钱子冰, 熊婉媛, 李俊峰, 等. 铁自噬: 铁死亡调控肝脏疾病的新思路: 第 12 届全国疑难及重症肝病大会, 中国辽宁大连, 2023[C].

[6] 刘恒, 段晓峰. 铁自噬及相关基因 NCOA4, FTH1 在口腔鳞癌中的研究进展 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2023.

[7] Jin Y, Qiu J, Lu X, et al. LncRNA CACNA1G-AS1 up-regulates FTH1 to inhibit ferroptosis and promote malignant phenotypes in ovarian cancer cells[J]. Oncol Res, 2023, 31(2):169-179.

[8] 杜佩珊, 王士成, 刘莘. 去铁胺诱导的自噬增加线粒体内铁的含量并促进三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的迁移 [J]. 生物医学工程学进展, 2023, 44(02):128-138.

[9] Huang T, Sun Y, Li Y, et al. Growth Inhibition of a Novel Iron Chelator, DpdtC, against Hepatoma Carcinoma Cell Lines Partly Attributed to Ferritinophagy-Mediated Lysosomal ROS Generation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:4928703.

[10] 修志儒. 瑞香狼毒挥发油成分提取及单体氧化石墨烯抗肝癌作用机制研究 [D]. 长春中医药大学, 2023.

[11] Zuo T, Fang T, Zhang J, et al. pH-Sensitive Molecular-Switch-Containing Polymer Nanoparticle for Breast Cancer Therapy with Ferritinophagy-Cascade Ferroptosis and Tumor Immune Activation[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(21):e2100683.

[12] Mou Y, Wu J, Zhang Y, et al. Low expression of ferritinophagy-related NCOA4 gene in relation to unfavorable outcome and defective immune cells infiltration in clear cell renal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):18.

[13] 郭佳丽, 潘晨华, 李依, et al. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后相关基因与患者预后及肿瘤浸润性免疫细胞比例的相关性 [J]. 山东医药, 2023.

[14] 李维民, 刘应刚, 石海平, 等. ENO1 缺失诱导胶质母细胞瘤细胞 NCOA4 介导的铁死亡的机制研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(05):394-400.

[15] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8[J]. Sci Adv, 2023, 9(5):e9585.

作者简介:

第一作者: 杨瑞瑞, 硕士研究生, 新疆科技学院医学院, 研究方向: 营养与食品卫生学;

通讯作者: 刘芳芳, 硕士研究生, 新疆科技学院医学院, 研究方向: 临床护理。