

DOI: 10.13376/j.cblls/20240104

文章编号: 1004-0374(2024)08-1030-10

# CNC-bZIP转录因子家族成员调节细胞铁死亡的研究进展

丁之冉<sup>1</sup>, 郑孟华<sup>1</sup>, 杨雪松<sup>2</sup>, 邱露<sup>3</sup>, 任勇刚<sup>1,2\*</sup>

(1 川北医学院基础医学与法医学院, 南充 637100; 2 川北医学院附属医院,  
南充 637100; 3 郑州大学第一附属医院病理科, 郑州 450052)

**摘要:** 铁死亡是铁依赖的膜脂质过氧化程序性细胞死亡, 靶向铁死亡已成为癌症、神经退行性病变等多种疾病的潜在治疗方法。铁死亡主要受胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶、铁转运蛋白等抗氧化和铁转运体系调控, 其中抗氧化系统的失调或失能被认为是诱发铁死亡的重要因素。CNC-bZIP转录因子家族成员在机体氧化还原稳态、蛋白质稳态、糖脂代谢稳态中发挥重要感知和调控作用, 通过调节氧化还原平衡和铁代谢稳态参与细胞铁死亡进程。该文详细阐述了 NFE2L1、NFE2L2、NFE2L3 等 CNC-bZIP 转录因子家族成员在调控细胞铁死亡进程中的具体作用, 系统性地梳理了这些转录因子调节细胞铁死亡分子机制的共性与差异, 为靶向氧化还原稳态防治细胞铁死亡相关疾病提供分子靶标和理论参考。

**关键词:** CNC-bZIP; 铁死亡; 细胞死亡; 氧化还原稳态; 氧化应激

**中图分类号:** [Q291] **文献标志码:** A

## Progress in the regulation of cell ferroptosis through members of the CNC-bZIP transcription factor family

DING Zhi-Ran<sup>1</sup>, ZHENG Meng-Hua<sup>1</sup>, YANG Xue-Song<sup>2</sup>, QIU Lu<sup>3</sup>, REN Yong-Gang<sup>1,2\*</sup>

(1 School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637100, China; 2 Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637100, China; 3 Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract:** Ferroptosis is iron-dependent programmed cell death by membrane lipid peroxidation, and targeting ferroptosis has emerged as a potential therapeutic approach for a variety of diseases, including cancer and neurodegenerative pathologies. Ferroptosis is mainly regulated by antioxidant and iron transport systems, such as cystine/glutamate reverse transporter proteins, glutathione peroxidase and iron transporter proteins, with dysregulation or dysfunction of antioxidant systems thought to be an important factor in the induction of ferroptosis. Members of the CNC-bZIP transcription factor family play important sensing and regulatory roles in organismal redox homeostasis, protein homeostasis and glycolipid metabolism homeostasis, and are involved in the process of cellular ferroptosis by regulating redox homeostasis and iron metabolism homeostasis. In this paper, the specific roles of CNC-bZIP transcription factors, such as NFE2L1, NFE2L2 and NFE2L3, in regulating the process of cellular ferroptosis are elaborated in detail, and the similarities and differences in the molecular mechanisms of cellular ferroptosis regulated by CNC-bZIP transcription factors are systematically sorted out to provide molecular targets and theoretical references for targeting redox homeostasis to prevent and control cellular ferroptosis-related diseases.

**Key words:** CNC-bZIP; ferroptosis; cell death; redox homeostasis; oxidative stress

收稿日期: 2024-04-07; 修回日期: 2024-06-21

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFC0731); 南充市-川北医学院市校科技合作项目(22SXQT0221); 川北医学院科研发展计划项目(CBY22-JQ01); 川北医学院附属医院科研发展计划项目(2023PTZK010)

\*通信作者: E-mail: rygqfyy@nsmc.edu.cn

CNC-bZIP (cap'n'collar basic-region leucine zipper) 家族是一个具有碱性亮氨酸拉链结构域、CNC 结构域以及其他复杂结构域和保守基序的转录因子家族。人源 CNC-bZIP 家族成员包括转录激活因子 NFE2 (nuclear factor erythroid 2)、NFE2L1/Nrf1 (NFE2 like bZIP transcription factor 1)、NFE2L2/Nrf2 (NFE2 like bZIP transcription factor 2)、NFE2L3/Nrf3 (NFE2 like bZIP transcription factor 3) 及转录抑制因子 BACH1 (BTB and CNC homology 1)、BACH2 (BTB and CNC homology 2), 与果蝇的 CNC 和秀丽隐杆线虫的 Skn-1 (Skinhead-1) 同源<sup>[1]</sup>。CNC-bZIP 家族成员通过 bZIP 结构与小分子肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白 (small musculoaponeurotic fibrosarcoma, sMaf) 结合形成异源二聚体, 再与靶基因启动子区域的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 或亲电子体反应元件 (electrophile response element, EpRE)、Maf 识别元件 (Maf recognition element, MARE) 结合促进下游基因的转录表达<sup>[2]</sup>, 进而调节氧化应激、细胞死亡、细胞增殖、细胞代谢和炎症反应等多种细胞生物学过程<sup>[3]</sup>。

细胞死亡作为一种常见的生命活动, 在胚胎发育、器官形成、组织稳态维持和疾病发生发展等多种生命活动中发挥重要作用。目前将细胞死亡分为意外性细胞死亡和程序性细胞死亡两大类。近年来, 随着对程序性细胞死亡过程和机制的全面清晰认识, 除了细胞凋亡、自噬、焦亡之外<sup>[4]</sup>, 铁死亡、铜死亡、NETosis 等许多其他新类型的程序性细胞死亡相继被发现或定义<sup>[5-6]</sup>, 这表明生物体内存在多种细胞死亡类型, 以应对机体不同生命活动的需求。铁死亡是一种铁依赖的程序性细胞死亡, 伴随活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、氧化应激防御能力降低和脂质过氧化物的大量积累<sup>[7]</sup>, 并且不受凋亡抑制剂调节。

CNC-bZIP 家族作为目前已知的真核生物调控细胞氧化还原稳态功能最强的转录因子家族, 在机体氧化还原稳态维持等病理生理活动中发挥重要感知和调节作用<sup>[3]</sup>。研究表明, CNC-bZIP 家族的多个成员都直接参与调控细胞铁死亡进程, 与细胞铁死亡密切相关。本文对细胞铁死亡调节机制及 CNC-bZIP 家族成员参与调节细胞铁死亡的最新研究进展进行综述, 系统性梳理 CNC-bZIP 转录因子调节细胞铁死亡的共性和差异, 为靶向铁死亡治疗肿瘤、神经退行性病变、器官缺血再灌注损伤等疾病提供新的思路和分子靶标。

## 1 细胞铁死亡的定义及特征

细胞死亡的概念, 最早称为细胞的“破坏”。随着研究进展, 细胞凋亡的定义开启了细胞死亡研究的热潮, 相继观察并定义了焦亡、自噬、坏死性凋亡等程序性细胞死亡。2012年, Dixon等<sup>[7]</sup>将一种对铁而非其他金属元素具有特异性依赖的程序性细胞死亡命名为铁死亡。不同于其他形式的程序性细胞死亡, 铁死亡是细胞内升高的  $\text{Fe}^{2+}$  发生芬顿 (Fenton) 反应产生大量 ROS, 导致细胞膜上的不饱和脂肪酸发生过氧化, 细胞膜破裂而死亡<sup>[8]</sup>。发生铁死亡的细胞在形态学上主要表现为线粒体形态结构异常, 如电镜下可观察到线粒体皱缩, 线粒体嵴减少或消失, 外膜破裂等, 而细胞核基本保持完整。发生铁死亡细胞的生化特征表现为细胞内 ROS、亚铁离子含量升高, 脂质过氧化物的积累<sup>[9]</sup>。

## 2 细胞铁死亡的调节机制

细胞铁死亡的分子调节机制主要包括外源性和内源性两条途径。外源性调节途径是转运蛋白发挥关键作用, 如胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白 (system  $X_c^-$ ) 受到抑制时, 细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成受到影响, 从而导致抗氧化能力下降, 引发铁死亡<sup>[10]</sup>。此外, 转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 的激活也可促进游离铁积累, 进而诱导铁死亡<sup>[11]</sup>。内源性调节途径则是细胞内抗氧化系统的调节, 特别是谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)。GPX4 将细胞毒性脂质过氧化物还原为相应的醇, 从而维持细胞内的氧化还原稳态, 抑制铁死亡<sup>[12]</sup>。铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 作为氧化还原酶, 在细胞膜上将辅酶  $Q_{10}$  (coenzyme  $Q_{10}$ ,  $\text{CoQ}_{10}$ ) 还原为泛醇 ( $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2$ ),  $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2$  作为一种捕获自由基的亲脂性抗氧化剂, 可以抑制脂质过氧化<sup>[13]</sup>。GTP 环水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 可通过其代谢产物四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin,  $\text{BH}_4$ ) 抵抗铁死亡<sup>[14]</sup>。另外, 二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 可将线粒体中的  $\text{CoQ}_{10}$  还原为  $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2$ , 抑制线粒体脂质过氧化, 抑制铁死亡<sup>[15]</sup>。除此之外, 质膜上积累的脂质过氧化物促进阳离子激活压电型机械敏感离子通道组件 1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1, PIEZO1) 和瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道家族, 导致阳离子的通透性增加, 进一

步加速铁死亡的发生<sup>[16]</sup>(图1)。同时,研究发现过氧化氢酶3( peroxidodxin 3, PRDX3)在铁死亡过程中发生超氧化,从线粒体转移到细胞膜,抑制半胱氨酸摄取,进一步促进铁死亡,可以作为铁死亡新的分子标志物<sup>[17]</sup>。

### 3 CNC-bZIP转录因子家族成员与细胞铁死亡

CNC-bZIP 转录因子家族成员结构序列高度同源,具有典型的CNC-bZIP结构(图2),主要参与调控细胞氧化还原稳态和蛋白质脂质代谢稳态<sup>[18-21]</sup>,也对细胞铁死亡具有重要调节作用。NFE2L1可促进大部分蛋白酶体基因的表达以维持蛋白酶体活

性<sup>[22]</sup>,通过调节蛋白酶体和GPX4的功能抑制细胞铁死亡的发生<sup>[23-24]</sup>。NFE2L2在抗氧化应激的细胞保护机制中至关重要<sup>[25]</sup>,已有大量研究表明NFE2L2通过调节氧化还原平衡抑制细胞铁死亡<sup>[10,26]</sup>。BACH1通过抑制参与GSH合成和游离铁代谢的相关基因表达而促进铁死亡<sup>[27]</sup>,BACH2通过结合轻链亚基溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和GPX4的启动子抑制其转录,降低细胞抗氧化能力,促进铁死亡<sup>[28]</sup>。而NFE2L3、NFE2和Skn-1与铁死亡的作用关系未见报道。因此,系统地梳理CNC-bZIP转录因子家族成员在调节细胞铁死亡进程中的异同(表1),阐

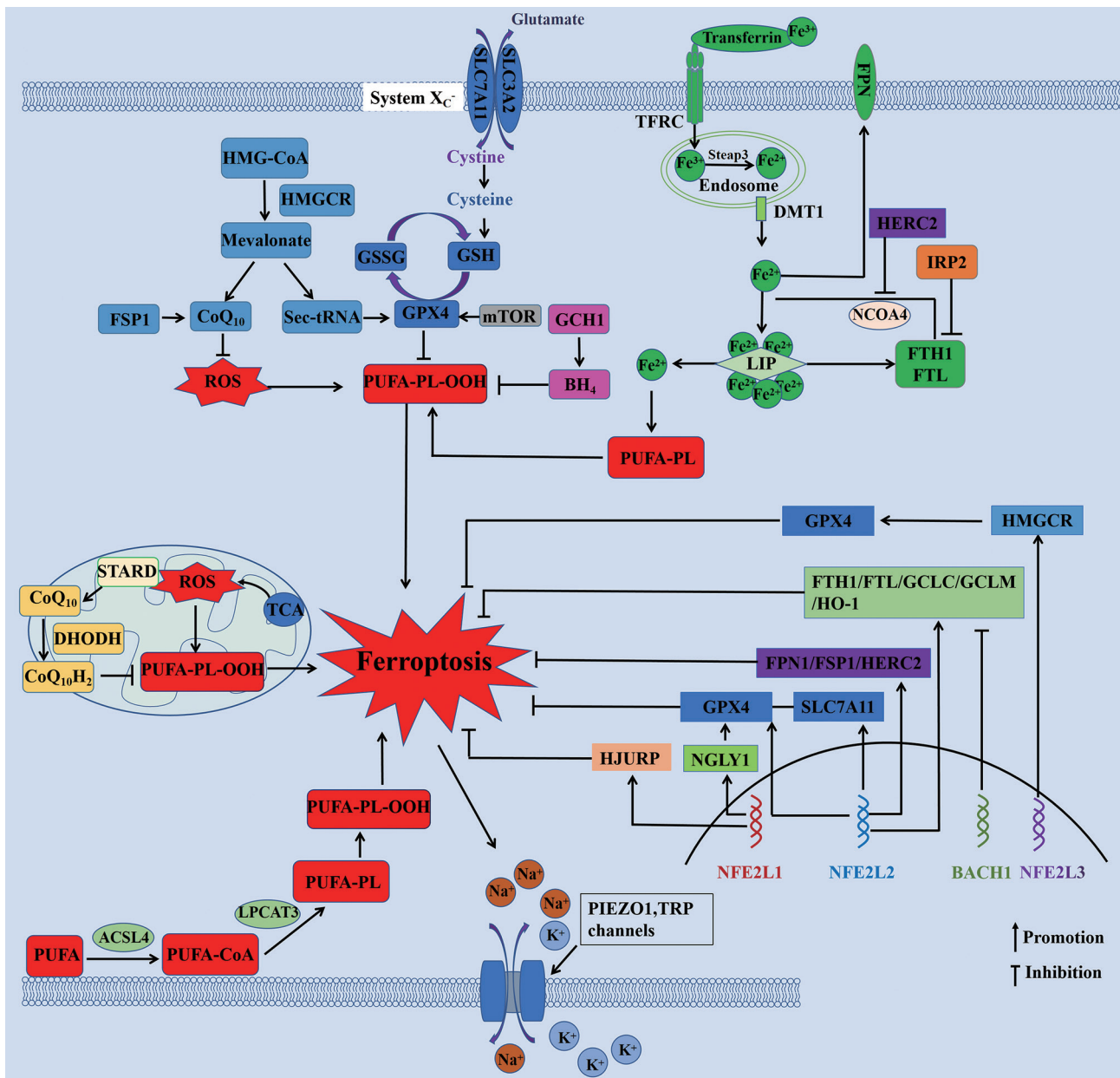


图1 细胞铁死亡的调节机制

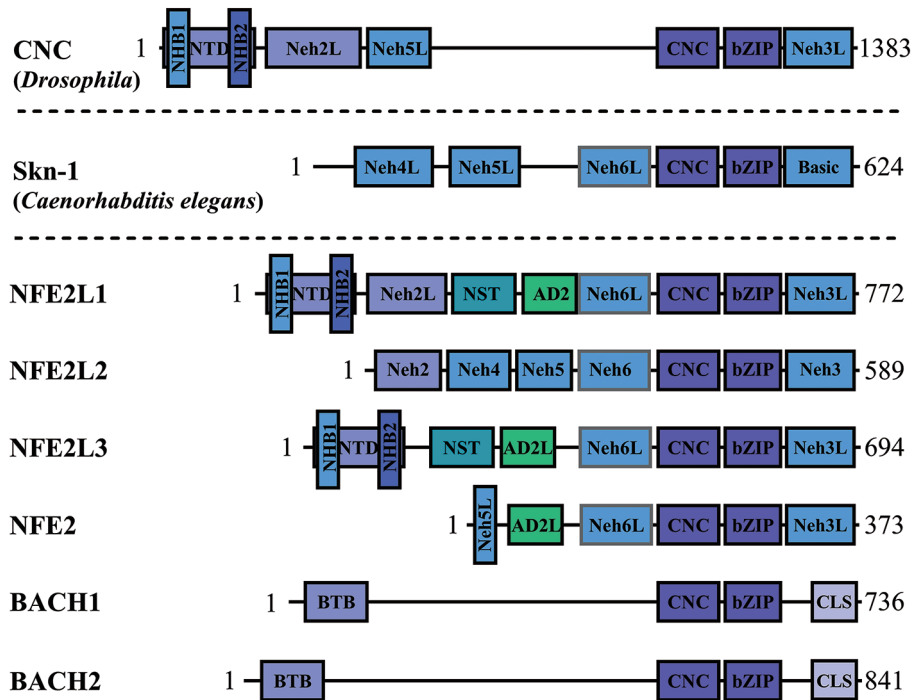


图2 CNC-bZIP家族成员结构示意图

表1 CNC-bZIP家族成员在铁死亡过程中的作用功能

名称	与铁死亡的关系	作用机制
NFE2L1	抑制	上调GPX4、GCL和HJURP的表达 <sup>[23-24, 29]</sup>
NFE2L2	抑制	上调FTH1、FTL、FPN、SLC7A11、GCLC/GCLM、GPX4、FSP1、PPAR $\gamma$ 、HO-1、FECH、HERC2、SLC48A1、GCH1和VAMP8的表达 <sup>[7, 26, 30-32]</sup> ; 下调FBXL5和NCOA4的表达
BACH1	促进	下调FTH1、FTL、FPN、SLC7A11、GCLC/GCLM、GPX4、HO-1、SCD1的表达 <sup>[27, 33-36]</sup>
BACH2	促进	下调SLC7A11、GPX4的表达 <sup>[28]</sup>

明它们调节铁死亡的分子靶标和差异机制, 为靶向铁死亡防治相关疾病提供潜在分子靶点和理论参考具有重要意义。

### 3.1 NFE2L1与细胞铁死亡

人源 *NFE2L1* 基因定位于染色体 17q21.32, 表达的蛋白质含 772 个氨基酸残基。NFE2L1 在抗氧化反应、蛋白酶体稳态、线粒体稳态、糖脂代谢、线粒体自噬、内质网应激和细胞分化等生命活动的基因转录调控中发挥重要作用<sup>[37-38]</sup>。

#### 3.1.1 NFE2L1激活蛋白酶体信号抑制细胞铁死亡

蛋白酶体系统是蛋白质合成过程中错误折叠蛋白的主要降解途径。Kotschi 等<sup>[23]</sup>发现 *Gpx4* 基因敲除小鼠的棕色脂肪组织、皮下脂肪组织和性腺白色脂肪组织的蛋白酶体活性降低, 同时缺失 *GPX4* 的成纤维细胞中蛋白酶体功能也减弱, 证实蛋白酶体活性降低是铁死亡的分子特征。NFE2L1 通过激活蛋白酶体亚基的表达维持蛋白酶体活性<sup>[39]</sup>, 当

NFE2L1 缺失或活性被抑制时, 细胞蛋白酶体活性降低, 对铁死亡的敏感性增加。因此, NFE2L1 通过维持蛋白酶体活性抑制铁死亡<sup>[23]</sup>。

GPX4 的降解依赖泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS), 去泛素酶和蛋白酶体抑制剂可以稳定 GPX4 的表达, 从而抑制铁死亡<sup>[40-41]</sup>。研究发现, 在 *Nfe2l1* 缺失的小鼠模型中, 棕色脂肪组织出现 UPS 功能障碍和内质网应激<sup>[42]</sup>, 合成 GSH 的限速酶谷氨酰半胱氨酸连接酶 (glutamate cysteine ligase, GCL) 和 GPX4 的泛素化水平增加, 这表明 NFE2L1 缺失诱导铁死亡与 UPS 功能障碍和 GPX4 的泛素修饰增加密切相关<sup>[23]</sup>。

#### 3.1.2 NGLY1/NFE2L1信号途径抑制细胞铁死亡

已有研究证实 NFE2L1 在内质网腔发生 N-糖基化修饰, 而 N-聚糖酶 1 (N-glycanase 1, NGLY1) 对 NFE2L1 的去糖基化修饰是维持其活性的必要过程<sup>[43]</sup>。在缺失 NGLY1 的细胞中, NFE2L1 被诱导

降解和失活, 导致蛋白酶体功能减弱<sup>[44]</sup>。Forcina等<sup>[24]</sup>研究发现, NGLY1/NFE2L1 信号途径独立于NFE2L2 上调 GPX4 的表达抑制铁死亡, 即使细胞NFE2L2 的基础表达水平较高, NGLY1 功能丧失或NFE2L1 缺失都可以下调 GPX4 的表达, 诱导细胞铁死亡。敲除 NFE2L1 增加细胞的铁死亡敏感性, 但外源表达 NFE2L1 突变体能够抑制其铁死亡敏感性, 该突变体中 8 个预测的糖基化天冬酰胺残基被转变为天冬氨酸残基, 模拟依赖 NGLY1 的去糖基化修饰。并且, 突变体 NFE2L1 的稳定性相比野生型增强。同时, 研究还发现在 NFE2L1 存在时, 过表达野生型 NGLY1 抑制铁死亡的发生。有趣的是, 缺乏 NFE2L1 的细胞中, SLC7A11、FSP1 表达和 GSH 含量并没有明显的变化; 而在缺失 GPX4 的细胞中, 过表达 NFE2L1 并不能抑制铁死亡, 这表明 GPX4 可能是 NFE2L1 抑制细胞铁死亡的必要条件。

### 3.1.3 NFE2L1上调HJURP抑制细胞铁死亡

Holliday 交叉识别蛋白 (holliday junction recognition protein, HJURP) 是影响染色体分离和细胞分裂的关键着丝粒蛋白。Luo 等<sup>[45]</sup> 研究报道, 高表达 HJURP 的肝癌组织铁死亡评分显著降低。Zhang 等<sup>[29]</sup> 发现, NFE2L1 通过转录调节 HJURP 抑制口腔鳞癌细胞铁死亡; 生物信息学分析显示, HJURP 的启动子存在 NFE2L1 结合位点, 过表达 NFE2L1, 上调 HJURP、SLC7A11、GPX4 的表达, 在过表达 NFE2L1 的细胞中干扰 HJURP 则抑制 SLC7A11、GPX4 的表达, 进而促进脂质过氧化, 诱导口腔鳞癌细胞铁死亡。

## 3.2 NFE2L2与细胞铁死亡

人源 *NFE2L2* 基因位于染色体 2q31.2, 表达的蛋白质包含 589 个氨基酸残基<sup>[46]</sup>。与 NFE2L1 的 *N*-糖基化修饰途径不同, 细胞中的 NFE2L2 主要受 Keap1-CUL3-RBX1 (kelch-like ECH-associated protein 1-cullin3-ring box protein 1) E3 泛素连接酶复合物的调控<sup>[47]</sup>, 正常情况下, NFE2L2 与 Keap1 结合被泛素化降解, 转录活性受到抑制, 当氧化应激增加时, NFE2L2 移位入核, 激活含有 ARE 等元件的基因转录, 调节氧化还原稳态。

NFE2L2 参与维持线粒体功能, 调节脂质和铁等物质的代谢<sup>[48]</sup>。值得注意的是, NFE2L2 靶基因表达的蛋白质大部分也参与调节细胞铁死亡, 例如铁蛋白、血红素加氧酶 -1 (heme oxygenase 1, HO-1)、金属硫蛋白、谷氨酸 - 半胱氨酸连接酶催化亚基与调节亚基、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶和谷胱甘肽硫转移酶等<sup>[49-53]</sup>。

### 3.2.1 NFE2L2调节铁代谢稳态介导细胞铁死亡

细胞的铁含量主要受 TFR1、铁转运蛋白 (ferroportin, FPN)、二价金属转运蛋白 1 (divalent metal transporter 1, DMT1)、铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 等调控, 并且研究表明铁代谢相关蛋白参与调节铁死亡<sup>[11, 54-55]</sup>。研究证实, NFE2L2 通过促进 FTH1、FTL 和 FPN 的表达维持细胞铁代谢稳态, 从而抑制细胞铁死亡<sup>[30-31]</sup>。HO-1 是血红素代谢的限速酶, 催化血红素降解为胆绿素、一氧化碳和  $\text{Fe}^{2+}$ , 胆绿素进一步代谢为具有抗氧化功能的胆红素<sup>[56]</sup>, 表明 HO-1 对铁死亡具有抑制或促进功能, 这可能取决于细胞类型或实验条件。研究证明, HO-1 的表达或活性升高增加细胞  $\text{Fe}^{2+}$  的水平, 升高的  $\text{Fe}^{2+}$  不能被铁蛋白储存时, 促进 Fenton 反应和脂质过氧化发生, 从而诱导铁死亡<sup>[57-58]</sup>。当 ROS 水平升高时, 作为 NFE2L2 的经典下游基因, HO-1 的表达升高, 减少氧化应激损伤和氧化产物的产生, 发挥抗氧化作用, 抑制铁死亡<sup>[26]</sup>。此外, NFE2L2 可上调溶质载体家族成员 48 成员 A1 (solute carrier family 48 member 1, SLC48A1) 和铁螯合酶 (ferrochelatase, FECH) 的表达, 减少血红素的合成和降解, 通过调节铁 / 血红素稳态抑制细胞铁死亡<sup>[59-60]</sup>。

在低游离铁条件下, 铁调节蛋白 2 (iron regulatory protein 2, IRP2) 与 FTH1 和 FTL 的 mRNA 5' 非翻译区的铁响应元件结合抑制铁蛋白的合成, 从而增加细胞内游离铁水平<sup>[32]</sup>。含 HECT 和 RLD 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2 (HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2, HERC2) 是 F-box 和富含亮氨酸的重复蛋白 5 (F-box and leucine rich repeat protein 5, FBXL5) 和核受体协同激活剂 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 的泛素连接酶, 负责 NCOA4 和 FBXL5 的降解。FBXL5 和 NCOA4 在铁稳态调节中发挥重要作用。在铁浓度较高时, FBXL5 与 HERC2 结合, 增强 IRP2 的泛素化降解, 从而促进铁蛋白的合成。NCOA4 是铁蛋白降解的关键蛋白质, 负责招募铁蛋白到自噬体以进行降解。当 NFE2L2 缺失或活性降低时, HERC2 表达降低, FBXL5 和 NCOA4 稳定性增加, FBXL5 的水平增加导致 IRP2 泛素化修饰增强、稳定性下降, 进而促进铁蛋白的合成, 导致铁稳态失衡, 诱导铁死亡。积累的 NCOA4 促进铁蛋白进入自噬小体, 但由于参与自噬小体 - 溶酶体融合的囊泡相关膜蛋白 8 (vesical associated

membrane protein 8, VAMP8) 表达减少, 自噬小体无法与溶酶体融合, 导致铁蛋白在自噬小体中积累。异常的铁自噬过程增加了细胞内的游离铁水平, 使细胞对铁死亡更加敏感。因此, NFE2L2 通过促进 HERC2 和 VAMP8 的表达, 调节铁代谢稳态和细胞对铁死亡的敏感性<sup>[32]</sup>。

### 3.2.2 NFE2L2通过SLC7A11/GPX4信号抑制细胞铁死亡

GSH 是 GPX4 发挥抗氧化活性的辅因子, GSH 的过度耗竭直接抑制 GPX4 功能。SLC7A11 负责将胱氨酸转运至细胞内, 增加半胱氨酸含量, 促进 GSH 生成。NFE2L2 通过上调 SLC7A11 的表达促进 GSH 的合成, 增强 GPX4 活性而抑制铁死亡<sup>[7]</sup>。研究表明, NFE2L2 还可以促进谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC) 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基 (glutamate-cysteine ligase modifier subunit, GCLM) 的表达, 从而增加 GSH 含量, 通过 GSH-GPX4 信号轴抑制细胞铁死亡<sup>[61]</sup>。

### 3.2.3 NFE2L2调节FSP1抑制细胞铁死亡

FSP1 和 DHODH 分别将质膜和线粒体内膜上的 CoQ<sub>10</sub> 还原为 CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>, CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> 通过抑制脂质过氧化增强细胞对铁死亡的抵抗性。研究表明, FSP1 是 NFE2L2 的靶基因, 当肺癌细胞中的 Keap1 突变或缺陷时, NFE2L2 上调 FSP1 表达, 从而抑制铁死亡<sup>[62]</sup>。同时抑制 NFE2L2 和 FSP1 的表达可以显著促进铁死亡<sup>[63]</sup>。除此之外, 在巨噬细胞中发现过表达 NFE2L2 上调 FSP1 的表达, 减少 ROS 的累积而抑制铁死亡<sup>[64]</sup>。Zhang 等<sup>[65]</sup>发现, 穿心莲内酯通过 NFE2L2-FSP1 途径抑制肾小管上皮细胞铁死亡而减轻脓毒症急性肾损伤。

### 3.2.4 NFE2L2调节脂代谢抑制细胞铁死亡

铁死亡是由多种酶催化多不饱和脂肪酸发生过氧化的过程, 该过程中花生四烯酸 12-脂氧合酶 (arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12) 的活性受 SLC7A11 负调控, NFE2L2 通过上调 SLC7A11 的表达, 降低 ALOX12 活性, 抑制多不饱和脂肪酸过氧化, 从而抑制铁死亡<sup>[66]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 是脂肪细胞和肝细胞中脂质代谢的调节因子。研究表明, PM2.5 介导的慢性阻塞性肺疾病出现铁积累, ROS 升高和 FTH1 表达增强, 铁蛋白自噬激活以及 GPX4 和 NFE2L2 的表达降低。而硫化氢可激活 NFE2L2 和 PPAR $\gamma$ , 上调 GSH 含量和

GPX4 的表达, 抑制脂质过氧化和铁死亡。在 NFE2L2 敲除的小鼠和细胞中, PPAR $\gamma$  的激活和硫化氢对铁死亡的抑制作用均受到明显抑制<sup>[67]</sup>, 表明硫化氢可能通过 NFE2L2 促进 PPAR $\gamma$  的激活, 从而抑制脂质合成和铁死亡。此外, 脱氧雪腐镰刀菌烯醇暴露的小鼠肝脏中, SLC7A11 表达升高、GPX4 表达降低, 膳食补充硒代蛋氨酸后导致 NFE2L2、GPX4 和 PPAR $\gamma$  的表达升高, 这表明硒代蛋氨酸通过激活 NFE2L2 和 PPAR $\gamma$  改善抗氧化能力和脂质代谢, 抵抗铁死亡<sup>[68]</sup>。Lai 等<sup>[69]</sup>研究表明, 在缺氧条件下, PPAR $\gamma$  诱导剂促进 NFE2L2 和 GPX4 的表达, 并下调固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBP1)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1) 和脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 的表达, 从而抑制铁死亡和脂质合成; 但有趣的是, PPAR $\gamma$  和 NFE2L2 相互作用, 沉默 NFE2L2 可以逆转缺氧条件下 PPAR $\gamma$  诱导剂对铁死亡的抑制作用。此外, 铁死亡抑制剂 BH<sub>4</sub> 可抑制脂质过氧化, 而 GCH1 是 BH<sub>4</sub> 生物合成途径的限速酶<sup>[14]</sup>。研究发现, NFE2L2 的激活促进 GCH1 的表达并减少脂肪酸的生成<sup>[70]</sup>, 证明 GCH1 是 NFE2L2 通过脂代谢途径抑制铁死亡的重要靶基因。

## 3.3 NFE2L3与细胞铁死亡

人源 NFE2L3 基因定位染色体 7p15.2, 表达的蛋白质含有 694 个氨基酸残基, 是 CNC-bZIP 转录因子家族中研究最少的成员<sup>[71]</sup>。NFE2L3 能直接调控氧化应激相关基因转录, 在细胞遭受氧化损伤时促进细胞存活<sup>[3]</sup>。虽然 CNC-bZIP 转录因子对细胞氧化还原稳态、蛋白质稳态、细胞增殖等过程的调控作用存在功能重合, 但 NFE2L3 可独立于 NFE2L1 和 NFE2L2 调控细胞黏附、ATP 合成和脂肪酸代谢等生物过程<sup>[3, 49]</sup>。

GPX4 作为一种硒蛋白, 依赖甲羟戊酸途径调节硒代半胱氨酸 tRNA 的成熟来参与抑制铁死亡<sup>[72]</sup>。NFE2L3 可以和 SREBP2 形成转录复合物, 诱导甲羟戊酸途径限速酶 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 的表达<sup>[73]</sup>。研究表明, NFE2L3 在精氨酸依赖下促进雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 在溶酶体的富集<sup>[74]</sup>, 而 mTOR 增加 GPX4 的表达<sup>[75]</sup>。NFE2L3 通过激活 26S 蛋白酶体介导 p53 的类泛素化修饰并降解, 以此促进肝癌细胞增殖<sup>[76]</sup>, 而 p53 被证实通过抑制 SLC7A11 的表达促

进铁死亡。也有研究证实 NFE2L3 可上调 GCLM 的表达<sup>[49]</sup>。以上证据都提示 NFE2L3 可能对铁死亡过程发挥调节作用,但目前为止尚未见相关研究报道,因此深入探究 NFE2L3 是否参与调节细胞铁死亡进程具有重要理论意义。

### 3.4 BACH1与细胞铁死亡

人源 *BACH1* 基因位于染色体 21q21.3,表达的蛋白质含 736 个氨基酸残基。*BACH1* 广泛表达于哺乳动物组织,具有调节表观遗传修饰、血红素稳态、氧化应激和免疫系统的发育等功能<sup>[77-78]</sup>。*BACH1* 在多种恶性肿瘤中高表达,具有调节细胞代谢、肿瘤细胞侵袭转移、细胞增殖和细胞死亡等作用<sup>[79]</sup>。

#### 3.4.1 BACH1调节铁代谢稳态促进细胞铁死亡

*BACH1* 可以抑制 *FTH1*、*FTL* 和 *FPN* 的表达,促进细胞内游离铁浓度增加,加速细胞铁死亡发生<sup>[27]</sup>。*BACH1* 可以与 *HO-1* 的启动子区域结合并抑制其表达,促进铁死亡。有趣的是,在氧化应激下,*NFE2L2* 与 *BACH1* 竞争性结合 *HO-1*,通过激活 *HO-1* 表达增加抗氧化功能,抑制细胞铁死亡<sup>[33]</sup>。

#### 3.4.2 BACH1通过SLC7A11/GSH/GPX4信号轴诱导细胞铁死亡

*BACH1* 通过抑制 *GCLC*、*GCLM* 和 *SLC7A11* 基因的表达而减少 *GSH* 的合成,从而促进铁死亡<sup>[27]</sup>。值得注意的是,突变体 *p53* 可以与 *BACH1* 相互作用,减弱 *BACH1* 对 *SLC7A11* 的抑制作用,从而抑制铁死亡,促进肿瘤生长<sup>[34]</sup>。除此之外,研究证实 *BACH1* 与 *GPX4* 启动子结合,敲降 *BACH1* 可以上调 *GPX4* 的表达<sup>[35]</sup>,表明 *BACH1* 通过抑制以 *GPX4* 为核心的抗氧化系统活性促进细胞铁死亡。

#### 3.4.3 BACH1下调SCD1的表达促进细胞铁死亡

硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, *SCD1*) 可以将饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸,是脂肪酸代谢途径的关键酶。*SCD1* 在肺癌、胃癌和卵巢癌等肿瘤组织高表达,*SCD1* 通过上调铁死亡抑制因子 *SLC7A11* 和 *GPX4* 的表达,增强胃癌细胞对铁死亡的抵抗性<sup>[80]</sup>。研究表明,在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, *ESCC*) 中,过表达 *BACH1* 能增加 *ESCC* 细胞对铁死亡的敏感性,并且 *SCD1* 的表达与 *BACH1* 呈负相关。*BACH1* 通过抑制 *SCD1* 的转录增加脂质过氧化物的积累,从而诱导肿瘤细胞铁死亡<sup>[36]</sup>。

## 4 总结与展望

铁死亡与 ROS 引起的氧化应激密切相关,在氧化还原稳态的调节中,*NFE2L1* 是调节机体氧化还原稳态,维持蛋白质平衡与代谢稳态的重要转录因子;*NFE2L2* 作为重要的抗氧化应激蛋白,能够在应激条件下促进多种抗氧化基因的表达,保护细胞免受氧化应激损伤;而目前对 *NFE2L3* 的研究仍较少,调节氧化还原稳态的具体作用机制尚不明确。*NFE2L2* 作为细胞抗氧化反应的关键调节因子,广泛参与铁和脂质的代谢,参与调节铁死亡,这表明 *NFE2L2* 在铁死亡发生发展过程中发挥重要作用。*BACH1* 通过抑制 *NFE2L2* 的下游靶基因,与 *NFE2L2* 竞争性调节铁死亡。除此之外,*NFE2L1*、*NFE2L3*、*NFE2* 和 *BACH2* 调节铁死亡的研究目前较少,具体的分子调节机制仍有待完善深入。如当 *NFE2L1* 缺失时,调节 *GPX4* 泛素化修饰的关键酶有哪些;除了调节 *GPX4* 的表达,*NFE2L1* 是否参与调节其他铁死亡相关蛋白的表达;敲除 *NFE2L2* 导致游离铁含量增加,但铁蛋白表达升高,其中的分子调节机制是怎样的;*NFE2L3* 是否通过 *HMGCR*、*mTOR* 和 *GCLM* 调节 *GPX4* 的抗氧化活性,从而抑制铁死亡;*NFE2L3* 和 *NFE2L1* 都具有跨膜结构域,*NFE2L3* 自身糖基化修饰是否调节细胞铁死亡,其中的具体分子机制是怎样;这些问题都有待进一步探究。

铁死亡也与多种疾病,包括肿瘤、神经退行性疾病变、急性肾损伤、血液系统疾病和缺血/再灌注的病理生理过程密切相关,激活或阻断铁死亡途径可缓解疾病进展,为疾病的治疗提供新的策略。目前,越来越多的证据表明,铁死亡在肿瘤生物学和癌症治疗中发挥关键作用,肿瘤细胞获得代谢适应,支持其不受控的生长和增殖速度,从而导致 ROS 的高负荷水平。有趣的是,在肿瘤治疗过程中,升高的 ROS 会刺激抗氧化系统,而当癌细胞的抗氧化系统不能及时清除 ROS 时,ROS 的过度积累就会对细胞产生毒性作用,诱导细胞发生凋亡、坏死、铁死亡等<sup>[81]</sup>。因此,ROS 引起的氧化应激和细胞铁死亡深度参与肿瘤的发生、进展及治疗过程。

*CNC-bZIP* 转录因子家族成员 *NFE2L1* 在肿瘤组织表达升高或降低,发挥维持氧化还原平衡和蛋白质稳态的功能,具有肿瘤抑制因子的作用。*NFE2L2* 在肿瘤组织高表达,持续高表达的 *NFE2L2* 增加了癌细胞的抗氧化和解毒能力,增强了癌细胞

的治疗耐药性。同样地, NFE2L3 在大多数肿瘤呈现显著高表达, 并已被证实是 12 种癌症类型中 127 种显著突变的基因之一, 发挥肿瘤促进因子的功能。鉴于 CNC-bZIP 家族成员在不同肿瘤组织差异表达的特点, 并且调控铁死亡的分子靶标和分子机制不同, 选择性靶向不同的 CNC-bZIP 分子扰乱肿瘤细胞氧化还原稳态, 调控细胞铁死亡, 可为相关肿瘤的治疗提供潜在分子靶点。

### [参 考 文 献]

- [1] Johnsen O, Skammelsrud N, Luna L, et al. Small Maf proteins interact with the human transcription factor TCF11/Nrf1/LCR-F1. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24: 4289-97
- [2] 杨婧, 高烂宇, 阳艺琳, 等. 跨膜转录因子Nrf3的分子结构及生物学功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49: 1471-81
- [3] Ibrahim L, Mesgarzadeh J, Xu I, et al. Defining the functional targets of cap'n'collar transcription factors NRF1, NRF2, and NRF3. *Antioxidants*, 2020, 9: 1025
- [4] Li C, Sun G, Chen B, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105933
- [5] Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death. *Cell Res*, 2022, 32: 417-8
- [6] Leung HHL, Perdomo J, Ahmadi Z, et al. NETosis and thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun*, 2022, 13: 5206
- [7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060-72
- [8] Li Y, Zeng X, Lu D, et al. Erastin induces ferroptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis. *Hum Reprod*, 2021, 36: 951-64
- [9] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*, 2008, 15: 234-45
- [10] Li Q, Peng F, Yan X, et al. Inhibition of SLC7A11-GPX4 signal pathway is involved in aconitine-induced ferroptosis *in vivo* and *in vitro*. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116029
- [11] Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 822
- [12] Shin D, Kim EH, Lee J, et al. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 454-62
- [13] Yang M, Tsui MG, Tsang JKW, et al. Involvement of FSP1-CoQ<sub>10</sub>-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 468
- [14] Kraft VAN, Bezzian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/ tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6: 41-53
- [15] Zhang W, Wang J, Liu Z, et al. Iron-dependent ferroptosis participated in benzene-induced anemia of inflammation through IRP1-DHODH-ALOX12 axis. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193: 122-33
- [16] Hirata Y, Cai R, Volchuk A, et al. Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis. *Curr Biol*, 2023, 33: 1282-94
- [17] Cui S, Ghai A, Deng Y, et al. Identification of hyperoxidized PRDX3 as a ferroptosis marker reveals ferroptotic damage in chronic liver diseases. *Mol Cell*, 2023, 83: 3931-9
- [18] Liu X, Xu C, Xiao W, et al. Unravelling the role of NFE2L1 in stress responses and related diseases. *Redox Biol*, 2023, 65: 102819
- [19] Li S, Wen P, Zhang D, et al. PGAM5 expression levels in heart failure and protection ROS-induced oxidative stress and ferroptosis by Keap1/Nrf2. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45: 2162537
- [20] Cai BQ, Chen M, Chen MW, et al. Nrf3 alleviates oxidative stress and promotes the survival of colon cancer cells by activating AKT/BCL-2 signal pathway. *Open Life Sci*, 2023, 18: 20220790
- [21] Wiel C, Le Gal K, Ibrahim MX, et al. BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis. *Cell*, 2019, 178: 330-45
- [22] Sekine H, Okazaki K, Kato K, et al. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1. *Mol Cell Biol*, 2018, 38: e00252-18
- [23] Kotschi S, Jung A, Willemsen N, et al. NFE2L1-mediated proteasome function protects from ferroptosis. *Mol Metab*, 2022, 57: 101436
- [24] Forcina GC, Pope L, Murray M, et al. Ferroptosis regulation by the NGLY1/NFE2L1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2118646119
- [25] Yi M, Cruz Cisneros L, Cho EJ, et al. Nrf2 pathway and oxidative stress as a common target for treatment of diabetes and its comorbidities. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 821
- [26] Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1. *Aging*, 2020, 12: 12943-59
- [27] Nishizawa H, Matsumoto M, Shindo T, et al. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *J Biol Chem*, 2020, 295: 69-82
- [28] Li X, Peng X, Zhou X, et al. Small extracellular vesicles delivering lncRNA WAC-AS1 aggravate renal allograft ischemia-reperfusion injury by inducing ferroptosis propagation. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 2167-86
- [29] Zhang M, Wang Z, Yang G, et al. NFE2L1 restrains ferroptosis by transcriptionally regulating HJURP and



- participates in the progress of oral squamous cell carcinoma. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55: 467-78
- [30] Long Q, Li T, Zhu Q, et al. SuanZaoRen decoction alleviates neuronal loss, synaptic damage and ferroptosis of AD via activating DJ-1/Nrf2 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117679
- [31] Zhang J, Zhang L, Yao G, et al. NRF2 is essential for iron-overload stimulated osteoclast differentiation through regulation of redox and iron homeostasis. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39: 3305-21
- [32] Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8. *Sci Adv*, 2023, 9: eade9585
- [33] Hu D, Zhang Z, Luo X, et al. Transcription factor BACH1 in cancer: roles, mechanisms, and prospects for targeted therapy. *Biomark Res*, 2024, 12: 21
- [34] Su Z, Kon N, Yi J, et al. Specific regulation of BACH1 by the hotspot mutant p53R175H reveals a distinct gain-of-function mechanism. *Nat Cancer*, 2023, 4: 564-81
- [35] Yao B, Cai Y, Wan L, et al. BACH1 promotes intervertebral disc degeneration by regulating HMOX1/GPX4 to mediate oxidative stress, ferroptosis, and lipid metabolism in nucleus pulposus cells. *J Gene Med*, 2023, 25: e3488
- [36] Xie X, Tian L, Zhao Y, et al. BACH1-induced ferroptosis drives lymphatic metastasis by repressing the biosynthesis of monounsaturated fatty acids. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 48
- [37] Cui Q, Fu J, Hu Y, et al. Deficiency of long isoforms of Nfe2l1 sensitizes MIN6 pancreatic  $\beta$  cells to arsenite-induced cytotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 329: 67-74
- [38] Lou B, Hu Y, Lu X, et al. Long-isoform NRF1 protects against arsenic cytotoxicity in mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells by suppressing mitochondrial ROS and facilitating arsenic efflux. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 407: 115251
- [39] Hamazaki J, Murata S. ER-resident transcription factor Nrf1 regulates proteasome expression and beyond. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3683
- [40] Yang L, Chen X, Yang Q, et al. Broad spectrum deubiquitinase inhibition induces both apoptosis and ferroptosis in cancer cells. *Front Oncol*, 2020, 10: 949
- [41] Conlon M, Poltorack CD, Forcina GC, et al. A compendium of kinetic modulatory profiles identifies ferroptosis regulators. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 665-74
- [42] Bartelt A, Widenmaier SB, Schlein C, et al. Brown adipose tissue thermogenic adaptation requires Nrf1-mediated proteasomal activity. *Nat Med*, 2018, 24: 292-303
- [43] Dirac-Svejstrup AB, Walker J, Faull P, et al. DDI2 is a ubiquitin-directed endoprotease responsible for cleavage of transcription factor NRF1. *Mol Cell*, 2020, 79: 332-41. e7
- [44] Yoshida Y, Asahina M, Murakami A, et al. Loss of peptide: *N*-glycanase causes proteasome dysfunction mediated by a sugar-recognizing ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2102902118
- [45] Luo D, Liao S, Liu Y, et al. Holliday cross-recognition protein HJURP: association with the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma and with patient prognosis. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610506
- [46] 刘远凤, 赵冬, 封少龙. 人Nrf2蛋白的结构与功能分析. *实用预防医学*, 2021, 28: 166-70
- [47] Lu K, Alcivar AL, Ma J, et al. NRF2 induction supporting breast cancer cell survival is enabled by oxidative stress-induced DPP3-KEAP1 interaction. *Cancer Res*, 2017, 77: 2881-92
- [48] Dodson M, de la Vega MR, Cholanians AB, et al. Modulating NRF2 in disease: timing is everything. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 555-75
- [49] Liu P, Kerins MJ, Tian W, et al. Differential and overlapping targets of the transcriptional regulators NRF1, NRF2, and NRF3 in human cells. *J Biol Chem*, 2019, 294: 18131-49
- [50] Salama SA, Abd-Allah GM, Mohamadin AM, et al. Ergothioneine mitigates cisplatin-evoked nephrotoxicity via targeting Nrf2, NF- $\kappa$ B, and apoptotic signaling and inhibiting  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *Life Sci*, 2021, 278: 119572
- [51] Duan X, Li J, Cui J, et al. Anti-inflammatory activity of *Anchusa italica* Retz. in LPS-stimulated RAW264.7 cells mediated by the Nrf2/HO-1, MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114899
- [52] Liu J, Yang G, Zhang H. Glyphosate-triggered hepatocyte ferroptosis via suppressing Nrf2/GSH/GPX4 axis exacerbates hepatotoxicity. *Sci Total Environ*, 2023, 862: 160839
- [53] Anandhan A, Dodson M, Schmidlin CJ, et al. Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis. *Cell Chem Biol*, 2020, 27: 436-47
- [54] Fuhrmann DC, Mondorf A, Beifuß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670
- [55] Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 478-90
- [56] Wei R, Zhao Y, Wang J, et al. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2703-17
- [57] Han S, Lin F, Qi Y, et al. HO-1 contributes to luteolin-triggered ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma via increasing the labile iron pool and promoting lipid peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3846217
- [58] Chang LC, Chiang SK, Chen SE, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis. *Cancer Lett*, 2018, 416: 124-37
- [59] Yang C, Wang T, Zhao Y, et al. Flavonoid 4,4'-dimethoxychalcone induced ferroptosis in cancer cells by synergistically activating Keap1/Nrf2/HMOX1 pathway and inhibiting FECH. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188: 14-23
- [60] Gbotosho OT, Ghosh S, Kapetanaki MG, et al. Cardiac

- expression of HMOX1 and PGF in sickle cell mice and haem-treated wild type mice dominates organ expression profiles via Nrf2 (Nfe2l2). *Br J Haematol*, 2019, 187: 666-75
- [61] Xu Y, Li Y, Li J, et al. Ethyl carbamate triggers ferroptosis in liver through inhibiting GSH synthesis and suppressing Nrf2 activation. *Redox Biol*, 2022, 53: 102349
- [62] Koppula P, Lei G, Zhang Y, et al. A targetable CoQ-FSP1 axis drives ferroptosis- and radiation-resistance in KEAP1 inactive lung cancers. *Nat Commun*, 2022, 13: 2206
- [63] Kim JW, Kim MJ, Han TH, et al. FSP1 confers ferroptosis resistance in KEAP1 mutant non-small cell lung carcinoma in NRF2-dependent and -independent manner. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 567
- [64] Yang M, Shen Z, Zhang X, et al. Ferroptosis of macrophages facilitates bone loss in apical periodontitis via NRF2/FSP1/ROS pathway. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208: 334-47
- [65] Zhang Y, Zeng Y, Huang M, et al. Andrographolide attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis through the Nrf2/FSP1 pathway. *Free Radic Res*, 2024, 58: 156-69
- [66] Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 579-91
- [67] Wang Y, Liao S, Pan Z, et al. Hydrogen sulfide alleviates particulate matter-induced emphysema and airway inflammation by suppressing ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2022, 186: 1-16
- [68] Fan S, Lin L, Li P, et al. Selenomethionine protects the liver from dietary deoxynivalenol exposure via Nrf2/PPAR $\gamma$ -GPX4-ferroptosis pathway in mice. *Toxicology*, 2024, 501: 153689
- [69] Lai W, Yu L, Deng Y. PPAR $\gamma$  alleviates preeclampsia development by regulating lipid metabolism and ferroptosis. *Commun Biol*, 2024, 7: 429
- [70] Xue J, Yu C, Sheng W, et al. The Nrf2/GCH1/BH4 axis ameliorates radiation-induced skin injury by modulating the ROS cascade. *J Invest Dermatol*, 2017, 137: 2059-68
- [71] Saliba J, Coutaud B, Makhani K, et al. Loss of NFE2L3 protects against inflammation-induced colorectal cancer through modulation of the tumor microenvironment. *Oncogene*, 2022, 41: 1563-75
- [72] Zhang W, Lin X, Chen S. Cysteinyl-tRNA synthetase 1 promotes ferroptosis-induced cell death via regulating GPX4 expression. *J Oncol*, 2022, 2022: 4849174
- [73] Waku T, Hagiwara T, Tamura N, et al. NRF3 upregulates gene expression in SREBP2-dependent mevalonate pathway with cholesterol uptake and lipogenesis inhibition. *iScience*, 2021, 24: 103180
- [74] Hirose S, Waku T, Tani M, et al. NRF3 activates mTORC1 arginine-dependently for cancer cell viability. *iScience*, 2023, 26: 106045
- [75] Zhang Y, Swanda R V, Nie L, et al. mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation. *Nat Commun*, 2021, 12: 1589
- [76] Ren Y, Yang J, Ding Z, et al. NFE2L3 drives hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating the proteasome-dependent degradation of ISGylated p53. *Cancer Sci*, 2023, 114: 3523-36
- [77] Jia M, Li Q, Guo J, et al. Deletion of BACH1 attenuates atherosclerosis by reducing endothelial inflammation. *Circ Res*, 2022, 130: 1038-55
- [78] Fige É, Szendrei J, Sós L, et al. Heme oxygenase-1 contributes to both the engulfment and the anti-inflammatory program of macrophages during efferocytosis. *Cells*, 2021, 10: 652
- [79] Cohen B, Tempelhof H, Raz T, et al. BACH family members regulate angiogenesis and lymphangiogenesis by modulating VEGFC expression. *Life Sci Alliance*, 2020, 3: e202000666
- [80] Wang C, Shi M, Ji J, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging*, 2020, 12: 15374-91
- [81] He L, He T, Farrar S, et al. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 532-53