

---

# 脂质过氧化的感知分子及其调控铁死亡机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17290.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

脂质过氧化的感知分子及其调控铁死亡机制获揭示。中山大学肿瘤防治中心教授朱孝峰和邓蓉团队通过成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9（CRISPR-Cas9）及激酶抑制剂库筛选，发现蛋白激酶C- $\beta$ 亚型（PKC $\beta$ ）发挥促进铁死亡的作用。相关研究近日在线发表于《自然—细胞生物学》。朱孝峰和邓蓉为该论文通讯作者，中山大学肿瘤防治中心张海亮博士为第一作者。

铁死亡（Ferroptosis）是铁依赖的，脂质过氧化驱动的细胞程序性死亡方式。铁死亡与很多病理过程相关，如缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、肿瘤等。有研究报道肿瘤的免疫治疗及放射治疗能通过诱导铁死亡抑制肿瘤生长。此外，肿瘤细胞通过淋巴道转移过程中吸收周围油酸，改变细胞膜质构成逃避铁死亡，促进转移。

鉴于铁死亡在肿瘤恶性进展及治疗中的重要作用，对铁死亡核心机制的阐明将为铁死亡在临床上的应用打下坚实基础。就目前而言，铁死亡相关的脂质过氧化清除与生成机制已有较多报道，但是，在铁死亡执行过程中，脂质过氧化的感知分子及其调控铁死亡作用机制尚不清楚。

研究人员通过成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9（CRISPR-Cas9）及激酶抑制剂库筛选，发现蛋白激酶C- $\beta$ 亚型（PKC $\beta$ ）发挥促进铁死亡的作用。进一步鉴定了PKC $\beta$ 是脂质过氧化物的感知分子，PKC $\beta$ 的激活是铁死亡执行所必需的。

为阐明PKC $\beta$ 诱导肿瘤细胞铁死亡的分子机制，研究人员利用免疫共沉淀、磷酸化位点预测、体外激酶、特异性磷酸化抗体制备及脂质组学等方法证实，PKC $\beta$ 磷酸化ACSL4 T328位点，促进ACSL4激活。激活的ACSL4显著促进含不饱和脂肪酸磷脂的合成，进一步诱导脂质过氧化物的产生。这样，脂质过氧化-PKC $\beta$ -ACSL4正反馈轴的持续运转，启动了脂质过氧化的快速扩增过程，最终诱导铁死亡的发生。

研究人员在铁死亡相关的动物模型中进一步证实PKC $\beta$ 磷酸化ACSL4迅速扩增脂质过氧化的过程在铁死亡中的作用。发现与ACSL4-WT（野生型ACSL4）相比，ACSL4-T328A（磷酸化失活突变型ACSL4）肿瘤对PD-1抗体敏感性下降。同样，敲除PKC $\beta$ 显著抑制肿瘤对PD-1抗体的敏感性，过表达PKC $\beta$ 能回复肿瘤的免疫治疗疗效，且铁死亡抑制剂显著抑制PKC $\beta$ 介导的免疫治疗疗效增强。这表明PKC $\beta$ -ACSL4通过促进铁死亡增强免疫治疗疗效，提示PKC $\beta$ 及ACSL4可作为肿瘤免疫治疗疗效的分子标记物和靶标。

该研究发现了铁死亡过程中脂质过氧化感知分子PKC $\beta$ ；揭示了PKC $\beta$ 介导脂质过氧化迅速扩增促进铁死亡的分子机制；提示脂质过氧化-PKC $\beta$ -ACSL4正反馈通路可为肿瘤等铁死亡相

---

关的疾病治疗提供分子标志物及新靶标。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41556-021-00818-3>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：朱孝峰等 来源：《自然—细胞生物学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发