

综述

SLC7A11的调控机制及其在心血管疾病中的作用

罗豪, 刘延旭, 文聪, 岳荣川*

(川北医学院附属医院心血管内科, 南充 637000)

摘要: 溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11/xCT)作为一种胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白, 参与氨基酸在质膜上的转运, 调节细胞铁死亡的发生机制。近年来, 越来越多的研究表明, SLC7A11与心血管系统疾病的发生、发展密切相关。本文综述了SLC7A11的结构、功能、调控机制及其在心血管疾病发展中的作用机理, 旨在寻找与心血管疾病防治相关的潜在靶点。

关键词: 溶质载体家族7成员11; 心血管疾病; 双硫死亡; 铁死亡; 表观遗传调控

The regulatory mechanism of SLC7A11 and its roles in cardiovascular diseases

LUO Hao, LIU Yanxu, WEN Cong, YUE Rongchuan*

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract: The solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11/xCT) serves as a reverse transporter for cystine/glutamic acid, playing a crucial role in amino acid transportation across the plasma membrane. Additionally, it regulates the mechanism of ferroptosis within cells. In recent years, researches have demonstrated the close association between SLC7A11 and the occurrence and progression of cardiovascular disease. This review aims to explore the structure, function, and regulatory mechanisms of SLC7A11, while also examines its impact on the development of cardiovascular diseases. The ultimate objective is to identify potential targets that can be targeted for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key Words: solute carrier family 7 member 11; cardiovascular disease; disulfidptosis; ferroptosis; epigenetic regulation

心血管疾病是一类涉及心脏或血管的疾病, 通常包括心肌病、心肌梗死和心力衰竭等。虽然近年来心血管疾病的防治手段日益成熟, 但在全球范围内, 心血管系统疾病带来的身心危害仍是人们面临的巨大挑战^[1], 其发展机制尚未完全明确、治疗靶点仍存在争议、防治形势依旧严峻。因此, 迫切需要寻找心血管疾病防治的新靶点。

以氨基酸为基本单位构成的蛋白质, 是生物体

内最重要的分子物质之一, 承担着人体内的各种生物学功能^[2], 其中转运蛋白在细胞内的物质调控更是起着关键作用。膜转运蛋白质介导氨基酸在细胞内外、细胞之间的传递, 其亚基结构或功能紊乱则会导致内环境稳态的破坏, 从而引发各种疾病^[3]。SLC7A11作为一种膜转运蛋白, 其介导的铁死亡与肿瘤疾病的发生机制一直以来是临床研究的热点。近年来越来越多的研究发现, SLC7A11与

收稿日期: 2023-07-20

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81600232); 中央引导地方科技发展项目(2022ZYD0056)

第一作者: E-mail: 1109220915@qq.com

*通信作者: E-mail: yyc@nsmc.edu.cn

心血管疾病密切相关。本文总结了SLC7A11的结构、功能、调控机制以及与心血管疾病的关系，并尝试揭示其在心血管疾病防治中的潜在应用价值。

1 SLC7A11的结构与功能

溶质载体家族(solute carrier family, SLC)作为最重要的膜转运蛋白家族之一，共包含52个亚家族和400多个成员，其中SLC7亚家族分为2个亚群，包括L-型氨基酸转运蛋白(L-type amino acid transporters, LATs)和阳离子氨基酸转运蛋白(cationic amino acid transporters, CATs)，本文介绍的SLC7A11属于LATs亚群^[4]。SLC7A11基因位于4号染色体长臂2区8带至3区2带，是一种12次跨膜蛋白，包含了N-端和C-端，主要负责转运活性，调节细胞内外胱氨酸和谷氨酸的水平。作为伴侣蛋白，SLC3A2维持SLC7A11稳定性并调节其向细胞膜的运输^[5]。SLC7A11作为轻链特异性亚基与重链调节亚基SLC3A2共同组成胱氨酸/谷氨酸反转运体(the cystine/glutamate antiporter, System Xc-)^[6]，System Xc-为钠离子非依赖性氨基酸转运系统，对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性，能按照1:1的比例摄取胞外的胱氨酸并释放胞内的谷氨酸^[7]，进入胞内的胱氨酸在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)参与下还原为无毒的半胱氨酸，半胱氨酸则是合成还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)所必需的前体物质，GSH作为内源性抗氧化应激的主要辅助因子^[8]，通过维持谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性，从而保护机体免受氧化应激损伤。当SLC7A11水平下调时，通过一系列反应间接抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)消除剂GPX4的活性，导致体内脂质过氧化物堆积以及线粒体内ROS的异常累积，而ROS通过氧化应激诱导的蛋白质修饰可以改变蛋白质结构并破坏其功能，破坏胞内抗氧化系统的平衡，从而导致细胞功能障碍发生铁死亡。因此，SLC7A11是调节铁死亡的关键蛋白之一^[9-11]。

SLC7A11不仅在防御氧化应激和介导铁死亡中起着重要作用，而且还影响肿瘤微环境，与机体恶性肿瘤的治疗以及耐药性有着密切关联^[12]。最

新的研究表明，在葡萄糖饥饿的诱导条件下，SLC7A11高表达的细胞无法通过葡萄糖-磷酸戊糖途径生成足够的NADPH，而胱氨酸还原为半胱氨酸的过程高度依赖在NADPH的参与，NADPH生成不足加之被大量消耗，导致胱氨酸等二硫化物有毒物质异常累积，诱导肌动蛋白细胞骨架蛋白二硫键交联以及细胞骨架收缩，从而引起二硫化物应激和细胞死亡，并证实了这种死亡方式是一种不同于坏死、凋亡、自噬和铁死亡的新型细胞死亡，被命名为双硫死亡^[13]。

2 调控SLC7A11的机制

细胞通过表观遗传修饰等机制，从转录调控、染色质重塑、维持转运蛋白活性、翻译后修饰等多种方面对SLC7A11的表达和活性进行严格的调控(图1)。

2.1 转录对SLC7A11的调控

2.1.1 转录激活

已知激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)和核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)是调控SLC7A11表达的两个主要转录因子。ATF4是碱性亮氨酸拉链蛋白家族之一，作为线粒体应激调控的关键物质，参与了氨基酸生物合成和基因转录，介导细胞存活以及机体氧化稳态，并在多种微环境诱导的整合应激反应中升高^[14]。SLC7A11作为ATF4的转录靶点之一^[15]。当体内微环境稳态发生应激破坏时，ATF4被激活且进一步与SLC7A11的启动子结合并增强其表达，反之，SLC7A11的过表达可以逆转ATF4缺失表型的活性^[16]。用阿霉素处理的小鼠心肌细胞表现出明显的心脏毒性，可通过激活Nrf2从而显著上调血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, Hmox1)水平，而Hmox1进一步分解血红素产生游离的 Fe^{2+} ， Fe^{2+} 在线粒体中累积进而导致膜脂质过氧化，如通过靶向线粒体抗氧化处理则可逆转该过程，这种作用在Nrf2因子缺陷的小鼠中消失^[17]。并且Nrf2激活上调Hmox1的同时可以使SLC7A11蛋白水平代偿性增加。与此一致的是，敲低Nrf2则可以显著降低SLC7A11的表达水平，并导致脂质过氧化物的积累^[18]。此外，铁离子还可通过ROS-Nrf2系统途径调节SLC7A11的转

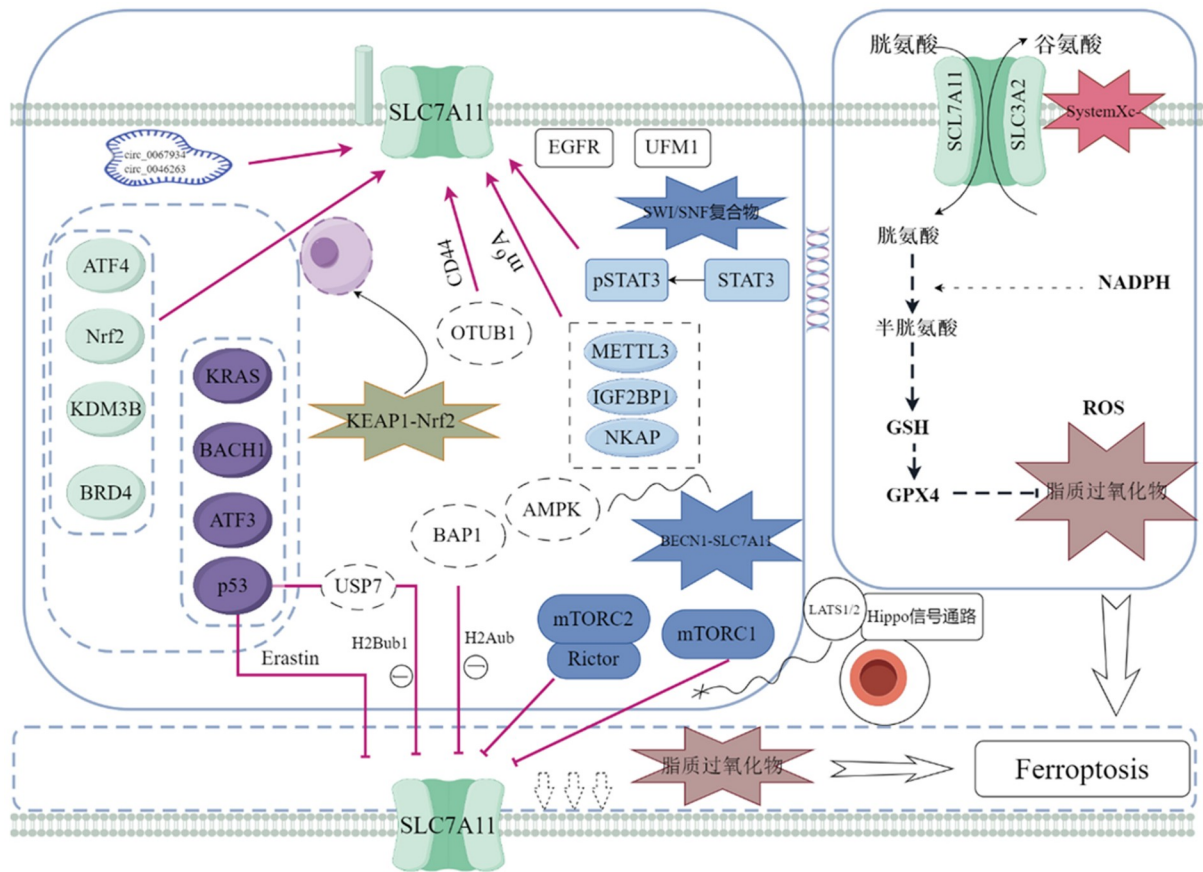


图1 参与SLC7A11的调控机制

录水平^[19]。组蛋白去甲基化酶3B(histone lysine demethylase 3B, KDM3B)也是参与SLC7A11转录调节的潜在表观遗传学因子, KDM3B通过抑制SLC7A11启动子上的组蛋白H3第9位赖氨酸甲基化从而激活SLC7A11的转录, 并且KDM3B还可与ATF4协同上调SLC7A11的表达水平^[20]。通常情况下, Nrf2还可与Kelch样ECH关联蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)在细胞质中结合, 在受到氧化应激刺激时, Nrf2被释放并转移到细胞核, 与其靶基因启动子中的抗氧化反应元件结合, 从而激活SLC7A11的转录^[21]。

circRNA是一种单链共价闭合的内源性非编码RNA, 常作为“分子海绵”吸附在miRNA表面, 调控下游靶基因的表达^[22]。其中, circ_0067934可通过抑制癌细胞中的miR-545-3p而上调SLC7A11的表达, 从而调节癌细胞的生长发育和铁死亡^[23]。此外, miR-34c-3p/SLC7A11轴也是促进内皮素诱导的口腔鳞状细胞癌铁死亡的潜在通路^[24], Pan

等^[25]的研究还表明, 源自*P4HB*基因的circ_0046263可通过调节miR-1184/SLC7A11轴来作为肺腺癌的铁死亡抑制剂。

溴结构域蛋白4(bromodomain containing protein 4, BRD4)是一种基因转录的超级增强子, 能与乙酰化的组蛋白结合, 调节细胞复制与转录, 进而影响细胞周期分化^[26], 而JQ1作为BRD4的抑制剂, 可以抑制组蛋白甲基转移酶G9a或促进NAD依赖性去乙酰化酶(NAD-dependent histone deacetylase Sirt1, SIRT1)的表达^[27]。进一步的研究表明, BRD4的表达与GPX4、SLC7A11和SLC3A2表达呈同向关系, BRD4可上调SLC7A11的水平, 而在JQ1的处理下可通过抑制组蛋白发生甲基化或乙酰化, 从而下调SLC7A11的表达水平, 促进铁死亡的发生^[28]。

2.1.2 转录抑制

不同于ATF4的转录增强作用, ATF3通过直接与*SLC7A11*启动子结合并以不依赖于p53的方式抑制

SLC7A11表达^[29]。而p53作为常见的抑癌基因,编码和表达p53蛋白,并以特异性方式参与到细胞周期停滞、DNA修复、细胞凋亡等转录调控过程^[30],p53可通过抑制SLC7A11的表达,从而抑制胱氨酰摄取导致铁死亡,在Erastin诱导的铁死亡中,激活的p53作为SLC7A11的转录后抑制因子诱导ROS生成^[31]。p53^{3KR}作为一种乙酰化缺陷突变体,其赖氨酸被取代,虽不能参与转录调控,但在ROS的应激下仍保留了调节SLC7A11表达的能力^[32],而另一种乙酰化缺陷突变体p53^{4KR98},则不能下调SLC7A11的表达^[33]。不同的是,原癌基因KRAS的激活可增加SLC7A11的表达水平,该过程可依赖或独立于Nrf2^[34]。此外,转录因子BTB和CNC同源物1(BTB domain and CNC homolog 1, BACH1)的功能结构包括N-端BTB/POZ结构域和C-端bZIP结构域,可通过介导激活或抑制靶基因的转录而发挥作用^[35]。相关研究发现,SLC7A11在BACH1^{-/-}小鼠胚胎成纤维细胞中的表达高于野生型小鼠,表明BACH1与SLC7A11的调控区域结合以此抑制其表达^[36]。

2.2 翻译后修饰对SLC7A11的调控

2.2.1 泛素化

泛素化作为蛋白质翻译后修饰的方式之一,在蛋白质数量、活性以及相互作用中发挥着不可替代的调控功能,可以促进蛋白质被蛋白酶体降解,但这一过程可被去泛素化酶逆转^[37]。有研究表明,SLC7A11的N-端结构域和C-端结构域分别为卵巢肿瘤结构域泛素醛结合蛋白1(ovarian tumor domain ubiquitin aldehyde binding 1, OTUB1)和CD44作用的结构位点:OTUB1作为一种卵巢肿瘤家族成员的去泛素化酶,可以不依赖p53通路而直接成为SLC7A11蛋白稳定性的关键调节因子,其失活将导致SLC7A11水平的下调;而CD44是一种细胞表面的跨膜糖蛋白,在肿瘤细胞中CD44作为细胞黏附分子促进OTUB1的募集来增加SLC7A11的稳定性,通过促进SLC7A11与OTUB1的相互作用可降低细胞对氧化应激和铁死亡的敏感性^[38]。肿瘤抑制因子BRCA1相关蛋白1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)编码一种核去泛素化酶,以减少染色质上的组蛋白2A泛素化(histone 2A ubiquitination, H2Aub),BAP1可降低SLC7A11启

动子上H2Aub的占有率,并以去泛素化依赖的方式抑制SLC7A11的表达^[39]。而组蛋白H2B的单泛素化修饰(histone H2B monoubiquitination, H2Bub1)可通过对下游SLC7A11的调控从而参与铁死亡的调节,具体表现为p53通过促进泛素特异性蛋白酶7(ubiquitin-specific protease 7, USP7)的核转位来负向调节H2Bub1的水平,从而降低了H2Bub1在SLC7A11基因调控区的占据并抑制SLC7A11的表达^[40]。此外,三基序蛋白26(tripartite motif-containing protein 26, TRIM26)作为一种E3泛素连接酶,通过介导SLC7A11的泛素化,可以促进肝星状细胞发生铁死亡并抑制肝纤维化^[41]。

2.2.2 磷酸化

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种高度保守的蛋白激酶,存在于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)两个相互独立的蛋白质复合体上,参与调控基因表达、能量代谢、蛋白质翻译等重要代谢过程^[42]。SLC7A11不仅受到mTORC1的调节,同时也可由mTORC2调控其活性。高细胞密度可激活Hippo途径中的LATS1/2激酶,导致mTORC1的组成部分发生磷酸化而失去活性,从而阻止mTORC1在溶酶体中降解SLC7A11^[43,44]。此外,通过细胞培养稳定同位素标记技术,并对SLC7A11结合的免疫沉淀复合物进行定量液相色谱-串联质谱分析,鉴定mTORC2的核心成分Rictor和mTOR为潜在的SLC7A11结合伴侣,并且在此过程没有检测到AGC激酶,进一步研究发现,SLC7A11的N-端缺失完全消除了其受到的磷酸化,但C-端的缺失对SLC7A11磷酸化没有影响,表明mTORC2直接通过磷酸化SLC7A11的N-端胞质结构域上的第26号丝氨酸位点来抑制其活性,从而控制胱氨酸的摄取和谷胱甘肽的代谢,并且这一过程不受AGC激酶的影响^[45]。自噬相关基因BECN1已被证明可以在细胞代谢的各种信号通路中与不同的蛋白质相互作用。有研究证实了AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)介导的BECN1磷酸化可以直接与SLC7A11相互作用形成

BECN1-SLC7A11复合物, 以此抑制System Xc-的活性, 而BECN1磷酸化缺陷突变体则可逆转这种现象^[46,47]。此外, 信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一个由770个氨基酸组成的蛋白质, 参与细胞增殖、分化等多种信号通路^[48]。在响应机体组织损伤时, STAT3被激活为磷酸化STAT3(pSTAT3)并作为增强炎症反应的警告信号, 增加溶酶体膜的通透性^[49]。进一步的研究表明, STAT3的磷酸化激活促进了SLC7A11的表达, 而STAT3的下调则降低了SLC7A11的表达, 证明了STAT3磷酸化对SLC7A11的潜在调节作用^[50]。

2.2.3 甲基化

甲基转移酶3(methyltransferase like 3, METTL3)是一种RNA甲基转移酶, 催化甲基转移至RNA的N⁶-甲基腺苷(m⁶A), 生理状态下METTL3在人体内中的表达受到抑制, 其失调可导致心肌肥厚、心力衰竭等多种心血管疾病的发生^[51,52]。有研究发现, 在主动脉夹层患者中, METTL3在主动脉血管平滑肌细胞中表达显著上调, 而SLC7A11的蛋白水平受到抑制, 如敲低METTL3可提高SLC7A11表达水平, 从而抑制血管平滑肌细胞的死亡。不同的是, 有研究发现, 在肝母细胞瘤中, SLC7A11 mRNA受到METTL3介导的m⁶A修饰, 从而上调了其表达, 并且IGF2 mRNA结合蛋白(IGF2 mRNA-binding protein, IGF2BP)作为m⁶A的阅读器, 还可抑制SLC7A11 mRNA去腺苷化来增强SLC7A11 mRNA的稳定性和表达, 表明了METTL3/IGF2BP1/m⁶A修饰在SLC7A11介导铁死亡中起着一定的作用^[53]。核因子-κB激活蛋白(nuclear factor-κB activating protein, NKAP)作为一种RNA结合蛋白, 也可通过与m⁶A结合的方式促进SLC7A11 mRNA的剪接和成熟, 从而保护胶质母细胞瘤细胞免于铁死亡^[54]。此外, 通过靶向控制METTL3而改变体内SLC7A11的表达水平也可能是干预心血管疾病的潜在通路^[55]。

2.3 其他

SLC7A11的表达不仅由转录调控和翻译后修饰共同参与调节, 还包括一些特殊途径可改变SLC7A11的表达水平。其中, 交配型转换/蔗糖不

发酵(switch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF)复合物介导的染色质重塑可与SLC7A11启动子结合, 上调Nrf2介导的SLC7A11转录活性, 而ARID1A作为编码SWI/SNF染色质重塑复合物的一个成分, 其缺失将导致SLC7A11的转录活性受到抑制, 从而诱导细胞铁死亡的发生^[56]。SLC7A11的细胞表面定位也受到调节, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通过其细胞内结构域与SLC7A11相互作用, 维持质膜上SLC7A11的定位, 从而促进表面SLC7A11的表达, 并且这一过程不受CD44的影响^[57]。与泛素化修饰相似, 泛素折叠修饰因子1(the ubiquitin-fold modifier 1, UFM1)作为泛素蛋白的一种亚类, 具有与泛素分子相似的三级结构, 可以通过一系列酶促反应与靶蛋白共价结合, 这种类泛素化现象为UFMylation修饰^[58]。相关研究发现, SLC7A11可作为UFMylation的一种底物, 表明UFM1/SLC7A11可能是一个新的潜在抗癌靶点, 但UFM1作用于SLC7A11的具体机制尚不明确^[59]。

3 SLC7A11与心血管疾病的关系

3.1 SLC7A11与心肌细胞死亡

凋亡是一种在基因调控下的主动性细胞程序性死亡方式^[60]。心肌细胞凋亡参与了包括心律失常、高血压、心肌病在内的多种类型心脏疾病的病理生理过程。凋亡细胞表面暴露的“eat me”信号被吞噬细胞受体特异性识别并结合后, 吞噬细胞形成吞噬体通过胞吞作用将凋亡细胞吞噬消化的过程称为胞葬^[61]。心肌细胞缺血梗死发生后, 吞噬细胞通过凋亡的心肌细胞表面找到“find me”和“eat me”信号, 从而降解、清除凋亡的心肌细胞, 避免心肌梗死范围进一步扩大, 促进心肌组织损伤修复。Maschalidi等^[62]研究发现, SLC7A11对树突状细胞的胞葬起到制动作用, 反之抑制SLC7A11的功能可显著增强树突状细胞的胞葬作用。这表明SLC7A11可能通过介导吞噬细胞的胞葬作用, 从而间接参与心肌细胞的凋亡过程。长期高脂肪饮食可引起肥胖小鼠中脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)分泌外泌体(exosomes), 而miR-140-5p在肥胖小鼠ATM-Exos中显著过表达, 并且miR-140-5p还可通

过靶向抑制SLC7A11的表达从而下调GSH的合成以此来诱导心肌细胞铁死亡,引起心肌酶水平异常、心肌细胞纤维化以及心室收缩功能障碍^[63]。阿托伐他汀作为临床上最常用的降脂药物之一,可以有效地降低血液中的胆固醇,预防动脉粥样硬化的发生。但相关研究发现,阿托伐他汀可诱导心肌细胞损伤,具体机制包括阿托伐他汀引起心肌细胞中的脂质过氧化水平升高以及降低SLC7A11和Nrf2的表达,提示Nrf2-SLC7A11/GPX4信号通路参与阿托伐他汀诱导的心肌细胞死亡,并证明SLC7A11表达下调是阿托伐他汀诱发心肌细胞铁死亡的机制之一,为改进阿托伐他汀应用策略提供了新的靶点^[64]。

3.2 SLC7A11与动脉粥样硬化

脂质代谢紊乱作为动脉粥样硬化的病理基础,是引起动脉管壁中粥样斑块形成从而导致血管硬化、管腔狭窄的重要原因。当冠脉血管发生动脉粥样硬化时,冠脉血流减少或中断,从而导致心肌缺血、坏死并引起冠状动脉疾病的发生^[65]。作为心血管疾病的高危因素之一,吸烟可促进动脉粥样硬化的病理发展^[66]。有研究表明,香烟中的主要毒物焦油可通过核因子- κ B途径激活铁调素而抑制SLC7A11水平从而诱导巨噬细胞铁死亡,反之过表达SLC7A11可明显阻止巨噬细胞铁死亡的发生并抑制动脉粥样硬化的进展^[67]。而氧化低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)作为最重要的致粥样硬化因子,是造成内皮细胞和平滑肌细胞损伤的主要因子^[68]。有研究发现,用高脂饮食喂养ApoE^{-/-}小鼠以在体内诱导动脉粥样硬化,可以观察到小鼠体内SLC7A11的mRNA和蛋白水平显著降低,并且用ox-LDL诱导小鼠主动脉内皮细胞损伤以模拟体外动脉粥样硬化模型,结果显示,内皮细胞的线粒体萎缩,同时伴有SLC7A11表达水平下调,而用铁死亡抑制剂ferrostatin-1处理后均可逆转小鼠体内外SLC7A11水平的下降,从而改善血管生成和内皮细胞功能障碍^[69]。这些研究表明SLC7A11水平上调可抑制细胞铁死亡进而阻止动脉粥样硬化的发生发展过程。

3.3 SLC7A11与心肌缺血再灌注损伤

目前,再灌注治疗是急性心肌梗死的首选方法。急性心肌梗死在发病早期开通闭塞的冠状动脉,使心肌细胞得到再灌注,从而挽救濒临坏死的心肌细胞、减少梗死面积,改善心肌重构。然而,再灌注的同时可能会导致心肌细胞缺血、缺氧加重,发生功能障碍,即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)^[70]。

作为一种去泛素化酶,特异性泛素肽酶22(ubiquitin-specific proteases 22, USP22)通过对底物蛋白的去泛素化修饰从而阻止其降解,在调节基因转录、信号转导等方面起着关键作用^[71]。作为USP22底物的SIRT1可通过USP22阻止其泛素化降解而稳定其表达水平,从而进一步调控其下游的靶基因蛋白^[72]。进一步研究发现,USP22通过去泛素化稳定并上调SIRT1的表达水平,可导致p53乙酰化和蛋白质水平降低,从而提高SLC7A11的表达^[73]。该研究表明,USP22过表达可以通过SIRT1-p53-SLC7A11轴抑制心肌细胞铁死亡,减少了梗死面积,保护其免受缺血再灌注损伤,为MIRI的治疗提供一个新的靶点。

钠-葡萄糖协同转运蛋白2型抑制剂(sodium-glucose sodium-glucose cotransporter subtype 2 inhibitor, SGLT2)达格列净可通过改善血流动力学、减少心肌纤维化等机制减少心血管不良事件的发生^[74]。有研究表明,缺血/再灌注模型组大鼠铁死亡的生物标志物前列腺素过氧化物合成酶2(prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2)和关键蛋白酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase longchain family member 4, ACSL4)的mRNA水平显著升高,同时观察到SLC7A11蛋白表达水平明显降低,而达格列净预处理则逆转了这种变化,表明SGLT2可通过阻止SLC7A11转录和蛋白质翻译来抑制缺血再灌注诱导的铁死亡^[75]。并且有研究发现,作为一种 α 2-肾上腺素受体激动剂,右美托咪定可以通过增强SLC7A11的表达来降低心肌细胞中的铁含量,从而抑制铁死亡,并证实了作用于SLC7A11/GPX4信号通路的治疗是减少心肌细胞缺血再灌注损伤的有效策略^[76]。以上研究表明,上调SLC7A11水平可抑制心肌细胞缺血再灌注损伤。

3.4 SLC7A11与心肌细胞肥大、心力衰竭

心肌细胞肥大是多种心血管疾病的发病基础,早期多为心脏负荷加重的代偿性变化,然而持续性的心肌细胞肥大将导致心室重构,从而引起心力衰竭^[77,78]。ROS作为体内正常氧代谢的产物,在细胞信号传递和维持机体平衡中起重大作用,然而体内ROS的超负荷累积会加重心肌细胞肥大的严重程度^[79]。如前所述,SLC7A11介导维持GPX4的活性,从而清除体内多余的ROS。进一步研究发现,SLC7A11敲除或抑制剂柳氮磺胺吡啶可上调体内ROS水平,加剧心肌细胞肥大、纤维化,影响心室肌舒缩功能,这表明SLC7A11是心肌细胞病理性肥大的一种保护因子^[80]。同时有研究发现,在铁蛋白缺乏的心肌细胞中过表达SLC7A11会显著减少铁死亡及心肌疾病的发生^[81]。以上研究表明,SLC7A11可作为心肌病潜在的治疗靶点。

在心力衰竭患者中,心肌细胞特别容易发生氧化应激损伤,导致心功能障碍及心室重构^[82]。而SLC7A11介导的GSH合成正是内源性抗氧化应激的主要辅助因子,可以保护机体免受氧化应激损伤^[83]。有研究证实,心脏微血管内皮细胞的结构和功能与病理性心肌肥厚有关^[84],抑制SLC7A11的表达可激活花生四烯酸12-脂氧合酶(arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12)在铁死亡中的作用^[85]。干扰素调节因子3(interferon regulating factor 3, IRF3)作为转录家族中的一员,参与了细胞生长、凋亡等生物过程,能有效抑制心肌肥厚和心力衰竭的进展^[86]。Shi等^[87]研究发现,二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)作为体内的多不饱和脂肪酸,在心脏压力负荷过重时,DHA过表达可上调IRF3水平,而IRF3可与SLC7A11基因的启动子结合,启动其转录活性从而促进SLC7A11的表达以及减弱ALOX12的活性,减少心脏微血管内皮细胞发生铁死亡。该研究表明,IRF3-SLC7A11-ALOX12轴可能是保护心肌细胞以及治疗心肌病、心力衰竭的重要信号通路。

4 总结与展望

已有大量的研究证实,SLC7A11诱导铁死亡与癌细胞死亡、神经毒性、肾功能衰竭等密切相关。而如今越来越多的机制表明,SLC7A11也可

以作为心血管疾病潜在的治疗靶点。本文重点整理了机体通过表观遗传修饰机制调控SLC7A11活性的信号通路,阐明了SLC7A11可以间接参与心肌细胞的死亡过程,减轻心肌细胞肥大、减少心力衰竭的发生,阻止体内动脉粥样硬化的发展过程,降低心血管疾病的危险因素。然而,目前对于SLC7A11在心血管疾病中的具体机制尚不完全清楚,SLC7A11表达下调是否参与除心肌细胞凋亡、铁死亡以外的其他程序性细胞死亡方式也缺乏相关的研究,有关葡萄糖饥饿时介导SLC7A11高表达细胞发生的新型双硫死亡在心血管系统疾病中具体的调控机制和信号通路仍需进一步的研究来揭示。此外,SLC7A11在不同类型的心肌病、心力衰竭中的具体保护机制有待探讨,针对SLC7A11在预防心血管疾病作用方面的临床药物和详细治疗策略也有待开发。因此,未来的研究需深入挖掘SLC7A11在心血管疾病中的病理生理机制,以此对心血管疾病的预防和治疗提供指导性的参考,为未来心血管疾病的分子生物靶向治疗发展提供方向。

参考文献

- [1] Leong DP, Joseph PG, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2. *Circ Res*, 2017, 121(6): 695-710
- [2] Christensen HN. Role of amino acid transport and countertransport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev*, 1990, 70(1): 43-77
- [3] Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, et al. Amino acid transporters revisited: new views in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(10): 752-789
- [4] Fotiadis D, Kanai Y, Palacin M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 139-158
- [5] Gasol E, Jiménez-Vidal M, Chillarón J, et al. Membrane topology of system Xc- light subunit reveals a re-entrant loop with substrate-restricted accessibility. *J Biol Chem*, 2004, 279(30): 31228-31236
- [6] Lo M, Wang Y, Gout PW. The x cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3): 593-602
- [7] Bannai S. Exchange of cystine and glutamate across plasma membrane of human fibroblasts. *J Biol Chem*, 1986, 261(5): 2256-2263
- [8] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and

- function. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379
- [9] Chen CL, Zhang L, Jin Z, et al. Mitochondrial redox regulation and myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(1): C12-C23
- [10] Konstorum A, Tesfay L, Paul BT, et al. Systems biology of ferroptosis: a modeling approach. *J Theor Biol*, 2020, 493: 110222
- [11] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 1893-1900
- [12] Li S, Lu Z, Sun R, et al. The role of SLC7A11 in cancer: friend or foe? *Cancers*, 2022, 14(13): 3059
- [13] Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404-414
- [14] Iurlaro R, Muñoz-Pinedo C. Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS J*, 2016, 283(14): 2640-2652
- [15] Han J, Back SH, Hur J, et al. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(5): 481-490
- [16] Chen D, Fan Z, Rauh M, et al. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner. *Oncogene*, 2017, 36(40): 5593-5608
- [17] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680
- [18] 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(13): 12943-12959
- [19] Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184
- [20] Wang Y, Zhao Y, Wang H, et al. Histone demethylase KDM3B protects against ferroptosis by upregulating SLC7A11. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(4): 637-643
- [21] Habib E, Linher-Melville K, Lin HX, et al. Expression of xCT and activity of system xc⁻ are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress. *Redox Biol*, 2015, 5: 33-42
- [22] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172
- [23] Wang HH, Ma JN, Zhan XR. Circular RNA circ_0067934 attenuates ferroptosis of thyroid cancer cells by miR-545-3p/SLC7A11 signaling. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 670031
- [24] Sun K, Ren W, Li S, et al. MiR-34c-3p upregulates erastin-induced ferroptosis to inhibit proliferation in oral squamous cell carcinomas by targeting SLC7A11. *Pathol Res Pract*, 2022, 231: 153778
- [25] Pan CF, Wei K, Ma ZJ, et al. CircP4HB regulates ferroptosis via SLC7A11-mediated glutathione synthesis in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(3): 366-380
- [26] Shu S, Lin CY, He HH, et al. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer. *Nature*, 2016, 529(7586): 413-417
- [27] Sakamaki J, Wilkinson S, Hahn M, et al. Bromodomain protein BRD4 is a transcriptional repressor of autophagy and lysosomal function. *Mol Cell*, 2017, 66(4): 517-532
- [28] Sui S, Zhang J, Xu S, et al. Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 331
- [29] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc⁻. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675
- [30] Sabapathy K, Lane DP. Understanding p53 functions through p53 antibodies. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4): 317-329
- [31] Huang C, Yang M, Deng J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin-induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2363-2370
- [32] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [33] Wang SJ, Li D, Ou Y, et al. Acetylation is crucial for p53-Mediated ferroptosis and tumor suppression. *Cell Rep*, 2016, 17(2): 366-373
- [34] Hu K, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1752-1766
- [35] Igarashi K, Kurosaki T, Roychoudhuri R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 437-450
- [36] 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(1): 69-82
- [37] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1242-1253
- [38] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase

- OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1913-1924
- [39] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1181-1192
- [40] Wang Y, Yang L, Zhang X, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53. *EMBO Rep*, 2019, 20(7): e47563
- [41] Zhu Y, Zhang C, Huang M, et al. TRIM26 induces ferroptosis to inhibit hepatic stellate cell activation and mitigate liver fibrosis through mediating SLC7A11 ubiquitination. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 644901
- [42] Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1371-1426
- [43] Lei G, Zhuang L, Gan B. mTORC1 and ferroptosis: Regulatory mechanisms and therapeutic potential. *Bioessays*, 2021, 43(8): e2100093
- [44] Gan W, Dai X, Dai X, et al. LATS suppresses mTORC1 activity to directly coordinate Hippo and mTORC1 pathways in growth control. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2): 246-256
- [45] Gu Y, Albuquerque CP, Braas D, et al. mTORC2 regulates amino acid metabolism in cancer by phosphorylation of the Cystine-Glutamate antiporter xCT. *Mol Cell*, 2017, 67(1): 128-138.e7
- [46] Song X, Zhu S, Chen P, et al. AMPK-Mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system X_c⁻ activity. *Curr Biol*, 2018, 28(15): 2388-2399.e5
- [47] Liu R, Li X, Zhao G. Beclin1-mediated ferroptosis activation is associated with isoflurane-induced toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51(11): 1134-1141
- [48] Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, et al. STAT3 signaling in immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 1-15
- [49] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100
- [50] Qiang ZZ, Dong H, Xia YY, et al. Nrf2 and STAT3 alleviates ferroptosis-mediated IIR-ALI by regulating SLC7A11. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5146982
- [51] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N⁶-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy. *Circulation*, 2019, 139(4): 533-545
- [52] Song H, Feng X, Zhang H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m⁶A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes. *Autophagy*, 2019, 15(8): 1419-1437
- [53] Liu L, He J, Sun G, et al. The N⁶-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e778
- [54] Sun S, Gao T, Pang B, et al. RNA binding protein NKAP protects glioblastoma cells from ferroptosis by promoting SLC7A11 mRNA splicing in an m⁶A-dependent manner. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 73
- [55] Li N, Yi X, He Y, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach to alleviate aortic dissection. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4118-4134
- [56] Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, et al. Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-Deficient cancers. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 177-190
- [57] Tsuchihashi K, Okazaki S, Ohmura M, et al. The EGF receptor promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transport system xc⁻. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 2954-2963
- [58] Peter JJ, Magnussen HM, DaRosa PA, et al. A non-canonical scaffold-type E3 ligase complex mediates protein UFMylation. *EMBO J*, 2022, 41(21): e111015
- [59] Yang J, Zhou Y, Xie S, et al. Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 206
- [60] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*, 2011, 147(4): 742-758
- [61] Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol*, 2015, 16(9): 907-917
- [62] Maschalidi S, Mehrotra P, Keçeli BN, et al. Targeting SLC7A11 improves efferocytosis by dendritic cells and wound healing in diabetes. *Nature*, 2022, 606(7915): 776-784
- [63] Zhao X, Si L, Bian J, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomes induce ferroptosis via glutathione synthesis inhibition by targeting SLC7A11 in obesity-induced cardiac injury. *Free Radical Biol Med*, 2022, 182: 232-245
- [64] Zhang Q, Qu H, Chen Y, et al. Atorvastatin induces mitochondria-dependent ferroptosis via the modulation of Nrf2-xCT/GPx4 axis. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 806081
- [65] Unkart JT, Allison MA, Araneta MRG, et al. Burden of peripheral artery disease on mortality and incident cardiovascular events. *Am J Epidemiol*, 2020, 189(9): 951-962
- [66] Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3): 509-515
- [67] Bao X, Luo X, Bai X, et al. Cigarette tar mediates macrophage ferroptosis in atherosclerosis through the

- hepcidin/FPN/SLC7A11 signaling pathway. *Free Radical Biol Med*, 2023, 201: 76-88
- [68] Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis-novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1): 22-26
- [69] Bai T, Li M, Liu Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell. *Free Radical Biol Med*, 2020, 160: 92-102
- [70] Neri M, Riezzo L, Pascale N, et al. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 7018393
- [71] Atanassov BS, Dent SYR. USP22 regulates cell proliferation by deubiquitinating the transcriptional regulator FBP1. *EMBO Rep*, 2011, 12(9): 924-930
- [72] Lin Z, Yang H, Kong Q, et al. USP22 antagonizes p53 transcriptional activation by deubiquitinating sirt1 to suppress cell apoptosis and is required for mouse embryonic development. *Mol Cell*, 2012, 46(4): 484-494
- [73] Ma S, Sun L, Wu W, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-induced cardiomyocyte death. *Front Physiol*, 2020, 11: 551318
- [74] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2108-2117
- [75] Chen W, Zhang Y, Wang Z, et al. Dapagliflozin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing ferroptosis via MAPK signaling inhibition. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1078205
- [76] Yu P, Zhang J, Ding Y, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by ferroptosis inhibition via SLC7A11/GPX4 axis activation. *Hum Cell*, 2022, 35(3): 836-848
- [77] Okonko DO, Shah AM. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in CHF. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 6-8
- [78] Xiao L, Gu Y, Sun Y, et al. The long noncoding RNA XIST regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-101. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13680-13692
- [79] Rababa'h AM, Guillory AN, Mustafa R, et al. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(1): 53-59
- [80] Zhang X, Zheng C, Gao Z, et al. SLC7A11/xCT prevents cardiac hypertrophy by inhibiting ferroptosis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3): 437-447
- [81] Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*, 2020, 127(4): 486-501
- [82] Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 457-470
- [83] Niu B, Liao K, Zhou Y, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials*, 2021, 277: 121110
- [84] Trenson S, Hermans H, Craps S, et al. Cardiac microvascular endothelial cells in pressure overload-Induced heart disease. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(1): e006979
- [85] 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(5): 579-591
- [86] Lu J, Bian ZY, Zhang R, et al. Interferon regulatory factor 3 is a negative regulator of pathological cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(2): 326
- [87] Shi P, Song C, Qi H, et al. Up-regulation of IRF3 is required for docosahexaenoic acid suppressing ferroptosis of cardiac microvascular endothelial cells in cardiac hypertrophy rat. *J Nutrat Biochem*, 2022, 104: 108972