



铁科学(Ferrology): 充满魅力的新型交叉学科

王福倬^{1,2*}

1. 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001;

2. 浙江大学医学院, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: fwang@zju.edu.cn

收稿日期: 2023-08-24; 接受日期: 2023-10-01; 网络版发表日期: 2023-10-12

国家自然科学基金(批准号: 32330047, 31930057)和国家重点研发计划(批准号: 2018YFA0507800)资助

摘要 铁是地球含量最为丰富的元素, 为微生物、植物、动物和人类等生命体所必需, 对生命维护至关重要; 铁离子介导的氧化压力是生命起源的原始动力. 铁是血红蛋白、过氧化氢酶和过氧化物酶等众多关键蛋白和酶的活性成分. 铁离子是氧化还原体系不可缺少的因子, 在新陈代谢、生物催化、呼吸链电子传递、氧气运输、能量维持、免疫调控等方面都发挥重要作用. 铁不仅是生命延续的必需元素, 也是细胞程序性坏死-铁死亡的必要组分. 铁稳态失衡是贫血、血色病、肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等众多疾病发生的关键病因. 靶向调控铁离子稳态已成为防治众多重大疾病的有效策略, 并有临床新药广泛使用. 随着科学与技术的迅猛发展, 铁离子对生命与健康意义远比人类预测的更深远和复杂. 近年铁死亡被广泛持续关注, 成为全球生命医学十大热点之一. 铁死亡和铁代谢的科学研究范式呈现出交叉性、多样化、多领域及集成式发展态势. 因此, 我们提出“铁科学(Ferrology)”, 它是一门以铁元素为生命核心要素的新兴交叉新学科. 该学科体系主要探索铁离子驱动生命起源及生命全过程的科学规律, 并系统性研究涵盖铁离子从“分子-细胞-个体-群体”多层次到“全生命周期、多维度、跨物种间”个性及共性规律. 本文介绍与讨论了铁科学的定义、研究范畴及未来方向. 铁科学的界定将引领铁相关研究的范式变革, 相信这一新兴学科体系的构建将极大推动铁研究诸多领域交叉融合, 并不断向广度及深度推进, 为防控疾病维护人类健康提供科学支撑.

关键词 铁科学, 铁稳态, 铁代谢, 铁死亡, 铁纳米材料

随着科学技术的不断发展, 人类对于铁元素的重要性有了越来越多的关注和了解. 铁是地球最为丰富元素, 占地球总含量的35%(图1). 铁元素是恒星聚变反应的终点, 是第一星族的特有产物. 在生命早期演化过程中, 铁元素因其丰度和价态可变性成为早期生命形态首选的酶反应中心和能量获取方式. 简言之, 铁离子介导的氧化压力是生命起源和进化的原始动

力^[1,2].

铁元素不仅在生命起源以及早期生命演化中扮演着重要角色, 而且与几乎所有生命形式繁殖、组织器官功能维持、抵御异源物质或病原体入侵等密切相关, 铁离子是微生物、植物、动物和人类等生命体必需金属元素, 对生命维护至关重要. 铁离子是氧化还原体系不可缺少的因子, 在新陈代谢、生物催化、呼

引用格式: 王福倬. 铁科学(Ferrology): 充满魅力的新型交叉学科. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1331–1344

Wang F. Ferrology: a charming boundless iron-centric science (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1331–1344, doi: 10.1360/SSV-2023-0192

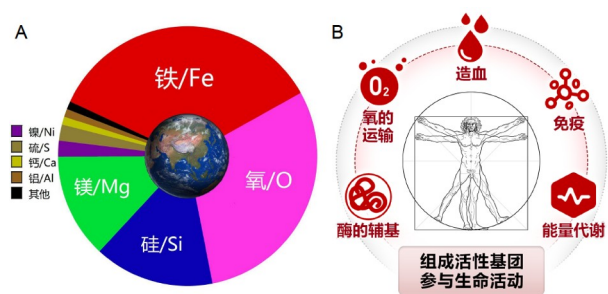


图1 铁元素在地球及人体内重要意义模式图。A: 元素在地球总含量丰度排序模式图; B: 铁离子参与人体众多重要生理作用模式图

Figure 1 Schematic model depicts the importance of iron in the Earth and in human body. A: The most abundant elements in the Earth; B: iron is an essential component of human body

吸链电子传递、氧气运输、能量维持、免疫调控等方面都发挥关键作用(图1)^[3-6]。机体存在精密的铁稳态调控体系, 主要包括吸收、转运、代谢、外排和储存等多个环节的精密协调。铁离子过少或过多均会引发生命异常, 导致疾病, 甚至造成死亡。铁稳态失衡是贫血、血色病、肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等众多疾病发生的关键病因。靶向调控铁离子稳态成为防治众多重大疾病的有效策略, 并有临床新药广泛使用^[6]。有趣的是, 铁不仅是生命延续及新陈代谢所必需的元素, 也是细胞程序化死亡-铁死亡的必要分子。铁死亡(ferroptosis)是近年被提出的一种非凋亡的新型细胞死亡方式^[7]。大量研究表明, 铁死亡介导了中枢神经系统退行性疾病、肿瘤、心血管疾病、糖尿病、肝脏疾病等发生发展^[3,4]。因此, 靶向铁死亡成为这些重大疾病的防治新策略^[8]。

铁元素对生命体的重要性的深度与广度远远超过其他众多金属元素, 更超越人类对铁的预测。铁是生命体生存的关键要素, 对生命与健康的重要性远比人类预测的更深远和复杂。探索生命体内铁元素的研究方法和学科涉及无机化学、有机化学、生理学、病理学与病理生理学、细胞生物学、遗传学、营养与食品卫生学、植物学、微生物学、材料物理与化学等。没有一个单一学科, 如生物学或医学, 能够涵盖铁元素的必要性、多样性及复杂性。经过多年的科研实践与凝练提升, 我们在这里提出以铁元素为核心的新学科——铁科学。铁科学对应的英文单词, 定义为Ferrology。铁科学是一个崭新的学科, 它借助于其他众多学科支撑发展, 但绝不等同于或被涵盖于当今任何一个

学科。本文介绍与讨论铁科学的学科定义、学科范畴、学科研究内容以及学科产生与发展的必要性和重大意义。敬请广大科学同仁提出宝贵建议, 帮助丰富完善该新学科。期待更多的科研团队加入到这个新学科建设与发展, 为造福民生贡献力量。

1 铁科学的定义及研究范畴

铁元素研究的发展极大促进了铁科学(Ferrology)这一学科概念的提出和推广。铁科学将从生命演化角度解释铁为何被生命选择, 成为生物体存续的核心基石; 从生物大分子结构、酶动力学的方向去体现铁作为生化反应的组织者地位; 以高通量组学技术为基础, 在微生物、动植物乃至临床水平研究铁如何调控中心法则(DNA-RNA-蛋白质)以及DNA甲基化, 组蛋白修饰和RNA甲基化等表观遗传通路, 从而协调生命过程有序进行。开展涵盖铁离子从“分子-细胞-个体-群体”多层次到“全生命周期、多维度、跨物种间”个性及共性规律研究(图2)。

铁科学的确立和推广将帮助科学研究领域和公众理解铁对于生命的意义和重要价值, 同时能够更好地统筹学术资源, 促进学科高质量发展与转化应用。作为新兴的跨学科领域, 铁科学旨在深入研究铁元素在生命活动中的作用规律及其相关成果的临床水平转化及应用。铁科学的研究范畴涉及诸多学科领域, 包括无机化学、有机化学、分子生物学、生物化学、遗传学、结构生物学、细胞生物学、生理学、微生物学、动植物学和生物医学等。这些学科领域之间互相交叉融合, 形成了一个全面深入的铁科学体系。铁科学从宏观到微观, 从生命起源到临床应用, 涵盖了铁元素在生物体内的复杂作用网络。铁科学将围绕但不限于以下问题展开研究。

铁元素与几乎所有生命体的繁殖、组织器官的功能维持、抵御异源物质/病原体的入侵以及生命的终极命运——死亡紧密相关^[5,9]。铁科学能够通过从细胞水平和整体动物水平探究铁在增殖、凋亡和能量代谢中的作用, 从而深入理解铁在生命维持中不可或缺的重要性。铁科学在植物中的应用能够深化人们对植物铁吸收利用和解毒机制的理解, 从而有助于农作物改良及对极端土壤的适应性。铁代谢紊乱与人体多种疾病密切相关, 如缺铁性贫血、血色病、心脑血管疾



图2 铁科学学科研究范式. 铁科学开展涵盖铁元素从“分子-细胞-个体-群体”多层次深度研究

Figure 2 The research paradigm of Ferrology. Ferrology defines a novel iron-centric science that covers comprehensive and multilayer research areas at different levels from molecule, cell, tissue, organ, individual to population

病、肿瘤等^[9]. 铁元素同样是病原体增殖/毒力的必需因素, 因此可能成为控制感染的研究思路之一^[5]. 铁科学通过研究铁代谢的调控网络及在疾病发生发展过程中的作用机制, 为疾病的预防和治疗提供新思路. 铁元素在药物和治疗领域中已经得到广泛的应用. 例如, 铁补充剂可以用于缺铁性贫血的治疗, 铁螯合剂用于治疗血色病等铁过载及铁死亡相关疾病. 因此, 新型靶向铁离子相关药物和递送系统开发对于维护人类健康具有重要意义^[8].

总之, 铁科学是以铁元素为核心的跨学科崭新研究领域. 铁元素在生命中扮演着不可替代的角色. 深入研究铁元素的各种功能和调节机制, 对于全面了解生命的本质和进化过程、提高人类健康水平等方面都具有重要意义. 随着科技不断发展和进步, 铁科学将会有更多的新发现和新成果, 为人类健康和生命科学发展做出更大的贡献.

2 铁参与维持蛋白质结构和功能

生命体中众多蛋白质和酶的结构与活性均需要铁离子参与. 血红蛋白和肌红蛋白是利用血红素作为铁结合位点的经典范例^[10]. 铁与这些蛋白质的结合分别促进了血液和肌肉组织中的氧转运和储存^[11]. 每个血红蛋白分子含有4个铁原子, 这些铁原子正是携带和输送氧的重要成分. 血红蛋白的合成过程中, 铁主要

参与血红素的合成. 血红素是血红蛋白分子中的铁离子和一种叫做卟啉的有机分子结合而成的复合物. 铁离子是血红素分子中的配位金属离子, 它能够与四个卟啉分子中的氮原子形成配位键, 从而形成稳定的血红素分子^[12]. 在肌红蛋白的合成过程中, 铁主要与肌红蛋白原的蛋白质结合. 肌红蛋白原是一种含有铁离子的蛋白质, 它能够与氧气结合形成氧合肌红蛋白. 与血红蛋白不同的是, 肌红蛋白主要存在于肌肉组织中, 并且在氧气供应充足时起到储存作用. 当身体需要更多氧气时, 肌红蛋白会释放储存的氧气供给肌肉使用. 因此, 铁对于肌红蛋白的合成和正常肌肉功能也是非常重要的. 铁缺乏会影响肌红蛋白的合成与氧气供应, 可能导致肌肉无力和疲劳等问题. 保持适当的铁摄入可以帮助维持肌红蛋白的合成和肌肉功能的正常运作^[13].

许多酶都需要铁离子作为辅助因子来发挥其催化功能. 例如, 氧活化、氧化还原反应和羟基化反应^[14]. 铁在氧化还原反应中, 铁作为抗氧化酶(如超氧化物歧化酶)的辅因子, 通过将有害的超氧化物自由基转化为活性较低的物质来缓解氧化应激^[15]. 在电子传递过程中, 铁对能量产生和代谢途径至关重要. 铁硫蛋白和含血红素的蛋白质通过在不同反应物之间穿梭电子而参与这类反应^[16]. 线粒体中的电子转运链是铁的电子转移能力的例证, 其中铁-硫中心发挥关键作用^[17]. 此外, 铁-硫簇是许多蛋白质中的重要辅因子, 参与重要的细胞过程, 包括DNA修复、代谢和电子转运^[18]. 铁在这些铁-硫簇的组合、稳定和功能发挥中起着关键作用^[19].

总之, 铁和蛋白质之间的联系是相互依赖的. 铁通过与蛋白质结合, 发挥重要的生物学功能, 而蛋白质则提供了结构基础和配位位点, 使得铁能够稳定存在并发挥作用. 这种联系对于维持生物体内的正常代谢和功能至关重要. 铁与众多蛋白质分子结合的规律以及维持其功能和活性的机制还存在诸多未解之谜, 这些正是铁科学需要深入探索的科学内容之一.

3 铁在生物体中的功能

3.1 铁元素与微生物

微生物是一类非常重要的生物, 常见的微生物包括细菌、真菌和病毒. 微生物在地球上分布最广泛,

无论土壤、水体、空气以及动物、植物、人体内外都有大量微生物存在。铁元素是微生物生长不可或缺的元素之一,它是许多代谢相关氧化还原酶(如固氮酶、氢化酶以及参与硫酸盐还原和甲烷生成的酶)的主要辅因子,在DNA合成及其他关键生理过程(如氧气运输、细胞生长和分化、电子传递、线粒体生物合成和活动)中发挥重要作用。

微生物为了满足自身铁的需求,通常通过向外分泌铁载体来富集周围环境中的铁元素。另外,上皮细胞和中性粒细胞等分泌的脂质运载蛋白2(lipocalin-2, LCN2)通过小分子铁螯合剂与铁复合,生成铁/LCN2复合物促进细胞和组织对铁的吸收。当铁含量受限时,这种LCN2依赖途径变得至关重要。疟疾是人类第一大传染病,其致病微生物是疟原虫,以红细胞为主要寄生场所,通过消耗血红蛋白完成大量扩增。过量的疟原虫扩增导致红细胞破坏,贫血和脏器损伤。疟疾的发生发展涉及寄生虫与宿主对于血红素铁利用的博弈^[20,21]。因此,宿主的机体铁稳态和肠道菌群之间存在着以争夺铁资源为核心的互相牵制关系^[22,23]。外界环境中的铁不是微生物获取铁的唯一来源,特别是在铁缺乏条件下,它们也可以利用自身细胞内的铁。在微生物中已鉴定出三种类型的铁储存蛋白——铁蛋白、含血红素的细菌铁蛋白和较小的铁解毒蛋白,用于保护染色体免受铁诱导的自由基损伤^[24]。虽然铁元素对微生物来说至关重要,但是过多的铁元素对微生物也会产生毒性。当细胞内铁含量过多时,通过芬顿反应会产生大量的羟基自由基^[25],对机体产生毒性。

以人体为例,除小部分铁在小肠吸收外^[26],剩余大部分铁直接进入结肠中,成为肠道菌群生长的铁来源^[27]。对于肠道菌群而言,铁决定了其生存增殖能力、毒性和在肠道定居的能力。同时铁还影响肠道菌群代谢物的产生。宿主铁稳态失衡不仅会影响肠道及腔内容物所构成的肠道铁环境,同时也改变肠道菌群的组成和动态平衡,最终对宿主造成不利影响^[28]。例如,在宿主铁缺乏胁迫下,肠道菌群中的产丁酸菌种比例下降,丁酸合成降低会导致心脏衰竭概率和焦虑程度上升。而在铁过载的宿主环境中,肠道菌群中的有害菌群组分增多,伴随有益代谢物产生量下降和有害代谢物产生量上升,并通过特定的信号通路影响下游功能^[29,30]。

综上所述,微生物功能影响对铁的吸收,而铁的摄

入、铁缺乏和铁过量则影响微生物的“生态系统”,并进一步调节宿主的健康和代谢。微生物群与宿主之间对铁的竞争和协作对双方的生长和代谢产生了深远的影响。通过以疾病为导向的方法对这种相互作用进行深入分析,将对治疗因铁稳态失衡所引发的代谢疾病的防治产生重大影响。

3.2 铁元素与植物

铁参与植物的光合作用、呼吸作用和固氮作用等重要生化反应,是植物生长发育不可或缺的营养素。尽管地壳中富含铁,但铁具有极高的氧化还原活性,植物对其可利用率受到限制。三价铁(Fe^{3+})是铁在碱性土壤中的主要价态,它与氧反应生成不溶性的氢氧化铁,因此不能被植物利用。在植物中,缺铁通常导致叶绿素合成和光合作用的减少,从而严重影响植物的生长^[31]。为了摄取铁,植物已经进化生成了两种有效的铁摄取策略,分别称为策略I和策略II^[32]。拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)使用策略I摄取土壤中的铁。其在缺铁胁迫下, Fe^{3+} 被根细胞膜上的 Fe^{3+} 螯合还原酶FRO2还原^[33],并通过铁调节转运蛋白1(iron-regulated transporter 1, IRT1)^[34]转运到根表皮细胞中。此外,质膜 H^{+} -ATPase(AHA2)是广泛存在于拟南芥质膜中的膜蛋白,它有助于酸化根际并从氢氧化铁中释放 Fe^{3+} ^[35]。禾本科大麦(*Hordeum vulgare*)、水稻(*Oryza sativa* L.)和玉米(*Zea mays* L.)则使用策略II摄取土壤中的铁。这类植物分泌的植物铁载体是对铁具有高亲和力的一类有机小分子。策略II的实施分为两个步骤:螯合和转运。在缺铁胁迫下,植物通过转运蛋白TOM1将植物铁载体分泌到根际^[36]。分泌的PS可以螯合 Fe^{3+} 形成 Fe^{3+} -PS复合物。得到的 Fe^{3+} -PS复合物通过YS转运蛋白转运到根中^[37]。相反,过量的铁通过芬顿反应^[38]导致产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),破坏脂质、蛋白质和DNA,从而威胁植物的生存^[39]。因此,植物也已经进化形成了一套精密的机制来精确地控制铁的流入,以维持体内铁的平衡。研究发现,bHLH类转录因子在植物铁稳态的调控中发挥重要的生理功能。目前已经在拟南芥中鉴定了大量参与铁稳态的转录因子。例如,缺铁胁迫下,bHLH转录因子bHLH29上调FRO2和IRT1的表达来促进植物对铁的摄取^[40,41]。其他转录因子,如隶属于MYB家族的MYB10和MYB72通过调节NAS487的表达和香豆素的产生来促进植物对铁的摄

取^[42]. 通过对水稻缺铁胁迫应答研究, 发现OsIRO-2是一种在缺铁胁迫下参与铁摄取的正调控因子^[43]; 而OsIRO-3则是一种与OsIRO-2相反, 并在缺铁胁迫下参与铁摄取的负调控因子^[44].

总之, 人类初步了解植物铁稳态概况, 然而许多重要问题仍悬而未解. 例如, 植物分泌物如何与其他组分如IRT1和FRO2协同工作以协调植物对铁的摄取? 植物是农业生产的重要部分, 间作策略 I 与策略 II 作物, 是否有效增加作物对铁的吸收以及有利于农业生产和环境保护? 铁强化施肥是否可成为提高农产品附加值的有效策略? 能否靶向植物铁代谢, 从而促进其对铁的吸收利用, 并深入阐述调控机制. 在此基础上, 促进耐铁农作物新品种的开发和育种, 提高作物对铁の利用效率, 这些都是铁科学在植物领域的用武之地.

3.3 铁与哺乳动物

近20年来, 学界对包括人类在内的哺乳动物铁代谢机制研究有长足进步. 人体主要在十二指肠和近端空肠吸收铁. 肠黏膜主要吸收两种形式的铁: 非血红素铁和血红素铁. 与无机铁相比, 血红素铁更易被肠上皮细胞吸收, 因此膳食高血红素铁与机体铁过载高度相关^[45]. 研究人员通过小鼠(*Mus musculus*)和秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*)等模式动物的体内相关研究, 已鉴定了FLVCR1, HRG1, PGRMC2和HRG-9/TANGO2等多个血红素转运蛋白和血红素分子伴侣^[46-49]. 然而, 哺乳动物小肠上皮细胞中负责血红素吸收的转运体目前仍不清楚. 过去曾认为进入消化道的血红素是通过SLC46A1溶质转运蛋白介导吸收, 但随后的功能缺失突变实验已经证实SLC46A1主要负责转运叶酸^[50,51]. 一般认为, 进入小肠黏膜细胞的血红素在血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)的作用下能够将铁从细胞内释放出来^[52].

机体对肠道吸收非血红素铁的调控更加严密, 人们对其认识也更为深入. 膳食中非血红素铁主要以不溶性 Fe^{3+} 的形式存在, 生物利用率低. 外源 Fe^{3+} 通过近端小肠被细胞色素b(cytochrome b)或前列腺六跨膜上皮抗原3(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} 后, 由二价金属离子转运体(divalent metal transporter 1, DMT1)进入小肠黏膜细胞^[53,54]. 部分 Fe^{2+} 将转向细胞基底膜, 通过泵铁蛋白

(ferroportin, FPN)外排进入血液循环^[55,56]. 铁进入血液后与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合^[57], 后者可将铁运输至机体大多数细胞, 供细胞使用与储存. 正常生理条件下, 大多数Tf结合铁(Tf-bound iron, TBI)被运送至骨髓, 为红细胞的生成提供铁, 而存在铁毒性的非TBI(non-TBI, NTBI)则被肝脏清除. 人体铁代谢归纳如图3.

细胞主要通过转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)吸收Tf所携带的铁(图4)^[57,58]. 生理PH条件下, 细胞膜上的TfR1与循环中TBI结合后以内吞的方式进入细胞内. 含有Tf的内吞体被V型质子泵ATPase酸化, 由于铁在酸性条件下与Tf分离, 结合的 Fe^{3+} 被释放出来, 后者在STEAP3或相关铁还原酶的作用下被还原为 Fe^{2+} . Fe^{2+} 在DMT1或溶酶体离子通道(transient receptor potential channel mucolipin 1, TRPML1)的作用下被运送至细胞质或线粒体中供线粒体合成血红素或铁硫簇等, 而细胞中多余的铁将被储存于铁蛋白中^[59]. 其中铁硫(Fe-S)簇是普遍存在于生物体中最古老的生命物质之一, 参与电子传递、底物合成与激活调节等重要生物学功能. 同时, Fe-S簇与铁代谢息息相关, 最近研究表明, 铁硫簇缺乏可强烈地激活IRP1介导的铁-饥饿反应(iron-starvation response)并增强IRP2与靶基因的结合引发细胞铁过载, 促进细胞铁死亡^[60,61]. 此外, 溶质载体家族3成员14(solute carrier family 39 member 14, SLC39A14)在转运NTBI过程中发挥重要作用^[62,63]. 除TfR1外, TfR2同样可以与载铁Tf结合, 但其亲和力远小于TfR1^[64].

十二指肠上皮细胞、肝脏Kupffer细胞、脾脏红髓巨噬细胞、门静脉周围肝细胞以及胎盘合体滋养层细胞可在基因调控的方式下释放铁以确保机体铁稳态. FPN是目前已知唯一向细胞外转出非血红素铁的膜蛋白^[55,56,65]. FPN除受铁含量的调控外, 还受到hepcidin的调控^[66]. Hecpudin通过诱导FPN的迅速内吞及其降解, 从而抑制网状内皮巨噬细胞或十二指肠上皮细胞等目的细胞将铁释放至血液循环系统中^[56]. 机体对铁吸收和利用存在精密的系统性调控, 而hepcidin-FPN调节轴在系统性铁稳态的调控中发挥着核心作用. Hecpudin可与细胞膜上的FPN直接结合, 迅速引发FPN的内吞和降解, 进而抑制靶细胞将铁释放入血液循环, 维持机体的铁稳态平衡^[56]. Hecpudin与FPN结合后引发后者构象发生改变, 使FPN在E3泛素连接酶指

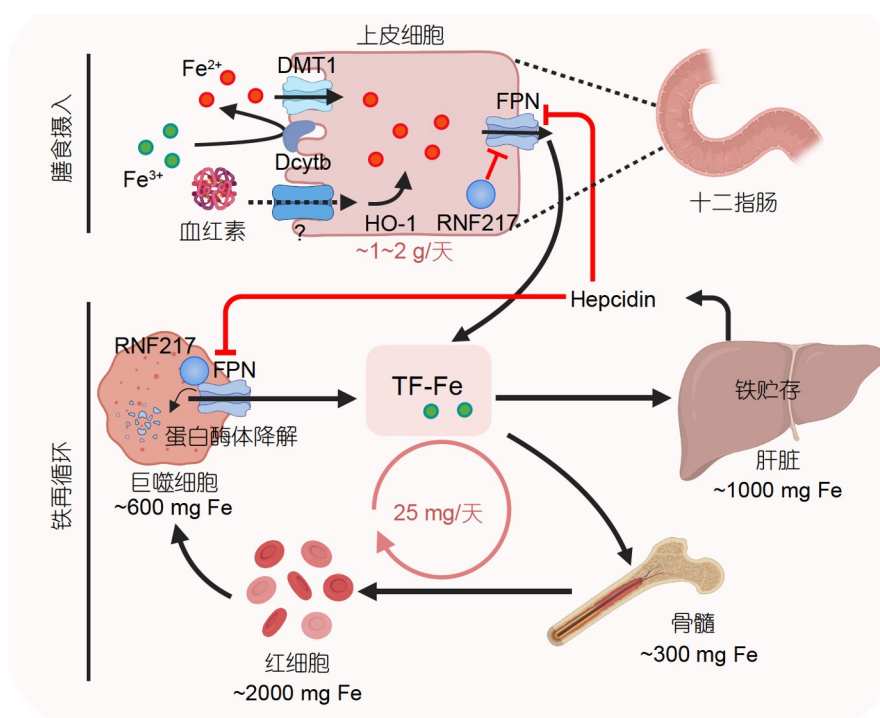


图 3 机体铁代谢模式图。食物中的 Fe^{3+} 被肠道细胞上的铁还原酶(Dcytb)还原为 Fe^{2+} 后经DMT1进入肠道上皮细胞, 血红素(heme)通过肠道上皮细胞进入肠细胞被血红素氧化酶降解释放 Fe^{2+} , 这些 Fe^{2+} 经FPN排入血液。进入血液的 Fe^{2+} 被氧化铁酶氧化成 Fe^{3+} 与Tf结合, 通过血液循环运送到造血系统合成血红蛋白。巨噬细胞可以吞噬回收衰老或者损伤的红细胞。机体将多余的铁以铁蛋白(ferritin)形式储存于肝脏。在机体铁满足需求的时候, 肝细胞分泌铁调素(hepcidin)可以降解FPN从而阻断小肠铁的吸收、巨噬细胞铁的外排, 从而保持机体铁代谢稳态平衡。E3泛素连接酶RNF217可调控FPN降解

Figure 3 Systemic iron metabolism. The iron reductase (Dcytb) in intestinal cells reduces Fe^{3+} from food to Fe^{2+} , followed by transporting to intestinal epithelial cells via divalent metal transporter 1 (DMT1). Heme enters intestinal cells through the intestinal epithelial cells and undergoes degradation by heme oxidase, resulting in the release of Fe^{2+} . The Fe^{2+} entering the bloodstream is then oxidized to Fe^{3+} by iron oxidase, which binds to transferrin (Tf) and transported from blood circulation to the hematopoietic system for hemoglobin synthesis. Macrophages are capable of phagocytosing and recycling old or damaged red blood cells. Excess iron in the body is stored as Ferritin in the liver. When the body's iron demand is met, hepatocytes secrete Hepcidin, which facilitates the degradation of iron efflux protein (FPN) to inhibit both iron absorption in the small intestine and efflux of iron from macrophages, thereby maintaining systemic iron homeostasis. FPN degradation is regulated by RNF217, an E3 ubiquitin ligase

蛋白217(ring finger protein 217, RNF217)的作用下发生泛素化降解^[67]。生理条件下, 机体通过调控hepcidin的表达负反馈调控系统铁水平。机体处于铁过载状态时, 肝脏合成分泌的hepcidin上调, 加速FPN的降解, 从而限制铁向血液中转运, 减少网状内皮巨噬细胞及十二指肠上皮细胞向血液中输送铁。相反, 机体在缺铁条件下, 肝脏合成分泌的hepcidin下调, FPN通道开放增加, 促进小肠对铁的吸收以及巨噬细胞和肝实质细胞铁动员, 从而维持机体的铁稳态^[68]。

哺乳动物铁稳态代谢的研究相对较为深入, 但诸多关键问题尚待进一步诠释, 例如, 至今依然没有明确人体中感应铁状态的响应分子。机体铁过少或过多均可引发系列重大疾病, 靶向铁代谢药物, 如补铁药

和祛铁药在临床上已广泛应用。由于现有临床相关药物还存在毒副作用, 新一代的铁靶向药物亟需被发现。攻克解读这些关键科学问题是铁科学学科建立和发展的原始动力。

4 铁元素与细胞死亡

铁在催化反应中的广泛应用来自于它的氧化还原循环能力^[69]。对大多数生物系统而言, 铁在亚铁 Fe^{2+} 和铁 Fe^{3+} 形式之间循环, 使其具备接受和提供电子的能力, 保障许多非血红素和含血红素酶能够正常发挥作用^[70]。此外, 铁还能通过芬顿反应生成羟自由基催化含多不饱和脂肪酸的磷脂的过氧化^[71]。而基于铁离子

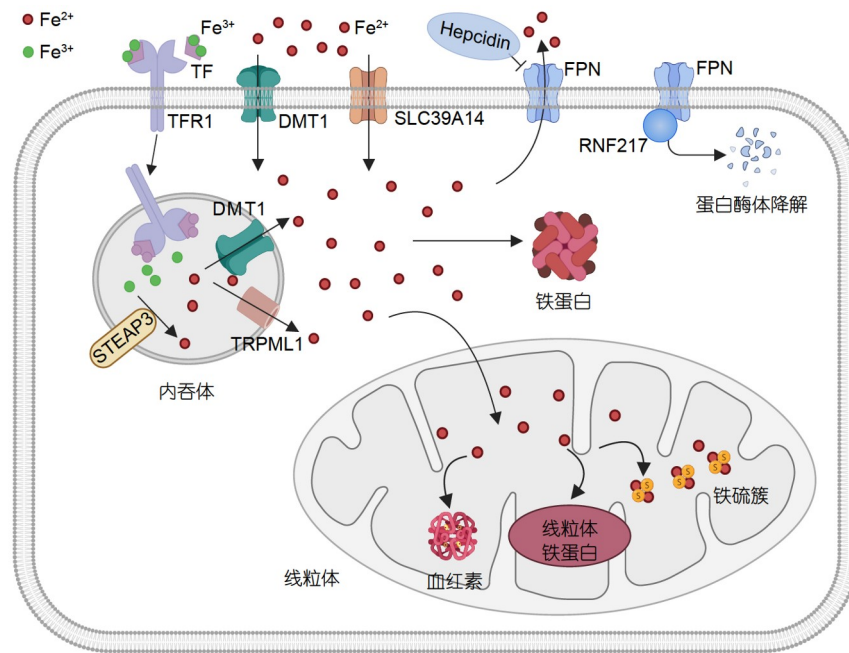


图 4 细胞铁代谢模式图。吸收：胞外 Fe^{3+} 可结合TF通过转铁蛋白/转铁蛋白受体复合物一起被内吞形成内体， Fe^{3+} 在六个跨膜上皮抗原3作用下还原为 Fe^{2+} 后可经DMT1或TRPM1释放到胞质中。胞外 Fe^{2+} 可通过DMT1或SLC39A14直接转运至胞质。利用和贮存：胞质中 Fe^{2+} 可贮存至铁蛋白和线粒体铁蛋白，或进入细胞器如线粒体内合成铁硫簇和血红素；外排：胞质中的 Fe^{2+} 可经铁外排蛋白-FPN运出细胞外。Hepcidin可介导FPN内化降解。E3泛素连接酶RNF217可调控FPN降解

Figure 4 Cellular iron metabolism. Absorption: The extracellular Fe^{3+} can bind to transferrin (TF) and undergo endocytosis, forming an endosome through the complex of transferrin/transferrin receptor 1 (TF/TFR1). Subsequently, Fe^{3+} is reduced to Fe^{2+} by six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3 (STEAP3), and then released into the cytoplasm via DMT1 or TRPM1. Extracellular Fe^{2+} can be directly transported into the cytoplasm through DMT1 or SLC39A14. Utilization and storage: cytoplasmic Fe^{2+} can be stored in ferritin and mitochondrial ferritin (FTMT), or enter organelles such as mitochondria for iron-sulfur cluster (Fe-S) and heme synthesis. Efflux: cytoplasmic Fe^{2+} can be transported out of a cell through FPN. Hepcidin mediates FPN internalization and degradation by RNF217

过载及膜脂氧化的特征，Ferroptosis由Stockwell团队^[7]在2012年提出，其发生始于促氧化剂和抗氧化剂之间的氧化还原失衡。铁死亡是铁离子依赖的一种非凋亡程序化细胞死亡形式，自2019年迅速成为全球生命科学及医学的十大热点之一。

铁死亡存在复杂而精细的调控网络(图5)。目前，抑制铁死亡通路主要包含谷胱甘肽过氧化物酶/谷胱甘肽(glutathione peroxidase 4/glutathione, GPX4/GSH)、铁死亡抑制因子1/辅酶Q10(ferroptosis suppressor 1/coenzyme Q10, FSP1/CoQ₁₀)、FSP1/维生素K(FSP1/VKH₂)、三磷酸鸟苷环化水解酶1/四氢生物蝶呤(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin, GCH1/BH₄)，多条通路其核心焦点则是抑制脂质过氧化保护细胞免受铁死亡。而激活铁死亡的通路主要包含长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、溶血

磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)促进多不饱和脂肪酸-磷脂的形成(polyunsaturated fatty-lysophospholipid, PUFA-PL)，进而在花生四烯酸脂加氧酶(arachidonate lipoxygenases, ALOXs)、氧化还原酶(P450 oxidoreductase, POR)等作用下促进脂质过氧化发生^[4]。

铁是铁死亡发生的重要参与者。在正常细胞中，铁和ROS受细胞精细调控，而游离铁过量会通过芬顿反应催化生成不稳定的羟自由基，导致细胞内ROS蓄积产生氧化应激，并参与多不饱和脂肪酸的脂质氧化，使得细胞抗氧化防御机制弱化，最终导致细胞发生铁死亡及脏器损伤^[72,73]。值得注意的是，许多铁转运、铁调控、铁储存相关蛋白TF, SLC39A14, Ferritin, FPN, DMT1, TFR1和LCN2等均被报道参与铁死亡的发生^[62,74~79]。

铁代谢紊乱诱导铁死亡已成为多种人类疾病重要

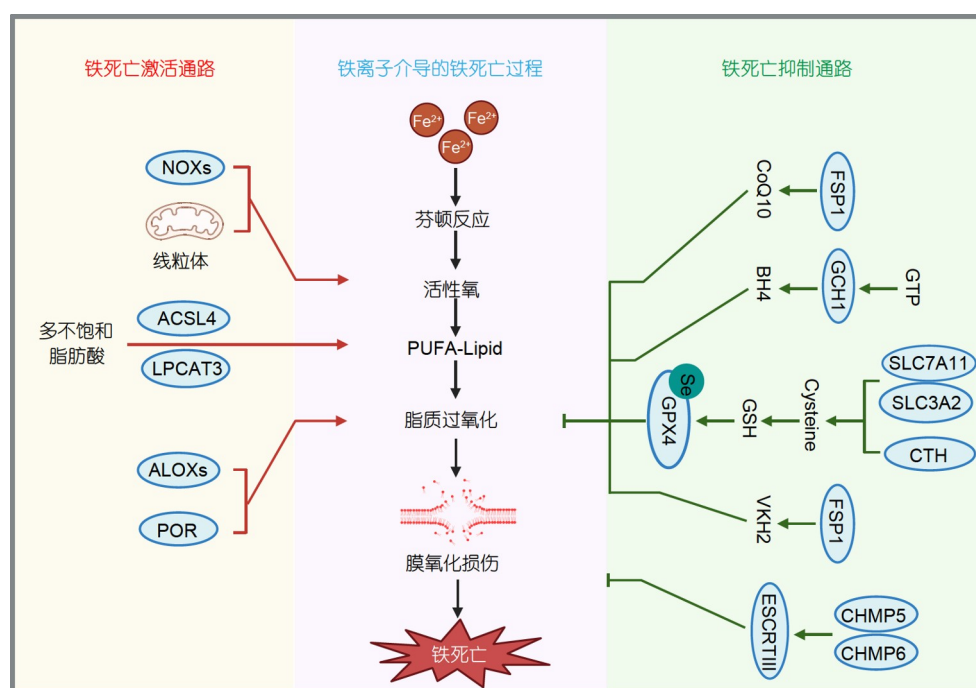


图 5 细胞铁死亡分子调控机制. 左侧图展示铁死亡的激活通路, 中间图展示铁离子介导铁死亡发生的核心过程, 右侧图展示铁死亡的抑制通路. NOXs: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; Cysteine: 半胱氨酸; CTH: 半胱氨酸- γ -裂解酶; Se: 硒; CHMP5/6: 带电多泡体蛋白质5/6; ESCRT-III: 内吞体运输必需分选复合物

Figure 5 Regulatory mechanisms of ferroptosis. The left panel illustrates the activation pathway of ferroptosis. The middle panel depicts the core process of ferroptosis mediated by iron ions, and the right panel shows the inhibitory pathway of ferroptosis. NOXs: NADPH oxidases; CTH: cystathionine gamma-lyase; Se: selenium; CHMP5/6: charged multivesicular body protein 5/6; ESCRT-III: endosomal sorting complex required for transport-III

的发病机制^[4]. 铁死亡导致多种疾病, 包括癌症、神经退行性疾病、心血管疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、内分泌代谢疾病、血色病、地中海贫血、骨科疾病和自身免疫疾病等发生发展^[3,4,80-83]. 目前, 铁螯合剂通过螯合铁离子减弱芬顿反应, 已被认定是有效的铁死亡抑制剂. 铁螯合剂DFO(deferoxamine)和DFP(deferiprone)等已在临床上用于治疗地中海贫血或血色病引起的机体铁过载; CN128作为一种新型铁螯合剂被获批用于治疗机体铁过载. 而具有阻断脂质过氧化作用的Ferrostatin-1, Liproxstatin-1以及其优化药物, 和具有抗氧化作用的药物如生育酚和维生素E等在临床疾病上有待进一步拓展应用. 此外, 研究表明Xc⁻系统(溶质载体家族7成员11及家族3成员2(solute carrier family 7 member 11 or 3 member 2, *SLC7A11*及*SLC3A2*))和GPX4等铁死亡相关基因在癌症病人中表达水平与预后相关, 因此铁死亡激活剂, 如Xc⁻系统抑制剂、GPX4抑制剂和其他通过耗竭GSH间接抑制

GPX4的化合物或可用以杀伤肿瘤细胞, 阻断肿瘤耐药, 防止肿瘤逃逸等. 总之, 靶向铁死亡有广阔的临床转化应用前景^[8].

5 铁元素与纳米新材料

随着纳米技术的飞速发展, 铁纳米材料也备受关注. 铁纳米材料不仅具有纳米材料的一般特性, 如表面效应、小尺寸效应和被动靶向等, 同时也维持了铁的优良特性, 比如磁性、生物相容性和治疗作用等, 因而其在磁共振成像、磁靶向药物递送、磁热治疗和铁死亡诱导剂等生物医学领域具有良好的应用前景^[84-86].

利用铁纳米材料实现磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)引起广泛关注^[87]. 超顺磁性氧化铁纳米粒是目前研究最广的一类横向弛豫(T_2)造影剂. 目前已有产品被FDA批准临床使用, 如Feri-

dex, Lumirem和Resovist等.但是,它们仍然难以完全满足日益增长的临床需求.因而,通过调节其尺寸、形状或金属掺杂等措施提高其成像灵敏度是目前研究中的重点.而尺寸在5 nm以下的铁纳米材料也被证实可以作为纵向弛豫(T_1)造影剂应用于MRI,且通过减少其尺寸或引入钆、锰等金属掺杂等可以提高 T_1 对比效应^[88].结合两类造影剂的优势,利用铁纳米材料构建 T_1 - T_2 双模甚至是多模造影剂已成为研究热点^[89,90].

铁纳米材料不仅具有被动靶向性,可以通过表面修饰实现主动靶向,而且由于其固有的磁性,还可以通过外界磁场实现其在体内的定向输送,因而其在药物递送中备受关注^[91,92].另外,磁性铁纳米材料在交变磁场的作用下能产生局部热量,因而也能实现肿瘤的磁热治疗,使细胞发生凋亡或坏死^[93].通过调节其形态、尺寸、组成等基本性质,控制外界交变磁场,可以调节局部热量的大小,有效地调控其抗肿瘤效应.为了实现协同治疗,研究者们经常将其和化疗、光热治疗等多种方法联合.

此外,通过向细胞内递送铁纳米材料,可以提高胞内铁含量,促进芬顿反应的发生,从而诱导细胞尤其是肿瘤细胞铁死亡的发生^[94].为了增强其诱导作用,通过形态尺寸调控、元素掺杂、表面修饰和提高底物浓度等措施提高其芬顿反应的催化效果至关重要.研究人员也常将其同化疗药物、免疫药物等联合构建协同给药的铁纳米复合材料,以增强铁死亡作用,提高肿瘤治疗效果^[95].除了铁离子外,二茂铁^[96]、高铁酸盐^[97]、零价铁^[98]等其他铁源剂也为治疗提供了多样化的选择.

此外,铁纳米材料也在铁补充剂^[99]、光热治疗^[100]、化学动力学治疗^[101]、生物传感^[102]等生物医学领域显示出良好的应用前景.铁纳米材料极大地扩展了铁的应用范围,已使其成为生物医学领域内最受关注的金属纳米材料之一.在未来研究中,深入探索简单、快速、大批量地制备性能优异的铁纳米材料的方法尤为重要.此外,结合铁纳米材料的各种性能,构建集成成像与治疗等于一体的多功能铁纳米材料具有极其重要的前景.然而,推进铁纳米材料在临床中的大规模、大范围应用仍值得继续深入探索,相信铁科学这一新兴学科将为更好地促进铁纳米领域的发展提供助力.

6 结语

铁科学作为一门新兴交叉学科,聚焦于探索铁元素在生命起源和生命周期中的科学规律.铁科学呈现出交叉性、多样化、多领域和集成化的发展态势.铁科学的研究范畴包括从分子到个体的多层次研究,涉及生命全过程和跨物种间的个性和共性规律.其中铁死亡和铁代谢已成为全球生命科学及医学的研究热点,致病机制及临床转化研究已拓展至贫血、血色病、肿瘤、心脑血管疾病和糖尿病等多种疾病的致病机制研究中,在学术界引起广泛的关注.

作为一门以铁元素为核心的多学科交叉的新兴学科,铁科学对于诸多相关学科的发展不仅提供科技支撑,而且具有重大指导意义及应用前景.第一,通过铁科学的建立与发展,人们能够全方位理解铁元素的生物学功能,探究并阐明铁离子稳态的“分子-细胞-器官-个体”的时空调控机制,丰富和拓展以铁为核心的铁科学的理论体系;第二,铁科学的深入研究将为精准预防和治疗铁代谢异常及铁死亡相关的多种病提供新思路与新策略;第三,铁科学的研究将为促进工业、农业及畜牧业的可持续发展提供理论依据;第四,铁科学的蓬勃发展,将为相关诸多学科提供多元化技术支撑;第五,铁科学的构建与深入研究,将为地球生物乃至宇宙生命的延续提供全新视角.

驻足此刻,虽已硕果累累,铁科学仍有前路漫漫,很多关键科学问题需要解决,如血红素铁的吸收机制、铁死亡的效应基因以及铁代谢在不同组织器官的差异化调控等难题.展望未来,铁科学集中整合研究模式,推进以铁为核心的交叉和集成式学科发展进程,深入探索铁在生命体不同时期、不同状态及不同组织器官及细胞内的功能和机制,为防治疾病、改善营养健康,乃至推动精准医学迈进新的阶段提供科技支撑.以铁科学作为新起点,为人类的健康事业注入新的活力和动力.

值得强调的是,铁科学作为研究铁元素的交叉新型学科,绝不仅仅局限于生物学和生命医学领域.铁元素在工业生产等多种人类赖以生存的产业中同样发挥不可替代的关键作用,如日常工具、建筑材料、铁路轨道、高铁制造、交通汽车等.对铁元素的深入理解及更好地利用需要全科学链条和全科学领域的协同攻关.我们相信,铁科学将会为“利用铁元素造福人类”发挥无可替代的科技支撑.

致谢 感谢浙江大学闵军霞教授、吴谦博士、杨鑫泉博士、王雪博士、葛朝东、余盈盈博士、蔡昭贤博士和陈才勇教授, 南华大学衡阳医学院蒋天翼博士、陶亮博士、刘阳博士, 杭州师范大学方学贤博士参与文献收集、思路讨论、论文构思与文稿修改等。因文字篇幅限定许多同行优秀文献未能引用, 作者水平所限文稿难免存在疏漏和缺陷, 敬请谅解与批评指正。

参考文献

- 1 Wade J, Byrne D J, Ballentine C J, et al. Temporal variation of planetary iron as a driver of evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2109865118
- 2 Williams R J. Biomineralization: iron and the origin of life. *Nature*, 1990, 343: 213–214
- 3 Chen J, Li X, Ge C, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 467–480
- 4 Fang X, Ardehali H, Min J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20: 7–23
- 5 Mu Q, Chen L, Gao X, et al. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. *Sci Bull*, 2021, 66: 1806–1816
- 6 Muckenthaler M U, Rivella S, Hentze M W, et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell*, 2017, 168: 344–361
- 7 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
- 8 Sheftel A D, Mason A B, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820: 161–187
- 9 Sun S, Shen J, Jiang J, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 372
- 10 Perutz M F. Hemoglobin structure and respiratory transport. *Sci Am*, 1978, 239: 92–125
- 11 Rossifanelli A, Antonini E, Caputo A. Hemoglobin and myoglobin. *Adv Protein Chem*, 1964, 19: 73–222
- 12 Gell D A. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells Molecules Dis*, 2018, 70: 13–42
- 13 Ordway G A, Garry D J. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol*, 2004, 207: 3441–3446
- 14 Solomon E I, Brunold T C, Davis M I, et al. Geometric and electronic structure/function correlations in non-heme iron enzymes. *Chem Rev*, 2000, 100: 235–350
- 15 Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64: 97–112
- 16 Beinert H. Iron-sulfur proteins: ancient structures, still full of surprises. *J Biol Inorg Chem*, 2000, 5: 2–15
- 17 Hirst J, Roessler M M. Energy conversion, redox catalysis and generation of reactive oxygen species by respiratory complex I. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857: 872–883
- 18 Wachnowsky C, Fidai I, Cowan J A. Iron-sulfur cluster biosynthesis and trafficking-impact on human disease conditions. *Metallomics*, 2018, 10: 9–29
- 19 Lill R, Dutkiewicz R, Elsässer H P, et al. Mechanisms of iron-sulfur protein maturation in mitochondria, cytosol and nucleus of eukaryotes. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1763: 652–667
- 20 Ashley E A, Pyae Phyoe A, Woodrow C J. Malaria. *Lancet*, 2018, 391: 1608–1621
- 21 Wu Q, Sacombo E, Valente de Souza L, et al. Renal control of life-threatening malarial anemia. *Cell Rep*, 2023, 42: 112057
- 22 Devireddy L R, Gazin C, Zhu X, et al. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*, 2005, 123: 1293–1305
- 23 Yang J, Goetz D, Li J Y, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*, 2002, 10: 1045–1056
- 24 Andrews S C, Robinson A K, Rodríguez-Quiriones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev*, 2003, 27: 215–237
- 25 Rajasekaran M B, Nilapwar S, Andrews S C, et al. EfeO-cupredoxins: major new members of the cupredoxin superfamily with roles in bacterial iron transport. *Biometals*, 2010, 23: 1–17
- 26 Seiwert N, Heylmann D, Hasselwander S, et al. Mechanism of colorectal carcinogenesis triggered by heme iron from red meat. *Biochim*

- [Biophys Acta Rev Cancer](#), 2020, 1873: 188334
- 27 Young G P, Rose I S, John D J B. Haem in the gut. I. Fate of haemoproteins and the absorption of haem. [J Gastroenterol Hepatol](#), 1989, 4: 537–545
 - 28 Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. [Nat Rev Microbiol](#), 2021, 19: 55–71
 - 29 Parmanand B A, Kellingray L, Le Gall G, et al. A decrease in iron availability to human gut microbiome reduces the growth of potentially pathogenic gut bacteria; an *in vitro* colonic fermentation study. [J Nutr Biochem](#), 2019, 67: 20–27
 - 30 Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria—a complex interrelationship. [Gut Microbes](#), 2021, 13: 1874855
 - 31 Vigani G, Morandini P, Murgia I. Searching iron sensors in plants by exploring the link among 2'-OG-dependent dioxygenases, the iron deficiency response and metabolic adjustments occurring under iron deficiency. [Front Plant Sci](#), 2013, 4: 169
 - 32 Romheld V, Marschner H. Evidence for a specific uptake system for iron phytosiderophores in roots of grasses. [Plant Physiol](#), 1986, 80: 175–180
 - 33 Robinson N J, Procter C M, Connolly E L, et al. A ferric-chelate reductase for iron uptake from soils. [Nature](#), 1999, 397: 694–697
 - 34 Eide D, Broderius M, Fett J, et al. A novel iron-regulated metal transporter from plants identified by functional expression in yeast. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1996, 93: 5624–5628
 - 35 Santi S, Schmidt W. Dissecting iron deficiency-induced proton extrusion in *Arabidopsis* roots. [New Phytol](#), 2009, 183: 1072–1084
 - 36 Nozoye T, Nagasaka S, Kobayashi T, et al. Phytosiderophore efflux transporters are crucial for iron acquisition in graminaceous plants. [J Biol Chem](#), 2011, 286: 5446–5454
 - 37 Curie C, Panaviene Z, Loulergue C, et al. Maize yellow stripe1 encodes a membrane protein directly involved in Fe(III) uptake. [Nature](#), 2001, 409: 346–349
 - 38 Dixon S J, Stockwell B R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. [Nat Chem Biol](#), 2014, 10: 9–17
 - 39 Pierre J L, Fontecave M. Iron and activated oxygen species in biology: the basic chemistry. [Biomaterials](#), 1999, 12: 195–199
 - 40 Wu H, Ling H Q. FIT-binding proteins and their functions in the regulation of Fe homeostasis. [Front Plant Sci](#), 2019, 10: 844
 - 41 Yuan Y X, Zhang J, Wang D W, et al. AtbHLH29 of *Arabidopsis thaliana* is a functional ortholog of tomato FER involved in controlling iron acquisition in strategy I plants. [Cell Res](#), 2005, 15: 613–621
 - 42 Zamioudis C, Hanson J, Pieterse C M J. β -Glucosidase BGLU42 is a MYB72-dependent key regulator of rhizobacteria-induced systemic resistance and modulates iron deficiency responses in *Arabidopsis* roots. [New Phytol](#), 2014, 204: 368–379
 - 43 Ogo Y, Itai R N, Nakanishi H, et al. Isolation and characterization of IRO2, a novel iron-regulated bHLH transcription factor in graminaceous plants. [J Exp Bot](#), 2006, 57: 2867–2878
 - 44 Zheng L, Ying Y, Wang L, et al. Identification of a novel iron regulated basic helix-loop-helix protein involved in Fe homeostasis in *Oryza sativa*. [BMC Plant Biol](#), 2010, 10: 166
 - 45 Fang X, An P, Wang H, et al. Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#), 2015, 25: 24–35
 - 46 Galmozzi A, Kok B P, Kim A S, et al. PGRMC2 is an intracellular haem chaperone critical for adipocyte function. [Nature](#), 2019, 576: 138–142
 - 47 Quigley J G, Yang Z, Worthington M T, et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. [Cell](#), 2004, 118: 757–766
 - 48 Rajagopal A, Rao A U, Amigo J, et al. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. [Nature](#), 2008, 453: 1127–1131
 - 49 Sun F, Zhao Z, Willoughby M M, et al. HRG-9 homologues regulate haem trafficking from haem-enriched compartments. [Nature](#), 2022, 610: 768–774
 - 50 Shayeghi M, Latunde-Dada G O, Oakhill J S, et al. Identification of an intestinal heme transporter. [Cell](#), 2005, 122: 789–801
 - 51 Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. [Cell](#), 2006, 127: 917–928
 - 52 Maines M D. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. [FASEB J](#), 1988, 2: 2557–2568
 - 53 Fleming M D, Trenor Iii C C, Su M A, et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. [Nat Genet](#), 1997, 16: 383–386
 - 54 Gunshin H, Mackenzie B, Berger U V, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. [Nature](#), 1997,

- 388: 482–488
- 55 Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 2000, 403: 776–781
- 56 Donovan A, Lima C A, Pinkus J L, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*, 2005, 1: 191–200
- 57 Chen H, Attieh Z K, Su T, et al. Hephaestin is a ferroxidase that maintains partial activity in sex-linked anemia mice. *Blood*, 2004, 103: 3933–3939
- 58 Levy J E, Jin O, Fujiwara Y, et al. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet*, 1999, 21: 396–399
- 59 Dong X P, Cheng X, Mills E, et al. The type IV mucopolidosis-associated protein TRPML1 is an endolysosomal iron release channel. *Nature*, 2008, 455: 992–996
- 60 Alvarez S W, Sviderskiy V O, Terzi E M, et al. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature*, 2017, 551: 639–643
- 61 Terzi E M, Sviderskiy V O, Alvarez S W, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5. *Sci Adv*, 2021, 7: eabg4302
- 62 Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood*, 2020, 136: 726–739
- 63 Liuzzi J P, Aydemir F, Nam H, et al. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 13612–13617
- 64 Kawabata H, Germain R S, Vuong P T, et al. Transferrin receptor 2- α supports cell growth both in iron-chelated cultured cells and *in vivo*. *J Biol Chem*, 2000, 275: 16618–16625
- 65 Li D H, Xu S, Jiang L, et al. Physiological functions of iron exporter Ferroportin and its regulatory mechanism (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2022, 34: 754–777 [李大航, 徐杉, 蒋丽, 等. 铁泵蛋白Ferroportin生理功能及其调控机制研究进展. *生命科学*, 2022, 34: 754–777]
- 66 Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*, 2001, 276: 7811–7819
- 67 Jiang L, Wang J, Wang K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation. *Blood*, 2021, 138: 689–705
- 68 Altamura S, Kessler R, Gröne H J, et al. Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload. *Cell Metab*, 2014, 20: 359–367
- 69 van Swelm R P L, Wetzels J F M, Swinkels D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16: 77–98
- 70 Stoyanovsky D A, Tyurina Y Y, Shrivastava I, et al. Iron catalysis of lipid peroxidation in ferroptosis: regulated enzymatic or random free radical reaction? *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 153–161
- 71 Lai C S, Piette L H. Spin-trapping studies of hydroxyl radical production involved in lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys*, 1978, 190: 27–38
- 72 A N K, Sharma R P, Colangelo A M, et al. ROS networks: designs, aging, Parkinson’s disease and precision therapies. *NPJ Syst Biol Appl*, 2020, 6: 34
- 73 Wang H, An P, Xie E, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis. *Hepatology*, 2017, 66: 449–465
- 74 Bao W D, Pang P, Zhou X T, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer’s disease. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1548–1562
- 75 Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*, 2020, 127: 486–501
- 76 Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 2672–2680
- 77 Tan Q, Zhang X, Li S, et al. DMT1 differentially regulates mitochondrial complex activities to reduce glutathione loss and mitigate ferroptosis. *Free Radic Biol Med*, 2023, 207: 32–44
- 78 Feng H, Schorpp K, Jin J, et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker. *Cell Rep*, 2020, 30: 3411–3423.e7
- 79 Cai Z X, Wu X T, Song Z J, et al. Metformin potentiates nephrotoxicity by promoting NETosis in response to renal ferroptosis. *Cell Discov*, 2023, doi: 10.1038/s41421-023-00595-3. In press
- 80 Wang X, Zhou Y, Min J, et al. Zooming in and out of ferroptosis in human disease. *Front Med*, 2023, 17: 173–206

- 81 Ru Q, Li Y, Xie W, et al. Fighting age-related orthopedic diseases: focusing on ferroptosis. *Bone Res*, 2023, 11: 12
- 82 Yang X, Kawasaki N K, Min J, et al. Ferroptosis in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 141–153
- 83 Fang X X, Cai Z X, Wang H, et al. Role of iron overload and ferroptosis in heart disease. *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 2974–2987
- 84 Bustamante-Torres M, Romero-Fierro D, Estrella-Núñez J, et al. Polymeric composite of magnetite iron oxide nanoparticles and their application in biomedicine: a review. *Polymers*, 2022, 14: 752
- 85 Schneider M G M, Martin M J, Otarola J, et al. Biomedical applications of iron oxide nanoparticles: current insights progress and perspectives. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 204
- 86 Tran H V, Ngo N M, Medhi R, et al. Multifunctional iron oxide magnetic nanoparticles for biomedical applications: a review. *Materials*, 2022, 15: 503
- 87 Zhao Z H, Li M Y, Zeng J, et al. Recent advances in engineering iron oxide nanoparticles for effective magnetic resonance imaging. *Bioact Mater*, 2022, 12: 214–245
- 88 Jeon M, Halbert M V, Stephen Z R, et al. Iron oxide nanoparticles as T_1 contrast agents for magnetic resonance imaging: fundamentals, challenges, applications, and prospectives. *Adv Mater*, 2021, 33: 1906539
- 89 Lu H W, Chen A, Zhang X D, et al. A pH-responsive T_1 - T_2 dual-modal MRI contrast agent for cancer imaging. *Nat Commun*, 2022, 13: 7948
- 90 Zhou Z J J, Bai R L L, Munasinghe J, et al. T_1 - T_2 dual-modal magnetic resonance imaging: from molecular basis to contrast agents. *ACS Nano*, 2017, 11: 5227–5232
- 91 Liu J F, Jang B, Issadore D, et al. Use of magnetic fields and nanoparticles to trigger drug release and improve tumor targeting. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2019, 11: e1571
- 92 Vangijzegem T, Stanicki D, Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16: 69–78
- 93 Hedayatnasab Z, Abnisa F, Daud W M A W. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. *Mater Des*, 2017, 123: 174–196
- 94 Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22: 381–396
- 95 Qiao C, Wang H, Guan Q, et al. Ferroptosis-based nano delivery systems targeted therapy for colorectal cancer: insights and future perspectives. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17: 613–629
- 96 Li Y, Qin Y, Shang Y, et al. Mechano-responsive leapfrog micelles enable interactive apoptotic and ferroptotic cancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2112000
- 97 Fu J, Li T, Yang Y, et al. Activatable nanomedicine for overcoming hypoxia-induced resistance to chemotherapy and inhibiting tumor growth by inducing collaborative apoptosis and ferroptosis in solid tumors. *Biomaterials*, 2021, 268: 120537
- 98 Huang K J, Wei Y H, Chiu Y C, et al. Assessment of zero-valent iron-based nanotherapeutics for ferroptosis induction and resensitization strategy in cancer cells. *Biomater Sci*, 2019, 7: 1311–1322
- 99 Ghosh R, Arcot J. Fortification of foods with nano-iron: its uptake and potential toxicity: current evidence, controversies, and research gaps. *Nutr Rev*, 2022, 80: 1974–1984
- 100 Xu Y, Wang Y, An J, et al. 2D-ultrathin MXene/DOXjade platform for iron chelation chemo-photothermal therapy. *Bioact Mater*, 2022, 14: 76–85
- 101 Lin L, Wang S, Deng H, et al. Endogenous labile iron pool-mediated free radical generation for cancer chemodynamic therapy. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 15320–15330
- 102 Mehdipour M, Gloag L, Bennett D T, et al. Synthesis of gold-coated magnetic conglomerate nanoparticles with a fast magnetic response for bio-sensing. *J Mater Chem C*, 2021, 9: 1034–1043

Ferrology: a charming boundless iron-centric science

WANG Fudi^{1,2}

1 Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China;

2 Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China

Iron accounts for around 35% of the entire earth, which is recognized as the most abundant element in Earth. As an essential metal element for almost all living organisms, including plants, microorganisms, animals, and humans, iron serves as an essential nutrient for maintaining the survival of many species. It is noted that iron-mediated oxidative stress serves as the major driving force for the origins of life. The essentially of iron in life could be highlighted below. Firstly, iron is an active component of numerous key proteins and enzymes, such as hemoglobin, catalase, and peroxidases. Secondly, iron ions are indispensable factors in redox systems and play important roles in the physiological processes of metabolism, biocatalysis, electron transfer chain, oxygen transport, energy maintenance, and immune regulation. Most importantly, iron functions as a key essential element that controls not only the proliferation of a cell but also the programmed cell death, known as ferroptosis—an iron dependent type of cell death. It is well-recognized that dysregulated iron homeostasis could directly cause various diseases, such as iron-deficiency anemia, hemochromatosis, cancer, cardiovascular diseases, and diabetes. Emerging evidence supports iron-targeted therapeutics as an effective strategy for the prevention and treatment of many life-threatening high prevalent diseases. Due to advances in science and technological innovations, the essentiality of iron in life and health is more complicated than previously anticipated. Ferroptosis-related studies have been growing rapidly and become one of the top ten global hot research areas across biomedical and life sciences, and continuously gaining more attention. Given a rapidly evolving research field of interconnected iron ions, iron homeostasis and ferroptosis, we propose to establish a novel iron-centric interdisciplinary science, termed as “Ferrology”. In this review, we define this novel interdisciplinary science and briefly introduce its research scope. We also provide our perspectives on the future research directions of ferrology. As a paradigm shift in iron-centric science from single dimensional to multidimensional scales, we envision that ferrology will have a big impact on empowering iron precisely for better life, and provide a solid scientific basis for a healthy world.

Ferrology, iron homeostasis, iron metabolism, ferroptosis, iron nano-material

doi: [10.1360/SSV-2023-0192](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0192)