

УДК 577.12

СИНТЕЗ ГЛУТАТИОНА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Обзор

© 2020 Е.В. Калинина*, Л.А. Гаврилюк

Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, Россия; электронная почта: kalinina-ev@rudn.ru

Поступила в редакцию 23.05.2020

После доработки 20.06.2020

Принята к публикации 20.06.2020

Трипептид GSH связан не только с контролем и поддержанием окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, но и процессами детоксикации, пролиферации, дифференцировки клеток, регуляцией механизмов клеточной гибели. Нарушения синтеза GSH и изменение соотношения GSH/GSSG являются общей чертой многих патологических состояний, включая злокачественные новообразования. Многочисленные данные свидетельствуют о значимости GSH и соотношения GSH/GSSG в регуляции жизнеспособности опухолевых клеток, в инициации развития опухоли, её прогрессировании и лекарственной устойчивости. Однако контроль механизма синтеза GSH в злокачественных опухолях остаётся малоизученным. В обзоре рассматриваются особенности синтеза GSH и его регуляции в опухолевых клетках и обсуждается роль синтеза GSH в механизме апоптоза, некроптоза, ферроптоза, аутофагии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез GSH *de novo*, микроРНК, апоптоз, некроптоз, ферроптоз, аутофагия.

DOI: 10.31857/S0320972520080059

ВВЕДЕНИЕ

Трипептид глутатион (GSH) является наиболее распространённым низкомолекулярным, водорастворимым антиоксидантом, содержание которого достигает 1–10 мМ в большинстве клеток (10 мМ для гепатоцитов) [1]. Внутриклеточный уровень восстановленного глутатиона составляет 90–95% от его общей концентрации. Функции GSH связаны не только с контролем и поддержанием окислительно-восстановительного гомеостаза клетки посредством участия в антиоксидантной защите и тиол-дисульфидном обмене пептидов и белков, редокс-зависимой регуляции клеточного сигналинга и экспрессии генов, но и с участием в процессах детоксикации токсичных соединений, синтезе эйкозаноидов [1, 2].

В настоящее время всё большее внимание обращается на тот факт, что нарушения синтеза GSH, изменения его содержания и соотношения восстановленной и окисленной формы (GSH/GSSG) являются общей чертой многих патологических процессов, включая развитие злокачественных новообразований [3, 4]. Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том, что при различных видах рака наблюдается повышение содержания GSH и активности глутатион-зависимых ферментов [5, 6]. Кроме того, получены экспериментальные данные, подтверждающие двойственную роль АФК и GSH в инициации и прогрессировании злокачественных опухолей [7].

Ряд работ указывает на определенный дуализм роли GSH в развитии злокачественных новообразований. С одной стороны, GSH играет важную роль в защите клеток от действия канцерогенов, участвуя в их детоксикации и элиминации из организма с помощью изоформ суперсемейства глутатионтрансферазы [8]. С другой стороны, повышенный уровень GSH в различных опухолях (в частности, при раке костного мозга, молочной железы, толстого кишечника, гортани, лёгкого) вносит вклад в механизм адаптационной защиты опухолевых клеток, способствуя развитию лекарственной устойчивости к противоопухолевым препаратам [6, 9].

Принятые сокращения: AIF – фактор, индуцирующий апоптоз; АФК – активные формы кислорода; ARE – антиоксидант-респонсивный элемент; ASK-1 – регулирующая апоптотические сигналы киназа 1; BSO – L-бутионин-(S, R)-сульфоксимин; γ -GT – γ -глутамилтрансфераза; GPx – глутатионпероксидаза; Gtx – глутаредоксин; GS – глутатионсинтаза; GSH, GSSG – глутатион восстановленный, окисленный; γ -GCL – γ -глутамилцистеинлигаза; GST – глутатион S-трансфераза; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; miR – микроРНК, NF- κ B – ядерный фактор κ B; Nrf2 – NF-E2-зависимый фактор 2.

* Адресат для корреспонденции.

Влияние GSH на окислительный стресс, возникновение и прогрессирование опухоли осложняется двойственной ролью АФК в этих процессах. Низкий уровень АФК необходим для многих внутриклеточных процессов метаболизма и пролиферации клеток. Значительный рост уровня АФК вызывает нарушение механизмов их инактивации, возникающий дефицит антиоксидантов может привести к серьезному повреждению и гибели клеток [10]. Однако повышение генерации АФК, активируя сигнальные пути, может способствовать злокачественному росту. В опухолевых клетках повышение уровня АФК в результате дисфункции митохондрий, генетических мутаций, изменений метаболизма приводит к накоплению большого количества окисленных белков, ДНК, липидов. В ответ на развитие окислительного стресса возникает редокс-зависимое повышение экспрессии генов антиоксидантных ферментов [10, 11]. Наблюдается рост активности многих антиоксидантных ферментов, в том числе, супероксиддисмутазы, каталазы, тиоредоксинов, гемоксигеназы, пероксиредоксинов. Таким образом, в опухолевых клетках происходит изменение баланса АФК/антиоксиданты, включая соотношение GSH/GSSG, при более высоких их уровнях по сравнению с нормальными клетками [2].

В то же время отмечается, что повышенный уровень GSH может способствовать метастазированию, в частности, при меланоме, гепатокарциноме, раке поджелудочной железы [6, 12]. Обнаружено, что при метастазировании наблюдается корреляция между содержанием глутатиона и степенью метастазирования [13]. Прямая корреляция выявлена между повышением уровня GSH и активностью патологического процесса как следствия рецидива после хирургического удаления первичной опухоли [13].

Несмотря на высокий уровень накопленных данных о значимой роли GSH в злокачественной трансформации, особенности его синтеза в опухолевых клетках остаются малоизученными. В настоящем обзоре проведен анализ механизма синтеза GSH и его регуляции в опухолевых клетках наряду с оценкой роли GSH в разных типах программируемой гибели.

СИНТЕЗ GSH *de novo* В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Синтез GSH *de novo* проходит в два АТФ-зависимых этапа, которые включены в цикл шести ферментативных реакций, получивших название γ -глутамильного цикла (рис. 1). Первый этап – реакция образования пептидной связи

между цистеином и глутаминовой кислотой, которая катализируется γ -глутамилцистеинлигазой (γ -GCL) и является скоростью-лимитирующей реакцией в синтезе GSH. Второй этап – реакция, катализируемая глутатионсинтетазой (GS), приводящая к образованию GSH в результате связывания глицина с γ -глутамилцистеином [14]. Фермент, способный гидролизовать специфическую связь в молекуле GSH между остатками глутаминовой кислоты и цистеина, – γ -глутамилтрансфераза (γ -GT), локализован на внешней стороне цитоплазматической мембраны определенных типов клеток и обеспечивает перенос γ -глутамильного остатка на нейтральную аминокислоту, делая возможным её транспорт в клетку. Образующийся в результате действия γ -GT дипептид цистеинилглицин расщепляется дипептидазой на цистеин и глицин, которые становятся субстратами для γ -GCL и GS. γ -Глутамилциклотрансфераза обеспечивает разрыв связи γ -глутамильного остатка с аминокислотой с образованием свободной аминокислоты и 5-оксопролина, который под действием оксопролиназы дециклизуется, образуя глутаминовую кислоту, также служащей субстратом для γ -GCL. Таким образом, внеклеточный GSH может быть разрушен, входящие в его состав аминокислоты поступают в клетку, где вновь возможно их включение в состав молекулы GSH.

Синтез GSH происходит, в основном, в цитоплазме клеток печени с последующим импортом в митохондрии и ядро. Большая часть содержания GSH плазмы крови обеспечивается его синтезом в печени, поэтому нарушения этого процесса в гепатоцитах ведут к системным межорганным изменениям гомеостаза глутатиона [15]. Необходимое для нормального функционирования внутриклеточных процессов содержание GSH пополняется не только за счет синтеза *de novo*, но и благодаря активности глутатионредуктазы (GR), которая восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) в присутствии NADPH(H^+) до GSH [14]. Регуляция синтеза GSH может значительно меняться при развитии патологии, в частности, при онкогенезе [16].

В опухолевых клетках наблюдается значительное изменение экспрессии генов и активности ферментов, участвующих в синтезе GSH. Повышение синтеза GSH может быть следствием метаболического перепрограммирования опухолевых клеток, связанного с редокс-зависимым сигналингом, характер которого в значительной степени определяется соотношением GSH/GSSG, что позволяет GSH участвовать в регуляции клеточных систем с взаимобратной связью. В частности показано, что онкогенная передача сигналов фосфатидилинозитол-3-ки-

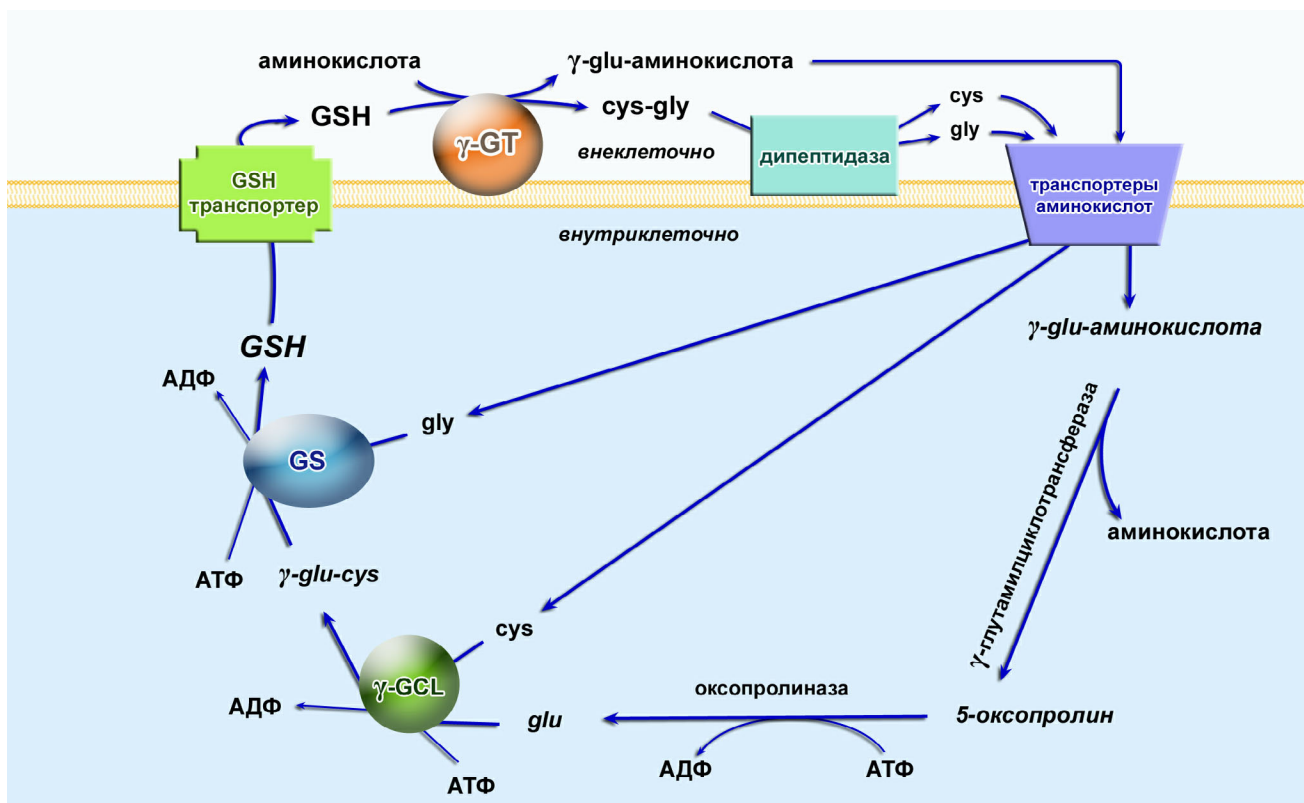


Рис. 1. γ -Глутамильный цикл синтеза GSH. γ -GCL – γ -глутамилцистеинлигаза; GS – глутатионсинтетаза; γ -GT – γ -глутамилтрансфераза. (С цветными вариантами рис. 1 и 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

назой (PI3K) может стимулировать повышение содержания GSH в клетках рака молочной железы [17].

При физиологических условиях активность γ -GCL и содержание цистеина являются факторами, лимитирующими скорость синтеза GSH [16]. Дефицит γ -GCL является редким аутосомным заболеванием, характеризующимся снижением содержания GSH, гемолитической анемией и неврологическими симптомами [18]. γ -GCL является гетеродимером, состоящим из 73-kD каталитической субъединицы (GCLC) и 31-kD модулирующей субъединицы (GCLM) [16], оказывающей регуляторное действие на активность каталитической субъединицы. Мыши с нулевой мутацией гена *GCLM* имеют менее 25% внутриклеточного GSH. γ -GCL может ингибироваться по типу обратной связи продуктом синтеза – GSH [16]. В условиях окислительного стресса или при патологических состояниях содержание γ -GCL в клетке в значительной степени может регулироваться транскрипционными факторами Nrf2 и NF- κ B [14].

Во многих типах опухолевых клеток наблюдается рост экспрессии генов *GCLC* и *GCLM*. Так, в клетках HT-29 колоректального рака об-

наружено повышение содержания GSH и уровня транскрипции гена *GCLC*, индуцированное ингибитором протеасом лактацинином. Наблюдаемое изменение уровня белка GCLC зависело от активности p38 MAPK. Исследования в клетках, трансфицированных микроРНК против фактора транскрипции Nrf2, показали, что промоторная активность гена *GCLC* зависит от функциональной активности Nrf2 [19].

На клетках MG-63 остеосаркомы показано, что действие простагландина (15d-PGJ2) приводит к повышению генерации АФК, вызывая активацию p38 MAPK и последующее фосфорилирование киназы Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase) [20]. Киназа Akt является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/AKT и вовлечена в регуляцию пролиферации и выживания клеток. Данный путь участвует в активации транскрипционных факторов Nrf2 и Egr1, что приводит к повышению экспрессии гена каталитической субъединицы GCLC. Значительное повышение экспрессии гена *GCLC* обнаружено у пациентов, страдающих раком лёгких [21]. Повышенная экспрессия гена *GCLC* и высокая активность γ -GCL отмечены у больных с плоскоклеточным раком головы

и шеи [22]. При наблюдении пациентов с колоректальными опухолями установлен рост содержания мРНК *GCLC* в 18,8% случаев аденом и 84,2% карцином [23]. Повышенная активность γ -GCL обнаружена у пациентов с почечно-клеточным раком [24]. Рост экспрессии гена *GCLM* в опухолевых клетках может быть связан с развитием лекарственной устойчивости [21, 25]. Кроме того, мутации гена *GCLM* приводят к отсроченному возникновению опухоли на моделях с саркомой молочной железы и лимфомой, что делает *GCLM* эффективной фармакологической мишенью для борьбы с химиотерапевтической устойчивостью при этих видах злокачественных новообразований [16, 26]. Полученные данные, как полагают авторы, позволяют рассматривать ген *GCLM* в качестве возможной эффективной фармакологической мишени для борьбы с лекарственной устойчивостью при этих видах злокачественных новообразований.

GS, второй ключевой фермент синтеза GSH, является димером, состоящим из двух идентичных субъединиц и содержащим два домена: один предназначен для АТФ, второй является каталитическим центром. Для присоединения АТФ к ферменту в качестве кофакторов необходимы два иона магния (Mg^{2+}). У человека дефекты гена *GS* наследуются по аутосомно-рецессивному пути. Возникновение мутаций в гене *GS* может являться причиной разной степени тяжести метаболического ацидоза, 5-оксопролинурии, усиленного гемолиза и нарушения функции центральной нервной системы. Определение активности GS у таких пациентов выявило её корреляцию с содержанием GSH [26]. Дефицит GS может наблюдаться в отсутствие мутаций в гене *GS* и быть следствием нарушения сплайсинга [27]. Мутации могут быть сочетанными, в частности, мутации гена *GS* и гена *OPLAH*, кодирующего 5-оксопролиназу [28]. Гомозиготные мыши, нокаутные по гену *GS*, неспособны синтезировать GSH и быстро погибают. Данные результаты свидетельствуют о необходимости для выживания синтеза GSH *de novo* [29]. Появление и развитие злокачественных новообразований может сопровождаться изменением активности GS. Повышение активности GS обнаружено у пациентов с рецидивом рака мочевого пузыря, с мелкоклеточным раком лёгкого и колоректальным раком [30, 31]. Однако, несмотря на эти и другие имеющиеся в литературе работы, отмечающие повышенную активность GS в опухолевых клетках, роль этого фермента в злокачественных новообразованиях до конца всё ещё остаётся малоизученной.

Большое значение для синтеза GSH имеет активность мембранно-связанного фермента γ -

GT, поставляющего γ -глутамильный остаток (рис. 1). Гетеродимерный гликопротеин γ -GT, состоящий из двух субъединиц, чаще всего экспрессируется на люминальных поверхностях секреторных клеток, таких как желчные протоки и почечные проксимальные канальцы [32]. Активность γ -GT значительно повышается при окислительном стрессе, особенно в опухолевых клетках с высоким уровнем метаболизма, и коррелирует с содержанием GSH [33]. Ингибирование γ -GT является одним из механизмов снижения внутриклеточного содержания GSH как средства повышения чувствительности опухолей к различным химиотерапевтическим агентам. Наиболее часто применяемыми ингибиторами γ -GT являются аналоги глутамата (ацивин, L-азазерин, 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин) и производные бороната [32]. К сожалению, применение таких конкурентных ингибиторов, как аналоги глутаминовой кислоты, оказывает высокое токсическое действие. Кроме этих препаратов предлагается использование неконкурентных ингибиторов, например, таких как OU749, которые обладают низкой токсичностью и значительно повышают чувствительность клеток опухоли к терапии путем снижения уровня GSH и цистеина [34]. Перспективным является поиск новых ингибиторов γ -GT среди GSH-конъюгатов, к которым можно отнести S-геранилгеранил-L-глутатион и даринапарсин [35, 36].

Скорость синтеза GSH в значительной степени определяется концентрацией трёх аминокислот: глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, среди которых доминирующая роль принадлежит цистеину. Цистеин образуется в значительной степени путём транссульфурации аминокислот. Согласно этому пути, метионин активируется с использованием АТФ, превращаясь в S-аденозилметионин (SAM), который является донором метильной группы, необходимой для метилирования многих субстратов, с помощью метионаденозилтрансферазы [37]. При гидролизе SAM образуется гомоцистеин, который в процессе катаболизма превращается в цистатионин с последующим образованием цистеина и α -кетобутирата [38].

В опухолевых клетках отмечается повышение процесса транссульфурации. В клетках почечно-клеточной карциномы с низкой скоростью пролиферации найдено повышенное содержание серина, гомоцистеина, SAM и S-аденозилгомоцистеина [39]. Клетки опухолей с высокой степенью пролиферации содержат повышенное количество α -гидроксibuтирата и продуктов метаболизма метионина – S-аденозилгомоцистеина и гомоцистеина. Предполагается,

что на ранней и поздней стадии агрессивной почечно-клеточной карциномы уровень цистеина предпочтительно пополняется путем транссульфурации [39].

В клетки опухоли цистеин также может поступать из микроокружения с помощью независимого от натрия цистин/глутаматного антипортера, который известен как Xc- или xCT-система, кодируемая геном *SLC7A11* [40]. Гетеродимерный цистин/глутаматный антипортер состоит из трансмембранного белка *SLC7A11*, связанного с регуляторным белком *SLC3A2* дисульфидной связью. Белок *SLC7A11* имеет 12 трансмембранных доменов и в основном импортирует в клетку (в обмен на глутамат) цистин, который восстанавливается до цистеина цистинредуктазой [41]. Таким образом, помимо синтеза с помощью транссульфурации, опухолевые клетки могут получать цистеин, используя этот транспортный путь, пополняя внутриклеточное содержание Cys, необходимое для синтеза GSH. Ген *SLC7A11*, который, как было показано, необходим для пролиферации клеток рака простаты, молочной железы, почек, толстого кишечника, определяет содержание лёгкой цепи Xc-системы в мембранах клеток этих опухолей [38]. В опухолевых стволовых клетках обнаружен повышенный уровень этого транспортёра, коррелирующий с содержанием в них GSH [42]. Функциональная активность цистин/глутаматного антипортера Xc способствует онкогенной трансформации белков RAS и вносит заметный вклад в сохранение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса опухолевых клеток [43]. Некоторые типы опухолевых клеток (лейкемия, лимфома) не способны генерировать цистеин. Поэтому для поддержания роста таких клеток аминокислота должна поступать в клетки из их микроокружения. При снижении содержания цистеина в клетках оно пополняется с помощью Xc-системы благодаря экскреции цистина соседними клетками (фибробластами, активированными макрофагами). Поэтому цистин/глутаматный антипортер рассматривается как потенциальная мишень для лечения злокачественных новообразований, при которых рост и выживание опухолевых клеток зависят от поступления аминокислот извне [40, 42]. Помимо цистеина синтез GSH зависит от содержания глутамината и глутаминовой кислоты. Доступность глутамината влияет на синтез GSH тремя различными механизмами. Во-первых, глутамин является основным источником глутаминовой кислоты, образующейся с помощью глутаминазы 1 и 2 [44]. Экспериментально показано, что активность глутаминазы строго регулируется для поддержания внутриклеточного

уровня глутамината, необходимого для синтеза GSH [44]. Глутамин может транспортироваться несколькими различными системами транспорта аминокислот. Среди них семейство транспортёров растворённых веществ 1, из которых белок 5 (*SLC1A5/ASCT2*) является наиболее часто сверхэкспрессируемым транспортным белком в различных клетках опухолей человека, зависимость от внеклеточного глутамината [45]. Содержание глутамината и GSH снижается в клетках с низкой экспрессией гена этого транспортёра, также как и снижается активность глутаминазы 1 и 2. Эта система регулируется онкогенным фактором транскрипции c-Myc в клетках рака предстательной железы и лимфомы [45, 46]. Обнаружено, что miR-23a и miR-24b могут подавлять экспрессию гена *SLC1A5*, снижая метаболизм глутамината в опухоли [46]. Репрессия этих микроРНК онкогенным фактором c-Myc приводила к повышению экспрессии гена *GLS* и усилению катаболизма глутамината в клетках меланомы. Второй механизм влияния глутамината на уровень GSH связан с его ролью в поддержании содержания GSH в восстановленной форме благодаря поддержанию уровня образования $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ путем регуляции содержания малата [44]. Образование малата из глутамината может осуществляться двумя путями. По первому пути малат, полученный из глутамината, транспортируется из митохондрий в цитоплазму и превращается малик-ферментом в пируват, восстанавливая NADP^+ до $\text{NADPH}(\text{H}^+)$. По второму пути, связанному с малат-аспартатным челночным механизмом, аспартат, полученный в матриксе митохондрий при переаминировании глутамината и оксалоацетата, транспортируется из митохондрий в цитозоль. В цитозоле аспартат трансаминируется в оксалоацетат под действием AsAT и затем превращается в малат с последующим образованием пирувата и $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ [47]. $\text{NADPH}(\text{H}^+)$ имеет решающее значение для регенерации GSH из окисленной формы GSSG при действии фермента GR [14].

Третий механизм влияния глутамината на синтез GSH связан с транспортом цистина в клетку. Транспортная цистин-глутаматная система Xc зависит от доступности глутамината для клеток, так как одна молекула глутамината обменивается на молекулу цистина. Экспериментально доказано, что содержание глутамината и глутамината имеет решающее значение для поддержания необходимого для клетки уровня GSH [44].

Помимо глутамината и цистеина синтез GSH зависит от доступности глицина, который является необходимой аминокислотой для многих метаболических процессов, одним из которых является синтез пуринов (аденин, гуанин) в

быстро делящихся опухолевых клетках. Дефицит серина и глицина вызывает снижение синтеза GSH, повышая генерацию АФК в культуре опухолевых клеток. Глицин является заменимой аминокислотой, синтез которой возможен из серина. В некоторых случаях серин может быть получен путем транссульфурации. В опухолях, где этот путь нарушен, обнаружено повышенное накопление 3-фосфоглицерата [48]. Экспериментально показано, что повышение содержания глицина способствует онкогенезу [49]. В опухолевых клетках NCI-60 обнаружено, что потребление глицина и экспрессия генов ферментов, необходимых для биосинтеза глицина, коррелируют со скоростью пролиферации клеток.

Высокое соотношение GSH/GSSG в опухолевых клетках может быть объяснено повышением активности пентозофосфатного пути (ПП), в результате которого образуется NADPH(H⁺) [50]. Так, активация ПП, значительное количество GSH и промежуточных метаболитов ПП обнаружены в клетках почечно-клеточной карциномы [51]. ПП является единственным внутриклеточным путём, в процессе которого образуются пентозы (рибоза), необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, коферментов (NAD, FAD), макроэргических соединений (АТФ, ГТФ), циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ). Второй биосинтетической особенностью ПП является образование NADPH(H⁺), составляющего 65–70% от его общего содержания в клетке, необходимого для биосинтеза жирных кислот, холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов. Все эти соединения необходимы клеткам растущей опухоли, как и GSH, пополнению пула которого способствует GR, катализирующая восстановление GSSG с использованием NADPH(H⁺) [14].

РОЛЬ микроРНК В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА GSH В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Особое внимание в последнее время уделяется роли микроРНК в регуляции метаболизма опухолевых клеток и возможности их использования в комбинации с противоопухолевыми препаратами. Данные многих работ демонстрируют значительную роль микроРНК в регуляции содержания GSH в опухолевых клетках, контролируя не только его синтез, но и восстановление GSSG (таблица). Установлено, что действие с-Мус-активированной miR-18a приводит к подавлению экспрессии гена *GCLC* и повышению чувствительности опухолей к окислительному стрессу. Напротив, ингибирование

miR-18a *in vivo* приводит к повышению экспрессии гена *GCLC* и содержания GSH в опухоли [52]. Экспрессия гена *GCLC* может подавляться действием miR-18a при раке предстательной железы и miRNA-153 в клетках глиобластомы [53, 54]. На моделях почечного и печёночного фиброза установлено подавление экспрессии генов *GCLC*, *GCLM* и снижение содержания GSH при действии miR-433 [55]. MiRNA-433 подавляет экспрессию этих генов (как каталитической, так и регуляторной субъединиц γ -GCL) с помощью Nrf2-независимого механизма в клетках злокачественных опухолей яичника и кишечника [56,57]. Напротив, в клетках гепатоклеточной карциномы miRNA-27a/b модулирует экспрессию гена *GCLC* Nrf2-зависимым путём [58]. При исследовании уровня экспрессии гена *GS* у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом установлено обратно пропорциональное соотношение между экспрессией этого гена и уровнем miRNA125-b [59].

Сверхэкспрессия miRNA-214 приводит к снижению экспрессии гена *GR* в клетках рака молочной железы, лёгкого, шейки матки, толстого кишечника, что связано с плохим прогнозом для пациентов [60–63]. MiRNA22 подавляет экспрессию гена *GGT* в клетках злокачественных опухолей, толстого кишечника и предстательной железы [64, 65].

Отмечается влияние микроРНК на поступление в клетки цистеина, необходимого для синтеза GSH, посредством регуляции его транспорта Xc-системой, которая стабилизируется в клеточной мембране с помощью CD44v, известного маркера опухолевых стволовых клеток [41]. В опухолевых клетках колоректального рака экспрессия гена *SLC7A11*, кодирующей Xc-систему, имеет обратную корреляцию с уровнем экспрессии miRNA-26b [66]. Рост экспрессии miRNA-375 вызывает подавление экспрессии гена *SLC7A11*, что повышает радиочувствительность и снижает пролиферацию и инвазию плоскоклеточного рака полости рта [67]. Подобный эффект имеет место и при сверхэкспрессии miRNA-27a, которая снижает уровень Xc и, как следствие, содержание внутриклеточного GSH, тем самым повышая чувствительность к противоопухолевым препаратам клеток рака мочевого пузыря, устойчивых к цисплатину [68].

РОЛЬ GSH В ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Уровень GSH и соотношение GSH/GSSG являются важной характеристикой клеточного редокс-статуса, поддерживающего клеточный

МикроРНК, участвующие в регуляции синтеза GSH и восстановления GSSG в опухолевых клетках

МикроРНК	Мишень	Эффект	Вид новообразования	Ссылки
miRNA-18a	γ -GCL	онкоген	гепатоклеточная карцинома	[52]
			рак простаты	[53]
miRNA-433	γ -GCL	онкосупрессор	рак яичника	[56]
			рак кишечника	[57]
miRNA-27a/b	γ -GCL	онкосупрессор	гепатоклеточная карцинома	[58]
miRNA-153	γ -GCL	онкосупрессор	глиобластома	[54]
miRNA-125b	GS	онкосупрессор	хронический лимфолейкоз	[59]
miRNA-214	GR	онкосупрессор	рак молочной железы	[60]
			рак лёгкого	[61]
			колоректальный рак	[62]
			рак шейки матки	[62]
			рак почки	[63]
			колоректальный рак	[64]
			рак простаты	[65]
miRNA-26b	Xc	онкосупрессор	колоректальный рак	[66]
			плоскоклеточный рак ротовой полости	[67]
miRNA-375	Xc	онкосупрессор	плоскоклеточный рак ротовой полости	[67]
miRNA-27a	Xc	онкосупрессор	рак мочевого пузыря	[68]

гомеостаз и влияющего на жизнеспособность клетки, в том числе на способность к пролиферации, дифференцировке, программируемой гибели. Значительное снижение содержания GSH и соотношения GSH/GSSG может быть пусковым триггером для разных типов программируемой гибели клеток (апоптоз, аутофагия, некроптоз, ферроптоз), однако, возможно и включение смешанных или множественных форм гибели [69].

Апоптотическая гибель клеток, как наиболее изученный тип программируемой гибели, характеризуется уменьшением объёма цитоплазмы, конденсацией хроматина, фрагментацией ядра, блеббингом клеточной мембраны и образованием апоптотических телец. Снижение содержания GSH терапевтическими факторами (ряд противоопухолевых препаратов, радиотерапия) может сопровождаться инициацией апоптоза и происходит в результате ряда причин: дефицита субстратов для синтеза GSH, ин-

гибирования процесса синтеза GSH, усиленного использования GSH в процессах детоксикации и активации транспорта GSH из клетки [70]. Уменьшение содержания GSH в клетке приводит к недостаточности антиоксидантной системы и росту образования АФК, что вызывает повреждение мембран митохондрий, падение трансмембранного потенциала, нарушение процессов синтеза АТФ, активацию внутреннего пути развития апоптоза (рис. 2). Повышенный уровень АФК и снижение митохондриального отношения mGSH/GSSG приводит к повышению проницаемости наружной мембраны митохондрий благодаря мегапорам (образованным, в частности, в результате роста соотношения белков Bax/Bcl2), что сопровождается высвобождением фактора AIF, активирующего апоптоз, цитохрома c, образованием апоптосом и активацией каспаз [69, 70].

Снижение синтеза GSH при действии необратимого ингибитора γ -GCL L-бутионин-(S,

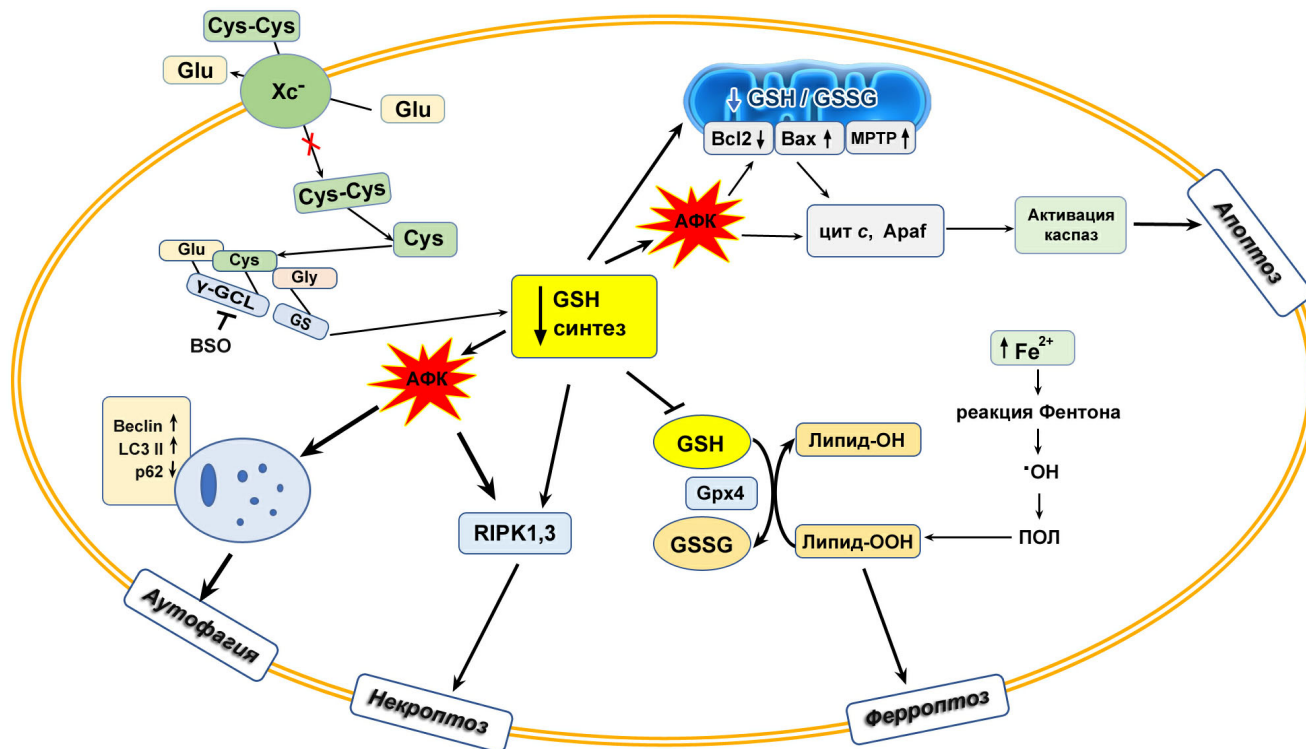


Рис. 2. Роль GSH в механизмах программируемой гибели опухолевых клеток. Подавление синтеза GSH способствует активации: а) *апоптоза*: путем снижения поступления GSH в митохондрии и отношения mGSH/GSSG с последующим повышением уровня АФК, пермеабилзации внешних митохондриальных мембран (MPTP), соотношения белков Bax/Bcl2, высвобождением про-апоптотических факторов, цитохрома *c*, образованием апоптосом, активацией каспаз и фрагментацией ДНК; б) *некроптоза*: падение уровня GSH сопровождается ростом генерации АФК, активации киназ RIPK1 и RIPK3, сборкой некрсом; в) *ферроптоза*: распад ферритина, значительно повышающий содержание ионов Fe^{2+} , наряду с ростом уровня H_2O_2 запускает реакцию Фентона, которая приводит к образованию $\cdot\text{OH}$ радикалов, инициирующих перекисное окисление липидов (ПОЛ). Дефицит GSH, как косубстрата Gpx4, приводит к накоплению гидроперекисей липидов, активирующих ферроптоз; г) *аутофагии*: истощение содержания GSH способствует H_2O_2 -зависимой активации аутофагии, сопровождающейся усиленным образованием аутофагосом и изменением содержания маркеров аутофагии - ростом содержания белков Beclin, LC3 II и деградацией белка p62, связывающегося с убиквитинированными белками

R)-сульфоксимины (BSO) способствует активации апоптоза в клетках рака молочной железы, яичников и почки и замедляет рост клеток при раке пищевода [71]. Комбинированная терапия BSO и мелфалана, используемая для пациентов с резистентной нейробластомой, сопровождалась активацией апоптоза опухолевых клеток [72]. Введение BSO повышало чувствительность клеток опухоли к химиотерапевтическим средствам у пациентов с миеломой и раком шеи [73]. Препарат повышал действие нифуртимокса для подавления роста опухолевых клеток и продемонстрировал способность эффективного модулятора GSH-опосредованной лекарственной резистентности за счёт повышения цитотоксичности алкилирующих агентов и радиации *in vitro*.

Использование флавоноида лютеолина приводит к снижению жизнеспособности клеток холангиокарциномы путём активации апоптоза благодаря росту генерации АФК, возникающего

в результате снижения активности γ -GCL и содержания GSH [74].

При **некроптозе** отсутствует фрагментация ДНК, в отличие от апоптоза происходит увеличение объёма органелл и клетки, разрушение цитоплазматической мембраны [75]. Ключевыми регуляторами некроптоза являются протеинкиназы 1 (RIPK1, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1) и 3 (RIPK3, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3), взаимодействующие с так называемыми рецепторами смерти, среди которых выделяют TNFR1 и TNFR2 (рецепторы некроза опухоли TNF- α), рецепторы FasL (Fas ligand) и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). RIPK1 и RIPK3 аутофосфорилируются, трансфосфорилируют друг друга и собираются в некрсомы. Активаторы некроптоза и внешнего апоптоза могут быть общими. Так, каспаза 8 и протеинкиназа 1 контролируют переключение между апоптозом и некрозом [76]. Во многих работах

показана связь между снижением содержания GSH и активацией некроптоза. Так, действие диметилфумарата, используемого для лечения рассеянного склероза, активировало некроптоз клеток карциномы толстого кишечника мыши CT26, вызывая падение уровня GSH и рост генерации АФК наряду с активацией MAP-киназ JNK, p38, ERK. Добавление GSH и *N*-ацетилцистеина препятствовало развитию некроптоза [77]. Аналогичный эффект был получен при действии оритодина (дитерпеноид, обладающий противовоспалительным действием, получаемый из китайского лекарственного растения *Rabdosia rubescens*) на клетки аденокарциномы 786-О: развитию некроптоза, связанного с активацией JNK, p38, ERK, препятствовало введение GSH и его предшественника *N*-ацетилцистеина [78]. Снижение соотношения GSH/GSSG и повышение образования АФК под действием противомаларийного препарата артесуната в клетках почечной карциномы человека также приводило к развитию некроптоза. Этот эффект подавлялся при введении некростатина-1 или при нокдауне RIPK1 [79]. Дефицит цистина/цистеина, необходимого для синтеза GSH, также вызывает развитие окислительного стресса и приводит к активации как некроптоза, так и ферроптоза [80].

Характерной особенностью **ферроптоза** является активация Fe^{2+} -зависимого перекисного окисления липидов [81]. Морфологически клетки, подвергнутые ферроптозу, отличаются уменьшением размера митохондрий и митохондриальных крист, а также наличием разрывов внешней митохондриальной мембраны. Механизм ферроптоза связан с накоплением в клетке свободного Fe^{2+} . Медиаторами ферроптоза являются белки, участвующие в метаболизме железа: трансферрин, рецептор трансферрина (TFR), ферропортин, тяжёлая и лёгкая цепи ферритина. Уровень железа в клетках регулируется TFR, который транспортирует железо в клетки, и ферропортином, экспортирующим железо из клетки. Ионы железа (Fe^{3+}) поступают в клетку с помощью TFR и затем восстанавливаются с образованием Fe^{2+} . Железо, хранящееся в ферритине, высвобождается в результате его распада в лизосомах. Распад ферритина, значительно повышающий содержание ионов Fe^{2+} , наряду с ростом уровня H_2O_2 запускает реакцию Фентона, которая приводит к образованию высоко реакционноспособных $\cdot OH$ радикалов, инициирующих перекисное окисление липидов (ПОЛ) и накопление гидроперекисей липидов (в основном гидроперекисей фосфатидилэтаноламинов), активирующих ферроптоз [82] (рис. 2). Дополнительным признаком ферроп-

тоза являются Fe^{2+} -зависимая инактивация глутатионпероксидазы 4 (Gpx4), основным субстратом которой являются гидроперекиси фосфолипидов [82]. Одним из основных факторов, активирующих ферроптоз, является снижение содержания GSH, косубстрата Gpx4, чаще всего за счёт дефицита Xc-системы, поставляющей цистин, необходимый для синтеза GSH [83]. Эрастин, первый обнаруженный индуктор ферроптоза, являясь ингибитором системы транспорта Xc-, активно снижает транспорт цистина в клетку, вызывая дефицит синтеза GSH, что активирует образование АФК, гидроперекисей фосфолипидов и ферроптоз [82]. Эрастин необратимо связывается с транспортным белком SLC7A11 Xc-системы, инактивируя его. Действие эрастина снижает антиоксидантную защиту клетки путем подавления активности Gpx4, которая не может восстанавливать гидроперекиси липидов вследствие дефицита GSH как косубстрата [84]. Этот эффект может быть блокирован добавлением в среду GSH и *N*-ацетилцистеина. Имидазолкетоэрастин, аналог карбонилэрастина, также может ингибировать систему Xc- и является более эффективным в отношении подавления роста опухолевых клеток, чем эрастин [85]. Действие эрастина не вызывает морфологических или биохимических изменений, подобных тем, которые происходят при апоптозе клеток, такие как изменение хроматина или распад поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP). Кроме того, гибель клеток, вызванная эрастином, не блокируется ингибиторами апоптоза, некроптоза или аутофагии. Однако антиоксиданты (витамин E) и хелаторы железа (мезилат дефероксамина) блокируют гибель клеток. Таким образом, ферроптоз является железо-зависимой, неапоптотической формой регулируемой гибели клеток [81].

Механизм ферроптоза связан с регуляцией некоторых патологических процессов, в том числе развития злокачественных новообразований. Многочисленные исследования подтвердили, что ферроптоз играет ключевую роль в подавлении роста опухоли. Так, ферроптоз может быть причиной гибели опухолевых клеток лёгких, молочной железы, поджелудочной железы, почек [86]. В связи с этим индукция ферроптоза рассматривается как новая терапевтическая стратегия в лечении рака. Часто используемые ингибиторы Xc-системы (сульфасалазин и эрастин) могут применяться в качестве терапевтических средств для повышения чувствительности клеток опухоли к противоопухолевым агентам. Данные препараты, снижая внутриклеточный уровень цистина, вызывают ферроптоз [87]. Такие препараты, как сорафениб и артесу-

нат, могут вызывать ферроптоз клеток некоторых видов злокачественных новообразований. Поэтому их предлагается использовать в комбинированных схемах химиотерапии. Обнаружено, что сорафениб вызывает ферроптоз в клетках гепатокарциномы, ингибируя Xc-систему и снижая содержание GSH [88]. Сорафениб, как ингибитор протоонкогенных киназ, применяется для лечения пациентов с почечно-клеточной карциномой, распространённой гепатоцеллюлярной карциномой и другими солидными опухолями. Противоопухолевая эффективность сорафениба коррелирует с ингибированием сигнального пути Raf-MEK-ERK и нескольких рецепторных тирозинкиназ, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов VEGF, тем самым ингибируя неоангиогенез. Однако индукция ферроптоза не связана с ингибирующим действием сорафениба на RAF киназы. Существует два основных механизма, с помощью которых сорафениб вызывает ферроптоз. Согласно первому механизму сорафениб, как и эрастин, ингибирует импорт цистина Xc-системой, вызывая стресс эндоплазматического ретикула, истощение GSH и железо-зависимое накопление липидных АФК [87]. Другой механизм связан с путём p62-Keap1-NRF2, когда предполагается, что Nrf2 является ключевым фактором в определении терапевтического ответа на лечение, направленное на активацию ферроптоза в клетках опухоли [89].

Среди противоопухолевых препаратов, используемых для лечения солидных опухолей, цисплатин обладает весьма высокой эффективностью. Его противоопухолевый эффект в значительной степени обусловлен алкилирующим действием на ДНК. Однако недавние исследования показали, что цисплатин может активировать как ферроптоз, так и апоптоз в опухолевых клетках [90]. Такое свойство цисплатина объясняется способностью легко связываться с тиольными группами, что определяет его высокое сродство к GSH, являющимся одним из самых распространённых небелковых тиолов в клетках. Показано, что большая часть внутриклеточного цисплатина связывается с GSH, образуя комплекс Pt-GS. Подобно эрастину истощение GSH, наряду с инактивацией Grx4, является основным механизмом действия цисплатина, вызывающим активацию ферроптоза [82, 90].

При **аутофагии** происходит процесс разрушения цитоплазматических компонентов в лизосомах клетки в условиях стресса. Аутофагия сопровождается образованием аутофагосом, включающих удаляемые органеллы и цитоплазму, с последующим формированием аутофаголизосом в результате слияния с лизосомами, в

которых содержимое подвергается распаду. Длительное время аутофагию считали механизмом защиты клеток. Однако аутофагия может вызывать гибель клеток, и её можно рассматривать как механизм подавления роста опухолей [91]. Низкий уровень GSH в клетке, способствуя развиту окислительного стресса, является сигналом для активации аутофагии как реакции адаптации к стрессу [92]. Различные пути снижения внутриклеточного GSH способствуют активации аутофагии. Так, ингибирование Xc-системы при действии сульфасалазина, приводящее к снижению транспорта цистина в опухолевые клетки и подавлению синтеза GSH, сопровождается активацией аутофагии [93]. Истощение содержания GSH способствует H₂O₂-зависимой активации аутофагии, сопровождающейся усиленным образованием аутофагосом и изменением содержания маркеров аутофагии – ростом содержания белка LC3 II и деградацией белка p62, связывающегося с убиквитинированными белками [94]. Процессы аутофагии и ферроптоза часто развиваются одновременно при снижении уровня GSH и активности Grx4. Ферроптоз, вызываемый дигидроартемизинином в клетках острого миелоидного лейкоза, развивается в результате активации процесса аутофагии при понижении содержания GSH, деградации ферритина и накоплении ионов Fe²⁺ [95]. Повышение активности лизосом при ферроптозе связано с усилением шаперон-опосредуемой аутофагии, приводящей к деградации Grx4 [96]. Действие эрастина стимулирует как ферроптоз, так и аутофагию опухолевых клеток [97]. Ингибирование лизосомальной функции биламицином A1 и хлорохином может значительно замедлить процесс ферроптоза, активированный эрастином [98]. Внутриклеточный распад ферритина является зависимым от аутофагии, для этого коактиватор ядерного рецептора 4 (NCOA4) в качестве транспортёра доставляет ферритин к аутофагосоме [99].

Снижение внутриклеточного содержания GSH в результате подавления его синтеза и/или повышенного использования за счёт роста генерации АФК может быть общим событием в возникновении одновременно разных форм программируемой гибели опухолевых клеток. Так, фенетилизотиоцианат, обладающий противоопухолевым эффектом в отношении многих видов злокачественных новообразований, при действии на клетки остеосаркомы K7M2, вызывая снижение уровня GSH (за счёт связывания с его SH-группой) с последующим ростом образования АФК и активацией редокс-зависимого сигналинга, приводит к гибели опухолевых клеток путём активации как ферроптоза, так и ауто-

фагии, апоптоза [100]. Данный факт может рассматриваться в качестве возможного доказательства роли внутриклеточного уровня GSH и соотношения GSH/GSSG как триггера в редокс-зависимой регуляции механизмов программируемой клеточной гибели.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о значимости GSH и соотношения GSH/GSSG в регуляции жизнеспособности опухолевых клеток, инициации развития опухоли, её прогрессии и лекарственной устойчивости. Тем не менее контроль механизмов синтеза глутатиона в доброкачественных и злокачественных опухолях остаётся малоизученным. Дальнейшее исследование механизмов регуляции синтеза GSH может помочь в поиске

более селективных и менее токсичных ингибиторов синтеза GSH, которые можно применять в сочетании с противоопухолевыми препаратами для эффективного подавления роста злокачественных новообразований.

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке Программы РУДН «5-100».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Scirè, A., Cianfruglia, L., Minnelli, C., Bartolini, D., Torquato, P., Principato, G., Galli, F., and Armeni, T. (2019) Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways, *Biofactors*, **45**, 152-168, doi: 10.1002/biof.1476.
- Kalinina, E. V., Chernov, N. N., and Novichkova, M. D. (2014) Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1562-1583, doi: 10.1134/S0006297914130082.
- Dwivedi, D., Megha, K., Mishra, R., and Mandal, P. K. (2020) Glutathione in brain: overview of its conformations, functions, biochemical characteristics, quantitation and potential therapeutic role in brain disorders, *Neurochem. Res.*, doi: 10.1007/s11064-020-03030-1.
- Teskey, G., Abraham, R., Cao, R., Gjurjjan, K., Islamoglu, H., Lucero, M., Martinez, A., Paredes, E., Salaiz, O., Robinson, B., and Venketaraman, V. (2018) Glutathione as a marker for human disease, *Adv. Clin. Chem.*, **87**, 141-159, doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
- Xiao, Y., and Meierhofer, D. (2019) Glutathione metabolism in renal cell carcinoma progression and implications for therapies, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3672, doi: 10.3390/ijms20153672.
- Bansal, A., and Simon, M. C. (2018) Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance, *J. Cell Biol.*, **217**, 2291-2298, doi: 10.1083/jcb.201804161.
- Galadari, S., Rahman, A., Pallichankandy, S., and Thayyullathil, F. (2017) Reactive oxygen species and cancer paradox: to promote or to suppress? *Free Radic. Biol. Med.*, **104**, 144-164, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004.
- Chatterjee, A., and Gupta, S. (2018) The Multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer, *Cancer Lett.*, **433**, 33-42, doi: 10.1016/j.canlet.2018.06.028.
- Desideri, E., Ciccarone, F., and Ciriolo, M. R. (2019) Targeting glutathione metabolism: partner in crime in anti-cancer therapy, *Nutrients*, **11**, 1926, doi: 10.3390/nu11081926.
- Kengen, J., Deglasse, J. P., Neveu, M. A., Mignon, L., Desmet, C., Gourgue, F., Jonas, J. C., Gallez, B., and Jordan, B. F. (2018) Biomarkers of tumour redox status in response to modulations of glutathione and thioredoxin antioxidant pathways, *Free Radic. Res.*, **52**, 256-266, doi: 10.1080/10715762.2018.1427236.
- Kirtonia, A., Sethi, G., and Garg, M. (2020) The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis, *Cell. Mol. Life Sci.*, doi: 10.1007/s00018-020-03536-5.
- Xiao, Y., Yang, H., and Lu, J. (2019) Serum gamma-glutamyltransferase and the overall survival of metastatic pancreatic cancer, *BMC Cancer*, **19**, 1020, doi: 10.1186/s12885-019-6250-8.
- Huang, Z. Z., Chen, C., Zeng, Z., Yang, H., Oh, J., Chen, L., and Lu, S. C. (2001) Mechanism and significance of increased glutathione level in human hepatocellular carcinoma and liver regeneration, *FASEB J.*, **15**, 19-21, doi: 10.1096/fj.00-0445fje.
- Lu, S. C. (2013) Glutathione synthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1830**, 3143-3153, doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
- Ookhtens, M., and Kaplowitz, N. (1998) Role of the liver in interorgan homeostasis of glutathione and cyst(e)ine, *Semin. Liver Dis.*, **18**, 313-329, doi: 10.1055/s-2007-1007167.
- Lu, S. C. (2009) Regulation of glutathione synthesis, *Mol. Aspects Med.*, **30**, 42-59, doi: 10.1016/j.mam.2008.05.005.
- Lien, E. C., Lyssiotis, C. A., Juvekar, A., Hu, H., Asara, J. M., Cantley, L. C., and Toker, A. (2016) Glutathione biosynthesis is a metabolic vulnerability in PI(3)K/Akt-driven breast cancer, *Nat. Cell Biol.*, **18**, 572-578, doi: 10.1038/ncb3341.
- Ristoff, E., and Larsson, A. (2007) Inborn errors in the metabolism of glutathione, *Orphanet J. Rare Dis.*, **2**, 16, doi: 10.1186/1750-1172-2-16.
- Huseby, N. E., Ravuri, C., and Moens, U. (2016) The proteasome inhibitor lactacystin enhances GSH synthesis capacity by increased expression of antioxidant components in an Nrf2-independent, but p38 MAPK-dependent manner in rat colorectal carcinoma cells, *Free Radic. Res.*, **50**, 1-13, doi: 10.3109/10715762.2015.1100730.
- Koyani, C. N., Kitz, K., Rossmann, C., Bernhart, E., Huber, E., Trummer, C., Windischhofer, W., Sattler, W., and Malle, E. (2016) Activation of the MAPK/Akt/Nrf2-Egr1/HO-1-GCLc axis protects MG-63 osteosarcoma cells against 15d-PGJ2-mediated cell death, *Biochem. Pharmacol.*, **104**, 29-41, doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.011.
- Hiyama, N., Ando, T., Maemura, K., Sakatani, T., Amano, Y., Watanabe, K., Kage, H., Yatomi, Y., Nagase, T., Nakajima, J., and Takai, D. (2018) Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **48**, 303-307, doi: 10.1093/jcco/hyy013.

22. Dequanter, D., Van De Velde, M., Bar, I., Nuyens, V., Rousseau, A., Nagy, N., Vanhamme, L., Vanhaeverbeek, M., Brohé, D., Delrée, P., Boudjeltia, K., Lothaire, P., and Uzureau, P. (2016) Nuclear localization of glutamate-cysteine ligase is associated with proliferation in head and neck squamous cell carcinoma, *Oncol. Lett.*, **11**, 3660-3668, doi: 10.3892/ol.2016.4458.
23. Tatebe, S., Unate, H., Sinicrope, F. A., Sakatani, T., Sugamura, K., Makino, M., Ito, H., Savaraj, N., Kaibara, N., and Kuo, M. T. (2002) Expression of heavy subunit of gamma-glutamylcysteine synthetase (gamma-GCSh) in human colorectal carcinoma, *Int. J. Cancer*, **97**, 21-27, doi: 10.1002/ijc.1574.
24. Li, M., Zhang, Z., Yuan, J., Zhang, Y., and Jin, X. (2014) Altered glutamate cysteine ligase expression and activity in renal cell carcinoma, *Biomed. Rep.*, **2**, 831-834, doi: 10.3892/br.2014.359.
25. Syu, J. P., Chi, J. T., and Kung, H. N. (2016) Nrf2 is the key to chemotherapy resistance in MCF7 breast cancer cells under hypoxia, *Oncotarget*, **7**, 14659-14672, doi: 10.18632/oncotarget.7406.
26. Njalsson, R., and Norgren, S. (2005) Physiological and pathological aspects of GSH metabolism, *Acta Paediatr.*, **94**, 132-137, doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01878.x.
27. Njalsson, R., Carlsson, K., Winkler, A., Larsson, A., and Norgren, S. (2003) Diagnostics in patients with glutathione synthetase deficiency but without mutations in the exons of the *GSS* gene, *Hum. Mutat.*, **22**, 14659-14672, doi: 10.1002/humu.9199.
28. Li, X., Ding, Y., Liu, Y., Ma, Y., Song, J., Wang, Q., and Yang, Y. (2015) Five Chinese patients with 5-oxoprolinuria due to glutathione synthetase and 5-oxoprolinase deficiencies, *Brain Dev.*, **37**, 952-959, doi: 10.1016/j.braindev.2015.03.005.
29. Winkler, A., Njalsson, R., Carlsson, K., Elgadi, A., Rozell, B., Abraham, L., Ersal, N., Shi, Z. Z., Lieberman, M. W., Larsson, A., and Norgren, S. (2011) Glutathione is essential for early embryogenesis—analysis of a glutathione synthetase knockout mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **412**, 121-126, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.056.
30. Ke, H. L., Lin, J., Ye, Y., Wu, W. J., Lin, H. H., Wei, H., Huang, M., Chang, D. W., Dinney, C. P., and Wu, X. (2015) Genetic variations in glutathione pathway genes predict cancer recurrence in patients treated with transurethral resection and *Bacillus Calmette–Guerin* instillation for non-muscle invasive bladder cancer, *Ann. Surg. Oncol.*, **22**, 4104-4110, doi: 10.1245/s10434-015-4431-5.
31. Strohkamp, S., Gemoll, T., Humborg, S., Hartwig, S., Lehr, S., Freitag-Wolf, S., Becker, S., Franzén, B., Pries, R., Wollenberg, B., Roblick, U. J., Bruch, H. P., Keck, T., Auer, G., and Habermann, J. K. (2018) Protein levels of clusterin and glutathione synthetase in platelets allow for early detection of colorectal cancer, *Cell. Mol. Life Sci.*, **75**, 323-334, doi: 10.1007/s00018-017-2631-9.
32. Terzyan, S. S., Burgett, A. W. G., Heroux, A., Smith, C. A., Mooers, B. H., and Hanigan, M. H. (2015) Human γ -glutamyl transpeptidase 1: structures of the free enzyme, inhibitor-bound tetrahedral transition states, and glutamate-bound enzyme reveal novel movement within the active site during catalysis, *J. Biol. Chem.*, **290**, 17576-17586, doi: 10.1074/jbc.M115.659680.
33. Hofbauer, S. L., Stangl, K. I., de Martino, M., Lucca, I., Haitel, A., Shariat, S. F., and Klatte, T. (2014) Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma, *Br. J. Cancer*, **111**, 1526-1531, doi: 10.1038/bjc.2014.450.
34. Corti, A., Franzini, M., Paolicchi, A., and Pompella, A. (2010) Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting, *Anticancer Res.*, **30**, 1169-1181.
35. Lu, E., Wolfrey, F. D., Muppidi, J. R., Xu, Y., and Cyster, J. G. (2019) S-geranylgeranyl-L-glutathione is a ligand for human B-cell confinement receptor P2RY, *Nature*, **567**, 244-248, doi: 10.1038/s41586-019-1003-z.
36. Ramsay, E. E., and Dilda, P. J. (2014) Glutathione S-conjugates as prodrugs to target drug-resistant tumors, *Front. Pharmacol.*, **5**, 181, doi: 10.3389/fphar.2014.00181.
37. Lu, S. C., and Mato, J. M. (2012) S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer, *Physiol. Rev.*, **92**, 1515-1542, doi: 10.1152/physrev.00047.2011.
38. Kredich, N. M. (2008) Biosynthesis of cysteine, *EcoSal Plus.*, **3**, 1-30, doi: 10.1128/ecosalplus.3.6.1.11.
39. Hakimi, A. A., Reznik, E., Lee, C.-H., Creighton, C. J., Brannon, A. R., Luna, A., Aksoy, B. A., Liu, E. M., Shen, R., and Lee, W. (2016) An integrated metabolic atlas of clear cell renal cell carcinoma, *Cancer Cell*, **29**, 104-116, doi: 10.1016/j.ccell.2015.12.004.
40. Shin, C. S., Mishra, P., Watrous, J. D., Carelli, V., D'Aurelio, M., Jain, M., and Chan, D. C. (2017) The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility, *Nat. Commun.*, **8**, 5074, doi: 10.1038/ncomms15074.
41. Lo, M., Wang, Y. Z., and Gout, P. W. (2008) The x(c)(-) cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases, *J. Cell Physiol.*, **215**, 593-602, doi: 10.1002/jcp.21366.
42. Lewerenz, J., Hewett, S. J., Huang, Y., Lambros, M., Gout, P. W., Kalivas, P. W., Massie, A., Smolders, I., Methner, A., Pergande, M., Smith, S. B., Ganapathy, V., and Maher, P. (2013) The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities, *Antioxid. Redox Signal.*, **18**, 522-555, doi: 10.1089/ars.2011.4391.
43. Lim, J. K. M., Delaidelli, A., Minaker, S. W., Zhang, H. F., Colovic, M., Yang, H., Negri, G. L., von Karstedt, S., Lockwood, W. W., Schaffer, P., Leprévier, G., and Sorensen, P. H. (2019) Cystine/glutamate antiporter xCT (SLC7A11) facilitates oncogenic Russian Academy of Sciences transformation by preserving intracellular redox balance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 9433-9442, doi: 10.1073/pnas.1821323116.
44. Zhang, J., Pavlova, N. N., and Thompson, C. B. (2017) Cancer cell metabolism: The essential role of the nonessential amino acid, glutamine, *EMBO J.*, **36**, 1302-1315, doi: 10.15252/embj.201696151.
45. Yang, L., Venneti, S., and Nagrath, D. (2017) Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **19**, 163-194, doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
46. Gao, P., Tchernyshyov, I., Chang, T. C., Lee, Y. S., Kita, K., Ochi, T., Zeller, K. I., De Marzo, A. M., Van Eyk, J. E., Mendell, J. T., and Dang, C. V. (2009) cMyc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism, *Nature*, **458**, 762-765, doi: 10.1038/nature07823.
47. Altman, B. J., Stine, Z. E., and Dang, C. V. (2016) From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer*, **16**, 619-634, doi: 10.1038/nrc.2016.71.
48. Locasale, J. W., Grassian, A. R., Melman, T., Lyssiotis, C. A., Mattaini, K. R., Bass, A. J., Heffron, G., Metallo, C. M., Muranen, T., Sharfi, H., Sasaki, A. T., Anastasiou, D., Mullarky, E., Vokes, N. I., Sasaki, M., Beroukhi, R., Stephanopoulos, G., Ligon, A. H., Meyerson, M., Richardson, A. L., Chin, L., Wagner, G., Asara, J. M., Brugge, J. S., Cantley, L. C., and Van der Heiden, M. G. (2011) Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic

- flux and contributes to oncogenesis, *Nat. Genet.*, **43**, 869-874, doi: 10.1038/ng.890.
49. Jain, M., Nilsson, R., Sharma, S., Madhusudhan, N., Kitami, T., Souza, A. L., Kafri, R., Kirschner, M. W., Clish, C. B., and Mootha, V. K. (2012) Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation, *Science*, **336**, 1040-1044, doi: 10.1126/science.1218595.
 50. Zhang, Z. Z., Lee, E. E., Sudderth, J., Yue, Y., Zia, A., Glass, D., Deberardinis, R. J., and Wang, R. C. (2016) Glutathione depletion, pentose phosphate pathway activation, and hemolysis in erythrocytes protecting cancer cells from vitamin C-induced oxidative stress, *J. Biol. Chem.*, **291**, 22861-22867, doi: 10.1074/jbc.C116.748848.
 51. Li, B., Qiu, B., Lee, D. S. M., Walton, Z. E., Ochocki, J. D., Mathew, L. K., Mancuso, A., Gade, T. P., Keith, B., Nissim, I., and Simon, M. C. (2014) Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression, *Nature*, **513**, 251-255, doi: 10.1038/nature13557.
 52. Anderton, B., Camarda, R., Balakrishnan, S., Balakrishnan, A., Kohnz, R. A., Lim, L., Evason, K. J., Momcilovic, O., Kruttwig, K., Huang, Q., Xu, G., Nomura, D. K., and Goga, A. (2017) MYC-driven inhibition of the glutamate-cysteine ligase promotes glutathione depletion in liver cancer, *EMBO Rep.*, **18**, 569-585, doi: 10.15252/embr.201643068.
 53. Hsu, T. I., Hsu, C. H., Lee, K. H., Lin, J. T., Chen, C. S., Chang, K. C., Su, C. Y., Hsiao, M., and Lu, P. J. (2014) MicroRNA-18a is elevated in prostate cancer and promotes tumorigenesis through suppressing STK4 *in vitro* and *in vivo*, *Oncogenesis*, **3**, 99, doi: 10.1038/oncsis.2014.12.
 54. Liu, Z., Wang, J., Li, Y., Fan, J., Chen, L., and Xu, R. (2017) MicroRNA-153 regulates glutamine metabolism in glioblastoma through targeting glutaminase, *Tumour Biol.*, **39**, 1010428317691429, doi: 10.1177/1010428317691429.
 55. Espinosa-Diez, C., Fierro-Fernández, M., Sánchez-Gómez, F., Rodríguez-Pascual, F., Alique, M., Ruiz-Ortega, M., Beraza, N., Martínez-Chantar, M. L., Fernández-Hernando, C., and Lamas, S. (2015) Targeting of gamma-glutamyl-cysteine ligase by miR-433 reduces glutathione biosynthesis and promotes TGF- β -dependent fibrogenesis, *Antioxid. Redox Signal.*, **23**, 1092-1105, doi: 10.1089/ars.2014.6025.
 56. Liang, T., Guo, Q., Li, L., Cheng, Y., Ren, C., and Zhang, G. (2016) MicroRNA-433 inhibits migration and invasion of ovarian cancer cells via targeting Notch1, *Neoplasia*, **63**, 696-704, doi: 10.4149/neo_2016_506.
 57. Li, H., Li, J., Yang, T., Lin, S., and Li, H. (2018) MicroRNA-433 represses proliferation and invasion of colon cancer cells by targeting homeobox A1, *Oncol. Res.*, **26**, 315-322, doi: 10.3727/096504017X15067856789781.
 58. Tak, H., Kang, H., Ji, E., Hong, Y., Kim, W., and Lee, E. K. (2018) Potential use of TIA-1, MFF, microRNA-200a-3p, and microRNA-27 as a novel marker for hepatocellular carcinoma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **497**, 1117-1122, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.189.
 59. Tili, E., Michaille, J. J., Luo, Z., Volinia, S., Rassenti, L. Z., Kipps, T. J., and Croce, C. M. (2012) The down-regulation of miR-125b in chronic lymphocytic leukemias leads to metabolic adaptation of cells to a transformed state, *Blood*, **120**, 2631-2638, doi: 10.1182/blood-2012-03-415737.
 60. Wang, F., Li, L., Chen, Z., Zhu, M., and Gu, Y. (2016) MicroRNA-214 acts as oncogene in breast cancer by targeting the PTENPI3K/Akt signaling pathway, *Int. J. Mol. Med.*, **37**, 1421-1428, doi: 10.3892/ijmm.2016.2518.
 61. Zhao, X., Lu, C., Chu, W., Zhang, Y., Zhang, B., Zeng, Q., Wang, R., Li, Z., Lv, B., and Liu, J. (2016) MicroRNA-214 governs lung cancer growth and metastasis by targeting carboxypeptidase-D, *DNA Cell Biol.*, **35**, 715-721, doi: 10.1089/dna.2016.3398.
 62. Chandrasekaran, K. S., Sathyanarayanan, A., and Karunakaran, D. (2016) MicroRNA-suppresses growth, migration and invasion through a novel target, high mobility group AT-hook 1, in human cervical and colorectal cancer cells, *Br. J. Cancer*, **115**, 741-751, doi: 10.1038/bjc.2016.234.
 63. Das, F., Dey, N., Bera, A., Kasinath, B. S., Ghosh-Choudhury, N., and Choudhury, G. G. (2016) MicroRNA-214 reduces insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor expression and downstream mTORC1 signaling in renal carcinoma cells, *J. Biol. Chem.*, **291**, 14662-14676, doi: 10.1074/jbc.M115.694331.
 64. Xia, S. S., Zhang, G. J., Liu, Z. L., Tian, H. P., He, Y., Meng, C. Y., Li, L. F., Wang, Z. W., and Zhou, T. (2017) MicroRNA-22 suppresses the growth, migration and invasion of colorectal cancer cells through a Sp1 negative feedback loop, *Oncotarget*, **8**, 36266-36278, doi: 10.18632/oncotarget.16742.
 65. Dhar, S., Kumar, A., Gomez, C. R., Akhtar, I., Hancock, J. C., Lage, J. M., Pound, C. R., and Levenson, A. S. (2017) MTA1-activated EpimicroRNA-22 regulates E-cadherin and prostate cancer invasiveness, *FEBS Lett.*, **591**, 924-933, doi: 10.1002/1873-3468.12603.
 66. Fan, D., Lin, X., Zhang, F., Zhong, W., Hu, J., Chen, Y., Cai, Z., Zou, Y., He, X., Chen, X., Lan, P., and Wu, X. (2018) MicroRNA 26b promotes colorectal cancer metastasis by downregulating phosphatase and tensin homolog and wingless-type MMTV integration site family member 5A, *Cancer Sci.*, **109**, 354-362, doi: 10.1111/cas.13451.
 67. Zhang, B., Li, Y., Hou, D., Shi, Q., Yang, S., and Li, Q. (2017) MicroRNA-375 inhibits growth and enhances radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma by targeting insulin like growth factor 1 receptor, *Cell Physiol. Biochem.*, **42**, 2105-2117, doi: 10.1159/000479913.
 68. Drayton, R. M., Dudzic, E., Peter, S., Bertz, S., Hartmann, A., Bryant, H. E., and Catto, J. W. (2014) Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11, *Clin. Cancer Res.*, **20**, 1990-2000, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2805.
 69. D'Arcy, M. S. (2019) Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy, *Cell Biol. Int.*, **43**, 582-592, doi: 10.1002/cbin.11137.
 70. Franco, R., and Cidlowski, J. A. (2009) Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant, *Cell Death Differ.*, **16**, 1303-1314, doi: 10.1038/cdd.2009.107.
 71. Nishizawa, S., Araki, H., Ishikawa, Y., Kitazawa, S., Hata, A., Soga, T., and Hara, T. (2018) Low tumor glutathione level as a sensitivity marker for glutamate-cysteine ligase inhibitors, *Oncol. Lett.*, **15**, 8735-8743, doi: 10.3892/ol.2018.8447.
 72. Villablanca, J. G., Volchenboum, S. L., Cho, H., Kang, M. H., Cohn, S. L., Anderson, C. P., Marachelian, A., Groshen, S., Tsao-Wei, D., Matthay, K. K., Maris, J. M., Hasenauer, C. E., Czarnecki, S., Lai, H., Goodarzi, F., Shimada, H., and Reynolds, C. P. (2016) A phase I new approaches to neuroblastoma therapy study of buthionine sulfoximine and melphalan with autologous stem cells for recurrent/refractory high-risk neuroblastoma, *Pediatr. Blood Cancer*, **63**, 1349-1356, doi: 10.1002/pbc.25994.
 73. Tagde, A., Singh, H., Kang, M. H., and Reynolds, C. P. (2014) The glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine synergistically enhanced melphalan activity against preclinical models of multiple myeloma, *Blood Cancer J.*, **4**, 229, doi: 10.1038/bcj.2014.45.

74. Kittiratphatthana, N., Kukongviriyapan, V., Prawan, A., and Senggunprai, L. (2016) Luteolin induces cholangiocarcinoma cell apoptosis through the mitochondrial-dependent pathway mediated by reactive oxygen species, *J. Pharm. Pharmacol.*, **68**, 1184-1192, doi: 10.1111/jphp.12586.
75. Liu, Y., Liu, T., Lei, T., Zhang, D., Du, S., Girani, L., Qi, D., Lin, C., Tong, R., and Wang Y. (2019) RIP1/RIP3-regulated necroptosis as a target for multifaceted disease therapy (review), *Int. J. Mol. Med.*, **44**, 771-786, doi: 10.3892/ijmm.2019.4244.
76. Schwarzer, R., Laurien, L., and Pasparakis, M. (2020) New insights into the regulation of apoptosis, necroptosis, and pyroptosis by receptor interacting protein kinase 1 and caspase-8, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **63**, 186-193, doi: 10.1016/j.ceb.2020.02.004.
77. Xie, X., Zhao, Y., Ma, C. Y., Xu, X. M., Zhang, Y. Q., Wang, C. G., Jin, J., Shen, X., Gao, J. L., Li, N., Sun, Z. J., and Dong, D. L. (2015) Dimethyl fumarate induces necroptosis in colon cancer cells through GSH depletion/ROS increase/MAPKs activation pathway, *Br. J. Pharmacol.*, **172**, 3929-3943, doi: 10.1111/bph.13184.
78. Zheng, W., Zhou, C. Y., Zhu, X. Q., Wang, X. J., Li, Z. Y., Chen, X. C., Chen, F., Che, X. Y., and Xie, X. (2018) Oridonin enhances the cytotoxicity of 5-FU in renal carcinoma cells by inducing necroptotic death, *Biomed. Pharmacother.*, **106**, 175-182, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.111.
79. Chauhan, A. K., Min, K. J., and Kwon, T. K. (2017) RIP1-dependent reactive oxygen species production executes artesunate induced cell death in renal carcinoma Caki cells, *Mol. Cell. Biochem.*, **435**, 15-24, doi: 10.1007/s11010-017-3052-7.
80. Chen, M. S., Wang, S. F., Hsu, C. Y., Yin, P. H., Yeh, T. S., Lee, H. C., and Tseng, L. M. (2017) CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine-starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2 α -ATF4 pathway, *Oncotarget*, **8**, 114588-114602, doi: 10.18632/oncotarget.23055.
81. Lei, P., Bai, T., and Sun, Y. (2019) Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death. (Review), *Front Physiol.*, **10**, 139, doi: 10.3389/fphys.2019.00139.
82. Ursini, F., and Maiorino, M. (2020) Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 (review), *Free Radic. Biol. Med.*, **152**, 175-185, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
83. Miess, H., Dankworth, B., Gouw, A. M., Rosenfeldt, M., Schmitz, W., Jiang, M., Saunders, B., Howell, M., Downward, J., Felsher, D. W., Peck, B., and Schulze, A. (2018) The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma, *Oncogene*, **37**, 5435-5450, doi: 10.1038/s41388-018-0315-z.
84. Seibt, T. M., Proneth, B., and Conrad, M. (2019) Role of GPX4 in ferroptosis and its pharmacological implication, *Free Radic. Biol. Med.*, **133**, 144-152, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.014.
85. Larrauffie, M. H., Yang, W. S., Jiang, E., Thomas, A. G., Slusher, B. S., and Stockwell, B. R. (2015) Incorporation of metabolically stable ketones into a small molecule probe to increase potency and water solubility, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 4787-4792, doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.018.
86. Han, C., Liu, Y., Dai, R., Ismail, N., Su, W., Li, B. (2020) Ferroptosis and its potential role in human diseases, *Front. Pharmacol.*, **11**, 239, doi: 10.3389/fphar.2020.00239.
87. Shibata, Y., Yasui, H., Higashikawa, K., Miyamoto, N., and Kuge, Y. (2019) Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation *in vitro* and *in vivo*, *PLoS One*, **14**, 0225931, doi: 10.1371/journal.pone.0225931.
88. Louandre, C., Marcq, I., Bouhlal, H., Lachiaier, E., Godin, C., Saidak, Z., Francois, C., Chatelain, D., Debuyscher, V., Barbare, J.-C., Chauffert, B., and Galmiche, A. (2015) The retinoblastoma (Rb) protein regulates ferroptosis induced by sorafenib in human hepatocellular carcinoma cells, *Cancer Lett.*, **35**, 971-977, doi: 10.1016/j.canlet.2014.11.014.
89. Cao, S. S., and Kaufman, R. J. (2014) Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease, *Antioxid. Redox Signal.*, **21**, 396-413, doi: 10.1089/ars.2014.5851.
90. Guo, J., Xu, B., Han, Q., Zhou, H., Xia, Y., Gong, C., Dai, X., Li, Z., and Wu, G. (2018) Ferroptosis: a novel anti-tumor action for cisplatin, *Cancer Res. Treat.*, **50**, 445-460, doi: 10.4143/crt.2016.572.
91. Dikic, I., Johansen, T., and Kirkin, V. (2010) Selective autophagy in cancer development and therapy, *Cancer Res.*, **70**, 3431-3434, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4027.
92. Mancilla, H., Maldonado, R., Cereceda, K., Villarreal-Espindola, F., De Oca, M. M., Angulo, C., Castro, M. A., Slebe, J. C., Vera, J. C., Lavandero, S., and Concha, I. I. (2015) Glutathione depletion induces spermatogonial cell autophagy, *J. Cell. Biochem.*, **116**, 2283-2292, doi: 10.1002/jcb.25178.
93. Guo, W., Zhao, Y., Zhang, Z., Tan, N., Zhao, F., Ge, C., Liang, L., Jia, D., Chen, T., Yao, M., Li, J., and He, X. (2011) Disruption of xCT inhibits cell growth via the ROS/autophagy pathway in hepatocellular carcinoma, *Cancer Lett.*, **312**, 55-61, doi: 10.1016/j.canlet.2011.07.024.
94. Desideri, E., Filomeni, G., and Ciriolo, M. R. (2012) Glutathione participates in the modulation of starvation-induced autophagy in carcinoma cells, *Autophagy*, **8**, 1769-1781, doi: 10.4161/auto.22037.
95. Du, J., Wang, T., Li, Y., Zhou, Y., Wang, X., Yu, X., Ren, X., An, Y., Wu, Y., Sun, W., Fan, W., Zhu, Q., Wang, Y., and Tong, X. (2019) DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin, *Free Radic. Biol. Med.*, **131**, 356-369, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.011.
96. Wu, Z., Geng, Y., Lu, X., Shi, Y., Wu, G., Zhang, M., Shan, B., Pan, H., and Yuan, J. (2019) Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 2996-3005, doi: 10.1073/pnas.1819728116.
97. Hou, W., Xie, Y., Song, X., Sun, X., Lotze, M. T., Zeh, H. J., Kang, R., and Tang, D. (2016) Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin, *Autophagy*, **12**, 1425-1428, doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
98. Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J., and Jiang, X. (2016) Ferroptosis is an autophagic cell death process, *Cell Res.*, **26**, 1021-1032, doi: 10.1038/cr.2016.95.
99. Santana-Codina, N., and Mancias, J. D. (2018) The role of NCOA4 mediated ferritinophagy in health and disease, *Pharmaceuticals*, **11**, 114-129, doi: 10.3390/ph11040114.
100. Lv, H. H., Zhen, C. X., Liu, J. Y., and Shang, P. (2020) PEITC triggers multiple forms of cell death by GSH-iron-ROS regulation in K7M2 murine osteosarcoma cells, *Acta Pharmacol. Sin.*, doi: 10.1038/s41401-020-0376-8.

GLUTATHIONE SYNTHESIS IN CANCER CELLS

Review

E. V. Kalinina* and L. A. Gavriliuk

Peoples's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198 Moscow, Russia; E-mail: kalinina-ev@rudn.ru

Received May 23, 2020

Revised June 20, 2020

Accepted June 20, 2020

Tripeptide GSH is associated not only with the control and maintenance of redox cell homeostasis, but also with the processes of detoxification, proliferation, cell differentiation, and regulation of cell death. Disruptions in GSH synthesis and changes in the GSH/GSSG ratio are common for many pathological conditions, including malignant neoplasms. Numerous data indicate the importance of GSH and the GSH/GSSG ratio in the regulation of tumor cell viability, in the initiation of tumor development, progression, and drug resistance. However, control of the mechanism of GSH synthesis in malignant tumors remains poorly understood. This review discusses the features of GSH synthesis and its regulation in tumor cells. The role of GSH in the mechanisms of apoptosis, necroptosis, ferroptosis, and autophagy is considered.

Keywords: synthesis of GSH *de novo*, microRNA, apoptosis, necroptosis, ferroptosis, autophagy