



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目: GPX4 在铁死亡中作用机制的研究进展
作者: 张文秀, 常欣宇, 王玺, 于明航
收稿日期: 2025-11-26
网络首发日期: 2026-07-09
引用格式: 张文秀, 常欣宇, 王玺, 于明航. GPX4 在铁死亡中作用机制的研究进展 [J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260708.1839.008>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

GPX4 在铁死亡中作用机制的研究进展

张文秀^{1,2}, 常欣宇^{1,2}, 王玺^{1,2,3,4}✉, 于明航^{1,2,3,4}✉

(1. 传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室, 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所, 病毒性传染病研究北京市重点实验室, 首都医科大学附属北京地坛医院国家传染病医学中心, 北京 100015; 3. 北京市感染性疾病研究中心, 北京 100015; 4. 首都医科大学肿瘤学系, 北京 100069)

*通信作者 王玺 (1970—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤免疫与表观遗传。E-mail: xiwang@ccmu.edu.cn; 于明航 (1991—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 肿瘤免疫与表观遗传。E-mail: yumhang@ccmu.edu.cn

摘要 铁死亡作为一种铁依赖性的程序性细胞死亡类型, 于 2012 年首次被正式命名。脂质过氧化的过度积累以及氧化应激平衡的紊乱导致细胞发生铁死亡, 其分子机制与形态学特征显著区别于凋亡、坏死及自噬。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 作为谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 家族的第 4 位成员, 是铁死亡的核心调控因子, 它依赖谷胱甘肽 (GSH) 发挥抗氧化功能, 将脂质氢过氧化物还原为相应的脂质醇, 从而维持细胞氧化还原稳态, 抑制铁死亡的发生。在多种疾病的发生和发展过程中, GPX4 的功能失调与肿瘤耐药性、神经退行性疾病等密切相关。GPX4 的翻译后修饰 (如泛素化、磷酸化等) 在铁死亡的分子调控中具有关键意义, 同时靶向 GPX4 抑制剂的研发已成为癌症治疗的新策略。本文系统梳理了 GPX4 的修饰调控机制及靶向 GPX4 抑制剂的相关研究, 并总结该领域现有进展, 同时对未来研究方向予以展望。

关键词 铁死亡; GPX4; 修饰调控; 活性氧; PROTAC 降解剂; 谷胱甘肽

中图分类号 R730.21; R329.2⁺8; R-33 **文献标志码** A

Research progress on the role of glutathione peroxidase 4 in ferroptosis

ZHANG Wenxiu^{1,2}, CHANG Xinyu^{1,2}, WANG Xi^{1,2,3,4}✉, YU Minghang^{1,2,3,4}✉

(1. National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Beijing Key Laboratory of Viral Infectious Diseases, Institute of Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015; 3. Beijing Institute of Infectious Diseases, Beijing, 100015. 4. Department of Oncology, Capital Medical University, Beijing 100069)

Abstract Ferroptosis, an iron-dependent form of programmed cell death, was first defined in 2012. It is triggered by the excessive accumulation of lipid peroxides and disruption of oxidative homeostasis, and is characterized by mechanisms and morphological features distinct from those of apoptosis, necrosis, and autophagy. Glutathione peroxidase 4 (GPX4), the fourth member of the GPX family, is the core regulator of ferroptosis. It maintains redox homeostasis and prevents ferroptosis by relying on glutathione to catalyze the reduction of lipid hydroperoxides to their corresponding lipid alcohols. GPX4 dysfunction is linked to various diseases, and is involved in cancer drug resistance and neurodegenerative disorders. Post-translational modifications of GPX4 (such as ubiquitination and phosphorylation) are crucial in regulating ferroptosis, and the development of GPX4-targeted inhibitors has emerged as a novel strategy in cancer therapy. This review systematically synthesizes the regulatory mechanisms governing GPX4 modifications and the development of GPX4 inhibitors, and provides possible directions for future research.

Key words ferroptosis; GPX4; modification and regulation; reactive oxygen species; PROTAC degrader; GSH

铁死亡是一种依赖铁离子积累、由磷脂过氧化所驱动、与细胞代谢相关的程序性细胞死亡方式, 其特征为不受限制的脂质过氧化以及膜损伤^[1,2]。细胞内 Fe^{2+} 异常蓄积, 引发细胞膜脂质过氧化, 最

收稿日期: 2025-11-26

基金项目: 北京市自然科学基金 (5254029); 国家自然科学基金 (32270635)。

作者简介: 张文秀 (1998—), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫与表观遗传。E-mail: wenxiuu_zhang@163.com

网络首发时间: 2026-07-09 11:37:04 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260708.1839.008>

终促使细胞发生铁死亡。这一过程参与多种疾病的发生和发展, 耐药性肿瘤细胞对铁死亡异常敏感^[3]。在铁死亡发生进程中, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 持续积累, 同时谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 等抗氧化系统出现紊乱^[4]。这种铁依赖性的脂质氧化连锁反应, 是铁死亡区别于其他细胞死亡方式的关键特征^[5]。GPX4 作为关键的抗氧化调控酶, 其活性中心为硒代半胱氨酸 (selenocysteine, Sec)。硒原子直接参与电子传递过程, 以谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 作为还原剂高效催化反应, 将有毒的脂质氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH) 还原为无毒的脂质醇 (lipid alcohol, LOH), 从而有效清除体内的脂质过氧化物, 在维持脂质过氧化代谢平衡方面发挥着至关重要的作用^[6]。此外, GPX4 的翻译后修饰可通过影响其稳定性与酶活性, 动态调控细胞抵抗铁死亡。本文将着重总结 GPX4 的结构及其修饰特征在铁死亡中的关键研究进展, 以期为目标 GPX4 的疾病治疗提供新的思路。

1 铁死亡特性与机制

在神经退行性疾病、急性肾功能衰竭、心脏损伤、癌症等各种生理与病理过程中, 铁死亡起着至关重要的作用^[7]。铁死亡的核心分子机制为铁依赖性芬顿反应所驱动的脂质过氧化级联反应, 该反应最终致使细胞膜完整性遭到破坏。细胞内游离的 Fe^{2+} 通过芬顿反应能够促进脂质 ROS 的产生, 而 GPX4 作为关键抑制因子, 可借助 GSH 还原脂质过氧化物^[8]。铁死亡是由氧化剂生成与抗氧化剂产生之间的氧化还原平衡失调所引发的, 这种失调是由多种具备氧化还原活性、能够产生自由基和脂质氧化产物的酶的异常表达与其活性所驱动^[9]。与凋亡和坏死相比, 发生铁死亡的细胞体积缩小、线粒体皱缩且嵴减少或消失, 细胞膜完整性受损并出现气泡, 且无凋亡小体, 同时, 细胞内 Fe^{2+} 异常积聚伴随 ROS 大量产生, GSH 耗竭、GPX4 活性受到抑制^[4]。

铁死亡的调节机制主要包括氧化还原信号、脂质代谢和铁稳态。目前, 铁死亡抑制通路主要包含 GPX4 驱动的 Cystine/GSH/GPX4 调节途径、铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein, FSP1) 驱动的辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 依赖性代谢通路、胆固醇合成通路 (甲羟戊酸通路) 以及鸟苷三磷酸环化水解酶 1 (GTP cyclohydrolase 1, GCH1) 催化生成四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 依赖性代谢通路^[10]。

Cystine/GSH/GPX4 调节途径是铁死亡最核心的调控轴^[11]。细胞膜上的胱氨酸/谷氨酸逆向转运体 (Xc⁻ 系统) 将细胞外的胱氨酸转运至细胞内, 同时将细胞内的谷氨酸转运至胞外。进入细胞的胱氨酸被迅速还原为半胱氨酸, 半胱氨酸是合成细胞内关键抗氧化肽 GSH 的必需前体物质。GPX4 以 GSH 为底物, 持续将细胞膜上毒性 LOOH 还原为无害的 LOH, 从而保护细胞膜免受氧化损伤, 抑制细胞发生铁死亡。使用 Erastin 或柳氮磺吡啶抑 Xc⁻ 系统导致胱氨酸摄取不足和 GSH 耗竭或使用 RAS 选择性致死剂 3 (RAS-selective lethal 3, RSL3) 直接抑制 GPX4 活性, 均导致细胞清除 LOOH 的能力丧失, 致使脂质过氧化物积累, 最终引发铁死亡^[12]。

FSP1 是独立于 GPX4 的可抑制细胞铁死亡的关键蛋白^[13,14]。FSP1 消耗 NAD(P)H 来减少线粒体外 CoQ10, 也可消耗维生素 K 生成泛醌醇 (CoQ10H₂) 的还原形式或维生素 K 氢醌。这些还原形式充当自由基捕获抗氧化剂, 有效清除诱发脂质过氧化的脂质过氧自由基, 从而抑制铁死亡。此外, 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 也通过调控相关基因表达参与铁死亡的调控。

2 GPX4 的分子结构及功能

谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 归属于蛋白质超家族, 其催化位点以半胱氨酸作为氧化还原活性残基。人类 GPX 家族包含 8 种同工酶, 各亚型在空间结构、生物学功能、组织表达特异性以及底物选择性方面存在明显差异^[15]。GPX4 最初被命名为磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶 (phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, PHGPx), 于 1982 年由 Ursini 等^[16]首次从猪肝中提纯。其以还原型 GSH 为还原当量, 保护脂质体和生物膜免受氧化降解, 且富含硒元素。该基因定位于人类基因

组的 19p13.3 区域, 全长基因含有 7 个外显子^[17]; 其多肽由 170 个氨基酸组成, 分子量约为 19 kDa^[18]。GPX4 通常以同源二聚体结构形式发挥功能, 每个亚基的催化活性中心均包含 Sec 残基, 该残基由 UGA 密码子编码, 需借助特殊翻译机制插入。GPX4 发挥催化功能依赖保守催化三联体, 该三联体由 Sec46、天冬酰胺 81 和色氨酸 136 组成^[19], 其周边分布精氨酸、谷氨酰胺等氨基酸并形成催化口袋, 能够结合底物还原型 GSH 与脂质过氧化物, 进而实现抗氧化作用。

GPX4 主要存在 3 种剪接亚型, 分别为胞质型 (cGPX4)、线粒体型 (mGPX4) 及核型 (nGPX4)。此 3 种剪接亚型均以相同生化途径抑制铁死亡, 而其亚细胞定位差异决定了各自在调控铁死亡中的特性。每种亚型在胚胎发育和成年期呈现出亚细胞定位固定的特征, 但其在组织内分布的密度会随功能需求而变化, 从而实现不同细胞区域、不同阶段的精准抗氧化防御, 为胚胎发育提供分层调控^[17]。cGPX4 作为 GPX4 最主要的亚型, 在所有体细胞中广泛表达。cGPX4 缺失导致胚胎死亡, 是维持胚胎生存的必要条件, 同时可在组织中清除脂质过氧化物^[20]。mGPX4 在生殖细胞, 尤其是睾丸和精子线粒体中高表达, mGPX4 是精子细胞线粒体鞘的重要结构成分, 参与精子线粒体囊的形成。同时 mGPX4 参与后脑发育调控, mGPX4 缺失可损害后脑发育并诱导脑细胞凋亡^[21,22]。nGPX4 主要表达于晚期精子细胞, 促进精子染色质成熟, 维持晚期精子核染色质重塑与稳定^[23]。

GPX4 功能缺陷会使脂质过氧化物在质膜和细胞器膜中异常累积, 引发膜结构完整性破坏、线粒体嵴消失等超微结构改变, 最终通过铁依赖性脂质过氧化级联反应触发铁死亡^[3]。Xc-系统介导的胱氨酸摄入受阻会造成 GSH 合成不足, 使 GPX4 因缺乏辅酶而引发铁死亡^[24]; RSL3 直接抑制 GPX4 活性, 诱导细胞发生铁死亡。因此, GPX4 的酶活性状态直接决定细胞对铁死亡的敏感性。GPX4 作为少数硒蛋白, 其活性位点是由终止密码子 UGA 编码的 Sec, 该氨基酸直接决定了 GPX4 的抗氧化活性。Sec 作为 GPX4 活性中心的关键氨基酸, 所具备的化学特性 (较高的亲核性) 可使 Sec 高效催化过氧化物的还原反应, 从而使 GPX4 发挥抗氧化功能^[25,26]。而 Sec 修饰依赖转运核糖核酸 (transfer RNA, tRNA) 与 Sec 特异性延伸因子协同发挥作用, 将终止密码子 UGA 重新编码为 Sec 插入信号, 促使 Sec 残基整合至 GPX4 结构中。Sec 残基继而通过硒醇基团显著提高对磷脂氢过氧化物的还原效率, 同时稳定了 GPX4 的四聚体结构, 增强其抗氧化应激能力, 从而抑制铁死亡发生^[27,28]。

3 GPX4 的翻译后修饰机制

GPX4 存在多种翻译后修饰, 包括泛素化、磷酸化和棕榈酰化, 这些修饰可在短时间内改变 GPX4 活性与稳定性。不同的泛素化修饰对 GPX4 发挥着不同的作用。倍半萜内酯衍生物能够直接与 GPX4 结合, 促使 GPX4 发生泛素化并降低其蛋白水平, 从而诱导三阴性乳腺癌细胞发生铁死亡^[29]。有研究首次证实 GPX4 泛素化可作为诱导肿瘤铁死亡的关键分子^[30]。泛素化对 GPX4 的调控还存在间接通路, 在 p53 突变的结肠癌细胞中, 鼠双微体同源基因 4 显著高表达, 并上调三联基序蛋白 21 (tripartite motif-containing protein 21, TRIM21) 的表达, TRIM21 作为 E3 泛素连接酶, 能够抑制 GPX4 在 K167 和 K191 位点的泛素化修饰, 并介导 GPX4 的泛素化修饰由从 K48 连接型向 K63 连接型转换, 进而增强 GPX4 蛋白的稳定性, 抑制肿瘤细胞铁死亡, 最终增强结肠癌患者对化疗的耐药性^[31]。不同 E3 泛素连接酶针对 GPX4 的泛素化调控模式存在特异性差异, 进一步凸显了泛素化修饰的精准特性。TRIM26 是 GPX4 的特异性 E3 泛素连接酶^[32]。该蛋白可通过自身的环状结构域与 GPX4 发生直接蛋白相互作用, 催化 GPX4 蛋白第 107 位和第 117 位赖氨酸残基 (K107/K117) 发生泛素化修饰, 进而提高 GPX4 的蛋白稳定性, 阻断 Fe²⁺介导的脂质过氧化级联反应, 最终抑制铁死亡的发生^[33]。综上所述, 泛素化通过动态调控 GPX4 在细胞内的水平, 实现对蛋白稳定性的精准调控, 进而影响其促进或抑制肿瘤细胞铁死亡。

GPX4 的磷酸化修饰可提高其蛋白稳定性与功能活性, 抑制细胞铁死亡, 进而促进肿瘤生长, 其调控机制涉及多分子的级联反应^[34]。在肝癌细胞中, 胰岛素样生长因子 1 受体信号通路被激活, 进而启动下游 AKT 激酶信号, 活化的 AKT 可对肌酸激酶 B 型苏氨酸 133 位点进行磷酸化修饰, 降低 CKB 的代谢活性, 促使 CKB 发挥非酶促作用, 增强其与 GPX4 的结合能力。CKB 介导 GPX4 的丝氨

酸 104 (Serine 104, S104) 位点发生磷酸化, 该修饰能够阻碍分子伴侣热休克同源蛋白 70 (heat shock cognate protein 70, HSC70) 识别并结合 GPX4, 从而阻断 HSC70 介导的 GPX4 自噬降解, 显著提高其蛋白稳定性, 增强 GPX4 清除脂质过氧化物的能力, 有效抑制铁死亡的发生^[34]。除 S104 位点外, Ser2 位点也是参与 GPX4 磷酸化功能调控的关键位点之一^[35]。

棕榈酰化是一种由棕榈酸与蛋白质结合的可逆翻译后修饰。Huang 等^[36]发现, ZDHHC20 介导 GPX4 在 Cys66 位点的棕榈酰化, 进而提高 GPX4 蛋白稳定性来增强清除脂质过氧化物的能力, 从而抑制细胞铁死亡, 而 APT2 负责 GPX4 的去棕榈酰化, 逆转上述调控效应。Zhou 等^[37]研究发现, ZDHHC8 介导 Cys75 位点的 GPX4 棕榈酰化, 使肿瘤细胞抵抗铁死亡, 并对 CD8⁺T 细胞诱导的铁死亡产生免疫逃逸。靶向抑制 ZDHHC8 可降低 GPX4 棕榈酰化, 增强肿瘤细胞铁死亡敏感性, 从而提升免疫治疗效果。上述两项研究共同证实, 不同 DHHC 酶可在不同半胱氨酸位点对 GPX4 进行棕榈酰化, 通过增强 GPX4 的蛋白稳定性从而发挥 GPX4 清除脂质过氧化物的功能, 提示 GPX4 棕榈酰化修饰是调控铁死亡的潜在药物靶点。

4 GPX4 抑制剂

GPX4 在肿瘤以及多种神经系统疾病中高表达会抑制铁死亡的发生。因此, 靶向 GPX4 的抑制剂研发已成为铁死亡相关疾病治疗领域的研究焦点。GPX4 的共价抑制剂能够与 GPX4 活性中心的 Sec 残基形成不可逆的共价结合, 进而破坏其酶活性。常见的相关化合物包括 RSL3、膜活性致死化合物 162 (molecular libraries 162, ML162)、铁死亡诱导剂 210 (molecular libraries 210, ML210) 等^[38]。RSL3 作为最早被发现的 GPX4 小分子共价抑制剂, 通过抑制 GPX4 表达来触发各种癌症的铁死亡^[12]。该分子所含亲电性氯原子电子云密度较低, 亲电活性较强, 能够靶向结合 GPX4 活性中心 Sec46 侧链的亲核硒醇基团 (-SeH), 形成不可逆的共价键构建稳定复合物, 从而特异性阻断其催化功能, 致使脂质过氧化物累积^[39,40]。ML162 抑制剂中的烷基氯化物基团, 由于氯原子电负性较强, 使得与其相连的烷基碳电子云密度降低, 导致该基团易受富电子的亲核试剂攻击, 进而呈现出显著的亲电性。烷基氯化物基团与 GPX4 活性中心 Sec46 侧链的亲核硒醇基 (-SeH) 发生亲核取代反应, 氯原子脱离基团后最终形成硒-碳共价键, 使 ML162 与 GPX4 通过不可逆共价键形成稳定复合物^[9]。然而, 由于 RSL3 和 ML162 存在选择性和代谢稳定性差等问题, 限制其在临床上的应用。在对 RSL3、ML162 与 GPX4 开展分子对接研究之后, 成功研发出 C18 化合物, C18 在诱导铁死亡、抑制肿瘤生长方面表现出更强的活性和代谢稳定性^[41]。

蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 降解剂作为一类小分子化合物, 可利用泛素-蛋白酶体系统在细胞内特异性地降解目标蛋白^[42]。基于 PROTAC 的靶向蛋白降解技术是一类前景广阔的治疗策略, 可用于治疗致病蛋白异常高介导的肿瘤等疾病^[43]。PROTAC 属于异双功能小分子, 其 E3 泛素连接酶结合部分与目标蛋白结合部分相连^[44]。随着 PROTAC 技术取得突破并得到深入研究, 以 GPX4 为靶点的新型降解剂得以研发。GPX4 靶向降解剂 (dGPX4) 由靶向 GPX4 活性位点的 ML162 配体和招募 E3 泛素连接酶的配体两部分组成^[45]。dGPX4 通过整合 PROTAC 技术、脂质体递送系统以及肿瘤微环境响应性, 达成高效靶向降解 GPX4 并诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[46]。肿瘤微环境所特有的低 pH 值、高活性氧水平以及高酶活性等理化特性被充分利用, 以实现 PROTAC 降解剂及其递送系统的选择性激活。dGPX4 的递送载体 (如 pH 敏感脂质体) 在酸性条件下会发生电荷反转或膜结构解体, 进而释放 PROTAC-GPX4 降解剂; 同时, 该系统可整合 ROS 敏感化学键 (如硫醚键、硼酸酯键), 在高活性氧环境中断裂并释放活性分子, 进一步强化肿瘤细胞特异性响应, 从而实现高效且特异的抗肿瘤效应^[46]。细胞特异性 GPX4 降解剂 N6F11 能够有效抑制 GPX4 蛋白的表达, N6F11 通过激活泛素/蛋白酶体系统, 与 E3 连接酶的三联基序蛋白 25 结合以降解 GPX4, 并且对其他正常细胞无毒性作用^[47]。

5 展望

铁死亡作为一种依赖铁离子、由脂质过氧化驱动的新型程序性细胞死亡方式，在肿瘤抑制、免疫调节、神经退行性疾病以及缺血再灌注损伤等过程中均发挥着关键作用。GPX4 借助 GSH 还原脂质过氧化物，以此维持细胞内的氧化还原平衡，其功能受损是引发铁死亡的关键因素。本研究阐述了铁死亡的特性以及 GPX4 的结构与功能，分析了 GPX4 硒代半胱氨酸修饰、泛素化、磷酸化等修饰的调控机制，并围绕以 GPX4 为靶点的新型降解剂展开探讨，开发与应用 GPX4 抑制剂是诱导铁死亡、治疗肿瘤等疾病的潜在策略，其中细胞特异性降解剂因能够精准靶向病变细胞、减少对正常细胞的损害而具有独特优势。尽管 GPX4 在铁死亡调控中的核心地位已获广泛认同，但仍需深入探究其动态修饰网络，研发高效抑制剂（如 PROTAC 降解剂），并推进转化医学研究。通过多学科的交叉融合，靶向 GPX4 的铁死亡调控策略有望为癌症等疾病的治疗带来突破性进展。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

参考文献:

- [1] Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1982-1996.
- [2] Dixon S J, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 424-442.
- [3] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [4] Jia M, Li F, Wu T, et al. Exerkines: potential regulators of ferroptosis [J]. *J Sport Heal Sci*, 2025, 14: 101032.
- [5] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [6] Shimada B K, Swanson S, Toh P, et al. Metabolism of selenium, selenocysteine, and selenoproteins in ferroptosis in solid tumor cancers [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1581.
- [7] Xie X, Chen C, Wang C, et al. Targeting GPX4-mediated ferroptosis protection sensitizes BRCA1-deficient cancer cells to PARP inhibitors [J]. *Redox Biol*, 2024, 76: 103350.
- [8] Liang D, Minikes A M, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227.
- [9] Miao Y, Chen Y, Xue F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [10] Mishima E, Nakamura T, Doll S, et al. Recommendations for robust and reproducible research on ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(8): 615-630.
- [11] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [12] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-331.
- [13] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [14] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [15] Pei J, Pan X, Wei G, et al. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxiation [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1147414.
- [16] Ursini F, Maiorino M, Valente M, et al. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 710(2): 197-211.
- [17] Kelner M J, Montoya M A. Structural organization of the human selenium-dependent phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase gene (GPX4): chromosomal localization to 19p13.3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 249(1): 53-55.
- [18] Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 409-419.
- [19] Cui C, Yang F, Li Q. Post-translational modification of GPX4 is a promising target for treating ferroptosis-related diseases [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 901565.
- [20] Liang H, Yoo S E, Na R, et al. Short form glutathione peroxidase 4 is the essential isoform required for survival and somatic mitochondrial functions [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 30836-30844.
- [21] Schneider M, Forster H, Boersma A, et al. Mitochondrial glutathione peroxidase 4 disruption causes male infertility [J]. *FASEB J*, 2009, 23(9): 3233-3242.
- [22] Imai H, Hakkaku N, Iwamoto R, et al. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47): 32522-32532.
- [23] Maiorino M, Scapin M, Ursini F, et al. Distinct promoters determine alternative transcription of gpx-4 into phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase variants [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(36): 34286-34290.
- [24] Calhoun D, Sang L, Ji F, et al. Glycosaminoglycan-driven lipoprotein uptake protects tumours from ferroptosis [J]. *Nature*, 2025, 644(8077): 799-808.
- [25] DeAngelo S L, Györfy B, Koutmos M, et al. Selenoproteins and tRNA-Sec: regulators of cancer redox homeostasis [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(12): 1006-1018.
- [26] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [27] Cheng Q, Arnér E S. Selenocysteine insertion at a predefined UAG codon in a release factor 1 (RF1)-depleted *Escherichia coli* host strain bypasses species barriers in recombinant selenoprotein translation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(13): 5476-5487.
- [28] Cheng Q, Roveri A, Cozza G, et al. Production and purification of homogenous recombinant human selenoproteins reveals a unique codon skipping event in *E. coli* and GPX4-specific affinity to bromosulphophthalein [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102070.
- [29] Yao S, Quan Y. Research progress of ferroptosis pathway and its related molecular ubiquitination modification in liver cancer [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1502673.

- [30] Ding Y, Chen X, Liu C, et al. Identification of a small molecule as inducer of ferroptosis and apoptosis through ubiquitination of GPX4 in triple negative breast cancer cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 19.
- [31] Liu J, Wei X, Xie Y, et al. MDM4 inhibits ferroptosis in p53 mutant colon cancer via regulating TRIM21/GPX4 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 825.
- [32] Jia X, Zhao C, Zhao W. Emerging roles of MHC class I region-encoded E3 ubiquitin ligases in innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687102.
- [33] Wang Z, Xia Y, Wang Y, et al. The E3 ligase TRIM26 suppresses ferroptosis through catalyzing K63-linked ubiquitination of GPX4 in glioma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 695.
- [34] Wu K, Yan M, Liu T, et al. Creatine kinase B suppresses ferroptosis by phosphorylating GPX4 through a moonlighting function [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(5): 714-725.
- [35] Qian B, Che L, Du Z B, et al. Protein phosphatase 2A-B55 β mediated mitochondrial p-GPX4 dephosphorylation promoted sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma *via* regulating p53 retrograde signaling [J]. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4288-4302.
- [36] Huang B, Wang H, Liu S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 867.
- [37] Zhou L, Lian G, Zhou T, et al. Palmitoylation of GPX4 via the targetable ZDHHC8 determines ferroptosis sensitivity and antitumor immunity [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(5): 768-785.
- [38] Moosmayer D, Hilpmann A, Hoffmann J, et al. Crystal structures of the selenoprotein glutathione peroxidase 4 in its apo form and in complex with the covalently bound inhibitor ML162 [J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2021, 77(Pt 2): 237-248.
- [39] Eaton J K, Furst L, Cai L L, et al. Structure-activity relationships of GPX4 inhibitor warheads [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(23): 127538.
- [40] Xu T, Ding W, Ji X, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cancer therapy [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2019, 23(8): 4900-4912.
- [41] Liu J, Tang D, Kang R. Targeting GPX4 in ferroptosis and cancer: chemical strategies and challenges [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(8): 666-670.
- [42] Békés M, Langley D R, Crews C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181-200.
- [43] Xiong Y, Zhong Y, Yim H, et al. Bridged proteolysis targeting *Chimera* (PROTAC) enables degradation of undruggable targets [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(49): 22622-22632.
- [44] Li X, Song Y. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 50.
- [45] Xue B, Yan L, Ye M, et al. PROTAC-surufatinib suppresses pancreatic neuroendocrine neoplasms progression by inducing ferroptosis through inhibiting WNT/ β -catenin pathway mediated by HMOX1 [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(6): 2476-2492.
- [46] Luo T, Zheng Q, Shao L, et al. Intracellular delivery of glutathione peroxidase degrader induces ferroptosis *in vivo* [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(39): e202206277.
- [47] Li J, Liu J, Zhou Z, et al. Tumor-specific GPX4 degradation enhances ferroptosis-initiated antitumor immune response in mouse models of pancreatic cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(720): eadg3049.