

chemical analysis of epidermal growth factor receptors expression in malignant ovarian tumors [J]. *Akush Ginekol*, 2005, 44(2): 42-47.

[27] 张婷婷, 姚玉霜, 张娇, 等. EGFR 及其信号通路分子在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(1): 84-88.

[28] 赵俊, 胡向阳. EGFR 和 K-ras 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(7): 824-827.

[29] 邓荣辉, 许健斌, 全开明. 非小细胞肺癌组织中 EGFR 与 Ki-67 的表达及意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(2): 204-205.

[30] Jin Y, Tong DY, Chen JN, et al. Overexpression of os-

teopontin, $\alpha\text{v}\beta 3$ and Pim-1 associated with prognostically important clinicopathologic variables in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48575.

[31] 胡春燕, 周建华, 邓征浩, 等. ADAM23, $\alpha\text{v}\beta 3$ 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 24(6): 433-441.

[32] 姜雪勤, 孔繁斗, 董慧玲, 等. 卵巢癌中 OPN、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 和 VEGF 的表达与侵袭转移的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2011, 12(4): 428-431.

(收稿日期: 2014-07-15 修回日期: 2014-08-20)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.039

过氧化物酶 1 在肿瘤中的研究进展

翁宏庆, 蒋立, 唐永永 综述, 唐伟[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

关键词: 过氧化物酶 1; 肿瘤; 研究进展

中图分类号: R691

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)32-4379-03

过氧化物酶(peroxiredox, PRX)是一类具有多种生物学功能的抗氧化酶,原核生物和真核生物中广泛存在该过氧化物。在正常生理条件下,通过催化 H_2O_2 和脂质氢过氧化物的还原反应,避免细胞受到进一步氧化损伤。哺乳动物的 6 种 PRX 蛋白家族可分为 3 个亚类:PRX1~4 属于典型的 2-Cys Prxs, PRX 5、Prx6 分别属于非典型的 2-Cys Prx 和 1-Cys Prx。虽然他们都能够通过相似的细胞信号途径来平衡细胞内 H_2O_2 水平,但各自在作用靶点及抗氧化保护机制中存在差别。PRX1 是该家族中细胞分布最为广泛的成员。在细胞内不仅能起到抗氧化和调节 H_2O_2 介导的信号转导作用,同时还能发挥分子伴侣的功能,参与体内多种生理病理过程。最近,越来越多的研究发现该蛋白在肿瘤的发生、发展以及治疗中起着重要作用。现就 PRX1 在肿瘤中的研究进展作一综述。

1 PRX1 蛋白结构、生物特性以及功能

PRX1 蛋白大小约 23×10^3 , 由 199 个氨基酸残基组成。该蛋白的空间结构则呈的“三明治”样,一侧为 4 个 α 螺旋,中间夹着 7 条 β 片层,另一侧为 1 个 β 发卡结构和 2 个 α 螺旋构成^[1]。该蛋白氨基末端含有氧化性的 Cys52 而羧基末端含有还原性的 Cys173,这两个位点的半胱氨酸具有高度保守性,也是与其他 PRX 结构、功能差异的主要原因。在催化过氧化物还原过程中, Cys52 攻击过氧化物底物(ROOH),自身则被氧化为半胱氨酸次磺酸(Cys-SOH),然后与另一 PRX1 分子羧基末端的 Cys173 以分子间二硫键连接构成同型二聚体。此时,在硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和 NADPH 电子转运系统的作用下重新被还原,从而,高效地催化过氧化物还原。可见, PRX1 在氧化应激过程中发挥重要作用^[2-3]。

近期有研究证实,在生物体内 PRX1 不仅以同型二聚体的形式存在,还可以通过二聚体与二聚体之间 Cys83-Cys83 二硫键相连的方式构成一种高分子量复合物的形式存在,常常由 5 个同型二聚体组成十聚体充当分子伴侣的角色^[4]。PRX1 的氧化还原状态变化则是决定聚合状态上的变化的主要因素^[1]。当生物体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平处于较低浓度时, PRX1 主要以二聚体结构形式发挥过氧化物酶的作用来清除过量的 ROS,维持氧化还原的稳态。一旦机体内 ROS 异常增加时, PRX1 被氧化失活,同时迅速发生结构上的改变,转变为高相对分子质量的十聚体结构,进而传递过氧化物信号、稳定关键蛋白复合物、保护蛋白避免降解等,起到分子伴侣的功能^[5-6]。这种分子结构的多样性,不仅使 PRX1 具有功能的多样性,还使 PRX1 成为细胞信号传导通路中重要的调节因子。

2 PRX1 在肿瘤中的研究进展

2.1 PRX1 促进肿瘤细胞的发生、发展 雄激素受体(Androgen receptor, AR)为配体依赖的转录因子,属于核受体超家族。该受体在与雄激素结合、入核后激活一系列雄激素相关基因的表达。这其中包括调节前列腺细胞生长周期的基因以及与前列腺肿瘤密切相关的癌基因。因此,在前列腺癌的发生、发展中 AR 信号通路扮演着重要角色^[7]。Park 等^[8]发现,在前列腺淋巴结癌(lymph node carcinoma of prostate, LNCap)中 PRX1 呈高水平表达并且 AR 与雄激素反应元件(androgen response elements, ARE)结合明显增多,沉默 PRX1 的表达后 AR 与 ARE 结合量明显减少,因此他们推断 PRX1 有助于 AR 的信号转导并且保证 AR 在低雄激素水平的条件下能够充分表达。Chhipa 等^[9]研究发现, PRX1 低表达时,即使在较高浓

度的双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)刺激下,前列腺癌细胞中 AR 调节基因仍呈低水平表达且细胞生长缓慢;PRX1 高表达时,AR 调节基因呈高水平表达且细胞生长较快。这可能是由于在雄激素与 AR 结合过程中 PRX1 也与之相结合,促进 AR-配体复合物的入核并促进下游信号的表达,其中也包括与前列腺肿瘤密切相关的癌基因。此外,在缺氧-再氧化条件下,高相对质量复合物的 PRX1 能够作为分子伴侣与 AR 相结合,引起 AR 发生构象变化,提高 AR 与 DHT 的亲和力,同时使 DHT-AR 形成的配体-受体复合物更加稳定以及抑制该复合物的分解,使得 AR 在低雄激素环境下仍能保持长时间的活化状态。可见,PRX1 能够增强 AR 生物学效应,进而促进前列腺癌的发生、发展。此外,Aguilar-Melero 等^[10]通过沉默肝癌细胞中 PRX1,发现 PRX1 不仅有促进肿瘤细胞生长的作用,还能够提高 AFP、骨桥蛋白、 β -连环素等维持肿瘤细胞生长发育所需物质的转录水平。

2.2 PRX1 参与抑制肿瘤细胞凋亡 PRX1 作为抗氧化物酶,不仅起到细胞抗氧化维持细胞稳态的作用,还能够通过多个途径抑制细胞凋亡。c-Abl 为非酪氨酸激酶受体,当肿瘤细胞 DNA 损伤时该受体会被活化促进细胞的凋亡并抑制 DNA 修复。PRX1 作为一种重要的抗氧化酶能够抑制 c-Abl 的活化,减少 DNA 的分解以及抑制细胞凋亡。这是保证肿瘤细胞继续生长、存活的重要条件^[11-14]。Quan 等^[15]发现,PRX1 在膀胱癌组织中的表达量明显高于正常膀胱黏膜。进而 Chen 等^[16]在 PRX1 高表达的膀胱癌细胞中发现 c-Abl 活性明显降低并且细胞凋亡明显少于 PRX1 低表达的肿瘤细胞。PRX1 还可以调节多种功能蛋白的活性,其中也包括一些调节细胞生长的生物酶^[17-18]。有研究发现,在肺癌组织中 PRX1 能抑制 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun-NH₂-kinase, JNK)信号通路的信号传递从而减少细胞凋亡^[19]。JNK 是丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员之一,在细胞凋亡过程中起着重要的调控作用。JNK 通过与谷胱甘肽硫转移酶 P(glutathione S-transferase pi, GSTpi)形成稳定的 GSTpi-JNK 复合物,从而抑制 JNK 的活化。当细胞受到紫外线或氧化刺激时,GSTpi 发生分子结构改变,使 JNK 从 GSTpi-JNK 复合物中游离出来并活化引起细胞凋亡。Kim 等^[19]通过放射线照射肺癌 1170i 细胞后发现 PRX1 能够稳定 GSTpi-JNK 复合物,这不但能够阻止 JNK 的释放,还能抑制 JNK 的活化以及细胞凋亡。不仅如此,Oh 等^[20]发现在紫外线诱导黑色素瘤细胞凋亡时 T-LAK 细胞源蛋白激酶(T-LAK cell-originated protein kinase, TOPK)与 PRX1 相结合,诱导 PRX1 的 32 号位丝氨酸磷酸化,并激活 PRX1 的活性。与沉默 PRX1 的癌细胞相比,这能够减少 12% 肿瘤细胞凋亡,这是 TOPK 激活 PRX1 后抑制细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)的结果^[21]。PRX1 能够与 ASK1 N 端的硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)相结合抑制 ASK1 的活性,进而抑制 JNK 和 p38 MAPK 通路的信号转导,减少肿瘤细胞凋亡^[21]。Du 等^[22]通过蛋白酶体抑制剂处理甲状腺癌细胞证实 PRX1 能抑制 ASK1 的活性,进而抑制细胞凋亡,减弱蛋白酶体抑制剂的抗癌效应。因此,该研究表明蛋白酶体抑制剂在治疗甲状腺癌时,PRX1 充当了抗凋亡因子的角色,减弱了肿瘤细胞对药物的敏感性。

2.3 PRX1 在肿瘤转移中的作用 癌细胞的生长、转移依赖新生血管的形成,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)则在其中充当重要角色。目前在多种肿瘤研究发现,肿瘤组织 VEGF 表达水平与其微血管密度及恶性程度呈正相关,并明显高于非肿瘤组织,这表明 VEGF 可能通过促进血管生成等方式促进肿瘤生成、转移^[23-24]。有研究也证实,VEGF 的表达受 PRX1 的调节。Riddell 等^[25]发现,PRX1 高表达时前列腺肿瘤组织中的微血管数量有明显增多且 VEGF 表达量增高,他们认为这与 PRX1 激活 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)有关。PRX1 通过激活 TLR4 引发 PRX1-TLR4-MyD88 信号传导途径上调 VEGF 的活性以及表达,促进血管内皮细胞的分化、移植、增殖,同时促进透明质酸的沉积,为肿瘤细胞生存、转移保证了微环境条件。同时,该作者还认为 PRX1 上调 VEGF 的表达与缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)有关。他们发现前列腺癌细胞中 VEGF、HIF-1 呈高表达,阻断 TLR4 以及 MyD88 的信号通路后 VEGF、HIF-1 表达均降低。在未阻断信号通路的情况下,VEGF、HIF-1 表达量与 PRX1 的表达量呈正相关。因此,推断 PRX1 经过 PRX1-TLR4-MyD88 信号传导途径提高 HIF-1 表达量从而调节 VEGF 的表达^[26]。

2.4 PRX1 能够减弱放射治疗、化学治疗疗效 放射治疗和化疗是当前肿瘤综合治疗中的重要组成部分。放射治疗可以激活多个细胞凋亡途径,同时使细胞发生电离作用产生过量的 ROS,化学药物治疗则可通过干扰核酸的合成代谢以及直接作用于 DNA 干扰其复制进而达到细胞杀伤的作用。前文提及 JNK 信号通路常常为放射性损害诱导细胞凋亡的信号通路,并且与肿瘤的化疗有着重要的关系^[27-28]。而 PRX1 则能有效地抑制 JNK 细胞凋亡通路并且能清除多余的 ROS^[20]。此外,ASK1 在化学药物治疗肿瘤时起着促进细胞凋亡的作用,而 PRX1 能够有效地抑制 ASK1 的活性,从而减弱肿瘤细胞对化学药物的反应^[23]。因此,PRX1 在放射性治疗、化学药物治疗非敏感性肿瘤中起着重要作用。

3 小 结

综上所述,PRX1 作为广泛存在的一类具有多种生物学功能的抗氧化物酶,它不仅能清除体内过量的 ROS,维持体内正常生理活动,还与多种肿瘤相关。它的高表达能够通过影响多个细胞信号转导通路抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤的转移,从而影响肿瘤的发生、发展。目前对 PRX1 的研究仅限于细胞水平,相信随着研究的进一步深入 PRX1 有可能成为一种新的治疗靶点。

参考文献:

- [1] Wood ZA. Dimers to doughnuts: redox-sensitive oligomerization of 2-cysteine peroxiredoxins [J]. *Biochemistry*, 2002, 41(17): 5493-5504.
- [2] Ishii T, Warabi E, Yanagawa T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 50(2): 91-105.
- [3] 沈传陆. Prx1 高表达对人 PC3 前列腺癌细胞氧化损伤的作用 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2005, 24(6): 377-380.
- [4] Lee W. Human peroxiredoxin 1 and 2 are not duplicate

- proteins; the unique presence of CYS83 in PRX1 underscores the structural and functional differences between PRX1 and PRX2 [J]. *Biol Chem*, 2007, 282(30): 22011-22022.
- [5] Lim JC, Choi HI, Park YS, et al. Irreversible oxidation of the active-site cysteine of per-oxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity[J]. *Biol Chem*, 2008, 283(43): 28873-28880.
- [6] Rhee SG, Jeong W, Chang TS, et al. Sulfiredoxin, the cysteine sulfinic acid reductase specific to 2-Cys peroxiredoxin: its discovery, mechanism of action, and biological significance[J]. *Kidney Int Suppl*, 2007(106): S3-8.
- [7] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [8] Park SY, Yu X, Ip C, et al. Peroxiredoxin 1 interacts with androgen receptor and enhances its transactivation [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9294-9303.
- [9] Chhipa RR, Lee KS, Onate S, et al. PRX1 enhances androgen receptor function in prostate cancer cells by increasing receptor affinity to dihydrotestosterone [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(9): 1543-1552.
- [10] Aguilar-Melero P, Prieto-Álamo MJ, Jurado J, et al. Proteomics in HepG2 hepatocarcinoma cells with stably silenced expression of PRDX1 [J]. *J Proteomics*, 2013, 79: 161-71.
- [11] Kinnula VL, Lehtonen S, Sormunen R, et al. Overexpression of peroxiredoxins I, II, IV, V, and VI in malignant mesothelioma [J]. *J Pathol*, 2002, 196(3): 316.
- [12] Lehtonen ST, Svensk AM, Soini Y, et al. Peroxiredoxins, a novel protein family in lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(4): 514-521.
- [13] Noh DY, Ahn SJ, Lee RA, et al. Overexpression of peroxiredoxin in human breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(3B): 2085-2090.
- [14] Karihtala P, Mantyniemi A, Kang SW, et al. Peroxiredoxins in breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(9): 3418-3424.
- [15] Quan C, Cha EJ, Lee HL, et al. Enhanced expression of peroxiredoxin I and VI correlates with development, recurrence and progression of human bladder cancer [J]. *J Urol*, 2006, 175(4): 1512-1516.
- [16] Chen Z, Lessey E, Berginski ME, et al. Gleevec, an Abl family inhibitor, produces a profound change in cell shape and migration [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52233.
- [17] Mu ZM, Yin XY, Prochownik EV. Pag, a putative tumor suppressor, interacts with the Myc Box II domain of c-Myc and selectively alters its biological function and target gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45): 43175-43184.
- [18] Jung H, Kim T, Chae HZ, et al. Regulation of macrophage migration inhibitory factor and thiol-specific antioxidant protein PAG by direct interaction [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18): 15504-15510.
- [19] Kim YJ, Lee WS, Ip C, et al. PRX1 suppresses radiation-induced c-Jun NH2-terminal kinase signaling in lung cancer cells through interaction with the glutathione S-transferase Pi/c-Jun NH2-terminal kinase complex [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(14): 7136-7142.
- [20] Oh SM, Zhu F, Cho YY, et al. T-lymphokine-activated killer cell-originated protein kinase functions as a positive regulator of c-Jun-NH2-kinase 1 signaling and H-Ras-induced cell transformation [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11): 5186-5194.
- [21] Zykova TA, Zhu F, Vakorina TI, et al. T-LAK cell-originated protein kinase (TOPK) phosphorylation of PRX1 at Ser-32 prevents UVB-induced apoptosis in RPMI7951 melanoma cells through the regulation of PRX1 peroxidase activity [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(38): 29138-29146.
- [22] Du ZX, Yan Y, Zhang HY, et al. Suppression of MG132-mediated cell death by peroxiredoxin 1 through influence on ASK1 activation in human thyroid cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(3): 553-560.
- [23] Bürgesser MV, Riva V, Ojeda SM. Expression of vegf-A, hif-1A, cd34 and ki67 in clear cell renal cell carcinomas and their relationship with conventional prognostic markers [J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2014, 71(1): 7-15.
- [24] Liu YQ, Li HF, Han JJ. CD44v3 and VEGF-C expression and its relationship with lymph node metastasis in squamous cell carcinomas of the uterine cervix [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12): 5049-5053.
- [25] Riddell JR, Bshara W, Moser MT, et al. Peroxiredoxin 1 controls prostate cancer growth through Toll-like receptor 4-dependent regulation of tumor vasculature [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1637-1646.
- [26] Riddell JR, Maier P, Sass SN, et al. Peroxiredoxin 1 stimulates endothelial cell expression of VEGF via TLR4 dependent activation of HIF-1 α [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50394.
- [27] Chen MF, Keng PC, Shau H, et al. Inhibition of lung tumor growth and augmentation of radiosensitivity by decreasing peroxiredoxin I expression [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 581-591.
- [28] Jung H, Kim T, Chae HZ, et al. Regulation of macrophage migration inhibitory factor and thiol-specific antioxidant protein PAG by direct interaction [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18): 15504-15510.