

Prx1 的结构功能及其在相关疾病中的作用

Structural Function of Prx1 and Its Role in Related Diseases

刘俞辰 马征 张晓璇 赵亮*

Yuchen Liu Zheng Ma Xiaoxuan Zhang Liang Zhao*

河北省承德市承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde City, Hebei Province, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 过氧化物还原蛋白 1 属于过氧化物酶家族, 广泛存在于生物中, 对维持体内氧化 / 抗氧化系统的平衡发挥着重要作用, 目前大量研究已表明 Prx1 与肿瘤、神经退行性疾病、糖尿病、缺血性脑卒中等存在明显相关性, 为上述疾病的诊断、病情评估、治疗、预后等提供了理论依据, 具有非常重要的临床意义。笔者主要就过氧化物还原蛋白 1 的结构功能以及其在相关疾病中的研究进展进行综述, 旨在为进一步研究提供理论依据。

Abstract: Peroxide-reductprotein-1 belongs to the peroxidase family, widely existing in organisms, and plays an important role in maintaining the balance of oxidation/antioxidant system in vivo. A large number of studies have shown that Prx1 is significantly correlated with tumors, neurodegenerative diseases, diabetes, ischemic stroke and so on. It provides theoretical basis for the diagnosis, assessment, treatment and prognosis of these diseases, and has very important clinical significance. The author mainly reviews the structure and function of peroxide-reductprotein-1 and its research progress in related diseases, aiming to provide theoretical basis for further research.

关键词: 过氧化物还原蛋白 1; 肿瘤; 神经退行性疾病; 动脉粥样硬化; 缺血性脑卒中

Keywords: peroxide reduction protein 1; tumor; neurodegenerative diseases; atherosclerosis; ischemic stroke

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6683

1 引言

活性氧和氮 (Reactive oxygen and nitrogen species, RONS) 是由一些内源性 (炎症、代谢、细胞转导) 和外源性 (如化学物质、射线、紫外线) 的过程所产生的, 它们可对机体造成损伤, 而抗氧化系统可中和这些损伤。氧化应激就是 RONS 与抗氧化防御系统不平衡所引起的, 包括 RONS 水平的升高和细胞抗氧化能力的降低。氧化应激可直接或间接导致 RONS 介导的 DNA、RNA、蛋白质、脂质的损伤, 与癌变、神经系统退行性疾病、糖尿病、动脉粥样硬化及衰老等相关。包括过氧化物还原蛋白 (Peroxiredoxins, Prxs) 在内的抗氧化酶是最重要的抗氧化应激防御系统。其中 Prxs 是一种最重要的抗氧化酶, 可清除过氧化氢及过氧亚硝酸

盐。论文主要探讨 Prx1 的生物学特性及其在相关疾病中的研究进展。

2 Prx1 的结构及功能

过氧化物还原蛋白 (Prxs) 是一个小的非硒化过氧化物酶家族, 目前已知具有六种哺乳动物亚型。尽管它们在调节氧化还原及抗氧化保护中的作用不同, 但他们都能催化 H_2O_2 、过氧亚硝酸盐等的过氧化还原, 其广泛存在于生物中, 对维持体内氧化 / 抗氧化系统的平衡发挥着重要作用。

3 Prx1 与肿瘤

癌细胞由于代谢紊乱及其细胞外膜的作用, 其存在强烈

【作者简介】刘俞辰 (1996-), 女, 中国浙江台州人, 在读硕士, 从事脑血管病研究。

【通讯作者】赵亮 (1968-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事脑血管病研究。

的氧化应激。而为了抵抗这种氧化应激作用,癌细胞存在高效的抗氧化防御系统,其中 Prxs 发挥着重要的作用。活性氧(ROS)与抗氧化防御系统之间的不平衡被认为是肿瘤发生和化疗、放疗反应的重要机制。大量研究数据表明,Prx1 在肿瘤的发生发展中发挥着二分作用,既可以表现为肿瘤抑制功能,也可以表现为肿瘤促进功能。其主要是因为 Prx1 依据细胞内 RONS 水平不同而发挥着伴侣、过氧化物酶、信号转导等不同作用。Prx1 在氧化诱导寡聚后显示伴侣活性,从而有助于恢复细胞溶胶和细胞核内 RNA 和蛋白质结构。同时,Prx1 也是一种重要的信号蛋白,通过与转录分子、受体和激酶的相互作用,Prx1 影响着细胞的生长、分化、凋亡和癌变。

癌细胞中 Prx1 基因水平的上调可以促进癌细胞的增殖、侵袭和转移,抑制细胞凋亡,使癌细胞可以抵抗电离辐射及化疗药物。不同类型的肿瘤都与 KEAP1 和 NRF2 基因突变相关,Prx1 在癌细胞中的表达主要受转录因子 NRF2 的调节,而 NRF2 又受抑制因子 KEAP1 的调控,若 KEAP1 基因敲除,则 NRF2 含量增加,则 Prx1 的含量也有所上升^[1]。Prx1 最初在包括淋巴瘤、肉瘤和癌症在内的多种恶性肿瘤中被鉴定为抑癌基因,这些肿瘤通常与 Prx1 表达的缺失有关^[2]。较高的 Prx1 表达水平与肝癌和非小细胞肺癌的生存率较低、直肠癌、脑胶质瘤的新辅助化疗效果差、舌鳞癌的复发率高有关。有研究表明,Prx1 表达的增加与人肝细胞癌中的肿瘤血管生成和进展有关^[3]。在人类的肺癌 1170i 细胞中,Prx1 与 π GST-JNK 复合物结合,从而阻止 JNK 的激活和释放,进而阻止凋亡的发生^[4]。

4 Prx1 与神经退行性疾病

中枢神经系统需氧量大且存在高水平的易过氧化物脂质,故容易受到氧化应激的损伤。神经退行性疾病都具有共同的特征,例如发病机制中涉及线粒体功能障碍及氧化损伤,且有异常聚集的错误折叠的蛋白质(如 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白、亨廷顿蛋白)都可抑制线粒体的功能并导致氧化应激,从而导致神经细胞损伤,这被证实是大多数神经退行性疾病的原因。

在阿尔茨海默病中,Robert C Cumming 等人证实 Prx1 可抵抗 β -淀粉样蛋白的毒性作用^[5]。在 Annamaria Cimini 等人的研究中发现,在 β -淀粉样蛋白的作用下,与细胞凋亡相关的 pro-BDNF 水平增加,而 Prx1 可降低 pro-BDNF,并提高参与神经元保护的 TrkB 和 pERK5 的水平^[6]。

在帕金森病中,Young Mook Lee 等人证实,6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)可产生 ROS,从而诱导 Prx 氧化,在 MN9D 细胞中过表达的 Prx1 可清除 ROS,从

而阻断 6-OHDA 诱导的细胞死亡。此外,过表达的 Prx1 可以帮助细胞抵抗 6-OHDA 诱导的 p38 MAPK、caspase-3 的激活^[7]。Wencheng Jian 等人的研究表明,6-OHDA 减少后,多巴胺能神经元中组蛋白去乙酰化酶 6(Histone deacetylase 6, HDAC6)显著升高,Prx1 和 Prx2 的乙酰化水平降低,用特异性 HDAC6 抑制剂 tubastatin A 对 HDAC6 进行抑制后,可增加 Prx1 和 Prx2 的乙酰化,减少 ROS 的产生,从而减少细胞损伤^[8]。

5 Prx1 与缺血性脑卒中

缺血再灌注(ischemic-reperfusion,I/R)损伤的发病机制是再灌注过程中自由基、活性氧(ROS)和活性氮(RNS)等物质浓度急剧升高引起的氧化应激,从而破坏生物大分子。研究表明,外源抗氧化剂的应用降低了受影响组织中的 ROS 水平,抑制或调节氧化应激过程,从而大大降低了 I/R 损伤的严重程度。

相关研究证实^[9],脑缺血再灌注损伤后,Prx1 水平升高,Prx1 敲除可缓解缺血再灌注损伤后的炎症反应,减轻脑缺血再灌注损伤。Prx1 诱导的缺血再灌注损伤直接依赖于 TLR4 的激活,TLR4 通过受体二聚作用与下游的 NF- κ B 接触与结合,从而促进 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子及趋化因子的表达来调节炎症。细胞凋亡在脑缺血再灌注损伤中也发挥了重要作用,Bcl-2、Bax、Bid、Caspase-3 均为关键因子,其中 Bcl-2 为抗凋亡因子,而 Bax、Bid、Caspase-3 为促凋亡因子,Prx1 敲除后 Bcl-2 水平下降,而 Bax、Bid、Caspase-3 水平升高,极大地减低了这一促凋亡过程,减轻了脑缺血-再灌注损伤。

6 结语

Prx1 是抗氧化酶家族中重要的一员,具有多种生物学活性,可在各种动物模型中保护机体免受氧化和炎症应激等病理生理条件的影响,但目前关于 Prx1 在人类各种疾病中的病理生理学机制的研究尚缺乏,且通过外界手段调节 Prx1 的活性水平能否作为重新建立氧化还原稳态仍需进一步全面、深入的研究。

参考文献

- [1] Jarvis R M, Hughes S M, Ledgerwood E C. Peroxiredoxin 1 functions as a signal peroxidase to receive, transduce, and transmit peroxide signals in mammalian cells[J]. Free Radic Biol Med,2012,53(7):1522-1530.
- [2] Neumann C A, Krause D S, Carman C V, et al. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression[J]. Nature,2003,424(6948): 561-565.

- [3] Sun Q K, Zhu J Y, Wang W, et al. Diagnostic and prognostic significance of peroxiredoxin 1 expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*,2014,31(1):786.
- [4] Kim Y J, Lee W S, 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.
- [5] Cumming R C, Dargusch R, Fischer W H, et al. Increase in expression levels and resistance to sulfhydryl oxidation of peroxiredoxin isoforms in amyloid beta-resistant nerve cells[J]. *J Biol Chem*,2007,282(42):30523-30534.
- [6] Cimini A, Gentile R, Angelucci F, et al. Neuroprotective effects of PrxI over-expression in an in vitro human Alzheimer's disease model[J]. *J Cell Biochem*,2013,114(3):708-715.
- [7] Lee Y M, Park S H, Shin D I, et al. Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease[J]. *J Biol Chem*,2008,283(15): 9986-9998.
- [8] Jian W, Wei X, Chen L, et al. Inhibition of HDAC6 increases acetylation of peroxiredoxin1/2 and ameliorates 6-OHDA induced dopaminergic injury[J]. *Neurosci Lett*,2017(658):114-120.
- [9] Liu Q, Zhang Y. PRDX1 enhances cerebral ischemia-reperfusion injury through activation of TLR4-regulated inflammation and apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2019,519(3):453-461.