

· 专论与综述 ·

Prx1 对细胞信号转导过程的调控 *

康瑞霞^{1,2} 刘震西^{1,2} 刘 芸² 李玉花¹ 姜 勇^{2△}

(1 东北林业大学生命科学学院发育生物学实验室 黑龙江 哈尔滨 150040 ;

2 广东省蛋白质组学重点实验室 南方医科大学病理生理学教研室 广东 广州 510515)

摘要 Prx1 是一种高等生物体内广泛表达的抗氧化酶,在细胞处于不同的氧化状态时,能够以二聚体和十聚体两种不同的形式存在。该蛋白不仅能起到抗氧化和调节 H₂O₂ 介导的信号转导作用,同时还能发挥分子伴侣的功能,通过细胞信号网络,直接或间接地参与体内多种与氧化相关的生理病理过程,发挥体内氧化还原调节器的重要作用。

关键词 过氧化物酶 1(Prx1) 氧化应激 分子伴侣 信号通路

中图分类号 Q553 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)11-2186-05

The Regulation of Prx1 in Cell Signal Transduction*

KANG Rui-xia^{1,2}, LIU Zhen-xi^{1,2}, LIU Yun², LI Yu-hua¹, JIANG Yong^{2△}

(1 Laboratory of Developmental Biology, School of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040;

2 Department of Pathophysiology, Key Laboratory of Functional Proteomics of Guangdong Province, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT: Prx1 is an antioxidant enzymes which is widely expressed in higher organisms. In different oxidation states, prx1 exists in two different forms, dimer or decamer. Prx1 is not only involved in the defense system against oxidative stress and in the regulation of H₂O₂-mediated cellular signaling, but also functions as a chaperone. In these ways, prx1 directly or indirectly involved in the cell signaling networks of various physiological and pathological processes related to oxidation, thus plays an important role in redox regulation.

Key words: Peroxiredoxins 1 (Prx1); Oxidative stress; Chaperone; Signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): Q553 **Document code:** A

Article ID :1673-6273(2012)11-2186-05

过氧化物酶(Peroxiredoxins, Prxs)是一种生物体内有着广泛表达的抗氧化酶,通过催化 H₂O₂ 和脂质氢过氧化物还原,避免细胞受到进一步损伤。目前已知哺乳动物中至少存在六种 Prx 亚型(Prx ~)根据参与催化反应的半胱氨酸残基的数目和位置,可分为三个亚类:典型的 2-Cys Prxs(Prx ~)、非典型的 2-Cys Prx(Prx)和 1-Cys Prx(Prx)。虽然它们各自在细胞的氧化还原调控和抗氧化保护机制中扮演不同的角色,但都能够通过类似的途径来平衡细胞内 H₂O₂ 的水平,因而对于细胞信号转导和新陈代谢的调节具有重要意义。

过氧化物酶 1 (Peroxiredoxin 1, Prx1) 属于典型的 2-Cys Prxs,在是该家族中具有最广泛细胞分布的成员,在不同组织中的含量最丰富。该蛋白在细胞内不仅能起到抗氧化和调节 H₂O₂ 介导的信号转导作用,同时还能发挥分子伴侣的功能,参与了体内多种与氧化相关的生理病理过程。此外,近来有报道称 Prx1 能够与 c-Myc 蛋白发生相互作用,特异性抑制 c-Myc 的转录活性,参与了肿瘤发生过程的信号调节,因而还具有肿

瘤抑制因子的特性^[1]。由于 Prx1 作为信号通路调节分子的角色日益受到关注,本篇综述将侧重于探讨 Prx1 不同的功能形式及其在与氧化相关的细胞信号转导通路中的作用。

1 Prx1 蛋白的结构转换与功能转变

Prx1 蛋白由 199 个氨基酸残基组成,大小约 23kD。每个 Prx1 单体呈三明治样的空间结构,其一侧为四个 α 螺旋,另一侧为一个 β 发卡结构和两个 α 螺旋,中间夹着七条 β 片层。其拓扑结构和其他 Prxs 一样,除包含一个硫氧还蛋白结合域外,还具有一些其他的二级结构^[2]。Prx1 富含巯基,有两个保守的具有氧化还原活性的半胱氨酸,分别为位于氨基末端的氧化性的 Cys52 和位于羧基末端的还原性的 Cys173。在催化过氧化物还原过程中,氧化性的半胱氨酸(Cys-SH)攻击过氧化物底物(ROOH),自身被氧化为半胱氨酸次磺酸(Cys-SOH),然后与另一 Prx1 分子羧基末端还原性的半胱氨酸(Cys-SH)反应,形成分子间二硫键,构成同型二聚体。此时 Prx1 可以在硫氧还蛋白

* 基金项目:国家重大基础理论研究发展"973"计划项目(2010CB529704);教育部长江学者和创新团队发展计划项目(IRT0731);

国家自然科学基金重点项目(81030055);广东省自然科学基金项目(10251051501000003)

作者简介:康瑞霞(1984-),女,硕士,主要研究方向:细胞信号转导,E-mail:kangruixia@126.com

△通讯作者:姜勇,E-mail:jiang48231@163.com

(收稿日期:2012-01-07 接受日期:2012-01-30)

(Thioredoxin, Trx), 硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, TrxR)和 NADPH 电子转运系统存在下, 重新被还原, 高效地催化过氧化物还原, 在氧化应激过程中发挥重要作用。同时, 次磺酸衍生物亦能被进一步氧化成没有活性的亚磺酸 (-SO₂H)形式, 且不能被硫氧还蛋白系统还原^[3,4]。然而, Biteau 等人在酿酒酵母中发现了硫过氧化物还原因子 1 (Sulfiredoxin1, Srx1), 能够在 ATP、Mg²⁺ 和巯基作为电子供体下, 与 2-Cys Prx Tsa1 (Thiol-specific antioxidant 1, Tsa1)形成的二硫键, 还原亚磺酸为次磺酸形式, 然后被硫氧还蛋白系统进一步还原。已发现 Srx1 的同源物在哺乳动物中也是高度保守的^[5]。

大量研究结果证实, 在生物体内, 除了形成同型二聚体外, Prx1 还可以一种高分子量复合物的形式存在, 即二聚体与二聚体之间再以 Cys83-Cys83 二硫键相连, 由五个同型二聚体组成十聚体, 充当分子伴侣的角色^[6]。这种聚合状态上的显著变化推测与其所处氧化还原状态的变化有关^[2]。当生物体内活性氧簇 (Reactive oxygen species, ROS) 水平处于较低浓度时, Prx1 主要形成二聚体结构, 通过发挥过氧化物酶作用来清除过量的 ROS, 维持氧化还原的稳态。一旦细胞内 ROS 的水平异常增加时, Prx1 被氧化失活, 同时迅速发生结构上的改变, 由低分子量形式转变为高分子量的十聚体结构, 传递过氧化信号, 稳定关键蛋白复合物, 保护蛋白避免降解等, 从而发挥分子伴侣的功能^[7,8]。这种结构上的变化赋予了 Prx1 功能上的多样性, 也使其成为了细胞信号转导过程中重要和有力的调节分子(图 1)。

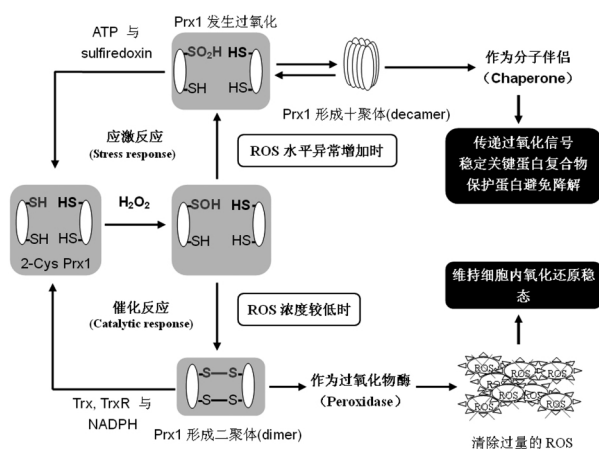


图 1 Prx1 结构和功能的转变

Fig.1 A Model of the Structural and Functional Switching of Prx1 from a Peroxidase to a Molecular Chaperone

在不同情况下, Prx1 形成两种不同的结构形式。ROS 浓度较低时, Prx1 主要形成二聚体结构, 发生催化反应, 清除过量的 ROS, 从而发挥过氧化物酶作用, 维持氧化还原的稳态。此时, 硫氧还蛋白系统能够有效地控制 H₂O₂ 的浓度。当细胞内 ROS 的水平异常增加时, Prx1 被过氧化失活, 发生应激反应, 同时迅速发生结构上的改变, 由二聚体转变为高分子量的十聚体结构, 传递过氧化信号, 稳定关键蛋白复合物, 保护蛋白避免降解等, 从而发挥分子伴侣的功能。如果氧化应激反应减弱, 过氧化的 Prx1 会在 ATP 和 Sulfiredoxin 的协助下逐渐被还原。

2 Prx1 与 H₂O₂ 介导的信号通路

H₂O₂ 是需氧生物正常生理代谢的产物, 它的累积将会破坏机体内的氧化 - 还原平衡, 从而对细胞产生毒害, 而另一反面, H₂O₂ 也可以作为细胞内的第二信使, 参与细胞对多种刺激的应答, 调节各种生理过程。目前普遍认为, H₂O₂ 与其他的信使分子不同, 因为它不仅能结合到多种效应蛋白上, 如蛋白酪氨酸磷酸酶 (Protein tyrosine phosphatases, PTPs), 还能氧化效应蛋白上重要的半胱氨酸残基^[9]。同时, 有研究发现, 只有当 H₂O₂ 在较长的时间内维持在较高浓度水平时, 它才能有效地作用于效应分子, 发挥调节作用^[10]。那么, 高浓度的 H₂O₂ 如何能在不损伤体内大多数蛋白和脂类的前提下, 特异性地将信号传递给下游分子呢? 这是对 H₂O₂ 的功能进行全面理解的难题之一。

一项针对细胞膜区域的 Prx1 和 H₂O₂ 介导的信号转导之间关系的研究部分解答了上述问题。Woo 等人发现, HepG2 细胞在受到某些刺激, 激活相应的受体时, 细胞内至少存在两种机制能够有效地将高浓度的 H₂O₂ 限制在细胞膜的部分区域, 而尽量减少对整体细胞的影响^[11]。这些受体有生长因子受体, 如血小板衍生生长因子 (Platelet-derived growth factor, PDGF) 受体、表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF) 受体和免疫受体, 如 T 细胞抗原受体 (T cell antigen receptor, TCR)、B 细胞抗原受体 (B cell antigen receptor, BCR)。首先, NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 是受体介导的 H₂O₂ 生成的关键酶, 它可以将电子由 NADPH 传递给 O₂, 并通过歧化作用最终形成 H₂O₂。由于 Nox 的复合物仅分散于局部的亚细胞结构中, 如脂筏和内吞体等, 因此它能够将 H₂O₂ 的产生限制在局部区域, 更重要的是, 研究发现, 细胞膜附近的 Prx1 能够通过正反馈的机制失活, 导致该区域的 H₂O₂ 浓度急剧增高达到阈值, 从而迅速氧化作用于膜周围大量的效应分子。这种正反馈体现在, 一方面 H₂O₂ 通过激活内膜上的 Src (Steroid receptor coactivator, Src) 家族激酶, 磷酸化 Prx1 的 Tyr194, 造成 Prx1 过氧化物酶活性的丧失, 进而减弱对 H₂O₂ 的清除能力; 另一方面 H₂O₂ 还可以抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 (Protein tyrosine phosphatases, PTPs) 的活性, 保持 Prx1 的磷酸化失活状态。有意义的是, 作者仅仅在膜区域的 Prx1 中发现了这种磷酸化修饰, 而没有观察到胞浆中的 Prx1 存在类似的现象, 即细胞内大量的 Prx1 仍发挥着清除体内 H₂O₂ 的作用。同时, 作者在皮肤损伤小鼠的愈合伤口边缘, 也观察到了 Prx1 的 Tyr194 磷酸化失活的现象。推测在伤口边缘处, 存在着大量生长因子 (例如表皮生长因子、血小板衍生生长因子、成纤维生长因子、转化生长因子- α 、角化细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1 等), 而它们是诱导角质细胞和成纤维细胞发生增殖的关键因素^[11]。

3 Prx1 与 p38/JNK 应激活化蛋白激酶 (SAPK) 介导的信号通路

在真核生物中, p38/JNK 是重要的应激活化蛋白激酶 (Stress-activated activated protein kinase, SAPK)。p38/JNK 信号通路参与了包括氧化应激在内的多种细胞应答过程。Elizabeth A. Veal 等人研究发现, 在粟酒裂殖酵母中, Tpx1 (酵母中 Prx1 的同系物) 对于过氧化物诱导的 Sty1 (酵母中 p38/JNK 的同系物) 的活化是必需的^[12]。在过氧化物诱导下, Tpx1 能够通过二硫键形成复合物, 并且通过上游 MAPKK Wis1 的作用

磷酸化修饰 Sty1,进而激活 Sty1,从而引起氧化应激反应(Oxidative stress response, OSR)调节的下游基因(如 ctt1+ 和 gpx1+)的表达。该研究首次为 SAPK 能够形成分子间二硫键的现象提供了依据,并证实真核生物 2-Cys Prx 作为过氧化物感受器在细胞信号传导中发挥了重要作用。鉴于 2-Cys Prx 在多细胞生物中的保守性和广泛存在,作者推测该蛋白在哺乳动物中也存在类似的功能^[12]。

对于高等哺乳动物而言,血管内膜巨噬细胞在吞噬氧化修饰的低密度脂蛋白后会导致巨噬细胞内脂质的堆积,形成所谓的泡沫细胞。而泡沫细胞能够上调细胞因子的产生,引起单核细胞/巨噬细胞的额外募集以及平滑肌细胞的增殖,因而可以明显地加速动脉粥样硬化的形成。近来有研究发现,Prx1 的表达量在该过程中存在着明显的上调^[13]。一方面,Prx1 的诱导表达能够清除 ROS,从而提高用氧化型低密度脂蛋白或叔丁基过氧化物处理的细胞的存活率;另一方面,在低密度脂蛋白处理的巨噬细胞中,Prx1 的上调表达能够激活 p38 MAPK 通路。小分子干扰 RNA 和诱导表达 Prx1 的实验结果都证实, p38 MAPK 能够发生 Prx1 依赖的活化过程^[14]。上述结果提示,Prx1 在巨噬细胞来源的泡沫细胞中扮演多重角色,既可以作为抗氧化剂,又可以充当氧化敏感的细胞信号转导调节分子来发挥功能。另外,也有报道称, p38 MAPK 的活化与巨噬细胞中 Prx1 基因表达的起始^[15],以及成骨细胞中 Prx1 过表达的转录后调控都存在着关系^[16]。因此,不排除也可能存在一个反馈机制,结果造成了 Prx1 表达的持续,从而带来 p38 MAPK 的持续激活效应。

4 Prx1 与 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)介导的信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)是丝裂原激活的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员之一,最初命名来自于其在紫外线辐射下具有磷酸化 c-Jun 的能力。目前该蛋白被确认是参与细胞增殖、细胞存活、细胞死亡、DNA 修复和代谢过程的一个重要调节者^[17]。谷胱甘肽硫转移酶 Pi(Glutathione S-transferase pi, GSTpi)通过与 JNK 形成稳定的 GSTpi-JNK 复合物,能够有效抑制 JNK 的活化。当细胞受到紫外线或 H₂O₂ 刺激时, GSTpi 发生氧化,引起复合物的分离, JNK 重新获得功能^[18-20]。

一项针对人肺癌细胞放疗敏感性的研究中发现, Prx1 不仅能够通过发挥抗氧化活性达到增强细胞放射性耐受力的目的,而且能够从氧化还原酶变为分子伴侣,以多聚体形式参与对 JNK 活性的调控。具体来说, Prx1 能够通过 Cys52 的过氧化作用,发生结构和功能的转换,即从二聚体变为十聚体,通过与 GSTpi-JNK 复合物结合,提高了 GSTpi-JNK 复合物的稳定性,从而阻止 JNK 的释放,达到抑制细胞凋亡的作用。实验还发现, Prx1 的过表达能够提高放疗后肿瘤细胞的克隆存活率,且能明显抑制离子辐射引起的 JNK 的活化和细胞凋亡^[21]。该发现的意义在于, Prx1 不仅能够作为肺癌愈后效果预测的标志,同时可以作为提高多种抗肿瘤药物疗效的分子靶标。

5 Prx1 与凋亡信号调节激酶 1(ASK1)介导的信号通路

细胞凋亡信号调节激酶 1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)是一个广泛表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞应激条件下,通过磷酸化 JNK 和 p38 MAPK,诱发凋亡效应,它的激活对于细胞的蛋白毒性损伤和细胞的死亡具有重要意义^[22]。有研究发现,在 H₂O₂ 诱导的应激下, Prx1 能够与 ASK1 相互作用,通过与 ASK1 N 端的硫氧还蛋白(Thioredoxin, Trx)结合域结合来抑制 ASK1 的活性,从而抑制 ASK1 介导的下游信号如 MKK3/6 和 p38 通路的激活。而在 Prx1 缺失的细胞中,在 H₂O₂ 刺激下, ASK1、p38 和 JNK 都会很快的激活,导致细胞凋亡^[23]。鉴于此, Prx1 可以作为进行基因治疗的靶标,即通过诱导其表达量升高,来抑制 ASK1 的活性,从而提高细胞对氧化刺激的耐受性,延长存活期。

此外, Prx1 在肿瘤发展及治疗中的作用也是目前研究的重心之一。在细胞和基因敲除动物上进行的实验结果提示, Prx1 不仅调节了 H₂O₂ 的水平,还具有肿瘤抑制因子的功能^[24]。但是,也有许多研究发现, Prx1 在多种癌症中都有异常的增强表达,如甲状腺癌、肺癌、乳腺癌,这使得 Prx1 在肿瘤发生发展中发挥的作用变得愈加复杂。由于在肿瘤生长和发展过程中,缺氧和不稳定的过氧化微环境是关键的影响因素,因此推测 Prx1 的过表达可能是一种适应性的反应。此外,在肿瘤的治疗过程中, Prx1 表达量的增高,还可以通过中和 ROS 及调节相关的信号通路来起到保护肿瘤细胞免受外界药物刺激的作用。近来有研究显示,在甲状腺癌细胞中, Prx1 通过影响 ASK1 的激活,抑制蛋白酶体抑制剂 MG132 介导的细胞凋亡^[25]。蛋白酶体抑制剂作为新一类的抗癌试剂,对恶性血液病和实体肿瘤的治疗发挥了作用。但是,研究发现蛋白酶体抑制剂的使用也能引发抗凋亡因子的积累,反而削弱了这种药物的细胞毒作用。Du 等人第一次报道在用蛋白酶体抑制剂处理的甲状腺癌细胞中, Prx1 表达上调,并通过与 ASK1 相互作用,抑制了 ASK1 的活性,降低了 MG132 诱导的细胞凋亡,从而损害了蛋白酶体抑制剂的抗癌效应。同时发现敲除 Prx1 可以加速 MG132 诱导的细胞凋亡^[25]。因此,该研究表明在用蛋白酶体抑制剂 MG132 进行甲状腺癌的治疗时, Prx1 充当了抗凋亡因子的角色,减弱了肿瘤细胞的细胞毒性响应。

6 Prx1 与雄激素受体(AR)介导的信号通路

雄激素受体(Androgen receptor, AR)是核受体超家族的成员,为配体依赖的转录因子。该受体通过与雄激素结合,产生移位入核,然后激活一系列雄激素应答基因的表达,因而 AR 信号通路在前列腺癌的发生和发展中扮演着重要角色。由于雄激素过度激活会引起前列腺癌的发生,因此雄激素去除疗法(Androgen-deprivation therapy, ADT)常被用于晚期前列腺癌患者的治疗。但是临床效果却显示,该方法虽然在前期可以有效抑制癌细胞的生长,但最终还是会出现较高的复发率。有研究发现,出现治疗失败的原因在于,雄激素的去除会带来前列腺内皮细胞的死亡、毛细血管的退化及血管收缩,并引起肿瘤内环境出现继发性缺氧,最终导致癌细胞中 AR 活性的增强。近来, Park 等人发现来自于 LNCaP 的侵袭性 LN3、C4-2 和 C4-2B 前列腺肿瘤细胞系中, Prx1 的组成性表达量上调,同时与亲代细胞相比,这些细胞在缺氧条件下,也显示出更强的 AR 活性^[26]。

后续的研究结果提出了 Prx1 在 AR 信号增强过程中的可能机制,即 Prx1 此时与 AR 相结合,使其共定位于细胞核中,增强了 AR 的活性,上调了雄激素调节基因的转录表达^[27]。

关于 Prx1 能够增强配体激活的 AR 敏感性的原因,Chhipa 等人提出还可能存在着另一种机制。在缺氧/再氧化条件下,Prx1 发生氧化失活,继而作为分子伴侣与 AR 结合,引起 AR 发生构象变化,提高了 AR 与二氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)的亲和力,同时稳定了 DHT-AR 形成的配体-受体复合物,使得 AR 在低雄激素环境下仍能保持长时间的激活。因此,即使采用了雄激素去除治疗,体内雄激素水平已明显降低,但是 Prx1 仍可以通过增强受体敏感性的方式来激活 AR 信号,而无需采用其他适应性改变。该研究提出,Prx1 可能是未来前列腺癌雄激素耐受治疗中较为理想的治疗靶点^[28]。

7 Prx1 与 PTEN/AKT 介导的信号通路

目前普遍的观点认为,活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)的产生能够加速肿瘤的发生和发展。PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)为一新发现的抑癌基因,其蛋白可以通过去磷酸化参与细胞调控,通过与酪氨酸激酶竞争共同的底物,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。有研究发现,在氧化条件下,PTEN 蛋白 N-端磷酸酶结构域(phosphatase domain)的两个 Cys(Cys71 和 Cys124)能够形成分子内二硫键,导致其活性暂时性丧失^[29,30]。在很多人类肿瘤中都出现了 PTEN 蛋白功能的缺失,并且常常伴随着细胞增殖的加速、凋亡的减少和 Akt 活性的增强。Cao 等通过实验证实,Prx1 能与 PTEN 蛋白结合,保护其脂磷酸酶活性不被氧化诱导失活,因而 Prx1 对 PTEN 发挥肿瘤抑制作用是必需的。实验中发现,在 PTEN 阳性 MEFs 中,Prx1 缺失会带来 H-Ras 和 ErbB-2 诱导转化率的升高,而在 PTEN 阴性的 MEFs 就没有观察到类似的影响,说明该过程中 Prx1 的功能主要是通过调节 PTEN 蛋白来实现的。同时,作者还以实验数据证实 PTEN 蛋白能够通过其 C2 结构域与 Prx1 以 1:1 的摩尔比形成异源复合物,该复合物能够有效地保护 PTEN 免受氧化失活^[31]。该研究首次提出,在 H₂O₂ 诱导的癌基因 Ras 和 ErbB-2 信号过程中,Prx1 参与了 PTEN 肿瘤抑制作用的调控。许多癌基因的产物都是通过磷酸化而刺激细胞生长,因此,PTEN 可能与酪氨酸激酶竞争共同的底物,在肿瘤的发生发展中起重要作用。

综上所述,Prx1 作为高等生物体内广泛存在的过氧化酶系的重要成员,它除了发挥清除体内过量的 ROS,维持体内正常的氧化还原状态作用之外,还直接或间接地作为信号分子,参与了多种氧化相关的病理和生理过程。由于氧化应激所造成的细胞损伤是导致多种疾病发生和发展的主要原因,如心血管疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、肿瘤以及衰老等。因此,Prx1 参与细胞信号通路调控的研究不仅将帮助我们全面地认识其功能的重要性和复杂性,而且对于多种相关疾病的诊断和治疗具有重要意义。

参考文献(References)

[1] Egler, R.A. Regulation of reactive oxygen species, DNA damage, and c-Myc function by peroxiredoxin 1 [J]. *Oncogene*, 2005,24 (54): 8038-8050

[2] Wood, Z.A. Dimers to doughnuts: redox-sensitive oligomerization of 2-cysteine peroxiredoxins[J].*Biochemistry*, 2002,41(17): 5493-5504

[3] Ellis, H.R. and L.B. Poole. Novel application of 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole to identify cysteine sulfenic acid in the AhpC component of alkyl hydroperoxide reductase [J].*Biochemistry*, 1997,36(48): 15013-15018

[4] Ellis, H.R. and L.B. Poole. Roles for the two cysteine residues of AhpC in catalysis of peroxide reduction by alkyl hydroperoxide reductase from *Salmonella typhimurium* [J]. *Biochemistry*, 1997,36 (43): 13349-13356

[5] Biteau, B., J. Labarre and M.B. Toledano. ATP-dependent reduction of cysteine-sulphinic acid by *S. cerevisiae* sulphiredoxin [J].*Nature*, 2003,425(6961): 980-984

[6] 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

[7] Lim, J.C., et al. Irreversible oxidation of the active-site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity[J]. *Biol Chem*, 2008,283(43): 28873-28880

[8] Rhee, S.G., et al. Sulfiredoxin, the cysteine sulfenic acid reductase specific to 2-Cys peroxiredoxin: its discovery, mechanism of action, and biological significance[J]. *Idney Int Suppl*, 2007,106: S3-8

[9] Rhee, S.G., et al. Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins [J]. *Urr Opin Cell Biol*, 2005,17 (2): 183-189

[10] Stone, J.R. and S. Yang. Hydrogen peroxide: a signaling messenger [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006,8(3-4): 243-270

[11] Woo, H.A., et al. Inactivation of peroxiredoxin I by phosphorylation allows localized H₂O₂ accumulation for cell signaling [J]. *Cell*, 2010, 140(4): 517-528

[12] Veal, E.A., et al. A 2-Cys peroxiredoxin regulates peroxide-induced oxidation and activation of a stress-activated MAP kinase [J]. *Mol Cell*, 2004, 15(1): 129-139

[13] Conway, J.P. and M. Kinter. Proteomic and transcriptomic analyses of macrophages with an increased resistance to oxidized low density lipoprotein (oxLDL)-induced cytotoxicity generated by chronic exposure to oxLDL[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4(10): 1522-15240

[14] Conway, J.P. and M. Kinter. Dual role of peroxiredoxin I in macrophage-derived foam cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (38): 27991-28001

[15] Hess, A. Phorbol ester-dependent activation of peroxiredoxin I gene expression via a protein kinase C, Ras, p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (46): 45419-45434

[16] Li, B. Pathways of induction of peroxiredoxin I expression in osteoblasts: roles of p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(14): 12418-12422

[17] Karin, M. and E. Gallagher. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance [J]. *IUBMB Life*, 2005, 57(4-5): 283-295

[18] Adler, V. Regulation of JNK signaling by GSTp [J]. *EMBO J*, 1999, 18(5): 1321-1334

- [19] Wang, T. Glutathione S-transferase P1-1 (GSTP1-1) inhibits c-Jun N-terminal kinase (JNK1) signaling through interaction with the C terminus[J]. J Biol Chem, 2001, 276(24): 20999-21003
- [20] Elsby, R. Increased constitutive c-Jun N-terminal kinase signaling in mice lacking glutathione S-transferase Pi [J]. J Biol Chem, 2003, 278(25): 22243-22249
- [21] Kim, Y.J. 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
- [22] Ichijo, H. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways [J]. Science, 1997, 275(5296): 90-94
- [23] Kim, S.Y., T.J. Kim and K.Y. Lee. A novel function of peroxiredoxin 1 (Prx-1) in apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-mediated signaling pathway[J]. FEBS Lett, 2008, 582(13): 1913-1918
- [24] Neumann, C.A. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression[J]. Nature, 2003, 424(6948): 561-565
- [25] Du ZX. 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
- [26] Mohler, J.L. The androgen axis in recurrent prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(2): 440-448
- [27] Jain, R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62
- [28] Chhipa, R.R. Prx1 enhances androgen receptor function in prostate cancer cells by increasing receptor affinity to dihydrotestosterone[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(9): 1543-1552
- [29] Leslie, N.R. Redox regulation of PI 3-kinase signalling via inactivation of PTEN. EMBO J, 2003, 22(20): 5501-5510
- [30] Lee, S.R. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂[J]. J Biol Chem, 2002, 277(23): 20336-20342
- [31] Cao, J. Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity[J]. MBO J, 2009, 28(10): 1505-1517

(上接第 2176 页)

- Xiao Tiao-li, Long Jian-hong. α -Melanocyte-Stimulating Hormone, Interleukin-8 and Pathological Scar [J]. Medical Recapitulate, 2007, 13(3): 175-177
- [10] 张春华, 毕新岭. α -促黑素对银屑病外周血单一核细胞产生 TNF- α 和 IL-10 的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(7): 477-480
- Zhang Chun-hua, Bi Xin-ling. Effects of α -melanocyte-stimulating hormone on the production of TNF- α and IL-10 by peripheral blood mononuclear cells from patients with psoriasis[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2009, 42(7): 477-480
- [11] Kaiser E, Colescott RL, Bossinger CD, et al. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides [J]. Analytical Biochemistry, 1979, 34(2): 595-598
- [12] Mac EH, Robert TD. Melanocortin peptide therapeutics Historical milestones, clinical studies and commercialization[J]. Peptides, 2006, 27(4): 921-930
- [13] Isidro-Llobet A, Alvarez M, Albericio F. Amino acid-protecting groups[J]. Chem rev., 2009, 109(6):2455-2504
- [14] 符友伟, 吴蕾. 多肽固相合成法中的 3 个关键点[J]. 化学工业与工程, 2010, 27(4): 370-375
- Fu You-wei, Wu Lei. Three Key Steps in Solid Phase Peptide Synthesis[J]. Chemical Industry and Engineering, 2010, 27(4): 370-375
- [15] 欧阳嘉, 李鑫, 潘宗敏, 等. Fmoc(9- 芴甲氧羰基)法固相合成胸腺五肽[J]. 南京工业大学学报(自然科学版), 2005, 27(3): 61-64
- OuYang Jia, Li Xin, Pan Zong-min, et al. The solid-phase peptide synthesis(SPPS) of thymopentin(TP5) by Fmoc strategy[J]. Journal of Nanjing University of Technology (Natural Science Edition), 2005, 27(3): 61-64
- [16] Chan WC, White PD. Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach[M]. Oxford University Press, 2000: 61-62