

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.023
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.023>

过氧化物酶与急性髓系白血病的研究进展

杨海玉

(江西省人民医院临床医学研究所, 南昌 330006)

[摘要] 过氧化物酶(peroxiredoxin, Prdx)是近年来发现的一组抗氧化酶蛋白家族, 可通过调控细胞内活性氧(reactive oxygen, ROS)水平及相关细胞信号转导通路, 进而干扰白血病细胞的增殖、凋亡和分化。目前研究发现Prdx的多个亚型与急性髓系白血病发生相关, 其功能也不尽相同。未来研究需要进一步阐明Prdx不同亚型在白血病发生中的具体作用机制及其临床意义, 从而为白血病治疗提供新的靶点。

[关键词] 过氧化物酶; 急性髓系白血病; 抗氧化酶; 氧化应激

Research progress of peroxiredoxin and acute myeloid leukemia

YANG Haiyu

(Institute of Clinical Medical Science, Jiangxi Province People's Hospital, Nanchang 330006, China)

Abstract Peroxiredoxin (Prdx) was a protein family of antioxidant enzymes discovered in recent year. Prdx would interfere with the proliferation, apoptosis and differentiation of leukemia cells through regulating the level of reactive oxygen species (ROS) in cells and related signaling pathways. At present studies find that some subtypes of Prdx are associated with acute myeloid leukemia and their functions were also different in the mechanism. Future researches need to be further clarified the specific mechanism of different Prdx subtypes in the pathogenesis of leukemia and their clinical significance, which may provide new targets for leukemia treatment.

Keywords peroxiredoxin; acute myeloid leukemia; antioxidant; oxidative stress

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是生物有氧代谢过程产生的化学活性分子, 包括氧离子、过氧化物和含氧自由基等。在病理条件下, ROS的产生和清除之间失去平衡, 过高浓度的ROS可通过破坏核酸、蛋白质及脂质而产生细胞毒

性, 细胞内抗氧化酶对ROS诱导的损伤具有保护作用。过氧化物酶(peroxiredoxin, Prdx)是近年来发现的一组抗氧化酶蛋白家族, 在哺乳类动物中通常包括6个亚型(Prdx1~6), 其主要功能是清除细胞内过氧化物。由于Prdx的高丰度和强活性, 人体细

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-05

通信作者 (Corresponding author): 杨海玉, Email: 363042946@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81760038); 江西省卫生厅科技计划(20161014)。This work was supported by the National Natural Science Fund Project (81760038) and Jiangxi Province Health Department Science and Technology Plan Project (20161014), China.

胞中有99%的过氧化物可被其清除，充分证实其在生物体内的重要性。白血病是一类造血干细胞恶性克隆性疾病，其发病机制涉及细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等多个方面，ROS及抗氧化酶异常失调是其重要的诱导因素^[1-3]。目前研究^[4-5]证实Prdx与白血病的发生、发展及耐药机制相关，认为Prdx可能是白血病治疗的潜在新靶点。

1 Prdx 的结构与功能

Prdx属于硫氧还蛋白依赖性过氧化酶家族，其主要功能是清除细胞内过氧化物，包括过氧化氢(H₂O₂)、有机氢过氧化物和过氧硝酸盐，在氧化应激过程中发挥重要的防御功能^[6]。与其他过氧化酶(过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、抗坏血酸过氧化物酶等)不同的是，Prdx没有特别的辅助因子，仅通过半胱氨酸残基(Cys)进行催化作用。Prdx的催化活性包括5大步骤：1)过氧化反应；2)分解；3)再循环；4)氧化过度；5)恢复。有趣的是，不同的Prdx亚型其活性部位含有1个或2个Cys，从而决定其具有不同的功能^[7]。依据含有Cys的数目，可将Prdx分为两大类：一类包括Prdx1~5，其活性部位含有2个Cys(2-Cys)，其中一个Cys可被氧化形成次磺酸，与另一个Cys结合形成二硫化物，之后由硫氧还蛋白还原进入下一个催化循环；另一类仅具有1个Cys(1-Cys)，通常需要利用谷胱甘肽参与催化过氧化反应，Prdx6是唯一属于此类的家族成员^[8]。

Prdx是具有单一结构域的蛋白家族，主要含有基于硫氧还蛋白的折叠结构，其核心部位具有7个β折叠及5个α螺旋^[9]。Prdx蛋白长160~220个氨基酸残基，其中Cys为保守结构。Prdx蛋白结构变化对其催化活性具有重要的调控作用^[10]。Prdx通常具有2种蛋白构象变化，包括全折叠(fully folded, FF)和局部未折叠(locally unfolded, LU)。研究^[10]认为：FF构象是指Prdx的活性部位与某一种过氧化物底物结合的状态，存在于所有表现过氧化酶活性的Prdx亚型中；LU构象是指Prdx蛋白本身或Prdx相互之间的一系列结构变化，其基本特征是与底物结合的活性部位结构域消失，保守的Cys得以暴露并能够与硫醇结合形成二硫化物。另外，Prdx的蛋白超级结构主要表现为单体、A型和B型二聚体，或由A和B型二聚体共同形成环状结构。Prdx形成蛋白超级结构的能力使其成为蛋白纳米技术的有效靶点，需进一步了解Prdx功能与其蛋白构象变化的相关性^[11]。

2 Prdx 与白血病

2.1 ROS、抗氧化酶与白血病的关系

白血病是严重危害人类健康的造血系统常见肿瘤。根据细胞分化程度及自然病程长短，白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病细胞分化停滞在早期阶段，以原始及早幼细胞为主，疾病发展迅速；慢性白血病细胞分化较好，以幼稚或成熟细胞为主，病程发展缓慢。急性白血病又分为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。近年来，标准化疗方案明显提高了白血病患者的生存率，但是疾病复发和耐药发生仍然是严峻的挑战。有趣的是，白血病细胞中ROS的基础水平要高于正常细胞，其机制与促进细胞增殖、拮抗凋亡及白血病耐药相关^[12-14]。其中，导致白血病细胞ROS水平增高的重要机制是抗氧化酶表达及活性的改变。一方面，抗氧化酶表达增高或活性增加可下调细胞内ROS水平，从而促进白血病耐药的发生；另一方面，抗氧化酶的抑制可导致细胞内ROS水平上升，进而导致白血病细胞持续增殖和基因组不稳定性。另外，ROS可影响正常造血发生过程，较低水平的ROS可维持造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的自我更新和增殖能力^[15-16]。当迁移至血液中时，HSC开始增生和分化，而ROS水平也随之增高；此外，ROS水平增高可改变血液中HSC表型并促进其分化^[15-16]。由此可见，针对氧化应激相关分子的靶向治疗可为提高白血病患者疗效及生存预后带来新的希望。

2.2 Prdx 在急性髓系白血病中的作用

在我国，急性白血病比慢性白血病多见，其中以AML的发病率最高。目前研究发现Prdx的多个亚型与AML相关，但其表达水平及功能均不相同^[5]。研究^[5]证实Prdx1几乎在所有AML亚型中高表达。有学者^[4]以AML细胞株B1647为实验对象，证实给予萝卜硫素(Sulforaphane，一种来自十字花科蔬菜的异硫氰酸盐活性成分)可抑制Prdx1的表达，进而降低AML细胞的生存能力。AML预后不良与Prdx2低表达相关^[17]。有研究^[17]采用微阵列技术证实AML细胞中Prdx2基因启动子区H3组蛋白乙酰化明显下调，并且与其mRNA和蛋白低表达相关。有学者以AML小鼠移植瘤模型为实验对象，证实给予苦参注射可降低细胞内ROS水平及抑制AML细胞增殖，且上调Prdx2表达水平^[18]。另外，有学者^[19]比较了4例AML患者和4例健康对照者粒

细胞中microRNA的表达模式, 证实miR-26a-5p和miR-23b-3p在AML中低表达, 其靶基因为Prdx3, 认为可能是导致Prdx3在AML中表达增高的潜在机制。也有学者^[20]分析Prdx4与AML之间的相关性, 证实AML中Prdx4的表达水平明显降低, 其机制可能与Prdx4基因转录过程中组蛋白赖氨酸残基甲基化修饰异常相关, 但与Prdx4基因启动子区甲基化无关。Prdx5基因在AMP患者中的表达明显降低^[21], 同时也有研究^[22]证实Prdx6在AML多药耐药患者骨髓细胞中高表达。由此可见, Prdx不同亚型在AML发生中的具体作用机制及其临床意义仍需进一步阐明。

Prdx是基因突变诱发白血病的关键分子, 其机制与白血病细胞凋亡拮抗及分化障碍相关, 并且有望成为白血病治疗的新靶点^[23-26]。三氧化二坤可诱导急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)细胞分化和凋亡。APL起源的NB4细胞中Prdx3高表达, 三氧化二坤可明显下调Prdx3的蛋白和mRNA水平, 并可诱导细胞发生凋亡; 而当Prdx3过表达时, 三氧化二坤诱导的细胞凋亡受到抑制, 提示Prdx3是诱导APL细胞凋亡的新靶点^[23]。另外, adenanthin(从冬凌草叶中提取的双萜类化合物)可诱导APL细胞分化, 其机制为直接作用于Prdx1和Prdx2的保守半胱氨酸残基, 通过抑制其过氧化酶活性而导致细胞内H₂O₂浓度增高^[24]; 该研究在APL小鼠模型中同样证实adenanthin可诱导APL细胞分化及延长小鼠生存时间。另一项研究^[25]也同样证实采用Prdx1抑制剂H7可提高细胞内ROS水平, 并促进APL细胞分化。1,25-二羟维生素D3是一种有效的白血病细胞分化诱导剂, 但过量使用可诱发高钙血症。有研究^[26]探讨了1,25-二羟维生素D3联合adenanthin的疗效, 证实adenanthin可通过调控Prdx1和Prdx2活性而明显促进1,25-二羟维生素D3诱导的NB4细胞分化。由此可见, 针对Prdx1和Prdx2靶点诱导白血病细胞分化是一种潜在的有效治疗方法。

3 结语

随着医学的发展, 白血病的治疗取得了明显进步, 但多数患者最终因疾病复发或治疗失败而死亡。Prdx是近年来发现的一组抗氧化酶蛋白家族, 是控制细胞内过氧化物浓度的关键分子, 可通过调控细胞内ROS水平及相关细胞信号转导通路, 进而干扰白血病细胞的增殖、凋亡和分化^[4-5]。目前, Prdx的多个亚型与AML发生相关, 其功能

也不尽相同, 并且其表达异常涉及microRNA、表观遗传学等调控机制^[17-22]。一方面, 我们仍然需要进一步阐明Prdx不同亚型在白血病发生、发展过程中的具体作用机制及其临床意义; 另一方面, 可针对Prdx不同亚型的结构特点, 尤其是影响Prdx活性的关键因素, 靶向设计针对Prdx不同亚型的特异制剂, 从而为白血病治疗提供新的方法。

参考文献

- Cheng Y, Hao Y, Zhang A, et al. Persistent STAT5-mediated ROS production and involvement of aberrant p53 apoptotic signaling in the resistance of chronic myeloid leukemia to imatinib[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 455-463.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species[J]. J Cell Biol, 2011, 194(1): 7-15.
- Chen YF, Liu H, Luo XJ, et al. The roles of reactive oxygen species (ROS) and autophagy in the survival and death of leukemia cells[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 112(4): 21-30.
- Prata C, Facchini C, Leoncini E, et al. Sulforaphane modulates AQP8-linked redox signalling in leukemia cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018(11): 4125297.
- Irwin ME, Rivera-Del Valle N, Chandra J. Redox control of leukemia: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(11): 1349-1383.
- Hampton MB, Vick KA, Skoko JJ, et al. Peroxiredoxin involvement in the initiation and progression of human cancer[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(7): 591-608.
- Fisher AB. Antioxidants special issue: peroxiredoxin 6 as a unique member of the peroxiredoxin family[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(4): E107.
- Wang LL, Lu SY, Hu P, et al. Construction and activity analyses of single functional mouse peroxiredoxin 6 (Prdx6)[J]. J Vet Res, 2019, 63(1): 99-105.
- Wood ZA, Poole LB, Hantgan RR, et al. Dimers to doughnuts: redox-sensitive oligomerization of 2-cysteine peroxiredoxins[J]. Biochemistry, 2002, 41(17): 5493-5504.
- Nakamura T, Kado Y, Yamaguchi T, et al. Crystal structure of peroxiredoxin from Aeropyrum pernix K1 complexed with its substrate, hydrogen peroxide[J]. J Biochem, 2010, 147(1): 109-115.
- Hall A, Parsonage D, Poole LB, et al. Structural evidence that peroxiredoxin catalytic power is based on transition-state stabilization[J]. J Mol Biol, 2010, 402(1): 194-209.
- Yang M, Xing S, Ou HL, et al. Vibsanol A induces differentiation of acute myeloid leukemia cells via activation of the PKC signaling

- pathway and induction of ROS[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(10): 2414-2422.
13. Yu CH, Jiang L, Wang Y, et al. Inhibition of erythroid differentiation of human leukemia K562 cells by n-acetylcysteine and ascorbic acid through downregulation of ROS[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(3): 247-251.
14. Hseu YC, Shen YC, Kao MC, et al. Ganoderma tsugae induced ROS-independent apoptosis and cytoprotective autophagy in human chronic myeloid leukemia cells[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 124(2): 30-44.
15. Yahata T, Takanashi T, Muguruma Y, et al. Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2011, 118(11): 2941-2950.
16. Xu B, Wang S, Li R, et al. Disulfiram/copper selectively eradicates AML leukemia stem cells in vitro and in vivo by simultaneous induction of ROS-JNK and inhibition of NF- κ B and Nrf2[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2797.
17. Agrawal-Singh S, Isken F, Agelopoulos K, et al. Genome-wide analysis of histone H3 acetylation patterns in AML identifies PRDX2 as an epigenetically silenced tumor suppressor gene[J]. Blood, 2012, 119(10): 2346-2357.
18. Jin Y, Yang Q, Liang L, et al. Compound kushen injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1signalling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):277.
19. Jiang W, Min J, Sui X, et al. MicroRNA-26a-5p and microRNA-23b-3p up-regulate peroxiredoxin III in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(2): 460-471.
20. Palande KK, Beekman R, van der Meeran LE, et al. The antioxidant protein peroxiredoxin 4 is epigenetically down regulated in acute promyelocytic leukemia[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16340.
21. Agrawal-Singh S, Isken F, Agelopoulos K, et al. Genome-wide analysis of histone H3 acetylation patterns in AML identifies PRDX2 as an epigenetically silenced tumor suppressor gene[J]. Blood, 2012, 119(10): 2346-2357.
22. 杨海玉, 刘勇, 柯波, 等. Peroxiredoxin-6与急性髓系白血病多药耐药发生的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(11): 1800-1804.
YANG Haiyu, LIU Yong, KE Bo, et al. The correlation of Peroxiredoxin-6 with the development of multidrug resistance in acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(11): 1800-1804.
23. Vivas-Mejia PE, Ozpolat B, Chen X, et al. Downregulation of the c-MYC target gene, peroxiredoxin III, contributes to arsenic trioxide-induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia[J]. Int J Cancer, 2009, 125(2): 264-275.
24. Liu CX, Yin QQ, Zhou HC, et al. Adenanthin targets peroxiredoxin I and II to induce differentiation of leukemic cells[J]. Nat Chem Biol, 2012, 8(5): 486-493.
25. Wei W, Ma C, Cao Y, et al. Identification of H7 as a novel peroxiredoxin I inhibitor to induce differentiation of leukemia cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 3873-3883.
26. Wei W, Liu C, Qin D, et al. Targeting peroxiredoxin I potentiates 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced cell differentiation in leukemia cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2201-2207.

本文引用: 杨海玉. 过氧化物酶与急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 136-139. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.023

Cite this article as: YANG Haiyu. Research progress of peroxiredoxin and acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 136-139. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.023