

•综述•

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2015.04.05

硫氧还蛋白-过氧化物氧还蛋白与过氧化氢构成环路 参与肿瘤的发生与发展

王珊, 王辉*, 陈小燕

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

摘要 组织细胞可经过多种途径产生氧自由基(ROS),而肿瘤组织由于多种应激因素会产生大量ROS,其中最重要的是过氧化氢(H_2O_2)。 H_2O_2 对细胞发挥着致损伤及亚毒性信使的双重作用,作为信使其不仅参与调节正常细胞信号通路,重要的是促进肿瘤的发生及进展。ROS作为一种应激刺激信号激活细胞内的AP-1(activator protein 1)、Nrf-2(NF-E2-related factor 2)等核转录因子,活化后的AP-1、Nrf-2会结合到硫氧还蛋白(sulfiredoxin, SRX)基因启动子上游的调控序列,促进SRX基因的表达。SRX的表达上调则影响其下游的抗氧化蛋白,即特定亚型的过氧化物氧还蛋白(peroxiredoxin, PRX)的活性状态,最终使细胞内 H_2O_2 浓度受到调节。由SRX-PRX轴与 H_2O_2 形成1个环路,通过调节 H_2O_2 含量来参与细胞众多信号通路。本文对 H_2O_2 、SRX及PRX各自的功能进行综述,还进一步探讨三者构成的信号环路对肿瘤的调控机制,从而了解该环路在肿瘤发生发展中所发挥的作用。

关键词 氧自由基; 过氧化氢; 硫氧还蛋白; 过氧化物氧还蛋白; 肿瘤

中图分类号 R737.33

The Circuit Consisting of Sulfiredoxin-peroxiredoxin Axis and Hydrogen Peroxide in Cancer Initiation and Progression

WANG Shan, WANG Hui*, CHEN Xiao-Yan

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract Oxygen free radicals (ROS) are produced through many ways in tissues, while more ROS accumulated in tumor cells, which induced oxidative stress and other factors. Hydrogen peroxide(H_2O_2) is a kind of vital ROS and plays dual role in our cells: cell injury and toxicity messenger. As a messenger, H_2O_2 involved in normal cell signal transduction and promoted the tumor oncogenesis and tumor progression. The nuclear transcription factors of AP-1 (activator protein 1) and Nrf-2 (NF-E2-related factor 2) could be activated by ROS, and then combined with the upstream regulation sequence of *sulfiredoxin* (SRX) gene promoter. This process resulted in a up-regulation of SRX in protein level. Subsequently, the activity of specific subtype peroxiredoxin (PRX) was affected by SRX directly. The activated PRX could regulate H_2O_2 concentration. SRX combined with PRX to form an axis, which involved in the generation and elimination of H_2O_2 . It may be inferred that there is an important loop compose of SRX-PRX axis and intracellular H_2O_2 . This circuit participated in regulating cells signaling from multi-dimension. The function of H_2O_2 , PRX and SRX are reviewed. We are also interested in exploring the correlation between the circuit and tumor and indicating the possible regulatory mechanisms to further understand its effect on tumor initiation and progression.

Key words ROS; hydrogen peroxide; sulfiredoxin (SRX); peroxiredoxin (PRX); tumor

收稿日期: 2014-08-17; 接受日期: 2014-09-29

* 联系人 Tel: 023-89011090; E-mail: 15310918845@163.com

Received: August 17 2014; Accepted: September 29 2014

* Corresponding author Tel: 023-89011090; E-mail: 15310918845@163.com

1 过氧化氢在细胞内的双重作用

在正常组织或肿瘤组织中氧自由基(ROS)无处不在,且种类繁多。而较为重要的包括超氧阴离子、NOX、羟自由基($\text{HO}\cdot$)以及过氧化氢(H_2O_2)等。肿瘤细胞由于受到多种因素作用,会产生更多的ROS。肿瘤患者厌食和呕吐等症状引起营养摄入不足,机体能量代谢处于负平衡状态,由此引起体内的ROS大量堆积;其次,肿瘤患者体内免疫系统被慢性、非特异性激活产生过多的前炎症因子,这些因子可以增加ROS的产生^[1]。此外,还包括抗肿瘤药物的应用,许多化疗药物的作用机制,就是通过引起肿瘤组织产生过多的ROS来杀伤肿瘤细胞。

作为细胞内最重要的氧自由基, H_2O_2 具有致细胞损伤及细胞内信使的双重作用,而且就其分子生物学作用机制,众多学者已进行了广泛而深入的研究。当细胞内 H_2O_2 过度的累积时,会引起细胞内蛋白质与DNA损伤,脂质过氧化,由此最终导致细胞损伤、凋亡及自噬等。其中, H_2O_2 对基因的损伤包括了遗传性和非遗传性的转变,如:引起致癌基因的过度表达或者抑癌基因的失活^[2]。这些转变对细胞而言不仅是致死性的损伤,而且成为肿瘤发生的机制之一。除了对细胞的损伤作用外, H_2O_2 在细胞内处于亚毒性浓度时,它会以可逆性结合或者修饰的方式调节其靶标的功能状态,从而发挥细胞内信使作用^[3]。尤其在真核细胞中, H_2O_2 作为信号分子其浓度受到严格控制。较高浓度 H_2O_2 可减少细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的表达,引起细胞周期 G_0 期向 G_1 期转换停滞,使细胞增殖受阻。只有其含量被重新调节到适合的范围时,细胞周期才会重新恢复^[4-6]。作为细胞内的重要信使, H_2O_2 通过影响多种信号通路蛋白质的活性发挥作用,如:转录因子、蛋白激酶、磷酸酶等。这些蛋白质参与调节正常及肿瘤细胞的生长、增殖及凋亡等过程^[7]。 H_2O_2 可以氧化某些信号分子靶点上的半胱氨酸残基,使其暂时性失活来维持细胞的正常功能状态,如:蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B,PTP1B)及PTEN(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten,PTEN)。众所周知,PTEN是抑癌基因编码的蛋白质,它能够调控PI3K-AKT(phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B)通路,该通路参与细胞周期、凋亡、肿瘤的潜在形成,且与肿瘤细胞的迁移、浸润、血管形成、肿瘤耐药性直接相关。正常情况下,PTEN蛋白与该通路中的磷脂酰肌

醇3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate,PI3P)分子结合导致其去磷酸化而失活,并直接使该通路受到阻断,从而发挥其抑癌功能。但在肿瘤组织中, H_2O_2 使PTEN蛋白中半胱氨酸残基被可逆性的氧化,使其分子内部形成二硫键,并引发PTEN蛋白失活,导致其抑癌功能丧失^[8-9]。 H_2O_2 能够诱导丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)的活化。MAPK、ERK与细胞内的其它信号分子构成了复杂的信号网络,不仅细胞的正常生命活动受其调控,且细胞增殖、恶性转化也包含其中^[10]。多效核转录因子NF- κ B是近年来研究的热点,特别是它在肿瘤中的作用。 H_2O_2 能够激活NF- κ B,活化的NF- κ B发挥激活其它基因和致瘤作用。NF- κ B调节了众多基因的表达。值得注意的是,与肿瘤的转移及浸润密切相关的粘附分子,以及细胞外基质蛋白水解酶的表达也受其调控^[11-12]。另有研究发现, H_2O_2 能够调节肿瘤细胞表达VEGF,而其有利于肿瘤血管的形成^[13]。由此可见,无论对于正常或是肿瘤细胞而言, H_2O_2 都已经是公认且极其重要的细胞内信使。

由于肿瘤组织产生大量ROS,即需要强大的抗氧化功能来维持自身的氧化还原平衡状态。早期研究证实,与正常组织相比,大量肿瘤组织中抗氧化性蛋白质过度表达。借此作用,肿瘤细胞才能够避免过多ROS所致的自身损伤,并为 H_2O_2 发挥其信使作用提供必要的条件。细胞内清除氧自由基的抗氧化蛋白质种类较多,包括谷胱甘肽(glutathione,GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPx)、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase,GST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、过氧化物氧还蛋白(peroxiredoxin,PRX)及硫氧还蛋白(sulfiredoxin,SRX)等。

2 过氧化物氧还蛋白家族

2.1 过氧化物氧还蛋白结构及分类

过氧化物氧还蛋白(peroxiredoxin,PRX)家族属于抗氧化酶系,广泛存在各种生物体内。在哺乳动物体内,包括6个亚型,即I-VI型。根据所含的半胱氨酸残基(-Cys)的个数不同,分为1-Cys PRX及2-Cys PRX两个亚家族。而2-Cys PRX亚家族又可以再分为典型和非典型两类。I-IV PRX为典型的2-Cys PRX亚家族,该亚型氮末端-N(N-terminal)、碳

末端-C(C-terminal) 分别存在 1 个保守的半胱氨酸残基末端. PRX V 的-N、-C 末端也有 2 个半胱氨酸残基末端, 而由于-C 末端的半胱氨酸残基不保守, 故将其称为非典型的 2-Cys PRX. PRX VI 仅含 1 个半胱氨酸残基, 故归为 1-Cys PRX 亚家族^[14+5].

2.2 过氧化物氧化蛋白功能

2.2.1 调节 ROS 过氧化物氧化蛋白的主要功能是清除细胞内的 ROS, 维持细胞内的氧化还原平衡. 与 GSH、SOD 及 CAT 等相比, 其清除 H₂O₂ 的催化效能较低, 但与 ROS 亲和力却很高, 由此保证了 PRX 对 ROS 的有效清除^[16]. 当细胞内 H₂O₂ 聚积时, 含有半胱氨酸残基的 PRX 清除 H₂O₂, 使其自身的-Cys 上的巯基氧化生成亚磺酸基, 此时 PRX 便失去活性. 该过程清除了细胞内过剩的 H₂O₂, 避免了 ROS 在细胞内堆积导致的细胞损伤. 可能由于清除细胞内 H₂O₂ 使 PRX 暂时性的失活, 因此, H₂O₂ 在细胞内又可积存达到适当的浓度, 从而有利于其发挥信使作用. 由此可见, PRX 可以通过调节 H₂O₂ 浓度来间接调节细胞内信号传导.

2.2.2 过氧化物氧化蛋白与肿瘤的关系 除了作为细胞内的抗氧化蛋白质, 近几年, PRX 与肿瘤的关系也越来越受到重视. 大量文献报道, PRX 通过对 H₂O₂ 浓度调节来间接影响细胞信号通路, 它还直接与肿瘤的进展及对化疗药物的敏感性相关. 在妇科恶性肿瘤中, 各亚型的 PRX 在不同肿瘤及不同类型肿瘤组织中表达水平差异显著, 它与化疗效果、病人的预后均有密切的关系. 子宫内膜癌组织中 PRX III、V 表达明显增强, 而正常子宫内膜组织中 PRX I、III、IV 及 V 显示为阴性或低表达, PRX II 和 VI 表达却为强阳性. 子宫内膜癌术后病人生存分析表明, 生存率与 PRX V 的表达水平呈正相关, 而其他亚型未发现明显关联性^[17]. 宫颈癌组织中 PRX II、III 高表达, 在细胞水平上干扰 PRX III 表达会引起细胞活性明显降低^[18]. 宫颈癌新辅助化疗后 PRX I 表达上调, 说明化疗药物可能诱导了耐药相关蛋白质的产生, 而 PRX I 可能是潜在的化疗耐药相关蛋白质. 检测 PRX I 的表达情况, 对预测患者对化疗药物是否敏感有一定的帮助^[19]. Castagna 等^[20] 用蛋白质组学的方法, 对宫颈鳞癌顺铂耐药株进行分析发现, PRX II、VI 作为肿瘤对铂类药物耐药的相关蛋白质. 对 PRX 在卵巢上皮肿瘤中的表达研究显示, PRX II 在癌组织的表达比正常卵巢组织明显降低, 说明 PRX II 在卵巢上皮癌中可能发挥了肿瘤抑制因子的作用^[21]. Ha 等^[22] 证实, PRX I 能通过调节

TGF- β 1 来诱导上皮细胞间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT). 作为具有抗氧化活性的蛋白质, PRX 主要定位于细胞质, 而近期的文献报道, PRX 也存在于细胞核及核仁中. 研究发现, PRX I 可能作为 1 种伴侣蛋白质结合于 RNA 上发挥某种功能^[23]. 由此可见, PRX 可能具有其他尚未被发现的重要作用, 仍有待进一步探索.

3 硫氧还蛋白家族

3.1 硫氧还蛋白结构

硫氧还蛋白 (sulfiredoxin, SRX) 是新发现的由氧化应激所诱导的抗氧化蛋白质, 最早发现于酵母内, 属于低分子量含硫蛋白质的 1 个家族. SRX 蛋白分子量约为 14 ~ 16 kD, SRX 家族在低等和高等真核生物中均拥有保守的半胱氨酸残基, 而其分子上保守的半胱氨酸残基决定了 SRX 发挥还原酶的功能^[24].

3.2 硫氧还蛋白功能

3.2.1 调节过氧化物氧化蛋白活性 硫氧还蛋白是调节 PRX 活性的上游蛋白质, 其需要消耗 ATP 来逆转 PRX 分子内因氧化应激生成的亚磺酸基, 先将亚磺酸基还原为次磺酸基, 而后再由硫氧还蛋白 (thioredoxin, trx) 还原为巯基. SRX 对 PRX 的作用具有选择性, 仅针对特定亚型的 2-Cys PRX^[25]. SRX 通过影响特定亚型 PRX 活性来调节 H₂O₂ 浓度, 既维持细胞内的氧化还原平衡又参与了肿瘤的发生发展. Wei 等^[26] 发现, 硫氧还蛋白与 PRX IV 相互作用, 通过特异的磷酸激酶信号促进肺癌的发展, 由此他们提出 SRX-PRX 轴这一新的概念. 他们运用等离子体共振技术发现, 在肺癌细胞中 PRX IV 与 SRX 有更强的亲和力, 通常以 SRX-PRX IV 复合体的形式存在. 由此推测, 在细胞内 SRX 与何种 PRX 亚型相互作用是分一定等级的. 在肺癌 A549 细胞中, 敲低 SRX 表达肿瘤细胞增殖及浸润能力均受到抑制. 有趣的是, 如若降低 PRX IV 表达会产生相同的结果, 但是干扰其他亚型 PRX 并无上述作用. 可见, 影响 SRX-PRX 轴中任何一个分子均会产生相同的结果. 他们进一步检测了不同类型肺癌细胞 2 种蛋白质的表达情况, 结果表明, 二者在肺腺、鳞癌细胞中均呈高表达. 这就充分证明, SRX, PRX IV 的蛋白质表达水平和细胞内功能均呈现了高度的一致性. 此外, Jönsson 等^[27] 也发现, SRX-PRX 构成的复合体参与了细胞膜的修复过程. 尽管有学者提出 SRX-PRX 轴这一说法, 但是在不同肿瘤中 SRX 与何种亚型

PRX 相互作用还需要更多的实验研究来证实. 所以, 目前仍缺少足够的文献资料对 SRX-PRX 轴提供准确的定义.

3.2.2 硫氧还蛋白与肿瘤的关系 SRX 除了与 PRX 构成 SRX-PRX 轴, 并直接参与肿瘤的发展. 利用组织芯片研究发现, SRX 在许多肿瘤中均呈现高表达, 如: 多种类型的皮肤癌、肺癌、口腔癌、黑色素瘤及直肠癌等^[28]. 但 SRX 高表达与肿瘤相关的分子机制尚未见报道. Bowers 等^[29] 近期发现, SRX 与钙结合蛋白 S100A4、非肌肉肌球蛋白 IIA 结合, 可以调节癌细胞的迁移运动, 促进肿瘤细胞转移. 在乳腺癌中, SRX 作为一种保护肿瘤作用的基因, 使肿瘤细胞有抵抗氧化应激和外源性异物损害能力, 最终导致乳腺癌细胞对放、化疗抵抗, 并直接影响病人预后^[30]. 上述研究说明, SRX 通过不依赖 PRX 及活性氧信号的机制直接影响肿瘤的进展.

4 SRX-PRX 轴的调节

4.1 AP-1/ARE 的调节作用

SRX 的表达受到多种转录因子的调节, 目前已知的调控因子包括激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1)、核因子相关因子-2 (NF-E2-related factor 2, Nrf-2)、NF- κ B (nuclear factor-kappa B) 等. AP-1 作为细胞内重要的转录因子, 不仅调控细胞的增殖与凋亡, 同时也与肿瘤的发生和恶性进展有关. 在 SRX 启动子的上游存在 AP-1 的结合位点, 在 AP-1 位点附近还含有抗氧化物元件 AREs (antioxidant response element) 序列, 某些 AREs 序列就在 AP-1 的序列之中, 即构成了 AREs/AP-1 复合位点^[31]. 当 AP-1 被激活后会与这些复合位点结合, 促进了多种抗氧化蛋白及 AP-1 的表达. AP-1 除自身参与和肿瘤相关的多个环节外, 同时增强了由 SRX、PRX 等抗氧化蛋白所调控的细胞信号通路. 有趣的是, SRX 表达上调后可还原失活的 PRX, 此后 PRX 又经过 MAPK-ASK-JNK (mitogen activated protein kinase—apoptosis signal-regulating kinase—c-Jun n-terminal kinase) 等通路促进 AP-1 的表达, 据此构成了一个恶性的正反馈环路. 而这种环路会导致某些与 AP-1 或者 AREs 产物相关的细胞内正常信号无法被及时的终止, 这不仅对正常细胞十分不利, 同时也可能与肿瘤的发生进展有关.

4.2 Nrf-2 的调节

Nrf-2 属于核转录因子, 当其感受到因肿瘤失控

性生长、放疗、化疗所引起的氧化应激及致癌物的应激后, 原本与 Keap-1 (kelch-like ECH-associated protein 1) 结合的 Nrf-2 会从复合体上脱离并发生核转位, Nrf-2 能结合到 AREs 上, 并上调 GST、TRX、PRX、谷氨酸半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCLM)、NADPH 氧化还原酶等抗氧化蛋白质, 以及多种耐药基因和应激相关基因的表达, 这使肿瘤细胞利用 Nrf-2-AREs 的保护机制借以生存^[32-35]. 早期的研究表明, 在 A549 细胞及肺癌组织中, 由于氧化应激引起的 PRX 及 SRX 的表达增加, 是通过 Nrf-2 活化 AREs 所介导的. 有实验证实, 烟草中的烟雾成分能够诱导 Keap-1 突变, 从而引起 Nrf-2 的释放, 进一步活化 AREs 介导的蛋白质转录, 导致头颈部鳞癌的进展^[36-37]. 在肺鳞癌中, Nrf-2 能够诱导 SRX 及 PRX III 的表达增加, 借此来保护肿瘤细胞免于氧化应激损伤, 以及补偿线粒体高效率代谢状态^[38]. 由此可见, Nrf-2 也是调节抗氧化蛋白质表达, 维持肿瘤细胞存活及促进其进展的重要因素.

5 硫氧还蛋白-过氧化物氧还蛋白轴与 H₂O₂ 构成环路与肿瘤的关系

细胞内 AP-1、Nrf-2 等核转录因子由于 ROS 等刺激信号而活化, 之后会与 AREs 序列结合, 使包括 SRX 和 PRX 在内的 AREs 产物表达增加. PRX 能够清除细胞内过多的 H₂O₂, 但同时 PRX 蛋白分子上的巯基也被氧化, 暂时丧失活性. SRX 则会利用自身巯基还原失活的 PRX. 由于 SRX 对 PRX 的活性调节具有亚型特异性, 且二者以复合体形式存在于细胞内, 这就形成了 SRX-PRX 轴. 调节后的 H₂O₂ 浓度既不引起细胞损伤又保证其能够发挥信使作用. 前已述及 H₂O₂ 作为细胞内信使, 参与众多信号通路, 且这些通路与肿瘤之间有极为重要的关系. 我们发现, ROS 利用核转录因子影响 SRX 及 PRX 的表达, SRX 和 PRX 又反过来调节 ROS 含量, ROS 量的变化从诸多方面参与肿瘤的进展. 因此在这几者之间就形成了一个与肿瘤相关的环路, 即: sulfiredoxin-peroxiredoxin-H₂O₂ 环路 (Fig. 1).

6 问题与展望

近几年, 对 PRX、SRX 的研究逐年增加, 最重要的除对其主要功能的研究外, 学者们更加关注其在肿瘤中所涉及到的分子机制. 肿瘤细胞内的 AP-1、Nrf-2 等核转录因子被刺激活化后会与 AREs 结合,

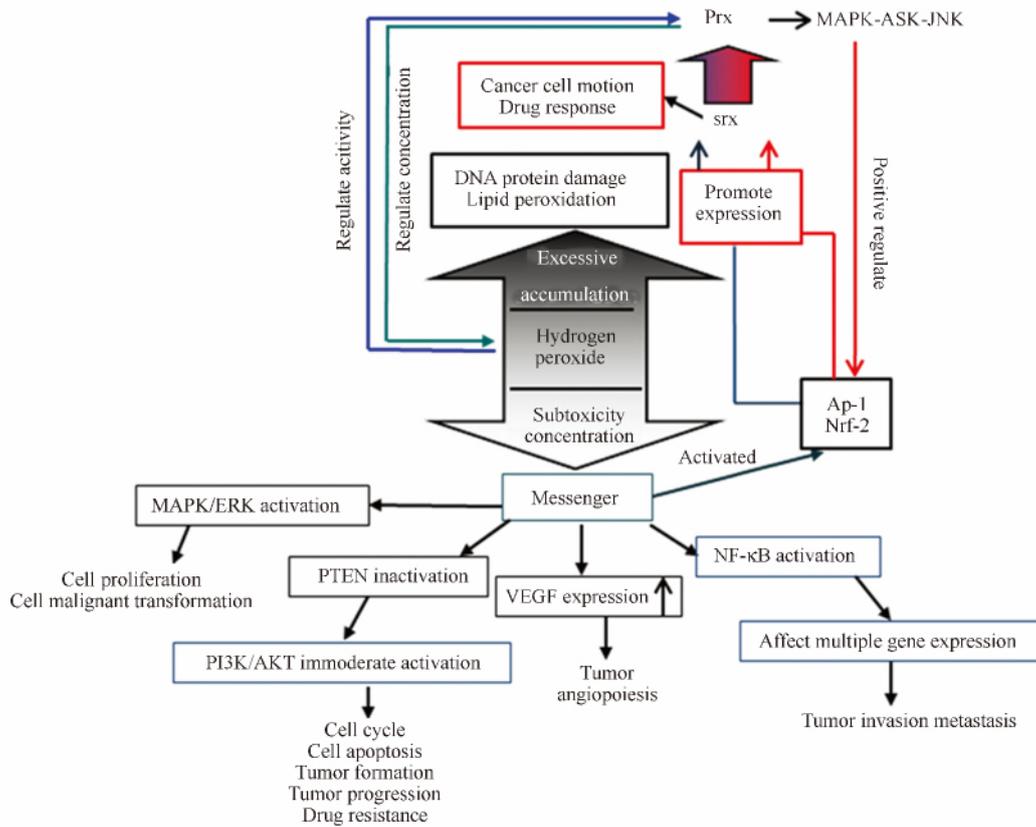


Fig. 1 The mechanism of sulfiredoxin-peroxiredoxin axis and hydrogen peroxide in cancer initiation and progression

The nuclear transcription factors of AP-1 and Nrf-2 were activated by ROS, and then combined with *sulfiredoxin* (SRX) gene promoter. This process result in the ROS-induced SRX expression mediated by AP-1 and Nrf-2. Prx removed the accumulated hydrogen peroxide and kept hydrogen peroxide in an appropriate level. Meanwhile prx deactivated caused by hydrogen peroxide-mediated hyperoxidation and srx play a key role in prx recovery. Furthermore, prx could regulate AP-1 and Nrf-2 expression through MAPK signal pathway. Hydrogen peroxide, prx and srx were also involved in the initiation and progression of tumor through other signaling molecules

导致抗氧化蛋白及其他一些具有保护作用基因的过度表达。SRX、PRX 水平升高后通过调节细胞内活性氧信号,或参与其它信号通路保护细胞免于损伤,并且影响细胞周期、衰老、凋亡、癌变,调节癌细胞的增殖、转移、对化疗药物的敏感性,并影响病人的预后。然而,不同组织中 SRX 与何种亚型 PRX 相互作用,需要更多的研究证实,最终能够准确地定义 SRX-PRX 轴。SRX-PRX 轴与 H_2O_2 构成的信号环路促进肿瘤发展的现象,还需要更多的研究来进一步证实,对其作用的分子机制也要进行更具体深入地探讨。除了调节细胞内的活性氧信号外,SRX-PRX 轴与肿瘤的关系还涉及哪些更关键更直接的分子机制,仍需进行深入地探索。

参考文献 (References)

[1] 杨静,马文力. 肿瘤与机体抗氧化系统[J]. 肿瘤防治杂志

(Yang J, Ma W L. Cancer and the antioxidant defense system [J]. China J Cancer Prevent Treat), 2004, 11(3): 324-327

[2] Ziecha D, Franco R, Pappa A, et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis [J]. Mutat Res, 2011, 711(1-2): 167-173

[3] Thannickal V J, Fanburg B. Reactive oxygen species in signaling [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000, 297(6): L1005-1028

[4] Phalen T J, Weirather K, Deming P B, et al. Oxidation state governs structural transitions in peroxiredoxin II that correlate with cell cycle arrest and recovery [J]. J Cell Biol, 2006, 175(5): 779-789

[5] Yuan Z, Schellekens H, Warner L, et al. Reactive nitrogen species block cell cycle re-entry through sustained production of hydrogen peroxide [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 28(6): 705-712

[6] Burch P M, Yuan Z, Loonen A, et al. An extracellular signal regulated kinase 1-and 2-dependent program of chromatin trafficking of c-Fos and Fra-1 is required for cyclin D1 expression

- during cell cycle reentry [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, **24** (11): 4696-4709
- [7] Singh M, Sharma H, Singh N. Hydrogen peroxide induces apoptosis in HeLa cells through Mitochondrial pathway [J]. *Mitochondrion*, 2007, **7**(6): 367-373
- [8] Rhee S G, Kang S W, Jeong W, *et al.* Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**(2): 183-189
- [9] 陈培, 张钦宪. PTEN-PI3K/AKT 细胞信号转导通路与肿瘤 [J]. 癌变·畸变·突变 (Chen P, Zhang Q X. PTEN-PI3K/AK cell signal pathway and tumour [J]. *Carcinog Teratog Mutag*), 2010, **22**(6): 484-487
- [10] Ruffels J, Griffin M, Dickenson J M. Activation of ERK1/2, JNK and PKB by hydrogen peroxide in human SH-SY5Y neuroblastoma cells: role of ERK1/2 in H₂O₂-induced cell death [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, **483**(2-3): 163-173
- [11] Das L, Vinayak M. Anti-carcinogenic action of curcumin by activation of antioxidant defence system and inhibition of NF- κ B signalling in lymphoma-bearing mice [J]. *Biosci Rep*, 2012, **32**(2): 161-170
- [12] 胡芳, 马丁. 核因子- κ B 与卵巢癌 [J]. 国外医学妇产科学分册 (Hu F, Ma D. Nuclear factor- κ B and ovarian cancer [J]. *J Int Obstet Gynecol*) 2001, **28**(4): 228-231
- [13] Das L, Vinayak M. Long term effect of curcumin in regulation of glycolytic pathway and angiogenesis via modulation of stress activated genes in prevention of cancer [J]. *PLOS One*, 2014, **9**(6): e99583
- [14] Rhee S G, Kang S W, Chang T S, *et al.* Peroxiredoxin, a novel family of peroxidases [J]. *IUBMB Life*, 2001, **52**(1-2): 35-41
- [15] Chang T S, Jeong W, Choi S Y, *et al.* Regulation of peroxiredoxin activity by Cdc2-mediated phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(28): 25370-25376
- [16] 杨柳, 米桀, 等. Peroxiredoxin 在 H₂O₂ 介导的信号通路中的作用 [J]. 国际病理科学与临床杂志 (Yang L, Mi J, *et al.* Role of peroxiredoxin in H₂O₂ mediated signaling [J]. *Int J Pathol Clin Med*), 2006, **26**(5): 417-419
- [17] Han S, Shen H, Jung M, *et al.* Expression and prognostic significance of human peroxiredoxin isoforms in endometrial cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, **3**(6): 1275-1279
- [18] Kim K, Yu M, Han S, *et al.* Expression of human peroxiredoxin isoforms in response to cervical carcinogenesis [J]. *Oncol Rep*, 2009, **21**(6): 1391-1396
- [19] 邹双微, 朱雪琼, 何芳芳, 等. 宫颈癌新辅助动脉化疗敏感性相关蛋白质组的研究 [J]. 医学研究杂志 (Zou S W, Zhu X Q, He F F, *et al.* Identification of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy sensitivity related proteins in squamous cervical cancer by proteomics [J]. *J Med Res*), 2011, **40**(1): 49-53
- [20] Castagna A, Antonioli P, Astner H, *et al.* A proteomic approach to cisplatin resistance in the cervix squamous cell carcinoma cell line A431 [J]. *Proteomics*, 2004, **4**(10): 3246-3267
- [21] 李秀琴, 任波, 张淑兰. Peroxiredoxin II 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其临床意义 [J]. 实用肿瘤杂志 (Li X Q, Ren B, Zhang S L. Expression of peroxiredoxin II in ovarian cancer: correlation with clinic pathological features [J]. *Chin J Mod Med*), 2007, **17**(22): 2773-2776
- [22] Ha B, Kim E K, Kim J H, *et al.* Human peroxiredoxin 1 modulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through its peroxidase activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **421**(1): 33-37
- [23] Kim J H, Lee J M, Lee H N *et al.* RNA-binding properties and RNA chaperone activity of human peroxiredoxin1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **425**(4): 730-734
- [24] Chang T S, Jeong W, Woo H A, *et al.* Characterization of mammalian sulfiredoxin and its reactivation of hyperoxidized peroxiredoxin through reduction of cysteine sulfinic acid in the active site to cysteine [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(49): 50994-51001
- [25] Moon J C, Kim G M, Kim E K, *et al.* Reversal of 2-Cys peroxiredoxin oligomerization by sulfiredoxin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **432**(2): 291-295
- [26] Wei Q, Jiang H, Xiao Z, *et al.* Sulfiredoxin - Peroxiredoxin IV axis promotes human lung cancer progression through modulation of specific phosphokinase signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(17): 7004-7009
- [27] Jönsson T J, Johnson L C, Lowther W T, *et al.* Structure of the sulphiredoxin - peroxiredoxin complex reveals an essential repair embrace [J]. *Nature*, 2008, **451**(7174): 98-101
- [28] Wei Q, Jiang H, Matthews C P, *et al.* Sulfiredoxin is an AP-1 target gene that is required for transformation and shows elevated expression in human skin malignancies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(50): 19738-19743
- [29] Bowers R R, Manevich Y, Townsend D M, *et al.* Sulfiredoxin redox-sensitive interaction with S100A4/USCLEMYOSIN IIA regulates cancer cell motility [J]. *Biochemistry*, 2012, **51**(39): 7740-7754
- [30] Hartikainen J M, Tengström M, Kosma V M, *et al.* Genetic polymorphisms and protein expression of NRF2 and sulfiredoxin predict survival outcomes in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2012, **72**(21): 5537-5546
- [31] Jeong W, Bae S H, Toledano M B, *et al.* Role of sulfiredoxin as a regulator of peroxiredoxin function and regulation of its expression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, **53**(3): 447-456
- [32] Nguyen T, Nioi P, Pickett C B. The Nrf-2 antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress [J]. *J Biol Chem*, 2009, **284**(20): 13291-13295
- [33] Kensler T W, Wakabayashi N. Nrf2: friend or foe for chemoprevention? [J]. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(1): 90-99
- [34] Itoh K, Mimura J, Yamamoto M, *et al.* Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: A historical overview [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **13**(11): 1665-1678
- [35] Zhang D D. The Nrf2 - Keap1 - ARE signaling pathway: the regulation and dual function of Nrf2 in cancer [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **13**(11): 1623-1626
- [36] Park J J, Chang H W, Jeong E J, *et al.* Peroxiredoxin IV protects cells from radiation-induced apoptosis in head and neck squamous

- cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, **73**(4): 1196-1202
- [37] Stacy D R, Ely K, Massion P P, *et al.* Increased expression of nuclear factor E2 p45-related factor 2(NRF2) in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Head Neck*, 2006, **28**(9): 813-818
- [38] Kim Y S, Lee H L, Lee K B, *et al.* Nuclear factor E2-related factor 2 dependent overexpression of sulfiredoxin and peroxiredoxin III in human lung cancer [J]. *Korean J Intern Med*, 2011, **26**(3): 304-313

中国生物化学与分子生物学会 2015 年继续教育和培训活动计划表

活动名称	主要内容	时间 地点	规模	联系人 电话
1. 第九期蛋白质组学技术与应用高级培训班	讲授蛋白质组学研究领域的概念, 经典方法, 新思路以及运用的新技术和新方法	2015 年 北京	150	周建平 010-80705888
2. 海洋生物技术高级讲习班	海洋生物技术及分子生物学技术讲习与研讨	2015. 8 上海	60 - 80	何培民、吴文惠 021-61900467 / 15692165272

中国生物化学与分子生物学会 2015 年科普活动计划表

活动名称	主要内容	时间 地点	规模	联系人 电话
1. 蛋白质组学科普知识讲座	普及蛋白质组学基础知识, 提高关注度, 激发学习兴趣	2015 年北京	50 - 100	韩冬 010-80727777-1249
2. 蛋白质组学主题展览	介绍蛋白质组学知识、展示科学研究的成果, 达到蛋白质组学知识传播与普及效果	2015 年北京	50 - 100	韩冬 010-80727777-1249
3. 科普报告会	蛋白质科普知识介绍	2015. 6	4000 全国部分高校、部队等社会团体	昌增益 010-62758822
4. 科普报告会	蛋白质科普知识介绍	吉林市	1500	昌增益 010-62758822
5. 农业绿色生产技术进村活动	针对化学农药过度使用导致农残问题突出, 农产品安全形势严峻、农产品外贸受阻的现象, 促进减少化学农药的过渡使用, 普及生物农药倡导农产品的绿色生产技术的普及和推广			
6. 青少年“基因及基因转化”调查体验活动	初中 2 - 3 年级学生了解基因与基因转化的知识			

中国生物化学与分子生物学会 2015 年其他活动计划表

活动名称	主要内容	时间 地点	规模
1. 华东六省一市生物化学与分子生物学会 2014 - 2015 年学术交流会	省市学会交流	2015. 08 福建	150
2. 会员日活动	学会宣传 吸纳会员	2015. 12	