

过氧化物还原酶在 MAPK 信号通路中的调节作用

郭芳^{1,2}, 符民桂³, 姜志胜^{1,2}

(1.南华大学病理生理学教研室,湖南省衡阳市 421001;2.南华大学心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室,湖南省衡阳市 421001;3.美国密苏里大学堪萨斯城分校医学院基础医学部,美国密苏里州 64108)

[关键词] 过氧化物还原酶; 丝裂原活化蛋白激酶; 磷酸酶; 氧化还原; 硫氧还蛋白

[摘要] 过氧化物还原酶(Prx)是高度保守的过氧化物酶。Prx 的硫氧还蛋白过氧化物酶的活性对维持低水平内源性过氧化氢具有重要意义,并有促进过氧化氢介导的信号功能。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号途径介导细胞对包括活性氧(ROS)在内的多种刺激作出反应。文章在此总结 Prx 可以在 MAPK 的激活中同时扮演传感器和障碍的证据,并讨论所涉及的具体机制,特别是其与硫氧还蛋白(Trx)的关系。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Regulation Role of Peroxiredoxins Involved into MAPK Signalling Pathways

GUO Fang^{1,2}, FU Min-Gui³, and JIANG Zhi-Sheng^{1,2}

(1.Department of Pathophysiology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2.Institute of Cardiovascular Research & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3.Department of Basic Medical Science, School of Medicine, University of Missouri Kansas City, Kansas City, MO 64108, U.S.A.)

[KEY WORDS] Peroxiredoxin; MAPK; Phosphatase; Redox; Thioredoxin

[ABSTRACT] Peroxiredoxins are highly conserved peroxidases. Although the thioredoxin peroxidase activity of peroxiredoxin (Prx) is important to maintain low levels of endogenous hydrogen peroxide, Prx has also been shown to promote hydrogen peroxide-mediated signalling. Mitogen activated protein kinase (MAPK) signalling pathways mediate cellular responses to a variety of stimuli, including reactive oxygen species (ROS). Here we review the evidence that Prx can act as both sensors and barriers to the activation of MAPK and discuss the underlying mechanisms involved, focusing in particular on the relationship with thioredoxin.

近年来,人们发现活性氧(reactive oxygen species,ROS)不仅介导高氧张力的毒性,而且确认了反应性较小的 ROS,尤其是 H₂O₂,作为信号分子也发挥着积极的作用。ROS-信号功能的关键是选择性地调节特定蛋白的活性,例如,通过氧化多种酶催化位点的去质子化半胱氨酸残基来调节它们的活性。这种选择性的反应性是 H₂O₂ 非常适合作为信号分子的特征之一^[1]。然而,对 ROS 增多的最基本、最普遍的反应是通过增加解毒和修复酶的水平或启动细胞凋亡来限制生物体的伤害。许多这

些保护性反应都由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)通路介导的。

细胞已经进化出了多种酶,它们在 ROS 能够引起氧化损伤之前去除 ROS^[2]。氧化还原半胱氨酸参与许多这些酶的活动。例如,过氧化物还原酶(peroxiredoxins,Prx)是非常丰富的硫氧还蛋白(thioredoxin,Trx)的过氧化物酶家族。Prx 本身与 H₂O₂ 具有高度反应性,使用半胱氨酸残基的可逆氧化来减少过氧化物,包括 H₂O₂。Trx 家族的蛋白是具有广泛的底物特异性的氧化还原酶,在许多其他酶中

[收稿日期] 2016-05-31

[修回日期] 2016-07-21

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81470435,81170277);美国国立卫生研究院科研基金资助项目(AI103618);湖南省科技厅项目(2011TT2051)

[作者简介] 郭芳,博士,副教授,主要从事心血管疾病及血管炎症的发病机制研究,E-mail 为 guofanghe@163.com。符民桂,博士,教授,博士研究生导师,主要从事炎症及心血管疾病的分子机制研究。通讯作者姜志胜,博士,教授,博士研究生导师,主要从事心血管疾病发病机制的研究,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

的活化过程中作为活辅因子并参与许多转录因子和信号分子的还原^[3]。但是,当 H_2O_2 水平增加时,Prx 的丰富度和 Trx 对 Prx 二硫化物的高亲和力可以使 Prx 二硫化物成为普遍存在的 Trx 底物^[4]。因此,Prx 的活性与 H_2O_2 信号中的 Trx 是密不可分的。在此,我们将讨论已确定的 Prx 和 Trx 在 MAPK 通路调控中的不同作用。在某些情况下,Prx 和 Trx 被显示出是信号转导的屏障,而在其他情况下,Prx 和 Trx 又可作为所需的有效信号。我们将讨论导致这些明显矛盾的基本机制。

1 MAPK 通路

在真核生物中,保守的 MAPK 通路介导对各种刺激的反应。在单细胞真核生物中,这些 MAPK 通路促进基因表达的变化,这些变化对在不断变换的

环境条件下的适应和成长都是至关重要的。MAPK 信号通路也是生长因子和细胞因子应答的重要介质。例如,三个 MAPK:细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK),在暴露于细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)之后,可全部激活。MAPK 通路包括一系列蛋白激酶,随后通过磷酸化激活(图 1)^[5]。虽然一些 MAPK 调控作用的蛋白质靶尚不清楚,但人们还是发现 MAPK 会磷酸化多种靶蛋白,包括转录因子^[6]。了解 MAPK 激活的工作在很大程度上集中在如何触发上游激酶的磷酸化。但是,有一些证据表明,由蛋白酪氨酸磷酸酶介导的去磷酸化反应的调节,并不只是允许激酶活化的反馈控制,还可以参与感应刺激^[7]。

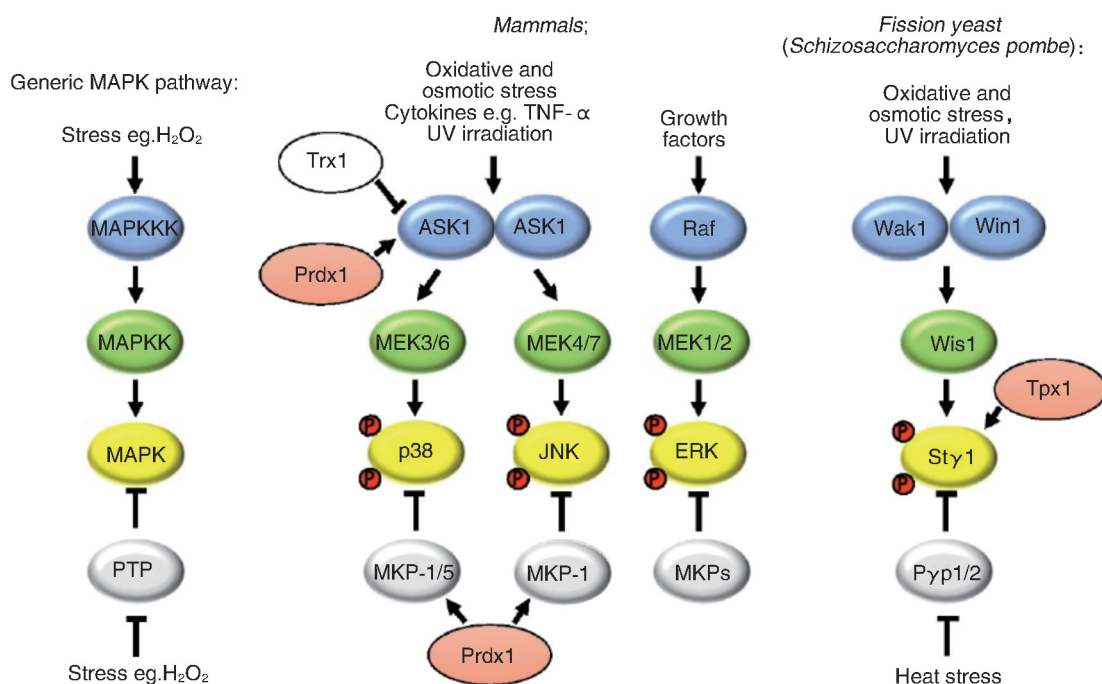


图 1. 丝裂原活化蛋白激酶信号传导途径介导包括 ROS 的多种刺激的反应 通路中的步骤,已被证明由过氧化物酶(Prdx1)和/或硫氧还蛋白(Trx1)调节。

Figure 1. MAPK signalling pathways mediate responses to a variety of stimuli, including ROS

2 硫氧还蛋白调控 MAPK 激活

虽然多样的刺激都可激活 MAPK 通路,但在许多情况下,ROS 的二次产生或氧化还原变化是 MAPK 活性增加的主要原因。因此,研究最多的机制是 H_2O_2 刺激 MAPK 活化的那些机制。凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1,

ASK1) 是细胞丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKKs)家族成员之一,其对各种刺激的响应中 p38 和 JNK MAPK 的激活都至关重要,包括 H_2O_2 , H_2O_2 也可以充当如 TNF- α 等其他刺激的下游第二信使^[8]。在辨别 ASK1 相互作用的双杂交筛选后,人们发现 Trx1 结合在 ASK1 的 N 末端,在还原条件下

直接抑制 ASK1 的活化^[9]。在这项研究中,人们提出用 TNF- α 或 1 mmol/L 的 H_2O_2 处理细胞 20 min,使 Trx1 被氧化而激活 ASK1,促使其从 ASK1 中解离出来^[9]。然后 ASK1 低聚化,使得 ASK1 的活化回路中的苏氨酸残基发生自磷酸化,从而增加其激酶活性^[8]。因此,这将导致 p38 和 JNK MAPK 磷酸化的增加和细胞凋亡。最近的研究表明,ASK1 的低聚还涉及 ASK1 半胱氨酸间由 H_2O_2 诱导的分子间二硫键的形成,这有助于稳定自身磷酸化所需的 ASK1-ASK1 的相互作用。这表明,Trx1 的 ASK1-抑制作用可能减少这些氧化,ASK1 的低聚形式防止了自体磷酸化^[10]。在对各种刺激的响应中,ASK1 极其重要地参与对 p38 和 JNK MAPK 的信号转导。在大多数情况下,Trx 的氧化状态尚未被检测到。然而,这些研究表明,许多活化刺激可以通过增加 Trx 的氧化反应而起作用。在这种情况下,这将使 ASK1 成为 Trx 氧化反应的有效传感器。有趣的是,Trx 在白色念珠菌中 H_2O_2 诱导的 p38/JNK 相关 MAPK 活化过程中确实是必需的,由此引起的可能性有:在某些情况下,氧化的 Trx 在 MAPK 活化过程中甚至可能发挥积极作用^[11]。

然而,除了抑制 MAPKKK 的活性之外,Trx 还参与恢复蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases,PTP)活性的反馈机制,这可使 MAPK 去激活。PTP 的催化半胱氨酸可被各种刺激响应时产生的 H_2O_2 所氧化。在许多情况下,通过与另一个半胱氨酸的二硫键的形成来防止不可逆的氧化反应,这个半胱氨酸可以被 Trx1 还原^[12]。因此人们也预测 Trx 抑制氧化还原,钝化 PTP,增加 MAPK 激活的程度或持续时间。

3 Prx 在 H_2O_2 信号转导和 MAPK 活化中的作用

Prx 在 H_2O_2 信号转导中已显示出具有多种作用。人们已经提出用 Prx 作为对 H_2O_2 信号转导的屏障,并且有大量的证据表明,Prx 抑制 ROS 激活的信号通路的活化,包括 MAPK^[13-15]。鉴于抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和过氧化氢酶抑制 MAPK 活化导致的结论是:在这种情况下,Prx 通过去除氧化物来抑制 MAPK 活化^[5](图 2A)。确实,抑制 Prx 的硫氧还蛋白过氧化物酶活性的翻译后机制已被证明对信号转导很重要^[14-15]。

相反地,人们也发现 Prx 对 H_2O_2 信号转导很重

要。例如,使用 H_2O_2 激活启动子调控下的 LacZ 报告基因进行遗传筛选,意外地发现在芽殖酵母的常用实验室菌株中 H_2O_2 诱导的基因表达需要硫醇依赖的过氧化物酶 1 (thiol-dependent peroxiredoxin, TSA1)^[16],反映 TSA1 参与了 H_2O_2 诱导的激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1)样转录因子 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1)的活化^[17]。随后的研究已经确定单个 2-Cys Prx、Tpx1,在无关联的粟酒裂殖酵母的 H_2O_2 信号转导中被需要,提示 Prx 在促进 H_2O_2 信号转导中的一个保护功能^[18]。事实上, H_2O_2 诱导的 Pap1 转录因子的激活需要 Tpx1 的硫氧还蛋白过氧化物酶的活性^[19-20],以介导对低水平 H_2O_2 的转录响应。此外,p38/JNK 相关的蛋白激酶 Sty1 活化也需要 Tpx1 来磷酸化活化转录因子 (activating transcription factor 1, Atf1),促进应激保护基因重叠集合的 Atf1 依赖性表达^[21]。有趣的是,与 Pap1 对比,Sty1 的激活不需要 Tpx1 的硫氧还蛋白过氧化物酶活性^[21]。Tpx1 的过表达也刺激 Sty1 磷酸化的增加。确实,Tpx1 的过度表达恢复了细胞的可诱导磷酸化,表明是 MAPKK Wis1 部分活性的一个组成形式,这表明 Tpx1 作为 MAPKK 的下游来促进 Sty1 活化^[21-22]。

虽然 Prx 积极的 ROS 转导作用有可能只限于单细胞真核生物,但是越来越多的证据表明 Prx 也促进动物的 ROS-信号转导。例如,最近发现 Prx2 充当了 H_2O_2 受体,转递氧化信号到氧化还原调控的转录因子 STAT3^[23](图 2)。Prx 也已显示出能促进动物 ROS 诱导的 MAPK 活化。例如,巨噬细胞源性泡沫细胞中的氧化型低密度脂蛋白(oxidised low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的 p38 活化需要过氧化物酶 1 (peroxiredoxin1, Prx1/Prdx1)^[24],哺乳动物细胞中 H_2O_2 诱导的 p38 活化需要 Prdx1^[25],秀丽隐杆线虫中亚硝酸盐诱导的 PMK-1 MAPK 的活化也需要 Prdx1^[26]。Prdx1 也已显示出可促进胰腺腺癌细胞的 p38 活性^[27]。虽然 Prx 促进 p38/JNK MAPK 活化的机制并不完善,我们仍将在下面讨论图 2 所示的一些可能性。

(1) Prx 作为直接的氧化还原传感器:已经发现,Prdx1 与 ASK1 形成分子间二硫键,提示 ASK1 低聚物氧化反应的启动^[25]。这表明,在这种情况下 Prdx1 能够充当 H_2O_2 受体,转导信号来驱动 ASK1 的氧化激活。这让人想起 Prx2 在促进信号传导与转录激活因子(signal transduction and activator transcription3, STAT3)(图 2)活化的作用^[23]。STAT3 是

被二硫键连接的 STAT3 低聚物的瞬态形成来激活, STAT3 低聚物随后被 Trx 还原。Prx2-STAT3 二硫化物的检测表明, Prx2 直接参与引起 STAT3 氧化。虽然 Prx 的充裕和 H_2O_2 的反应性引起了一些启发, 即 H_2O_2 诱导的靶信号蛋白的氧化过程中这种机制是普遍存在的, 到底这种基于过氧化物酶的氧化还原接替的 H_2O_2 感应机制是广泛存在的, 还是仅局限于特定的情况, 仍有待确定。有趣的是, 在裂殖酵母中, Tpx1 也与 Sty1 MAPK 形成混合二硫化物。的确, 形成细胞内二硫键的 Sty1 半胱氨酸已经进一步被证实对 H_2O_2 转录反应是至关重要的^[28]。然而, Tpx1-Sty1 二硫键的形成是如何导致 Sty1 磷酸化增加, 这也仍有待确定。

(2) Prx 作为 H_2O_2 依赖性 Trx 抑制剂: 鉴于 Trx 直接导致 Prx 二硫化物的还原, 要把 Prx 的信号作用和 Trx 的信号作用分开是不可能的。例如, 在暴露于 H_2O_2 的裂殖酵母中, Tpx1 二硫化物成为 Trx1 的主要底物。因此, 由于硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, Trx1) 的水平是有限的, Trx1 被完全氧化, Tpx1 的还原和其他 Trx1 的底物被抑制^[28-29]。Prx 响应 H_2O_2 , 抑制 Trx 家族蛋白的氧化还原酶活性的这种能力是否通常是 Prx 的一项重要功能, 尚未确定。 H_2O_2 可诱导 Tpx1 二硫化物抑制硫氧还蛋白样蛋白质 (thioredoxin-like protein, Tx1), 而 Tx1 在 H_2O_2 诱导 AP-1 样转录因子 Pap1 活化和在氧化应激条件下适应性增长的过程中, 构成了 Tpx1 的硫氧还蛋白过氧化物酶活性的作用基础^[30]。鉴于 Trx1 在积极的还原反应中的重要作用, 氧化 ASK1 低聚物和灭活 ASK1, 氧化 PTP, 人们很容易推测到 Prx 通过抑制针对这些其他底物的 Trx 活性, 可以促进 MAPK 在酵母和动物中的活化。

(3) 超氧化 Prx 的信号转导活动: 紧随细胞暴露于高浓度的 H_2O_2 之后, 真核生物的 2-Cys Prx 很容易被超氧化到一个亚磺酸衍生物, 从而不能被 Trx 还原^[25]。研究人员提出, 此超氧化促进了 Prx 另一种分子伴侣的活性^[31]。裂殖酵母的 Tpx1 的超氧化允许 Trx 还原其他氧化的蛋白, 促进细胞存活^[4]。然而, 这也意味着有更多还原的 Tx1 可还原 Pap1, 抑制 H_2O_2 诱导的 Pap1 活化。尽管如此, 随着 H_2O_2 浓度的增加, Sty1 MAPK 以一个 Tpx1 依赖的方式而越来越被活化, 这表明超氧化的 Tpx1 能够促进 Sty1 活化^[21]。有趣的是, 在人类恶性乳腺上皮细胞中, Prdx1 的超氧化已经显示对两个 MAP 激酶磷酸酶 (MAP kinase phosphatases, MKP) MKP-1 和 MKP-5 活性的不同影响, 两者都使 p38 α MAPK

去磷酸, 但 MKP-1 还有着不同的底物, 它也可使 JNK 激酶去磷酸化^[32]。在暴露于高浓度的 H_2O_2 之后, Prdx1 的过氧化半胱氨酸被超氧化, 导致它与 MKP-1 分离。这使其在 MKP-1 的低聚和失活过程中 p38 α 和 JNK MAPK 两者的去磷酸化被抑制。与此相反, 即使当 Prdx1 被超氧化, Prdx1 与 MKP-5 的复合体仍被保留下来, 这保护了 MKP-5 免于低聚并维持住它对 p38 α MAPK 的活性。因此, 在高水平的 ROS 时, 比起 p38 α MAPK 活性, Prdx1 的超氧化提供了特异性增加更多的 JNK 活性的一个机制。有趣的是, Prdx1 保护 MKP-1 和 MKP-5 免于失活的能力与 Prdx1 潜在的分子伴侣功能是一致的。另外, 与在酵母中的研究相似之处表明, Prdx1 的超氧化也可以增加 Trx 从而使 MKP-5 保持在一种积极的还原状态中。

4 总 结

Prxs 和 Trx 具有多个氧化还原信号转导活动。在这里, 我们试图理顺 Prx 对 MAPK 信号通路激活的正反两方面影响的基础。一些悬而未决的问题仍然存在, 比如: Prx 在促进 ASK1 活性的唯一作用是由于这个直接“氧化还原转导”的作用还是 Prx 通过 ASK1 抑制 Trx 免于还原 ASK1 来促进 ASK1 激活? Prx 是否作为氧化还原换能器或者通过促进 Trx 氧化来直接参与 PTP 的氧化失活? 鉴于 Prdx1 和 Prdx2 之间的高度同源性, 他们为什么对 MAPK 活化有明显不同的影响? 除了保持 MKP-5 活性, 超氧化的 Prx 是否有促进 MAPK 活化的其他积极信号/伴侣活性?

虽然根据细胞或刺激的不同, 抑制 Prx 似乎对 MAPK 活化有不同的影响, 在某些情况下, 使用不同的刺激, 或是 MAPK 活化的各时间点进行评估, 使研究之间的对比变得困难。无论如何, 在任何给定的细胞中抑制 Prx 的结果很可能是由细胞内 ROS 的水平和细胞的固有特性所决定, 如重新生成还原的 Prx 的能力, 使用抗氧化蛋白 (sulfiredoxin, Srx) 或 Trx, 或使用硫氧还蛋白还原酶和 NADPH (图 2A)。例如, 最近发现, 线粒体 Srx 水平的调节在调节线粒体 Prx 活性、 H_2O_2 胞质水平和 p38 活性方面有重要作用^[33]。正如一些研究已经表明的那样, Prx 和 Trx 的定位和相对水平, 以及信号通路的组件也将发挥重要作用^[15, 27]。因此, 设计考虑到所有这些情况的方法, 开发使用在很好的表征系统如酵母里得到的定量数据, 很可能对确定调节 MAPK 活性的关键特

征和预测这些信号通路对变化的氧化还原条件的 响应都是极为重要的。

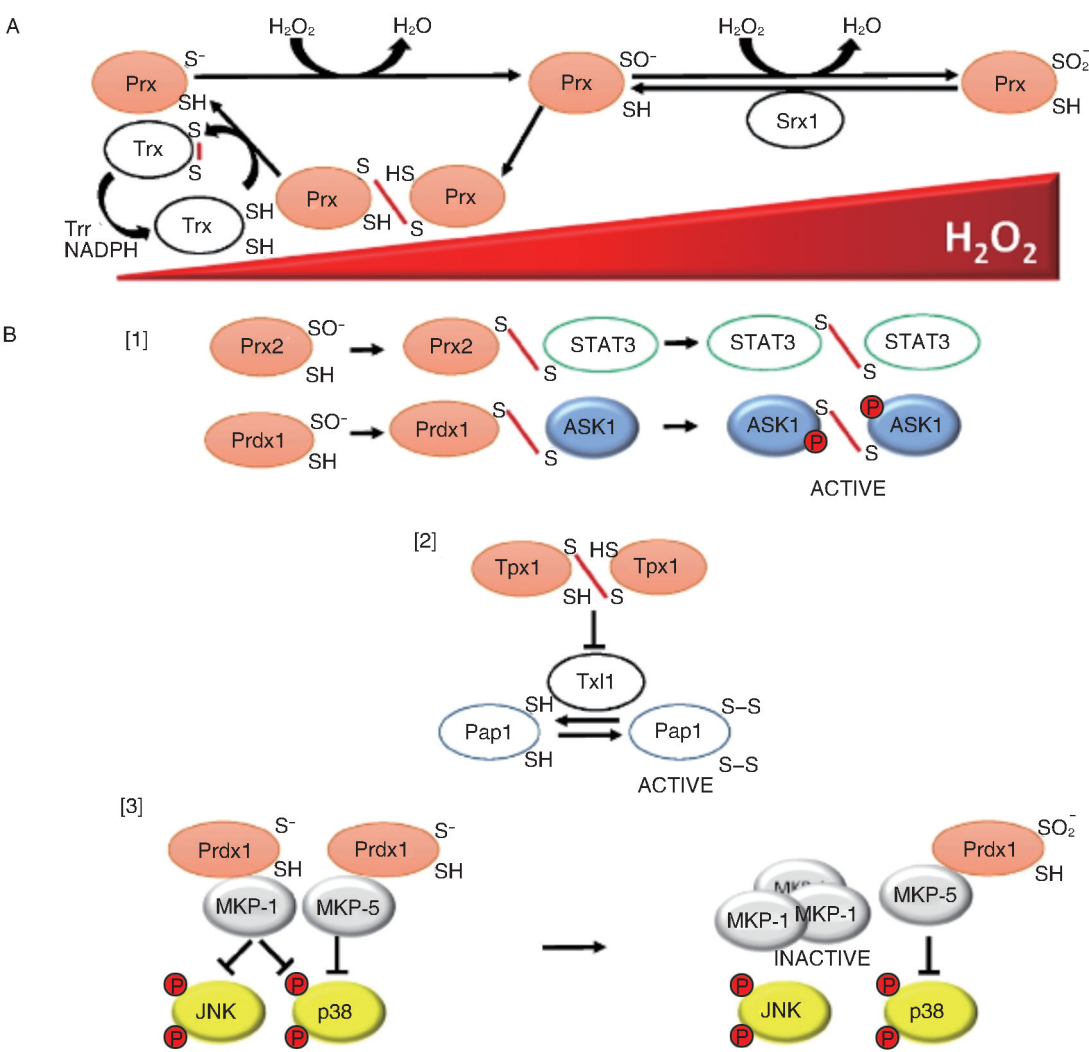


图 2. Prx 和 Trx 对 H_2O_2 浓度的增加作出反应的潜在作用机制,包括 MAPK 的活化^[5] A:Prx 能通过减少可用于激活这些途径的 H_2O_2 的含量从而抑制 H_2O_2 的信号。Prx 二硫化物经 Trx,通过硫氧还蛋白还原酶(Trr)使用来自 NADPH 的电子而被还原。在高浓度 H_2O_2 中,过氧化半胱氨酸能被超氧化成亚磺酸(-SO₂⁻),其可以被抗氧化蛋白 1(sulphiredoxin 1,Srx1)还原回-SO⁻形式。B:Prx 的不同氧化还原形式通过三种机制来促进 H_2O_2 信号。

Figure 2. Mechanisms underlying roles of peroxiredoxin and thioredoxin family proteins in responses to increasing concentrations of hydrogen peroxide, including MAPK activation

[参考文献]

[1] Imlay JA. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium[J]. Nat Rev Microbiol, 2013, 11(7): 443-454.

[2] Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging[J]. Mech Ageing Dev, 2004, 125(10-11): 811-826.

[3] Holmgren A, Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1): 20-124.

[4] Day AM, Brown JD, Taylor SR, et al. Inactivation of a peroxiredoxin by hydrogen peroxide is critical for thioredoxin-mediated repair of oxidized proteins and cell survival[J]. Mol Cell, 2012, 45(3): 398-408.

[5] Latimer HR, Veal EA. Peroxiredoxins in regulation of MAPK signaling pathways; sensors and barriers to signal transduction[J]. Mol Cells, 2016, 39(1): 40-45.

[6] Sabio G, Davis RJ. TNF and MAP kinase signalling pathways[J]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 237-245.

[7] Nguyen AN, Shiozaki K. Heat-shock-induced activation of stress MAP kinase is regulated by threonine- and tyrosine-specific phosphatases[J]. Genes Dev, 1999, 13(13): 1 653-663.

[8] Tobiume K, Matsuzawa A, Takahashi T, et al. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis[J].

- EMBO Rep, 2001, 2(3): 222-228.
- [9] Saitoh M, Nishitoh H, Fujii M, et al. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1[J]. EMBO J, 1998, 17(9): 2 596-606.
- [10] Nadeau PJ, Charette SJ, Landry J. REDOX reaction at ASK1-Cys250 is essential for activation of JNK and induction of apoptosis[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(16): 3 628-637.
- [11] da Silva Dantas A, Patterson MJ, Smith DA, et al. Thioredoxin regulates multiple hydrogen peroxide-induced signaling pathways in *Candida albicans*[J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(19): 4 550-563.
- [12] Schwertassek U, Haque A, Krishnan N, et al. Reactivation of oxidized PTP1B and PTEN by thioredoxin 1[J]. FEBS J, 2014, 281(16): 3 545-558.
- [13] Cao J, Schulte J, Knight A, et al. Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity[J]. EMBO J, 2009, 28(10): 1 505-517.
- [14] Kil IS, Lee SK, Ryu KW, et al. Feedback control of adrenal steroidogenesis via H₂O₂-dependent, reversible inactivation of peroxiredoxin III in mitochondria[J]. Mol Cell, 2012, 46(5): 584-594.
- [15] Woo HA, Yim SH, Shin DH, et al. Inactivation of peroxiredoxin I by phosphorylation allows localized H₂O₂ accumulation for cell signaling[J]. Cell, 2010, 140(4): 517-528.
- [16] Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, et al. N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha-induced p38 MAP kinase activation and p38 MAP kinase-mediated IL-8 production by human pulmonary vascular endothelial cells[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(1): 270-276.
- [17] Ross SJ, Findlay VJ, Malakasi P, et al. Thioredoxin peroxidase is required for the transcriptional response to oxidative stress in budding yeast[J]. Mol Biol Cell, 2000, 11(8): 2 631-642.
- [18] Okazaki S, Naganuma A, Kuge S. Peroxiredoxin-mediated redox regulation of the nuclear localization of Yap1, a transcription factor in budding yeast[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(3-4): 327-334.
- [19] Bozonet SM, Findlay VJ, Day AM, et al. Oxidation of a eukaryotic 2-Cys peroxiredoxin is a molecular switch controlling the transcriptional response to increasing levels of hydrogen peroxide[J]. J Biol Chem, 2005, 280(24): 23 319-327.
- [20] Veal EA, Tomalin LE, Morgan BA, et al. The fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* as a model to understand how peroxiredoxins influence cell responses to hydrogen peroxide[J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42(4): 909-916.
- [21] Veal EA, Findlay VJ, Day AM, 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.
- [22] Vivancos AP, Castillo EA, Biteau B, et al. A cysteine-sulfinic acid in peroxiredoxin regulates H₂O₂-sensing by the antioxidant Pap1 pathway[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(25): 8 875-880.
- [23] Sobotta MC, Liou W, Stöcker S, et al. Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H₂O₂ signaling[J]. Nat Chem Biol, 2015, 11(1): 64-70.
- [24] Conway JP, Kinter M. Dual role of peroxiredoxin I in macrophage-derived foam cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(38): 27 991-28 001.
- [25] Jarvis RM, Hughes SM, Ledgerwood EC. 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): 1 522-530.
- [26] Oláhová M, Taylor SR, Khazaipoul S, et al. A redox-sensitive peroxiredoxin that is important for longevity has tissue- and stress-specific roles in stress resistance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(50): 19 839-844.
- [27] Taniuchi K, Furihata M, Hanazaki K, et al. Peroxiredoxin 1 promotes pancreatic cancer cell invasion by modulating p38 MAPK activity[J]. Pancreas, 2014, 44(2): 331-340.
- [28] Day AM, Veal EA. Hydrogen peroxide-sensitive cysteines in the Sty1 MAPK regulate the transcriptional response to oxidative stress[J]. J Biol Chem, 2010, 285(10): 7 505-516.
- [29] Brown JD, Day AM, Taylor SR, et al. A peroxiredoxin promotes H₂O₂ signaling and oxidative stress resistance by oxidizing a thioredoxin family protein[J]. Cell Rep, 2013, 5(5): 1 425-435.
- [30] Yang KS, Kang SW, Woo HA, et al. Inactivation of human peroxiredoxin I during catalysis as the result of the oxidation of the catalytic site cysteine to cysteine-sulfinic acid[J]. J Biol Chem, 2002, 277(41): 38 029-036.
- [31] Jang HH, Lee KO, Chi YH, et al. Two enzymes in one, two yeast peroxiredoxins display oxidative stress-dependent switching from a peroxidase to a molecular chaperone function[J]. Cell, 2004, 117(5): 625-635.
- [32] Turner-Ivey B, Manevich Y, Schulte J, et al. Role for Prdx1 as a specific sensor in redox-regulated senescence in breast cancer[J]. Oncogene, 2013, 32(45): 5 302-314.
- [33] Kil IS, Ryu KW, Lee SK, et al. Circadian oscillation of sulfiredoxin in the mitochondria[J]. Mol Cell, 2015, 59(4): 651-663.

(此文编辑 许雪梅)