

УДК 577.321

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ И СИГНАЛЬНО-РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Обзор

© 2019 М.Г. Шарапов*, В.И. Новоселов

Институт биофизики клетки РАН, Пущино Московской обл., Россия;
электронная почта: sharapov.mars@gmail.com

Поступила в редакцию 29.03.18

После доработки 26.08.18

Принята к публикации 26.08.18

Раковые клетки испытывают мощный окислительный стресс из-за накопления внутренних нарушений метаболизма и действия внешних факторов. Для выживания раковые клетки обладают высокоэффективной системой антиоксидантной защиты, одним из важнейших элементов которой являются пероксиредоксины (Prx). Prx – эволюционно древнее семейство селен-независимых пероксидаз, которые восстанавливают широкий спектр органических и неорганических гидропероксидов в клетке и межклеточном пространстве. Для некоторых Prx показана шаперонная и фосфолипазная активность. Prx играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клеток, препятствуют окислению и агрегации важных регуляторных белков, тем самым, они оказывают влияние на многие сигнально-регуляторные пути клетки. Prx участвуют в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Благодаря своей многофункциональности и широкой представленности во всех тканях и органах, Prx участвуют в развитии или подавлении многих патологических состояний, среди которых особое место занимают онкологические заболевания. В обзоре обсуждается роль Prx в канцерогенезе и развитии различных форм рака. Понимание молекулярных механизмов этих процессов способствует развитию новых направлений в предупреждении и лечении онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероксиредоксины, клеточная сигнализация, окислительный стресс, канцерогенез.

DOI: 10.1134/S0320972519020015

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; РФА – реактивные формы азота; Akt – серин/треониновая протеинкиназа В (*RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, protein kinase B alpha*); AP-1 – транскрипционный фактор, состоит из белков Fos и Jun (*activator protein 1*); APE1/Ref-1 – эндонуклеаза (*apurinic/apyrimidinic (AP) endonuclease 1/redox factor-1*); AR – андрогенный рецептор; ASK1 – протеинкиназа, регулирующая апоптоз (*apoptosis signal-regulating kinase 1*); ATF/CREB – транскрипционный фактор (*activating transcription factors, CAMP response element binding protein*); ATM – сериновая протеинкиназа (*ataxia telangiectasia mutated*); Bcl-2 – регулятор апоптоза (*B-cell lymphoma 2 apoptosis regulator*); C/EBP β – транскрипционный фактор (*CCAAT/enhancer-binding protein β*); c-Abl – тирозиновая протеинкиназа; c-Myc – транскрипционный фактор (*MYelocytomatosis cancers*); COX – цитохромоксидаза; CytC – цитохром C; DEP-1 – тирозинфосфатаза (*density-enhanced phosphatase 1*); DHT – дигидротестостерон; DTT – дитиотреитол; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (*epidermal growth factor receptor*); ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (*K-Ras/extracellular signal-regulated kinase*); Ets-1 – транскрипционный фактор Ets-1 (*E26 transformation-specific-1*); FLT3 ITD – тирозинкиназа (*fms-related tyrosine kinase 3 internal tandem duplication*); Fos – транскрипционные факторы (c-Fos, FosB, FosL1, FosL2); FOXO3A – транскрипционный фактор (*forkhead box protein O3A*); FOXO1 – транскрипционный фактор (*forkhead box protein M1*); Grx – глутаредоксины; GSH – глутатион; HIF-1 α – транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (*hypoxia inducible factor-1*); HMGB1 – амфотерин (*high-mobility group protein B1*); HRE – участки ДНК, связывающие HIF (*HIF-responsive elements*); IP3R – рецептор инозитолтрифосфата; JNK – N-концевая протеинкиназа c-Jun; Jun – транскрипционные факторы (c-Jun, JunB, JunD); KEAP1 – ингибитор NRF2 (*kelch-like ECH-associated protein*); Kv7 – вольтаж-зависимый K⁺ канал; LRRK2 – протеинкиназа, богатая лейциновыми повторами (*leucine-rich repeat kinase 2*); MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; MKP – фосфатаза MAPK; MMP – матриксные металлопротеиназы; MST1 – киназа (*mammalian STE20-like kinase-1*); mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (*mammalian target of rapamycin*); MyD88 – белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (*myeloid differentiation primary response gene (88)*); NF-kB – транскрипционный фактор (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); NRF2 – транскрипционный фактор (*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*); p38 – митоген-активируемые протеинкиназы семейства p38 (α , β , γ , δ); p53 – транскрипционный фактор p53; p66Shc – изоформа белка SHC1, участвует в регуляции клеточного уровня АФК и индукции апоптоза (*Src homology 2 domain containing transforming protein 1*); p70S6K – серин/треониновая протеинкиназа (*ribosomal protein S6 kinase beta-1*); PDGF – фактор роста тромбоцитов (*platelet-derived growth factor*); PDGFR – рецептор фактора роста тромбоцитов; PDI – протеиндисульфид-изомеразы; PKC – протеинкиназа C; PKG – протеинкиназа G; Prx1–6 – пероксиредоксины 1–6; PS2 – пресенелин; PTEN – фосфатаза (*phosphatase and tensin homolog*); RhoC – сигнальная GTP-аза (*ras homolog gene family, member C*); RyR1 – рианодинновый рецептор1; SESN – сестрины; SHP2 – фосфатаза с доменом гомологии Src2; shRNA – короткие РНК, образующие шпильки;

* Адресат для корреспонденции.

siRNA – малые interfering-РНК; Srx – сульфоредаксыны; STAT3 – транскрипционный фактор (*signal transducer and activator of transcription 3*); TCPTP – тирозинфосфатаза (*T-cell protein-tyrosine phosphatase*); TGF- β 1 – трансформирующий ростовой фактор β 1; TIMP-2 – тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ; TLR – толл-подобные рецепторы; TNF α – фактор некроза опухоли α ; TRAIL – TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*); Trx – тиоредоксыны; TrxR – тиоредоксинредуктазы; UCP1 – термогенин (*mitochondrial brown fat uncoupling protein 1*); uPAR – рецептора активатора плазминогена урокиназного типа; VEGF – фактора роста эндотелия сосудов; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов; α -ER – α -эстроген рецептор; π GST – глутатион-S-трансфераза π ; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ И СИГНАЛЬНО- РЕГУЛЯТОРНАЯ ФУНКЦИЯ

Пероксиредоксыны (Prx) – эволюционно древнее семейство пероксидаз, широко представленное в живом мире. Prx – относительно небольшие белки с мол. массой от 17 до 28 кДа. Для катализа Prx используют консервативный остаток цистеина (Cys) в активном центре (без каких-либо кофакторов). У млекопитающих известно шесть типов пероксиредоксинов (Prx1–6). Современная классификация пероксиредоксинов основана на числе цистеинов (1 или 2 остатка) в активном центре и особенностях механизма катализа. Необходимым для катализа и характерным для всех пероксиредоксинов является «пероксидазный» статок цистеина в N-концевой области – C_P (*peroxidatic cysteine*). У 2-Cys пероксиредоксинов в C-концевой области белка располагается дополнительный «восстанавливающий» остаток цистеина – C_R (*resolving cysteine*) [1, 2]. Пероксидазный остаток цистеина C_P-SH окружен тремя консервативными для всех пероксиредоксинов аминокислотными остатками: Pro44, Thr48 и Arg127 (рис. 1, приведена нумерация для Prx1). Все Prx имеют консервативную пространственную структуру – тиоредоксиновую укладку (β 3, α 2, β 4, α 3, α 4, β 6, β 7, α 5) (рис. 1).

По сравнению с другими пероксидазами, пероксиредоксыны способны восстанавливать наиболее широкий спектр перекисных субстратов. Prx1–6 нейтрализуют различные неорганические (H₂O₂, пероксинитрит) и органические гидропероксиды (алкилгидропероксиды, пероксиды фосфолипидов и т.д.), благодаря чему играют важную роль в регуляции уровня АФК/РФА и поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в клетке. Кроме пероксидазной функции, пероксиредоксыны проявляют шаперонную, фосфолипазную и сигнально-регуляторную активность [3]. Основные характеристики Prx1–6 представлены в табл. 1.

В каталитическом цикле пероксиредоксинов можно выделить три этапа (рис. 2). На первом этапе в результате восстановления пероксида, тиольная группа (–SH) пероксидазного цистеи-

на C_P обратимо окисляется до сульфеновой кислоты (–SOH). В зависимости от концентрации АФК/РФА, окисление сульфеновой кислоты (C_P-SOH) может происходить дальше до сульфеновой (C_P-SO₂H) и сульфеной (C_P-SO₃H) кислот, при этом скорость каждого последующего окисления снижается почти на три порядка [34]. На втором этапе каталитического цикла C_P-SOH восстанавливается тиол-содержащими молекулами (GSH, Trx, DTT и др.) до реакционноспособной формы C_P-SH. Сульфеновая кислота C_P-SO₂H типичных 2-Cys пероксиредоксинов может восстановиться до C_P-SOH сульфоредаксынами (Srx) или сестринами (SESN) с затратой энергии АТР, в то время как C_P-SO₃H – необратимо окисленная форма. Понимание механизма восстановления C_P-SOH позволило разделить 2-Cys пероксиредоксыны на типичные и атипичные. Типичные 2-Cys Prx (Prx1–4) образуют дисульфидную связь между цистеинами двух мономеров (1C_P-S-S-2C_R), атипичные 2-Cys Prx (Prx5) образуют внутримолекулярную –S–S–связь в пределах одной полипептидной цепи (1C_P-S-S-1C_R), а 1-Cys (Prx6) образуют –S–S–связь с низкомолекулярными тиолами или другими белками (C_P-S-S-R). На третьем этапе образования дисульфидные связи восстанавливаются тиолами. В случае типичных и атипичных 2-Cys Prx, чаще всего, эту функцию выполняет тиоредоксыны (Trx) и глутатион (GSH). Для 1-Cys Prx млекопитающих показано, что этот процесс происходит с участием глутатиона и глутатион-S-трансферазы π (π GST). Из-за более медленного процесса восстановления сульфеновой кислоты (C_P-SOH), по сравнению с кинетикой окисления C_P-SH, происходит накопление окисленных пероксиредоксинов в клетке [34]. В ходе восстановления окисленного цистеина C_P-SOH пероксиредоксыны могут образовывать межмолекулярные дисульфидные не только с белками – восстановителями (Trx1, Trx2, PDI (Erp46), π GST), но и с другими тиол-содержащими (–SH) белками: транскрипционные факторы, киназы, фосфатазы, рецепторы, ионные каналы и др., тем самым модулируя их активность и оказывая влияния на многие клеточные процессы (рис. 3, табл. 1). Например, Prx1 образует дисульфидную связь с редокс-доменом (через Cys65) многофунк-

Prx1

Prx1
Prx2
Prx3MAAAVGRLLRA...S...VARHVS AIPWGISATAALRPAACGR TSLTNLL
Prx4 MEALP LLAATTPDHGRHRRLL LLLP LLLFLLPAGAVQGWETEERPRTREEECHFYAGGQVY
Prx5 ...MG...LAGV CALRRS...AGYILVGG...AGGQSAAAAARRYSEGEWA
Prx6

Prx1 $\beta 1$ $\beta 2$ $\eta 1$ $\beta 3$

1 10 20 30 40

Prx1MSSGN**AK**T**GH**P**AP**N**FK**A**T**AVMPD**GQ**F**KD**T**S**L**S**D**Y**K**G**.**KY**V**V**F**F**F**Y**P**L**
Prx2MASGN**AR**I**G**K**P****AP**D**FK**A**T**AV.VD**GAF**K**E**V**K**L**S**D**Y**K**G**.**KY**V**V**L**F**F**F**Y**P**L
Prx3 CSGSS**QAK**L**F**S**T**SS**S**CH**AP**A**V**T**QH**A**P**F**FK**A**T**AV.VN**G**E**F**K**D**L**S**L**D**D**F**K**G**.**KY**L**V**L**F**F**F**Y**P**L
Prx4 PGEASRVSVADHSLHLS**KA**K**I**S**K**P**AP**Y**W**E**G**T**AV**.ID**G**E**F**K**E**L**K**L**T**D**Y**R**G**.**KY**L**V**F**F**F**Y**P**L**
Prx5 SGGVRSFSRAAAA...MAP**IK**V**G**D**A**I**P**A**V**E**V**F**E**...G**E**P**G**N**K**V**N**L**A**E**L**F**K**G**K**K**G**V**L**F**G**V**P**G
Prx6MPGG**L**L**L**G**D**V**AP**N**FE**A**N**T**T**V**G**...R**I**R**E**H**D**F**L**G**D**S**W**G**I**L**F**S**H**P**R**

Prx1 C_P $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\beta 4$ $\alpha 3$ $\eta 2$

50 60 70 80 90 100

Prx1 **D**F**T**F**V**C**P**T**.**E**I**I**A**F**S**D**R**A**E**F**K**K**L**N**C**Q**V**I**G**A**.**S**V**D**S**H**F**C**H**L**A**W**V**N**T**P**K**K**Q**...**G**G**L**G**P**M**N**
Prx2 **D**F**T**F**V**C**P**T**.**E**I**I**A**F**S**N**R**A**E**D**F**R**K**L**G**C**E**V**L**G**V**.**S**V**D**S**Q**F**T**H**L**A**W**I**N**T**P**R**K**E...**G**G**L**G**P**L**N**
Prx3 **D**F**T**F**V**C**P**T**.**E**I**V**A**F**S**D**K**A**N**E**F**H**D**V**N**C**E**V**V**A**V**.**S**V**D**S**H**F**S**H**L**A**W**I**N**T**P**R**K**N...**G**G**L**G**H**M**N**
Prx4 **D**F**T**F**V**C**P**T**.**E**I**I**A**F**G**D**R**L**E**E**F**R**S**I**N**T**E**V**V**A**C**.**S**V**D**S**Q**F**T**H**L**A**W**I**N**T**P**R**R**Q...**G**G**L**G**P**I**R**
Prx5 **A**F**T**P**G**C**S**K**T**H**L**P**G**F**V**E**Q**A**E**A**L**K**A**K**G**V**Q**V**V**A**C**L**S**V**N**D**A**F**V**T**G**E**W**G**R**A**H**K**A**E...**G**...**K**
Prx6 **D**F**T**F**V**C**T**T**.**E**L**G**R**A**AK**L**AP**E**FA**K**R**N**V**K**L**I**A**L**.**S**I**D**S**V**E**D**H**L**A**W**S**K**D**I**N**A**Y**N**C**E**P**T**E**K**L**P

Prx1 $\beta 5$ $\alpha 4$ $\beta 6$ $\beta 7$ $\beta 8$ $\beta 9$

110 120 130 140 150

Prx1 **I**P**L**L**V**S**DP**K**R**T**IA**Q**D**Y**G**V**L**K**AD**...E**G**I**S**F**R**G**L**F**I**I**DD**K**G**I**L**R**Q**I**T**V**N**D**LP**V**GR**S**V**D**E**
Prx2 **I**P**L**L**AD**V**TR**R**L**S**ED**Y**G**V**L**K**TD**...E**G**I**A**Y**R**G**L**F**I**I**DD**G**K****G**V**L**R**Q**I**T**V**N**D**LP**V**GR**S**V**D**E**
Prx3 **I**A**L**L**S**D**L**T**K**Q**IS**R**D**Y**G**V**L**L**EG**...S**G**L**A**L**R**G**L**F**I**I**DD**P**N****G**V**I**K**H**L**S**V**N**D**LP**V**GR**S**V**E**E**
Prx4 **I**P**L**L**S**D**L**T**H**Q**IS**K**D**Y**G**V**Y**L**ED**...S**G**H**T**L**R**G**L**F**I**I**DD**K**G**I**L**R**Q**I**T**L**N**D**LP**V**GR**S**V**D**E**
Prx5 **V**R**L**L**AD**P**T**G**A**F**G**K**E**T**D**L**L**L**D**D**S**L**V**S**I**F**G**N**R**R**L**K**R**F**S**M**V**V**Q**D**G**I**V**K**A**L**N**V**E**P**D**G**T****GL**T**C**S**L**
Prx6 **F**P**I**I**DD**R**N**R**E**L**A**I**L**L**G**M**L**D**PA**E**K**D**E**K**G**M**P**V**T**A**R**V**V**F**V**F**G**P**D****K**K**L**K**S**I**L**Y**P****AT**T**GR**N**F**D**E**

Prx1 $\alpha 5$ C_R

160 170 180 190

Prx1 **T**L**R**L**V**Q**A**F**Q**F**T**D**K**H**G**E**V**C**P**A**G**W**K**P**G**S**D**T**I**K**P**D**V**Q...**K**S**K**E**Y**F**S**K**Q**K...
Prx2 **A**L**R**L**V**Q**A**F**Q**Y**T**D**E**H**G**E**V**C**P**A**G**W**K**P**G**S**D**T**I**K**P**N**V**D...**D**S**K**E**Y**F**S**K**H**N...
Prx3 **T**L**R**L**V**K**A**F**Q**Y**V**E**T**H**G**E**V**C**P**A**N**W**T**P**D**S**P**T**I**K**P**S**P**A...**A**S**K**E**Y**F**Q**K**V**N**Q**...
Prx4 **T**L**R**L**V**Q**A**F**Q**Y**T**D**K**H**G**E**V**C**P**A**G**W**K**P**G**S**E**T**I**I**P**D**P**A...**G**K**L**K**Y**F**D**K**L**N...
Prx5 **A**P**N**I**I**S**Q**L...
Prx6 **I**L**R**V**V**I**S**L**Q**L**T**A**E**K**R**V**A**T**E**V**D**W**K**D**G**D**S**V**M**V**L**P**T**I**P**E**E**E**A**K**K**L**F**P**K**G**V**F**T**K**E**L**P**S**G**K**K**Y**L**R

*C_R

Рис. 1. Сравнительный анализ аминокислотной последовательности Prx1–6 человека. Темным цветом выделены высококонсервативные остатки. Жирным шрифтом выделены консервативные остатки (выравнивание выполнено с помощью ClustalOmega, ESPrpt 3.x). Консервативные участки вторичной структуры (α -спирали β -стренды), характерные для всех пероксиредоксинов, отмечены над аминокислотными последовательностями (для удобства приведены только для Prx1). Каталитические остатки цистеинов отмечены стрелками: пероксидазный остаток цистеина – C_P (peroxidatic cysteine) Prx1–6, восстанавливающий остаток цистеина – C_R (resolving cystein) Prx1–4 и *C_R (resolving cystein) Prx5

Таблица 1. Характеристика пероксиредоксинов млекопитающих

Пероксиредоксины	Prx1	Prx2	Prx3	Prx4	Prx5	Prx6
	Типичные 2-Cys				Атипичные 2-Cys	1-Cys
1	2	3	4	5	6	7
Синонимы (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene ; http://brenda-enzymes.org)	TPx-2, TPrx-2, NKEF-A, PAG, PAGA, PAGB, PRX1, MSP23, NKEFA, TDPX2, PrxI	TPx-1, TPrx-1, NKEF-B, PRP, TSA, HBP23, OSF3, PrxII	AOP-1, HBC189, Prx-III, MER5, SP22	AOE372, TPx-AO372, TPrx-AO372, HEL-S-97n, Prx-IV, TRANK	AOEB166, ACR1, Prx-V, PLP, PMP20, TPxVI, SBBI10, HEL-S-55	1-CysPRX, aciPLA2, aiPLA2, NSGPx, AOP2, ORF6
Непроцессированный белок (аминокислот)	199	198	256	271	214	224
Сигнальный пептид + зрелый белок (аминокислот)	199	198	(1–64) + 192	(1–37) + 234	(1–53) + 161	224
Посттрансляционная модификация	фосфорилирование Thr90 снижает активность на 80%, фосфорилирование Tyr194 подавляет активность, фосфорилирование Ser32 увеличивает активность, ацетилирование Lys197 увеличивает активность	ацетилирование цистеинов, ацетилирование Lys196 увеличивает пероксидазную активность, калпаин отщепляет 13 аминокислот с С-конца Prx2 и повышает его устойчивость к окислению	фосфорилирование Thr146 киназой LRRK2 снижает пероксидазную активность на 30%	ацетилирование цистеинов	ацетилирование цистеинов	ацетилирование цистеинов; фосфорилирование по остатку Thr177 активирует фосфолипазную активность (aiPLA2)
Взаимодействие с другими белками или лигандами (http://www.uniprot.org ; http://brenda-enzymes.org)	гем, РНК/ДНК, циклофилин А, с-Abl, Srx, AR, α-ER, NF-kB, с-Jun, πGST/JNK, ASK1, MIF, APE1/Ref-1, SESN1, SESN2, PTEN, CysB, TLR4, с-Мус, Cdk1/Cdc, TOPK, MST-1, p53, p66Shc	мембраны эритроцитов, циклофилин А, Srx, SESN1, SESN2, STAT3, DJ-1, VEGFR2, PDGFR-b, CDK5, TLR4, Cdk1/Cdc2, TOPK, фосфолипаза D1, HIF-1α, HIF-2α	циклофилин А, Srx, LZK, IKK, с-Мус, p53, TRX, HIF-1α, AR	гепарин, циклофилин А, Srx, мукополисахариды, HIF-1α, HIF-2α, G-CSFR	ДНК, циклофилин А, GATA1	циклофилин А, мембрана клеток, NOX2, TLR4, πGST, ASK1, PS2, каспаза-10
Локализация в клетке (http://www.uniprot.org)	цитозоль, ядро, митохондрии, пероксисомы, секреция	цитозоль, ядро, секреция	митохондрии	цитозоль, лизосомы, секреция	цитозоль, пероксисомы, митохондрии, ядро	цитозоль, лизосомы, ядро, секреция
Локализация в органах (http://www.proteinatlas.org)	щитовидная железа, костный мозг, селезенка	мозг, эндокринные железы, мышцы, костный мозг, пищеварительный тракт, почки, печень, гонады	мозг, эндокринные железы, костный мозг, легкие, пищеварительный тракт, почки, печень, гонады, кожа	поджелудочная железа, семенники, стенки сосудов, печень, мышцы	эндокринные железы, костный мозг, легкие, пищеварительный тракт, почки, печень, тестисы	мозг, эндокринные железы, костный мозг, легкие, пищеварительный тракт, поджелудочная железа, почки, печень,

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
Функция в клетке	пероксидаза, сигнально-регуляторная функция, регуляция циркадных ритмов	пероксидаза, шаперон, сигнально-регуляторная функция, регуляция циркадных ритмов	пероксидаза, шаперон, регуляция циркадных ритмов	пероксидаза	пероксидаза	пероксидаза, фосфолипаза iPLA2, сигнально-регуляторная функция
Восстановитель	Trx1	Trx1, ERp46	Trx2, Grx2	Trx2, PDI	Trx2	GSH + πGST
H ₂ O ₂ , алкилгидропероксиды	+	+	+	+	+	+
Пероксинитрит	–	+	–	–	+	+
Гидропероксиды фосфолипидов	–	–	–	–	–	+
Нокаут гена/последствия	гемолитическая анемия, увеличение риска развития рака	патологии селезенки, анемия, увеличение риска развития рака	уменьшение массы тела	атрофия тестисов, олигозооспермия	нет данных	окислительные повреждения многих органов
Участие в сигнальных путях	NRF2/KEAP1, PTEN/AKT, TLR4/NF-κB, PI3K/AKT/mTOR, ASK1/p38 MAPK, MST1/FOXO3, c-Jun/πGST, ERK/cyclin D1	PDGF, VEGF/VEGFR, Wnt/b-катенин, NRF2/KEAP, Hh/Gli1	NRF2/KEAP1, LZK-IKK/NF-κB, FOXO3A, c-Myc	NRF2/KEAP1, JNK, NF-κB, JAK/STAT, G-CSFR, AP-1	NRF2/KEAP1, TLR4/TRIF/IFN-β, JNK, PI3K, JAK2, APE1/Ref-1, Snail, Slug, PDGF-B/PDGFR-β	NRF2/KEAP1, TLR4/NF-κB, PI3K/AKT/mTOR, JAK2/STAT3, JNK/p38, ERK1/2, HIF1α, C/EBPβ
Ссылки	[1–12]	[1–3, 13–19]	[1–3, 20–23]	[1–3, 17, 24–26]	[1–3, 27–29]	[1–3, 30–33]

ционального белка APE1/Ref-1, который участвует в репарации ДНК и регуляции активности различных транскрипционных факторов (AP-1, NF-κB, Myb8, p53, HIF-1) [8], а Prx2 связывается с транскрипционным фактором STAT3, который участвует во многих клеточных процессах, в частности обеспечивает ответ клетки на сигналы, поступающие от рецепторов цитокинов и факторов роста [18]. Таким образом, благодаря высокой лабильности тиоловых групп в активном центре, пероксиредоксины могут достаточно тонко «чувствовать» изменения в окислительно-восстановительном статусе клетки и, в зависимости от степени этих изменений, направлять ее дальнейшее развитие через взаимодействие с ключевыми регуляторными белками, «переключая» с одного сигнального пути на другой [2] (рис. 4).

Изменение степени окисления пероксидазного цистеина в активном центре пероксиредок-

синов влияет на их физико-химические свойства и функцию в клетке. Для типичных 2-Cys пероксиредоксинов (Prx1–Prx4) показано, что при окислении (C_p-SO₂H, C_p-SO₃H) они образуют кольцообразные олигомерные структуры (тороиды) из 10–12 мономеров, складывающиеся в полые трубки, которые не проявляют свойства пероксидаз, но обладают шаперонной активностью. Активация шаперонной активности типичных 2-Cys Prx, может быть вызвана не только окислением C_p, но также специфическим фосфорилированием. В частности, фосфорилирование Prx1 человека по Thr90 в ~6 раз увеличивает его шаперонную активность. Благодаря шаперонной активности, типичные 2-Cys пероксиредоксины (Prx1–Prx4) предотвращают неправильную укладку и агрегацию белков, запускают остановку клеточного цикла, активируют репарационные процессы и способствуют выживанию клетки в условиях окислительного

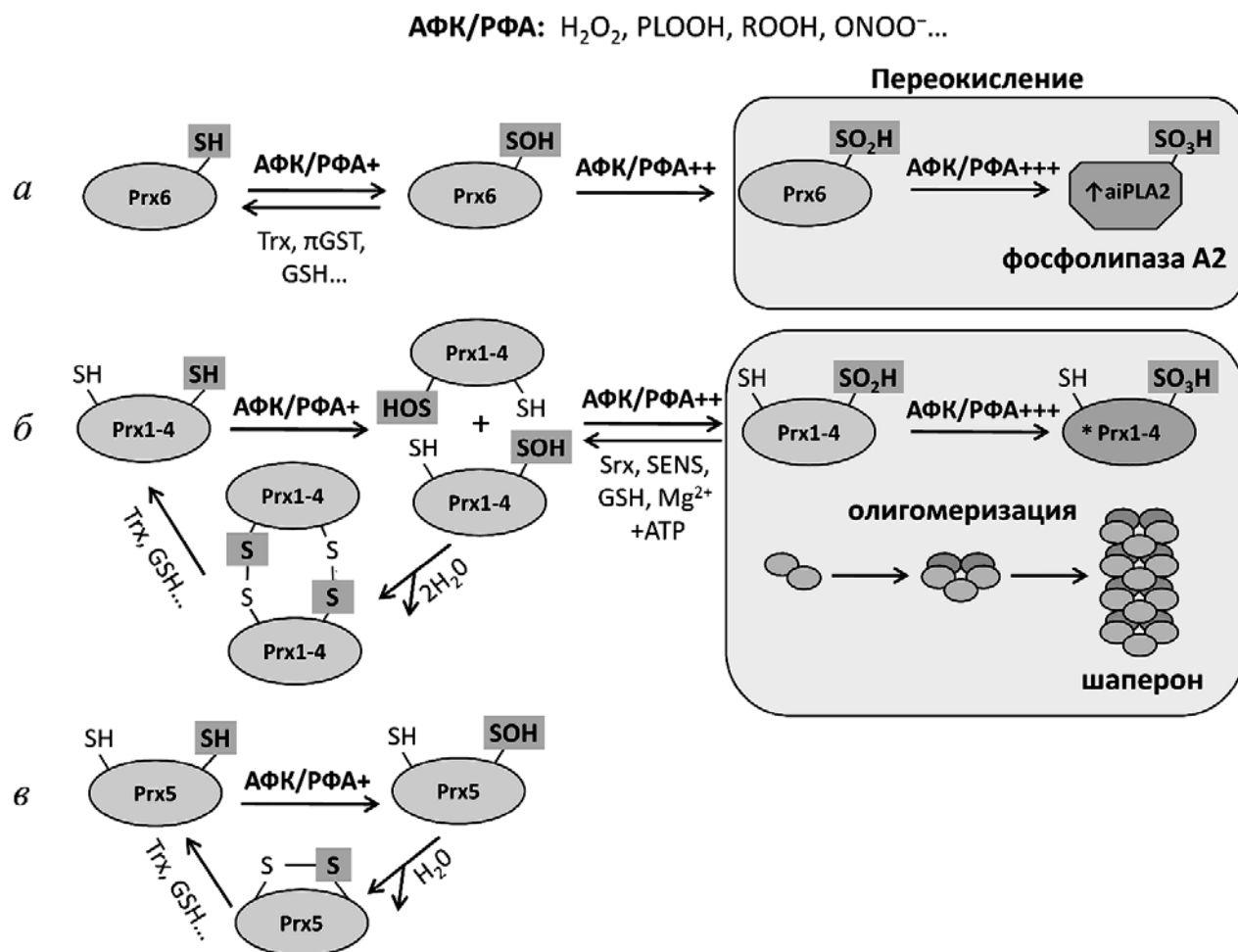


Рис. 2. Схема каталитической реакции пероксиредоксинов. *a* – 1-Cys (Prx6); *б* – типичных 2-Cys (Prx1–4) и *в* – атипичных 2-Cys (Prx5) в условиях контролируемого АФК/РФА+, высокого АФК/РФА++ и критически высокого уровня АФК/РФА+++. Peroксидазный остаток цистеина (C_p) Prx1–6 выделен жирным шрифтом, восстанавливающий (C_R) отмечен обычным шрифтом (у Prx6 отсутствует). Восстановленный остаток пероксидазного цистеина C_p–SH, его окисленные состояния: сульфеновая кислота C_p–SOH, сульфиновая кислота C_p–SO₂H, сульфоновая кислота C_p–SO₃H. Сульфеновая кислота C_p–SOH восстанавливается с участием тиоредоксинов (Trx1, 2), глутатион-S трансферазы ? (pGST), глутатиона (GSH) и других (...) низкомолекулярных тиолов. Сульфиновая кислота C_p–SO₂H типичных 2-Cys Prx (Prx1–4) восстанавливается до сульфеновой кислоты с участием сульфидредоксинов (Srx) и сестринов (SESN), ионов Mg²⁺, глутатиона (GSH) и энергии АТФ. При необратимом окислении (C_p–SO₃H) у типичных 2-Cys Prx (Prx1–4) полностью исчезает пероксидазная активность и происходит олигомеризация молекул в высокомолекулярные упорядоченные структуры, проявляющие шаперонную активность. 1-Cys Prx (Prx6) в необратимо-окисленном состоянии (C_p–SO₃H) проявляет активность фосфолипазы A2 (aiPLA2)

стресса [35]. Переокисление пероксидазного цистеина 1-Cys пероксиредоксинов (Prx6) также приводит к появлению новых функций. В частности, у Prx6 человека проявляется активность Ca²⁺-независимой фосфолипазы A2 (aiPLA2), которая в норме проявляется только в кислых условиях (в лизосомах и ламеллярных телах, при pH 4–5) и играет важную роль в метаболизме фосфолипидов и передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов [36]. Кроме того, независимо от окисления пероксидазного центра, рост фосфолипазной активности (более 10 раз) Prx6 наблюдается после специфического фос-

форилирования по остатку Thr177 митоген-активируемыми протеинкиназами MAPKs (ERK2, p38γ и p38δ) [30].

Пероксиредоксины преимущественно имеют внутриклеточную локализацию (кроме секретрируемых форм Prx4, Prx6), однако при нарушении целостности плазматической мембраны клетки, они попадают в экстраклеточное пространство и выполняют функцию сигнальных молекул опасности – DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) [37]. Экстраклеточные формы Prx1–6 могут играть как положительную, так и отрицательную роль: в одних случаях они способ-

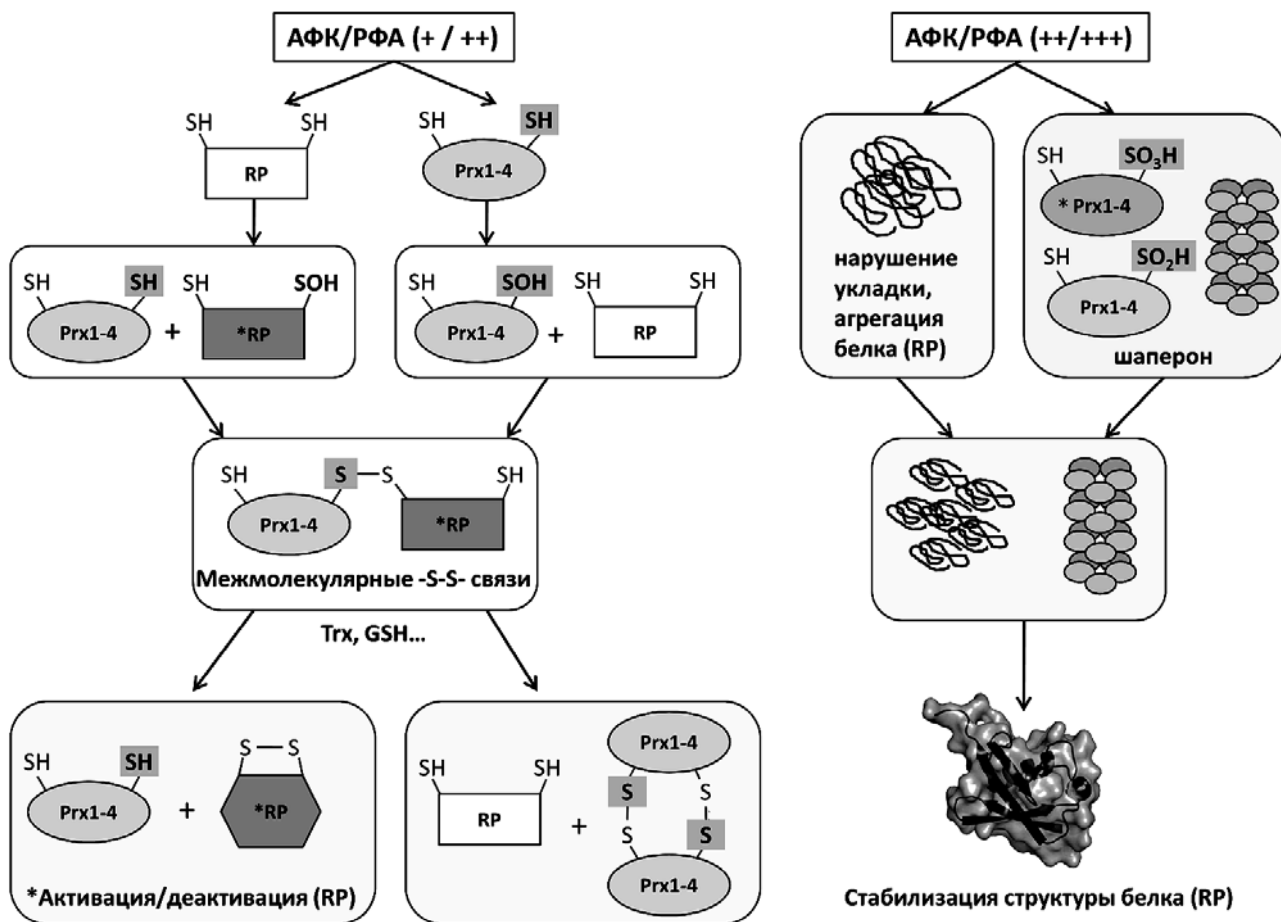


Рис. 3. Схема сигнально-регуляторной функции пероксиредоксина (на примере 2-Cys Prx1–4) в условиях контролируемого АФК/РФА+, высокого АФК/РФА++ и критически высокого уровня АФК/РФА+++ в клетке. Регуляторные белки – RP, имеющие чувствительные к действию АФК/РФА остатки цистеина, это: транскрипционные факторы (AP-1, NF-kB, APE1/Ref-1, STAT3, p53, NIF-1 и др.), ионные каналы (IP3R, RyR1, Kv7, UCP1 и др.), рецепторы (AR, VEGFR2, EGFR и др.), протеинкиназы (с-Мус, CDKs, ASK1, ATM, Akt, PKG, PKC и др.), фосфатазы (МКР, PTEN, TCPTP, SHP2 и др.) образуют межмолекулярные дисульфидные связи с пероксиредоксинами. Изменение активности (активация/деактивация) или функции белка вследствие окисления отмечено звездочкой (*)

ствуют активации иммунной системы и запуску регенерационных процессов, а в других стимулируют ангиогенез и рост опухолей [6, 37]. Патологический рост уровня Prx1–6 в клетках и экстраклеточном пространстве способствует усиленному росту, подавлению апоптоза и онкотрансформации клеток. Peroxidoredoxins обнаружены во всех органах и тканях, поэтому нарушение функции Prx1–6 может привести к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и развитию различных патологий, среди которых многие социально – значимые заболевания, в том числе, онкологические [38]. При многих формах рака наблюдаются значительные отклонения (зачастую, рост) уровня Prx1–6 от нормальных значений (табл. 2). Показано, что терапия онкологических заболеваний с помощью агентов вызывающих окислительный стресс, приводит к еще большей экспрессии ге-

нов *PRDX1–6* и компенсаторному росту уровня Prx1–6 в раковых клетках, способствуя развитию устойчивости к действию многих противораковых химиопрепаратов и лучевой терапии. Многие экспериментальные данные указывают, что пероксиредоксинасы могут играть роль стимуляторов роста и метастазирования раковых клеток (табл. 2). Исследование роли пероксиредоксинасов в онкогенезе представляет значительный интерес, так как, возможно, это позволит разработать новые подходы в терапии рака.

РОЛЬ Prx1 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Prx1 – широко представлен во всех органах и тканях млекопитающих. На субклеточном уровне Prx1 представлен в цитоплазме, ядре, митохондриях, пероксисомах, кроме того, при неко-

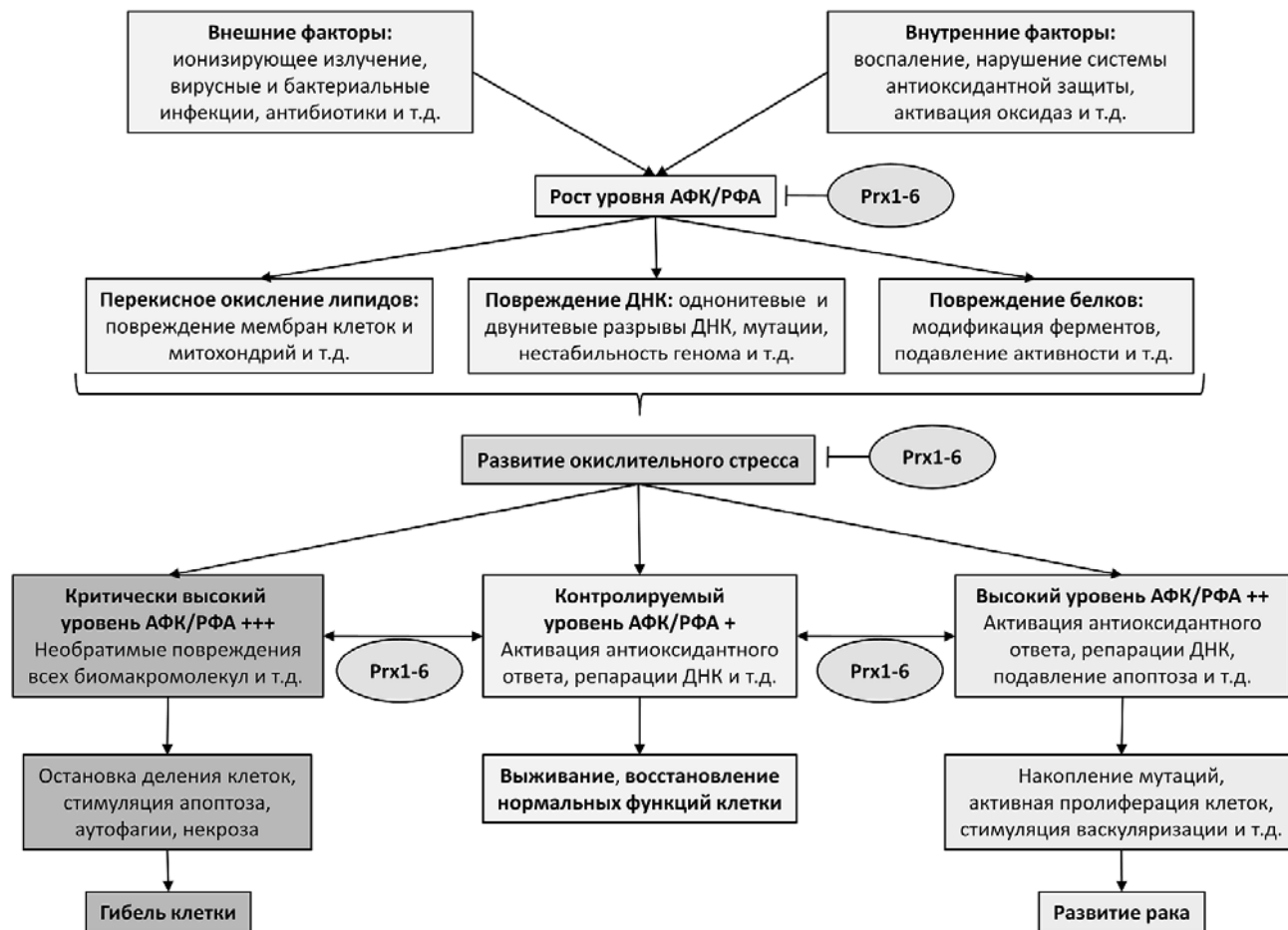


Рис. 4. Схема канцерогенеза, вызванного окислительным стрессом и участие пероксиредоксинов в этом процессе. Prx1–6 подавляют развитие окислительного стресса, однако при высоком (++) и критически-высоком (+++) уровне АФК/РФА в клетке, они переокисляются и меняют свою функцию, проявляя шаперонную, фосфолипазную и сигнально-регуляторную активность. Prx1–6 образуют дисульфидные связи с основными регуляторными белками и тем самым корректируют сценарии развития событий в клетке. В условиях высоких концентрация АФК/РФА (особенно при хроническом течении патологии) Prx1-6 стимулируют репарационные процессы, активный рост и пролиферацию, что может привести к онкотрансформации клеток

торых формах рака обнаружена его секреторная форма [1, 2] (табл. 1). Роль Prx1 в онкогенезе достаточно противоречива, так как многие данные указывают как на его онкогенную, так и онкосупрессорную роль. Возникающие противоречия связаны с множеством функций Prx1 (шаперон, пероксидаза, сигнально-регуляторная роль), которые изменяются в зависимости от концентрации АФК/РФА в клетке, а также с его участием в большом количестве сигнальных путей клетки. Помимо пероксидазной функции, Prx1 при окислении олигомеризуется и проявляет функцию шаперона, способствуя восстановлению нативной структуры РНК и белков, как в цитозоле, так и ядре клетки. Кроме того, Prx1 является важным сигнально-регуляторным белком. Взаимодействуя с многочисленными транскрипционными факторами, рецепторами и киназами, Prx1 влияет на различные процессы

в клетке, включая: рост, дифференцировку, апоптоз и канцерогенез [2].

Prx1 – онкоген. Увеличение уровня Prx1 в раковых клетках наблюдается при различных онкологических заболеваниях (табл. 2). Повышенная экспрессия гена *PRDX1* в раковых клетках способствует их усиленному росту, инвазии и метастазированию, подавляет апоптоз, и придает устойчивость к действию ионизирующего излучения и химиопрепаратов. Регуляция уровня экспрессии *PRDX1* в раковых клетках преимущественно происходит с участием транскрипционного фактора NRF2, который, в свою очередь, регулируется ингибитором KEAP1. В клетках с подавленной экспрессией NRF2 наблюдается значительное снижение уровня экспрессии гена *PRDX1*. Напротив, нокаут по гену *KEAP1* приводит к увеличению свободного NRF2 и, как следствие этого, росту уровня экспрессии *PRDX1*.

Таблица 2. Пероксиредоксины и различные формы рака

1	2	3	4	5
	Рак	Уровень Prx1–6 (↑ или ↓); роль в канцерогенезе	Механизм действия/Молекулярные мишени	Ссылки
Prx1	Мозга	↑ онкоген	устойчивость к АФК, защита ДНК, подавление апоптоза	[39]
	Ротовой полости и языка	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция HO-1 и NF-κB, подавление ASK1	[40]
	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК, подавление FOXO1, связывание с πGST/JNK(c-Jun)	[41, 42]
	Пищевода	↑ онкоген	устойчивость к АФК, активация mTOR/p70S6K	[43]
	Молочной железы	↑ онкосупрессор	подавление c-Мус, стимуляция PTEN/Akt, стимуляция p53	[44]
		↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция NF-κB	[45]
	Щитовидной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК, активация ASK1	[46]
		↓ онкосупрессор	устойчивость к АФК, подавление активации BRAF	[47]
	Поджелудочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК, модуляция активности киназы p38	[48]
	Печени	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция ангиогенеза через VEGF	[49]
	Мочевого пузыря	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция NF-κB	[50]
	Шейки матки	↑ онкоген	нет данных	[51]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК, связывание с андрогенным рецептором (AR), увеличение аффинности AR к DHT	[52]
	Прямой кишки	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[53]
	Крови (лимфома)	↑ онкоген	устойчивость к АФК, подавление активации ERK1/2	[54]
Кожи (меланома)	↓ нет данных	нет данных	[55]	
Prx2	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[56]
	Молочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[57]
	Печени	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, активация ERK/FoxM1/cyclin D1 сигнального пути	[58]
	Мочевого пузыря	↓ онкосупрессор	нет данных	[59]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, связывание с андрогенным рецептором (AR), увеличение аффинности AR к DHT	[13]
	Шейка матки	↑ нет данных	устойчивость к АФК/РФА, подавление HIF-1α и HIF-2α	[17, 51]
	Прямой кишки	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, подавление апоптоза через Wnt/β-catenin сигнальный путь, стимуляция ангиогенеза через VEGFR2	[14,15]
	Кожи (меланома)	↓ онкосупрессор	стабилизация комплекса E-кадгерин/β-катенин, подавление транскрипции гена Prx2	[60]

1	2	3	4	5
Prx3	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[56]
	Щитовидной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[61]
	Молочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[62]
	Печени	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[63]
	Почек	↓ нет данных	подавление экспрессии PRDX3 под действием HIF-1 α	[21]
	Яичников	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция NF- κ B	[64]
	Матки	↑ онкоген	нет данных	[65]
	Шейки матки	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция ki-67	[66]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[67]
	Прямой кишки	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[68]
Prx4	Мозга (глиобластома)	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция роста	[69]
	Ротовой полости	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция метастазирования	[70]
	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция метастазирования через активацию AP-1/MAPK	[26]
	Молочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[62]
	Поджелудочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[71]
	Шейки матки	↑ нет данных	устойчивость к АФК, подавление HIF-1 α и HIF-2 α	[17]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК	[72]
	Прямой кишки	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция метастазирования через активацию AP-1/MAPK	[73]
	Крови (лейкемия)	↑ онкоген ↓ онкосупрессор	устойчивость к АФК, передача сигнала от рецептора миелоидного фактора роста подавление сигнала от G-CSFR	[25] [74]
Prx5	Мозга (нейробластома)	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, подавление апоптоза через регуляцию активности Ca ²⁺ каналов	[75]
	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[76]
	Молочной железы	↓ нет данных; ↑ онкоген	GATA1 подавляет уровень экспрессии PRDX5, устойчивость к АФК/РФА	[62, 77]
	Желудка	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, участие в PDGF-B сигнальном пути	[78]
	Надпочечников	↓ нет данных	нет данных	[79]
	Матки	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[65]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[80]
	Прямой кишки	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, стимуляция инвазии клеток, стимуляция синтеза E-кадгерина и виментина	[28]

1	2	3	4	5
			вimentина, влияние на транскрипционные факторы Snail и Slug	
Prx6	Кожи (меланома)	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[81]
	Мозга	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[82]
	Легких	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, стимуляция JAK2/STAT3, стимуляция метастазирования, активация iPLA2 активности, активация p38 через PI3K/Akt	[33, 76, 83]
	Молочной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА стимуляция метастазирования, стимуляция экспрессии uPAR, Est-1, MMP-9, RhoC, TIMP-2	[62, 84]
	Пищевода	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[85]
	Желудка	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, стимуляция метастазирования, подавление активации каспазы-8, каспазы-10 через TRAIL сигнализацию	[32, 86]
	Печени	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА	[87]
	Яичников	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция метастазирования	[88]
	Мочевыводящего пузыря	↑ онкоген	устойчивость к АФК, стимуляция NF-κB	[50]
	Предстательной железы	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, стимуляция метастазирования	[89]
	Меланома	↑ онкоген	устойчивость к АФК/РФА, стимуляция метастазирования через aiPLA2 активность	[90]

При различных формах рака наблюдаются мутации в генах *KEAP1* и *NRF2*, приводящих к постоянному синтезу активного NRF2, что способствует повышению уровня экспрессии генов антиоксидантных ферментов, в том числе, *PRDX1* [4]. На клетках рака легких человека (1170i) было показано, что Prx1 ассоциируется с комплексом πGST-JNK, тем самым препятствуя высвобождению и активации киназы JNK, и последующему запуску апоптоза. Взаимодействие Prx1 с комплексом πGST-JNK не зависит от пероксидазной активности, так как замена пероксидазного цистеина (C_p) на Ser (Cys52Ser), имитирующая необратимое окисление Prx1, не приводит к нарушению комплексообразования [41]. Стабилизация комплекса πGST-JNK-Prx1, вероятно, осуществляется благодаря шаперонной активности олигомерной формы Prx1. На клетках рака легких человека (A549) показано, что рост уровня экспрессии *PRDX1* приводит к активации транскрипционного фактора AP-1 (димер, комбинированный из нескольких семейств белков: Jun, Fos, ATF/CREB, JDP и MAF), более

быстрому росту и метастазированию клеток. Нокдаун *PRDX1* в клетках A549 подавляет фосфорилирование киназы c-Jun (блокируя JNK-опосредованное фосфорилирование), которая входит в состав AP-1 и необходима для его активации. Активация AP-1 приводит к росту экспрессии контролируемых им генов (в частности, активация циклина D1, металлопротеиназ (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9), аутоксина (ATX) и др.), что стимулирует рост, инвазию и метастазирование клеток A549 [42]. При различных формах рака обнаружена связь между уровнем Prx1 и нарушением транскрипционной активности NF-κB (подавление/активация). В клетках рака мочевого пузыря человека (T24) нокдаун *PRDX1* приводит к снижению уровня NF-κB (p50, p65), подавлению роста клеток и активации апоптоза [50]. В клетках рака молочной железы (MDA-MB-231) нокдаун *PRDX1* приводит к снижению экспрессии онкогена – циклооксигеназы COX-2, уровень экспрессии которой регулируется NF-κB. Выяснилось, что Prx1, связываясь с NF-κB в области -439 и -214 от старта промотора гена *COX-2*,

стимулирует его экспрессию. Примечательно, что с NF- κ B связывается олигомерная (фосфорилированная по Thr90) форма Prx1, что еще раз указывает на важную роль шаперонной активности Prx1 в канцерогенезе [45]. На клетках плоскоклеточного рака ротовой полости человека (SCC15) было показано, что Prx1 влияет на ДНК связывающую активность NF- κ B. В клетках HeLa цитоплазматическая форма Prx1 препятствует проникновению NF- κ B в ядро клетки, в то время как ядерная форма Prx1 препятствует связыванию NF- κ B с ДНК [91]. Кроме того, экстраклеточная форма Prx1 может влиять на уровень NF- κ B опосредованно, через взаимодействие с TLR4 рецептором и активацию TLR4/MyD88/NF- κ B сигнального пути [6]. Как отмечалось ранее, в норме Prx1 является внутриклеточным белком, и он практически не детектируется в экстраклеточном пространстве. Показано, что клетки аденокарциномы легких человека (A549), в отличие от нормальных клеток легких, под контролем TGF β 1 способны секретировать Prx1 (у которого отсутствует сигнальный пептид для секреции) в экстраклеточное пространство по неклассическому пути. Примерно половина пациентов больных раком легких имеют аутоантитела к Prx1, и около трети из них обнаруживают детектируемый иммунологическими методами уровень Prx1 в плазме крови, что позволяет его рассматривать как биомаркер рака легких [92]. На животной модели было проведено исследование влияния Prx1 на рост клеток аденокарциномы предстательной железы человека (PC-3M). Нокдаун гена *PRDX1* перед инокуляцией клеток PC-3M животным приводит к значительному падению уровня экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 α и контролируемого им фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что вызывает снижение васкуляризации опухоли и ингибирование ее роста. В случае нокдауна гена *PRDX1* в клетках рака предстательной железы мыши (C2H) и их последующей инокуляцией животным роста опухоли не происходило. Инокуляция клеток C2H с нормальным уровнем экспрессии гена *PRDX1* животным с нокаутом гена *TLR4*, также не приводила к росту опухоли, что указывает на важную роль TLR4 в канцерогенезе, опосредованную экстраклеточной формой Prx1 [93].

На клетках плоскоклеточной карциномы пищевода человека было установлено влияние Prx1 на mTOR/p70S6K регуляторный путь [43]. На клетках аденокарциномы предстательной железы человека (PC-3M) показано, что Prx1 взаимодействует с андрогенным рецептором (AR) и способствует увеличению его аффинности к дигидротестостерону, тем самым стимулируя рост опухоли [52].

Еще один онкогенный эффект Prx1 связан с протеинкиназой ASK1, участвующей в активации апоптоза через ASK1/p38 MAPK сигнальный путь в условиях окислительного стресса [4]. В восстановленном состоянии (со свободными –SH группами) ASK1 неактивна, но при окислении цистеинов происходит образование межмолекулярных дисульфидных связей, олигомеризация и активация ASK1. Показано, что тиоредоксины (Trx) восстанавливают межмолекулярные дисульфидные связи ASK1 и тем самым подавляют ее активность. По-видимому, аналогичным образом действует Prx1. На культуре эмбриональных клеток почки человека (293) и клетках рака шейки матки человека (HeLa) было показано, что рост уровня Prx1 препятствует активации киназы ASK1 и подавляет запуск апоптоза [40].

Prx1 – онкосупрессор. Известно, что мутации в ДНК, вызванные действием АФК, могут провоцировать развитие опухолей. Было предположено, что ядерная форма Prx1 может предотвращать спонтанное образование опухолей благодаря защите ДНК от АФК/РФА. В подтверждение данного предположения оказалось, что у мышей нокаутных по гену *PRDX1* возрастает уровень 8-охоG (8-оксо-2'-дезоксигуанозина) в геномной ДНК и возрастает уровень мутаций, способствующих запуску онкогенеза. Кроме того, мыши, нокаутные по гену *PRDX1*, имеют меньшую продолжительность жизни, страдают гемолитической анемией и в возрасте более 9 месяцев часто заболевают различными видами рака (лимфомы, саркомы и карциномы) [5]. Недавно была показана важная антиоксидантная роль Prx1 в защите теломерной ДНК. Известно, что окислительное повреждение теломер может провоцировать развитие хромосомных аббераций, накоплению мутаций и способствовать развитию рака. Анализ хроматина теломер показал, что Prx1 представлен там в значительном количестве, причем максимального уровня он достигает в S-фазе клеток. Нокдаун гена *PRDX1* приводил к росту окислительных повреждений ДНК (8-оксогуанина), остановке синтеза цепи ДНК и укорачиванию теломер [94].

Онкосупрессорная роль Prx1 была показана на культуре первичных эмбриональных фибробластов, полученных от нокаутных по гену *PRDX1* мышей. Нокаут гена *PRDX1* способствует росту транскрипционной активности с-Мус и онкотрансформации клеток. Показано, что Prx1 связывается с консервативным доменом TRD (*transcriptional regulatory domain*) с-Мус и подавляет его транскрипционную активность, тем самым, препятствуя онкогенезу [9].

Также обнаружено, что Prx1 связывается с онкосупрессорной фосфатазой PTEN и защи-

щает ее от инактивации, препятствуя окислению остатков цистеина (Cys71 и Cys124) вблизи активного центра фосфатазы [7]. Утрата активной фосфатазы PTEN в фибробластах и эпителиальных клетках млекопитающих, нокаутированных по гену *PRDX1*, приводит к активации PI3K/АКТ/mTOR сигнального пути и запуску онкотрансформации клеток [7].

Известно, что p53 является важным онкосупрессором. Показано, что в условиях окислительного стресса олигомерная форма Prx1 связывается с транскрипционным фактором p53 и стабилизирует его структуру благодаря шаперонной активности, тем самым, способствует апоптозу и препятствует онкотрансформации клеток [44]. Кроме того, олигомерная форма Prx1 способствует активации онкосупрессорной киназы MST1, которая играет важную роль в запуске апоптоза в условиях окислительного стресса. Связывание Prx1 с MST1 высокоспецифично, так как для его ближайшего аналога — Prx2, также способного образовывать олигомерные структуры, связывания и активации MST1 не обнаружено. Кроме того, в клетках с нокаутом *PRDX1* и нормальной экспрессией генов других пероксиредоксинов, активации киназы MST1 под действием цисплатина также не наблюдается [10]. Еще один онкосупрессорный эффект Prx1 был показан в клетках острого миелоидного лейкоза, где Prx1 способствует реактивации онкосупрессорной тирозинфосфатазы DEP-1, которая «противостоит» онкогенной киназе FLT3 ITD [11]. Онкосупрессорный эффект Prx1 в клетках рака легких также связан с подавлением окисления и последующей активации киназы ERK, которая играет ведущую роль в ERK/cyclin D1 сигнальном пути и онкотрансформации клеток [12].

РОЛЬ Prx2 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Prx2 похож на рассмотренный выше Prx1 по структуре (гомология ~88%) (рис. 1, табл. 1), внутриклеточной локализации и каталитическим свойствам, однако, по функции не является его дублером (табл. 1). Prx1 более эффективен как шаперон, в то время как Prx2 является более активной пероксидазой. Нокаут по гену *PRDX2* не приводит к росту онкозаболеваний у животных, как в случае с нокаутом *PRDX1*, однако способствует развитию гемолитической анемии, так как играет важную роль в антиоксидантной защите эритроцитов, где Prx2 по количеству белка занимает третье место после гемоглобина и карбоангидразы [95]. При этом Prx2 играет важную роль в канцерогенезе. При скрещива-

нии нокаутных по гену *PRDX2* мышей с мышами линии H-ras^{G12V} (для которых характерна высокая частота развития рака печени), наблюдается снижение заболеваемости и уменьшение размеров опухолей по сравнению с мышами, полученными от скрещивания линий H-ras^{G12V} и мышами, имеющими нормальный уровень экспрессии *PRDX2* [58].

Prx2 – онкоген. Для большинства форм рака показано увеличение уровня Prx2, но в некоторых случаях также было показано снижение относительно нормальных значений (табл. 2). Рост уровня Prx2 в клетках опухолей при раке легких и молочной железы часто коррелирует со снижением вероятности выживания больных и является плохим прогностическим маркером. Появление Prx2 в плазме крови является биомаркером силикоза и рака легких. У Prx2 (также как и для Prx1) обнаружен стимулирующий эффект на андроген рецепторы (AR) клеток аденокарциномы предстательной железы человека. Нокаут гена *PRDX2* в клетках аденокарциномы предстательной железы человека (DU145, PC-3, VCaP, 22Rv1, LNCaP) снижает трансактивацию AR и экспрессию генов, индуцируемых AR, что приводит к подавлению роста и остановке деления раковых клеток [13]. В клетках рака прямой кишки увеличение уровня Prx2 приводит к росту метастазирования, увеличению васкуляризации опухолей через активацию VEGFR2 [14]. Нокаут гена *PRDX2* ингибирует рост клеток рака прямой кишки человека (SW480, SW620) и стимулирует их апоптоз, благодаря подавлению Wnt/ β -catenin сигнального пути, играющего важную роль при различных формах рака [15]. Значительное увеличение уровня Prx2 наблюдается в различных линиях раковых клеток, устойчивых к действию ионизирующего излучения. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* была показана ведущая роль Prx2 в устойчивости к действию радиации у клеток рака прямой кишки человека (HCT116, Caco-2, T84 и LoVo). Причем устойчивость клеток к радиации зависит от степени окисления активного центра Prx2, чем выше содержание активной пероксидазы Prx2 (C_p-SH) в клетках рака прямой кишки, тем выше их радиостойчивость. Подавление экспрессии *PRDX2* существенно снижает устойчивость этих клеток к действию радиации [15]. В радиорезистентных клетках рака молочной железы человека MCF + FIR3 (производная от линии MCF-7) уровень Prx2 в несколько раз выше, чем в клетках радиочувствительной линии MCF + FIS4, при этом уровень других пероксиредоксинов практически не отличается. Нокаут *PRDX2* в клетках MCF + FIR3 приводит к потере их радиорезистентности, и, напротив, повышенная

экспрессия *PRDX2* (с помощью экспрессирующего вектора) в клетках MCF + FIS4 приводит к развитию радиорезистентности [96]. Показано, что Prx2 играет важную роль в метастазировании раковых клеток в органы с повышенным потреблением кислорода. Например, в клетках рака молочной железы, метастазировавших в легкие, уровень Prx2 был значительно выше, чем в тех же клетках, мигрировавших в костный мозг. Кроме того, Prx2 играет важную роль в метастазировании и дифференцировке раковых стволовых клеток через Hh/Gli1 сигнальный путь. Подавление экспрессии *PRDX2* в раковых стволовых клетках с помощью siRNA/shRNA приводит к образованию сферобластов, значительной гибели клеток и подавлению их метастазирования [16]. Рост уровня Prx2 в раковых клетках способствует развитию их устойчивости к действию химиопрепаратов. На культуре клеток HeLa и 293T было показано, что ядерная форма Prx2 защищает клетки от действия эпопозида, способствующего повреждению ДНК. Нокдаун *PRDX2* в клетках HeLa и 293T приводит к повышению чувствительности и значительной гибели раковых клеток под действием эпопозида [19]. В клетках рака легких человека GR/A549, устойчивых к действию ингибитора тирозинкиназы EGFR – гефитиниба, также наблюдается высокий уровень Prx2. Нокдаун *PRDX2* в клетках GR/A549 приводит к снижению роста клеток, подавлению уровня антиапоптотического фактора Bcl-2 и росту уровня эффекторной каспазы-3 [15]. Недавно на клетках HeLa было показано, что Prx2 и Prx4 способны подавлять активность транскрипционных факторов семейства HIF (HIF-1 α и HIF-2 α), которые в условиях гипоксии модулируют транскрипцию генов, участвующих в самых различных биологических процессах. При этом уровень экспрессии *PRDX2* контролируется по принципу обратной связи как HIF-1 α , так и HIF-2 α . В условиях длительной гипоксии наблюдается рост транслокации Prx2 в ядро клетки, где он связывается с HIF-1 α /HIF-2 α и препятствует их взаимодействию с HRE элементами (HIF-responsive elements), тем самым, снижая уровень экспрессии генов (в том числе, *PRDX2*), контролируемых этими транскрипционными факторами [17].

Prx2 – онкосупрессор. Как отмечалось ранее, при различных формах рака чаще всего наблюдается рост уровня Prx2, однако, при раке мочевого пузыря и злокачественной меланоме, напротив, показано достоверное снижение уровня Prx2 (табл. 2). Значительное снижение уровня Prx2 при этих формах рака, вероятно, связано с метилированием CpG участков в промоторной области гена *PRDX2*, что приводит к снижению

уровня его транскрипции и последующей трансляции. В настоящее время онкосупрессорная роль Prx2 изучена недостаточно и требует дальнейших исследований [59, 60].

РОЛЬ Prx3 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Prx3 является важным антиоксидантным ферментом митохондрий. Непроцессированная форма Prx3 на N-конце полипептидной цепи содержит сигнальную последовательность локализации в митохондриях, которая отщепляется при транслокации белка в митохондрии АТФ-зависимой протеазой (рис. 1, табл. 1). На Prx3 приходится до 5% от общего белка митохондрий. Установлено, что Prx3 элиминирует ~90% H₂O₂ в митохондриях и играет ведущую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза митохондрий [2]. У животных, нокаутных по гену *PRDX3*, наблюдается снижение массы тела, снижение физической силы и выносливости, окислительные повреждения органов и тканей (особенно скелетной мускулатуры), активация апоптотической гибели клеток головного мозга. Нокаут *PRDX3* вызывает нарушение мембранного потенциала митохондрий, приводит к деформации и снижению массы органелл, подавлению функции АТФ-синтетаз и снижению уровня клеточного АТФ [97]. Раковые клетки, как правило, содержат большое количество аномальных митохондрий, продуцирующих АФК/РФА в большем количестве по сравнению с нормальными клетками. Для предотвращения разрушения митохондрий, развития окислительного стресса и запуска апоптоза, раковые клетки синтезируют значительное количество митохондриальных ферментов-антиоксидантов, среди которых Prx3. Рост уровня Prx3 обнаружен при самых различных формах рака (табл. 2). Подавление экспрессии гена *PRDX3* ингибирует рост и деление раковых клеток [63, 67]. Регуляция экспрессии *PRDX3* в раковых клетках может осуществляться различными транскрипционными факторами. Так же как и для Prx2, была показана связь между Prx3 и HIF-1 α . На клетках светлоклеточной карциномы почек (CCRCC) показано, что HIF-1 α (в отличие от *PRDX2*) подавляет транскрипцию *PRDX3* через связывание с элементом HRE вблизи промотора гена *PRDX3* [21]. На клетках рака молочной железы MCF7/ADR показано, что транскрипция гена *PRDX3* может увеличиваться благодаря с-Мус, который связывается в области -930 п.н. от первого экзона *PRDX3*. В клетках с нормальным уровнем с-Мус уровень белка Prx3 в ~3 раза выше, по сравнению с клетками, нокаутными по

гену *c-myc*. В клетках рака легких человека A549 показано, что рост уровня экспрессии *PRDX3* происходит под контролем NRF2 [22]. В клетках феохромоцитомы человека (PC12) уровень *PRDX3* регулируется FOXO3A, а в клетках злокачественной мезотелиомы – FOXM1 [23, 98]. Показано, что при различных формах рака Ptx3 способствует появлению устойчивости клеток к действию химиопрепаратов. Например, повышенный уровень Ptx3 в клетках тимомы (WEN17.2) придает им устойчивость к действию различных гидропероксидов и препарату имексону [61]. Напротив, нокдаун *PRDX3* в клетках HeLa приводит к повышенной чувствительности клеток к стауроспоринолу и TNF α . Высокий уровень Ptx3 обнаружен в гормон-зависимых опухолях рака молочной железы и предстательной железы [20, 67]. Например, в андроген-резистентных (невосприимчивых к тестостерону) клетках рака предстательной железы (LNCaP) повышенный уровень Ptx3 обнаружен не только в митохондриях, но и на поверхности клеток – вблизи AR (андроген рецептора), что обеспечивает невосприимчивость AR к тестостерону [67]. Онкогенный эффект Ptx3 осуществляется не только благодаря его антиоксидантной активности, но также происходит с его участием в ключевых сигнально-регуляторных путях клетки. Было показано, что Ptx3 совместно с MAPK киназами участвует в активации NF- κ B. На клетках рака яичников обнаружено, что подавление экспрессии *PRDX3* с помощью siRNA приводит к подавлению NF- κ B, снижению роста клеток и активации цисплатин – индуцированного апоптоза [20].

РОЛЬ Ptx4 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Ptx4 представлен во всех тканях и органах млекопитающих, однако в наибольшем количестве он представлен в поджелудочной железе, печени, сердце и семенниках. Ptx4 обнаружен как внутри клеток (ЭПР, цитозоль, лизосомы, ядро), так и во внеклеточном пространстве (секреторная форма). На *N*-концевой части Ptx4 имеется отщепляемая сигнальная последовательность, которая необходима для секреции белка (табл. 1, рис. 1). В норме секреторная форма Ptx4 (27 кДа) связывается с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов через гепарансульфат и обеспечивает их защиту от внеклеточных гидропероксидов. Секреторная форма Ptx4 в раковых клетках обеспечивает их защиту от АФК в экстраклеточном пространстве, что особенно важно при их метастазировании. Высокомолекулярная, непротессированная форма Ptx4

(31 кДа) с помощью *N*-концевого гидрофобного тяжа «заякоривается» в мембране клеток и обеспечивает их защиту изнутри [1, 2]. В норме высокомолекулярная форма Ptx4 (31 кДа) встречается только в семенниках млекопитающих, но в некоторых раковых клетках (например, в клетках рака печени HepG2) она также обнаруживается [99]. При различных формах рака преимущественно наблюдается увеличение уровня Ptx4, однако при некоторых формах лейкемии, напротив, наблюдается снижение уровня Ptx4 (табл. 2).

Ptx4 – онкоген. Рост уровня Ptx4 в раковых клетках обеспечивает им устойчивость к действию некоторых противоопухолевых препаратов и ионизирующему излучению. В клетках рака прямой кишки (*Lovo*) при действии куркумина и иринотекана наблюдается значительный рост уровня Ptx4 и протеиндисульфидизомеразы – PDI, которые обеспечивают устойчивость клеток к действию этих препаратов [24]. При этом PDI выступает в роли восстановителя Ptx4. Таким образом, у Ptx4 обнаружено два восстановителя: в ЭПР – это PDI, а в цитозоле – Stx. При агрессивной, радиорезистентной форме рака мозга (глиобластоме) человека также наблюдается высокий уровень экспрессии *PRDX4*. Нокдаун *PRDX4* в клетках глиобластомы приводит к повышению чувствительности клеток, к действию ионизирующего излучения и стимуляции апоптоза. Введение мышам клеток глиобластомы с нокдауном *PRDX4* приводит к подавлению роста и метастазирования опухолей и увеличению продолжительности жизни подопытных животных [69].

Известно, что костная ткань часто является областью метастазирования раковых клеток, например, рака молочной железы (MDA-MB231, MCF7) и рака предстательной железы (LNCaP, PC3). Для распространения и роста в костной ткани раковые клетки выделяют факторы, способствующие активации остеокластов, которые растворяют костную ткань. Среди таких факторов оказался Ptx4. В условиях *in vitro* было показано, что нокдаун *PRDX4* в раковых клетках (MDA-MB231, MCF7, LNCaP, PC3) подавляет их способность к активации остеокластов. Введение в большеберцовую кость животных клеток PC3 с подавленным геном *PRDX4* снижает размеры опухолей и количество метастаз. Напротив, повышение уровня экспрессии *PRDX4* в клетках PC3 способствует более быстрому развитию опухолей и росту количества метастаз, по сравнению с исходными клетками [100]. Кроме того, у больных раком молочной железы, высокий уровень Ptx4 в опухолях достоверно ассоциировался с риском метастазирования в течение 5 лет. Недавние исследования показали, что Ptx4

в комплексе с сульфореоксином (Srx) является важным антиоксидантным ферментом для роста и метастазирования клеток рака легких (A549) человека. Онкогенный эффект Prx4 в клетках A549 связан с влиянием комплекса Prx4-Srx на транскрипционную активность AP-1, и активность протеинкиназ MSK1/2, ERK1/2, АКТ и c-Jun [26]. Нокдаун *SRX* или *PRDX4* в раковых клетках приводит к подавлению активной формы c-Jun и снижению транскрипционной активности AP-1, а также снижению уровня экспрессии генов, регулируемых AP-1 (в частности, металлопротеиназ MMP2 и MMP9). Подкожное введение животным клеток A549 с нокдауном *SRX* или *PRDX4* приводит к сокращению объема опухолей и количества метастаз в легких животных. Напротив, введение клеток A549 с повышенной экспрессией *SRX* и *PRDX4* приводит к еще более быстрому росту опухолей и более интенсивному метастазированию раковых клеток. Известно, что активность AP-1 может регулироваться окислением (АФК/РФА), S-глутатионилированием, S-нитрозилированием, а также через взаимодействие с другими «редокс-активными» белками, содержащими восстановленную (-SH) или окисленную (-SOH) тиольную группу. Вероятно, Prx4 влияет на активность AP-1 через регуляцию окислительно-восстановительного статуса белков, входящих в комплекс AP-1 (как в случае c-Jun и Prx1, см. выше) [26, 42]. Кроме того, Prx4 влияет на активность еще одного важного транскрипционного фактора – NF-κB, что даже отражено в одном из исторических названий этого фермента TRUNK (*thioredoxin peroxidase-related activator of NF-κB and c-JUN N-terminal kinase*). В клетках рака шейки матки Prx4 оказывает ингибирующее действие (по принципу обратной связи) на транскрипционные факторы HIF-1α и HIF-2α, подавляя уровень экспрессии генов (в том числе, *PRDX4*), контролируемых этими транскрипционными факторами [17].

Prx4 – онкосупрессор. При острой форме миелоидной лейкемии обнаружено существенное снижение экспрессии *PRDX4*. Обнаружено, что Prx4 связывается с рецептором (G-CSFR) гранулоцит колоние-стимулирующего фактора G-CSF, который индуцирует пролиферацию, выживание и дифференцировку миелоидных клеток. В норме комплекс G-CSF/G-CSFR проникает внутрь клетки путем эндоцитоза и направляется к ЭПР, где в большом количестве содержится Prx4, который взаимодействует с C-концевым доменом G-CSFR и нарушает дальнейшую передачу сигнала. Подавление уровня Prx4 в клетках острого миелоидного лейкоза связано с метилированием остатков лизина гистона H3 (H3K4me3,

H3K27me3), расположенного в области старта транскрипции гена *PRDX4*. Кроме того, у некоторых больных острой формой миелоидной лейкемии была обнаружена мутация гена *PRDX4*. В результате транслокации ген *PRDX4* оказался «сшит» с геном *AML1 (RUNX1)*, для которого часто наблюдаются транслокации при различных формах лейкемии. В одном из случаев слияние генов произошло по экзону 2 *PRDX4* и экзону 5 *RUNX1*, что приводит к инактивации обоих генов [25]. Подавление Prx4 в клетках миелоидной лейкемии способствует улучшению передаче сигнала от комплекса G-CSF/G-CSFR, что стимулирует рост и пролиферацию клеток [74].

РОЛЬ Prx5 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Prx5 представлен практически во всех органах и тканях млекопитающих, имеет широкое субклеточное распределение: цитоплазма, митохондрии, пероксисомы и ядро (табл. 1). На N-конце Prx5 есть отщепляемая сигнальная последовательность локализации в митохондрии, а на C-конце – сигнальная последовательность локализации в пероксисомах SQL (рис. 1), взаимодействующая в пероксисомах с рецептором PEX5. Prx5 имеет наименьшую мол. массу среди семейства пероксиредоксинов (22 кДа – непротессированная форма, 17 кДа – после отщепления сигнального пептида локализации в митохондрии) и, в отличие от других 2 Суs-пероксиредоксинов (Prx1-4), имеет иной механизм восстановления окисленного пероксидазного остатка цистеина (C_p-SOH), поэтому он был отнесен к атипичным 2-Суs пероксиредоксином. Prx5 выполняет важную антиоксидантную функцию в клетке, восстанавливая пероксид водорода, алкилгидропероксиды и пероксинитрит, предотвращает повреждение биомакромолекул и запуск апоптоза [27]. В частности, показано, что Prx5 защищает ДНК от окислительных повреждений. В условиях *in vitro* Prx5 прочно связывается с ДНК и подавляет транскрипционную активность РНК-полимеразы III. *In vivo* Prx5 защищает митохондриальную и ядерную ДНК от одно- и двунитевых разрывов. Снижение уровня Prx5 в клетках приводит к увеличению количества двунитевых разрывов ДНК (под действием этопозида) и активации апоптоза. Напротив, повышение уровня Prx5 в клетках снижает количество повреждений ДНК и предотвращает апоптоз клеток [27, 29].

При многих формах рака наблюдается значительное повышение экспрессии *PRDX5* (табл. 2). Подавление экспрессии *PRDX5* в раковых клетках (siRNA/shRNA) приводит к снижению их

скорости роста и метастазирующей активности. Предполагается, что основной вклад в онкогенные свойства Prx5 вносит его пероксидазная активность, которая обеспечивает элиминацию широкого спектра АФК/РФА. Кроме этого, Prx5 вовлечен в сигнально-регуляторные пути клетки и участвует в регуляции факторов, важных для роста и метастазирования раковых клеток. В клетках рака прямой кишки человека Prx5 участвует в регуляции уровня молекул адгезии (Е-кадгерин, виментин) и транскрипционных факторов Snail и Slug [28]. На клетках аденокарциномы поджелудочной железы было показано, что многофункциональная эндонуклеаза APE1/Ref-1 участвует в регуляции экспрессии *PRDX5*. Нокдаун гена *APE1* в клетках аденокарциномы поджелудочной железы человека (Pa03C, Pa02C, Panc10.05, Panc198) приводит к снижению уровня APE1/Ref-1 и подавлению экспрессии генов, контролируемых этим транскрипционным фактором, в том числе, *PRDX5*. Аналогичный результат был получен при использовании специфического APE1/Ref-1 ингибитора – APX3330, который в настоящее время одобрен для лечения рака поджелудочной железы и некоторых других видов рака [101]. Еще одним транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию *PRDX5* (и *PRDX1*) в клетках рака предстательной железы (PC3) и рака кожи (KB), является семейство белков Ets. Показано, что в комплексе с белком HMGB1 транскрипционные факторы Ets1 и Ets2 активируют экспрессию *PRDX5*. Нокдаун генов *Ets1* и *Ets2* подавляет экспрессию *PRDX5* в клетках (PC3 и KB) и снижает их устойчивость к действию окислительного стресса [80]. Протеомный анализ клеток рака желудка (SGC-7901) показал, что по сравнению с нормальными тканями, при этой форме рака значительно возрастает уровень белков участвующих в сигнальном пути, опосредованном тромбоцитарным фактором роста (PDGF-B). В клетках SGC-7901 наблюдается значительный рост Prx5, PDGF-B, PDGFR-β. Нокдаун генов *PRDX5* или *PDGF-B* существенно подавлял рост и деление этих клеток, что указывает на важную роль PDGF-B и Prx5 в развитии рака желудка [78]. На клетках нейробластомы человека (SH-SY5Y) было показано, что Prx5 играет важную роль в поддержании Ca²⁺ гомеостаза митохондрий. Повышенный уровень Prx5 препятствует активации кальпаинов, каспаз и запуску апоптоза под действием ингибитора комплекса I митохондрий – МФП+ (1-метил-4-фенилпиридиний). Нокдаун гена *PRDX5* в клетках SH-SY5Y нивелирует их устойчивость к действию МФП+ и запускает апоптоз клеток [75].

При некоторых формах рака молочной железы и карциномы надпочечников показано, что

уровень Prx5 значительно снижен (табл. 2). Анализ промоторного участка гена Prx5 в клетках рака молочной железы человека показал, что транскрипцию Prx5 подавляет транскрипционный фактор GATA1. Нокдаун GATA1 приводит к росту уровня экспрессии Prx5 и ингибированию апоптоза, вызванного окислительным стрессом [77]. Механизмы снижения уровня экспрессии Prx5 в клетках карциномы надпочечников пока неизвестны [79].

РОЛЬ Prx6 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Prx6 обнаружен практически во всех органах и тканях млекопитающих, но наибольшее его количество выявлено в эпителиальных тканях. На субклеточном уровне Prx6 представлен в цитозоле, лизосомах, ядре клетки, а также обнаружен в секреторируемой форме. Среди пероксиредоксинов Prx6 обладает наиболее широким спектром восстанавливаемых гидропероксидов, помимо H₂O₂, пероксинитрита и алкилгидропероксидов, Prx6 способен восстанавливать пероксиды фосфолипидов. Также, существенным отличием Prx6 от других пероксиредоксинов является наличие Ca²⁺-независимой A2 фосфолипазной активности (aiPLA2), которая в норме проявляется только в кислой среде (pH < 5) и играет важную роль в метаболизме сурфактанта легких. Животные, нокаутные по гену *PRDX6*, несмотря на нормальный уровень экспрессии генов, кодирующих другие ферменты-антиоксиданты, высокочувствительны к действию окислительного стресса, что сопровождается ростом окислительных повреждений тканей и органов [102].

Повышение уровня Prx6 обнаружено при различных формах рака (табл. 2). Рост Prx6 в раковых клетках стимулирует их рост и метастазирование, способствует развитию радио- и химиорезистентности [88]. Регуляция экспрессии *PRDX6* в раковых клетках происходит с участием различных белков. Недавно было показано, что нуклеофозмин (NPM1), являющийся ДНК/РНК шапероном, стимулирует экспрессию *PRDX6* (а также *PRDX1* и *PRDX4*) в клетках остеосаркомы (MG63) и рака печени человека (SMMC-7721). Нокдаун *NPM1* или добавление к культуре клеток специфического ингибитора нуклеофозмина (NSC348884) подавляет экспрессию *PRDX6*. Напротив, рост уровня NPM1 также способствует росту уровня Prx6 [103]. Транскрипционные факторы NRF2, HIF1α и C/EBPβ также стимулируют рост экспрессии *PRDX6*. Напротив, подавляющее действие на уровень экспрессии *PRDX6* оказывает NF-κB. Анализ промотора гена *PRDX6* показал наличие

сайтов связывания каждого из вышеуказанных транскрипционных факторов [104]. Благодаря особенности промотора гена *PRDX6* его уровень экспрессии могут регулировать целый комплекс транскрипционных факторов, что позволяет «гибко» реагировать транскрипционному аппарату на изменяющиеся внутренние/внешние условия клетки.

Рост уровня *Prx6* в клетках рака молочной железы (MDA-MB-231 и MDA-MB-435) приводит к снижению уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-2), росту уровня рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR), транскрипционного фактора Ets-1, матриксной металлопротеиназы MMP-9 и сигнальной GTP-азы – RhoC. В комплексе это придает клеткам MDA-MB-231 и MDA-MB-435 высокую скорость роста, повышенные адгезивные свойства к культуральным чашкам в бессывороточной среде культивирования и высокой метастазирующей активности при пересадке животным. Подкожная инокуляция клеток MDA-MB-231 и MDA-MB-435 приводит к быстрому росту опухолей и образованию большого количества метастаз в легких животных. Напротив, инокуляция животным клеткам с подавленной экспрессией *PRDX6* значительно снижает скорость роста опухолей и количество метастаз [84]. Аналогичные результаты были получены на клеточных линиях рака легких человека (A549 и NCI-H460). Сравнение роста клеток A549 и NCI-H460, подсаженных нормальным и трансгенным мышам с повышенной экспрессией *PRDX6*, показало, что повышенное содержание *Prx6* в окружающих тканях способствует более быстрому росту опухолей в легких трансгенных мышей. Рост уровня экспрессии *Prx6* в клетках рака легких приводит к росту уровня киназы p38 и транскрипционного фактора AP-1, что вызывает активацию фактора пролиферации клеток *ki67*, активацию VEGF, киназ c-JUN, c-Fos, металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и циклин-зависимых киназ. При этом рост уровня *Prx6* приводит к снижению уровня проапоптотических факторов (каспазы-3 и BAX), что подавляет апоптоз и стимулирует рост опухолей. Нокдаун *PRDX6* подавляет рост клеток (A549 и NCI-H460) и стимулирует апоптоз. Как упоминалось ранее, *Prx6* является бифункциональным ферментом, который проявляет активность пероксидазы и фосфолипазы A2 (aiPLA2). Показано, что клеткам A549 и NCI-H460 для метастазирования необходимы обе активности *Prx6*. Онкогенный эффект *Prx6* исчезал, когда клетки экспрессировали мутантные формы гена *PRDX6*, кодирующие ферменты с инактивированным пероксидазным (*Prx6*-C47S)

или фосфолипазным активным центром (*Prx6*-S32A). Для активного роста клеткам рака легких человека необходима пероксидазная активность *Prx6*, а для метастазирования – фосфолипазная [83]. Показано, что фосфолипазная активность внутриклеточного *Prx6* вызывает стимуляцию сигнальных путей (p38, PI3K/Akt), способствующих инвазии и метастазированию раковых клеток [31]. Экстраклеточная (секреторная) форма *Prx6* может способствовать разрушению мембран клеток окружающих опухоль и способствовать еще большему росту и метастазированию раковых клеток. Кроме того, раковые клетки находятся в закисленном микроокружении, что может способствовать росту активности aiPLA2 *Prx6*. Подавление активности aiPLA2 *Prx6* в клетках рака легких и яичников человека приводит к остановке клеточного цикла, подавлению роста клеток и запуску апоптоза [83]. Совсем недавно было показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера, имеющих замену N141I в белке PS2 (пресенилин 2), кодируемого геном *PSEN2*, наблюдается низкий уровень экспрессии *Prx6* в тканях. На животной модели с аналогичной мутацией (N141I-PS2) было показано, что у трансгенных мышей также значительно снижалась экспрессия *Prx6* и активность aiPLA2. Более того, мутация (N141I) гена *PSEN2* существенно снижает вероятность развития рака легких у таких трансгенных животных. PS2 состоит из двух субъединиц: β - и γ -секретазы. Примечательно, что субстратом для γ -секретазы является пентапептид GXXXG, который очень близок к мотиву aiPLA2 *Prx6* (GXSXG). Оказалось, что мутация (N141I) приводит к повышению сродства PS2 к *Prx6* и инактивации aiPLA2 активности *Prx6* под действием γ -секретазы PS2. Нокаут гена *PSEN2* в клетках рака легких человека (A549 и NCI-H460) напротив, приводит к росту активности aiPLA2 в раковых клетках и стимулирует их рост и метастазирование [105]. Показана важная онкогенная роль *Prx6* в клетках меланомы (обильно экспрессирующие *PRDX6*), причем ведущую роль в этом играет также aiPLA2 активность. Рост активности aiPLA2 *Prx6* стимулирует деление клеток меланомы (MEL-НО и UACC-62), при этом главным эффектором в стимуляции пролиферации является арахидоновая кислота, которая, в свою очередь, влияет на активность Src (SFK) киназ. Нокдаун *PRDX6* в клетках меланомы приводит к снижению активности циклин-зависимой киназы CDK4/6, подавляет деление и рост клеток. Примечательно, что мутация фосфолипазного центра (*Prx6*-S32A), несмотря на нормальный пероксидазный центр *Prx6*, также препятствует делению клеток. Кроме того, добавление к куль-

туре клеток специфического ингибитора iPLA2-подобных фосфолипаз (BEL) приводит к аналогичному эффекту – блокированию деления клеток, что подтверждает ведущую роль aiPLA2 в росте и метастазировании клеток меланомы [90].

Онкогенная функция Prx6 также осуществляется через JAK2/STAT3 сигнальный путь [33]. Причем Prx6 непосредственно взаимодействует с белком JAK2, так как иммуногистохимический анализ показал, что в клетках рака легких эти белки колокализуются. Через JAK2/STAT3 сигнальный путь Prx6 влияет на уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в раковых клетках, особенно сильно увеличивается уровень хемокина CCL5, стимулирующего деление клеток [33].

На клетках рака шейки матки (HeLa) было показано, что повышение уровня Prx6 придает им устойчивость к TRAIL (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз) опосредованному апоптозу. В клетках рака шейки матки Prx6 связывается с DED (*death effector domain*) доменом инициаторной каспазы-10, препятствует образованию TRAIL-опосредованного сигнального комплекса DISC (*death-Inducing signaling complex*) и последующей активации эффекторных каспаз (каспазы 3 и 7). Нокдаун *PRDX6* в клетках HeLa приводит к развитию TRAIL-опосредованного апоптоза [32]. Кроме того, в условиях *in vitro* было показано, что связывание Prx6 с каспазой-10 снижается по мере роста концентрации вносимого H₂O₂, и, напротив, возрастает при добавлении к культуре восстановителя ДТТ, что свидетельствует о том, что взаимодействие Prx6 с DED доменом каспазы-10 зависит от степени окисления пероксидазного центра Prx6. Таким образом, Prx6 в раковых клетках может играть важную антиапоптотическую роль, блокируя развитие апоптоза путем связывания и инактивации ключевых регуляторов запрограммированной клеточной гибели [32].

ПЕРОКСИРЕДОКСИНЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Раковые клетки имеют повышенный уровень АФК/РФА по сравнению с нормальными клетками, что связано с накоплением как внутренних нарушений метаболизма, так и с действием внешних факторов, таких как: гипоксия, увеличение метаболической активности оксидаз, липоксигеназ и циклооксигеназ, нарушение функционирования митохондрий, воздействие клеток иммунной системы организма и т.д. Для защиты от окислительного стресса раковые

клетки развили мощную систему антиоксидантной защиты, одним из важнейших элементов которой являются пероксиредоксины Prx1-6. Показана важная роль Prx1-6 в росте и метастазировании раковых клеток (табл. 2). При этом, онкогенные свойства Prx1-6 связаны не только с их каталитической активностью (пероксидазной и шаперонной), но также с участием в регуляции многих сигнальных путей клетки (табл. 1).

В настоящее время многие исследователи предлагают использовать пероксиредоксины в качестве онкомаркеров для ранней диагностики рака. Использование метода РНК-интерференции для подавления экспрессии генов Prx1-6, в комбинации с радиотерапией или химиотерапией, может быть одним из эффективных подходов при лечении онкологических заболеваний. Например, нокдаун *PRDX1* в клетках рака щитовидной железы с одновременным применением ингибиторов протеасом имеет аддитивный эффект и приводит к росту гибели раковых клеток [46]. Подавление экспрессии *PRDX1* усиливает цитотоксическое действие доцетаксела (docetaxel), существенно подавляя рост клеток рака легких [106]. Подавление экспрессии *PRDX2* увеличивает эффективность действия радиации и цисплатина на клетки рака желудка [107].

Одним из первых исследованных и описанных ингибиторов пероксиредоксинов является аденантин – дитерпеноид, который встречается в природе, и оказывает цитотоксическое действие на клетки лейкемии и карциномы печени. Вначале было предположено, что аденантин связывается с восстанавливающим остатком цистеина (C_R) Prx1 и Prx2, тем самым ингибируя их пероксидазную активность. Однако, дальнейшие исследования аденантина показали, что он не является ингибитором пероксиредоксинов, а является ингибитором тиоредоксинов (Trx), которые, как известно, являются восстановителями 2-Cys пероксиредоксинов (см. выше). Рост уровня тиоредоксинов Trx обнаружен при многих формах рака, что создает благоприятные условия для проявления максимальной активности пероксиредоксинов в раковых клетках. Ингибирование восстановителей каталитического цикла пероксиредоксинов (Trx, TrxR, Srx) является перспективным подходом в подавлении раковых клетках. Например, ингибиторы Trx/TrxR, такие как ауранофин и мотексафин гадолиния, обладают высокой противораковой активностью [108]. Ингибитор РХ-12 (1-метилпропил-2 имидазолил дисульфид) подавляет активность Trx1 (алкилируя Cys73 в активном центре) и проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении многих форм рака [109]. Синтетический пептид SK053 ковалентно связывается и

ингибирует как тиоредоксины (Trx/TrxR), так и пероксиредоксины Prx1-4, эффективно подавляя деление раковых клеток и активируя их апоптоз. В настоящее время исследуются различные ингибиторы антиоксидантного комплекса Trx/TrxR/Prx1-4, среди которых также можно отметить CP1, PX-916 и PMX464 [54]. Ранее отмечалось, что сульфоредаксины Srx играют важную роль в каталитическом цикле пероксиредоксинов и участвуют в АТР-зависимом восстановлении пероксидазного остатка цистеина (сульфоновой кислоты C_p-SO_2H до сульфеновой кислоты C_p-SOH) переокисленных 2-Cys пероксиредоксинов. Введение ингибитора сульфоредаксинов – J14 приводит к инактивации Srx, накоплению переокисленных Prx1-4 в клетках рака легких (A549) и яичников (T80) человека, и запуску апоптоза. На животной модели рака легких было показано, что при введении J14 наблюдается существенное снижение роста опухолей. Таким образом, сульфоредаксины являются перспективной мишенью в терапии рака, а ингибиторы Srx (такие как J14) могут найти применение на практике [110].

Недавно было показано, что природный антибиотик тиострептон связывается с митохондриальным Prx3 и подавляет его пероксидазную активность. Тиострептон эффективно подавляет рост клеток мезотелиомы, в которых обильно экспрессируется Prx3. Модификация тиострептона – AMRI-59, оказывает ингибирующее действие *in vitro* не только на Prx3, но также подавляет Prx1 и Prx2. Показано, что AMRI-59 (в микромолярных концентрациях) ингибирует восстановление межмолекулярных дисульфидных связей ($1C_p-S-S-2C_R$, см. выше) Prx1-3, причем без ингибирования восстановителей Trx/TrxR. На животной модели рака легких человека (A549) было показано, что AMRI-59 эффективно подавляет рост и уменьшает объем опухолей [111].

Природный компонент плодов перца (*Piper longum*) – PL (PiperLongumin, PipLartine) способен подавлять различные типы раковых клеток, при этом, практически не оказывая влияния на нормальные клетки. При исследовании механизма действия PL на клетки глиобластомы, было показано, что его противораковый эффект связан с ингибированием Prx4. Обработка клеток глиобластомы с помощью PL приводит к полной инактивации Prx4, играющего важную антиоксидантную и шаперонную роль в ЭПР (см. выше) и способствует гибели раковых клеток [112].

Еще один пример природного ингибитора пероксиредоксинов, полученного из экстракта чеснока, является тиакремонон (*thiacremonone*). Тиакремонон ингибирует Prx6 и подавляет рост

клеток рака легких человека (A549 и NCI-H460), запуская в них апоптоз (активируя каспазы-3, 8, 9, Вах, p21 и p53) и подавляя антиапоптотические факторы (xIAP, cIAP и Bcl2) [113].

Токсин SVT из яда среднеазиатской гюрзы (*Vipera lebetina turanica*) подавляет экспрессию PRDX6 в раковых клетках. Предположительно, SVT подавляет транскрипционную активность AP-1, который участвует в регуляции транскрипции PRDX6 (см. выше). На животной модели рака легких человека (A549 и NCI-H460) было показано, что введение животным токсина SVT (0,5–1 мкг/г) дозо-зависимым образом подавляет рост опухолей [114].

Не вызывает сомнений, что разработка препаратов, направленных на подавление пероксиредоксинов в раковых клетках, является перспективным направлением в онкологии. Однако, ввиду важной антиоксидантной и сигнально-регуляторной роли Prx1-6 в клетке, необходимо разрабатывать высокоспецифические ингибиторы Prx1-6 (shRNA/siRNA, моноклональные антитела), так как иначе это может привести к серьезным побочным эффектам. Например, PX-12 – ингибитор тиоредоксиновой системы Trx/TrxR, проходящий вторую стадию клинических испытаний, может приводить к развитию пневмонии, не говоря уже о таких менее серьезных последствиях как – резкий запах тиоловых метаболитов от пациентов. Кроме того, необходимо отметить, что раковые клетки помимо пероксиредоксинов активно синтезируют и другие ферменты-антиоксиданты, которые также могут быть мишенью при лечении рака. Например, подавление экспрессии марганцевой СОД (SOD2) с помощью shRNA в клетках рака молочной железы приводит к уменьшению роста и метастазирования опухолей. Таким образом, таргетная терапия рака, основанная на специфическом подавлении определенных антиоксидантных ферментов участвующих в канцерогенезе, может быть одним из ключевых направлений в современной онкологии [115].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом Президента РФ (МК-2261.2017.4), грантом РФФИ (17-04-00356-а, 17-44-500476р_а) и программой Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sharapov, M.G., Ravin, V.K., and Novoselov, V.I. (2014) Peroxiredoxins as multifunctional enzymes, *Mol. Biol. (Moscow)*, **48**, 520–545.
- Rhee, S.G., and Kil, I.S. (2016) Multiple functions and regulation of mammalian peroxiredoxins, *Annu. Rev. Biochem.*, **85**, 1–27.
- Perkins, A., Poole, L.B., and Karplus, P.A. (2014) Tuning of peroxiredoxin catalysis for various physiological roles, *Biochemistry*, **53**, 7693–7705.
- Jarvis, R.M., Hughes, S.M., and Ledgerwood, E.C. (2012) Peroxiredoxin 1 functions as a signal peroxidase to receive, transduce, and transmit peroxide signals in mammalian cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **53**, 1522–1530.
- Neumann, C.A., Krause, D.S., Carman, C. V., Das, S., Dubey, D.P., Abraham, J.L., Bronson, R.T., Fujiwara, Y., Orkin, S.H., and Van Etten, R.A. (2003) Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression, *Nature*, **424**, 561–565.
- Riddell, J.R., Maier, P., Sass, S.N., Moser, M.T., Foster, B.A., and Gollnick, S.O. (2012) Peroxiredoxin 1 stimulates endothelial cell expression of VEGF via TLR4 dependent activation of HIF-1 α , *PLoS One*, **7**, e50394.
- Cao, J., Schulte, J., Knight, A., Leslie, N.R., Zagozdzon, A., Bronson, R., Manevich, Y., Beeson, C., and Neumann, C.A. (2009) Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity, *EMBO J.*, **28**, 1505–1517.
- Nassour, H., Wang, Z., Saad, A., Papaluca, A., Brosseau, N., Affar, E.B., Alaoui-Jamali, M.A., and Ramotar, D. (2016) Peroxiredoxin 1 interacts with and blocks the redox factor APE1 from activating interleukin-8 expression, *Sci. Rep.*, **6**, 29389.
- Egler, R.A., Fernandes, E., Rothermund, K., Sereika, S., de Souza-Pinto, N., Jaruga, P., Dizdaroglu, M., and Prochownik, E. V. (2005) Regulation of reactive oxygen species, DNA damage, and c-Myc function by peroxiredoxin 1, *Oncogene*, **24**, 8038–8050.
- Morinaka, A., Funato, Y., Uesugi, K., and Miki, H. (2011) Oligomeric peroxiredoxin-I is an essential intermediate for p53 to activate MST1 kinase and apoptosis, *Oncogene*, **30**, 4208–4218.
- Godfrey, R., Arora, D., Bauer, R., Stopp, S., Muller, J.P., Heinrich, T., Bohmer, S.-A., Dagnell, M., Schnetzke, U., Scholl, S., Ostman, A., and Bohmer, F.-D. (2012) Cell transformation by FLT3 ITD in acute myeloid leukemia involves oxidative inactivation of the tumor suppressor protein-tyrosine phosphatase DEP-1/ PTPRJ, *Blood*, **119**, 4499–4511.
- Park, Y.-H., Kim, S.-U., Lee, B.-K., Kim, H.-S., Song, I.-S., Shin, H.-J., Han, Y.-H., Chang, K.-T., Kim, J.-M., Lee, D.-S., Kim, Y.-H., Choi, C.-M., Kim, B.-Y., and Yu, D.-Y. (2013) Prx I suppresses K-ras-driven lung tumorigenesis by opposing redox-sensitive ERK/cyclin D1 pathway, *Antioxid. Redox Signal.*, **19**, 482–496.
- Shiota, M., Yokomizo, A., Kashiwagi, E., Takeuchi, A., Fujimoto, N., Uchiumi, T., and Naito, S. (2011) Peroxiredoxin 2 in the nucleus and cytoplasm distinctly regulates androgen receptor activity in prostate cancer cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **51**, 78–87.
- Zhang, S., Fu, Z., Wei, J., Guo, J., Liu, M., and Du, K. (2015) Peroxiredoxin 2 is involved in vasculogenic mimicry formation by targeting VEGFR2 activation in colorectal cancer, *Med. Oncol.*, **32**, 1–8.
- Lu, W., Fu, Z., Wang, H., Feng, J., Wei, J., and Guo, J. (2014) Peroxiredoxin 2 knockdown by RNA interference inhibits the growth of colorectal cancer cells by downregulating Wnt/ β -catenin signaling, *Cancer Lett.*, **343**, 190–199.
- Wang, R., Wei, J., Zhang, S., Wu, X., Guo, J., Liu, M., Du, K., Xu, J., Peng, L., Lv, Z., You, W., Xiong, Y., and Fu, Z. (2016) Peroxiredoxin 2 is essential for maintaining cancer stem cell-like phenotype through activation of Hedgehog signaling pathway in colon cancer, *Oncotarget*, **7**, 86816–86828.
- Luo, W., Chen, I., Chen, Y., Alkam, D., Wang, Y., and Semenza, G.L. (2016) PRDX2 and PRDX4 are negative regulators of hypoxia-inducible factors under conditions of prolonged hypoxia, *Oncotarget*, **7**, 6379–6397.
- Sobotta, M.C., Liou, W., Stocker, S., Talwar, D., Oehler, M., Ruppert, T., Scharf, A.N.D., and Dick, T.P. (2015) Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H₂O₂ signaling, *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 64–70.
- Lee, K.W., Lee, D.J., Lee, J.Y., Kang, D.H., Kwon, J., and Kang, S.W. (2011) Peroxiredoxin II restrains DNA damage-induced death in cancer cells by positively regulating JNK-dependent DNA repair, *J. Biol. Chem.*, **286**, 8394–8404.
- Song, I.-S., Kim, H.-K., Jeong, S.-H., Lee, S.-R., Kim, N., Rhee, B.D., Ko, K.S., and Han, J. (2011) Mitochondrial peroxiredoxin III is a potential target for cancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, **12**, 7163–7185.
- Xi, H., Gao, Y.-H., Han, D.-Y., Li, Q.-Y., Feng, L.-J., Zhang, W., Ji, G., Xiao, J.-C., Zhang, H.-Z., and Wei, Q. (2014) Hypoxia inducible factor-1 α suppresses Peroxiredoxin 3 expression to promote proliferation of CCRCC cells, *FEBS Lett.*, **588**, 3390–3394.
- Kim, Y.S., Lee, H.L., Lee, K.B., Park, J.H., Chung, W.Y., Lee, K.S., Sheen, S.S., Park, K.J., and Hwang, S.C. (2011) Nuclear factor E2-related factor 2 dependent overexpression of sulfiredoxin and peroxiredoxin III in human lung cancer, *Korean J. Intern. Med.*, **26**, 304–313.
- Jeong, H.J., Jeong, H.W., Song, S.S., Kang, J.W., Seo, J.H., Lee, Y.H., Lee, K.S., and Kim, D.W. (2011) Upregulation of peroxiredoxin III in the hippocampus of acute immobilization stress model rats and the Foxo3a-dependent expression in PC12 cells, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **31**, 1041–1046.
- Tavender, T.J., Springate, J.J., and Bulleid, N.J. (2010) Recycling of peroxiredoxin IV provides a novel pathway for disulphide formation in the endoplasmic reticulum, *EMBO J.*, **29**, 4185–4197.
- Zhang, Y., Emmanuel, N., Kamboj, G., Chen, J., Shurafa, M., van Dyke, D.L., Wiktor, A., and Rowley, J.D. (2004) PRDX4, a member of the peroxiredoxin family, is fused to AML1 (RUNX1) in an acute myeloid leukemia patient with a t(X;21)(p22;q22), *Genes Chromosom. Cancer*, **40**, 365–370.
- Wei, Q., Jiang, H., Xiao, Z., Baker, A., Young, M.R., Veenstra, T.D., and Colburn, N.H. (2011) Sulfiredoxin-Peroxiredoxin IV axis promotes human lung cancer progression through modulation of specific phosphokinase signaling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 7004–7009.
- Walbreccq, G., Wang, B., Becker, S., Hannotiau, A., Franssen, M., and Knoop, B. (2015) Antioxidant cytoprotection by peroxisomal peroxiredoxin-5, *Free Radic. Biol. Med.*, **84**, 215–226.
- Ahn, H.-M., Yoo, J.-W., Lee, S., Lee, H.J., Lee, H.-S., and Lee, D.-S. (2017) Peroxiredoxin 5 promotes the epithelial-mesenchymal transition in colon cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **487**, 580–586.
- Banmeyer, I., Marchand, C., Clippe, A., and Knoop, B. (2005) Human mitochondrial peroxiredoxin 5 protects from mitochondrial DNA damages induced by hydrogen peroxide, *FEBS Lett.*, **579**, 2327–2333.
- Wu, Y., Feinstein, S.I., Manevich, Y., Chowdhury, I., Pak, J.H., Kazi, A., Dodia, C., Speicher, D.W., and Fisher, A.B.

- (2009) Mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation of peroxiredoxin 6 regulates its phospholipase A(2) activity, *Biochem. J.*, **419**, 669–679.
31. Zha, X., Wu, G., Zhao, X., Zhou, L., Zhang, H., Li, J., Ma, L., and Zhang, Y. (2015) PRDX6 protects ARPE-19 cells from oxidative damage via PI3K/AKT signaling, *Cell. Physiol. Biochem.*, **36**, 2217–2228.
 32. Choi, H., Chang, J.-W., and Jung, Y.-K. (2011) Peroxiredoxin 6 interferes with TRAIL-induced death-inducing signaling complex formation by binding to death effector domain caspase, *Cell Death Differ.*, **18**, 405–414.
 33. Yun, H.-M., Park, K.-R., Park, M.H., Kim, D.H., Jo, M.R., Kim, J.Y., Kim, E.-C., Yoon, D.Y., Han, S.B., and Hong, J.T. (2015) PRDX6 promotes tumor development via the JAK2/STAT3 pathway in a urethane-induced lung tumor model, *Free Radic. Biol. Med.*, **80**, 136–144.
 34. Peskin, A. V., Dickerhof, N., Poynton, R.A., Paton, L.N., Pace, P.E., Hampton, M.B., and Winterbourn, C.C. (2013) Hyperoxidation of peroxiredoxins 2 and 3: rate constants for the reactions of the sulfenic acid of the peroxidatic cysteine, *J. Biol. Chem.*, **288**, 14170–14177.
 35. Jung, C.L., Choi, H.I., Yu, S.P., Hyung, W.N., Hyun, A.W., Kwon, K.S., Yu, S.K., Sue, G.R., Kim, K., and Chae, H.Z. (2008) Irreversible oxidation of the active-site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity, *J. Biol. Chem.*, **283**, 28873–28880.
 36. Kim, S.Y., Jo, H.-Y., Kim, M.H., Cha, Y.Y., Choi, S.W., Shim, J.-H., Kim, T.J., Lee, K.-Y. (2008) H₂O₂-dependent hyperoxidation of peroxiredoxin 6 (Prdx6) plays a role in cellular toxicity via up-regulation of iPLA2 activity, *J. Biol. Chem.*, **283**, 33563–33568.
 37. Venereau, E., Ceriotti, C., and Bianchi, M.E. (2015) DAMPs from cell death to new life, *Front. Immunol.*, **6**, 422.
 38. Park, M.H., Jo, M., Kim, Y.R., Lee, C.-K., and Hong, J.T. (2016) Roles of peroxiredoxins in cancer, neurodegenerative diseases and inflammatory diseases, *Pharmacol. Ther.*, **163**, 1–23.
 39. Poschmann, G., Grzendowski, M., Stefanski, A., Bruns, E., Meyer, H.E., and Stuhler, K. (2015) Redox proteomics reveal stress responsive proteins linking peroxiredoxin-1 status in glioma to chemosensitivity and oxidative stress, *Biochim. Biophys. Acta*, **1854**, 624–631.
 40. Zhang, J., Jing, X., Niu, W., Zhang, M., Ge, L., Miao, C., and Tang, X. (2016) Peroxiredoxin 1 has an anti-apoptotic role via apoptosis signal-regulating kinase 1 and p38 activation in mouse models with oral precancerous lesions, *Oncol. Lett.*, **12**, 413–420.
 41. Kim, Y.-J., Lee, W.-S., Ip, C., Chae, H.-Z., Park, E.-M., Park, Y.-M. (2006) 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, *Cancer Res.*, **66**, 7136–7142.
 42. Jiang, H., Wu, L., Mishra, M., Chawsheen, H.A., and Wei, Q. (2014) Expression of peroxiredoxin 1 and 4 promotes human lung cancer malignancy, *Am. J. Cancer Res.*, **4**, 445–460.
 43. Gong, F., Hou, G., Liu, H., and Zhang, M. (2015) Peroxiredoxin 1 promotes tumorigenesis through regulating the activity of mTOR/p70S6K pathway in esophageal squamous cell carcinoma, *Med. Oncol.*, **32**, 455.
 44. Morinaka, A., Funato, Y., Uesugi, K., and Miki, H. (2011) Oligomeric peroxiredoxin-I is an essential intermediate for p53 to activate MST1 kinase and apoptosis, *Oncogene*, **30**, 4208–4218.
 45. Wang, X., He, S., Sun, J.-M., Delcuve, G.P., and Davie, J.R. (2010) Selective association of peroxiredoxin 1 with genomic DNA and COX-2 upstream promoter elements in estrogen receptor negative breast cancer cells, *Mol. Biol. Cell*, **21**, 2987–2995.
 46. Du, Z.-X., Yan, Y., Zhang, H.-Y., Liu, B.-Q., Gao, Y.-Y., Niu, X.-F., Guan, Y., Meng, X., and Wang, H.-Q. (2010) Suppression of MG132-mediated cell death by peroxiredoxin 1 through influence on ASK1 activation in human thyroid cancer cells, *Endocr. Relat. Cancer*, **17**, 553–560.
 47. Nicolussi, A., D’Inzeo, S., Mincione, G., Buffone, A., Di Marcantonio, M.C., Cotellese, R., Cichella, A., Capalbo, C., Di Gioia, C., Nardi, F., Giannini, G., and Coppa, A. (2014) PRDX1 and PRDX6 are repressed in papillary thyroid carcinomas via BRAF V600E-dependent and -independent mechanisms, *Int. J. Oncol.*, **44**, 548–556.
 48. Taniuchi, K., Furihata, M., Hanazaki, K., Iwasaki, S., Tanaka, K., Shimizu, T., Saito, M., and Saibara, T. (2015) Peroxiredoxin 1 promotes pancreatic cancer cell invasion by modulating p38 MAPK activity, *Pancreas*, **44**, 331–340.
 49. Sun, Q.-K., Zhu, J.-Y., Wang, W., Lv, Y., Zhou, H.-C., Yu, J.-H., Xu, G.-L., Ma, J.-L., Zhong, W., and Jia, W.-D. (2014) Diagnostic and prognostic significance of peroxiredoxin 1 expression in human hepatocellular carcinoma, *Med. Oncol.*, **31**, 786.
 50. Quan, C., Cha, E.-J., Lee, H.-L., Han, K.H., Lee, K.M., and Kim, W.-J. (2006) Enhanced expression of peroxiredoxin I and VI correlates with development, recurrence and progression of human bladder cancer, *J. Urol.*, **175**, 1512–1516.
 51. Kim, K., Yu, M., Han, S., Oh, I., Choi, Y.-J., Kim, S., Yoon, K., Jung, M., and Choe, W. (2009) Expression of human peroxiredoxin isoforms in response to cervical carcinogenesis, *Oncol. Rep.*, **21**, 1391–1396.
 52. Chhipa, R.R., Lee, K.-S., Onate, S., Wu, Y., and Ip, C. (2009) Prx1 enhances androgen receptor function in prostate cancer cells by increasing receptor affinity to dihydrotestosterone, *Mol. Cancer Res.*, **7**, 1543–1552.
 53. Chu, G., Li, J., Zhao, Y., Liu, N., Zhu, X., Liu, Q., Wei, D., and Gao, C. (2016) Identification and verification of PRDX1 as an inflammation marker for colorectal cancer progression, *Am. J. Transl. Res.*, **8**, 842–859.
 54. Trzeciecka, A., Klossowski, S., Bajor, M., Zagozdzon, R., Gaj, P., Muchowicz, A., Malinowska, A., Czerwoniec, A., Barankiewicz, J., Domagala, A., Chlebowska, J., Prochorec-Sobieszek, M., Winiarska, M., Ostaszewski, R., Gwizdzalska, I., Golab, J., Nowis, D., and Firczuk, M. (2016) Dimeric peroxiredoxins are druggable targets in human Burkitt lymphoma, *Oncotarget*, **7**, 1717–1731.
 55. Hintsala, H.-R., Soini, Y., Haapasaari, K.-M., and Karihtala, P. (2015) Dysregulation of redox-state-regulating enzymes in melanocytic skin tumours and the surrounding microenvironment, *Histopathology*, **67**, 348–357.
 56. Park, J.H., Kim, Y.S., Lee, H.L., Shim, J.Y., Lee, K.S., Oh, Y.J., Shin, S.S., Choi, Y.H., Park, K.J., Park, R.W., and Hwang, S.C. (2006) Expression of peroxiredoxin and thioredoxin in human lung cancer and paired normal lung, *Respirology*, **11**, 269–275.
 57. Wang, T., Diaz, A.J.G., and Yen, Y. (2014) The role of peroxiredoxin II in chemoresistance of breast cancer cells, *Breast Cancer Targets Ther.*, **6**, 73–80.
 58. Park, Y.-H., Kim, S.-U., Kwon, T.-H., Kim, J.-M., Song, I.-S., Shin, H.-J., Lee, B.-K., Bang, D.-H., Lee, S.-J., Lee, D.-S., Chang, K.-T., Kim, B.-Y., and Yu, D.-Y. (2016) Peroxiredoxin II promotes hepatic tumorigenesis through cooperation with Ras/Forkhead box M1 signaling pathway, *Oncogene*, **35**, 3503–3513.
 59. Memon, A.A., Chang, J.W., Oh, B.R., and Yoo, Y.J. (2005) Identification of differentially expressed proteins during human urinary bladder cancer progression, *Cancer Detect. Prev.*, **29**, 249–255.

60. Lee, D.J., Kang, D.H., Choi, M., Choi, Y.J., Lee, J.Y., Park, J.H., Park, Y.J., Lee, K.W., and Kang, S.W. (2013) Peroxiredoxin-2 represses melanoma metastasis by increasing E-cadherin/β-catenin complexes in adherens junctions, *Cancer Res.*, **73**, 4744–4757.
61. Nonn, L., Berggren, M., and Powis, G. (2003) Increased expression of mitochondrial peroxiredoxin-3 (thioredoxin peroxidase-2) protects cancer cells against hypoxia and drug-induced hydrogen peroxide-dependent apoptosis, *Mol. Cancer Res.*, **1**, 682–689.
62. Karihtala, P., Mantyniemi, A., Kang, S.W., Kinnula, V.L., and Soini, Y. (2003) Peroxiredoxins in breast carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, **9**, 3418–3424.
63. Wang, Y.-G., Li, L., Liu, C.-H., Hong, S., and Zhang, M.-J. (2014) Peroxiredoxin 3 is resistant to oxidation-induced apoptosis of Hep-3b cells, *Clin. Transl. Oncol.*, **16**, 561–566.
64. Wang, X., Wang, H., and Li, X. (2013) Peroxiredoxin III protein expression is associated with platinum resistance in epithelial ovarian cancer, *Tumour Biol.*, **34**, 2275–2281.
65. Byun, J.M., Kim, S.S., Kim, K.T., Kang, M.S., Jeong, D.H., Lee, D.S., Jung, E.J., Kim, Y.N., Han, J., Song, I.S., Lee, K.B., and Sung, M.S. (2018) Overexpression of peroxiredoxin-3 and -5 is a potential biomarker for prognosis in endometrial cancer, *Oncol. Lett.*, **15**, 5111–5118.
66. Hu, J.-X., Gao, Q., and Li, L. (2013) Peroxiredoxin 3 is a novel marker for cell proliferation in cervical cancer, *Biomed. Rep.*, **1**, 228–230.
67. Whitaker, H.C., Patel, D., Howat, W.J., Warren, A.Y., Kay, J.D., Sangan, T., Marioni, J.C., Mitchell, J., Aldridge, S., Luxton, H.J., Massie, C., Lynch, A.G., and Neal, D.E. (2013) Peroxiredoxin-3 is overexpressed in prostate cancer and promotes cancer cell survival by protecting cells from oxidative stress, *Br. J. Cancer*, **109**, 983–993.
68. Wu, X.Y., Fu, Z.X., and Wang, X.H. (2010) Peroxiredoxins in colorectal neoplasms, *Histol. Histopathol.*, **25**, 1297–1303.
69. Kim, T.H., Song, J., Alcantara Llaguno, S.R., Murnan, E., Liyanarachchi, S., Palanichamy, K., Yi, J.-Y., Viapiano, M.S., Nakano, I., Yoon, S.O., Wu, H., Parada, L.F., and Kwon, C.-H. (2012) Suppression of peroxiredoxin 4 in glioblastoma cells increases apoptosis and reduces tumor growth, *PLoS One*, **7**, e42818.
70. Chang, K.-P., Yu, J.-S., Chien, K.-Y., Lee, C.-W., Liang, Y., Liao, C.-T., Yen, T.-C., Lee, L.-Y., Huang, L.-L., Liu, S.-C., Chang, Y.-S., and Chi, L.-M. (2011) Identification of PRDX4 and P4HA2 as metastasis-associated proteins in oral cavity squamous cell carcinoma by comparative tissue proteomics of microdissected specimens using iTRAQ technology, *J. Proteome Res.*, **10**, 4935–4947.
71. Chung, J.C., Oh, M.J., Choi, S.H., and Bae, C.D. (2008) Proteomic analysis to identify biomarker proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma, *ANZ J. Surg.*, **78**, 245–251.
72. Lin, J.-F., Xu, J., Tian, H.-Y., Gao, X., Chen, Q.-X., Gu, Q., Xu, G.-J., Song, J., and Zhao, F.-K. (2007) Identification of candidate prostate cancer biomarkers in prostate needle biopsy specimens using proteomic analysis, *Int. J. Cancer*, **121**, 2596–2605.
73. Yi, N., Xiao, M.B., Ni, W.K., Jiang, F., Lu, C.H., and Ni, R.-Z. (2014) High expression of peroxiredoxin 4 affects the survival time of colorectal cancer patients, but is not an independent unfavorable prognostic factor, *Mol. Clin. Oncol.*, **2**, 767–772.
74. Palande, K.K., Beekman, R., van der Meeren, L.E., Beverloo, H.B., Valk, P.J., Touw, I.P. (2011) The antioxidant protein peroxiredoxin 4 is epigenetically down regulated in acute promyelocytic leukemia, *PLoS One*, **6**, 6–11.
75. De Simoni, S., Goemaere, J., and Knoops, B. (2008) Silencing of peroxiredoxin 3 and peroxiredoxin 5 reveals the role of mitochondrial peroxiredoxins in the protection of human neuroblastoma SH-SY5Y cells toward MPP⁺, *Neurosci. Lett.*, **433**, 219–224.
76. Lehtonen, S.T., Svensk, A.-M., Soini, Y., Paakko, P., Hirvikoski, P., Kang, S.W., Saily, M., and Kinnula, V.L. (2004) Peroxiredoxins, a novel protein family in lung cancer, *Int. J. Cancer*, **111**, 514–521.
77. Seo, M.J., Liu, X., Chang, M., and Park, J.H. (2012) GATA-binding protein 1 is a novel transcription regulator of peroxiredoxin 5 in human breast cancer cells, *Int. J. Oncol.*, **40**, 655–664.
78. Liu, F., Zhang, Y., Men, T., Jiang, X., Yang, C., Li, H., Wei, X., Yan, D., Feng, G., Yang, J., Bergquist, J., Wang, B., Jiang, W., Mi, J., and Tian, G. (2017) Quantitative proteomic analysis of gastric cancer tissue reveals novel proteins in platelet-derived growth factor B signaling pathway, *Oncotarget*, **8**, 22059–22075.
79. Fernandez-Ranvier, G.G., Weng, J., Yeh, R.-F., Shibru, D., Khafnashar, E., Chung, K.-W., Hwang, J., Duh, Q.Y., Clark, O.H., and Kebebew, E. (2008) Candidate diagnostic markers and tumor suppressor genes for adrenocortical carcinoma by expression profile of genes on chromosome 11q13, *World J. Surg.*, **32**, 873–881.
80. Shiota, M., Izumi, H., Miyamoto, N., Onitsuka, T., Kashiwagi, E., Kidani, A., Hirano, G., Takahashi, M., Ono, M., Kuwano, M., Naito, S., Sasaguri, Y., and Kohno, K. (2008) Ets regulates peroxiredoxin1 and 5 expressions through their interaction with the high-mobility group protein B1, *Cancer Sci.*, **99**, 1950–1959.
81. Su, D.M., Zhang, Q., Wang, X., He, P., Zhu, Y.J., Zhao, J., Rennert, O.M., and Su, Y.A. (2009) Two types of human malignant melanoma cell lines revealed by expression patterns of mitochondrial and survival-apoptosis genes: implications for malignant melanoma therapy, *Mol. Cancer Ther.*, **8**, 1292–1304.
82. Park, C.-K., Kim, J.H., Moon, M.J., Jung, J.H., Lim, S.-Y., Park, S.-H., Kim, J.-H., Kim, D.G., Jung, H.-W., Cho, B.-K., and Paek, S.H. (2008) Investigation of molecular factors associated with malignant transformation of oligodendroglioma by proteomic study of a single case of rapid tumor progression, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **134**, 255–262.
83. Yun, H.-M., Park, K.-R., Lee, H.P., Lee, D.H., Jo, M., Shin, D.H., Yoon, D.-Y., Han, S.B., and Hong, J.T. (2014) PRDX6 promotes lung tumor progression via its GPx and iPLA2 activities, *Free Radic. Biol. Med.*, **69**, 367–376.
84. Chang, X.-Z., Li, D.-Q., Hou, Y.-F., Wu, J., Lu, J.-S., Di, G.-H., Jin, W., Ou, Z.-L., Shen, Z.-Z., and Shao, Z.-M. (2007) Identification of the functional role of peroxiredoxin 6 in the progression of breast cancer, *Breast Cancer Res.*, **9**, 1–15.
85. Fujita, Y., Nakanishi, T., Hiramatsu, M., Mabuchi, H., Miyamoto, Y., Miyamoto, A., Shimizu, A., and Tanigawa, N. (2006) Proteomics-based approach identifying autoantibody against peroxiredoxin VI as a novel serum marker in esophageal squamous cell carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, **12**, 6415–6420.
86. Hoshino, I., Nagata, M., Takiguchi, N., Nabeya, Y., Ikeda, A., Yokoi, S., Kuwajima, A., Tagawa, M., Matsushita, K., Satoshi, Y., and Hideaki, S. (2017) Panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer, *Cancer Sci.*, **108**, 308–315.
87. Walsh, B., Pearl, A., Suchy, S., Tartaglio, J., Visco, K., and Phelan, S.A. (2009) Overexpression of Prdx6 and resistance to peroxide-induced death in Hepal-6 cells: Prdx suppression increases apoptosis, *Redox Rep.*, **14**, 275–284.
88. Pak, J.H., Choi, W.H., Lee, H.M., Joo, W.-D., Kim, J.-H., Kim, Y.-T., Kim, Y.-M., and Nam, J.-H. (2011)

- Peroxiredoxin 6 overexpression attenuates cisplatin-induced apoptosis in human ovarian cancer cells, *Cancer Invest.*, **29**, 21–28.
89. Raatikainen, S., Aaltonen, S., Karja, V., and Soini, Y. (2015) Increased peroxiredoxin 6 expression predicts biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy, *Anticancer Res.*, **6470**, 6465–6470.
 90. Schmitt, A., Schmitz, W., Hufnagel, A., Schartl, M., and Meierjohann, S. (2015) Peroxiredoxin 6 triggers melanoma cell growth by increasing arachidonic acid-dependent lipid signalling, *Biochem. J.*, **471**, 267–279.
 91. Zhang, M., Hou, M., Ge, L., Miao, C., Zhang, J., Jing, X., Shi, N., Chen, T., and Tang, X. (2014) Induction of peroxiredoxin 1 by hypoxia regulates heme oxygenase-1 via NF- κ B in oral cancer, *PLoS One*, **9**, e105994.
 92. Chang, J.W., Lee, S.H., Lu, Y., and Yoo, Y.J. (2006) Transforming growth factor-beta1 induces the non-classical secretion of peroxiredoxin-I in A549 cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 118–123.
 93. Riddell, J.R., Bshara, W., Moser, M.T., Spornyak, J.A., Foster, B.A., and Gollnick, S.O. (2011) Peroxiredoxin 1 controls prostate cancer growth through Toll-like receptor 4-dependent regulation of tumor vasculature, *Cancer Res.*, **71**, 1637–1646.
 94. Aebly, E., Ahmed, W., Redon, S., Simanis, V., and Lingner, J. (2016) Peroxiredoxin 1 protects telomeres from oxidative damage and preserves telomeric DNA for extension by telomerase, *Cell Rep.*, **17**, 3107–3114.
 95. Lee, W., Choi, K.-S., Riddell, J., Ip, C., Ghosh, D., Park, J.-H., and Park, Y.-M. (2007) 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.*, **282**, 22011–22022.
 96. Diaz, A.J.G., Tamae, D., Yen, Y., Li, J., and Wang, T. (2013) Enhanced radiation response in radioresistant MCF-7 cells by targeting peroxiredoxin II, *Breast Cancer Targets Ther.*, **5**, 87–101.
 97. Zhang, Y.-G., Wang, L., Kaifu, T., Li, J., Li, X., and Li, L. (2016) Featured article: accelerated decline of physical strength in peroxiredoxin-3 knockout mice, *Exp. Biol. Med.*, **241**, 1395–1400.
 98. Cunniff, B., Benson, K., Stumpff, J., Newick, K., Held, P., Taatjes, D., Joseph, J., Kalyanaraman, B., and Heintz, N.H. (2013) Mitochondrial-targeted nitroxides disrupt mitochondrial architecture and inhibit expression of peroxiredoxin 3 and FOXM1 in malignant mesothelioma cells, *J. Cell. Physiol.*, **228**, 835–845.
 99. Abdul Rahman Sazli, F., Jubri, Z., Abdul Rahman, M., Karsani, S.A., Md Top, A.G., Wan Ngah, W.Z. (2015) Gamma-tocotrienol treatment increased peroxiredoxin-4 expression in HepG2 liver cancer cell line, *BMC Complement. Altern. Med.*, **15**, 1–7.
 100. Rafiei, S., Tiedemann, K., Tabaries, S., Siegel, P.M., and Komarova, S. V. (2015) Peroxiredoxin 4: a novel secreted mediator of cancer induced osteoclastogenesis, *Cancer Lett.*, **361**, 262–270.
 101. Shah, F., Goossens, E., Atallah, N.M., Grimard, M., Kelley, M.R., and Fishel, M.L. (2017) APE1/Ref-1 knockdown in pancreatic ductal adenocarcinoma – characterizing gene expression changes and identifying novel pathways using single-cell RNA sequencing, *Mol. Oncol.*, **11**, 1711–1732.
 102. Fisher, A.B., Vasquez-Medina, J.P., Dodia, C., Sorokina, E.M., Tao, J.-Q.Q., and Feinstein, S.I. (2018) Peroxiredoxin 6 phospholipid hydroperoxidase activity in the repair of peroxidized cell membranes, *Redox Biol.*, **14**, 41–46.
 103. Liu, G.-Y., Shi, J.-X., Shi, S.-L., Liu, F., Rui, G., Li, X., Gao, L.-B., Deng, X.-L., and Li, Q.-F. (2017) Nucleophosmin regulates intracellular oxidative stress homeostasis via antioxidant PRDX6, *J. Cell. Biochem.*, **118**, 4697–4707.
 104. Gallagher, B.M., and Phelan, S.A. (2007) Investigating transcriptional regulation of Prdx6 in mouse liver cells, *Free Radic. Biol. Med.*, **42**, 1270–1277.
 105. Park, M.H., Yun, H.-M., Hwang, C.J., Park, S.I., Han, S.B., Hwang, D.Y., Yoon, D.-Y., Kim, S., and Hong, J.T. (2017) Presenilin mutation suppresses lung tumorigenesis via inhibition of peroxiredoxin 6 activity and expression, *Theranostics*, **7**, 3624–3637.
 106. Hwang, K.E., Park, C., Seol, C.H., Hwang, Y.R., Hwang, J.S., Jung, J.W., Choi, K.H., Jeong, E.T., and Kim, H.R. (2013) Elevated Prx1 provides resistance to docetaxel, but is not associated with predictive significance in lung cancer, *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, **75**, 59–66.
 107. Yo, Y. Do, Chung, Y.M., Park, J.K., Ahn, C.M., Kim, S.K., and Kim, H.J. (2002) Synergistic effect of peroxiredoxin II antisense on cisplatin-induced cell death, *Exp. Mol. Med.*, **34**, 273–277.
 108. Soethoudt, M., Peskin, A. V., Dickerhof, N., Paton, L.N., Pace, P.E., and Winterbourn, C.C. (2014) Interaction of adenanthin with glutathione and thiol enzymes: selectivity for thioredoxin reductase and inhibition of peroxiredoxin recycling, *Free Radic. Biol. Med.*, **77**, 331–339.
 109. Wang, F., Lin, F., Zhang, P., Ni, W., Bi, L., Wu, J., and Jiang, L. (2015) Thioredoxin-1 inhibitor, 1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide, inhibits the growth, migration and invasion of colorectal cancer cell lines, *Oncol. Rep.*, **33**, 967–73.
 110. Kim, H., Lee, G.-R., Kim, J., Baek, J.Y., Jo, Y.-J., Hong, S.-E., Kim, S.H., Lee, J., Lee, H.I., Park, S.-K., Kim, H.M., Lee, H.J., Chang, T.-S., Rhee, S.G., Lee, J.-S., and Jeong, W. (2016) Sulfiredoxin inhibitor induces preferential death of cancer cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial damage, *Free Radic. Biol. Med.*, **91**, 264–274.
 111. Yang, Y.J., Baek, J.Y., Goo, J., Shin, Y., Park, J.K., Jang, J.Y., Wang, S.B., Jeong, W., Lee, H.J., Um, H.-D., Lee, S.K., Choi, Y., Rhee, S.G., and Chang, T.-S. (2016) Effective killing of cancer cells through ROS-mediated mechanisms by AMRI-59 targeting peroxiredoxin I, *Antioxid. Redox Signal.*, **24**, 453–469.
 112. Kim, T.H., Song, J., Kim, S.-H., Parikh, A.K., Mo, X., Palanichamy, K., Kaur, B., Yu, J., Yoon, S.O., Nakano, I., and Kwon, C.-H. (2014) Piperlongumine treatment inactivates peroxiredoxin 4, exacerbates endoplasmic reticulum stress, and preferentially kills high-grade glioma cells, *Neuro. Oncol.*, **16**, 1354–1364.
 113. Jo, M., Yun, H.-M., Park, K.-R., Park, M.H., Lee, D.H., Cho, S.H., Yoo, H.-S., Lee, Y.-M., Jeong, H.S., Kim, Y., Jung, J.K., Hwang, B.Y., Lee, M.K., Kim, N.D., Han, S.B., and Hong, J.T. (2014) Anti-cancer effect of thiacepromone through down regulation of peroxiredoxin 6, *PLoS One*, **9**, 1–10.
 114. Lee, H.L., Park, M.H., Son, D.J., Song, H.S., Kim, J.H., Ko, S.C., Song, M.J., Lee, W.H., Yoon, J.H., Ham, Y.W., Han, S.B., and Hong, J.T. (2015) Anti-cancer effect of snake venom toxin through down regulation of AP-1 mediated PRDX6 expression, *Oncotarget*, **6**, 22139–22151.
 115. Marengo, B., Nitti, M., Furfaro, A.L., Colla, R., Ciucis, C. De, Marinari, U.M., Pronzato, M.A., Traverso, N., and Domenicotti, C. (2016) Redox homeostasis and cellular antioxidant systems: crucial players in cancer growth and therapy, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 6235641.

**CATALYTIC AND SIGNAL-REGULATORY ROLE
OF PEROXIREDOXINS IN CARCINOGENESIS****M. G. Sharapov* and V. I. Novoselov**

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Moscow Region, Russia;
E-mail: sharapov.mars@gmail.com*

Received March 29, 2018

Revision received August 26, 2018

Accepted August 26, 2018

Cancer cells experience powerful oxidative stress due to accumulation of metabolic disorders and external factors. For survival, cancer cells have developed highly effective system of antioxidant defense that includes peroxiredoxins (Prx) as one of the most important elements. Prx are an evolutionarily ancient family of selenium-independent peroxidases that restore a wide range of organic and inorganic hydroperoxides in the cell and intercellular space. For some Prx, chaperone and phospholipase activities are shown. Prx play an important role in maintaining the redox homeostasis of cells, prevent oxidation and aggregation of important regulatory proteins, and thus they have an impact on many signal-regulatory pathways in cells. Prx are involved in regulation of cell growth, differentiation and apoptosis. Due to their versatility and wide representation in all tissues and organs, Prx participate in development or suppression of many pathological conditions, including cancer. The review is focused on the role of Prx in carcinogenesis and development of various forms of cancer. Understanding molecular mechanisms of these processes will enable development of new directions in cancer prevention and treatment.

Keywords: peroxiredoxins, cell signaling, oxidative stress, carcinogenesis