



Абатуров А.Е.<sup>1</sup>, Волосовец А.П.<sup>2</sup>, Борисова Т.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## Антиоксидантная система респираторного тракта. Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 6)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:193-9. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99780

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные данные о системе пероксиредоксинов в функционировании внутриклеточной антиоксидантной защиты в респираторном тракте. Представлены модели молекулярной структуры отдельных пероксиредоксинов. Подробно рассмотрены пероксиредоксинзависимые окислительно-восстановительные реакции, антиапоптотическое действие и другие физиологические эффекты системы пероксиредоксинов. Описаны модель молекулярной структуры и биологические функции антиоксидантного фактора с опосредованным действием (APEX-нуклеаза-1/Ref-1).

**Ключевые слова:** антиоксидантная система; респираторный тракт; внутриклеточная антиоксидантная защита; обзор

### Введение

Избыточная продукция активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и азотсодержащих метаболитов (ААК) может привести к деструкции клеток и поражению ткани респираторного тракта. АКМ и ААК инактивируются функционально активными компонентами антиоксидантной системы респираторного тракта, одними из которых являются пероксиредоксины [1].

### Пероксиредоксины

#### Семейство пероксиредоксинов

Пероксиредоксины (Prx, КФ 1.11.1.15), образующие суперсемейство Se-независимых пероксидаз, были открыты около 10 лет назад. Первоначально пероксиредоксин получил название «протеиновый покровитель» или «специализированный тиольный антиоксидант». В настоящее время создана база данных PREX (<http://www.csb.wfu.edu/prex/>), которая содержит информацию о 3516 пероксире-

доксидных протеинах [6, 33]. Пероксиредоксины осуществляют ферментативную деградацию  $H_2O_2$ , органических гидропероксидов (ROOH), пероксинитрита ( $OONO^-$ ) [6]. Гены Prx характеризуются высоким уровнем экспрессии, на долю пероксиредоксидных протеинов приходится более 1 % клеточного протеома. На основании данных сравнительного кинетического анализа установлено, что при физиологических условиях внутриклеточные Prx выполняют восстановление практически 90 % митохондриальной  $H_2O_2$  и почти 100 % цитоплазматической  $H_2O_2$ , в связи с чем Prx определены как доминирующий компонент антиоксидантной системы в условиях низкого уровня концентрации перекиси водорода [37]. Пероксиредоксины не похожи ни на один антиоксидант, так как их молекула не содержит таких обычных окислительно-восстановительных активных центров, как ионы металлов, гем, флавин или селеноцистеин. Характерным признаком Prx является наличие цистеинового

остатка Cys<sub>47</sub> в N-терминальном регионе молекулы. В отличие от тиоредоксинов (Trx), имеющих активный двухцистеиновый каталитический центр и образующих при окислении внутримолекулярную дисульфидную связь, молекулы Prx не содержат таких участков, однако присутствующие в их структуре цистеиновые остатки способны образовывать межмолекулярные дисульфидные связи [3, 4, 35]. Пероксиредоксины являются гомодимерами, а в некоторых случаях они могут организовывать гомооктамеры, гомодекамеры, гомододекамеры и более крупные молекулярные образования. Исключение составляет Prx<sub>5</sub>, который является мономером [7, 11, 22].

Шесть изоформ Prx человека в зависимости от количества и положения цистеиновых остатков подразделяют на три структурно-функциональные

группы: 1) типичные двухцистеиновые (2-Cys) — Prx<sub>1</sub>, Prx<sub>2</sub>, Prx<sub>3</sub>, Prx<sub>4</sub>; 2) атипичные 2-Cys — Prx<sub>5</sub>; 3) одноцистеиновые (1-Cys) — Prx<sub>6</sub> (рис. 1) [22]. В настоящее время данная классификация подвергается достаточно жесткой критике [37].

Молекула Prx содержит два домена: N-терминальный — пероксидазный, тиольная группа цистеинового остатка которого получила обозначение S<sub>p</sub>; и C-терминальный — разрешающий домен, тиольная группа цистеинового остатка которого 2-Cys Prx получила обозначение S<sub>R</sub>. Протеин Prx отличается пространственно консервативной компактной, шаровидной структурой. Третичная структура Prx состоит из семи β-нитей (β<sub>1</sub>-β<sub>7</sub>) и пяти α-спиралей (α<sub>1</sub>-α<sub>5</sub>), центральный β-слой формируется из пяти β-нитей (β<sub>5</sub>-β<sub>4</sub>-β<sub>3</sub>-β<sub>6</sub>-β<sub>7</sub>) и с одной стороны покрыт β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub> и α<sub>1</sub>, α<sub>4</sub>, с другой — α<sub>2</sub>, α<sub>3</sub> и α<sub>5</sub>. Примерно у полови-

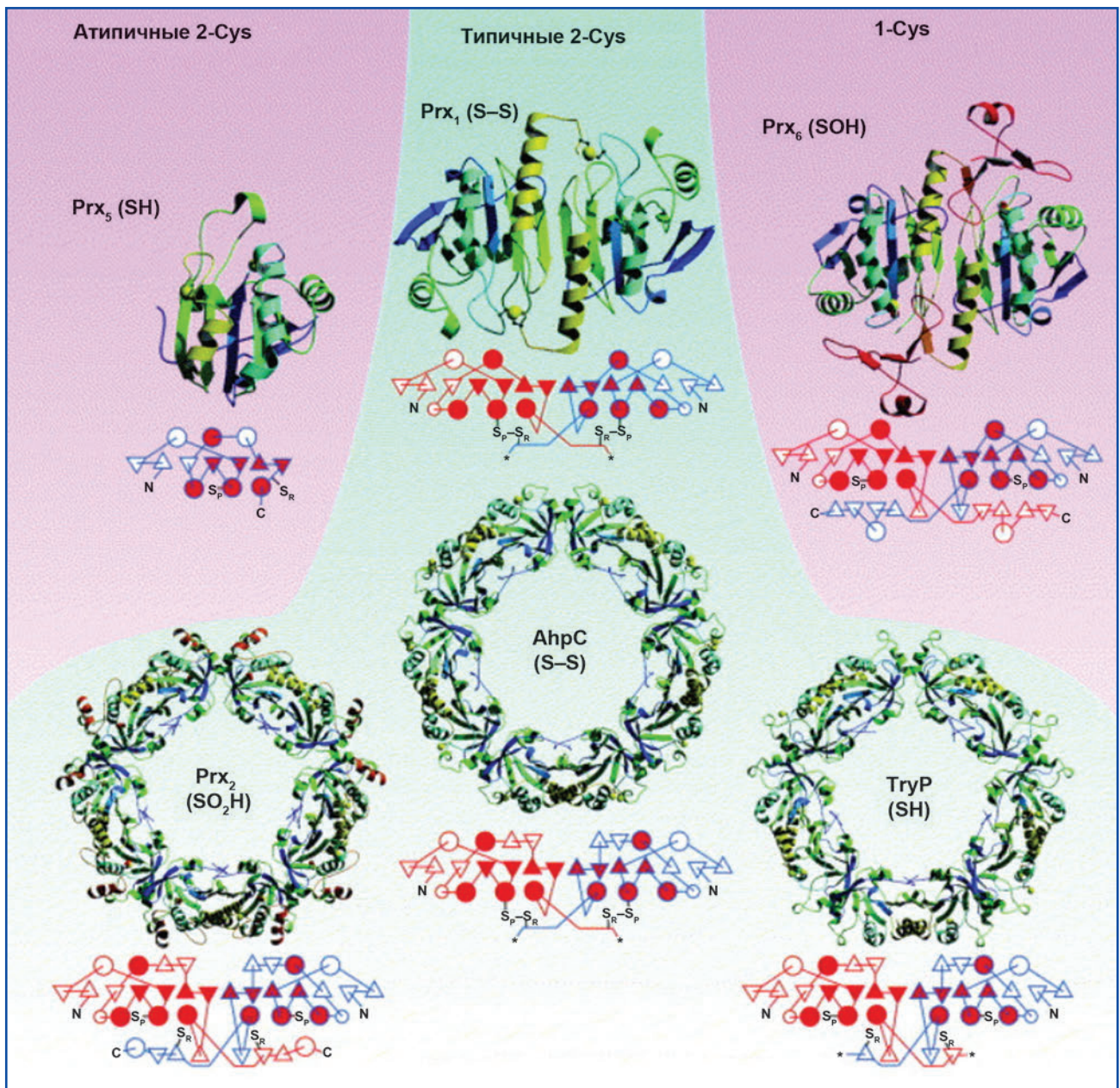
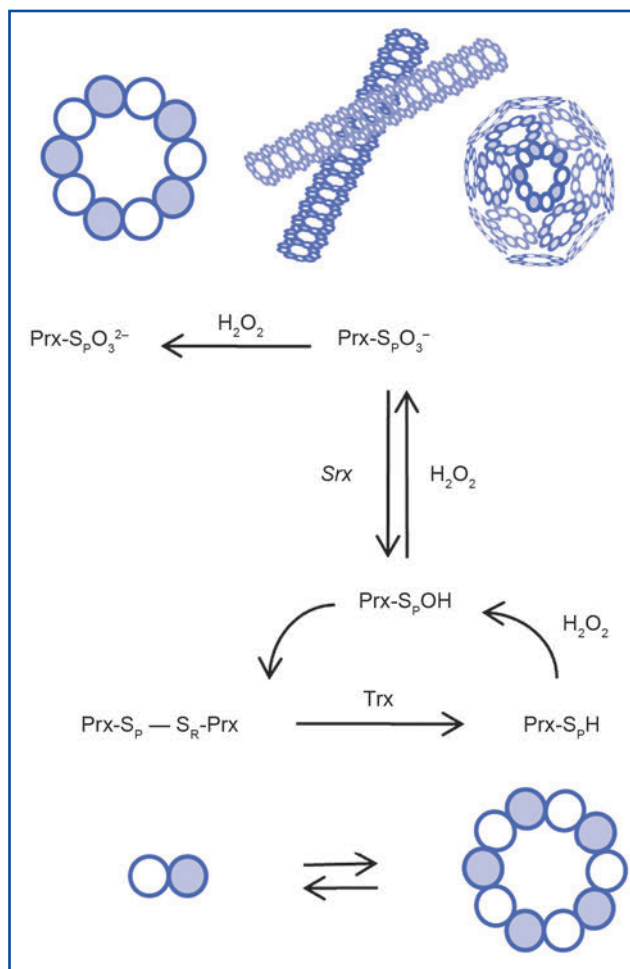


Рисунок 1. Семейство пероксиредоксинов [39]



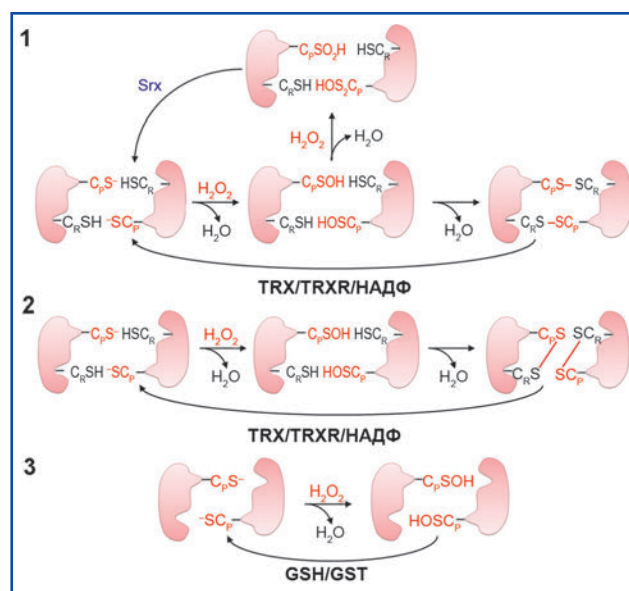
**Рисунок 2. Каталитический цикл двухцистеиновых пероксиредоксинов [20]**

**Примечания:** каталитический цикл двухцистеиновых Prx состоит из трех основных этапов: 1) окисление, которое включает в себя нуклеофильную атаку тиольной группы  $S_p$  пероксидазного домена на перекисные субстраты; 2) разрешение, которое характеризуется атакой  $S_R$  на  $S_pOH$  и образованием дисульфидного мостика ( $Prx-S_p-S_R-R$ ); 3) восстановление, в котором принимает участие Trx или тиоредоксинподобный белок (2R-SH). При невысоких концентрациях  $H_2O_2$  окисляет эссенциальные цистеиновые остатки молекулы Prx с образованием кислотного остатка сульфеновой кислоты ( $Cys-S_pOH$ ). Цистеинсульфеновая кислота взаимодействует с  $Cys-S_R$ -остатком, формируя межмолекулярные дисульфидные связи, которые впоследствии восстанавливаются тиоредоксином. Во время этого процесса молекулы Prx организуют димерные и декамерные комплексы. Редуцированные декамерные формы являются наиболее активными по отношению к  $H_2O_2$ . При повышении концентрации перекиси водорода Prx может реагировать со второй молекулой  $H_2O_2$  с образованием цистеинсульфиновой кислоты ( $CysS_pO_2^-$ ). Это стабилизирует декамерное состояние молекулы Prx и может привести к образованию высокомолекулярных (> 2000 кДа) нитчатых и сферических агрегатов. Механизм возникновения мультимолекулярных форм не изучен. В дальнейшем может произойти и окисление цистеинового остатка молекулы Prx до цистеинсульфоновой ( $CysS_pO_3^{2-}$ ) кислоты. Редукция  $Cys-S_pO_2^-$  происходит при помощи сульфиредоксина (Srx).

ны из известных структур Prx  $\alpha$ , является 310-спиралью. В конформации FF (fully folded)  $S_p$  консервативного цистеинового остатка находится на первом витке  $\alpha_2$ -спирали. У всех молекул Prx за изломом  $\alpha_2$ -спирали следует еще один или два дополнительных витка. Активный сайт  $S_p$  находится на дне «кармана» в окружении трех консервативных остатков: Pro, Thr и Arg [39].

Типичные двухцистеиновые Prx ( $Prx_1$ ,  $Prx_2$ ,  $Prx_3$ ,  $Prx_4$ ) характеризуются наличием цистеиновых остатков, организующих два каталитических центра в N-терминальной ( $Cys^{47}$ ) и C-терминальной областях ( $Cys_{170}$ ). Молекула атипичного двухцистеинового Prx ( $Prx_5$ ) кроме N-терминального консервативного цистеинового остатка содержит еще два цистеиновых остатка в положении 73 и 152, однако окружающие их последовательности не соответствуют структуре типичных 2-Cys Prx. Пероксиредоксины различных типов локализируются в различных внутриклеточных компартментах. Так, протеины  $Prx_1$  и  $Prx_2$  локализируются в цитоплазме;  $Prx_3$  находится в митохондриях;  $Prx_4$  — в цитоплазме, лизосомах и может секретироваться во внеклеточное пространство;  $Prx_5$  локализуется в цитоплазме, митохондриях и микросомах,  $Prx_6$  — в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме [23, 29, 31, 34, 37].

В бронхиальных эпителиальных клетках, как правило, наблюдается высокий или умеренный уровень экспрессии  $Prx_1$ ,  $Prx_3$ ,  $Prx_5$  и  $Prx_6$ ; в альвеолярном эпителии присутствуют в основном  $Prx_5$  и  $Prx_6$ , а в альвеолярных макрофагах —  $Prx_1$  и  $Prx_6$ . Самый высокий уровень экспрессии в респираторном тракте отмечается у  $Prx_6$ , он выше, чем в любых других тканях человека. Считают, что вклад  $Prx_6$  в



**Рисунок 3. Особенности каталитических реакций Prx [29]**

**Примечания:** 1) каталитические реакции типичных 2-Cys Prx; 2) каталитические реакции атипичных 2-Cys Prx; 3) каталитические реакции 1-Cys Prx.

результат функционирования системы антиоксидантной защиты верхних дыхательных путей млекопитающих составляет около 75 %. Аппликация Prx<sub>6</sub> при острых воспалительных процессах органов дыхания существенно сокращает время регенерации ткани [3, 19, 25].

### **Пероксиредоксинзависимые окислительно-восстановительные реакции**

Несмотря на то что каталитическая активность Prx по отношению к H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ниже, чем у глутатионпероксидазы и каталазы, Prx играют физиологически значимую роль в инактивации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Считают, что при высоких концентрациях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, при которых Prx очень быстро окисляются, основную роль в инактивации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> играет каталаза, а в условиях низких концентраций H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — Prx. В качестве донора электронов Prx<sub>1</sub>–Prx<sub>5</sub> используют тиоредоксины, а Prx<sub>6</sub> — глутатион. Взаимодействие двухцистеиновых Prx с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> приводит к образованию цистеинсульфеновой кислоты, которая в последующем участвует в формировании межпептидной дисульфидной связи. Образовавшийся дисульфид восстанавливается Trx (рис. 2) [20].

Взаимодействие мономерного Prx<sub>6</sub> с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> сопровождается окислением активного Cys<sup>47</sup> в цистеинсульфеновую кислоту, которая в дальнейшем восстанавливается до дисульфида за счет S-глутатионилирования при условии гетеродимеризации Prx<sub>6</sub> с глутатионтрансферазой P1-1. В восстановлении дисульфида участвует GSH. Также Prx<sub>6</sub> восстанавливает гидроперекиси фосфолипидов и обладает активностью фосфолипазы A<sub>2</sub> [3, 14, 31]. Особенности каталитических реакций Prx различных групп представлены на рис. 3.

В отличие от бактерий, у которых перекись водорода обычно быстро элиминируется, высшие многоклеточные организмы используют молекулы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в условиях среднего уровня ее концентрации в качестве внутриклеточных сигнальных элементов. Zachary A. Wood и соавт. [39] было высказано предположение о том, что во внутриклеточной регуляции АКМ 2-Cys пероксиредоксины играют ключевую роль шлюзов, которые удерживают концентрацию АКМ на низком «досигнальном» уровне. Повышение содержания АКМ выше потенциальной инактивирующей возможности локального пула Prx превращает АКМ в «ощущаемый» внутриклеточный сигнал, который достигает кислород-сенситивных целевых протеинов.

### **Другие физиологические эффекты системы пероксиредоксинов**

Многообразная физиологическая роль Prx была продемонстрирована исследованиями на экспериментальных животных с нокаутом генов отдельных пероксиредоксинов. Так, у мышей с нокаутом гена *PRDX1* наблюдается развитие гемолитической анемии; с нокаутом гена *PRDX2* — анемии, которая сопровождалась укорочением продолжительности

жизни; с нокаутом гена *PRDX6* отмечается высокий уровень окисления протеинов, выраженное поражение легких, почек и печени [3].

Пероксиредоксины оказывают регулирующее действие на клеточную пролиферацию, препятствуют развитию апоптоза, регулируют процесс воспаления.

Пероксиредоксины Prx<sub>1</sub>, Prx<sub>2</sub> оказывают антиапоптотическое действие. Prx<sub>1</sub>, взаимодействуя с Trx, непосредственно ингибирует H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированную активацию двух апоптотических сигнальных регуляторов — ASK1 и p66Shc. В условиях физиологических концентраций H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> протеины Trx и Prx<sub>1</sub> удерживают молекулы ASK1 и p66Shc в неактивном состоянии за счет организации с ними гетеродимеров. При повышении внутриклеточной концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> происходит окисление протеина Prx<sub>1</sub>, что обуславливает его отъединение от ASK1 и p66Shc. В дальнейшем киназа JNK фосфорилирует Ser<sup>36</sup> протеина p66Shc, что приводит к его тетрамеризации и перемещению в митохондрии, обуславливая усиление генерации АКМ. Prx<sub>2</sub> ингибирует активацию ASK1 [16].

Установлено, что Prx<sub>1</sub>, Prx<sub>6</sub> модулируют LPS-индуцированный воспалительный процесс. Prx<sub>1</sub> может активировать TLR4-ассоциированные молекулярные пути возбуждения и стимулировать MyD88-зависимым способом продукцию TNF-α и IL-6 макрофагами и дендритными клетками [27]. Ядерно расположенный Prx<sub>1</sub> активирует транскрипцию факторов NF-κB, AP-1 [15, 24]. Макрофаги, лишённые гена *Prx*, на возбуждающий стимул LPS реагируют повышением продукции не провоспалительных цитокинов, а IL-10, что, по всей вероятности, связано с активацией фактора транскрипции STAT3 [30, 36]. Установлено, что TGF-β, ИЛ-1β и онкостатин М индуцируют секрецию Prx<sub>1</sub>. Протеин Prx<sub>1</sub>, попадая в экстрацеллюлярное пространство, может связываться с TLR4 и индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов [16]. В то же время было продемонстрировано, что Prx1 ингибирует Th2-ассоциированное воспаление респираторного тракта и достоверно снижает уровень гиперреактивности бронхиального дерева. Также продемонстрирована способность Prx<sub>1</sub> ингибировать аллерген-специфическую пролиферацию Т-клеток, по всей вероятности, снижая эффективность работы иммунологических синапсов [26].

У экспериментальных мышей с нокаутом гена *Prx<sub>6</sub>* LPS-индуцированное воспаление сопровождается значительно выраженным поражением ткани легкого [36]. Полагают, что протеин Prx<sub>6</sub> играет центральную роль в восстановлении пероксидов в альвеолоцитах II типа и других эпителиальных клетках респираторного тракта. Кроме того, Prx<sub>6</sub> в органах дыхания эмулирует функционирование глутатионпероксидазы и ингибирует экспрессию ICAM-1/CD54 и VCAM-1, которые рекрутируют макрофаги в очаг поражения [12]. С другой стороны, Prx<sub>6</sub> участвует в активации НАДФН-

оксидазы-2 (NOX2) человеческих нейтрофилов, облегчая сборку NOX2-комплекса, который генерирует супероксид анион-радикал. По всей вероятности, данное действие Prx<sub>6</sub> представляет собой один из механизмов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов [28]. Человеческие бронхиальные эпителиальные клетки (BEAS2B) с нокаутом гена Prx<sub>6</sub> также продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ ) в достоверно сниженных объемах. Данные клетки высокорезистентны к апоптозу, индуцированному TNF- $\alpha$ , и высокочувствительны к апоптозу, индуцированному АКМ [10]. Prx<sub>6</sub> играет важную роль в деградации легочного сурфактанта и синтезе дипальмитилфосфатидилхолина [5].

Повышенная экспрессия Prx<sub>5</sub> во время воспалительного процесса респираторного тракта, вызванного бактериальными инфекционными агентами, индуцирует активный хемотаксис лейкоцитов [21].

### Антиоксидантный фактор с опосредованным действием АРЕХ-нуклеаза-1/Ref-1

АРЕХ-нуклеаза-1 (APEX1/Ref-1) млекопитающих — основная апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза-1, ортолог X кишечной палочки — является многофункциональным протеином, который участвует в репарации ДНК, регуляции активности транскрипции генов, контроле над окислительно-восстановительным состоянием клетки. АРЕХ1/Ref-1 инициализирует удаление апуриновых/апиримидиновых сайтов. В связи с высокой частотой возникновения апуриновых/апиримидиновых сайтов (примерно 10 000 сайтов в сутки) механизм их репарации носит глобальный характер [2].

Протеин АРЕХ1/Ref-1 (молекулярная масса около 37 кДа) кодируется геном, который находится на 14-й хромосоме и состоит из четырех интронов и пяти экзонов. Молекула АРЕХ1/Ref-1 состоит из глобулярного плотно упакованного нуклеазного домена и гибкого N-терминального региона. С-терминальный домен ответствен за взаимодействие с ДНК и обеспечивает эндонуклеазную активность. N-терминальный домен отвечает за окислительно-восстановительную функцию протеина АРЕХ1/Ref-1, не зависящую от репаративных функций этого фермента. Основную роль в проявлении этой активности играет цистеиновый аминокислотный остаток 65 в восстановленной форме. В окисленной форме Cys<sup>65</sup> предположительно образует дисульфидный мостик с Cys<sup>93</sup>. Молекула АРЕХ1/Ref-1 представляет собой четырехслойную  $\alpha$ , $\beta$ -сэндвич-структуру, характерную для нуклеаз. АРЕХ1/Ref-1 локализуется преимущественно в ядре или в цитоплазме клетки [2, 13, 17, 18].

АРЕХ1/Ref-1 была идентифицирована как протеин, который в ядре клетки поддерживает окислительно-восстановительный баланс, инду-

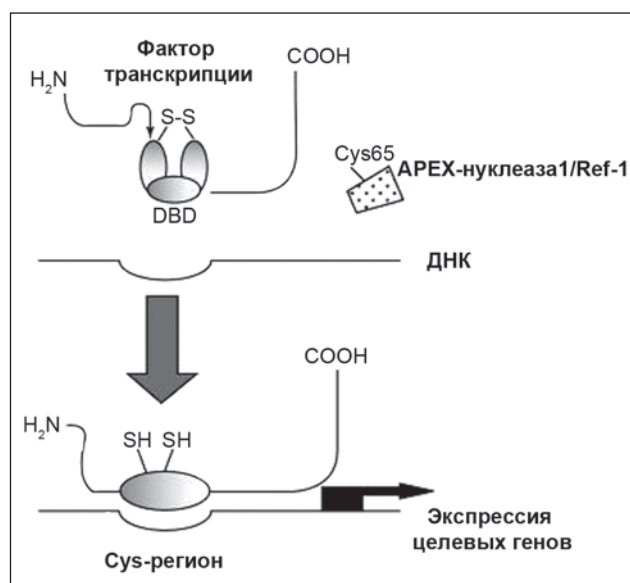


Рисунок 4. Механизм действия АРЕХ1/Ref-1, активирующий факторы транскрипции [38]

Примечание: DBD — домен, связывающийся с ДНК.

цируя ДНК-связывающую активность убиквитинных (AP-1, NF- $\kappa$ B, Egr-1, NIF-1 $\alpha$ , семейства ATF/CREB, p53) и тканеспецифичных (PEBP-2, Pax-5, Pax-8, TTF-1) транскрипционных факторов. Данный эффект обусловлен восстановлением цистеиновых остатков молекул факторов транскрипции (рис. 4) [17, 38].

Как правило, в тиолопосредованных окислительно-восстановительных реакциях сульфгидрильная группа одного цистеинового остатка редокс-фактора выступает в качестве нуклеофильного агента, который взаимодействует с другим протеином — белком-мишенью — и образует смешанные дисульфиды, т.е. комплекс, в котором окислительно-восстановительный фактор соединен с белком-мишенью дисульфидной связью. Смешанные дисульфиды в последующем взаимодействуют с другим цистеиновым остатком окислительно-восстановительного фактора, что приводит к образованию дисульфидных связей в самой молекуле окислительно-восстановительного фактора. Данная реакция приводит к восстановлению белка-мишени и окислению редокс-фактора. В процессе редукции дисульфидных связей протеинов факторов транскрипции аминокислотный остаток Cys65 молекулы АРЕХ1/Ref-1 выступает в роли нуклеофила, а аминокислотный остаток Cys93 — разрешающего цистеинового остатка [17].

Способность взаимодействовать и модулировать активность многочисленных факторов транскрипции объясняет полифункциональность АРЕХ1/Ref-1 (рис. 5) [8, 38].

Однако длительное повышение экспрессии АРЕХ1/Ref-1 ассоциировано с агрессивной пролиферацией, высокой активностью ангиогенеза,



Рисунок 5. Биологические функции APEX1/Ref-1 [38]

повышенной резистентностью к действию лекарственных средств, плохим прогнозом заболевания и низким уровнем пятилетней выживаемости у больных с онкологическими заболеваниями. Так, высокий уровень экспрессии APEX1/Ref-1 наблюдается у больных с раком молочной железы, яичников, саркомами (остеосаркомами, рабдомиосаркомами), множественными миеломами [17, 40].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Khudiakov AE. Antioxidant system of respiratory tract. Antioxidant effector in supraepithelial and extracellular area. *Zdorovye rebenka*. 2016;3(71):161-171. (in Russian).
2. Dyrkheyeva NS, Khodyreva SN, Lavrik OI. Multifunctional apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 in a human: role of addictive functions. *Molekulyarnaya biologiya*. 2007;41(3):450-66. (in Russian).
3. Kalinina EV, Chernov NN, Saprin AN. Role of thio-, peroxidase and glutaredoxin in cellular redox-related processes. *Uspehi biologicheskoy himii*. 2008;48:319-31. (in Russian).
4. Shuvayeva TM, Novoselov VI, Fesenko EE, Lipkin VM. Peroxiredoxins are a new family of antioxidant proteins. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2009;35(5):581-96. (in Russian).
5. Fisher AB, Dodia C, Feinstein SI, Ho YS. Altered lung phospholipid metabolism in mice with targeted deletion of lysosomal-type phospholipase A2. *J Lipid Res*. 2005 Jun;46(6):1248-56. Epub 2005 Mar 16. doi: 10.1194/jlr.M400499-JLR200.
6. Nelson KJ, Knutson ST, Soito L, Klomsiri C, Poole LB, Fetrow JS. Analysis of the peroxiredoxin family: using active-site structure and sequence information for global classification and residue analysis. *Proteins*. 2011 Mar;79(3):947-64. doi: 10.1002/prot.22936. Epub 2010 Dec 22.
7. Barranco-Medina S, Lázaro JJ, Dietz KJ. The oligomeric conformation of peroxiredoxins links redox state to function. *FEBS Lett*. 2009 Jun 18;583(12):1809-16. doi: 10.1016/j.febslet.2009.05.029. Epub 2009 May 22.
8. Bhakat KK, Mantha AK, Mitra S. Transcriptional regulatory functions of mammalian AP-endonuclease (APE1/Ref-1), an essential multifunctional protein. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Mar;11(3):621-38. doi: 10.1089/ARS.2008.2198.
9. Busso CS, Lake MW, Izumi T. Posttranslational modification of mammalian AP endonuclease (APE1). *Cell Mol Life Sci*. 2010 Nov;67(21):3609-20. doi: 10.1007/s00018-010-0487-3. Epub 2010 Aug 14.
10. Kim WC, Berquist BR, Chohan M, Uy C, Wilson DM 3rd, Lee CH. Characterization of the endoribonuclease active site of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *J Mol Biol*. 2011 Sep 2;411(5):960-71. doi: 10.1016/j.jmb.2011.06.050. Epub 2011 Jul 6.
11. Cao Z, Tavender TJ, Roszak AW, Cogdell RJ, Bulleid NJ. Crystal structure of reduced and of oxidized peroxiredoxin IV enzyme reveals a stable oxidized decamer and a non-disulfide-bonded intermediate in the catalytic cycle. *J Biol Chem*. 2011 Dec 9;286(49):42257-66. doi: 10.1074/jbc.M111.298810. Epub 2011 Oct 12.
12. Balakrishna S, Saravia J, Thevenot P, Ahlert T, Lominiki S, Dellinger B, Cormier SA. Environmentally persistent free radicals induce airway hyperresponsiveness in neonatal rat lungs. *Part Fibre Toxicol*. 2011 Mar 9;8:11. doi: 10.1186/1743-8977-8-11.
13. Georgiadis MM, Luo M, Gaur RK, Delaplane S, Li X, Kelley MR. Evolution of the redox function in mammalian apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Mutat Res*. 2008 Aug 25;643(1-2):54-63. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.04.008. Epub 2008 May 18.
14. Hall A, Karplus PA, Poole LB. Typical 2-Cys peroxiredoxins—structures, mechanisms and functions. *FEBS J*. 2009 May;276(9):2469-77. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06985.x. Epub 2009 Mar 24.
15. Hansen JM, Moriarty-Craige S, Jones DP. Nuclear and cytoplasmic peroxiredoxin-1 differentially regulate NF-kappaB activities. *Free Radic Biol Med*. 2008 Jul 15;43(2):282-8. Epub 2007 Apr 29. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.029.
16. Ishii T, Warabi E, Yanagawa T. Novel roles of peroxiredoxins in inflammation, cancer and innate immunity. *J Clin Biochem Nutr*. 2012 Mar;50(2):91-105. doi: 10.3164/jcbs.11-109. Epub 2012 Feb 18.
17. Kelley MR, Georgiadis MM, Fishel ML. APE1/Ref-1 role in redox signaling: translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1. *Curr Mol Pharmacol*. 2012 Jan;5(1):36-53. PMID: PMC3319314.
18. Kim SY, Chun E, Lee KY. Phospholipase A(2) of peroxiredoxin 6 has a critical role in tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2011 Oct;18(10):1573-83. doi: 10.1038/cdd.2011.21. Epub 2011 Mar 18.
19. Knoops B, Goemaere J, Van der Eecken V, Declercq JP. Peroxiredoxin 5: structure, mechanism, and function of the mammalian atypical 2-Cys peroxiredoxin. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Aug 1;15(3):817-29. doi: 10.1089/ars.2010.3584. Epub 2011 Apr 20.
20. Lowther WT, Haynes AC. Reduction of cysteine sulfenic acid in eukaryotic, typical 2-Cys peroxiredoxins by sulfiredoxin. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Jul 1;15(1):99-109. doi: 10.1089/ars.2010.3564. Epub 2010 Dec 17.
21. Krutilina RI, Kropotov AV, Leutenegger C, Serikov VB. Migrating leukocytes are the source of peroxiredoxin V during inflammation in the airways. *J Inflamm (Lond)*. 2006 Oct 4;3:13. doi: 10.1186/1476-9255-3-13.
22. Neumann CA, Cao J, Manevich Y. Peroxiredoxin 1 and its role in cell signaling. *Cell Cycle*. 2009 Dec 15;8(24):4072-8. Epub 2009 Dec 5. doi: 10.4161/cc.8.24.10242.
23. Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W, Kim K. Peroxiredoxin, a novel family of peroxidases. *IUBMB Life*. 2001 Jul;52(1-2):35-41. doi: 10.1080/15216540252774748.
24. Park SY, Yu X, Ip C, Mohler JL, Bogner PN, Park YM. Peroxiredoxin 1 interacts with androgen receptor and enhances its transactivation. *Cancer Res*. 2007 Oct 1;67(19):9294-303. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0651.
25. Schremmer B, Manevich Y, Feinstein SI, Fisher AB. Peroxiredoxins in the lung with emphasis on peroxiredoxin VI. *Subcell Biochem*. 2007;44:317-44. PMID: 18084901.
26. Inoue K, Takano H, Koike E, Warabi E, Yanagawa T, Yanagisawa R, Ishii T. Peroxiredoxin I is a negative regulator of Th2-dominant allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2009 Oct;9(11):1281-8. doi: 10.1016/j.intimp.2009.07.010. Epub 2009 Aug 5.
27. Riddell JR, Wang XY, Minderman H, Gollnick SO. Peroxiredoxin 1 stimulates secretion of proinflammatory cytokines by binding

to TLR4. *J Immunol.* 2010 Jan 15;184(2):1022-30. doi: 10.4049/jimmunol.0901945. Epub 2009 Dec 16.

28. Chatterjee S, Feinstein SI, Dodia C, Sorokina E, Lien YC, Nguyen S, Debolt K, Speicher D, Fisher AB. Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A2 activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages. *J Biol Chem.* 2011 Apr 1;286(13):11696-706. doi: 10.1074/jbc.M110.206623. Epub 2011 Jan 24.

29. Rhee SG, Woo HA, Kil IS, Bae SH. Peroxiredoxin functions as a peroxidase and a regulator and sensor of local peroxides. *J Biol Chem.* 2012 Feb 10;287(7):4403-10. doi: 10.1074/jbc.R111.283432. Epub 2011 Dec 6.

30. Tae Lim Y, Sup Song D, Joon Won T, Lee YJ, Yoo JS, Eun Hyung K, Won Yoon J, Park SY, Woo Hwang K. Peroxiredoxin-1, a possible target in modulating inflammatory cytokine production in macrophage like cell line RAW264.7. *Microbiol Immunol.* 2012 Jun;56(6):411-9. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00453.x.

31. Poole LB. The catalytic mechanism of peroxiredoxins/ In: Flohé L., Harris J.R., editors. *Peroxiredoxin Systems.* NY: Springer; 2007. 61-81.

32. Poole LB, Hall A, Nelson KJ. Overview of peroxiredoxins in oxidant defense and redox regulation. *Curr Protoc Toxicol.* 2011 Aug;Chapter 7:Unit7.9. doi: 10.1002/0471140856.tx0709s49.

33. Soito L, Williamson C, Knutson ST, Fetrow JS, Poole LB, Nelson KJ. PREX: PeroxiRedoxin classification indEX, a database of subfamily assignments across the diverse peroxiredoxin family. *Nucleic Acids Res.* 2011 Jan;39:D332-7. doi: 10.1093/nar/gkq1060. Epub 2010 Oct 29.

34. Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med.* 2005 Jun 15;38(12):1543-52. Epub 2005 Mar 24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.026.

35. Rhee SG, Woo HA. Multiple functions of peroxiredoxins: peroxidases, sensors and regulators of the intracellular messenger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and protein chaperones. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Aug 1;15(3):781-94. doi: 10.1089/ars.2010.3393. Epub 2011 Mar 31.

36. Yang D, Bai CX, Wang X, An XJ, Tong L, Bi J. Roles of peroxiredoxin 6 in the regulation of oxidative stress to lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2011 Sep;34(9):679-83. PMID: 22177494.

37. Hall A, Nelson K, Poole LB, Karplus PA. Structure-based insights into the catalytic power and conformational dexterity of peroxiredoxins. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Aug 1;15(3):795-815. doi: 10.1089/ars.2010.3624. Epub 2011 Apr 20.

38. Tell G, Quadrioglio F, Tiribelli C, Kelley MR. The many functions of APE1/Ref-1: not only a DNA repair enzyme. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Mar;11(3):601-20. doi: 10.1089/ars.2008.2194.

39. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J.* 2003 Jan;21(1):177-86. PMID: 12570126.

40. Zhang Y, Wang J. Anticancer clinical utility of the apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1 (APE/Ref-1). *Chin J Cancer.* 2010 Mar;29(3):333-9. PMID: 20193121.

Получено 10.03.2017 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Борисова Т.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Антиоксидантна система респіраторного тракту. Внутрішньоклітинний антиоксидантний захист в респіраторному тракті (частина 6)

**Резюме.** В огляді літератури викладені сучасні дані щодо системи пероксиредоксинів у функціонуванні внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту в респіраторному тракті. Надані моделі молекулярної структури окремих пероксиредоксинів. Детально розглянуті пероксиредоксинзалежні окислювально-відновні реакції, антиапоптотична дія та інші фізіологічні ефекти

системи пероксиредоксинів. Описані модель молекулярної структури і біологічні функції антиоксидантного фактору з опосередкованою дією (APEX-нуклеаза-1/Ref-1).

**Ключові слова:** антиоксидантна система; респіраторний тракт; внутрішньоклітинний антиоксидантний захист; огляд

A.E. Abaturvov<sup>1</sup>, A.P. Volosovets<sup>2</sup>, T.P. Borysova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### The antioxidant system of the respiratory tract. The intracellular antioxidant protection in the respiratory tract (part 6)

**Abstract.** The literature review presents the current data about peroxiredoxin system in the functioning of the intracellular antioxidant protection in the respiratory tract. We present a model of the molecular structure of certain peroxiredoxins. The peroxiredoxin-dependent oxidation reactions, antiapoptotic action and other physiological effects of

peroxiredoxins system are considered in detail. Model of the molecular structure and biological function of the antioxidant factors with an indirect effect (APEX nuclease 1/Ref-1) are described.

**Keywords:** antioxidant system; respiratory tract; intracellular antioxidant protection; review