

对氧磷酶与癌关系的研究进展

王继贵

1946年, Mazur 首先报道在动物组织中存在一种酶, 它能水解有机磷化合物。随后在 20 世纪 50 年代早期证明人血清中亦含有此酶, 因它能水解有机磷酸盐基质对氧磷 (paraoxon), 便称之为对氧磷酶 (paraoxonase, PON), 国际酶学委员会编号为 EC 3. 1. 8. 1。PON 对氧化应激起着重要的抗氧化剂酶, 此酶涉及各种疾病的发病机制, 包括心血管病和癌等^[1]。

一、PON 家族

在人类, PON 基因家族有 3 个成员: PON1、PON2 和 PON3。在染色体 7q21. 3 ~ 22. 1 长臂相互靠近排列。在人类, PON1 在肝中合成, 分泌进入血液, PON1 是一种 354 个氨基酸的蛋白质, 相对分子质量 43kDa, 在血清中它几乎唯一一定位在 HDL 上。与 PON1 类似, PON3 大多数在肝中表达, 在肾中有低水平, 在人类和家兔中发现血清中 PON3 同 HDL 有关。

在血清中不能检出 PON2, 虽然它在许多组织中有表达, 包括脑、肝、肾和睾丸。

PON 的结构是一个 6 叶 b - 螺旋桨, 每一叶由 4 片组成, 包含在酶中央隧道内的是 2 个钙原子, 它是酶结构稳定和催化活性所需要的。

二、PON 多态性

据报告在 PON 1 基因的启动区 (- 107C > T、 - 162A > G、 - 824G > A、 - 907G > C) 有 4 种多态性影响表达, 因此影响酶的血清浓度。 - 107C > T 多态性是 PON1 水平最重要的遗传决定簇^[2]。PON1 基因的编码区含有两个多态性位置: 在 55 位亮氨酸 (L) 转变成蛋氨酸 (M) (55L > M); 在 192 位谷氨酰胺 (Q) 转变成精氨酸 (R) (192Q > R)。在 PON1 启动区由于同多态性有联系, 55L > M 多态性影响酶浓度, 此外, 55L > M 多态性位于 PON1 的 N - 末端, 在 PON1 结合到 HDL 上起有作用。192Q > R 多态性在酶的水解活性中同基质特异性的显著差别有关, 对氧磷是最有效地被 192R 异型水解, 有机磷酸酯杀虫剂、索曼和沙林最有效地被 192Q 异型水解。血液对氧磷酶

活性水解对氧磷的能力常常被用作 PON1 酶活性的标志。此酶活性反映 192Q > R 多态性及 PON1 酶浓度变化的联合效应。在 192 位氨基酸的取代 (QR) 产生两种同种异型酶, Q 同种异构酶在体外比 R 同种异构酶对 LDL 脂质过氧化物的积聚提供更大保护。

三、PON 的功能

PON1 能可逆地结合到有机磷基质上, 使之水解。因此, PON1 是神经系统对进入循环中有机磷的神经毒性起保护作用的主要手段。PON3 基因产物最近已鉴定出作为定位在家兔 HDL 上的一种内酯酶。在体外实验中显示 PON1 和 PON3 可抑制 LDL 中脂质的氧化, 因此降低氧化脂质的水平。PON 的许多其他生理功用包括在水解血小板激活因子中磷脂酶 A₂ 的作用以及氧化脂质的作用, 和水解及灭活同型半胱氨酸硫内酯——一种已知的动脉粥样硬化血管病的危险因素。PON1 抑制巨噬细胞胆固醇的生物合成, 且显示刺激胆固醇自巨噬细胞中流出。PON1 也代谢胆固醇酯的过氧化物。PON 的抗动脉粥样硬化活性同它们定位在 HDL 颗粒上紧密联系。HDL 有两个关键性的作用: 调订胆固醇流出, 即自动脉粥样硬化损害处的巨噬细胞泡沫细胞中流出, 限制 LDL 中的脂质氧化, 在 HDL 的这两个保护作用中, PON 涉及起着支撑作用。PON1 对 HDL 的糖化和同型半胱氨酸基化的敏感性也有一个调节作用^[3]。PON1 比卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 或 apo A1 在防止 LDL 氧化中更有效。

四、PON 与癌

氧化应激对于癌发生是一个重要的病原学因素, 在人体内 PON1 是内源性自由基清除系统之一, 因此, 在不同的癌病原中它的作用及癌预防中已成为一个感兴趣的题目。

1. PON 与前列腺癌: 在工业化国家的男人中, 前列腺癌是诊断出最普通的癌, 人类血清中 PON 可清除可溶性致癌脂质基。与前列腺癌患者有多重亲属关系的男人及早期年龄诊断有前列腺癌的亲属, 显示患这种疾病的危险性增加^[4]。在人类 PON1 的编码

区有两个普通功能的多态性, Q192R 和 L55M, 两者均影响 PON 的活性^[5]。Marchesani 等^[4]发现在 PON1 基因的编码区有一个突变叫作 1102V, 它同芬兰男人中前列腺癌发病率危险性增加强烈相关, 携带有 PON 1102V 等位基因的男人比前列腺癌第一临床表现危险性增加 6 倍。

2. PON 和肺癌: 有西方世界, 肺癌(LC)是最普通的恶性肿瘤, 且是导致男人和妇女癌死亡的原因。在许多类型的癌细胞中已发现氧化状态升高, 引入化学及酶抗氧化剂能抑制肿瘤细胞的增生, 氧化 DNA 损害可以促进癌危险因素。在人体内, 抗氧化剂 PON 是一种内源性自由基清除剂, PON1 的多态性可能有助于同污染剂和其他环境化学剂有关的癌危险性增加。Elkiran 等^[6]研究了 39 例新诊断的 LC 病人(未曾治疗)和相同数量的性别与年龄相匹配的健康个体作为对照组, 测定了血清 PON1 和脂质水平, 发现 LC 病人组血清 PON1 活性比对照组显著降低, $P = 0.001$; PON1/HDL 比率 LC 组亦显著降低(同比对照组), $P = 0.009$ 。在 LC 病人中癌转移状态和抽烟不影响血清 PON1 活性。Lee 等^[7]在 177 例 LC 病人的病例对照研究中, 亦得到类似的结果, 表明携带有 PON1 基因 Q/Q 表型的个体, 发生 LC 的危险性显著增加。

3. PON 和胃肠道肿瘤: 在两个病例对照研究中观察到^[8,9], 在胃或胰腺癌的病人中, 血清 PON 水平比健康对照低。L55M 单核苷酸多态性, 它导致在 PON1 基因第 3 外显子氨基酸的改变, 由于血中这个酶量减少, 致 PON 活性降低^[10]。Akçay 等^[9]在 20 例胰腺癌病人及 20 例年龄和性别匹配的健康对照中, 评价了血清 PON、HDL、LDL 及 VLDL 水平, 发现病人组比对照组血清 PON 水平降低, 血清 PON 和 HDL 水平间呈正相关。Akçay 等^[8]在 20 例胃癌病人及 20 例年龄和性别匹配的健康对照中, 也测定了血清 PON、HDL、LDL 和 VLDL 水平, 亦得到上述类似的发现。Krzystek - korpaczka 等^[11]报告, 在胃食管癌及相应的严重炎症和癌有关的贫血时, PON1 活性降低, 他们强调 PON1 降低表明淋巴结转移。

4. PON 和中枢神经系统肿瘤: Kafadar 等^[12]分析了 42 例高级别的神经胶质瘤和 42 例脑膜肿瘤中 PON192 多态性的分布, 并同 50 例健康对照组进行了比较, 同时测定了血清 PON 的活性。在两组肿瘤中, 血清 PON1 活性显著低于对照组, 但是在脑膜瘤和高级别的神经胶质瘤之间无差别。结果提示血清

PON1 可能涉及在抗氧化剂功能和脑肿瘤的肿瘤发生中。

5. PON 和卵巢恶性肿瘤: 在连续排卵时, 氧化应激增加卵巢上皮细胞 DNA 损伤的机会及恶变的可能。在夏威夷人群基于病例 - 对照研究^[13]中检查了两个普通的有功能的单核苷酸多态性(SNP), rs854560T > A 和 rs662A > G, 同卵巢上皮癌危险性之间的关系, PON1 同卵巢癌的危险性显著有关, 这个研究提供了一个证据, 两个 PON1SNP 同卵巢上皮癌的危险性有关。Camuzcuoglu 等^[14]在卵巢上皮癌病人和对照研究中, 测定了血清 PON 和芳香酯酶(ARE)活性, 发现卵巢上皮癌病人血清 PON 和 ARE 活性比对照组低, 在卵巢上皮癌的分期、分级及 CA - 125 水平和 PON 活性之间呈显著负相关。

6. PON 和乳腺癌: L55M SNP, 它导致 PON1 基因第 3 外显子中氨基酸的改变, 由于此酶在血中的量减少, 致 PON 活性较低。Stevens 等^[15]发现 MM 基因型多态性的妇女, 乳腺癌的发病率较高, 占 57%; 侵袭性乳腺癌的发病率较高, 占 85%。有 LM 基因型的个体 PON 活力水平在 LL 和 MM 个体之间。任何使用非类固醇抗炎药者均可使 L55M SNP 和乳腺癌发病率之间的关系显著改善。Blatter - Garin 等发现使用阿司匹林同血清 PON 活性水平增加有关。上述提到的研究都说明在癌发生中 PON 的作用, 它提供了涉及在恶性改变中洞察分子机制, 在高危人群中用提高 PON 的活性剂, 以及随后减轻恶性肿瘤痛苦的研究, 将帮助进一步证实 PON 的保护作用。

五、展 望

综上所述, 氧化应激对于癌发生是一个重要的病原学因素, 在人体内, PON 是内源性自由基清除剂, 对氧化应激起着重要的抗氧化剂作用。更好地理解此酶同调节环路一起的分子机制, 将帮助我们发展和利用 PON 的激动剂, 以加强此酶的抗氧化剂作用, 发展更有效的治疗方法, 将是 21 世纪的热门课题。

参考文献

- 1 Van Himbergen TM, Van Tits LJH, Roest M, *et al.* The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J M* 2006, 64(2): 34 - 38
- 2 Deakin S, Leviev I, Brulhart - Meynet MC, *et al.* Paraoxonase - 1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: a predominant role for polymorphic position - 107, implicating the SP1 transcription factor. *Biochem J*, 2003, 372(pt2): 643 - 649
- 3 Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, *et al.* Paraoxonase activity in hig

- density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Enoderinol Metabol*, 2005, 90(3):1728 – 1733
- 4 Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, *et al.* New paraoxonase 1 polymorphism 1102v and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(11):812 – 818
 - 5 Humbert R, Adler DA, Disteché CM, *et al.* The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*, 1993, 3(1):73 – 76
 - 6 Elkiran ET, Mar N, Aygen B, *et al.* Serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer*, 2007, 7:48
 - 7 Lee CH, Lee KY, Choe KH, *et al.* Effects of oxidative DNA damage induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and genetic polymorphism of the paraoxonase – 1 (PON1) gene on lung cancer. *J Prev Med Pub Health*, 2005, 38(3):345 – 350
 - 8 Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, *et al.* Serum paraoxonase levels in gastric cancer, *Hepatogastroenterology* 2003, 50 (Suppl2): cclxxiii – cclxxv
 - 9 Akcay MN, Polat MF, Yilmaz, *et al.* Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003, 50 (suppl2): ccxxv – ccxxvii
 - 10 Leveiev I, Deakin S, James RW. Decreased stability of the M54 iso-

- form of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res*, 2001, 42(4):528 – 535
- 11 Krzystek – korpacz M, Boehm D, Matusiewicz M, *et al.* Paraoxonase1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes – connection with inflammation. *Clin Biochem* 2008, 41(10 – 11):804 – 811
 - 12 Kafadar AM, Ergen A, Zeybek U, *et al.* Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct*, 2005, 24(5):455 – 460
 - 13 Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, *et al.* Genetic polymorphisms in the paraoxonase 1 gene and risk of ovarian epithelial carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2008, 17(8):2070 – 2077
 - 14 Camuzcuoglu H, Arioz DT, Toy H, *et al.* Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3):481 – 485
 - 15 Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, *et al.* Association of polymorphisms in the paraoxonase 1 gene with breast cancer incidence in the CPS – II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2006, 15(6):1226 – 1228

(收稿:2010 – 02 – 09)

(修回:2010 – 05 – 11)

(上接第 13 页)

c – Abl 的重要功能之一。c – Abl 通过与生长因子或者黏附受体相互作用来发挥重要的作用。研究表明成纤维细胞膜上的 PDGFR 激活可使 c – Abl 激酶活性提高。活化的 c – Abl 以依赖 PKC δ 的方式定位于线粒体,使线粒体膜通透性改变,释放出细胞色素 C 和凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF),线粒体膜电位丧失,引起细胞凋亡。Abl 激酶主要通过下列 3 条通路来存进细胞存活,抑制凋亡:(1) JAK/STAT5 通路,促进抗凋亡蛋白表达。(2) Raf $\rightarrow$ ERK 通路,促进抗凋亡蛋白表达。(3) PI3K/Akt 通路,抑制促凋亡因子活性。c – Abl 可能是内质网和线粒体凋亡信号通路相互交叉和联系的中介分子。目前 Abl 激酶在伊马替尼对胃肠间质瘤患者心脏毒性中的作用以及通过什么样的机制发挥作用,其他分子如 PDGFR 如何调控 Abl 的作用, Abl 在细胞中的亚定位与心脏毒性间的关系等问题尚不明确。需要下一步深入的研究来阐明。

参考文献

- 1 Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, *et al.* Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21:4342 – 4349
- 2 Maitland ML, Ratain MJ. Terminal ballistics of kinase inhibitors;

there are no magic bullets[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145:702 – 703

- 3 Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, *et al.* Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate[J]. *Nat Med*, 2006, 12:908 – 916
- 4 Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, *et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib[J]. *Lancet*, 2007, 370:2011 – 2019
- 5 Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7:332 – 344
- 6 Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, *et al.* Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Cancer*, 2008, 112:2500 – 2508
- 7 Gordon LI, Burke MA, Singh AT, *et al.* Blockade of the erbB2 receptor induces cardiomyocyte death through mitochondrial and reactive oxygen species – dependent pathways[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:2080 – 2087
- 8 Toth A, Nickson P, Mandl A, *et al.* Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2007, 7:205 – 218
- 9 Qi X, Vallentin A, Churchill E, Mochly – Rosen D. DeltaPKC participates in the endoplasmic reticulum stress – induced response in cultured cardiac myocytes and ischemic heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43:420 – 428

(收稿:2010 – 02 – 05)

(修回:2010 – 04 – 20)