

• 专题报道 •

精准氧化还原调控

陈 畅^{1,2}

(1. 中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 生命离不开氧, 氧化还原应激是细胞信号转导的重要调控方式, 介导衰老、神经退行性疾病、代谢病、肿瘤等许多生理和病理过程。氧化还原平衡调控是促进生命健康的重要方面。本文分析了抗氧化剂研发和应用中长期面临的挑战和背后的三方面主要原因: 对氧化还原应激的生理功能认识不足; 抗氧化过度, 引起还原应激; 抗氧化策略缺乏特异性和精准性。作者提出细胞和机体具有精准氧化还原属性, 抗氧化等氧化还原干预策略要考虑五个合适, 即: 合适的干预分子、时间、空间、水平、靶点, 简称“5R”原则 (right species、right time、right place、right level、right target)。精准氧化还原调控是未来发展方向, 精准氧化还原医药研发正在开启。

关键词: 氧化还原应激; 氧化应激; 还原应激; 氧化还原调控; 抗氧化剂; 精准氧化还原调控; 精准氧化还原医药; 5R

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2022)06-1541-03

Precision redox regulation

CHEN Chang^{1,2}

(1. National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Oxygen is vital for life. Redox stress is important in cell signal transduction, mediating many physiological and pathological processes such as aging, neurodegenerative diseases, metabolic diseases and tumors. Redox homeostasis maintenance is critical for promoting life health. In this paper, the lasting challenges during antioxidant research and development and the beyond main reasons were analyzed: including insufficient understanding of the physiological function of redox stress; excessive antioxidant, causing reductive stress; antioxidant strategies lacking specificity. Here the author proposed that cells and the body own precise redox nature, therefore, redox intervention strategies such as anti-oxidation should consider the "5R" principle, i.e. right species, right time, right place, right level, right target. Precision redox regulation is the future direction and precise redox medicine development is opening.

Key words: redox stress; oxidative stress; reductive stress; redox regulation; antioxidant; precision redox regulation; precision redox medicine; 5R

机体氧化还原应激异常是衰老及多种疾病的重要因素, 因此, 氧化还原调控成为延缓衰老及多种疾病干预的重要途径。然而, 抗氧化的成功临床应用至今仍

是很大挑战。如关于抗氧化剂在心血管健康方面的研究, HOPE 研究 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 中 9 541 被试每天服用 400 IU 维生素 E, 历经 4.5 年, 结果令人失望: 没有降低心血管发病率, 没有降低糖尿病并发症, 而且对于已有心血管病或糖尿病的人群风险更高^[1]。另外, 一项耗时更长、被试对象更多的关于维生素 E 的研究, 从 1992 到 2004 年, 38 176 名健康女性被试, 隔天服用 600 IU 维生素 E, 跟踪研究结果表明:

收稿日期: 2022-03-28; 修回日期: 2022-04-19.

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFA0504000); 国家自然科学基金资助项目 (91849203, 31570857); 中国科学院先导计划 (XDB39000000).

*通讯作者 Tel: 86-10-64888406, E-mail: changchen@moon.ibp.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0361

被试的糖尿病、癌症及心脏系统疾病发生没有下降^[2,3]。分析其失败背后可能原因,主要有三个方面:

原因一是对氧化还原应激的生理功能认识不足。氧化还原应激是细胞和机体应激反应的重要形式,通过氧化还原修饰特异调控生物大分子功能和信号转导及生理功能,氧化应激不等于氧化损伤。如果把正常的氧化应激当做氧化损伤来抗氧化,就达不到预想效果。如锻炼使肌肉线粒体产生活性氧促进线粒体新生,增进健康。应用抗氧化剂维生素C则抑制锻炼诱导的线粒体新生,抑制锻炼带来的耐力增强^[4]。人群试验也证明锻炼同时给予抗氧化剂抑制了锻炼给人带来的促进健康效应^[5]。本课题组最近的研究也发现,在线虫模型中锻炼能增加肌肉内质网氧化力,缓解衰老过程的内质网还原应激,从而促进健康衰老^[6]。

原因二是抗氧化过度,引起还原应激 (reductive stress),结果适得其反。典型例证就是转录因子 Nrf2 (NF-E2-related factor 2) 的过度激活带来的不良反应。Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) 作为 Nrf2 调控分子,与其结合促进其降解。研究发现,Keap1 基因敲除小鼠导致过多 Nrf2 进入细胞核,引起还原应激,小鼠不能存活;而同时敲除 Nrf2 解除其过度激活导致的还原应激,可以保持小鼠存活^[7]。另一项研究报告 Nrf2 激活抑制 Bach1 降解,促进肺癌转移^[8]。同样,研究发现抗氧化剂也能通过增加 Bach1 稳定性促进肺癌转移^[9]。可见,过度抗氧化也会带来风险。

原因三是抗氧化策略缺乏特异性,这也是最根本、最普遍的原因。设计抗氧化策略之前,是否考虑如下相关问题:① 抗氧化干预是针对什么氧化还原活性分子 (species)? 活性氧、活性氮或其他原子为中心的活性粒子反应活性和功能等可能很不相同,干预的结果亦不同。很多抗氧化策略只说明清除 ROS (reactive oxygen species),越来越多氧化还原生物学领域专家提出不能再用 ROS 笼统描述氧化还原分子,而需要指明是哪一种特定氧化还原分子^[10]。② 在什么时程干预 (time)? 研究表明,生物体在不同的细胞周期、昼夜节律、不同季节、生命不同阶段或疾病的不同进程,氧化还原状态均不同,如 ApoE 4/4 和 ApoE 3/4-基因携带者是一类患阿尔茨海默症 (AD) 的高风险人群,这些患者在发展为 AD 之前体内均为显著还原应激状态,推测这类 AD 患者发病进程与还原应激密切相关^[11],提示不同干预时机应该采取不同干预策略,才能取得理想干预效果。③ 对什么组织、细胞或细胞器进行氧化还原干预 (place)? 一个细胞内的不同细胞器氧化还原状态差别很大,内质网和细胞膜比较偏氧化,细胞质比较偏还原,因此,对一个细胞进行氧化还原调控都要

考虑到细胞器的特异性,不同细胞和不同组织差别就更要考虑。④ 干预到什么水平 (level)? 氧化还原应激有的在生理水平发挥信号作用,有的可能在病理水平发挥损伤作用,前者称为 oxidative eustress,后者称为 oxidative distress,要针对不同情况采取不同调控策略^[12]。⑤ 特异的干预靶点是什么 (target)? 氧化还原调控是一个网络,氧化还原活性小分子通过氧化还原修饰特异调控不同生物大分子功能,研究者不仅要检测氧化还原水平变化,更要进一步研究这些小分子的作用靶点是什么。明确特异功能靶点进行精准调控非常重要。此外,不同个体氧化还原的基础特征也会有很多不同,抗氧化应用效果会非常不同,这也是很多抗氧化剂应用结果不一的重要原因。

针对上述三方面原因,未来氧化还原调控策略要利于行使氧化还原应激介导的生理功能,要避免过度抗氧化及还原应激造成氧化还原损伤,要充分考虑氧化还原调控的特异性。经过长期的思考和文献调研,本课题组提出了精准氧化还原 (precision redox) 的概念,提出细胞和机体具有精准氧化还原属性,并在此基础上提出精准氧化还原调控的 5R 原则,即氧化还原调控要做到 right species、right time、right place、right level 和 right target,精准氧化还原调控是未来抗氧化药物发展的关键^[13]。

Right species 意指选择正确的氧化还原分子进行干预,可以针对活性氧和活性氮等氧化还原活性小分子,也可以针对氧化还原酶等大分子。Right time 意指选择正确的时间和特定的生物过程进行氧化还原干预,如针对衰老不同阶段或疾病的不同进程,氧化还原干预策略都可能不同。Right place 意指氧化还原干预的部位要精准,精准到组织、细胞甚至细胞器。Right level 意指氧化还原干预的水平和程度要合适,促进生理功能的要有利于维持其信号水平,利用氧化还原杀伤作用时要达到氧化损伤水平。Right target 意指要有精准的氧化还原干预靶点和对象,蛋白、脂类和核酸的氧化还原干预有很多不同,对不同个体的干预也效果不同。本研究团队的近期研究^[14]表明,衰老过程中内质网还原应激促进了衰老;而通过特异精准地提高内质网氧化力成功延缓了细胞衰老,为基于精确氧化还原调控的抗衰老的理论提供了一个范例。未来要实现精准氧化还原调控,需要发展精准的检测氧化还原状态的方法和氧化还原状态的定量系统评估方法^[15]。最近发表的工作对心肌缺血再灌过程进行了 22 个参数的 redox profiling 的分析,更全面地反映了氧化还原变化特征,代表了未来氧化还原状态评价的趋势^[16]。

Sies 等^[10]在其最近的综述中引用本课题组的关于

精准氧化还原调控文章并指出“a horizon is opening for ‘precision redox medicine’”。是的, 精准氧化还原调控正开启! 相信随着氧化还原生物学与医学的基础研究深入及氧化还原在体定量检测等技术方法发展, 随着多种生命科学技术的发展和对生命体和生命过程的氧化还原精准属性的认识深入, 精准氧化还原调控必将真正在促进生命健康方面成功发挥作用。

References

- [1] Blum S, Vardi M, Levy NS, et al. The effect of vitamin E supplementation on cardiovascular risk in diabetic individuals with different haptoglobin phenotypes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 25-27.
- [2] Liu S, Lee IM, Song Y, et al. Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the women's health study randomized controlled trial [J]. *Diabetes*, 2006, 55: 2856-2862.
- [3] Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine* [M]. New York: Oxford University Press, 2015: 188.
- [4] Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 142-149.
- [5] Ristow M, Zarse K, Oberbach A, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2009, 106: 8665-8670.
- [6] Wang YY, Qiao XH, Shi C, et al. Exercise alleviates ER reductive stress and promotes healthy aging [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2022, 49: 444-453.
- [7] Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation [J]. *Nat Genet*, 2003, 35: 238-245.
- [8] Lignitto L, LeBoeuf SE, Homer H, et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1 [J]. *Cell*, 2019, 178: 316-329.e18.
- [9] Wiel C, Le Gal K, Ibrahim MX, et al. Bach1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis [J]. *Cell*, 2019, 178: 330-345.e22.
- [10] Sies H, Belousov VV, Chandel NS, et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022. DOI: 10.1038/s41580-022-00456-z.
- [11] Badía MC, Giraldo E, Dasí F, et al. Reductive stress in young healthy individuals at risk of Alzheimer disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 274-279.
- [12] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 363-383.
- [13] Meng J, Lv Z, Zhang Y, et al. Precision redox: the key for antioxidant pharmacology [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34: 1069-1082.
- [14] Qiao X, Zhang Y, Ye A, et al. ER reductive stress caused by Ero1 α S-nitrosation accelerates senescence [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 165-178.
- [15] Hu MX, Zhang X, Chen C. Cell redox regulation and aging [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2014, 41: 288-294.
- [16] Cai WB, Zhao YJ, Liu L, et al. Redox environment metabolomic evaluation (REME) of the heart after myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 7-18.