



## QSOX (quiescina/sulfidril oxidase): Função biológica?

*QSOX (quiescin/sulfhydryl oxidase): Biological function?*

Chelin Auswaldt Steclan<sup>[a]</sup>, Lia Sumie Nakao<sup>[b]</sup>

### Resumo

Os mecanismos moleculares que controlam as funções proteicas têm sido um campo de ampla pesquisa e novos conhecimentos. Sabe-se já que há mecanismos de controle pela oxirredução de aminoácidos específicos em sítios proteicos sensíveis a tal modificação. A inserção de ligações dissulfeto, inter e/ou intracadeia, está entre essas modificações que podem ser responsáveis pelo controle funcional de diversas proteínas, como a insulina. As reações oxirredutases são catalisadas, principalmente, por membros da família PDI. A QSOX, uma quiescina/sulfidril oxidase, realiza a inserção de pontes dissulfeto em proteínas maduras e nascentes, por meio da redução do oxigênio molecular a peróxido de hidrogênio. O papel biológico dessa enzima permanece obscuro, contudo a literatura propõe a atuação em ambientes intra e extracelular, participando, por exemplo, do dobramento de moléculas da matriz extracelular, e possivelmente ativando vias de sinalização responsáveis pela sobrevivência celular. Nosso grupo de pesquisa tem como intuito desvendar alguns possíveis substratos e mecanismos biológicos dessa proteína *in vitro*.

**Palavras-chave:** Tiol proteínas. Oxirredução. Dobramento. Quiescina/sulfidril oxidase.

### Abstract

*The molecular mechanisms that control protein functions have been a field of extensive research and new knowledge. It is known that there are control mechanisms for the oxyreduction of specific amino acids in protein-sensitive sites such modification. The introduction of disulfide bonds, inter- and/or intrachain, is between these modifications may be responsible for the functional control of various proteins, e.g. insulin. Oxyreductases reactions are catalyzed mainly by family members PDI, are crucial to the performance of these reactions of oxyreduction. The QSOX, quiescin sulfhydryl oxidase, performs the insertion of disulfide bonds in nascent and mature proteins through the reduction of molecular oxygen to hydrogen peroxide. The biological role of this enzyme remains unclear, however the literature suggests a role in intra- and extracellular environments, participating, for example, the folding of extracellular matrix molecules, and possibly by activating signaling pathways responsible for cell survival. Our research group intends to understand some possible biological substrates and mechanisms of this protein in vitro.*

**Keywords:** Thiol proteins. Oxyreduction. Folding. Quiescin/sulfhydryl oxidase.



- <sup>[a]</sup> Bióloga formada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), doutoranda pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), professora colaboradora da Fundação Universidade do Contestado (SC), Mafra, SC - Brasil, e-mail: chelin\_steclan@yahoo.com.br
- <sup>[b]</sup> Química formada pela Universidade de São Paulo (USP), professora adjunta da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: lia.nakao@ufpr.br

Recebido: 25/05/2012  
Received: 05/25/2012

Aprovado: 10/07/2012  
Approved: 07/10/2012

## Bioprocessos redox

Vários mecanismos de sobrevivência celular são regulados por processos redox, que envolvem a oxidação/redução de diversas proteínas-chave, as quais, por sua vez, podem ter suas funções reguladas, e são por isso chamadas de *tióis*, proteínas passíveis de regulação redox (Ghezzi, 2005; Trachootham, Ogasawara, Del Valle & Huang, 2008). Estudos atuais buscam incessantemente o entendimento de como o distúrbio na homeostase redox pode afetar a morte celular e contribuir para o desenvolvimento de doenças como as degenerativas e o câncer. Os mecanismos de regulação redox envolvidos são exclusivos de proteínas reversivelmente sensíveis à oxirredução intracelular e/ou extracelular, as quais possuem resíduos de aminoácidos, ou cofatores, suscetíveis à oxirredução, sendo os resíduos de aminoácidos metionina, triptofano, fenilalanina, tirosina e cisteína os mais facilmente oxidáveis (Chiarugi & Fiaschi, 2007; Lahav, et al. 2002). Tais proteínas caracterizam-se como elementos-chave em processos de sinalização e comunicação celular, pois suportam uma regulação dinâmica de sua estrutura e função (Clavreul, Adachi, Pimental, Ido, Schoneich & Cohen, 2006; Jones & Go, 2010).

Dentre os mecanismos redox capazes de controlar funções proteicas estão a S-nitrosação/de-nitrosação, glutationilação e ligações dissulfetos (Broillet, 1999; Bulleid & Ellgaard, 2011; Ghezzi, 2005; Silva, Netto, Discola, Piassa-Filho, Pimenta, Bárcena, et al. 2008). Em processos de nitrosação há a ligação enzimaticamente catalisada de um grupo óxido nítrico (NO) a um metal ou tiolato em resíduos de cisteína de peptídeos e proteínas, mecanismo que, por exemplo, regula a atividade catalítica da proteína caspase 3 citosólica (Benhar, Forrester, Hess & Stampler, 2008) e da proteína dissulfeto isomerase (PDI) (Uehara Nakamura, Yao, Shi, Gu, Ma, et al. 2006). Já a formação de dissulfetos envolve a oxidação de cisteínas a ácido sulfênico ou outras formas mais oxidadas por ligações intra ou intermoleculares ou, ainda, a dissulfetos mistos em que o outro componente geralmente é a GSH. Esse mecanismo, assim como os descritos anteriormente, podem ser reversivelmente reduzidos, o que propicia uma regulação redox do tipo “liga/desliga” (Bulleid & Ellgaard, 2011; Sevier & Kaiser, 2006).

A importância de ligações dissulfeto tem sido discutida há pelo menos três décadas, especialmente pelo desenvolvimento de técnicas para detecção e mensuração de tióis e enzimas envolvidas em

diversos processos metabólicos, como em estudos sobre o metabolismo de hormônios polipeptídeos, especificamente as vias de degradação da insulina (Freedman, 1978; Noiva, 1999; Ziegler, 1985). Nos dias atuais, sabe-se que a catálise direta ou indireta de dissulfetos é crucial para a conformação tridimensional e papel biológico de vários polipeptídeos. Dentre as moléculas passíveis de modificações redox, estão anticorpos, canais e receptores de membrana plasmática, assim como proteínas da matriz extracelular (Bulleid & Ellgaard, 2011; Hogg, 2003). Esse arranjo estrutural e conformação final são dados desde o alongamento da estrutura primária e secundária da cadeia polipeptídica até as modificações pós-tradicionais, que podem envolver formação de dissulfetos intra e/ou intercadeias, em regiões intra ou extracelulares (Wedemeier, Welker, Narayan, Scheraga, 2000). Dissulfetos oferecem várias vantagens importantes, por exemplo, o fato de serem modificações localizadas, mudanças estruturais bem definidas, serem estáveis e reversíveis, todas implicando em alterações funcionais significantes, intervindo em outras interações moleculares (Bulleid & Ellgaard, 2011; Giles, Watts, Giles, Fry, Littlechild & Jacob, 2003).

A rota de biossíntese dos dissulfetos ocorre em meio intra e/ou extracelular, sendo que na via intracelular a organela responsável por acomodar a oxirredução de grupos tióis a dissulfeto é no lúmen do retículo endoplasmático (RE) e espaço intermembrana na mitocôndria em eucariotos, e no espaço periplasmático de procariotos (Bulleid & Ellgaard, 2011; Herrmann & Riemer, 2012; Kadokura, Katzen & Beckwith, 2003; Sevier & Kaiser, 2006). Em sua grande maioria, as proteínas *endoplasmic reticulum oxidoreductin 1* (Ero1) e *essencial for respiration and viability 2* (Erv2) (flavoproteínas associadas à membrana) geram pontes dissulfeto pela transferência a proteínas PDI, responsáveis pela direta introdução de dissulfetos em proteínas nascentes, à custa da redução do oxigênio molecular (Bulleid & Ellgaard, 2011). Outras vias menos caracterizadas envolvem outras proteínas, como as peroxidases dissulfeto isomerases do RE e a quiescina/sulfidril oxidase difusamente localizada.

As quiescina/sulfidril oxidases (QSOX) foram revisitadas em 1979 por Ostrowski e colaboradores por meio do estudo de proteínas secretadas no líquido seminal de rato, os quais visavam encontrar potenciais marcadores endógenos com ação andrógona, a que subsequentemente identificaram-na como

sulfidril oxidase (Ostrowski, Kistler & Kistler, 1979a). No ano seguinte a essa descoberta, constatou-se que estas sulfidril oxidases eram flavoproteínas, as quais detinham intensa atividade oxidase no líquido seminal (Ostrowski, Kistler & Williams-Ashman, 1979b; Ostrowski & Kistler, 1980).

Diante dos recentes dados da literatura, sabe-se que a quiescina/sulfidril oxidase (QSOX) são tiol oxidases dependentes de flavina adenina dinucleotídeo (FAD) que catalisam, por uma série de reações de troca tiol-dissulfeto, a oxidação de di(tióis) a dissulfeto com a redução concomitante de oxigênio molecular a peróxido de hidrogênio (reação 1) principalmente encontradas no retículo endoplasmático granular (Alon, Heckler, Thorpe & Fass, 2010; Kodali & Thorpe, 2010; Heckler, Rancy, Kodali & Thorpe, 2008; Rajé & Thorpe, 2003; Thorpe, Hooper, Rajé, Glynn, Burnside, Turi, et al. 2002).

Em mamíferos, existem dois genes para QSOX, os quais originam a forma QSOX1 (mais abundante), e a forma QSOX2 ou QSOXN, caracterizada inicialmente em células de neuroblastoma (Wittke, et al. 2003). Estruturalmente, a proteína QSOX é composta por um domínio tiorredoxina (Trx) na porção N-terminal, seguido de um domínio espaçador característico de QSOX, e um domínio *Erv/ augmenter of liver regeneration* (Alr) na porção C-terminal, sendo este último domínio o que contém o sítio de ligação a FAD, e especula-se que essa proteína, assim como *Erv*, tem uma estrutura de pseudodímero de cadeia simples, e que pode ter origens comuns com proteínas primordiais ligantes de metal. Entretanto, sabe-se que há uma significativa diferença entre o domínio ligante de FAD da QSOX e determinadas *Erv*, sendo o sítio catalítico da QSOX estericamente mais acessível que o da *Erv* (Alon, et al. 2010).

O gene QSOX1 pode sofrer processamento alternativo do RNA mensageiro (RNAm), levando a formação de duas isoformas de QSOX1, uma isoforma longa, com um domínio transmembrânico na porção C-terminal (Chakravarthi, Jessop, Willer, Stirling, Bulleid, 2007), e uma isoforma curta, solúvel e produzida pela perda do domínio transmembrana (Radom, et al. 2006). A isoforma longa da QSOX1 localiza-se no complexo de Golgi e RE, provavelmente participando do dobramento oxidativo intracelular de proteínas (Chakravarti, et al. 2007). A segunda forma do gene QSOX, QSOXN ou QSOX2 foi caracterizada em células de neuroblastoma humano, em que parece ser associada a um fenótipo pró-apoptótico (Wittke,

et al. 2003). A expressão da QSOXN demonstra ser bem menor do que a de QSOX1 na maioria dos tecidos (Coppock & Thorpe, 2006).

A expressão de QSOX1 já foi demonstrada em diversos ambientes, como trato reprodutor masculino (Benayoun, et al. 2001; Ostrowski & Kestler, 1980), fibroblastos de pulmão (Coppock, et al. 1993), tecido uterino (Musard, et al. 2001), ilhotas de Langerhans, glândula parótida, glândulas apócrinas da pele, células no intestino que secretam peptídeos e proteínas (Coppock & Thorpe, 2006), cérebro, epiderme (Matsuba, et al. 2002), glândula sebácea, placenta (Thorpe & Coppock, 2007) e leite bovino (Jaje, et al. 2007). Nosso grupo demonstrou que a QSOX1 está presente em soro fetal bovino (Zanata Luvizon, Batista, Ikegami, Pedrosa, Souza, et al. 2005), assim como em tecidos fetais derivados dos folhetos mesodérmico e ectodérmico (Portes et al., 2008). Nesse trabalho (Portes, et al. 2008), mostramos, ainda, que a expressão dessa enzima em tecidos epiteliais aumenta durante o desenvolvimento fetal, indicando um papel regulatório na programação embriogênica.

Apesar de existirem muitos dados sobre a expressão e localização da QSOX, seus papéis biológicos ainda não foram estabelecidos. Contudo, é conhecida a associação entre expressão de QSOX1 e inibição da proliferação de diversas células (Hellebrekers, et al. 2007; Musard, et al. 2001). Enquanto QSOX2 foi descrita como pró-apoptótica (Wittke, Wedemeyer, Pillmann, Savelyeva, Westermann & Schwab, 2003), a QSOX1 foi recentemente descrita tanto como anti-apoptótica e antigigênica (Andrade, Stolf, Debbas, Rosa, Kalil, Coelho, et al. 2011; Morel Adami, Musard, Duval, Radom & Jouvenot, 2007), quanto pró-apoptótica pela ativação das metaloproteases de matriz extracelular (MMP) -2 e -9 (Katchman, Antwi, Hostetter, Demeure, Watanabe, Decker, et al. 2011). De fato, baseado na reação catalítica e na sua localização intra-(RE e Golgi) e extracelular, é bem aceito que a QSOX1 esteja envolvida no dobramento oxidativo de proteínas nascentes (QSOX1 intracelular) e na organização e/ou reorganização da matriz extracelular (QSOX1 extracelular), atuando possivelmente em processos de sinalização intra e extracelular.

A isoforma mais abundante da QSOX1 é a secretada (isoforma curta) (Hooper, Joneja, White & Thorpe, 1996; Ostrowski & Kistler, 1980; Zanata, et al. 2005). Para esse ambiente, a literatura propõe funções antimicrobianas, ao produzir peróxido de hidrogênio, e funções relacionadas à geração de estruturas

proteínas ligadas/estabilizadas por pontes dissulfeto. Entre elas, estruturas que sejam muito grandes para serem montadas intracelularmente ou, ainda, dobramentos oxidativos proteicos que sejam finalizados no meio extracelular (Heckler, et al. 2008). Sabe-se que a expressão de QSOX1 acompanha a expressão de várias proteínas de matriz extracelular, como subunidades de colágeno, decorina (Coppock, et al. 1993) e lisil oxidase (Heckler, et al. 2008).

Interessantemente, foi sugerido que a montagem de partículas da lipoproteína (a) seja mediada por um tiol oxidase extracelular que não a PDI (proteína dissulfeto isomerase) (Becker, Nesheim & Koschinsky, 2006). Além disso, diversas proteínas de superfície celular são reguladas pelo estado de oxidação de seus tióis voltados para o lado extracelular (Gelderman, Hultqvist, Holmberg, Olofsson, & Holmdahl, 2006; Jiang Fitzgerald, Grant & Hogg, 1999; Laragione, Bonetto, Casoni, Massignan, Bianchi, Gianazza, et al. 2003; Sahaf, Heydari & Herzenberg, 2005). Embora ainda não seja bem conhecido, é possível que tal estado seja controlado pelo ambiente ou por proteínas extracelulares (Sahaf, et al. 2005), particularmente os tióis participantes de dissulfetos alostéricos (Chen & Hogg, 2006), encontrados em integrinas e outras proteínas de superfície celular (Jordan & Gibbins, 2006).

O arranjo estrutural da MEC por meio da remodelação e neossíntese de moléculas pré-existentes pode determinar o comprometimento celular em diversas situações fisiológicas e patológicas, como o crescimento e a progressão tumoral (Kaspar, Zardi & Neri, 2006). Sabe-se, também, que em linhagem celular de neuroblastoma o arranjo estrutural do colágeno tipo IV, que possibilita a modulação na expressão de integrinas, é um importante ligante para a metaloprotease 2 (Tzinia Kitsiou, Talamagas, Georgopoulos & Tsilibary, 2002). Sendo assim, nosso grupo investiga os possíveis papéis biológicos da QSOX1 (isoforma curta) sobre processos de proliferação e diferenciação celular, envolvendo ou não componentes da MEC, visto que, dentre os possíveis papéis levantados pela literatura para a QSOX, está a sua participação no dobramento final de diversas proteínas em meios intra e extracelular.

## Referências

- Alon, A., Heckler, E., Thorpe, C., & Fass, D. (2010). QSOX contains a pseudo-dimer of functional and degenerate sulfhydryl oxidase domains. *FEBS Letters*, *584*(8), 1521-1525. doi:10.1016/j.febslet.2010.03.001.
- Andrade, C. R., Stolf, B. S., Debbas, V., Rosa, D. S., Kalil, J., Coelho, V. et al. (2011). Quiescin sulfhydryl oxidase (QSOX) is expressed in the human atheroma core: Possible role in apoptosis. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, *47*(10), 716-727. doi:10.1007/s11626-011-9461-0.
- Becker, L., Nesheim, M. E., & Koschinsky, M. L. (2006). Catalysis of covalent Lp(a) assembly: Evidence for an extracellular enzyme activity that enhances disulfide bond formation. *Biochemistry*, *45*(32), 9919-9928. doi:10.1021/bi060283t.
- Benayoun, B., Esnard-Fève, A., Castella, S. Courty, Y., & Esnard, F. J. (2001). Rat seminal vesicle FAD-dependent Sulfhydryl Oxidase. *The Journal of Biological Chemistry*, *276*(17), 13830-13837. PMID:11278790.
- Benhar, M., Forrester, M. T., Hess, D. T., & Stamler, J. S. (2008). Regulated protein denitrosylation by cytosolic and mitochondrial thioredoxins. *Science*, *320*(5879), 1050-1054. doi:10.1126/science.1158265.
- Broillet, M. C. (1999). S-nitrosylation of proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *55*(8-9), 1036-1042. doi:10.1007/s000180050354.
- Bulleid, N. J., & Ellgaard, L. (2011). Multiple ways to make disulfides. *Trends in Biochemical Sciences*, *36*(9), 487-492. doi:10.1016/j.tibs.2011.05.004.
- Chakravarthi, S., Jessop, C. E., Willer, M., Stirling, C. J., & Bulleid, N. J. (2007). Intracellular catalysis of disulfide bond formation by the human sulfhydryl oxidase, QSOX1. *Biochemical Journal - BJ Central*, *404*(3), 403-411. doi:10.1042/BJ20061510.
- Chen, V. M., & Hogg, P. J. (2006). Allosteric disulfide bonds in thrombosis and thrombolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(12), 2533-2541. PMID: 17002656.
- Chiarugi, P., & Fiaschi, T. (2007). Redox signaling in anchorage-dependent cell growth. *Cell Signal*, *19*(4), 672-682. doi:10.1016/j.cellsig.2006.11.009.
- Clavreul, N., Adachi, T., Pimental, D. R., Ido, Y., Schoneich, C., & Cohen, R.A. (2006). S-glutathiolation by peroxynitrite of p21ras at cysteine-118 mediates its direct activation and downstream signaling in endothelial cells. *FASEB J.*, *20*(3), 518-520. PMID:16415107.
- Coppock, D. L., Kopman, C., Scandalis, S., & Gilleran, S. (1993). Preferential gene expression in quiescent human lung fibroblasts. *Cell Growth & Differentiation*, *4*(6), 483-493. PMID:8396966.



- Coppock, D. L., & Thorpe, C. (2006). Multidomain flavina-dependent sulfhydryl oxidases. *Antioxid Redox Signal*, 8(3-4), 300-311.
- Freedman, R. B. (1978). How many distinct enzymes are responsible for the several cellular processes involving thiol protein disulphide interchange? *FEBS Letters*, 97(2), 201-210. doi:10.1016/0014-5793(79)80085-X.
- Gelderman, K. A., Hultqvist, M., Holmberg, J., Olofsson, P., & Holmdahl, R. (2006). T cell surface redox levels determine T cell reactivity and arthritis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(34), 12831-12836. doi:10.1073/pnas.06045711103.
- Ghezzi, P. (2005). Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochemical Society Transactions*, 33(Pt 6), 1378-1381. doi:10.1042/BST20051378.
- Giles, N. M., Watts, A. B., Giles, G. I., Fry, F. H., Littlechild, J. A., & Jacob, C. (2003). Metal and redox modulation review of cysteine protein function. *Chemistry & Biology*, 10(8), 677-693.
- Heckler, E. J., Rancy, P. C., Kodali, V. K., & Thorpe, C. (2008). Generating disulfides with the Quiescin-sulfhydryl oxidases. *Biochim Biophys Acta*, 1783(4), 567-577. doi:10.1016/j.bbamcr.2007.10.002.
- Hellebrekers, D. M., Melotte, V., Viré, E., Langenkamp, E., Molema, G., Fuks, F. et al (2007). Identification of epigenetically silenced genes in tumor endothelial cells. *Cancer Research*, 67(9), 4138-4148. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3032.
- Herrmann, J. M., & Riemer, J. (2012). Mitochondrial disulfide relay: Redox-regulated protein import into the intermembrane space. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(7), 4426-4433. doi:10.1074/jbc.R111.270678.
- Hogg, P. J. (2003). Disulfide bonds as switches for protein function. *Trends in Biochemical Sciences*, 28(4), 210-214. doi:10.1016/S0968-0004(03)00057-4.
- Hooper, K. L., Joneja, B., White, H. B., & Thorpe, C. J. (1996). A Sulfhydryl Oxidase from Chichen Egg White. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(48), p. 30510-05116. doi:10.1074/jbc.271.48.30510.
- Jaje, L., Wolcott, H. N., Fadugba, O., Cripps, D., Yang, A. J., Mather, I. H. et al. (2007). A Flavin-Dependent Sulfhydryl Oxidase in Bovine Milk. *Biochemistry*, 46, 13031-13040. doi:10.1021/bi7016975.
- Jiang, X. M., Fitzgerald, M., Grant, C. M., & Hogg, P. J. (1999). Redox control of exofacial protein thiols/disulfides by protein disulfide isomerase. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(4), 2416-2423. doi:10.1074/jbc.274.4.2416.
- Jones, D. P., & Go, Y. M. (2010). Redox compartmentalization and cellular stress. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(Suppl 2), 116-125. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01266.x.
- Jordan, P. A., & Gibbins, J. M. (2006). Extracellular disulfide exchange and the regulation of cellular function. *Antioxid Redox Signal*, 8(3-4), 312-324. doi:10.1089/ars.2006.8.312.
- Kadokura, H., Katzen, F., & Beckwith, J. (2003). Protein disulfide bond formation in prokaryotes. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 111-135.
- Kaspar, M., Zardi, L., & Neri, D. (2006). Fibronectin as target for tumor therapy. *International Journal of Cancer*, 118(6), 1331-1339. doi:10.1002/ijc.21677.
- Katchman, B. A., Antwi, K., Hostetter, G., Demeure, M. J., Watanabe, A., Decker, G. A. et al (2011). Quiescin Sulfhydryl Oxidase 1 (QSOX1) Promotes Invasion of Pancreatic Tumor cells Mediated by Matrix Metalloproteinases. *Molecular Cancer Research*, 9(12), 1621-1631. doi:10.1158/1541-7786.MCR-11-0018.
- Kodali, V. K., & Thorpe, C. (2010). Oxidative Protein Folding and the Quiescin-Sulfhydryl Oxidase Family of Flavoproteins. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(8), 1217-1230. doi:10.1089/ars.2010.3098.
- Lahav, L., Jurk, K., Hess, O., Barnes, M. J., Farndale, R. W., Luboshitz, J. et al. (2002). Sustained integrin ligation involves extracellular free sulfhydryls and enzymatically catalyzed disulfide exchange. *Blood*, 100(7), 2472-2478. doi:10.1182/blood-2001-12-0339.
- Laragione, T., Bonetto, V., Casoni, F., Massignan, T., Bianchi, G., Gianazza, E. et al. (2003). Redox regulation of surface protein thiols: Identification of integrin alpha-4 as a molecular target by using redox proteomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25), 14737-14741. doi:10.1073/pnas.2434516100.

- Matsuba, S., Suga, Y., Ishidoh, K., Hashimoto, Y., Takamori, K., Kominami, E. et al. (2002). Sulfhydryl oxidase (SOx) from mouse epidermis: Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of recombinant protein in the cultured cells. *Journal of Dermatological Science*, 30(1), 50-62. doi:10.1016/S0923-1811(02)00061-0.
- Morel, C., Adami, P., Musard, J-F, Duval, D., Radom, J., & Jouvenot, M. (2007). Involvement of sulfhydryl oxidase QSOX1 in the protection of cells against oxidative stress-induced apoptosis. *Experimental Cell Research*, 313(19), 3971-3982. doi:10.1016/j.yexcr.2007.09.003.
- Musard, J-F, Sallot, M., Dulieu, P., Fraichard, A., Ordener, C., Remy-Martin, J. P. et al (2001). Identification and expression of a new sulfhydryl oxidase Sox-3 during the cell cycle and the estrus cycle in uterine cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 287(1), 83-91. doi:10.1006/bbrc.2001.5440.
- Noiva, R. (1999). Protein disulfide isomerase: The multifunctional redox chaperone of the endoplasmic reticulum. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 10(5), 481-493. doi:10.1006/scdb.1999.0319.
- Ostrowski, W. S., & Kistler, W. S. (1980). Properties of a flavoprotein sulfhydryl oxidase from rat seminal vesicle secretion. *Biochemistry*, 19(12), 2639-45. doi:10.1021/bi00553a016.
- Ostrowski, M. C., Kistler, M. K., & Kistler, W. S. (1979a). Purification and cell-free synthesis of a major protein from rat seminal vesicle secretion. A potential marker for androgen action. *Journal of Biological Chemistry*, 254(2), 383-390. PMID:762067.
- Ostrowski, M. C., Kistler, W. S., & Williams-Ashman, H. G. (1979b). A flavoprotein responsible for the intense sulfhydryl oxidase activity of rat seminal vesicle secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 87(1), 171-176.
- Portes, K. F., Ikegami, C. M., Getz, J., Martins, A. P., Noronha, L., Zischler, L. F. et al. (2008). Tissue distribution of quiescin Q6/sulfhydryl oxidase (QSOX) in development mouse. *Journal of molecular histology*, 39(2), 217-225. doi:10.1007/s10735-007-9156-8.
- Radom, J., Colin, D., Thiebault, F., Dognin-Bergeret, M., Mairet-Coello, G., Esnard-Feve, A. et al. (2006). Identification and expression of a new splicing variant of FAD-sulfhydryl oxidase in adult rat brain. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1759(5), 225-233. doi:10.1016/j.bbaexp.2006.04.008.
- Raje, S., & Thorpe, C. (2003). Inter-domain redox communication in flavoenzymes of the quiescin/sulfhydryl oxidase family: Role of a thioredoxin domain in disulfide bond formation. *Biochemistry*, 42(15), 4560-4568. doi:10.1021/bi030003z.
- Sahaf, B., Heydari, K., & Herzenberg, L. A. (2005). The extracellular microenvironment plays a key role in regulating the redox status of cell surface protein in HIV-infected subjects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 434(1), 26-32. doi:10.1016/j.abb.2004.11.015.
- Sevier, C. S., & Kaiser, C. A. (2006). Conservation and diversity of the cellular disulfide bond formation pathways. *Antioxidants & Redox Signaling*, (5-6), 797-811. doi:10.1089/ars.2006.8.797.
- Silva, G. M., Netto, L. E., Discola, K. F., Piassa-Filho, G. M., Pimenta, D. C., Bárcena, J. A. et al. (2008). Role of glutaredoxin 2 and cytosolic thioredoxins in cysteinyl-based redox modification of the 20S proteasome. *FEBS Journal*, 275(11), 2942-2955. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06441.x.
- Thorpe, C., & Coppock, D. L. (2007). Generating disulfides in multicellular organisms: Emerging roles for a new flavoprotein family. *Journal of Biological Chemistry*, 282(19), 13929-33.
- Thorpe, C., Hooper, K. L., Raje, S., Glynn, N. M., Burnside, J., Turi, G. K. et al. (2002). Sulfhydryl oxidases: Emerging catalysts of protein disulfide bond formation in eukaryotes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 405(1), 1-12. doi:10.1016/S0003-9861(02)00337-5.
- Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M. A., Nilsa, R. D., & Huang, P. (2008). Redox regulation of cell survival. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(8), 1343-1374. doi:10.1089/ars.2007.1957.
- Tzinia, A. K., Kitsiou, P. V., Talamagas, A. A., Georgopoulos, A., Tsilibary, E. C. (2002). Effects of collagen IV on neuroblastoma cell matrix-related functions. *Experimental Cell Research*, 274(2), 169-177. doi:10.1006/excr.2001.5463.

- Uehara, T., Nakamura, T., Yao, D., Shi, Z. Q., Gu, Z., Ma, Y. et al. (2006). S-Nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*, 441(7092), 513-517. doi:10.1038/nature04782.
- Wedemeyer, W. J., Welker, E., Narayan, M., & Scheraga, H. A. (2000). Disulfide bonds and protein folding. *Biochemistry*, 39(15), 4207-4215. doi:10.1021/bi992922o.
- Wittke, I., Wedemeyer, R., Pillmann, A., Savelyeva, L., Westermann, F., & Schwab, M. (2003). Neuroblastoma-derived sulfhydryl oxidase, a new member of the sulfhydryl oxidase/Quiescin6 family, regulates sensitization to interferon gamma-induced cell death in human neuroblastoma cells. *Cancer Research*, 63(22), 7742-7752.
- Zanata, S. M., Luvizon, A. C., Batista, D. F., Ikegami, C. M., Pedrosa, F. O., Souza, E. M. et al. (2005). High levels of active quiescin Q6 sulfhydryl oxidase (QSOX) are selectively present in fetal serum. *Redox Report*, 10(6), 319-323. doi:10.1179/135100005X83699.
- Ziegler, D. M. (1985). Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulphides in metabolic regulation. *Annual Review of Biochemistry*, 54, 305-329. doi:10.1146/annurev.biochem.54.1.305.