

引文格式:王妍茜,康刚劲. Nrf2/Keap1 抗氧化系统与白内障[J]. 眼科新进展,2016,36(3):291-294. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0079

Nrf2/Keap1 抗氧化系统与白内障[△]

王妍茜 康刚劲

Nrf2/Keap1 antioxidant system and cataract

WANG Yan-Xi, KANG Gang-Jin

【Key words】 Nrf2; Keap1; cataract; oxidative stress

【Abstract】 Nrf2/Keap1 system is considered to be the most important pathway in the mechanism of antioxidant, the activation of this pathway and its interaction with other pathways are the important mechanisms to prevent the development of cataract. Studies have shown that the abnormal structure and function of Nrf2/Keap1 antioxidant system, starting and accelerating methylation and Tet1 activation is closely related to the occurrence of cataract development. This article reviews the relationship between Nrf2/Keap1 system and development of cataract and its related mechanisms.

【关键词】 Nrf2; Keap1; 白内障; 氧化应激

【摘要】 Nrf2/Keap1 系统被认为是机体抗氧化机制中最重要的通路,该通路的激活及其与其他通路相互作用是阻止白内障发生发展的重要机制。研究表明,Nrf2/Keap1 抗氧化系统结构功能异常、去甲基化的启动与加速及 Tet1 的异常激活与白内障的发生发展密切相关。本文就 Nrf2/Keap1 系统与白内障发生发展的关系及其相关机制进行综述。

白内障的病因复杂多样,氧化应激一直为研究热点。Nrf2 为调节细胞内众多抗氧化物表达的关键因子,到目前为止已证实 Nrf2-ARE 信号路径可上调近 20 个抗氧化基因的表达水平,调节编码的保护基因超过 200 个,包括 II 相解毒酶基因、分子伴侣类基因、抗炎因子类基因、氧化蛋白类基因等,其具有维持细胞氧化-抗氧化平衡、抗细胞凋亡、抗组织损伤、解毒、调节免疫、抗炎等生物活性,在抗肿瘤、抗衰老、抗动脉粥样硬化及肝脏、心脏、糖尿病、白内障、神经保护等方面发挥重要作用。近年研究发现,白内障患者晶状体上皮细胞

作者简介:王妍茜,女,1989年10月出生,四川泸州人,在读硕士研究生。联系电话:13778445737; E-mail:303535787@qq.com

About WANG Yan-Xi: Female, born in October, 1989. Master degree. Tel: 13778445737; E-mail: 303535787@qq.com

收稿日期:2015-08-15

修回日期:2015-10-22

本文编辑:方红玲

△基金项目:泸州医学院附属医院国际合作课题(编号:11127)

作者单位:646000 四川省泸州市,泸州医学院附属医院眼科

通讯作者:康刚劲, E-mail: 929460414@qq.com

Received date: Aug 15, 2015

Accepted date: Oct 22, 2015

Foundation item: Fund of International Collaborate of Affiliated Hospital of Luzhou Medical College (No: 11127)

From the Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Responsible author: KANG Gang-Jin, E-mail: 929460414@qq.com

(lens epithelial cells, LECs)中 Nrf2/Keap1 抗氧化系统结构及功能发生异常^[1-3]。因此,探讨 Nrf2/Keap1 抗氧化系统与白内障发生发展关系对 Nrf2/Keap1 抗氧化系统进行靶向调控可望成为白内障防治的新思路。

1 Nrf2/Keap1 信号通路概述

1.1 Nrf2/Keap1 的结构基础 Nrf2 属于亮氨酸拉链转录因子家族,该家族有 NF-F2、Nrf1、Nrf2、Nrf3、Bach1 和 Bach2 共 6 个成员。Nrf2 是一个由 2.2 kb

大小的碱基对编码的相对分子质量为 66 000 的蛋白,被认为是该家族成员中活力最强的转录调节因子。在不同动物的环氧氯丙烷相关蛋白中进行同源性分析发现,Nrf2 基因含有多个高度同源性的结构域,分别被命名为 Neh 1-6^[4]。Neh1 区中有一个高度保守的亮氨酸拉链结构 bZIP,可与小 Maf 蛋白(MafG、MafK、MafF)形成异二聚体后识别并结合 ARE 上 DNA 基序(GCTGAGTCA),从而转录目标基因^[5]。Neh2 的 N 末端区域包含 7 个与泛素结合的赖氨酸残基,其可通过对蛋白酶体介导 Nrf2 的降解

[35] PAN CK, HEILWEIL G, LANZA R, SCHWARTZ SD. Embryonic stem cells as a treatment for macular degeneration [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(8): 1125-1133.

[36] RAMSDEN CM, POWNER MB, CARR AJ, SMART MJ, DA CRUZ L, COFFEY PJ. Stem cells in retinal regeneration: past, present and future [J]. *Development*, 2013, 140(12): 2576-2585.

[37] SRIVASTAVA GK, RODRIGUEZ-CRESPO D, SINGH AK, CASADO-COTERILLO C, FERNANDEZ-BUENO I, GARCIA-GUTIERREZ MT, et al. Chitosan feasibility to retain retinal stem cell phenotype and slow proliferation for retinal transplantation [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 36(2): 2878-2896.

[38] COMYN O, LEE E, MACLAREN RE. Induced pluripotent stem cell therapies for retinal disease [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(1): 4-9.

[39] BALLIOS BG, COOKE MJ, DONALDSON L, COLES BL, MORSHED CM, VANDER KOO YD, et al. Hyaluronan-based injectable hydrogel improves the survival and integration of stem cell progeny following transplantation [J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 4(6): 1031-1045.

[40] 栾佐, 王凤昌. 干细胞移植在炎症性肠病治疗中的应用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(7): 493-495.

[41] 徐志强, 齐鹏, 杨晓庆, 杜志敏, 李万里. 干细胞在中枢神经系统疾病治疗中的应用 [J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30(1): 71-74.

起负向调控作用。Neh3 为 Nrf2 转录激活区域,可与 CHD6 重组蛋白特异性结合使 Nrf2 靶基因表达。Neh4 和 Neh5 为 Neh1 与 Neh2 之间有 2 个独立的激活区,与 CBP 结合可促使 CBP 协同参与对 Nrf2 目标基因转录活性的激活。Neh6 虽有大量的丝氨酸残基,但其功能仍不清楚。

Keap1 即 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1,也称为 Inrf2,为 Kelch 家族多区域阻遏蛋白,它是一个与胞浆激动蛋白结合的含 624 个氨基酸的多肽。Nrf2 的生物活性与 Keap1 的负调控密切相关。Keap1 主要有 3 个功能区,即 N 末端 BTB 区、一个连接片段(IVR)以及 C 末端 DGR 区。BTB 区的作用为介导 Keap1 形成二聚体,其还与 Nrf2-Keap1 结合力密切相关。IVR 富含半胱氨酸,是氧化剂及亲电化合物与 Keap1 的反应场所,为整个蛋白的功能调剂区,其对 Keap1 的激活是必不可少的^[6]。C 末端 DGR 区包含 6 个保守的 Kelch 重复序列,是 Keap1 与 Nrf2 的 Neh2 结合部位,也是 Keap1 与胞浆内激动蛋白结合部位。

1.2 Nrf2/Keap1 通路的激活方式 正常情况下,Nrf2 在细胞质内与其负调控蛋白 Keap1 结合而被锚定在细胞骨架蛋白上,受泛素化依赖蛋白的降解调节作用而维持在较低的水平。最近提出 Nrf2 与 Keap1 的结合是一种“铰链与门闩”的方式。Nrf2 上 Neh2 域中 DLG 及 ETGE 与 Keap1 结合部位具有高度保守性,其与泛素的有效转移及蛋白酶体降解 Nrf2 有关。一般情况下,Keap1 与亲和力较高的 ETGE 结合,使 Nrf2 可相对自由地移动,其作用结合形式类似于“铰链”;当 Keap1 同时与低亲和力 DLG 域作用结合后,Nrf2 靶基因赖氨酸与泛素化的位置受到精确地识别,其作用形式类似于“门闩”。当暴露于氧化应激或亲电试剂时而触发,Keap1 上半胱氨酸残基被修饰,E3 泛素连接酶构象发生改变,Keap1 与 DLG“门闩”形式的作用遭受破坏,Nrf2 与 Keap1 解偶联;Keap1 释放 Nrf2 入核,Nrf2 入核后与抗氧化元件(ARE)结合,使 ARE 调控下游相关酶及抗氧化蛋白的表达,提高细胞抗氧化能力^[7]。ARE 为 II 相代谢酶基因调控区远端起始点上游的一个重要抗氧化顺式转录调控元件,其核心序列为 5'-GTGAC-nnnGCT-3',具有高度专一性,其激活后可产生大量抗氧化物质抵抗细胞的氧化损伤。

Nrf2 抑制状态除了与 Keap1 偶联有关,还与蛋白酶体对 Nrf2 的降解作用有关^[1,8-9]。KOMARAVELLI 等^[9]在最新的研究中指出,呼吸道合胞病毒通过脱乙酰作用及蛋白酶体降解作用使 Nrf2 转录水平降低,从而导致肺损伤;而选用组蛋白脱乙酰酶和蛋白酶体抑制剂时可明显减弱蛋白酶体对 Nrf2 的降解作用。KAGEYAMA 等^[10]还指出蛋白酶体功能的缺失也可激活 Nrf2 的转录。由此可见,蛋白酶体对 Nrf2 的稳定性和活性的调节具有重要作用。

2 Nrf2/Keap1 与白内障的关系

Nrf2/Keap1 抗氧化系统在疾病的防治中起着关键作用,是治疗机体多器官疾病的潜在靶点^[11]。研究发现,Nrf2/Keap1 抗氧化系统在多发性硬化^[12]、心肌病^[13]、肺损伤、肺气肿、过敏及哮喘、肺纤维化、呼吸道合胞病毒、肺癌^[14]、肝硬化、肝癌、肝缺血-再灌注损伤^[15]、帕金森病^[16]、糖尿病^[17]、肿瘤^[14-15]等疾病中起保护作用,并与这些疾病的发生发展密切相关。研究还表明,Nrf2 信号通路相关基因的多态性可能逆转人类某些疾病的进程^[15,18]。

Nrf2/Keap1 系统结构与功能的异常与白内障的发生发展密不可分。近来大量研究表明,白内障患者 LECs 中内质网氧化应激导致 ROS 含量增加,晶状体蛋白异常集聚,Nrf2/Keap1 抗氧化系统功能受损,LECs 中 Keap1 DNA 启动子去甲基化导致 Keap1 蛋白的表达增多,进而使其负调控的 Nrf2 含量降低,加之蛋白酶对 Nrf2 降解增多,Nrf2 含量进一步降低,抗氧化酶基因转录受到大大抑制,从而促进白内障的发生发展^[1-3,8]。

此外,研究还证明,高血糖导致内质网发生氧化应激,UPR 上调细胞内 ROS 的产生和激活转录因子 Nrf2。在终末 UPR,Nrf2 的水平受到蛋白酶体降解、蛋白酶的水解、caspase-3、caspase-1 的共同作用^[19-20]。PALSAMY 等^[2]研究表明,用 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ MGO 作用人 LECs 20 h,人 LECs 中 Nrf2 -/- 小鼠产生的 ROS 远远多于 NRF2 +/+ 小鼠,且人工培育的人 LECs,Nrf2 -/- 小鼠细胞死亡是 Nrf2 +/+ 小鼠的 10 倍。同样,糖尿病 Nrf2 -/- 小鼠比糖尿病 Nrf2 +/+ 小鼠早 3 周发生白内障,且多于 60% 小鼠在形成白内障的过程中死亡。Von OTTER 等^[21]选取了 489 例白内障患者及 182 例非白内障患者,分别用 8 个单核苷酸多态性(SNPs)标记 LECs 中变异的 NFE2L2 及 3 个 SNPs 标记 Keap1,结果显示 NFE2L2 单倍型等位基因患者白内障术后发生后发性白内障的时间提前了 2 a,另一个单倍型 NFE2L2 患者 4 a 后发生了皮质性白内障。他们的研究表明变异的 NFE2L2 及 Keap1 不为白内障的致病基因,它们并没有增加患白内障的风险,但 NF32L2 的变异基因影响白内障的进展。

2.1 Keap1 DNA 启动子去甲基化加速白内障的发生发展 DNA 的甲基化是调控人类细胞命运的一个开关,其在维持细胞正常功能、遗传印记、胚胎发育以及人类肿瘤中起着重要作用。它主要通过影响染色质结构、DNA 构象、DNA 的稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用的方式从而控制基因的表达。miRNA、氧化应激、激素都能影响 DNA 甲基化水平模式。DNA 甲基转移酶 1(Dnmt1)是一种维持性甲基化酶,主要通过对亲本甲基化模式进行复制。然而,当某种原因导致 Dnmts 活性被抑制或浓度过低时,无法

维持原有甲基化状态使 DNA 甲基化程度降低,从而导致组织细胞 DNA 发生异常。研究表明,白内障患者 LECs 中 Keap1 DNA 启动子去甲基化改变,Keap1 蛋白的表达使 Keap1 增多而 Nrf2 含量降低。GAO 等^[8]等收集了 15~80 岁的正常晶状体及白内障的晶状体,研究表明随着年龄的增长,晶状体内低蛋白及 Nrf2 的含量都显著下降,而 Keap1 的含量却有所增加。在 66~80 岁的白内障晶状体中,Keap1 DNA 启动子去甲基化显著发生,Keap1 蛋白的表达增多,加之蛋白水解酶靶向降解 Nrf2 增多导致 Nrf2 含量进一步降低。YANG 等^[1]在利用乙酰基肉碱对 Hey 诱导的人 LECs 内质网应激的作用研究中,通过对 Nrf2 和 Keap1 逆转录定量聚合酶链反应及亚硫酸氢钠基因组 DNA 测序分析表明,ER 应激激活未折叠蛋白反应进而使 Keap1 DNA 启动子去甲基化,增加的 Keap1 蛋白不仅通过负反馈降低 Nrf2 含量,同时也促进蛋白酶体对 Nrf2 的降解增加。Nrf2 含量降低后进一步抑制多种抗氧化酶基因的转录和改变的氧化还原平衡,从而使人 LECs 发生氧化,导致白内障的形成。

2.2 Tet1 的激活促进 Keap1 DNA 去甲基化发生加速白内障形成 Tet1 是 TET 蛋白家族的一员,能将 5-甲基胞嘧啶 (5mC) 转化为 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC)。5hmC 在诱导活性脱氨酶催化下生成 5-羟甲基尿嘧啶,其再被胸腺嘧啶-DNA 糖基化酶 (TDG) 识别并切除,从而实现 DNA 的去甲基化。大量研究表明白内障患者 LECs 中 Tet1 被激活^[2,3,22]。PAL-SAMY 等^[2]研究指出白内障患者经复制的晶状体纤维细胞及 LECs 中 Keap1 DNA 启动子均发生去甲基化。他们还发现在透明的晶状体中 Keap1 DNA 启动子甲基化的 5-mc 发现每年以 1% 的速率失去。而在糖尿病患者的晶状体中 Keap1 DNA 启动子甲基化的 5-mc 失去了 90%,而这种变化与年龄无关,且糖尿病患者的皮质、核及后囊膜下都发现存在 Keap1 DNA 启动子甲基化的损害。LIU 等^[17]在最新研究中表明糖尿病患者体内抗氧化蛋白水平下降,Keap1 mRNA 水平较非糖尿病患者增加 5 倍,且 80% 糖尿病患者体内 Keap1 DNA 启动子发生去甲基化作用。PALSAMY 等^[2]进一步用亚硫酸氢钠测序研究表明,如果人类的 Keap1 DNA 启动子去甲基化可阻止,白内障的发生可能阻止在 100 岁以后。

2.3 Nrf2/Keap1 与其他通路相互作用共同阻止白内障的发生发展

2.3.1 Nrf2/Keap1 与 p62 自噬系统 各种理化因素共同作用导致晶状体内蛋白质异常聚集沉积,从而导致并加速白内障的形成。自噬是清除受损异常蛋白质的主要途径,调节自噬对维持晶状体的透明性具有重要意义,同时也是阻止白内障发生的重要途径^[23-24]。p62 为自噬受体蛋白,通常也被自然称为“垃圾清理工”。ANDLEY 等^[23]研究结果表明在

白内障的 LECs 中,当自噬活性增高时,p62 的表达量也相应增高。p62 参与了 Keap1-Nrf2-ARE 信号途径的调节,其可与 Nrf2 竞争性结合 Keap1,使 Nrf2 转化入核,从而激活 Nrf2 的靶基因转录。亦有研究认为 p62 的 KIR 结构域可与 Keap1 的 Kelch 重复结构域直接结合,阻断 Keap1 和 Nrf2 的结合,使 Keap1 经自噬途径降解、Nrf2 被激活,从而促进下游抗氧化反应性元件 ARE 进行转录,保护细胞免受氧化应激的损害^[25]。因此,p62 在 Keap1 的周转控制中扮演了一个重要的角色。实验结果表明,当 p62 过度表达时 Keap1 的半衰期下降,而敲除 p62 基因使 Keap1 的半衰期有所增加。缺乏 p62 基因的小鼠,其肝脏中 Keap1 蛋白水平远远低于野生型小鼠。最近,还有研究表明 Keap1 具有调节自噬降解产物 p62 的作用^[26],且 p62 还能从非经典途径激活 Nrf2^[25]。综上所述,当 LECs 受到外界刺激发生氧化应激及晶状体蛋白异常改变时,激活体内自噬使 p62 与异常蛋白结合,在 p62 升高同时也激活了 Nrf2/Keap1 抗氧化系统,两者共同作用从而阻止白内障的发生发展。

2.3.2 Nrf2/Keap1 与 MAPK 通路 LECs 是接受外来信息抵御外环境中各种损伤的第一道防线,对细胞外各种刺激、损害因素引起 LECs 内信号转导途径的变化在白内障的发生发展中已受到重视。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是生物体内重要的信号转导系统,其与细胞的生长、分裂、分化、死亡及细胞多种功能密切相关。研究表明,MAPK 通路白内障及后发性白内障的发生发展密切相关^[27-29]。最近,Ge,GOTEK 等^[30]研究表明 MAPK 通路中 JNK、ERK、P38、PKC、PI3K 都参与了 Nrf2-Keap1-ARE 激活。P38 磷酸化 Nrf2 后可促进 Keap1/Nrf2 结合,导致 Nrf2 的活性受到抑制。BAI 等^[29]研究指出了通过抑制 MAPK 通路中 P38 的磷酸化可阻止晶状体细胞凋亡、减轻白内障的形成。还有相关研究指出 ERK、JNK 能促进增强 ARE 介导的效应^[30],PKC 的抑制可激活 Nrf2-Keap1-ARE 抗氧化系统;PI3K 可促进 Nrf2 核转位^[31]。由此可见,Nrf2/Keap1 抗氧化系统与体内其他通路有一定联系,彼此之间相互作用、相互影响,共同调节细胞的生长与发育。

3 展望

Nrf2/Keap1 抗氧化系统与白内障的发生发展密切相关,通过对 Nrf2/Keap1 系统的靶向治疗可望成为白内障治疗的一种新思路。然而,Nrf2/Keap1 与其他信号通路的相互作用及其影响 Nrf2 释放的确切机制尚不明确,Nrf2 信号通路相关基因的多态性与疾病的关系还需进一步研究,这为深入研究 Nrf2/Keap1 抗氧化系统与白内障发生发展的关系与机制提供了方向。

参考文献

- [1] YANG SP, YANG XZ, CAO GP. Acetyl-L-carnitine prevents homocysteine-induced suppression of Nrf2/Keap1 mediated antioxidant in human lens epithelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1145-1150.
- [2] PALSAMY P, BIDASEE KR, AYAKI M, AUGUSTEYN RC, CHAN JY, SHINOHARA T. Methylglyoxal induces endoplasmic reticulum stress and DNA demethylation in the Keap1 promoter of human lens epithelial cells and age-related cataracts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 72(7):134-148.
- [3] PALSAMY P, BIDASEE KR, SHINOHARA T. Selenite cataracts: activation of endoplasmic reticulum stress and loss of Nrf2/Keap1-dependent stress protection [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9):1794-1805.
- [4] 刘丽, 李双杰. 转录因子 NF-E₂ 相关因子 2 与疾病的关系 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(10):1500-1502.
- [5] TAKAGI Y, KOBAYASHI M, LI L, SUZUKI T, NISHIKAWA K, YAMAMOTO M. MafT, a new member of the small Maf protein family in zebrafish [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(1):62-69.
- [6] CANNING P, SORRELL FJ, BULLOCK AN. Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, [Epub ahead of print].
- [7] TONG KI, KOBAYASHI A, KATSUOKA F, YAMAMOTO M. Two-site substrate recognition model for the Keap1-Nrf2 system: a hinge and latch mechanism [J]. *Biol Chem*, 2006, 387(10-11):1311-1320.
- [8] GAO Y, YAN Y, HUANG T. Human age related cataracts; epigenetic suppression of the nuclear factor erythroid 2 related factor 2 mediated antioxidant system [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2):1442-1447.
- [9] KOMARAVELLI N, TIAN B, IVANCIUC T, MAUTEMPS N, BRASIER AR, GAROFALO RP, et al. Respiratory syncytial virus infection down-regulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of NRF2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, [Epub ahead of print].
- [10] KAGEYAMA S, SOU YS, UEMURA T, KAMETAKA S, SAITO T, ISHIMURA R, et al. Proteasome dysfunction activates autophagy and the Keap1-Nrf2 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(36):24944-24955.
- [11] REINISALO M, KÄRLUND A, KOSKELA A, KAARNIRANTA K, KARJALAINEN RO. Polyphenol stilbenes: molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, [Epub ahead of print].
- [12] LEE DH, GOLD R, LINKER RA. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and neurodegenerative diseases; therapeutic modulation via fumaric acid esters [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(9):11783-11803.
- [13] KANNAN S, MUTHUSAMY VR, WHITEHEAD KJ, WANG L, GOMES AV, LITWIN SE, et al. Nrf2 deficiency prevents reductive stress-induced hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(1):63-73.
- [14] CHO HY, KLEEBERGER SR. Noblesse oblige; NRF2 functions in the airways [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(5):844-847.
- [15] KLAASSEN CD, REISMAN SA. Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 244(1):57-65.
- [16] LEE DS, CHA BY, WOO JT, KIM YC, JANG JH. Acerogenin A from acer nikoense maxim prevents oxidative stress-induced neuronal cell death through nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression in mouse hippocampal HT22 cell line [J]. *Molecules*, 2015, 20(7):12545-12557.
- [17] LIU ZZ, ZHAO XZ, ZHANG XS, ZHANG M. Promoter DNA demethylation of Keap1 gene in diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12):8756-8762.
- [18] OKADA K, SHODA J, TAGUCHI K, MAHER JM, ISHIZAKI K, INOUE Y, et al. Nrf2 counteracts cholestatic liver injury via stimulation of hepatic defense systems [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(3):431-436.
- [19] SO HS, KIM HJ, LEE JH, LEE JH, PARK SY, PARK C, et al. Flunarizine induces Nrf2-mediated transcriptional activation of heme oxygenase-1 in protection of auditory cells from cisplatin [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(10):1763-1775.
- [20] HAYES JD, MCMAHON M. NRF2 and KEAP1 mutations; permanent activation of an adaptive response incance [J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(4):176-188.
- [21] Von OTTER M, LANDGREN S, NILSSON S, ZETTERBERG M, CELOJEVIC D, BERGSTRÖM P, et al. Nrf2-encoding NFE2L2 haplotypes influence disease progression but not risk in Alzheimer's disease and age-related cataract [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(2):105-110.
- [22] PALSAMY P, BIDASEE KR, SHINOHARA T. Valproic acid suppresses Nrf2/Keap1 dependent antioxidant protection through induction of endoplasmic reticulum stress and Keap1 promoter DNA demethylation in human lens epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 121(1):26-34.
- [23] ANDLEY UP, GOLDMAN JW. Autophagy and UPR in alpha-crystallin mutant knock-in mouse models of hereditary cataracts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, [Epub ahead of print].
- [24] CHANDLER HL, GERVAIS KJ, LUTZ EA. Cyclosporine A prevents *ex vivo* PCO formation through induction of autophagy-mediated cell death [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134(1):63-72.
- [25] JIANG T, HARDER B, DE LA VEGA MR. p62 links autophagy and Nrf2 signaling [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, [Epub ahead of print].
- [26] BAE SH, SUNG SH, OH SY, LIM JM, LEE SK, PARK YN, et al. Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):73-84.
- [27] LOVICU FJ, SHIN EH, MCAVOY JW. Fibrosis in the lens Sprouty regulation of TGF- β signaling prevents lens EMT leading to cataract [J]. *Exp Eye Res*, 2015, [Epub ahead of print].
- [28] KAYASTHA F, JOHAR K, GAJJAR D, ARORA A, MADHU H, GANATRA D, et al. Andrographolide suppresses epithelial mesenchymal transition by inhibition of MAPK signalling pathway in lens epithelial cells [J]. *J Biosci*, 2015, 40(2):313-324.
- [29] BAI J, ZHENG Y, DONG L, CAI X, WANG G, LIU P. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation decreases H₂O₂-induced apoptosis in human lens epithelial cells [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, [Epub ahead of print].
- [30] Ge, GOTEK A, SKRZYDLEWSKA E. CNC proteins in physiology and pathology [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2015, 69(8):729-743.
- [31] DENG X, RUI W, ZHANG F, DING W. PM2.5 induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PIK3/AKT signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2013, 29(3):1143-1457.