

转录因子 E2 相关因子 2 - 抗氧化反应元件信号 通路与机体抗氧化的关系

朱宇旌¹ 李艳¹ 张勇^{1*} 于治姣¹ 邵彩梅²

(1. 沈阳农业大学畜牧兽医学院, 沈阳 110866; 2. 辽宁禾丰牧业有限公司, 沈阳 110164)

摘要: 转录因子 E2 相关因子 2 - 抗氧化反应元件 (Nrf2-ARE) 信号通路是机体抗氧化过程中的重要调节途径。Nrf2-ARE 信号通路在抗氧化活化过程中受亲核物质、氧化应激因子、蛋白激酶 C (PKC)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs)、磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)、胰腺内质网激酶 (PERK) 等因子调控。Nrf2-ARE 信号通路的活化可以保护细胞的酶类和抗氧化物处于基础表达水平, 细胞处于稳定状态。本文就 Nrf2-ARE 信号通路调节机体抗氧化的机理进行综述。

关键词: 转录因子 E2 相关因子 2; 抗氧化反应元件信号通路; 抗氧化; 活性调节; 氧化还原平衡
中图分类号: S852.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-267X(2013)03-0458-06

自由基主要产生于氧化反应, 对机体具有双重作用, 中低水平的自由基有利于细胞的增殖和存活, 而过量的自由基会对细胞产生氧化损伤, 引起细胞凋亡或死亡^[1]。当自由基浓度过高时, 机体会产生防御反应来抵消活性氧 (ROS) 和氧化损伤, 这些协调行为受转录因子 E2 相关因子 2 - 抗氧化反应元件 (Nrf2-ARE) 信号通路的调控。研究发现, Nrf2-ARE 信号通路可以调控一系列抗炎、抗氧化等多种保护性基因的表达, 从而调控机体内氧化还原平衡, 维持组织细胞正常生理活动^[2]。

1 Nrf2 结构及功能区分布

Nrf2, 又名 Nfe2l2, 是各器官细胞氧化还原平衡调控程序的主要组成部分^[3], 与 p45 核转录因子 E2 (p45-NFE2)、转录因子 E2 相关因子 1 (Nrf1)、转录因子 E2 相关因子 3 (Nrf3)、BTB-CNC 异体同源体 1 (Bach1) 和 BTB-CNC 异体同源体 2 (Bach2) 同属于 CNC 家族碱性亮氨酸拉链 (basic region-leucine zipper, bZIP) 的转录因子, 是此家族中转录调节活力最强的因子^[1]。Nrf2 属于

亲电元件 EPRE (其介导的基因对细胞内电试剂毒性和 ROS 的防御起到关键作用) 的重要组成部分^[4]。

Nrf2 包括 6 个功能区, 称为 Neh1、Neh2、Neh3、Neh4、Neh5、Neh6。Neh1 区含有 bZIP, Nrf2 活化进入细胞核后, bZIP 与核内的肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白 (muscle aponeurotic fibrosarcoma proteins, Maf) 相互作用形成异二聚体, 促使 Nrf2 识别 ARE 的 (A/G) TGA (C/T) nnnGC (A/G) DNA 基序并且与其结合, 启动目标基因转录。除此之外, Neh1 区还含有一个功能性的核定位信号^[5]。Neh2 区含有多个赖氨酸残基, 可与泛素结合, 通过蛋白酶诱导 Nrf2 降解的方式对其调节; Neh2 区是 Nrf2 与胞浆蛋白 kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的结合区, 在两者结合的过程中 ETGE 基序发挥重要作用, 其缺失或突变将阻碍 Nrf2 与 Keap1 的结合^[6]。Neh3 区具有高度保守性, 其与染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 6 (chromodomain helicase DNA binding protein 6, CHD6) 的结合对 Nrf2 靶基

收稿日期: 2012-09-18

基金项目: 国家自然科学基金 (31101253; 30972112)

作者简介: 朱宇旌 (1972-), 女, 辽宁彰武人, 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要从事饲料资源开发利用的研究与教学工作。E-mail: syndzhyj@163.com

* 通讯作者: 张勇, 教授, 硕士生导师, E-mail: syndzhy@126.com

因的表达起正调控作用^[7]。Neh4、Neh5 结构域与下游基因转录的启动相关,Nrf2-Maf 与 ARE 上游启动子结合后,辅助蛋白,如环腺苷酸应答元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)结合蛋白(CRE binding protein, CBP)等转录激活剂与 Neh4、Neh5 2 个结构域结合,启动转录过程,转录下游基因^[8]。Neh6 区主要参与氧化应激状态下 Nrf2 的降解^[5]。Nrf2 结构及主要功能区分布见图 1^[4]。

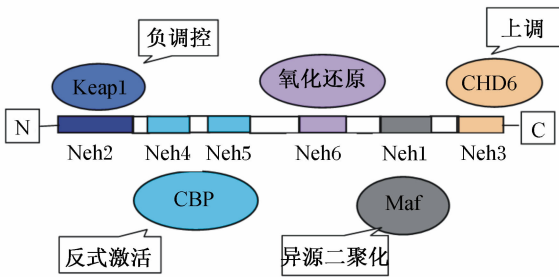


图 1 Nrf2 结构及主要功能区分布

Fig. 1 The structure and main functional areas of the Nrf2^[4]

2 ARE 的分子基础

ARE 位于频谱细胞保护基因的上游启动子区域,是一个特异的 DNA - 启动子结合序列^[9]。受

其调控的因子包括第 2 阶段酶,如还原型辅酶 I (II) 醌氧化还原酶(NQO1);抗氧化的蛋白质,如血红素氧化酶 1(HO-1)^[10]。在心肌细胞里,过氧化氢(H_2O_2)可以活化 ARE,这说明转录因子 Nrf2 与 ARE 的活化有关^[11]。

3 Keap1 结构及功能区分布

Keap1 是 Nrf2 位于细胞质中的结合蛋白,通过结合 Nrf2 使之无法进入细胞核从而抑制 Nrf2 活性,因此是 Nrf2 的抑制蛋白。Nrf2 含 5 个结构域,分别为 NTR(N - 末端结构域)、BTB-POZ 和 IVR(插入结构域)以及 DGR 和 CTR(C - 末端结构域),共计 624 个氨基酸残基。DGR 的 6 个双链甘氨酸(Gly)重复片段是其与 Nrf2 和胞浆内肌动蛋白的结合位点^[12],进而阻碍 Nrf2 转移到细胞核^[13]。BTB-POZ 结构域对 Keap1 自身形成同蛋白二聚体有影响。BTB 和 CTR 结构域是 Keap1 与 Nrf2 的 Neh2 结构域的结合位点,同时,BTB 及 Keap1 的中部连接区域是 Cul3-Rbx1 E3 泛素连接酶复合体介导 Nrf2 蛋白泛素化的结合区域^[14]。IVR 富含半胱氨酸(Cys),与 Keap1 和亲电子化合物或氧化剂发生反应相关,当 IVR 区发生构象变化时,ARE 与 Nrf2 解离,Nrf2 转移到细胞核^[15]。Keap1 结构见图 2。

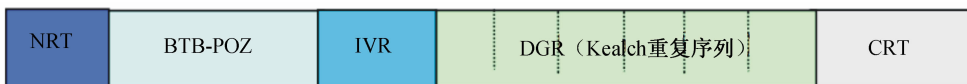


图 2 Keap1 结构

Fig. 2 The structure of Keap1

4 Nrf2-ARE 信号通路途径的活化

Nrf2-ARE 信号通路的核心分子包括 Nrf2、ARE 和 Keap1。研究证明 Nrf2 转录活性主要受 Keap1 的调控。在正常生理状态下,细胞核转录因子 Nrf2 位于细胞质中,处于无活性状态,通过 N 端的 Neh2 区域与胞浆蛋白伴侣分子 Keap1 的双甘氨酸序列(DGR)相互作用结合成二聚体,促进泛素蛋白酶体降解 Nrf2,使 Nrf2 的含量维持在一个较低的水平。从而使保护细胞的酶类和抗氧化物处于基础表达水平,细胞处于稳定状态。具体活化过程见图 3^[4]。

在以下 2 种情况下,Nrf2 与 Keap1 可发生解

离:一是 Keap1 构象发生变化。当亲核物质或氧化应激因子与 Keap1 的半胱氨酸残基反应时会引起 Keap1 构象发生变化,与 Nrf2 解耦联、分离。同时,泛素蛋白酶体不再降解 Nrf2,Nrf2 在细胞核内的含量增加。这是使 Nrf2 活化的最普遍方式。IVR 的 Cys273 和 Cys288 参与此过程并且起着关键性作用。其作用机理为在氧化应激条件下,2 个位点的半胱氨酸突变为丙氨酸和丝氨酸,导致与 Keap1 耦联的 Nrf2 的泛素化降解率降低,最终 Nrf2 稳定性增加^[16]。其中 BTB 结构域的 Ser104 序列参与形成 keap1 同二聚体,并且作用重大,Ser104 突变将阻碍形成同二聚体,导致 Nrf2 释放发生障碍。二是 Nrf2 直接磷酸化。蛋白激酶 C

(PKC)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)或磷脂酰肌醇激酶(PI3K)作用于 Nrf2 导致其磷酸化,从而促使其与 Keap1 分离, Nrf2 被激活^[17-20]。其中 PKC 通过作用于 Nrf2 的 Sre40, 利用使其磷酸化的方式破坏 Nrf2-Keap1 耦联^[21], MAPKs 对 Nrf2 的调控与 EPRE 途径有关;在氧化应激条件下, PI3K 通过丝状肌动蛋白重排的方式改变 Nrf2 结构^[4]。积累在内质网(ER)的展开蛋白,通过胰腺内质网激酶(PERK)直接磷酸化 Nrf2 的方式激活 Nrf2^[22]。其次,蛋白酶对 Nrf2 的降解减弱也是一条途径^[23]。另外,有研究发现 F-肌动蛋白细胞松弛素 B 能够诱导 Nrf2 的核积累^[24]。

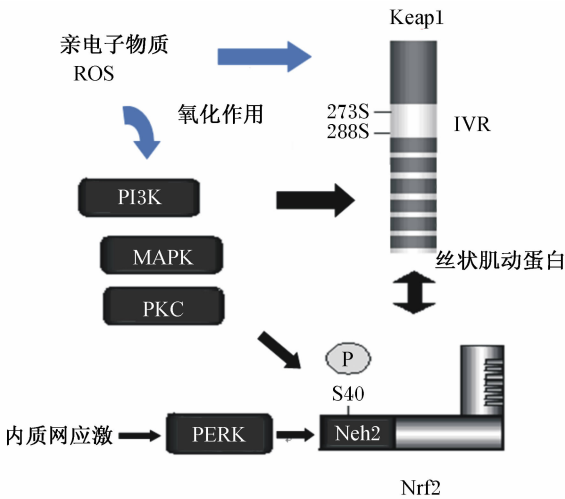


图3 Nrf2-ARE 信号通路活化过程

Fig. 3 The activation process of Nrf2-ARE signaling pathway

Nrf2 与 Keap1 解耦联、被激活后转移入细胞核中,与小分子蛋白质形成异二聚体^[25],这些蛋白质为 Maf、c-Jun、Bach1 或 Bach2^[26-28]。Nrf2 与 ARE 结合共同促进抗氧化基因的表达,并且调控其转录^[29]。

5 与 Nrf2-ARE 信号通路相关联的因子

抗氧化剂和外来物质的新陈代谢产生超氧化物和亲电物质,据推测,这些分子可能作为第二信使,激活 Nrf2-ARE 信号通路^[30]。Nrf2-ARE 信号通路被诱导活化后,可以上调一系列解毒和抗氧化因子的基因表达^[31]。这些因子包括下游 II 相解毒酶[如 NQO1、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽硫转移酶(GST)、还原型谷

胱甘肽(GSH)、 γ -谷氨酸合成酶重链(γ -GCSH)和轻链(γ -GCSL)、HO-1^[32]、UDP 糖基转移酶(UGT)、醛酮还原酶、还原型辅酶 II 生成的酶[如苹果酸酶 1(ME1)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶]、第 3 阶段解毒酶[如流动性相关蛋白 1(MRP1)]和 I 组 26S 蛋白酶体亚基及其他一些抗氧化防御因子和炎症因子。除此以外, Nrf2 的靶基因还包括编码的第 1 阶段的各个药物代谢酶,如色素 2A4、2A12、4A10、4A14、2C39 等同工酶类,醛-酮还原酶类,羧基还原酶 1、羧基还原酶 3,第 2 阶段的药物代谢酶,如耐药性相关蛋白排出泵^[33-34]。同时, Nrf2-ARE 信号通路的断裂对机体的防御能力会产生一定的影响, Miller 等^[35]通过切断年老小鼠(>24 月龄) Nrf2 通路发现,通路中 NQO1 在 mRNA 表达和蛋白质水平均显著下降, ROS 的基因表达量显著升高, GSH 的基因表达量显著降低,表明机体抗氧化能力受损。

Nrf2-ARE 信号通路受多种活化和抑制因子的影响。除了上述几种因子外,有研究证明,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)能够抑制转录因子 Nrf2 活性^[36], 4-(2-环己基乙基)苯胺(IM3829)抑制由叔丁基对苯二酚诱导或放射处理的 Nrf2 的结合活性及 Nrf2 靶基因的表达,为 Nrf2-ARE 信号通路的负调控因子^[20]。c-Jun 氨基末端激酶抑制剂 SP600125 显著减弱由原儿茶酸(PCA)诱导的 Nrf2 增加,表明这种激酶参与 Nrf2 的活化, PCA 起到抑制因子的作用,通过由激酶介导的 Nrf2 机制提高巨噬细胞的内源性抗氧化能力^[37]。

6 Nrf2-ARE 信号通路在机体氧化反应中的调节作用

Nrf2-ARE 信号通路在细胞的化学保护中起重要作用, Nrf2-ARE 信号通路活化后能够启动下游多种保护性基因进行表达,目前已知由 Nrf2 激活并调控的基因约有 200 多个,被激活基因的种类和程度决定于激活剂的类型、激活方式等。Nrf2-ARE 信号通路参与抗肿瘤、调节肌肉生长、抗凋亡、抗炎症、抗动脉粥样硬化、神经保护等细胞保护功能。Purdum-Dickinson 等^[11]证明在抗氧化-排毒基因的表达过程中, Nrf2 转录因子起到关键性作用。

许多癌症的化学预防剂通过激活 Nrf2 和诱导驱动细胞保护基因的表达来抑制致癌作用,这反

过来又产生一种预调节代谢^[38]。但 Nrf2 在细胞核中的累积是肿瘤细胞获得耐药性的重要原因之一,如果细胞中 Nrf2-ARE 信号通路长期处于激活状态时,还会引起肿瘤发生^[39-40]。试验证明,Nrf2 通路的断裂对日龄较小的鼠没有明显影响,但在年老的鼠体内,Nrf2 通路的断裂能够引发氧化压力,导致普遍蛋白化,诱发凋亡前信号。由此推测,Nrf2 信号途径可能是一个潜在的治疗靶点,通过维持体内氧化还原平衡,减少随着年龄增长活性氧在体内积累,防止年龄性肌肉疾病,如肌肉减少症和肌肉病变^[35]。研究发现,Nrf2-ARE 信号通路通过调控 HO-1 的基因表达和蛋白活化,维持氧化还原平衡的方式抑制亲炎症分子核转录因子 κ B (NF- κ B) 的活化,从而调节炎症反应^[31]。Srikanth 等^[41]的研究结果首次表明,Nrf2 转录因子不仅上调抗氧化基因的表达,而且也有选择地调节参与血管细胞中 ROS 生产的氮氧化物(NOX)家族的有关蛋白质。由于 HO-1 和 γ -GCS 在一系列疾病治疗过程中起到保护因子的作用,而 HO-1 和 γ -GCS 的浓度与 Nrf2 的浓度成正相关,因此 Nrf2 可能通过诱导抗氧化剂 HO-1 和 γ -GCS 的基因表达,下调高血糖和有关氧化损伤,从而保护小鼠肾小球系膜细胞^[10]。

7 小 结

机体维持正常的生理活动需要达到一定的稳态,涉及到氧化物质和抗氧化物质之间比例关系。外源性抗氧化剂用量大,容易产生毒性作用,因此,利用机体内的抗氧化剂进行氧化还原调控必将成为研究趋势。Nrf2-ARE 信号通路活化后能够启动下游多种保护性基因进行表达,从而调控机体产生防御反应来抵消 ROS 和氧化损伤。随着 Nrf2-ARE 信号通路在机体抗氧化调控中作用被发现,为研究机体内氧化还原分子平衡调控提供了新思路。

参考文献:

- [1] TRACHOOTHAM D, LU W, OGASAWARA M A, et al. Redox regulation of cell survival [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(8) : 1343 - 1374.
- [2] 武小媛, 曲丽艳, 全康, 等. tBHQ 和 Sulforaphane 对 Caco2 细胞 Nrf2-ARE 信通路的影响 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2010, 39(1) : 17 - 23.
- [3] COURTNEY G, WOODS, JINGQI F, et al. Dose-dependent transitions in Nrf2-mediated adaptive response and related stress responses to hypochlorous acid in mouse macrophages [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 238 : 27 - 36.
- [4] KEN I, KIT I, MASAYUKI Y. Molecular mechanism activating nrf2-keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 36(10) : 1208 - 1213.
- [5] JAIN A K, BLOOM D A, JAISWAL A K. Nuclear import and export signals in control of Nrf2 [J]. *Biology Chemistry*, 2005, 280(32) : 29158 - 29168.
- [6] NIOI P, MCMAHON M, ITOH K, et al. Identification of a novel Nrf2-regulated antioxidant response element (ARE) in the mouse NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 gene: reassessment of the ARE consensus sequence [J]. *Biochemical Journal*, 2003, 374(2) : 337 - 348.
- [7] JAISWAL A K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 36(10) : 1199 - 1207.
- [8] KATOH Y, ITOH K, YOSHIDA E, et al. Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP, a CREB binding protein, and synergistically activate transcription [J]. *Genes Cells*, 2001, 6(10) : 857 - 868.
- [9] 王秀君, 吴加国, 唐修文. Nrf2-ARE 通路抑制作用研究展望 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2010, 39(1) : 1 - 5.
- [10] HANG L, FUXU W, LIANSHAN Z, et al. Modulation of Nrf2 expression alters high glucose-induced oxidative stress and antioxidant gene expression in mouse mesangial cells [J]. *Cellular Signalling*, 2011, 23 : 1625 - 1632.
- [11] PURDOM-DICKINSON S E, LIN Y, DEDEK M, et al. Induction of antioxidant and detoxification response by oxidants in cardiomyocytes; evidence from gene expression profiling and activation of Nrf2 transcription factor [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2007, 42 : 159 - 176.
- [12] KANG M I, KOBAYASHI A, WAKABAYASHI N, et al. Scaffolding of Keap1 to the actin cytoskeleton controls the function of Nrf2 as key regulator of cytoprotective phase 2 genes [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(7) : 2046 - 2051.
- [13] 蔡维霞, 张军, 胡大海. 氧化和化学应激的防御性转导通路——Nrf2/ARE [J]. *中国生物化学与分子生*

- 物学报,2009,25(4):297-303.
- [14] SHUNSUKE T, MAKOTO F, DE X H. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated *NQO1* expression by quercetin[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 42:1690-1703.
- [15] WAKABAYASHI N, ITOH K, WAKABAYASHI J, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation[J]. *Nature Genetics*, 2003, 35(3):238-245.
- [16] WAKABAYASHI N, DINKOVA-KOSTOVA A T, HOLTZCLAW W D, et al. Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response; fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers[J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(7):2040-2045.
- [17] LIU G H, QU J, SHEN X. NF- κ B/P65 antagonizes Nrf2/ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK[J]. *Biochimica et Biophysica Acta; Molecular Cell Research*, 2008, 1783:713-727.
- [18] IIDA K, ITOH K, MAHER J M, et al. Nrf2 and p53 cooperatively protect against BBN-induced urinary bladder carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28:2398-2403.
- [19] FARAONIO R, VERGARA P, DI M D, et al. P53 suppresses the Nrf2-dependent transcription of antioxidant response genes[J]. *Biology Chemistry*, 2006, 281:39776-39784.
- [20] LEE S, LIM M J, KIM M H, et al. An effective strategy for increasing the radiosensitivity of human lung cancer cells by blocking Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, 38(5):1-10.
- [21] HUANG H C, NGUYEN T, PICKETT C B. Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription[J]. *Biology Chemistry*, 2002, 277:42769-42774.
- [22] CULLINAN S B, ZHANG D, HANNINK M. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, 23:7198-7209.
- [23] 崔侯, 马海英, 孔力. Nrf2/ARE 通路及机体抗氧化机制的研究进展[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2011, 37(1):187-190.
- [24] KANG K W, LEE S J, PARK J W, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates nuclear translocation of NF-E2-related factor 2 through actin rearrangement in response to oxidative stress[J]. *Molecular Pharmacology*, 2002, 62:1001-1010.
- [25] MOTOHASHI H, YAMAMOTO M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2004, 10(11):549-557.
- [26] NGUYEN T, YANG C S, PICKETT C B. The pathways and molecular mechanisms regulating Nrf2 activation in response to chemical stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 37(4):433-441.
- [27] JAISWAL A K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 36(10):1199-1207.
- [28] NGUYEN T, SHERRATT P J, PICKETT C B. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2003, 43:233-260.
- [29] WILLIAM O O, THOMAS W, KENSLER. Nrf2 signaling; an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults, *Mutat*[J]. *Mutation Research: Reviews in Mutation Research*, 2008, 659:31-39.
- [30] ANIL K J. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 36(10):1199-1207.
- [31] ALBA M, SILVIA G, ANNALISA M, et al. Cyclo (His-Pro) exerts anti-inflammatory effects by modulating NF-B and Nrf2 signaling[J]. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2012, 44:525-535.
- [32] MIN K J, KIM J H, JOE I, et al. Adenosine induces hemeoxygenase-1 expression in microglia through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor E2-related factor 2[J]. *Glia*, 2008, 56(9):1028-1037.
- [33] MAHER J M, ALEKSUNES L M, DIETER M Z, et al. Nrf2- and PPAR alpha-mediated regulation of hepatic Mrp transporters after exposure to perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid[J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 106(2):319-328.
- [34] KOSUKE O, JUNICHI S, KEIKO T, et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice[J]. *American Physiological Society*,

2008,295(4):735-747.

- [35] MILLER C J, GOUNDER S S, KANNAN S, et al. Disruption of Nrf2/ARE signaling impairs antioxidant mechanisms and promotes cell degradation pathways in aged skeletal muscle [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1822:1038-1050.
- [36] WANG B, ZHU X, KIM Y T, et al. Histone deacetylase inhibition activates transcription factor Nrf2 and protects against cerebral ischemic damage [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, 52:928-936.
- [37] ROSARIA V, MASSIMO D, CARMELINA F, et al. Protocatechuic acid induces antioxidant/detoxifying enzyme expression through JNK-mediated Nrf2 activation in murine macrophages [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011 (22):409-417.
- [38] HIGGINS L G, HAYES J D. The cap 'n' collar transcription factor Nrf2 mediates both intrinsic resistance to environmental stressors and an adaptive response elicited by chemopreventive agents that determines susceptibility to electrophilic xenobiotics [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2011, 192:37-45.
- [39] TAIGA M, TATSUKI F, MIKI N, et al. Transcriptional regulation of human carboxylesterase 1A1 by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 79:288-295.
- [40] FROHLICH D A, MCCABE M T, ARNOLD R S, et al. The role of Nrf2 in increased reactive oxygen species and DNA damage in prostate tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2008, 27(31):4353-4362.
- [41] SRIKANTH P, JAIDEEP M, SATISH K, et al. Nrf2 regulates hyperoxia-induced Nox4 expression in human lung endothelium: identification of functional antioxidant response elements on the Nox4 promoter [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, 50:1749-1759.

Relationship between Transcription Factor E2-Related Factor 2-Antioxidant Response Elements Signaling Pathway and Antioxidant Effects

ZHU Yujing¹ LI Yan¹ ZHANG Yong^{1*} YU Zhijiao¹ SHAO Caimei²

(1. College of Animal Science and Veterinary, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, China;

2. Liaoning Well Hope Agri-Tech Co., Ltd., Shenyang 110164, China)

Abstract: The transcription factor E2-related factor 2 (Nrf2)-antioxidant response elements (ARE) signaling pathway has an important regulate function in the process of the antioxidant effects. Nrf2-ARE signaling pathway is regulated by series of adjustment factors in the process of activation of antioxidant effects, such as nucleophilic substances, oxidative stress factor, protein kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinase (MAPKs), phosphatidylinositol kinase (PI3K) and pancreatic endoplasmic network kinase (PERK). The activation of Nrf2-ARE signaling pathway can maintain enzymes and antioxidants in the basal expression levels, and the cells in a stable state. This review summarized the mechanism of Nrf2-ARE signaling pathway in regulating antioxidant effects. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2013, 25(3):458-463]

Key words: transcription factor E2-related factor 2; antioxidant response elements signaling pathway; antioxidant; activity regulation; redox balance