肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000746

Keap1-Nrf2 通路与线粒体关系的研究进展

袁慎俊[1]，袁　琴[2]，陈　涛[3]

（1. 三峡大学第一临床医学院、宜昌市中心人民医院；2. 三峡大学附属仁和医院；
3. 三峡大学医学院中医系、国家中医药（肿瘤）管理局三级实验室，宜昌　443002）

【摘　要】当机体受到亲电子物质或活性氧刺激时，核转录相关因子 2（nuclear factor erythroid-2 related factor 2，Nrf2）能诱导出一系列的保护性蛋白，从而抵抗内源性或外源性氧化应激造成的损害。越来越多的研究发现，某些组织比如心脏受到氧化应激时，Nrf2 的活性和线粒体生物合成有关。在 Surfeit 1 蛋白（Surfeit locus protein 1，Surf1）突变的小鼠心脏中发现，由于细胞色素 C 氧化酶的缺乏导致细胞呼吸减少从而激活 Nrf2。本文从 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein-1，Keap1）-Nrf2 通路与线粒体的关系以及氧化应激条件下 Nrf2 信号通路与线粒体之间的信号交联为重点进行了综述。

【关键词】核转录相关因子 2；Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1；线粒体；交联

【中图分类号】R318.03　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-06-29

Relationship between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria

Yuan Shenjun[1], Yuan Qin[2], Chen Tao[3]

(1. The First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital; 2. Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University; 3. Department of Chinese Medicine, Medical Science College of China Three Gorges University; Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine Approved by State Administration of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Nrf2 is known to induce the expression of hundreds of cytoprotective proteins to counteract endogenously or exogenously generated oxidative stress when the body was stimulated by electrophilic reagents or reactive oxygen species. Interestingly, increasing evidence shows that Nrf2 is associated with mitochondrial biogenesis during environmental stresses in certain tissues such as the heart. Furthermore, Nrf2 activation was recently observed in the heart of surfeit locus protein 1 (Surf1) -/- mice in which cellular respiration was decreased due to cytochrome c oxidase defects. In this review, we critically examine the relationship between Nrf2 and mitochondria, and argue that the Nrf2 stress pathway intimately communicates with mitochondria to maintain cellular homeostasis during oxidative stress.

【Key words】nuclear factor erythroid-2 related factor 2; Kelch-like ECH-associated protein-1; mitochondria; crosstalk

Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein-1，Keap1）- 核转录相关因子 2（nuclear factor erythroid-2 related factor 2，Nrf2）通路是抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶表达的主要调控通路，在抗肿瘤、抗炎和氧化应激等方面具有广泛的细胞保护作用[1]。大量研究表明 Keap1-Nrf2 通路和凋亡级联放大信号通路之间存在许多交叉蛋白，因此，本文着重研究了 Keap1-Nrf2 通路和线粒体之间的关系。

作者介绍：袁慎俊，Email：541654242@qq.com，
研究方向：恶性肿瘤的综合治疗。

通信作者：陈　涛，Email：chentao@ctgu.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81173612）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150818.2107.002.html（2015-08-18）

1　线粒体

线粒体除了通过细胞呼吸，合成 ATP 为细胞提供能量外，还产生各种生物合成中间产物，在细胞凋亡、免疫和炎症中扮演着重要角色。线粒体呼吸链是活性氧（reactive oxygen species，ROS）的主要来源，线粒体功能失调使 ROS 产生增多，

导致脂质、蛋白质及 DNA 等物质的氧化损伤，在细胞凋亡和各种应激反应中起着决定性作用。线粒体是半自主细胞器，拥有一套独立于细胞核和染色体的基因组，具有自我复制、转录和编码的功能，以母系遗传方式进行遗传，但这些过程并不是完全由线粒体独立完成，而需要核基因组（nuclear DNA，nDNA）的指导与调控[2]。逆行响应（retrograde response，RTG）是与线粒体功能障碍相关的一个重要胞内信号传导途径。近来研究发现，许多模型生物如线虫和小鼠中线粒体功能的改变可以激活线粒体逆行响应来应答线粒体压力，最终导致生物寿命的延长[3-4]。

2 Keap1-Nrf2 通路

2.1 核转录相关因子 2（nuclear factor erythroid-2 related factor 2，Nrf2）

Nrf2 属于 CNC（Cap'n'collar）转录因子家族成员，含有 6 个高度保守的结构域，分别被命名为 Neh1-Neh6。Neh1 区包含 1 个 C 端碱性亮氨酸拉链结构 bZip，与细胞核内小 Maf 蛋白形成异源二聚体，使 Nrf2 能够识别和结合抗氧化反应元件 ARE，从而启动目的基因转录。N 端的 Neh2 区含有 ETGE 基序和 DLG 基序 2 个结合位点，是 Nrf2 的活性区，与胞浆 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein-1，Keap1）结合，通过蛋白酶介导 Nrf2 降解从而负性调节 Nrf2 的转录活性。C 端的 Neh3 区通过招募染色体解螺旋酶 DNA 结合蛋白 6 激活转录。Neh4、Neh5 区位于 Neh1 和 Neh2 之间，是 2 个独立的激活区，参与启动下游基因转录，它们可以与共激活因子 CREB 结合蛋白（CREB binding protein，CBP）结合从而使 CBP 协同参与 Nrf2 对目的基因转录活性的调控。Neh6 富含丝氨酸残基，与 Nrf2 的负性调节有关。

2.2 Keap1

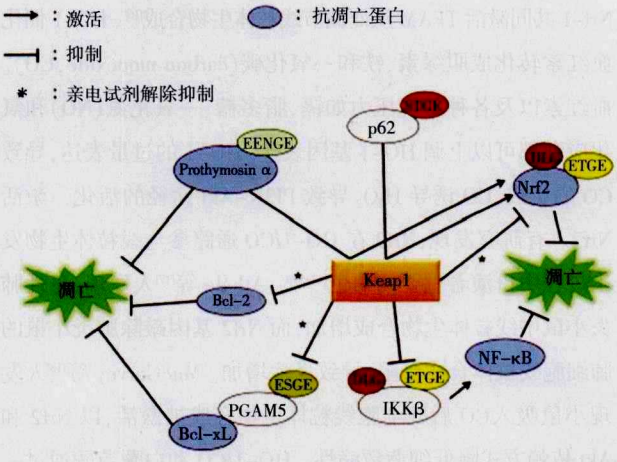
Keap1 是 Kelch 家族多区域阻抑蛋白，与肌动蛋白结合锚定于胞浆中。含有 5 个功能区域：N 末端序列（N-terminal region，NTR）、BTB 区（broad complex，tramtrack and bric-a-brac region，BTB）、干预区（intervening region，IVR）、富含双甘氨酸端序列（double-glycine-riched region，DGR）、含有 6 个 Kelch 片段的 C 末端序列（C-terminal region，CTR）。BTB 区可参与 Nrf2 的泛素化降解。IVR 结构域是整个蛋白的功能调节区，富含半胱氨酸残基，在氧化应激的刺激下构象发生改变，使 Keap1 与 Nrf2 解离。DGR 结构域含有 6 个双甘氨酸重复序列，是 Keap1 与 Nrf2 结合的位点。

2.3 Keap1-Nrf2 通路

在正常条件下，Nrf2 的 ETGE 结构域和 DLG 结构域通过非共价键与 Keap1 同型二聚体结合，与 Nrf2 结合的 Keap1 募集 Cullins E3 连接酶，连接多聚泛素链到 Nrf2，靶向转运到蛋白酶体降解。当机体受到亲电子物质刺激或机体处于氧化应激状态时，Keap1 的半胱氨酸残基被修饰，导致 E3 泛素连接酶构象改变，Nrf2 不能泛素化，降解减少，与 Keap1 解偶联，进入细胞核中与其专性伴侣小 Maf 蛋白结合形成异源二聚体，识别并结合 ARE 的 DNA 序列，调控下游抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶的表达，如血红素加氧酶-1（heme oxygenase 1，HO-1）、谷胱甘肽 S-转移酶、醌氧化还原酶 NADPH（quinone oxidoreductase NADPH，NQO1）和 Nrf2 自身[5]。

3 Keap1-Nrf2 通路影响线粒体功能

线粒体凋亡途径是是细胞凋亡的最重要途径，各种凋亡诱导信号，特别是氧化应激和 DNA 损伤，直接或者间接改变线粒体膜通透性或线粒体膜电位，最终导致 DNA 断裂和细胞凋亡的发生。正常条件下，Nrf2 的 ETGE 和 DLG 结构域通过非共价键与 Keap1 的 Kelch 结构域结合，很多蛋白如前胸腺素-α（Prothymosin α）、磷酸甘油酸变位酶 5（phosphoglycerate mutase 5，PGAM5）、IκB 激酶 β（inhibitor of nuclear factor-κB kinase β，IKKβ）和 p62，有类似于 ETGE 基序样作用，能直接与 Keap1 的 Kelch 结构域结合，竞争性抑制 Keap1 与 Nrf2 的结合，使 Keap1 经自噬途径降解，激活 Nrf2[6-8]。此外，Bcl-2 也与 Keap1 相互作用，但不与 ETGE 基序结合[9]。这些蛋白参与线粒体细胞凋亡途径，调控或维持线粒体的完整性和功能。因此，Keap1-Nrf2 通路和线粒体通过一系列凋亡蛋白密切联系在一起（图 1）。



注：EENGE、STGE、ESGE、Bcl-xL 均为对应因子的基因结构域

图 1 Keap1 和线粒体蛋白之间的相互作用

Fig.1 Keap1 interaction with mitochondrial-related proteins

4 p62 与 Keap1 结合影响 Keap1-Nrf2 通路

p62 是 SQSTM1 编码的多功能泛素结合蛋白，其本身也是自噬的选择性底物之一，p62 的氨基酸序列中包含多个结构域，可与其它蛋白质相互作用，这些结构域包括：N 末端的 PB1（Phox 和 Bem1）结构域、Z 型锌指结构、核定位信号 NLS 和核输出信号 NES 模体、与 Keap1 结合的 Keap1 作用区域 KIR、与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 结合的结构域 TBS、与 p38 蛋白结合的结构域和 C 末端的泛素相关结构域。已有研究发现 p62 的 KIR 结构域同 Nrf2 的 ETGE 结构域相似，可以直接与 Keap1 的 Kelch 结构域结合，但是 Keap1 与 p62 的亲和力弱于 Keap1 与 Nrf2 的亲和力，通过 mTOR 信号使 p62 的 KIR 结构域上的丝氨酸磷酸化，Keap1 与 p62 的亲和力显著增加，从而抑制了 Keap1 和 Nrf2 的结合，使 Keap1 经自噬途径降解，激活 Nrf2[10-11]。在氧化应激下，p62 的表达受 Nrf2 活性的调节，反过来 p62 能够激活 Nrf2 通路，提高细胞的抗氧化作用。Keap1 和 p62 构象的改变可影响 Keap1 与 Nrf2 的结合，进而影响 Nrf2 的活性[12]。p62 基因敲除的小鼠中，随着年龄递增线粒体功能逐渐下降，在氧化应激条件下出现加速衰老的趋势[13]。最近研究发现，p62 横跨线粒体膜，通过促进线粒体转录因子 A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）进入线粒体基质从而影响线粒体的 DNA 复制和转录，进而发挥细胞保护作用[14-15]。

5 Nrf2 调控线粒体生物合成和细胞呼吸

5.1 线粒体生物合成

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α 和 Nrf-1 共同激活 TFAM 从而调节线粒体生物合成[16]。HO-1 催化血红素转化成胆绿素、铁和一氧化碳（carbon monoxide，CO）。血红素以及各种环境压力如镉、脂多糖、一氧化氮（NO）和氧化应激都可以上调 HO-1 基因表达。HO-1 的过量表达，导致 CO 的生成，CO 诱导 H_2O_2 导致 PI3K-Akt 途径的活化，激活 Nrf2。有研究发现，Nrf2 在 HO-1/CO 通路参与线粒体生物发生过程中扮演着重要的角色[17-19]。Athale 等[17]人发现，急性肺炎小鼠中线粒体生物合成增加，而 Nrf2 基因敲除肺炎小鼠的肺细胞线粒体合成受阻，导致炎症增加。MacGarvey 等[18]人发现小鼠吸入 CO 后肝细胞线粒体生物合成被激活，以 Nrf2 和 Akt 依赖方式降低细菌致病性。HO-1/CO 和白藜芦醇通过一系列复杂的信号级联放大反应激活线粒体生物合成，并具有 Nrf2 依赖性[20]。在心肌细胞中，HO-1 介导下产生的 CO 通过线粒体产生的 H_2O_2 激活 Nrf2，糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）通过 β-转导重复相容蛋白介导的蛋白酶降解、抑制 Nrf2[21]。H_2O_2 激活 PI3K-Akt 通路，抑制 GSK-3β 激活 Nrf2（图 2）[22]。

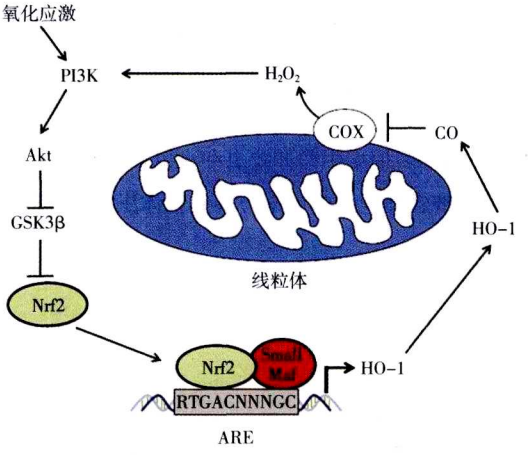


图 2 线粒体的逆行响应机制[22]

Fig.2 Retrograde response mechanism of mitochondria

5.2 氧化磷酸化

正常的线粒体膜电位是线粒体进行氧化磷酸化，产生三磷酸腺苷的先决条件，是维持细胞的正常生理功能所必需的。研究表明，在正常细胞中，可以通过细胞呼吸维持线粒体膜电位，而在 Nrf2 基因敲除小鼠的神经元细胞中，线粒体膜电位降低和 ATP 合成减少，呼吸的速率和氧化磷酸化的效率也降低[23]。Nrf2 通过影响 FADH2 的产生和其利用率，影响线粒体脂肪酸氧化效率，最终影响线粒体代谢和线粒体生物合成[24]。

6 线粒体的逆行响应

6.1 Nrf2-HO-1 级联放大效应

诱导型激酶 1 基因（PTEN-induced putative kinase 1，PINK1）编码的蛋白是一个线粒体蛋白激酶。在正常线粒体中，PINK1 蛋白存在于线粒体外膜，PINK1 和 Parkin 蛋白介导线粒体自噬，PINK1 和 Parkin 基因突变后线粒体自噬受抑制，会导致常染色体隐性遗传的早发性青少年帕金森氏病（Parkinson's disease，PD）[25]。DJ-1 是一种多功能蛋白，可作为一个抗氧化剂。在氧化应激反应中，DJ-1 通过自身半胱氨酸的氧化通过多种途径减少氧化应激造成的细胞损伤。Parkin 基因编码的蛋白具有泛素 E3 连接酶活性，在底物降解、信号传导、DNA 修复、氧化应激和线粒体稳态等多方面发挥重要作用。DJ-1 和 Parkin 都是常染色体隐性家族型 PD 的致病基因。在 1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1，2，3，6-tetrahydropyridine，MPTP）导致的 PD 模型和

H_2O_2 导致的氧化应激模型中，DJ-1 激活膜上的 Akt[26]。DJ-1还影响转录功能和 Nrf2 的稳定性。PINK1 可直接使线粒体蛋白和肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1（tumor necrosis factor associated protein 1，TRAP1）磷酸化，从而抑制线粒体运输和线粒体氧化损伤[27]。正常情况下，氧化应激激活 PI3K-Akt 和 ERK1/2 通路，然而当存在过量的 PINK1 或磷酸化的 TRAP1 时，这些通路被抑制。PINK1 直接磷酸化 Parkin 和 TRAP1，然后诱导 Parkin 转移到线粒体以防止线粒体的氧化损伤。PI3K、Akt、ERK1/2 和 DJ-1 在氧化应激诱导的 Nrf2 激活过程中必不可少（图 3）[22]。

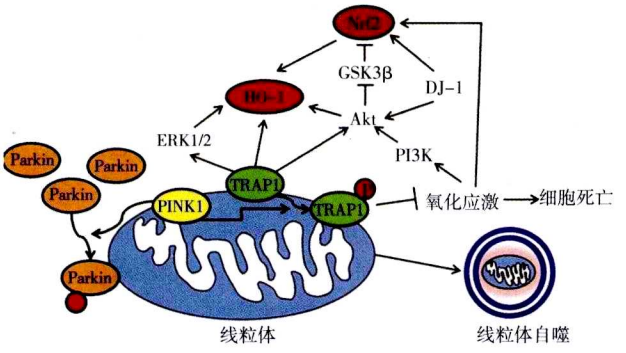


图 3　Nrf2-HO-1 级联放大效应[23]

Fig.3　Mitochondria-permissive signal for the Nrf2-HO-1 cascade

6.2　电子传递链抑制 Nrf2 的激活

线虫线粒体电子传递链的缺陷会激活许多应激反应，包括线粒体非折叠蛋白反应（mitochondrial unfolded protein response，UPRmt）、线粒体生物合成和与 Nrf2 同源的转录因子 SKN-1 的活化。Surfeit 1 蛋白（Surfeit locus protein 1，Surf1）是核编码线粒体内膜蛋白，人类 Surf1 基因突变导致 Leigh综合征，而小鼠 Surf1 基因突变会延长小鼠的平均寿命[28]。另有研究发现[29]，Surf1 突变引发线粒体逆行信号并发起骨骼肌 UPRmt 和心脏 Nrf2 的活化。因此，相同的突变点可产生不同的组织特异性应激反应。

6.3　线粒体相关疾病中 Nrf2 的缺陷

线粒体功能障碍在许多疾病的发病机制中起重要作用，包括神经变性疾病如 PD。弗立特里希氏共济失调（Friedreichs ataxia，FRDA）是一种欧美地区常见遗传性共济失调症，表现为常染色体隐性遗传，主要因染色体上的 FXN 基因重复扩增突变致病，FXN 基因编码线粒体基质蛋白 frataxin，frataxin 对线粒体生物合成至关重要。在 FRDA 患者的纤维母细胞或 FXN 缺乏的 NSC34 神经细胞中，抑制氧化应激将激活 Nrf2[30-32]。在 FRDA 模型小鼠的背根神经节和 FXN 敲除的细胞系中，Nrf2 的活性处于抑制状态[33]。Nrf2 通过结合FXN 的上游的 ARE 元件调控 FXN 的表达，虽然 Nrf2 功能障碍的确切机制还不明确，但是这些结果暗示线粒体缺陷会导致 Nrf2 的功能损害。因此，受损的 Nrf2 途径可以为治疗线粒体相关疾病的药物提供新的治疗靶点[34]。

7　讨论和展望

本文总结了关于 Nrf2 通路和线粒体之间关系的最新进展，特别着重介绍 Nrf2 介导的抗氧化机制和线粒体完整性之间的关系。活化的 Nrf2 诱导 HO-1、p62 和 NQO1 的共表达从而有利于去除受损的线粒体。除了产生能源和 ROS 外，线粒体在哺乳动物细胞信号传递中也起重要作用。Nrf2 在体温调节器官中高表达，比如甲状腺和小鼠胚胎的棕色脂肪组织中，此外 Nrf2 也调节解偶联蛋白 3 的表达[33]。因此，Nrf2 的活性和线粒体之间密切关系的发展已经超越了线粒体质量控制的调节，这可以成为未来研究领域的新方向。

参　考　文　献

[1]　Vriend J，Reiter RJ. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway：a review of its regulation by melatonin and the proteasome[J]. Mol Cell Endocrinol，2015，401：213-220.

[2]　Haynes CM，Fiorese CJ，Lin YF. Evaluating and responding to mitochondrial dysfunction：the mitochondrial unfolded-protein response and beyond[J]. Trends Cell Biol，2013，23(7)：311-318.

[3]　Yun J，Finkel T. Mitohormesis[J]. Cell Metab，2014，19(5)：757-766.

[4]　Jazwinski SM. The retrograde response：when mitochondrial quality control is not enough[J]. Biochim Biophys Acta，2013，1833(2)：400-409.

[5]　Itoh K，Mimura J，Yamamoto M.Discovery of the negative regulator of Nrf2，Keap1：a historical overview[J].Antioxid Redox Signal，2010，13(11)：1665-1678.

[6]　Hancock R1，Schaap M，Pfister H，et al. Peptide inhibitors of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction with improved binding and cellular activity[J]. Org Biomol Chem，2013，11(21)：3553-3557.

[7]　Xu Y，Fang F，Miriyala S，et al. KEAP1 is a redox sensitive target that arbitrates the opposing radiosensitive effects of parthenolide in normal and cancer cells[J]. Cancer Res，2013，73(14)：4406-4417.

[8]　Hu L，Magesh S，Chen L，et al. Discovery of a small-molecule inhibitor and cellular probe of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction [J]. Bioorg Med Chem Lett，2013，23(10)：3039-3043.

[9]　Niture SK，Jaiswal AK. Inhibitor of Nrf2(INrf2 or Keap1) protein degrades Bcl-xL via phosphoglyceratemutase 5 and controls cellular

apoptosis[J]. J Biol Chem,2011,286(52):44542-44556.

[10] Ichimura Y,Waguri S,Sou YS,et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy[J]. Mol Cell,2013,51(5):618-631.

[11] Yin S,Cao W. TLR Signaling Induces Nrf2 Pathway Activation through p62-Triggered Keap1 Degradation[J]. Mol Cell Biol,2015,35(15):2673-2683.

[12] Nezis IP,Stenmark H. p62 at the interface of autophagy,oxidative stress signaling,and cancer[J]. Antioxid Redox Signal,2012,17(5):786-793.

[13] Kwon J,Han E,Bui CB,et al. Assurance of mitochondrial integrity and mammalian longevity by the p62-Keap1-Nrf2-Nqo1 cascade[J]. EMBO Rep,2012,13(2):150-156.

[14] Seibenhener ML,Du Y,Diaz-Meco MT,et al. A role for sequestosome 1/p62 in mitochondrial dynamics,import and genome integrity[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1833(3):452-459.

[15] Seibenhener ML,Zhao T,Du Y,et al. Behavioral effects of SQSTM1/p62 overexpression in mice:support for a mitochondrial role in depression and anxiety[J]. Behav Brain Res,2013,248:94-103.

[16] Dominy JE,Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2013,5(7):a015008.

[17] Athale J,Ulrich A,Macgarvey NC,et al. Nrf2 promotes alveolar mitochondrial biogenesis and resolution of lung injury in Staphylococcus aureus pneumonia in mice[J]. Free Radic Biol Med,2012,53(8):1584-1594.

[18] MacGarvey NC,Suliman HB,Bartz RR,et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal Staphylococcus aureus sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,185(8):851-861.

[19] Hota KB,Hota SK,Chaurasia OP,et al. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis[J]. Hippocampus,2012,22(4):723-736.

[20] Kim SK,Joe Y,Zheng M,et al. Resveratrol induces hepatic mitochondrial biogenesis through the sequential activation of nitric oxide and carbon monoxide production[J]. Antioxid Redox Signal,2014,20(16):2589-2605.

[21] Cuadrado A.Structural and functional characterization of NRF2 degradation by glycogen synthase kinase 3/β-TrCP[J]. Free Radic Biol Med,2015.doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.029[Epub ahead of print].

[22] Itoh K,Ye P,Matsumiya T,et al. Emerging functional cross-talk between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria[J]. J Clin Biochem Nutr,2015,56(2):91-97.

[23] Holmström KM,Baird L,Zhang Y,et al. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration[J]. Biol Open,2013,2(8):761-770.

[24] Ludtmann MH,Angelova PR,Zhang Y,et al. Nrf2 affects the efficiency of mitochondrial fatty acid oxidation[J]. Biochem J,2014,457(3):415-424.

[25] Scarffe LA,Stevens DA,Dawson VL,et al. Parkin and PINK1:much more than mitophagy[J]. Trends Neurosci,2014,37(6):315-324.

[26] Tanti GK,Goswami SK. SG2NA recruits DJ-1 and Akt into the mitochondria and membrane to protect cells from oxidative damage[J]. Free Radic Biol Med,2014,75:1-13.

[27] Koh H,Chung J. PINK1 as a molecular checkpoint in the maintenance of mitochondrial function and integrity[J]. Mol Cells,2012,34(1):7-13.

[28] Pulliam DA,Bhattacharya A,Van Remmen H. Mitochondrial dysfunction in aging and longevity:a causal or protective role[J]. Antioxid Redox Signal,2013,19(12):1373-1387.

[29] Pulliam DA,Deepa SS,Liu Y,et al. Complex IV-deficient Surf1(-/-) mice initiate mitochondrial stress responses[J]. Biochem J,2014,462(2):359-371.

[30] Matigian N,Abrahamsen G,Sutharsan R,et al. Disease-specific,neurosphere-derived cells as models for brain disorders[J]. Dis Model Mech,2010,3(11-12):785-798.

[31] Abrahamsen G,Fan Y,Matigian N,et al. A patient-derived stem cell model of hereditary spastic paraplegia with SPAST mutations[J]. Dis Model Mech,2013,6(2):489-502.

[32] Shan Y,Schoenfeld RA,Hayashi G,et al. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model[J]. Antioxid Redox Signal,2013,19(13):1481-1493.

[33] Sahdeo S,Scott BD,McMackin MZ,et al. Dyclonine rescues frataxin deficiency in animal models and buccal cells of patients with Friedreich's ataxia[J]. Hum Mol Genet,2014,23(25):6848-6862.

[34] Anedda A,López-Bernardo E,Acosta-Iborra B,et al. The transcription factor Nrf2 promotes survival by enhancing the expression of uncoupling protein 3 under conditions of oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med,2013,61:395-407.

（责任编辑：张辉洁）