



跨膜转录因子 Nrf3 的分子结构及生物学功能研究进展*

杨 婧¹⁾ 高烂宇¹⁾ 阳艺琳¹⁾ 杨茂元¹⁾ 任勇刚^{1,2,3)**}

(¹⁾ 川北医学院基础医学与法医学院, 南充 637000; (²⁾ 川北医学院附属医院, 南充 637000; (³⁾ 深圳市第二人民医院, 深圳 518000)

摘要 跨膜转录因子 Nrf3 属于 CNC-bZIP 家族的重要一员, 相较于同家族研究最多的成员 Nrf1 和 Nrf2, 人们对 Nrf3 的生物学功能仍有太多未知。近年来, 结合多组学研究技术的应用, Nrf3 的生物学功能逐渐被揭示, 在组织发育与功能特化、细胞内氧化还原稳态、蛋白质稳态、脂代谢稳态、能量代谢和固有免疫调节等功能中发挥重要作用。随着基因敲除小鼠模型的运用和临床研究发现, Nrf3 主要参与糖代谢、胆固醇代谢、蛋白质修饰、内质网应激以及慢性炎症、神经退行性病变等生理病理过程, 尤其是介导肿瘤发生发展过程中糖脂代谢重编程。为更好理解 Nrf3 的作用, 对其分子结构和生物学功能进行简要综述。

关键词 CNC-bZIP, Nrf3, 分子结构, 生物学功能, 蛋白质稳态

中图分类号 Q2, Q5, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0273

跨膜转录因子核因子 E2 相关因子 3 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 3, NFE2L3) 也称 Nrf3, 属于碱性亮氨酸拉链 CNC-bZIP (cap'n'collar basic-region leucine zipper) 家族, 该家族成员包括来源果蝇的 CNC、秀丽隐杆线虫的 Skn-1 (Skinhead-1)、脊椎动物的 p45 NFE2 (nuclear factor-erythroid derived 2)、Nrf1/LCR-F1/TCF11 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 1, NFE2L1)、Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, NFE2L2)、BACH1 (BTB and CNC homology 1) 和 BACH2 (BTB and CNC homology 2) 蛋白^[1-2]。Nrf3 作为 CNC-bZIP 家族成员, 通过 bZIP 结构序列与小分子肌肉腱膜纤维肉瘤 (musculoaponeurotic fibrosarcoma, Maf) 蛋白结合形成异源二聚体, 并与位于其靶基因启动子区域的抗氧化反应元件 (antioxidant response elements, AREs) 或亲电子体反应元件 (electrophile response elements, EpREs) 结合调控下游基因表达, 以发挥转录因子功能, 影响干细胞分化、早期胚胎发育、炎症反应、细胞癌变和抗毒性保护作用等^[3-6]。随着研究的不断深入, CNC-bZIP 家族成员

在慢性炎症、癌症、糖尿病、肥胖、神经退行性病变等疾病中的功能逐渐被揭示, Nrf3 也显示出在基础研究和临床应用中的潜在价值^[7]。为了进一步明确转录因子 Nrf3 在生物机体中的功能特性, 本文总结现有 Nrf3 的相关文献及研究进展, 从其表达分布、分子结构和生物学功能等方面进行简要综述。

1 Nrf3 的定位与表达分布

人源 Nrf3 定位 7p15.2 染色体, 位于 HOXA (homeobox A cluster) 基因位点附近^[8-9]。Nrf3 作为细胞应激反应的重要调节因子, 在多种器官组织如心脏、脑、肺、肾、胰腺、结肠、前列腺、胸腺、脾脏等均有表达^[8, 10], 在人巨核细胞、红细胞、睾丸、骨骼肌和卵巢中几乎不表达, 但在角膜、皮

* 四川省自然科学基金 (2022NSFSC0731), 广东省基础与应用基础研究基金青年基金 (2019A1515110565), 深圳市科创委技术攻关重点项目 (JSGG20191231141403880) 和南充市-川北医学院市校科技合作项目 (20SXCXTD0004, 19SXHZ0306) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13551914550, E-mail: rygqfy@nsmc.edu.cn

收稿日期: 2021-09-14, 接受日期: 2021-12-21

肤、膀胱、B细胞、单核细胞和胎盘中呈高表达^[8, 11-12]。Nrf3也在多种恶性肿瘤中呈现高表达,如霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、大肠癌、睾丸癌、胰腺癌等^[13-18](图1, <http://timer.cistrome.org/>),已被证实是12种癌

症类型中127种显著突变的基因之一^[19]。鼠源Nrf3也在多种器官组织中表达,脑、胸腺、睾丸和胎盘的表达水平较高,子宫、胃和肺的表达水平中等,肾脏中的表达水平较低,心脏、肝脏、脾脏和卵巢中几乎不表达^[13]。

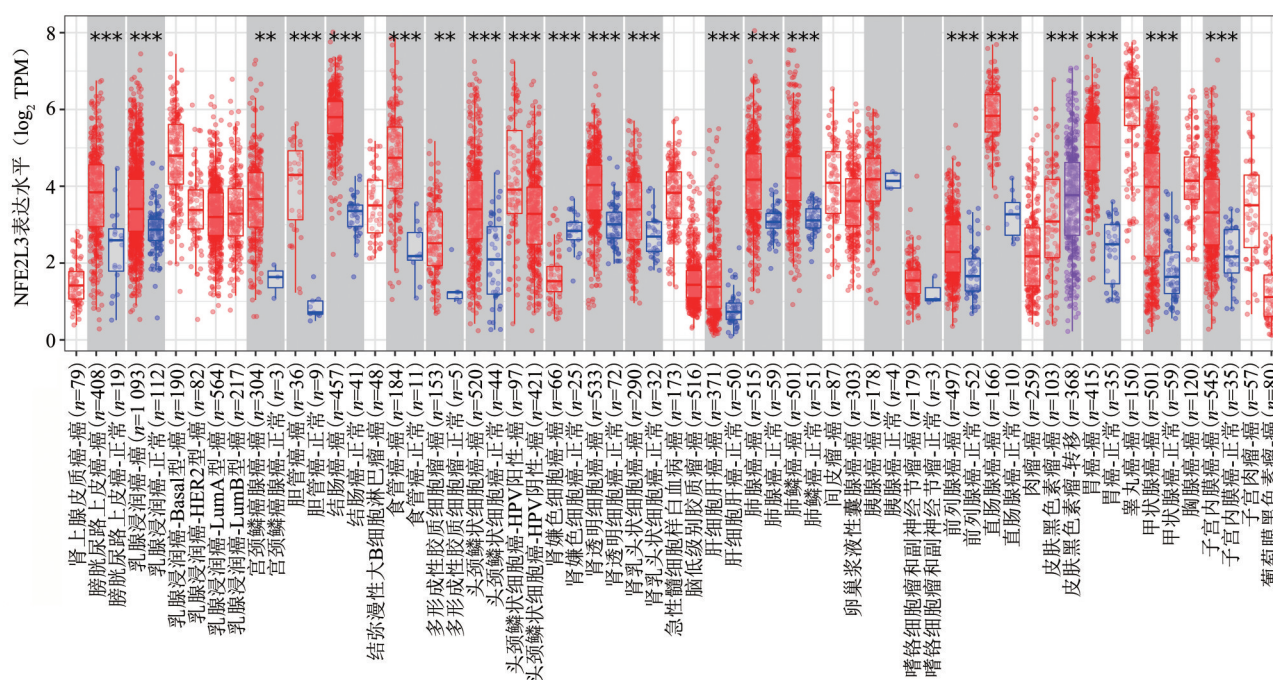


Fig. 1 Differential expression of Nrf3 in tumor and normal tissues in TCGA database^[20]

图1 TCGA数据库中Nrf3在肿瘤和正常组织的差异表达^[20]

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

2 Nrf3蛋白的分子结构

全长人源Nrf3蛋白含694个氨基酸(amino acid, aa)。Nrf3作为CNC-bZIP蛋白家族成员,具有典型的N端结构域(N-terminal domain, NTD)、反式激活结构域(transactivation domain, TAD)和DNA结合结构域(DNA-binding domain, DBD)。主要包括N端同源框1(N-terminal

homology box 1, NHB1)、N端同源框2(N-terminal homology box 2, NHB2)、富含Pro/Glu/Ser/Thr序列(proline/glutamic acid/serine/threonine-rich sequence, PEST)、富含Asn/Ser/Thr结构域(Asn/Ser/Thr-rich domain, NST)、Nrf2-ECH同源6区(Nrf2-ECH homology 6-like, Neh6L)、帽环蛋白(cap'n'collar, CNC)、碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)、Nrf2-ECH同源3区(Nrf2-ECH homology 3-like, Neh3L)等^[6, 21](图2)。

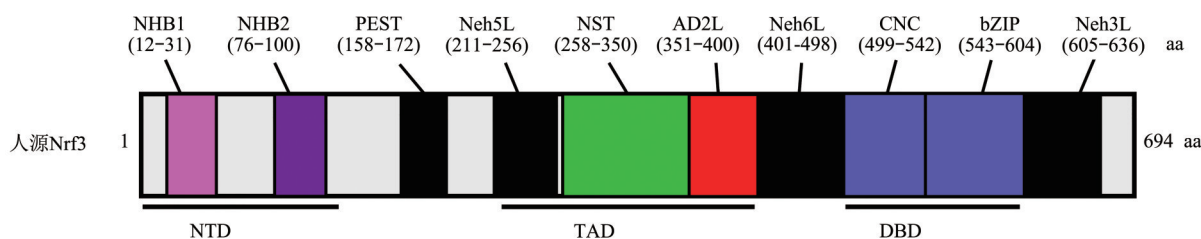


Fig. 2 Structural sequence diagram of human Nrf3 protein

图2 人源Nrf3蛋白结构序列示意图

2.1 N端结构域 (NTD)

NTD是Nrf3的负调控结构序列, 该序列包含NHB1 (12~31 aa) 和NHB2 (76~100 aa)。NHB1是内质网信号肽的一部分, 已被证明是家族成员Nrf1靶向内质网所必需的^[22-23]。生物信息学分析显示Nrf3蛋白序列N端也存在信号肽, 该信号肽同样包含NHB1样序列, 并且与Nrf1中的序列高度保守。有研究猜测细胞核中的Nrf3可能是缺少NHB1序列的截短形式^[24]。NHB2为一段富含Leu/Val的多肽, 该序列可能参与Nrf3在内质网的翻译后修饰和活性调节, Nrf3的蛋白酶体降解过程可能由NHB1和NHB2之间的间隔区 (如CRAC1/2) 监控^[22-23]。鼠源Nrf3的NHB1是由n、h和c三区组成信号肽序列的一部分。n区 (1~11 aa) 控制90 ku糖蛋白的丰度, h区 (12~23 aa) 被证明是内质网Nrf3糖基化所必需的, c区 (24~39 aa) 含有一个信号肽酶裂解位点, 负责从96 ku的前体产生90 ku的成熟Nrf3糖蛋白。c区和NHB2之间的氨基酸序列控制鼠源Nrf3蛋白水解为糖化和非糖化产物^[23]。

2.2 PEST序列 (158~172 aa)

PEST在Nrf3蛋白降解过程中发挥重要作用, 负调节Nrf3的活性。PEST可能参与鼠源Nrf3和Nrf1缺失h区后对ARE驱动基因表达的调节, Nrf1缺失h区促进ARE驱动基因的表达, 而Nrf3缺失h区对ARE驱动基因的表达并无显著影响^[23-25]。

2.3 转录激活结构序列 (TAD)

TAD包含3段序列, 分别为Neh5L (211~256 aa)、NST (258~350 aa) 和AD2L (351~400 aa)。Neh5L为TAD发挥转录激活作用的必需结构序列。NST序列中发现了7个潜在的N-连接糖基化位点, 并被证明是Nrf3发生糖基化的区域^[22, 24]。AD2L为类似AD2的结构序列, AD2存在于Nrf1中, 包含DSGLS/XS序列, 该序列在CNC家族中高度保守, 参与形成次级TAD, 激活基因转录。在Nrf1结构序列中, AD2和NST是仅有的两个发挥正调控作用的序列, 而存在于Nrf3中的AD2L序列是否发挥相似功能, 目前尚不明确^[26]。

2.4 Neh6L序列 (401~498 aa)

Neh6L位于丝氨酸重复结构序列和DBD结构序列之间, 该序列富含丝氨酸, 参与蛋白质降解过程, 对Nrf3活性发挥负调节作用^[27]。

2.5 DNA结合结构序列 (DBD)

DBD结构序列由CNC (499~542 aa) 和bZIP (543~604 aa) 组成。CNC序列最初从果蝇转录因子鉴定获得^[21], 由高度保守的43个氨基酸组成 (如Nrf3中499~542 aa)^[7], 该序列存在于昆虫、鱼类、鸟类和哺乳动物, 但在植物和真菌中不存在^[28]。bZIP序列能够与小Maf蛋白在细胞核发生异二聚反应^[27], 参与调节胚胎发育、肿瘤发生、自身免疫和炎症性病变等多种病理生理过程^[28]。高度保守的bZIP蛋白家族主要由创建结构序列 (即BRLZ) 决定, 该结构序列由碱性区域 (BR) 和亮氨酸拉链 (LZ) 重复组成, 长度为60~80 aa。BR碱性区域包含大约16 aa的共有序列, 富含精氨酸和赖氨酸, 与反应元件直接接触。它负责一个假定的核定位信号 (NLS) 和DNA结合活性, 以获得目标基因。LZ亮氨酸拉链由7肽重复序列组成, 介导bZIP蛋白的二聚化^[29]。Nrf3从胞浆向胞核转位, 通过bZIP结合小Maf蛋白形成异源二聚体, 该活性复合体结合ARE序列, 发挥转录因子功能, 调节下游相关基因表达^[26]。

2.6 Neh3L序列 (605~636 aa)

Neh3L紧邻bZIP序列, 位于Nrf3氨基酸序列的C端, 参与组成CNC蛋白的CTD结构^[27], Neh3L序列在家族成员中高度保守, 但其具体功能尚不明确。

3 Nrf3的加工修饰

Nrf3作为一种糖基化蛋白, 序列结构上具有与Nrf1相似的富含Asn/Ser/Thr的糖基化位点。Nouhi等^[24]通过免疫印迹和免疫荧光实验发现, 人源Nrf3存在3种电泳迁移形式以及不同形式Nrf3对应的细胞定位, 当细胞内环境稳定时, 中间迁移型具有最短的半衰期, 较快迁移型更稳定, 较快迁移型和中间迁移型对应未发生糖基化的Nrf3, 主要定位于细胞核; 而缓慢迁移型则对应于一种N-糖基化的Nrf3, 主要存在于内质网。但目前对产生较快迁移型和中间迁移型Nrf3的分子机制及可能存在的切割修饰位点尚不明确。Zhang等^[23]也发现鼠源Nrf3存在3种形式, 猜测3种形式的蛋白质分子质量分别为90、80、70 ku, 并证实90 ku的Nrf3代表一种糖基化蛋白, 它在内质网中的产生依赖于N端信号序列的h区, 80 ku的Nrf3可能代表糖基化的裂解蛋白或去糖基化的非裂解蛋白, 70 ku的Nrf3可能是一种非糖基化的裂解多肽。同

时证明鼠源 Nrf3 存在 Site-1 蛋白酶 (Site 1 protease, S1P) 切割位点。

蛋白质稳态平衡在机体细胞活动的维持中发挥重要作用,蛋白质稳态的异常往往导致多种疾病的发生^[30]。泛素化作为蛋白质的翻译后修饰,在蛋白质稳态平衡的维持中起着关键作用。泛素-蛋白酶体系统中的26S蛋白酶体由催化核心20S蛋白酶体和调节亚基19S蛋白酶体组成,泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径,参与80%以上蛋白质的降解^[31-32]。Nrf3主要通过含F框及WD重复结构域蛋白7 (F-box and WD repeat domain containing protein 7, FBW7)、E3泛素蛋白连接酶HRD1-含缬酪肽蛋白 (E3 ubiquitin-protein ligase HRD1-valosin containing protein, HRD1-VCP) 和 β 转导重复相容蛋白 (β -transducin repeat containing protein, β -TRCP) 等进行泛素化修饰后

经蛋白酶体降解。FBW7作为SCF (SKP1-CUL1-F-box) 型E3泛素连接酶的靶蛋白识别组分,介导Nrf3的泛素化降解。该过程需要糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 通过磷酸化FBW7结合位点,提高其与底物的亲和力。此外,FBW7也可阻断Nrf3介导NAD (P) H醌氧化还原酶1 (NAD (P) H quinone dehydrogenase 1, NQO1) 的表达^[33]。当细胞处于应激状态时,Nrf3由胞质向胞核转移,天冬氨酸蛋白酶DNA损伤诱导蛋白2 (DNA-damage inducible protein 2, DDI2) 对其N端进行加工修饰,促进Nrf3向细胞核移动 (图3)。在Nrf1的加工修饰过程中,DDI2切割NHB1促进Nrf1从ER释放入核,由于NHB1结构序列在Nrf1和Nrf3中高度保守,Nrf3的切割入核机制可能与Nrf1相似^[3, 34]。

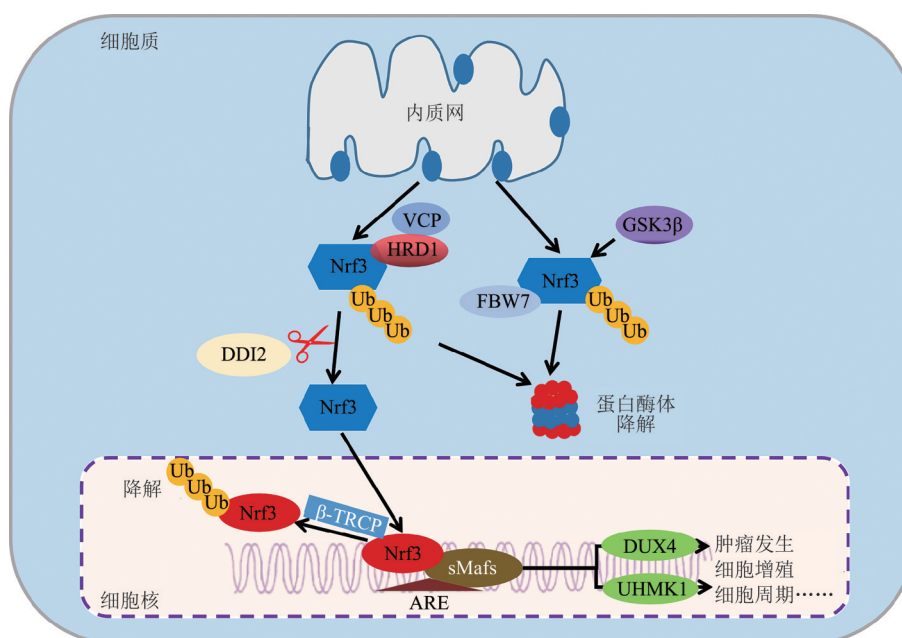


Fig. 3 The mechanisms of expression regulation and degradation of Nrf3 in cells

图3 Nrf3在细胞内的表达调控及降解机制

Ub: ubiquitin, 泛素化; DUX4: double homeobox factor 4, 双同源盒因子4; UHMK1: U2AF homologous kinase 1, U2AF同源基序激酶1。

4 Nrf3与Nrf1、Nrf2的异同

4.1 表达分布和结构序列异同

Nrf1、Nrf2和Nrf3同属于CNC-bZIP家族,结构和功能具有高度同源性,都可以结合靶基因启动子区域的AREs和EpREs元件调节基因的表达,但每个成员在组织中的表达分布却并不相同。Nrf1和

Nrf2几乎在所有组织中表达,Nrf3则在胎盘组织中显著高表达^[35]。

在结构序列上,Nrf3和Nrf1都拥有与Nrf2同源的Neh1L、Neh3L、Neh5L、Neh6L序列,而Nrf2还具有Nrf2-ECH同源区(Nrf2-ECH homology, Neh2)、Nrf2-ECH同源区4(Nrf2-ECH homology 4, Neh4)序列。Neh2结构上分为

两个亚区, 其氨基端序列与Nrf1和Skn-1的氨基端序列高度保守, 羧基端序列在CNC家族成员中不保守, 这说明Neh2是Nrf2的一个重要功能序列^[36] (图4)。Neh2介导Nrf2蛋白泛素化并结合位于胞浆的Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch-like ECH-associating protein 1, Keap1), Keap1发挥负调节Nrf2的功能。研究发现, Keap1对Nrf2的抑制严格依赖于Neh2的结构完整性^[37], 由于Nrf3缺失Neh2序列, 因此Nrf3的功能不受Keap1调控。Nrf3的氨基端比Nrf2多150个氨基酸, 该序列含有的内质网锚定信号使其亚细胞定位异于Nrf2, 但其在Nrf3的具体功能仍未知。在Nrf1中, NTD结

构序列使得Nrf1/Nrf2在胞内差异分布, 促进Keap1增加Nrf1的稳定性^[38-39], 进而对下游靶基因进行差异化调控。Neh4和Neh5作为Nrf2的转录激活结构序列, 可连接cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP responsive element binding protein, CREB), 以获得有效的转录活性。同时, 双荧光素酶实验证实Nrf2具有比Nrf1、Nrf3更强的激活报告基因能力, 这种与ARE元件结合的超强转录激活能力, 可能是由于Neh4和Neh5结构序列协同结合CREB结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 所产生的^[40]。

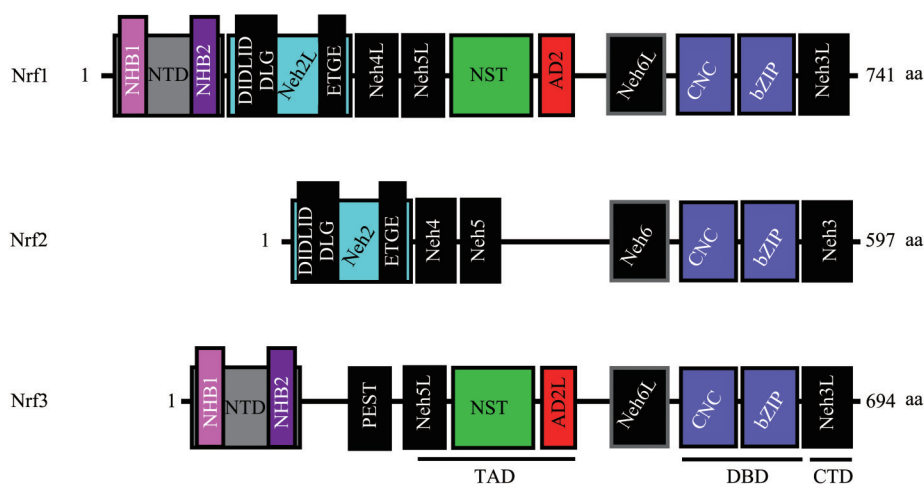


Fig. 4 The structural sequence diagram of Nrf1, Nrf2 and Nrf3 proteins

图4 Nrf1、Nrf2与Nrf3蛋白结构序列示意图

DIDLID/DLG, ETGE: Keap1结合位点; Neh2L: Nrf2-ECH homology 2-like, Nrf2-ECH同源2区; AD2: acidic domain 2, 酸性结构域2。

4.2 功能异同

Nrf1和Nrf2是研究较多的CNC家族成员, 结合已确定的ARE基序分析结果, Nrf2更容易与富含GC碱基区域的ARE结合, 而Nrf1更容易与富含AT碱基的侧翼区域结合, 这种序列上的偏好可能与分子信号调节不同相关, 也决定了特定细胞环境下不同成员的激活^[35]。并且Nrf1、Nrf2和Nrf3之间激活报告基因表达能力的差异, 证实CNC蛋白与小Maf蛋白的聚合能力不同, 因此与DNA的结合力也不尽相同^[8]。研究发现, Nrf3可通过抑制Nrf1的mRNA多聚体形成抑制Nrf1的翻译, 细胞质多聚腺苷酸元件结合蛋白3 (cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 3, CPEB3) 作为Nrf3的靶基因, 参与抑制Nrf1的翻译, 它不

仅是Nrf1和Nrf3互补维持基础蛋白酶体活性的关键因素, 也是Nrf3高表达而不是Nrf1高表达的结直肠癌患者预后不良的关键因素^[41]。同时, Nrf3与Nrf2也存在相关分子激活机制和生物学功能的区别, Nrf3的核转位并不抑制HRD1介导的Nrf3的细胞质降解, 而Nrf2的核转位是通过抑制降解同时响应氧化应激而触发^[3, 42]。此外, Nrf3-Maf二聚体可通过结合ARE序列, 竞争性抑制Nrf2介导的抗氧化蛋白NQO1的活性, 发挥负调节ARE介导基因表达的功能^[43]。

Nrf1基因敲除 (*Nrf1*^{-/-}) 小鼠因胚胎红细胞成熟障碍而发生严重贫血, 导致小鼠胚胎死亡^[44]。Nrf2^{-/-}小鼠无任何原发性特异表型变化, 在胚胎发育、生长和繁殖方面没有明显的缺陷^[45], 但成年

Nrf2^{-/-}小鼠对环境刺激更敏感,并引发慢性氧化应激性所致的退行性病变^[46]。现有研究表明,*Nrf2*的活性与抗氧化应激反应、延缓衰老和延长寿命等密切相关^[47]。*Nrf3*^{-/-}小鼠无任何原发性表型变化^[13],但对化学致癌物更加敏感。

5 Nrf3的生物学功能

5.1 Nrf3在小鼠组织器官发育及疾病发生中的作用

鼠源 *Nrf3* 定位于染色体 6B3, 也位于 *Hoxa* 基因位点附近, 全长鼠源 *Nrf3* 由 660 个氨基酸组成。研究发现, *Nrf3*^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比没有明显的表型差异, 并且 *Nrf3*^{-/-}/*Nrf2*^{-/-}和 *Nrf3*^{-/-}/*p45*^{-/-}双基因敲除小鼠相比野生型小鼠也无原发性表型变化^[13], 小鼠生长发育正常。感染淋巴细胞脉络丛脑膜炎之后, *Nrf3*^{-/-}小鼠与野生型相比在病毒特异性 CD4 T 细胞和淋巴细胞的数量之间无明显差异^[13]。但是暴露于化学致癌物苯并芘后, *Nrf3*^{-/-}小鼠更容易患上细胞性淋巴瘤, 死亡率也显著上升^[25]。抗氧化剂丁基羟基甲苯 (BHT) 处理后, *Nrf3*^{-/-}小鼠体重下降更多, 解剖发现小鼠附睾周围白色脂肪组织含量减少, 同时也存在明显的肺功能损伤特征, 如肺泡上皮细胞损伤、泡沫状肺泡巨噬细胞、肺泡出血和血管周围炎症细胞浸润等^[48]。也有研究表明, *Nrf3* 对小鼠的伤口愈合起到关键作用, 一定剂量的紫外线照射诱导野生型小鼠角质形成细胞凋亡, 而 *Nrf3*^{-/-}小鼠的角质形成细胞凋亡则降低^[49]。

5.2 Nrf3在肿瘤发生发展中的作用

尽管 *Nrf3*^{-/-}小鼠无明显的表型变化, 但其在人类疾病特别是肿瘤发生中的作用已初现端倪。*Nrf3* 主要参与人结直肠癌、肝癌、乳腺癌、胰腺癌等肿瘤发生发展过程, 并与患者的生存预后有关, 具体研究进展包括:

5.2.1 Nrf3与结直肠癌

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 现有研究证实 *Nrf3* 与结直肠癌的发生发展密切相关。在结直肠癌发生过程中, Wnt/ β -catenin 信号通路的突变是关键诱因^[50]。Aono 等^[51]发现存在一段物种保守的 Wnt 响应元件 (Wnt response element, TCF/LEF consensus element, WRE) 序列作为 *Nrf3* 的识别基序, 并证实 Wnt 信号通路中的 β -catenin/TCF4 复合物可以激活 *Nrf3* 表达, 从而导致肿瘤细胞增殖和葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)

表达上调。Chowdhury 等^[3]发现, *Nrf3* 可通过诱导 *UHMK1* 基因表达促进癌细胞增殖。*UHMK1* 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过磷酸化细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B (cyclin dependent kinase inhibitor 1B, p27Kip1) 丝氨酸位点, 调节细胞周期进展, 敲除 *UHMK1* 减少 p27Kip1 的磷酸化而导致细胞生长停滞。Zhang 等^[52]对结肠癌 HCT116 和 SW480 细胞系敲减 *Nrf3*, 发现周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) 和 Ser807/811 位点磷酸化 Rb1 (pRb1-ser807/811) 细胞周期调节因子的表达降低, 使细胞周期停滞在 G0/G1 期。Bury 等^[53]也深入研究了 *Nrf3* 与结直肠癌的关系, 证实 NF- κ B 的亚单位 RELA 与 *Nrf3* 的表达正相关, 抑制剂处理或基因敲除 RELA 降低 NF- κ B 表达, 进而通过抑制 *Nrf3* 诱导 DUX4 的表达, DUX4 作为周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 的直接抑制因子调节结直肠癌细胞增殖。此外结直肠癌细胞中 *Nrf3* 还可直接与蛋白酶体成熟蛋白 (proteasome maturation protein, POMP) 基因启动子区的 ARE 结合, 激活 20S 蛋白酶体的组装, 促进肿瘤抑制因子 p53 和 Rb (retinoblastoma) 的泛素非依赖性蛋白降解, 进而促进结直肠癌的发生^[18]。

5.2.2 Nrf3与乳腺癌

癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库分析结果显示, *Nrf3* 在大多数肿瘤组织中高表达, 如膀胱癌、结直肠癌和胰腺癌等, 但在乳腺癌组织中的表达由于缺乏正常组织对照而不明确。由于乳腺癌分型不同, *Nrf3* 在不同恶性程度的乳腺癌中所发挥的作用也存在差异。研究发现, *Nrf3* 的表达与乳腺癌淋巴结转移和肿瘤分期呈负相关。*Nrf3* 在乳腺癌 MCF-7 细胞的表达远高于 MDA-MB-231 和 SKBR3 细胞的表达, MCF-7 细胞敲减 *Nrf3* 可促进癌细胞增殖, SKBR3 和 MDA-MB-231 过表达 *Nrf3* 抑制肿瘤细胞生长和转移。侵袭性肿瘤细胞首先改变细胞外基质和细胞与细胞之间的黏附, 上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是启动细胞迁移的过程, 也是癌细胞迁移的关键步骤^[54]。研究发现, *Nrf3* 通过 AKT/ID3 信号轴调节乳腺癌细胞的迁移和侵袭, 外源性表达 *Nrf3* 失活 AKT 信号通路进而抑制 DNA 结合抑制剂 3 (inhibitor of DNA binding 3, ID3) 蛋白的表达, 上调 E 钙黏蛋白的表达, 下调波形蛋白和 N 钙黏蛋白的表达, 抑制 EMT 和细

胞外基质的降解, 从而降低乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力^[55-56]。

5.2.3 Nrf3与肝细胞癌

在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, Nrf3的功能缺失可诱导肝癌细胞凋亡, 下调N钙黏蛋白、波形蛋白和 EMT 转录调节因子 (SNAIL、SNAIL2) 的表达, 抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭^[10]。研究发现, Nrf3 在 HCC 组织细胞呈现高表达, 敲减肝癌 HepG2 细胞 Nrf3, 抑制细胞的增殖与迁移, 并进一步验证 Nrf3 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 HCC 的 EMT 效应^[57]。此外, Nrf3可结合 *Pla2g7* (*phospholipase A2 group 7*) 基因启动子区域, 调节 *Pla2g7* 表达和蛋白质活性, 调控干细胞向平滑肌细胞分化^[58], 而 *Pla2g7* 被证实是 HCC 的标志蛋白^[59], Nrf3 可能通过直接激活 *Pla2g7* 的转录促进 HCC 细胞迁移侵袭, 这也可能是 Nrf3 在 HCC 进展中的潜在作用机理^[10]。

5.2.4 Nrf3与胰腺癌

Wang 等^[17] 通过 TCGA 数据库分析及实验证实, Nrf3 蛋白质水平和 mRNA 水平在胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 中显著增加, 同时发现 Nrf3 表达较高的 PC 患者通常伴有不良预后, 单因素分析显示 Nrf3 的表达、TNM 分期、淋巴结转移和病理分级是预测 PC 患者总生存率的重要因素。实验发现, Nrf3 与血管内皮生长因子 A (vascular

endothelial growth factor-A, VEGFA) 表达呈现正相关, 在胰腺癌 PANC-1 和 SW1990 细胞中敲减 Nrf3 导致 VEGFA 表达减少, 提示 Nrf3 可能通过调节 VEGFA 促进 PC 的进展^[17]。

5.3 Nrf3在胚胎发育、干细胞分化中的作用

在早期研究 CNC 家族成员的表达和定位时发现, Nrf3 参与活性氧平衡和早期胚胎发育过程中的肌肉前体迁移。Nrf3 在鸡胚早期发育过程中的表达从心脏导管融合开始, 而后循环至心肌, 随后从心脏消失。中枢神经系统中 Nrf3 的表达在心室神经上皮细胞中逐渐出现并维持在低水平, 并且至少持续到胚胎发育的第 6 天。有趣的是, 在早期骨骼、发育中的肾脏集合管和卵黄囊的单个细胞中也观察到 Nrf3 的高表达^[60]。

在平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 分化的机制研究中, Nrf3 对胚胎干细胞向平滑肌细胞分化至关重要。Nrf3 的表达在 SMC 分化 1~8 d 后显著上升, 敲除 Nrf3 导致平滑肌特异性标志物表达下调, Nrf3 过表达显著上调 SMC 特异性标志物心肌蛋白, 但不上调血清反应因子 (serum response factor, SRF)。Nrf3 直接与 SMC 分化基因 (*SM α A*, *SM22 α*) 启动子结合, 以剂量依赖方式促进 SMC 分化。同时证实 Nrf3 通过上调活性氧的产生, 参与内质网应激诱导的 SMC 分化^[61]。从上述生物学功能得出, Nrf3 与组织器官的发育、肿瘤的发生发展密切相关 (表 1)。

Table 1 The roles of Nrf3 in tissues, organs and diseases
表1 Nrf3在各组织器官及疾病中的作用

组织器官	种属*	
	人	鼠
淋巴	/	<i>Nrf3</i> ^{-/-} 小鼠暴露于化学致癌物苯并芘, 更易患淋巴瘤 ^[25]
肺	敲减Nrf3抑制肺癌细胞增殖 ^[62]	<i>Nrf3</i> ^{-/-} 小鼠暴露于BHT, 表现呼吸窘迫、死亡等症状, 小鼠出现严重肺泡损伤伴间质性肺炎和多种形式的肺泡出血 ^[48]
肾	Nrf3的低甲基化和高表达与肾透明细胞癌患者预后不良相关 ^[63]	/
乳腺	乳腺癌组织Nrf3低表达, 与肿瘤分期和淋巴结转移负相关, 过表达Nrf3抑制乳腺癌细胞增殖迁移 ^[55]	/
胰腺	胰腺癌组织Nrf3高表达, 与其恶性程度正相关, 敲降Nrf3抑制胰腺癌细胞的侵袭能力 ^[17]	/
结直肠	Nrf3负调控DUX4的表达, DUX4作为CDK1的直接抑制因子, 调节结肠癌细胞增殖 ^[53] Nrf3在结直肠癌组织和细胞中高表达, 与结直肠癌患者的不良预后相关 ^[51]	/

续表1

组织器官	种属*	
	人	鼠
皮肤	Nrf3在角质形成细胞中高表达 ^[64] 敲除Nrf3的人角质形成细胞具有较强的细胞-基质黏附能力, 缺失Nrf3对损伤引起的细胞凋亡有保护作用 ^[49]	成年小鼠表皮皮肤中Nrf3的表达显著高于真皮, 但缺失Nrf3不影响伤口愈合 ^[49] Nrf3 ^{-/-} 基因敲除小鼠的角质形成细胞具有较强细胞-基质黏附能力, 缺失Nrf3对损伤引起的细胞凋亡具有保护作用 ^[49]
肝脏	Nrf3的表达与肝细胞癌肿瘤分级、病理分期正相关, 敲减Nrf3诱导HCC细胞凋亡, 抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭 ^[10, 57] 。	/
干细胞	Nrf3是胚胎干细胞中活性氧平衡的重要调节因子, 在平滑肌细胞分化1~8 d后显著上调, 过表达Nrf3促进SMC分化过程中NADPH衍生活性氧的产生 ^[61] Nrf3转录激活Plg2g7基因表达, 促进SMC分化相关基因表达 ^[58]	/
胎盘	Nrf3在胎盘滋养层细胞中高表达, 在胎盘成纤维细胞中不表达 ^[21]	/
白色脂肪	/	Nrf3 ^{-/-} 小鼠暴露于BHT, 体重明显减轻, 小鼠的附睾周围白色脂肪组织含量减少 ^[48]

*此表统计人源组织和小鼠模型, 未包含果蝇等已涉及Nrf3结构功能研究的模式动物。

6 结 语

总结上述生物学功能, Nrf3参与机体内多种生理活动, 在不同组织器官的功能和生理稳态中发挥独特作用(表1)。同时作为转录因子, Nrf3在肿瘤发生、发展过程中参与癌基因或抑癌基因的转录调控, 可能同时具备促癌因子或抑癌因子的功能^[65]。并且有研究发现, Nrf3可通过调节免疫系统活性参与肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)的发展, Nrf3的高表达可能通过抑制抗肿瘤免疫作用, 使肿瘤细胞逃避免疫系统的检测, 导致肾细胞癌的增殖和转移^[63]。此外, 新近文献关于Nrf3在细胞能量代谢、糖脂代谢中新功能的揭示^[34, 66], 也提示其可能是基础生命活动调节的核心分子。但目前对于Nrf3的研究仍较少, 对其分子功能及调节机制的了解非常有限, Nrf3对细胞基础生命活动调节的机制仍需深入阐明。如应激状态下, Nrf3与Nrf1/Nrf2如何平衡以维持氧化还原稳态、内质网应激、蛋白质稳态? 临床上, 如何解释Nrf3在大部分肿瘤显著高表达, 而Nrf1/Nrf2并无显著变化? Nrf3在大部分肿瘤组织显著高表达的原因? Nrf3可能存在的非转录因子功能? 这些问题均需要进一步研究探索。

总之, Nrf3作为CNC-bZIP家族一员, 在调控组织器官发育和特化、细胞氧化还原平衡、蛋白质稳态和细胞代谢等方面发挥重要作用。相信随着研

究的深入, 将不断丰富Nrf3的生理功能和分子调节机制, 也将为肿瘤、糖尿病、神经退行性病变等疾病的诊断与治疗带来新思路。

参 考 文 献

- [1] Bowerman B, Eaton B A, Priess J R. Skn-1, a maternally expressed gene required to specify the fate of ventral blastomeres in the early *C. elegans* embryo. *Cell*, 1992, **68**(6): 1061-1075
- [2] Johnsen O, Skammelsrud N, Luna L, *et al.* Small Maf proteins interact with the human transcription factor TCF11/Nrf1/LCR-F1. *Nucleic Acids Res*, 1996, **24**(21): 4289-4297
- [3] Chowdhury A, Katoh H, Hatanaka A, *et al.* Multiple regulatory mechanisms of the biological function of NRF3 (NFE2L3) control cancer cell proliferation. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 12494-12508
- [4] Pepe A E, Xiao Q Z, Zampetaki A, *et al.* Crucial role of nrf3 in smooth muscle cell differentiation from stem cells. *Circ Res*, 2010, **106**(5): 870-879
- [5] Williams L M, Timme-Laragy A R, Goldstone J V, *et al.* Developmental expression of the Nfe2-related factor (Nrf) transcription factor family in the zebrafish, *Danio rerio*. *PLoS One*, 2013, **8**(10): 79574-79592
- [6] Chevillard G, Blank V. NFE2L3 (NRF3): the Cinderella of the Cap'n'Collar transcription factors. *Cell Mol Life Sci*, 2011, **68**(20): 3337-3348
- [7] Pi J B, Leung L, Xue P, *et al.* Deficiency in the nuclear factor E2-related factor-2 transcription factor results in impaired adipogenesis and protects against diet-induced obesity. *J Biol Chem*, 2010, **285**(12): 9292-9300
- [8] Kobayashi A, Ito E, Toki T, *et al.* Molecular cloning and functional characterization of a new Cap'n'collar family transcription factor

- Nrf3. *J Biol Chem*, 1999, **274**(10): 6443-6452
- [9] Painter J N, Anderson C A, Nyholt D R, *et al.* Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet*, 2011, **43**(1): 51-54
- [10] Yu M M, Feng Y H, Zheng L, *et al.* Short hairpin RNA-mediated knockdown of nuclear factor erythroid 2-like 3 exhibits tumor-suppressing effects in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroentero*, 2019, **25**(10): 1210-1223
- [11] Kobayashi A, Waku T. New addiction to the NRF2-related factor NRF3 in cancer cells: ubiquitin-independent proteolysis through the 20S proteasome. *Cancer Sci*, 2020, **111**(1): 6-14
- [12] Kobayashi A. Roles of NRF3 in the hallmarks of cancer: proteasomal inactivation of tumor suppressors. *Cancers*, 2020, **12**(9): 2681-2699
- [13] Derjuga A, Gourley T S, Holm T M, *et al.* Complexity of CNC transcription factors as revealed by gene targeting of the Nrf3 locus. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(8): 3286-3294
- [14] Willenbrock K, Küppers R, Renné C, *et al.* Common features and differences in the transcriptome of large cell anaplastic lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematol J*, 2006, **91**(5): 596-604
- [15] 陈恩碧, 邹继彬, 黄勇波, 等. CTHRC1 和 NFE2L3 在结直肠癌组织中的表达及相关性. *中国当代医药*, 2012, **19**(16): 8-9
Chen E B, Zou J B, Huang Y B, *et al.* *China Modern Medicine*, 2012, **19**(16): 8-9
- [16] Almstrup K, Ottesen A M, Sonne S B, *et al.* Genomic and gene expression signature of the pre-invasive testicular carcinoma *in situ*. *Cell Tissue Res*, 2005, **322**(1): 159-165
- [17] Wang H, Zhan M, Yang R M, *et al.* Elevated expression of NFE2L3 predicts the poor prognosis of pancreatic cancer patients. *Cell Cycle*, 2018, **17**(17): 2164-2174
- [18] Waku T, Nakamura N, Koji M, *et al.* NRF3-POMP-20S proteasome assembly axis promotes cancer development *via* ubiquitin-independent proteolysis of p53 and retinoblastoma protein. *Mol Cell Biol*, 2020, **40**(10): 00597-00615
- [19] Kandath C, McLellan M D, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 2013, **502**(7471): 333-339
- [20] Li T W, Fu J X, Zeng Z X, *et al.* TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells. *Nucleic Acids Res*, 2020, **48**(W1): W509-W514
- [21] Chenais B, Derjuga A, Massrieh W, *et al.* Functional and placental expression analysis of the human NRF3 transcription factor. *Mol Endocrinol*, 2005, **19**(1): 125-137
- [22] Zhang Y G, Lucocq J M, Yamamoto M, *et al.* The NHB1 (N-terminal homology box 1) sequence in transcription factor Nrf1 is required to anchor it to the endoplasmic reticulum and also to enable its asparagine-glycosylation. *Biochem J*, 2007, **408**(2): 161-172
- [23] Zhang Y G, Kobayashi A, Yamamoto M, *et al.* The Nrf3 transcription factor is a membrane-bound glycoprotein targeted to the endoplasmic reticulum through its N-terminal homology box 1 sequence. *J Biol Chem*, 2009, **284**(5): 3195-3210
- [24] Nouhi Z, Chevillard G, Derjuga A, *et al.* Endoplasmic reticulum association and N-linked glycosylation of the human Nrf3 transcription factor. *FEBS Lett*, 2007, **581**(28): 5401-5406
- [25] Chevillard G, Paquet M, Blank V. Nfe2l3 (Nrf3) deficiency predisposes mice to T-cell lymphoblastic lymphoma. *Blood*, 2011, **117**(6): 2005-2008
- [26] Bugno M, Daniel M, Chepelev N L, *et al.* Changing gears in Nrf1 research, from mechanisms of regulation to its role in disease and prevention. *Biochim Biophys Acta*, 2015, **1849**(10): 1260-1276
- [27] Gęgotek A, Skrzydlewska E. CNC proteins in physiology and pathology. *Postepy Hig Med Dosw*, 2015, **69**(6): 729-743
- [28] Davudian S, Mansoori B, Shajari N, *et al.* BACH1, the master regulator gene: a novel candidate target for cancer therapy. *Gene*, 2016, **588**(1): 30-37
- [29] Zhu Y P, Wang M, Xiang Y C, *et al.* Nach is a novel subgroup at an early evolutionary stage of the CNC-bZIP subfamily transcription factors from the marine bacteria to humans. *Int J Mol Sci*. 2018, **19**(10): 2927-2935
- [30] Mofers A, Pellegrini P, Linder S, *et al.* Proteasome-associated deubiquitinases and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017, **36**(4): 635-653
- [31] 阿龙·切哈诺沃. 细胞内蛋白质降解: 通过溶酶体和泛素—蛋白酶系统探索人类疾病和药物靶向治疗的未来. *广西医科大学学报*. 2020, **37**(1): 1-17
Aaron Ciechanover. *Journal of Guangxi Medical University*, 2020, **37**(1): 1-17
- [32] Deshaies R J. Proteotoxic crisis, the ubiquitin-proteasome system, and cancer therapy. *BMC Biol*. **94**(2014): 12-94
- [33] Kannan M B, Dodard-Friedman I, Blank V. Stringent control of NFE2L3 (nuclear factor, erythroid 2-Like 3; NRF3) protein degradation by FBW7 (F-box/WD repeat-containing protein 7) and glycogen synthase kinase 3 (GSK3). *J Biol Chem*, 2015, **290**(43): 26292-26302
- [34] Koizumi S, Irie T, Hirayama S, *et al.* The aspartyl protease DDI2 activates Nrf1 to compensate for proteasome dysfunction. *Elife*, **2016**(5): e18357
- [35] Liu P F, Kerins M J, Tian W, *et al.* Differential and overlapping targets of the transcriptional regulators NRF1, NRF2, and NRF3 in human cells. *J Biol Chem*, 2019, **294**(48): 18131-18149
- [36] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, *et al.* Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev*, 1999, **13**(1): 76-86
- [37] Kobayashi A, Kang M I, Watai Y, *et al.* Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(1): 221-229
- [38] Zhang Y G, Crouch D H, Yamamoto M, *et al.* Negative regulation of the Nrf1 transcription factor by its N-terminal domain is independent of Keap1: Nrf1, but not Nrf2, is targeted to the endoplasmic reticulum. *Biochem J*, 2006, **399**(3): 373-385
- [39] Tian W, Rojo V M, Schmidlin C J, *et al.* Kelch-like ECH-

- associated protein 1 (KEAP1) differentially regulates nuclear factor erythroid-2-related factors 1 and 2 (NRF1 and NRF2). *J Biol Chem*, 2018, **293**(6): 2029-2040
- [40] Katoh Y, Itoh K, Yoshida E, *et al.* Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP, a CREB binding protein, and synergistically activate transcription. *Genes Cells*, 2001, **6**(10): 857-868
- [41] Waku T, Katayama H, Hiraoka M, *et al.* NFE2L1 and NFE2L3 complementarily maintain basal proteasome activity in cancer cells through CPEB3-mediated translational repression. *Mol Cell Biol*, 2020, **40**(14): 00010-00030
- [42] Kobayashi A, Kang M I, Watai Y, *et al.* Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(1): 221-229
- [43] Sankaranarayanan K, Jaiswal A K. Nrf3 negatively regulates antioxidant-response element-mediated expression and antioxidant induction of NAD(P)H: quinone oxidoreductase1 gene. *J Biol Chem*, 2004, **279**(49): 50810-50817
- [44] Chan J Y, Kwong M, Lu R, *et al.* Targeted disruption of the ubiquitous CNC-bZIP transcription factor, Nrf-1, results in anemia and embryonic lethality in mice. *EMBO J*, 1998, **17**(6): 1779-1787
- [45] Chan K, Lu R, Chang J C, *et al.* NRF2, a member of the NFE2 family of transcription factors, is not essential for murine erythropoiesis, growth, and development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(24): 13943-13948
- [46] Ishii Y, Itoh K, Morishima Y, *et al.* Transcription factor Nrf2 plays a pivotal role in protection against elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema. *J Immunol*, 2005, **175**(10): 6968-6975
- [47] 杨芳,贾蔓,代荣阳,等. 跨膜转录因子 Nrf1 的生物学功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(7): 582-594
Yang F, Jia M, Dai R Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(7): 582-594
- [48] Chevillard G, Nouhi Z, Anna D, *et al.* Nrf3-deficient mice are not protected against acute lung and adipose tissue damages induced by butylated hydroxytoluene. *FEBS Lett*, 2010, **584**(5): 923-928
- [49] Siegenthaler B, Defila C, Muzumdar S, *et al.* Nrf3 promotes UV-induced keratinocyte apoptosis through suppression of cell adhesion. *Cell Death Differ*, 2018, **25**(10): 1749-1765
- [50] Müller M F, Ibrahim A E, Arends M J. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*, 2016, **469**(2): 125-134
- [51] Aono S, Hatanaka A, Hatanaka A, *et al.* β -Catenin/TCF4 complex-mediated induction of the NRF3 (NFE2L3) gene in cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(13): 3344-3359
- [52] Zhang L, Hu D L, Tang B, *et al.* NFE2L3 inhibition induces cell cycle arrest at the G0/G1 phase in colorectal cancer cells through downregulating CCND1 and pRb1-ser807/811. *Dis Markers*, 2019, **5**: 2829798
- [53] Bury M, Le Calve B, Lessard F, *et al.* NFE2L3 controls colon cancer cell growth through regulation of DUX4, a CDK1 inhibitor. *Cell Rep*, 2019, **29**(6): 1469-1481
- [54] Mani S A, Guo W, Liao M J, *et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, **133**(4): 704-715
- [55] Sun J G, Zheng Z B, Chen Q, *et al.* NRF3 suppresses breast cancer cell metastasis and cell proliferation and is a favorable predictor of survival in breast cancer. *Onco Targets Ther*, 2019, **12**: 3019-3030
- [56] Chen Y H, Wu Z Q, Zhao Y L, *et al.* FHL2 inhibits the Id3-promoted proliferation and invasive growth of human MCF-7 breast cancer cells. *Chinese Med J-Peking*, 2012, **125**(13): 2329-2333
- [57] Ren Y G, Wang Y J, Hao S, *et al.* NFE2L3 promotes malignant behavior and EMT of human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells via Wnt/ β -catenin pathway. *J Cancer*, 2020, **11**(23): 6939-6949
- [58] Xiao Q Z, Pepe A E, Wang G, *et al.* Nrf3-Pla2g7 interaction plays an essential role in smooth muscle differentiation from stem cells. *Arterioscl Throm Vas*, 2012, **32**(3): 730-744
- [59] Smith M W, Yue Z N, Geiss G K, *et al.* Identification of novel tumor markers in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2003, **63**(4): 859-864
- [60] Etchevers H C. The cap 'n' collar family member NF-E2-related factor 3 (Nrf3) is expressed in mesodermal derivatives of the avian embryo. *Int J Dev Biol*, 2005, **49**(2-3): 363-367
- [61] Pepe A E, Xiao Q Z, Zampetaki A, *et al.* Crucial role of Nrf3 in smooth muscle cell differentiation from stem cells. *Mol Med*, 2009, **106**(6): 870-879
- [62] 周帆,刘佩儒,姜锐敏,等. 转录因子 Nrf3 调节肺癌 A549 细胞增殖的作用. *四川医学*. 2020, **41**(8): 812-815
Zhou F, Liu P R, Jiang R M, *et al.* *Sichuan Medical Journal*, 2020, **41**(8): 812-815
- [63] Wang J, Zhao H, Dong H Y, *et al.* LAT, HOXD3 and NFE2L3 identified as novel DNA methylation-driven genes and prognostic markers in human clear cell renal cell carcinoma by integrative bioinformatics approaches. *J Cancer*, 2019, **10**(26): 6726-6737
- [64] Braun S, Hanselmann C, Gassmann M G, *et al.* Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**(15): 5492-5505
- [65] 王强,李晓利,白雪娟,等. Nrf3 基因对大肠癌 LoVo 细胞系生长的影响. *军医进修学院学报*, 2008, **29**(4): 262-264
Wang Q, Li X L, Bai X J, *et al.* *J Chinese PLA Postgrad Med Sch*, 2008, **29**(4): 262-264
- [66] Waku T, Hagiwara T, Tamura N, *et al.* NRF3 upregulates gene expression in SREBP2-dependent mevalonate pathway with cholesterol uptake and lipogenesis inhibition. *iScience*. 2021, **24**(10): 103180

Progress on The Structure and Biological Functions of Transmembrane Factor Nrf3*

YANG Jing¹⁾, GAO Lan-Yu¹⁾, YANG Yi-Lin¹⁾, YANG Mao-Yuan¹⁾, REN Yong-Gang^{1,2,3)**}

¹⁾*School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;*

²⁾*Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;*

³⁾*Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518000, China)*

Abstract Nrf3, which belongs to the CNC-bZIP (cap'n'collarbasic leucine zipper) family, is a key transmembrane-bound transcription factor. Compared with the most studied family members Nrf1 and Nrf2, there are still too many unknowns about the biological roles of Nrf3. In recent years, combined with the application of multi omics technology, the biological functions of Nrf3 has been gradually revealed. Nrf3 plays an important role in tissues development and function specialization, intracellular redox homeostasis, protein homeostasis, lipid metabolism homeostasis, energy metabolism, innate immune regulation and so on. With the application of knockout mouse model and clinical research, Nrf3 is found to be involved in physiological and pathological processes such as glucose metabolism, cholesterol metabolism, protein modification, endoplasmic reticulum stress, chronic inflammation and neurodegeneration, especially mediating the reprogramming of glucose and lipid metabolism in cancer development. In order to better understand the function of Nrf3, a briefly review concentrating on its molecular structure and biological functions is demonstrated in this work.

Key words CNC-bZIP, Nrf3, molecular structure, biological functions, proteostasis

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0273

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Sichuan, China (2022NSFSC0731), Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2019A1515110565), Shenzhen Science and Technology Innovation Commission (JSGG20191231141403880), and Nanchong City-North Sichuan Medical College Foundation (20SXCTD0004, 19SXHZ0306).

** Corresponding author.

Tel: 86-13551914550, E-mail: rygqfy@nsmc.edu.cn

Received: September 14, 2021 Accepted: December 21, 2021