

DJ-1 抗氧化应激相关机制在年龄相关性黄斑变性和角膜内皮营养不良发生中的作用

周亚兰, 曾君, 陈百华

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81371054)

作者单位: (410100) 中国湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院眼科

作者简介: 周亚兰, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈百华, 博士, 主任医师, 副主任, 研究方向: 眼底病. chenbh2006@126.com

收稿日期: 2016-04-26 修回日期: 2016-07-05

Mechanism of DJ-1 against oxidative stress and its roles in the pathogenesis of age-related macular degeneration and Fuchs endothelial corneal dystrophy

Ya-Lan Zhou, Jun Zeng, Bai-Hua Chen

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81371054)

Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410100, Hunan Province, China

Correspondence to: Bai-Hua Chen. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410100, Hunan Province, China. chenbh2006@126.com

Received: 2016-04-26 Accepted: 2016-07-05

Abstract

• DJ-1 has been reported to act as aredox-activated chaperone and sensor of oxidative stress participated in a variety of activities in cellular, playing an important role in resisting oxidative stress, regulating signaling pathways and gene transcription, and maintaining mitochondria dynamic balance. DJ-1 is closely related to the occurrence and development of various diseases. Recently, the effect of DJ-1 in eye diseases has drawn more attention, and researchers have found its significant role of resistance to oxidative stress in the pathogenesis of Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) and age-related macular degeneration (AMD). This review will state the mechanism of DJ-1 against oxidative stress and its role in the development of eye diseases.

• **KEYWORDS:** DJ-1; oxidative stress; reactive oxygen species; eye diseases; Fuchs endothelial corneal dystrophy; age-related macular degeneration

Citation: Zhou YL, Zeng J, Chen BH. Mechanism of DJ-1 against oxidative stress and its roles in the pathogenesis of age-related macular degeneration and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1465-1468

摘要

DJ-1 作为对氧化还原反应敏感的分子伴侣以及氧化应激传感器参与多种细胞内生命活动,在抵抗氧化应激、调控信号通路、调节基因转录及线粒体动态平衡中起重要作用,与多种疾病的发生、发展密切相关。近年来, DJ-1 在眼病中的作用越来越受到研究者的注意,相继发现其在富克斯角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 中具有显著的抗氧化应激作用。本文主要综述了近年来 DJ-1 抗氧化应激机制在这两种疾病发生发展中的作用。

关键词: DJ-1; 氧化应激; 活性氧; 眼部疾病; 富克斯角膜内皮营养不良; 年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.15

引用: 周亚兰, 曾君, 陈百华. DJ-1 抗氧化应激相关机制在年龄相关性黄斑变性和角膜内皮营养不良发生中的作用. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1465-1468

0 引言

氧化应激与人体多种疾病的发生和发展以及衰老过程密切相关。正常生理状态下机体强大的抗氧化系统能快速清除过量活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 以维持氧化和抗氧化动态平衡,而这种平衡一旦被打破, ROS 和 RNS 会直接或间接氧化损伤 DNA、蛋白质和脂质,诱发基因突变、蛋白质变性和脂质过氧化,进而引起细胞的凋亡或死亡。DJ-1 作为对氧化还原反应敏感的分子伴侣以及氧化应激传感器参与多种细胞内生命活动,在抵抗氧化应激、调控信号通路及线粒体动态平衡、调节基因转录、泛素蛋白酶体系统、维持葡萄糖平衡中起重要作用。近年来,大量研究发现 DJ-1 在多种疾病包括帕金森病、肿瘤、男性不育症中发挥着抗氧化应激作用,在眼科疾病富克斯角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) 和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 发病中也证实了 DJ-1 的抗氧化应激作用。

1 DJ-1 基因与蛋白

1.1 DJ-1 的结构与分布 DJ-1 位于染色体 1p36.2-p36.3,有 8 个外显子,编码一个含 189 个氨基酸的蛋白,分子量 20kDa,属于 ThiJ/PfpI 蛋白超家族,具有蛋白酶和分子伴侣的作用。DJ-1 在进化上高度保守,最初在肿瘤及帕金森综合症中研究^[1],后来发现其广泛分布于各组织细胞(除果蝇有 α 、 β 两型外,其余组织均为一种)^[2]。DJ-1 在不同物种及组织中广泛表达,具有高度的同源性^[1],在脑组织中含量尤其高^[3]。正常情况下, DJ-1 主要位于细胞质和膜间隙中,只有很少存在于细胞核与线粒体中,氧化应激刺激下, DJ-1 向线粒体转位,若刺激继续则移向

①

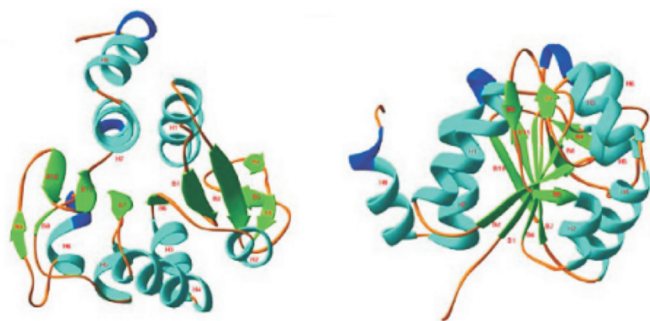


图1 单体 DJ-1 的三维结构。

②

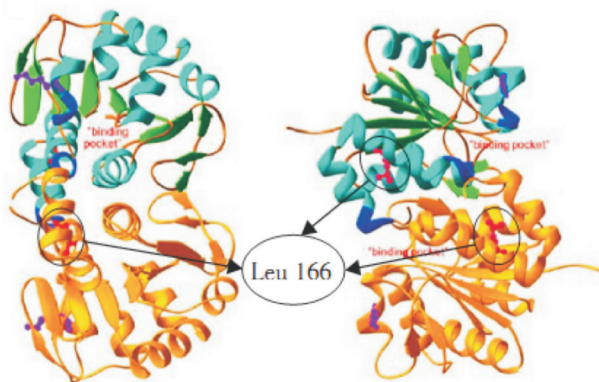


图2 DJ-1 二聚体的三维结构。

细胞核,发挥保护作用^[4]。如图1所示,单体 DJ-1 是 α/β 三明治式的折叠结构,8 个 α -螺旋 ($\alpha A-\alpha H$) 包裹着中间的 11 个 β 片层 ($\beta 1 \sim \beta 11$),而在细胞中,DJ-1 蛋白通过 C 末端两个螺旋结构和 N 末端一个螺旋结构共同形成疏水区域,进而相互联结成同源二聚体发挥其生理功能(图2)。

1.2 DJ-1 的功能及抗氧化应激的机制

1.2.1 DJ-1 的功能 尽管 DJ-1 的确切作用目前仍然不明确,但是越来越多的研究认为此蛋白参与了多种生物学途径,包括氧化应激^[5]、细胞转化^[1]、RNA 结合^[6]、雄激素受体信号通路,以及精子形成和受精^[7],尤其是在控制 ROS 的水平方面以及降低氧化应激引起的细胞凋亡方面起着十分重要的作用。

1.2.2 DJ-1 抗氧化应激的机制 体内外实验均证实 DJ-1 在氧化应激中起保护作用^[8],即 DJ-1 的上调增强了抵抗氧化应激的能力,DJ-1 表达缺陷使对氧化应激更加敏感且可使细胞凋亡增加。DJ-1 在抗氧化应激中发挥重要作用,主要通过以下 5 条途径参与抗氧化应激作用:(1)DJ-1 通过自身被氧化而清除 ROS;(2)DJ-1 通过分子伴侣作用参与氧化应激;(3)DJ-1 通过保护线粒体功能抵抗氧化应激;(4)DJ-1 通过调控抗凋亡基因抵抗氧化应激损伤;(5)DJ-1 通过调控抗氧化应激相关基因抵抗氧化应激损伤^[9-10]。尽管 DJ-1 的抗氧化活性已经被证实,但是其具体的细胞保护机制尚未完全清楚。DJ-1 可作为对氧化还原反应敏感的分子伴侣以及氧化应激传感器参与作用^[11]。在氧化应激状态下 DJ-1 由细胞质向蛋白发生氧化的场所线粒体转移,获得更强的细胞保护作用。此外,DJ-1 还可以通过干扰 Nrf2 与 Keap1 的结合来稳定 Nrf2^[12],从而降低 Nrf2 的泛素化降解,并促进 Nrf2 核转移发挥抗氧化应激作用^[13]。以上研究表明,DJ-1 在细胞中抗氧化应激的作用可通过 Nrf2 实现。

1.2.3 DJ-1 调节信号通路中的相关因子

1.2.3.1 PTEN PI3K/Akt 是癌症和一些药物治疗研究中重要的信号通路靶点,参与细胞增殖、生存、运动以及血管形成过程^[14]。DJ-1 能够抑制 PTEN 的活性,从而促进下游 PI3K/Akt 磷酸化,使细胞存活率增加^[15]。DJ-1 蛋白低表达能够促进 PTEN 的表达,Akt 活化下降,细胞凋亡增加^[16]。因此 DJ-1 作为 PTEN 的关键负性调节因子,能够促进细胞增生与转化。

1.2.3.2 MAPK MAPK 通路在细胞膜到细胞核的信号转导通路中起着至关重要的作用,参与调控多种细胞的生物活性,由多种信号因子如 ASK、JNK、P38 和 ERK 等组成。

ASK1 是应激性 MAP 三激酶,由死亡蛋白 Daxx 调控。Daxx 可调控 ASK1 发生寡聚体化而活化,依次活化 JNK 和 P38 通路,随后促进细胞死亡。有研究证实,通过控制 ASK1 的活化是 DJ-1 细胞保护的关键机制之一,DJ-1 可以通过 MEKK1-SEK1-JNK1 信号级联反应保护细胞免受紫外线诱导的细胞死亡^[17],即 DJ-1 可以通过调节 MAPK 通路以防止细胞死亡,增强细胞的迁移和侵袭力。

1.2.3.3 P53 P53 是抑癌基因,具有抑制细胞有丝分裂、促进衰老和凋亡的功能^[18]。DJ-1 通过 C106 残基被氧化而与 P53 羧基端结合,抑制 P53 活化发挥抗凋亡作用^[19],因此干预 P53 和 DNA 启动子结合能够抑制促凋亡因子 Bax 的转录并抑制下游级联反应的活化。敲除 DJ-1 能够增加 Bax 水平,使 caspase3 活化增加,促进紫外线诱导的细胞死亡,提示 DJ-1 的细胞保护作用是通过抑制 P53-Bax-caspase3 途径实现的^[20]。这和一项石斑鱼中的研究结果一致,DJ-1 的基因下调可以促进 P53 转录和 Bax 的表达,从而使 H₂O₂ 导致的神经元细胞死亡增加^[21]。表明 DJ-1 可通过调节 P53 的活化发挥其细胞保护作用。

1.2.3.4 HIF-1 低氧诱导因子 HIF 分为 HIF-1 α 和 HIF-1 β 亚基,HIF-1 β 组成型表达,HIF-1 α 在低氧环境下表达上调,在低氧下能激活多种靶基因转录,在细胞、组织生长发育和生理应激以及某些病理过程中具有重要作用。PI3K/Akt/mTOR 通路的激活能够在转录水平上调 HIF 的表达,保护细胞免受凋亡^[22]。过表达 DJ-1 能够上调 Akt 的活性,起到保护作用^[23]。而 DJ-1 缺失会导致人骨肉瘤细胞和小鼠纤维母细胞瘤中 HIF-1 的应答基因转录下降^[24]。因此推测 DJ-1 能通过 Akt 活化而稳定 HIF-1 α ,促进其转录活性,使细胞能抵抗低氧环境诱发的细胞死亡。

1.2.3.5 NQO1 和 Nrf2 细胞代谢和环境暴露会导致活性氧聚集和氧化应激发生,这些活性氧通过抗氧化酶进行解毒,活性氧的产生和消除的平衡决定组织氧化应激的程度^[25],DJ-1 在抗氧化应激中起到了重要作用,可抵抗 ROS 引起的细胞死亡^[26]。DJ-1 缺失会导致 NQO1 功能受损,NQO1 是一种能在活体中增加丝裂霉素 C 活性的解毒酶^[27]。这种功能受损主要归因于 Nrf2 的减少,Nrf2 是抗氧化转录的主要调节因子,DJ-1 能通过阻止 Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 结合,从而减少 Nrf2 泛素化降解而稳定 Nrf2。

2 DJ-1 与眼部疾病的关系

氧化应激诱导细胞凋亡主要是通过损伤线粒体

DNA、抑制线粒体呼吸链的传递、增加线粒体膜的通透性实现的^[28],由过量的 ROS 产物和氧化应激导致的细胞死亡的病理机制参与多种神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病^[29]、帕金森病^[30]、朊病毒病^[31]、蛋白质错误折叠疾病^[32]和眼部疾病^[33]。目前,DJ-1 蛋白在眼病中如富克斯角膜内皮营养不良 (FECD) 和年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的作用逐渐被关注。Bitar 等^[34]发现 FECD 患者的角膜内皮细胞中 Nrf2 及 DJ-1 表达明显降低,抗氧化能力下降,细胞易于凋亡;而 Gu 等^[35]发现大鼠视网膜组织中随年龄增加 DJ-1 蛋白表达增加,而 MnSOD 表达下降,同时伴随 ROS 增加,均表明 DJ-1 蛋白在眼部组织抗氧化应激中也可能起着十分重要的作用。

2.1 DJ-1 的抗氧化应激机制在 FECD 中的作用 FECD 是由于氧化应激紊乱导致的角膜内皮细胞凋亡和角膜后弹力层赘生物形成导致的。角膜赘生物是细胞外基质和内皮下沉积物异常积累所致。由于角膜特殊的解剖位置和功能,决定了其会长期地暴露于活性氧 (ROS) 物质和氧化应激作用下^[36]。在角膜中,氧化应激的来源是阳光中的紫外线 (UA) 辐射^[36];研究发现,FECD 的角膜内皮细胞中检测到高于正常水平的 DNA 损伤标记物 8-羟化脱氧鸟苷 (8-OHdG) 和多种下调的抗氧化蛋白,这些抗氧化剂的下调可破坏氧化/抗氧化平衡,其中有一种抗氧化剂反应元件 (ARE) 位于近端启动子区域,是 Nrf2 激活的必要条件。血红素氧合酶-1 (HMOX-1) 是受 Nrf2 调节的基因之一,在 FECD 的内皮细胞中 Nrf2 和 HMOX-1 转录水平均下调,致使抗氧化剂基因转录水平的下调^[37]。

Nrf2 是一个多器官保护蛋白和细胞内主要抗氧化应激反应的转录调节因子,在氧化应激刺激下,Nrf2 从细胞质中转移到细胞核中诱导抗氧化基因的组成型表达^[38]。Nrf2 基因的转录受到 ARE 元件的正反馈调节,它的降解受到 Keap1 蛋白的控制,在细胞质中 Keap1 和 Nrf2 蛋白结合,依靠泛素依赖途径隔离降解 Nrf2。而 DJ-1 作为 Nrf2 蛋白的稳定剂,在调控 Nrf2 的稳定性和核转位方面起关键作用。DJ-1 可以保护角膜内皮细胞抵抗紫外线诱导的死亡^[39]。既往研究发现,和正常角膜组织相比,FECD 的角膜内皮中的 Nrf2 及依赖 Nrf2 的抗氧化物的表达是下调的,同时伴随着不断增强的氧化应激导致的 DNA 损伤和细胞凋亡^[40],进一步的实验研究发现,FECD 组织中 DJ-1 的表达较正常角膜组织中是明显下调的。体外实验也证实,在 FECD 细胞系中,不仅 DJ-1 表达降低,同时还伴有 DJ-1 蛋白的过度氧化修饰和降解,从而进一步减弱了 Nrf2 的核转移。在敲除 DJ-1 基因的角膜内皮细胞系中的研究发现,Nrf2 的转录、核转移以及依靠 ARE 的抗氧化剂如血红素氧合酶-1 (HMOX-1) 的表达均是明显下降的。这说明了在 FECD 组织中 DJ-1 的下调伴随着 Nrf2 调节的抗氧化应激防御能力的下降。此外还发现,在 FECD 组织中 P53 和磷酸化 P53 的表达水平是上升的,和 DJ-1 的氧化修饰和降解之间具有一定的相关性,这些结果表明 FECD 中 DJ-1 水平的下降导致了角膜内皮细胞对 P53 调节的细胞凋亡的高度敏感性^[34]。

2.2 DJ-1 抗氧化应激机制在 AMD 中的作用 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是发达国家老年人不可逆性致盲的最主要因素。研究发现,无论是在 AMD 患者还是 AMD 动物模型、视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞系中,氧化应激在 AMD 的发生发展中起了关键作

用^[41]。在 AMD 的发展进程中,首先是线粒体的超氧化物歧化酶水平下降,线粒体氧化应激的长时间刺激,导致超氧化物阴离子增加、光感受器外节和内节的缩短和解体,继而发生 RPE 细胞的变性、Bruch 膜 (BM) 的增厚,最终导致细胞凋亡的发生^[42]。RPE 细胞的丢失目前被认为是导致 AMD 中视网膜地图状萎缩和视力丧失的主要因素。实验研究表明,在氧化应激状态下 DJ-1 可以保护 RPE 层,在活体内 DJ-1 可以阻止 RPE 的退化和萎缩^[43]。在基础状态下的 RPE 细胞中,DJ-1 弥散地分布于细胞质中,氧化刺激作用下,DJ-1 在细胞核周围聚集增多,RPE 细胞中 DJ-1 蛋白水平表达增加^[44]。此外,本研究还发现,与正常对照组相比,DJ-1 敲除鼠的视网膜 RPE 层明显变薄,且 ROS 产物如 8-氧鸟嘌呤 (8-oxoG) 的表达明显上升。以上研究说明,DJ-1 缺失会导致活体 RPE 中的氧化应激增强。Vera 等^[45]发现 AMD 患者的 RPE 细胞中氧化型和非氧化型的 DJ-1 水平均高于非 AMD 者。进一步研究发现,在 DJ-1 表达缺陷的视网膜中,视网膜组织的结构、生理功能在应对不断增强的氧化应激时均发生异常。DJ-1 是 Nrf2 的稳定剂,可降低 Nrf2 的泛素化降解,促进 Nrf2 的核转移,进而激活 Keap1/Nrf2/ARE/HO-1 通路,促进下游抗氧化物酶基因的转录,参与抗氧化应激的调节^[46]。在 DJ-1 敲除小鼠中,各视网膜层 Nrf2 的表达均明显下降^[47]。由此可见,DJ-1 低表达和 Nrf2 严重的下调、增强的氧化应激关系密切^[48]。总之,以上研究表明,DJ-1 表达缺陷小鼠中,氧化应激会导致视网膜结构异常和视功能紊乱^[45],DJ-1 可通过其抗氧化应激能力在 AMD 的发生、发展中起保护作用。以上研究均表明 DJ-1 通过抗氧化应激作用在 FECD 和 AMD 的发病中起保护作用,但 DJ-1 发挥抗氧化应激作用的具体机制则需要进一步的实验研究。

3 结语

DJ-1 可通过自身氧化、稳定 Nrf2,促进抗氧化基因的表达;DJ-1 作为 PI3K 通路上 PTEN 的关键负性调节因子,能够促进细胞增生与转化;DJ-1 也可通过与 P53 的相互作用调节细胞凋亡而在细胞中起着重要作用,DJ-1 还在泛素-蛋白酶体系统、线粒体功能异常以及 mRNA 转录后修饰的调控中发挥着作用。总之,研究 DJ-1 抗氧化应激的作用机制将有助于我们更深入地了解眼部疾病,为临床治疗提供了广阔空间,为基因治疗提供重要的依据和靶位,从而有效地降低眼部疾病的发病率,提高患者的生活质量,减轻社会的负担。同时,DJ-1 在眼部疾病发生发展中的确切作用机制仍待阐明。比如:在细胞代谢及应对 ROS 堆积时 DJ-1 到底起了怎样的作用? 是否与其抗氧化应激作用有关? 眼部疾病中,DJ-1 在线粒体中的确切作用机制是什么? 提高 DJ-1 基因的表达可否有效抵抗氧化应激,预防或治疗眼部疾病?

参考文献

- 1 Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231(12):509-513
- 2 Meulener M, Whitworth AJ, Armstrong-Gold CE, et al. Drosophila DJ-1 mutants are selectively sensitive to environmental toxins associated with Parkinson's disease. *Curr Biol* 2005;15(17):1572-1577
- 3 Bandopadhyay R, Miller DW, Kingsbury AE, et al. Development, characterisation and epitope mapping of novel monoclonal antibodies for DJ-1 (PARK7) protein. *Neurosci Lett* 2005;383(3):225-230

4 Junn E, Jang WH, Zhao X, *et al*. Mitochondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection. *J Neurosci Res* 2009;87(1):123-129

5 Junn E, Jang WH, Zhao X, *et al*. Mitochondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection. *J Neurosci Res* 2009;87(1):123-129

6 Hod Y, Pentylala SN, Whyard TC, *et al*. Identification and characterization of a novel protein that regulates RNA - protein interaction. *J Cell Biochem* 2012;72(3):435-444

7 Okada M, Matsumoto KT, Taira T, *et al*. DJ-1, a target protein for an endocrine disrupter, participates in the fertilization in mice. *Biol Pharm Bull* 2002;25(7):853-856

8 Martinat C, Shendelman S, Jonason A, *et al*. Sensitivity to Oxidative Stress in DJ-1 - Deficient Dopamine Neurons: An ES - Derived Cell Model of Primary Parkinsonism. *PLoS Biol* 2012;2(11):1754-1763

9 Tomoya K, Junko K, Takahiro T, *et al*. Cysteine-106 of DJ-1 is the most sensitive cysteine residue to hydrogen peroxide-mediated oxidation in vivo in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;317(3):722-728

10 Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, *et al*. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(24):9103-9108

11 Shendelman S, Jonason A, Martinat C, *et al*. DJ-1 Is a Redox-Dependent Molecular Chaperone That Inhibits α -Synuclein Aggregate Formation. *PLoS Biol* 2004;2(11):1764-1773

12 Wenbo Z, Freed CR. DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T α -synuclein toxicity. *J Biol Chem* 2005;280(52):43150-43158

13 Li G, Johnson DA, Johnson JA. Keap1 - Nrf2 activation in the presence and absence of DJ-1. *Eur J Neur* 2010;31(6):967-977

14 Massacesi C, di Tomaso E, Fretault N, *et al*. Challenges in the clinical development of PI3K inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1280:19-23

15 Bin W, Hao Q, Yuejian W, *et al*. Effect of DJ-1 overexpression on the proliferation, apoptosis, invasion and migration of laryngeal squamous cell carcinoma SNU - 46 cells through PI3K/AKT/mTOR. *Oncol Rep* 2014;32(3):1108-1116

16 Kim YC, Kitaura H, Taira T, *et al*. Oxidation of DJ-1-dependent cell transformation through direct binding of DJ-1 to PTEN. *Int J Oncol* 2009;35(6):1331-1341

17 J-SMo JS, Kim MY, Ann EJ, *et al*. DJ-1 modulates UV-induced oxidative stress signaling through the suppression of MEKK1 and cell death. *Cell Death Differ* 2008;15(6):1030-1041

18 Zhaohui F. p53 regulation of the IGF-1/AKT/mTOR pathways and the endosomal compartment. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(2):a001057

19 Izumi K, Hiroshi M, Kazuko TN, *et al*. Oxidized DJ-1 inhibits p53 by sequestering p53 from promoters in a DNA-binding affinity-dependent manner. *Mol Cell Biol* 2012;33:340-359

20 Jun F, Haigang R, Nali J, *et al*. DJ-1 decreases Bax expression through repressing p53 transcriptional activity. *J Biol Chem* 2008;283:4022-4030

21 Bretaud S, Allen C, Ingham PW, *et al*. p53-dependent neuronal cell death in a DJ-1-deficient zebrafish model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2007;100:1626-1635

22 Zhong H, Chiles K, Feldser D, *et al*. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000;60:1541-1545

23 Kim RH, Peters M, Jang Y, *et al*. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN. *Cancer Cell* 2005;7(3):263-273

24 Vasseur S, Afzal S, Tardivel-Lacombe J, *et al*. DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses. *Proc Natl*

Acad Sci USA 2009;106:1111-1116

25 Limon - Pacheco J, Gensebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res-Gen Tox En* 2009;674:137-147

26 Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, *et al*. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proceed Natl Acad Sci USA* 2005;102:9691-9696

27 Begleiter A, Leith MK, Thliveris JA, *et al*. Dietary induction of NQO1 increases the antitumor activity of mitomycin C in human colon tumors *in vivo*. *Brit J Cancer* 2004;91:1624-1631

28 Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct* 2012;2012:646354

29 Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, *et al*. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med* 2001;7(12):548-554

30 Onyango IG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2008;33:589-597

31 Kim JI, Choi SI, Kim NH, *et al*. Oxidative stress and neurodegeneration in prion diseases. *Ann NY Acad Sci* 2001;928:182-186

32 Tabner BJ, El-Agnaf OMA, German MJ, *et al*. Protein aggregation, metals and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Biochem Soc T* 2005;33:1082-1086

33 Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(5):490-513

34 Bitar MS, Liu CL, Ziaei A, *et al*. Decline in DJ-1 and Decreased Nuclear Translocation of Nrf2 in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5806-5813

35 Gu X, Neric NJ, Crabb JS, *et al*. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE). *PLoS One* 2012;7:e38673

36 Shoham A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL, *et al*. Oxidative stress in diseases of the human cornea. *Free Rad Biol Med* 2008;45:1047-1055

37 Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Experimental eye research* 2012;95():16-23

38 Buddi R, Lin B, Atilano SR, *et al*. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem* 2002;50(3):341-351

39 Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, *et al*. Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Pathol* 2010;177:2278-2289

40 Sun Z, Zhang S, Chan JY, *et al*. Keap1 controls postinduction repression of the Nrf2-mediated antioxidant response by escorting nuclear export of Nrf2. *Mol Cell Biol* 2007;27:6334-6349

41 Ren H, Fu K, Wang D, *et al*. Oxidized DJ-1 interacts with the mitochondrial protein BCL-XL. *J Biol Chem* 2011;286:35308-35317

42 Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, *et al*. Evidence of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Pathol* 2010;177(5):2278-2289

43 Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, *et al*. Oxidative Stress Regulation by DJ-1 in the Retinal Pigment Epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:649-654

44 Justilien V, Pang JJ, Renganathan K, *et al*. SOD2 knockdown mouse model of early AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4407-4420

45 Nilsson SEG, Knave AB, Persson HE. Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodate 1. *Acta Ophthalmologica* 1977;55(6):1007-1026

46 Gu X, Neric NJ, Crabb JS, *et al*. Age-related changes in the retinal pigment epithelium (RPE). *PLoS One* 2012;7(6):e38673

47 Bonilha VL, Bell BA, Rayborn ME, *et al*. Loss of DJ-1 elicits retinal abnormalities, visual dysfunction, and increased oxidative stress in mice. *Exp Eye Res* 2015;139:22-36

48 Malhotra D, Thimmulappa R, Navasacien A, *et al*. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(6):592-604