

JNK信号通路介导的凋亡在疾病中的作用

侯炳旭, 冯丽英

侯炳旭, 冯丽英, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 本文综述由侯炳旭完成; 冯丽英审校。

通讯作者: 冯丽英, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所. hysfly888@163.com
电话: 0311-66002951

收稿日期: 2011-04-26 修回日期: 2011-06-01

接受日期: 2011-06-13 在线出版日期: 2011-06-18

Role of JNK signaling pathway-mediated apoptosis in diseases

Bing-Xu Hou, Li-Ying Feng

Bing-Xu Hou, Li-Ying Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Professor Li-Ying Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. hysfly888@163.com

Received: 2011-04-26 Revised: 2011-06-01

Accepted: 2011-06-13 Published online: 2011-06-18

Abstract

C-Jun N-terminal kinases (JNKs), also referred to as stress-activated kinases (SAPKs), constitute a subfamily of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) superfamily. Apoptosis induced by a variety of extracellular stimuli (such as stress, Fas, TNF- α) is mediated by JNK, and the JNK signaling pathway is involved in apoptosis of many cell types and plays an important role in the pathogenesis of many diseases and pathological injuries, such as neurodegenerative diseases, tumors, type I diabetes, chronic viral hepatitis B and ischemia/reperfusion injury. Therefore, components of the JNK signaling pathway represent potential molecular targets for the treatment of related diseases. This review aims to elucidate the basic composition of the JNK signaling pathway and mechanisms behind JNK-mediated apoptosis, and to highlight the role of JNK signaling pathway-mediated apoptosis in diseases.

Key Words: C-Jun N-terminal kinase; Signaling pathway; Apoptosis; Disease

Hou BX, Feng LY. Role of JNK signaling pathway-mediated apoptosis in diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(17): 1819-1825

摘要

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)家族是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)超家族的成员之一, 也被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated MAP kinases, SAPKs). JNK能介导多种胞外刺激(如应激、Fas、TNF- α 等)诱导的细胞凋亡, 参与了许多细胞凋亡的发生, 在神经退行性疾病、肿瘤、I型糖尿病、慢性乙型肝炎、缺血再灌注损伤等多种疾病和病理损伤的发生发展中起重要作用. 因此, JNK信号通路可作为临床上相关疾病的一个分子治疗靶点. 本文就JNK信号通路的基本构成、JNK介导细胞凋亡的机制及其在疾病中的作用作一综述.

关键词: c-Jun氨基末端激酶; 信号通路; 细胞凋亡; 疾病

侯炳旭, 冯丽英. JNK信号通路介导的凋亡在疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(17): 1819-1825

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1819.asp>

0 引言

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)家族是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 也被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated MAP kinase, SAPK), 是哺乳动物体内丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)超家族的一员^[1]. JNK能介导多种胞外刺激(如应激、Fas、TNF- α 等)诱导的细胞凋亡, 参与了许多细胞凋亡的发生, 在神经退行性疾病、肿瘤、I型糖尿病、慢性乙型肝炎、缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤等多种疾病和病理损伤的发生发展中起重要作用. 因此, JNK信

■背景资料

JNK信号通路能介导多种胞外刺激诱导的凋亡, 参与了许多细胞凋亡的发生, 在神经退行性疾病、肿瘤、I型糖尿病、缺血/再灌注损伤等多种疾病及病理损伤的发生发展中起重要作用, 是正常与疾病状态时细胞的一个重要调节靶点, 可作为临床上相关疾病的分子治疗靶点. 但是, JNK信号通路在各种疾病中的作用机制还不十分清楚.

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■研发前沿

JNK介导细胞凋亡的机制是多年来研究的重点,而JNK信号通路在各种疾病中的具体作用机制以及如何抑制JNK的激活和开发高特异性的抑制剂则是近年研究的热点。

号通路可作为临床上相关疾病的一个分子治疗靶。本文就JNK信号通路的基本构成、JNK介导细胞凋亡的信号途径及其在疾病中的作用作一综述。

1 JNK信号通路概述

编码JNK的基因有*jnk1*、*jnk2*和*jnk3*,其编码产物JNK1和JNK2在全身广泛表达,而JNK3只表达于脑、心脏、睾丸等组织^[2-5]。JNK信号通路能够被多种细胞外刺激因素激活,包括生长因子、细胞因子(TNF- α 、IL-1等)、应激(如紫外线照射、高渗透压、I/R损伤)等^[6],而广泛参与调节细胞生命过程,如凋亡、增殖、代谢、运动及DNA损伤修复等,其功能的失调被认为与多种疾病和病理损伤的发生发展密切相关,如神经退行性疾病、肿瘤、I型糖尿病、I/R损伤等^[7-10]。因此,JNK信号通路可作为临床上相关疾病的一个分子治疗靶。典型的MAPK信号通路均通过三级酶促级联反应而激活,即MAPK激酶的激酶(MAPK kinase kinase, MAPKKK)-MAPK激酶(MAPK kinase, MAPKK)-MAPK^[11]。JNK的直接上游激酶MEK4(MKK4, JNKK1)和MEK7(MKK7, JNKK2)通过双磷酸化JNK的Thr183和Tyr185位点而激活JNK^[12],但在JNK信号通路中二者的功能不同,JNKK1优先磷酸化Tyr185位点^[13,14],而JNKK2优先磷酸化Thr183位点^[14,15]。JNK信号通路的MAPKKK主要有:MAPK/ERK激酶的激酶1, 2, 3, 4(MAPK/ERK kinase kinase, MEKK1, 2, 3, 4)、混合连接激酶(mixed lineage kinase, MLK)、凋亡信号调节激酶(apoptosis signal regulating kinase, ASK)和TGF- β 激活的蛋白激酶(TGF- β activated protein kinase, TAK)^[16,17]。JNK信号通路的模式可大致总结为:应激、紫外线等 \rightarrow 生发中心激酶(germinal center kinase, GCK) \rightarrow MEKK \rightarrow MEK4/7 \rightarrow JNK \rightarrow 细胞凋亡、增殖、分化等。

在静止的细胞中,JNK主要定位于细胞质,当被刺激因素激活后,一部分活化的JNK就转位到细胞核中,通过磷酸化而激活多种核内转录因子,从而促进相关靶基因的转录和新蛋白质的合成,发挥相应的生物学效应。最初发现JNK时认为他是一种能够特异性磷酸化核内转录因子c-Jun的激酶,活化的JNK转位到细胞核后能够使c-Jun的第63和73位丝氨酸位点双磷酸化而激活,从而提高其转录活性,进一步提高活化蛋白1(activator protein 1, AP-1)的转录活性,发挥

生物学效应^[18]。后来越来越多的核内转录因子被发现也是JNK的核内底物,如ATF2、P53、Elk-1和c-Myc2等^[2,3,5,19]。近年来研究发现胞质中的某些成分也可能是JNK的作用底物,如Bcl-2家族(Bcl-2、Bcl-xL、Bim、BAD)等^[20-22]。JNK胞质底物的发现具有重要的意义,表明JNK信号通路不仅可以调节核内靶基因的转录,还能够通过直接调节胞质底物的结构和功能而快速地发挥相应的生物学效应。

2 JNK介导细胞凋亡的信号途径

Xia等^[23]发现去除神经生长因子可以使大鼠嗜铬细胞瘤PC-12细胞发生凋亡,而PC-12细胞中的JNK和p38通路是激活的,ERK通路却被抑制,由此得出结论:JNK-p38和ERK通路之间的动态平衡决定了细胞的凋亡或存活^[23],这是JNK促凋亡作用的首次发现。后来国内外许多实验都证明JNK能介导多种细胞外刺激诱导的凋亡,参与了许多细胞凋亡的发生^[24]。目前认为其机制主要有两个,一是通过转录依赖的方式调节下游凋亡相关靶基因的转录和凋亡蛋白的表达而介导死亡受体途径及线粒体途径的细胞凋亡;二是通过非转录依赖的方式直接调节胞质内靶蛋白的活性(如Bim、Bcl-2等)而介导线粒体途径的细胞凋亡^[25]。

2.1 转录因子途径 JNK被刺激因素激活后一部分会从细胞质进入细胞核,通过磷酸化而激活转录因子AP-1蛋白(c-Jun、c-Fos等)、ATF-2等,从而调节下游凋亡相关靶基因的转录和凋亡蛋白的表达^[25-28]。如活化的JNK进入细胞核激活相应转录因子后能诱导FasL、TNF等死亡配体的表达,从而启动死亡受体途径的细胞凋亡^[27,29]:死亡配体(如FasL、TNF等) \rightarrow 死亡受体(如Fas/CD95、TNFR家族等) \rightarrow 死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC) \rightarrow procaspase8 \rightarrow caspase8 \rightarrow procaspase3 \rightarrow caspase3 \rightarrow 细胞凋亡;活化的JNK进入细胞核激活相应转录因子后还可以诱导Bim、Bid等BH3-only蛋白的表达,从而活化Bax等促凋亡蛋白,使Bax从胞质转入线粒体,线粒体膜通透性破坏,致细胞色素C等释放而介导线粒体途径的细胞凋亡^[30]。

2.2 非转录因子途径-线粒体途径 一部分活化的JNK也可以留在细胞质内通过磷酸化作用直接调节Bcl-2家族成员(Bim、Bax、Bcl-2等)的活性而介导线粒体途径的细胞凋亡^[25,26,31,32],此过程不依赖新基因的表达。Bcl-2家族是线粒体调

亡途径的主要调控者, 分为3类: 促凋亡蛋白, 如Bak和Bax; 抗凋亡蛋白, 如Bcl-2和Bcl-xL以及Bim、Bid等BH3-only蛋白^[25,33], 其中Bax是线粒体途径的主要介导者^[34]。活化的JNK能够磷酸化激活Bax^[25], 也可以通过磷酸化激活Bim等BH3-only蛋白和接头蛋白14-3-3、抑制Bcl-2等抗凋亡蛋白而激活Bax^[25,31]。活化的Bax转位至线粒体外膜, 使其通透性增加而释放细胞色素C、Smac/DIABLO和凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)等促凋亡线粒体蛋白^[33]。释放到细胞质中的细胞色素C通过形成凋亡小体而启动caspase依赖的线粒体途径的细胞凋亡; Smac/DIABLO通过阻断凋亡抑制蛋白IAPs的活性而启动caspase依赖的线粒体途径的细胞凋亡; AIF可以进入细胞核直接剪切DNA而诱导caspase非依赖的线粒体途径的细胞凋亡^[35]。

JNK的促凋亡作用已经在大量研究中被证实, 但目前也有一些研究发现, 在某些类型的刺激下, 活化的JNK并不引起凋亡, 而是可能促进细胞增殖分化。例如在某些肿瘤细胞凋亡的研究中就发现, JNK信号通路的激活会起到一定程度的抗凋亡作用。由此可见, 不同的细胞类型, 不同的刺激方式, JNK通路在细胞凋亡中发挥不同的作用, 既能促凋亡, 也能抑凋亡。对此的解释可能是: 人体内可能存在多种JNK的同工酶, 而他们在不同细胞和细胞发育不同阶段的表达不同, 对刺激的反应方式也存在差异, 担负的功能也不相同。

3 JNK介导的细胞凋亡在疾病中的作用

大量实验提示, JNK介导的细胞凋亡参与了人类多种疾病的发生发展过程, 因此, JNK信号通路是正常与疾病状态时细胞的一个重要调节靶点, 从而使JNK在临床上可作为一个潜在的分子治疗靶。而JNK抑制剂的应用更表现出了重要的治疗潜能。

3.1 神经退行性疾病 神经退行性疾病是一组以原发性神经元变性为基础的慢性进行性神经系统疾病, 包括阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)、帕金森病(parkinson disease, PD)等, 他们的典型病理特征就是神经元的异常凋亡。大量研究表明这些疾病神经元的凋亡与JNK的激活密切相关。

帕金森病的主要特征是中脑黑质致密部中多巴胺(dopamine, DA)神经元的选择性丢失。研究发现JNK通路的激活与帕金森病有关。在神

经毒素MPTP或6-OHDA诱导的小鼠PD模型以及PD患者死后的尸检中, 均可以检测到活化的JNK^[27,36]。JNK2^{-/-}和JNK3^{-/-}的小鼠比野生型小鼠更能抵制MPTP的毒性^[37]。活化的JNK能通过死亡受体途径或线粒体途径介导DA神经元凋亡: 有研究者在大鼠PD模型中发现, JNK能通过促进FasL的表达而介导死亡受体途径的DA神经元凋亡^[27]; 在MPTP诱导的大鼠PD模型中, JNK还能通过促进Bim蛋白的表达来激活Bax而介导线粒体途径的DA神经元凋亡^[33]。

AD的主要病理特征是神经元的选择性丢失及因超磷酸化Tau蛋白和 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)在神经元内外的异常聚集而分别形成的神经元纤维缠结和老年斑^[37]。在AD中JNK能被A β 的异常聚集等因素激活^[9,29,38], 而由其介导的神经元凋亡可能是患者认知功能减退的原因之一^[29,39]。在AD动物模型和AD死者的脑中都能检测到大量p-JNK及其底物c-Jun^[40]。Morishima等^[29]研究大鼠AD模型时发现活化的JNK可以通过激活c-Jun、ATF-2、Elk-1等转录因子而介导A β 诱导的大鼠胚胎皮质神经元凋亡。

3.2 肿瘤 许多研究发现在肿瘤细胞中有JNK的过度激活, 表明JNK通路跟肿瘤的发生密切相关^[10], 其机制可能与其促进增殖的作用有关。有研究者在Ras/Raf诱导的果蝇肿瘤模型中发现JNK与Raf起协同作用来诱导细胞的异常增生^[41]。Sakurai等^[42]发现JNK1缺乏能明显降低二乙基亚硝胺引起肝癌的易感性。有研究显示86%的脑部肿瘤中存在JNK信号通路的异常, 其机制可能是EGF激活了JNK信号通路, 从而引起肿瘤细胞的增殖^[43]。

此外, 有许多研究报道JNK通路也可以促进肿瘤细胞的凋亡, 抑制肿瘤形成。研究发现JNK的表达缺失能导致小鼠肿瘤数目增加和生长速度加快, 认为JNK通路可能通过诱导肿瘤细胞凋亡而抑制肿瘤的发生^[44]。Bai等^[45]研究发现JNK通路参与了ZBP-89诱导的人类胃肠道肿瘤细胞的凋亡。JNK抑制肿瘤形成的机制可能与其促凋亡机制或者影响CD8⁺ T淋巴细胞免疫系统对肿瘤的监护作用有关^[46]。

3.3 I型糖尿病 目前研究表明JNK与胰岛 β 细胞凋亡、胰岛素基因表达障碍和胰岛素抵抗密切相关。I型糖尿病主要的发病机制是胰腺 β 细胞的丢失, 目前认为早期胰腺 β 细胞死亡的主要方式是细胞凋亡。JNK通路在胰腺 β 细胞凋亡过程中起到了重要作用^[47]。研究发现阻断JNK信号通

■相关报道
Mehrotra等研究发现应用JNK特异性抑制剂SP600125可以对抗流感表位特异性CTL发生的激活诱导细胞死亡(AICD)。

■创新盘点

本文系统阐述了JNK信号通路的基本构成以及JNK介导细胞凋亡的信号途径,详细总结了JNK信号通路在多种疾病及病理损伤中的作用机制的研究进展。

路能抑制IL-1 β 诱导的 β 细胞凋亡^[48]。Fukuda等^[49]报道剔除JNK1基因可显著下调MLD-STZ诱导的高血糖症模型小鼠的血糖水平,提示JNK通路是MLD-STZ诱导胰腺 β 细胞凋亡而产生高血糖症所必需的。

3.4 慢性乙型肝炎 慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)的发病机制与机体的细胞免疫功能低下密切相关,但CHB患者细胞免疫功能低下的机制尚未完全阐明,近年来有研究提出与淋巴细胞的激活诱导细胞死亡(activation induced cell death, AICD)有关。AICD是指已活化的成熟淋巴细胞(T或B)再次受到激活信号(特别是TCR/CD3复合体)激活后所发生的细胞凋亡^[50]。Nakamura等^[51]发现CHB患者的外周血淋巴细胞发生AICD的比率比正常对照高,提示淋巴细胞可能在HBV特异性抗原刺激下被激活,再发生自身凋亡(即AICD),使淋巴细胞的数量减少或活性下降,从而导致CHB患者细胞免疫功能低下,这可能是导致HBV持续慢性感染的一个重要因素,也是形成HBV慢性感染免疫耐受的一个重要机制。因此如何通过调节AICD来减少淋巴细胞凋亡,改善CHB患者的细胞免疫功能,将是打破免疫耐受状态、清除慢性乙型肝炎患者体内HBV的可能途径。

关于CHB患者外周血淋巴细胞发生AICD的机制尚未完全阐明,目前关于其凋亡途径的研究主要集中于由Fas/FasL等介导的死亡受体凋亡途径和Bcl-2家族调控的线粒体凋亡途径。研究发现,CHB患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中的Fas、FasL、TNF- α 、TRAIL等表达增多,并认为死亡受体凋亡途径在CHB患者PBMC的AICD过程中起着重要的作用^[52-55]。有研究发现CHB患者PBMC中caspase9的表达比对照组高,HBV DNA阳性组高于HBV DNA阴性组,且caspase9的表达与凋亡率呈正相关^[56]。我们的前期研究发现CHB患者的PBMC在AICD过程中,Bim蛋白表达较正常人高,且与凋亡率呈正相关。因为caspase9和Bim都是线粒体凋亡途径的重要环节,所以推测线粒体凋亡途径也参与AICD的过程。

JNK信号通路能通过转录依赖或非转录依赖的方式介导死亡受体途径及线粒体途径的细胞凋亡。近年来研究证明JNK参与介导了多种疾病淋巴细胞的AICD过程。Mehrotra等^[57]发现应用JNK特异性抑制剂SP600125可以对抗流感表位特异性CTL发生的AICD,表明JNK参与介导了流

感表位特异性CTL的AICD过程。Chhabra等^[58]研究发现人类黑色素瘤表位特异性原始CTL发生的AICD是由JNK所介导的,伴随着凋亡诱导因子AIF的释放和大规模的DNA碎片裂,应用JNK特异性抑制剂SP600125能够阻碍凋亡诱导因子AIF的线粒体-核转位,并阻止CTL发生AICD。此外Zhang等^[59]研究发现JNK参与介导了小鼠脾脏T淋巴细胞的AICD过程。但是关于JNK通路是否也参与介导了CHB患者PBMC的AICD过程还未见报道。我们以CHB患者PBMC为研究对象,体外模拟AICD过程,发现CHB患者存在JNK通路的过度激活,且JNK的表达量与PBMC的凋亡率成正相关,应用JNK特异性抑制剂sp600125阻断JNK通路后,可以降低PBMC凋亡率,说明JNK信号通路参与介导了CHB患者PBMC的AICD过程,是CHB患者PBMC凋亡增多的机制之一。

3.5 其他疾病 在对激光光凝诱导的大鼠单侧青光眼模型的研究中发现,随着JNK激活水平的升高,视网膜神经节细胞的凋亡也随之增多,提示JNK可能参与介导了青光眼引起的视网膜神经节细胞的凋亡^[60]。另一项研究发现,在紫外线暴露下的视网膜色素上皮细胞中JNK通路被激活,而且JNK与紫外线诱导的视网膜色素上皮细胞的凋亡密切相关,应用JNK特异性抑制剂能够使凋亡率明显降低^[61]。

JNK介导的细胞凋亡在后天性耳聋中可能起重要作用^[62]。声创伤、氨基糖苷类抗生素及癌症化疗等均可以使耳蜗毛细胞发生坏死和凋亡,最终导致耳聋。JNK1抑制剂对声创伤诱导的新生小鼠和成年豚鼠耳蜗毛细胞的凋亡有保护作用^[63,64],表明JNK抑制剂可能是预防耳蜗毛细胞损伤和耳聋的重要治疗靶点。

在GalN/LPS诱导的暴发性肝衰竭小鼠模型中的研究发现,应用JNK特异性抑制剂sp600125能够阻止肝细胞凋亡,表明JNK可能参与了GalN/LPS诱导的肝细胞凋亡^[65]。有研究者发现JNK特异性抑制剂sp60025能够使HIV病毒蛋白R诱导的外周血单个核细胞凋亡明显减少,表明JNK通路可能参与了HIV病毒蛋白R诱导的外周血单个核细胞凋亡^[66]。

4 JNK介导的细胞凋亡在I/R损伤中的作用

I/R损伤是指缺血一定时间的组织和器官,在重新恢复血液供应之后,不仅不能使组织器官的功能得到恢复和改善,反而加重了功能代谢障碍以及组织结构的破坏,甚至其他组织器官的

损伤, 是包括脑、肝、心、肺在内的许多器官所面临的重要的临床问题。大量实验证明, JNK介导的细胞凋亡参与了多种组织器官I/R损伤的发生^[8]。在沙鼠脑I/R模型中应用JNK抑制剂AS601245可以明显降低缺血再灌注引起的神经细胞凋亡^[26]。有研究者建立了大鼠肝脏I/R模型, 发现I/R后JNK的活性明显提高^[67]。Uehara等^[68]的研究也表明, JNK信号通路是肝脏I/R损伤的一个主要介导者, JNK抑制剂可以减少肝细胞和肝窦内皮细胞的坏死和凋亡。有研究证实在大鼠心脏I/R损伤模型中, JNK抑制剂AS601245可以减少心肌细胞的凋亡和梗塞面积, 在此模型中, JNK的激活主要发生在再灌注期活性氧产生之后^[69]。同样地, JNK抑制剂SP600125也可以改善大鼠肺移植后的I/R损伤^[70]。

在I/R损伤过程中, 活性氧等激活的JNK能分别通过死亡受体途径和线粒体途径介导细胞凋亡。以神经元的I/R损伤为例: 一项对大鼠大脑局部I/R模型的研究发现, 缺血区JNK活性明显增加, JNK抑制剂sp600125可以阻断Bax从胞质转入线粒体, 抑制了脑缺血诱导的神经元凋亡, 病理改变减轻^[71]。Carboni等^[26]研究沙鼠脑I/R模型, 发现死亡受体途径和线粒体途径都参与了神经元的凋亡过程, 且用JNK抑制剂阻断JNK活性后对这两种细胞凋亡途径都有显著缓解作用。在大鼠脑I/R损伤模型中发现JNK能促进DP5的转录, 从而解除Bcl-2对Bax的结合抑制, 使Bax转位至线粒体而介导线粒体途径的细胞凋亡^[30]。

5 结论

近年来JNK信号通路的研究取得了迅猛发展, 揭示了越来越多的上游激酶与下游底物。JNK信号通路在细胞凋亡中的作用十分复杂和多样, 依据组织背景、刺激源类型及涉及的JNK自身亚型的不同, 既能促凋亡, 也能抑凋亡。JNK介导的细胞凋亡在人体正常发育及多种疾病和病理损伤(如神经退行性疾病、I型糖尿病、耳聋、I/R损伤等)的发生发展中起着至关重要的作用, 是正常与疾病状态时细胞的一个重要调节靶点, 因此在临床上是一个潜在的干预治疗疾病的分子靶, 利用JNK抑制剂进行疾病治疗也取得了一定进展。广大科研工作者进一步的工作是确定JNK在各种疾病中的具体作用和分子机制, 探索从不同水平干预JNK信号通路或是研究开发JNK的高特异性抑制剂或激活剂, 来抑制各种疾病的相关病理过程而不影响JNK的正常生理功

能, 那么将会给这些疾病的治疗带来新的希望。

6 参考文献

- Hibi M, Lin A, Smeal T, Minden A, Karin M. Identification of an oncoprotein- and UV-responsive protein kinase that binds and potentiates the c-Jun activation domain. *Genes Dev* 1993; 7: 2135-2148
- Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000; 103: 239-252
- Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signaling cascades. *Nature* 2001; 410: 37-40
- Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E131-E136
- Lin A. Activation of the JNK signaling pathway: breaking the brake on apoptosis. *Bioessays* 2003; 25: 17-24
- Dougherty CJ, Kubasiak LA, Frazier DP, Li H, Xiong WC, Bishopric NH, Webster KA. Mitochondrial signals initiate the activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by hypoxia-reoxygenation. *FASEB J* 2004; 18: 1060-1070
- Vallerie SN, Hotamisligil GS. The role of JNK proteins in metabolism. *Sci Transl Med* 2010; 2: 60rv5
- Johnson GL, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1341-1348
- Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443: 787-795
- Heasley LE, Han SY. JNK regulation of oncogenesis. *Mol Cells* 2006; 21: 167-173
- Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-180
- Tournier C, Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Barrett T, Davis RJ. Mitogen-activated protein kinase kinase 7 is an activator of the c-Jun NH2-terminal kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7337-7342
- Lin A, Minden A, Martinetto H, Claret FX, Lange-Carter C, Mercurio F, Johnson GL, Karin M. Identification of a dual specificity kinase that activates the Jun kinases and p38-Mpk2. *Science* 1995; 268: 286-290
- Fleming Y, Armstrong CG, Morrice N, Paterson A, Goedert M, Cohen P. Synergistic activation of stress-activated protein kinase 1/c-Jun N-terminal kinase (SAPK1/JNK) isoforms by mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4) and MKK7. *Biochem J* 2000; 352 Pt 1: 145-154
- Tournier C, Dong C, Turner TK, Jones SN, Flavell RA, Davis RJ. MKK7 is an essential component of the JNK signal transduction pathway activated by proinflammatory cytokines. *Genes Dev* 2001; 15: 1419-1426
- Barr RK, Bogoyevitch MA. The c-Jun N-terminal protein kinase family of mitogen-activated protein kinases (JNK MAPKs). *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 1047-1063
- Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 14-21
- Dunn C, Wiltshire C, MacLaren A, Gillespie DA. Molecular mechanism and biological functions of c-Jun N-terminal kinase signalling via the c-Jun transcription factor. *Cell Signal* 2002; 14: 585-593
- Karin M. The regulation of AP-1 activity by mito-

■应用要点

对JNK信号通路介导的细胞凋亡在各种疾病中具体作用机制的研究, 将有助于开发新的治疗途径及药物。

■同行评价

本文科学性较好,为JNK信号通路介导凋亡在疾病中的应用价值奠定了坚实的理论基础。

- gen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 1995; 270: 16483-16486
- 20 Yamamoto K, Ichijo H, Korsmeyer SJ. BCL-2 is phosphorylated and inactivated by an ASK1/Jun N-terminal protein kinase pathway normally activated at G(2)/M. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8469-8478
- 21 Maundrell K, Antonsson B, Magnenat E, Camps M, Muda M, Chabert C, Gillieron C, Boschert U, Vial-Knecht E, Martinou JC, Arkinstall S. Bcl-2 undergoes phosphorylation by c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinases in the presence of the constitutively active GTP-binding protein Rac1. *J Biol Chem* 1997; 272: 25238-25242
- 22 Yu C, Minemoto Y, Zhang J, Liu J, Tang F, Bui TN, Xiang J, Lin A. JNK suppresses apoptosis via phosphorylation of the proapoptotic Bcl-2 family protein BAD. *Mol Cell* 2004; 13: 329-340
- 23 Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 1995; 270: 1326-1331
- 24 Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002; 192: 1-15
- 25 Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 70: 1061-1095
- 26 Carboni S, Antonsson B, Gaillard P, Gotteland JP, Gillon JY, Vitte PA. Control of death receptor and mitochondrial-dependent apoptosis by c-Jun N-terminal kinase in hippocampal CA1 neurones following global transient ischaemia. *J Neurochem* 2005; 92: 1054-1060
- 27 Pan J, Zhao YX, Wang ZQ, Jin L, Sun ZK, Chen SD. Expression of FasL and its interaction with Fas are mediated by c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway in 6-OHDA-induced rat model of Parkinson disease. *Neurosci Lett* 2007; 428: 82-87
- 28 Eferl R, Wagner EF. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 859-868
- 29 Morishima Y, Gotoh Y, Zieg J, Barrett T, Takano H, Flavell RA, Davis RJ, Shirasaki Y, Greenberg ME. Beta-amyloid induces neuronal apoptosis via a mechanism that involves the c-Jun N-terminal kinase pathway and the induction of Fas ligand. *J Neurosci* 2001; 21: 7551-7560
- 30 Guan QH, Pei DS, Xu TL, Zhang GY. Brain ischemia/reperfusion-induced expression of DP5 and its interaction with Bcl-2, thus freeing Bax from Bcl-2/Bax dimmers are mediated by c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway. *Neurosci Lett* 2006; 393: 226-230
- 31 Tournier C, Hess P, Yang DD, Xu J, Turner TK, Nimnual A, Bar-Sagi D, Jones SN, Flavell RA, Davis RJ. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science* 2000; 288: 870-874
- 32 Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 142-149
- 33 Perier C, Bové J, Wu DC, Dehay B, Choi DK, Jackson-Lewis V, Rathke-Hartlieb S, Bouillet P, Strasser A, Schulz JB, Przedborski S, Vila M. Two molecular pathways initiate mitochondria-dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 8161-8166
- 34 Kim BJ, Ryu SW, Song BJ. JNK- and p38 kinase-mediated phosphorylation of Bax leads to its activation and mitochondrial translocation and to apoptosis of human hepatoma HepG2 cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 21256-21265
- 35 Solovyan VT. Characterization of apoptotic pathway associated with caspase-independent excision of DNA loop domains. *Exp Cell Res* 2007; 313: 1347-1360
- 36 Hunot S, Vila M, Teismann P, Davis RJ, Hirsch EC, Przedborski S, Rakic P, Flavell RA. JNK-mediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 665-670
- 37 Wilhelm M, Xu Z, Kukekov NV, Gire S, Greene LA. Proapoptotic Nix activates the JNK pathway by interacting with POSH and mediates death in a Parkinson disease model. *J Biol Chem* 2007; 282: 1288-1295
- 38 Smith WW, Gorospe M, Kusiak JW. Signaling mechanisms underlying Abeta toxicity: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 355-361
- 39 Yao M, Nguyen TV, Pike CJ. Beta-amyloid-induced neuronal apoptosis involves c-Jun N-terminal kinase-dependent downregulation of Bcl-w. *J Neurosci* 2005; 25: 1149-1158
- 40 Resnick L, Fennell M. Targeting JNK3 for the treatment of neurodegenerative disorders. *Drug Discov Today* 2004; 9: 932-939
- 41 Uhlirva M, Jasper H, Bohmann D. Non-cell-autonomous induction of tissue overgrowth by JNK/Ras cooperation in a Drosophila tumor model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13123-13128
- 42 Sakurai T, Maeda S, Chang L, Karin M. Loss of hepatic NF-kappa B activity enhances chemical hepatocarcinogenesis through sustained c-Jun N-terminal kinase 1 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 10544-10551
- 43 Antonyak MA, Kenyon LC, Godwin AK, James DC, Emlet DR, Okamoto I, Tnani M, Holgado-Madruga M, Moscatello DK, Wong AJ. Elevated JNK activation contributes to the pathogenesis of human brain tumors. *Oncogene* 2002; 21: 5038-5046
- 44 Kennedy NJ, Sluss HK, Jones SN, Bar-Sagi D, Flavell RA, Davis RJ. Suppression of Ras-stimulated transformation by the JNK signal transduction pathway. *Genes Dev* 2003; 17: 629-637
- 45 Bai L, Yoon SO, King PD, Merchant JL. ZBP-89-induced apoptosis is p53-independent and requires JNK. *Cell Death Differ* 2004; 11: 663-673
- 46 Gao Y, Tao J, Li MO, Zhang D, Chi H, Henegariu O, Kaech SM, Davis RJ, Flavell RA, Yin Z. JNK1 is essential for CD8+ T cell-mediated tumor immune surveillance. *J Immunol* 2005; 175: 5783-5789
- 47 Major CD, Wolf BA. Interleukin-1beta stimulation of c-Jun NH(2)-terminal kinase activity in insulin-secreting cells: evidence for cytoplasmic restriction. *Diabetes* 2001; 50: 2721-2728
- 48 Størling J, Binzer J, Andersson AK, Züllig RA, Tonnesen M, Lehmann R, Spinas GA, Sandler S, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt. *Diabetologia* 2005; 48: 2039-2050
- 49 Fukuda K, Tesch GH, Nikolic-Paterson DJ. c-Jun amino terminal kinase 1 deficient mice are protected from streptozotocin-induced islet injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 710-716
- 50 Green DR, Droin N, Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol Rev* 2003; 193:

- 70-81
- 51 Nakamura K, Yuh K, Sugyo S, Shijo H, Kimura N, Okumura M. Apoptosis observed in peripheral T lymphocytes from patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1996; 111: 156-164
- 52 魏然, 张玉琦, 周秀梅, 韩继举, 陈彬, 夏作理. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞肿瘤坏死因子检测. 泰山医学院学报 2003; 24: 211-215
- 53 刘征波, 胡国岭, 范学工, 李宁. FASL、TRAIL在慢性乙型肝炎患者外周血淋巴AICD中的作用. 实用临床免疫学 2003; 19: 135-137
- 54 毛丽萍, 王惠民, 张子玉, 吴月平, 章幼奕, 鞠少卿, 王陆军, 陈育凤. 外周血单个核细胞TRAIL mRNA和血清sTRAIL水平与HBV感染肝损伤的相关性. 世界华人消化杂志 2007; 15: 641-645
- 55 黄金文, 伍昌林. 慢性乙肝患者外周血CD4 T细胞凋亡相关蛋白的检测及临床意义. 实验与检验医学 2008; 26: 271-272
- 56 张浩畔, 万克青. caspase-9活性检测在慢性乙型肝炎患者PBMC凋亡中的意义. 中国感染控制杂志 2007; 6: 297-300
- 57 Mehrotra S, Chhabra A, Hegde U, Chakraborty NG, Mukherji B. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase rescues influenza epitope-specific human cytolytic T lymphocytes from activation-induced cell death. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 539-547
- 58 Chhabra A, Mehrotra S, Chakraborty NG, Dorsky DI, Mukherji B. Activation-induced cell death of human melanoma specific cytotoxic T lymphocytes is mediated by apoptosis-inducing factor. *Eur J Immunol* 2006; 36: 3167-3174
- 59 Zhang J, Gao JX, Salojin K, Shao Q, Grattan M, Meagher C, Laird DW, Delovitch TL. Regulation of fas ligand expression during activation-induced cell death in T cells by p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH2-terminal kinase. *J Exp Med* 2000; 191: 1017-1030
- 60 Levkovitch-Verbin H, Harizman N, Dardik R, Nisgav Y, Vander S, Melamed S. Regulation of cell death and survival pathways in experimental glaucoma. *Exp Eye Res* 2007; 85: 250-258
- 61 Roduit R, Schorderet DF. MAP kinase pathways in UV-induced apoptosis of retinal pigment epithelium ARPE19 cells. *Apoptosis* 2008; 13: 343-353
- 62 Eshraghi AA, Van de Water TR. Cochlear implantation trauma and noise-induced hearing loss: Apoptosis and therapeutic strategies. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 473-481
- 63 Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003; 23: 8596-8607
- 64 Zine A, van de Water TR. The MAPK/JNK signaling pathway offers potential therapeutic targets for the prevention of acquired deafness. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 325-332
- 65 Takamura M, Matsuda Y, Yamagiwa S, Tamura Y, Honda Y, Suzuki K, Ichida T, Aoyagi Y. An inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase, SP600125, protects mice from D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced hepatic failure by modulating BH3-only proteins. *Life Sci* 2007; 80: 1335-1344
- 66 Mishra S, Mishra JP, Kumar A. Activation of JNK-dependent pathway is required for HIV viral protein R-induced apoptosis in human monocytic cells: involvement of antiapoptotic BCL2 and c-IAP1 genes. *J Biol Chem* 2007; 282: 4288-4300
- 67 Shinoda M, Shimazu M, Matsuda S, Wakabayashi G, Tanabe M, Hoshino K, Kamei S, Koyasu S, Kitajima M. c-Jun N-terminal kinase activation during warm hepatic ischemia/reperfusion injuries in a rat model. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 314-319
- 68 Uehara T, Bennett B, Sakata ST, Satoh Y, Bilter GK, Westwick JK, Brenner DA. JNK mediates hepatic ischemia reperfusion injury. *J Hepatol* 2005; 42: 850-859
- 69 Ferrandi C, Ballerio R, Gaillard P, Giachetti C, Carboni S, Vitte PA, Gotteland JP, Cirillo R. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and infarct size after myocardial ischemia and reperfusion in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 953-960
- 70 Ishii M, Suzuki Y, Takeshita K, Miyao N, Kudo H, Hiraoka R, Nishio K, Sato N, Naoki K, Aoki T, Yamaguchi K. Inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase activity improves ischemia/reperfusion injury in rat lungs. *J Immunol* 2004; 172: 2569-2577
- 71 Okuno S, Saito A, Hayashi T, Chan PH. The c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway mediates Bax activation and subsequent neuronal apoptosis through interaction with Bim after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci* 2004; 24: 7879-7887

编辑 曹丽鸥 电编 何基才