

JNK 信号通路研究进展

姚毓奇 李晓玫*

(北京大学第一医院肾内科, 北京大学肾脏病研究所, 北京 100034)

摘要 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 家族是促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 超家族成员之一, 以 JNK 为中心的 JNK 信号通路可被细胞因子、生长因子、应激等多种因素激活, 大量实验提示 JNK 信号通路在细胞分化、细胞凋亡、应激反应以及多种人类疾病的发生与发展中起着至关重要的作用。现对 JNK 信号通路的基本构成、调节方式及其与胞内其他信号通路间相互作用进行综述。

关键词 JNK; 信号通路; 调节; 信号串话

1 JNK 信号通路概述

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 家族是 1990 年被发现的促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 超家族成员之一, 属于进化上保守的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。以 JNK 为中心的 JNK 信号通路可被细胞因子、生长因子、应激 (如电离辐射、渗透压、热休克和氧化损伤) 等多种因素激活, 大量实验提示 JNK 信号通路在细胞分化、细胞凋亡、应激反应以及多种人类疾病的发生与发展中起着至关重要的作用, 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。

1.1 JNK 及其编码基因

作为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, JNK 含有目前发现的所有 11 类蛋白激酶的亚区, 这些亚区构成了蛋白激酶的保守结构, 它们能够与 ATP 及底物结合, 并维持蛋白激酶保守的三维立体折叠结构。同所有蛋白激酶一样, JNK 小的 N 末端突出部分 (主要是反向 β 折叠结构) 起定位和结合 ATP 的作用, 较大的 C 末端突出部分 (主要是 α 螺旋结构) 则起辨认底物和锚着 Mg^{2+} -ATP 上磷酸基团的作用。目前在哺乳动物细胞中发现的编码 JNK 的基因包括 *jnk1*、*jnk2* 和 *jnk3*, 其相应的编码产物 JNK1 和 JNK2 表达广泛, JNK3 则仅限表达于脑、心脏、睾丸等组织^[1,2]。虽然 3 类基因通过选择性剪切方式产生约 10 种不同的 JNK 亚型, 但均在亚区 8 含有 “Thr-Pro-Tyr (TPY)” 这一特征性模块结构^[3]。

1.2 JNK 信号通路的上游

1.2.1 活化 JNK 信号通路的细胞外刺激因素 多

种细胞外刺激因素, 如生长因子、细胞因子、应激等可激活 JNK 信号通路。生长因子和细胞因子是通过特异性受体起作用的, 但迄今对应激激活 JNK 信号通路的机制仍未完全阐明。Rosette 等^[4]在研究细胞暴露于 UV 辐射或经渗透压应激的过程中发现细胞膜表面的某些细胞因子 (TNF、EGF、IL-1) 受体分子在缺乏其配基的情况下会发生聚集和内化, 提示应激条件下细胞因子受体的聚集和内化可能与 JNK 信号通路的激活有关。

1.2.2 JNK 信号通路的细胞内激活物 典型的促分裂原活化的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路包括 3 个连续的酶促反应, 即 $MAPKKKs \rightarrow MAPKKs \rightarrow MAPKs$ 。JNKs 的直接上游激酶 MAPKKs 目前确认的只有 MKK4 和 MKK7, 虽然它们都是双特异性激酶, 但在催化 JNKs 亚区 8 “TPY” 模块中的苏氨酸和酪氨酸残基的特异性方面可能存在一些差异, 即二者对苏氨酸和酪氨酸残基的磷酸化具有一定的选择性; 激活 MAPKKs 的 MAPKKKs 目前确认的有 MEKKs, 混合连接激酶 (mixed lineage kinases, MLKs), 凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinases, ASKs) 和 TGF- β 激活的蛋白激酶 (TGF- β activated protein kinase, TAK) 等, 其他一些可能与 JNK 信号通路相关的 MAPKKKs 及其上游分子仍有待进一步研究证实^[5,6]。

1.3 JNK 信号通路的下游

收稿日期: 2004-8-23 接受日期: 2004-12-17

国家自然科学基金资助项目 (No.30271695)

* 通讯作者。Tel: 010-66551122-2388, Fax: 010-66551055, E-mail:

xiaomeil@medmail.com.cn

JNK 最初被发现是一种特异性磷酸化核内转录因子 c-Jun 的激酶, 并因此被命名为 c-Jun 氨基末端激酶, 随后发现其他一些核内转录因子也是其下游底物, 如 Elk-1、ATF2、DPC4、NFAT4 以及 ets-2 等^[7,8], 但一直对 JNK 的胞浆底物知之甚少。近年来一些研究显示胞浆中的某些成分(如细胞骨架蛋白)可能也是其作用的底物, 如 Huang 等^[9]报道 JNK1 对接头蛋白 paxillin 上的第 178 位丝氨酸残基磷酸化是影响黏附调控进而导致快速细胞迁移必不可少的事件。有趣的是, He 等^[10]人以 FasR 刺激 HT-29 细胞为模式, 发现体内外 JNK 都能磷酸化角蛋白 8 分子上第 73 位丝氨酸残基, 而 MAPKs 家族中的 p38 和 ERKs 蛋白激酶都不具有这种活性。通过氨基酸序列的对比发现: 角蛋白 8 分子上第 73 位丝氨酸残基附近的氨基酸序列与 c-Jun 分子上第 63 和 73 位丝氨酸残基附近的氨基酸序列基本相似。此外, 研究还发现角蛋白 8 及角蛋白 18 分子上均含有 c-Jun、ATF-2 等分子上决定 JNK 作用特异性和效率的特定锚着点, 免疫共沉淀实验也表明 JNK 能够与角蛋白 8/18 直接结合, 因此角蛋白 8/18 是一个新的 JNK 胞浆靶分子。由于角蛋白特定位点的磷酸化会影响其分子结构、组装动力学以及与细胞内信号转导分子间的相互作用, 因此 JNK 对角蛋白磷酸化的功能意义可能在于调节 JNK 信号转导通路和/或调节角蛋白动力学。总之, 此类 JNK 胞浆底物的发现具有重要的病理生理意义, 因为它表明 JNK 信号通路的激活不仅具有调节核内基因表达的作用, 还可能通过影响胞浆底物分子的结构与功能而直接、迅速地发挥其生物学效应。

2 JNK 信号通路的调节

众所周知, 细胞外刺激启动的胞内信号通路受到多种因素精确调节, 从而完成适当的细胞功能。例如, 一系列实验表明持续的 JNKs 活化往往导致一些细胞发生凋亡, 然而在大多数情况下, 细胞外刺激因素诱导的 JNKs 是十分短暂的, 细胞也无凋亡现象, 提示细胞内存在调节 JNKs 活性的机制。事实上, 信号通路的调节是一个极其复杂的系统, 直接参与某一信号通路调节的成分同样也受到其他因素的调节, 且因细胞类型而异, 有关 JNK 信号通路调节的研究已显示了这种复杂性。

2.1 磷酸化调节——特异蛋白磷酸酶的作用

蛋白磷酸酶依据其水解磷酸基团特异性的不同

可分为 3 类, 即酪氨酸特异性磷酸酶、丝氨酸/苏氨酸特异性磷酸酶、丝氨酸/苏氨酸+酪氨酸双特异性磷酸酶(DSP)。尽管目前对酪氨酸特异性磷酸酶是否参与 JNK 信号通路的调节缺乏足够的证据, 但越来越多的实验显示丝氨酸/苏氨酸特异性磷酸酶和 DSP 与 JNK 信号通路的消涨密切相关, 尤其是 DSP 家族对 JNK 信号通路的正负向调节作用^[11]。

DSP 家族包括一大类能够使 MAPKs 分子的“Thr-X-Tyr(TXY)”模块中苏氨酸和酪氨酸残基去磷酸化的磷酸酶类, 称为 MAPK 磷酸酶(MAPK phosphatases, MKPs)^[12,13], 目前在哺乳动物中已至少发现 10 种此类磷酸酶。虽然这些磷酸酶之间存在序列同源性及高度特异性地作用于 MAPKs, 但各自在底物特异性、组织分布、亚细胞定位和对细胞外刺激的诱导反应性方面存在很大差异^[12,14]。例如, 过表达研究提示: M3/6、MKP5、MKP7 对 JNK 的亲和力高于对 p38 和 ERKs 的亲和力^[15~17], MKP3 作用于 ERKs 更具特异性^[18], 而 MKP1 对三者似乎有着相同的亲和力^[19]。参与 JNKs 活性调节的 MKPs 在 JNK 信号通路的激活与否中起着关键性作用: 一方面, 某些刺激因素在激活 JNK 信号通路的同时, 通过上调此类 MKPs 的表达而防止 JNK 信号通路的过度活化; 另一方面, 某些刺激因素(甚至在未激活 JNKs 的上游激酶情况下)可能通过下调此类 MKPs 的表达/活性而促进 JNK 信号通路^[20~22]。

蛋白激酶的磷酸化除了激活 MAPK 通路以外, 也可能对其产生抑制作用。例如, Raf-1(属于 MAPKKK, 参与 ERK 信号通路)分子上第 259 和第 261 位丝氨酸残基的磷酸化会阻断 Raf-1 的激活, 而蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)使这些残基去磷酸化后就能正向调节 Raf-1 活性^[23,24]; 细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)磷酸化 JNK3 的第 131 位上的酪氨酸残基后, JNK3 的激酶活性就受到了抑制, 其对底物 c-Jun 的磷酸化效应降低^[25], 因此某些蛋白磷酸酶可能通过使这些具有抑制性效应的磷酸化残基去磷酸化而对信号通路起正向调节作用, JNK 通路相关磷酸酶(JNK pathway-associated phosphatase, JKAP)就是最近被发现的一种对 JNK 信号通路起正向调节作用的蛋白磷酸酶。该酶也属于 DSP, 因为它含有 DSP 的标志性模块结构 I/VHCXXGXSRs, 其催化区有 31%~39% 的序列与其他 MKPs 相同。Chen 等^[26]研究表明 JKAP 能够特异激活 JNK 信号通路, 并且是 TNF- α 、TGF- β 等

细胞因子诱导 JNK 活化所必需的。尽管 JKAP 在体内能够与 JNK 和 MKK7 结合,但体外 JKAP 不能与 JNK 相互作用,提示 JKAP 以间接方式正向调节 JNK 信号通路,其具体的作用位点仍有待研究。

2.2 信号成分模块化调节——支架蛋白的作用

近年来在 JNK 信号通路中发现多种潜在的支架蛋白,如 JNK 相互作用蛋白(JNK-interacting proteins, JIPs)、JNK 相关亮氨酸拉链蛋白(JNK-associated leucine zipper protein, JLP)、接头蛋白 CrkII(CT-10-regulated kinase)、细丝蛋白(filamin)、抑制蛋白(β -arrestin)^[27]。这些支架蛋白具有与 JNK 及多种其他 JNK 信号通路中的成员相结合的模块结构,使之能够与 JNK 及 JNK 信号通路中相关成员结合成复合物,调节它们的活性和细胞内定位,增强或降低 JNK 信号通路及其与细胞内其他通路间的相互作用,从而对 JNK 信号通路的效率及特异性起重要调节作用。

2.2.1 JIP 家族 目前确认的有 JIP1、JIP2 和 JIP3,其中 JIP1 和 JIP2 之间具有很高的序列同源性,且主要表达于神经组织、睾丸和 β 细胞。JIP1 能够特异性结合 JNK、MKK7 以及 MLK 家族成员,是应激活化神经细胞 JNK 信号通路必不可少的, *jip1* 基因剔除的小鼠海马神经细胞会发生对应激诱导的凋亡反应降低^[28]。另有报道 JIP1 也能够通过其非 JNK 结合区选择性与 MKP7 及 M3/6 相结合,并由此导致 JNK 的活化程度降低, JNK 的靶分子 c-jun 磷酸化也减少,推测这种 JIP1 功能上的异同可能与不同的细胞内环境有关^[29]。JIP3(又名 JNK/stress-activated protein kinase-associated protein 1, JSAP1)与 JIP1、JIP2 无明显序列同源性,但它也能同 JNK 信号通路中的多个成分结合。例如, Matsuura 等^[30]研究发现 ASK1 能够体内体外磷酸化 JSAP1,磷酸化的 JSAP1 再吸收 SEK1/MKK4、MKK7 及 JNK3 进入 JSAP1-ASK1 复合体。有趣的是,他们的研究还表明 ASK1 对 JSAP1 的磷酸化是 JSAP1 增强 JNK 磷酸化所必需的,因此这种 JSAP1 刺激依赖性磷酸化,进而促进功能性 JNK 信号转导模块形成的机制,可能代表一种新的 JNK 信号通路调节模式。

2.2.2 JLP Lee 等^[31]在寻找能够与 Myc/Max 家族相结合的蛋白质中发现一类富含脯氨酸的蛋白质,该蛋白质含有 I 和 II 型亮氨酸拉链结构,且与 JIP3 有 69% 的同源性,因而被命名为 JLP。免疫荧光技术显示未受紫外线照射的 Swiss3T3 细胞中

JLP 主要定位于胞浆,并呈点状分布,一旦细胞受到紫外线照射, JLP 则呈核周分布。从分子结构上来看, JLP 的 N 末端区(第 1~110 位氨基酸残基)和位于 2 个亮氨酸拉链区之间的区域(第 160~209 位氨基酸残基)均能够与 JNK1 或 α 型 p38 结合,由此单个 JLP 分子可能同时与 JNK 及 p38 结合,使得 JNK 和 / 或 p38 能够磷酸化与 JLP 分子上 I 型亮氨酸拉链、II 型亮氨酸拉链或邻近区域相结合的因子,比如某些通过亮氨酸拉链模块与 JLP 相结合的转录因子。此外,实验发现 JLP 能够与 MKK4、MEKK3(属于 MAPKKs)结合,提示 JLP 可能作为一个支架蛋白把 JNK1、p38 及其上游激酶 MKK4、MEKK3 联结到一起,形成一个功能性 MEKK3-MKK4-JNK/p38 信号转导模块。更为重要的是, JLP 还含有 3 个 SH(Src homology)2 和 SH3 结合位点,因此具有 SH2 和 SH3 结构域的激酶可与 JLP 结合成多蛋白复合体,这样 JLP 就有可能参与其他信号转导通路。总而言之, JLP 作为支架蛋白不仅把不同信号通路隔离开来,还可能把信号蛋白转运到细胞内不同区域,从而加速信号从胞外向靶分子的传递,紫外线辐射导致 JLP 由胞浆向核周的聚集提示 JLP 具有此类功能。

2.3 其他调节方式

MEKK1 是 MAPKKs 家族成员之一,多种改变细胞骨架和细胞形态的刺激因素能够激活它,活化的 MEKK1 再磷酸化并激活 MKK4 和 MKK1,并最终激活 JNK 和 / 或 ERK 信号通路。MEKK1 在 MAPKKs 家族中很独特,因为它的 N 末端含有一个 PHD(plant homeobox domain)结构,该结构具有 E3 连接酶活性^[32]。Witowsky 等^[33]报道 MEKK1 的激活不仅使其具有磷酸化 MKK4 和 MKK1 的能力,还会因 PHD 结构的存在而导致其自身的泛素化。由于泛素化在功能上的结果就是抑制 MEKK1 对 MKK4 和 MKK1 的磷酸化,进而下调对 JNK 和 / 或 ERK 信号通路的激活,因此这种泛素化修饰使得上游激酶在对 JNK 信号通路激活的同时起着反馈抑制性调节作用。

3 JNK 信号通路与其他信号通路间的相互作用

细胞内多条信号通路间构成一个极其复杂的网络结构,各信号通路之间是相互作用、相互影响的,即所谓的信号串话(cross talk)。这种信号串话

可能在一种或多种细胞外刺激因素的情况下发生, 可能发生在胞浆或胞核中, 体现在信号通路的各级水平, 最终起着增强或抑制各信号通路的作用。随着信号通路研究的深入以及技术手段的进步, 近年来有关信号通路间这种信号串话的报道不断增多^[34-40]。尽管这些研究大多揭示的仅仅是两类信号通路间的作用, 但为描绘细胞内复杂的信号网络打下了基础, 比如细胞内信号网络数学模型的建立。

3.1 JNK 信号通路与 Smad 信号通路

Smad 信号通路被认为是介导 TGF- β 超家族效应的关键细胞内信号通路, 其基本过程是: TGF- β I 型受体磷酸化 Smad2/3, 然后磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 结合成复合物, 复合物再转位进入细胞核作为转录因子调节靶基因的表达。近年来一些实验提示该通路与其他信号通路间存在信号串话, 尤其是有关 Smad 信号通路与 MAPK 信号通路之间信号串话的报道^[36,37,41-44]。Blanchette 等^[36]报道 ERK 的激活能够促进 Smad2 的核转位, 阻断 ERK 信号通路则抑制 TGF- β 1 诱导的 *fur* 基因转录; Hayashida 等^[37]也在人系膜细胞中发现, TGF- β 活化的 ERK 能够使受体型 Smad 分子的连接区(非 TGF- β 受体激活区)某些氨基酸残基磷酸化, 促进受体型 Smad 与 Smad4 结合成杂多聚体, 最终增强 TGF- β 刺激的 I 型胶原表达。此外, Jono 等^[41]报道 TGF- β 激活的 Smad 信号通路能够上调 MKP-1 的表达并抑制 p38 的活性, 最终抑制 p38 信号通路介导的黏蛋白基因表达。

由于在多种类型细胞中发现 JNKs 也能够被 TGF- β 所激活, 因此不难想象 JNK 信号通路与 Smad 信号通路之间同样存在信号串话: Sowa 等^[45]发现 Smad3 能够显著增加小鼠造骨细胞 MC3T3-E1 碱性磷酸酶(ALP)活性和无机盐沉积, 而 TGF- β 却作用相反, 进一步研究表明 TGF- β 可迅速以 Smad3 信号通路非依赖性方式激活 MC3T3-E1 三类 MAPKs, 表达显性负性 Smad3 既不影响 TGF- β 对 MAPKs 的激活, 也不影响 TGF- β 对 ALP 活性的抑制, 但 JNK 和 ERK 特异性抑制剂则能够拮抗 TGF- β 对 ALP 活性及无机盐沉积的抑制作用, 并增强 Smad3 诱导的 ALP 活性和无机盐沉积, 说明 TGF- β 激活的 JNK 和 ERK 信号通路负调节造骨细胞中 Smad3 诱导的 ALP 活性和无机盐沉积^[38]。

3.2 JNK 信号通路与 ERK 信号通路

以往的文献中常把多条 MAPK 级联通路(包括 ERK1/2, JNK, p38 和 ERK5)描述成简单的线性关系,

仅有少量研究提示这些通路之间同样也是相互作用、相互影响的^[39,40]。例如, 在创伤愈合过程中, p38 和 ERK 信号通路间的双向信号串话能够协同促进组织的修复^[39]。

Shen 等^[40]研究发现: 表达活性形式 MLK3 的 COS-7 细胞存在微量的基础水平的活性 ERK, 与这种基础水平的 ERK 活性相比, MLK3 的表达几乎可完全减弱表皮生长因子(EGF)和佛波酯(PMA)对 ERK 的激活, 而表达无活性 MLK3 的细胞 ERK 激活并未受到影响。磷酸酶抑制剂 calyculin A 不能逆转 MLK3 对 ERK 激活的影响, 说明磷酸酶与 ERK 激活的抑制无关, 但 JNK 抑制剂 I (细胞渗透性肽抑制剂)和 JNK 抑制剂 II (细胞渗透性 ATP 竞争性抑制剂)却能够完全逆转 MLK3 对 ERK 激活的抑制作用, 并且 JNK 抑制剂 I 不影响 MLK3 对 MEK-1 的激活, 说明 ERK 激活的抑制不依赖于 MEK 的激活, 而是依赖于 JNK 的激活。此外, 作者还证实 c-Jun 介导的基因转录是 MLK3 阻断 ERK 激活所必需的: 表达显性负性 c-Jun 能完全逆转 MLK3 对 ERK 激活的抑制作用, 而表达野生型 c-Jun 不能逆转甚至增强 MLK3 对 ERK 激活的抑制效应, 即 MLK3 对 ERK 激活的抑制点位于 c-Jun 的下游。简而言之, 这些实验证实 JNK 信号通路与 ERK 信号通路间存在负的相互作用, 提示持续的 JNK 信号通路活化有可能减弱有丝分裂原等因素对 ERK 信号通路的激活。

4 展望

近几年来, 人们对 JNK 信号通路的研究取得了长足的进步, 相当数量的 JNK 底物及调节分子被发现, 为进一步深入研究 JNK 信号通路的病理生理功能打下了坚实的理论基础, 但同时也应该认识到: 作为进化上保守的信号通路之一, JNK 信号通路是极其复杂的, 诸多因素参与其正负调节, 胞内其他信号通路成分对其也不无影响, 尽快阐明这些问题不仅有助于人们对 JNK 信号通路的认识, 也将加快 JNK 信号通路的基础研究成果转向临床应用。随着细胞与分子生物学的发展、新技术新方法的引入以及其他学科(如数学、计算机科学)向信号通路研究领域渗透, 相信不久的将来人们对 JNK 信号通路必定会有更清晰的认识。

参考文献 (References)

- [1] Yang DD et al. *Nature*, 1997, 389: 865

- [2] Kumagai Y *et al. Brain Res Mol Brain Res*, 1999, **67**: 10
- [3] Gupta S *et al. EMBO J*, 1996, **15**: 2760
- [4] Rosette C *et al. Science*, 1996, **274**: 1194
- [5] Barr RK *et al. Int J Biochem Cell Biol*, 2001, **33**: 1047
- [6] Weston CR *et al. Curr Opin Genet Dev*, 2002, **12**: 14
- [7] Widmann C *et al. Physiol Rev*, 1999, **79**: 143
- [8] Smith JL *et al. Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 8026
- [9] Huang C *et al. Nature*, 2003, **424**: 219
- [10] He T *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 10767
- [11] Tamura S *et al. Eur J Biochem*, 2002, **269**: 1060
- [12] Camps M *et al. FASEB J*, 2000, **14**: 6
- [13] Keyse SM. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, **12**: 186
- [14] Zhan XL *et al. Chem Rev*, 2001, **101**: 2477
- [15] Theodosiou A *et al. Oncogene*, 1999, **18**: 6981
- [16] Tanoue T *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 26629
- [17] Matsuguchi T *et al. Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 6999
- [18] Camps M *et al. Science*, 1998, **280**: 1262
- [19] Slack DN *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 16491
- [20] Chen YR *et al. Oncogene*, 2001, **20**: 367
- [21] Theodosiou A *et al. Oncogene*, 2002, **21**: 2387
- [22] Chen YR *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 39334
- [23] Abraham D *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 22300
- [24] Dhillon AS *et al. EMBO J*, 2002, **21**: 64
- [25] Li BS *et al. EMBO J*, 2002, **21**: 324
- [26] Chen AJ *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 36592
- [27] Xu Z *et al. EMBO J*, 2003, **22**: 252
- [28] Whitmarsh AJ *et al. Genes Dev*, 2001, **15**: 2421
- [29] Willoughby EA *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 10731
- [30] Matsuura H *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 40703
- [31] Lee CM *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 14189
- [32] Lu Z *et al. Mol Cell*, 2002, **9**: 945
- [33] Witowsky JA *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 1403
- [34] Liang Q *et al. EMBO J*, 2003, **22**: 5079
- [35] Yuan ZQ *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 29973
- [36] Blanchette F *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 33986
- [37] Hayashida T *et al. FASEB J*, 2003, **17**: 1576
- [38] Sowa H *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 36024
- [39] Sharma GD *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 21989
- [40] Shen YH *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 26715
- [41] Jono H *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 27811
- [42] Lo RS *et al. EMBO J*, 2001, **20**: 128
- [43] Saha D *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 29531
- [44] Watanabe H *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 14466
- [45] Sowa H *et al. J Bone Miner Res*, 2002, **17**: 1190

Progress in JNK Signaling

Yu-Qi Yao, Xiao-Mei Li*

(Department of Nephrology, Peking University the First Hospital; Institute of Nephrology, Peking University, Beijing 100034, China)

Abstract c-Jun N-terminal kinase (JNK) family is one of members of mitogen-activated protein kinase (MAPK) superfamily. The JNK signal pathway can be activated by cytokines, growth factors, stresses, and so on. Many studies suggested that the JNK signal pathway plays a pivotal role in cell differentiation, apoptosis, stress, the initiation and progress of considerable human diseases. In this review, we mainly focus on the constitute, regulation, “cross talk” about JNK signal pathway.

Key words JNK; signal pathway; regulation; cross talk

Received: August 23, 2004 Accepted: December 17, 2004

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30271695)

*Corresponding author. Tel: 86-10-66551122-2388, Fax: 86-10-66551055, E-mail: xiaomeil@medmail.com.cn