

JNK 介导的细胞凋亡在发育与疾病中的作用

项文娟 张英杰 朱明伟 李明发*

(上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240)

摘要 JNK作为进化保守的MAPKs成员之一在生物体内发挥重要的生理功能。大量实验证据表明, JNK介导的信号通路广泛参与调节增殖、凋亡、运动、代谢及DNA损伤修复等细胞生命过程, 而JNK信号功能的失调则与多种疾病如缺血/再灌注损伤、神经退行性疾病、糖尿病及癌症等的发生直接相关。近年来, 有关该领域的研究已获得了重要突破与进展。现主要介绍JNK信号通路作用于细胞凋亡的分子机制, 同时, 重点论述JNK介导的细胞凋亡在机体发育中的意义及其失调后所导致的病理变化。

关键词 JNK; 细胞凋亡; 死亡受体途径; 线粒体途径; 发育与疾病

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)^[1]属于促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)家族^[2], 或应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinases, SAPKs)家族^[3]。在哺乳动物中, JNK由3个基因编码, 即组织中广泛表达的*jnk1*、*jnk2*, 及在心脏、睾丸和脑中特异表达的*jnk3*; 经选择性剪切后, 能形成10种JNK亚型^[4, 5]。而在果蝇中, JNK只有一种, 即Bsk或DJNK^[3]。大量实验证据表明, JNK信号能应答多种胞外刺激, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、生长因子等细胞因子^[6], 热激、UV辐射等环境刺激^[1](图1), 而参与调节增殖、运动、死亡(cell death)及DNA损伤修复等多个细胞生命过程^[3, 5, 7, 8]。JNK信号功能的失调(dysregulation)与神经退行性疾病、慢性炎症、出生缺陷、癌症等多种疾病的发生直接相关^[5]。

JNK信号转导是通过蛋白激酶间的酶促磷酸化级联反应实现的。该信号通路由三种关键的蛋白激酶构成, 即MAPK激酶激酶(MAPK kinase kinases, MAP3Ks)、MAPK激酶(MAPK kinases, MAP2Ks)和JNK^[3, 4, 9](图1)(表1)。研究表明JNK信号通路在进化上是高度保守的^[2, 3], 从低等生物果蝇至高等哺乳动物, 其成员在物种间具有高度的同源性(表1)。

JNK信号通路在多个层面上受到精确调控。Weston等^[2]将JNK通路调节因子归纳成三大类, 即上游、下游调节因子和支架蛋白(scaffold protein)(表1)(图1)。其中, 作为上游调节因子, MAP3Ks因其亚型的多样性而有助于JNK通路特异性应答胞外刺激信号。MAPK磷酸酶(MAP kinase phosphatases, MKPs)作为受JNK转录调节的靶蛋白, 可行使JNK通

路下游调节因子的功能。其调控机制为: MKPs通过去磷酸化负反馈抑制JNK活性而保证JNK信号通路在行使功能后能被及时关闭^[7](图1)。除此之外, 支架蛋白如JIP-1、JBD、 β -arrestin及果蝇中的POSH等^[2, 4, 10, 11]能与特定的MAP3K、MAP2K、JNK或MKP亚型相互作用, 形成功能性复合体从而在调控JNK通路上发挥重要作用^[2]。上述三个层面的调控保证了JNK信号通路能有效且特异地传递应答胞外的多种刺激信号而参与调节多个细胞生命过程。

JNK从1993年被Hibi等^[1]发现至今, 短短15年间, 关于其作用机制、调控方式及生理病理意义等方面的研究都取得了重大突破。取其一角, 本文将着重介绍JNK信号通路在细胞凋亡方面的作用。在分析JNK介导细胞凋亡的可能机制的基础上, 阐述其在正常发育中的意义, 及其功能异常与疾病的关联, 揭示该信号通路作为潜在的靶标在药物研发中的应用价值。

1 JNK介导细胞凋亡的分子机制

细胞凋亡^[13]是程序性细胞死亡的一种主要形式, 能根据其独特的形态发生特征而区别于细胞坏死。细胞凋亡在生物体的胚胎发育、免疫应答、代谢及机体平衡等生物学过程中有重要意义^[13]。细胞凋亡的执行依赖于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族即

收稿日期: 2008-07-07 接受日期: 2008-09-25

国家自然科学基金(No. 30470890)和教育部留学回国人员科研启动基金资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-34204918, Fax: 021-34204051, E-mail: mfli@sjtu.edu.cn

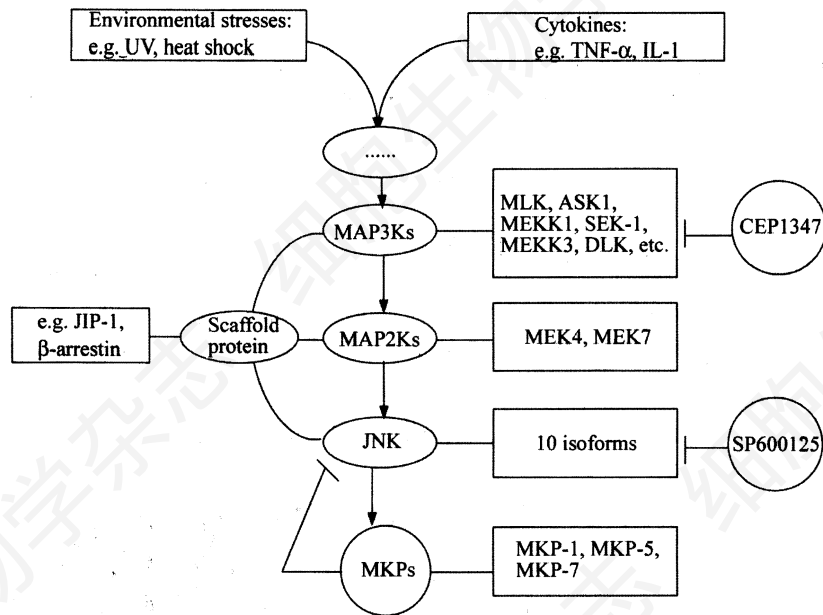


Fig.1 The JNK signal transduction pathway and its regulatory mechanism in mammals^[12]

Table 1. Key components of JNK signaling pathway in *Drosophila* and mammals^[3,8]

	<i>Drosophila</i>	Mammals
MAP3Ks	Slipper, D-Ask1, D-Tak1, D-MEKK1, etc.	MEKK1, ASK1, TAK, TPL2, MLK3, DLK, etc.
MAP2Ks	Hep	MKK4, MKK7
MAPK	Bsk	JNK
Transcription factors	Kay, Jra	c-Jun, c-fos, ATF-2, Elk-1, etc.
MKPs	Puckered	MKP-1, MKP-5, MKP-7
Scaffold proteins	POSH	JIP family, β-arrestin, etc.

caspases 的活化^[14], 该蛋白酶家族中与凋亡相关的有 caspase-8、caspase-9 等启动酶(initiator caspase)和 caspase-3 等效应酶(effector caspase)^[14,15]。它们的激活主要由两条途径介导, 即死亡受体途径(death receptor pathway)和线粒体途径(mitochondrial pathway)^[15]。在死亡受体途径中, 细胞膜表面的死亡受体 Fas/CD95、TNFR 等与其配体 FasL、TNF 分别结合后能各自形成死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC), 该复合物招募并剪切 caspase-8 前体而激活 caspase-8。而在线粒体途径中, 因线粒体膜通透性的破坏释放到细胞质中的细胞色素 c 能和 Apaf-1 及 caspase-9 前体形成凋亡小体(apoptosome)而激活 caspase-9。经上述两种不同途径分别激活的启动酶 caspase-8 和 caspase-9 将由同一个效应酶 caspase-3 来执行凋亡: 活化的 caspase-3 激活核酸内切酶, 使之剪切 DNA 而诱导细胞凋亡^[14,15](图 2)。

细胞凋亡的发生需要多种分子的协同作用, 而 JNK 是其中的重要调控者(modulator)^[9]。体内外实

验均证实, JNK 能介导多种胞外刺激诱导的细胞凋亡; 目前对其具体机制的认识也已有了长足的进步。一般认为, JNK 在 Thr183 和 Tyr185 位点被 MAP2Ks 双磷酸化激活后^[4], 能通过转录依赖或转录非依赖的方式调控下游靶基因的表达或靶蛋白的活性而介导细胞凋亡^[6]。

1.1 转录依赖机制

研究发现, JNK 被活化后可从胞质中转位入核, 通过磷酸化激活 c-Jun、c-Fos、Elk-1 等转录因子而调节下游凋亡相关靶基因的表达^[6,16,17]。如在谷氨酸盐或生存因子(survival factor)剥夺等条件刺激下, 突变 c-Jun 的 JNK 磷酸化位点(Ser63 和 Ser73)能显著降低细胞凋亡率^[5,17]。JNK 入核激活转录因子后能诱导 FasL、TNF 等配体蛋白的表达而启动死亡受体途径的细胞凋亡^[17,18]; 也可上调 BH3-only 蛋白如 Bim、Bid、DP5 的表达而活化 Bax 等促凋亡蛋白介导线粒体途径的细胞凋亡^[19]。

1.2 转录非依赖机制

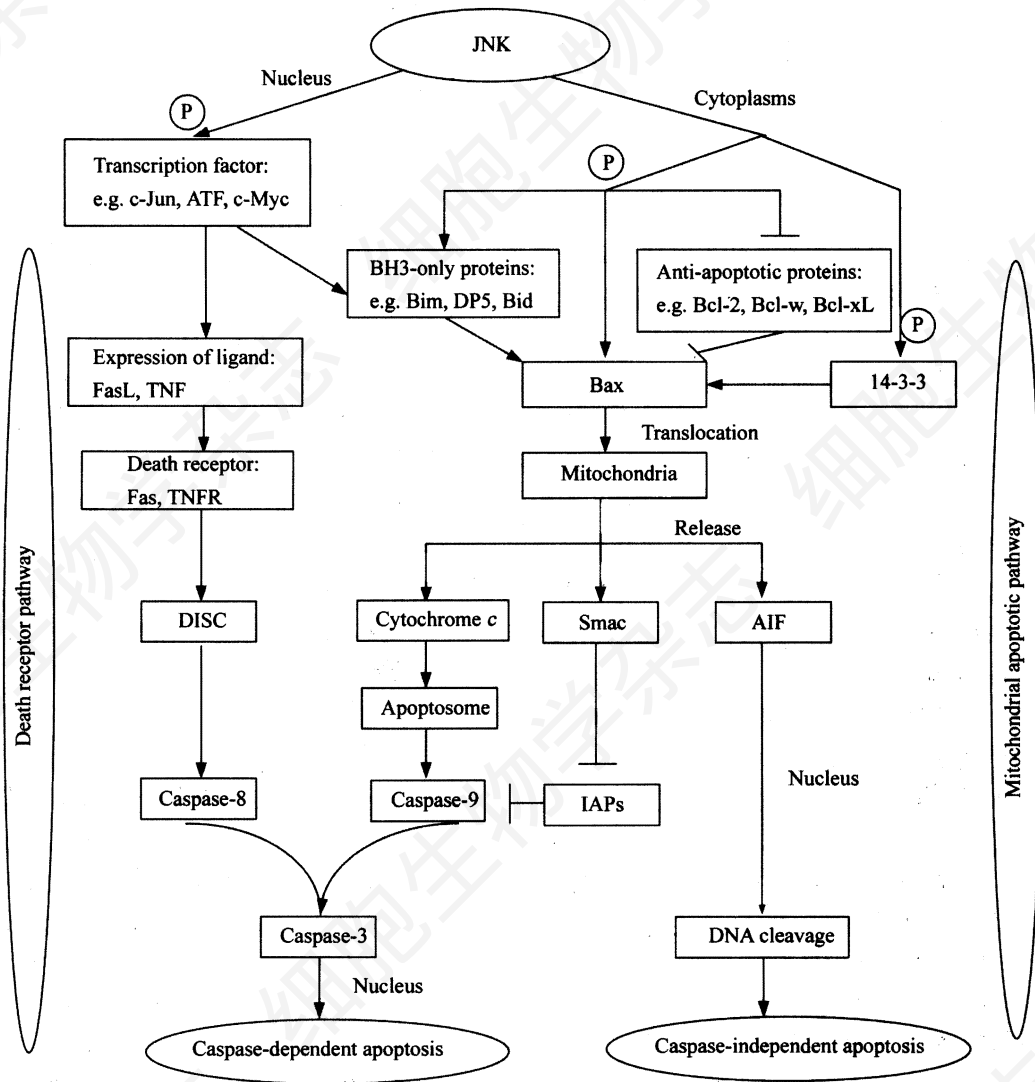


Fig.2 The molecular mechanism underlying JNK-mediated apoptosis in mammals [2]

活化的 JNK 也可留在胞质内, 通过磷酸化直接调节 Bcl-2 家族成员的活性而介导细胞凋亡的发生^[2,6,13,16]。这个过程是不依赖基因的新转录表达的。如在 UV 刺激下, Tournier 等^[13]发现抑制细胞的转录翻译过程并不影响 JNK 对细胞凋亡的介导作用。Bcl-2 家族成员根据其结构和功能的差异性可分为 3 类, 即 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w 等抗凋亡蛋白, 及前面提到的 Bim、DP5 等 BH3-only 蛋白和 Bax 等促凋亡蛋白^[6,20]。其中, Bax 是 JNK 诱导的转录非依赖途径的细胞凋亡的主要介导者^[21]。JNK 能通过磷酸化(如 Thr167 位点)直接激活 Bax^[6]; 也能通过磷酸化调节其他 Bcl-2 家族成员——抑制抗凋亡蛋白、激活 BH3-only 蛋白, 或磷酸化修饰接头蛋白 14-3-3, 改变它们与 Bax 间的结合状态而激活后者^[2,6]。活化的 Bax 发生转位, 插

入至线粒体外膜而打开线粒体膜通透性转换孔道 (permeability transition pore), 释放细胞色素 *c*、Smac/DIABLO 及凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 等促凋亡的线粒体蛋白^[20]。释放到胞质中的细胞色素 *c* 和 Smac/DIABLO 可分别通过形成凋亡小体或阻断凋亡抑制蛋白 IAPs 的活性而启动 caspase 依赖的线粒体途径的细胞凋亡; 而 AIF 则能入核直接剪切 DNA 而诱导 caspase 非依赖的线粒体途径的细胞凋亡^[22] (图 2)。

2 JNK 依赖的细胞凋亡在正常发育中的意义

已知在动物的生长发育过程中, 细胞凋亡对组织器官的形态发生、结构维持以及损伤修复等均起到不可或缺的作用。其中, JNK 信号通路在上述的

生理性细胞凋亡中发挥重要的调节功能。

2.1 发育调节性细胞凋亡(developmentally regulated PCD)

动物组织器官的发育往往伴随着大量“多余”细胞的产生,随着发育的进程,机体将启动程序化细胞死亡来清除“过剩”细胞而保持各种分化类型细胞数量的相对平衡,使发育成熟的组织器官能行使正常功能^[13]。已知在哺乳类动物的神经系统发育中,过度产生的多余神经元能通过细胞凋亡的方式被去除,从而保证神经元与靶细胞间的功能性连接。以鸡为例^[23],在鸡胚发育的E5~E12期,因竞争来自于肌肉细胞中有限的神经营养因子,最初分化产生的脊髓运动神经元(motoneurons, MNs)中约有一半因不能获得足够的生存信号而发生凋亡,以保证神经系统的正常发育。进一步研究发现,在鸡胚脊髓MNs的发育调节性细胞凋亡期(E5~E12),JNK催化的c-Jun磷酸化总是出现在凋亡信号产生之前,而c-Jun磷酸化信号的消失发生在凋亡结束后。同时,c-Jun的磷酸化水平与脊髓MNs的凋亡状况呈正相关,如实验性上调c-Jun磷酸化程度可增强MNs的凋亡,反之亦然。更为重要的是,应用遗传或化学技术方法抑制JNK/c-Jun信号通路的活性可显著下调脊髓MNs的凋亡水平。以上实验证明,JNK通路的激活是鸡胚脊髓MNs发育调节性细胞凋亡发生所必需的。

2.2 形态构建(morphological sculpting)

JNK依赖的细胞凋亡在组织器官的形态构建中起重要作用,如果蝇远端腿关节的形成^[24]。在果蝇三龄幼虫及蛹前期的腿成虫盘远端,受不连续环状分布的Dpp信号所激活的JNK能通过reaper介导凋亡,除去Dpp表达区域及其邻近处的细胞,而在腿成虫盘中形成褶皱(folder)结构,进而发育为成虫的腿关节。过表达Puckered抑制JNK活性后可阻断腿成虫盘预关节部位的细胞凋亡,使幼虫腿成虫盘的褶皱结构和成虫远端腿关节都不能正常形成。

在昆虫和两栖类动物的变态发育过程中(metamorphosis),JNK依赖的细胞凋亡在清除即将退化的组织器官上也发挥不可替代的功能。Chambon等^[25]研究海鞘(ascidian)蝌蚪幼体的尾巴退化时发现,JNK信号的适时激活是尾部细胞发生凋亡所必需的。用JNK活性抑制剂SP600125处理早期蝌蚪幼体可抑制其尾部细胞凋亡的发生,进而完全阻断尾部退化及变态过程。该研究小组还运用微阵列分析技术分离鉴定出受JNK信号调控的靶基因*Ci-sushi*,功

能性沉默该基因可显著抑制尾部细胞的凋亡及蝌蚪的变态发育。有关JNK信号作用于*Ci-sushi*介导细胞凋亡、调节海鞘蝌蚪变态发育的分子机制有待于进一步阐明。

2.3 发育纠错机制

在机体的正常发育过程中,JNK依赖的细胞凋亡能及时监督并清除发育错误的细胞;通过以此为基础的“纠错”机制而维持机体的稳定性(homeostasis)。如在果蝇中,Wg、Dpp等成形素的连续浓度梯度(smooth gradient)分布是保障成虫盘发育过程中图式形成(pattern formation)和组织生长同步协调进行的主要因素之一。研究证实,JNK依赖的细胞凋亡在维持成形素的连续梯度分布上有重要意义。Adachi-Yamada等^[26]应用嵌合体分析技术(mosaic analysis)人为改变果蝇翅成虫盘中部分细胞的Dpp或Wg信号水平,破坏其原先的连续浓度梯度,发现可异位激活JNK而诱导凋亡以清除信号梯度异常的细胞,最终使信号分子的连续梯度分布得以修复。

通过对组织发育中细胞竞争机制的研究,人们获得了更多有关机体存在JNK依赖的发育纠错机制的实验证据。研究表明,在果蝇成虫盘发育中,体细胞突变或损伤可导致组织中产生生长速率不同的两类细胞群体,此两群细胞在生长发育中竞争诸如Dpp类的生存因子,结果激活JNK,通过JNK介导的细胞凋亡而除去突变或损伤细胞以维持机体的稳定性^[3]。

3 JNK介导的细胞凋亡在疾病发生中的作用

发育生物学的研究已证实,细胞凋亡作为一种调节机制在多细胞生物体的正常发育过程中有重要作用;而病理学的研究则表明细胞凋亡功能的失调是多种疾病发生的基础。其中,由JNK介导的细胞凋亡的异常与下列疾病的发生直接相关。

3.1 缺血/再灌注损伤

缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是指在某些情况下,组织器官缺血后再回灌血液,不但不能恢复功能,反而会进一步损伤机体。研究表明,异常激活的JNK介导的细胞凋亡参与了I/R损伤的发生^[5]。

在肝^[27]、心脏^[28]、肺^[5]或大脑^[16,19]等的I/R损伤中,都能观察到JNK处于激活状态;如阻断其活性后能显著抑制细胞凋亡,提高细胞存活率。Uehara等^[27]以大鼠肝为研究对象,在其缺血处理前的第15

min 及再灌注 4 h 后分别静脉注射 JNK 抑制剂 CC0223105, 结果发现细胞凋亡水平从对照组的(2.53±0.2)% 降低到(0.59±0.1)%, 存活率则从对照组的 20% 提高到 70%。而 Carboni 等^[16]以沙鼠脑为模型, 在再灌注 15 min 及 24 h 后分别注射 JNK 抑制剂 AS601245, 发现也能显著降低缺血再灌注引起的细胞凋亡。Kaiser 等^[28]研究大鼠心肌也发现无论是 *jnk1* 或 *jnk2* 的纯合突变鼠还是 *jnk1/jnk2* 显性失活型(dominant negative allele)的转基因鼠都能显著抵抗 I/R 损伤。

在 I/R 损伤中, 受活性氧等因素激活的 JNK 能通过死亡受体途径和线粒体途径介导神经元凋亡。如以脑 I/R 损伤为例, Carboni 等^[16]研究短暂缺血处理(结扎颈动脉)的沙鼠海马神经元, 发现死亡受体途径(在缺血两天后)和线粒体途径(主要在缺血 7 天后)都参与了神经元的凋亡过程, 且用 JNK 抑制剂 AS601245 阻断 JNK 活性后对这两种细胞凋亡途径都有显著抑制作用。同时, Uehara 等^[27]以大鼠为模型也得到相似的结论, 即 JNK 能通过死亡受体途径(表达 TNF α)和线粒体途径(上调 Bak, 下调 Bid)共同介导 I/R 损伤诱导的细胞凋亡; 几组 JNK 抑制剂(如 CC0209766)都能分别阻断 AP-1、Bak 的激活和 Bid 的降解过程而抑制细胞凋亡。Guan 等^[19]进一步研究大鼠脑 I/R 损伤, 发现 JNK 能通过促进 DP5 的转录表达而干扰 Bcl-2, 解除 Bcl-2 对 Bax 的结合抑制, 进而由活化的 Bax 介导线粒体途径的细胞凋亡。

3.2 神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类与衰老相关的老年病, 如帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer, AD)及亨廷顿舞蹈症等^[4]。神经元的异常凋亡是它们的典型病理特征^[4,7]。

3.2.1 PD PD是由中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)中多巴胺(dopamine, DA)神经元的选择性丢失引起的^[4,29]。PD 病人尸检或动物模型的研究都表明, JNK 介导的细胞凋亡参与了 DA 神经元的丢失。首先, 在 PD 病人及神经毒素 MPTP 或 6-OHDA 诱导的动物模型中能观察到活化的 JNK 或其靶蛋白 c-Jun^[17,29]; 其次, 抑制 JNK 活性, 如双剔除 *jnk2*、*jnk3* 或转入 JIP-1, 能显著降低 MPTP 诱导的 DA 神经元凋亡^[4,29]。

线粒体功能失调所导致的氧化应激应该是 PD 发生的主要诱因^[20]。人体中本存在氧化还原系统间的平衡, 如在黑质中, DA 代谢过程产生的过氧化氢等活性氧能被还原系统及时清除掉。但随着衰老,

人体的线粒体功能会逐渐衰退(mitochondrial dysfunction), 尤其是复合物 I 的活性会下降或受抑制, 影响了线粒体中的氧化呼吸反应, 使得活性氧在体内累积, 而产生氧化应激反应^[7,20]。高水平的活性氧能直接激活 JNK^[20], 也能通过抑制磷酸酶、活化 MAP3Ks (如 ASK1)等间接激活 JNK^[30]。活化的 JNK 能通过线粒体途径或死亡受体途径介导神经元凋亡。如 Perier 等^[20]对 MPTP 诱导的大鼠 PD 模型研究发现, JNK 能通过促进 Bim 的表达来激活 Bax, 使其转位至线粒体外膜而介导线粒体途径的神经元凋亡; Pan 等^[17]研究 6-OHDA 处理的大鼠 SNc 发现, JNK 也能通过促进 FasL 的表达而介导死亡受体途径的神经元凋亡。

3.2.2 AD AD 又称老年痴呆症, 其典型病理特征是神经元的选择性丢失(AD 患者的脑神经元的死亡率比正常人高出 30~50 倍), 及因超磷酸化 Tau 蛋白和 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, 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^[12,18]。研究发现, 在 AD 发生中, JNK 信号通路能被 A β 异常聚集等因素激活^[7,18,31]。活化的 JNK 能超磷酸化 Tau 而产生神经纤维缠结, 能促进 β 淀粉样前体蛋白 APP 的剪切而进一步诱导 A β 的形成, 而由其介导的神经元凋亡则可能是 AD 病人认知功能衰退的重要原因之一^[12,18]。在 AD 死者脑中及因异常聚集态 A β 刺激所致的 AD 动物模型中都能检测到大量磷酸化激活型的 JNK 及其底物 c-Jun^[12,18]; 用 JIP-1 或 SP600125 等抑制 JNK 活性或基因剔除 *jnk3* 都能显著降低 A β 聚集诱导的大鼠皮质神经元的凋亡水平^[12,18,31]。

异常激活的 JNK 信号通路能通过死亡受体途径和线粒体途径介导神经元的凋亡。Morishima 等^[18]在研究大鼠原代培养的神经元细胞时发现, JNK 能通过死亡受体途径(FasL)介导 A β 聚集诱导的神经元凋亡; 而 Yao 等^[31]报道, 在聚集态 A β 诱导的动物模型中, JNK 能通过下调抗凋亡因子 Bcl-w 促进线粒体蛋白 Smac/DIABLO 的释放, 而解除 IAPs 对 caspase-9 的抑制, 由活化的 caspase-9 介导线粒体途径的神经元凋亡。

3.3 其他疾病

JNK 介导的细胞凋亡也参与 I 型糖尿病, 即胰岛素依赖型糖尿病的发生。I 型糖尿病主要是由胰腺中 β 细胞(负责合成并分泌胰岛素)的丢失引起的。其中, 促炎症因子 IL-1 β 、IFN γ 等是白细胞介导的 β 细胞损伤和凋亡的主要诱导因素。动物实验表明, IL-1 β 能通过刺激细胞生成一氧化氮而激活 JNK。过

表达 JNK 支架蛋白 IB-1 阻断 JNK 信号通路后, 发现能抑制 IL-1 β 诱导的 β 细胞凋亡^[32]。Fukuda 等^[33]报道, 在 MLD-STZ 高血糖症模型小鼠中剔除 *jnk1* 基因可显著下调血糖水平, 提示 JNK1 信号功能是 MLD-STZ 诱导胰腺 β 细胞凋亡而产生高血糖症所必需的。

耳聋(deafness)主要是由耳蜗内听觉感受器——听毛细胞(auditory hair cell)的不可再生性丢失引起的, JNK 介导的细胞凋亡在此病理过程中有重要作用。如 Wang 等^[34]发现, 用多肽 D-JNK I -1 阻断 JNK 信号通路能保护听毛细胞, 抑制新霉素引起的药源性听力损伤。

4 小结与展望

已知 JNK 信号通路在物种间高度保守, 由其介导的细胞凋亡在生物体的组织发生、形态构建及机体的稳定性维持等方面都有不可替代的作用, 而其功能的失调则与缺血/再灌注损伤等人体病变直接相关。实际上, JNK 在细胞凋亡发生中的作用是很复杂的, 依据组织背景、刺激源类型及涉及的 JNK 自身亚型不同, JNK 信号既能促凋亡, 也能抑凋亡^[2]。随着 JNK 介导的细胞凋亡在更多的发育过程及疾病发生中的作用被发现, 研究开发高特异性的 JNK 抑制剂无论在发育机制的研究或疾病的治疗上均显得尤为重要。目前已研制出 40 多种结构各异的 JNK 抑制剂^[35], 如 CEP1347, 能抑制 MAP3Ks 而间接阻断 JNK 信号; AS601245、SP600125, 能抑制 JNK 激酶活性区而直接阻断信号。这些抑制剂虽在一定程度上能抑制相关病理过程, 但由于针对性不够, 往往会因阻断 JNK 的正常生理功能而带来副作用^[35]。因此, 更透彻地理解 JNK 信号通路参与各种疾病发生的具体作用机制, 并在此基础上开发高特异性的抑制剂, 将具有十分重要的意义。

参考文献(References)

- [1] Hibi M, Lin A, Smeal T, et al. Identification of an oncoprotein- and UV-responsive protein kinase that binds and potentiates the c-Jun activation domain, *Genes Dev*, 1993, 7(11): 2135-2148
- [2] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway, *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142-149
- [3] Sykietis GP, Bohmann D. *Stress-Activated Protein Kinases*, Heidelberg: Springer Berlin, 2008, 225-241
- [4] Manning AM, Davis RJ. Targeting JNK for therapeutic benefit: from junk to gold?, *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(7): 554-565
- [5] Johnson GL, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease, *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res*, 2007, 1773(8): 1341-1348
- [6] 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(4): 1061-1095
- [7] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Nature*, 2006, 443(7113): 787-795
- [8] Heasley LE, Han SY. JNK regulation of oncogenesis, *Mol Cells*, 2006, 21(2): 167-173
- [9] Liu J, Lin A. Role of JNK activation in apoptosis: a double-edged sword, *Cell Res*, 2005, 15(1): 36-42
- [10] Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Tournier C, et al. A mammalian scaffold complex that selectively mediates MAP kinase activation, *Science*, 1998, 281(5383): 1671-1674
- [11] Tsuda M, Seong KH, Aigaki T. POSH, a scaffold protein for JNK signaling, binds to ALG-2 and ALIX in *Drosophila*, *FEBS Lett*, 2006, 580(13): 3296-3300
- [12] Resnick L, Fennell M. Targeting JNK3 for the treatment of neurodegenerative disorders, *Drug Discov Today*, 2004, 9(21): 932-939
- [13] Tournier C, Hess P, Yang DD, et al. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway, *Science*, 2000, 288(5467): 870-874
- [14] Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within, *Science*, 1998, 281(5381): 1312-1316
- [15] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death, *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516
- [16] Carboni S, Antonsson B, Gaillard P, et al. 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(5): 1054-1060
- [17] Pan J, Zhao YX, Wang ZQ, et al. 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(2-3): 82-87
- [18] Morishima Y, Gotoh Y, Zieg J, et al. β -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(19): 7551-7560
- [19] Guan QH, Pei DS, Xu TL, et al. 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(2-3): 226-230
- [20] Perier C, Bove J, Wu DC, et al. Two molecular pathways initiate mitochondria-dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(19): 8161-8166
- [21] 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(30): 21256-21265
- [22] Solovyan VT. Characterization of apoptotic pathway associated with caspase-independent excision of DNA loop domains, *Exp Cell Res*, 2007, 313(7): 1347-1360
- [23] Ribera J, Ayala V, Casas C. Involvement of c-Jun-JNK pathways in the regulation of programmed cell death of developing chick embryo spinal cord motoneurons, *Dev Neurosci*, 2007, 29(6):

- 438-451
- [24] Manjon C, Sanchez-Herrero E, Suzanne M. Sharp boundaries of Dpp signalling trigger local cell death required for *Drosophila* leg morphogenesis, *Nat Cell Biol*, 2007, 9(1): 57-63
- [25] Chambon JP, Nakayama A, Takamura K, et al. ERK- and JNK-signalling regulate gene networks that stimulate metamorphosis and apoptosis in tail tissues of ascidian tadpoles, *Development*, 2007, 134(6): 1203-1219
- [26] Adachi-Yamada T, O'Connor MB. Morphogenetic apoptosis: a mechanism for correcting discontinuities in morphogen gradients, *Dev Biol*, 2002, 251(1): 74-90.
- [27] Uehara T, Bennett B, Sakata ST, et al. JNK mediates hepatic ischemia reperfusion injury, *J Hepatol*, 2005, 42(6): 850-859
- [28] Kaiser RA, Liang Q, Bueno O, et al. Genetic inhibition or activation of JNK1/2 protects the myocardium from ischemia-reperfusion-induced cell death *in vivo*, *J Biol Chem*, 2005, 280(38): 32602-32608
- [29] Hunot S, Vila M, Teismann P, et al. JNK-mediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(2): 665-670
- [30] Nakano H, Nakajima A, Sakon-Komazawa S, et al. Reactive oxygen species mediate crosstalk between NF- κ B and JNK, *Cell Death Differ*, 2006, 13(5): 730-737
- [31] Yao M, Nguyen TV, Pike CJ. β -amyloid-induced neuronal apoptosis involves c-Jun N-terminal kinase-dependent downregulation of Bcl-w, *J Neurosci*, 2005, 25(5): 1149-1158
- [32] Storling J, Binzer J, Andersson AK, et al. Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt, *Diabetologia*, 2005, 48(10): 2039-2050
- [33] 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(3): 710-716
- [34] Wang J, Van De Water TR, Bonny C, et al. 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(24): 8596-8607
- [35] Waetzig V, Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage, *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(9): 455-461

Role of JNK-mediated Apoptosis in Development and Diseases

Wen-Juan Xiang, Ying-Jie Zhang, Ming-Wei Zhu, Ming-Fa Li*

(School of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract As a member of the conserved mitogen-activated protein kinase family, JNK has important physiological functions. The signaling pathway mediated by the well regulated JNK has been implicated in many cellular processes, such as cell growth, apoptosis, cell motility, metabolism and DNA repair. However, the dysregulated JNK signaling could induce many diseases, like ischemia/reperfusion, neurodegenerative diseases, deafness or cancer. Great progresses and major breakthrough have been made recently in this field. In this review, we will mainly focus on the role of JNK signaling in apoptosis, and the significance of such apoptosis in normal development and pathogenesis of the relevant diseases.

Key words JNK; apoptosis; death receptor pathway; mitochondrial pathway; development and diseases

Received: July 7, 2008 Accepted: September 25, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30470890) and the Start-up Funding for the Returned Oversea Scholars from the Ministry of Education

*Corresponding author. Tel: 86-21-34204918, Fax: 86-21-34204051, E-mail: mfli@sjtu.edu.cn