

JNK/Bid信号通路及其在脑缺血再灌注损伤中的作用研究进展

陈昀

浙江中医药大学，浙江杭州

DOI:10.62836/medicine.v3i2.1086

摘要: 脑缺血损伤是由于脑组织血液灌注减少而使细胞发生损伤，导致器官或系统功能障碍。缺血后恢复血供，可能出现脑组织二次损伤，即为脑缺血再灌注损伤。JNK/Bid信号通路在该损伤中有重要作用，可介导神经炎症、细胞凋亡与氧化应激等。关于神经炎症，该通路促使小胶质细胞向M1型极化，分泌产生炎症因子和自由基，介导炎症反应，诱发细胞凋亡。JNK信号通路在氧化应激等条件下可通过Bid-Bax介导的线粒体途径促进线粒体外膜通透性增加，诱导CytC释放，进而形成凋亡小体并激活caspase-9依赖的caspase级联反应，引起caspase依赖的细胞凋亡。本文就JNK/Bid信号通路及其与脑缺血再灌注的关系进行系统分析研究。

关键词: JNK/Bid通路；脑缺血再灌注；凋亡；神经炎症；氧化应激

Research Progress on the JNK/Bid Signaling Pathway and Its Role in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury

Yun Chen

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang

Abstract: Cerebral ischemic injury occurs when the blood perfusion of brain tissue decreases, leading to cellular damage and dysfunction of organ or systems. When blood supply is restored after ischemia, secondary damage to brain tissue may occur, known as cerebral ischemia-reperfusion injury. The JNK/Bid signaling pathway plays an important role in this injury and can mediate neuroinflammation, apoptosis, and oxidative stress. In terms of neuroinflammation, this pathway promotes the polarization of microglia toward the M1 phenotype, which secretes inflammatory factors and free radicals, mediates inflammatory responses, and induces apoptosis. The JNK signaling pathway, under conditions such as oxidative stress, can promote mitochondrial outer membrane permeabilization via a Bid-Bax-mediated mitochondrial pathway, leading to the release of Cyt C. This subsequently induces apoptosome formation and activates a caspase-9-dependent caspase cascade, ultimately resulting in caspase-dependent apoptosis. This paper systematically analyzes the JNK/Bid signaling pathway and its relationship with cerebral ischemia-reperfusion injury.

Keywords: JNK/Bid pathway; cerebral ischemia-reperfusion; apoptosis; neuroinflammation; oxidative stress.

*基金项目：2024年，浙江省大学生科技创新活动计划（新苗人才计划）实施办公室：脱水红花黄色素B通过AMPK/GSK-3 β /Nrf2轴调控铁死亡改善脑缺血再灌注损伤的机制研究（2024R410A022）。

作者简介：陈昀（2003-），女，汉族，浙江省杭州市人，本科在读，研究方向：心脑血管疾病。

1 引言

脑缺血损伤是脑组织血液灌注减少而引起的细胞损伤, 导致器官系统功能障碍。脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI) 指缺血脑组织在血液灌注和氧供恢复后, 细胞结构及功能破坏进一步加重, 其潜在机制包括炎症、氧化应激和细胞凋亡[1]。脑缺血后, 释放的炎症因子如TNF- α 可与相关受体结合激活下游JNK信号通路; p-JNK进入细胞核调控c-Jun等转录因子, 从而影响Bcl-2家族蛋白的表达并参与Bid活化。Bid作为连接外源性与内源性凋亡通路的关键分子, 其截短形式tBid可促进线粒体外膜通透性增加, 诱导凋亡级联反应。JNK信号通路还可通过调控AP-1等转录因子, 并与STAT1等信号通路发生交叉作用, 从而影响多种基因的表达, 其调控的下游过程包括Smac/DIABLO的释放、caspase-8的激活以及G-CSF等炎症因子的表达。据此, 本文简要阐述CIRI与JNK/Bid相关信号机制的关系, 旨在为治疗提供潜在靶点。

2 JNK的组成及功能

2.1 JNK家族

c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 亦称为应激活化蛋白激酶, 属于有丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族。

JNK家族由Mapk8、Mapk9和Mapk10基因编码, 通过选择性剪接产生10种异构体, 其中JNK1和JNK2各有4种亚型, JNK3有2种亚型, 分子量约为46或54kDa。JNK1和JNK2广泛表达于多种组织, 而JNK3主要在脑、心脏和睾丸中存在[2]。

JNK与脑卒中、动脉粥样硬化等疾病的发病机制相关, 并在炎症、凋亡及缺血再灌注相关神经元损伤等过程中发挥重要作用[2]。

2.2 JNK1

JNK1蛋白由N端和C端两个结构域组成, 两者通过含催化位点的柔性连接区相连。其结构中含有TPY序列、富含甘氨酸的G环及HDR、DRG等序

列, 这些结构共同参与ATP结合、构象变化及酶促反应调控[3]。JNK1 是中枢神经系统中JNK活性的主要来源, 参与轴突发育及认知功能调控[3]。

2.3 JNK2

JNK2与JNK1的结构存在差异, 但关键功能结构域基本相似。研究显示, JNK2通过靶向smARF进行泛素介导的蛋白酶体降解, 促进应激诱导的线粒体自噬, 从而维持线粒体功能并抑制炎症小体激活[4]。

2.4 JNK3

JNK3具有典型的激酶折叠, 其中富含甘氨酸的核苷酸结合序列形成 β 链-转- β 链结构。由于其表达具明显的组织特异性, 主要存在于神经系统投射神经元的一个子集; JNK3缺失略微缩短神经突长度; 并参与细胞体积调节相关的信号转导[5]。

3 Bid的概述

3.1 Bcl-2家族

B细胞淋巴瘤/白血病-2基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白分为抗凋亡类和促凋亡类。抗凋亡类包括Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w等, 促凋亡类包括Bax、Bak及Bid等[6]。其中Bcl-2含BH1-BH4及TM; Bax缺少BH4; 而Bid仅含BH3, 属于BH3-only蛋白。

Bcl-2家族在调控线粒体CytC释放过程中发挥关键作用, 是凋亡调控的重要分子[6]。根据功能不同, 该家族蛋白可分为效应者、保护者和起始者, 其中起始者可通过激活或解除抑制效应蛋白, 因此又分为激活者和致敏者[7]。

3.2 Bax

Bax是促凋亡蛋白, 在细胞凋亡过程中被激活并发生构象改变, 进而形成孔蛋白低聚物, 破坏线粒体膜, 促进CytC释放并激活下游凋亡通路[8]。

3.3 Bcl-2

Bcl-2是抗凋亡蛋白, 含有全部短保守序列区

BH结构域, 含有球状 α 螺旋结构, 仅BH3蛋白在与其折叠的Bcl-2靶标结合时获得二级结构, 通过抑制CytC释放、维持线粒体膜稳定以及减少氧自由基生成, 从而抑制细胞凋亡的发生。

3.4 Bid

在正常情况下Bid以无活性的全长形式存在, 当细胞凋亡信号激活时, Bid可被裂解为具有促凋亡活性的tBid。tBid转移至线粒体并促进Bax构象改变和线粒体膜通透性增加, 从而诱导CytC释放并激活凋亡级联反应[6]。

4 JNK/Bid信号通路概况

4.1 信号通路的组成

JNK/Bid信号通路的研究仍处于探索阶段, 目前研究表明该通路可影响细胞凋亡, 其激活可由多种刺激引起, 包括:

外源性刺激, 如TNF- α 、Fas及TRAIL等信号;

内源性刺激, 如DNA损伤、内质网应激等非受体刺激;

其他途径, 免疫细胞释放的细胞毒性颗粒等。

4.2 信号通路的激活

研究表明JNK可通过多种机制调控Bid活性。例如ALDH1L1可促进JNK1和JNK2的磷酸化, 从而促进Bid在线粒体中的积累, 发生缓慢的细胞凋亡; 此外, JNK还参与Bid的caspase-8非依赖性裂解, 生成产物jBid, 进而促进释放Smac/DIABLO, 进一步促进细胞凋亡[9,10]。

不过, Bid与tBid诱导凋亡的机制可能不同。tBid可通过促进Bax和Bak寡聚化, 增加线粒体外膜通透性, 从而诱导凋亡[11]; 此外, tBid还可能独立介导线粒体透化, 引发CytC及线粒体DNA释放[11]。

4.3 信号通路的调节

该通路的调控涉及多种机制。例如, 沉默JNK1和JNK2可抑制Bid积累并减少细胞凋亡[9]。TNF- α

介导通过激活NF- κ B抑制JNK持续激活, 从而阻止Bid裂解[10]; 而cIAP1 siRNA可促进caspase-8介导的Bid裂解并增强细胞凋亡[10]。

5 JNK/Bid通路与脑缺血再灌注损伤

5.1 与氧化应激的关系

脑缺血再灌注过程中大量ROS产生, 可引起脂质过氧化和线粒体损伤, 从而诱导神经元坏死和凋亡[12]。Bid位于JNK下游, 可通过线粒体途径激活Caspase-3, 诱导Caspase依赖性细胞凋亡[13]。此外, Bid还可能连接线粒体凋亡与铁死亡, 在铁依赖性氧化应激条件下促进线粒体激活并引发CytC和AIF释放, 从而诱导非caspase依赖性细胞程序性死亡[14]。ROS能够通过ASK1等激酶激活JNK, 氧化应激环境刺激下的JNK可调控Bcl-2家族蛋白并活化Bid, 抑制抗凋亡蛋白活性[15]。

5.2 与神经炎症的关系

CIRI过程中炎症因子如TNF- α 、IL-1表达增加, 可破坏血脑屏障并加重组织损伤[16]。JNK/Bid通路可促进小胶质细胞向M1型活化并释放炎症因子, 从而加剧神经炎症反应。此外TNF- α 与TNFR1结合后可激活caspase-8并促进Bid裂解为tBid, 引发线粒体凋亡通路[13]。

5.3 与细胞凋亡的关系

细胞凋亡是CIRI的重要病理机制之一。缺血再灌注后Bcl-2表达下降, 而Bax、CytC及caspase-3等凋亡相关蛋白表达增加。JNK可通过Bid-Bax依赖性机制促进CytC的释放, 导致由CytC、Caspase-9和Apaf-1组成的凋亡小体的形成, 从而启动Caspase-9依赖性凋亡。

6 问题与展望

目前研究表明JNK/Bid通路在脑缺血再灌注损伤中主要通过调控细胞凋亡等发挥作用。一方面, 该通路促进小胶质细胞活化并诱导炎症反应; 另一方面, JNK激活Bid后可通过Bid-Bax机制促进CytC释放并促进凋亡。由于细胞凋亡与氧化应激和神经

炎症密切相关，未来仍需进一步阐明JNK/Bid通路在CIRI中的具体作用机制，以寻找新的治疗靶点。

参考文献

- [1] 谭慧敏,周亮,邹慧禅. 栀子苷介导GLP-1R/Akt信号通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤和神经元凋亡的研究[J]. 药物评价研究, 2022, 45(09): 1822-9.
- [2] 杨祥伟,连福明. JNK在神经系统疾病中的研究进展[J]. 生命科学, 2024, 36(5): 619-28.
- [3] CASTRO-TORRES R D, BUSQUETS O, PARCERISAS A, et al. Involvement of JNK1 in Neuronal Polarization During Brain Development [J]. *Cells*, 2020, 9(8).
- [4] YANG J, DO-UMEHARA H C, ZHANG Q, et al. miR-221-5p-Mediated Downregulation of JNK2 Aggravates Acute Lung Injury [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 700933.
- [5] NAKANO R, NAKAYAMA T, SUGIYA H. Biological Properties of JNK3 and Its Function in Neurons, Astrocytes, Pancreatic β -Cells and Cardiovascular Cells [J]. *Cells*, 2020, 9(8).
- [6] 翟大勇,闫玲,杨福愉. 促细胞凋亡因子Bid蛋白的研究进展[J]. 生物物理学报, 2001, (03): 435-40.
- [7] 尹智勇,杨俊元,祁宏. Bcl-2蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2017, 30(02): 340-4.
- [8] 王江,魏晓丽,张爱华,等. Bax/Bak蛋白在凋亡通路中的调控与激活机制[J]. 生命的化学, 2017, 37(06): 952-7.
- [9] PRAKASAM A, GHOSE S, OLEINIK N V, et al. JNK1/2 regulate Bid by direct phosphorylation at Thr59 in response to ALDH1L1 [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7): e1358.
- [10] DENG Y, REN X, YANG L, et al. A JNK-dependent pathway is required for TNF α -induced apoptosis [J]. *Cell*, 2003, 115(1): 61-70.
- [11] MAKINWA Y, LUO Y, MUSICH P R, et al. Canonical and Noncanonical Functions of the BH3 Domain Protein Bid in Apoptosis, Oncogenesis, Cancer Therapeutics, and Aging [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(12).
- [12] 邹倩倩,周盼盼,李毅乐,等. 中医药调控氧化应激机制抗脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(19): 3554-63.
- [13] NI H M, CHEN X, SHI Y H, et al. Genetic delineation of the pathways mediated by bid and JNK in tumor necrosis factor- α -induced liver injury in adult and embryonic mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(7): 4373-82.
- [14] NEITEMEIER S, JELINEKA, LAINOV, et al. BID links ferroptosis to mitochondrial cell death pathways [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 558-70.
- [15] CHEN Y, FENG X, HU X, et al. Dexmedetomidine Ameliorates Acute Stress-Induced Kidney Injury by Attenuating Oxidative Stress and Apoptosis through Inhibition of the ROS/JNK Signaling Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4035310.
- [16] 任靓明,田红旗. 炎症因子及其抑制剂对脑缺血再灌注损伤作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(12): 61-4.

