

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00785

双亮氨酸拉链激酶DLK对JNK信号通路的调控作用及机制

马仙珏, 薛雷

同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092

摘要: c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)属于进化上相当保守的促分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)超家族。大量的研究揭示, JNK 在细胞增殖、分化、迁移、凋亡和形态建成中起着关键作用, 并与多种人类疾病的发生与发展密切相关。双亮氨酸拉链激酶(DLK)在结构上属于 MLK(Mixed lineage kinase)家族, 功能上则是 MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)中一员, 可通过 MAPKK(MAP kinase kinase)对 JNK 的活性进行调节, 从而参与细胞凋亡、迁移、分化等一系列重要细胞反应。文章结合 DLK 与 JNK 的研究历史与最新进展, 就 DLK-JNK 通讯所参与的细胞凋亡、迁移及分化等活动做一简要综述。

关键词: JNK; DLK; 信号转导通路

Regulation of the JNK signaling pathway by dual leucine zipper kinase DLK

MA Xian-Jue, XUE Lei

School of Life Science and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China

Abstract: The C-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) belongs to the evolutionarily conserved sub-group of mitogen-activated protein (MAP) kinases family. Many studies have shown that JNK pathway plays physiological roles in cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis, and its deregulation has been associated with developmental defects and various human diseases. Dual leucine zipper kinase (DLK) is a member of the mixed-lineage kinases that performs important cellular functions as a MAP triple kinase (MAPKKK) in regulating the JNK signaling pathway. In this paper, we described the DLK protein structures, physiological roles, and their functional interactions with JNK signaling, as well as the molecular mechanisms underlying their involvement in various human diseases.

Keywords: JNK; DLK; signal transduction pathway

在动物的生长发育过程中, 当环境中的营养成分、细胞因子和生长因子等因素发生改变, 或在受到渗透压、温度变化, 辐射等外界刺激时, 细胞会以迁移、分化、凋亡等不同形式对胞外信号做出反应,

从而维持其正常生理状态及功能。这些反应受到许多不同信号转导通路的严格调控, 其中c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径起着很关键的作用, 它属于丝裂原活化蛋白激酶家族

收稿日期: 2009-11-10; 修回日期: 2010-03-28

基金项目: 上海市浦江人才计划 (编号: 09PJ1409400)和上海市教育委员会科研创新项目(编号: 10ZZ27)资助

作者简介: 马仙珏(1987-), 男, 博士研究生, 研究方向: 分子遗传学。Tel: 021-65985407; E-mail: ma-tianzun@163.com

通讯作者: 薛雷(1968-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子遗传学。Tel: 021-65985407; E-mail: lei.xue@tongji.edu.cn

(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)成员,作为细胞内外信号的传递者,它参与了细胞凋亡、增殖、迁移、分化等许多生理生化反应的调控^[1-4],并与众多人类疾病的发生及发展有着密切的联系。

DLK(Dual Leucine zipper Kinase)是双亮氨酸拉链激酶,又名MAPK上游激酶(MAPK-upstream protein kinase, MUK)或亮氨酸拉链蛋白激酶(ZPK)。它是Holzman等^[5]于1994年在筛选小鼠发育调控激酶时发现并鉴定出来的,含有1个催化结构域,2个亮氨酸拉链基序及N端与C端Gly/Pro-rich的结构域,可以在Ser、Thr处被磷酸化。在结构上,DLK属于MLK(Mixed lineage kinase)家族成员,在功能上作为MAPKKK中一员,DLK可以对JNK进行活化^[6,7],并在细胞凋亡、增殖、分化及组织重建方面起着重要作用。

1 DLK分布及亚细胞定位

关于DLK蛋白的分布及亚细胞定位的研究主要集中在神经细胞。Hirai等^[8]报道DLK在人类及成年小鼠脑部组织中特异性表达,在小鼠胚胎发育过程中,DLK也几乎全部表达在神经组织,包括中央、外周和自主神经系统^[9]。但是,也有研究发现DLK mRNA在成年及胚胎小鼠的肠、肝、胰、皮肤的上皮细胞和脑部与背根神经节(DRG)有表达^[10]。值得注意的是,DLK mRNA的表达量与其蛋白水平并不是相关联的:DLK蛋白在E16小鼠胚胎端脑皮层神经元中几乎检测不到,在迁移的神经元里含量却很高,但两处mRNA的表达水平与其蛋白表达量却截然相反^[10,11],说明DLK的表达在翻译或翻译后阶段被进一步调控。

对DLK的亚细胞定位的研究发现,在神经末梢中,内源性DLK位于胞质溶胶并富集在细胞质膜的亚细胞部分;在胞体中,DLK存在于细胞膜,胞质溶胶及核中^[12]。根据氨基酸序列分析,Douziech认为DLK既不带有信号肽也没有疏水的跨膜结构域,并在NIH 3T3细胞中证明DLK是作为一个朝向胞质的外周膜蛋白而特异性的定位在高尔基体中,表明DLK在功能上可能与小泡的生成或运输有关^[13]。在其他模式动物中,线虫(*Caenorhabditis elegans*)的DLK同源物DLK-1分布于突触前末梢^[14],果蝇(*Drosophila melanogaster*)的DLK同源物Wallenda(Wnd)也位于

神经肌肉结合处(NMJ)的突触前末梢^[15],这些结果提示了DLK在神经突触的发育和神经信号的传递中可能有重要功能。

2 DLK功能

与其他MLK家族成员一样,DLK在体外培养细胞中的过表达可以激活JNK^[12]。在小鼠胚胎发育过程中,DLK的表达主要局限于细胞增殖明显减少或正在进行末端细胞分化的组织^[10],过量表达DLK则促进表皮角质形成细胞的终末端分化^[16],表明DLK具有调节细胞增殖与分化的作用。在DLK基因剔除的小鼠胚胎大脑皮层中,突触的生长与神经细胞的迁移俱受影响^[17],提示DLK对胚胎发育中细胞迁移等过程的调控作用。

作为MAPKKK的一员,DLK可以经由激酶级联反应激活JNK,并通过JNK对下游分子进行调控,参与细胞内的各项功能。比如,在PC12及交感神经细胞中过表达DLK可诱导JNK介导的细胞凋亡^[18]。鉴于DLK的功能行使与JNK有着密切关系,下面将具体介绍DLK对JNK通路的调控作用和分子机制,以及两者共同参与的生理功能。

3 DLK与JNK间通讯

3.1 DLK对JNK活化的调节

DLK可通过支架蛋白JIP(JNK-interacting protein)分别与MKK7及JNK发生作用,从而激活JNK信号传导通路^[19]。JIP的作用主要体现在两个方面:(1)通过对不同组分的募集造成信号传导的特异性;(2)通过形成稳定的复合物为MAPKKK到MAPK的信号传递提供空间基础。实验表明,JIP-1可增强DLK诱导的JNK磷酸化,对JIP-1中的JNK结合位点进行突变后,DLK对JNK的激活能力受到抑制^[20],说明JIP对DLK诱导的JNK活化有着重要作用。进一步的研究^[12,21-27]揭示了DLK、JIP和JNK之间的相互作用及调控机制(图1)。正常情况下,JNK级联反应中各激酶的活性维持在较低水平,JIP通过与DLK单体的激酶结构域结合使其保持在未活化的状态^[21,22]。当受到特殊外界刺激时,JNK被磷酸化激活,并以JIP作为底物对其磷酸化^[23],使后者因构型改变而与DLK分离^[24],分离后的DLK在其自身的亮氨酸拉链基序的介导下自发的同源二聚化^[25,26],二聚化的DLK通过自磷酸

化变为活化状态, 并选择 MKK7 作为其磷酸化作用底物, 活化的 MKK7 诱导 JNK 的磷酸化, 最终激活级联反应^[12, 27]。在支架蛋白 POSH 的参与下, 激活的 JNK 信号还通过类似于正反馈的机制得到进一步放大, 从而使机体对外界刺激更易做出适当的反应^[28]。此外, Fukuyama 等^[28]用酵母双杂交的方法筛选出了 DLK 的另一个结合蛋白——MBIP (MUK-binding inhibitory protein), 它通过与 DLK 中亮氨酸拉链基序的结合而特异性抑制 DLK 的活化及功能。最近的研究发现, Src 家族激酶 (SFK) 通过磷酸化 JIP, 稳定其与 DLK 的结合, 使 DLK 保持在未活化状态, 从而阻止 JNK 的激活^[29]。

尽管 DLK 与未活化的 JNK 有着不同的分布范围, 但活化后的 JNK 分布与 DLK 却有着很高的重叠性^[11, 30], 提示 JNK 的活化依赖于 DLK 蛋白的水平。在线虫及果蝇中的研究证实了这个结论, 并揭示了 DLK 受到泛素化蛋白水解酶系统的调节^[15, 16]。

3.2 DLK-JNK 介导的细胞凋亡

鉴于 DLK 可以激活 JNK, 而 JNK 的活化与凋亡发生有着密不可分的关系, 因此不少研究者对 DLK-JNK 通路在介导凋亡方面的作用进行了探究。Calphostin C 是一种来源于真菌的抗生素, 可以选择性地抑制蛋白激酶 C (PKC) 的活性, 并在不同细胞中诱导凋亡的发生^[31, 32]。Blouin 等^[33, 34]发现谷氨酰胺转移酶 (TG2) 能以 DLK 为底物, 通过诱导 DLK 的二聚化介导 Calphostin C 诱导的细胞凋亡。进一步研究发现了 DLK 在“Calphostin C-TG2 活化-JNK 活化-细胞凋亡”这一级联反应中所起的桥接作用^[35]。在另一个实验中, 环孢菌素 A 可通过抑制钙调磷酸酶来

增加 DLK 的活性, 诱导胰岛 β 细胞凋亡的发生^[36]。

既然 DLK 为凋亡级联反应中的组成成分, 那 DLK 的 DN (Dominant negative) 是否能抑制凋亡? 实验表明将 DLK^{DN} 与野生型 DLK 或其他 MLK 成员共转染到 PC12 细胞后可明显抑制 MLK 家族成员过表达引起的凋亡现象^[19]; 此外, 腺相关病毒 (AAV) 转染的 DLK^{DN} 还可以抑制 6-羟基多巴胺神经毒素 (6OHDA) 诱导的黑质多巴胺神经元凋亡, 并且 DLK^{DN} 的这种抗凋亡作用与 JNK 下游底物转录因子 c-Jun 的磷酸化水平下调有关^[37]。以上这些实验充分证明了 DLK 在介导细胞凋亡方面的作用与 JNK 密不可分。

3.3 DLK-JNK 与细胞迁移及轴突运输

除了介导细胞凋亡外, DLK 还可以同 JIP 一起与 Reelin 的受体——ApoER2 结合^[38], 从而使 DLK-JNK 通路参与到驱动蛋白介导的轴突运输及细胞迁移的过程。Hirai 等^[11]发现小鼠发育端脑中 DLK 在前体神经细胞 (NPC) 的持续表达会导致细胞迁移功能的紊乱, 而不是细胞凋亡; 在 COS-1 细胞中过表达 DLK 可诱导微管蛋白重组的发生, 而微管蛋白与细胞迁移有着直接关系, 这就暗示了 DLK-JNK 通路对细胞迁移的调节可能是以微管为基础的; 同时结合免疫组化的方法他们还证实了 DLK-JNK 信号对出生后小鼠小脑发育阶段颗粒细胞迁移的重要性^[39]。以 DLK^{-/-}小鼠胚胎为模型的实验发现, DLK 可调节新皮层椎体神经细胞的径向迁移, 这个功能可能与 JNK 的活化及下游基因的表达有关, 因为 DLK^{-/-}小鼠中 c-Jun 表达水平受到抑制。DLK 的缺失还影响了椎体神经元轴突的延伸, 表明径向迁移与轴突生长之间可能存在着一定的协调机制^[18]。

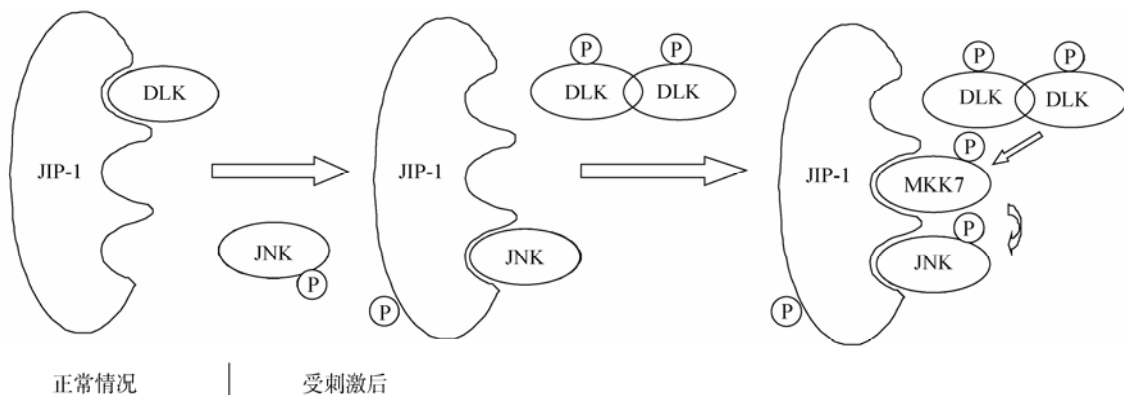


图 1 JIP 介导的 DLK-JNK 激酶级联反应

神经细胞的迁移过程与驱动蛋白介导的轴突中小泡、RNA及细胞器等物质的运输有着密切的关系^[40]。在果蝇中, DLK同系物Wnd参与了神经肌肉结合处的突触生长的调节, Wnd突变体可抑制Highwire(一种泛素化连接酶)突变产生的突触过生长的表型, 且这个功能依赖于下游的JNK信号通路^[16]。DFsn通过与Highwire形成复合物来下调Wnd的蛋白总量从而限制突触末端的生长^[41]。此外, Wnd还可以介导轴突的降解过程^[42]。Wnd-JNK通路还参与了对支架蛋白JIP与驱动蛋白 kinesin-1 结合的调节作用, 这为Wnd在轴突运输方面的功能提供了有力证据^[43]。在线虫的研究也证明了DLK-JNK信号通路对运动神经元轴突再生过程有重要的调控作用^[44]。

3.4 DLK-JNK与细胞分化

许多研究都证明了JNK对细胞分化的调节作用^[45, 46]。作为JNK的上游激酶之一, DLK是否也可以通过JNK调控细胞分化过程呢? Germain等^[17]发现DLK的mRNA及其蛋白可特异性的表达在人类表皮角质形成细胞中。在未分化的正常人角质化细胞(NHKs)中表达DLK后通过激活JNK会诱导如DNA降解、谷丙转氨酶活性增加等形态学及生化方面的改变, 而这些改变与角质形成细胞的终末端分化密不可分, 表明DLK对细胞分化具有调节作用^[47]。DLK-JNK通路对出生后小鼠的小脑发育过程中颗粒细胞的前期分化也有一定的贡献^[39]。

4 结语与展望

生物体内JNK参与的这条重要且保守的信号转导通路在功能上有着多样性, 也会随着细胞类型、上下游调控因子、外界刺激的不同而表现出它的两面性^[3]。尽管这些年来人们对DLK-JNK通路功能的了解已经取得了突破性的进展, 但仍存在着许多疑惑与问题。就DLK而言, 很大程度上我们只对其体外(*in vitro*)功能进行了研究, 比如它可以诱导JNK依赖的神经细胞的凋亡^[20], 但这项功能在体内仍有待验证。因此, 我们可以利用果蝇等模式生物, 结合基因敲除或RNAi干扰等技术进一步研究DLK在体内的作用(如细胞凋亡、迁移、分化等)。最近的研究工作也发现了DLK参与的许多新机制, 例如环孢菌素A可诱导DLK介导的胰岛β细胞的凋亡^[37], 若我们据

此研发出特异性针对β细胞中DLK的抑制剂, 这将会延缓环孢菌素A治疗引起的移植后糖尿病并发症的产生, 从而为器官移植患者带来福音。此外, DLK在驱动蛋白及支架蛋白的辅助下对轴突运输有着调节功能^[44], 而轴突运输与已知的很多神经退行性疾病的发生有着密切关系^[48], 因此进一步深入探究DLK-JNK信号通路的分子机制无疑将会为我们预防和治疗帕金森症和阿尔茨海默氏症等疾病提供有益的思路与方向。

参考文献(References):

- [1] 姚毓奇, 李晓玫. JNK 信号通路研究进展. 细胞生物学杂志, 2005, 27(3): 242–246.
- [2] Dhanasekaran DN, Reddy EP. JNK signaling in apoptosis. *Oncogene*, 2008, 27(48): 6245–6251. [\[DOI\]](#)
- [3] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142–149. [\[DOI\]](#)
- [4] Sun YM, Yang T, Xu ZH. The JNK pathway and neuronal migration. *J Genet Genomics*, 2007, 34(11): 957–965. [\[DOI\]](#)
- [5] Holzman LB, Merritt SE, Fan G. Identification, molecular cloning, and characterization of dual leucine zipper bearing kinase. A novel serine/threonine protein kinase that defines a second subfamily of mixed lineage kinases. *J Biol Chem*, 1994, 269(49): 30808–30817.
- [6] Fan G, Merritt SE, Kortjenann M, Shaw PE, Holzman LB. Dual leucine zipper-bearing kinase (DLK) activates p46^{SAPK} and p38^{mapk} but not ERK2. *J Biol Chem*, 1996, 271(40): 24788–24793. [\[DOI\]](#)
- [7] Tibbles LA, Ing Y, Kiefer F, Chan J, Iscove N, Woodgett JR, Lassam NJ. MLK-3 activates the SAPK/JNK and p38/RK pathways via SEK1 and MKK3/6. *EMBO J*, 1996, 15(24): 7026–7035.
- [8] Hirai S, Izawa M, Osada S, Spyrou G, Ohno S. Activation of the JNK pathway by distantly related protein kinases, MEKK and MUK. *Oncogene*, 1996, 12(3): 641–650.
- [9] Hirai S, Kawaguchi A, Suenga J, Ono M, Gui DF, Ohno S. Expression of MUK/DLK/ZPK, an activator of the JNK pathway, in the nervous system of the developing mouse embryo. *Gene Exp Patterns*, 2005, 5(4): 517–523. [\[DOI\]](#)
- [10] Nadeau A, Grondin G, Blouin R. In situ hybridization analysis of ZPK gene expression during murine embryogenesis. *J Histochem Cytochem*, 1997, 45(1): 107–118.
- [11] Hirai S, Kawaguchi A, Hirasawa R, Baba M, Ohnishi T, Ohno S. MAPK-upstream protein kinase (MUK) regulates

- the radial migration of immature neurons in telencephalon of mouse embryo. *Development*, 2002, 129(19): 4483–4495.
- [12] Hirai S, Katoh M, Terada M, Kyriakis JM, Zon LI, Rana A, Avruch J, Ohno S. MST/MLK2, a member of the mixed lineage kinase family, directly phosphorylates and activates SEK1, an activator of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 1997, 272(24): 15167–15173. [\[DOI\]](#)
- [13] Douziech M, Laberge G, Grondin G, Daigle N, Blouin R. Localization of the mixed-lineage kinase DLK/MUK/ZPK to the golgi apparatus in NIH 3T3 Cells. *J Histochem Cytochem*, 1999, 47(10): 1287–1296.
- [14] Nakata K, Abrams B, Grill B, Jin Y. Regulation of a DLK-1 and p38 MAP kinase pathway by the ubiquitin ligase RPM-1 is required for presynaptic development. *Cell*, 2004, 120(3): 407–420. [\[DOI\]](#)
- [15] Collins CA, Wairkar YP, Johnson SL, DiAntonio A. Highwire restrains synaptic growth by attenuating a MAP kinase signal. *Neuron*, 2006, 51(1): 57–69. [\[DOI\]](#)
- [16] Germain L, Fradette J, Robitaille H, Guignard R, Grondin G, Nadeau A, Blouin R. The mixed lineage kinase leucine-zipper protein kinase exhibits a differentiation-associated localization in normal human skin and induces keratinocyte differentiation upon overexpression. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(5): 860–867. [\[DOI\]](#)
- [17] Hirai S, Cui DF, Miyata T, Ogawa M, Klyonari H, Soda Y, Aizawa S, Banba Y, Ohno S. The c-Jun N-terminal kinase activator dual leucine zipper kinase regulates axon growth and neuronal migration in the developing cerebral cortex. *J Neurosci*, 2006, 26(46): 11992–12002. [\[DOI\]](#)
- [18] Xu Z, Maroney AC, Dobrzanski P, Kukekov NV, Greene LA. The MLK family mediates c-Jun N-terminal kinase activation in neuronal apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(14): 4713–4724. [\[DOI\]](#)
- [19] Yasuda J, Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Sharma M, Davis RJ. The JIP group of mitogen-activated protein kinase scaffolding proteins. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(10): 7245–7254.
- [20] Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Tournier C, Yasuda J, Davis RJ. A mammalian scaffold complex that selectively mediates MAP kinase activation. *Science*, 1998, 281(5383): 1671–1674. [\[DOI\]](#)
- [21] Mooney LM, Whitmarsh AJ. Docking interactions in the c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11843–11852. [\[DOI\]](#)
- [22] Nihalani D, Meyer D, Pajni S, Holzman LB. Mixed lineage kinase-dependent JNK activation is governed by interactions of scaffold protein JIP with MAPK module components. *EMBO J*, 2001, 20(13): 3447–3345. [\[DOI\]](#)
- [23] Kelkar N, Gupta S, Dickens M, Davis RJ. Interaction of a mitogen-activated protein kinase signaling module with the neuronal protein JIP3. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(3): 1030–1043. [\[DOI\]](#)
- [24] Nihalani D, Wong HN, Holzman LB. Recruitment of JNK to JIP and JNK-dependent JIP phosphorylation regulates JNK module dynamics and activation. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28694–28702. [\[DOI\]](#)
- [25] Nihalani D, Merritt S, Holzman LB. Identification of structural and functional domains in mixed lineage kinase dual leucine zipper-bearing kinase required for complex formation and stress-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*, 2000, 275(10): 7273–7279. [\[DOI\]](#)
- [26] Merritt SE, Mata M, Nihalani D, Zhu CX, Hu XP, Holzman LB. The mixed lineage kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as substrate. *J Biol Chem*, 1999, 274(15): 10195–10202. [\[DOI\]](#)
- [27] Xu ZH, Kukekov NV, Greene LA. Regulation of apoptotic c-Jun N-Terminal Kinase signaling by a stabilization-based feed-forward loop. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(22): 9949–9959. [\[DOI\]](#)
- [28] Fukuyama K, Yoshida M, Yamashita A, Deyama T, Baba M, Suzuki A, Mohri H, Ikezawa Z, Nakajima H, Hirai S, Ohno S. MAPK upstream kinase (MUK)-binding inhibitory protein, a negative regulator of MUK/dual leucine zipper-bearing kinase/leucine zipper protein kinase. *J Biol Chem*, 2000, 275 (28): 21247–21254. [\[DOI\]](#)
- [29] Nihalani D, Wong H, Verma R, Holzman LB. Src family kinases directly regulate JIP1 moduledynamics and activation. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(7): 2431–2441. [\[DOI\]](#)
- [30] Gdalyahu A, Ghosh I, Levy T, Sapir T, Sapoznik S, Fishler Y, Azoulai D, Reiner O. DCX, a new mediator of the JNK pathway. *EMBO J*, 2004, 23(4): 823–832. [\[DOI\]](#)
- [31] Ikemoto H, Tani E, Matsumoto T, Nakano A, Furuyama J. Apoptosis of human glioma cells in response to calphostin C, a specific protein kinase C inhibitor. *J Neurosurg*, 1995, 83(6): 1008–1016. [\[DOI\]](#)
- [32] Zhu DM, Narla RK, Fang WH, Chia NC, Uckun FM. Calphostin C triggers calcium dependent apoptosis in human acute lymphoblastic leukemia cells. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(12): 2967–2976.
- [33] Hebert SS, Daviau A, Grondin G, Latreille M, Aubin RA, Blouin R. The mixed lineage kinase DLK is oligomerized

- by tissue transglutaminase during apoptosis. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 32482–32490. [\[DOI\]](#)
- [34] Robitaille K, Daviau A, Tucholski J, Johnson JV, Rancourt C, Blouin R. Tissue transglutaminase triggers oligomerization and activation of dual leucine zipper-bearing kinase in calphostin C-treated cells to facilitate apoptosis. *Cell Death Differ*, 2004, 11(5): 542–549. [\[DOI\]](#)
- [35] Robitaille K, Daviau A, Lachance G, Couture JP, Blouin R. Calphostin C-induced apoptosis is mediated by a tissue transglutaminase-dependent mechanism involving the DLK/JNK signaling pathway. *Cell Death Differ*, 2008, 15(9): 1522–1531. [\[DOI\]](#)
- [36] Plaumann S, Blume R, Borchers S, Steinfelder HJ, Knepel W, Oetjen E. Activation of the dual-leucine-zipper-bearing kinase (DLK) and induction of beta-cell apoptosis by the immunosuppressive drug cyclosporin A. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(3): 652–659. [\[DOI\]](#)
- [37] Chen XQ, Rzhetskaya M, Kareva T, Bland R, During MJ, Tank AW, Kholodilov N, Burke RE. Antiapoptotic and trophic effects of dominant-negative forms of dual leucine zipper kinase in dopamine neurons of the substantia nigra *in vivo*. *J Neurosci*, 2008, 28(3): 672–680. [\[DOI\]](#)
- [38] Verhey KJ, Meyer D, Deehan R, Blenis J, Schnapp BJ, Rapoport TA, Margolis B. Cargo of kinesin identified as JIP scaffolding proteins and associated signaling molecules. *J Cell Biol*, 2001, 152(5): 959–970. [\[DOI\]](#)
- [39] Suenaga J, Cui DF, Yamamoto I, Ohno S, Hirai S. Developmental changes in the expression pattern of the JNK activator kinase MUK/DLK/ZPK and active JNK in the mouse cerebellum. *Cell Tissue Res*, 2006, 325(1): 189–195. [\[DOI\]](#)
- [40] Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(3): 201–214. [\[DOI\]](#)
- [41] Wu CL, Daniels RW, DiAntonio A. DFsn collaborates with Highwire to down-regulate the Wallenda/DLK kinase and restrain synaptic terminal growth. *Neural Develop*, 2007, 2(1): 16. [\[DOI\]](#)
- [42] Miller BR, Press C, Daniels RW, Sasaki Y, Milbrandt J, DiAntonio A. A dual leucine kinase-dependent axon self-destruction program promotes Wallerian degeneration. *Nat Neurosci*, 2009, 12(4): 387–389. [\[DOI\]](#)
- [43] Horiuchi D, Collins CA, Bhat P, Barkuc RV, DiAntonio A, Saxton WM. Control of a kinesin-cargo linkage mechanism by JNK pathway kinases. *Curr Biol*, 2007, 17(15): 1313–1317. [\[DOI\]](#)
- [44] Hammarlund M, Nix P, Hauth L, Jorgensen EM, Bastinaï M. Axon regeneration requires a conserved MAP kinase pathway. *Science*, 2009, 323(5915): 802–806. [\[DOI\]](#)
- [45] Leppä S, Saffrich R, Ansorge W, Bohmann D. Differential regulation of c-Jun by ERK and JNK during PC12 cell differentiation. *EMBO J*, 1998, 17(15): 4404–4413. [\[DOI\]](#)
- [46] Eriksson M, Taskinen M, Leppä S. Mitogen Activated Protein Kinase-dependent activation of c-Jun and c-Fos is required for neuronal differentiation but Not for growth and stress response in PC12 cells. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2): 538–548. [\[DOI\]](#)
- [47] Robitaille H, Proulx R, Robitaille K, Blouin R, Germain L. The mitogen-activated protein kinase kinase kinase dual leucine zipper-bearing kinase (DLK) acts as a key regulator of keratinocyte terminal differentiation. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12732–12741. [\[DOI\]](#)
- [48] De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CC. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 151–173.