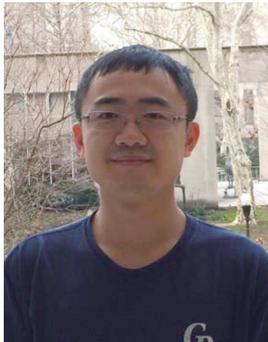


DOI: 10.13376/j.cbls/2017034

文章编号: 1004-0374(2017)03-0245-06



杨竞, 北京大学生命科学学院研究员, 北京大学 IDG 麦戈文脑科学研究所研究员。2003 年, 获北京大学生物科学专业理学学士学位; 2009 年, 获美国德克萨斯大学西南医学中心生物医学专业理学博士学位; 2009—2014 年, 先后在美国基因泰克公司和美国洛克菲勒大学从事博士后研究工作; 2015 年入职北京大学, 第十一批“千人计划”青年人才。杨竞研究员专注于神经退行性疾病的相关研究, 力图阐释神经元及神经元轴突如何对不同损伤条件产生应答反应及其中的分子调控机制。杨竞研究员在神经退行性疾病领域中已取得重要研究成果, 在 *Cell* 等国际主流期刊发表多篇论文。2015 年获国家自然科学基金委优秀青年科学基金项目资助。

## 沃勒氏退行性病变的分子机制

周楠<sup>1</sup>, 杨竞<sup>2\*</sup>

(1 清华大学医学院, 免疫学研究所, 北京 100084; 2 北京大学生命科学学院, IDG 麦戈文脑科学研究所, 北京 100871)

**摘要:** 沃勒氏退行性病变是许多神经退行性疾病的重要病理过程之一。不同损伤条件引发的神经元轴突结构瓦解是沃勒氏退行性病变的典型特征。对于沃勒氏退行性病变缓慢型 (Wallerian degeneration slow, *Wld<sup>s</sup>*) 突变小鼠及其相关 *Wld<sup>s</sup>* 突变蛋白的研究提示, 沃勒氏退行性病变受到轴突内特有信号通路的调控。领域内的研究工作一直致力于阐明沃勒氏退行性病变的分子机制, 并在过去几年中揭示了 Sarm1-MAPK 信号通路在沃勒氏退行性病变中的核心作用。Sarm1-MAPK 信号通路在轴突损伤后改变能量代谢平衡, 导致钙激活中性蛋白酶的活化, 最终引起受损轴突结构的物理性瓦解。深入研究沃勒氏退行性病变分子机制对预防和治疗神经退行性疾病有着至关重要的意义。

**关键词:** 沃勒氏退行性病变; *Wld<sup>s</sup>*; Sarm1-MAPK 信号通路; 能量耗竭; 钙激活中性蛋白酶

**中图分类号:** R741      **文献标志码:** A

## Molecular mechanism of Wallerian degeneration

ZHOU Nan<sup>1</sup>, YANG Jing<sup>2\*</sup>

(1 Institute for Immunology, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

2 IDG/McGovern Institute for Brain Science, School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** Wallerian degeneration has been recognized as a key pathological feature in many neurodegenerative disorders. In particular, the process of Wallerian degeneration eliminates damaged axons following different insults. The discovery of the Wallerian degeneration slow (*Wld<sup>s</sup>*) mutant mice and the subsequent characterization of *Wld<sup>s</sup>* have suggested that Wallerian degeneration might be regulated by certain signaling mechanism intrinsic to axons. Over the past few years, studies have revealed that Sarm1-MAPK pathway represents the central mechanism of initiating Wallerian degeneration. The Sarm1-MAPK pathway exerts its pro-degenerative function by destructing

收稿日期: 2016-03-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31522024)

\*通信作者: E-mail: jing.yang@pku.edu.cn

axonal energy homeostasis, which activates the  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent proteases calpains, leading to the breakdown of damaged axons. The in-depth knowledge of the molecular pathways regulating Wallerian degeneration will provide key insights to our understanding of neurodegeneration, and at the same time, help reveal novel therapeutic targets for battling those debilitating disorders.

**Key words:** Wallerian degeneration; *Wld<sup>S</sup>*; Sarm1-MAPK pathway; energy deficits; calpains

轴突 (axons) 是神经元特有的细胞结构, 负责连接神经元细胞与支配目标 (innervation targets), 参与组成调控感知、运动、认知、记忆等生理功能的复杂神经回路。轴突结构可以延伸很长的距离以实现远距离传递神经信号的功能, 例如人类某些运动神经元轴突的长度超过 1 米。然而, 这种物理距离上的跨度对于维持轴突的结构与功能完整性都带来很大的挑战。事实上, 轴突退行性病变 (pathological axon degeneration) 是如外伤性神经损伤 (traumatic injury)、阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease)、帕金森病 (Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis)、多发性硬化症 (multiple sclerosis)、缺血性中风 (ischemic stroke)、青光眼 (glaucoma) 等许多神经退行性疾病的主要病理特征之一<sup>[1-5]</sup>。特别值得注意的是, 轴突损伤造成神经回路的功能性破坏, 从而直接导致疾病的发生和发展。不仅如此, 轴突退行性病变的发生往往先于神经元细胞的病变死亡。因此, 有效保护轴突结构越来越成为治疗神经退行性疾病的重要方面。

沃勒氏退行性病变 (Wallerian degeneration) 是指外伤性损伤部位后的轴突结构自行瓦解的现象<sup>[6]</sup>。这一名称来源于 19 世纪英国神经生理学家 Augustus Volney Waller。1850 年, Waller 第一次详细描述了他在青蛙神经损伤实验中的观察结果。在实验中, Waller 首先切断了青蛙的舌咽神经 (glossopharyngeal) 和舌下神经 (hypoglossal), 这两种神经对应的神经元胞体都位于脑干。损伤后, Waller 观察了这两种神经在损伤后不同时间的形态变化, 发现受损神经在损伤部位后的部分都会出现髓鞘逐渐被分解为不同大小微粒的现象, 他将这一现象命名为 “medulla”<sup>[6]</sup>。为了纪念 Waller 对于这一病理现象的发现, 损伤后神经轴突发生退行性病变的现象被称作沃勒氏退行性病变。令人感叹的是, Waller 在文章中预见这种退行性病变现象在神经系统中广泛存在, 并且这一病理现象很可能与神经系统疾病相关<sup>[6]</sup>。时至今日, 对于沃勒氏退行性病变的研究印证了 Waller 这一预见的正确性。

## 1 *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠的发现和 *Wld<sup>S</sup>* 突变基因的鉴定

虽然早在 1850 年 Waller 就发现并描述了沃勒氏退行性病变现象, 但是当时甚至之后很长一段时间内, 人们对于这一病理现象其中的分子机制并没有重视。人们一直认为损伤轴突的病变可以被简单归结为由于失去了神经元细胞的营养支持而发生的被动性坏死 (necrosis)。直至沃勒氏退行性病变迟缓型 (Wallerian degeneration slow, *Wld<sup>S</sup>*) 突变小鼠的发现, 及随后对相应 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白的功能分析, 才使人们对于沃勒氏退行性病变获得了全新的认识。

在 Waller 发现沃勒氏退行性病变近 140 年后的 1989 年, 英国神经生理学家 Lunn 等<sup>[7]</sup>报道了沃勒氏退行性病变迟缓型突变小鼠 *Wld<sup>S</sup>*, 第一次将人们的目光转向沃勒氏退行性病变中的可能分子机制。他们当时本来的目的是研究外周神经损伤导致的沃勒氏退行性病变以及神经再生过程与巨噬细胞招募之间的关系。Lunn 等选取小鼠坐股神经损伤 (sciatic nerve injury) 为实验模型, 分别检测了 12 种不同小鼠品系中的沃勒氏退行性病变。结果出乎意料地发现, C57BL/6/Ola 这一品系的小鼠跟其他品系的小鼠相比, 其坐股神经损伤后的沃勒氏退行性病变出现显著延迟。具体表现为, 在损伤 5 d 后, 对照小鼠 (例如 ULP 品系) 的轴突出现明显断裂, 而 C57BL/6/Ola 小鼠的轴突结构仍然保持完整; 在损伤 7 d 后, ULP 小鼠出现损伤部位后的轴突完全瓦解, 而 C57BL/6/Ola 小鼠仍然保有完整的轴突及髓鞘结构<sup>[7]</sup>。这种 C57BL/6/Ola 小鼠品系后来被称作沃勒氏退行性病变迟缓型小鼠 (*Wld<sup>S</sup>*)。虽然 Lunn 等在文章中肯定了 *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠的表型, 但其背后是否有复杂的遗传学基础他们当时还无法说明。他们随后对 *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠进行了一系列深入研究, 发现在 *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠中, 中枢神经系统和外周神经系统的轴突在损伤后可以存活长达几周时间, 并且这一现象不依赖于巨噬细胞等免疫细胞, 而很可能是神经元细胞特异性的<sup>[8]</sup>。

在 Lunn 等之后, 研究人员一直致力于探索

*Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠背后的遗传学成因。他们发现了 *Wld<sup>S</sup>* 突变基因是单一的遗传学位点, 并进一步确定其为一个位于小鼠 4 号染色体末端的 85 kb 的三联体片段<sup>[9-10]</sup>。但是直到 2001 年, Mack 等<sup>[11]</sup> 才真正揭开了沃勒氏退行性病变迟缓型小鼠的神秘面纱。他们成功克隆了 *Wld<sup>S</sup>* 突变基因, 发现其编码一个由泛素化因子 E4B 的 N 末端片段 (N-terminal fragment of ubiquitination factor E4B, Ube4b) 和烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 (nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 1, Nmnat1) 形成的融合突变蛋白。Mack 等随后对表达 Ube4b/Nmnat1 融合突变蛋白的转基因小鼠进行检验, 发现该转基因小鼠品系可以完全重复沃勒氏退行性病变迟缓的表型, 从而确定 Ube4b/Nmnat1 融合突变蛋白即为 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白。Mack 等同时发现, *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠神经组织中 Nmnat1 的酶活性相比于正常小鼠有 4 倍的提高, 而 Nmnat1 利用 ATP 和 NMN 催化形成 NAD<sup>+</sup>, 提示 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白可能通过改变 NAD<sup>+</sup> 代谢达到延缓沃勒氏退行性病变的作用<sup>[11]</sup>。

*Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠的发现及随后对 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白的功能分析, 都提示轴突退行性病变过程很可能受到轴突内源性的信号通路调控。更为重要的是, 在例如帕金森病<sup>[12]</sup>、青光眼<sup>[13]</sup>、多发性硬化<sup>[14]</sup> 和渐进性运动神经元病变 (progressive motor neuropathy)<sup>[15]</sup> 等多种类型的神经退行性疾病中, *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白都可以显著保护轴突结构的完整, 显示不同神经退行性疾病中轴突退行性病变可能受控于相同的分子机制<sup>[2, 4, 16]</sup>。

自 *Wld<sup>S</sup>* 突变小鼠发现以来, 领域中对于沃勒氏退行性病变分子机制的探索就一直在持续中。需要指出的是, 虽然发生退行性病变的轴突与凋亡中的细胞有一些形态学上的相似性, 如细胞膜出泡 (blebbing) 和细胞骨架解体, 但是轴突退行性病变通常不依赖于经典的细胞凋亡通路。例如, 外伤性损伤后的轴突中并没有 caspases 的激活<sup>[17]</sup>, 而凋亡通路中关键蛋白组分包括促凋亡的 Bcl-2 家族成员或者 caspases 的基因敲除对于病变过程也没有影响<sup>[18-20]</sup>。类似的, 促凋亡 BAX 蛋白的基因敲除可以在青光眼病中完全阻断视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells) 的死亡<sup>[21]</sup>, 或者在肌萎缩性侧索硬化症中完全阻断运动神经元 (motor neurons) 的死亡<sup>[22]</sup>, 但是对于这些神经元的轴突却没有任何保护作用。不仅如此, 研究证据还表明, 沃勒氏退行性病变也没有涉及坏死性凋亡 (necroptosis) 通路, 表

现为坏死性凋亡通路抑制剂或者坏死性凋亡通路中关键蛋白组分的基因敲除都不能减缓轴突的病变过程<sup>[23]</sup>。因此, 沃勒氏退行性病变代表了一种全新的、未知的程序性死亡过程。全面阐释沃勒氏退行性病变的分子机制不仅能够使人们更加深入地理解这一病理现象, 也能够为寻找新的治疗神经退行性疾病的药物靶点提供帮助。

## 2 沃勒氏退行性病变中的 Sarm1-MAPK 信号通路

虽然 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白在本世纪之初就被鉴定, 然而其如何实现减缓沃勒氏退行性病变始终困扰着领域内的研究人员。近年来的最新研究工作开始揭示在沃勒氏退行性病变中起核心作用的 Sarm1-MAPK 信号通路, 为深入探索沃勒氏退行性病变的分子调控机制及 *Wld<sup>S</sup>* 突变蛋白的保护作用机制打开了突破口。

麻省大学医学院的 Marc Freeman 研究组通过对果蝇进行遗传筛选来寻找沃勒氏退行性病变可能的调控因子。他们发现 *dSarm* 基因功能缺失突变体会延长受损的嗅神经轴突 (olfactory axons) 的存活。基于果蝇中的这一发现, 本课题组检测了小鼠同源 *Sarm1* 基因在沃勒氏退行性病变过程中的功能。研究发现, 在 *Sarm1* 基因敲除的小鼠中, 损伤后的坐股神经或视神经中沃勒氏退行性病变被显著延迟。*Sarm1* 基因以细胞自主性的方式发挥作用, 因为: (1) shRNA 敲低视网膜神经节细胞中 *Sarm1* 的表达水平, 能够在视神经损伤 (optic nerve injury) 后有效地保护视神经轴突; (2) *Sarm1* 基因敲除可以延迟体外培养的感觉神经元 (sensory neurons)、交感神经元 (sympathetic neurons)、脑皮层神经元 (cortical neurons) 等多种神经元损伤轴突的沃勒氏退行性病变, 而在这些体外培养体系中非神经元细胞已经通过添加有丝分裂抑制物 (mitotic inhibitors) 而去除。这些结果都表明, *Sarm1* 蛋白是调控外伤性损伤引发的沃勒氏退行性病变的关键信号组分<sup>[24]</sup>。

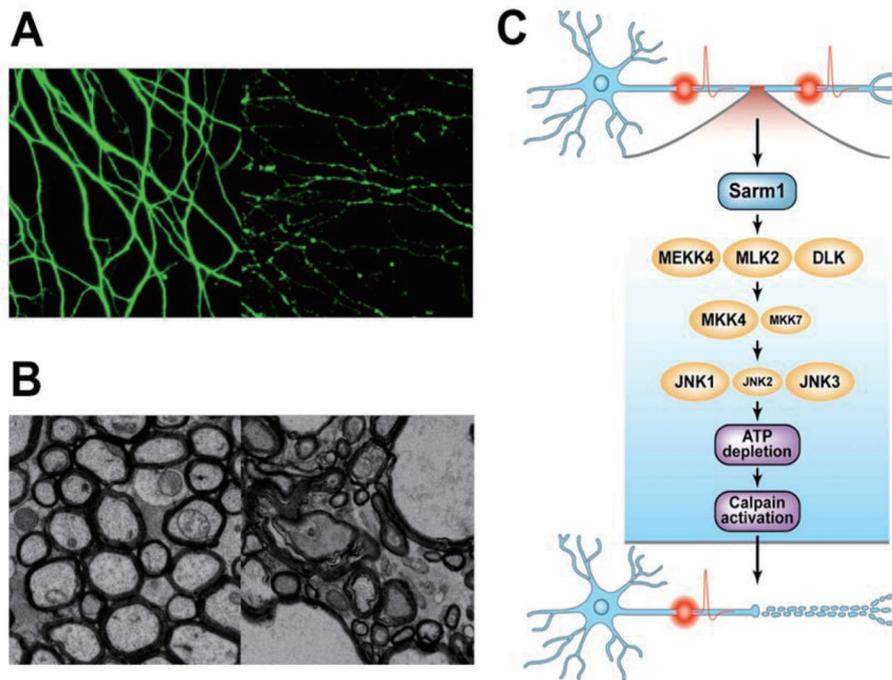
为进一步探究沃勒氏退行性病变的分子机制, 本课题组着手揭示参与 *Sarm1* 信号通路的其他组分。先前的研究已经发现, 在神经发育<sup>[25-26]</sup> 或应激反应<sup>[27-30]</sup> 中, *Sarm1* 或其线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的同源蛋白 tir-1 都发挥重要功能。在这些条件下, 虽然不同的下游信号组分参与了 *Sarm1*/tir-1 信号通路, 但是都包含 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 激酶级联系统, 提示可能存在进化上

保守的 Sarm1-MAPK 信号通路。基于这一推断，本课题组逐一研究了 MAPK 激酶家族成员 (MAPKKs、MAPKKs 及 MAPKs) 在沃勒氏退行性病变中的作用。通过表达谱分析和基因敲低或基因敲除筛选，成功鉴定了参与沃勒氏退行性病变的 MAPK 激酶级联信号组分，包括多种 MAPKKs (MEKK4、MLK2 和 DLK)、MAPKKs (MKK4 和 MKK7)、MAPKs (JNK1/JNK2/JNK3) 和支架蛋白 JIP3。特别值得注意的是，这一 MAPK 级联信号在轴突损伤发生几分钟内就会被激活，并且其活化依赖于上游的 Sarm1 蛋白。不仅如此，研究发现 Sarm1-MAPK 信号通路还受到其他机制的调控。首先，作为 *Wld<sup>s</sup>* 突变蛋白的功能性部分，*cytoNmnat1* 蛋白可以在轴突损伤时抑制 MAPK 级联信号的激活，从而解释了 *Wld<sup>s</sup>* 突变蛋白对轴突保护作用的分子机制。另外，MKK4 蛋白作为 Sarm1-MAPK 信号通路的关键组分可以被 AKT 信号拮抗，表现为 AKT 可以通过抑制 MKK4 下游 JNK 的活化而参与调节沃勒氏退行性病变。这些结果共同揭示了沃勒氏退行性病变中新的信号调控网络，将上游不同信号整合至了起核心作用的 MAPK 级联信号<sup>[23]</sup>。

### 3 Sarm1-MAPK信号通路的下游作用机制

Sarm1-MAPK 信号通路是轴突损伤引发的沃勒氏退行性病变的核心调控机制。但是，轴突损伤早期便激活的 Sarm1-MAPK 信号通路如何导致数小时甚至数天之后轴突结构的物理性瓦解发生仍然亟待阐明。为了解决这一问题，本课题组通过进一步研究观察到，轴突在损伤后会出现能量耗竭即 ATP 耗竭 (ATP depletion) 现象。这一现象在轴突损伤发生 1~2 h 后便显著出现，随后会进一步加剧直至沃勒氏退行性病变的发生。ATP 耗竭的发生先于轴突的物理性瓦解，并且更为重要的是，ATP 耗竭对于沃勒氏退行性病变的发生是必需的。通过向损伤轴突提供三羧酸循环代谢原料而维持轴突内 ATP 水平可以显著抑制病变过程。同时，*Sarm1* 基因敲除或者 MAPK 级联信号组分的基因敲除可以有效维持损伤轴突中的 ATP 水平，表明 Sarm1-MAPK 信号通路可以通过改变轴突能量代谢平衡的方式促进沃勒氏退行性病变的发生<sup>[23]</sup>。

最后，本课题组研究了沃勒氏退行性病变的最后阶段即轴突结构的物理性瓦解的相关分子机制。



A: 小鼠原代培养的感觉神经元发生沃勒氏退行性病变的免疫荧光染色示例照片，左侧为正常的感觉神经元轴突，右侧为发生沃勒氏退行性病变的感觉神经元轴突；B: 小鼠视神经发生沃勒氏退行性病变的电子显微镜示例照片，左侧为正常的视神经轴突，右侧为发生沃勒氏退行性病变的视神经轴突；C: 沃勒氏退行性病变中以 Sarm1-MAPK 信号通路为核心的分子调控机制示意图。

图1 沃勒氏退行性病变及以 Sarm1-MAPK 信号通路为核心的调控机制

钙激活中性蛋白酶 (calpains) 是  $\text{Ca}^{2+}$  激活半胱氨酸蛋白酶 ( $\text{Ca}^{2+}$ -activated cysteine proteases) 家族成员。先前已有报道钙激活中性蛋白酶的过度活化与多种神经退行性疾病相关联<sup>[31-33]</sup>。本课题组发现,内源性钙激活中性蛋白酶抑制蛋白 (calpastatin) 能够有效减缓损伤轴突的物理性瓦解,同时钙激活中性蛋白酶小亚基 *CAPNS1* 基因敲除<sup>[34]</sup>也可以显著延缓病变进程,从而证明沃勒氏退行性病变中损伤轴突的物理性瓦解与钙激活中性蛋白酶有关。不仅如此,钙激活中性蛋白酶作用于 Sarm1-MAPK 信号通路以及能量耗竭现象的下游,因为阻断 Sarm1-MAPK 信号通路或是维持轴突中 ATP 水平都可以有效抑制钙激活中性蛋白酶的激活。另外值得注意的是,高浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  可以直接激活钙激活中性蛋白酶。这些结果共同提示,能量耗竭造成损伤轴突内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高从而激活这类蛋白酶,最终导致受损轴突的结构瓦解(图1)。

#### 4 总结与展望

神经系统疾病特别是神经退行性疾病如阿尔兹海默症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、缺血性中风等已经成为影响人类健康与发展的重要疾病因素。寻找有效预防和治疗神经退行性疾病的方法一直是生物学领域的热点和挑战。随着我国人口老龄化的加速,罹患各种神经退行性疾病的人口数量也在不断增加。因此,神经退行性疾病分子机制及相关治疗方案的探索对于提高中国人群健康水平和促进社会可持续性发展具有相当的紧迫性与重要性。

领域内近年来的研究工作揭示了一个全新的在沃勒氏退行性病变中起核心作用的 Sarm1-MAPK 信号通路。这些研究成果开始阐明从轴突损伤早期反应直至最终轴突结构的物理性瓦解的分子信号机制。在 Waller 首次描述轴突退行性病变 160 多年后的今天,人们对于沃勒氏退行性病变的认识开始有了一个逐渐清晰的轮廓,但是还存在诸多未知问题亟待探索。已有成果为进一步的研究打开了广阔的思路,今后关于损伤轴突中 Sarm1 蛋白是如何被激活的,以及参与 Sarm1-MAPK 信号调控通路的未知组分等一系列重要问题的研究将继续进行。这些对于沃勒氏退行性病变全面深入探索的努力,对于预防和治疗神经退行性疾病有着至关重要的意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Burke RE, O'Malley K. Axon degeneration in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2013, 246: 72-83
- [2] Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 889-98
- [3] De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, et al. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 151-73
- [4] Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol*, 2012, 196: 7-18
- [5] Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*, 2013, 246: 35-43
- [6] Waller A. Experiments on the section of glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog and observations of the alternatives produced thereby in the structure of their primitive fibers. *Phil Trans R Soc Lond*, 1850, 140: 423-9
- [7] Lunn ER, Perry VH, Brown MC, et al. Absence of Wallerian degeneration does not hinder regeneration in peripheral nerve. *Eur J Neurosci*, 1989, 1: 27-33
- [8] Perry VH, Brown MC, Lunn ER. Very slow retrograde and Wallerian degeneration in the CNS of C57BL/Ola mice. *Eur J Neurosci*, 1991, 3: 102-5
- [9] Coleman MP, Conforti L, Buckmaster EA, et al. An 85-kb tandem triplication in the slow Wallerian degeneration (*Wld<sup>s</sup>*) mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 9985-90
- [10] Lyon MF, Ogunkolade BW, Brown MC, et al. A gene affecting Wallerian nerve degeneration maps distally on mouse chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 9717-20
- [11] Mack TG, Reiner M, Beirowski B, et al. Wallerian degeneration of injured axons and synapses is delayed by a *Ube4b/Nmnat* chimeric gene. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 1199-206
- [12] Sajadi A, Schneider BL, Aebischer P. *Wld<sup>s</sup>*-mediated protection of dopaminergic fibers in an animal model of Parkinson disease. *Curr Biol*, 2004, 14: 326-30
- [13] Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol*, 2007, 179: 1523-37
- [14] Kaneko S, Wang J, Kaneko M, et al. Protecting axonal degeneration by increasing nicotinamide adenine dinucleotide levels in experimental autoimmune encephalomyelitis models. *J Neurosci*, 2006, 26: 9794-804
- [15] Ferri A, Sanes JR, Coleman MP, et al. Inhibiting axon degeneration and synapse loss attenuates apoptosis and disease progression in a mouse model of motoneuron disease. *Curr Biol*, 2003, 13: 669-73
- [16] Coleman MP, Freeman MR. Wallerian degeneration, *Wld<sup>s</sup>*, and *nmnat*. *Annu Rev Neurosci*, 2010, 33: 245-67
- [17] Yang J, Weimer RM, Kallop D, et al. Regulation of axon degeneration after injury and in development by the endogenous calpain inhibitor calpastatin. *Neuron*, 2013,

- 80: 1175-89
- [18] Simon DJ, Weimer RM, McLaughlin T, et al. A caspase cascade regulating developmental axon degeneration. *J Neurosci*, 2012, 32: 17540-53
- [19] Vohra BP, Sasaki Y, Miller BR, et al. Amyloid precursor protein cleavage-dependent and -independent axonal degeneration programs share a common nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 1-sensitive pathway. *J Neurosci*, 2010, 30: 13729-38
- [20] Whitmore AV, Lindsten T, Raff MC, et al. The proapoptotic proteins Bax and Bak are not involved in Wallerian degeneration. *Cell Death Differ*, 2003, 10: 260-1
- [21] Libby RT, Li Y, Savinova OV, et al. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage. *PLoS Genet*, 2005, 1: 17-26
- [22] Gould TW, Buss RR, Vinsant S, et al. Complete dissociation of motor neuron death from motor dysfunction by Bax deletion in a mouse model of ALS. *J Neurosci*, 2006, 26: 8774-86
- [23] Yang J, Wu Z, Renier N, et al. Pathological axonal death through a MAPK cascade that triggers a local energy deficit. *Cell*, 2015, 160: 161-76
- [24] Osterloh JM, Yang J, Rooney TM, et al. dSarm/Sarm1 is required for activation of an injury-induced axon death pathway. *Science*, 2012, 337: 481-4
- [25] Chen CY, Lin CW, Chang CY, et al. Sarm1, a negative regulator of innate immunity, interacts with syndecan-2 and regulates neuronal morphology. *J Cell Biol*, 2011, 193: 769-84
- [26] Chuang CF, Bargmann CI. A Toll-interleukin 1 repeat protein at the synapse specifies asymmetric odorant receptor expression via ASK1 MAPKKK signaling. *Genes Dev*, 2005, 19: 270-81
- [27] Couillault C, Pujol N, Reboul J, et al. TLR-independent control of innate immunity in *Caenorhabditis elegans* by the TIR domain adaptor protein TIR-1, an ortholog of human SARM. *Nat Immunol*, 2004, 5: 488-94
- [28] Hayakawa T, Kato K, Hayakawa R, et al. Regulation of anoxic death in *Caenorhabditis elegans* by mammalian apoptosis signal-regulating kinase (ASK) family proteins. *Genetics*, 2011, 187: 785-92
- [29] Kurz CL, Shapira M, Chen K, et al. *Caenorhabditis elegans* *pgp-5* is involved in resistance to bacterial infection and heavy metal and its regulation requires TIR-1 and a p38 map kinase cascade. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363: 438-43
- [30] Shivers RP, Kooistra T, Chu SW, et al. Tissue-specific activities of an immune signaling module regulate physiological responses to pathogenic and nutritional bacteria in *C. elegans*. *Cell Host Microbe*, 2009, 6: 321-30
- [31] Araujo IM, Carvalho CM. Role of nitric oxide and calpain activation in neuronal death and survival. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4: 319-24
- [32] Camins A, Verdaguer E, Folch J, et al. Involvement of calpain activation in neurodegenerative processes. *CNS Drug Rev*, 2006, 12: 135-48
- [33] Liu X, Van Vleet T, Schnellmann RG. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44: 349-70
- [34] Tan Y, Dourdin N, Wu C, et al. Conditional disruption of ubiquitous calpains in the mouse. *Genesis*, 2006, 44: 297-303