

运动与丝裂原活化蛋白激酶信号系统的研究动态

叶 春¹, 许豪文², 何执静³

(1. 南京师范大学 体育科学学院, 江苏 南京 210097; 2. 华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200062;
3. 南京大学 生物医药技术国家重点实验室, 江苏 南京 210093)

摘 要:丝裂原活化蛋白激酶信号系统(mitogen activated protein kinase, MAPKs)在细胞的信号传导中起着很重要的作用,其中以 ERK1/2、JNK/SAPK、p38 研究得最为深入。运动能够激活骨骼肌中 MAPKs 信号传导系统。不同运动方式、不同类型的肌肉可以影响到 MAPKs 的激活,而且激活后 MAPKs 具有不同的时相性。MAPKs 对运动后骨骼肌的适应性变化具有重要作用。

关 键 词:运动; 丝裂原活化蛋白激酶信号系统; 骨骼肌

中图分类号:G804.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-7116(2004)02-0136-03

Exercise and mitogen activated protein kinase signaling pathwaying

YE Chun¹, XU Hao-wen², HE Zhi-jing³

(1. Department of Physical Education, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China;

2. College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200062, China;

3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjiang 210093, China)

Abstract: MAPKs play important roles in cell signaling pathways. Within MAPKs, ERK, p38, JNK/SAPK became warmer point studies and are better known. Exercise can stimulate MAPKs. Different kinds of exercise and different types of skeletal muscle effect on stimulating MAPKs. MAPKs are involved in skeletal muscle adaption and have different time courses after exercise.

Key words: exercise; MAPKs; skeletal muscle

丝裂原活化蛋白激酶信号系统(MAPKs)是一组非常保守的丝氨酸(苏氨酸)双重磷酸化蛋白激酶家族,它存在于大多数原核生物和所有真核生物中,在细胞生物信号传导中起着非常重要的作用。细胞的生物信号传导是指细胞受到胞外的各种刺激后,通过细胞内的信号分子的逐级传递,最终产生一系列细胞质和细胞核生理生化变化的过程,包括对细胞增殖、分化、凋亡基因转录的调节作用^[1]。经典的 MAPK 激活途径是一种瀑布性的反应链:MAPK 激酶(MAPKKK)→MAPK 激酶(MAPKK)→MAPK^[1]。MAPK 家族由 5 种亚类组成:ERK1/2、JNK/SAPK、p38、ERK3/4、ERK5。其中以 ERK1/2、JNK/SAPK、p38 研究的最深入^[2]。

这 3 条信号途径对不同的细胞外刺激有不同的反应。ERK 信号途径主要是在生长因子等类似刺激引起的细胞反应起重要调节作用;JNK/SAPK 信号途径是在物理、化学及炎症细胞因子引起的细胞反应中起作用的;p38 信号途径主要是在紫外线、致病微生物和高渗情况下激活并在其中起重要作用^[3]。下面着重综述这三种亚类。

1 运动对 MAPKs 的影响

1.1 运动能够激活骨骼肌中 MAPKs

1996 年第一次报道运动激活骨骼肌中 ERK1/2、JNK 和 p38 的活性。运动对骨骼肌中这 3 条途径的调节已成为最近研究的热点。其中,多数研究集中在运动和肌肉收缩调节 MAPKs 的活性^[4]。文献报道在大鼠跑步、离体收缩、肌肉拉长以及人在自行车运动和马拉松跑后骨骼肌激活 ERK1/2、JNK 和 p38 信号途径^[4,9,6]。

运动通过激活 MAPKs 上游因子来激活 MAPKs 途径,比如:运动可以激活 ERK1/2 的上游因子 MEK1/2、Raf1、下游因子 RSK2、MSK1/2,激活 MEK1/2 对于 ERK1/2 是关键,因此用 MEK1/2 的抑制剂 PD-98059 能阻止运动所致的 ERK1/2 及其下游底物 RSK2 和 MSK1/2 磷酸化;运动能够激活骨骼肌 JNK 的上游因子 MEKK1 和 MKK4;运动还可以激活 p38 的上游因子 MAPKAPK-2^[7]。

1.2 运动激活 MAPKs 的机制

人单腿骑自行车可以激活运动一侧腿部肌肉 ERK1/2,

收稿日期:2003-09-01

作者简介:叶 春(1975-),女,在读博士研究生,研究方向:运动生物化学。

但是不能激活休息一侧腿部肌肉 ERK1/2。而且,大鼠跑步运动时骨骼肌中 JNK 和 p38 磷酸化增高,膈肌中 JNK 和 p38 的活性没有变化。这些说明运动诱导肌肉中 JNK、ERK 和 p38 磷酸化可能是由于运动引起肌肉局部变化而不是全身变化。而且抑制神经递质和 PKCs 并不影响运动激活 MAPK 的激活,提示神经递质和 PKCs 不是运动后骨骼肌中 MAPK 升高的主要原因^[6,8]。目前,大多数学者认同这种观点^[9]。

运动激活 MAPK 途径的局部因素可能有:在离体骨骼肌和心脏细胞静止拉长时会诱导释放生长因子,生长因子与其特殊受体结合进而激活通路;运动造成的细胞内能量的缺失、胞内钙离子的变化,细胞渗透压、细胞内 pH 值的变化也会激活 MAPK 通路;另外,运动使肌细胞表面收缩与细胞骨架整合蛋白作用也能激活 MAPK 通路^[9]。

1.3 不同的运动强度与方式对 MAPKs 的不同影响

理论上 MAPKs 的活性应随着外界的刺激也就是运动强度的增大而增高。但是只有少数研究离体大鼠骨骼肌发现 JNK 和 p38 的活性会随着静止拉长拉力的增加而增加影响^[7]。骨骼肌中的这 3 种 MAPKs 对运动的敏感性不同。离体肌肉在同样的拉力下,ERK 活性升高只是 JNK 活性的一半,而且活性升高较 JNK 迅速、短暂^[11]。

不同运动方式对骨骼肌中 MAPKs 的影响是不同的。运动方式影响 JNK 活性变化规律基本是统一的。离心运动较向心运动使骨骼肌中 JNK 升高得多,肌肉的被拉长较肌肉收缩更能使 JNK 磷酸化。因为离心运动与静止拉长后 JNK 升高相似,所以认为离心运动使 JNK 升高主要是由于静止拉长^[10]。在离体骨骼肌中发现 JNK 的活性随着肌肉所受的机械拉力增加而增加。总的来说运动对肌肉 JNK 的影响如下:离心运动 > 等长运动 > 向心运动^[12]。向心运动可以明显增加 ERK 的活性,中等强度的被动拉伸只能轻微的提高 ERK 的活性;但是当用抗氧化剂时可以降低 ERK 的活性,而增加细胞内的酸度可以增加 ERK 的活性。以上两种运动对 p38 活性的影响不大,离心运动和大强度的被动拉伸会诱导 p38 的活性明显升高。所以有观点认为激活 ERK 主要是由于能量的缺失,p38 主要是机械拉力的影响^[13]。

1.4 运动激活 3 种 MAPKs 的时相

研究发现大鼠在大负荷运动后骨骼肌中 p38 在 1 h 内达最高点,然后缓慢下降,24 h 后仍高于对照组,而 JNK 和 ERK 在 1 h 内升高到最高点,JNK 和 ERK 24 h 已降到正常值。这现象提示 p38 在肌肉的生长中可能有着重要的作用^[14]。

2 MAPKs 对运动的影响

以上说明的是运动可以激活 3 条 MAPK 信号途径。另外,重要的是研究运动激活 MAPK 信号途径的生物学作用。在心肌和血管平滑肌中在外界大强度刺激下,JNK 和 ERK 信号通路的激活参与了细胞适应性的变化^[15]。运动可以诱导骨骼肌中 JNK、p38、ERK 的激活,也同样可以是肌肉细胞产生适应性变化。这些变化主要表现在以下几个方面。

(1) ERK 对运动后骨骼肌的影响

以前认为细胞中 ERK1/2 信号途径与葡萄糖的摄取和

糖原的代谢有关。但是在离体大鼠骨骼肌中用 PD-98059 (一种 MEK 抑制剂),发现并不能影响肌肉收缩中对葡萄糖的摄取和糖原的合成。所以说 ERK1/2 信号途径不能调节肌肉收缩中的葡萄糖摄取和糖原代谢^[16]。ERK1/2 信号途径与激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 协同转运蛋白 (NKCC) 有关。实验发现运动能够上调骨骼肌中的 NKCC,但是如果抑制运动后 ERK1/2 激活同时也抑制 NKCC 的活性。反之,抑制运动后 NKCC 的活性也运动刺激 ERK1/2 活性升高^[17]。另外,ERK 还有可能调节运动后骨骼肌中氧化能力^[13]。

(2) JNK 对运动后骨骼肌的影响

对于 JNK 与糖代谢的关系少有研究。最近,有学者研究发现用茴香毒素诱导大鼠骨骼肌中 JNK 可以通过调节 RSK3 和 GSK3 刺激肌细胞糖原的合成^[18]。JNK 还能够将细胞的收缩传递到核内,磷酸化许多转录因子,比如:JNK 可以磷酸化 c-jun、ATF-2 和 c-fos,c-jun 和 c-fos 可以诱导特殊的肌肉蛋白如骨骼肌的 α -actin 和肌球蛋白轻链^[10]。另外,JNK 和 p38 可能与钙调磷酸酶共同作用使肌肉在大负荷运动后增生肥大。抑制钙调磷酸酶可以消除病理性的肌肉肥大,但是,如果长期抑制 JNK 的活性同样可以抑制肌肉的肥大,说明 JNK 在骨骼肌适应性肥大中起着重要作用^[19]。

(3) p38 对运动后骨骼肌的影响

p38 对运动后骨骼肌对葡萄糖的摄取有调节作用。试验发现用 p38 的拮抗剂 SB-203580 可以明显降低运动后骨骼肌对葡萄糖摄取,提示 p38 与骨骼肌运动后葡萄糖的摄取有关。其中可能的机制是:p38 可以参与运动激活细胞肌肉中 GLUT-4,参与应激状态下骨骼肌细胞葡萄糖的摄取;p38 能够提高运动后骨骼肌对胰岛素的敏感性^[20]。p38 对肌肉的生长具有独特的作用^[21],p38 能够激活肌细胞生长因子 (MEF2C) 和 (MyoD) 刺激肌细胞的肥大;而且 p38 通过 MEF2C 在一定程度上促进肌肉细胞的分化^[22]。

总而言之,运动可以提高骨骼肌中 MAPKs 的活性,MAPKs 可以对运动后骨骼肌适应性变化产生重要的作用。目前,对于运动与 MAPKs 的研究还不多,有许多问题有待研究,比如,运动强度与 MAPKs 活性之间的关系;运动后其他器官 MAPKs 活性的变化等问题。深入研究运动与 MAPKs 的相互影响有助于了解运动后机体适应性变化的机制。

参考文献:

- [1] 周志琦.真核生物的 MAPK 级联信号传递途径[J].生物化学与生物物理学进展,1998,25(6):496-503.
- [2] Christian Widmann. Mitogen-activated protein kinase: Conservation of a three-kinase module from yeast to human[J]. Physiological Reviews,1999,79(1):143-180.
- [3] 姜勇.丝裂原活化蛋白激酶信号传导系统[J].第一军医大学学报,1999,19(1):59-62.
- [4] Goodyear L J. Effects of exercise and insulin on mitogen-activated protein kinase signaling pathways in rat skeletal muscle[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,1996,271:E403-E408.
- [5] Neuffer. Exercise induces a transient increase in transcription of

- the GLUT-4 gene in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 275: C1597 - C1603.
- [6] Tatsuya Hayashi. Skeletal muscle contractile activity in vitro stimulates mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1999, 277: C701 - C707.
- [7] Kei Sakamoto. Exercise effects on muscle insulin signaling and action-invited review: Intracellular signaling in contracting skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2002, 93: 369 - 383.
- [8] Ryder J W. Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 1457 - 1462.
- [9] Doron Aronson. Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(6): 1251 - 1257.
- [10] Marni D. Static stretch increases c-Jun NH₂-terminal kinase activity and p38 phosphorylation in rat skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280: C352 - C358.
- [11] Aronson D. Contractile activity stimulates the c-Jun NH₂-terminal kinase pathway in rat skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 25636 - 25640.
- [12] Louis C Martineau. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension[J]. *J APPL Physiol*, 2001, 91: 693 - 702.
- [13] Michael J. Rennie How muscles know how to adapt[J]. *Journal of Physiology*, 2001, 535: 1, 1 - 1.
- [14] Christian J. Carlson Time course of the MAPK and PI3-kinase response within 24 h of skeletal muscle overload[J]. *J Appl Physiol*, 2001, (91): 2079 - 2087.
- [15] Sugden P H. Signalling pathways in cardiac myocyte hypertrophy[J]. *Ann Med*, 2001, 33(9): 611 - 22.
- [16] Hayashi T. Skeletal muscle contractile activity in vitro stimulates mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1999(277): C701 - C707.
- [17] Aidor R Gosmawv. Exercise effects on muscle β -adrenergic signaling for MAPK-dependent NKCC activity are rapid and persistent[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2002, 93(4): 1457 - 1465.
- [18] Moxham C M. Jun N-terminal kinase mediates activation of skeletal muscle glycogen synthase by insulin in vivo[J]. *J Biol Chem*, 1996(271): 30765 - 30773.
- [19] Francisco J Naya. Stimulation of slow skeletal muscle fiber gene expression by calcineurin in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 4545 - 4548.
- [20] Wim Dervae. Prior exercise increase basal and insulin-induced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human skeletal muscle[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 94(6): 2337 - 2341.
- [21] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function[J]. *Cell Signal*, 2000, 12(1): 1 - 13.
- [22] Gregory R Adams. Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles[J]. *J Appl Physiol*, 1999(87): 1705 - 1712.

[编辑: 郑植友]