

丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶 (MK) 研究进展*

龚小卫 姜 勇**

(南方医科大学病理生理学教研室, 广东省蛋白质组学重点实验室, 广州 510515)

摘要 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路介导多种重要的细胞生理反应. 对下游蛋白激酶的磷酸化是 MAPK 家族成员发挥生理作用的重要方式. 在 MAPK 的下游存在 3 个结构上相关的 MAPK 激活蛋白激酶 (MAPKAPK or MK), 即 MK2, MK3 和 MK5. 在被 MAPK 激活后, MK 可将信号传递至细胞内不同靶标, 从而在转录和翻译水平调节基因表达, 调控细胞骨架和细胞周期, 介导细胞迁移和胚胎发育. 最近, 在基因敲除研究的基础上, 不同 MK 亚族成员之间的功能区分已经逐渐明晰, 使我们对于 MK 的认识有了长足的进步.

关键词 丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶, 丝裂原活化蛋白激酶, 信号转导
学科分类号 Q71

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是细胞信号转导系统的重要组成部分. 目前, 已在哺乳动物细胞中克隆和鉴定了细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated protein kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun amino-terminal kinase, JNK)、p38 和 ERK5/BMK1 (big MAP kinase 1) 等 4 个 MAPK 亚族^[1]. 不同 MAPK 亚族被其上游激酶激活后, 可通过磷酸化转录因子、细胞骨架相关蛋白和酶类等多种底物来调节多种细胞生理过程, 包括炎症、应激、细胞生长、发育、分化、死亡和功能同步化等. MAPK 亚族成员对下游蛋白激酶的磷酸化是发挥其生理作用的重要方式^[2]. 起初, 由于对不同 MAPK 亚族确切生理功能的认识及技术上的限制, 使得我们对于其下游蛋白激酶的功能和调节的认识存在着一些误区, 而将这些激酶统称为丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶 (MAPK-activated protein kinase, MAPKAPK 或 MK). 然而, 目前从低等的酵母 (yeast)、线虫 (nematode) 和果蝇 (fruitfly), 直到哺乳动物的激酶组 (kinome) 中不同蛋白激酶的种系发生看来, MAPK 下游可分为多个不同的蛋白激酶亚族^[3]. 因此, MK 这个定义被逐渐局限化, 用来描述主要受 p38 调控的一个蛋白激酶亚族. 在 MK 的研究中, 对于 MK2 和 MK5 的调节和生理学功

能曾有过相当大的争议, 但随着基因表达下调、抑制以及基因敲除技术的发展, 不同 MK 亚族成员之间的功能区分逐渐变得明朗. 我们在 MK 的研究方面开展了一些工作, 本文结合我们的一些发现和国内外的最新研究进展, 就 MK 亚族成员的结构、调节和生物学功能重点展开讨论.

1 MK 家族概述

MAPK 下游可分为核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase, RSK, 其成员也被称为 MAPKAPK1A-D)、丝裂原与应激激活激酶 (mitogen- and stress-activated kinase, MSK)、MAPK 作用激酶 (MAPK-interacting kinase, MNK) 和 MK 等 4 个不同的蛋白激酶亚族^[4~6]. 这些激酶的激酶结构域具有显著的同源性, 都属于钙 / 钙调蛋白依赖的蛋白激酶 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) 超家族成员 (图 1a). RSK 只被 ERK 激活, 而 MSK 和 MNK 能同时被 ERK 和 p38 激活. RSK 和 MSK 的结构具有一个显著的特征, 即同时含有 2 个激酶结

*国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2002CB513005), 国家自然科学基金资助项目(30572151)和广东省科技计划资助项目(A1090202).

** 通讯联系人. Tel: 020-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

收稿日期: 2006-12-19, 接受日期: 2007-01-31

构域(一个 PKC 样和一个 CaMK 样). 而 MNK 与 MK 类似, 只含一个 CaMK 样激酶结构域(图 1b). RSK 和 MSK 分别通过磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein,

CREB)或组蛋白 H3 等底物在转录水平参与基因表达调节^[4], 而 MNK 可通过靶向到真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation-initiation factor 4E, eIF4E)来参与翻译调节^[6].

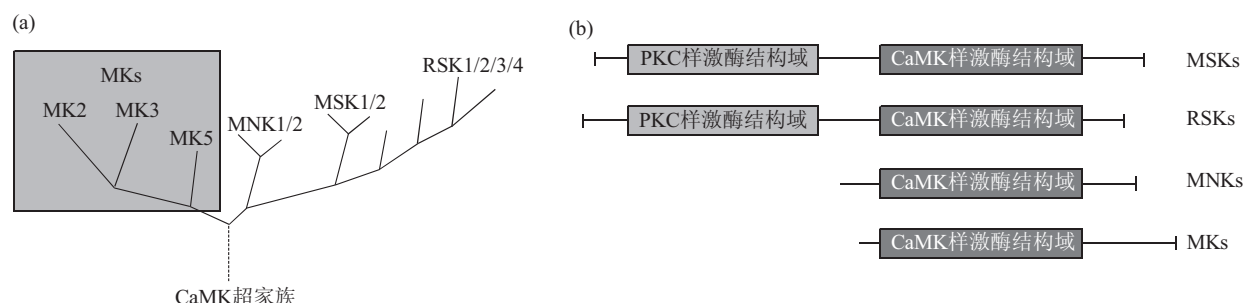


Fig. 1 The phylogenetic relationships of the protein kinases downstream of MAPKs and their structural properties ^[2,4-6]

图 1 MAPK 下游蛋白激酶在种系发生中的关系及结构特征 ^[2,4-6]

(a) MAPK 下游蛋白激酶在种系发生中的关系. (b) MAPK 下游蛋白激酶的结构示意图.

MK 亚族含有 3 个成员, 分别称为 MAPKAPK2/MK2, MAPKAPK3/MK3/3pK 和 MK5/PRAK. 目前认为, MK2 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的细胞因子 mRNA 的稳定和翻译上调中具有至关重要的作用^[7,8], 同时还参与 Cdc25 和 p53 依赖的细胞周期^[9]、细胞迁移以及肌动蛋白细胞骨架重塑 (cytoskeleton remodelling) 等过程的调控. MK3 的主要功能是参与染色质重塑 (chromatin remodelling) 的调节^[10]. MK5 则在发育过程中具有重要作用^[11,12]. 尽管这些结构相似的亚族成员参与不同细胞生理过程的调节, 但其作用机制具有一定的相似性.

2 MK 的鉴定和结构特征

2.1 MK 的鉴定

早在 1992 年, MK2 就已通过一个来源于糖原合成酶的多肽底物而得到纯化和鉴定^[13]. 随后, 2 个不同的实验室几乎同时鉴定了 MK3, 发现其能与 p38 相互作用, 且其基因位于小细胞肺癌肿瘤抑制基因区^[14]. 我们在寻找 p38 的蛋白激酶底物过程中发现了 MK5, 因其受 p38 调控而将其称之为 p38 调节 / 激活蛋白激酶 (p38 regulated/activated protein kinase, PRAK)^[15]. MK4 主要用来命名海胆 (sea urchin) 中的一个 MK2 同源蛋白.

酵母中缺乏明确的 MK 结构同源体. 但芽生酵母中的 Rck1 和 Rck2, 以及裂殖酵母中的 Srl1(或

称为 Mkp1) 和 Mkp2 的激酶结构域与 CaMK 超家族的激酶结构域具有高度同源性, 可分别被相应的 p38 同源物 Hog1 和 Sty1 激活, 来介导对应激等刺激的反应^[16]. 从线虫、果蝇到哺乳动物, MK2 的激酶结构域和 C 端调节部分都非常保守, 而且线虫和果蝇等低等生物中不存在编码 MK3 和 MK5 的基因, 这些都提示 MK2 可能是 MK 亚族中最为基础和关键的成员^[17].

2.2 MK 的结构特征

MK 不同亚族成员的激酶结构域具有高度同源性(图 2). 例如, 全长的人 MK2/MK3 和 MK2/MK5 之间的序列同源性分别为 75% 和 42%, 而相应的激酶结构域的同源性分别为 78% 和 48%^[15]. MK 的激酶结构域中都含有一个非常保守的调节性磷酸化位点(人 MK2 中为 T²²²). MK2 和 MK3 中还存在另一个重要的磷酸化位点(人 MK2 中为 T³³⁴), 位于激酶结构域和 C 端螺旋之间的绞链区, MK5 中并不存在该位点. 除此之外, 哺乳动物等脊椎动物的 MK2 和 MK3 的 N 端含有一个富含脯氨酸的区域, 该区主要在细胞迁移中起作用.

MK 的 C 端都含有核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 和核输出信号 (nuclear export signal, NES), 因此所有的 MK 都可以在核和胞质之间进行穿梭. 在 MK2/3 中, NES 和 NLS 前后依次排列, 而 MK5 的 NES 和 NLS 部分重叠^[18]. MK 的 p38 锚定位点位于 NLS 中. MK 的 C 端

螺旋具有自身抑制功能，在静息状态下能与激酶结构域中的催化核心紧密结合来抑制其功能. MK2/3 的 NES 与激酶结构域中的一个疏水性口袋结合，

其核心残基被掩盖而失去功能. MK2/3 被磷酸化后，将暴露出 NES 并被输出出核.

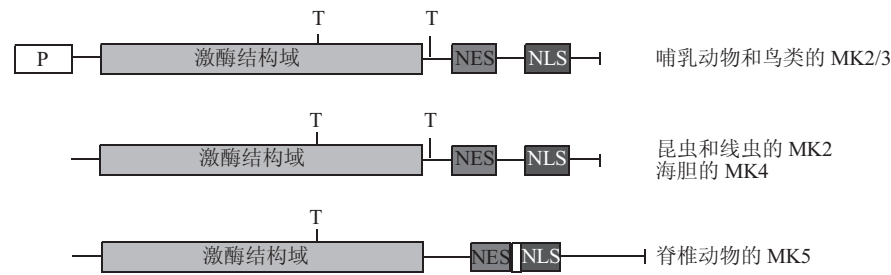


Fig. 2 The sketch of primary structures of MKs [2]
图 2 MK 不同亚族成员一级结构示意图 [2]

3 MK 的调节

尽管在体外实验和过表达研究中观察到 ERK，甚至是 JNK 对 MK 的激活，但普遍认为内源性 MK 主要被 p38 激活. MK 被磷酸化激活时，会产生显著的构象改变和亚细胞定位的改变，其活化与亚细胞定位之间具有复杂的相互依赖关系.

3.1 MK2/3 激活和移位的调节

氧化应激和炎症介质等刺激能够强烈激活 p38 信号通路[1]. 在 p38α 缺陷的胚胎干细胞中，茴香霉素 (anisomycin) 和亚砷酸盐 (arsenite) 等刺激对 MK2/3 的激活几乎被完全阻断，说明这两者的活

性主要受 p38 调节. 免疫共沉淀研究也证实，MK2 与 p38α 之间具有直接的相互作用. 在 MK2 缺陷的组织 and 细胞中，p38α 的表达水平显著降低. 反之，在 p38α 敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中，MK2 的表达也明显减少，说明这 2 个蛋白质通过形成一个复合物来相互稳定[19].

MK2/3 的激活和移位同时依赖于 p38α. 在静息细胞中，MK2/3 的 NLS 具有功能而 NES 被掩盖，因而主要定位于核中. 在应激刺激后，上游激酶 MKK6 磷酸化激活 p38α，后者移位入核来磷酸化激活核中的 MK2[20]，MK2 的 T334 磷酸化使其 NES 暴露出来并被主动输出出核(图 3a). 出核后的 MK2

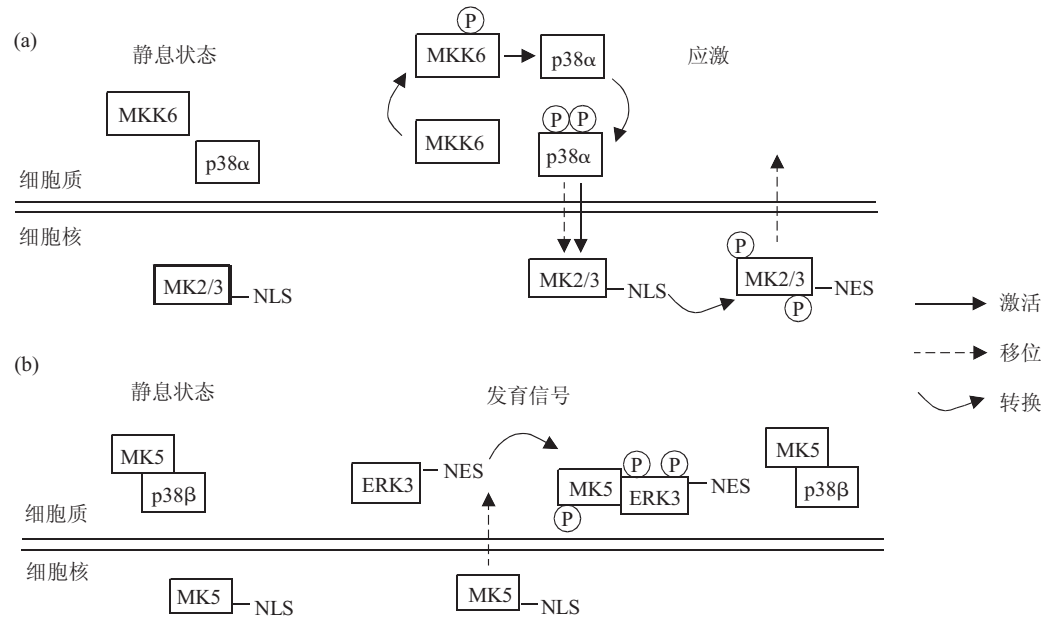


Fig. 3 The activation and intracellular localization models of MKs [2,18]
图 3 MK 不同亚族成员的激活和细胞内定位模型 [2,18]
(a)MK2/3. (b)MK5.

可通过对胞质底物的磷酸化来介导下游功能. MK2 和 MK3 的 C 端具有高度同源性, 推测该机制也适用于 MK3.

3.2 MK5 的激活和移位的调节

MK5 的功能和定位的认识过程相当曲折. 首先, MK5 不像 MK2 那样与 p38 α 形成稳定的复合体, 且 MK5 缺陷的细胞中 p38 α 的水平并不下降. 其次, MK5 中的 NLS 与 NES 相互重叠, 不像 MK2 那样可以分离调节. 另外, 由于抗体的特异性问题, 目前对静息细胞中内源性 MK5 的定位仍有争议.

MK5 在体外优先受 p38 β 激活. 我们的研究发现, p38 β 主要位于胞质中, 与 MK5 共表达时通过锚定和掩盖 MK5 的 NLS 使其移位到胞质中^[18]. 同时, MK5 中 T¹⁸² 的磷酸化可通过变构激活其 NES, 也导致 MK5 移位出核. 其中前者在 MK5 的胞质定位中起主要作用, 因为仍含有 NES 和 NLS, 但不与 p38 β 结合的 MK5 突变体, 即使被磷酸化时也不在胞质中积聚^[21].

除了能被 p38 激活外, MK5 还能被 ERK3 持续激活. 在胚胎发育的过程中, ERK3 表达逐渐增加并在胞质中聚集, 通过与 MK5 结合将其锚定在胞质中, 随后 MK5 通过自主磷酸化或其他方式激活(图 3b). MK5 缺陷细胞中 ERK3 的水平显著下降, 而 ERK3 缺陷时 MK5 的活性也会下降, 说明 ERK3 与 MK5 之间也能形成类似于 p38 α -MK2 的稳定复合体, 来参与发育的调节^[11, 12].

4 MK 的下游底物

MK 亚族成员的底物谱非常广泛, 包括酶类、细胞骨架相关蛋白、mRNA 结合蛋白、转录因子、细胞周期和凋亡调节因子等^[2]. 小分子质量热休克蛋白 HSP27/25 是首个被鉴定的 MK2 的生理学底物. 目前, MK2 的底物识别模体的特征可以归纳为 (L/F/I)-X-R-(Q,S,T)-L-pS/pT- 疏水性残基. MK3 和 MK5 也能在体外磷酸化 HSP27 中的相同位点, 说明其底物识别序列可能与 MK2 的类似. 然而 HSP25 的磷酸化在应激刺激的 MK2 缺陷细胞中显著降低, 而在 MK5 缺陷的细胞中不受影响, 这表明 MK2 才是体内主要的 HSP25 激酶^[22]. MK2 的多个底物都能通过 R-[S/ 芳香族氨基酸残基]-[碱性残基]-pS-[L/E/A/M]-P(其中磷酸丝氨酸和 -3 位的精氨酸最为关键)序列与 14-3-3 蛋白结合, 该序列与 MK2 的底物识别模体相当一致. 因而, 有可能

MK2 对底物的磷酸化使其产生 14-3-3 蛋白结合位点, 并通过底物与 14-3-3 蛋白的相互作用来介导细胞反应^[23].

5 MK 的生理/病理学功能

5.1 在炎症反应中的作用

在炎症反应中, MK2 是 p38 α/β 的主要靶标. MK2 缺陷的小鼠对内毒素休克的耐受性和对细菌感染的易感性增加, 这是由于 TNF 和 IL-6 等细胞因子产生减少的缘故. 而在 MK3 和 MK5 缺陷的小鼠巨噬细胞中, LPS 诱导的细胞因子产生没有受到明显影响. TTP(tristetraprolin)是一种能够靶向到 3' 非编码区中含有 AU 富集成分(AU-rich element, ARE)的 mRNA 并介导其降解的蛋白质^[24]. 在 LPS 刺激时, 激活的 MK2 磷酸化 TTP 后, 后者与 14-3-3 蛋白结合, 从而抑制了 TTP 依赖的含 ARE 转录本的降解, 来上调 TNF、uPA、COX-2、IL-6 和 IL-8 等炎症相关基因的表达^[25~27].

除了 LPS 等引起的急性炎症外, MK2 缺陷小鼠对关节炎等慢性炎症也具有耐受性^[28]. 目前已经认识到 MK2 作为药理学靶标来治疗慢性炎症的可能性. 例如, 近来研发的一个 ATP 竞争性 MK2 抑制剂, 能抑制葡萄球菌细胞壁诱导的大鼠关节炎. p38 抑制剂在临床治疗炎症中的应用并不理想, 这可能是由于 p38 的下游底物和效应过于广泛的缘故. 相较而言, 抑制其下游的 MK2 时作用将更为特异, 副作用也会减少.

5.2 在肌动蛋白细胞骨架重塑中的作用

p38 信号通路对细胞骨架的调控主要是通过 p38-MK2-HSP27/HSP25 来完成的. HSP25 可作为一种加帽蛋白来与肌动蛋白丝快速延伸的末端, 即 barbed 末端, 结合来抑制肌动蛋白多聚化. HSP25 被磷酸化后, 从 barbed 末端释放出来, 随后肌动蛋白发生多聚化. 另一方面, 磷酸化 HSP27 和 cofilin 竞争与 14-3-3 蛋白的结合, 导致 cofilin 从 14-3-3 蛋白上解离并被去磷酸化. 随后去磷酸化的 cofilin 与肌动蛋白结合, 导致肌动蛋白发生重塑^[2]. MK2 的另外一些底物, 例如淋巴细胞特异性蛋白-1(lymphocyte-specific protein 1, LSP1)和肌动蛋白相关蛋白(actin-related protein, Arp)2/3 复合体中的 p16 亚单位, 都与肌动蛋白重塑有关, 其中 Arp2/3 复合体更是在肌动蛋白的核化中具有至关重要的作用.

细胞骨架重塑是细胞形状改变和迁移的前提.

因此, MK2 缺陷细胞的迁移(例如中性粒细胞的趋化作用)被阻断, 也就不足为奇了. 但在 MK2 缺陷的动物中并未观察到迁移缺陷, 这可能是由于 N 端同样具有富含脯氨酸区域的 MK3 能够进行功能补偿的缘故.

5.3 对细胞周期的调节

在 G2/M DNA 损伤检查点的调控中, Cdc25 活性的调节是一个非常重要的环节. 在裂殖酵母中, *Srk1/Mkp1* 能在与 *Chk1* 和 *Chk2* 相同的位点上磷酸化 Cdc25. UV 刺激的细胞中, MK2 可磷酸化灭活 Cdc25B/C 来抑制其对 Cdc2 的激活^[9]. 当抑制 MK2 表达时, 可导致 G2/M 检查点的缺失. 例如, 在 MK2 缺陷的果蝇中, S2 细胞有丝分裂时会发生染色体排列缺陷及纺锤体异常. 因此, MK2 可被看作是检查点激酶(checkpoint kinase, CHK)家族中除了 *CHK1* 和 *CHK2* 之外的第三个成员^[9].

p53 可作为 p38 的直接底物被其激活, 而与 p53 相互作用并参与其降解的泛素连接酶 HDM2 (鼠双微体基因产物 MDM2 的人同源物)又是 MK2 的靶标. MK2 对 HDM2 的磷酸化使后者活化, 导致 p53 降解增加. 因此, 在 UV 刺激时, 尽管 p53 能被 p38 磷酸化激活, 但随后 MK2 可降低 p53 的活性, 从而将 DNA 损伤反应控制在一个合适水平. MK3 和 MK5 是否在细胞周期调控中起作用还有待于研究.

5.4 对基因表达的调节

PcG(polycomb group)基因家族成员在基因表达的调控中具有重要作用^[29]. HPH、HPC、BMI1 以及 RING1A 等 PcG 蛋白可通过不同方式的结合形成 polycomb 抑制复合物 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 的核心部分, 该复合物通过维持染色质的修饰来抑制特定基因的表达. MK2/3 可通过 HPH2 (human polyhomeotic protein 2) 来与 PRC1 结合. 受到应激刺激后, 被 p38 激活的 MK2/3 可磷酸化 PRC1 中的蛋白(例如 BMI1), 导致 PRC1 结构和位置的改变, 从而诱导染色质发生重塑, 使转录抑制解除, 相应的基因表达随之上调^[10].

5.5 在胚胎发育中的作用

MK5 敲除的动物会出现发育缺陷, 在胚胎期 11.5 天到出生之间导致胚胎死亡^[1]. MK5 在胚胎发育中的作用主要通过 ERK3 的相互作用来介导. MK5 与 ERK3 之间不但表达相互依赖, 而且 MK5 的细胞内定位也依赖于 ERK3. 尽管 MK5 与 ERK3

之间的磷酸化激活方式还存在分歧, 但 ERK3-MK5 复合体在胚胎发育过程中的重要性却是毋庸置疑的.

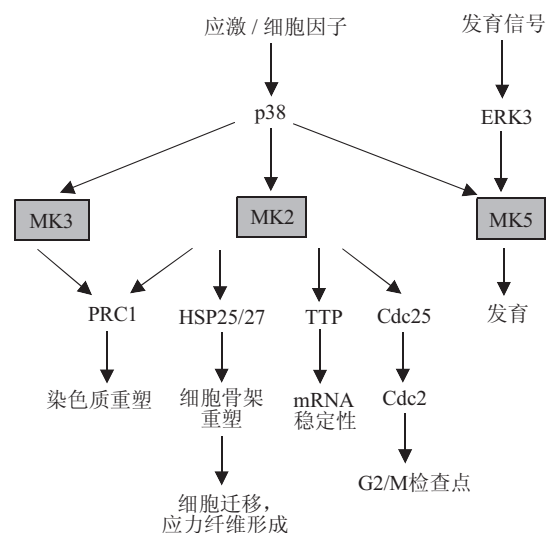


Fig. 4 Cellular functions mediated by MKs [7-12,26]

图 4 MK 不同亚族成员的生理功能小结 [7-12,26]

6 展 望

尽管 3 个 MK 亚族成员的功能区分已经逐渐明确(图 4), 但在活体内这些不同成员相互之间能否进行功能补偿, 还需要对其中 2 个或所有 3 个成员基因敲除来进行研究. 另外, 尽管已经证实 MK5 在发育中具有重要作用, 但其细胞内定位仍存在争议, 且其短时激活的生理作用也不清楚. MK 特异性抑制剂可能比 MAPK 抑制剂更具有临床应用前景, 其研究和开发令人期待. 随着这些问题的解决, 不但可以丰富我们对 MAPK 信号通路的理论认识, 而且更重要的是可能会对炎症等临床严重疾病的治疗产生深远的影响.

参 考 文 献

- 1 龚小卫, 姜 勇. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)生物学功能的基础. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19 (1): 5~11
Gong X W, Jiang Y. Chin J Biochem Mol Biol, 2003, 19 (1): 5~11
- 2 Gaestel M. MAPKAP kinases - MKs - two's company, three's a crowd. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7 (2): 120~130
- 3 Manning G, Whyte D B, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome. Science, 2002, 298 (5600): 1912~1934
- 4 Soloaga A, Thomson S, Wiggin G R, et al. MSK2 and MSK1 mediate the mitogen- and stress-induced phosphorylation of histone H3 and HMG-14. EMBO J, 2003, 22 (11): 2788~2797

- 5 Parra J L, Buxade M, Proud C G. Features of the catalytic domains and C termini of the MAPK signal-integrating kinases Mnk1 and Mnk2 determine their differing activities and regulatory properties. *J Biol Chem*, 2005, **280** (45): 37623~37633
- 6 Buxade M, Parra J L, Rousseau S, *et al.* The Mnks are novel components in the control of TNF α biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1. *Immunity*, 2005, **23** (2): 177~189
- 7 Kotlyarov A, Neininger A, Schubert C, *et al.* MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF- α biosynthesis. *Nat Cell Biol*, 1999, **1** (2): 94~97
- 8 McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science*, 2005, **307** (5710): 739~741
- 9 Manke I A, Nguyen A, Lim D, *et al.* MAPKAP kinase-2 is a cell cycle checkpoint kinase that regulates the G2/M transition and S phase progression in response to UV irradiation. *Mol Cell*, 2005, **17** (1): 37~48
- 10 Voncken J W, Niessen H, Neufeld B, *et al.* MAPKAP kinase 3pK phosphorylates and regulates chromatin association of the polycomb group protein Bmi1. *J Biol Chem*, 2005, **280** (7): 5178~5187
- 11 Schumacher S, Laass K, Kant S, *et al.* Scaffolding by ERK3 regulates MK5 in development. *EMBO J*, 2004, **23** (24): 4770~4779
- 12 Seternes O M, Mikalsen T, Johansen B, *et al.* Activation of MK5/PRAK by the atypical MAP kinase ERK3 defines a novel signal transduction pathway. *EMBO J*, 2004, **23** (24): 4780~4791
- 13 Stokoe D, Campbell D G, Nakielnny S, *et al.* MAPKAP kinase-2: a novel protein kinase activated by mitogen-activated protein kinase. *EMBO J*, 1992, **11** (11): 3985~3994
- 14 Sithanandam G, Latif F, Duh F M, *et al.* 3pK, a new mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase located in the small cell lung cancer tumor suppressor gene region. *Mol Cell Biol*, 1996, **16** (3): 868~876
- 15 New L, Jiang Y, Zhao M, *et al.* PRAK, a novel protein kinase regulated by the p38 MAP kinase. *EMBO J*, 1998, **17** (12): 3372~3384
- 16 Lopez-Aviles S, Grande M, Gonzalez M, *et al.* Inactivation of the Cdc25 phosphatase by the stress-activated Srk1 kinase in fission yeast. *Mol Cell*, 2005, **17** (1): 49~59
- 17 Abraham R T. MAPKAP kinase-2: three's company at the G(2) checkpoint. *Mol Cell*, 2005, **17** (2): 163~164
- 18 New L, Jiang Y, Han J. Regulation of PRAK subcellular location by p38 MAP kinases. *Mol Biol Cell*, 2003, **14** (6): 2603~2616
- 19 Kotlyarov A, Yannoni Y, Fritz S, *et al.* Distinct cellular functions of MK2. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (13): 4827~4835
- 20 龚小卫, 姜 勇. MAPK 的细胞内定位与激活后移位机制. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30** (4): 509~513
Gong X W, Jiang Y. *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30** (4): 509~513
- 21 Seternes O M, Johansen B, Hegge B, *et al.* Both binding and activation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) play essential roles in regulation of the nucleocytoplasmic distribution of MAPK-activated protein kinase 5 by cellular stress. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (20): 6931~6945
- 22 Shi Y, Kotlyarov A, Laabeta K, *et al.* Elimination of protein kinase MK5/PRAK activity by targeted homologous recombination. *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (21): 7732~7741
- 23 Powell D W, Rane M J, Joughin B A, *et al.* Proteomic identification of 14-3-3zeta as a mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 substrate: role in dimer formation and ligand binding. *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (15): 5376~5387
- 24 Brook M, Tchen C R, Santalucia T, *et al.* Posttranslational regulation of tristetraprolin subcellular localization and protein stability by p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways. *Mol Cell Biol*, 2006, **26** (6): 2408~2418
- 25 Frevel M A, Bakheet T, Silva A M, *et al.* p38 Mitogen-activated protein kinase-dependent and -independent signaling of mRNA stability of AU-rich element-containing transcripts. *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (2): 425~436
- 26 Hitti E, Iakovleva T, Brook M, *et al.* Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 regulates tumor necrosis factor mRNA stability and translation mainly by altering tristetraprolin expression, stability, and binding to adenine/uridine-rich element. *Mol Cell Biol*, 2006, **26** (6): 2399~2407
- 27 Chrestensen C A, Schroeder M J, Shabanowitz J, *et al.* MAPKAP kinase 2 phosphorylates tristetraprolin on *in vivo* sites including Ser178, a site required for 14-3-3 binding. *J Biol Chem*, 2004, **279** (11): 10176~10184
- 28 Hegen M, Gaestel M, Nickerson-Nutter C L, *et al.* MAPKAP kinase 2-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis. *J Immunol*, 2006, **177** (3): 1913~1917
- 29 唐 靖, 刘靖华, 姜 勇. hpc2 研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2004, **31** (10): 874~880
Tang J, Liu J H, Jiang Y. *Prog Biochem Biophys*, 2004, **31** (10): 874~880

Progresses in Mitogen-activated Protein Kinase-activated Protein Kinases*

GONG Xiao-Wei, JIANG Yong**

(Department of Pathophysiology and Key Laboratory of Proteomics of Guangdong Province,
Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways are involved in multiple important cellular responses. To activate their downstream protein kinases by phosphorylation is a crucial manner for MAPK family members to fulfill their physiological functions. Downstream of MAPKs, there exist three structurally related MAPK-activated protein kinases (MAPKAPKs or MKs), i.e., MK2, MK3 and MK5. Once upon activated by MAPKs, MKs signal to different cellular targets, to regulate gene expression at the levels of transcription and translation, control cytoskeleton remodelling and cell cycle, and mediate cell migration and embryonic development. Recently, based on the gene knockout studies, the function divisions among different MK subfamily members are gradually clear, leading to tremendous advancements of our knowledge on MKs.

Key words MAPK-activated protein kinase, mitogen-activated protein kinase, signal transduction

*This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2002CB513005), The National Natural Science Foundation of China (30572151) and Guangdong Provincial Science and Technology Program (A1090202).

**Corresponding author . Tel: 86-20-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

Received: December 19, 2006 Accepted: January 31, 2007