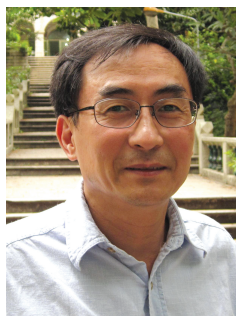


特约综述



应激反应(stress responses)是细胞对不同的环境压力所产生的共同反应。外界感染以及内部病变所引起的应激反应是免疫炎症的重要组成部分。环境压力(致癌因素)所引起的应激反应在肿瘤发生过程中也起着非常重要的作用。本实验室主要关注应激反应在生理病理过程中的作用。运用大规模基因突变和基因敲除的方法寻找关键的基因,并在细胞水平和两种模式生物——小鼠和果蝇上进行验证,然后分析这些基因及它们所介导的信号通道在应激反应中的作用。

<http://life.xmu.edu.cn/hanlab/Index.html>

p38丝裂原活化蛋白激酶的功能与调控机制

庄秋宇 刘俊 韩家淮*

(厦门大学生命科学学院, 厦门 361005)

摘要 丝裂原活化蛋白激酶家族可以在一系列细胞外刺激下调控细胞的行为。作为该家族的四个亚家族之一, p38亚族在许多生理过程中扮演着重要角色。p38信号通路可以在紫外照射、热击、高渗透压、炎症因子、生长因子等细胞外刺激时被激活, 调控细胞分化、细胞周期、炎症反应等多种生理过程。文章重点讨论了p38亚族各个成员的特性、该信号通路的组成部分、调控机制以及生物学功能。另外, 还分析了p38与其他信号通路的联系以及对一些生理过程的影响。

关键词 p38丝裂原活化蛋白激酶; 信号通路; 细胞外刺激

Functions and Mechanisms of the p38 MAP Kinase Pathway

Zhuang Qiuyu, Liu Jun, Han Jiahuai*

(Department of Life sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract The members of the mitogen-activated protein kinase family participate in cellular responses to a wide range of extracellular stimuli. One of the four sub-families, the p38 group MAP kinases, plays a vital role in numerous biological processes. The p38 signaling pathway can be activated in response to many physical, chemical, and biological stresses, including UV light, heat shock, osmotic shock, inflammatory cytokines, and growth factors. The p38 pathway also regulates various physiological processes such as cell differentiation, the cell cycle, and inflammation. This review focuses on the characteristics of each p38 member, the components of the p38 pathway, and the mechanisms and consequences of p38 activation. We also discuss the interplay between the p38 pathway and other signaling pathways.

Key words p38 MAP kinase, signaling pathway, extracellular stimuli

*通讯作者。Tel: 0592-2189390, E-mail: jhan@xmu.edu.cn

*Corresponding author. Tel: +86-592-2189390, E-mail: jhan@xmu.edu.cn

细胞对外界刺激的响应部分是由一系列胞内的激酶以及磷酸酶调控的。这一类酶催化的磷酸化或去磷酸化反应可以调控其下游各个成分的活性、和其他蛋白的相互作用、在细胞内的位置等。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是细胞内执行信号级联放大的一类蛋白质,可以针对许多不同的刺激调控细胞内包括基因表达、细胞分裂、存活、死亡、分化等各个生理过程。MAPKs家族包括ERKs(extracellular signal-regulated kinases)、JNK/SAPK(c-jun N-terminal or stress-activated protein kinases)、ERK5/BMK(ERK/big MAP kinase 1)及p38四个亚家族。每个MAPK的亚家族之间的功能存在着差异。ERKs是主要的生长相关刺激的调控者, JNK在受到高渗透压和强氧化条件等刺激下被激活, ERK5/BMK1调控某些基因的早期表达, p38则可以参与到炎症、细胞生长、细胞分化、细胞周期和细胞死亡等多个生理过程中^[1]。MAPKs的生化特点是在受到某些刺激后, 其苏氨酸和酪氨酸两个位点会被磷酸化从而被激活^[2]。本文对p38信号通路做一个综合介绍。

1 p38丝裂原活化蛋白激酶

第一个发现的p38成员是p38 α , 它是一个分子量为38 kDa的蛋白质, 在受到LPS刺激后其酪氨酸位点被迅速磷酸化^[3]。该蛋白是吡啶咪唑类药物的作用靶点, 在受到LPS刺激的单核细胞中该类药物可以抑制白介素1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子的产生^[4]。另外, 该蛋白能够在细胞受到热击、亚硝酸盐或IL-1作用时激活MAPK活化蛋白激酶2(MAPK-activated protein kinase 2, MK2)^[5-6]。另外三个p38 α 的同源物也陆续被发现, 他们是p38 β 、p38 γ (SAPK3、ERK6)和p38 δ (SAPK4)^[1]。这四个p38家族的成员由不同的基因编码, 在不同的组织中的表达也不同。p38 α 和p38 β 几乎在所有的组织表达; p38 γ 主要存在于肌肉组织; p38 δ 主要在睾丸、胰腺和小肠中表达^[7-11]。这些成员的作用底物有部分重叠, 但各自也有其特异性的底物。所有的p38成员都具有苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸(Thr-Gly-Tyr, TGY)双位点磷酸化模块。序列比对说明每个p38成员之间都有60%左右的相似性, 而与其他MAPK家族的成员的相似性仅40%~45%^[12]。

用X光晶体衍射的方法已经探明p38 α 的结构。就像其他MAPKs一样, p38 α 的结构由两个裂片组成, 两者之间有一个催化沟^[13]。p38 α 可以与包括SB203580在内的抑制物和包括MK2在内的作用底物共结晶^[14-15], 这些工作为理解p38 α 的功能和性质提供了非常有用的信息。p38 β 的三维结构与p38 α 高度相似, 但是在N端和C端结构域的相对方向上不同, 这种不同导致p38 β 的ATP结合区的尺寸减小, 使得p38 α 和p38 β 在对底物的选择上有所不同^[16]。p38 γ 的磷酸化结构也已经被确定, 其活化环的构型与活化的ERK2非常相似, 但与其他MAPKs不同, 被激活的p38 γ 在溶液或晶体状态下仍保持单体形式^[17]。

p38是进化上非常保守的蛋白激酶, 它的同源物存在于酵母(Hog1 & Spc/Sty1)、果蝇、线虫(pmk-1)等低等生物种^[18-20]。

2 p38信号通路的激活

2.1 细胞外刺激

在酵母中, Hog1和Spc/Sty1信号通路渗透压的调节以及细胞周期有关^[21]。哺乳动物中p38信号通路也有相似的作用, 在受到像紫外照射、热击、高渗透压、炎症因子、生长因子等细胞外刺激时被激活^[4,22]。p38 α 的活化不仅与刺激有关, 还与细胞的类型有关^[23-24]。虽然p38的四个成员有着很类似的激活方式, 但是被激活的水平是不同的。另外, p38的活化还受到很多不同的调控蛋白的影响^[25]。

2.2 经典的p38信号通路的激活方式

几乎在所有的不良刺激的作用下, p38活化环上的苏氨酸和酪氨酸两个位点都会被MAPK激酶(MAP kinase kinases, MKKs)双磷酸化, 从而被激活^[22]。两种发挥该作用的主要的MKKs是MKK3和MKK6, 它们之间具有80%的同源性。MKK6可以磷酸化p38的四个成员, 而MKK3则不能磷酸化p38 β , 只能磷酸化p38 α 、p38 γ 和p38 δ ^[25]。另外, p38 α 和p38 δ 在某些特定类型的细胞中可以被JNK上游的激酶MKK4磷酸化^[10]。

MKKs的激活需要其活化环上两个保守的丝氨酸和苏氨酸位点的双磷酸化。在上游激活MKKs的MAPK激酶的激酶(MAP kinase kinase kinases, MAP3Ks)的种类很多, 现在发现的有ASK1、DLK、TAK1、MLK3、MEKK3/4、ZAK1等^[26-31]。这些MAP3Ks

在大多数情况下会导致p38和JNK信号通路同时活化,但是在某些刺激的作用下也存在着p38或JNK被单独激活的例子^[32]。

在上游,调控MAP3Ks网络更加复杂,其调控蛋白包括Rho家族的小G蛋白以及与泛素化有关的蛋白等。复杂的MAP3Ks调控机制使得p38通路能够对许多不同的刺激做出响应,并且将该通路与其他信号通路整合起来(图1)。

Rho家族的小G蛋白Rac1和Cdc42都参与到p38上游的调控过程中。Rac1可以与MEKK1或MLK1结合,而Cdc42只能与MLK1结合,这种结合作用能通过MAP3Ks激活p38^[28,33]。另外,Rac1和Cdc42还能通过与PAKs结合激活p38^[34]。

属于E3泛素连接酶的TNF受体相关分子(TNF receptor-associated factor, TRAF)家族可以激活TAK1,从而在某些细胞因子作用下在上游激活p38信号通路。TRAF6发生自泛素化后可以导致TAK1以及下游一系列激酶的活化^[35-36]。

TRAF家族激活MAP3Ks的其中一种机制与TNF受体家族中的CD40有关。TRAF2、TRAF3以及Ubc13、c-IAP1/2、NEMO等许多相关的蛋白质与CD40结合形成复合物,并激活MAP3Ks,而更下游的蛋白激酶的激活则被延迟。c-IAP1/2诱导TRAF3降解后,该复合体从受体上转移到胞浆内,才激活下游信号的产生^[37]。这很好地说明了MAP3Ks的激活是受到非常复杂的网络的调控的。

2.3 非经典的p38信号通路的激活方式

以上所述的经典的p38信号通路的激活方式是通过p38在苏氨酸和酪氨酸位点上被MKKs双磷酸化发生的。但是p38 α 的激活还存在着非经典的机制。该机制与TAK1结合蛋白1(TAK1-binding protein1, TAB1)有关。TAB1和p38 α 结合,导致p38 α 在Thr180和Tyr182发生自磷酸化,从而激活p38 α ^[38]。这种激活机制是传统的MAPKs级联传导途径的一个重要补充。该过程可以发生在LPS、TNF以及CpG刺激的B细胞中,生理状况下可以在心肌缺血以及树突状细胞成熟的过程时发生^[39-41]。

另一种p38通路的非经典的激活方式发生在T细胞中。在TCR激活的T细胞中,p38 α 以及p38 β 的Tyr323被ZAP-70磷酸化,从而导致其Thr180和Tyr182上的自磷酸化,继而导致该信号通路被激活^[42]。该过程是Th1行使其功能所必需的^[42-43]。

3 p38信号通路的调控

3.1 p38信号通路的抑制

通过提高靶向活化环上苏氨酸和酪氨酸位点的磷酸酶的活性,可以达到抑制p38信号通路的作用,这些磷酸酶包括丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶PP2A和PP2C以及酪氨酸蛋白激酶STEP、HePTP、PTP-SL等^[44-47]。当p38信号通路处于活化状态时,提高这些磷酸酶的活性可以使p38处于单磷酸化形式,使得该通路受到抑制。当p38 α 在Thr180位点单磷酸化时,保持一定的活性,但是比在Thr180和Tyr182两个位点双磷酸化时的活性低十到二十倍。如果在Tyr182单磷酸化,则激酶完全没有活性。以上证据说明在p38 α 的Thr180的磷酸化对于其催化活性是必需的,而Tyr182可能更多的和识别底物等功能有关^[48]。

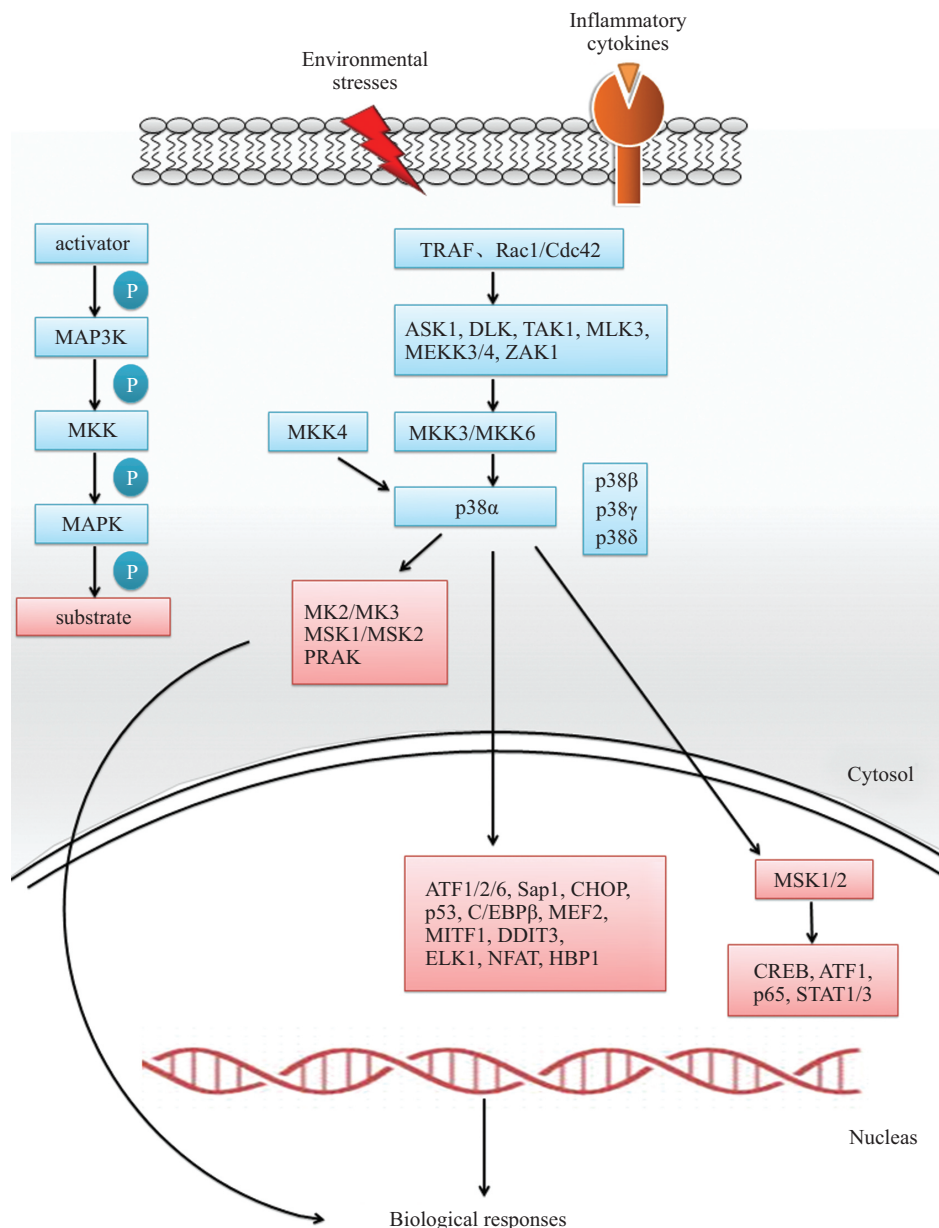
MAPK磷酸酶(MAPK phosphatases, MKPs)能同时去磷酸化活化的p38上的苏氨酸和酪氨酸上的磷酸基团,因此也是p38的下调蛋白。一些可以激活p38活性的刺激可以同时提高MKPs的活性,这可能是一种限制p38活性过高的负反馈调节机制^[49]。

3.2 骨架蛋白对p38信号通路的调控

除了磷酸化和去磷酸化形式的调控之外,还存在其他形式的调控机制。骨架蛋白(scaffolding proteins)参与到p38信号通路的调控中。例如,MEKK3渗透感受骨架蛋白(osmosensing scaffold for MEKK3, OSM)可以与肌动蛋白Rac、p38上游的激酶MEKK3和MKK3形成复合物,从而调节p38的活性,对高渗透压的环境压力做出反应^[50]。JNK相互作用蛋白(JNK-interacting protein, JIP)家族同样也是一类骨架蛋白,该家族中的JIP1/2/3都可以与JNK信号通路中的成员相互作用并对该通路起到正向作用,但是其第四个成员JIP4并不能激活JNK信号通路,而是可以通过MKK3和MKK6激活p38信号通路,因此成为p38的一个调节方式^[51]。

3.3 p38信号通路的其他调控方式

对p38上游蛋白的调控也是一种调控p38信号的机制,其中包括对MKKs在翻译水平以及蛋白水平的调控。例如,有文献报道四种microRNA能在持续增殖的细胞中抑制MKK4的翻译,从而通过抑制p38来减慢细胞衰老现象的发生^[52]。另外,JNK的底物之一Itch在一定的刺激下会泛素化MKK4,从而促进MKK4的降解^[53]。c-Abl上调p38活性的功能与其



许多不同的刺激,例如炎症因子、不同的环境压力等都会通过激酶与激酶之间的级联反应激活p38家族成员。活化的p38家族的成员能通过磷酸化下游的蛋白激酶、转录因子以及胞浆蛋白等底物调控细胞做出各种不同的响应。

Different stimuli such as inflammatory cytokines or environmental stresses can activate p38 MAPKs through kinase cascades. The activated p38 group members can regulate a number of downstream targets, including protein kinases, cytosolic substrates and transcription factors to mediate cellular responses to the stimuli.

图1 p38信号通路

Fig.1 The p38 MAPK pathway

酪氨酸激酶活性无关,而是通过提高MKK6的稳定性达到的^[54]。另外,对MKK6活化环上的丝氨酸和苏氨酸位点乙酰化能抑制其激酶活性,从而下调p38的活性^[55]。

除了MAPK标志性的苏氨酸和酪氨酸同步磷酸化外, Thr123位点的磷酸化也可以调节p38的活性,

但是属于负调控的范畴。GRK2可以磷酸化p38α的 Thr123, 从而使其与上游MKK6的相互作用减弱, 不能被正常磷酸化, 因此下调了该通路的活性^[56]。

4 p38的下游底物

p38的下游底物范围非常广。这些底物参与到很多过程中, 包括基因转录、染色质重塑、蛋白质

降解和定位、细胞内吞、细胞凋亡以及细胞迁移等。

4.1 作为蛋白激酶的p38磷酸化底物

被p38信号通路激活的蛋白激酶参与到各个不同层次的基因调控中。

发现的第一个p38的底物是MAPK活化蛋白激酶(MAPK-activated protein kinase, MK)2。与它同家族的MK3同样也是p38的下游底物。MK2的磷酸化底物的范围非常广,包括与细胞骨架结合的蛋白如Hsp25/27^[57]、mRNA结合蛋白如TTP^[58]、与DNA损伤与修复有关的蛋白如Cdc25B/C^[59]、以及一系列转录因子E47、ER81、SRF^[60]和CREB^[61]等。由于识别磷酸化位点的结构域非常类似, MK3的磷酸化底物与MK2基本相同,并且具有相似的生物学功能,只是其表达量及激酶活性要低得多^[62]。另外, MK2可以通过调控TNF α 等炎症因子的mRNA上游的ARE元件来提高细胞炎症因子的表达^[63]。

丝裂原和应力活化激酶(mitogen-and stress-activated kinase, MSK)1/2也是p38的直接作用底物^[64],主要通过诱导染色质重塑或激活转录因子来诱导基因表达从而响应各种细胞外刺激。MSK1和MSK2可以通过磷酸化激活CREB、ATF1、p65和STAT 1/3等一系列转录因子,另外可以磷酸化核小体蛋白H3等与染色质形态有关的蛋白^[65]。在受到LPS刺激的骨髓细胞中,与炎症反应有关的一些基因,包括IL-6、IL-8、IL-12p40和MCP-1,它们启动子上游的组蛋白H3被MSKs磷酸化后活性提高,从而提高了转录效率^[66]。另外,组蛋白H3被MSKs磷酸化后还使染色体更加松弛,有利于紫外诱导的DNA断裂时细胞核内剪切修复因子的工作^[67]。

MAPK相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(MAPK interacting serine/threonine kinase 1, MNK1)同样也是p38的底物,其功能主要是通过磷酸化eIF4E来启动蛋白质的合成^[68]。

p38调节/活化蛋白激酶(p38 regulated/activated kinase, PRAK/MK5)也是p38下游的激酶,可以磷酸化下游底物蛋白Hsp27。PRAK作为p53的上游激酶,参与调控了细胞衰老这一生物学过程^[69]。PRAK还可以磷酸化小G蛋白Rheb从而参与mTOR信号通路的调节^[70]。

4.2 位于核内的p38磷酸化底物

在不同刺激的作用下p38会磷酸化并激活不同

的转录因子,包括ATF 1/2/6、Sap1、CHOP、p53、C/EBP β 、MEF2C、MEF2A、MITF1、DDIT3、ELK1、NFAT以及HBP1等^[71]。顺式转录元件AP-1在p38激活转录因子的调控机制中非常重要。例如, ATF-2可以与Jun家族的转录因子形成异二聚体,从而与AP-1结合,调控下游基因的表达。p38还可以磷酸化Sap-1a,通过c-fos对AP-1进行调控^[72]。转录因子HBP1同样也是p38的磷酸化底物,抑制p38的活性会降低HBP1的表达量,而HBP1与细胞周期在G₁期的阻滞有关^[73]。

除了一系列转录因子外,在核内还存在其他的p38的磷酸化底物。例如,在紫外照射下, p38信号通路迅速活化,通过磷酸化DDB2促进其泛素化降解,而DDB2的降解有利于招募修复DNA损伤所必需的XPC,使得DNA修复过程持续进行^[67]。

p38还能通过磷酸化细胞核内的蛋白质来调控染色质重塑的过程。p38可以磷酸化PcG蛋白家族的RNF2,磷酸化的RNF2能通过调节某些转录因子的表达和乙酰化组蛋白H2B参与到染色质重塑的过程中^[74]。另外, p38可以磷酸化p18Hamlet从而增强其稳定性。p18Hamlet是SRCAP的一个亚基,可以通过组蛋白H2A参与到染色体重塑的过程中^[75]。p38还能磷酸化参与到染色质重塑过程的SWI-SNF复合体中的亚基BAF60^[76]。这些结果表明,来自于p38的信号可以转变为染色质结构上的变化,从而激活细胞增殖分化等过程中的相关基因的表达。

4.3 细胞质内的p38磷酸化底物

细胞质内也存在许多p38的磷酸化底物,其功能非常丰富。其中包括cPLA2^[77]、Stathmin^[78]、NHE-1^[79]、Cdc25B^[80]、tau^[81]等,它们在细胞迁移、离子交换、细胞周期等生理过程的调控中起到了重要作用。

4.4 不依赖于p38激酶活性的功能

p38的功能大多与磷酸化含有Ser-Pro或Thr-Pro的结构模体的底物有关,但是有工作证明p38还可以磷酸化其他结构上的位点^[82]。另外, p38还具有与其激酶活性无关的功能。一个例子是,在裂殖酵母中p38的同源物Spc1可以在Arf1结合到染色体上时调节Atf介导的染色体重组,而这种调节方式是不需要Spc1对Atf1的磷酸化的^[83]。另外,出芽酵母中p38的同源物Hog1可以不通过磷酸化调控RNA聚合酶II的活性^[84]。在哺乳动物细胞中, p38 α 对有丝分裂过程的调控也与其激酶活性无关^[85]。类似

的, p38 γ 也具有与磷酸化无关的功能^[86]。另外, p38还能通过与氧连N-乙酰葡萄糖胺转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)的C端结合而不是磷酸化来对抗局部贫血或衰老过程中发生的大脑葡萄糖供应不足的情况^[87]。

总的来说, p38可以和某些蛋白结合, 不通过磷酸化就调节它们的功能, 可能的机制包括改变构型、影响亚细胞定位或者与其他结合蛋白竞争等。

4.5 p38在细胞内的定位

由于细胞内p38的底物非常丰富, 分布的位置也很广泛, 因此, 对于p38在细胞内的分布存在着争议。与其他MAPKs不同, p38 α 没有核定位信号, 未受刺激的情况下在细胞核和胞浆中都有分布。但是在受到刺激的细胞中p38的分布有着不同的解释。有证据证明, 在受到紫外照射后, p38从胞浆转移到核周边区域^[22]; 但是有其他工作发现, 被激活的p38 α 主要积累在胞质内^[88]。由于不同的刺激会导致p38对不同的底物起作用, 因此可能的解释是p38在细胞内的分布与特定的刺激和在该刺激下的作用底物的位置有关。

最近的一项工作认为, p38 α 入核的定位可能与对细胞周期的调控和DNA修复有关。当DNA受到损伤时, p38会转移入核, 并启动G₂/M期检测点, 促进DNA的修复^[89]。

5 p38信号通路与其他信号通路之间的交叉联系

信号通路之间的交叉与相互联系在细胞调控的过程中非常常见, 这对于维持细胞内稳态起到了重要作用。不同的MAPK通路之间这样例子有许多。p38信号通路对ERK1/2通路起到了抑制作用。p38通路的信号可以通过PP2A使ERK1/2通路迅速失活, 另外p38 α 和p38 δ 还可以直接与ERK1/2结合导致其去磷酸化而失去活性^[90]。p38和JNK的上游有很多相同的调节因子, 因此可以被许多相同的刺激激活。在下游二者也有重叠的地方, 例如都可以激活AP-1的转录活性。但是二者之间也存在着相反的效果, 例如调节心肌细胞肥大、CD95诱导的Jurkat细胞凋亡以及老鼠肝癌模型等过程。另外有证据表明p38信号通路在某些情况下能对JNK通路的活性产生副调控的作用^[91]。

p38通路可以正向调控NF- κ B的活性, 其机制

包括磷酸化NF- κ B上游的组蛋白H3^[66], 以及影响IKK或者p65的活性^[92]。另外, NF- κ B和p38都受到Wip1的负调控, 这也间接地说明了二者之间的协同作用^[93-94]。

p38和Akt信号通路之间也有联系。Akt可以通过磷酸化ASK1抑制p38 α 的活性^[95], 而p38 α 通过调节caveolin-1和PP2A的相互作用降低Akt的活性^[96]。

6 p38的抑制剂及在临床上的作用

p38抑制剂的研究非常丰富。吡啶咪唑类药物, 最常见的像SB203580, 是第一类被发现的p38的抑制剂。其原理是竞争性地结合在ATP结合口袋上, 在研究p38的功能的过程中被广泛地使用^[97]。在低剂量的情况下, 此类抑制剂会抑制p38 α 和p38 β 而不会抑制p38 γ 和p38 δ ^[98]。这种特异性可能与抑制剂和ATP结合口袋附近的几个氨基酸的相互作用有关。p38 α 和p38 β 上102位的苏氨酸在p38 γ 和p38 δ 中被替换为甲硫氨酸, 因而不能被SB203580抑制。另外, 在较高剂量时SB203580还可以作用于其他的蛋白质^[99-100]。

近几年发现了一大批结构不同的p38的抑制剂, 大部分的抑制剂都是ATP的竞争物, 但也有一类新的抑制剂, 例如BIRB796, 是通过重新改变p38激酶的构型来抑制ATP结合的^[101]。另外, 对p38 α 晶体结构的研究发现其C端含有一个帽子结构, 该结构域特异性地存在于MAPK家族和CDK家族中, 具有较好的延展性, 可以结合不同形状的化合物。由于ATP结合口袋在不同的激酶上的结构非常类似, 因此该帽子结构可能可以作为一个潜在的靶点, 提高抑制剂靶向的准确性^[102]。

目前, 已经发现了一系列p38的抑制剂, 现在的困难在于应该如何正确地在临床上使用。虽然p38 α 的抑制剂在实验动物模型上有着很好的抗炎症的作用, 但是在临床实验上却遇到失败, 主要是因为这些药物的使用会造成肝脏和神经等组织的问题^[103]。这种毒性可能是由于p38 α 广泛的生物学功能造成的。最近一类靶向p38 γ 的抑制物Esbriet在欧洲得到批准, 该药是最先被批准的针对自发性肺纤维化的药物之一^[104]。

7 p38的生理学功能

7.1 p38在细胞分化中的作用

p38在成肌细胞向肌小管分化的过程中起到了重

要作用。p38 α 和p38 β 可以在转录、染色质重塑、mRNA代谢等多个层次上调节肌肉细胞分化的过程^[105]。另外, p38 α 还在晚期抑制肌肉细胞的分化^[106-107]。p38 γ 在骨骼肌细胞中表达量较高, 在骨骼肌细胞的分化中扮演的重要角色^[108]。p38 σ 则能在角化细胞的分化过程中调节外皮蛋白的活性^[109]。

p38还可以影响其他的分化过程, 例如骨髓细胞前体向破骨细胞分化的早期^[110]、脂肪细胞的形成过程^[111]、肠上皮细胞的分化过程^[112]等。

7.2 p38在细胞迁移中的作用

被激活的p38 α 可以在许多系统中释放趋化信号来调控细胞的迁移。例如嗜中性粒细胞^[113]、血管平滑肌细胞^[114]、肥大细胞^[115]、神经细胞^[116]、上皮细胞^[117]等的迁移过程。但是p38家族的其他三个成员则没有该功能。p38 α 对细胞迁移能力的调控与其对细胞骨架的作用以及一些相关基因的表达有关。

7.3 p38在细胞周期调控中的作用

p38调控了细胞周期的各个时期。p38 α 参与到G₁期和G₂/M期的调控中^[73,118]。p38 α 还能在纺锤体被破坏时使M期停滞^[119]。另外, p38 α 和p38 γ 还参与到紫外诱导的G₂期的停滞过程中^[120]。

7.4 p38与炎症反应的关系

p38信号通路与炎症之间有着很强的联系, 风湿性关节炎、慢性肠炎等都与p38信号通路的调控相关。激活的p38通路可以促进促炎症因子IL-10 β 、TNF- α 和IL-6等的产生^[121], 以及COX-2、iNOS、VCAM-1等一系列与炎症反应有关的蛋白分子的表达^[122-123]。另外, p38还能促进GM-CSF、EPO、CSF和CD40这些免疫细胞的增殖和分化^[124]。p38对炎症反应的调控主要反映对相关基因转录前水平的调控上。这些基因大多在其3'UTR上有相同的ARE反应元件, 该元件的作用是缩短mRNA的半衰期, 并有可能阻断mRNA的翻译过程。已经有报道称细胞因子mRNA上的ARE反应元件与p38调节炎症反应的功能有关。

7.5 p38与癌症的关系

p38信号通路可以通过对细胞周期以及各个检测点的调控来影响癌症的发生。在紫外照射、纺锤体受损等刺激的作用下, p38通路被激活, 通过其下游底物磷酸化Cdc25A/B/C, 从而达到控制细胞周期检测点、保持基因组完整性的作用^[80]。p38信号

通路还参与到成纤维细胞的接触抑制中, 抑制肿瘤的发生^[125]。另外p38还可以通过p53、PRAK等调节RAS的活性, 通过激活细胞衰老的过程来抑制肿瘤的生长^[126]。因此, p38信号通路具有一定的抑癌的功能, 这为临床研究提供了新的思路。

8 结论和展望

虽然在本篇综述中没有罗列出所有关于p38信号通路的信息, 但是仍然可以看出p38是细胞内一个非常重要的信息传递媒介。在不同的刺激的作用下, 信号通过磷酸化的级联反应传递给p38, 而p38可以通过磷酸化或者非磷酸化的方式激活下游的蛋白, 从而使细胞做出合适的响应。p38信号通路参与到炎症反应、细胞周期、细胞分化等多个生理过程中, 在不同类型的细胞中执行着不同的功能。

目前对于p38的结构与功能了解的已经比较清楚, 但是仍然有一些问题有待解决。p38家族的四个成员是否存在功能上的分配还不清楚, 在各种生理或病理过程中与之相关的信号网络的调控和整合过程还不够清晰, 其亚细胞定位所决定的具体功能问题也没有解决。可以预期随着各种研究的进展这些问题会逐一得到解决, 已知的p38的各种功能也将逐渐被运用到临床。

参考文献 (References)

- 1 Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: Activation and function. *Cell Signal* 2000; 12(1): 1-13.
- 2 Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002; 298(5600): 1911-2.
- 3 Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265(5173): 808-11.
- 4 Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, *et al.* A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* 1994; 372(6508): 739-46.
- 5 Rouse J, Cohen P, Trigon S, Morange M, Alonso-Llamazares A, Zamanillo D, *et al.* A novel kinase cascade triggered by stress and heat shock that stimulates MAPKAP kinase-2 and phosphorylation of the small heat shock proteins. *Cell* 1994; 78(6): 1027-37.
- 6 Freshney NW, Rawlinson L, Guesdon F, Jones E, Cowley S, Hsuan J, *et al.* Interleukin-1 activates a novel protein kinase cascade that results in the phosphorylation of Hsp27. *Cell* 1994; 78(6): 1039-49.
- 7 Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner JA, Lin S, *et al.* Characterization of the structure and function of a new mitogen-activat-

- ed protein kinase (p38beta). *J Biol Chem* 1996; 271(30): 17920-6.
- 8 Lechner C, Zahalka MA, Giot JF, Moller NP, Ullrich A. ERK6, a mitogen-activated protein kinase involved in C2C12 myoblast differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(9): 4355-9.
- 9 Li Z, Jiang Y, Ulevitch RJ, Han J. The primary structure of p38 gamma: A new member of p38 group of MAP kinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228(2): 334-40.
- 10 Jiang Y, Gram H, Zhao M, New L, Gu J, Feng L, *et al.* Characterization of the structure and function of the fourth member of p38 group mitogen-activated protein kinases, p38delta. *J Biol Chem* 1997; 272(48): 30122-8.
- 11 Kumar S, McDonnell PC, Gum RJ, Hand AT, Lee JC, Young PR. Novel homologues of CSBP/p38 MAP kinase: Activation, substrate specificity and sensitivity to inhibition by pyridinyl imidazoles. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235(3): 533-8.
- 12 Hanks SK, Hunter T. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: Kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J* 1995; 9(8): 576-96.
- 13 Wilson KP, Fitzgibbon MJ, Caron PR, Griffith JP, Chen W, McCaffrey PG, *et al.* Crystal structure of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996; 271(44): 27696-700.
- 14 Wroblewski ST, Doweyko AM. Structural comparison of p38 inhibitor-protein complexes: A review of recent p38 inhibitors having unique binding interactions. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(10): 1005-16.
- 15 ter Haar E, Prabhakar P, Liu X, Lepre C. Crystal structure of the p38 alpha-MAPKAP kinase 2 heterodimer. *J Biol Chem* 2007; 282(13): 9733-9.
- 16 Patel SB, Cameron PM, O'Keefe SJ, Frantz-Wattley B, Thompson J, O'Neill EA, *et al.* The three-dimensional structure of MAP kinase p38beta: Different features of the ATP-binding site in p38beta compared with p38alpha. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2009; 65(Pt 8): 777-85.
- 17 Bellon S, Fitzgibbon MJ, Fox T, Hsiao HM, Wilson KP. The structure of phosphorylated p38gamma is monomeric and reveals a conserved activation-loop conformation. *Structure* 1999; 7(9): 1057-65.
- 18 Han SJ, Choi KY, Brey PT, Lee WJ. Molecular cloning and characterization of a *Drosophila* p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1998; 273(1): 369-74.
- 19 Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. An osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259(5102): 1760-3.
- 20 Kim DH, Feinbaum R, Alloing G, Emerson FE, Garsin DA, Inoue H, *et al.* A conserved p38 MAP kinase pathway in *Caenorhabditis elegans* innate immunity. *Science* 2002; 297(5581): 623-6.
- 21 Shiozaki K, Russell P. Conjugation, meiosis, and the osmotic stress response are regulated by Spc1 kinase through Atf1 transcription factor in fission yeast. *Genes Dev* 1996; 10(18): 2276-88.
- 22 Raingeaud J, Gupta S, Rogers JS, Dickens M, Han J, Ulevitch RJ, *et al.* Pro-inflammatory cytokines and environmental stress cause p38 mitogen-activated protein kinase activation by dual phosphorylation on tyrosine and threonine. *J Biol Chem* 1995; 270(13): 7420-6.
- 23 Sweeney G, Somwar R, Ramlal T, Volchuk A, Ueyama A, Klip A. An inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase prevents insulin-stimulated glucose transport but not glucose transporter translocation in 3T3-L1 adipocytes and L6 myotubes. *J Biol Chem* 1999; 274(15): 10071-8.
- 24 Heidenreich KA, Kummer JL. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase by insulin in cultured fetal neurons. *J Biol Chem* 1996; 271(17): 9891-4.
- 25 Enslen H, Raingeaud J, Davis RJ. Selective activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase isoforms by the MAP kinase kinases MKK3 and MKK6. *J Biol Chem* 1998; 273(3): 1741-8.
- 26 Moriguchi T, Kuroyanagi N, Yamaguchi K, Gotoh Y, Irie K, Kano T, *et al.* A novel kinase cascade mediated by mitogen-activated protein kinase kinase 6 and MKK3. *J Biol Chem* 1996; 271(23): 13675-9.
- 27 Ichijo H, Nishida E, Irie K, ten Dijke P, Saitoh M, Moriguchi T, *et al.* Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science* 1997; 275(5296): 90-4.
- 28 Hirai S, Katoh M, Terada M, Kyriakis JM, Zon LI, Rana A, *et al.* 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): 15167-73.
- 29 Ubada M, Wang XZ, Zinszner H, Wu I, Habener JF, Ron D. Stress-induced binding of the transcriptional factor CHOP to a novel DNA control element. *Mol Cell Biol* 1996; 16(4): 1479-89.
- 30 Cuenda A, Dorow DS. Differential activation of stress-activated protein kinase kinases SKK4/MKK7 and SKK1/MKK4 by the mixed-lineage kinase-2 and mitogen-activated protein kinase kinase (MKK) kinase-1. *Biochem J* 1998; 333(Pt 1): 11-5.
- 31 Takekawa M, Posas F, Saito H. A human homolog of the yeast Ssk2/Ssk22 MAP kinase kinase kinases, MTK1, mediates stress-induced activation of the p38 and JNK pathways. *EMBO J* 1997; 16(16): 4973-82.
- 32 Ogura M, Kitamura M. Oxidant stress incites spreading of macrophages via extracellular signal-regulated kinases and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol* 1998; 161(7): 3569-74.
- 33 Tibbles LA, Ing YL, Kiefer F, Chan J, Iscove N, Woodgett JR, *et al.* MLK-3 activates the SAPK/JNK and p38/RK pathways via SEK1 and MKK3/6. *Embo J* 1996; 15(24): 7026-35.
- 34 Zhang S, Han J, Sells MA, Chernoff J, Knaus UG, Ulevitch RJ, *et al.* Rho family GTPases regulate p38 mitogen-activated protein kinase through the downstream mediator Pak1. *J Biol Chem* 1995; 270(41): 23934-6.
- 35 Yamashita M, Fatyol K, Jin C, Wang X, Liu Z, Zhang YE. TRAF6 mediates Smad-independent activation of JNK and p38 by TGF-beta. *Mol Cell* 2008; 31(6): 918-24.
- 36 Sorrentino A, Thakur N, Grimsby S, Marcussen A, von Bulow V, Schuster N, *et al.* The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner. *Nat Cell Biol* 2008; 10(10): 1199-207.
- 37 Matsuzawa A, Tseng PH, Vallabhapurapu S, Luo JL, Zhang W, Wang H, *et al.* Essential cytoplasmic translocation of a cytokine receptor-assembled signaling complex. *Science* 2008; 321(5889): 663-8.

- 38 Ge B, Gram H, Di Padova F, Huang B, New L, Ulevitch RJ, *et al.* MAPKK-independent activation of p38alpha mediated by TAB1-dependent autophosphorylation of p38alpha. *Science* 2002; 295(5558): 1291-4.
- 39 Tanno M, Bassi R, Gorog DA, Saurin AT, Jiang J, Heads RJ, *et al.* Diverse mechanisms of myocardial p38 mitogen-activated protein kinase activation: evidence for MKK-independent activation by a TAB1-associated mechanism contributing to injury during myocardial ischemia. *Circ Res* 2003; 93(3): 254-61.
- 40 Li J, Miller EJ, Ninomiya-Tsuji J, Russell RR 3rd, Young LH. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart. *Circ Res* 2005; 97(9): 872-9.
- 41 Matsuyama W, Faure M, Yoshimura T. Activation of discoidin domain receptor 1 facilitates the maturation of human monocyte-derived dendritic cells through the TNF receptor associated factor 6/TGF-beta-activated protein kinase 1 binding protein 1 beta/p38 alpha mitogen-activated protein kinase signaling cascade. *J Immunol* 2003; 171(7): 3520-32.
- 42 Salvador JM, Mittelstadt PR, Guszczynski T, Copeland TD, Yamaguchi H, Appella E, *et al.* Alternative p38 activation pathway mediated by T cell receptor-proximal tyrosine kinases. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 390-5.
- 43 Jirmanova L, Sarma DN, Jankovic D, Mittelstadt PR, Ashwell JD. Genetic disruption of p38alpha Tyr323 phosphorylation prevents T-cell receptor-mediated p38alpha activation and impairs interferon-gamma production. *Blood* 2009; 113(10): 2229-37.
- 44 Takekawa M, Maeda T, Saito H. Protein phosphatase 2Calpha inhibits the human stress-responsive p38 and JNK MAPK pathways. *EMBO J* 1998; 17(16): 4744-52.
- 45 Ogata M, Oh-hora M, Kosugi A, Hamaoka T. Inactivation of mitogen-activated protein kinases by a mammalian tyrosine-specific phosphatase, PTPBR7. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256(1): 52-6.
- 46 Avdi NJ, Malcolm KC, Nick JA, Worthen GS. A role for protein phosphatase-2A in p38 mitogen-activated protein kinase-mediated regulation of the c-Jun NH(2)-terminal kinase pathway in human neutrophils. *J Biol Chem* 2002; 277(43): 40687-96.
- 47 Zhou B, Wang ZX, Zhao Y, Brautigan DL, Zhang ZY. The specificity of extracellular signal-regulated kinase 2 dephosphorylation by protein phosphatases. *J Biol Chem* 2002; 277(35): 31818-25.
- 48 Zhang YY, Mei ZQ, Wu JW, Wang ZX. Enzymatic activity and substrate specificity of mitogen-activated protein kinase p38alpha in different phosphorylation states. *J Biol Chem* 2008; 283(39): 26591-601.
- 49 Owens DM, Keyse SM. Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases. *Oncogene* 2007; 26(22): 3203-13.
- 50 Uhlik MT, Abell AN, Johnson NL, Sun W, Cuevas BD, Lobel-Rice KE, *et al.* Rac-MEKK3-MKK3 scaffolding for p38 MAPK activation during hyperosmotic shock. *Nat Cell Biol* 2003; 5(12): 1104-10.
- 51 Kelkar N, Standen CL, Davis RJ. Role of the JIP4 scaffold protein in the regulation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways. *Mol Cell Biol* 2005; 25(7): 2733-43.
- 52 Marasa BS, Srikantan S, Masuda K, Abdelmohsen K, Kuwano Y, Yang X, *et al.* Increased MKK4 abundance with replicative senescence is linked to the joint reduction of multiple microRNAs. *Sci Signal* 2009; 2(94): ra69.
- 53 Ahn YH, Kurie JM. MKK4/SEK1 is negatively regulated through a feedback loop involving the E3 ubiquitin ligase itch. *J Biol Chem* 2009; 284(43): 29399-404.
- 54 Galan-Moya EM, Hernandez-Losa J, Aceves Luquero CI, de la Cruz-Morcillo MA, Ramirez-Castillejo C, Callejas-Valera JL, *et al.* c-Abl activates p38 MAPK independently of its tyrosine kinase activity: Implications in cisplatin-based therapy. *Int J Cancer* 2008; 122(2): 289-97.
- 55 Mukherjee S, Keitany G, Li Y, Wang Y, Ball HL, Goldsmith EJ, *et al.* Yersinia YopJ acetylates and inhibits kinase activation by blocking phosphorylation. *Science* 2006; 312(5777): 1211-4.
- 56 Peregrin S, Jurado-Pueyo M, Campos PM, Sanz-Moreno V, Ruiz-Gomez A, Crespo P, *et al.* Phosphorylation of p38 by GRK2 at the docking groove unveils a novel mechanism for inactivating p38MAPK. *Curr Biol* 2006; 16(20): 2042-7.
- 57 Kotlyarov A, Yannoni Y, Fritz S, Laass K, Telliez JB, Pitman D, *et al.* Distinct cellular functions of MK2. *Mol Cell Biol* 2002; 22(13): 4827-35.
- 58 Stoecklin G, Stubbs T, Kedersha N, Wax S, Rigby WF, Blackwell TK, *et al.* MK2-induced tristetraprolin:14-3-3 complexes prevent stress granule association and ARE-mRNA decay. *Embo J* 2004; 23(6): 1313-24.
- 59 Manke IA, Nguyen A, Lim D, Stewart MQ, Elia AE, Yaffe MB. 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.
- 60 Kotlyarov A, Gaestel M. Is MK2 (mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2) the key for understanding post-transcriptional regulation of gene expression? *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 959-63.
- 61 Tan Y, Rouse J, Zhang A, Cariati S, Cohen P, Comb MJ. FGF and stress regulate CREB and ATF-1 via a pathway involving p38 MAP kinase and MAPKAP kinase-2. *Embo J* 1996; 15(17): 4629-42.
- 62 Ronkina N, Kotlyarov A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Hitti E, Milarski K, *et al.* The mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinases MK2 and MK3 cooperate in stimulation of tumor necrosis factor biosynthesis and stabilization of p38 MAPK. *Mol Cell Biol* 2007; 27(1): 170-81.
- 63 Neininger A, Kontoyiannis D, Kotlyarov A, Winzen R, Eckert R, Volk HD, *et al.* MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels. *J Biol Chem* 2002; 277(5): 3065-8.
- 64 Deak M, Clifton AD, Lucocq LM, Alessi DR. Mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1) is directly activated by MAPK and SAPK2/p38, and may mediate activation of CREB. *Embo J* 1998; 17(15): 4426-41.
- 65 Arthur JS. MSK activation and physiological roles. *Front Biosci* 2008; 13: 5866-79.
- 66 Saccani S, Pantano S, Natoli G. p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF-kappa B recruitment. *Nat Immunol* 2002; 3(1): 69-75.

- 67 Zhao Q, Barakat BM, Qin S, Ray A, El-Mahdy MA, Wani G, *et al.* The p38 mitogen-activated protein kinase augments nucleotide excision repair by mediating DDB2 degradation and chromatin relaxation. *J Biol Chem* 2008; 283(47): 32553-61.
- 68 Waskiewicz AJ, Flynn A, Proud CG, Cooper JA. Mitogen-activated protein kinases activate the serine/threonine kinases Mnk1 and Mnk2. *EMBO J* 1997; 16(8): 1909-20.
- 69 Sun P, Yoshizuka N, New L, Moser BA, Li Y, Liao R, *et al.* PRAK is essential for ras-induced senescence and tumor suppression. *Cell* 2007; 128(2): 295-308.
- 70 Zheng M, Wang YH, Wu XN, Wu SQ, Lu BJ, Dong MQ, *et al.* Inactivation of Rheb by PRAK-mediated phosphorylation is essential for energy-depletion-induced suppression of mTORC1. *Nat Cell Biol* 2011; 13(3): 263-72.
- 71 Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res* 2005; 15(1): 11-8.
- 72 Karin M, Liu Z, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9(2): 240-6.
- 73 Yee AS, Paulson EK, McDevitt MA, Rieger-Christ K, Summerhayes I, Berasi SP, *et al.* The HBP1 transcriptional repressor and the p38 MAP kinase: Unlikely partners in G₁ regulation and tumor suppression. *Gene* 2004; 336(1): 1-13.
- 74 Rao PS, Satelli A, Zhang S, Srivastava SK, Srivenugopal KS, Rao US. RNF2 is the target for phosphorylation by the p38 MAPK and ERK signaling pathways. *Proteomics* 2009; 9(10): 2776-87.
- 75 Cuadrado A, Corrado N, Perdiguero E, Lafarga V, Munoz-Canoves P, Nebreda AR. Essential role of p18Hamlet/SRCAP-mediated histone H2A.Z chromatin incorporation in muscle differentiation. *EMBO J* 2010; 29(12): 2014-25.
- 76 Simone C, Forcales SV, Hill DA, Imbalzano AN, Latella L, Puri PL. p38 pathway targets SWI-SNF chromatin-remodeling complex to muscle-specific loci. *Nat Genet* 2004; 36(7): 738-43.
- 77 Kramer RM, Roberts EF, Um SL, Borsch-Haubold AG, Watson SP, Fisher MJ, *et al.* p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylates cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in thrombin-stimulated platelets. Evidence that proline-directed phosphorylation is not required for mobilization of arachidonic acid by cPLA2. *J Biol Chem* 1996; 271(44): 27723-9.
- 78 Parker CG, Hunt J, Diener K, McGinley M, Soriano B, Kessler GA, *et al.* Identification of stathmin as a novel substrate for p38 delta. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249(3): 791-6.
- 79 Kusuhashi M, Takahashi E, Peterson TE, Abe J, Ishida M, Han J, *et al.* p38 Kinase is a negative regulator of angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle cells: Effects on Na⁺/H⁺ exchange and ERK1/2. *Circ Res* 1998; 83(8): 824-31.
- 80 Bulavin DV, Higashimoto Y, Popoff IJ, Gaarde WA, Basrur V, Potapova O, *et al.* Initiation of a G₂/M checkpoint after ultraviolet radiation requires p38 kinase. *Nature* 2001; 411(6833): 102-7.
- 81 Reynolds CH, Nebreda AR, Gibb GM, Utton MA, Anderton BH. Reactivating kinase/p38 phosphorylates tau protein in vitro. *J Neurochem* 1997; 69(1): 191-8.
- 82 Reynolds CH, Betts JC, Blackstock WP, Nebreda AR, Anderton BH. Phosphorylation sites on tau identified by nanoelectrospray mass spectrometry: Differences in vitro between the mitogen-activated protein kinases ERK2, c-Jun N-terminal kinase and P38, and glycogen synthase kinase-3beta. *J Neurochem* 2000; 74(4): 1587-95.
- 83 Gao J, Davidson MK, Wahls WP. Phosphorylation-independent regulation of Atf1-promoted meiotic recombination by stress-activated, p38 kinase Spc1 of fission yeast. *PLoS One* 2009; 4(5): e5533.
- 84 Alepuz PM, de Nadal E, Zapater M, Ammerer G, Posas F. Osmostress-induced transcription by Hot1 depends on a Hog1-mediated recruitment of the RNA Pol II. *EMBO J* 2003; 22(10): 2433-42.
- 85 Fan L, Yang X, Du J, Marshall M, Blanchard K, Ye X. A novel role of p38 alpha MAPK in mitotic progression independent of its kinase activity. *Cell Cycle* 2005; 4(11): 1616-24.
- 86 Tang J, Qi X, Mercola D, Han J, Chen G. Essential role of p38gamma in K-Ras transformation independent of phosphorylation. *J Biol Chem* 2005; 280(25): 23910-7.
- 87 Cheung WD, Hart GW. AMP-activated protein kinase and p38 MAPK activate O-GlcNAcylation of neuronal proteins during glucose deprivation. *J Biol Chem* 2008; 283(19): 13009-20.
- 88 Ben-Levy R, Hooper S, Wilson R, Paterson HF, Marshall CJ. Nuclear export of the stress-activated protein kinase p38 mediated by its substrate MAPKAP kinase-2. *Curr Biol* 1998; 8(19): 1049-57.
- 89 Wood CD, Thornton TM, Sabio G, Davis RA, Rincon M. Nuclear localization of p38 MAPK in response to DNA damage. *Int J Biol Sci* 2009; 5(5): 428-37.
- 90 Junttila MR, Li SP, Westermarck J. Phosphatase-mediated cross-talk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival. *FASEB J* 2008; 22(4): 954-65.
- 91 Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 537-49.
- 92 Kefaloyianni E, Gaitanaki C, Beis I. ERK1/2 and p38-MAPK signalling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal* 2006; 18(12): 2238-51.
- 93 Chew J, Biswas S, Shreeram S, Humaidi M, Wong ET, Dhillion MK, *et al.* WIP1 phosphatase is a negative regulator of NF-kappaB signalling. *Nat Cell Biol* 2009; 11(5): 659-66.
- 94 Takekawa M, Adachi M, Nakahata A, Nakayama I, Itoh F, Tsukuda H, *et al.* p53-inducible wip1 phosphatase mediates a negative feedback regulation of p38 MAPK-p53 signaling in response to UV radiation. *EMBO J* 2000; 19(23): 6517-26.
- 95 Yuan ZQ, Feldman RI, Sussman GE, Coppola D, Nicosia SV, Cheng JQ. AKT2 inhibition of cisplatin-induced JNK/p38 and Bax activation by phosphorylation of ASK1: implication of AKT2 in chemoresistance. *J Biol Chem* 2003; 278 (26): 23432-40.
- 96 Zuluaga S, Alvarez-Barrientos A, Gutierrez-Uzquiza A, Benito M, Nebreda AR, Porras A. Negative regulation of Akt activity by p38alpha MAP kinase in cardiomyocytes involves membrane localization of PP2A through interaction with caveolin-1. *Cell Signal* 2007; 19(1): 62-74.
- 97 Tong L, Pav S, White DM, Rogers S, Crane KM, Cywin CL, *et al.* A highly specific inhibitor of human p38 MAP kinase binds in the ATP pocket. *Nat Struct Biol* 1997; 4 (4): 311-6.
- 98 Cohen P. The search for physiological substrates of MAP and SAP kinases in mammalian cells. *Trends Cell Biol* 1997; 7(9): 1587-95.

- 353-61.
- 99 Eyers PA, Craxton M, Morrice N, Cohen P, Goedert M. Conversion of SB 203580-insensitive MAP kinase family members to drug-sensitive forms by a single amino-acid substitution. *Chem Biol* 1998; 5(6): 321-8.
- 100 Gum RJ, McLaughlin MM, Kumar S, Wang Z, Bower MJ, Lee JC, *et al.* Acquisition of sensitivity of stress-activated protein kinases to the p38 inhibitor, SB 203580, by alteration of one or more amino acids within the ATP binding pocket. *J Biol Chem* 1998; 273(25): 15605-10.
- 101 Pargellis C, Tong L, Churchill L, Cirillo PF, Gilmore T, Graham AG, *et al.* Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site. *Nat Struct Biol* 2002; 9(4): 268-72.
- 102 Perry JJ, Harris RM, Moiani D, Olson AJ, Tainer JA. p38alpha MAP kinase C-terminal domain binding pocket characterized by crystallographic and computational analyses. *J Mol Biol* 2009; 391(1): 1-11.
- 103 Dambach DM. Potential adverse effects associated with inhibition of p38alpha/beta MAP kinases. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(10): 929-39.
- 104 Moran N. p38 kinase inhibitor approved for idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Biotechnol* 2011; 29(4): 301.
- 105 Wu Z, Woodring PJ, Bhakta KS, Tamura K, Wen F, Feramisco JR, *et al.* p38 and extracellular signal-regulated kinases regulate the myogenic program at multiple steps. *Mol Cell Biol* 2000; 20(11): 3951-64.
- 106 Suelves M, Lluís F, Ruiz V, Nebreda AR, Munoz-Canoves P. Phosphorylation of MRF4 transactivation domain by p38 mediates repression of specific myogenic genes. *EMBO J* 2004; 23(2): 365-75.
- 107 Weston AD, Sampaio AV, Ridgeway AG, Underhill TM. Inhibition of p38 MAPK signaling promotes late stages of myogenesis. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 14): 2885-93.
- 108 Perdiguero E, Ruiz-Bonilla V, Gresh L, Hui L, Ballestar E, Sousa-Victor P, *et al.* Genetic analysis of p38 MAP kinases in myogenesis: Fundamental role of p38alpha in abrogating myoblast proliferation. *EMBO J* 2007; 26(5): 1245-56.
- 109 Efimova T, Broome AM, Eckert RL. A regulatory role for p38 delta MAPK in keratinocyte differentiation. Evidence for p38 delta-ERK1/2 complex formation. *J Biol Chem* 2003; 278(36): 34277-85.
- 110 Huang H, Ryu J, Ha J, Chang EJ, Kim HJ, Kim HM, *et al.* Osteoclast differentiation requires TAK1 and MKK6 for NFATc1 induction and NF-kappaB transactivation by RANKL. *Cell Death Differ* 2006; 13(11): 1879-91.
- 111 Bost F, Aouadi M, Caron L, Binetruy B. The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity. *Biochimie* 2005; 87(1): 51-6.
- 112 Houde M, Laprise P, Jean D, Blais M, Asselin C, Rivard N. Intestinal epithelial cell differentiation involves activation of p38 mitogen-activated protein kinase that regulates the homeobox transcription factor CDX2. *J Biol Chem* 2001; 276(24): 21885-94.
- 113 Heuertz RM, Tricoli SM, Ezekiel UR, Webster RO. C-reactive protein inhibits chemotactic peptide-induced p38 mitogen-activated protein kinase activity and human neutrophil movement. *J Biol Chem* 1999; 274(25): 17968-74.
- 114 Hedges JC, Dechert MA, Yamboliev IA, Martin JL, Hickey E, Weber LA, *et al.* A role for p38(MAPK)/HSP27 pathway in smooth muscle cell migration. *J Biol Chem* 1999; 274 (34): 24211-9.
- 115 Ishizuka T, Okajima F, Ishiura M, Iizuka K, Ichimonji I, Kawata T, *et al.* Sensitized mast cells migrate toward the antigen: A response regulated by p38 mitogen-activated protein kinase and Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase. *J Immunol* 2001; 167(4): 2298-304.
- 116 Allen MP, Linseman DA, Udo H, Xu M, Schaack JB, Varnum B, *et al.* Novel mechanism for gonadotropin-releasing hormone neuronal migration involving Gas6/Ark signaling to p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol Cell Biol* 2002; 22 (2): 599-613.
- 117 Rousseau S, Dolado I, Beardmore V, Shpiro N, Marquez R, Nebreda AR, *et al.* CXCL12 and C5a trigger cell migration via a PAK1/2-p38alpha MAPK-MAPKAP-K2-HSP27 pathway. *Cell Signal* 2006; 18(11): 1897-905.
- 118 Wang X, McGowan CH, Zhao M, He L, Downey JS, Fearn C, *et al.* Involvement of the MKK6-p38gamma cascade in gamma-radiation-induced cell cycle arrest. *Mol Cell Biol* 2000; 20(13): 4543-52.
- 119 Molnar A, Theodoras AM, Zon LI, Kyriakis JM. Cdc42Hs, but not Rac1, inhibits serum-stimulated cell cycle progression at G1/S through a mechanism requiring p38/RK. *J Biol Chem* 1997; 272(20): 13229-35.
- 120 Wang Y, Huang S, Sah VP, Ross J Jr, Brown JH, Han J, *et al.* Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1998; 273(4): 2161-8.
- 121 Guan Z, Buckman SY, Pentland AP, Templeton DJ, Morrison AR. Induction of cyclooxygenase-2 by the activated MEKK1 --> SEK1/MKK4 --> p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 1998; 273(21): 12901-8.
- 122 Badger AM, Cook MN, Lark MW, Newman-Tarr TM, Swift BA, Nelson AH, *et al.* SB 203580 inhibits p38 mitogen-activated protein kinase, nitric oxide production, and inducible nitric oxide synthase in bovine cartilage-derived chondrocytes. *J Immunol* 1998; 161(1): 467-73.
- 123 Da Silva J, Pierrat B, Mary JL, Lesslauer W. Blockade of p38 mitogen-activated protein kinase pathway inhibits inducible nitric-oxide synthase expression in mouse astrocytes. *J Biol Chem* 1997; 272(45): 28373-80.
- 124 Craxton A, Shu G, Graves JD, Saklatvala J, Krebs EG, Clark EA. p38 MAPK is required for CD40-induced gene expression and proliferation in B lymphocytes. *J Immunol* 1998; 161(7): 3225-36.
- 125 Faust D, Dolado I, Cuadrado A, Oesch F, Weiss C, Nebreda AR, *et al.* p38alpha MAPK is required for contact inhibition. *Oncogene* 2005; 24(53): 7941-5.
- 126 Han J, Sun P. The pathways to tumor suppression via route p38. *Trends Biochem Sci* 2007; 32(8): 364-71.