

# NF- $\kappa$ B信号通路与骨骼肌萎缩

孟思进\*

(武汉体育学院健康科学学院, 武汉 430079)

**摘要** 骨骼肌萎缩发生于多种生理和疾病状态下, 如废用、衰老和慢性病。核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路包括NF- $\kappa$ B、抑制蛋白- $\kappa$ B(I $\kappa$ B)和I $\kappa$ B激酶(IKK), 它们在肌萎缩中起着重要作用, 能够引起肌肉蛋白质降解、诱导炎症、阻断损伤/萎缩后肌纤维的再生。NF- $\kappa$ B转录靶包括MuRF-1、YY1和MMP-9, 还可通过转录后机制调节MyoD。而且, 应用遗传操作小鼠模型已证明NF- $\kappa$ B还是防止骨骼肌萎缩的重要分子靶标。该文将综述NF- $\kappa$ B在骨骼肌萎缩中的作用, 为开发新的方法治疗肌萎缩提供参考。

**关键词** 骨骼肌; 萎缩; NF- $\kappa$ B; 信号通路

## 1 引言

多种生理和病理刺激可通过不同上游机制而诱导肌萎缩。虽然肌萎缩可能涉及多条细胞信号通路, 但是最近有证据表明, NF- $\kappa$ B是最重要的信号传导系统之一, 激活NF- $\kappa$ B可导致骨骼肌萎缩。NF- $\kappa$ B是一种重要的多效转录因子, 可调节免疫、炎症、细胞生存和增殖反应。但是, NF- $\kappa$ B信号通路在骨骼肌萎缩中的作用最近才逐渐得到证实。炎症细胞因子、肿瘤源性因子和其它萎缩介导因子都可通过激活NF- $\kappa$ B而起作用。对实验动物模型的遗传和药理学研究已提供了确凿证据, 表明: 特异性调节NF- $\kappa$ B活性可防止去负荷、肿瘤恶病质、杜兴肌营养不良(DMD)和神经损伤等条件下发生的肌萎缩。本文将讨论NF- $\kappa$ B信号通路在骨骼肌萎缩中的作用。

## 2 NF- $\kappa$ B信号通路

NF- $\kappa$ B信号通路包括NF- $\kappa$ B、抑制蛋白- $\kappa$ B(I $\kappa$ B)和I $\kappa$ B激酶(IKK)<sup>[1]</sup>。该通路中的主要蛋白质成员概括于表1。取决于IKK复合物亚基的作用, 激活NF- $\kappa$ B可通过经典通路, 也可通过非经典通路完成(图1)。激活NF- $\kappa$ B的经典通路是IKK $\beta$ 和IKK $\gamma$ 依赖性的, 涉及I $\kappa$ B蛋白质磷酸化和蛋白酶体降解。而另一条非经典通路则取决于IKK $\alpha$ 和NF- $\kappa$ B诱导激酶(NIK), 涉及p100前体蛋白质的加工调节<sup>[1]</sup>。

大量研究已证明, 激活NF- $\kappa$ B是许多类型肌萎缩所必需的。最近研究指出, 取决于刺激类型, 经典

表1 NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B和IKK蛋白质家族

Table 1 Protein families of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B and IKK

蛋白质名称 Proteins	家族成员或亚基组成 Family members or subunit compositions
NF- $\kappa$ B	RelA(p65), RelB, c-Rel, NF- $\kappa$ B1(p105/p50), NF- $\kappa$ B2(p100/p52)
I $\kappa$ B	I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , Bcl-3, I $\kappa$ B $\zeta$
IKK	IKK1/ $\alpha$ , IKK2/ $\beta$ , IKK $\gamma$ /NEMO

通路和非经典通路在骨骼肌内都可被激活, 而且激活任一条NF- $\kappa$ B通路都会引起骨骼肌萎缩<sup>[2-3]</sup>。

## 3 NF- $\kappa$ B信号通路在废用肌萎缩中的作用

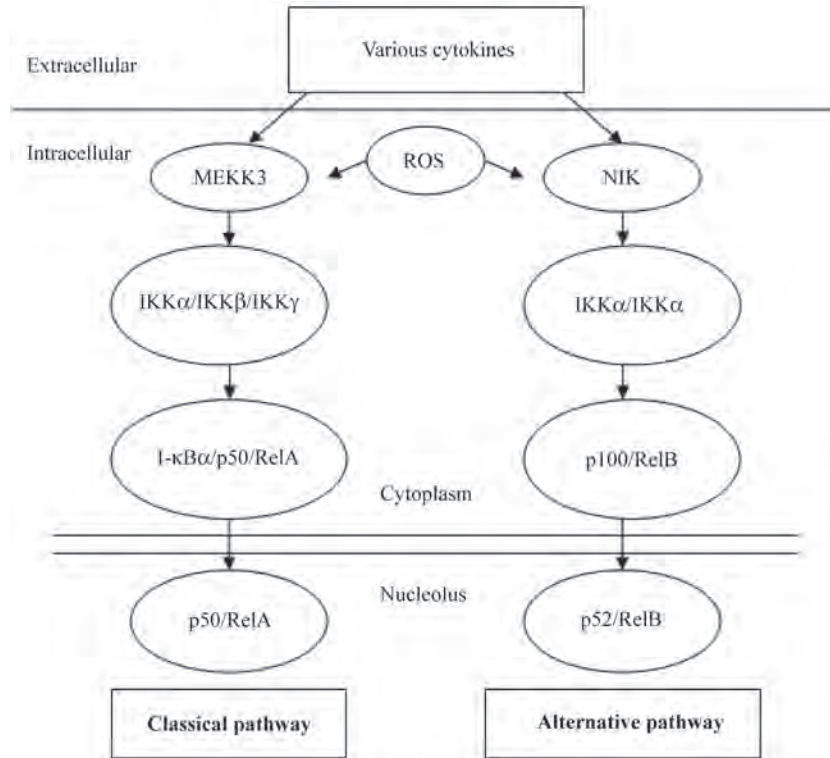
一般人的肌萎缩大多是因为废用。后肢去负荷、固定不动、失重或者去神经支配引起骨骼肌活动减少会导致骨骼肌质量和力量显著下降。有研究证明, 后肢去负荷明显增强了大鼠比目鱼肌NF- $\kappa$ B DNA结合的活性和报告基因的活性, 而且与承重大鼠相比, 在去负荷比目鱼肌内, NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B家族蛋白质p50、c-Rel和Bcl-3的核水平显著升高。分析NF- $\kappa$ B/DNA复合物表明, 主要含有p50、c-Rel和Bcl-3, 而没有NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B家族其它成员<sup>[2]</sup>。这项研究的意义在于: 废用萎缩没有激活经典p50/p65 NF- $\kappa$ B二聚体, 而这种二聚体一般是在炎症细胞因子作用下被激活, 并在参与慢性疾病时调节骨骼肌的萎缩。

蛋白质p50和Bcl-3在去负荷肌萎缩中的作用得

收稿日期: 2011-03-25 接受日期: 2011-04-01

湖北省自然科学基金(No.2010CD060)资助项目

\*通讯作者。Tel/Fax: 027-87191215, E-mail: msijin@wip.edu.cn



激活NF- $\kappa$ B可通过经典通路或非经典通路而发生。经典通路包括激活IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ /IKK $\gamma$ ；会导致磷酸化和降解I $\kappa$ B，形成p50/RelA异二聚体；非经典通路包括IKK $\alpha$ /IKK $\alpha$ ，并导致磷酸化和加工p100，生成p52/RelB异二聚体。

Activation of NF- $\kappa$ B can occur by classical or alternative pathway. Classical pathway involves the activation of IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ /IKK $\gamma$  leading to phosphorylation and degradation of I $\kappa$ Bs, forming p50/RelA. The alternative pathway involves IKK $\alpha$ /IKK $\alpha$  and leads to the phosphorylation of processing of p100, generating p52/RelB heterodimers. ROS, reactive oxygen species; NIK, NF- $\kappa$ B-inducing kinase; Ub, ubiquitin; MEKK3, mitogen-activated protein kinase kinase 3.

图1 两条NF- $\kappa$ B信号通路

Fig.1 Schematic representation of two NF- $\kappa$ B signaling pathways

到了基因敲除小鼠研究的进一步证实<sup>[4-5]</sup>。小鼠基因缺失*Nfkb1*或*Bcl-3*可防止去负荷引起的比目鱼肌NF- $\kappa$ B报告基因活性升高，而且，在基因缺失*Nfkb1*或*Bcl-3*小鼠中，通过测定纤维横截面积和慢纤维类型向快纤维类型转换，发现去负荷比目鱼肌萎缩被显著抑制。进一步分析表明，在*Nfkb1*敲除小鼠中快纤维没有萎缩，而在*Bcl-3*敲除小鼠中，快纤维和慢纤维的萎缩都被抑制了<sup>[4]</sup>。但是，另一项研究表明，I $\kappa$ B $\alpha$ 也是肌萎缩所需要的，只是c-Rel亚基并没有参与去负荷肌萎缩，因为在*c-Rel*敲除小鼠与相应野生型小鼠比较时，NF- $\kappa$ B报告基因的活性与纤维横截面积没有差异<sup>[5]</sup>。总之，这些研究提示，p50和Bcl-3是导致去负荷肌萎缩和其它肌肉表型转换的NF- $\kappa$ B信号传导系统的主要成分。

不过，后来的研究表明，在废用性肌萎缩时所涉及的NF- $\kappa$ B信号通路中成分确实比较复杂：过表

达组成型活性(c.a.)形式的IKK $\alpha$ 或IKK $\beta$ 都可引起NF- $\kappa$ B活性升高和比目鱼肌萎缩。而过表达显性负相(d.n.)IKK $\alpha$ 或IKK $\beta$ 则可抑制NF- $\kappa$ B活性，并分别抑制50%的肌萎缩。同时，过表达d.n.IKK $\alpha$ 和d.n.IKK $\beta$ 在抑制废用萎缩时具有加合效应(70%)，说明IKK复合物的这两种亚基都是肌萎缩所必需的<sup>[3]</sup>。

另外，骨骼肌在废用时激活NF- $\kappa$ B的动力学特征还存在年龄差异。研究表明，老年大鼠(24月龄)在后肢固定4周过程中，前2周时股四头肌内NF- $\kappa$ B非经典通路活性增强，而经典通路p65/p50二聚体活性下调；但是，第3周p65/p50活性回到对照组基础水平，而在4周后，p65/p50活性显著升高<sup>[6]</sup>。另一项研究称，健康老年人与年轻人相比，必需氨基酸刺激骨骼肌蛋白质合成反应的能力下降，而且，与NF- $\kappa$ B水平升高呈负相关<sup>[7]</sup>。虽然在老年人骨骼肌内激活NF- $\kappa$ B的生理意义还不清楚，但是NF- $\kappa$ B活性升高伴随着

蛋白质合成能力下降会导致衰老性肌萎缩。

废用性肌萎缩时NF- $\kappa$ B活性升高的上游介导因子还不十分清楚,但有研究提示,可能与ROS (reactive oxygen species)生成增多有关。ROS是细胞内信号通路的重要调节因子,转录因子NF- $\kappa$ B活性受ROS调节。在废用性肌萎缩时,ROS生成增多导致长期废用时蛋白质水解增强和肌肉萎缩<sup>[8]</sup>。而在衰老过程中,由于ROS生成增多和抗氧化能力下降引起氧化应激还会诱导肌肉内慢性分子炎症,增强NF- $\kappa$ B活性,导致肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)生成,TNF- $\alpha$ 、IL-1反过来又会增强NF- $\kappa$ B活性,形成恶性循环,这是衰老性肌萎缩的重要机制<sup>[9]</sup>。不仅如此,在多种慢性疾病状态下,氧化应激增强也是引起肌萎缩的重要机制<sup>[10]</sup>。

#### 4 NF- $\kappa$ B信号通路在病理性肌萎缩中的作用

关于NF- $\kappa$ B在肿瘤引起骨骼肌萎缩中作用的直接证据来自最近Cai研究团队<sup>[2]</sup>的研究。该研究发现,野生型小鼠在移植Lewis肺癌细胞(LLC)后,骨骼肌组织内NF- $\kappa$ B活性显著增强。骨骼肌内NF- $\kappa$ B活性升高主要是由于肿瘤源性循环因子,如循环血流中的TNF- $\alpha$ 、IL-1、INF- $\gamma$ 等因子的水平升高,因为在这些小鼠肌组织内没有肿瘤生长。通过转基因过表达超抑制突变子I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白(即I $\kappa$ B $\alpha$ SR)而特异性抑制肌肉NF- $\kappa$ B活性,可显著减弱LLC小鼠骨骼肌萎缩和体重下降<sup>[2]</sup>。

糖尿病骨骼肌萎缩也与NF- $\kappa$ B有关。在链脲霉素(STZ)致糖尿病大鼠模型中腓肠肌萎缩最明显,在其核提取物中IKK $\beta$ 活化水平和NF- $\kappa$ B p65蛋白质含量显著高于对照大鼠<sup>[11]</sup>。而注射脱氢表雄酮(DHEA,一种具有多重抗氧化性质的多效类固醇),可防止腓肠肌萎缩并部分地恢复糖尿病大鼠的IKK $\beta$ 和NF- $\kappa$ B活性为正常水平<sup>[11]</sup>。

神经损伤会导致骨骼肌去神经支配,骨骼肌去神经支配则会引起广泛的分子和细胞变化,其中最重要的就是萎缩。NF- $\kappa$ B在去神经肌萎缩中的作用最近得到了两项独立的转基因方法研究证实<sup>[2,12]</sup>。在坐骨神经损伤时骨骼肌质量和力量会下降,骨骼肌内氧化应激水平增强,NF- $\kappa$ B被激活,但是通过靶向删除IKK复合物亚基IKK $\beta$ /2使小鼠骨骼肌内NF- $\kappa$ B受到限制性抑制,会引起比目鱼肌内中间型

纤维增多、总横截面积增大、收缩力和强直收缩力量增大<sup>[12]</sup>。Cai的研究团队<sup>[2]</sup>则证明,野生型小鼠后肢肌肉在坐骨神经损伤后14 d, NF- $\kappa$ B活性升高了9倍,而在表达I $\kappa$ B $\alpha$ SR转基因小鼠去神经支配肌肉中NF- $\kappa$ B活性只升高了1.5倍。而且,在骨骼肌内转基因表达I $\kappa$ B $\alpha$ SR蛋白质可显著阻断去神经支配引起的骨骼肌质量和纤维大小降低。

#### 5 NF- $\kappa$ B的分子作用机理

在肌萎缩时NF- $\kappa$ B的转录靶直到最近才有所认识。经典刺激如炎症细胞因子可通过IKK $\beta$ 磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ ,被泛素化后由26S蛋白酶体通路降解,从而激活NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B复合物与抑制蛋白I $\kappa$ B分离后转移入核,导致多种靶基因转录激活。作为核转录因子,NF- $\kappa$ B可直接改变150多种基因的表达,包括细胞因子、化学因子、细胞粘附分子、生长因子、免疫调节分子、急性期和应激反应蛋白、细胞表面受体、转录因子以及泛素-蛋白酶体系统的蛋白酶<sup>[13]</sup>。

最近研究证明了另一种肌萎缩细胞因子TWEAK (tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis)在骨骼肌胞外蛋白酶生成中的作用<sup>[14]</sup>。TWEAK诱导肌管金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达可完全被过表达NF- $\kappa$ B的显性阴性抑制蛋白(即I $\kappa$ B $\alpha$ ΔN)所阻断,而且,过表达激酶结构域突变失活的NIK或IKK- $\beta$ 可显著抑制TWEAK引起的MMP-9启动子活化,提示: NF- $\kappa$ B介导了骨骼肌细胞内MMP-9的生成<sup>[15]</sup>。因为MMP-9是一种关键的蛋白酶,能降解骨骼肌内胞外基质-细胞骨架复合体中的多种成分,因此,通过NF- $\kappa$ B依赖性机制使MMP-9生成增强可能在几种病理条件下起着重要作用。而且,抑制MMP-9可降低肌营养不良的病理状态,促进肌肉再生<sup>[15]</sup>。

激活NF- $\kappa$ B能诱导许多泛素-蛋白酶体系统中的蛋白质表达,参与骨骼肌蛋白质降解。有研究证实,转基因表达组成型活性的IKK $\beta$ 会引起E3泛素连接酶MuRF1基因表达的显著增强。表达组成型活性IKK $\beta$ 的小鼠会发生肌萎缩,但是,当这些小鼠与MuRF1敲除小鼠杂交后肌萎缩程度会显著降低<sup>[2]</sup>。应用相反的途径研究也证实了NF- $\kappa$ B在MuRF1表达中的作用,特异性删除小鼠骨骼肌IKK $\beta$ 可防止在去神经支配时MuRF1基因表达以及肌萎缩<sup>[12]</sup>。总之,这两篇报导提示,激活NF- $\kappa$ B引起肌萎缩,至少部分原因是由于增强了E3泛素连接酶MuRF1的表达。



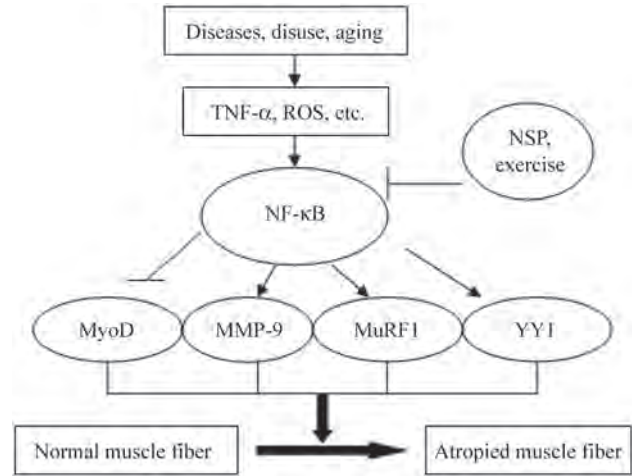
MuRF1不仅是一种E3泛素连接酶,而且可直接降解粗肌丝中的成分<sup>[16]</sup>。

最近研究报导, NF- $\kappa$ B抑制肌肉生成的机制之一是通过增强YinYang 1(YY1)转录因子表达。YY1是肌肉生成的负调节因子,可直接抑制后期分化基因的合成,如骨骼肌 $\alpha$ -肌动蛋白、肌肌酸激酶和肌球蛋白重链Iib<sup>[17]</sup>。

就NF- $\kappa$ B影响肌肉生成和分化的机制而言,激活NF- $\kappa$ B可通过转录后机制降低蛋白质MyoD的细胞水平。MyoD是一种重要的生肌转录因子,在肌肉祖细胞活化以及发生在终末分化上游的增殖与分化的转化中起着特定作用。在炎症细胞因子作用下NF- $\kappa$ B活性增强会导致骨骼肌细胞内MyoD mRNA不稳定。最近研究发现, NF- $\kappa$ B通过调节MyoD mRNA稳定结合蛋白HuR的结合力而引起MyoD转录物衰减。激活NF- $\kappa$ B可增强肌细胞内诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,使HuR蛋白质与MyoD转录物分离,引起MyoD衰减<sup>[18]</sup>。另外,最近的一项研究证明: NF- $\kappa$ B在调节肌肉分化时存在一种特殊的IKK/NF- $\kappa$ B信号开关机制,既可抑制分化也可增进肌管代谢稳态<sup>[19]</sup>。该研究发现,在肌肉分化时经典NF- $\kappa$ B异二聚体p50/p65减弱,而在分化后期另一通路中的IKK $\alpha$ 、RelB和p52被诱导,而且过表达或敲减IKK $\alpha$ 可调节线粒体含量和机能,提示非经典通路可以刺激线粒体的生物合成<sup>[19]</sup>。这些研究说明了NF- $\kappa$ B信号通路在调节肌肉分化中的复杂性,而NF- $\kappa$ B在肌肉分化时的上游调节因子和下游转录靶还有待进一步研究。

## 6 展望

NF- $\kappa$ B可通过多种机制诱导肌萎缩,如图2所示。虽然目前对NF- $\kappa$ B信号通路的上游作用因子和下游作用靶的了解逐渐增多,但仍然有许多问题需要进一步研究。获得多种NF- $\kappa$ B家族蛋白质的条件性敲除小鼠将有利于证实在不同肌萎缩条件下表达的NF- $\kappa$ B靶基因,也有助于理解细胞/组织特异性调节NF- $\kappa$ B活性对骨骼肌萎缩的影响<sup>[20]</sup>。而抑制NF- $\kappa$ B活性对废用性、病理性和衰老等引起的肌萎缩的治疗和预防都有着巨大潜力。鉴于NF- $\kappa$ B是肌萎缩的重要分子靶标及其信号通路的复杂作用机制,还需要更多动物实验研究以验证NF- $\kappa$ B的特定分子和药物抑制剂在肌萎缩中的作用。在这些方面所取得



“↓”表示激活或增强;“⊥”表示降低或减弱。

“↓”denotes activating or enhancing; “⊥” represents reducing or suppressing.

图2 NF- $\kappa$ B在肌萎缩中的作用概图

Fig.2 Diagrammatic representation of the role of NF- $\kappa$ B in muscle atrophy

的进展是令人鼓舞的,例如,热休克蛋白70(Hsp70)就可以抑制NF- $\kappa$ B和Foxo3a并防止肌萎缩<sup>[21]</sup>。而过表达热休克蛋白Hsp27则可以抑制IKK-NF- $\kappa$ B活性及MuRF转录,从而防止废用性肌萎缩<sup>[22]</sup>。运动训练在防治慢性炎症中有着一定作用<sup>[23]</sup>。而且,已有研究证明有氧运动训练可降低自由基生成并抑制NF- $\kappa$ B活性<sup>[24]</sup>。运动锻炼有可能通过降低慢性炎症而延缓衰老性肌萎缩<sup>[25]</sup>,也可能对其他类型肌萎缩起到重要作用。如何通过运动训练促进骨骼肌健康、防治肌萎缩是值得进一步研究的课题。针对NF- $\kappa$ B信号通路的这些研究无疑将为骨骼肌萎缩患者的治疗与康复提供强有力的基础。

## 参考文献 (References)

- Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling. *Cell* 2008; 132(3): 344-62.
- Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr, Melendez PA, Oh BC, Lidov HG, et al. IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 2004; 119: 285-98.
- Gammeren DV, Damrauer JS, Jackman RW, Kandarian SC. The I $\kappa$ B kinases IKK $\alpha$  and IKK $\beta$  are necessary and sufficient for skeletal muscle atrophy. *FASEB J* 2009; 23(2): 362-70.
- Hunter BR, Kandarian SC. Disruption of either the Nfkb1 or the Bcl-3 gene inhibits skeletal muscle atrophy. *J Clin Invest* 2004; 114: 1504-11.
- Judge AR, Koncarevic A, Hunter RB, Liou HC, Jackman RW, Kandarian SC. Role for I $\kappa$ B $\alpha$ , but not c-Rel, in skeletal muscle

- atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C372-82.
- 6 Bar-Shai M, Carmeli E, Reznick AZ. The role of NF- $\kappa$ B in protein breakdown in immobilization, aging, and exercise: From basic processes to promotion of health. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1057: 431-47.
  - 7 Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, *et al.* Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005; 19: 422-4.
  - 8 Powers SK, Kavazis AN, McClung JM. Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2389-97.
  - 9 Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation, and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010; 11(4): 1509-26.
  - 10 Moylan JS, Reid MB. Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle Nerve* 2007; 35: 411-29.
  - 11 Frier BC, Noble EG, Locke M. Diabetes-induced atrophy is associated with a muscle-specific alteration in NF- $\kappa$ B activation and expression. *Cell Stress Chaperon* 2008; 13(3): 287-96.
  - 12 Mourkioti F, Kratsios P, Luedde T, Song Y-H, Delafontaine P, Adami R, *et al.* Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration. *J Clin Invest* 2006; 116(11): 2945-54.
  - 13 Bhatnagar S, Panguluri SK, Gupta SK, Dahiya S, Lundy RF, Kumar A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  regulates distinct molecular pathways and gene networks in cultured skeletal muscle cells. *PLoS One* 2010; 5(10): e13262.
  - 14 Li H, Mittal A, Paul PK, Kumar M, Scrivastava DS, Tyagi SC, *et al.* Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis augments matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) production in skeletal muscle through the activation of nuclear factor- $\kappa$ B-inducing kinase and p38 mitogen-activated protein kinase: A potential role of MMP-9 in myopathy. *J Biol Chem* 2009; 284(7): 4439-50.
  - 15 Li H, Mittal A, Makonchuk DY, Bhatnagar S, Kumar A. Matrix metalloproteinase-9 inhibition ameliorates pathogenesis and improves skeletal muscle regeneration in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2009; 18(14): 2584-98.
  - 16 Cohen SO, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, *et al.* During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *J Cell Biol* 2009; 185(6): 1083-95.
  - 17 Wang H, Hertlein E, Bakkar N, Sun H, Acharyya S, Wang J, *et al.* NF- $\kappa$ B regulation of YY1 inhibits skeletal myogenesis through transcriptional silencing of myofibrillar genes. *Mol Cell Biol* 2007; 27(12): 4374-87.
  - 18 Di Marco S, Mazroui R, Dallaire P, Chittur S, Tenenbaum SA, Radzich D, *et al.* NF- $\kappa$ B-mediated MyoD decay during muscle wasting requires nitric oxide synthase mRNA stabilization, HuR protein, and nitric oxide release. *Mol Cell Biol* 2005; 25(15): 6533-45.
  - 19 Bakkar N, Wang J, Ladner K, Wang H, Dahlman JM, Carathers M, *et al.* IKK/NF- $\kappa$ B regulates skeletal myogenesis via a signaling switch to inhibit differentiation and promote mitochondrial biogenesis. *J Cell Biol* 2008; 180(4): 787-802.
  - 20 Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med* 2008; 86(10): 1113-26.
  - 21 Senf SM, Dodd SL, McClung JM, Judge AR. Hsp70 overexpression inhibits NF- $\kappa$ B and Foxo3a transcriptional activities and prevents skeletal muscle atrophy. *FASEB J* 2008; 22: 3836-45.
  - 22 Dodd SL, Hain B, Senf SM, Judge AR. Hsp27 inhibits IKK $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B activity and skeletal muscle atrophy. *FASEB J* 2009; 23(10): 3415-23.
  - 23 Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010; 411(11/12): 785-93.
  - 24 Brooks SV, Vasilaki A, Larkin LM, McArdle A, Jackson MJ. Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor  $\kappa$ B activation. *J Physiol* 2008; 586(16): 3979-90.
  - 25 Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37(4): 165-70.

## NF- $\kappa$ B Signaling Pathway and Skeletal Muscle Atrophy

Meng Sijin\*

(College of Health Science, Wuhan Institute of Physical Education, Wuhan 430079, China)

**Abstract** Skeletal muscle atrophy occurs as a serious syndrome of a wide range of diseases and physiological conditions such as disuse, aging and various chronic diseases. Nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway consists of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B and IKK. Emerging evidence suggests that activation of NF- $\kappa$ B in skeletal muscle may contribute to the degradation of specific muscle proteins, induce inflammation, and block the regeneration of myofibers after injury/atrophy, eventually leading to muscle atrophy. Transcriptional targets of NF- $\kappa$ B transcription factor include MuRF1, YY1, MMP-9, etc. Moreover, NF- $\kappa$ B signaling may regulate the expression level of MyoD by post-transcriptional mechanisms. Recent studies using genetic mouse models have provided strong evidence that NF- $\kappa$ B could serve as an important molecular target for the prevention of skeletal muscle loss. In this review, the current understanding regarding the role of NF- $\kappa$ B in different models of muscle atrophy and the development of novel therapy will be discussed.

**Key words** skeletal muscle; atrophy; NF- $\kappa$ B; signaling pathway

---

Received: March 25, 2011 Accepted: April 1, 2011

This work was supported by the Hubei Province Natural Science Foundation (No.2010CDZ060)

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-27-87191215, E-mail: msijin@wipede.edu.cn