

p38 MAPK 信号转导途径在关节软骨细胞中的激活和作用

王贤波 蒋青*

(南京大学医学院附属鼓楼医院关节疾病诊治中心, 南京 210008)

摘要 p38信号转导途径是MAPK途径的一种, 软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞成分。软骨细胞中的p38 MAPK可以被多种细胞因子、机械因素等所激活, 它与软骨细胞表型的保持和分化、软骨细胞的肥大化和钙化、凋亡、软骨基质金属蛋白酶的合成、软骨炎性细胞因子的产生等有密切关系, 可能在关节炎的发生发展中发挥了重要作用。

关键词 p38 MAPK; 软骨细胞; 细胞信号转导

促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)属丝氨酸/苏氨酸激酶, 是一类分布于胞浆中具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶。MAPK信号转导途径是细胞外引起细胞核内反应的通道之一, 通过三级酶促级联反应, 最终磷酸化靶蛋白, 激活转录因子, 调节特定的基因表达。现在的研究表明MAPKs包括3大类, 即ERKs、JNKs、p38。p38可分为p38 α 、p38 β 、p38 γ 、p38 δ 等4种, 在各种组织中的含量不一, 一般所说的p38即是指p38 α , 普遍存在于各种组织中^[1,2]。

p38信号转导途径是MAPK途径的一种, 能被一系列炎症因子及环境中的应激因素所激活, 在细胞功能活动中如炎症、分化、生长、凋亡过程中起着重要作用, 可能在哮喘、自身免疫性疾病中起着重要的作用^[1,2]。众多细胞因子以及机械刺激是通过关节液和软骨基质作用于关节软骨细胞从而激活p38 MAPK的。

1 关节软骨细胞中 p38 信号转导途径的激活

在关节软骨中有很多因素可以激活p38, 如各种细胞因子、滑液中的炎症因子、机械应力^[3]甚至是X线^[4]。Kumar等^[5]发现PTH、VitD3、TGF- β 、IGFI、IGFII等细胞因子对软骨细胞p38均无明显的激活作用, 而IL-1、TNF- α 则对软骨细胞中的p38则有明显的激活作用, IL-1、TNF- α 通过激活p38

而对骨和软骨产生吸收作用。由此推测, 在关节炎发生发展中, 力学因素和关节内环境均会发生改变, 所以p38 MAPK可能被激活。

2 p38 信号转导途径的作用

2.1 对软骨细胞表型的保持和分化的作用

关节软骨细胞的表型主要与其产生的II型胶原和蛋白聚糖(proteoglycan, PG)有关, 去分化就是指这两种基质的减少和其他基质如I、III型胶原的增加, 去分化后的软骨承受压力的能力要明显下降。近年来多数实验认为, 多种细胞因子^[6,8]、细胞外基质^[9]可以通过细胞表面的整合素, 而NO^[7]则是直接进入细胞质内, 激活p38来促进关节软骨的II型胶原和蛋白聚糖的合成, 也就是保持透明软骨的表型。但也有众多的不同意见, Badger等^[10]认为p38阻断剂对软骨表型无影响, Robbins等^[11]发现p38的激活可以阻断COL2A1 mRNA的表达, 从而阻断II型胶原的合成。Studer等^[12]则认为p38的激活可以介导IL-1所致的蛋白聚糖合成的减少。不同的刺激因子均可激活p38信号转导途径, 可以发挥对关节软骨基质合成不同的甚至相反的影响。

2.2 p38 与软骨细胞的肥大化和钙化

X型胶原在糜烂的关节软骨中出现表明关节软

收稿日期: 2004-06-24 接受日期: 2004-10-20

* 通讯作者。Tel: 025-83304616-70303, E-mail: jiangqing112@hotmail.com

骨细胞的过早肥大。由于 X 型胶原不能如 II、IX、XI 型胶原一样形成纤维支架结构,这样就削弱了软骨基质的力量而可能为钙化做准备, X 型胶原的确认在骨关节病可作为软骨细胞表型不可逆转的诊断标志,是大量关节软骨细胞发生凋亡,最终导致关节软骨变薄,关节软骨下骨板变硬、增厚的主要原因。TGF- β ^[13]、IL-8 和 GRO- α ^[14]通过激活 p38 来诱导 X 型胶原的表达,而 p38 阻断剂和 PTH^[15]则通过阻断 p38 来抑制 X 型胶原的合成。Stanton 等^[16]认为 p38 MAPK 信号转导途径的激活是软骨细胞发生肥大化和钙化的必需条件。

2.3 p38 与软骨细胞的凋亡

软骨细胞凋亡可能是骨性关节炎形成的重要原因,甚至有人认为是主要原因。近年来的研究一致认为: p38 信号通路是关节软骨细胞凋亡的上游信号通路之一, NO^[7,17,18]、IL- β ^[18]均可以通过激活 p38 来诱导软骨细胞的凋亡,阻断 p38^[11]可以明显阻断骨性关节炎软骨细胞的凋亡。Ariga 等^[19]则发现 p38 阻断剂可以促进压应力所诱导的小鼠纤维软骨细胞凋亡。p38 的激活可以促进关节透明软骨细胞的凋亡,而对纤维软骨细胞凋亡有抑制作用。

2.4 p38 阻断剂促进软骨细胞的增殖

Studer 等^[12]报道了 p38 阻断剂对关节软骨的增生有促进作用,它不但对于软骨基础的增生状态有促进作用,而且促进小牛血清和 IGF-1 对软骨细胞的增生的作用, p38 阻断剂和 IL-1 一起加入培养液对软骨细胞的增殖也有明显的促进作用,由此可以认为: p38 阻断剂可能对关节炎软骨的修复发挥重要作用。

2.5 p38 与软骨基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一系列破坏细胞外基质的蛋白酶,可以导致软骨基质的破坏进而导致关节结构功能的紊乱。其中

MMP-13 的底物是最广的,对关节软骨中 II 型胶原的消化作用也是最强的^[20], TNF- α ^[21]、IL-1^[22]、FN-f (fibronectin fragment)^[20]等均可以通过激活 p38 来诱导 MMP-13 的表达。

2.6 p38 与软骨细胞因子的产生

很多细胞因子对关节软骨细胞产生重要作用,如 NO^[23]可以直接造成软骨细胞的破坏也可以诱导软骨细胞的凋亡, p38 信号不但可以介导细胞因子发挥作用,还能促进其合成。IL- β 可以通过刺激 p38 的活性来促使软骨细胞产生 NOS 进而产生 NO^[10,24]。而 NO 可以通过激活 p38 来促进软骨中 IL-1 转化酶 (ICE)和 IL-18 的合成^[25]、促进 COX-2 和 PGE2 的合成^[7,17]。PGE2 的合成还可以由 IL-1^[12]、IL-17^[26]诱导,同样需要 p38 信号通路的介导。Kumar 等^[5]发现 p38 也介导了 IL-1、TGF- β 所诱导的 IL-6 的产生。

3 p38 的阻断剂及对软骨的生物学效应

p38 阻断剂种类繁多^[27],而常用于科学研究中的为 SB203580 和 SB242235。SB203580 较早就被发现,是一种强大的 p38 阻断剂,在各种啮齿类动物模型中也表现出强大的抗炎性,晶体结构显示这种阻断剂是结合在 p38 α 的 ATP 结合口袋(这类酶的常见结构),从而与 ATP 竞争性的与 p38 β 结合口袋结合。SB242235 为一新型的 p38 阻断剂,特异性更强,阻断效果更加强大。

如上所述,近年来众多的文献表明, p38 阻断剂对软骨细胞的代谢有重要的作用,我们将它们列表总结如表 1 所示。

4 小结

我国类风湿性关节炎、骨性关节炎患病人数巨大,如能通过研究发现预防或者延缓这些疾病的治疗靶点,从而开发出一种治疗关节炎有效药物,将

表 1 p38 阻断剂对关节软骨细胞的生物学效应

生物学效应	体外实验所证实的现象(p38 阻断剂的效应)	对关节炎的预期作用(包括 OA 和 RA)
细胞凋亡	阻断作用明确	保护关节透明软骨
细胞增生	促进	可能对病变软骨的修复有帮助
肥大化(X 型胶原的合成)	阻断 X 型胶原的合成	防止软骨过早的钙化
软骨表型的表达(II 型胶原、蛋白聚糖的合成)	抑制其合成、对其合成无影响或者是促进作用	在体内整体上的作用尚待实验来阐明
COX-2、PGE2 的合成	抑制	可能对关节炎的疼痛症状有缓解作用
NOS、NO 的合成	阻断	减少关节炎软骨的破坏
IL-1、IL-6 的合成	阻断	减少关节炎软骨的破坏
MMP-13、MMP-3 的合成	阻断减少其表达	防止软骨基质的过度分解

有利于促进我国医药事业的发展。如表 1 所示, 通过众多的体外实验已经证实 p38 MAPK 主要对软骨起破坏作用, 那么 p38 阻断剂能否延缓关节炎的进程呢? 相关研究正在深入的进行中。

综上所述, 关节软骨中的 p38 信号通路被多种机械因素和内环境因素作用激活后, 促进了软骨的破坏, 导致了极其复杂的生物学效应: ①促进软骨细胞凋亡; ②影响软骨基质的合成; ③加快软骨细胞肥大化及钙化进程; ④促进基质金属蛋白合成及基质的破坏; ⑤增加 COX-2、PGE2 的表达而致痛; ⑥通过诱导 NOS、NO、IL-1、IL-6、TNF- α 等致炎因子的产生而使关节炎软骨的内环境产生恶性循环。因此, p38 阻断剂对关节炎软骨可能具有重要的保护作用, 阻断 p38 信号通路可以阻断软骨细胞的凋亡、促进软骨的修复、抑制软骨细胞的肥大化和钙化、抑制 MMP 的合成而保护基质、抑制炎症因子的产生而打断恶性循环。

参考文献 (References)

- [1] Johnson GL *et al. Science*, 2002, **298**: 1911
- [2] Ono K *et al. Cell Signal*, 2000, **12**: 1
- [3] Fanning PJ *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 50940
- [4] Takahashi T *et al. Int J Mol Med*, 2003, **11**: 631
- [5] Kumar S *et al. J Cell Physiol*, 2001, **187**: 294
- [6] Yosimichi G *et al. Eur J Biochem*, 2001, **268**: 6058
- [7] Kim SJ *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 1332
- [8] Watanabe H *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 14466
- [9] Segat D *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 31612
- [10] Badger AM *et al. Osteoarthritis Cartilage*, 2000, **8**: 434
- [11] Robbins JR *et al. Arthritis Rheum*, 2000, **43**: 2189
- [12] Studer RK *et al. Arthritis Res Ther*, 2004, **6**: R56
- [13] Ionescu AM *et al. Exp Cell Res*, 2003, **288**: 198
- [14] Huh YH *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 9691
- [15] Zhen X *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 4879
- [16] Stanton LA *et al. Biochem J*, 2004, **378**: 53
- [17] Notoya K *et al. J Immunol*, 2000, **165**: 3402
- [18] Kuhn K *et al. J Cell Physiol*, 2003, **197**: 379
- [19] Ariga K *et al. Spine*, 2003, **28**: 1528
- [20] Forsyth CB *et al. Arthritis Rheum*, 2002, **46**: 2368
- [21] Liacini A *et al. Exp Cell Res*, 2003, **288**: 208
- [22] Liacini A *et al. Matrix Biol*, 2002, **21**: 251
- [23] Kuhn K, *et al. Rheumatol Int*, 2003, **23**: 241
- [24] Mendes AF *et al. Nitric Oxide*, 2002, **6**: 35
- [25] Boileau C *et al. Arthritis Rheum*, 2002, **46**: 2637
- [26] Faour WH *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 26897
- [27] Thurmond RL *et al. Eur J Biochem*, 2001, **268**: 5747

The Activation and Function of p38 MAPK Signal Transduction Pathway in Articular Chondrocytes

Xian-Bo Wang, Qing Jiang*

(The Center of Diagnosis and Treatment for Joint Disease, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

Abstract The p38 signalling transduction pathway, a mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, in chondrocytes, is activated when exposed to a variety of stimuli including of cytokines and mechanical factor. Studies have revealed that activation of the p38 pathway is related to many physiological and pathological changes in chondrocytes, such as differentiation, hypertrophy, ossification, apoptosis, synthesis of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. The p38 pathway may play an essential role in the development of arthritis.

Key words p38 MAPK; chondrocytes; signalling

Received: June 24, 2004 Accepted: October 20, 2004

*Corresponding author. Tel: 86-25-83304616-70303, E-mail: jiangqing112@hotmail.com