

MAPK 信号通路与眼部损伤研究进展

姚博远^{1,2}, 王淑荣¹, 肖鹏柁^{1,2}, 汪倩¹, 张妍¹

基金项目: 吉林大学白求恩支持计划(No. 470110000520); 吉林大学优秀青年教师培养计划(No. 419080500586)

作者单位:¹(130041) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科;²(130021) 中国吉林省长春市, 吉林大学白求恩医学部

作者简介: 姚博远, 本科, 研究方向: 角膜新生血管。

通讯作者: 张妍, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病。
zhangy66@jlu.edu.cn

收稿日期: 2016-11-15 修回日期: 2017-02-03

Progression of MAPK signal pathway in eye wound

Bo-Yuan Yao^{1,2}, Shu-Rong Wang¹, Peng-Tuo Xiao^{1,2}, Qian Wang¹, Yan Zhang¹

Foundation items: Bethune Project of Jilin University (No. 470110000520); Training Plan for Outstanding Young Teachers of Jilin University (No. 419080500586)

¹Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China; ²Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Yan Zhang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China. zhangy66@jlu.edu.cn

Received: 2016-11-15 Accepted: 2017-02-03

Abstract

• Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal pathway family are important signal transduction pathways, which widely exist in cells. They are able to make particular physiological responses induced by multiple extracellular signals or stimulus, such as changes of osmotic pressures, ischemic/reperfusion, inflammation and so on, that means they can mediate cell proliferation, differentiation and apoptosis. The physiological responses mediated by MAPK signal pathway make great scene to the progression and healing of eye wounds, therefore researchers may highlight the pathway in research.

• KEYWORDS: MAPK; cornea; retina; wound

Citation: Yao BY, Wang SR, Xiao PT, et al. Progression of MAPK signal pathway in eye wound. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(3):458-462

摘要

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路家族是一条重要的信号转导通路,在细胞内广泛存在,可对细胞外的

多种信号或刺激,如渗透压的改变、缺血再灌注、炎症反应等作出特定的生理反应,即介导细胞的分裂、分化或凋亡。MAPK通路所介导的生理反应对眼部创伤及其修复具有重要意义,家族中的多条通路能相互协作并对不同甚至相同的刺激作出不同的响应,因此在进行相关研究时需要对此加以重视。

关键词: 丝裂原活化蛋白激酶;角膜;视网膜;损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.3.17

引用:姚博远,王淑荣,肖鹏柁,等. MAPK信号通路与眼部损伤研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(3):458-462

0 引言

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是细胞内一类进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,存在于自然界的大多数细胞中。它可以被细胞外的多种刺激因素或信号分子所激活,生理刺激如激素、生长因子、细胞因子等,病理性刺激,如缺血再灌注,渗透压的改变以及炎症反应等,然后通过三级激酶级联的方式进行信号转导,将细胞外界刺激信号放大并转导至细胞质或细胞核内,驱动下游细胞因子并引起多种细胞生物学反应,因此可以针对不同的刺激因素表现出不同的生物学效应。MAPK参与多种生理以及病理过程的调节,如细胞的增殖与分化,介导炎症、凋亡等应激反应,对各种应激原诱导的信号进行转导,在多种细胞活动的调控过程中起重要作用^[1]。本文就MAPK家族成员对眼部损伤的调控作用和临床应用的发展方向进行综述。

1 MAPK信号转导通路家族

1.1 MAPK信号通路概述 20世纪80年代中期,Sturgill等在对酵母菌进行遗传学研究时发现并报告了MAPK,其最初被命名为MAP2K、RSKK、ERTK、ERK、MBPK等,后来发现它们拥有共同的结构和生化特征,因而被命名为MAPK。在这之后,随着其他MAPK家族成员被发现,又重新改称ERK。

目前已经查明的MAPK家族成员共有14个,分属于细胞外信号调控蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)/应激激活蛋白激酶(stress activated protein kinases, SAPK)、P38 MAPK以及ERK5/BMK1(big mitogen-activated protein kinase 1)四条途径。MAPK信号通路在进化过程中表现出高度的保守性,在所有真核细胞中,比如低等原核生物的细胞和高等哺乳类生物的细胞中,均存在着多条相互关联的MAPK通路。不同的细胞外界刺激能激活一条或多条MAPK通路,并经过一系列转导和相互调控来介导不同的生理反应^[2]。

1.2 ERK通路 ERK通路是最先被发现的通路,因此与ERK有关的细胞信号转导路径可以说是最为经典的

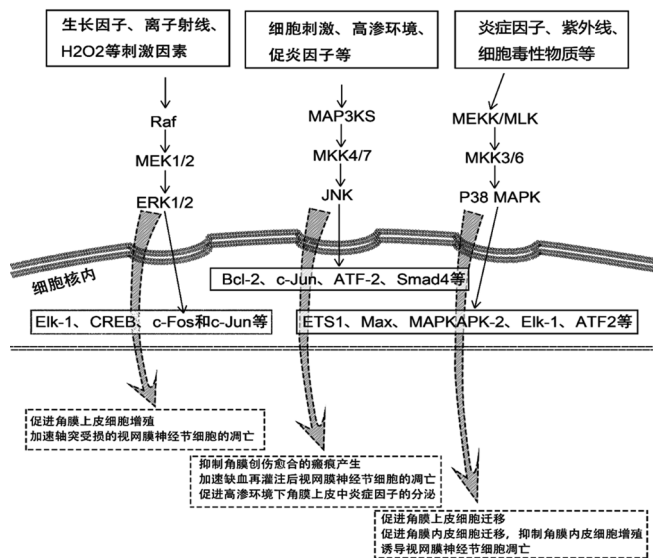


图1 部分细胞外刺激因素通过 MAPK 通路产生效应过程示意图。

MAPK 信号转导通路,人们对其发挥作用的过程、方式和其在生物学上的意义都已经有了较为深入的认识。ERK 分为 ERK1、ERK2、ERK3、ERK4、ERK5、ERK6、ERK7、ERK8,其中对 ERK1 和 ERK2 的研究较为广泛,统称为 ERK1/2,两者分别是分子量为 44kDa 和 42kDa 的蛋白质,具有 83% 的同源性^[3-4]。在各种生长因子、离子射线以及 H_2O_2 等作用下,MEK1/2 首先磷酸化,进而特异性激活 ERK1/2,形成二聚体激活细胞质中的靶蛋白或进入细胞核中促进某些转录因子的表达,如 Elk-1、CREB、c-Fos 和 c-Jun^[5-8]。MAPK-ERK 通路参与调节许多生理或病理过程,包括细胞黏附,细胞周期调控,细胞迁移,细胞的存活、分化、代谢、增殖及转录等^[9-12]。ERK 通路失调的现象在许多疾病中都曾被发现。

1.3 JNK 通路 在 1990 年,JNK 家族被发现,并于 1993 年首先被证实能够激活暴露在紫外线中的细胞核 c-Jun 转录因子。JNK 家族由三种亚型组成,其中 JNK1 和 JNK2 在全身细胞中广泛表达,而 JNK3 主要在大脑中表达^[13]。JNK 及其相关信号通路可被细胞作用、环境刺激(如紫外线、热休克、高渗环境)、生长因子、铁蛋白、促炎因子等多种环境因素活化,进而引起 MAP3Ks 的激活^[14-16]。JNK 的磷酸化需要上游激酶 MKK4 和 MKK7 对其苏氨酸-脯氨酸-酪氨酸位点的双重磷酸化,随后可以激活下游 Bcl-2、c-Jun、ATF-2、Smad4 等细胞因子,调控转录等细胞活动^[17-20]。大量实验表明 JNK 信号转导通路在多种疾病的生成和进展中发挥着十分重要的作用,并能影响细胞凋亡、细胞分化、应激等多种细胞生物学反应,所以 JNK 信号通路可以成为正常与疾病两种状态下细胞内的一个关键调节靶点^[21-23]。

1.4 P38 MAPK 通路 Brewster 等于 1993 年在研究高渗环境对真菌的影响时发现了由 360 个氨基酸残基构成的相对分子质量为 38kDa 的蛋白质,与已发现的 JNK 家族同属 SAPK,这就是 p38 MAPK。目前已发现 p38 MAPK 有 4 个异构体,分别为 p38 α (p38)、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ ^[24]。P38 MAPK 信号通路可被多种应激刺激,如炎症因子、高糖、高渗环境、紫外线、细胞毒性物质等^[25-29]。细胞外信号分子与细胞膜表面的特异性受体结合后,首

先激活上游信号分子 MAPKKK (典型的有 MEKK 或 MLK),进而激活 MKK3/MKK6,导致 p38 MAPK 的 180 位苏氨酸残基和 182 位酪氨酸残基磷酸化,从而使 p38 MAPK 活化^[30,31]。p38 MAPK 通路活化后调控多种下游激酶及转录因子的表达,通过磷酸化作用激活多种效应蛋白如 ETS1、Max、MAPKAPK-2、Elk-1、ATF2 等,进而调节细胞的分裂、分化和蛋白质的合成^[32-36]。在受到紫外线、内毒素、致炎细胞因子等的刺激时,p38 通路以双重磷酸化形式被激活,通过诱导 p53 基因、调控肿瘤坏死因子等多种途径启动细胞的凋亡^[37-38]。

1.5 ERK5/BMK1 通路 ERK5 是 MAPK 信号转导通路家族中一条相对较新的信号通路,也叫做大 MAPK 通路 (Big MAPK/BMK1),对细胞生存、分裂和分化也具有重要的作用。近年来,通过围绕 BMK1 基因片段进行基因敲除等手段,研究者发现 BMK1 基因在血管生成、血管完整性的维持和心脏发育等方面都具有重要的作用^[39-40]。也有学者发现 ERK5 与视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 的逆行神经营养信号传导有关^[41]。由于此通路发现的时间较晚,对其相关转导机制和与疾病的关联的研究还在进行当中,见图 1。

2 MAPK 通路在眼部损伤中的作用

MAPK 信号转导通路对外界刺激具有较高的敏感性,同时参与了细胞凋亡的路径和组织修复的过程,因而在眼部的损伤和修复中起着重要的作用。有学者在研究 TGF- β 1 诱导的人筋膜 Tenon's 囊成纤维细胞 (human Tenon's capsule fibroblasts, HTFs) 活化增殖过程时发现,使用罗格列酮 (罗格列酮通过上调 PPAR- γ 对 ERK、JNK、p38 MAPK 通路产生抑制作用) 通过 MAPK 信号通路抑制 HTFs 的增殖和活化的能力强于单一 MAPK 信号通路的特异性抑制剂,说明了三种 MAPK 信号通路在 HTFs 活化的机制中可能具有协同作用。该研究同时发现阻断 ERK、JNK、P38 MAPK 通路对于 HTFs 活化抑制能力相近,说明了三条 MAPK 通路可能在介导 HTFs 活化过程中呈上下游关系而不是相互独立的关系^[42]。这表明 MAPK 通路在眼部介导的效应错综复杂。在其机制被完全阐明以前,多条通路在同一部位的效应及同一通路在多个部位的不同效应还有待进一步的研究。

2.1 MAPK 中多条信号通路在角膜创伤中的作用 P38 信号通路在调控角膜损伤的愈合过程中起到促进角膜上皮迁移的作用。角膜创伤的愈合包含了多个过程,其中两个重要过程是细胞增殖和细胞迁移。在创伤愈合的早期,上皮细胞的增殖被抑制在伤口边缘等待细胞迁移之后继续进行增殖。一旦裸露的基质区域被迁移过来的上皮细胞覆盖,细胞增殖的机制就会被重新建立,参与复层扁平上皮的形成。转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 能激活 p38 信号通路,且是多种创伤愈合中重要的调控因子。Terai 等^[43] 对角膜上皮细胞内不存在 TGF- β 受体 2 的转基因大鼠进行角膜清创,建立了角膜上皮清创模型,以此来研究 TGF- β 对角膜上皮创伤愈合的影响。实验中发现,在 TGF- β 通路被抑制的情况下,角膜创伤的愈合延迟了 48h,同时 P38 MAPK 激酶的激活也延迟了 48h,提示两者之间可能存在某些联系。转录活化因子 (activating transcription factor 2, ATF-2) 能被 JNK、P38 MAPK 等压力活化激酶激活,进而响应应激和细胞因子的刺激。然而在 P38 MAPK 激酶被延迟激活

的同时,ATF2 依然被磷酸化,细胞增殖被抑制在角膜创口的前缘,这表明此时有其他通路抑制了角膜上皮细胞的增殖。在进一步研究中发现,JNK 信号通路也能激活 ATF-2,导致细胞增殖被抑制。Saika 等^[44]在之前的研究当中发现,P38 抑制剂能在抑制角膜上皮细胞迁移的同时,加强抑制细胞增殖的水平。JNK 通路通过激活 ATF2 抑制细胞增殖可以阐明这一现象的机制^[43]。

ERK 信号通路可以介导角膜创伤中上皮细胞细胞周期的进展。Hong 等^[45]利用体外培养的人角膜上皮细胞研究神经生长因子(nerve growth factor,NGF)对其细胞周期的影响。在实验过程中发现,NGF 促进了角膜上皮细胞中 D 型细胞周期蛋白的产生和细胞周期的进展,同时 NGF 对 PI3K/AKT 通路和 MAPK/ERK 通路产生了时间和剂量依赖的效应。D 型细胞周期蛋白与细胞周期从 G1 到 S1 的转变有关。AKT 的抑制剂 LY294002 或 ERK 抑制剂 PD98059 能显著抑制 NGF 诱导的 D 型细胞周期蛋白的表达,表明 NGF 通过激活 AKT 和 ERK 信号通路,上调 D 型细胞周期蛋白的表达,缩短细胞周期的时间,进而加快了角膜上皮细胞的增殖。

P38 MAPK 诱导细胞迁移的作用不仅体现在角膜上皮,在角膜内皮创伤的损伤修复机制中也有体现。角膜内皮是在角膜基质和前房之间的单层细胞,可以通过调节角膜的水化程度维持角膜的透明形态。Joko 等^[46]使用体外培养的角膜内皮细胞研究 TGF- β 2 对其增殖和迁移的作用时发现,TGF- β 和碱性成纤维细胞生长因子(basic-fibroblast growth factor, bFGF-2)能协同地通过激活 P38 MAPK 信号通路对角膜内皮细胞损伤的修复起到抑制增殖和促进迁移的作用。联系 TGF- β 2 和 FGF-2 在正常人房水中高浓度地表达,这一现象很好地解释了人角膜内皮细胞在形成单层内皮后不再增殖的原因,也与前文中 TGF- β 抑制角膜上皮的增殖相对应,说明 MAPK 信号通路的同一种效应能够在不同部位进行表达。另有文献表示 FGF-2 能通过 PI3 激酶和它的下游通路 ERK1/2 介导角膜内皮细胞增殖,这一结果也和实验早期 ERK1/2 的磷酸化一致^[47]。

在角膜基质损伤的修复中,JNK 通路对瘢痕的形成起到重要的调控作用。Shi 等^[48]在体外培养的端粒酶永生人角膜基质成纤维细胞(telomerase-immortalized human cornea stroma fibroblasts, THSF)中发现,TGF- β 1 激活了 THSF 中的 MAPK 信号通路。JNK 抑制剂显著抑制了 TGF- β 1 诱导的结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)的表达,进而抑制了 TGF- β 1 诱导的纤维结合蛋白和胶原蛋白 I 的表达。在随后的大鼠角膜贯穿伤模型愈合过程中,通过在结膜下注射 JNK 抑制剂,并对角膜创伤的愈合过程进行组织学切片并 HE 染色,发现 JNK 抑制剂通过抑制 CTGF 的过量表达抑制角膜创伤愈合中瘢痕的产生,并且加快了愈合进程。

角膜处在眼球的最外层,容易受到外伤,炎症的侵袭,是致盲的重要原因之一。通过研究 MAPK 信号通路在角膜创伤愈合中的效应及其相互作用,对于临床应用有着重要的意义。

2.2 MAPK 中多条信号通路在 RGC 损伤中的作用 在治疗眼部疾病的过程中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂的使用可能通过 P38MAPK 通路诱导 RGC 的凋亡。VEGF 抑制剂常被用

于治疗糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),通过抑制视网膜新生血管的形成而起作用。然而,Foxton 等^[49]发现,对大鼠使用 VEGF-A 抑制剂后,位于神经节层的细胞出现了持续的凋亡。随后研究者用霍乱毒素 B 追踪了 RGC 轴突中顺向运输的情况,发现了类似于青光眼早期病理性改变的 RGC 轴突远端运输丢失的现象。在这些实验中,P38MAPK 以及其下游热休克蛋白 27 的磷酸化水平增高,被证明介导了轴突远端运输丢失。这一现象表明了在治疗中使用 VEGF-A 抑制剂可能造成的潜在后果以及 VEGF-A 对视网膜神经可能的保护效果。

ERK 通路也被认为在视神经的损伤中起到重要作用。在受到损伤后,神经细胞在一定条件下可以重新激活细胞周期,进入 S 期并进行 DNA 复制,最终因为缺少其他有丝分裂必须的蛋白而凋亡^[50]。Galan 等^[10]由此建立了视神经全切模型来研究受损的神经细胞和未受损的神经胶质细胞之间的联系。在视神经损伤后第 1d,神经胶质细胞中磷酸化的 ERK1/2 水平大幅提升,然而 RGC 中并没有检测到 ERK1/2 的激活。3d 以后,细胞周期蛋白 A 的表达水平在 RGC 中上升,与此同时 DNA 的倍增也在 RGC 中被发现,提示了 RGC 重新进入了细胞周期。RGC 在细胞周期蛋白 A 的表达达到顶峰的时候发生凋亡,而药理性地抑制 MAPK/ERK 可以延缓 RGC 的凋亡。这一结果证明了神经胶质细胞和神经轴突之间存在互相作用,ERK 可能在视神经外伤后的凋亡过程起到了一定的作用。

在另一 RGC 的凋亡机制中,轴突损伤后 JNK 通路在细胞中不同部位的激活由不同的上游通路诱导。双亮氨酸激酶(dual leucine kinase, DLK)是 JNK 通路的上游激酶,可以调节轴突损伤后的凋亡和沃勒变性。Fernandes 等^[51]发现人为地减少 RGC 中 DLK 的含量可以显著延迟轴突损伤后 RGC 的凋亡,同时 JNK 通路的激活在缺少 DLK 的视网膜中也有衰减。然而,DLK 缺乏引起的 JNK 活性下降仅发生在细胞的染色体区,轴突区域 JNK 的激活并没有因为缺少 DLK 而被抑制。病理性的轴突死亡也可以经过 Sarm1-MAPK 通路级联反应,破坏轴突中的能量平衡,导致 ATP 的减少,钙离子积累,最终激活钙蛋白引起轴突的破裂^[52]。

RGC 的受损在眼部病变中十分多见。多条 MAPK 通路以不同的分子机制作用于 RGC,其相互关系还有待进一步阐明,以研究药物在使用过程中对眼底各层结构的影响以及提高视神经退行性病变患者的生存质量。

2.3 JNK 信号通路在眼部多种症状中的作用 JNK 信号通路在眼部多个部位可以被多种刺激激活,进而诱导不同的生理过程。前文中已经提到,在角膜上皮清创损伤模型中,JNK 通路可以激活下游 ATF2,抑制角膜上皮细胞增殖的水平。在角膜贯穿伤模型的修复中,CTGF 的过量表达导致的角膜基质瘢痕化可以用 JNK 抑制剂 SP600125 缓解。轴突损伤后,DLK 可以定向地激活 RGC 染色体区 JNK 通路的活化,诱导细胞凋亡过程。

JNK 信号通路被认为在介导有关凋亡的细胞应激响应中起到了重要作用。Produit-Zengaffinen 等^[53]通过在低氧条件下培养 661W 细胞(小鼠视网膜感光细胞系)时发现,低氧条件能够诱导 JNK 和 c-jun 活性的上升,细胞活性则显著降低。随后建立的大鼠缺血再灌注(ischemic/reperfusion, I/R)模型中,多种浓度的 JNK 抑制剂在大鼠视网膜缺血

1h后被注入大鼠的玻璃体腔,再灌注24h后发现L/R组的RGC层细胞凋亡率有了显著的下降,表明了JNK抑制剂对于视网膜L/R引起的RGC死亡具有重要的保护作用。

在糖尿病角膜并发症中,JNK通路可能介导了晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)对角膜上皮细胞凋亡的过程。Shi等^[54]发现AGE修饰的牛血清蛋白(bovine serum albumin,BSA)在人端粒酶永生角膜上皮细胞(human telomerase-immortalized corneal epithelial cells,HUCLs)中可以增加细胞内Bax和活性氧族(reactive oxygen species,ROS)的表达,减少Bcl-2的表达,进而诱导细胞凋亡。JNK和p38 MAPK抑制剂可以有效阻断AGE-BSA诱导的HUCLs凋亡,而ROS抑制剂氨基乙硫脲氨酸可以完全阻挡p38 MAPK和JNK的磷酸化,提示ROS和JNK、p38 MAPK可能存在某种上下游关系。

JNK通路还参与了干眼的致病机制。干眼是一种由多种环境或自身因素导致的眼表疾病,表现为眼部不适和视力的减退,这与患者眼泪分泌的缺乏有关。炎症在干眼的致病机制中有重要作用,在已有的报道中表示干眼患者的眼表和眼泪中有多种促炎细胞因子和趋化因子表达的上调,其中的IL-6促炎细胞因子在自身免疫病的致病机制中有重要作用。Chao等^[55]用高渗条件模拟干眼培养人角膜上皮细胞,发现IL-6的表达显著提高。同时细胞裂解液中磷酸化的P38 MAPK和JNK及从细胞核中提取的NF- κ B含量也有不同程度的上升。JNK、p38 MAPK和NF- κ B抑制剂能减少高渗诱导的IL-6分泌,同时叶黄素也能显著地抑制这三种成分的水平。表明叶黄素是一种极具前景的干眼治疗药物。

在病毒导致的角膜炎症中也有JNK通路的参与。Liu等^[56]利用聚肌胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid, poly(I:C))模拟病毒的双链RNA感染体外培养的人角膜成纤维细胞来阐明曲尼司特缓解角膜炎症的分子机制。曲尼司特加入后,角膜成纤维细胞表达细胞因子、趋化因子、黏附分子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)被抑制,同时c-jun(转录因子AP-1的一个组件)和JNK的表达降低,而ERK、p38和I κ B- α (转录因子NF- κ B的内源抑制剂)的表达不受影响,表明曲尼司特可能通过JNK-AP-1路径来减少角膜病毒感染引起的免疫细胞浸润和基质降解。

JNK仅是MAPK家族中的一条通路,就与角膜上皮增殖、基质瘢痕化、视网膜缺血再灌注、活性氧族、干眼、病毒感染等多种病理过程相关,足以见得JNK和其他通路在眼部组织中的重要地位。有关于各条MAPK通路参与药物的分子机制、眼部损伤的过程等细节还有待进一步的研究阐明。

3 展望

MAPK通路在细胞的凋亡、增殖、转移当中都具有重要的调控作用。尽管不同的MAPK通路存在较大的差异,但是在研究中发现,同一个生理过程可能会涉及多条MAPK通路,单条MAPK通路也会在多个生理过程中发生作用。此外MAPK通路也与Caspases家族、Bcl-2家族、TGF- β 家族、NGF家族、细胞周期蛋白、VEGF等多种细胞因子存在不同程度的联系。随着更多对于眼部损伤与MAPK通路研究的进行,MAPK通路与其他信号转导通路对眼部损伤的作用将能够被进一步明确,更多以相关信号通路为靶点的药物研发得到更充分的理论支持。这无疑将为未来临床上治疗眼部创伤提供更多新的途径。

参考文献

- 1 Koul HK, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes & Cancer* 2013; 4(9-10): 342-359
- 2 Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *MMBR* 2011; 75(1): 50-83
- 3 Rossi M, Colecchia D, Ilardi G, et al. MAPK15 upregulation promotes cell proliferation and prevents DNA damage in male germ cell tumors. *Oncotarget* 2016; 7(15): 20981-20998
- 4 Lindin I, Wuxiuer Y, Ravna AW, et al. Comparative molecular dynamics simulations of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 5. *Int J Mol Sci* 2014; 15(3): 4878-4902
- 5 Nishinaka T, Miura T, Sakou M, et al. Down-regulation of aldo-keto reductase AKR1B10 gene expression by a phorbol ester via the ERK/c-Jun signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions* 2015; 234: 274-281
- 6 Buffet C, Catelli MG, Hecale-Perlemonne K, et al. Dual specificity phosphatase 5, a specific negative regulator of ERK signaling, is induced by serum response factor and Elk-1 transcription factor. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145484
- 7 Keshavarzy F, Bonnet C, Behzadi G, et al. Expression patterns of c-Fos early gene and phosphorylated ERK in the rat brain following 1-h immobilization stress: concomitant changes induced in association with stress-related sleep rebound. *Brain Struct Funct* 2015; 220(3): 1793-1804
- 8 Navarro-Zaragoza J, Laorden ML, Milanés MV. Glucocorticoid receptor but not mineralocorticoid receptor mediates the activation of ERK pathway and CREB during morphine withdrawal. *Add Biol* 2015 [Epub ahead of print]
- 9 Lu ZY, Chen WC, Li YH, et al. TNF- α enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human bone marrow mesenchymal stem cells via the NF- κ B, ERK and JNK signaling pathways. *Mol Med Rep* 2016; 14(1): 643-648
- 10 Galan A, Dergham P, Escoll P, et al. Neuronal injury external to the retina rapidly activates retinal glia, followed by elevation of markers for cell cycle re-entry and death in retinal ganglion cells. *PLoS One* 2014; 9(7): e101349
- 11 Bai J, Xie X, Lei Y, et al. Ocular albinism type 1-induced melanoma cell migration is mediated through the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2014; 10(1): 491-495
- 12 Fei F, Li J, Rao W, et al. Upregulation of homer1a promoted retinal ganglion cell survival after retinal ischemia and reperfusion via interacting with Erk pathway. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35(7): 1039-1048
- 13 Gourmaud S, Paquet C, Dumurgier J, et al. Increased levels of cerebrospinal fluid JNK3 associated with amyloid pathology: links to cognitive decline. *J Psychia Neuroscience: JPN* 2015; 40(3): 151-161
- 14 Kubilus JK, Beazley KE, Talbot CJ, et al. Nuclear ferritin mediated regulation of JNK signaling in corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2016; 145: 337-340
- 15 Sethi A, Wordinger RJ, Clark AF. Gremlin utilizes canonical and non-canonical TGF β signaling to induce lysyl oxidase (LOX) genes in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2013; 113: 117-127
- 16 Kimura K, Orita T, Morishige N, et al. Role of the JNK signaling pathway in downregulation of connexin43 by TNF- α in human corneal fibroblasts. *Curr Eye Res* 2013; 38(9): 926-932
- 17 Hwang IH, Park J, Kim JM, et al. Tetraspanin-2 promotes glucotoxic apoptosis by regulating the JNK/beta-catenin signaling pathway in human pancreatic beta cells. *FASEB* 2016 [Epub ahead of print]
- 18 Kwon YJ, Lee SW, Park YB, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulation of c-Jun N-terminal kinase. *Rheumatology* 2014; 53(9): 1704-1711
- 19 Wang L, Payton R, Dai W, et al. Hyperosmotic stress-induced ATF-2 activation through Polo-like kinase 3 in human corneal epithelial cells. *J Biological Chem* 2011; 286(3): 1951-1958

20 Lin Y, Zhang B, Liang H, *et al.* JNK inhibitor SP600125 enhances TGF- β -induced apoptosis of RBE human cholangiocarcinoma cells in a Smad-dependent manner. *Mol Med Rep* 2013; 8(6): 1623-1629

21 Chintala SK, Putris N, Geno M. Activation of TLR3 promotes the degeneration of retinal ganglion cells by upregulating the protein levels of JNK3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(1): 505-514

22 Wei ZZ, Yu SP, Lee JH, *et al.* Regulatory role of the JNK-STAT1/3 signaling in neuronal differentiation of cultured mouse embryonic stem cells. *Cell Mol Neurobiol* 2014; 34(6): 881-893

23 Zheng L, Wang C, Luo T, *et al.* JNK activation contributes to oxidative stress - induced parthanatos in glioma cells via increase of intracellular ROS production. *Mol Neurobiol* 2016; [Epub ahead of print]

24 Langosch S, Wehner R, Malecka A, *et al.* Impact of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition on immunostimulatory properties of human 6-sulfo LacNAc dendritic cells. *Immunobiology* 2016; 221(2): 166-174

25 Chen P, Denniston A, Hannes S, *et al.* Increased CD1c+ mDC1 with mature phenotype regulated by TNF α - p38 MAPK in autoimmune ocular inflammatory disease. *Clin Immunol* 2015; 158(1): 35-46

26 Veluthakal R, Kumar B, Mohammad G, *et al.* Tiam1 - rac1 axis promotes activation of p38 MAP Kinase in the development of diabetic retinopathy: evidence for a requisite role for protein palmitoylation. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36(1): 208-220

27 Hollborn M, Vogler S, Reichenbach A, *et al.* Regulation of the hyperosmotic induction of aquaporin 5 and VEGF in retinal pigment epithelial cells: involvement of NFAT5. *Mol Vis* 2015; 21: 360-377

28 von Koschimbahr AM, Swope VB, Starner RJ, *et al.* Endothelin-1 protects human melanocytes from UV - induced DNA damage by activating JNK and p38 signalling pathways. *Exp Dermatol* 2015; 24(4): 269-274

29 Hollborn M, Wiedemann P, Bringmann A, *et al.* Chemotactic and cytotoxic effects of minocycline on human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(5): 2721-2729

30 Boyle DL, Hammaker D, Edgar M, *et al.* Differential roles of MAPK kinases MKK3 and MKK6 in osteoclastogenesis and bone loss. *PLoS One* 2014; 9(1): e84818

31 van der Vaart A, Rademakers S, Jansen G. DLK-1/p38 MAP kinase signaling controls cilium length by regulating RAB-5 mediated endocytosis in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics* 2015; 11(12): e1005733

32 Rao VH, Rai V, Stoupa S, *et al.* Blockade of Ets-1 attenuates epidermal growth factor - dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. *Heart Circulat Physiol* 2015; 309(6): 1075-1086

33 Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, *et al.* Sirt1, p53, and p38 (MAPK) are crucial regulators of detrimental phenotypes of embryonic stem cells with Max expression ablation. *Stem Cells* 2012; 30(8): 1634-1644

34 Lin Y, Zhen Y, Liu J, *et al.* Rhein lysinate inhibits monocyte adhesion to human umbilical vein endothelial cells by blocking p38 signaling pathway. *Arch Pharmacol Res* 2013; 36(11): 1410-1418

35 Patel M, Predescu D, Tandon R, *et al.* A novel p38 mitogen - activated protein kinase/Elk-1 transcription factor-dependent molecular mechanism underlying abnormal endothelial cell proliferation in plexogenic pulmonary arterial hypertension. *J Biological Chemistry* 2013; 288(36): 25701-25716

36 Shatanawi A, Lemtalsi T, Yao L, *et al.* Angiotensin II limits NO production by upregulating arginase through a p38 MAPK - ATF - 2 pathway. *Eur J Pharmacol* 2015; 746: 106-114

37 Wu H, Wang G, Li S, *et al.* TNF - alpha - mediated - p38 - dependent signaling pathway contributes to myocyte apoptosis in rats subjected to surgical trauma. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35(4): 1454-1466

38 ElKeab AM, Collier ME, Maraveyas A, *et al.* Accumulation of

tissue factor in endothelial cells induces cell apoptosis, mediated through p38 and p53 activation. *Thrombosis Haemostasis* 2015; 114(2): 364-378

39 Chen H, Tucker J, Wang X, *et al.* Discovery of a novel allosteric inhibitor-binding site in ERK5; comparison with the canonical kinase hinge ATP-binding site. *Acta Crystallographica* 2016; 72(Pt 5): 682-693

40 Le NT, Takei Y, Izawa - Ishizawa Y, *et al.* Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents. *J Immunol* 2014; 193(7): 3803-3815

41 van Oterendorp C, Sgouris S, Schallner N, *et al.* Retrograde neurotrophic signaling in rat retinal ganglion cells is transmitted via the ERK5 but not the ERK1/2 pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2): 658-665

42 骆永恒. 罗格列酮通过 MAPK 通路抑制抗青光眼术后滤过道瘢痕形成机制研究. 湖南:中南大学 2013

43 Terai K, Call MK, Liu H, *et al.* Crosstalk between TGF- β and MAPK signaling during corneal wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(11): 8208-8215

44 Saika S, Okada Y, Miyamoto T, *et al.* Role of p38 MAP kinase in regulation of cell migration and proliferation in healing corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1): 100-109

45 Hong J, Qian T, Le Q, *et al.* NGF promotes cell cycle progression by regulating D-type cyclins via PI3K/Akt and MAPK/Erk activation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2012; 18: 758-764

46 Joko T, Shiraiishi A, Akune Y, *et al.* Involvement of P38MAPK in human corneal endothelial cell migration induced by TGF - β (2). *Exp Eye Res* 2013; 108: 23-32

47 Lee JG, Song JS, Smith RE, *et al.* Human corneal endothelial cells employ phosphorylation of p27(Kip1) at both Ser10 and Thr187 sites for FGF-2-mediated cell proliferation via PI 3-kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(11): 8216-8223

48 Shi L, Chang Y, Yang Y, *et al.* Activation of JNK signaling mediates connective tissue growth factor expression and scar formation in corneal wound healing. *PLoS One* 2012; 7(2): e32128

49 Foxton R, Osborne A, Martin KR, *et al.* Distal retinal ganglion cell axon transport loss and activation of p38 MAPK stress pathway following VEGF-A antagonism. *Cell Death Disease* 2016; 7: e2212

50 Wang W, Bu B, Xie M, *et al.* Neural cell cycle dysregulation and central nervous system diseases. *Progress in Neurobiol* 2009; 89(1): 1-17

51 Fernandes KA, Harder JM, John SW, *et al.* DLK - dependent signaling is important for somal but not axonal degeneration of retinal ganglion cells following axonal injury. *Neurobiol Disease* 2014; 69: 108-116

52 Yang J, Wu Z, Renier N, *et al.* Pathological axonal death through a MAPK cascade that triggers a local energy deficit. *Cell* 2015; 160(1-2): 161-176

53 Produit - Zengaffinen N, Favez T, Pournaras CJ, *et al.* JNK inhibition reduced retinal Ganglion cell death after ischemia/reperfusion *in vivo* and after hypoxia *in vitro*. *Advances Exp Med Biol* 2016; 854: 677-683

54 Shi L, Yu X, Yang H, *et al.* Advanced glycation end products induce human corneal epithelial cells apoptosis through generation of reactive oxygen species and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *PLoS One* 2013; 8(6): e66781

55 Chao SC, Nien CW, Iacob C, *et al.* Effects of lutein on hyperosmoticity - induced upregulation of IL - 6 in cultured corneal epithelial cells and its relevant signal pathways. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 8341439

56 Liu Y, Kan M, Li A, *et al.* Inhibitory effects of tranilast on cytokine, chemokine, adhesion molecule, and matrix metalloproteinase expression in human corneal fibroblasts exposed to Poly(I:C). *Curr Eye Res* 2016 [Epub ahead of print]