

ERK3 信号通路的活化阻止细胞增殖*

陈 笛 邢飞跃**

(暨南大学组织移植与免疫中心, 广州 510632)

摘要 ERK3 是 ERK 家族中结构较为独特的成员, 尤其在分子生物学特征上与 ERK 家族其他成员明显不同, 如基因结构中
外显子之间的大内含子、蛋白质结构中活化环的丝氨酸单磷酸化位点以及激酶 C 端的延伸序列等. ERK3 具有独特的丝氨酸
单磷酸化位点, 导致所有以苏氨酸 / 酪氨酸双磷酸化位点为磷酸化靶点的 MEK 分子均不能活化 ERK3. ERK3 的 C 端延伸序
列能与细胞周期蛋白 D3 结合并调控 ERK3 的亚细胞定位, 从而影响 ERK3 对细胞周期的调节. 据目前文献推测, ERK3 调控
细胞周期的信号通路可能为: Ras→B-Raf→ERK3 激酶→ERK3→G1 期 CDK 复合物减少→S 期抑制因子增多→细胞增殖阻滞
于 S 期→细胞停止增殖, 进入分化. 此外, ERK3 信号通路的活化与细胞分化、胚胎发育、胰岛素分泌以及肿瘤的发生密切
相关.

关键词 细胞外信号调节激酶 3, 信号通路, 细胞周期
学科分类号 Q42

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路是细胞赖以接受外界刺激信号并作出相应反应的重要传导通路, 其中, 细胞外信号调节激酶 (extracellular single-regulated kinases, ERKs) 信号通路在细胞的增殖与分化中起着重要作用. 近年来发现, ERK3 信号通路参与细胞周期的调控、细胞分化、胚胎发育、肿瘤的发生以及胰岛素的分泌等密切相关. 本文着重对 ERK3 的结构特点、信号通路以及生物学功能进行论述.

1 ERK3 的分子生物学特性

Meloche 等(1996 年)首次以同一家族 ERK1 的基因序列做为探针, 在人类 cDNA 文库中筛选出 ERK3 的基因. 6 年后, Turgeon 等详细地鉴定出小鼠及人类 ERK3 的基因序列. 小鼠的 ERK3 基因 *Mapk6* 定位在第 9 号中央染色体, 邻近 *dilute* 突变基因座位, 长 20 kb, 包含 6 个外显子, 其范围从 140 到 2 207 bp 不等 (表 1). 主要转录起始位点位于第 1 个外显子 3'端以后第 141 个鸟嘌呤核苷酸,

Table 1 Exon-intron boundaries of the mouse *Mapk6* gene ^[1]
表 1 小鼠 *Mapk6* 基因的内含子-外显子交界 ^[1]

内含子末端序列		内含子大小	外显子	外显子大小
5' 端序列	3' 端序列	/kb	编号	/bp
AGTCCC gt tgtatc	cacccc ag GTTGTA	11	1	140
CATAAG gt acgtag	ttttcc ag GGTCAT	2	2	1172
TTGCAG gt acgtag	tcactc ag GTGCAC	2	3	145
GAGAAG gt atgggg	cccctt ag CACTGG	3	4	165
GGAAAG gt gggtaa	tgcttc ag GTACCA	1	5	205
			6	2207

*国家自然科学基金资助项目(304716 35), 广东省自然科学基金资助项目(04010451,5006033)和暨南大学引进优秀人才科研启动基金(51204058).
** 通讯联系人. Tel: 020-33010358, E-mail: tfyxing@jnu.edu.cn
收稿日期: 2006-08-03, 接受日期: 2006-09-03

翻译起始密码子位于第 2 个外显子上. 第 1 个和第 6 个外显子分别编码 5' 端和 3' 端非翻译区 (untranslated region, UTR). 第 2、3、4、5 个外显子共同编码 ERK3 的催化区. *Mapk6* 编码一个含 720 个氨基酸残基的激酶, 此激酶的 C 端延伸序列由第 6 个外显子编码. 人类 ERK3 基因 (*MAPK6*) 的 cDNA 与小鼠 *Mapk6* 的同源性高达 94%, 但是 *MAPK6* 长 40 kb, 定位于染色体 15q21. 这两个同源基因的内 - 外显子交接位点一致, 并且外显子的大小相当, 第 1 个和第 6 个外显子的大小均随

UTR 长度的变化而变化. Turgeon 等以拟基因 *Mapk6-ps1* 来表示 *Mapk6* 的 cDNA 序列 (图 1). 值得注意的是, 小鼠与人类的 ERK3 基因有一个共同点, 即在第 1 与第 2 个外显子之间有一个大的内含子, 这个特殊结构是 MAPK 家族的其他成员所不具备的, 即便是人类 *MAPK6* 的同源基因 *MAPK4* (编码 *ERK4* 蛋白分子的基因) 也无此结构. Turgeon 等推测此结构很可能与 *MAPK6* 的转录调控特性相关^[1~3].

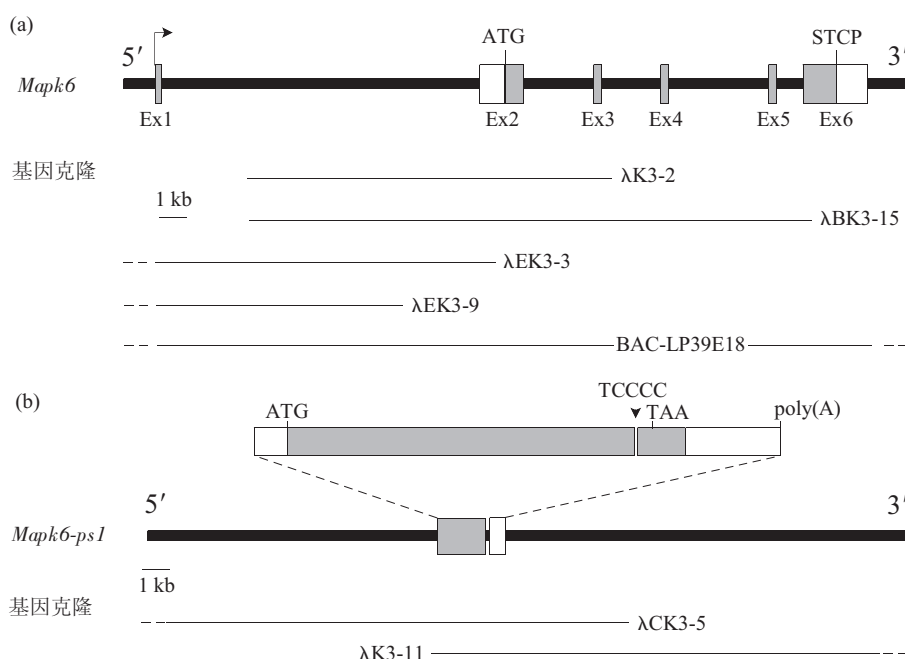


Fig. 1 Genomic organization of the *Mapk6* gene family in mice ^[4]

图 1 小鼠 *Mapk6* 基因家族的基因结构 ^[4]

(a)图中灰色方块代表翻译区, 白色方块代表外显子中的非翻译区, 黑色直线代表内含子. 其中内含子的大小由侧翼引物 PCR 技术所确定. 如图所示, 完整的 ERK3 基因组座位从单个 BAC 克隆中分离. (b)小鼠 *Mapk6-ps1* 拟基因的示意图. 图中展示了对应的 cDNA 序列, 其中灰色方块代表翻译区, 白色方块代表非翻译区, 图中还标示了 polyA 尾巴以及一个插入的终止密码子.

人类与小鼠的 ERK3 蛋白均为 100 ku. 以前认为, 大鼠中的 ERK3 只有 62 ku, 并且恒定地定位于细胞核中, 但是 Bind 等^[4]发现, 这个误解是由 ERK3 独特的定位机制所导致: ERK3 全酶由核心酶和它的 C 端延伸序列组成, ERK3 的 C 端延伸序列上含有高尔基体 / 内质网定位基序 Lys-His-Leu-Asn(KHLN), 因此, 推测 ERK3 全酶定位于细胞质内. 当 ERK3 活化进入细胞核时, C 端延伸序列发生裂解, ERK3 丢失部分 C 端延伸序

列并发生核转位进入细胞核. 他们用免疫荧光分析法研究 ERK3 的亚细胞定位时, 专门设计了一个抗 ERK3 全酶的荧光蛋白抗体, 能特异性结合 ERK3 全酶分子, 因此得知此定位机制. 与其他的 MAPK 分子相比, ERK3 有其独特的分子生物学特征: 首先, ERK3 的 C 端含有一段富含丝氨酸和苏氨酸残基的延伸序列, 长约 178~180 个氨基酸残基^[3,5], 与 ERK3 独特的定位机制有很重要的联系. 其次, ERK3 在活化环中以 Ser-Glu-Gln (SEG) 基序

替代其他 MAPK 分子活化环中高度保守的 Thr-X-Tyr (TXY) 基序, 以丝氨酸 189 作为活化磷酸化位点, 而不是苏氨酸 / 酪氨酸双磷酸化位点. 目前很多已知的丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase kinase, MEK) 分子均以下游 MAPK 分子的苏氨酸 / 酪氨酸双磷酸化位点作为靶点以实施激活, 这意味着它们均不能磷酸化 ERK3. 因此, 关于 ERK3 的上游 MEK 分子, 至今仍未明确^[1,6,7]. 再次, ERK3 在激酶区的 VIII 亚结构域以 Ser-Pro-Arg (SPR) 基序替代 Ala-Pro-Glu (APE), 这个基序的作用与催化无关, 而与 C 端折叠结构的稳定性有关^[9]. 此外, 小鼠和人类的 ERK3 有 94% 的氨基酸序列是一致的, 在催化区域的同源性甚至达到 99%, 如此高的保守性提示着 ERK3 在不同物种细胞中功能的一致性.

2 ERK3 的信号调控通路

ERK3 分子受到某些刺激因素的诱导而发生表达和活性的上、下调节, 从而影响该信号通路的活性. 如白介素、云芝多糖 K、神经节苷脂 IV³ NeuAc-nLcOse4Cer 以及前列腺素 F_{2α} (prostaglandin F_{2α}) 均能使 ERK3 的表达上调^[8~10]. 蛋白酶体抑制剂 MG-132 及乳胞素 (lactacystin) 可导致 HEK293 细胞内源性 ERK3 蛋白的积累^[11], 催乳素也可在体外诱导怀孕小鼠胰岛细胞增加 ERK3 的表达^[12]. 另外, 在蛋白激酶 Cβ1 (protein kinase Cβ1, PKCβ1)、PKCβ2 过表达的细胞中, ERK3 虽然没有过量表达, 但是活性却大大增加. Hsueh 等^[13]发现 cAMP 可以抑制纤维母细胞以及肌肉细胞中 ERK3 的活性, 却不能抑制 T 细胞中 ERK3 的活性, 提示同种物质在不同组织中导致 ERK3 活性上调或下调的能力可能也有所不同. Zimmermann 等^[14]发现, p38 信号通路与 ERK3 的表达存在某种特定的联系, 用 p38 蛋白酶抑制剂特异性阻断 p38 信号通路, 细胞内 ERK3 的表达也会随之减少, 其详细的机制还有待阐明.

关于 ERK3 信号通路的上、下游分子的报道至今并不多见. Kim 等^[15]用阴离子交换色谱法分级分离小鼠海马组织的溶胞产物时发现, B-Raf 蛋白与 ERK3 蛋白一起被洗脱下来, ERK3 从 B-Raf 分子中被释放到上层溶液中, 在与 ATP 反应后, 发生免疫沉淀, 说明 B-Raf 分子作为 MAPKK 上游 MAPKKK 水平的激酶, 是 ERK3 通路中的成员. 由

于 ERK3 的活化环中只含有丝氨酸 189 单个磷酸化位点, 因此所有活化 MAPK 分子苏氨酸 / 酪氨酸双位点的 MEK 分子均不能活化 ERK3. Cheng 等^[6] (1996 年) 纯化出一个 MEK 水平的蛋白激酶, 可以激活 ERK3, 命名为 ERK3 激酶. 像已知的 ERK1/2 的上游分子 MEK1/2 一样, ERK3 激酶在去磷酸化后会失去活性, 具有高度的特异性. 然而它的特异性是针对 ERK3 中的丝氨酸 189 位点而不是酪氨酸位点, 即使酪氨酸位于 ERK3 的磷酸化位点上, 也不能被磷酸化. 并且, ERK3 激酶对 ERK3 的特异性识别除催化区外, 还包括 ERK3 分子其他的结构区域, 因此它不能识别即便与 ERK3 磷酸化区非常相似的 ERK2 突变体. 然而与 MEK1/2 分子不同的是, ERK3 激酶不仅仅存在于细胞质中, 它在不同细胞 (包括 PC12 细胞、NIH3T3 细胞以及 Jurkat T 细胞等) 的细胞核及细胞质中均有分布. 关于 ERK3 底物分子的研究仍然存在明显争议. Seternes 等^[16]发现, 无论在体内或是体外, MAPK 活化蛋白激酶 5 (MAPK activated protein kinase 5, MK5) 都能特异性识别 ERK3, ERK3 能磷酸化 MK5 的苏氨酸 182 位点并使 MK5 活化. 在神经生长因子诱导分化的 PC12 细胞中, ERK3 蛋白的积累可刺激 MK5 活性增加. 在 siRNA 阻断 ERK3 表达的 HeLa 细胞以及内源性 ERK3 缺陷 (ERK3^{-/-}) 的胚胎小鼠成纤维细胞中, 内源性 MK5 的活性明显降低. 反之, 在以 siRNA 阻断 MK5 表达的细胞当中, 内源性 ERK3 的蛋白质含量也明显减少, 说明 MK5 与 ERK3 之间有着明显的功能性联系, MK5 是 ERK3 的底物分子. 但是 Schumacher 等^[17]却认为 MK5 是 ERK3 的上游分子, 即 MEK 分子. 他们证实: 虽然 ERK3 蛋白的含量会引起 MK5 活性的变化, 但是 ERK3 的活性对 MK5 的转位以及活化却不是必需的. 即使将已经失去激酶活性的 ERK3 突变体与 MK5 在 HEK293 细胞中共表达, MK5 依然能发生转位和活化. MK5 从细胞核到细胞质的转位只需要 MK5 的 C 端序列与 ERK3 第 301~358 位氨基酸序列结合, 而无需 ERK3 的激酶活性区. MK5 的活化不受 ERK3 活性的影响, 而 MK5 表达不足却导致 ERK3 蛋白的明显减少, 因此 MK5 被认为是 ERK3 的上游激酶分子. 并且细胞核中的 MK5 无活性, 只有胞质中的 MK5 才具有活性, 胞质中的 MK5 可使全酶形式的 ERK3 发生磷酸化. 以上研究均认为, MK5 和 ERK3 在细胞核中可相互识别而发生特异性结合, 两者一起从细胞核转位到细胞

质. 由此推测: 在细胞核中, ERK3 与 MK5 结合, 帮助 MK5 转位到细胞质, 而在细胞质中, 活化的 MK5 可磷酸化 ERK3, 使 ERK3 发生核转位, 即 MK5 与 ERK3 之间存在一个互助转位机制, MK5 很可能在 ERK3 的核-质穿梭机制中起着重要的促进作用. 也有学者认为 ERK3 的底物分子是周期蛋白 D3. Sun 等^[18]用亲和层析发现, D3 能直接特异地与 ERK3 在体外结合. 进一步通过免疫共沉淀和

共聚焦显微镜证实 D3 与 ERK3 在体内亦能发生结合, 提示 ERK3 对细胞周期具有潜在的、复杂的调节作用. 根据以上文献, 我们总结 ERK3 影响细胞周期的可能通路是: Ras→B-Raf→ERK3 激酶→ERK3→G1 期 CDK 复合物减少→S 期抑制因子增多→细胞增殖阻滞于 S 期→细胞停止增殖, 进入分化(图 2).

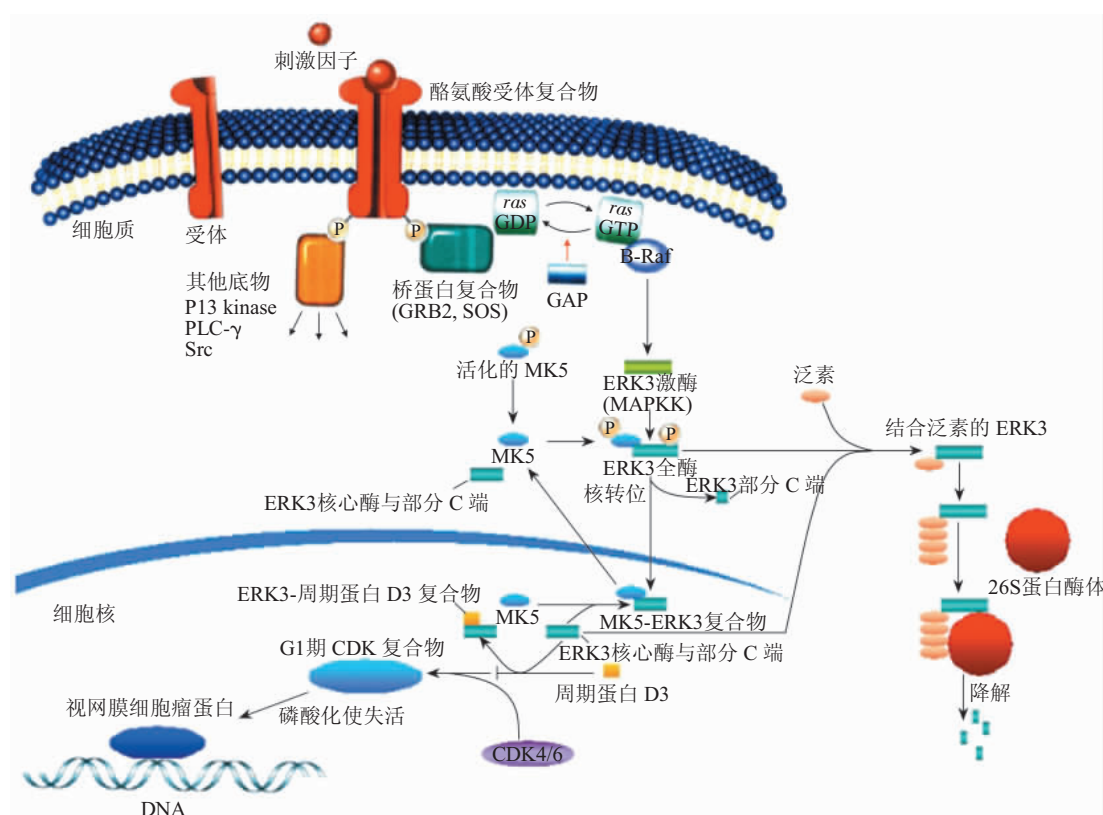


Fig. 2 Putative role of ERK3 signal pathway in the regulation of cell cycle

图 2 ERK3 信号通路在细胞周期调节中的作用推测图

在处于分化的细胞中, ERK3 是一个很不稳定的蛋白质, 总是通过泛素化-蛋白酶体途径被降解, 半衰期仅有 30 min, 并且半衰期与 ERK3 本身是否具有活性无关. 在体内, ERK3 要经过多泛素化过程才能被降解, 此过程不需要赖氨酸的参与: 第一个泛素通过其 C 端与 ERK3 游离的 N 端形成一个短肽, 从而结合到 ERK3 上. 其后的泛素分子相继结合在第一个泛素上, 形成一条多泛素链. 结合有多泛素链的 ERK3 可被 26S 蛋白酶体识别而降解. ERK3 被 26S 蛋白酶体降解的区域有两个: 一个位于 ERK3 的前 15 个氨基酸序列中; 另一个则位于 ERK3 的第 53 和第 82 个氨基酸残基之间. 由

于降解区域主要位于 ERK3 的 N 端, 因此如果在 N 端加上一段较长的序列, 就可以大大延长 ERK3 的半衰期^[11,19].

3 ERK3 的生物学作用

ERK3 信号通路的激活与细胞周期的调节密切相关. 早有报道, 在 PC12 细胞中, 神经生长因子可增加 ERK3 的积累, 进而诱导 PC12 细胞向神经以及肌肉细胞的分化. 并且, ERK3 的积累导致 NIH3T3 细胞停滞在细胞周期的 G1 期^[1], 这意味着 ERK3 的过表达阻止了细胞周期的进行. Sun 等^[18]发现 ERK3 的 C 端延伸序列负责与周期蛋白 D3 的结

合. 细胞周期蛋白 D3 与细胞周期依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 结合能形成细胞周期 G1 期的 CDK 复合体, G1 期 CDK 复合体能磷酸化 G1/S 期转化的负性调节因子视网膜细胞瘤蛋白, 使之失活, 从而刺激细胞进入 S 期, 这意味着 ERK3 对周期蛋白 D3 有抑制作用. 我们推测 ERK3 可能通过阻止 D3 与 CDK 形成 CDK 复合体, 进而阻止细胞进入 S 期. ERK3 的 C 端延伸序列调控着 ERK3 分子的亚细胞定位, 而后者与细胞周期的调控有着紧密的联系: Julien 等^[20]将一个来自 SV40 的强核定位信号(nuclear localization signal, NLS)和来自 MEK1 的强细胞质定位信号(nuclear export signal, NES)加在 ERK3 的 N 端或 C 端, 使 NLS-ERK3 融合蛋白大多数定位于细胞核中, 而 NES- ERK3 融合蛋白主要定位于细胞质中. 这样的 ERK3 融合蛋白在指数分裂生长时期的 NIH 3T3 成纤维细胞中, 阻断细胞进入 DNA 复制 S 期的能力大大减弱. 此外, Julien 等还发现, ERK3 通过 CRM1 (chromosome region maintenance 1) 受体实现核内向核外的输出, 如果此输出途径受阻, 会导致 ERK3 在细胞核内积累, 相当于强制 ERK3 定位于细胞核内, 同样不能造成细胞周期的阻滞. 说明 ERK3 对细胞周期的调控依赖于其在细胞核与细胞质之间的穿梭机制.

ERK3 通路小鼠胚胎发育以及细胞分化十分相关. 在小鼠的胚胎发育过程中, MK5 与 ERK3 两个激酶的 mRNA 存在时空上的共表达, 且这种表达在体内被精确调控. 在胚胎期的第 11 天(E11), ERK3 的表达达至顶峰, 于出生前其表达呈下降趋势. MK5 的缺失会导致 ERK3 表达水平的下降, 并且小鼠胚胎会在 E11 死亡^[48]. 与 ERK1/2 不同, ERK3 在不同个体的同种器官以及同一个体的不同器官中, 分布都随着时间而变化. 如在小鼠胎儿肺中, ERK3 以及磷酸化 ERK3(P-ERK3)分子在胚胎期的 E17~E21 期间不断减少. 另外, 用荧光免疫组织化学标记, 在小鼠胎儿肺中, 发现 ERK3 的表达在 E17 的肺假腺管型末梢上皮组织中受到限制, 随后, 邻近的气管细胞亦呈相似表现, 在囊型期 E21 的 Clara 细胞中尤其明显. 在胎儿肺、NIH3T3 细胞以及 HeLa 细胞中, 磷酸化 ERK3 (P-ERK3) 与有丝分裂的标记蛋白——磷酸化组蛋白 3 (P-H3) 的分布一致, 提示 P-ERK3 在细胞有丝分裂中潜在的调节作用^[21]. ERK3 同系物并没有出现在正发芽的酵母或线虫当中, 说明 ERK3 在多细胞动物信号通路组

分上出现的时间相对较晚, 意味着 ERK3 可能与高等多细胞动物细胞分化的调控有关^[7].

ERK3 过表达与肿瘤的发生有关. Rai 等^[22]利用 RT-PCR 分析发现, 在 90%口腔肿瘤患者肿瘤细胞和 61.5%患者的外周血细胞内 ERK3 基因的表达增长 3~8 倍, 而在 74%无吸烟习惯的健康个体的外周血细胞中, 此基因无表达或低表达. 这与 Coulombe 等^[19]的结果相矛盾, Rai 等^[22]认为, 肿瘤组织中 ERK3 基因非编码区的变异, 可能影响 mRNA 的正常调控, 导致 ERK3 的过表达. 在健康个体中 ERK3 基因的过表达潜藏着口腔肿瘤发生的危险, 然而其具体机制还有待探明. 人类的 ERK3 基因定位于 15q21 染色体, 此区域的染色体异常与急性非淋巴细胞白血病相关, 因此推测 ERK3 基因的变异可能也与急性非淋巴细胞白血病的发生有一定联系^[2].

此外, 最新发现 ERK3 参与对胰岛 β 细胞刺激 - 分泌偶联的调节. 免疫组织化学二重染色显示 ERK3 的表达只局限在胰岛的 β 细胞中. Anhe 等^[12]证实, RINm5F 细胞被葡萄糖以及卟啉醇肉豆蔻酸乙酸酯刺激后胰岛素分泌增多, 但如果用反义核苷酸封闭 ERK3 的表达, 胰岛素的分泌就会被阻断. PMA 诱导的 ERK3 磷酸化伴随着 ERK3 与微管相关蛋白(microtubule-associated protein, MAP2)相互作用以及 MAP2 的磷酸化, 说明 ERK3 参与了胰岛素分泌活动中 MAP2 的活化.

4 小结与展望

ERK3 的分子结构与 ERK 家族其他成员存在明显的不同, 甚至这些激酶分子中很保守的活化基序也与家族中的其他成员迥异. ERK3 信号通路的活化在细胞周期的调控中起着很重要的作用, 它与哺乳动物的胚胎发育、细胞分化、肿瘤发生以及胰岛素分泌有着很密切的联系, 然而其生物学作用的具体机制仍有待阐明. 此外, ERK3 的上游成员尚未明了, 其下游底物存在明显争议, ERK3 的核质穿梭机制以及其与 MK5 之间的关系有待进一步证实. 因此, ERK3 可能成为肿瘤以及胚胎发育异常相关性治疗的新靶点.

参考文献

- 1 Meloche S, Beatty B G, Pellerin J. Primary structure, expression and chromosomal locus of a human homolog of rat ERK3. *Oncogene*, 1996, 13 (7): 1575~1579
- 2 Turgeon B, Lang B F, Meloche S. The protein kinase ERK3 is

- encoded by a single functional gene: genomic analysis of the ERK3 gene family. *Geno*, 2002, **80** (6): 673~680
- 3 Turgeon B, Saba-EI-Leil M K, Meloche S, *et al.* Cloning and characterization of mouse extracellular-signal-regulated protein kinase 3 as a unique gene product of 100 kDa. *Biochemistry*, 2000, **346** (Pt1): 169~175
 - 4 Bind E, Kleyner Y, Skowronska-Krawczyk D, *et al.* A novel mechanism for mitogen-activated protein kinase localization. *Mol Biol Cell*, 2004, **15** (10): 4457~4466
 - 5 Cheng M, Boulton T G, Cobb M H. ERK3 is a constitutively nuclear protein kinase. *J Biol Chem*, 1996, **271** (15): 8951~8958
 - 6 Cheng M G, Zhen E Z, Megan J, *et al.* Characterization of a protein kinase that phosphorylates serine189 of the mitogen-activated protein kinase homolog ERK3. *J Biol Chem*, 1996, **271** (20): 12057~12062
 - 7 Robinson M J, Xu Be B E, Stippec S, *et al.* Different domains of the mitogen-activated protein kinases ERK3 and ERK2 direct subcellular localization and upstream specificity *in vivo*. *J Biol Chem*, 2002, **277** (7): 5094~5100
 - 8 Garc1' a-Lora A, Martinez M, Pedrinaci S, *et al.* Different regulation of PKC isoenzymes and MAPK by PSK and IL-2 in the proliferative and cytotoxic activities of the NKL human natural killer cell line. *Cancer Immunol Immunother*, 2003, **52** (1): 59~64
 - 9 Kleines M, Gärtner A, Ritter K, *et al.* Early steps in termination of the immortalization state in Burkitt lymphoma: induction of genes involved in signal transduction, transcription, and trafficking by the ganglioside IV3NeuAc-nLcOse4Cer. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1492** (1): 139~144
 - 10 Stocco C, Callegari E, Gibori G. Opposite effect of prolactin F (2 alpha) on the expression of luteal genes as revealed by rat cDNA expression array. *Endocrinology*, 2001, **142** (9): 4158~4161
 - 11 Coulombe P, Rodier G, Pelletier S, *et al.* Rapid turnover of extracellular signal-regulated kinase 3 by the ubiquitin-proteasome pathway defines a novel paradigm of mitogen-activated protein kinase regulation during cellular differentiation. *Mol Biol Cell*, 2003, **23** (13): 4542~4558
 - 12 Anhe G F, Torrao A S, Nogueira T C, *et al.* ERK3 associates with MAP2 and is involved in glucose-induced insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2006, **251**(1~2): 33~41
 - 13 Hsueh Y P, Lai M Z. c-Jun N-terminal kinase but not mitogen-activated protein kinase is sensitive to cAMP inhibition in T lymphocytes. *J Biol Chem*, 1995, **270** (30): 18094~18098
 - 14 Zimmermann J, Lamerant N, Grossenbacher R, *et al.* Proteasome- and p38-dependent regulation of ERK3 expression. *J Biol Chem*, 2001, **276** (14): 10759~10766
 - 15 Kim S H, Yang Y C. A specific association of ERK3 with B-Raf in rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **229** (2): 577~581
 - 16 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
 - 17 Schumacher S, Kathrin L, Shashi K, *et al.* Scaffolding by ERK3 regulates MK5 in development. *EMBO J*, 2004, **23** (24): 4770~4779
 - 18 Sun M, Wei Y, Yao L, *et al.* Identification of extracellular signal-regulated kinase 3 as a new interaction partner of cyclin D3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **340** (1): 209~214
 - 19 Coulombe P, Rodier G, Bonneil E, *et al.* N-Terminal ubiquitination of extracellular signal-regulated kinase 3 and p21 directs their degradation by the proteasome. *Mol Cell Biol*, 2004, **24** (14): 6140~6150
 - 20 Julien C, Coulombe P, Meloche S. Nuclear export of ERK3 by a CRM1-dependent mechanism regulates its inhibitory action on cell cycle progression. *J Biol Chem*, 2003, **278** (43): 42615~42624
 - 21 Kling D E, Brandon K L, Sollinger C A, *et al.* Distribution of ERK1/2 and ERK3 during normal rat fetal lung development. *Anat Embryol*, 2006, **211** (2): 139~153
 - 22 Rai R, Mahalea A, Saranath D. Molecular cloning, isolation and characterization of ERK3 gene from chewing-tobacco induced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2004, **40** (7): 705~712

The Activation of ERK3 Signaling Pathway Blocks Cell Proliferation*

CHEN Di, XING Fei-Yue**

(Institute for Tissue Transplantation and Immunology, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Extracellular signal-regulated kinase3 (ERK3) is distinguished from other ERK family members especially in its molecular biological characteristics including the big intron between exons in its gene structure, the serine189 mono-phosphorylated site and C-terminal extension of its kinase structure. The specially activating phosphorylation site of serine189 indicates that all MEKs, which phosphorylate serine/threonine double phosphorylation sites of MAPKs, are unable to activate ERK3. The C-terminal extension involves both subcellular localization of ERK3 and binding to intact cyclin D3, which can profoundly affect cell cycle regulation. According to update reports, ERK3 signal pathway in the regulation of cell cycle might be as follows: Ras → B-Raf → ERK3kinase → ERK3 → decrease of CDK compounds of G1-phase → increase of the inhibiting factor (retinoblastoma protein) of S-phase → blockage of S-phase of cell cycle → cell differentiation entry while cell proliferation arrest. Moreover, the activation of ERK3 signaling pathway is also associated with cell differentiation, embryonic development, insulin secretion and cancer diseases.

Key words extracellular signal-regulated kinase3, signal transduction, cell cycle

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30471635), The Natural Science Foundation of Guangdong Province in China (04010451, 5006033) and Foundation of Talent Program of Jinan University (51204058).

**Corresponding author . Tel: 86-20-33010358, E-mail: tfyxing@jnu.edu.cn

Received: August 3, 2006 Accepted: September 3, 2006