

# 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 信号通路的研究进展\*

范衡宇 佟超 孙青原\*\*

(中国科学院动物研究所 计划生育生殖生物学国家重点实验室 北京 100080)

**摘要:** 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路是广泛存在于各种细胞中的一条信号转导途径,由一串联活化的丝/苏氨酸蛋白激酶组成,对于细胞周期的运行和基因表达具有重要调控作用。MAPK包括多个成员,活化后向核内迁移,磷酸化包括转录因子在内的核蛋白和膜受体,实现对基因转录和其他事件的调节。MAPK激酶(MAPKK)是MAPK的上游激活分子,催化MAPK的Tyr和Thr残基双特异性磷酸化。Mos是脊椎动物生殖细胞中特有的MAPKKK,通过MAPKK/MAPK途径活化成熟促进因子,启动卵母细胞成熟发育并维持中期阻滞。MAPK的下游分子包括MAPK活化的蛋白激酶(MAPKAPK)、核转录因子、热休克蛋白和细胞质磷脂酶A<sub>2</sub>等,执行由MAPK所介导的细胞生命活动调节功能。

**关键词:** MAPK;蛋白激酶;转录因子

**中图分类号:** Q26 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2002)05-98-05

## Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathways: State-of-the-art

FAN Heng-Yu TONG Chao SUN Qing-Yuan

(*Institute of Zoology, Chinese Academy of Science Beijing 100080, China*)

**Abstract:** Mitogen activated protein kinase signaling systems are common in various cells. They are composed of a group of Ser/Thr protein kinases that activate as a cascade. MAPK is a family of such systems that includes at least 20 members. They are transformed into the nucleus and plasma membrane after activation, phosphorylating their targets such as transcription factors and cell surface receptors, so as to regulate gene transcription and other events. MAPK kinase is the upstream regulator of MAPK, which phosphorylates the Tyr and Thr residues of MAPK. Mos is a MAPK

\* 国家 973 项目(No. G1999055902),中国科学院知识创新工程重要方向项目(No. KSCXZ-SW-303);

\*\* 通讯作者, E-mail: sunqyl@yahoo.com;

第一作者介绍 范衡宇,男,26岁,博士;研究方向:受精生物学。

收稿日期:2001-12-01,修回日期:2002-07-02

kinase that exists specifically in the germinal cells of vertebrates. Mos initiates oocyte maturation and sustains M II arrest. The downstream molecules of MAPK include MAPK activated protein kinases, transcription factors, hot shock proteins and cytoplasmic phospholipase A<sub>2</sub>. They mediate the regulatory effects of MAPK on the physiological activities of cells.

**Key words:** MAPK; Protein kinase; Transcription factor

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是近年来发现广泛存在于各种动物细胞中的一条信号转导途径,对于细胞周期的运行和基因表达具有重要的调控作用。MAPK 信号通路由一组以级联方式依次活化的丝/苏氨酸蛋白激酶组成,以此将细胞外信号逐级放大并传导到细胞内乃至细胞核,把膜受体结合的胞外刺激物与细胞质和细胞核中的效应分子连接起来。

MAPK 也被称为胞外调节激酶(extracellular regulating kinase, ERK),是 MAPK 信号通路的核心分子,与其上游激活分子和下游效应分子组成一个准确高效的信号转导体系。MAPK 激活需要 Thr 和 Tyr 两个位点的磷酸化,MAPK 激酶(MAPK kinase, MAPKK)是其上游激活分子,它的双特异性磷酸化的催化特性保证了 MAPK 正常激活,完成特定的生理活动。MAPKK 也是通过磷酸化被活化,MAPKKK (MAPK kinase kinase)参与它的激活过程,Raf 和 Mos 是 MAPKKK 的重要成员,它们的表达受到细胞周期以及胞外刺激的调控。MAPK 的下游分子包括多种蛋白激酶,磷脂酶,以及转录因子。MAPK 通过磷酸化这些效应分子使它们活化继而激活更为下游的效应分子,从而将胞外信号传递到细胞中完成一定的生理活动。以下将对此信号通路中的分子逐一进行介绍。

## 1 MAPKKK

1997 年 Cohen 等用 Ser/Thr 磷酸酶处理使 MAPKK 失活,提出了存在 MAPKK 激酶的假说<sup>[1]</sup>。现在已经在脊椎动物中发现了数种 MAPKKK。最早被鉴定的是 *c-raf-1* 原癌基因的产物 Raf-1/P74。

由于细胞中存在多种 MAPKKK,它们可能在不同的信号转导途径中发挥活化 MAPKK 的作用。*c-raf-1* 基因突变可以强烈抑制表皮生长因子、佛波脂、血清和 P21 对 MAPK 的活化,说明这些因子都是通过 Raf-1/P74 传递活化信号给 MAPK。虽然在体细胞中 Raf-1 是 MAPKK 的直接激活者,但在卵母细胞中 Raf-1 却不参与 MAPKK/MAPK 的调节,Mos 是 MAPKK 的惟一激活者<sup>[2]</sup>。

Mos 是脊椎动物生殖细胞中重要的 MAPKKK。*c-mos* 是莫洛尼鼠类肉瘤病毒癌基因的同源基因,编码

一个 39 ku 的蛋白激酶,只发现存在于脊椎动物,在生殖细胞中高水平表达,而很少在体细胞中表达<sup>[3]</sup>。*c-mos* mRNA 是在卵母细胞生长过程中被积累的母性来源的信号物质,在成熟过程中被翻译。Mos 是 MAPKK 的有效激活剂,通过 MAPKK/MAPK 途径活化成熟促进因子(maturation promoting factor, MPF),启动卵母细胞成熟发育。Mos 基因敲除的小鼠卵母细胞在体外培养时 MAPK 不能被激活<sup>[4]</sup>。此外,Mos 也与卵母细胞的中期阻滞有关。脊椎动物卵子在排卵之后停滞在减数第二次分裂中期(M II),直至受精后才开始进一步发育。这是由于细胞静止因子(cytostatic factor, CSF)维持了细胞中高水平的 MPF 所致。CSF 可能是几种蛋白激酶的混合物,其组成成分至今尚未完全阐明,但已知 Mos 是其重要组分。由于 Mos 的存在使 MAPK 处于活化状态,维持 MPF 的稳定,使细胞停滞在 M II 期。Mos 的积累也可由 MAPK 通过正反馈环而实现,MAPK 可以正调节 *mos* mRNA 在细胞质中的多聚腺苷酸化。

## 2 MAPKK-MAPK 的双特异性蛋白激酶

在哺乳动物中,MAPKK 处于多条信号转导途径的交汇点。多种激酶作用于 MAPKK,但活化的 MAPKK 只有 MAPK 一种底物<sup>[5]</sup>。MAPKK 催化 MAPK 的 Tyr 和 Thr 残基双特异性磷酸化。在 MAPK 家族成员中都有保守的磷酸化位点,但 MAPKK 如何兼具 Tyr 和 Thr 双特异性磷酸化活性目前尚不清楚,不过已知 MAPKK 对两种氨基酸残基的磷酸化是有规律的,因为在 ATP 不足的情况下,MAPKK 只磷酸化 Tyr。不过 Thr 的磷酸化并不依赖于 Tyr 的磷酸化,因为在 MAPK 的 Tyr 残基被突变后,MAPK 仍可使它的 Thr 残基磷酸化。MAPKK 对 MAPK 的 Tyr/Thr 双特异性磷酸化具有重要的生理意义,因为 MAPK 信号通路在细胞信号转导网络中处于枢纽地位,任何错误的活化都会对细胞生命活动产生深远影响,而这种双特异性的识别和激活机制,大大提高了信号转导的准确性,防止了 MAPK 的错误激活。

黄酮类化合物 PD98059 是 MAPKK-1 的特异性抑制剂,但对 MAPKK-2 的抑制作用极其微弱,PD98059 处理后,细胞中总的 MAPK 活性急剧降低,说明 MAPKK-1,而不是 MAPKK-2,是 MAPK 的主要激活因子<sup>[6]</sup>。在 MAP-

KK 的 N 末端存在两个重要序列, N 端的第 1~32 个氨基酸残基构成 MAPK 结合位点, 在静息细胞中 MAPKK 通过这一位点与 MAPK 形成复合物; 第二个序列是第 33~44 个氨基酸残基构成的核输出信号序列, 该序列富含亮氨酸残基, 是 MAPKK 严格定位于胞质的结构基础。因此 MAPKK 不仅是 MAPK 的直接激活物, 还是其胞质锚定蛋白。胞外信号激活 MAPKK 后引起 MAPK-MAPKK 复合物解聚, 释放出的 MAPK 向核内迁移。MAPK 不论是否磷酸化, 只要它与 MAPKK 分离, 就可向核内迁移<sup>[7]</sup>。

### 3 MAPK

MAPK 最先由 Ray 和 Sturgill 在 1988 年从 3T3-L1 脂肪母细胞中纯化出来, 是一种 Ser/Thr 蛋白激酶, 这两个位点均以保守序列 Thr-X-Tyr 分布在该酶的 VII 和 VII 亚结构域之间。该家族激酶的底物磷酸化位点也相同, 均是 P/L-X-T/S-P。目前从真核细胞中已经克隆或纯化出至少 20 个 MAPK 成员<sup>[8]</sup>, 其中在哺乳动物体内已经发现了 10 种 MAPK 家族成员。MAPK-1 (P44<sup>ERK1</sup>) 和 -2 (P42<sup>ERK2</sup>) 被多肽生长因子和佛波酯强烈激活, 但只对应激刺激做出微弱反应<sup>[9]</sup>; 另外 7 种 MAPK 家族成员只被生长因子和佛波酯微弱活化, 却对高温、渗透压变化、紫外线、DNA 损伤剂和蛋白合成抑制剂反应强烈, 也对炎症细胞因子非常敏感, 所以它们也被称为应激活化的蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK); 第 10 种 MAPK 家族成员只被氧化剂和渗透压变化所激活<sup>[10]</sup>。MAPK-1 和 MAPK-2 分别被 MAPKK-1 和 -2 所激活, 而 SAPK 则由 MAPKK 家族的其它成员活化。

MAPK 是可以把胞质信号传递进入细胞核的酶类。在静息细胞中, 绝大部分 MAPK 分布在胞质的核周区, 核质中仅有微量分布; 当细胞受到生长因子或血清等激动剂刺激后, MAPK 被活化并转位进入细胞核, 但是在核仁中不存在<sup>[11]</sup>。另外, 当细胞受到激动剂刺激后, EGF 受体区域的质膜发生皱襞, 在皱襞区也观察到一定量的 MAPK, 说明质膜也是 MAPK 迁移的目的地, 高尔基体也有少量的 MAPK 分布<sup>[12]</sup>。这说明, 活化后的 MAPK 向核内和细胞膜中大量迁移, 磷酸化包括转录因子在内的核蛋白和膜受体, 实现对基因转录和其它事件的调节。MAPK 可以被双特异性磷酸酶去磷酸化失活。该家族磷酸酶特异性地以 MAPK 为底物, 使 MAPK 的 Thr 和 Tyr 去磷酸化。当 MAPK 完成其生理功能后又返回胞质, 从核内返回胞质的 MAPK 在以后的细胞周期中不能再次进入细胞核。

## 4 MAPK 的下游分子

**4.1 MAPK 活化的蛋白激酶 (MAPK activated protein kinase, MAPKAPK)** MAPK 和 SAPK 的几种底物本身就是 Ser/Thr 蛋白激酶, 这些激酶具有不同于 MAPK 的催化活性, MAPK 只能磷酸化肽链中处于 Pro 残基之后的 Ser/Thr, 而 MAPKAPK 不能使这种 Ser/Thr 磷酸化, 这使得他们的底物与 MAPK 的靶分子决不相混。

MAPKAPK-1 由 MAPK 磷酸化激活, MAPKAPK-2 和在酵母中发现的 MAPKAPK-3 主要由 SAPK2a 激活, MAPK 互作激酶 (Mnk) 既可以由 SAPK2a 活化, 也可以由 MAPK 所激活。

MAPKAPK1 可以在细胞外体系中使 40S 核糖体亚单位 S6 蛋白磷酸化, 因此又被称为核糖体 S6 蛋白激酶 (ribosome S6 kinase, RSK)。S6 激酶包括两个有显著差异的蛋白激酶家族: 85~90 ku S6 激酶和 70~85 ku S6 激酶。p90<sup>nk</sup> 的活性受到 MAPK 的磷酸化调节, 而 p70<sup>nk</sup> 的活性由一条不依赖 p21<sup>ras</sup> 和 MAPK 的磷酸化途径调节<sup>[13]</sup>。p90<sup>nk</sup> 在体内能被所有激活 MAPK1/2 的激动剂激活, 并且 MAPKK-1 的特异性抑制剂 PD98059 能阻断其激活, 说明 p90<sup>nk</sup> 是 MAPK1/2 的生理靶分子<sup>[11]</sup>。p90<sup>nk</sup> 使 S6 蛋白磷酸化后可以促进对细胞生长很重要的 mRNA 的翻译, 从而促进细胞生长和增殖。但是在细胞内 RSK 的底物远不止 S<sub>6</sub> 蛋白一种, 当胞外信号激活 MAPK 信号通路后, p90<sup>nk</sup> 和 MAPK1/2 均向核内迁移进而调节核内靶分子。RSK 可通过磷酸化转录因子 CREB (cAMP-response element binding protein) 而对细胞凋亡相关基因 Bcl-2 的上游转录进行调节, 进而调节细胞的存活<sup>[14]</sup>。另外, 虽然活化的 MAPK 要向核内迁移, 但 MAPK 本身没有核定位信号, 但 p90<sup>nk</sup> 含有核定位信号序列, 并且可与 MAPK 结合, 因此推测 p90<sup>nk</sup> 还是 MAPK 的伴侣蛋白, 将活化的 MAPK 带入核内<sup>[15]</sup>。

在非洲爪蟾和海星中, S6 激酶的活化与减数分裂恢复有关, p70 S6 激酶和 p90 S6 激酶都被活化。但是在小鼠中, S6 激酶的活性可能大部分是来自 p90<sup>nk</sup> 的磷酸化活性, 因为 S6 激酶的活化与 MAPK 和 p90<sup>nk</sup> 的磷酸化相关, 而与 p70<sup>nk</sup> 无关<sup>[16]</sup>。

热休克蛋白 27 (HSP27) 是 MAPKAPK-2 和 MAPKAPK-3 的生理底物。HSP27 在逆境刺激和炎症细胞因子作用时被磷酸化而激活, 它是一种 F-肌动蛋白封端蛋白, 它的磷酸化使处于逆境刺激下的细胞中细胞骨架维持稳定。这种在应激条件下对肌动蛋白动力学特性的调节有利于细胞的存活。

胰岛素和应激刺激可以诱导真核细胞翻译起始因

子 4E(eIF4E)发生磷酸化,该反应是由 MAPKAPK 成员——Mnk 所介导的。MAPK 或 SAPK 活化 Mnk,后者使 eIF4E 磷酸化,增强了 eIF4E 与 mRNA 帽子结构的亲和力,并利于 eIF4E 组装成翻译起始复合物。

**4.2 细胞质磷脂酶 A<sub>2</sub>** 磷脂酶 A<sub>2</sub> (Phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>)是一种引人注目的 MAPK 底物,因为该酶的产物是合成下游信号分子的底物。PLA<sub>2</sub> 裂解磷脂酰胆碱,生成溶血卵磷脂和花生四烯酸。溶血卵磷脂可以活化 MAPK,并且是炎症促进剂血小板激活因子的前体。花生四烯酸可以活化某些非经典类型的 PKC,它也是在炎症反应中有重要作用的类花生酸类生物合成的前体。目前已经在细胞中克隆出两种胞质 PLA<sub>2</sub><sup>[17]</sup>。当细胞受到佛波酯、凝血酶等物质刺激后,PLA<sub>2</sub> 的 Ser-505 被磷酸化而活化。在 PLA<sub>2</sub> 突变的细胞中,受到刺激后花生四烯酸不能释放。在 Ca<sup>2+</sup> 存在时,活化的 PLA<sub>2</sub> 与膜结构相结合,大部分定位在内质网和高尔基体,这一机制与活化的 PKC 由胞质募集到质膜非常相似。

**4.3 MAPK 和 SAPK 的转录因子底物**

**CREB:** cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 是活化转录因子 (activating transcription factor, ATF) 家族成员,它与许多基因启动子中存在的 cAMP 反应元件 (CRE) 结合。CREB 名称的由来是因为 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (PKA) 可以磷酸化其

Ser133,使其活化,促进基因转录。但是 CREB 和其它 ATF 家族成员(如 ATF2)也被一些不升高 cAMP 水平的物质所活化。SAPK2 途径可以活化 CREB。由于 CRE 存在于许多基因的启动子中,说明 SAPK2 可能通过活化 CREB,调节许多基因的转录。但是 CREB 的 Ser133 并不与 Pro 相邻,说明 CREB 不是 SAPK2 的直接底物,许多研究表明,SAPK2 通过 MAPKAPK-2 发挥作用。

APF2 没有与 CREB 相对应的 Ser133,ATF2 的 Thr69 和 Thr71 被磷酸化后成为活性转录因子,Thr69 和 Thr71 都与 Pro 相邻,并且可以在体外被 SAPK 磷酸化。

**c-Jun:** c-Jun 的 Ser63 和 Ser73 被磷酸化后转录活性增强。c-Jun 在细胞受到逆境刺激时被磷酸化。SAPK1 与 c-Jun 强烈结合并活化其 Ser63 和 Ser73。

除了磷酸化激活 c-Jun 之外,活化 MAPK 和 SAPK 的信号可以刺激 c-Jun 的转录,导致 c-Jun 的水平在一小时内升高。SAPK2 不是 c-Jun 磷酸化所必须的,但在刺激 c-Jun 转录中发挥主要作用。总之,SAPK2 介导应激条件诱导的 c-Jun 转录,而一旦 c-Jun 被合成后,则由 SAPK1 使之磷酸化激活<sup>[18]</sup>。

**c-Fos:** 活化 MAPK 和 SAPK 的信号同样刺激 c-fos 的转录,导致 c-Fos 蛋白在 1 小时内出现。在 c-fos 启动子中具有 CRE 结构,以及与 TCF 家族许多成员相结合的血清反应元件 (Serum response element, SRE),CRE 和 SRE

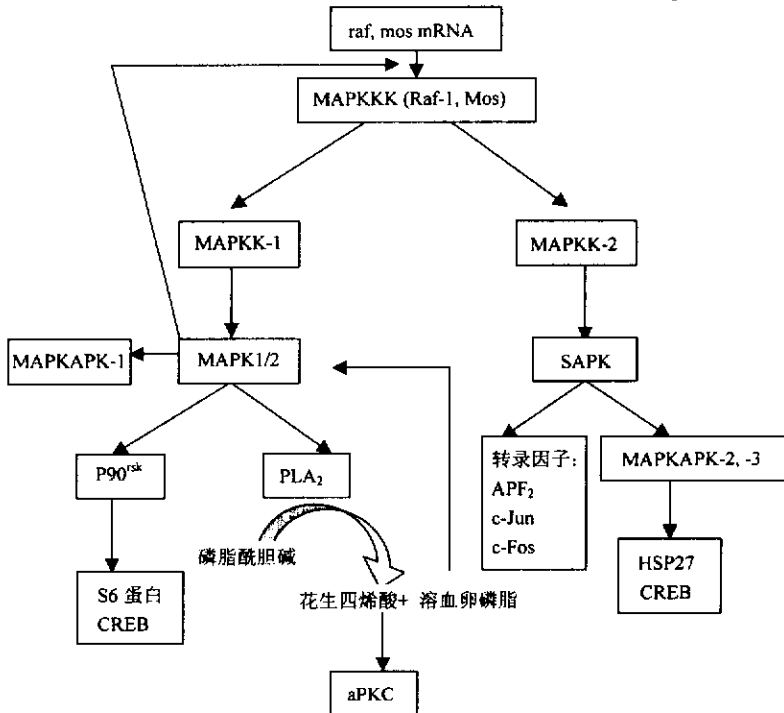


图 1 MAPK 信号途径示意图 “→”表示活化

对 c-fos 的转录都有重要的调节作用<sup>[16]</sup>。MAPKAPK 磷酸化 CREB, MAPK 磷酸化 TSF2, 诱导 c-fos 转录。由于 MAPK 系统的级联放大作用, CREB 的活化处于 TCF2 的更下游, 因此 CRE 可能对激活 MAPK 系统的相对较弱的信号做出更敏感的反应。

c-Jun、ATF2、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 等蛋白质都在细胞对应激刺激和炎症细胞因子做出反应时在 Ser-Pro 和 Thr-Pro 序列被磷酸化, 它们是 SAPK1、SAPK3、SAPK4 和 SAPK5 的潜在底物。已知 SAPK1 在体内活化 c-Jun, 但哪种 SAPK 活化 ATF2 尚不清楚, 因为任何一种 SAPK 都能在体外有效活化 ATF2。SAPK3 的 mRNA 在骨骼肌中的含量比在其它组中丰富的多。成肌细胞中 SAPK3 的过表达可促进其发育为肌管细胞, 而 SAPK3 的突变抑制这一过程, 说明 SAPK3 在肌细胞分化中发挥着不可替代的作用<sup>[18]</sup>。图 1 归纳了 MAPK 信号通路的各个组成成员之间的关系。

综上所述, 在细胞内以 MAPKKK/MAPKK/MAPK 为主干, 再加上各种上游影响因子和下游作用底物, 构成了一个功能多样、反应灵敏的信号转导网络。虽然对 MAPK 信号途径的研究历史还不长, 许多细节还有待阐明, 但鉴于该通路在细胞生命活动中所扮演的重要角色, 对它的深入研究必将为细胞周期调控、癌症发生、动物受精和发育等领域的研究工作产生巨大的推动作用。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Cohen P. The search for physiological substrates of MAP and SAP kinases in mammalian cells. *Trends Cell Biol*, 1997, 7 (2): 353 ~ 361.
- [ 2 ] Verhac M H, Kubiak J Z, Clarke H J *et al.* Microtubule and chromatin behavior follow MAP kinase activity but not MPF activity during meiosis in mouse oocytes. *Development*, 1994, 120 (3): 1 017 ~ 1 025.
- [ 3 ] Gebauer F, Richter J D. Synthesis and function of Mos: the control switch of vertebrate oocyte meiosis. *BioEssays*, 1996, 19 (1): 23 ~ 28.
- [ 4 ] Hirao Y, Eppig J J. Parthenogenetic development of mos-deficient mouse oocytes. *Mol Reprod Dev*, 1997, 48 (3): 391 ~ 396.
- [ 5 ] Vantery C, Campana A, Schorderet-Slatkine S. A role for the MEK-MAPK pathway in okadaic acid-induced meiotic resumption of incompetent growing mouse oocytes. *Biol Reprod*, 2000, 63 (2): 658 ~ 665.
- [ 6 ] Gotoh Y, Nishida E. Activation mechanism and function of MAP kinase cascade. *Mol Reprod Dev*, 1995, 42 (3): 486 ~ 492.
- [ 7 ] 孙青原. 蛋白激酶蛋白磷酸酶在配子发生、成熟及受精中的作用. 见: 陈大元主编. 受精生物学. 北京: 科学出版社, 2000. 276 ~ 307.
- [ 8 ] Sun Q Y, Lai L, Park K W *et al.* Dynamic events are differently mediated by microfilaments, microtubules, and mitogen-activated protein kinase during porcine oocyte maturation and fertilization *in vitro*. *Biol Reprod*, 2001, 64 (3): 871 ~ 889.
- [ 9 ] Lu Q, Smith G D, Chen D Y *et al.* Phosphorylation of mitogen-activated protein kinase is regulated by protein kinase C, cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate, and protein phosphatase modulators during meiosis resumption in rat oocytes. *Biol Reprod*, 2001, 64 (5): 1 444 ~ 1 450.
- [ 10 ] Palmer A, Gavin A C, Nebreda A R. A link between MAP kinase and p34(cdc2)/cyclin B during oocyte maturation: p90<sup>msk</sup> phosphorylates and inactivates the p34<sup>cdc2</sup> inhibitory kinase Myt1. *EMBO J*, 1998, 17 (9): 5 037 ~ 5 047.
- [ 11 ] Dufresne S D, Bjorbek C, El-Hachimi K. Altered extracellular signal-regulated kinase signaling and glycogen metabolism in skeletal muscle from p90 ribosomal S6 kinase 2 knockout mice. *Mol Cellular Biol*, 2001, 21 (1): 81 ~ 87.
- [ 12 ] Woodgett J M, Kyriakis J M, Avruch J *et al.* Reconstruction of novel signaling cascades responding to cellular stresses. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1996, 351 (1): 135 ~ 142.
- [ 13 ] Frodin M, Gammeltoft S. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 151 (1): 65 ~ 71.
- [ 14 ] Bhatt R R, Ferrell J E. The protein kinase p90<sup>msk</sup> as an essential mediator of cytosolic factor activity. *Science*, 1999, 286 (6): 1 362 ~ 1 365.
- [ 15 ] Hsiao K M, Chou S Y, Shih S J *et al.* Evidence that inactive p42 mitogen-activated protein kinase and inactive rsk exist as a heterodimer *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(12): 5 480 ~ 5 484.
- [ 16 ] Erlhac M H, Lefebvre C, Kubiak J Z. Mos activates MAP kinase in mouse oocytes through two opposite pathways. *The EMBO Journal*, 2000, 22 (10): 6 065 ~ 6 074.
- [ 17 ] Lin L L, Wartmann M, Lin A Y *et al.* cPLA<sub>2</sub> is phosphorylated and activated by MAP kinase. *Cell*, 1993, 72(2): 269 ~ 278.
- [ 18 ] Gross S D, Schwab M S, Lewellyn A L. Induction of metaphase arrest in cleaving *Xenopus* embryos by the protein kinase p90<sup>msk</sup>. *Science*, 1999, 286 (8): 1 365 ~ 1 367.