

## 丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2 在心血管系统中的作用

陈坤<sup>1</sup>, 左中<sup>1</sup>, 赵蕾<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆市 400016; 2. 重庆医科大学脂糖代谢性疾病重庆市重点实验室 脂质研究中心, 重庆市 400016)

[关键词] 丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2; 心血管系统; 心血管疾病

[摘要] 心血管疾病的发生发展与慢性炎症有关。p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)介导的信号通路在心血管细胞炎症、增殖、分化、迁移和代谢中起着重要作用。抑制 p38MAPK 可有效抑制炎症介质的表达, 由于 p38 抑制剂在安全性方面不可接受, 故研究其下游底物是很有必要的。丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2(MK2)是 p38MAPK 重要的下游底物且参与了心血管疾病的发生发展。因此抑制 MK2 的活性在心血管疾病的治疗及预防中具有重大的临床意义。文章主要对 MK2 的结构功能和在心血管疾病中的作用展开综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Role of mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 in cardiovascular system

CHEN Kun<sup>1</sup>, ZUO Zhong<sup>1</sup>, ZHAO Lei<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Key Laboratory of Metabolism on Lipid and Glucose, Center for Lipid Research, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[KEY WORDS] mitogen-actitated protein kinase actitaved protein kinase 2; cardiovascular system; cardiovascular disease

[ABSTRACT] The development of cardiovascular disease is related to chronic inflammation. p38 mitogen activated protein kinase (p38MAPK) mediated signaling pathway plays an important role in cardiovascular cell inflammation, proliferation, differentiation, migration and metabolism. Inhibition of p38MAPK can effectively inhibit the expression of inflammatory mediators. In terms of safety, p38 inhibitors are unacceptable and it is necessary to study the downstream substrate. Mitogen-actitated protein kinase actitaved protein kinase 2 (MK2) is an important downstream substrate of p38MAPK and is involved in the development of cardiovascular diseases. Therefore, inhibition of MK2 activity is of great clinical significance in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. This article mainly reviews the structure and function of MK2 and its role in cardiovascular diseases.

在近来的研究中,许多信号通路在心血管系统病理生理发生发展过程中扮演了重要角色,其中以丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated-protein kinase, MAPK)家族的 p38MAPK 尤为突出。p38MAPK 介导的信号通路在心血管细胞炎症、增殖、分化、迁移和代谢中起着重要作用<sup>[1]</sup>。由于 p38

抑制剂的不良反应(肝脏毒性、心脏毒性、胚胎致死性等)<sup>[2]</sup>,故研究其下游通路是很有必要的。在这篇综述中我们主要将重点放在 p38MAPK 一个关键的下游激酶丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 2(mitogen-actitated protein kinase actitaved protein kinase 2, MK2)上。MK2 是 p38MAPK 下游底物之一,可以通过抑制 MK2 选择性阻断 p38MAPK 通路并获

[收稿日期] 2018-05-09

[修回日期] 2018-08-30

[作者简介] 陈坤,硕士研究生,研究方向为冠心病及动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 chenkun12321@sina.cn。通信作者左中,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病及动脉粥样硬化发病机制,E-mail 为 zzuo-cq@hotmail.com。

得有利的影响从而避免严重的不良反应,这使得 MK2 成为理想的靶点。此外最近研究表明, MK2 参与多种疾病的发生发展,如炎症性皮肤病、哮喘、炎症性肠病、慢性阻塞性肺病、动脉粥样硬化、心衰等<sup>[3-4]</sup>。本文主要对 MK2 的结构功能及其在心血管疾病中的作用做一综述。

## 1 MK2 的结构和功能

MK2 属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族,它最初是作为细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 所发现,可以磷酸化热休克蛋白 27 (heat shock proteins, HSP27) 及小鼠同源热休克蛋白 25 (HSP25); 后来研究发现 MK2 主要通过 p38MAPK 磷酸化而活化,是 p38 下游底物之一<sup>[4]</sup>。MK2 是由 400 个氨基酸组成的一个初级序列,由富含脯氨酸的 N-端区域(氨基酸 10-40, 具有 MAPK 特征的区域)、蛋白激酶催化结构域(氨基酸 64-325)、调节结构域(氨基酸 328-364) 和一个 C 末端结构域(氨基酸 366-390, 代表 p38MAPK 的

结合部位,也被称为对接区)组成(图 1)<sup>[5]</sup>。其 C 末端具有 1 个双组份核定位信号 (nuclear localization signal, NLS, 氨基酸 371-374; 385-389 序列), 主要维持细胞在静息状态下 MK2 在细胞核的位置;相反,核输出信号 (nuclear export signal, NES, 氨基酸 356-365) 位于 N 端和 NLS 域之间, MK2 活化后触发核输出序列。在静息细胞中, p38MAPK 和 MK2 在细胞核内形成一个复合物,活化的 NLS 使其固定在细胞核中。当细胞应激使 p38 上游激酶激活导致 p38MAPK 磷酸化,如丝裂原活化蛋白激酶激酶 3/6 (mitogen-activated protein kinase kinase 3/6, MKK3/6), 活化的 p38MAPK 磷酸化 MK2 上 Thr222、Ser272 和 Thr334 位点。当 Thr334 位点激活时,使 NES 暴露, p38MAPK-MK2 复合物共同转位到细胞质,激活其下游底物<sup>[5-6]</sup>。同时激酶结构域激活环中 Thr222 位点的活化在依赖 MK2 的一些下游底物激活中起关键作用,包括酶的活化、调节细胞骨架移动的蛋白质激活、mRNA 结合蛋白活化、细胞周期和凋亡调控因子等<sup>[7]</sup>。

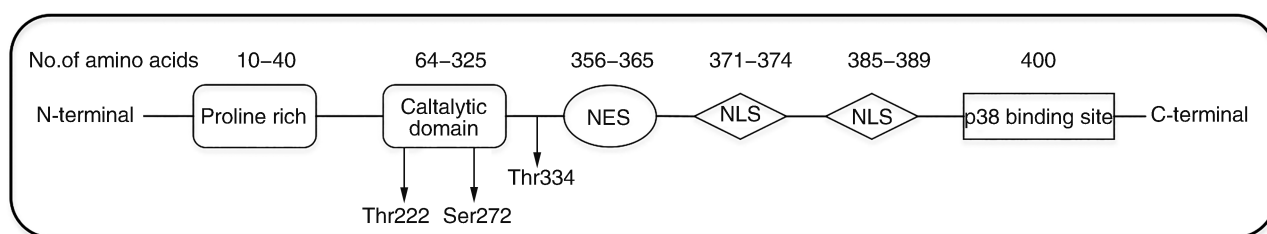


图 1. MK2 的结构<sup>[5]</sup>

Figure 1. MK2 structure<sup>[5]</sup>

目前 MK2 转录后水平调节炎症表达已成为研究热点。各种炎症刺激如细胞因子、压力信号、紫外线照射等刺激细胞表面 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors, TLR4), 导致丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K) 如转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (transform growth factor- $\beta$  activated kinase1, TAK1) 被激活,进而磷酸化下游 MKK3/6, MKK3/6 的磷酸化使 p38MAPK 激活及磷酸化,从而使 MK2 蛋白磷酸化及构象改变。首先活化的 MK2 调节炎症因子主要是通过磷酸化其下游底物,如 HSP-25/27、淋巴细胞特异性蛋白 1 (lymphocyte specificity protein-1, LSP-1)、5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX)、LIM 激酶 (LIM kinase, LIMK) 和丝切蛋白 (cofflin); 其次, MK2 决定 p38 的亚细胞定位(胞质或核);最后促进

炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、白细胞介素 1 (interleukin, IL-1)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等释放(图 2),此外 MK2 介导了细胞外刺激诱导的丝状伪足的形成,从而促进细胞间的黏附和细胞迁移<sup>[3,8]</sup>。

## 2 MK2 在血管中的作用

MK2 对内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、单核/巨噬细胞等一些血管细胞几乎都有影响,在血管疾病的发展中起着重要的作用。

### 2.1 MK2 与血管壁炎症

MK2 是炎症过程中的一个关键信号调节分子,在血管壁炎症中起着重要作用。首先 MK2 介导了

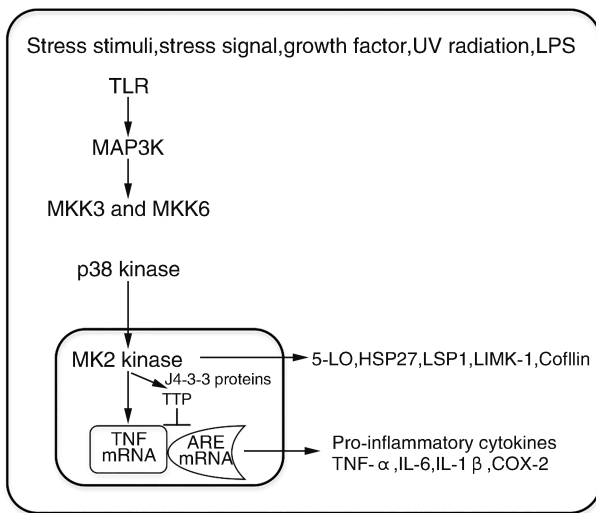


图 2. MK2 在 p38 通路介导的炎症过程和机制<sup>[3]</sup>

Figure 2. The role of MK2 in p38-pathway mediated inflammatory process and mechanisms<sup>[3]</sup>

炎症因子诱导的单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 在内皮细胞中的表达。Limboung 等<sup>[9]</sup> 在动脉生成的实验中,发现炎症及血流动力学的改变可以使 MK2 活化,从而使内皮细胞表达释放 MCP-1;释放的 MCP-1 进而促进单核细胞中 MK2 的活化从而导致单核细胞在血管的浸润和迁移;单核细胞迁移到动脉壁释放出多种炎症介质,如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等,这些炎症因子的增多进一步影响血管内皮的功能。Jagavelu 等<sup>[10]</sup> 研究显示在体外用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默内皮细胞 MK2 的表达实验中,吸引巨噬细胞进入血管壁的重要介质 MCP-1 及血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 的表达显著降低;在体内实验中也发现 MK2 缺陷的高胆固醇血症低密度脂蛋白受体<sup>-/-</sup>小鼠可以通过降低主动脉内脂质和巨噬细胞的蓄积抑制动脉粥样硬化。其次 Talin Ebrahimian 研究发现,在用血管紧张素 II (angiotension II, Ang II) 刺激 MK2 基因敲除的平滑肌细胞中,其细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)、E26 转化因子 (E26 transformation specific-1, Ets-1)、MCP-1 的表达明显降低,表明 MK2 的活化介导 Ang II 所致的炎症介质产生。在 MK2<sup>+/+</sup> 小鼠中注入 Ang II 发现 2 天内血压明显升高,其夜间平均血压升高最为显著,比基础值增加了 30 ~ 35 mmHg,而 MK2 基因敲除小鼠的白昼平均血压和夜间平均血压在第 11 天才升高,且升高幅度相对较小,这表明 MK2 参与了 Ang II 诱导的血压升

高的过程<sup>[11]</sup>。此外 MK2 参与了烧伤引起的血管通透性增高及炎性细胞的渗出及黏附,吴等<sup>[12]</sup> 发现在烧伤内皮细胞,p38 可通过其下游激酶 MK2 和 p38 调节/激活蛋白激酶 (p38 regulated activated protein kinase, PRAK) 磷酸化 HSP27,通过对内皮细胞骨架蛋白的调节继而介导应力纤维的形成,使细胞间联系改变从而影响血管通透性。

## 2.2 MK2 与血管再生及重塑

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种有效的刺激血管生成的物质,并可以促进血管内皮细胞迁移、增殖和小管形成<sup>[13]</sup>;而胞内蛋白 MK2,在不同细胞类型的迁移、增殖和肌动蛋白聚合中也起了重要作用<sup>[6]</sup>。有研究证实 MK2 主要通过磷酸化 LIMK1 及 HSP27 途径<sup>[14]</sup>,介导 VEGF 诱导的应力纤维的形成、细胞的迁移及小管的形成。其他刺激物如 IL-1 $\beta$ ,在特殊情况下也是强有力的诱导血管生成因子。IL-1 $\beta$  作为联系炎症和血管生成关键分子参与了动脉粥样硬化和肿瘤新生血管形成的病理生理过程<sup>[15]</sup>。Jagielska 等<sup>[16]</sup> 在用人脐静脉内皮细胞所做的人体血管形成试验及划痕实验中发现 IL-1 $\beta$  通过激活 p38MAPK/MK2 路径,诱导小管的形成及内皮细胞的迁移。Kapopara 等<sup>[17]</sup> 研究了小鼠动脉损伤后 MK2 在血管重塑和再内皮化的作用,在试验中对低密度脂蛋白受体缺陷小鼠 (LDLR<sup>-/-</sup>) 进行颈总动脉的电损伤,发现 MK2 基因缺陷的小鼠在动脉损伤后一方面可以完全抑制新生内膜的形成、中膜的增厚、平滑肌细胞的增殖及迁移、管腔的狭窄,另一方面通过加速内皮细胞的增殖及再内皮化促进内皮损伤后愈合。这表明 MK2 的抑制对经皮腔内血管成形术后再狭窄的治疗是一个非常有效的干预。

## 3 MK2 与心脏疾病

大量研究证实心脏疾病是一个慢性炎症反应性疾病。MK2 通过调控血管平滑肌细胞、内皮细胞、心肌细胞促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和炎症因子的产生、细胞增殖和迁移从而介导心脏疾病的发生,如冠心病、心衰、心肌肥厚等。

### 3.1 在冠状动脉硬化性心脏病中的作用

活性氧在冠心病的发生发展过程中起着重要作用,心肌细胞中过多活性氧的产生可以使心肌损害、心功能受损,研究发现 MK2 在活性氧的产生中有调节作用。Ashraf 等<sup>[18]</sup> 研究 HL-1 心肌细胞缺血/再灌注的细胞模型中,用 siRNA 沉默 MK2 的表



达,发现心肌细胞线粒体中活性氧的水平明显降低,从而阻止了心肌细胞的氧化应激及凋亡。在一项对离体心脏再灌注实验的观察中,MK2 基因敲除小鼠和野生型小鼠进行缺血 30 min 再灌注 2 h 发现:MK2 基因敲除小鼠可以尽快改善缺血后心室功能恢复,减少心肌梗死的面积及心肌细胞的凋亡,这些结果都表明 MK2 在冠心病进展中起关键作用<sup>[19]</sup>。Xu 等<sup>[20]</sup>通过对冠状动脉左前降支的永久性结扎诱导小鼠心肌梗死模型,在左前降支结扎后 30 min 时给予一种细胞渗透肽 MK2 抑制剂 MMI-01000 注射到小鼠体内,2 周后发现治疗组比非治疗组肌纤维化程度降低了 50%,而心功能也得到了相应的提高且左心室舒张程度也相应的减低,而后 Brown 等<sup>[21]</sup>发现使用 MK2 抑制剂 MMI-01000 雾化吸入与注射相比对心肌梗死后缺血损伤有同样的保护作用。以上研究表明抑制 MK2 对心肌梗死后心肌缺血损伤可能有益。

### 3.2 在心室肥厚及心衰中的作用

MK2 在 p38 介导的心肌细胞病理重塑中起重要作用<sup>[22]</sup>,在野生型 MK2 小鼠中使用 p38 上游激活 MKK3 使 p38 活化,小鼠迅速发生致死的心脏损害,表现为心肌细胞肥大、间质纤维化和收缩功能障碍,而相反,在 MK2 基因缺失的小鼠中,这些不利的影 响却被部分逆转且其生存期延长,研究还发现 MK2 参与了 COX-2 蛋白合成的调节。此外,肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase 2a (sarcoendoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 2a, SERCA2a) 是一种  $\text{Ca}^{2+}$  摄入肌浆网所必需的酶,与骨骼肌收缩性及兴奋-收缩偶联有关,此酶活性降低可导致心肌收缩力下降<sup>[23]</sup>。Scharf 等<sup>[24]</sup>发现 MK2 可以调节 SERCA2a 的表达,通过活化早期生长反应基因 1 (early growth response gene-1, Egr-1),其结合到 SERCA2a 启动子区抑制 SERCA2a 基因的表达。在双基因 MK2 及其同系物丝裂原活化蛋白激酶激活的蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase activated protein kinase 3, MK3) 敲除的小鼠心脏实验中,也观察到同样的结果,发现心肌细胞 SERCA2a 含量明显增加,加速了钙瞬变衰减,使心肌快速收缩松弛。这些研究证实了 MK2 在维持钙稳态中起了重要作用。

## 4 展 望

MK2 作为 p38MAPK 信号通路的下游靶点,参与了多种心血管病变的发生发展过程。基于 MK2 广泛的作用途径,MK2 已成为一些疾病治疗的潜在

药物靶点。然而 Schlapbach 等<sup>[25]</sup>认为小分子 MK2 抑制剂是一个“棘手的难题”,主要与 ATP 竞争性 MK2 抑制剂发展有关。通过与 ATP 结合位点结合竞争性阻断其下游通路的这种 MK2 抑制剂主要存在以下几点问题:首先 MK2 的 ATP 结合位点与 MK3、MK5、蛋白激酶 A、周期蛋白依赖性激酶 2 等一些激酶的结合位点很相似,这对其选择性有很大影响,且 MK2 的晶体结构其 ATP 结合位点是一个深而窄的口袋形状,一些小的平面化合物可以很好的容纳在 ATP 结合口袋里但其结构很难被修饰去改善激酶选择性及亲和力<sup>[5]</sup>;其次细胞内的高 ATP 水平及 MK2 对 ATP 高亲和力导致小分子 ATP 竞争性 MK2 抑制剂的低生物有效率 (biochemical efficiency, BE),因此提高 ATP 竞争性 MK2 抑制剂生物有效率仍然是一个挑战<sup>[26]</sup>。溶解性、渗透性、选择性差和细胞活性是 ATP 竞争性 MK2 抑制剂需要解决的关键<sup>[5]</sup>。

近年来,研究发现了 ATP 非竞争性的 MK2 抑制剂,在 Merck 研究实验室研究出了咪喃-2-甲酰胺类 (Furan-2-carboxamide) 衍生物<sup>[27]</sup>、二氢恶二唑和咪唑类药物 (dihydro oxadiazoles and imidazoles)<sup>[28]</sup>、三环吡啶庚因类 (tricyclic azepinone) 衍生物<sup>[29]</sup>、四环化合物 (tetracyclic compounds)<sup>[30]</sup> 等一系列 ATP 非竞争性的 MK2 抑制剂,这些化合物结合在 MK2 非 ATP 结合位点上,从而保证了其抑制剂更高的选择性。此外 ATP 非竞争性的 MK2 抑制剂不用与细胞内高 ATP 水平相竞争结合使其更有望达到抑制效果,但这些抑制剂的疗效及不良反应仍在调查中,未运用于临床<sup>[5]</sup>。

目前的文献报道和基因敲除研究支持抑制 MK2 可以作为一个潜在的和安全的替代品治疗心血管疾病。虽然 MK2 的抑制被认为是一个有希望的目标,但仍有一些问题需要解决,如提高抑制剂的生物有效率、在体内相关概念验证 (proof of concept, POC)。此外,由于 MK2 在各种细胞表达并参与细胞各种活动,因此使用 MK2 抑制剂长期安全问题需要调查。综上所述,加强 MK2 这一靶点抑制新药物的研究,将进一步促进心血管疾病治疗的发展。

### [参考文献]

- [1] Yokota T, Wang Y. p38 MAP kinases in heart[J]. *Gene*, 2016, 575(2): 369-376.
- [2] Feng Q, Jing D, Gang W, et al. Pivotal role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in inflammatory pulmonary

- diseases[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2016, 17(4): 332-342.
- [3] Singh RK, Najmi AK, Dastidar SG. Biological functions and role of mitogen-activated protein kinase 2 (MK2) in inflammatory diseases [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(4): 746-756.
- [4] Ruiz M, Coderre L, Allen BG, et al. Protecting the heart through MK2 modulation, toward a role in diabetic cardiomyopathy and lipid metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864(5 Pt B): 1914-1922.
- [5] Fiore M, Forli S, Manetti F. Targeting mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MAPKAPK2, MK2): medicinal chemistry efforts to lead small molecule inhibitors to clinical trials [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(8): 3609-3634.
- [6] Gurgis F M, Ziariaris W, Munoz L. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in neuroinflammation, heat shock protein 27 phosphorylation, and cell cycle: role and targeting[J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 85(2): 345-356.
- [7] Gaestel M. What goes up must come down; molecular basis of MAPKAP kinase 2/3-dependent regulation of the inflammatory response and its inhibition[J]. *Biol Chem*, 2013, 394(10): 1301-1315.
- [8] Singh RK, Diwan M, Dastidar SG, et al. Differential effect of p38 and MK2 kinase inhibitors on the inflammatory and toxicity biomarkers in vitro[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(5): 521-531.
- [9] Limbourg A, Felden JV, Jagavelu K, et al. MAP-kinase activated protein kinase 2 links endothelial activation and monocyte/macrophage recruitment in arteriogenesis [J]. *Plos One*, 2015, 10(10): e0138542.
- [10] Jagavelu K, Tietge UJ, Gaestel M, et al. Systemic deficiency of the MAP kinase-activated protein kinase 2 reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic mice [J]. *Circ Res*, 2007, 101(11): 1104-1112.
- [11] Ebrahimian T, Li MW, Lemarié CA, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in angiotensin II-induced inflammation and hypertension; regulation of oxidative stress[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 245-254.
- [12] Wu W, Huang Q, Miao J, et al. MK2 plays an important role for the increased vascular permeability that follows thermal injury[J]. *Burns*, 2013, 39(5): 923-934.
- [13] Abhinand CS, Raju R, Soumya SJ, et al. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis[J]. *J Cell Commun Signal*, 2016, 10(4): 1-8.
- [14] Kobayashi M, Nishita M, Mishima T, et al. MAPKAPK-2-mediated LIM-kinase activation is critical for VEGF-induced actin remodeling and cell migration[J]. *EMBO J*, 2006, 25(4): 713-726.
- [15] Butoi E, Gan AM, Tucureanu MM, et al. Cross-talk between macrophages and smooth muscle cells impairs collagen and metalloproteinase synthesis and promotes angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7): 1568-1578.
- [16] Jagielska J, Kapopara PR, Salguero G, et al. Interleukin-1 assembles a proangiogenic signaling module consisting of caveolin-1, tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK), and MAPK-activated protein kinase 2 in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1280-1288.
- [17] Kapopara PR, Von FJ, Soehnlein O, et al. Deficiency of MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) prevents adverse remodelling and promotes endothelial healing after arterial injury [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6): 1264-1276.
- [18] Ashraf MI, Ebner M, Wallner C, et al. A p38MAPK/MK2 signaling pathway leading to redox stress, cell death and ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12(1): 6-19.
- [19] Shiroto K, Otani H, Yamamoto F, et al. MK2<sup>-/-</sup> gene knockout mouse hearts carry anti-apoptotic signal and are resistant to ischemia reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(1): 93-97.
- [20] Xu L, Yates CC, Lockyer P, et al. MMI-0100 inhibits cardiac fibrosis in myocardial infarction by direct actions on cardiomyocytes and fibroblasts via MK2 inhibition [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 77: 86-101.
- [21] Brown DI, Cooley BC, Quintana MT, et al. Nebulized delivery of the MAPKAP kinase 2 peptide inhibitor MMI-0100 protects against ischemia-induced systolic dysfunction [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2016, 22(3): 317-324.
- [22] Streicher JM, Ren S, Herschman H, et al. MAPK-activated protein kinase-2 in cardiac hypertrophy and cyclooxygenase-2 regulation in heart [J]. *Circ Res*, 2010, 106(8): 1434-1443.
- [23] Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 46-52.
- [24] Scharf M, Neef S, Freund R, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases 2 and 3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(13): 2586-2602.
- [25] Schlapbach A, Huppertz C. Low-molecular-weight MK2 inhibitors: a tough nut to crack! [J]. *Future Med Chem*, 2009, 1(7): 1243-1257.
- [26] Fms G, kerfeldt MC, Heng B, et al. Cytotoxic activity of the MK2 inhibitor CMPDI in glioblastoma cells is independent of MK2 [J]. *Cell Death Discov*, 2015, 1(1): 15028-15039.
- [27] Huang X, Jr GWS, Cheng CC, et al. Discovery and hit-to-lead optimization of non-ATP competitive MK2 (MAPKAPK2) inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2(8): 632-637.
- [28] Xiao D, Zhu X, Sofolarides M, et al. Discovery of a novel series of potent MK2 non-ATP competitive inhibitors using 1, 2-substituted azoles as cis-amide isosteres [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(15): 3609-3613.
- [29] Dong X, Palani A, Huang X, et al. Conformation constraint of anilides enabling the discovery of tricyclic lactams as potent MK2 non-ATP competitive inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(11): 3262-3266.
- [30] Rao AU, Al EAE. ChemInform abstract; facile synthesis of tetra-cyclic azepine and oxazocine derivatives and their potential as MAPKAP-K2 (MK2) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(2): 1068-1072.