

4주간 달리기 운동이 흰쥐의 전경골근에서 ERK 및 JNK의 활성화에 미치는 영향

최석준 · 신병철¹ · 박한수² · 김모경² · 신철호³ · 김민선^{4*}

원광보건대학, 1:원광대학교 한의과대학, 2:군산대학교 자연과학대학원, 3:남서울대학교, 4:원광대학교 의과대학

Effects of 4 Week Exercise on Activation of Extracellular Signal-regulated Kinases and c-Jun N-terminal Kinase Pathways in Rat Tibialis Muscle

Suck Jun Choi, Byung-Cheul Shin¹, Han Su Park², Mo Kyung Kim², Chul Ho Shin³, Min Sun Kim^{4*}

*Wonkwang Health Science College, 1:College of Oriental Medicine, Wonkwang University,
2:Graduate School of Physical Education, Kunsan National University, 3:Nam Seoul University, 4:Wonkwang University School of Medicine*

The effect of either low or high intensity four weeks exercise treadmill running on the activation of the extracellular-signal regulated protein kinase (ERK1/2) and the c-Jun N-terminal kinase(JNK) pathways was determined in rat tibialis muscle. Sprague-Dawley rats were assigned to one of three groups: (i) sedentary group(NE; n=10); (ii) low intensity exercise group (8m/min; LIE; n=10); and (iii) high intensity exercise group(28m/min; HIE; n=10). The training regimens were planned so that animals covered the same distance and had similar glycogenutilization for both LIE and HIE exercise sessions. After four weeks exercise, 48 h after the last exercise bout obtained samples. pERK1 increased 1.5 times comparing with the sedentary group in the low intensity group while it increased 11.7 times in high intensity group, in the tibialis of rats. In the low intensity group, pERK2 increased 1.4 times comparing with the sedentary group while it increased 3.3 times in high intensity group. While pJNK1 decreased 0.9 times, comparing with the sedentary group, pJNK2 was increased to 0.5 times in the low intensity group. But in high intensity group, pJNK2 decreased 0.7 times while pJNK1 didn't show any change. In conclusion, Four weeks exercise of different intensities results in tibialis muscle activation of intracellular signal pathways, which may be one mechanism regulating specific adaptations induced by different exercise intensities.

Key words : Exercise Training, ERK1/2, JNK

서 론

장기간 운동에 의한 반복적인 골격근 수축은 골격근 세포의 구조적, 기능적 변화를 유발 한다^{1,2)}. 즉, 장기간 운동에 의하여 근원섬유의 비대에 의한 근수축력의 증대, 아형변화에 의한 근지구력의 변화, 포도당 대사에 관여하는 단백질의 발현 변화 및 인슐린과 같은 호르몬들의 민감도 증가에 따른 포도당 대사의 변화 등을 유도 한다³⁾. 따라서 근세포에서 운동은 세포내 복잡한 신호전달계를 작동시켜 세포의 기능 변화를 유발하는 하나의 흥

분적 물리적 자극으로 인식되지만 이에 대한 분자생물학적 기전은 명확하게 규명되어 있지 않다.

Mitogen-activated protein kinase(MAPK)는 세포내 복잡한 신호전달계중의 하나로 세포에 가해지는 다양한 외부자극에 의하여 활성화되고, 세포의 증식, 분화, 사멸 세포형태의 진화 등 다양한 세포 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. MAPK 신호전달계는 extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2), p38 MAPK, c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK); ERK5 다시 4개의 주요 아형으로 구분 된다⁵⁾. Extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2)신호전달체계는 기계적 신장, 성장호르몬, 세포 스트레스, G 단백결합 수용체 자극제, 허혈, 염증반응 등 다양한 자극에 의하여 활성화 된다^{6,7)}. 이러한 자극들은 GTP-결합단백질인 Ras (21kDa)를 인산화 시켜 활성형인 pRas를 생성시키고 다시 pRas

* 교신저자 : 김민선, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학병원

· E-mail : mskim@wonkwang.ac.kr, · Tel : 063-850-6779

· 접수 : 2006/12/21 · 수정 : 2007/01/19 · 채택 : 2007/02/08

는 Raf와 함께 MAPK/ERK kinase(MEK)를 인산화 시켜 pMEK1/2 단백을 생성한다. 활성형인 pMEK1/2 단백에 의하여 ERK1/2가 인산화 형태인 pERK1/2형태로 전환된다. pERK1/2 단백은 다양한 세포기능들을 조절하는 것으로 알려져 있으며 예를 들어 pERK1/2 단백은 세포질 내에 다양한 효소 활성을 증가시키고 세포핵 안으로 전위되어 Elk1 단백을 인산화 시켜 다양한 유전자 발현을 조절한다.

c-Jun N-terminal Kinase(JNK1/2)는 세포의 신전, 물리적 자극, 및 염증반응물질들에 의하여 활성화되며 세포 이동 및 변형, 세포고사와 같은 많은 세포의 반응을 조절하며 또한 세포내 신호전달계로 ERK1/2신호와 상호 작용을 통하여 유전자의 전사에 관여한다. JNK1/2신호전달계는 MEK4에 의하여 인산화 되어 pJNK1/2로 전환됨으로써 활성화되고 pJNK1/2는 세포핵으로 전위되어 c-Jun 와 같은 immediate-early gene의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다.

MAPK 신호전달계의 다양한 기능을 고려할 때 골격근에서 근수축 신호를 세포내로 전달하여 근세포의 기능 및 구조적 변화를 유도할 수 있을 것으로 제시되고 있다. Goodyear 등⁸⁾ 이 단일 운동 자극에 의하여 흰쥐 하지근에서 MAPK 신호전달계가 활성화된다는 첫 보고이후 골격근에서 물리적, 전기적 자극에 의한 수축 및 인슐린 투여 등이 골격근에서 MAPK의 활성화를 유도한다는 연구들이 진행되었다⁹⁻¹²⁾. 특히 이중 ERK 1/2 활성에 대한 연구는 대부분 단기간에 단일 자극 강도 및 자극시간에 따라 ERK1/2의 활성화가 변화되고, 최근과 속근섬유에서 ERK1/2 활성화가 차이가 있음이 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾. 이와 함께 골격근을 유도할 수 있는 정도의 근 수축 및 운동에 의하여 JNK의 활성화가 유도된다는 연구들이 보고되었다¹⁶⁻¹⁹⁾.

한편 장기간의 반복적인 지구력 운동에 의한 MAPK 활성을 유도할 수 있다고 보고되었지만²⁰⁻²²⁾ 지구력 훈련 동안 운동 강도에 따른 MAPK의 활성화에 대한 연구는 미미한 실정이다²¹⁾. 따라서 본 연구자들은 운동 강도 차이에 의한 훈련이 전경골근에서 pERK1/2 와 pJNK1/2의 발현이 어떻게 변화되는지를 규명하고자 한다.

대상 및 방법

1. 실험 대상

본 연구에 사용된 실험동물은 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 인데, 이들은 특정병원체 부재 동물(SPF; specific pathogen free)로 9주령 된 220-230g의 체중을 가진 총 30마리를 대상으로 하였다. 이들 실험동물들은 무작위로 대조군 10마리, 저강도 운동군 10마리, 고강도 운동군 10마리로 구분하였다.

동물 사육은 실온 22±2°C, 습도 45-55%, 조명은 실험동물의 애행성 성향을 고려하여 12시간씩 주야로 조절되는 동일한 환경에서 사육하였다.

실험기간동안의 먹이는 전 실험기간을 통하여 시판되는 고형사료(단백질 22.5%, 지방 3.5%, 저섬유 7.0%, 회분 9.0%, 칼슘 0.7%, 인 0.5%)와 충분한 물이 공급되었다.

2. 훈련방법

본 실험의 훈련방법은 다음과 같다. 즉 동물용 트레드밀을 이용하여 모든 실험동물은 1주간의 적응 훈련 후, 4주간의 본 훈련을 실시하였다. 훈련 내용은 저강도 운동군은 5°의 경사로 8m/min 속도, 고강도 운동군은 같은 경사에서 28m/min 속도로, 각각 20분씩 주 4회 (월, 수, 금, 토)동일한 시간대에 실시하였다.

3. Western blot분석

모든 실험동물은 훈련 종료 후 48시간 경과하여 전경골근을 적출하였다. 적출된 골격근은 액화질소 -196°C로 냉동시키고, -70°C 냉동고에 보관하였다.

전경골근에서 단백을 분리하기 위하여 조직을 액화질소와 분쇄기를 이용하여 분말로 만들었다. 이후 분말을 1:5 weight/volume으로 조직분해완충용액(20 mM Tris-HCl pH 8.0, 1% NP-40, 150 mM EDTA, 10% glycerol, 0.1% beta-mercaptoethanol, 0.5 mM DTT)에 희석하여 얼음에 1시간 이상 방치하였다. 그리고 4°C에서 15분간 12,000×g 으로 원심 분리하여 상층 액의 단백을 채취하였다. 이후 Bradford 법을 이용하여 spectrophotometer (Beckman Co., USA)에서 단백농도를 정량하였다.

단백의 전기영동은 sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)를 시행하였다. 단백에 sample buffer(0.125 M Tris pH 6.8, 2% SDS, 25% glycerol, bromophenol blue, 2-mercaptopropanoic acid)를 섞어 100°C에서 진탕 후 조직완충액에 섞인 단백(80 µg)을 12%와 15%의 gradient gel에 전기영동 하였다. 전기영동은 mini gel 전기영동장치를 이용하였고 90 V의 전압을 가하여 2시간 동안 진행하였다. 전기영동 후 gel을 Coomassie brilliant blue R-250으로 1시간 동안 염색시키고, 탈 염색액(10% acetic acid & 10% methanol)으로 탈색시켜 gel 상에서 단백 띠를 확인하였다.

단백이동장치(Hoefer Semiphor, Pharmacia Bio., USA)를 이용하여 120 mA에서 2시간동안 gel의 단백을 0.45 µm의 polyvinylidene difluoride(PVDF)막 (Millipore Co., USA)으로 옮겼다. 이 PVDF막을 일차항체의 비 특이적 결합을 차단하기 위하여 Tris buffer saline(TBS)(pH 7.6)에 3% bovine serum albumin을 녹인 차단 완충액(blocking buffer)에 넣어 1시간 동안 반응시켰다. 여기에 일차 항체인 pERK1/2(1:500)(Cell Signaling Technology, USA)를 4°C에서 하룻밤동안 반응시킨 후 0.05% Tween-20-TBS (TBST)로 3회 세척하였다. 이 후 이차항체인 goat rabbit IgG conjugated AP(Santa Cruz, USA)를 1:2,000으로 희석하여 1시간 동안 반응시켰다. TBST로 2회 세척 후 alkaline phosphates 용액(0.1 M Tris, 0.1 M NaCl, 0.01 M MgCl₂)에 세척하고 여기에 NBT와 BCIP를 넣어 발색시켰다. 또한 동일 조건에서 pJNK1/2의 대조실험으로 비활성형인 ERK1/2 단백 발현을 관찰하였다.

Western blot 법에 의하여 관찰된 활성 형 단백(pERK1/2)의 발현정도를 분석하기 위하여 scanner(HP4P)를 이용하여 PVDF 막에 발색된 단백의 양상을 디지털 영상화하여 개인용 컴퓨터에 저장하였다. 화상분석프로그램(UN-SCAN-IT gel, USA)을 이용하여 각 발현 단백의 면적과 밀도를 측정하고 면적과 밀도를 곱하여 각

단백의 용적(volume)값을 산출하였다. 각각 활성 형 단백의 발현은 ERK1/2의 값과 비교 환산하여 최종 발현량으로 정의하였다. 그리고 각 실험 조건하에서 이들 활성형의 발현량을 대조군의 활성형의 발현량을 기준으로 상대적 발현비를 산출하였다.

5. 통계분석

통계처리는 각 변인별 평균과 표준편차로 t-test를 실시하였으며, 각 군 간의 유의성 검증을 위하여 일원변량분석을 실시하였다. 이때의 유의수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

연구결과

1. 4주간 운동 후 ERK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 1.3배 증가하였고, 고강도 운동군에서는 통제군보다 2.4배 유의하게 증가하였다. ERK2는 대조군보다 저강도 운동군에서 1.2배 증가하였고, 고강도 운동군에서 1.3배 증가하였다.(Fig. 1)

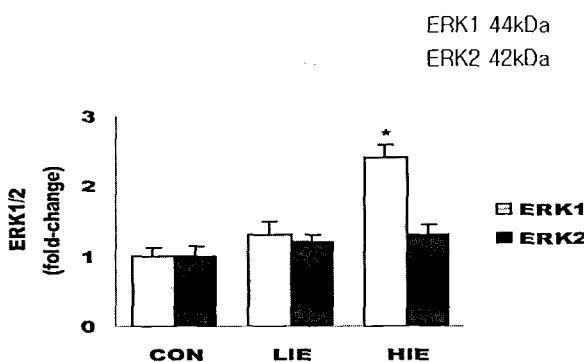


Fig. 1. Expression of ERK1/2 Protein. Effect of exercise on extracellular signal regulated kinase(ERK1/2) protein expressing in rat Tibialis Anterior Muscle. CON, sedentary group; LIE, low intensity exercise group ; HIE high intensity exercise group, significantly * $P<0.05$ compared with sedentary.

2. 4주간 운동 후 pERK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 은 1.5배 증가하였고, 고강도 운동군에서는 11.7배가 증가하여 유의적인 결과를 보였다. pERK2는 대조군보다 저강도 운동군에서 1.4배 증가하였고, 고강도 운동군에서 3.3배 증가하였다.(Fig. 2)

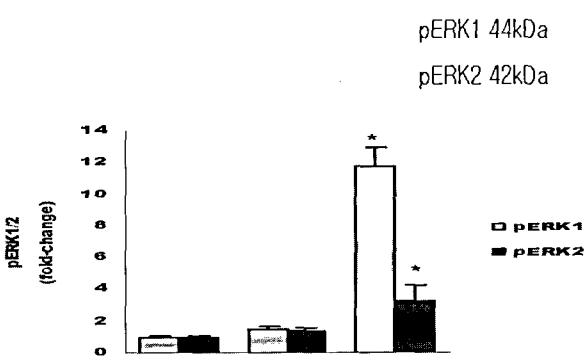


Fig. 2. Expression of pERK1/2 Protein. Effect of exercise on phosphorylation of extracellular signal regulated kinase(pERK)1/2 protein expressing in rat Tibialis Anterior Muscle. CON, sedentary group; LIE, low intensity exercise group ; HIE high intensity exercise group, significantly * $P<0.05$ compared with sedentary.

3. 4주간 운동 후 JNK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 은 1.6배 증가하였고, 고강도 운동군에서는 1.4배가 증가하였다. JNK2는 대조군보다 저강도 운동그룹에서 1.2배 증가하였고, 고강도 운동군에서는 대조군과 비슷하며, 저강도 운동군이 고강도 운동군보다 높게 발현되었지만 모두 유의성은 인정되지 않았다.(Fig. 3)

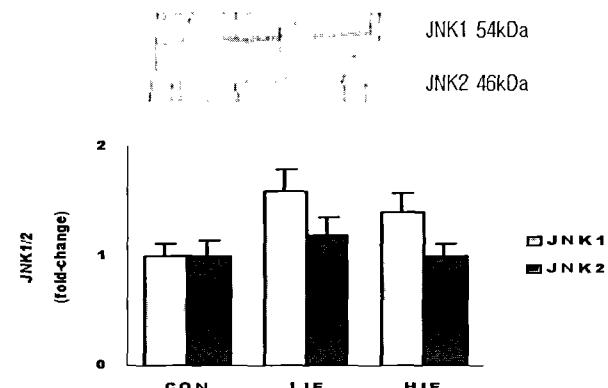


Fig. 3. Expression of JNK1/2 Protein. Effect of exercise on c-Jun N-terminal kinase(JNK)1/2 protein expressing in rat Tibialis Anterior Muscle. CON, sedentary group; LIE, low intensity exercise group ; HIE high intensity exercise group.

4. 4주간 운동 후 pJNK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 은 0.9배로 감소하였고, 고강도 운동군에서는 대조군과 같은 양상을 보였다. pJNK2는 대조군보다 저강도 운동군에서 0.5배 감소하였고, 고강도 운동군에서 0.7배 감소하여 저강도 운동군과 고강도 운동군에서 모두 대조군에 비하여 감소하였다.(Fig. 4)

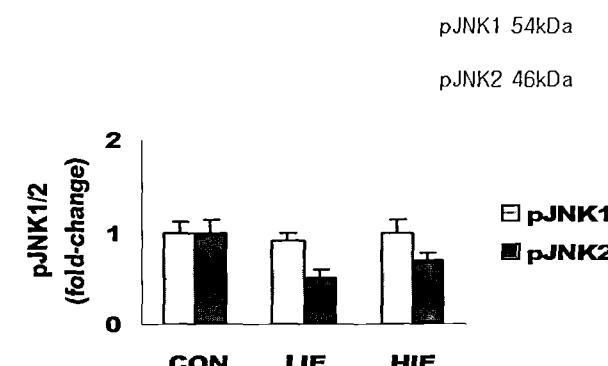


Fig. 4. Expression of pJNK1/2 Protein. Effect of exercise on phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase(pJNK) protein expressing in rat Tibialis Anterior Muscle. CON, sedentary group; LIE, low intensity exercise group ; HIE high intensity exercise group.

고찰

본 실험의 운동 강도는 5° 경사의 동물용 트레드밀을 이용하여 저강도 운동군은 8m/min 속도로, 고강도 운동군은 같은 경사로 점증적으로 28m/min 속도로 각각 20분씩 주 4회 실시한 결과 저강도 운동군은 ERK1과 ERK2 단백은 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었으며 고강도 운동군에서는 ERK2 단백 발현은 유의하게 증가하지 않았으나 ERK1 단백 발현은 2.4배로 유의하게 증가함으로써 본 실험에 ERK2 단백 보다는 ERK1 단백의 합성이 지구력 훈련에 영향을 보다 많이 받고 있음을 보여준다.

이러한 본 실험결과는 흰쥐에서 지구력 훈련 후 ERK1 mRNA 발현이 ERK2 mRNA 발현보다 더욱 증가되었다는 Kim 등²³⁾의 연구와 일치하는 결과이다.

그리고 ERK1/2 단백의 활성형인 인산화 단백인 pERK1 단백은 저강도 운동그룹에서 유의한 증가를 보이지 않았으나 고강도 운동그룹에서는 11.7배가 증가하여 유의한 결과를 가져왔다. pERK2 단백도 저강도 운동그룹보다 고강도 운동그룹에서 유의한 증가를 보였으나 pERK1 단백보다는 발현량이 적었다. 따라서 본 연구에서 저강도 운동 시 ERK1/2 단백 및 pERK1/2 단백이 유의한 증가를 보이지 않았으나 고강도 운동 시 ERK1 단백 및 pERK1/2 단백의 유의한 증가를 보였다.

Lee 등²¹⁾은 흰쥐에서 본 실험과 같은 조건에서 저강도 운동과 고강도의 트레드밀 운동을 8주간 실시한 후 가자미근에서 통제그룹과 비교하여 ERK1/2 단백은 3배 이상 그리고 pERK1/2 단백은 2배 이상 증가함을 보고하였다. 그러나 Gosmanov 등²⁴⁾은 흰쥐를 2-4주 동안 트레드밀 운동을 시켰을 때(30 min at 20 m/min, 20% grade 5 days/wk) 가자미근에서 운동 2주째에 pERK1/2 단백발현이 40% 이상 증가되었으나 4주째에는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 이에 반하여 족저근에서는 운동 4주째에서만 90% 이상 유의하게 증가하였다. 그러나 이들 근육에서 ERK2의 발현량은 증가하지 않았다.

따라서 본 실험결과와 선행연구들을 비교하면 저강도의 트레드밀 4주 운동이 ERK는 ERK1/2단백 합성량과 ERK1/2 단백의 활성화에 충분하지 않은 것으로 사료되며 이는 운동 강도가 pERK1/2 단백 합성 및 활성화에 영향을 미치고 있음을 의미한다. 이러한 운동 강도에 따른 pERK1/2 단백의 발현량의 차이는 단일 전기 자극 및 수축자극에 의한 연구에도 유사한 결과를 보였다⁹⁻¹¹⁾. 그러나 저강도의 8주 트레드밀운동이 pERK1/2 단백 합성 및 활성화에 충분함을 의미하므로 비록 저강도 운동일지라도 장시간 운동을 지속하면 하지근에서 ERK1/2의 신호전달계의 활성을 조래할 수 있음을 암시한다. 또한 지구력 운동군에서 하지근의 근육마다 ERK 단백 생성 및 ERK1/2 활성화의 차이가 있는데 이는 속근과 지근의 구성 비율에 따른 차이에 따른 운동 강도에 따른 근 흉분성의 차이에 기인하는 것으로 사료되고 있다²⁵⁾.

그러나 본 연구결과처럼 장기간의 운동에 의한 반복적인 골격근의 수축이 골격근 세포에서 ERK1/2 단백 합성 증가와 및 ERK1/2의 신호전달계의 활성화를 어떻게 유도하는지에 대한 정확한 기전은 밝혀 있지 않은 실정이다. 다만 ERK 신호전달계의 활성화가 운동 동안에 골격근의 수축 및 신전에 의한 기계적 자극 및 운동 과정동안 저산소증이 중요한 인자로 보고되고 있다^{12,26)}.

또한 활성형인 pERK1/2 단백은 외부자극을 유전자에 전달하여 하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉, 세포질 내에 여러 효소들을 활성화 시킬 뿐만 아니라 세포핵 안으로 전위되어 Elk1 단백을 인산화 시켜 AP-1, MEF2, HIF-1α, PPARs, CREB 등 많은 유전자 전사 조절 인자를 조절함으로써 다양한 단백질의 합성에 영향을 미치고 있다²⁷⁾. 따라서 ERK1/2의 세포내 신호전달계는 지구력운동에 의한 골격근의 구조적, 기능적 변화에 기여할 것으로 사료된다.

본 실험에서 4주간 운동 후 전경골근에서 대조군과 비교하여 JNK1/2 단백 및 활성형인 pJNK1/2의 발현이 유의한 변화가 없었다. 이러한 실험결과는 생쥐(C57BL/10)에서 고강도 지구력 운동 후 비복근에서 pJNK1/2의 발현이 증가되지 않았다는 Nakamura 등²²⁾의 결과와 유사하였다. 그러나 3-4주간 에로그메타 운동(VO₂ max 70%) 후 60분 동안 싸이클 운동을 시행하였을 때 사람의 외측광근에서 JNK 효소 활성이 증가되고 pJNK1/2에 의하여 발현이 유도되는²⁸⁾ c-Jun mRNA 유전자의 발현도 증가되었다²⁰⁾. Boppart 등^{17,19)}은 근육의 손상이 쉽게 되는 운동 형태인 신장성 근수축에 의하여 pJNK1/2 단백발현이 증가됨을 보고하였을 뿐만 아니라 근 손상이 발생하는 것으로 알려진²⁹⁾ 마리튼 완주자의 하지근에서 pJNK1/2 단백 및 pJNK1/2를 활성화시키는 p38 단백 발현이 증가됨을 보고하였다¹⁸⁾. 이들 연구자들의 결과를 고려할 때 본 실험에서 시행한 저강도 및 고강도 지구력운동은 전경골근에서 JNK1/2 신호전달계를 활성화시킬 수 있는 자극이 아닌 것으로 사료된다. 따라서 본 실험에서 시행한 저강도 및 고강도 지구력운동이 JNK1/2 신호전달계와 ERK1/2 신호전달계를 다르게 활성화시키며 ERK1/2 신호전달계의 활성화는 운동 강도에 비례하고 지구력 운동 시 JNK1/2 신호전달계보다는 ERK1/2 신호전달계가 근육의 지구력 운동에 대한 근세포의 적응과정에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

결 론

운동 강도의 차이에 의한 4주간의 트레드밀 운동이 ERK1/2, JNK1/2 단백의 활성화에 대한 결론은 다음과 같다.

ERK1은 대조군보다 고강도 운동군에서는 2.4배($P<0.05$)로 증가하였고, pERK1은 고강도 운동군에서는 11.7배($P<0.05$) 증가하였다. pERK2는 고강도 운동군에서 3.3배($P<0.05$) 증가하였다. JNK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 1.6배, 고강도 운동군에서는 1.4배, JNK2는 저강도 운동군에서 1.2배, 고강도 운동군에서는 대조군과 비슷하게 발현되어졌지만 유의성은 인정되지 않았다. pJNK1은 대조군보다 저강도 운동군에서 0.9배로 감소하였고, 고강도 운동군에서는 대조군과 같은 양상을 보였으며. pJNK2는 대조군보다 저강도 운동군에서 0.5배 감소하였고, 고강도 운동군에서 0.7배 감소하여 모든 운동군이 대조군에 비하여 감소하였지만 유의성은 인정되지 않았다.

본 실험에서 4주 트레드밀 운동 48시간 후 저강도 및 고강도 지구력운동이 JNK1/2 신호전달계와 ERK1/2 신호전달계를 다르게 활성화시키며 ERK1/2 신호전달계의 활성화는 운동 강도에 비례하고 지구력 운동 시 JNK1/2 신호전달계보다는 ERK1/2 신호전달계가 근육의 지구력 운동에 대한 근세포의 적응과정에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2006년도 원광보건대학 연구비의 지원에 의하여 이루어짐.

참고논문

1. Holloszy, J.O., Booth, F.W. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu. Rev. Physiol.*, 38: 273-291, 1976.
2. Booth, F.W., Thomason, R.B. Molecular and cellular adaptation in response to exercise: Perspectives of various models. *Physiol. Rev.*, 71:541-585, 1991.
3. Widegren, U., Ryder, J.W., Zierath, J.R. Mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle: effects of exercise and muscle contraction. *Acta Physiol Scand, Review*, 172(3):227-238, 2001.
4. Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*, 22(2):153-183, 2001.
5. Johnson, G.L., Lapadat, R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science, Review*, 298(5600):1911-1912, 2002.
6. Petrazzuloi, M., Goldsmith, L.A. Molecular mechanisms of cell signaling, In: Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., et al. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, pp 114-131, 1999.
7. Geilen, C.C., Weprech, M., Prfano, C.E. The mitogen-activated protein kinases system (MAP kinase cascade): its role in skin signal transduction. A review. *J Dermatol Sci*, 12:255-262, 1996.
8. Goodyear, L.J., Chang, P.Y., Sherwood, D.J., Moller, D.E. Effects of exercise and insulin on mitogen-activated protein kinase signalling pathways in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 34:E403-408, 1996.
9. Widegren, U., Wretman C, Lionikas A, Hedin G, Henriksson J. Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. *Pflugers Arch*, 441(2-3):317-322, 2000.
10. Martineau LC, Gardiner PF. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension. *J Appl Physiol*, Aug;91(2):693-702, 2001.
11. Richter, E.A., Vistisen, B., Maarbjerg, S.J., Sajan, M., Farese, R.V., Kiens, B. Differential effect of bicycling exercise intensity on activity and phosphorylation of atypical protein kinase C and extracellular signal-regulated protein kinase in skeletal muscle. *J Physiol.* 560(Pt 3):909-918, 2004.
12. Long, Y.C., Widegren, U., Zierath, J.R. Exercise-induced mitogen-activated protein kinase signalling in skeletal muscle. *Proc Nutr Soc, Review*, 63(2):227-232, 2004.
13. Wretman, C., Widegren, U., Lionikas, A., Westerblad, H., Henriksson, J. Related Articles, Links Differential activation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways by isometric contractions in isolated slow- and fast-twitch rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 170(1):45-49, 2000.
14. Ryder JW, Fahlman R, Wallberg-Henriksson H, Alessi DR, Krook A, Zierath JR. Related Articles, Links Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle. Involvement Of the mitogen- and stress-activated protein kinase 1. *J Biol Chem*, 275(2):1457-1462, 2000.
15. Carlson, C.J., Fan, Z., Gordon, S.E., Booth, F.W. Related Articles, Links Time course of the MAPK and PI3-kinase response within 24 h of skeletal muscle overload. *J Appl Physiol*, 91(5):2079-2087, 2001.
16. Aronson, D., Violan, M.A., Dufresne, S.D., Zangen, D., Fielding, R.A., Goodyear, L.J. Related Articles, Links Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest*, 99(6):1251-1257, 1997.
17. Boppart, M.D., Hirshman, M.F., Sakamoto, K., Fielding, R.A., Goodyear, L.J. Static stretch increases c-Jun NH₂-terminal kinase activity and p38 phosphorylation in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280(2):C352-358, 2001.
18. Boppart, M.D., Asp, S., Wojtaszewski, J.F., Fielding, R.A., Mohr, T., Goodyear, L.J. Related Marathon running transiently increases c-Jun NH₂-terminal kinase and p38 activities in human skeletal muscle. *J Physiol*, 526 Pt 3:663-669, 2000.
19. Boppart, M.D., Aronson, D., Gibson, L., et al. Eccentric exercise markedly increases c-Jun NH(2)-terminal kinase activity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 87(5):1668-1673, 1999.
20. Aronson, D., Boppart, M.D., Dufresne, S.D., Fielding, R.A., Goodyear, L.J. Exercise stimulates c-Jun NH₂ kinase activity and c-Jun transcriptional activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 251(1):106-110, 1998.
21. Lee, J.S., Bruce, C.R., Spurrell BE, Hawley JA. Effect of training onactivation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase pathways in rat soleus muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29(8):655-660, 2002.
22. Nakamura, A., Yoshida, K., Ueda, H., Takeda, S., Ikeda, S. Up-regulation of mitogen activated protein kinases in mdx skeletal muscle following chronic treadmill exercise. *Biochim Biophys Acta*, 1740(3):326-331, 2005.
23. Kim, Y., Inoue, T., Nakajima, R., et al. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 210(3):766-773, 1995.
24. Gosmanov, A.R., Nordtvedt, N.C., Brown, R., Thomason,

- D.B. Exercise effects on muscle beta-adrenergic signaling for MAPK-dependent NKCC activity are rapid and persistent. *J Appl Physiol*, 93(4):1457-1465, 2002.
25. Kristina, J., Csukly Louis, C. Martineau · Phillip F. Gardiner Inter- and intra-muscle comparisons of MAPK mechanosensitivity: evidence for the absence of fibre-type dependency. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*, 444:732, 737, 2002.
26. Koulmann, N., Bigard, A.X. Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflugers Arch*, 452(2):125-139, 2006.
27. Yang, S.H., Sharrocks, A.D., Whitmarsh, A.J. Transcriptional regulation by the MAP kinase signaling cascades. *Gene Review*, 320:3-21, 2003.
28. Derijard, B., Raingeaud, J., Barrett, T., et al. Independent human MAP-kinase signal transduction pathways defined by MEK and MKK isoforms. *Science*. 267(5198):682-685. Erratum in: *Science*, 269(5220):17, 1995.
29. Warhol, M.J., Siegel, A.J., Evans, W.J., Silverman, L.M. Skeletal muscle injury and repair in marathon runners after competition. *Am J Pathol*, 118(2):331-339, 1985.