

盐诱导激酶对 TORC-CREB 复合体的调节 及其与高血压、糖尿病的关系 *

刘 瑜 李 静 金大庆 唐向东 **

(南开大学医学院药理学系, 生物活性材料教育部重点实验室, 天津 300071)

摘要 环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic AMP responsive element-binding protein, CREB)是受 cAMP 和 Ca^{2+} 共同激活的转录因子, 其目的基因产物涉及广泛的生理过程, 如细胞增殖与存活、糖与脂类代谢、类固醇激素合成、学习与记忆等. 新近发现的 CREB 活性调节转导子(transducer of regulated CREB activity, TORC)通过核-质穿梭调节 CREB 的活性而控制目的基因的转录与表达. 盐诱导激酶(salt-inducible kinase, SIK)是一组丝氨酸/苏氨酸激酶, 包含 SIK1、SIK2 和 SIK3. 这些蛋白激酶通过影响 TORC 的磷酸化水平, 改变其在核-质中的分布, 间接影响 CREB 目的基因的转录与表达. 在某些器官与组织中, SIK(SIK1)也是 CREB 目的基因之一, 因此 SIK 与 TORC-CREB 复合体形成一个完整的负反馈调节环路. TORC-CREB 复合体广泛存在于多种器官与组织, 如胰岛 β -细胞、肝脏、肾上腺皮质和骨骼肌中, 与胰岛 β -细胞存活、肝脏糖异生、类固醇激素合成、骨骼肌线粒体增生与脂肪酸 β 氧化密切相关. 将重点讨论 SIK 对 TORC-CREB 复合体的反馈调节及其与高血压、糖尿病发生的关系.

关键词 环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB), CREB 活性调节转导子(TORC), 盐诱导激酶(SIK)

学科分类号 Q55, Q591, Q4, R3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00494

环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic AMP responsive element-binding protein, CREB)是受 cAMP 和 Ca^{2+} 共同激活的转录因子^[1], 其目的基因产物涉及广泛的生理过程, 如细胞增殖与存活、糖与脂类代谢、类固醇激素合成以及学习与记忆等^[2, 3]. CREB 的活性受其他辅助激活子(coactivator)调节, 它们共同形成转录复合体(图 1), 如 CREB N 端的激酶诱导结构域(KID)可与 CBP(CREB 结合蛋白)结合, 而 C 端的碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)结构域与新近发现的 CREB 活性调节转导子(transducer of regulated CREB activity, TORC)结合^[4, 5], 后者在人与小鼠的基因组中均发现有 3 种. 以往研究一致认为, CREB 必须通过位于其 KID 上的 S133 磷酸化、募集 CBP 而启动目的基因转录^[6], 而新近的研究发现, TORC 也可与 CREB 持续结合导致目的基因转录, 且这种转录并不明显依赖 S133 的磷酸化^[11, 5]. 现已发现, TORC-CREB 复合体广泛存在于好几种器官与组织, 如胰岛 β 细胞^[1]、肝脏^[5]、肾上腺皮质^[7]与骨骼肌^[8, 9]中, 与胰岛 β 细胞存活、肝脏糖异生、类固醇激素合成、

骨骼肌线粒体增生与脂肪酸 β 氧化密切相关. 盐诱导激酶 (salt-inducible kinase, SIK)^[10]被发现是 TORC-CREB 复合体的转录抑制性激酶, 由于某些

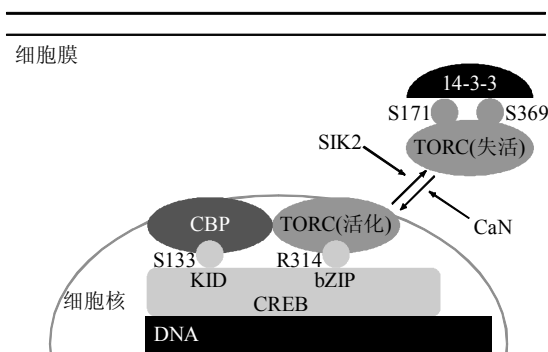


Fig. 1 Scheme of the regulation of CREB activity

图 1 CREB 的活性调节示意图

* 中华人民共和国教育部“985 工程”人才建设资助项目(J01005-730-J02702), 国家自然科学基金(30871011), 教育部博士点基金(200800550036)和天津市科技支撑计划项目(08ZCKFSH04500).

** 通讯联系人.

Tel: 022-23504887, E-mail: stang@nankai.edu.cn

收稿日期: 2008-07-12, 接受日期: 2008-08-19

SIK 又是 CREB 的目的基因, 从而有可能形成一个完整的反馈调节环路. 本文重点讨论 SIK 对 TORC-CREB 复合体的反馈调节及其与高血压、糖尿病发生的关系.

1 盐诱导激酶

SIK 包括 SIK1、SIK2 和 SIK3, 分别由 3 个不同的基因表达^[10]. SIK 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 因其氨基酸序列与腺苷酸活化激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)同源三聚体的 α 亚基相似, 而被归为同一家族, AMPK 在酵母中的直系同源(orthologue)称为蔗糖非发酵激酶(sucrose nonfermenting 1, SNF1)^[11]. 但 3 种 SIK 均不能与 AMPK 的 β 、 γ 亚基形成同源三聚体, 故 SIK 不受 AMP 活化^[12]. SIK1 的名称比较混乱, 1999 年因其被克隆于高盐饮食大鼠的肾上腺而得名^[13], 实际上早在 1994 年就被报道克隆于胚胎小鼠的心脏, 当时称为 MSK 或心肌 SNF1 样激酶(myocardial SNF1-like kinase, SNF1LK)^[14]. 鸡的 SIK1 在 2000 年克隆时被叫作 Qin 诱导激酶(qin-induced kinase, QIK), 因为它被翅状螺旋转录因子(winged helix transcription factor)Qin 诱导转录^[15], 曾被怀疑为 SIK2, 但序列比对支持其为 SIK1^[16]. SIK3 的别名为 QSK (qin-sensitive kinase).

2 SIK 的结构特征与 SIK1 的核-质穿梭

尽管 3 种 SIK 的大小不等, 它们的二级结构具有共同特征: N 端的激酶结构域、紧接其后的 SNH 结构域(SNF1 homolog, SNF1 同源)和 C 端的 PKA 结构域(图 2). 在激酶结构域相当于 ATP 结合襟(P-loop)有一个 K56, 为催化活性所必需. SIK 与其他 AMPK 家族成员一样, 在活化襟(A-loop)上有一个高度保守的苏氨酸, 受 LKB1 所磷酸化, 这种磷酸化是 SIK 催化活性所必需的^[17, 18], 在 SIK1、SIK2、SIK3 分别是 T182、T175、T163. SIK1 的 S186 的自磷酸化对于保证 SIK1 的催化效能亦十分必要^[19].

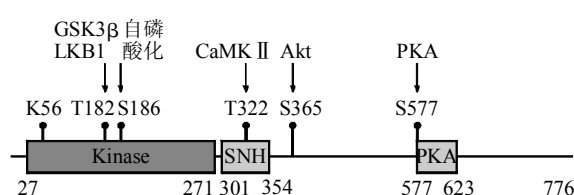


Fig. 2 Scheme of the secondary structure of SIK

图 2 SIK 的二级结构示意图

SNH 为所有 AMPK 家族成员共有, SIK1、SIK2、SIK3 的 SNH 含有泛素结合结构域(ubiquitin-associated domain, UBA)^[20], 在其他蛋白质, UBA 负责启动蛋白质的降解过程, 但在 AMPK 家族, UBA 对活化襟苏氨酸磷酸化起重要作用. UBA 结构域可能通过与激酶结构域直接相互作用诱导构象改变, 使其容易被 LKB1 磷酸化. SNH 的 T322 是钙 / 钙调素依赖性激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)的磷酸化位点, 在肾上皮细胞中该位点磷酸化对维持细胞内 Na^+ 平衡至关重要. SIK2 的 S358 (SIK1 的 S365) 是蛋白激酶 B/Akt 的作用位点, 与进食后胰岛素调节糖异生有密切关系^[21].

PKA 结构域含有一个高度保守的丝氨酸, 在 SIK1、SIK2、SIK3 分别是 S577、S587、S493. 使用 PKA 后该位点发生磷酸化, 但并非 PKA 直接催化, 而是促进该位点发生自磷酸化^[18, 22]. 在 SIK1, 有一段与 PKA 结构域重叠的区域叫精氨酸聚集区(RK-rich region, RKRR), 与其主要在细胞核分布有关. S577 磷酸化导致两个重要结果: 一是使 SIK1 催化活性降低, 二是使其从细胞核移出到细胞质, 这就是 SIK1 的核-质穿梭(nucleo-cytoplasmic shuttling, NCS), 磷酸化的 SIK1 在细胞质中被缓冲蛋白 14-3-3 所结合^[23]. SIK2 的 RKRR 不典型, 因此主要分布在细胞质. SIK3 在细胞核和细胞质都有分布.

3 SIK 对 TORC-CREB 转录复合体的调节及病理生理意义

许多细胞核蛋白分子在化学修饰后改变其在细胞核与细胞质之间的分布, 这是通过核-质穿梭完成的, 这些蛋白质分子可以是转录因子或者它们的辅助激活子, 可以是某些蛋白激酶, 也可以是某些影响组蛋白羧化水平的酶. TORC 作为转录因子的辅助激活子, 也是通过核-质穿梭来改变其在细胞核与细胞质之间的分布, 从而影响目的基因的转录与表达(图 1). 现有资料显示, 3 种 TORC 均表现核-质穿梭, 而 SIK 被发现是 TORC 磷酸化激酶, 如 SIK 可磷酸化 TORC2 的 S171, 导致其从细胞核移出到细胞质, 从而抑制目的基因的转录^[9]. 在细胞质中, 磷酸化的 TORC2 与缓冲蛋白 14-3-3 结合, 脱磷酸化则由钙离子激活磷酸酶(calcineurin, CaN)催化, 脱磷酸化后 TORC2 返回细胞核, 恢复目的基因的转录^[1]. 这种 SIK-TORC-CREB 转录与

调节途径已在几种重要的器官或组织中发现,在接下来的几节中,我们将分别叙述,重点讨论其与高血压、糖尿病之间的关系.除了调节 TORC-CREB 转录复合体外,SIK 还调节其他下游目的基因如胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS1)^[23]、Na⁺-K⁺-ATP 酶^[24],从而影响组织与细胞的胰岛素敏感性及细胞渗透压平衡,限于篇幅不在此讨论.

3.1 胰岛 β 细胞

在进食后,由于葡萄糖浓度的升高而导致胰岛 β 细胞内 Ca²⁺ 浓度升高,继而促发胰岛素释放.进食后也引起血液胰高糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的升高,后者不但通过产生 cAMP-PKA 来加强葡萄糖对胰岛素分泌的刺激作用,而且更重要的作用是促进 β 细胞的活性(viability),进一步的研究发现,GLP-1 的这种促生存作用依赖葡萄糖的升高^[25].那么,为什么 GLP-1 和葡萄糖在 β 细胞上呈现协同作用?它们的下游目的基因是什么?

转基因动物模型为确立 CREB 维持 β 细胞的活性提供了最有力的证据^[26]:胰岛特异性表达显阴性(dominant-negative)CREB 的小鼠,因 IRS2 不足而发生 β 细胞凋亡,最终发展为糖尿病,而 IRS2 是 CREB 的目的基因之一.早期研究显示, S133 磷酸化是 CREB 启动基因转录的前提,由于 PKA 是 cAMP 激活的激酶, CaMK 是 Ca²⁺ 激活的激酶,人们推测这两类激酶与 GLP-1(通过 cAMP-PKA)和葡萄糖(通过 Ca²⁺)在 β 细胞上呈现的协同作用有关,结果发现, cAMP 通过 PKA、Ca²⁺ 通过 CaMKIV 可以磷酸化 CREB 的 S133,启动目的基因转录.

但有些资料不支持 S133 磷酸化作为 GLP-1 和葡萄糖在 β 细胞上呈现协同作用的主要机理.用氯化钾(KCl)模拟葡萄糖的 Ca²⁺ 升高作用、用 forskolin(FSK)模拟 GLP-1 的 PKA 激活作用,发现两者合用对 CREB 转录活性的影响总是明显大于使用其中之一者.如果用 S133 磷酸化水平作为指标,两者合用与 FSK 单独使用达到的磷酸化水平没有明显区别,就是说 KCl 基本没有什么作用.因此, S133 磷酸化不能解释 GLP-1 和葡萄糖在 β 细胞上呈现的协同作用^[1].

最新资料显示, TORC2 才是 GLP-1 和葡萄糖在 β 细胞上呈现协同作用的主要调节者.以胰岛素瘤细胞系 MIN6 为模型的研究发现,细胞在未受刺激状态下, TORC2 呈现高度磷酸化而分布在细胞质内, S171 是关键磷酸化位点.利用免疫沉淀

(Immunoprecipitation, IP)技术发现, TORC2 沉淀物中含有磷酸化 TORC2 的激酶,体外激酶分析发现, TORC2 沉淀物能磷酸化包含 S171 的肽段,进一步质谱分析(MS)鉴定该激酶为 SIK2,因此推测, SIK2 将通过影响 TORC2 的核-质分布而影响下游目的基因的表达.实际实验发现, SIK2 的 S587 是 PKA 的磷酸化位点,磷酸化后可能导致 SIK2 的活性下降、TORC2 磷酸化水平下降,继而激活下游目的基因转录^[1].降低 TORC2 磷酸化水平的另一个机制是增强蛋白磷酸酶活性,由于 Ca²⁺ 能降低 TORC2 磷酸化水平,因此自然形成钙离子激活磷酸酶 CaN 的假设,并已在实验中得到证实^[1].

环孢素 A(cyclosporin A, CsA)是临床上常用的抗移植免疫排斥反应药物,长期使用后的一个严重副作用是发生 β 细胞凋亡,最终发展为糖尿病,但有关机制不明^[27].由于 CsA 是 CaN 的抑制剂,可推测其通过使 TORC2 持续磷酸化而抑制 β 细胞活性,因此抑制/拮抗激酶 SIK2 可能成为预防或减轻这一致命副作用的潜在靶点.

3.2 肝脏糖异生

肝脏糖异生是保证禁食、饥饿状态下血糖稳定的关键机制,但过度或无限制的糖异生将导致糖代谢异常并最终发展为糖尿病.在禁食、饥饿状态下,胰岛 β 细胞分泌胰高糖素,通过 cAMP-PKA-CREB 信号途径,在肝细胞中诱导过氧化物体增殖因子激活受体 γ 共激活子 1 α (PGC-1 α)转录与表达,后者是转录因子 FoxO1 的辅助激活子,二者一旦结合便启动糖异生相关酶的转录与表达,如磷酸烯醇式丙酮酸激酶(PEPCK)与葡萄糖 6 磷酸酶(G6Pase),促进肝脏糖的输出^[1].目前发现,胰高糖素也是通过影响 TORC2 的核-质分布而影响 CREB 的活性,继而调节目的基因的转录与表达.一个意想不到的发现是, SIK1 为 CREB 的目的基因之一,而禁食或胰高糖素对 SIK2、SIK3 的表达似乎没有明显影响.与 SIK2 一样, SIK1 能磷酸化肝细胞的 TORC2 使之移出到细胞质,继而抑制糖异生相关酶的转录与表达,恢复血糖浓度.用腺病毒作为载体过表达 SIK1 或 SIK2,都能使小鼠禁食后出现低血糖,伴有糖异生相关酶的转录水平下降^[1].因此,肝细胞 SIK1 可能是禁食、饥饿状态下维持正常血糖浓度的关键机制之一.

肝细胞的 SIK2 则是在进食后胰岛素抑制肝脏糖异生的重要机制之一.胰岛素通过激活蛋白激

酶 B (PKB/Akt) 磷酸化 SIK2 的 S358, 磷酸化的 SIK2 再通过磷酸化 TORC2 使之移出到细胞质, 继而抑制上述糖异生相关酶的转录与表达. TORC2 的磷酸化也促进其被 26S 蛋白体降解, 进一步抑制糖异生相关酶的转录与表达^[21]. 因此, 肝细胞 SIK2 可能是维持餐后血糖浓度正常的关键机制之一.

3.3 肾上腺皮质

肾上腺皮质是合成醛固酮和皮质醇的主要部位, 前者参与水电解质平衡的调节, 后者参与血糖与脂肪代谢的调节. 在垂体分泌的促肾上腺皮质激素(ACTH)作用下, 肾上腺皮质细胞能够在几分钟内增加这些类固醇激素的分泌和释放. 除了这种急性作用以外, ACTH 还诱导合成这些类固醇激素的相关酶的转录与表达, 如类固醇生成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP21^[28].

现已证实, ACTH 是通过 cAMP-PKA-CREB 信号途径诱导上述酶的转录的, 该作用不受 CBP 的明显影响, 而是经 CREB 的 bZIP 结构域调节^[29], SIK1 的作用仍然是转录抑制: 在过表达 SIK1 的 Y1 细胞, ACTH 诱导的 CYP11A 转录水平明显低于空白对照组. 利用报告基因分析技术(reporter analysis)发现, ACTH 诱导 StAR 转录, 预先表达 SIK1 也能明显抑制 ACTH 诱导的 StAR 转录^[22], 这些结果强烈预示 TORC 的参与. 实验证实, ACTH 在增加 Y1 细胞 StAR 蛋白表达的同时, 确实伴随着 TORC2 磷酸化水平降低, 且这一作用能被 Staurosporine 模拟, 后者是非特异性蛋白激酶抑制剂, 能够抑制 SIK^[22]. 这些结果支持在 Y1 细胞中存在 SIK 调节的 TORC-CREB 复合体. 进一步利用人肾上腺皮质瘤细胞 H295R 发现, FSK 和 Staurosporine 都能诱导上述所有类固醇合成基因的转录, 预先转染显阴性 CREB 或持续激活的 SIK1 (S577A), 能够明显抑制上述基因的转录.

与胰高糖素在肝细胞中诱导 SIK1 转录相似, ACTH 也能诱导 SIK1 在 Y1 细胞中转录, mRNA 迅速增高并在 1 h 内达到峰值, 然后逐渐下降, 12 h 后回到基线水平^[30]. PKA 在这一作用中非常关键, ACTH 不能诱导 SIK1 在 PKA 缺失的 Kin-7 细胞中转录, 只有当转染并表达有活性的 PKA 催化亚基后, ACTH 才能诱导 SIK1 在 Kin-7 细胞中转录. 对 ACTH 诱导 SIK1 表达的时程研究还发现, 只有当 SIK1 的表达基本停止后, 上述的类固醇合

成基因才开始转录和表达, 支持 SIK1 对 TORC-CREB 复合体的负反馈调节^[30]. 由于类固醇激素参与广泛的生理过程, 如糖代谢、脂肪代谢、水电解质平衡等, SIK 可能成为有关疾病, 如高血压、肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病等的新的药物靶标.

3.4 骨骼肌

骨骼肌是糖利用和脂肪酸 β 氧化的主要部位, 在锻炼或冷适应后, 肌肉的线粒体增生、氧化 - 磷酸化效能提高、脂肪酸 β 氧化加强. 关于调节机制, 一般认为是 CREB 和肌细胞增强子 2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)两个转录因子, 在肌肉收缩后受 CaN 和 CaMKIV 的激活, 继而启动 PGC-1 α 的转录与表达^[31, 32]. 尽管 PGC-1 α 与接下来的线粒体增生有关, 其间详细的信号转导途径一度不明.

鉴于 TORC 可作为 CREB 的共激活子, 推测二者可能共存于肌肉中并且调节 PGC-1 α 的转录与表达, 后者再激活与线粒体呼吸链、氧化 - 磷酸化相关基因的转录与表达. 利用 RT-PCR 技术, 发现人 TORC2、TORC3 的 mRNA 广泛分布于多种组织, 包括骨骼肌. 在小鼠原代培养肌细胞, 过量表达 3 种 TORC 都能导致 PGC-1 α 及其目的基因的转录与表达, 如细胞色素 c、细胞色素氧化酶亚单位 II 和异柠檬酸脱氢酶 3 α , 伴有线粒体增生、氧化 - 磷酸化效能提高、脂肪酸 β 氧化加强^[8].

目前还不知道 SIK 如何调节骨骼肌 TORC-CREB 复合体, 但 SIK1 被发现调节骨骼肌的另一个转录复合体 HDAC II-MEF2, 不过调节 HDAC II-MEF2 的 SIK1 被证实源自 CREB 的激活. CREB 的共激活子 CBP/P300 是组蛋白羧化酶(histone acetylase), 通过使组蛋白羧基化而激活转录. HDAC 则是组蛋白脱羧酶(histone deacetylase), 与转录因子结合时因导致组蛋白脱羧基而抑制转录. 与 TORC 类似, HDAC 也表现核 - 质穿梭现象, 而且也是由磷酸化水平来决定, 磷酸化 HDAC 移出到细胞质. 但与 TORC 不同的是, HDAC 移出到细胞质后将解除对转录的抑制, 从而启动转录^[33]. 在不同组织中发现 HDAC 能被几种不同激酶磷酸化, 如 CAMK、PKC δ 、PKD 与 MARK2, SIK1 被发现是肌肉中 HDAC 的激酶. 主要依据包括: 表达显阴性 CREB 的转基因小鼠表现肌营养不良, 伴 SIK1 表达降低、HDAC II 磷酸化程度降低和 MEF2 目的基因表达降低, 将 SIK1 过表达于转基因小鼠的肌肉能明显减轻肌营养不良^[9].

4 展 望

高血压与糖尿病是目前全球范围的主要致残致死疾病, 高血压病人还常伴有糖尿病^[34], 而糖尿病的发生与肥胖、胰岛素抵抗、肝脏糖异生异常及肌肉能量代谢下降密切相关. 流行病学调查及动物实验反复显示, 高盐饮食既是高血压的最重要诱因, 又能导致胰岛素抵抗^[34, 35], 那么, SIK 作为高盐饮食诱导表达的激酶, 在这些疾病的发生发展中发挥怎样的作用, 应该成为今后研究的一个重要目标. 下丘脑-垂体系统与植物神经的调节密切相关, 心脏与血管是高血压、糖尿病常常累及的终末器官与组织, 性腺衰老后心血管疾病的发病率逐渐升高, SIK-TORC-CREB 在这些器官与组织中的分布与作用又是如何, 也有待进一步探讨.

参 考 文 献

- Screaton R A, Conkright M D, Katoh Y, *et al.* The CREB coactivator TORC2 functions as a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector. *Cell*, 2004, **119**(1): 61~74
- Johannessen M, Delghandi M P, Moens U. What turns CREB on?. *Cell Signal*, 2004, **16**(11): 1211~1227
- Carlezon W A Jr, Duman R S, Nestler E J. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*, 2005, **28**(8): 436~445
- Conkright M D, Canettieri G, Screaton R, *et al.* TORCs: transducers of regulated CREB activity. *Mol Cell*, 2003, **12**(2): 413~423
- Koo S H, Flechner L, Qi L, *et al.* The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*, 2005, **437** (7062): 1109~1111
- Canettieri G, Morante I, Guzmán E, *et al.* Attenuation of a phosphorylation-dependent activator by an HDAC-PP1 complex. *Nat Struct Biol*, 2003, **10**(3): 175~181
- Takemori H, Kanematsu M, Kajimura J, *et al.* Dephosphorylation of TORC initiates expression of the StAR gene. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, **265~266**: 196~204
- Wu Z, Huang X, Feng Y, *et al.* Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 α transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(39): 14379~14384
- Berdeaux R, Goebel N, Banaszynski L, *et al.* SIK1 is a class II HDAC kinase that promotes survival of skeletal myocytes. *Nat Med*, 2007, **13**(5): 597~603
- Okamoto M, Takemori H, Katoh Y. Salt-inducible kinase in steroidogenesis and adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, **15**(1): 21~26
- Hardie D G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(10): 774~785
- Al-Hakim A K, Göransson O, Deak M, *et al.* 14-3-3 cooperates with LKB1 to regulate the activity and localization of QSK and SIK. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 23): 5661~5673
- Wang Z, Takemori H, Halder S K, *et al.* Cloning of a novel kinase (SIK) of the SNF1/AMPK family from high salt diet-treated rat adrenal. *FEBS Lett*, 1999, **453**(1~2): 135~139
- Ruiz J C, Conlon F L, Robertson E J. Identification of novel protein kinases expressed in the myocardium of the developing mouse heart. *Mech Dev*, 1994, **48**(3): 153~164
- Xia Y, Zhang Z, Kruse U, *et al.* The new serine-threonine kinase, Qik, is a target of the Qin oncogene. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **276**(2): 564~570
- Takemori H, Okamoto M. Regulation of CREB-mediated gene expression by salt inducible kinase. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, **108**(3~5): 287~291
- Lizcano J M, Göransson O, Toth R, *et al.* LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *EMBO J*, 2004, **23**(4): 833~843
- Katoh Y, Takemori H, Lin X Z, *et al.* Silencing the constitutive active transcription factor CREB by the LKB1-SIK signaling cascade. *FEBS J*, 2006, **273**(12): 2730~2748
- Hashimoto Y K, Satoh T, Okamoto M, *et al.* Importance of autophosphorylation at Ser186 in the A-loop of salt inducible kinase 1 for its sustained kinase activity. *J Cell Biochem*, 2008, **104**(5): 1724~1739
- Jaleel M, Villa F, Deak M, *et al.* The ubiquitin-associated domain of AMPK-related kinases regulates conformation and LKB1-mediated phosphorylation and activation. *Biochem J*, 2006, **394**(Pt 3): 545~555
- Dentin R, Liu Y, Koo S H, *et al.* Insulin modulates gluconeogenesis by inhibition of the coactivator TORC2. *Nature*, 2007, **449**(7160): 366~369
- Takemori H, Katoh Y, Horike N, *et al.* ACTH-induced nucleocytoplasmic translocation of salt-inducible kinase. Implication in the protein kinase A-activated gene transcription in mouse adrenocortical tumor cells. *J Biol Chem*, 2002, **277** (44): 42334~42343
- Horike N, Takemori H, Katoh Y, *et al.* Adipose-specific expression, phosphorylation of Ser794 in insulin receptor substrate-1, and activation in diabetic animals of salt-inducible kinase-2. *J Biol Chem*, 2003, **278**(20): 18440~18447
- Sjöström M, Stenström K, Eneling K, *et al.* SIK1 is part of a cell sodium-sensing network that regulates active sodium transport through a calcium-dependent process. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(43): 16922~16927
- Hui H, Nourparvar A, Zhao X, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells *via* a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology*, 2003, **144**(4): 1444~1455
- Jhala U S, Canettieri G, Screaton R A, *et al.* cAMP promotes pancreatic beta-cell survival *via* CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev*, 2003, **17**(13): 1575~1580

- 27 Al-Uzri A, Stablein D M, A Cohn R. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*, 2001, **72**(6): 1020~1024
- 28 Sewer M B, Waterman M R. ACTH modulation of transcription factors responsible for steroid hydroxylase gene expression in the adrenal cortex. *Microsc Res Tech*, 2003, **61**(3): 300~307
- 29 Doi J, Takemori H, Lin X Z, *et al.* Salt-inducible kinase represses cAMP-dependent protein kinase-mediated activation of human cholesterol side chain cleavage cytochrome P450 promoter through the CREB basic leucine zipper domain. *J Biol Chem*, 2002, **277**(18): 15629~15637
- 30 Lin X, Takemori H, Katoh Y, *et al.* Salt-inducible kinase is involved in the ACTH/cAMP-dependent protein kinase signaling in Y1 mouse adrenocortical tumor cells. *Mol Endocrinol*, 2001, **15** (8): 1264~1276
- 31 Akimoto T, Sorg B S, Yan Z. Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha promoter activity in skeletal muscles of living mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **287**(3): C790~796
- 32 Handschin C, Rhee J, Lin J, *et al.* An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha expression in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (12): 7111~7116
- 33 Lu J, McKinsey T A, Zhang C L, *et al.* Regulation of skeletal myogenesis by association of the MEF2 transcription factor with class II histone deacetylases. *Mol Cell*, 2000, **6**(2): 233~244
- 34 Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, *et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 1987, **317**(6): 350~357
- 35 Ogihara T, Asano T, Ando K, *et al.* Insulin resistance with enhanced insulin signaling in high-salt diet-fed rats. *Diabetes*, 2001, **50** (3): 573~583

Regulation of TORC-CREB Complex by Salt-inducible Kinases: Implications in Hypertension and Diabetes Mellitus*

LIU Yu, LI Jing, JIN Da-Qing, TANG Xiang-Dong**

(Department of Pharmacology and MOE Key Laboratory of Biomaterials, Nankai University School of Medicine, Tianjin 300071, China)

Abstract Cyclic AMP responsive element-binding protein (CREB) is a transcription factor coactivated in response to a simultaneous increase in intracellular cAMP and Ca^{2+} . The target gene products of CREB involve broad physiological processes such as cell proliferation and survival, carbohydrate and lipid metabolism, steroid synthesis, and learning and memory. The newly-identified transducer of regulated CREB activity (TORC) controls transcription and expression of many CREB target genes by undergoing nucleo-cytoplasmic shuttling. Salt-inducible kinase (SIK) is a group of serine/threonine protein kinase including SIK1, SIK2 and SIK3. These kinases indirectly modulate CREB target gene transcription and expression by affecting TORC phosphorylation and their subsequent distribution between nucleus and cytoplasm. In certain organs and tissues, SIK (SIK1) is also one of the target genes for CREB. Thus, a complete negative feedback regulatory circuit may be formed between SIK and TORC-CREB complex. To date, the latter has been identified in several organs and tissues such as pancreatic β -cell, the liver, adrenal cortex and skeletal muscle where they regulate β -cell survival, hepatic glycogenesis, steroid synthesis, and mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation in the skeletal muscle. The feedback regulation of TORC-CREB complex by SIK and its implications in pathogenesis of hypertension and diabetes mellitus are focused on.

Key words cyclic AMP responsive element-binding protein (CREB), transducer of regulated CREB activity (TORC), salt-inducible kinase (SIK)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00494

*This work was supported by grants from The 985 Project's Talent Development Program from The Chinese Ministry of Education (J01005-730-J02702), The National Natural Science Foundation of China(30871011), MOE Doctoral Training Grant(200800550036) and Tianjin Science & Technology Support Program(08ZCKFSH04500).

**Corresponding author. Tel: 86-22-23504887, E-mail: stang@nankai.edu.cn

Received: July 12, 2008 Accepted: August 19, 2008