高渗透压环境下 OREBP 调控机制的研究进展*

刘中洋[1] 袁 园[2] 刘静莉[1] 金发光[1△]

(1 第四军医大学唐都医院呼吸内科 陕西 西安 710038;2 沈阳军区空军大连周水子干休所 辽宁 大连 116033)

摘要:渗透压反应元件结合蛋白(OREBP)是 Rel 家族的最新成员,是迄今为止唯一已知的哺乳动物细胞渗透压反应调节因子。它最初是作为一种促进渗透压保护基因表达的蛋白在肾髓质细胞中被发现的。最近研究表明,它在胚胎发育、炎症反应、肌生成、HIV 复制以及肿瘤细胞的增殖转移等过程中也发挥了十分重要的作用。然而有关高渗环境下 OREBP 调控机制的认识还很不完整。许多因素参与了 OREBP 的调控,这些因素都是高渗环境下激活 OREBP 所必需的,但又都不能独立完成对 OREBP 的调控。本文对上述因素在高渗环境下 OREBP 调控中的作用以及它们之间的相互关系进行了综述。

关键词:渗透压反应元件结合蛋白;渗透压;调控

中图分类号:Q256,Q272 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2012)14-2769-04

Regulation Mechanisms of OREBP in Response to Hypertonicity*

LIU Zhong-yang[1], YUAN Yuan[2], LIU Jing-li[1], JIN Fa-guang[1△]

(1 Department of Respiratory Medicine, Tangdu Hospital, 4th Military Medical University, Xi'an 710038, China;

2 Zhoushuizi Sanatorium for Retired Cadres of Air Force, PLA Shenyang Military Area, Dalian 116033, China)

ABSTRACT: Osmotic response element binding protein (OREBP) which serves as a master regulator for cellular osmoregulation is the newest member of the Rel family of transcription factor. It is hitherto the only known osmo-sensitive transcrtiption factor that mediates mammalian cellular adaptations to extracellular hypertonic stress. OREBP was initially described to drive osmoprotective gene expression in renal medullary cells. Recent studies indicate that it also has profound importance in a number of other processes such as embryogenesis, cancer invasion, inflammation, HIV replication and myogenesis. However, the knowledge of regulation mechanism of OREBP is still incomplete. Dozens of regulators contribute to the regulation of OREBP. Each is necessary for full hypertonic activation of OREBP, but no one of them, alone, is sufficient. In this review, we try to analyze the role of each regulator and their interactions in the regulation of OREBP in response to hypertonicity.

Key words: Osmotic response element binding protein; Osmotic pressure; Regulation

Chinese Library Classification(CLC): Q256, Q27 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)14-2769-04

1 OREBP 的概述

渗透压反应元件结合蛋白(osmotic response element binding protein, OREBP)又名弹性反应增强子结合蛋白(tonicity-responsive enhancer binding protein, TonEBP),也被叫做活化 T 淋巴细胞核因子 5(nuclear factor of activated T cell5, NFAT5)是迄今为止唯一已知的哺乳动物细胞渗透压相关的转录因子。当细胞外环境渗透压升高时,OREBP 作为渗透压相关的转录因子,从细胞浆进入细胞核,结合一系列渗透压相关靶基因上游的渗透压反应元件(osmotic response element, ORE),启动它们的表达,提高细胞内相应渗透性溶质的浓度,从而降低细胞内离子浓度,维持细胞正常生理功能。

OREBP 是 Rel 家族的最新成员,全长 1608 个氨基酸,其中有三个结构域控制着 OREBP 的核浆转运:NLS(nuclear location signal)、NES(nuclear export signal)、AED(auxiliary export domain),其中 NLS 负责 OREBP 入细胞核,NES 和 AED 负责其出细胞核[1-2]。除此之外还有 DNA 结合结构域 DBD(homologous DNA binding domain)和反式激活结构域 TAD(transactivation domain)在 OREBP 与 DNA 结合以及激活目的基因过程中起着重要作用。

OREBP 的氨基端有两个二聚体化的结构域,二聚体化是 OREBP 在高渗环境下被磷酸化后激活和与 DNA 结合发挥转录活性过程中所必需的,细胞内的 OREBP 均以二聚体的形式存在[3]。磷酸化在 OREBP 的激活、核定位、DNA 结合以及转录等过程中也起着十分重要的作用,但是目前并没有直接证据表明具体哪些位点的磷酸化起到了上述作用[4]。

OREBP 在机体生理及病理生理状态下的功能包括:在高渗应激下对细胞的保护作用,参与肾脏细胞在高渗环境下的生理活动,在免疫系统中的的调节作用,另外它与胚胎发育、肌生成、HIV 复制以及肿瘤细胞的增殖转移也有着密切关系。OREBP 有着众多的生物学功能,然而我们对于 OREBP 的调控机制的认识却十分有限,其中高渗环境下 OREBP 的调控机制

* 基金项目:军队"十一五"攻关项目(08G-102);陕西省攻关项目(2008K14-08);陕西省攻关项目(2009K01-75)

作者简介:刘中洋(1981-),男,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:呼吸衰竭

△通讯作者:金发光,电话:029-84777425,E-mail: jinfag@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-10-13 接受日期:2011-11-06)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

是目前研究的重点。

2 高渗环境下 OREBP 的调控机制

目前研究表明包括活性氧、细胞骨架重组、整合素、DNA 断裂、蛋白激酶等在内的许多因素与高渗环境下 OREBP 的调控有关，但是这些因素在本质上还是受细胞外渗透压的调节，也就是说这些因素作为中间环节在各自产生影响的范围内参与了渗透压对 OREBP 的调控。这些调控因素之间存在着各种联系，在 OREBP 的调控机制中起了重要作用，其中蛋白激酶与 OREBP 调控的关系最为密切，相关研究也最深入，下文将给予重点介绍。

2.1 活性氧与 OREBP

活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 能够把细胞因子、激素和离子产生的信号传递到下游包括转录因子在内的效应器上[5]。高渗氯化钠能够增加离体培养的肾细胞和肾髓质细胞内 ROS 的产生[6]。髓质细胞的 ROS 来自线粒体，高渗氯化钠可以通过诱导这些来自线粒体的 ROS 进而激活 OREBP。抗氧化剂能够抑制 OREBP 的活性，减少其目的基因 BGT1 的 mRNA 的产生。线粒体来源的 ROS 能够激活高渗氯化钠诱导的 OREBP，但是不影响其核定位[7]。

2.2 细胞骨架肌动蛋白的重组与 OREBP

被高渗诱导的细胞骨架肌动蛋白的重组可以激活 OREBP。高渗通过 Rho 和 Rho/ROK 信号通路诱导肌浆球蛋白的磷酸化和再分布[8]。同时，高渗通过丝切蛋白磷酸化诱导 Rho 家族的信号蛋白 Rac 的产生[9]，而 Rac 可以与 OSM、actin、MEKK3、MKK3 联合激活 p38[10]，这条通路为细胞骨架肌动蛋白的重组和 OREBP 激活之间提供了一条可能的通路。除此之外，细胞骨架肌动蛋白的重组产生的线粒体来源的 ROS 可能是细胞骨架肌动蛋白的重组和 OREBP 激活之间的另外一条可能的通路，而这条通路是通过 RhoA、Rac 和整合素发挥作用的[11]。

2.3 整合素与 OREBP

整合素是一种细胞外基质受体，它连接细胞内的骨架肌动蛋白和细胞外基质起到细胞力传导的作用。在 MDCK 细胞中，高渗能诱导细胞粘附分子 β_1- 整合素 mRNA 和蛋白表达。$\alpha_1\beta_1$- 整合素是在肾脏中高表达的胶原相关受体，$\alpha_1\beta_1$- 整合素缺失小鼠的肾脏内髓质细胞在面对脱水时会减少包括山梨醇、甜菜碱和肌醇在内的有机渗透质的蓄积，同时山梨醇的合成酶 AR 和肌醇 mRNA 的转运蛋白 SMIT 也会减少[12]。另外，$\alpha_1\beta_1$- 整合素缺失的肾内髓质集合管原代培养细胞中高渗诱导的 OREBP 蛋白表达减少[12]。因此，$\alpha_1\beta_1$- 整合素在高渗诱导的 OREBP 产生过程中起到了一定作用。

2.4 DNA 断裂与 OREBP

无论是在离体细胞还是在活体细胞内高渗氯化钠都会导致 DNA 断裂增加。染色体高级结构改变导致的 DNA 断裂激活了 PI3K-IA 和 ATM，激活的这两个信号通路阻止细胞周期和开启染色体的修复，增强细胞对 DNA 损伤的适应，促进细胞从 DNA 损伤中恢复和使细胞存活。PI3K-IA 和 ATM 均能够激活 OREBP，下文将会重点介绍这一激活的过程。因此，我们推测 DNA 断裂与 OREBP 激活之间的的联系可能通过蛋白激酶联系在一起。另外，最新研究表明 DNA 损伤检查中介蛋白 1 (MDC1) 在高渗导致的 DNA 断裂进而激活 OREBP 的过程中起重要作用[13]。

2.5 蛋白激酶与 OREBP

除了具有调节核浆转运和 DNA 结合的结构域外，OREBP 还具有一个较大的反式激活结构域 (TADs)。转录因子激活目的基因，需要有 DNA 结合、辅因子参与、其它转录因子参与以及转录后的修饰等调节，而 OREBP 激活目的基因直接受细胞外氯化钠浓度控制。OREBP 具有高渗氯化钠依赖的 TAD，同时具有两个增强 TAD 作用的调整结构域，而这两个调整结构域本身不能独立完成转录的激活。在细胞外高渗刺激下，以上这些结构域协同完成对目的基因的激活。在上述 OREBP 被激活的过程中磷酸化是必不可少的环节，许多有磷酸化作用的蛋白激酶参与调节 OREBP 激活目的基因，因此下面重点从调节 OREBP 活性的蛋白激酶的角度探讨 OREBP 的调控机制。这些蛋白激酶都不能独立完成对 OREBP 活性的调节，但都是 OREBP 激活目的基因过程中所必须的。

2.5.1 Fyn

Fyn 是属于 SRC 家族的一种细胞质酪氨酸激酶。酪氨酸激酶的调节包括磷酸化和去磷酸化作用。未激活的 SRC 激酶在结构上拥有被磷酸化的羧基端，当这个羧基端被去磷酸化后，SRC 激酶的构象发生变化并暴露出催化区。不同的酪氨酸激酶在细胞对高渗环境的应答过程中起了不同的作用，这些作用包括调节性体积增加 (regulatory volume increase, RVI)、细胞骨架蛋白重组和应力传到等。研究证明高渗氯化钠可以激活 Fyn，另有实验探讨了 SRC 激酶在 OREBP 活化中的作用，一种叫除莠霉素的 SRC 激酶抑制剂能够使高渗氯化钠诱导的 OREBP 转录活性降低，上调其目的基因的 mRNA 表达[14]。许多证据表明，Fyn 可以激活 OREBP，使其目的基因表达增加[15]。Fyn 缺陷细胞相比野生型细胞，OREBP 转活性明显降低，由高渗诱导的其目的基因 AR 表达也明显减少[15]，另外，抑制了 Fyn 的表达也可以明显降低 OREBP 的活性[15]。以往的研究表明 Fyn 的激活与高渗诱导的细胞皱缩有关，而不是取决于离子浓度的增加。

2.5.2 Yes

在 SRC 家族中，除了 Fyn 以外，酪氨酸激酶 Yes 也可以被高渗氯化钠激活。能被 SRC 激酶激活的细胞表面受体可能是调控 OREBP 的一个渗透压感应器，高渗能够通过 Yes 的介导激活细胞表面的表皮生长因子受体 (EGFR)，而有研究表明 EGFR 能激活 OREBP 使其目的基因醛糖还原酶 (AR) 表达，上述过程是通过 EGFR-Ras-MAPK 信号通路介导的[16]，此外高渗诱导氧化应激也依赖 Yes 的表达，通过这些研究我们可以推测高渗可以通过 Yes 激活 OREBP，然而这一结论只有间接证据，关于 Yes 激酶与 OREBP 之间直接关系的研究还未见报道。值得注意的是有研究证明在高渗环境下，Fyn 激活 OREBP 的过程与 EGFR 没有明显关联[17]。

2.5.3 ATM

ATM 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶，在 DNA 破坏后可被细胞间的自磷酸化作用激活，这种激活信号来源于染色质骨架的磷酸二酯键破坏，而不是来自 DNA 的其它各种损伤。ATM 通过磷酸化 p53、NBS1、BRCA1 和 SMC1 等蛋白，起到使细胞周期停滞、修复遭到破坏的 DNA 双链和促进细胞存活等作用。高渗使染色质结构遭到的破坏可能是使 DNA 断裂的原因[18]，由此我们可以猜测 ATM 对遭高渗破坏的 DNA 的修复可

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

能是通过调节 OREBP 起作用的。有一些实验试图证明这一猜测，高渗氯化钠能够刺激 ATM 和 OREBP 表达增加[19]，阻断 ATM 作用可使高渗诱导的 OREBP 和其目的基因表达减少[19]。重组的 ATM 表达缺失的 AT 细胞相比野生型细胞，高渗诱导的 OREBP 表达减少，而 ATM 过表达的重组细胞，对 OREBP 的表达无影响。ATM 的激活是 OREBP 激活所必须的，但是目前还不清楚 ATM 是否是通过直接磷酸化 OREBP 或者某个中间蛋白而达到激活 OREBP 的作用。在 HEK293 细胞中，丝氨酸点突变的 OREBP 表达减少，而在功能缺失的 AT 细胞中不会出现上述现象[19]。虽然这些结论支持 ATM 磷酸化 OREBP，但是仍然没有直接证据表明在高渗诱导的 OREBP 激活过程中有具体的哪个位置的氨基酸磷酸化。许多刺激因素能够激活 ATM，但是不使 OREBP 表达增加[19]，这些因素包括尿素、UV、IR 和低渗氯化钠[19]，其中，高渗尿素和低渗氯化钠[14]是减少 OREBP 表达的。从上述实验中我们得知 ATM 可以在激活 OREBP 过程中其作用，但是单独 ATM 的作用还不足以控制 OREBP 的表达变化。

2.5.4 **PI3Ks** PI3Ks 是细胞内的脂质激酶，能够磷酸化磷脂酰肌醇和磷酸肌醇。PI3Ks 的磷酸化脂质产物能够激活各种信号蛋白。根据序列的同源性和作用底物的特异性，PI3Ks 可以分为 3 类。I 类 PI3Ks（PI3Ks-IA）使 4,5- 二磷酸磷脂酰肌醇（PIP2）转化为 3,4,5- 三磷酸磷脂酰肌醇（PIP3），有研究表明 PI3Ks-IA 与 OREBP 的活化有关[20]。高渗氯化钠能够使 PI3Ks-IA 的 p85 调节亚基酪氨酸磷酸化，进而激活具有催化活性 p110α 亚基，导致 PIP3 增加[21]。针对 p85 和 p110α 亚基抑制 PI3Ks-IA，均能使 OREBP 转录活性减低，但是不影响高渗诱导的 OREBP 蛋白表达的增加[21]。实验证明 PI3Ks-IA 的这些作用是通过 ATM 起作用的[21]。与 ATM 相似，PI3Ks-IA 同样不能单独控制 OREBP 的蛋白表达。

2.5.5 **PKA** 蛋白激酶 A（proteinkinaseA，PKA）又称依赖于 cAMP 的蛋白激酶 A，是一种结构最简单、生化特性最清楚的蛋白激酶。PKA 全酶分子是由四个亚基组成的四聚体，其中两个是调节亚基，另外两个是催化亚基。PKA 具有调节包括细胞内 cAMP 增加的多种细胞活动，而高渗氯化钠激活 PKAc 同时并不使细胞内 cAMP 增加[22]。阻断 PKAc 的作用后，高渗诱导的 OREBP 转录活性降低，AR 和 BGT1 的 mRNAs 增加 [22]，相反，过表达 PKAc 会增加 OREBP 活性[22]。

2.5.6 **p38** p38 是丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）家族的成员。高渗激活 p38 会增加 OREBP 活性，这一过程可能是通过高渗氯化钠抑制 MKP-1 进而激活 p38 而实现的[15,16,23,25]，同时抑制和过表达 p38 能使 OREBP 活性随之降低和升高，MEK-ERK 信号通路在一定程度上调节了上述过程[24]。然而，另有实验表示不是所有高渗激活的 p38 都能增加 OREBP 活性，因为活化的 p38alpha 增加 OREBP 活性，相反活化的 p38delta 减少 OREBP 活性，所以 p38 哪个异形体受到高渗影响才是决定其如何影响 OREBP 活性的根本原因[25]。渗透压调控 p38 活性具有细胞特异性，存在 MAPK、MKK3 和 MKK6 之间的不同组合[26]。一些细胞内的 p38 被包含在多酶复合体中，然后被粘附在细胞骨架蛋白上，高渗通过激活这些复合体中 p38，调整细胞骨架变化[27]。上述多酶复合体中也包括 RAC、MEKK3、MKK3[27]，抑制它们的表达会导致高渗依赖的磷酸化作用减弱和 p38 活性降低[27]。通过上述研究我们只能推测 OREBP 与 RAC、MKK3 之间关系，但是有实验证明 MEKK3 能够激活 OREBP[28]。在 MDCK 细胞中过表达 MEKK3 能够使 OREBP 转录活性增加以及使 OREBP 目的基因 BGT1 的 mRNA 含量增加，同时，在 HEK293 细胞中用小干扰 RNA 干扰 MEKK3 表达减少了 BGT1 的 mRNA。在另外一些实验中，过表达 MKK3、MKK6 没有对 OREBP 的功能和活性产生影响。因此，在 p38 调节高渗诱导的 OREBP 活性的机制中存在很多问题有待解决。

关于上述这些调控 OREBP 表达的蛋白之间的相互关系，相关研究报道相对较少。目前能够确定的是 PI3Ks-IA 和 ATM 在调节 OREBP 上有比较明确的关系，PI3Ks-IA 对 OREBP 的调节是通过 ATM 介导起作用的，抑制 PI3Ks-IA 作用后，高渗激活 ATM 导致的磷酸化作用也被抑制[19]，另外，抑制 PI3Ks-IA 和抑制 ATM 的效果是等同的，并且同时抑制二者并不出现叠加效应。在关于 PI3Ks-IA 激活和 p38 激活之间关系的研究中得到了否定的结论，实验表明高渗诱导的 p38 的激活不是通过 PI3Ks-IA 介导完成的[19]。与此类似，p38 和 Fyn 的作用也是相互独立的，抑制其中一个蛋白的表达不会影响另外的一个蛋白的表达，并且它们对 OREBP 的调节作用是可以叠加的[15]。MDC1 与 ATM 在高渗导致的 DNA 断裂激活 OREBP 的过程中的作用很相似 [13]，MDC1 可能是通过 ATM 实现其调节 OREBP 的作用的，但是具体证据还有待研究。在今后的研究中，我们期待更多的关于上述调控 OREBP 表达的蛋白之间的关系被发现。

3 结语

在 OREBP 被发现后的十几年间，人们对 OREBP 调控机制的研究取得了一定进展。然而关于高渗环境下 OREBP 调控机制的研究多采用激酶抑制剂或显性失活等方法，观察激酶受抑制后 OREBP 活性及下游目的基因表达的变化，实验结论缺乏直接证据，而且激酶抑制剂的特异性不高，可能引起一系列生物学反应，增加许多不可知因素。许多细胞信号通路互相交织，形成一个错综复杂的网络，单一抑制其中一个环节，所观察到的结果比较局限，因此结论也可能存在片面性。希望在以后的研究中能有更高效特异的研究方法和更直接的实验证据来阐述高渗环境下 OREBP 的调控机制，同时期待更多关于等渗和低渗环境下 OREBP 调控机制的研究，使得对 OREBP 调控机制的认识更加完善。

参考文献(References)

[1] Lily A, Von Schantz C, Salonen T, et al. Glycosylation, transport, and complex formation of palmitoyl protein thioesterase 1 (PPT1)-distinct characteristics in neurons[J]. BMC Cell Biol, 2007, 8:22

[2] Park J, Lee JH, La M, et al. Inhibition of NF-kappaB acetylation and its transcriptional activity by Daxx[J]. J Mol Biol, 2007, 368(2):388-397

[3] Lee SD, Woo SK, Kwon HM. Dimerization is required for phosphorylation and DNA binding of TonEBP/NFAT5[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 294(7):968-975

[4] Gallazzini M, Heussler GE, Kunin M, et al. High NaCl-induced activation of CDK5 increase phosphorylation of the osmoprotective transcription factor TonEBP/OREBP at threonine 135, which contributes to its

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

rapid nuclear localization[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(5):703-714

[5] Chai Y, Lin YF. Stimulation of neuronal KATP channels by cGMP-dependent protein kinase:involvement of ROS and 5-hydroxydecanoate-sensitive factors in signal transduction [J]. Am J Physiol, 2010, 298(4):875-892

[6] Zhou X, Ferraris JD, Cai Q, et al. Increased reactive oxygen species contribute to high NaCl-induced activation of the osmoregulatory transcription factor TonEBP/OREBP[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(2):F377-F385

[7] Zhou X, Ferraris JD,Burg MB. Mitochondrial reactive oxygen species contribute to high NaCL-induced activation of the transcription factor TonEBP/OREBP [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(5):F1169-F1176

[8] Di Ciano C, Nie Z, Szaszi K, et al. Hyperosmotic stress activates Rho: differential involvement in Rho kinase-dependent MLC phosphorylation and NKCC activation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 285(3):C555-C566

[9] Thirone AC, Speight P, Zulys M, et al. Hyperosmotic stess Huang induces Rho/Rho kinase/LIM kinase-mediated cofilin phosphorylation in tubular cells: key role in the osmotically triggered F-actin response [J]. AmJ Physiol Cell Physiol, 2009, 296(3):C463-C475

[10] Hilder TL, Malone MH, Johnson GL. Hyperosmotic induction of mitogen-activated protein kinase scaffolding[J]. Methods Enzymol, 2007, 428:297-312

[11] Werner E, Werb Z. Integrins engage mitochondrial function for signal transduction by a mechanism dependent on Rho GTPases [J]. J Cell Biol, 2002, 158(2):357-368

[12] Moeckel GW, Zhang L, Chen X, et al. Role of integrin alpha1 beta1 in the regulation of renal medullary osmolyte concentration [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290:F223-F231

[13] Kunin M, Dmitrieva NI, Gallazzini M, et al. Meditor of DNA damage checkpoint 1(MDC1) contributes to high NaCL-induced activation of the osmoprotective transcription factor TonEBP/OREBP[J]. PLoS One, 2010, 5(8):e12108

[14] Ferraris JD, Williams CK, Persaud P, et al. Activity of the TonEBP/OREBP transcription domain varies directly with extracellular NaCL concentration[J]. Proc Natl AcadSci USA, 2009, 99(2):739-744

[15] Ko BC, Turk CW, Lee Kw, et al. Fyn and p38 signaling are both required for maximal hypertonic activation of the OREBP/tonEBP [J]. J Biol Chem, 2002, 277(9):46085-46092

[16] Kuper C, Steinert D, Freak ML, et al. EGF receptor signaling is involved in expression of osmoprotective TonEBP target gene aldose reductase under hypertonic conditions [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296(5):F1100-F1108

[17] Reinehr R, Becker S, Hongen A, et al. The Src family kinase Yes triggers hypertonic activation of epidermal growth factor receptor and CD95 [J]. J Biol Chem, 2004, 279(23):23977-23987

[18] Finan JD, Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus[J]. J Cell Biochem, 2010, 109(3):460-467

[19] Irarrazabal CE, LIU JC, Burg MB, et al. ATM, a DNA damage-inducible kinase, contribute to activation by high NaCl of the transcription factor TonEBP/OREBP [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(23):8809-8814

[20] Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism[J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(9):606-619

[21] Irarrazabal CE, Burg MB, Ward SG, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates activation of ATM by high NaCl and by ionizing radiation: role in osmoprotective transcriptional regulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(23):8882-8887

[22] Ferraris JD, Persaud P, Williams CK, et al. cAMP-independent role of PKA in tonicity-induced transactivation of tonicity-responsive enhancer/osmotic response element-binding protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(26):16800-16805

[23] Roth I, Leroy V, Kwon HM, et al. Osmoprotective transcription factor NFAT5/TonEBP modulates nuclear factor-kappaB activity[J]. Mol Biol Cell, 2010, 21(19):3459-3474

[24] Kojima R, Taniguchi H, Tsuzuki A, et al. Hypertonicity-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 through a novel cis-acting element and MAPK signaling pathways [J]. J Immunaol, 2010, 184(9):5253-5262

[25] Zhou X, Ferraris JD,Dmitrieva NI, et al. MKP-1 inhibits high NaCl-induced activation of p38 but dose not inhibit the activation of TonEBP/OREBP: opposite roles of p38alpha and p38delta [J]. Pro Natl Acad Sci USA, 2008, 105(14):5620-5625

[26] Kang AJ, Seit-Nebi A, Davis RJ, et al. Multiple activation mechanisms of ph38alpha mitogen-activated protein kinase [J]. J Biol Chem, 2006, 281(36):26225-26234

[27] Hhlik MT, Abell AN, Johnson NL, et al. Rac-MEKK3-MKK3 scaffolding for p38 MAPK activation during hyperosmotic shock [J]. Nat Cell Biol, 2003, 5(12):1104-1110

[28] Padda R, Wamsley-Davis AM, Gustin MC, et al. MEKK3-mediated signaling to p38 kinase and TonE in hypertonically stressed kidney cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291(4):F874-F881

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net