

综述

转化生长因子- β 激活激酶1在病理性心肌肥大中的作用研究进展

李莹, 陈越, 张冬梅*

大连医科大学生理学教研室, 大连 116044

摘要: 转化生长因子- β 激活激酶1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)是促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)家族的成员之一, 参与调节一些重要的生物功能。心肌肥大分为生理性心肌肥大和病理性心肌肥大, 它们的发生机制和蛋白表达不同。TAK1既参与正常心肌的发育, 也在调节病理性心肌肥大发生和发展中发挥着重要的作用。血管紧张素II (angiotensin II, AngII)或压力负荷通过不同的方式, 如经低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)促进TAK1转录和表达, 或经转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、甲状腺激素及泛素蛋白酶等促进TAK1磷酸化或泛素化, 诱导病理性心肌肥大。本文就TAK1在病理性心肌肥大发生和发展中的作用进行综述, 为临床心肌肥大的防治提供重要策略和潜在靶点。

关键词: 转化生长因子- β 激活激酶1; 心肌肥大; 信号通路

中图分类号: R332; R363.2; R329.2

Transforming growth factor- β -activated kinase 1 and pathological myocardial hypertrophy

LI Ying, CHEN Yue, ZHANG Dong-Mei*

Department of Physiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: The transforming growth factor- β -activated kinase 1 (TAK1) is a member of the mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKKK) family. TAK1 plays important roles in many biological functions. Cardiac hypertrophy can be identified as physiological or pathological myocardial hypertrophy. TAK1 not only participates in the development of normal myocardium, but also plays an important role in regulating the occurrence and development of pathological myocardial hypertrophy. Angiotensin II (Ang II) or pressure overload induces pathological cardiac hypertrophy through different ways, such as hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)-mediated transcriptional expression of TAK1, or transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)-, thyroid hormone-, ubiquitin protease-mediated TAK1 phosphorylation or ubiquitination. This article reviews the role of TAK1 in the occurrence and development of pathological myocardial hypertrophy and discusses the potential of TAK1 as an important target for the prevention and treatment of clinical myocardial hypertrophy.

Key words: transforming growth factor- β -activated kinase 1; cardiac hypertrophy; signaling pathway

转化生长因子- β 激活激酶1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)是促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)家族的成员之一, 最初鉴

定是由转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和骨形态发生蛋白 (bone morphogenic protein, BMP)激活的蛋白激酶, 是细胞炎症活动的调节因子。除此之外, 大量研究表明 TAK1 在心肌肥大发

Received 2019-08-09 Accepted 2020-02-13

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81670383).

*Corresponding author. E-mail: dongmeizhang72@163.com

生和发展中具有重要作用^[1-4]。在心肌肥大发生时, TAK1 的 mRNA 和蛋白表达量都升高^[5]。也有很多文献报道, TAK1 通过不同通路促进心肌肥大的发生^[5-8]。基于此背景, 本综述总结了有关 TAK1 在心肌肥大中的相关研究, 阐述了 TAK1 在病理性心肌肥大发生和发展中的作用及机制, 希望为病理性心肌肥大基础研究以及药物开发和临床治疗提供一定的理论依据。

1 TAK1的结构及激活

TAK1 基因位于6q16.1 和q16.3 之间^[9], 由17 个外显子组成, 它的四种剪接变体TAK1-a、b、c 和d 是由两个可变的外显子(alternative exons, AE) 12 和 16 决定的^[9, 10]。TAK1-a 含AE16, TAK1-b 含AE12 和 AE16, TAK1-c 含AE12, TAK1-d 不含AE12 和AE16。它们翻译的蛋白序列彼此相似(TAK1-a、TAK1-b、TAK1-c、TAK1-d 的GenBank 数据库存取号分别为 AB009356、AB009357、AB009358、AF218074), 但在C 末端氨基酸种类和数量有显著差异^[9, 11]。TAK1-a 是所有组织类型中含量最多的一种, TAK1-a、b 和c 的表达较为普遍, 而TAK1-d 的表达较为局限, 四种剪接变体在心脏组织中都有表达, TAK1-b 表达水平最高^[9]。

TAK1 可以被各种促炎症介质, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 配体、T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 及 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 抗原等激活。除此之外, DNA 损伤、缺氧或是氯化钠的渗透应激均能够激活 TAK1^[12]。当 TAK1 激活后, TAK1 可以被磷酸化、泛素化、类泛素化、乙酰化或是糖基化, 进而通过不同的信号通路引起相应的反应^[13]。由此表明 TAK1 是一种多功能激酶, 能够对多种刺激做出反应, 参与细胞的生长、存活、代谢等生理过程。

2 病理性心肌肥大与生理性心肌肥大的区别及诱导因素

心肌肥大是提高心肌储备能力和心输出量的一种适应性代偿反应, 根据发病机制可以分为病理性心肌肥大与生理性心肌肥大, 通常表现为心肌细胞体积增大。不同于病理性心肌肥大, 生理性心肌肥大主要表现为细胞横轴方向增大, 胚胎基因心房钠利尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 β -肌球蛋白重链 (β -myosin

heavy chain, β -MHC) 表达基本不变, α -肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain, α -MHC)、心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶 2a (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a, SERCA2a) 表达不变或者升高^[14]。生理性心肌肥大是由适度的体育锻炼、怀孕等生理因素所诱导, 大多数可逆转。病理性心肌肥大是长期高血压、冠心病等心脏疾病的共同病理过程, 病理性心肌肥大胚胎基因被重新激活, 表达升高, 而 α -MHC、SERCA2a 表达降低^[15]。持续的病理性心肌肥大往往走向心腔扩张、心输出量下降, 最终会导致心衰或是心肌梗死^[14, 16]。

病理性心肌肥大主要诱导因素包括机械刺激和多种神经体液因子的长期作用。前者包括压力负荷、容量负荷; 后者包括儿茶酚胺、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 等。另外某些生长因子如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、TGF- β 1 也可以诱导病理性心肌肥大^[15]。除此之外, 缺血、缺氧、NO 缺乏及各种炎症因子也均可导致病理性心肌肥大的发生。

3 TAK1与正常心肌发育以及病理性心肌肥大

3.1 TAK1参与正常心肌的发育

TAK1 在小鼠心脏发育早期阶段表达水平相对较高, 成年后表达量降到 32% 左右^[11]。TAK1 在正常的胚胎发育、生存中是必不可少的。TAK1 突变体小鼠在胚胎发育过程中会出现血管扩张、血管平滑肌缺乏等现象^[17]。已有报道表明当 TAK1 发生突变时, 患者会表现出心脏畸形 (cardiospondylocarpo-facial, CSCF) 综合征, 主要表现为生长发育迟缓、面部畸形、心脏间隔缺损等特征^[18, 19]。在胚胎干细胞中过表达 TAK1 能够提前诱导窦房结标志物的产生, 表明 TAK1 是胚胎干细胞分化为窦房结必要的内源性调节因子^[20]。TAK1 缺失的纯合子小鼠出生后大量死亡, 而过表达 TAK1 的小鼠则会出现心肌肥大^[2, 6, 21]。

3.2 TAK1转录水平调控以及下游信号通路与病理性心肌肥大

3.2.1 TAK1转录调控与病理性心肌肥大

TAK1 参与病理性心肌肥大的发生过程。顺式作用因子与 TAK1 反式作用元件相结合, 在转录水平上调节 TAK1 的表达。在 AngII 刺激心肌细胞时, 低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-

1 α)与 TAK1 启动子 -1 285 ~ -1 274 bp 区域结合,促进 TAK1 表达,激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF κ B) 信号通路,心肌肥大标志物 ANP、BNP、 β -MHC、 α 骨骼肌肌动蛋白 (α -skeletal actin, α -SKA) 表达量升高,促进心肌肥大发生。当心肌细胞 HIF-1 α 基因被干扰后, TAK1 转录调控受到抑制, TAK1- NF κ B 被抑制,从而阻止由 AngII 引起的病理性心肌肥大^[5]。

3.2.2 TAK1信号通路与病理性心肌肥大

生理水平的 TAK1 对心肌的正常状态具有重要意义。为了确定 TAK1 在心脏中的功能,运用基因打靶技术形成 *Map3k7fl/fl*- β MHC-Cre 和 *Map3k7fl/fl*- α MHC-Cre 小鼠。结果显示,在 *Map3k7fl/fl*- β MHC-Cre 小鼠心肌组织中 90% 的 TAK1 基因被敲除,小鼠的体重严重偏低,出生 8 天后大量死亡。心肌组织染色显示大量局部病灶、间质纤维化、细胞脱落、肌纤维排列紊乱。约有 30% *Map3k7fl/fl*- α MHC-Cre 小鼠在出生 6 个月之前死亡,小鼠心脏组织切片显示大量纤维化、心肌细胞缺失、细胞坏死、心肌梗死。TUNEL 阳性细胞、半胱天冬酶 3 (caspase 3)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、血浆的高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 在 TAK1 缺失小鼠心脏内显著增加,同时与调节病理性心肌重塑和心肌细胞死亡有关的 Bcl-2/ 腺病毒 E1B 19kd 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19kd-interacting protein 3, Bnip3) 也显著上调。无压力负荷时, *Map3k7fl/fl*+ α MHC-Cre 与 *Map3k7fl/fl*- α MHC-Cre 小鼠均表现正常。在压力负荷的作用下, *Map3k7fl/fl*+ α MHC-Cre 小鼠心脏出现了严重功能障碍,甚至心脏衰竭。由此表明,压力应激时生理水平的 TAK1 对心脏具有保护作用。在正常情况下,肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 促进 TAK1 与受体相互作用蛋白 1 (receptor interacting protein 1, RIP1) 结合;当 TAK1 缺失时, RIP1 被释放,从而形成 RIP1-Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated death domain, FADD)-caspase 8 和 RIP1-RIP3 复合物,促进心肌细胞坏死。这些结果表明正常心肌组织中缺失 TAK1 会促进心肌细胞的坏死和凋亡^[21]。TAK1 调节心肌细胞凋亡对于维持心肌稳态、抑制病理性重塑和阻止心衰进展有一定作用。

然而,当在心肌中过表达 TAK1, TAK1-TAK1 结合蛋白 1 (TAK1-binding protein 1, TAB1)-TAB2 复合物与钙调神经磷酸酶调节蛋白 1 (regulator of calcineurin 1, RCAN1) 相互作用, RCAN1 第 94 和

136 位丝氨酸残基被磷酸化,活化心肌钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN)/活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 复合体,增强 NFAT 入核,促进肥大基因转录表达。由此,心肌组织中的 TAK1 过表达通过 TAK1-TAB1-TAB2 信号模块增强 CaN-NFAT 信号通路,诱导心肌肥大发生^[2]。此外,在过表达 TAK1 小鼠的心肌细胞内 NFAT 和 NF κ B 的转录活性增强。在 TAK1 激活 NFAT 和 NF κ B 通路中,分别用 NF κ B 和 NFAT 抑制剂阻断对应信号,结果显示, NF κ B 信号通路被阻断后, NFAT 转录活性明显被抑制;另一方面,抑制 NFAT 的活性后,则 NF κ B 的激活被明显抑制。因此, TAK1 共同激活 NFAT 和 NF κ B 的转录活性,从而引起心肌肥大。在 TAK1 过表达的小鼠心脏中, NF κ B 通路被激活,进而降低心肌细胞 Bnip3 的表达,由此预防心功能不全^[6]。然而在新生小鼠体内广泛过量表达 TAK1,会导致小鼠心肌肥大甚至心衰,出生两周内死亡^[1],提示 TAK1 在心脏组织中发挥双重功能效应。

不同表达程度的 TAK1 在心肌组织中具有不同调节作用。在生理情况下,维持足够的 TAK1 水平对心肌细胞的存活是必不可少的;而过度表达 TAK1 将会诱导心肌肥大和心肌重塑。

3.3 TAK1翻译后修饰与病理性心肌肥大关系

3.3.1 TAK1磷酸化与病理性心肌肥大关系

在 AngII 诱导病理性心肌肥大时,小鼠心肌细胞中的腓骨蛋白 -2 (Fibulin-2, FBLN2)、TGF- β 1 表达量增多,促进 TAK1 的磷酸化;而在 *Fibulin-2*^{-/-} 小鼠中 TAK1 磷酸化被抑制^[3]。当给予具有 AngII 抑制作用的胃饥饿素 (Ghrelin)^[22] 和 AngII 阻断剂奥美沙坦 (Olmesartan)^[23] 时, TGF- β 1 减少,抑制 TAK1-p38 磷酸化,从而改善病理性心肌肥大。其中 TGF- β 1 与细胞表面受体 (TGF- β type I receptor, T β R) 相结合,下游 Smad 蛋白通路与 TAK1 通路均被激活。激活的 Smad 蛋白复合物转移到细胞核,调节 TGF- β 1 目的基因的转录。用 siRNA 干扰 Smad2/3 并不影响 AngII 刺激原代新生心肌细胞 (primary neonatal cardiomyocytes, PNCM) 发生肥大。然而用 siRNA 干扰 TAK1, BNP 的表达水平明显受到抑制, PNCM 不出现肥大现象^[24]。且大鼠被施加压力负荷后, Rho 激酶 (Rho kinase, ROCK) 快速被激活, TGF- β 1 与 TAK1 表达量增加,心肌细胞发生肥大。如果给予 ROCK 抑制剂法舒地尔 (Fasudil), TGF- β 1-TAK1 通路被抑制,缓解心肌肥大的发生^[25],表明 TGF- β 1 通

过 TAK1 促进病理性心肌肥大。有报道表明, TAK1 有两种方式与 T β R 结合, 一是 TAK1 与 T β RII 胞内结构域直接作用^[26]; 二是 TAK1 与 T β RI 间接作用, 即 T β RI 与 X 连锁凋亡抑制因子 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)、TAB1 结合, 再与 TAK1 作用^[27]。当 T β RII 被敲除时, TAK1 磷酸化程度降低, 骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP7) 表达量升高, 阻止心肌肥大的发生^[7]。TAK1 被 TGF- β 1 激活后, 活化的 p38 抑制 Krüppel 样转录因子 15 (Krüppel-like factor 15, KLF15) 的入核及定位, KLF15 对 β -MHC 表达的抑制作用消减。而当雌二醇 (estradiol, E2) 与雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 结合时, 抑制 TAK1 磷酸化, 进而抑制 TGF- β 1-TAK1-p38 通路的激活, 抑制病理性心肌肥大^[8]。除此之外, 锌指蛋白 A20 或 Tomoregulin-1 也能够抑制由 TGF- β 1 诱导 TAK1 磷酸化引起的病理性心肌肥大^[8, 28]。

甲状腺激素受体 1 (thyroid hormone receptor 1, TR1) 包括 TR α 1 和 TR α 2, 在病理性心肌肥大中表达均有改变。甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 与 TR α 1 亚型结合, 诱导 TAK1-p38 磷酸化, 促进心肌细胞肥大。单纯过表达 TR α 1, 心肌肥大现象也能发生。但 TR α 2 通过抑制 TAK1-p38 通路激活, 阻碍 TR α 1 诱导的心肌细胞肥大。提示 TH 与不同受体结合, 使 TAK1 磷酸化激活或抑制, 正、负双向调节心肌肥大的发生^[30]。

C1q- 肿瘤坏死因子相关蛋白 -3 (C1q-tumor necrosis factor-related protein-3, CTRP3) 通过激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 将 TAK1 磷酸化, 激活 c-Jun-N 端激酶 (c-Jun-N-terminal kinase, JNK), 促进心肌肥大的发生。敲除 CTRP3 基因的大鼠, TAK1 磷酸化被抑制, ANP 和 β -MHC 表达量降低, α -MHC 表达量升高, 未发生心肌肥大^[31]。

双特异性磷酸酶 14 (dual-specificity phosphatase14, Dusp14) 是一种去磷酸化酶。过表达 Dusp14 基因的小鼠经主动脉狭窄术 (transverse aortic constriction, TAC) 后, Dusp14 将 TAK1 第 187 位色氨酸残基去磷酸化^[31], 阻止病理性心肌肥大的发生。而无论在体内或体外干扰 Dusp14 表达后, TAK1 磷酸化程度降低, 有效地阻止了心肌肥大的发生^[33]。

3.3.2 TAK1 泛素化与病理性心肌肥大关系

TAK1 的泛素化对于病理性心肌肥大也具有重要意义。在病理性心肌肥大发生时, 心肌中原型烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性增强, 促进 ROS 的产生, 显著促进 E3 泛素连接酶肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 表达, TAB2 被活化的 TRAF6 招募, TRAF6 第 358~522 位氨基酸残基与 TAK1 氨基末端 300 个氨基酸残基结合, 形成 TRAF6-TAB2-TAK1 复合体, 导致 TAK1 泛素化, 级联激活 JNK 和 p38, 促进病理性心肌肥大的发生^[4]。另一种 E3 泛素连接酶三结构域蛋白 8 (tripartite motif 8, TRIM8), 具有与 TRAF6 相同的作用, 其第 59~182 位氨基酸与 TAK1 第 301~480 位氨基酸残基相互作用, 促进 TAK1 泛素化。正常心肌细胞中 TRIM8 与 TAK1 相互作用较弱, 当给予 AngII 后相互作用显著增强。而在 TRIM8 过表达和缺失的小鼠经 TAC 后, 过表达 TRIM8 的小鼠心肌组织中 TAK1 泛素化增加, p38 和 JNK1/2 被磷酸化, 促进心肌肥大的发生; 而在 TRIM8 被敲除的小鼠心肌组织中, TAK1 的泛素化减少, 抑制心肌肥大的发生^[34]。

在过表达泛素化酶 4 (ubiquitin specific protease 4, USP4) 基因的小鼠中, 经 TAC 后^[35], USP4 通过与 TAK1 第 251~480 位氨基酸残基相互作用^[36], 抑制 TAK1-p38/JNK 通路的激活, 使 TAK1 去泛素化^[35], 抑制肥大因子 ANP、 β -MHC 的表达。

综上所述, TAK1 的泛素化能够促进下游通路 p38/JNK 的激活, 进而增加胚胎蛋白 ANP、BNP 和 β -MHC 的表达, 促进病理性心肌肥大的发生。

4 结语

TAK1 对心肌组织具有双重调节作用。当 TAK1 缺失的时候, 正常心肌会发生凋亡以及坏死。但 TAK1 过量表达时, 会引起心肌肥厚、心衰, 严重者甚至死亡。TAK1 被不同的通路磷酸化或是泛素化, 如 TGF- β 1、TH、泛素化酶等, 从而激活下游 p38、JNK、NF κ B、KLF15, 或与其他信号通路耦联, 如 RCAN1-CaN-NFAT, 进而引起心肌肥大 (图 1)。但也有报道, TAK1 通过抑制 Bnip3 来阻止心肌肥大向心衰的转化^[16], 猜想 TAK1 在心肌肥大时上调而在心衰时下调是机体应对病理性心肌的重要保护措施。

TAK1 适度的表达和激活对心肌的调节非常重要。因此, 了解 TAK1 的相关信号有助于阐明病理性心肌肥大的发病机制, 为临床预防及治疗提供潜在的靶点, 为心肌病的治疗提供新的治疗策略。

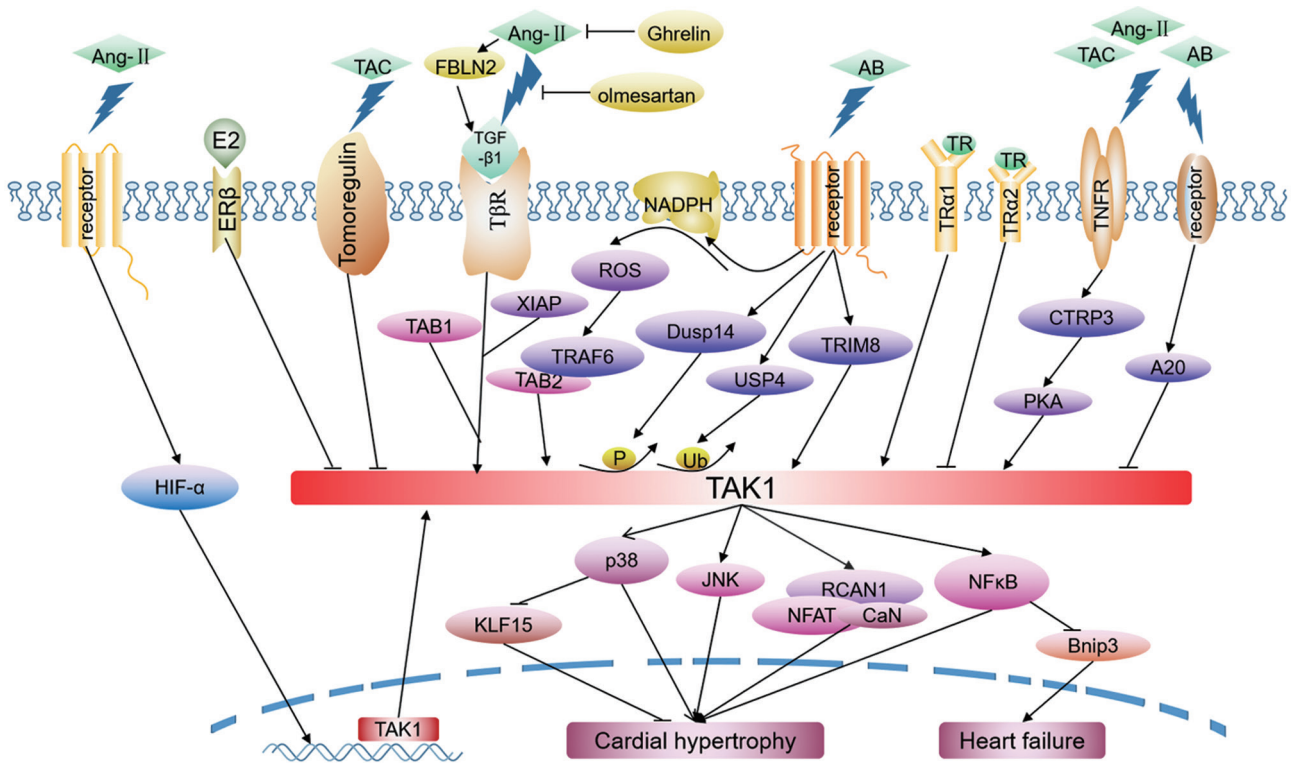


图 1. 在病理性肥大心肌中激活的TAK1信号通路

Fig. 1. Activation of TAK1 signaling pathway in pathological hypertrophic myocardium. Upstream signaling pathways of TAK1: HIF-1 α ; TGF- β 1; thyroid hormone; ubiquitin protease, and downstream signaling pathways of TAK1: p38; JNK; NF κ B; CaN/NFAT. TAK1: transforming growth factor- β -activated kinase 1; TAC: thoracic aorta constriction; FBLN2: fibulin-2; AB: aorta banding; TR: thyroid hormone receptor; E2: estradiol; ER β : estrogen receptor β ; T β R: TGF- β type I receptor; ROS: reactive oxygen species; XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein; TAB1: TAK1-binding protein 1; TAB2: TAK1-binding protein 2; TRAF6: tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; USP4: ubiquitin specific protease 4; CTRP3: C1q-tumor necrosis factor-related protein-3; PKA: protein kinase A; RCAN1: regulator of calcineurin 1; NFAT: nuclear factor of activated T cells; CaN: calcineurin; KLF15: Kruppel-like factor 15.

参考文献

- Zhang D, Gaussin V, Taffet GE, Belaguli NS, Yamada M, Schwartz RJ, Michael LH, Overbeek PA, Schneider MD. TAK1 is activated in the myocardium after pressure overload and is sufficient to provoke heart failure transgenic mice. *Nat Med* 2000; 6(5): 556–563.
- Lin Q, Busby JC, Molkentin JD. Interaction between TAK1-TAB1-TAB2 and RCAN1-calcineurin defines a signalling nodal control point. *Nat Cell Biol* 2009; 11(2): 154–161.
- Zhang H, Wu J, Dong H, Khan SA, Chu ML, Tsuda T. Fibulin-2 deficiency attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by reducing transforming growth factor- β signalling. *Clin Sci* 2014; 126(4): 275–288.
- Ji YX, Zhang P, Zhang XJ, Zhao YC, Deng KQ, Jiang X, Wang PX, Huang Z, Li H. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates pathological cardiac hypertrophy via TAK1-dependent signalling. *Nat Commun* 2016; 7: 11267.
- Yan X, Zhao R, Feng X, Mu J, Li Y, Chen Y, Li C, Yao Q, Cai L, Jin L, Han C, Zhang D. Sialyltransferase7A promotes angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy via HIF-1 α -TAK1. *Cardiovasc Res* 2020; 116(1): 114–126.
- Li L, Chen Y, Li J, Yin H, Guo X, Doan J, Molkentin JD, Liu Q. TAK1 regulates myocardial response to pathological stress via NFAT, NF κ B, and Bnip3 pathways. *Sci Rep* 2015; 5(1): 16626.
- Koitabashi N, Danner T, Zaiman AL, Pinto YM, Rowell J, Mankowski J, Zhang D, Nakamura T, Takimoto E, Kass DA. Pivotal role of cardiomyocyte TGF- β signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2301–2312.
- Hoa N, Ge L, Korach KS, Levin ER. Estrogen receptor beta maintains expression of KLF15 to prevent cardiac myocyte hypertrophy in female rodents. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 470: 240–250.
- Dempsey CE, Sakurai H, Sugita T, Guesdon F. Alternative

- splicing and gene structure of the transforming growth factor beta-activated kinase 1. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1517(1): 46–52.
- 10 Tripathi V, Shin JH, Stuelten CH, Zhang YE. TGF- β -induced alternative splicing of TAK1 promotes EMT and drug resistance. *Oncogene* 2019; 38(17): 3185–3200.
- 11 Sakurai H, Shigemori N, Hasegawa K, Sugital T. TGF- β -activated kinase 1 stimulates NF- κ B activation by an NF- κ B-inducing kinase-independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 545–549.
- 12 Dai L, Aye Thu C, Liu XY, Xi J, Cheung PC. TAK1, more than just innate immunity. *IUBMB Life* 2012; 64(10): 825–834.
- 13 Hirata Y, Takahashi M, Morishita T, Noguchi T, Matsuzawa A. Post-translational modifications of the TAK1-TAB complex. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1): 205.
- 14 Li J, Zhang C, Xing Y, Janicki JS, Yamamoto M, Wang XL, Tang DQ, Cui T. Up-regulation of p27(kip1) contributes to Nrf2-mediated protection against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2011; 90(2): 315–324.
- 15 Massie BM, Shan NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133(6): 703–712.
- 16 Li J, Ichikawa T, Villacorta L, Janicki JS, Brower GL, Yamamoto M, Cui T. Nrf2 protects against maladaptive cardiac responses to hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(11): 1843–1850.
- 17 Jadrnich JL, O'Connor MB, Coucouvanis E. The TGF beta activated kinase TAK1 regulates vascular development *in vivo*. *Development* 2006; 133(8): 1529–1541.
- 18 Le GC, Rogers C, Le GW, Pinto G, Bonnet D, Chrabieh M, Alibeu O, Nistehke P, Munnich A, Picard C, Cormier-Daire V. Heterozygous mutations in MAP3K7, encoding TGF- β -activated kinase 1, cause cardio-spondylocarpofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2016; 99(2): 407–413.
- 19 Morlino S, Castori M, Dordoni C, Cinquina V, Santoro G, Grammatico P, Venturini M, Colombi M. A novel MAP3K7 splice mutation causes cardio-spondylocarpofacial syndrome with features of hereditary connective tissue disorder. A novel MAP3K7 splice mutation causes cardio-spondylocarpofacial syndrome with features of hereditary connective tissue disorder. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(4): 582–586.
- 20 Brown K, Legros S, Ortega FA, Dai Y, Doss MX, Christini DJ, Robinson RB, Foley AC. Overexpression of Map3k7 activates sinoatrial node-like differentiation in mouse ES-derived cardiomyocytes. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189818.
- 21 Li L, Chen Y, Doan J, Murray J, Molkenstein JD, Liu Q. A TAK1 signaling pathway critically regulates myocardial survival and remodeling. *Circulation* 2014; 130(24): 2162–2172.
- 22 Wang Q, Sui X, Chen R, Ma PY, Teng YL, Ding T, Sui DJ, Yang P. Ghrelin ameliorates angiotensin II-induced myocardial fibrosis by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma in young male rats. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9897581.
- 23 Wu L, Mei L, Chong L, Huang Y, Li Y, Chu M, Yang X. Olmesartan ameliorates pressure overload-induced cardiac remodeling through inhibition of TAK1/p38 signaling in mice. *Life Sci* 2016; 145: 121–126.
- 24 Watkins SJ, Borthwick GM, Oakenfull R, Robson A, Arthur HM. Angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy *in vitro* is TAK1-dependent and Smad2/3-independent. *Hypertens Res* 2012; 35(4): 393–398.
- 25 Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98(3): 322–334.
- 26 Watkins SJ, Jonker L, Arthur HM. A direct interaction between TGF β activated kinase 1 and the TGF β typeII receptor: implications for TGF β signalling and cardiachypertrophy. *Cardiovasc Res* 2006; 69(2): 432–439.
- 27 BirkeyReffey S, Wurthner JU, Parks WT, Roberts AB, Duckett CS. X-linked inhibitor of apoptosis protein functions as a cofactor in transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 2001; 276(28): 26542–26549.
- 28 Huang H, Tang QZ, Wang AB, Chen M, Yan L, Liu C, Jiang H, Yang Q, Bian ZY, Bai X, Zhu LH, Wang L, Li H. Tumor suppressor A20 protects against cardiac hypertrophy and fibrosis by blocking transforming growth factor- β -activated kinase 1-dependent signaling. *Hypertension* 2010; 56(2): 232–239.
- 29 Bao D, Lu D, Liu N, Dong W, Lu YD, Qin C, Zhang LF. Tomoregulin-1 prevents cardiac hypertrophy after pressure overload in mice by inhibiting TAK1-JNK pathways. *Dis Model Mech* 2015; 8(8): 795–804.
- 30 Kinugawa K, Jeong MY, Bristow MR, Long CS. Thyroid hormone induces cardiac myocyte hypertrophy in a TR α 1-specific manner that requires TAK1 and p38 MAPK. *Mol Endocrinol* 2005; 19(6): 1618–1628.
- 31 Ma ZG, YuanYP, ZhangX, Xu SC, Kong CY, Song P, Li N, Tang QZ. C1q-tumor necrosis factor-related protein-3 exacerbates cardiac hypertrophy in mice. *Cardiovasc Res* 2019; 115(6): 1067–1077.
- 32 Zheng H, Li Q, Chen R, Zhang J, Ran Y, He X, Li S, Shu HB. The dual-specificity phosphatase DUSP14 negatively regulates tumor necrosis factor- and interleukin-1-induced nuclear factor- κ B activation by dephosphorylating the protein kinase TAK1. *J Biol Chem* 2013; 288(2): 819–825.

- 33 Li CY, Zhou Q, Yang LC, Chen YH, Hou JW, Guo K, Wang YP, Li YG. Dual-specificity phosphatase 14 protects the heart from aortic banding-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through inactivation of TAK1-P38MAPK/-JNK1/2 signaling pathway. *Basic Res Cardiol* 2016; 111(2): 19.
- 34 Chen LJ, Huang J, Ji YX, Mei F, Wang PX, Deng KQ, Jiang X, Ma G, Li H. Tripartite motif 8 contributes to pathological cardiac hypertrophy through enhancing transforming growth factor β -activated kinase 1-dependent signaling pathways. *Hypertension* 2017; 69(2): 249–258.
- 35 He B, Zhao YC, Gao LC, Ying XY, Xu LW, Su YY, Ji QQ, Lin N, Pu J. Ubiquitin-specific protease 4 is an endogenous negative regulator of pathological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2016; 67(6): 1237–1248.
- 36 Zhao Y, Gao L, Xu L, Tong R, Lin N, Su Y, Yan Y, Gao Y, He J, Kong L, Yuan A, Zhuge Y, Wang F, Pu J. Ubiquitin-specific protease 4 is an endogenous negative regulator of metabolic dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 68(3): 897–917.