

蛋白激酶TAOKs生物学功能及其与相关疾病 关系的研究进展

骆晓刚 周俊*

(浙江大学基础医学院人体解剖和组织胚胎学系, 杭州 310058)

摘要 蛋白激酶TAOKs(thousand and one amino acid protein kinases)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员, 属于生发中心激酶(GCK)样类别Ste20样激酶, 是一种与细胞骨架稳定性密切相关的蛋白激酶。TAOKs共有三个成员: TAOK1、TAOK2和TAOK3, 其结构域均高度保守, 广泛表达于多种细胞和组织。作为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联的上游激酶, TAOKs通过p38 MAPK和JNK/SAPK等信号通路, 调节细胞和组织中重要的生理和病理反应, 参与细胞有丝分裂和细胞凋亡等生命过程。研究表明, TAOKs在JNK/SAPK种疾病, 例如肿瘤和神经退行性疾病等的发生发展过程中发挥了一定作用, 此外, TAOKs也参与免疫细胞的成熟活化和机体炎症反应的调控。该文就TAOKs的生物学功能及其在各种疾病中的研究进展进行了综述, 并对其今后潜在的研究方向进行了探讨。

关键词 TAOKs; 有丝分裂; 肿瘤; 微管稳定性; 神经退行性疾病; 凋亡; 免疫

Research Progress on the Biological Functions and the Relevant Diseases of Protein Kinase TAOKs

LUO Xiaogang, ZHOU Jun*

(Department of Human Anatomy and Tissue Embryology, School of Basic Medical Sciences,
Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract The protein kinase TAOKs (thousand and one amino acid protein kinases) are members of the serine/threonine protein kinase family and belong to the GCK-like class of Ste20-like kinases. They are associated with the stability of cytoskeleton. There are three members of TAOKs: TAOK1, TAOK2 and TAOK3. Their domains are highly conserved and are widely expressed in a variety of cells and tissues. As kinases upstream of MAPK cascade, TAOKs regulate important physiological and pathological responses in cells and tissues through p38 MAPK, JNK/SAPK signaling pathways, and they are involved in mitosis as well as cell apoptosis. It has been reported that TAOKs play a role in the pathogenesis of a series of diseases, such as neurodegenerative diseases and tumors. In addition, TAOKs are also involved in the maturation and activation of immune cells and the regulation of inflammatory response. This review summarizes the research progress on the biological functions of TAOKs as well as its role in diseases and discusses the potential research directions of TAOKs in the future.

收稿日期: 2021-12-23 接受日期: 2022-02-11

国家自然科学基金(批准号: 31870865)、浙江省自然科学基金(批准号: LY18H100001)和广东省组织器官区域免疫与疾病重点实验室开放基金(批准号: 2019B030301009)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13805748466, E-mail: zhjjwm300@zju.edu.cn

Received: December 23, 2021 Accepted: February 11, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31870865), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.LY18H100001) and the Open Fund of the Guangdong Provincial Science Key Laboratory of Regional Immunity and Diseases (Grant No.2019B030301009)

*Corresponding author. Tel: +86-13805748466, E-mail: zhjjwm300@zju.edu.cn

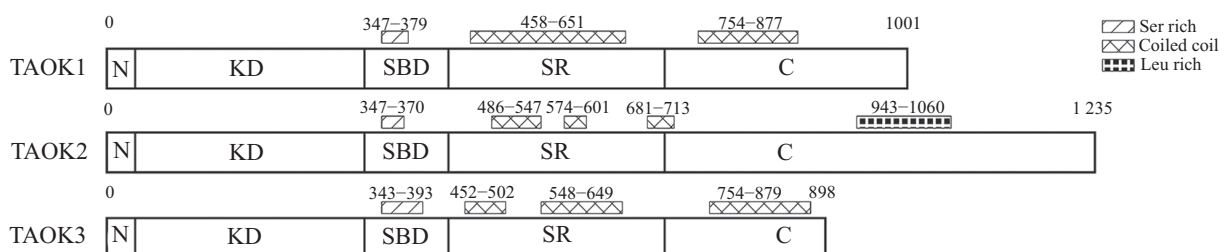
Keywords TAOs; mitosis; neoplasms; microtubule stability; neurodegenerative disorder; apoptosis; immunity

蛋白激酶 TAOs(thousand and one amino acid protein kinases)是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其激酶结构域位于N-端,属于Ste20激酶(sterile 20-like kinase, SLK)家族生发中心激酶(germinal center kinase, GCK)超家族的成员。TAOKs激酶家族共有三个成员:TAOK1、TAOK2和TAOK3。TAOK1也被称为微管亲和调节激酶激酶(microtubule affinity regulating kinase kinase, MARKK)或前列腺来源的无菌20样激酶2(prostate-derived sterile 20-like kinase 2, PSK2),最早由HUTCHISON等^[1]在搜寻哺乳动物的Ste20激酶同源物时,从大鼠脑组织中分离得到;TAOK2又被称为前列腺来源的无菌20样激酶1(prostate-derived sterile 20-like kinase 1, PSK1),同样由HUTCHISON团队^[2]鉴定得到;TAOK3又被称为JNK/SAPK抑制激酶(c-Jun N-terminal kinase/SAPK-inhibitory kinase, JIK)或树突细胞衍生蛋白激酶(dendritic cell-derived protein kinase, DPK),在表达文库分析与表皮生长因子受体激酶底物8(epidermal growth factor receptor kinase substrate 8, EPS8)关联时被发现^[3]。在人类基因组中,TAOK1基因位于染色体17p11.2上,包含20个外显子,长度约为3.0 Kb,编码蛋白全长含1 001个氨基酸残基;TAOK2基因位于16p11.2上,含20个外显子,长度约为3.7 Kb,其编码蛋白存在两种亚型:TAOK2-a(含1 235个氨基酸残基)以及TAOK2-b(含1 049个氨基酸残基);TAOK3基因位于12q24.23上,拥有26个外显子,长度约为2.7 Kb,编码898个氨基酸。

TAOKs激酶家族结构域高度保守,由N-端、激

酶结构域(kinase domain, KD)、底物结合结构域(substrate-binding domain, SBD)、间隔区(spacer region, SR)及C-端尾区(C-terminal tail)构成,其中,在底物结合结构域内含有一段富含丝氨酸的区域(Ser rich),在间隔区和C-端尾区存在两到三个卷曲螺旋结构(coiled coil),此外TAOK2靠近C-端的区域还包含一段富含亮氨酸的序列(Leu rich)(图1)。TAOKs在多种组织中广泛表达,TAOK1/2在脑和睾丸中高度表达^[2],而TAOK3则在外周白细胞和脾脏中高度表达^[3]。

TAOKs通过多种途径调节细胞生存和代谢。TAOK1是有丝分裂进程重要的调节剂,调控染色体正确聚集和检查点诱导的后期延迟^[4]。除了在细胞有丝分裂中的功能外,TAOK1还与肌动蛋白和微管结合蛋白相互作用,在微管和肌动蛋白细胞骨架之间形成联系,从而调节细胞骨架的稳定性^[5]。作为MAP3Ks成员,TAOKs能够通过磷酸化MAP2K3/6激活p38 MAPK信号途径^[6]。除此以外,TAOK1/3也参与启动Hippo信号通路,通过MST1/2、MAP4Ks或直接磷酸化LATS1,促使下游转录调节因子YAP1磷酸化并滞留于胞质中^[7]。近年来,Hippo信号被认为在肿瘤的发生发展、先天免疫以及肥胖诱导的胰岛素抵抗中起着重要的调控作用^[8-13]。因此,TAOKs在先天免疫及胰岛素抵抗等方面起调控作用将会是一个有趣的研究方向,且其有望成为新的研究热点。我们实验室近来也发现了TAOK1在炎症发生发展中的全新作用。在此,本文对迄今为止TAOKs的相关研究进行介绍,并阐明其在相关疾病发生发展中起到的作用,以期后续的研究提供新的思路。



N: N-端; KD: 激酶结构域; SBD: 底物结合结构域; SR: 间隔区; C: C-端。

N: N-terminal; KD: kinase domain; SBD: substrate-binding domain; SR: spacer region; C: C-terminal.

图1 人类TAOK1的结构域图

Fig.1 Diagram of domain structure of human TAOK1

1 TAOKs调控细胞有丝分裂进程及肿瘤的发生发展

1.1 TAOKs调控细胞周期

WOJTALA等^[14]研究发现, TAOKs的催化活性在人宫颈癌细胞整个有丝分裂过程中增加, 并随着有丝分裂的结束而降低; 同时, TAOKs的敲降导致有丝分裂的细胞呈现出不规则的细长或扁平形态, 并使纺锤体错误地定位于细胞的一侧, 提示TAOKs与有丝分裂过程中细胞圆化及纺锤体在细胞中心的正确定位有关。之后, GARG等^[15]提出TAOK1/2在有丝分裂细胞圆化及纺锤体正确定位中的作用可能依赖于Rho相关GTP结合蛋白RhoE(Rho-related GTP-binding protein RhoE, Rnd3)。在有丝分裂过程中TAOK1/2和Rnd3的活性均得到增强, 且两者相互结合, TAOK1/2磷酸化Rnd3 C末端附近的丝氨酸残基(S210、S218、S240), 并诱导Rnd3从胞膜转移至胞质; 当Rnd3敲降后, 人宫颈癌细胞有丝分裂过程中的细胞变圆且纺锤体细胞中心定位发生异常, 同时胞质分裂延滞, 提示TAOK1/2可能通过Rnd3参与有丝分裂细胞的圆化、纺锤体定位及胞质分裂。另外, LISKOVYKH等^[16]研究指出, TAOK1的敲降破坏了人纤维肉瘤细胞和视网膜色素上皮细胞的有丝分裂进程, 表现为不同阶段的有丝分裂缺陷、染色体丢失和双链断裂增加。综上所述, TAOKs对于维持正确的有丝分裂进程和细胞周期起着关键性作用。

1.2 TAOKs参与DNA损伤修复反应

DNA损伤反应的标志之一是能够停止细胞周期以修复受损的DNA。TAOKs能够通过磷酸化活化MAPK激酶MEK3/6激活p38, 从而参与p38介导的DNA损伤修复反应^[17]。RAMAN等^[18]提出, 人宫颈癌细胞经DNA损伤因子如电离辐射、紫外线辐射和羟基脲处理后, TAOKs被急剧激活; 而TAOKs失活突变或敲降则能够抑制DNA损伤诱导的p38的活化以及G₂/M检查点的激活, 使得有丝分裂无法停滞于G₂期, 从而损害DNA损伤修复反应, 表明TAOKs可能通过活化p38影响G₂/M检查点的激活来应对DNA损伤反应。

1.3 TAOKs参与肿瘤的发生发展及预后

正常的有丝分裂是维持基因组稳定所必需的, 错误的有丝分裂以及有丝分裂检查点缺陷会导致非整倍体和染色体不稳定性的发生, 继而驱动肿瘤的发生和发展^[19-21]。CAPRA等^[22]使用高通量分析的

方法在组织微阵列上进行原位杂交, 对9种不同类型的肿瘤进行125种丝氨酸/苏氨酸激酶的大规模筛选, 发现TAOK1在乳腺癌、结直肠癌、肺癌及喉癌组织中均有高水平表达; 之后, LI等^[23]通过转录组分析发现TAOK2在肺腺癌中表达下调; 除此以外, TAOK1/3被发现在结直肠癌进展过程中表达下调^[24]。PAX5基因作为B细胞谱系分化的关键基因是急性B淋巴细胞白血病体细胞突变的主要靶点, COYAUD等^[25]发现TAOK1是PAX5的新型融合基因并参与白血病的早期发生。此外, TAOK1-PCGF2也被鉴定为是与乳腺癌相关的融合基因^[26]。因此, TAOKs可能在肿瘤中发挥着重要作用。

1.3.1 TAOKs参与肿瘤的发生发展 大多数肿瘤具有中心体扩增和多极纺锤体的特征。多余的中心体通常会引起多极有丝分裂并导致无活力子代细胞的产生, 而肿瘤细胞可以聚集额外的中心体形成假双极纺锤体, 从而避免多极有丝分裂及与之相关的细胞死亡^[27-28]。TAOK1和TAOK2在有丝分裂过程中分别定位于细胞质和中心体, 其表达或功能改变可以调节肿瘤细胞中心体的聚集, TAOK1/2敲降或蛋白抑制能够引起人乳腺癌细胞及人乳腺管癌细胞有丝分裂种群增加、含有多中心体和多极纺锤体的有丝分裂细胞百分比增加, 同时有丝分裂持续时间延长以及细胞死亡率增加, 提示TAOK1/2可促进肿瘤细胞额外的中心体聚集, 继而避免有丝分裂灾难的发生, 从而有助于肿瘤细胞的分裂和存活^[29]。

BIAN等^[30]发现TAOK3可能是癌症干细胞样表型的关键。TAOK3在胰腺癌组织中的表达显著高于癌旁正常组织。在癌症干细胞3D球体条件下生长的人胰腺癌细胞选择性地依赖TAOK3信号, TAOK3的缺失下调人胰腺癌细胞干细胞基因NANOG和CD44的转录水平, 减少集落形成和降低干细胞标志物的表达水平, 并使胰腺癌细胞对吉西他滨(gemcitabine)的基因毒性更敏感, 而TAOK3过表达则增加干细胞特征, 促进肿瘤的形成和转移^[30]。

1.3.2 TAOKs影响肿瘤耐药和预后 TAOKs还与化疗耐药性密切相关。SHARMA等^[31]发现TAOK2在对BRAF抑制剂耐药的黑色素瘤细胞中表达上调, TAOK2缺失及JNK抑制剂增强了细胞对BRAF抑制剂的敏感性, 由于TAOK2是JNK信号已知的激活剂, 因此认为黑色素瘤细胞对BRAF抑制剂耐药可能是由TAOK2激活JNK引起的。TAOK3在乳腺癌

细胞中的表达水平显著高于正常乳腺上皮细胞, LAI等^[32]在乳腺癌细胞系中敲低 $TAOK3$ 发现乳腺癌细胞对微管靶向药物, 如紫杉醇、艾日布林(eribulin)和长春瑞滨(vinorelbine)治疗的敏感性增强, 而过表达 $TAOK3$ 导致乳腺癌细胞对微管靶向药物的抗性增强; $TAOK3$ 过表达也与NF- κ B活性相关, 表现为p65磷酸化上调; 同时, $TAOK3$ 抑制剂及NF- κ B的敲降均能改善 $TAOK3$ 过表达的乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药性, 提示 $TAOK3$ 通过激活NF- κ B来促进乳腺癌细胞对微管靶向药物耐药性的产生。

此外, $TAOKs$ 也影响肿瘤的预后效果。 $TAOK3$ 基因被ROMANUIK等^[33]发现是前列腺癌细胞中的雄激素反应基因, 随后被BII等^[34]进一步证实为前列腺癌进展相关基因, 其表达显著缩短前列腺癌患者雄激素剥夺治疗后的无复发生存期, 被认为是前列腺癌患者进行雄激素剥夺治疗后的预后指标。SHI等^[35]研究提出在肝细胞癌中, $TAOK1$ 在癌组织中的表达水平显著高于正常癌旁组织, 而且 $TAOK1$ 的表达水平与肿瘤直径、TNM分期以及较差的预后均呈显著正相关; 进一步研究发现, $TAOK1$ 在肝细胞癌中的表达水平升高是由 $TAOK1$ 基因甲基化水平降低引起的; 同时, 肝细胞癌中 $TAOK1$ 的表达与免疫细胞包括CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等的浸润水平均呈显著正相关, 提示肝细胞癌中 $TAOK1$ 的表达可能由于其基因的低甲基化而上调, 并且通过调节免疫细胞的浸润, 影响肝细胞癌的发展进程。上述结果表明, $TAOKs$ 在肿瘤的预后中起着广泛的作用。

2 $TAOKs$ 参与微管稳定性和神经元的发育

2.1 $TAOKs$ 调控微管动力学

MITSOPOULOS等^[36]研究提出, 激酶缺陷型 $TAOK2-a(K57A)$ 或缺乏激酶结构域的 $TAOK2-a$ 的C末端(745–1235)可以与微管结合并使其稳定, 而 $TAOK2-a$ 的N-端(1–940)不能结合或稳定微管, 表明 $TAOK2-a$ 必须与微管结合才能发挥稳定微管的作用, 并且该作用独立于 $TAOK2-a$ 的激酶活性。 $TAOK2-a$ 通过C-端与微管结合, 在细胞核周围产生稳定的微管电缆, 并对微管解聚剂诺考达唑(nocodazole)产生抗性, 同时可结合并乙酰化a-微管蛋白; 此外, $TAOK2-a$ 还能够在体外结合并通过激酶活性磷酸化a-微管蛋白和b-微管蛋白, 而微管稳定剂则可以使

$TAOK2-a$ 从微管上解离, 并下调其对a-微管蛋白和b-微管蛋白的磷酸化能力^[36]。

然而, 也有文献报道 $TAOK1$ 能够通过激活微管亲和调节激酶(microtubule affinity-regulating kinase, MARK)磷酸化微管结合域上的微管结合蛋白TAU、MAP2、MAP4, 导致它们与微管分离从而增加微管动力学, 引起微管解聚^[5,37-39]。此外, LIU等^[40]研究发现, $TAOK1$ 在果蝇中的同源物Tao-1激酶是微管稳定性、末端动力学和细胞形状的重要调节因子。活化的Tao-1激酶导致微管不稳定, 相反, 当Tao-1功能受损时, 微管解离的发生率降低, 导致微管接触细胞皮质中的肌动蛋白后继续伸长, 从而形成基于微管的长突起, 提示当微管接触基于肌动蛋白的细胞皮质时, Tao-1能够约束微管正端的生长, 继而抑制微管的突起。

总的来说, $TAOK2$ 结合并稳定微管, 而 $TAOK1$ 则使微管不稳定。

2.2 $TAOKs$ 参与神经元发育

VAN WOERDEN等^[41]发现 $TAOK1$ 变异或缺失的临床患者均呈现出不同程度的智力障碍/发育迟缓、新生儿喂养困难、肌肉张力减退和关节过度活动等症状; 此外, 通过宫内电穿孔改变小鼠胚胎神经祖细胞中 $TAOK1$ 的表达水平(上调或下调)会损害神经元向皮层板的迁移, 从而引起大脑发育受损, 提示 $TAOK1$ 的表达水平与神经元成熟和大脑皮质发育有关。

2.2.1 $TAOKs$ 影响神经元突起的形成 微管和肌动蛋白分别作为轴突和生长锥的主要细胞骨架成分, 其动态稳定性的破坏对神经突的生长起着抑制作用^[42]。CALDERON DE ANDA等^[43]报道, 在小鼠胚胎皮质神经元中 $TAOK2$ 优先定位于生长锥而p $TAOK2$ 定位于神经突轴, 在小鼠大脑中, $TAOK2$ 和p $TAOK2$ 优先表达于中间区和发育皮层的皮层板, 体外培养中 $TAOK2$ 的敲降下调了皮质神经元生长锥中F-肌动蛋白含量并减少了每个神经元中完整生长锥和神经突的数量以及次级分支的数量, $TAOK2$ 的过表达则增加了初级神经突的数量; 另外, $TAOK2$ 缺陷小鼠的前额叶皮层中皮质神经元基底树突的复杂性和长度大幅降低^[44], 提示 $TAOK2$ 对于神经元的发育及形态分化至关重要。小鼠体内 $TAOK2$ 表达水平下降选择性损害了椎体神经元的基底树突的形成和轴突的伸长并伴随JNK失活, $TAOK2$ 过表达则能够

改善Nrp1下调引起的基底树突损伤并促使JNK磷酸化;并且在TAOK2下调后,组成型活性JNK的过表达可以恢复椎体神经元基底树突的形成,表明TAOK2作为Sema3A-Nrp1的下游因子通过磷酸化激活JNK介导椎体神经元基底树突的形成^[43]。另外,VAN WOERDEN等^[41]研究指出,在小鼠原代海马神经元细胞中,TAOK1的过表达显著抑制了轴突的伸长及树突的形成。值得注意的是,TAOK1和TAOK2对于神经元突起形成的作用与其对于微管稳定性的作用相一致。

2.2.2 TAOKs参与突触的发育及成熟 树突棘的发生和肌球蛋白Va(Myosin Va)是突触形成所必需的:树突棘与其他神经元末梢形成突触,其中丝状伪足被认为是树突棘的前体,通常含有未成熟的突触,Myosin Va则在谷氨酸能突触定位至棘突和正常突触功能维持方面发挥重要作用^[45-46]。TAOK1/2敲降或TAOK1/2苏氨酸残基T440/T475磷酸化失活突变导致海马神经元细胞中丝状伪足增多和树突棘减少;另外,TAOK1/2能够结合并招募Myosin Va至神经元树突上,而TAOK1/2磷酸化失活突变则无此作用,表明TAOK1/2可能通过T440/T475招募Myosin Va至神经元树突以调节神经元突触发育^[47]。近年来还发现,TAOK2耗竭导致海马神经元细胞的树突状突起不稳定性增加、突触在树突轴上错误定位和NMDA受体介导的钙流入的区室化丧失;TAOK2通过直接磷酸化细胞骨架Septin 7 C-端的苏氨酸残基T426诱导其易位至树突棘;这种磷酸化是树突棘形成所必需的,磷酸化的Septin 7与突触支架蛋白PSD95结合并将其限制于树突棘中,进而促进钙区室化的形成及树突棘的成熟^[48]。RICHTER等^[44]也指出,TAOK2缺陷小鼠的前额叶皮层中除了皮质神经元基底树突的复杂性和长度大幅降低,还伴随突触密度显著下降;TAOK2缺陷小鼠皮质组织裂解物中RhoA的活化形式RhoA-GTP水平显著下调,并且增加RhoA活性可以挽救TAOK2缺失引起的突触缺陷;RhoA信号是F-肌动蛋白的调节剂,正向调节F-肌动蛋白的稳定性以及增加其在树突棘头部的积累,因此TAOK2缺失可能通过减少RhoA信号的激活来降低F-肌动蛋白的稳定性进而导致突触缺陷。上述结果表明,TAOKs参与了神经元突触的形成及成熟。

2.3 TAOK1参与退行性疾病

神经退行性疾病(neurodegenerative disorder)是一种大脑和脊髓神经元逐渐退化所致的疾病,包括

阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等。

阿尔茨海默病的标志是包含异常磷酸化微管相关蛋白TAU的神经原纤维缠结。当阿尔茨海默病发生时,大脑的神经元细胞骨架逐渐被破坏,并被成对螺旋丝和直丝缠结所取代,其中PHF主要由高度磷酸化的TAU组成,并能够聚集形成特征性的神经原纤维缠结。TIMM等^[37]发现昆虫卵巢细胞过表达TAOK1可加剧MARK苏氨酸残基T208和TAU KXGS基序的磷酸化,并且在大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞中TAOK1、MARK和磷酸化-KXGS-TAU在质膜附近和肌动蛋白富集的生长锥中共定位;而当MARK失活时,TAU则不被TAOK1磷酸化,表明TAOK1通过活化MARK引起TAU的磷酸化,使TAU从微管上脱离,进而促进阿尔茨海默病的发生发展。除了通过TAOK1-MARK-TAU级联反应,活化的TAOK1/2也可以直接磷酸化TAU^[49]。在阿尔茨海默病患者不同区域的脑组织中,均发现TAOK1/2丝氨酸残基S181磷酸化,并且与磷酸化的TAU共定位于神经原纤维缠结;体外激酶测定和质谱鉴定显示纯化的TAOK1蛋白可以直接磷酸化TAU微管结合域内的KXGS基序(尤其是丝氨酸残基S262和S356)及微管结合域侧翼区域(苏氨酸残基T231)^[49]。其中TAU S262/S356的磷酸化是阿尔茨海默病发生发展中的早期事件,可在缠结前阶段被检测到,而T231的磷酸化则发生在预缠结的形成过程,与阿尔茨海默病严重程度增加相关^[50]。除此以外,TAOK1/2抑制剂可以明显减轻病理部位TAU的磷酸化水平^[51]。由此看来,TAOK1/2通过促进TAU磷酸化,推动阿尔茨海默病的发生发展。

不仅如此,TAOKs也可能涉及帕金森病的发生发展,ZACH等^[52]基于蛋白质阵列检测发现TAOK3作为富含亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)的新型底物和相互作用蛋白,可能参与LRRK2诱导的突触功能障碍和神经轴突断裂,而LRRK2的显性突变是帕金森病最常见的遗传原因。

3 TAOKs调控细胞凋亡

细胞凋亡又被称为程序性细胞死亡,是维持细胞稳态的重要过程。AZA-BLANC等^[53]基于siRNA文库筛选,观察到TAOK3可以抑制TRAIL介导的细胞凋亡。在人宫颈癌细胞和人非小细胞肺癌细胞中敲除TAOK3引起JNK、半胱天冬酶9的快速激

活以及聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]的裂解,并伴随DNA断裂和细胞凋亡增加,提示TAOK3作为JNK的上游激酶,负调节JNK的促凋亡作用^[54]。与此相反,WAKABAYASHI等^[55]提出,TAOK3可能对轴突切断诱导的视网膜神经节细胞凋亡起促进作用。切断大鼠视网膜神经节细胞的轴突引起TAOK3以及促凋亡蛋白BimEL和Hrk的表达上调;此外,肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞中的BimEL表达水平被TAOK3上调,并不受JNK特异性抑制剂影响,表明TAOK3可能以不依赖JNK活性的方式上调BimEL,从而促进轴突切断诱导的视网膜神经节细胞的凋亡。

细胞凋亡过程中会发生一系列的形态学变化,包括细胞收缩、膜起泡及凋亡小体形成等^[56]。ZIHNI等^[56]研究报道,凋亡刺激物山梨糖醇、氯化钠和星形孢菌素促使人非小细胞肺癌细胞中内源性TAOK1的活化,在人非小细胞肺癌细胞中过表达TAOK1加剧了细胞收缩、膜起泡和凋亡小体形成,而过表达TAOK1激酶失活突变体TAOK1K57A则未产生类似表型;此外,TAOK1还通过激酶活性激活JNK,裂解Rho相关蛋白激酶1(Rho-associated protein kinase 1, ROCK1)和半胱天冬酶3,并且分别抑制JNK、ROCK1或半胱天冬酶3活性均可改善TAOK1诱导的细胞收缩及膜起泡。以上结果表明,TAOK1可以通过JNK、ROCK1或者半胱天冬酶3诱导细胞凋亡的形态改变,从而推动细胞凋亡。除了TAOK1外,ZIHNI等^[57]还提出凋亡诱导剂紫杉醇可促进内源性TAOK2- α 丝氨酸残基S181磷酸化、C-端切割和核易位,以及活化的PSK1- α 诱导细胞凋亡^[57]。TAOK2- α 的核定位对其促凋亡功能至关重要,当TAOK2- α 核定位受阻时,其诱导细胞凋亡的能力受损,而TAOK2- α 的激酶活性是其核定位所必需的,与野生型相比,TAOK2- α 激酶失活突变TAOK2-aK57A仅在胞质中的微管上被发现;活化的TAOK2- α 激活JNK/MAPK信号通路,随后半胱天冬酶切割去除TAOK2- α C-端的微管结合域,促使其N-端转移至细胞核,诱导JNK和caspase依赖的凋亡形态学改变。总之,TAOK1/2在诱导细胞凋亡方面起着至关重要的作用。

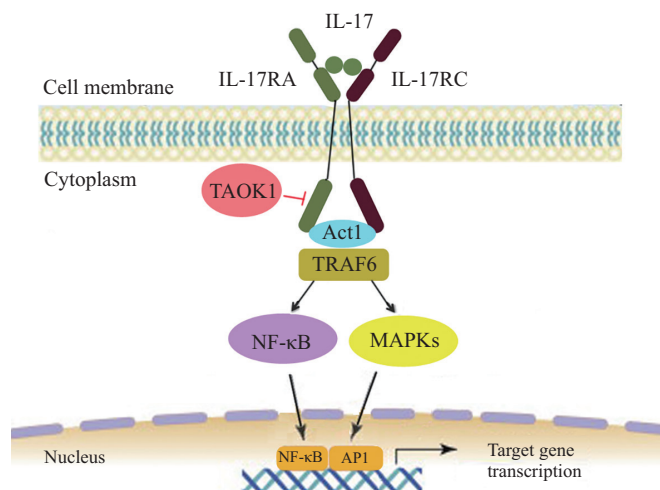
另外,LI等^[58]研究发现,TAOK1在大鼠大脑中动脉闭塞构建的缺血性脑卒中模型的侧脑室下区以及在大鼠皮质神经干细胞由缺糖缺氧(oxygen-

glucose deprivation, OGD)诱导的缺血性脑卒中细胞模型中表达显著下调;同时,在大鼠神经皮质细胞中TAOK1过表达部分抑制了OGD诱导的细胞凋亡并且显著下调OGD诱导的Bax、cleaved-caspase-3和p21等凋亡相关蛋白及细胞周期蛋白的表达;另外,TAOK1过表达可消除OGD诱导的PI3K/AKT信号通路的抑制和MAPK信号通路的激活,而TAOK1的敲降则加剧该现象,提示TAOK1可能通过PI3K/AKT和MAPK信号通路抑制缺血性脑卒中诱导的细胞凋亡。

4 TAOKs在免疫及炎症反应中的作用

TAOKs参与淋巴细胞的增殖、成熟以及活化过程。MOLHO-PESSACH等^[59]发现TAOK2纯和突变导致了一种新型原发性免疫缺陷,带有TAOK2纯和错义突变的患者血液中T细胞以正常比例存在,但对激活刺激失去正常反应,表现为刺激后T细胞增殖受损。HAMMAD等^[60]发现,Taok3缺陷小鼠脾脏的边缘区B细胞(marginal zone B, MZB)严重缺乏,这种损害从B细胞发育的T1阶段开始发生,是B细胞内在的并受TAOK3基因拷贝数的影响;TAOK3缺失使得1型过渡B(type 1 transitional B, T1B)细胞失去对Notch信号的快速响应,并抑制去整合素和金属蛋白酶结构域10(a disintegrin and metalloproteinase domain 10, ADAM10)的表面表达,普遍认为ADAM10通过切割并释放Notch2的胞内结合域来介导MZB细胞发育,因此TAOK3可能通过上调T1B细胞表面ADAM10的表达来调控Notch信号转导,从而诱导B细胞往MZB细胞发育。除此之外,TAOK3也是经典TCR信号的正调节剂,TAOK3缺陷损害了LCK依赖的TCR信号,表现为经典TCR信号活化时的IL-2反应严重缺陷^[61]。这种损害与LCK和SHP-1的相互作用增强有关,SHP-1是LCK的负调节剂,特异性去磷酸化LCK的酪氨酸残基Y394;在T细胞活化期间,TAOK3与LCK相互作用,而与SHP-1之间则不存在相互作用;当TAOK3缺失后,T细胞活化期间SHP-1与LCK相互结合增强,伴随LCK Y394位点及总酪氨酸磷酸化水平下降,表明TAOK3可能通过与LCK结合来阻遏SHP-1对LCK的去磷酸化,进而促进经典TCR信号转导^[61]。

TAOK1也参与调节炎症反应,影响炎性相关疾病的发生发展。炎症性肠病是发生在胃肠道的



TAOK1与IL-17RA相互作用, 阻止IL-17R-Act1复合物的形成以及TRAF6的募集, 随后抑制下游NF-κB和MAPK信号通路的激活。

TAOK1 interacts with IL-17RA and prevents the formation of IL-17R-Act1 complex and the recruitment of TRAF6, which inhibits downstream NF-κB and MAPK signaling pathway activation.

图2 TAOK1抑制IL-17介导的信号转导和炎症反应

Fig.2 TAOK1 inhibit IL-17-mediated signaling transduction and inflammation

自身免疫性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎、克罗恩病^[62]。我们课题组研究发现, 溃疡性结肠炎患者的肠黏膜上皮中TAOK1表达明显下调, 此外*Taok1*缺陷小鼠在2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的炎症性肠病模型中呈现比对照小鼠更为严重的结肠损伤, 提示TAOK1可能正向调节炎症性肠病的发生发展; 同时, TAOK1缺失的人宫颈癌细胞与野生型细胞相比, IL-17诱导的IL-6、CXCL1、CXCL2等炎症因子和趋化因子的表达上调。进一步研究发现, TAOK1缺失促进了IL-17诱导的NF-κB P65亚基和MAPKs(包括p38、JNK和ERK1/2)的磷酸化; TAOK1以激酶活性不依赖的方式与IL-17受体IL-17RA相互作用, 阻断IL-17RA与下游接头分子Act之间复合物的形成, 继而抑制下游NF-κB和MAPKs信号通路的激活, 抑制IL-17诱导的炎症反应, 调节自身免疫反应的发生发展(图2)^[63]。TAOK1也参与调节细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应。TAOK1缺陷抑制LPS诱导的IL-6、TNFα等炎症因子的分泌, 对LPS诱导的内毒休克模型表现出更低的败血性休克风险; TAOK1可通过其C末端结构域结合衔接蛋白TRAF6和TPL2(MAPK3K8), 促进LPS诱导的ERK1/2的活化, 增强巨噬细胞TLR4介导的炎症反应^[64]。

另外, 在大鼠大脑中动脉闭塞构建的缺血性脑卒中模型中, 大鼠侧脑室下区TAOK1表达水平降

低, 血清中IL-1b、IL-6和IL-18分泌量显著上升; 在大鼠皮质神经干细胞OGD诱导的细胞缺血性休克体外模型中, TAOK1过表达可抑制神经干细胞OGD诱导的IL-1b、IL-6和IL-18的表达; 信号通路检测发现, OGD诱导的PI3K/AKT抑制和MAPK激活可随*TAOK1*的敲降加剧, 并在TAOK1过表达后发生逆转, 提示TAOK1可能通过调节PI3K/AKT和MAPK的活性来影响OGD诱导的细胞因子的产生, 但TAOK1在缺血性中风中的具体调控作用尚有待阐明^[58]。以上报道显示, TAOK1在不同刺激诱导的炎症反应中通过影响不同的信号通路起到不同的调节作用。

5 问题与展望

作为MAPK级联反应的成员之一, TAOKs的生物学功能及其与某些临床疾病之间的关联自其被发现以来已逐渐被发掘, 但其确切调控作用及作用机制仍未被阐明, 一些具体表现为以下几个方面。

TAOK3对于细胞凋亡的调控作用不明确, 有待进一步验证。研究表明, JNK通过介导BimEL S100、T112、S114位点的磷酸化诱导细胞凋亡^[65], 因此作为JNK抑制激酶, TAOK3可能对于细胞凋亡起抑制作用。然而, 也有报道指出JNK的激活促进了BimEL蛋白酶体途径的降解^[66], 因此TAOK3对BimEL的上调作用可能依赖于其对JNK的负调节作用, 即TAOK1可能通过抑制JNK来促进轴突切断诱

导的视网膜神经节细胞的凋亡。此外,TAOK1加剧凋亡细胞形态改变的机制并未被阐明。已有文献报道,ROCK1的调控是细胞凋亡过程中膜起泡的关键事件,另外半胱天冬酶3能够通过裂解ROCK1诱导凋亡细胞膜起泡^[67],而半胱天冬酶3可由JNK活化^[68],故而我们推断TAOK1可能通过激活JNK诱导下游半胱天冬酶3的活化,随后半胱天冬酶3裂解ROCK1,进而诱导细胞凋亡过程中的形态改变,但这一猜想仍需进一步实验来验证。TAOK2-a在细胞核中的作用有待进一步了解,已有研究报道,在JNK激活后,MST1被半胱天冬酶3切割,随后转移到细胞核磷酸化组蛋白H2B上,而H2B是染色质凝聚所必需的^[69-70],由此猜测TAOK2-a可能有相似的核活性,协同调节细胞凋亡。

在TAOKs与神经退行性疾病的报道中,JNK、p38已被证明是候选TAU激酶,参与TAU的过度磷酸化^[71],这些激酶作为TAOKs上下游也可被活化,但TAOKs是否也能通过JNK、p38调控TAU的沉积不得而知;另外,TAOKs虽然能够通过增强TAU的磷酸化来促进AD的发生发展,但AD中引发TAOKs活化的确切原因并未可知。

有研究表明,在IL-17诱导的炎症反应中,TRAF3可通过结合IL-17RA远端结构域干扰IL-17R-Act1-TRAF6复合物的形成来抑制IL-17介导的下游信号转导,因此,TAOK1与IL-17RA的结合位点以及TAOKs是否独立于TRAF3从而对IL-17信号转导起抑制作用或者二者之间存在协同或竞争关系均仍存在进一步研究的空间^[72]。另外,TAOK1在不同诱因所致的炎症反应中起到不同作用,可能是由于在不同炎症信号通路中TAOK1与不同的靶分子结合,通过其蛋白表达以及激酶活性起到不同的调控作用,表明TAOK1对炎症反应的调节存在多种机制。

TAOKs也参与调节Hippo信号通路,通过MST1/2、MAP4K4/6/7或直接磷酸化并激活LATS1/2,导致下游转录因子YAP1/TAZ核转位受阻^[7],而YAP/TAZ已知在多种人类肿瘤中异常激活并具有促肿瘤作用^[73],并且能够促进肥胖诱导的胰岛素抵抗^[13]以及在先天免疫中起到重要的调节作用^[11],因此TAOKs是否与Hippo信号之间串扰共同参与肿瘤的发生发展、调节胰岛素敏感性及先天免疫也是未来值得进一步研究和探讨的科学问题。

参考文献 (References)

- [1] HUTCHISON M, BERMAN K S, COBB M H. Isolation of Tao1, a protein kinase that activates MEKs in stress-activated protein kinase cascades [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(44): 28625-32.
- [2] CHEN Z, HUTCHISON M, COBB M H. Isolation of the protein kinase Tao2 and identification of its mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase binding domain [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(40): 28803-7.
- [3] TASSI E, BIESOVA Z, DI FIORE P P, et al. Human JIK, a novel member of the Ste20 kinase family that inhibits JNK and is negatively regulated by epidermal growth factor [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(47): 33287-95.
- [4] DRAVIAM V M, STEGMEIER F, NALEPA G, et al. A functional genomic screen identifies a role for tao1 kinase in spindle-checkpoint signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 556-64.
- [5] JOHNE C, MATENIA D, LI X Y, et al. SPRED1 and TESK1: two new interaction partners of the kinase MARKK/Tao1 that link the microtubule and actin cytoskeleton [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(4): 1391-403.
- [6] YUSTEIN J T, XIA L, KAHLENBURG J M, et al. Comparative studies of a new subfamily of human Ste20-like kinases: homodimerization, subcellular localization, and selective activation of MKK3 and p38 [J]. *Oncogene*, 2003, 22(40): 6129-41.
- [7] PLOUFFE S W, MENG Z, LIN K C, et al. Characterization of hippo pathway components by gene inactivation [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(5): 993-1008.
- [8] KULKARNI A, CHANG M T, VISSERS J H A, et al. The hippo pathway as a driver of select human cancers [J]. *Trends in Cancer*, 2020, 6(9): 781-96.
- [9] MOHAJAN S, JAISWAL P K, VATANMAKARIAN M, et al. Hippo pathway: regulation, deregulation and potential therapeutic targets in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 507: 112-23.
- [10] ZHANG Q, ZHOU R, XU P. The Hippo pathway in innate antimicrobial immunity and anti-tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1473.
- [11] WANG S, ZHOU L, LING L, et al. The crosstalk between hippo-yap pathway and innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 323.
- [12] ARDESTANI A, MAEDLER K. Loss of Taz boosts PPAR γ to cope with insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 6-8.
- [13] EL OUARRAT D, ISAAC R, LEE Y S, et al. Taz is a negative regulator of PPAR γ activity in adipocytes and Taz deletion improves insulin sensitivity and glucose tolerance [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 162-73.e5.
- [14] WOJTLA R L, TAVARES I A, MORTON P E, et al. Prostate-derived sterile 20-like kinases (PSKS/Taoks) are activated in mitosis and contribute to mitotic cell rounding and spindle positioning [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(34): 30161-70.
- [15] GARG R, KOO C Y, INFANTE E, et al. Rnd3 interacts with tao kinases and contributes to mitotic cell rounding and spindle positioning [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(6): jcs235895.
- [16] LISKOVYKH M, GONCHAROV N V, PETROV N, et al. A novel assay to screen siRNA libraries identifies protein kinases required for chromosome transmission [J]. *Genome Res*, 2019, 29(10): 1719-32.
- [17] CHEN Z, RAMAN M, CHEN L, et al. Tao (thousand-and-one

- amino acid) protein kinases mediate signaling from carbachol to p38 mitogen-activated protein kinase and ternary complex factors [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(25): 22278-83.
- [18] RAMAN M, EARNEST S, ZHANG K, et al. Tao kinases mediate activation of p38 in response to DNA damage [J]. *EMBO J*, 2007, 26(8): 2005-14.
- [19] LEVINE M S, HOLLAND A J. The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(9/10): 620-38.
- [20] POTAPOVA T A, ZHU J, LI R. Aneuploidy and chromosomal instability: a vicious cycle driving cellular evolution and cancer genome chaos [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3): 377-89.
- [21] SARKAR S, SAHOO P K, MAHATA S, et al. Mitotic checkpoint defects: en route to cancer and drug resistance [J]. *Chromosome Res*, 2021, 29(2): 131-44.
- [22] CAPRA M, NUCIFORO P G, CONFALONIERI S, et al. Frequent alterations in the expression of serine/threonine kinases in human cancers [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8147.
- [23] LI Y, HE C L, LI W X, et al. Transcriptome analysis reveals gender-specific differences in overall metabolic response of male and female patients in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0230796.
- [24] HENNIG E E, MIKULA M, RUBEL T, et al. Comparative kinome analysis to identify putative colon tumor biomarkers [J]. *J Mol Med*, 2012, 90(4): 447-56.
- [25] COYAUD E, STRUSKI S, PRADE N, et al. Wide diversity of pax5 alterations in b-all: a groupe francophone DE CYTOGÉNÉTIQUE hématologique study [J]. *Blood*, 2010, 115(15): 3089-97.
- [26] SCHULTE I, BATTY E M, POLE J C M, et al. Structural analysis of the genome of breast cancer cell line zr-75-30 identifies twelve expressed fusion genes [J]. *BMC Genomics*, 2012, 13(1): 719.
- [27] GANEM N J, GODINHO S A, PELLMAN D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability [J]. *Nature*, 2009, 460(7252): 278-82.
- [28] LINGLE W L, BARRETT S L, NEGRON V C, et al. Centrosome amplification drives chromosomal instability in breast tumor development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 1978.
- [29] KOO C Y, GIACOMINI C, REYES-CORRAL M, et al. Targeting tao kinases using a new inhibitor compound delays mitosis and induces mitotic cell death in centrosome amplified breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2410.
- [30] BIAN Y, TEPER Y, MATHEWS GRINER L A, et al. Target deconvolution of a multikinase inhibitor with antimetastatic properties identifies Taok3 as a key contributor to a cancer stem cell-like phenotype [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2097.
- [31] SHARMA R, FEDORENKO I, SPENCE P T, et al. Activity-based protein profiling shows heterogeneous signaling adaptations to braf inhibition [J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(12): 4476-89.
- [32] LAI T C, FANG C Y, JAN Y H, et al. Kinase shRNA screening reveals that Taok3 enhances microtubule-targeted drug resistance of breast cancer cells via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 164.
- [33] ROMANUIK T L, WANG G, HOLT R A, et al. Identification of novel androgen-responsive genes by sequencing of long-range libraries [J]. *BMC Genomics*, 2009, 10(1): 476.
- [34] BII V M, COLLINS C P, HOCUM J D, et al. Replication-incompetent gammaretroviral and lentiviral vector-based insertional mutagenesis screens identify prostate cancer progression genes [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(21): 15451-63.
- [35] SHI Y, ZHANG D D, LIU J B, et al. Comprehensive analysis to identify DLEU2L/Taok1 axis as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 702-18.
- [36] MITSOPOULOS C, ZIHNI C, GARG R, et al. The prostate-derived sterile 20-like kinase (PSK) regulates microtubule organization and stability [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(20): 18085-91.
- [37] TIMM T, LI X Y, BIERNAT J, et al. MARKK, a Ste20-like kinase, activates the polarity-inducing kinase mark/par-1 [J]. *EMBO J*, 2003, 22(19): 5090-101.
- [38] DREWES G, EBNETH A, PREUSS U, et al. MARK, a novel family of protein kinases that phosphorylate microtubule-associated proteins and trigger microtubule disruption [J]. *Cell*, 1997, 89(2): 297-308.
- [39] TIMM T, MATENIA D, LI X Y, et al. Signaling from MARK to tau: regulation, cytoskeletal crosstalk, and pathological phosphorylation [J]. *Neurodegener Dis*, 2006, 3(4/5): 207-17.
- [40] LIU T, ROHN J L, PICONE R, et al. Tao-1 is a negative regulator of microtubule plus-end growth [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(16): 2708-16.
- [41] VAN WOERDEN G M, BOS M, DE KONINK C, et al. Taok1 is associated with neurodevelopmental disorder and essential for neuronal maturation and cortical development [J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(4): 445-59.
- [42] LIAO G, NAGASAKI T, GUNDERSEN G G. Low concentrations of nocodazole interfere with fibroblast locomotion without significantly affecting microtubule level: implications for the role of dynamic microtubules in cell locomotion [J]. *J Cell Sci*, 1995, 108 (Pt 11): 3473-83.
- [43] CALDERON DE ANDA F, ROSARIO A L, DURAK O, et al. Autism spectrum disorder susceptibility gene Taok2 affects basal dendrite formation in the neocortex [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(7): 1022-31.
- [44] RICHTER M, MURTAZA N, SCHARRENBURG R, et al. Altered Taok2 activity causes autism-related neurodevelopmental and cognitive abnormalities through rhoA signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(9): 1329-50.
- [45] YUSTE R, BONHOEFFER T. Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(1): 24-34.
- [46] YOSHII A, ZHAO J P, PANDIAN S, et al. A myosin va mutant mouse with disruptions in glutamate synaptic development and mature plasticity in visual cortex [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(19): 8472.
- [47] ULTANIR SILA K, YADAV S, HERTZ NICHOLAS T, et al. MST3 kinase phosphorylates Tao1/2 to enable myosin va function in promoting spine synapse development [J]. *Neuron*, 2014, 84(5): 968-82.
- [48] YADAV S, OSES-PRIETO J A, PETERS C J, et al. Taok2 kinase mediates PSD95 stability and dendritic spine maturation through Septin7 phosphorylation [J]. *Neuron*, 2017, 93(2): 379-93.

- [49] TAVARES I A, TOUMA D, LYNHAM S, et al. Prostate-derived sterile 20-like kinases (PSKS/taoks) phosphorylate Tau protein and are activated in tangle-bearing neurons in alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(21): 15418-29.
- [50] AUGUSTINACK J C, SCHNEIDER A, MANDELKOW E M, et al. Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 103(1): 26-35.
- [51] GIACOMINI C, KOO C Y, YANKOVA N, et al. A new tao kinase inhibitor reduces Tau phosphorylation at sites associated with neurodegeneration in human tauopathies [J]. *Acta Neuropathologica Commun*, 2018, 6(1): 37.
- [52] ZACH S, FELK S, GILLARDON F. Signal transduction protein array analysis links LRRK2 to Ste20 kinases and PKC zeta that modulate neuronal plasticity [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13191.
- [53] AZA-BLANC P, COOPER C L, WAGNER K, et al. Identification of modulators of trail-induced apoptosis via rnaï-based phenotypic screening [J]. *Mol Cell*, 2003, 12(3): 627-37.
- [54] MACKEIGAN J P, MURPHY L O, BLENIS J. Sensitized rnaï screen of human kinases and phosphatases identifies new regulators of apoptosis and chemoresistance [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(6): 591-600.
- [55] WAKABAYASHI T, KOSAKA J, OSHIKA T. JNK inhibitory kinase is up-regulated in retinal ganglion cells after axotomy and enhances BimEL expression level in neuronal cells [J]. *J Neurochem*, 2005, 95(2): 526-36.
- [56] ZIHNI C, MITSOPOULOS C, TAVARES I A, et al. Prostate-derived sterile 20-like kinase 2 (PSK2) regulates apoptotic morphology via c-Jun n-terminal kinase and Rho kinase-1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7317-23.
- [57] ZIHNI C, MITSOPOULOS C, TAVARES I A, et al. Prostate-derived sterile 20-like kinase 1- α induces apoptosis: JNK- and caspase-dependent nuclear localization is a requirement for membrane blebbing* [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(9): 6484-93.
- [58] LI J, LIU Z, WANG L, et al. Thousand and one kinase 1 protects mcao-induced cerebral ischemic stroke in rats by decreasing apoptosis and pro-inflammatory factors [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(10): BSR20190749.
- [59] MOLHO-PESSACH V, RAMOT Y, MOGILEVSKY M, et al. Generalized verrucosis and abnormal T cell activation due to homozygous Taok2 mutation [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 87(2): 123-9.
- [60] HAMMAD H, VANDERKERKEN M, POULIOT P, et al. Transitional B cells commit to marginal zone b cell fate by Taok3-mediated surface expression of adam10 [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 313-20.
- [61] ORMONDE J V S, LI Z, STEGEN C, et al. Taok3 regulates canonical TCR signaling by preventing early Shp-1-mediated inactivation of Lck [J]. *J Immunol*, 2018, 201(11): 3431.
- [62] STROBER W, FUSS I J, BLUMBERG R S. The immunology of mucosal models of inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20(1): 495-549.
- [63] ZHANG Z, TANG Z, MA X, et al. Taok1 negatively regulates il-17-mediated signaling and inflammation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(8): 794-802.
- [64] ZHU L, YU Q, GAO P, et al. Taok1 positively regulates Tlr4-induced inflammatory responses by promoting Erk1/2 activation in macrophages [J]. *Mol Immunol*, 2020, 122: 124-31.
- [65] GEISSLER A, HAUN F, FRANK D O, et al. Apoptosis induced by the fungal pathogen gliotoxin requires a triple phosphorylation of Bim by JNK [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(10): 1317-29.
- [66] LEUNG K T, LI K K H, SUN S S M, et al. Activation of the jnk pathway promotes phosphorylation and degradation of BIM EL: a novel mechanism of chemoresistance in t-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(3): 544-51.
- [67] SEBBAGH M, RENVOIZÉ C, HAMELIN J, et al. Caspase-3-mediated cleavage of rock i induces mlc phosphorylation and apoptotic membrane blebbing [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(4): 346-52.
- [68] TOURNIER C, HESS P, YANG D D, et al. Requirement of jnk for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway [J]. *Science*, 2000, 288(5467): 870.
- [69] CHEUNG W L, AJIRO K, SAMEJIMA K, et al. Apoptotic phosphorylation of histone H2B is mediated by mammalian sterile twenty kinase [J]. *Cell*, 2003, 113(4): 507-17.
- [70] DE LA BARRE A E, ANGELOV D, MOLLA A, et al. The nterminus of histone H2B, but not that of histone h3 or its phosphorylation, is essential for chromosome condensation [J]. *EMBO J*, 2001, 20(22): 6383-93.
- [71] REYNOLDS C H, BETTS J C, BLACKSTOCK W P, et al. Phosphorylation sites on Tau identified by nanoelectrospray mass spectrometry [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(4): 1587-95.
- [72] ZHU S, PAN W, SHI P, et al. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through Traf3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(12): 2647-62.
- [73] MAUGERI-SACCÀ M, DE MARIA R. The Hippo pathway in normal development and cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 60-72.