

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01283

Hippo 信号通路转录效应因子 TAZ/YAP 对间充质干细胞分化的调控

门通, 朴善花, 滕春波

东北林业大学生命科学学院动物发育生物学研究室, 哈尔滨 150040

摘要: 间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)是一种多能性细胞,可分化为软骨细胞、脂肪细胞、肌细胞等不同世系细胞。一些世系特异性转录因子,如 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, RUNX2)、过氧化物增殖子激活型受体 γ (Peroxisome proliferator-activator receptor gamma, PPAR γ)、肌发生分化因子 1(Myogenic differentiation 1, MyoD)等在 MSCs 分别向成骨、脂肪和生肌细胞分化过程中具有关键的调控作用。近几年研究发现, Hippo 信号通路可通过其转录效应因子 TAZ (Tafazzin)/YAP(Yes-associated protein)对上述世系特异性转录因子进行调控,从而影响 MSCs 的分化方向。TAZ 与 RUNX2 结合可增强骨发生程序的执行并促进 MSCs 向成骨分化,而与 PPAR- γ 结合则会抑制 MSCs 向脂肪细胞方向分化。在 MSC 样细胞中, TAZ 异位表达会以一种 MyoD 依赖方式增加生肌基因表达并加速肌纤维生成。此外, BMP-2、TNF- α 、Eph-Ephrin 等信号通路,小分子药物(KR62980、TM-25659 等)以及机械刺激都可通过调控 Hippo 信号通路转录效应因子 TAZ/YAP 活性影响 MSCs 的命运决定。文章综述了哺乳动物 Hippo 信号通路的转导途径,转录效应因子 TAZ/YAP 与间充质世系特异性转录因子的作用机理,及与其他信号通路相互作用对 MSCs 分化的影响。

关键词: Hippo 信号通路; TAZ/YAP; 间充质干细胞; 分化; 组织再生

Regulation of differentiation of mesenchymal stem cells by the Hippo pathway effectors TAZ/YAP

MEN Tong, PIAO Shan-Hua, TENG Chun-Bo

Laboratory of Animal Developmental Biology, College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent cells which can differentiate into several distinct lineages, such as chondrocytes, adipocytes and myofibers. It has been reported that the lineage-specific transcriptional factors including Runt related transcription factor 2 (RUNX2), Peroxisome proliferator-activator receptor gamma (PPAR γ) and Myogenic differentiation 1 (MyoD) may play key regulatory roles among the differentiation of MSCs. Recently, researches have confirmed that the Hippo pathway impacts the differentiation fates of MSCs through regulating the activity of line-

收稿日期: 2013-05-06; 修回日期: 2013-07-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31272520)和黑龙江省自然科学基金项目(编号: C201215)资助

作者简介: 门通, 硕士研究生, 专业方向: 发育生物学。Tel: 0451-82191784; E-mail: tongmen1987@126.com

通讯作者: 滕春波, 博士, 教授, 研究方向: 发育生物学。E-mail: chunboteng@nefu.edu.cn

网络出版时间: 2013-9-12 0:56:54

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130912.0056.001.html>

age-specific transcription factors by the Hippo pathway effectors Tafazzin (TAZ) and/or Yes-associated protein (YAP). The interaction between TAZ and RUNX2 boosts the osteogenic processes and promotes MSCs differentiating into osteoblast lineage. However, PPAR γ binding to TAZ may inhibit the adipocytes differentiation, and thus overexpression of TAZ in mesenchymal stem cell-like cells increases the expression of myogenic genes and hastens myofiber formation through a MyoD-dependent manner. Moreover, other signaling pathways (such as BMP-2, TNF- α , Eph-Ephrin, etc.), small molecules (KR62980, TM-25659, etc.), and mechanistic stimuli can also affect the fate by regulating the activity of TAZ/YAP. In this review, we summarized the signaling pattern of Hippo pathway and the function mechanism of TAZ and/or YAP by enumerating their interaction to several lineage-specific transcriptional factors and relationship with other signal pathways during MSCs differentiation.

Keywords: Hippo signaling pathway; TAZ/YAP; mesenchymal stem cells; differentiation; tissue regeneration

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)是多能干细胞,可分化为软骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞等多个中胚层细胞世系^[1],在特定条件下也可分化为上皮和神经世系细胞^[2]。在病理条件下, MSCs能迁移到达损伤部位及肿瘤中,因此可作为位点特异性治疗的高效载体^[3]。间充质干细胞的强可塑性及在疾病治疗上的潜在价值使其成为未来医学中非常有应用前景的一群细胞。

间充质干细胞向不同世系分化受到多种细胞信号调控,如骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)信号和高水平Wnt信号都可促进MSCs向成骨细胞方向分化,而缺少BMP信号或Wnt信号则会抑制MSCs向成骨分化,而促进MSCs向脂肪分化^[4-6];血小板衍生生长因子BB (Platelet derived growth factor BB, PDGF-BB)、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β)、碱性成纤维生长因子 (Basic fibroblast growth factor, bFGF)信号可以促进MSCs向肌肉方向分化^[4,7-9]。近年研究发现, Hippo信号通路在MSC命运决定中具有关键作用。Hippo信号首先发现于果蝇,在动物中高度保守,主要调控干细胞自我更新、组织再生和器官大小^[10,11]。动物组织生长主要来自于干细胞及其后代细胞的增殖。对各种干细胞亚群Hippo信号通路活性检测发现, Hippo信号通路对干细胞生命机理有重要作用^[10,12,13]。本文综述了Hippo信号通路转录效应因子TAZ/YAP对间充质干细胞的调控,从而解析Hippo信号通路影响细胞命运决定的分子机制。

1 Hippo 信号通路简介

Hippo信号通路由一组保守的激酶构成。在哺乳动物中, Hippo信号由细胞表面配体Dchs1/2 (Dachous 1/2, 果蝇中为Ds)和相邻细胞表面受体Fat4(FAT tumor suppressor homolog 4, 果蝇中为Fat)结合,激活STE20 家族激酶MST1 和MST2(Mammalian sterile 20-like kinase 1/2, 果蝇中为Hpo)起始^[14,15]。在接头蛋白SAV1(Salvador 1, 果蝇中为Sav), MOBKL1A 和 MOBKL1B(Mps One Binder kinase activator-like 1, 果蝇为Mats)协助下, MST1/2 激酶磷酸化并激活NDR家族激酶LATS1 与LATS2(Large tumor suppressor 1/2, 果蝇中为Wts)。LATS1/2 激酶主要靶蛋白是转录调控因子TAZ 和YAP(Tafazzin/Yes-associated protein, 果蝇中为Yki)。磷酸化的TAZ/YAP与14-3-3 蛋白结合使其定位于细胞质^[16,17]。在人类中,TAZ与14-3-3 结合的关键氨基酸残基为丝氨酸89(鼠中为丝氨酸87),YAP为丝氨酸127(鼠中为丝氨酸112)。其他丝氨酸残基磷酸化也会影响TAZ/YAP的定位,并影响TAZ/YAP的转录活性^[18]。若LATS1/2 活性降低,TAZ/YAP不被磷酸化即进入细胞核,在细胞核中积累的TAZ/YAP可以与许多转录因子结合调控基因表达^[19]。

进入细胞核中的TAZ/YAP不能直接结合DNA,而是要依赖DNA结合因子执行其调节基因转录功能^[20]。TAZ/YAP不同亚型包含1~2个WW结构域(38~40个氨基酸残基结构域,包含两个色氨酸残基,能与含有PPXY(P:脯氨酸,X:任意氨基酸,Y:酪氨酸)保守序列的蛋白质专一相互作用)^[21]。TAZ/YAP可通

过WW结构域结合到其他转录因子的PPXY序列上。与TAZ/YAP结合的转录因子可能被激活,也可能被抑制^[22]。TAZ/YAP活性的最佳介导者是TEAD (TEA domain family member) 家族。该家族包括 4 个成员——TEAD1-4。TAZ/YAP结合到TEAD上引起细胞转化等TAZ/YAP的特征性作用,但TEAD蛋白结合到TAZ/YAP的N末端区域,而不是WW结构域^[23]。

2 Hippo 信号通路效应因子 TAZ/YAP 对骨细胞分化的调控

Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, RUNX2)是一种刺激成骨作用的基本转录因子,可通过其PPXY模体与TAZ的WW结构域结合。研究发现,TAZ与RUNX2 结合能强有力地促进骨发生程序的执行^[24]。将鼠骨髓来源MSCs中的TAZ敲低后在成骨条件培养,会出现钙沉积作用丧失,成骨细胞分化缺陷。在C2C12 细胞中敲除TAZ可抑制其分化为成骨细胞,而TAZ水平增加又会促进其向骨细胞分化^[13]。YAP在MSCs向骨细胞分化中的作用还未完全阐明。YAP含有一个SH3 结合结构域(是一段富含脯氨酸和疏水氨基酸残基的序列),可以直接与非受体酪氨酸激酶Src结合,而TAZ缺少这一SH3 结合结构域^[25]。有研究认为,YAP也可作为RUNX2 的共激活因子,核定位的YAP突变体能促进骨形成^[26]。然而,还有研究发现,YAP在应答于Src刺激时,可作为骨钙素启动子上RUNX2的共抑制因子发挥作用。YAP与RUNX2 的结合受到Src介导的YAP酪氨酸磷酸化促进,在人骨髓来源的MSCs中,抑制Src活性会刺激成骨细胞分化^[27]。因而,Hippo信号通路与酪氨酸激酶信号通路交叉对话在骨细胞分化中的作用还需进一步研究。

3 Hippo 信号通路效应因子 TAZ 对 MSCs 向脂肪细胞分化的调控

MSCs的另一个命运决定方向为向脂肪细胞分化,Hippo信号通路在这一过程发挥核心作用。在 3T3-L1 脂肪祖细胞或鼠骨髓来源MSCs中,敲低TAZ并在促脂肪生成条件培养,脂肪细胞形成增加,表明TAZ作为脂肪形成的负向调控因子发挥作用^[13,28]。过氧化物增殖子激活型受体 γ (Peroxisome prolifera-

tor-activator receptor gamma, PPAR γ)是核激素受体超家族成员,在脂肪形成过程中作为一个关键转录因子发挥功能。TAZ通过结合到PPAR γ 的PPXY模体上抑制PPAR γ 活性^[12,13,28]。在脂肪形成过程中YAP是否以相似方式发挥功能目前还未进行研究。有趣的是,MST1 和MST2 激酶可促进SAV1 与PPAR γ 结合,这种结合是由SAV1 的WW结构域与PPAR γ 的PPXY模体介导^[29]。在 3T3-L1 细胞中,SAV1 表达会稳定PPAR γ 蛋白水平,而SAV1 敲低会导致PPAR γ 水平降低。SAV1 与PPAR γ 结合可能阻断了PPAR γ 被泛素化通路元件接近,并阻止蛋白酶体对PPAR γ 的降解^[30]。事实上,SAV1 可能也与TAZ竞争结合PPAR γ ,因为这两个蛋白结合在同一个PPXY模体上。由于MST1/2 与SAV1 刺激LATS1/2 的活性,它们还可能通过促进TAZ磷酸化使其定位于细胞质,间接影响TAZ与PPAR γ 在细胞核中结合。SAV1 是否通过调控TAZ发挥功能目前还不清楚,但它在脂肪形成过程中的作用表明Hippo信号通路其他元件也参与了这一过程。

4 Hippo 信号通路效应因子 TAZ/YAP 对 MSCs 向肌细胞分化的调控

成体骨骼肌的再生主要通过肌卫星细胞增殖与分化完成,肌发生分化因子 1(Myogenic differentiation 1, MyoD)、肌肉调节因子 4(Muscle regulatory factor 4, Mrf4)以及myogenin等转录因子在肌卫星细胞分化中起作用^[31]。研究发现,除肌卫星细胞外,存在于成体许多部位中的MSCs也能支持骨骼肌再生^[32]。在肌卫星细胞中,异位过表达TAZ会以一种MyoD依赖性方式增强生肌基因表达并加速肌纤维的形成,而TAZ敲低会延迟生肌分化^[33]。与此类似,在MSC样细胞中,TAZ与MyoD共表达会加快MyoD诱导的生肌性分化。进一步研究显示,在MSC样细胞和成肌细胞中,TAZ通过WW结构域与MyoD相互作用,增强MyoD与myogenin基因启动子结合,激活myogenin和MCK基因转录,诱导肌细胞终末分化的发生^[32,34]。

作为TAZ旁系同源类似物,YAP在维持成肌细胞增殖与干细胞特性方面表现出重要作用。在C2C12 成肌细胞中表达人YAP-Ser127Ala突变体使细胞核定

位的YAP水平增加,可以促进该细胞增殖并抑制它们分化^[35]。

5 Hippo 信号通路转录效应因子 TAZ/YAP 与其他信号交叉对话指导 MSCs 命运

除直接控制RUNX2、PPAR γ 和MyoD的活性,TAZ和YAP也可能通过调控Wnt信号通路指导MSCs命运。MSCs的自我更新被外源性Wnts所增强,Wnts的关键辅助受体LRP5 过表达会促进MSCs增殖^[36,5]。Wnt通路激活则会抑制脂肪形成并在软骨形成中具有关键性作用^[37,38]。因而,Wnt信号的严格控制对MSCs命运决定以及分化的精确进行非常必要。TAZ和YAP能够通过控制DVL磷酸化和 β -catenin蛋白进核从而调控Wnt信号强度,Hippo通路可能在协调Wnt信号方面发挥关键性作用^[39]。

TGF家族信号分子也能通过影响TAZ功能而在MSCs中起作用。例如,BMP-2 是骨发生诱导者,它可引起成骨细胞中TAZ表达水平增加^[40,41]。骨髓基质细胞迁移进入损伤骨中与高水平TGF β 促进骨折愈合等过程相关。TGF β 也在骨髓基质细胞中诱导TAZ表达,这是骨折修复所需要的^[42]。

肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)也具有影响TAZ表达的潜能。在人脂肪来源MSCs中,TNF- α 可刺激NF- κ B p65 转录因子表达,随后该转录因子募集到TAZ启动子区域促进TAZ表达,从而促进成骨分化^[43]。然而,TNF- α 通常被认为是成

骨分化的负向调控因子。有研究发现,来自骨髓瘤细胞的分泌性TNF- α 可降低TAZ在MSCs中的水平^[44,45]。因此,TNF- α 与TAZ/YAP相互作用在MSCs分化中的关系和作用还有待深入探索。

Eph-Ephrin信号也可通过影响TAZ指导MSCs命运。Ephrin结合到受体Eph上激活双向信号转导。在骨髓基质细胞中,TAZ能与NHERF1(Solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 3 regulator 1)、PTPN13(Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 13)和Ephrin-B1 一起构成复合体。用可溶性EphB2-Fc激活Ephrin-B1 信号转导降低了TAZ上 14-3-3 蛋白结合位点的磷酸化程度,使TAZ更多定位于细胞核中。用外源性EphB2-Fc处理骨髓基质细胞会导致锌指转录因子osterix表达增加,而osterix活性会被RUNX2 所增强。TAZ敲低会逆转EphB2-Fc处理效应,暗示Ephrin-B1 信号通过控制TAZ定位与活性介导成骨细胞分化^[46]。

6 小分子药物与机械刺激通过影响 TAZ/YAP 的细胞核定位对 MSCs 命运的调控

目前研究发现,在 MSCs 中改变 TAZ 亚细胞定

表 1 Hippo 信号通路转录效应因子 TAZ/YAP 对 MSCs 命运决定的调控

| MSCs 分化命运 | 与 TAZ/YAP 结合的 关键转录因子 | 作用机制 |
|-----------|-------------------------|--|
| 成骨分化 | RUNX2 | TAZ/YAP 作为转录促进因子,通过 WW 结构域与 RUNX2 PPXY 模体结合,激活 Osteocalcin 等骨生成基因表达,促进 MSCs 向成骨细胞分化。 |
| 脂肪分化 | PPAR γ | TAZ 作为转录抑制因子,通过 WW 结构域与 PPAR γ 的 PPXY 模体结合,抑制 aP2 等促脂肪形成基因表达,抑制 MSCs 向脂肪细胞方向分化。 |
| 成肌分化 | MyoD | TAZ 通过 WW 结构域与 MyoD 相互作用,增强 MyoD 与 myogenin 基因启动子结合,激活 myogenin 和 MCK 表达,促进成肌分化。 |

表 2 Hippo 通路转录效应因子 TAZ/YAP 与其他信号交叉对话在 MSCs 命运决定中的作用

| 与 TAZ/YAP 交叉 对话的信号通路 | 作用机制 |
|-------------------------|---|
| Wnt/ β -catenin | TAZ 和 YAP 通过控制 DVL 磷酸化和 β -catenin 蛋白进核以调控 Wnt 信号强度。 |
| TGF β 家族 | BMP-2 可引起成骨细胞中 TAZ 表达水平增加;TGF β 在骨髓基质细胞中诱导 TAZ 表达。 |
| TNF- α | TNF- α 可刺激人脂肪来源 MSCs 中 NF- κ B p65 表达,该转录因子随后募集到 TAZ 启动子区促进 TAZ 表 |

Eph-Ephrin

达;然而,骨髓瘤细胞的分泌性 TNF- α 可降低 MSCs 中 TAZ 水平。

Ephrin-B1 信号激活降低了 TAZ 上 14-3-3 蛋白结合位点的磷酸化程度,使 TAZ 定位于细胞核中,使转录因子 osterix 表达增加,促进成骨分化。

位能够改变细胞命运。小分子 TM-25659 和 KR62980 能影响 TAZ 定位并被成功用来操纵 MSCs 命运^[47]。KR62980 是在筛选 PPAR γ 拮抗剂中被鉴定出来,随后发现它可使前脂肪细胞中 TAZ 核定位水平增加,增加的核 TAZ 结合到 PPAR γ 上抑制脂肪形成^[48]。TM-25659 是在 3T3-L1 中筛选 TAZ 定位强化因子发现的。TM-25659 处理的前脂肪细胞表现为 PPAR γ 活性降低,脂肪形成下降。TM-25659 处理的 C3H10T1/2(鼠胚胎间充质干细胞系)也会促进 TAZ 细胞核积累,导致 RUNX2 活性增加以及成骨细胞分化。TM-25659 在活体内的作用也被检测。当用 TM-25659 处理饲喂高脂膳食的小鼠后,小鼠表现出脂肪增益下降及骨损失减少。另外,给骨质损失模型鼠口服 TM-25659,部分恢复了骨矿物质密度,成骨作用增加^[47]。因此,对 Hippo 信号通路效应因子进行小分子操纵可能成为控制 MSCs 命运的一种有前途的方法。

MSCs 命运受到机械性刺激的强烈影响。人 MSCs 如果在一个表面上粘附,平铺以及伸展就会向成骨方向分化,而那些未伸展的周围细胞则倾向于形成脂肪细胞。这种对 MSCs 命运决定起作用的机械诱导

受到 RhoA 及其效应因子 Rho 激酶(ROCK)的活性支配。RhoA 失活可驱使 MSCs 向成骨方向分化,而 RhoA 组成型激活则支持脂肪形成^[6]。TAZ 与 YAP 活性都受到相似的机械性感知机制控制,该机制使机械信号转导为细胞内信号影响细胞命运。离体敲除 MSCs 中 TAZ 和 YAP 能抑制其在一种坚硬细胞外基质上的成骨作用,促进脂肪形成;而在 MSCs 中 YAP 核定位突变体可促进成骨作用,并不受机械刺激的影响,表明机械信号指导细胞命运需要 TAZ 和 YAP^[49,50]。到目前为止,能直接感知细胞外机械性刺激的蛋白所知甚少,因而机械刺激以何种机制被传输到 TAZ 和 YAP 仍不明确,对这种信号传导机制的研究可使我们更好地了解对 MSC 命运决定机制的调控。

7 结语与展望

MSCs 是一种多能性干细胞,可以分化形成骨、软骨、肌腱、骨髓基质、脂肪细胞、真皮、肌肉、连接性组织等。MSCs 受到多种内源分子和外源因子协同调控从而决定其分化命运^[4,13,32]。近年研究已揭示 Hippo 信号通路转录效应因子 TAZ/YAP 在心脏、

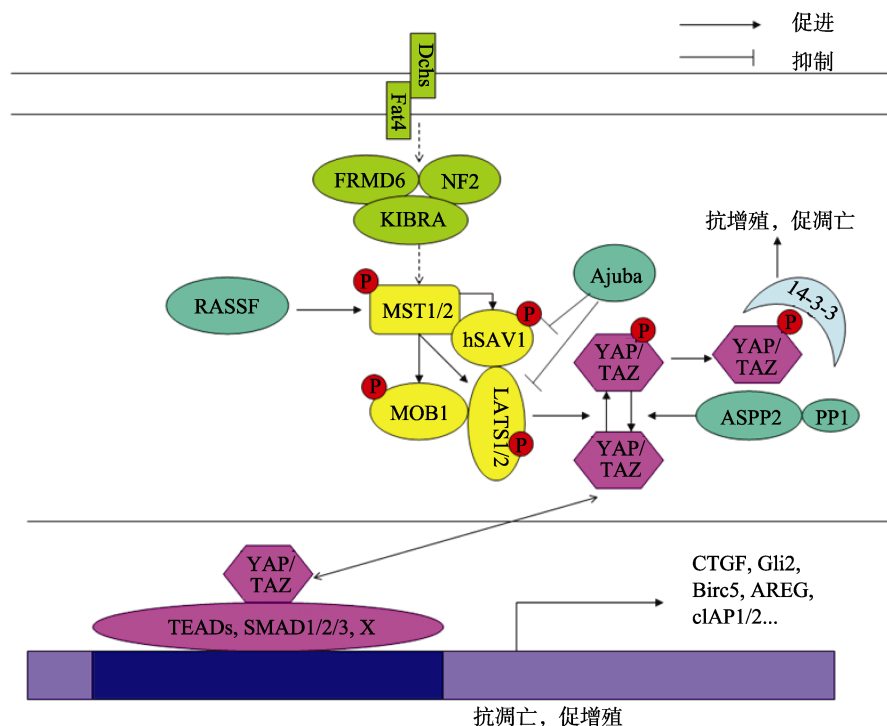


图 1 Hippo 信号通路传导模式图

肝脏、肺脏、肾脏、皮肤和脑等多种组织发育及细胞增殖分化中都具有关键性作用^[10,16]。在MSCs中, Hippo信号通路转录效应因子TAZ/YAP的激活或抑制对间充质干细胞命运决定具有关键性调控作用。在离体条件下, 对间充质干细胞中TAZ/YAP细胞核定位或活性的调控, 可以使MSCs向我们需要的细胞类型分化达到治疗一些退行性疾病或修复组织损伤的目的^[3,13,47]。

Hippo信号通路对MSCs命运调控的另一研究热点是Hippo信号通路转录效应因子TAZ/YAP与其他信号通路之间的交叉对话, 例如BMP、TNF信号均可在不同来源的MSCs中提高TAZ活性以促进成骨作用。除此之外, 也有研究表明, TGFβ、Wnt、Notch以及G蛋白偶联受体信号通路与Hippo信号通路都存在频繁的交叉对话^[51,52]。研究上述信号通路与Hippo信号转录效应因子TAZ/YAP在MSCs命运决定和增殖分化中的关系对于明晰Hippo信号通路调控MSCs的机制及未来相关疾病治疗具有重要意义。

参考文献(References):

- [1] Owen M, Friedenstien AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp*, 1988, 136(1): 42–60. [\[DOI\]](#)
- [2] Caplan A, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med*, 2001, 7(6): 259–264. [\[DOI\]](#)
- [3] Chen Y, Shao JZ, Xiang LX, Dong XJ, Zhang GR. Mesenchymal stem cells: a promising candidate in regenerative medicine. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(5): 815–820. [\[DOI\]](#)
- [4] Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641–650. [\[DOI\]](#)
- [5] Baksh D, Boland GM, Tuan RS. Cross-talk between Wnt signaling pathways in human mesenchymal stem cells leads to functional antagonism during osteogenic differentiation. *J Cell Biochem*, 2007, 101(5): 1109–1124. [\[DOI\]](#)
- [6] McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, Bhadriraju K, Chen CS. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 483–495. [\[DOI\]](#)
- [7] Wu R, Liu G, Bharadwaj S, Zhang Y. Isolation and myogenic differentiation of mesenchymal stem cells for urologic tissue engineering. *Methods Mol Biol*, 2013, 1001(1): 65–80. [\[DOI\]](#)
- [8] Beier JP, Bitto FF, Lange C, Klumpp D, Arkudas A, Bleiziffer O, Boos AM, Horch RE, Kneser U. Myogenic differentiation of mesenchymal stem cells co-cultured with primary myoblasts. *Cell Biol Int*, 2011, 35(4): 397–406. [\[DOI\]](#)

- [9] Lee KD. Applications of mesenchymal stem cells: an updated review. *Chang Gung Med J*, 2008, 31(3): 228–236. [\[DOI\]](#)
- [10] Ramos A and Camargo FD. The Hippo signaling pathway and stem cell biology. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(7): 339–346. [\[DOI\]](#)
- [11] Zhao B, Tumaneng K, Guan KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 877–883. [\[DOI\]](#)
- [12] Byun MR, Jeong H, Bae SJ, Kim AR, Hwang ES, Hong JH. TAZ is required for the osteogenic and anti-adipogenic activities of kaempferol. *Bone*, 2012, 50(1): 364–372. [\[DOI\]](#)
- [13] Hong JH, Hwang ES, McManus MT, Amsterdam A, Tian Y, Kalmukova R, Mueller E, Benjamin T, Spiegelman BM, Sharp PA, Hopkins N, Yaffe MB. TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation. *Science*, 2005, 309(5737): 1074–1078. [\[DOI\]](#)
- [14] Zhao B, Lei QY, Guan KL. The Hippo-YAP pathway: new connections between regulation of organ size and cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(6): 638–646. [\[DOI\]](#)
- [15] Mao YP, Mulvaney J, Zakaria S, Yu T, Morgan KM, Allen S, Basson MA, Francis-West P, Irvine KD. Characterization of a *Dchs1* mutant mouse reveals requirements for Dchs1-Fat4 signaling during mammalian development. *Development*, 2011, 138(5): 947–957. [\[DOI\]](#)
- [16] Zhao B, Li L, Lei QY, Guan KL. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis. *Genes Dev*, 2010, 24(9): 862–874. [\[DOI\]](#)
- [17] 许传铭, 万福生. 哺乳动物Hippo信号通路: 肿瘤治疗的新靶. *遗传*, 2012, 34(3): 269–280. [\[DOI\]](#)
- [18] Kanai F, Marignani PA, Sarbassova D, Yagi R, Hall RA, Donowitz M, Hisaminato A, Fujiwara T, Ito Y, Cantley LC, Yaffe MB. TAZ: a novel transcriptional co-activator regulated by interactions with 14-3-3 and PDZ domain proteins. *EMBO J*, 2000, 19(24): 6778–6791. [\[DOI\]](#)
- [19] Zhao B, Wei XM, Li WQ, Udan RS, Yang Q, Kim J, Xie J, Ikenoue T, Yu JD, Li L, Zheng P, Ye KQ, Chinnaiyan A, Halder G, Lai ZC, Guan KL. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2747–2761. [\[DOI\]](#)
- [20] Hong WJ, Guan KL. The YAP and TAZ transcription co-activators: Key downstream effectors of the mammalian Hippo pathway. *Seminars Cell Dev Biol*, 2012, 23(7): 785–793. [\[DOI\]](#)
- [21] Bork P, Sudol M. The WW domain: a signalling site in dystrophin. *Trends Biochem Sci*, 1994, 19(12): 531–533. [\[DOI\]](#)
- [22] Sudol M, Bork P, Einbond A, Kastury K, Druck T, Negrini M, Huebner K, Lehman D. Characterization of the mammalian YAP (Yes-associated protein) gene and its role in defining a novel protein module, the WW domain. *J Biol Chem*, 1995, 270(24): 14733–14741. [\[DOI\]](#)
- [23] Pobbati AV, Hong W. Emerging roles of TEAD transcription factors and its coactivators in cancers. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(5): 390–398. [\[DOI\]](#)
- [24] Cui CB, Cooper LF, Yang XL, Karsenty G, Aukhil I. Transcriptional coactivation of bone-specific transcription factor Cbfa1 by TAZ. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(3): 1004–1013. [\[DOI\]](#)
- [25] Sudol M. Yes-associated protein (YAP65) is a proline-rich phosphoprotein that binds to the SH3 domain of the Yes proto-oncogene product. *Oncogene*, 1994, 9(8): 2145–2152. [\[DOI\]](#)
- [26] Id Boufker H, Lagneaux L, Najar M, Piccart M, Ghanem G, Body JJ, Journé F. The Src inhibitor dasatinib accelerates the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells into osteoblasts. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 298. [\[DOI\]](#)
- [27] Yagi R, Chen LF, Shigesada K, Murakami Y, Ito Y. A WW domain-containing yes-associated protein (YAP) is a novel transcriptional co-activator. *EMBO J*, 1999, 18(9): 2551–2562. [\[DOI\]](#)
- [28] He Q, Huang HY, Zhang YY, Li X, Qian SW, Tang QQ. TAZ is downregulated by dexamethasone during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(3): 573–577. [\[DOI\]](#)
- [29] Park BH, Kim DS, Won GW, Jeon HJ, Oh BC, Lee Y, Kim EG, Lee YH. Mammalian ste20-like kinase and SAV1 promote 3T3-L1 adipocyte differentiation by activation of PPAR γ . *PLoS ONE*, 2012, 7(1): e30983. [\[DOI\]](#)
- [30] Genini D, Catapano CV. Control of peroxisome proliferator-activated receptor fate by the ubiquitin-proteasome system. *J Recept Signal Transduct Res*, 2006, 26(5-6): 679–692. [\[DOI\]](#)
- [31] Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 11–19. [\[DOI\]](#)
- [32] Grabowska I, Streminska W, Janczyk-Ilach K, Machaj EK, Pojda Z, Hoser G, Kawiak J, Moraczewski J, Ciemerych MA, Brzoska E. Myogenic potential of mesenchymal stem cells - the case of adhesive fraction of human umbilical cord blood cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2013, 8(1): 82–

90. [\[DOI\]](#)
- [33] Jeong H, Bae SJ, An SY, Byun MR, Hwang JH, Yaffe MB, Hong JH, Hwang ES. TAZ as a novel enhancer of MyoD-mediated myogenic differentiation. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3310–3320. [\[DOI\]](#)
- [34] Nejigane S, Haramoto Y, Okuno M, Takahashi S, Asashima M. The transcriptional coactivators Yap and TAZ are expressed during early *Xenopus* development. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(1): 121–126. [\[DOI\]](#)
- [35] Watt KI, Judson R, Medlow P, Reid K, Kurth TB, Burniston JG, Ratkevicius A, De Bari C, Wackerhage H. Yap is a novel regulator of C2C12 myogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(4): 619–624. [\[DOI\]](#)
- [36] Boland GM, Perkins G, Hall DJ, Tuan RS. Wnt 3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2004, 93(6): 1210–1230. [\[DOI\]](#)
- [37] Moldes M, Zuo Y, Morrison RF, Silva D, Park BH, Liu J, Farmer SR. Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma suppresses Wnt/beta-catenin signalling during adipogenesis. *Biochem J*, 2003, 376(Pt 3): 607–613. [\[DOI\]](#)
- [38] Hartmann C, Tabin CJ. Dual roles of Wnt signaling during chondrogenesis in the chicken limb. *Development*, 2000, 127(14): 3141–3159. [\[DOI\]](#)
- [39] Varelas X, Miller BW, Sopko R, Song SY, Gregorieff A, Fellouse FA, Sakuma R, Pawson T, Hunziker W, McNeill H, Wrana JL, Attisano L. The Hippo pathway regulates Wnt/ β -catenin signaling. *Dev Cell*, 2010, 18(4): 579–591. [\[DOI\]](#)
- [40] Zhao LM, Jiang S, Hantash BM. Transforming growth factor β 1 induces osteogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(2): 725–733. [\[DOI\]](#)
- [41] Varelas X, Sakuma R, Samavarchi-Tehrani P, Peerani R, Rao BM, Dembowy J, Yaffe MB, Zandstra PW, Wrana JL. TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7): 837–848. [\[DOI\]](#)
- [42] Zimmermann G, Henle P, Küsswetter M, Moghaddam A, Wentzensen A, Richter W, Weiss S. TGF- β 1 as a marker of delayed fracture healing. *Bone*, 2005, 36(5): 779–785. [\[DOI\]](#)
- [43] Cho HH, Shin KK, Kim YJ, Song JS, Kim JM, Bae YC, Kim CD, Jung JS. NF- κ B activation stimulates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue by increasing TAZ expression. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 168–177. [\[DOI\]](#)
- [44] Gilbert L, He XF, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*, 2000, 141(11): 3956–3964. [\[DOI\]](#)
- [45] Li BZ, Shi MX, Li J, Zhang HB, Chen B, Chen L, Gao WB, Giuliani N, Zhao RC. Elevated tumor necrosis factor-suppresses TAZ expression and impairs osteogenic potential of Flk-1⁺ mesenchymal stem cells in patients with multiple myeloma. *Stem Cells Dev*, 2007, 16(6): 921–930. [\[DOI\]](#)
- [46] Xing WR, Kim J, Wergedal J, Chen ST, Mohan S. Ephrin B1 regulates bone marrow stromal cell differentiation and bone formation by influencing TAZ transactivation via complex formation with NHERF1. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(3): 711–721. [\[DOI\]](#)
- [47] Jang EJ, Jeong H, Kang JO, Kim NJ, Kim MS, Choi SH, Yoo SE, Hong JH, Bae MA, Hwang ES. TM-25659 enhances osteogenic differentiation and suppresses adipogenic differentiation by modulating the transcriptional co-activator TAZ. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1584–1594. [\[DOI\]](#)
- [48] Jung H, Lee MS, Jang EJ, Ahn JH, Kang NS, Yoo SE, Bae MA, Hong JH, Hwang ES. Augmentation of PPAR γ -TAZ interaction contributes to the anti-adipogenic activity of KR62980. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(10): 1323–1329. [\[DOI\]](#)
- [49] Dupont S, Morsut L, Aragona M, Enzo E, Giulitti S, Cordenonsi M, Zanconato F, Le Digabel J, Forcato M, Bicciato S, Elvassore N, Piccolo S. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 2011, 474(7350): 179–183. [\[DOI\]](#)
- [50] Wada K I, Itoga K, Okano T, Yonemura S, Sasaki H. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers. *Development*, 2011, 138(18): 3907–3914. [\[DOI\]](#)
- [51] Mauviel A, Nallet-Staub F, Varelas X. Integrating developmental signals: a Hippo in the (path)way. *Oncogene*, 2012, 31(14): 1743–1756. [\[DOI\]](#)
- [52] Regué L, Mou F, Avruch J. G protein-coupled receptors engage the mammalian Hippo pathway through F-actin: F-Actin, assembled in response to Galphai2/13 induced RhoA-GTP, promotes dephosphorylation and activation of the YAP oncogene. *BioEssays*, 2013, 35(5): 430–435. [\[DOI\]](#)

•综合信息•

《猪、鸡重要经济性状遗传的分子机制》

作者: 李宁

ISBN: 9787030381897 定价: 150 开本: 16 装帧: 圆脊精装 页码: 424 初版时间: 9/1/2013

内容介绍

《猪、鸡重要经济性状遗传的分子机制》介绍了 973 计划项目“猪、鸡重要经济性状遗传的分子机制”的研究成果。内容包括:猪、鸡生长发育的功能基因组,猪、鸡品质性状形成的分子机制,繁殖性状形成的遗传机制,抗病和抗逆基因的克隆分析,重要复杂性状的比较基因组,表观遗传和 miRNA 影响性状形成的机制,以及猪、鸡重要经济性状的分子改良。这些重大科学问题的阐释和相关功能基因组学等技术的建立,将为我国农业动物的高产、优质、高效发展提供遗传理论和高新技术。

购书指南:

学士书店: <http://www.xueshi.com.cn>

科学出版社 科学销售中心

联系人: 周文宇 E-mail: zhouwenyu@mail.sciencep.com