

# Hippo 信号通路：器官大小与组织稳态调控器

张雷<sup>1</sup>, 袁增强<sup>2</sup>, 周大旺<sup>3</sup>, 赵斌<sup>4</sup>

1. 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 细胞信号网络协同创新中心, 上海 200031;
2. 军事医学科学院, 基础医学研究所, 北京 100850;
3. 厦门大学生命科学学院, 细胞信号网络协同创新中心, 厦门 361102;
4. 浙江大学生命科学研究院, 细胞信号网络协同创新中心, 杭州 310058

复杂机体如何控制器官大小是发育生物学最基本问题之一, 其调控机制的解析也是生命科学领域长期存在的一大难题。Hippo 信号通路是 21 世纪初利用果蝇遗传学研究发现并命名的, 它可以通过调控细胞增殖、凋亡和干细胞的自我更新与分化, 在器官大小决定、组织稳态维持与重塑等生命活动过程中发挥关键作用。由于 Hippo 信号通路在物种间高度保守, 它的发现为人们研究生物个体器官发育大小及再生的调控机制提供了可能, 这是利用果蝇遗传学研究解决重大科学问题的又一个经典范例。在过去的十几年中, 针对 Hippo 信号通路的研究逐渐成为国际上又一新兴的研究热点。

在 Hippo 信号通路的发现与发展过程中, 华人科学家为此做出了不可或缺贡献。近年来, 随着我国生命科学领域投入的不断加大, 中国科学院和各高校陆续引进了一批在 Hippo 信号通路研究领域取得了突出成绩的年轻科学家。他们在国内建立了多个从事 Hippo 信号通路研究的实验室, 在器官发育大小与再生的信号网络研究、关键靶点的发现和疾病模型的建立等方面具备非常扎实的研究基础和领先的科研实力。2011 年, 为进一步推动我国 Hippo 信号通路研究的交流与合作, “中国 Hippo 协同创新团队”正式成立, 通过定期举办 Hippo 专题会议和学术交流的方式促进优势互补和有机协作, 实现资源和理论共享, 提升我国在 Hippo 信号通路的研究水平, 形成一支从事器官大小调控与再生机制研究的国际顶尖队伍。为了向广大读者展示 Hippo 信号通路的国内外最新研究进展, 本团队应《遗传》编辑部邀请, 组织出版了“Hippo 信号通路：器官大小与组织稳态调控器”专刊。

由于篇幅有限, 本期专刊精选了 12 篇综述和 1 篇研究报告, 由 20 多位近年来活跃在 Hippo 信号通路研究领域的专家学者共同撰写完成。本期专刊的前 3 篇综述着重介绍了 Hippo 信号通路的发现和发展历程, 分别阐述了 Hippo 通路在果蝇、哺乳动物以及植物中的分子机制及研究进展。其中, 孙书国等撰写的“Hippo 信号通路在果蝇遗传学研究中的发现与扩展”一文主要介绍了果蝇遗传学研究中 Hippo 信号通路的发现与扩展过程(详见本期 537~545 页)。文章以时间顺序, 详细地讲述了 Hippo 信号通路在以果蝇为模式生物的研究中经历的三大阶段: 核心因子的鉴定、调控机制的研究以及生理学功能的发现, 同时也对 Hippo 信号通路未来的研究方向进行了展望。吉新彦等撰写的“哺乳动物 Hippo 信号通路分子机制研究进展”一文则介绍了哺乳动物中 Hippo 信号通路的分子机制(详见本期 546~567 页)。文章介绍了哺乳动物中 Hippo 信号通路的激酶反应链及其上游信号, 并详细阐述了 Hippo 信号通路对其关键效应分子 YAP 的调控机制以及 YAP 调控基因转录的分子机制。张平等撰写的“植物 Hippo 信号通路研究进展”一文则着重介绍了影响植物器官大小的 Hippo 信号通路(详见本期 568~575 页)。文章回顾了植物中已经发现的两个 Hippo 信号通路核心蛋白——Ste20/Hippo 同源蛋白 SIK1 与 MOB1/Mats 同源蛋白 MOB1 近 10 余年来的研究进展, 并对植物中 Hippo 信号通路未来的研究进行了展望。

近几年, Hippo 信号通路的研究主流已由最初的筛选核心调控因子逐渐转变为功能学研究, 主要包括 Hippo 信号通路对胚胎干细胞发育、器官发育

与再生、免疫反应及肿瘤发生发展的调控作用。越来越多的研究表明, Hippo 信号通路在人体各大器官的发育及癌变过程中都发挥着举足轻重的作用。本期专刊收录了 8 篇关于 Hippo 信号通路在不同器官及系统中发挥调控功能的综述, 分别总结了 Hippo 信号通路在心血管、肠道、肺、肝脏、乳腺、神经系统及免疫系统中的最新研究进展。其中, 王永煜等撰写的“Hippo 信号通路在心血管发育及疾病调控”一文综述了 Hippo 信号通路对心血管系统发育和疾病调控的相关研究及最新进展(详见本期 576~587 页)。顾远等撰写的“Hippo 信号通路在肠道稳态、再生及癌变过程中的作用及机制”一文总结了近年来肠道领域中 Hippo 信号通路的研究进展(详见本期 588~596 页)。文章重点阐述了 Hippo 信号在肠稳态、再生与癌变过程中的作用, 并在此基础上展望了肠道中 Hippo 信号通路研究的前景及潜在的临床价值。付思玲等撰写的“Hippo 信号通路在肺发育、再生和疾病中的功能”一文介绍了 Hippo 信号通路在肺生长发育中的功能及其与肺纤维化、肺癌的关系, 并进一步分析了 Hippo 信号通路在肺泡力学和肺泡相关免疫研究过程中潜在的功能(详见本期 597~606 页)。李玉席等撰写的“Hippo 信号通路在肝脏稳态调控及疾病发生”一文综述了 Hippo 信号通路在肝脏发育、肝细胞命运、肝癌发生发展、肝脏再生和肝细胞死亡等过程中发挥的重要作用, 为肝脏发育研究和肝脏相关疾病的治疗提出了新的思路和策略(详见本期 607~616 页)。姚传波等撰写的“Hippo 信号通路在乳腺癌中的调控机制及作用”一文总结了 Hippo-TAZ/YAP 的调控机制和调节信号, 阐述了 Hippo-TAZ/YAP 信号通路异常在乳腺癌发生发展中的作用, 并讨论了其在人类乳腺癌中作为治疗靶点的临床策略(详见本期 617~629 页)。包笑妹等撰写的“Hippo/YAP 信号通路在神经系统中的作用及机制研究进展”一文总结了 Hippo 信号通路在神经干细胞增殖分化、神经元前体细胞增殖、胶质细胞分化、激活、髓鞘化发育以及神经系统疾病的发生发展等方面的最新研究进展(详见本期 630~641 页)。周欣等撰写的“MST1/2 调控先天免疫的功能和机制”及余淑娟等撰写的“Hippo 信号

通路调控免疫细胞的功能”两篇文章分别总结了 Hippo 信号通路中核心激酶 MST1/2 在免疫系统中的调控作用。前者侧重于天然免疫, 主要介绍 MST1/2 在天然免疫过程中调控巨噬细胞对病原菌或病毒的免疫应答的机制(详见本期 642~649 页)。后者则侧重获得性免疫, 主要阐述了 MST1/2 对 T 淋巴细胞的发育、分化、活化和迁移等方面的调控(详见本期 650~658 页)。

由于 Hippo 信号通路与人体中各种肿瘤的发生发展密切相关, 针对它的靶向治疗是未来癌症精准治疗的重要方向。为此, 解析 Hippo 信号通路中各核心蛋白的结构、寻找相应的靶向分子及抑制剂成为 Hippo 领域研究的一大热门。在此, 胡立桥等撰写的“Hippo 信号通路结构生物学研究进展”一文总结了目前已知的 Hippo 信号通路中各蛋白成员的结构信息。文章从结构生物学角度对 Hippo 通路中信号的转导与调控机制进行了分析, 并对已有的 Hippo 信号通路靶向小分子及多肽抑制剂进行了梳理, 为未来的研究及靶向治疗提供了依据(详见本期 659~674 页)。

在 Hippo 信号通路中, YAP 作为介导上游信号的重要效应因子发挥着关键的作用。多年来, 对于 YAP 蛋白修饰及调控的研究从未停止。在本期“研究报告”栏目中, 杨阳露等撰写的“YAP 蛋白 T425A 位点突变对 YAP 功能的影响”一文通过磷酸化位点预测方式, 找到了调控 Yap 进出核及转录活性的 T425 位点, 并在细胞水平上验证了 T425A 突变对 YAP 引起的细胞迁移的抑制作用(详见本期 675~682 页)。这一新发现丰富了 Hippo 信号通路的调节机理, 为 YAP 蛋白的调控机理研究提供了新的思路。

总之, 本期专刊收录的文章涵盖了国内从事 Hippo 信号通路研究的许多专家学者对该领域研究成果的理解和认识, 全面展示了该领域最新的研究进展及发展方向。希望本期专刊能为从事相关研究的科研人员提供参考, 对开展后续的研究工作有所助益。当然, 一切基础研究都旨在有朝一日能真正造福于人类, 我们也希望 Hippo 信号通路的研究成果能从实验室走向临床, 真正为肿瘤及相关疾病的治疗做出贡献。