

Hippo 信号通路 通过调控 Skp2 活性从而抑制细胞多倍体产生及肝癌发生

Hippo Signaling Suppresses Cell Ploidy and Tumorigenesis through Skp2

Shihao Zhang, Qinghua Chen, Qingxu Liu, Yuxi Li, Xiufeng Sun, Lixin Hong, Suyuan Ji, Chengyan Liu, Jing Geng, Weiji Zhang, Zhonglei Lu, Zhen-Yu Yin, Yuanyuan Zeng, Kwang-Huei Lin, Qiao Wu, Qiyuan Li, Keiko Nakayama, Keiich I. Nakayama, Xianming Deng, Randy L. Johnson, Liang Zhu, Daming Gao, Lanfen Chen*, and Dawang Zhou*



陈兰芬，厦门大学生命科学学院教授、博士生导师。

美国爱因斯坦医学院博士。入选中组部青年千人计划，国家优秀青年科学基金获得者和福建省“闽江学者”特聘教授。主要从事 Hippo 信号通路在免疫系统调节和免疫相关疾病发生发展中作用的研究。



周大旺，厦门大学生命科学学院院长，教授、博士生导师。

美国爱因斯坦医学院博士。入选首批中组部青年千人计划，“长江学者”特聘教授、国家杰出青年基金获得者和国家重点研发计划项目首席科学家。主要从事 Hippo 信号通路在组织稳态维持和疾病发生中的功能机制研究。

文章简介

在这项研究中，课题组揭示了 Hippo 信号通路在限制肝脏细胞的染色体由两倍体向多倍/非整倍体转变过程中起关键作用，该机制异常将导致基因组不稳定继而诱发肝癌的发生发展。课题组通过对 Hippo 信号通路重要成员 (WW45, Mst1/2, Lats1/2) 肝脏特异性敲除和过表达 Hippo 信号通路下游靶基因 YAP 的小鼠肝细胞进行流式分析发现，在肝脏中 Hippo 信号通路缺失会导致多倍/异倍体细胞比例显著增加，这些细胞进一步发生不正常的分裂造成基因组不稳定性。之前细胞水平研究发现 Hippo 通路的 Lats1/2 激酶通过稳定 p53 水平来抑制多倍体产生。本研究发现 Hippo 信号通路在肝脏中缺失，p53 水平不但没有下降反而表达水平的明显上调。尽管 p53 大量上升，但其并不能阻断多倍体细胞产生和抑制其分裂这一现象的发生。

深入研究发现，Hippo 信号通路下游效应分子 YAP 通过 AKT-Skp2 信号促进二倍体细胞向多倍体转化及多倍体细胞的生长增殖。YAP 可以强烈的诱导乙酰转移酶 p300 对 E3 泛素连接酶 Skp2 的乙酰化，后者的乙酰化形式在细胞质中定位，造成其核内底物周期蛋白依赖性激酶

抑制蛋白 P27 在核内大量累积，导致细胞有丝分裂阻滞并成为多倍体。另一方面，胞质中的 Skp2 大量降解促凋亡因子 FoxO1/3，使多倍体细胞持续分裂，基因组不稳定，最终导致肿瘤发生。对人类肝癌样品的分析验证了以上结论，YAP 的激活与 Skp2 乙酰化增强及 FoxO1 的下调有显著的相关性，并且 YAP 的入核与 Skp2 的出核也同时与肿瘤发展程度和不良预后成正相关。

本研究阐明了 Hippo 信号缺失及 YAP 激活促进多倍体细胞产生及增殖作为肝癌发生发展中的一个重要机制，为肝癌诊疗提供了新的策略。

工作与资助

本研究主要由厦门大学生命科学学院细胞应激生物学国家重点实验室周大旺和陈兰芬团队合作完成，主要工作由博士生张世浩、陈青花、刘清许等学生共同承担。本研究得到了中科院生化细胞所、美国爱因斯坦医学院、日本九州大学等单位的帮助与建议，厦门大学附属中山医院为本研究提供了临床样本。本研究获得了国家自然科学基金委、国家重点基础研究发展计划 (973) 项目、青年千人计划和中央高校基本科研基金的资助。