

学校编码: 10384

分类号____密级____

学号: 21620131152620

UDC____

廈門大學

硕士学位论文

**Mst1/2 激酶调控 PKC- α 介导 Rac1 激活
的机制研究**

**Mechanism of Mst1/2 kinases regulating
PKC α -mediated the activation of Rac1**

熊晓琳

指导教师姓名: 周大旺 教授

专业名称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2016 年 4 月

论文答辩时间: 2016 年 5 月

学位授予日期:

答辩委员会主席:

评阅人:

2016 年 04 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
第一章 前言	1
1.1 Hippo 信号通路概述.....	1
1.1.1 Hippo 信号通路成员.....	2
1.1.2 Yap 是 Hippo 信号通路下游的主要作用因子	4
1.1.3 Hippo 信号通路的上游调控因子.....	6
1.2 MST1/2 与免疫系统.....	7
1.2.1 Mst1/2 结构和功能	7
1.2.2 Mst1/2 与免疫系统	8
1.3 蛋白激酶 C(PKC)超家族概述	12
1.3.1 蛋白激酶 C (PKC) 的家族成员及分类.....	12
1.3.2 蛋白激酶 C (PKC) 的结构特征	13
1.3.3 蛋白激酶 C (PKC) 的组织分布及其激活过程	14
1.4 小 G 蛋白家族概述	17
1.4.1 Rho 蛋白家族 (Rho GTPase family) 成员简介	18
1.4.2 Rho 蛋白家族的功能简介	19
1.5 ROGDI 蛋白家族概述.....	22
1.5.1 RhoGDI 成员及简介.....	22
1.5.2 RhoGDI 的结构及其复合物的形成.....	23
1.5.3 RhoGDI-Rho 复合物的调控.....	24
1.5.4 RhoGDI 在细胞内的功能.....	25
第二章 实验材料与方法	27
2.1 实验材料	27
2.2 实验仪器及耗材	28
2.3 实验相关药品和试剂	30
2.4 DNA 相关实验和方法.....	32

2.5 细胞相关实验与方法	40
2.6 蛋白质相关实验与方法	44
2.7 小鼠相关实验	46
第三章 结果与分析	48
3.1 经典型蛋白激酶 C α 亚型 (PKC α) 和 LyGDI 与 Mst1/2 相互作用关系的发现.....	49
3.2 Mst1/2 可以磷酸化 PKC α	52
3.3 激酶 Mst1/2 加强 PKC α 对下游信号的激活.....	56
3.4 Mst1/2 促进 Rac1 的活化.....	59
第四章 讨论与展望	62
参考文献.....	65
致谢.....	72

Table of contents

<u>Abstract (Chinese)</u>	I
<u>Abstract (English)</u>	II
<u>Chapter one introduction</u>	1
<u>1.1 Introduction of Hippo pathway</u>	1
1.1.1 Componets of hippo pathway	2
1.1.2 Yap is the mian effector of Hippopathway.....	4
1.1.3 Upstream regulator of Hippo pathway.....	6
<u>1.2 MST1/2 and immune system</u>	7
1.2.1 Structure and function of Mst1/2	7
1.2.2 Function of Mst1/2 in lymphocyte.....	8
<u>1.3 Introduction of PKC</u>	12
1.3.1 Members of PKC family	12
1.3.2 Structure of PKC family	13
1.3.3 Tissue distribution and activation of PKC family.....	14
<u>1.4 Introduction of small G protein family</u>	17
1.4.1 Introductionof Rho GTPase family.....	18
1.4.2 Function of Rho GTPase family	19
<u>1.5 Introduction ofRhoGDI</u>	22
1.5.1 Members of RhoGDI	22
1.5.2 Structure of RhoGDI-Rho complex	23
1.5.3 Regulation of RhoGDI-Rho complex	24
1.5.4 Function ofRhoGDI	25
<u>Chapter two Materials and methods</u>	27
<u>2.1 Materials</u>	27
<u>2.2 Reagents</u>	28
<u>2.3 Equipments and consumables</u>	30
<u>2.4 Methods of DNA experiments</u>	32
<u>2.5 Cell experiments</u>	40
<u>2.6 Protein experiments</u>	44

<u>2.7 Mice experiments</u>	46
<u>Chapter three results and analysis</u>	48
<u>3.1 Mst1/2 interact with PKCα</u>	49
<u>3.2 Mst1/2 phosphorylate PKCα</u>	52
<u>3.3 Mst1/2 enhance activation of downstream signal of PKCα</u>	56
<u>3.4 Mst1/2 enhance activation of Rac1</u>	59
<u>Chapter four discussion and prospect</u>	62
<u>Reference</u>	65
<u>Acknowledgement</u>	72

厦门大学博硕士学位论文摘要

摘要

当病原细菌入侵机体时，吞噬细胞（如巨噬细胞和嗜中性粒细胞等）会通过吞噬泡吞噬细菌；这一过程还伴随着线粒体以及 NADPH 氧化酶向吞噬泡募集并释放大量的 ROS，来杀伤和清除病原细菌；其中，结合 GTP 的激活形式的 Rho GTP 酶蛋白家族成员 Rac1 和 Rac2 对于 NADPH 氧化酶激活的细胞吞噬过程是必需的。本实验室已有研究表明，在髓系细胞（单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞等）条件性双敲除 Mst1 和 Mst2 的小鼠（*Mst1^{fl/fl}Mst2^{fl/fl}Lyz2-Cre, cDKO*）中，与野生型小鼠相比，对外来病原体入侵更易感、表现为血清中炎症因子大量增加、对病原体吞噬和清除能力下降、小鼠存活率显著降低等一系列免疫缺陷疾病表型。进一步的研究发现，Mst1/2 的缺失造成了 Rac1 活性显著降低，从而导致线粒体无法向吞噬小泡募集减弱 ROS 的释放，因此大大降低了吞噬型细胞杀伤病原体的能力。

通过质谱鉴定、免疫共沉淀、以及体外激酶活性检测等一系列实验，我们发现 Mst2 可与 PKC α 相互作用，并且磷酸化 PKC α 氨基末端的 Ser226 和 Thr228。我们发现，脂多糖 LPS 的刺激可以增强野生型 BMDMs 中 PKC α 的自磷酸化激活位点 Thr638 的磷酸化水平，而在敲除 Mst1/2 的 BMDMs 中却无法促进 PKC- α 的 Thr638 自磷酸化激活。除此之外，我们还发现 Mst2 可以加强 PKC α 与 LyGDI 的相互作用，从而促进 PKC α 对 LyGDI 的磷酸化。接着，通过体内和体外免疫共沉淀的方法，我们发现当 Mst2 和 PKC α 共表达时，能促使 Rac1 与 LyGDI 解离，从而被进一步活化。

综上所述，在野生型巨噬细胞中，Mst2 通过磷酸化 PKC α 的 S226、T228 两个位点，促使 PKC α 活化，而活化的 PKC α 可以作用于下游信号蛋白 LyGDI 的 S31 位点，使 LyGDI 磷酸化而失活，导致 LyGDI 与 Rac1 的相互作用减弱而解离，最终促使 Rac1 活化。本研究阐明了吞噬细胞中 Mst1/2 调控 Rac1 激活的分子机制，该研究将为抗细菌感染治疗提供可能的分子靶标设计。

关键词：Mst1/2; PKC α ; Rac1

Abstract

Phagocytes (such as macrophage and neutrophil)are specialized cells of the immune system that engulf harmful microorganisms and destroy them in phagosomes. This process is accompanied with the juxtaposition of mitochondria to phagosomes and the production of large amounts of reactive oxygen species (ROS). Moreover, the ‘GTP-charged’ active form of the Rho-family GTPases Rac1 and Rac2 is required for phagosomal activation of NADPH oxidase.

The previous studies in our lab have shown that loss of both Mst1 and Mst2 in myeloid cells caused greater susceptibility to bacterial infection, more release of cytokines in serum, weaker phagocytosis and clearance of bacteria, less survival rate than wild type mice. These results indicated that the activation of Rac by Mst1 and Mst2 is critical for innate host defense by positively regulating the recruitment of mitochondria to phagosomes for optimal induction of mROS. Our study is based on the previous results, to explore the mechanism of how Mst1/2 regulate the activation of Rac in Phagocytes.

We found that Mst2 could bind to PKC- α and phosphorylate it at the Ser226 and Thr228 sites on the amino-terminal regulatory domain by mass spectrometry identification , co-immunoprecipitation assay and kinase assay *in vitro*. The phosphorylation level of PKC- α at Thr638, an autophosphorylation site reflective of PKC- α activation, was much lower in *Mst1^{fl/fl}Mst2^{fl/fl}Ly2z-Cre* (cDKO) BMDMs than that in wild-type BMDMs. Thus, phosphorylation of PKC- α at Ser226 and Thr228 by Mst1 and Mst2 was required for the optimal activation of PKC- α . Beyond that, co-expression of PKC- α with Mst2 enhanced the interaction between PKC- α and LyGDI and in turn promoted the PKC- α -mediated phosphorylation of LyGDI which resulted in its dissociation from the LyGDI-Rac1 complex leading to the activation of Rac1.

In summary, these results established that Mst1/2 phosphorylates PKC- α at Ser226 and Thr228, regulates the activation of PKC- α and then results in the phosphorylation of LyGDI and disruption of the LyGDI-Rac1 interaction to promote the activation of Rac1. Our investigation provided a relatively complete molecular mechanism of how Mst1/2 activate Rac1 in phagocytes, which will aid in the design of therapeutic agents for antimicrobial infection.

Keywords: Mst1/2; PKC α ; Rac1

第一章 前言

1.1 Hippo 信号通路概述

Hippo 信号通路是近年来在果蝇体内发现的一条新的细胞信号通路，它通过调节细胞增殖、调亡以及细胞接触性生长抑制等方面实现对器官大小的调控^[1]。Hippo 信号通路通过限制细胞增殖和促进细胞调亡来调控器官大小的发育，该通路的主要基因有：Hippo(Hpo)、Salvador(Sav)、Warts(Wts) 和 Yorkie(Yki) 等。该信号通路的核心内容是由肿瘤抑制因子 Hippo (哺乳动物中同源物为 Mst1/2)引发的蛋白激酶级联反应来调控转录共激活因子 Yorkie (哺乳动物中同源物为 YAP/TAZ)从而进一步调节细胞的增殖及存活。并且近年来的研究表明，该蛋白激酶级联反应通过整合大量的上游调节因子，实现了在动物生长发育过程中对动物组织内稳态的动态调控。总之，这一信号通路的发现及完善为细胞及发育生物学的研究开创了新的方向并且为抑制肿瘤的发生发展提供了潜在的靶点。

在动物的生长发育过程中，胚胎学研究表明，很多器官不仅有特定的形态特征并且具有固定的大小。器官大小的调控在组织损伤后再生的过程中表现得尤为明显^[2]。例如，在对小鼠 2/3 的肝脏进行肝叶切除手术后，余下 1/3 的肝细胞就会迅速增殖直至受损的肝叶恢复到原来的大小，这一再生过程就会停止^[3]。但是关于器官生长或者再生过程中生长到一定大小便会停止的生物学机制至今仍所知甚少。

在细胞接触抑制方面，通过对上皮细胞的体外培养及体内试验表明，当细胞与细胞间，或者细胞与基质间的相互作用，以及细胞密度达到一定程度后，细胞就会通过接触抑制来停止细胞分裂，从而抑制细胞的增殖。很多癌症细胞由于失去了接触抑制，从而可以不断的增殖，甚至入侵邻近的器官或组织，进行无限制增殖。细胞接触抑制的缺失及非依赖生长的产生是大多数癌症发生的标志。

近年来的研究表明 Hippo 信号通路在了解细胞的接触抑制，器官大小的调控以及癌症的发生发展方面提供了重要的切入点^[1]。

1.1.1 Hippo 信号通路成员

Hippo 信号通路是在果蝇肿瘤抑制因子的遗传筛选中首先被发现并且由在进化上极其保守的蛋白级联激酶组成的。Hippo 信号通路中的主要成员包括 NDR 家族蛋白激酶 Wts (Lats1/2), WW-domain 结合蛋白 Sav(WW45), STE-20 类蛋白激酶 Hpo(Mst1/2)和调节蛋白 Mats(Mob1A/Mob1B), 其中括号中代表哺乳动物中的同源类似物; 这四个核心成员形成两个蛋白激酶复合体, Sav/WW45 通过与 Hpo/Mst1/2 相互作用磷酸化并激活下游 Wts/Lats 与 Mats/Mob1 形成的复合物。

1995 年, G.M.Rubin 研究小组和 Justice, R.W.研究小组通过利用 FLP/FRT 重组系统对果蝇遗传嵌合体进行筛选发现了一个新的肿瘤抑制基因, 并命名为 Wts, 哺乳动物细胞中同源无命名为 Lats (Large tumor suppressor gene)。该肿瘤抑制基因编码的酶是 NDR 蛋白家族成员, 当 Wts 功能丧失时会导致多种上皮组织细胞的自发性增殖; Lats/Wts 的纯合突变在果蝇胚胎发育过程中具致死性, 在成虫发育过程中能引起多个组织和器官的细胞大量增殖, 因此推测出 Lats/Wts 可能具有调节器官大小和尺寸的功能^[4]。2002 年, Taponetal 发现了该信号通路中第二个成员 Sav, Sav 的缺失会导致抗凋亡因子 DIAP1 基因过度表达^[5]。随后 2003 年, Duo jia Pan 研究小组又在果蝇中发现并命名了编码 STE-20 蛋白酶家族的肿瘤抑制基因 Hpo, 其突变体表现出过度增殖的表型, 如皱褶的头部表皮、扩大的复眼和扩大的翅膀等, 但是这些细胞的发育方向并没有被影响^[6]。2005 年, Zhi chun Lai 等发现 Mats 蛋白可与 Wts 作用并激活 Wts 的催化活性。由此 Hippo 信号通路的核心成员得到确定, 主要有 Hpo、Sav、Wts 和 Mats^[7]。

如图 1.1 所示, 其中 Mst1 和 Mst2 作为 STE-20 蛋白激酶家族成员, 与果蝇中的 Hpo 属于同源物。WW45 的基因编码一个含 WW 结构域的蛋白, 它的突变会造成细胞的自发性生长, 与果蝇中的 Sav 是同源物。Lats1 和 lats2 是与 DBF2 相关的核蛋白激酶家族成员, 其与果蝇中的 Wts 属于同源物。高度同源的支架蛋白 Mob1A/1B 共同称作 Mob1, 其与果蝇属的 Mats 属于同源物。YAP 是 Hippo

通路的主要效应因子，其与果蝇属的 Yki 属于同源物。这些核心因子的表达改变不会影响细胞分化，其功能我们将在后面的部分继续探讨。

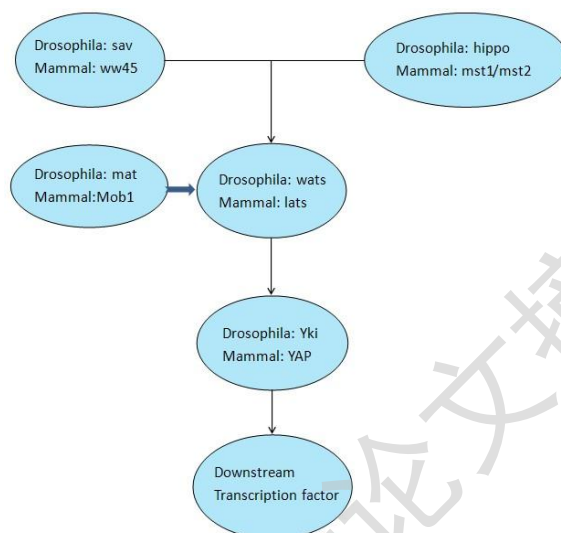


图 1.1 Hippo 通路在果蝇及哺乳动物中的组成

Fig.1.1 The compositions of the Hippo pathway in drosophila and mammals

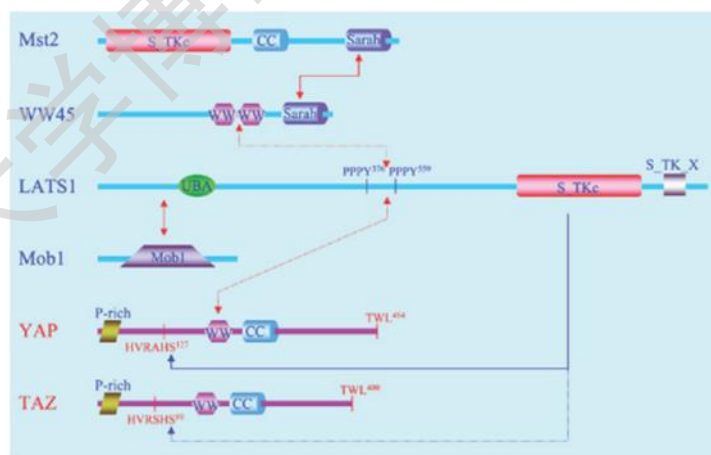


图 1.2 Hippo 信号通路中核心成员的主要结构特征

Fig.1.2 Schematic illustration of domain organization and key structural features of human Hippo core components and YAP^[8]

在该信号通路中，如图 1.2 所示，Hippo/Mst/2 作为 STE-20 蛋白激酶家族成员（其 N 末端包含一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶功能域，羧基末端含有一个被称

为 SARAH 功能域的螺旋区域) 与含有 WW 结构域的支架蛋白 WW45 (Sav/WW45 含有两个 WW 功能域, 羧基端含有一个 SARAH 功能域) 通过 SARAH 功能域相互作用, 磷酸化下游 NDR 家族激酶成员 Lats1/2 和非催化支架蛋白 Mob1A/B, 磷酸化的 Mob1A/B 与 Warts /Lats 结合形成聚合物后促进 Wts/Lats 的自身磷酸化并激发其催化活性, 进而使转录共激活因子 YAP 被磷酸化。

一方面, 14-3-3 蛋白识别并结合胞质中磷酸化的 YAP, 并使其停留在细胞质中, 从而抑制 YAP/Yki 的功能。在细胞核内, YAP/Yki 与转录因子 TEAD 作用, 可促进细胞增殖和抑制细胞死亡。另一方面, 磷酸化的 YAP/TAZ 再被 CK1 δ/ϵ 磷酸化, 发生 SCF $^{\beta}$ -TRCP 介导的 YAP/TAZ 泛素化降解。Mst1/2-YAP/TAZ 信号通路被阻断或失活后 YAP/TAZ 不能被磷酸化, Hippo 信号通路中任一核心激酶组份的丢失, 都将导致 YAP 依赖性的细胞增殖的上调、抗凋亡和器官体积增大。综上所述, Hippo 信号通路的核心功能是抑制 YAP/Yki 活性, 阻止组织器官的过度生长。

1.1.2 Yap 是 Hippo 信号通路下游的主要作用因子

2005 年, Huang 等用酵母双杂交的方法发现并命名了 Yki。Yki 自身被上游的 Wts、 Mats 等调控, Wts 可磷酸化 Yki 并导致其失活, 从而使 Yki 功能的丧失, 造成组织器官发育不良; 而过度表达 Yki 会导致组织细胞过度增殖, 表明 Yki 具备作为 Wts 的效应因子和 Hippo 信号通路中相关调控因子的功能^[9]。

YAP 作为 Yki 在哺乳动物中的同源物, 二者具有相似的蛋白结构并且在肿瘤中的功能也有着相似的地方。YAP 包含的 WW 结构域可与 PPXY motifs 相互作用, 并且其 C 端的 TWL 模体可与 PDZ 结构域相互作用。近年来的三篇报告已表明, Hippo 信号通路通过调控 YAP 来实现对细胞接触抑制, 器官大小调控以及癌症发生发展的控制^[10]。Guan 等人的研究也表明 YAP 亚细胞水平的定位是由细胞浓度决定的。当细胞浓度较低的时候, YAP 主要存在于细胞核内行使其转录共激活因子的功能。当细胞浓度升高时, 细胞出现接触抑制, YAP 在细胞

质募集，导致其转录共激活功能被抑制。这种由细胞浓度改变导致的 YAP 的细胞质隔离现象与其磷酸化水平的上调相关。

YAP/TAZ 是 Hippo 信号通路下游主要的转录共激活因子，其中 TAZ 是一个转录激活辅助蛋白，具有调控干细胞分化等功能。YAP 作为 TAZ 的旁系同源蛋白，与 TAZ 具有相似的蛋白结构，并且在肿瘤中的功能也有着相似的地方。YAP/TAZ 都包含有 WW 结构域和与 14-3-3 蛋白的结合结构域，14-3-3 蛋白可识别并结合磷酸化的 YAP，从而抑制 YAP/Yki 的功能。作为一个转录共激活因子，YAP/TAZ 并没有直接与 DNA 结合，而是协助 TEAD/TEF 家族的转录因子调控 YAP 诱导的组织增生^[2]。TEAD 作为 YAP/TAZ 作用的转录因子，在细胞核内与 YAP/TAZ 结合后刺激促生长抗凋亡靶基因的转录，从而实现 YAP/TAZ 介导的细胞增殖和抑制细胞死亡。当 Hippo 信号通路激活时（例如细胞接触抑制情况下），STE-20 家族激酶成员 Mst1/2 与含有 WW 结构域的支架蛋白 WW45 共同作用，磷酸化下游 NDR 家族激酶成员 Lats1/2 和非催化蛋白 Mob1A/B；磷酸化的 Mob1A/B 与 Wts/Lats 结合后，促进 Wts/Lats 的自身磷酸化并激发其催化活性，进而 YAP 被磷酸化。当 YAP 蛋白第 127 位丝氨酸被 Lats 磷酸化后，YAP 能够与 14-3-3 蛋白结合，导致 YAP 滞留在细胞质内；在此基础上，Lats 磷酸化 YAP 蛋白第 381 位丝氨酸，促使 CKI 磷酸化其磷酸化降解位点，进而引发 SCF ^{β} -TRCP 介导的 YAP 泛素化降解，从而调节 YAP 的蛋白水平。当 Hippo 信号受到抑制时，YAP/Yki 进入细胞核内，与转录因子 TEAD 作用，可促进细胞增殖和抑制细胞凋亡。Hippo 信号通路中任一核心激酶组份的丢失，将导致 YAP 依赖性的细胞增殖的上调、抗凋亡和器官体积增大^[7, 9]。过表达一个不受 Hippo 信号调控的 YAP 突变体，可引起祖细胞数量的激增并导致肿瘤的发生^[9]。综上所述，Hippo 信号通路的核心功能是抑制 YAP/Yki 活性，阻止组织器官的过度生长。

在细胞周期调控方面，Cyclin E 具有促使细胞从 G1 期进入 S 期的作用。有研究表明，当 Hippo 通路调控发生异常时，Cyclin E 表达大量增加从而导致细胞过度增生。在凋亡方面，Hippo 信号通路调控下游果蝇凋亡抑制因子 DIAP1，DIAP1 则通过 caspase 的失活限制凋亡。相关研究表明，Yki 激活会导致 Cyclin E

和 DIAP1 的表达增加, 从而进一步表明 Hippo 信号通路可以调控细胞的增殖凋亡甚至调控癌症的发生发展^[11]。

1.1.3 Hippo 信号通路的上游调控因子

近年通过遗传筛选等研究方法表明, 在 Hpo 或者 Wats 上游至少有七种肿瘤抑制因子与 Hpo 或者 Wats 的调控相关。它们包括含 FERM 结构域的蛋白 Merlin (Mer) 和 Expanded (Ex), 前钙粘蛋白家族成员 Fat (Ft) 和 Dachshous (Ds), CK1 家族激酶 Disc over-grown (Dco), 包含 WW 结构域和 C2 结构域的蛋白 Kibra, 以及跨膜蛋白 Crumbs (Crb)。这些上游的调节因子与 Hippo 信号通路中相应激酶的相互作用错综复杂, 并且部分关系尚未清楚了。但是, 分别对这些基因进行相应的突变可导致一定的过度生长表型, 从而表明这些上游组分可能参与 Hippo 信号通路的调控^[12]。

2006 年, Hamaratoglu 等发现, 膜相关蛋白 Mer、Ex 与 Hippo 通路密切相关^[13]。Mer 和 Ex 都含有 FERM 结构域, 通过该结构域, 它们可以和多种细胞支架蛋白、跨膜蛋白相互作用, 为其细胞膜信号传递功能奠定了基础。在哺乳动物中, Mer 的同源蛋白由 NF2 肿瘤抑制基因编码, 它的突变可导致中枢神经系统的肿瘤。已有研究表明 Mer 和 Ex 可形成异源性二聚体, 作为肿瘤抑制基因抑制细胞生长, 但迄今仍未发现与 Mer 和 Ex 直接作用的下游因子。在果蝇中, 含有 Mer 和 Ex 双突变的细胞和 Hippo 信号通路中肿瘤抑制因子突变一样, 会造成 CyclinE 和 DIAP1 的过度表达, 从而导致细胞过度增殖。有研究表明, 过表达 Ex 则可抑制细胞生长。细胞生长抑制作用需要 Hippo 和 Wts 的参与, 提示这些蛋白是 Ex 的下游。虽然具体的调节机制还不是很清楚, 但是 Mer 和 Ex 可促进 Hippo 和 Wts 的磷酸化水平, 而 Hippo 信号通路也会反过来抑制 Mer 和 Ex 的蛋白水平, 通过这种负反馈调节机制, 进而精确调控 Hippo 信号通路的开关状态^[12]。

Fat 是最初在果蝇体内发现的前钙黏蛋白家族成员, 有一个巨大的细胞外结构域, 包含 34 个钙黏蛋白重复, 细胞外的结构域主要参与细胞与细胞之间的黏附^[7]。近年来有研究报导 Fat 可能也参与调节 Hippo 通路, 首先 Fat 突变细胞和

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.