

Yes 相关蛋白作为机械传导效应分子在口腔及其他系统非肿瘤性疾病发生发展中的作用

薛丽丽¹ 陈帅² 闫冰²

1. 厦门大学附属第一医院口腔科 厦门 361001;

2. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科 成都 610041

[摘要] Yes 相关蛋白 (YAP) 是一种转录共激活因子, 可通过经典 Hippo 通路或非 Hippo 通路与细胞核内相关转录因子结合后调节靶基因的表达, 以直接参与细胞的新陈代谢及维持细胞增殖与凋亡的动态平衡等过程中。研究表明, 目前关于 YAP 的研究多集中在肿瘤相关性疾病的发生发展中, 近年来, 关于 YAP 作为细胞外机械传导效应分子调控非肿瘤性疾病的研究逐渐增多, 本文对 YAP 在非肿瘤性疾病 (口腔及其他系统性疾病) 中的分子机制作一综述, 以求进一步了解 YAP 在非肿瘤性疾病中的作用, 为未来临床治疗相关疾病研究提供新的思路及策略。

[关键词] Yes 相关蛋白; Hippo 信号通路; 非肿瘤性疾病; 分子机制

[中图分类号] Q257 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025094



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Yes-associated protein as a mechanotransduction effector molecule in the occurrence and development of nonneoplastic diseases in oral and other systems

Xue Lili¹, Chen Shuai², Yan Bing²

1. Dept. of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Head and Neck Oncology Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Natural Science Foundation of Fujian Province (2021J05288)

Correspondence: Yan Bing, Email: yanbing_west@163.com

[Abstract] Yes-associated protein (YAP) is a transcriptional coactivator that regulates the expression of target genes after binding with related transcription factors in the nucleus through classical Hippo or non-Hippo pathways. Hence, it directly participates in cell metabolism and maintains the dynamic balance of cell proliferation and apoptosis. Previous research on YAP mostly focused on neoplastic diseases. In recent years, increasing studies have been conducted on YAP as an extracellular mechanoreceptor in nonneoplastic diseases. This work reviews the molecular mechanism of YAP in nonneoplastic diseases (oral and other systemic diseases) to further understand its role and provide new ideas and strategies for future clinical treatment of related diseases.

[Key words] Yes-associated protein; Hippo pathway; non-neoplastic diseases; molecular mechanism

Hippo 信号通路最初是在果蝇中被发现的, 主

要参与调控果蝇发育、细胞生长、增殖及凋亡, 其核心蛋白分子为 Yki^[1-2]。而 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 为 Yki 在哺乳类动物中的同源物, 于 1995 年被发现, 因其通过“PVKQPPLAP”序列与 Scr 蛋白激酶家族中 Yes 蛋白的 SH3 区域结合而得名, 其相对分子质量为 6.5×

[收稿日期] 2024-08-02; **[修回日期]** 2024-10-20

[基金项目] 福建省自然科学基金 (2021J05288)

[作者简介] 薛丽丽, 副主任医师, 博士, Email: 174892334@qq.com

[通信作者] 闫冰, 副教授, 博士, Email: yanbing_west@163.com

$10^4 \sim 7.0 \times 10^{4[1-2]}$ 。YAP是一种转录共激活因子，需要与细胞核内的转录增强关联结构域（transcriptional enhanced associate domain, TEAD）/非TEAD转录因子结合后才可调节靶基因的表达^[3-4]，并通过直接控制细胞周期进展和细胞存活基因的表达来调控细胞增殖^[5]。生物力学信号、可溶性配体、应激以及组织损伤与炎症等上游激活因素，都可通过经典Hippo信号通路调节YAP的活性^[4]，引起哺乳动物不育系-20样激酶（mammalian sterile 20-like kinase, MST）1/2发生磷酸化激活，随后引起Salvador家族色氨酸-色氨酸结构域包含蛋白质（Salvador family WW domain containing protein, SAV）1及MOB激酶激活因子1A和1B（MOB kinase activators 1A and 1B, MOB1A/B）的磷酸化。磷酸化的SAV1与磷酸化的MST1/2形成复合体后，可招募大肿瘤抑制因子（large tumor suppressor, LATS）1/2并使其磷酸化而激活，激活后的LATS1/2与此前被激活的MOB1A/B形成的蛋白聚合物可导致YAP发生磷酸化，并使其与14-3-3蛋白结合并被隔离在细胞质中，被酪蛋白激酶进一步磷酸化，并被SCF β -TRCPE3泛素连接酶复合物泛素化，最后被蛋白酶体降解，以此抑制其转录共激活活性^[6-8]。

此外，部分上游调节因素也可以直接引起LATS1/2磷酸化^[6]，继而引发后续反应。当Hippo信号通路未激活时，未磷酸化的YAP会转移到细胞核中，与TEAD转录因子结合，激活特定下游靶基因的表达，从而发挥YAP/基于PDZ结合基序的转录共激活子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ）的促增殖和抗凋亡活性^[2,5-7]。由此可见，YAP可以正向或负向调节大量基因表达，在不同情况下发挥不同的作用。

目前关于YAP的研究多集中在通过Hippo信号通路参与肿瘤的发生发展，包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌和肝细胞癌，以及黑色素瘤和胶质瘤等^[9]。随着对YAP研究的逐渐深入，越来越多的研究发现其作为细胞外机械传导效应分子，通过Hippo信号通路或者其他非Hippo信号通路来调控细胞迁移、分化、凋亡、增生，从而参与机体的炎症反应及其他非肿瘤性疾病的调控，故本文就YAP在口腔及其他系统性非肿瘤性疾病中的作用机制和表现方式作一综述。

1 YAP作为机械传导效应因子的分子机制

1.1 YAP响应机械应力的主要作用机制

生物力学信号如细胞外基质硬度、细胞密度、流体剪切力、静水压力、压缩力和张力等上游激活信号，可经过机械感受器或依赖细胞骨架的反应过程将细胞外环境的机械信号转换为生物化学信号，通过经典Hippo信号通路调节YAP的活性^[4,10-11]。Aharonov等^[12]在表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, ERBB）2过表达的心肌细胞中，观察到细胞骨架的重塑，这种结构变化使得心肌细胞的YAP蛋白更好地响应机械应力，促进YAP在S352和S274位点的磷酸化，有效地调控了心肌细胞的有丝分裂。Zheng等^[13]发现长链非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）CRYBG3通过干扰F-肌动蛋白的组织结构，激活LATS1/2激酶，导致YAP蛋白在细胞质中的磷酸化和保留，阻断了其向细胞核的转移及靶基因的激活。核骨架和细胞骨架接头复合物（linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex, LINC）作为细胞骨架和核骨架之间的桥梁，由位于内核膜的SUN结构域蛋白组成^[14]，Hoffman等^[14]通过单轴循环拉伸刺激成纤维细胞，其中SUN2蛋白的线性排列显著促进了YAP蛋白在细胞核中的积累和靶基因的激活，揭示了LINC复合物在响应机械信号中的关键作用。这些研究强调了YAP蛋白发挥效应过程中，核骨架和细胞骨架至关重要的作用，并为将细胞骨架作为潜在的靶点，以机械应力调控YAP蛋白的表达提供了理论基础，但机械应力如何通过细胞骨架精确调控YAP蛋白的具体分子机制，仍需进一步的深入研究。在硬质基质上，YAP的激活和核内转移是细胞响应机械信号的关键，而在软质基质中，YAP的磷酸化和细胞质保留则抑制了其转录活性^[10,15-16]。Owens等^[17]的研究揭示了LMNA基因突变与先天性肌肉营养不良之间的联系，表明即使在软环境下，突变细胞的YAP信号传导仍然异常升高。进一步的研究表明，LMNA^{ΔK32}突变细胞在高细胞密度时无法有效排除核内的YAP并抑制其转录活性，这可能与Hippo途径激活状态下的YAP持续活跃有关，进而影响肌肉细胞的正常分化。lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的单链转录^[18]，它们在调控细胞机械反应中的作用日益受到关注。Li等^[19]的研究显示，

lncRNA SNHG9可与LATS1直接相互作用,其通过与磷脂酸的结合来促进LATS1的液-液相分离,使得LATS1的激酶活性被抑制,减少对YAP的磷酸化,导致YAP核内积累增多,增强其转录激活功能和细胞增殖。以上众多研究均表明,经典的Hippo信号通路仍然是YAP基因表达响应外界机械应力变化的主要途径,同时,lncRNA在细胞机械感应中的作用机制也值得进一步研究。

在口腔医学研究领域,转录调控机制的深入理解对于揭示口腔疾病的发展机制至关重要。转录因子TEAD家族是YAP/TAZ最具特色的结合配偶体,由TEAD1-4组成^[3-4]。有研究^[20]发现,影响YAP1与TEAD蛋白的相互作用的突变小鼠模型,完全模仿了YAP1基因敲除小鼠的表型,表明TEAD蛋白可能是YAP1在表皮增殖中的主要转录伙伴。而其他转录因子,如AP1、PKNOX1、SMAD、RUNX1/2、p63/p73或OCT4,在许多YAP/TAZ靶基因中与TEAD结合位点共存,并在基因调节中与TEAD合作^[21]。如PKNOX1作为一种转录因子,也可与YAP协同工作,控制目标基因的转录表达^[22]。

1.2 YAP蛋白在非Hippo信号通路中激活的机制

除了经典的Hippo信号通路,上游激活因素也可以通过非依赖Hippo信号通路激活YAP。如黏着斑、黏附连接、紧密连接、Wnt- β -连环蛋白、甲基化与磷酸化、Notch信号通路及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路等能够在不依赖Hippo信号级联反应的情况下,独立调节YAP的激活状态^[4]。骨架蛋白谜蛋白同源物(enigma homolog, ENH)是PDZ-LIM蛋白家族的成员,ENH蛋白通过与整合素复合体和细胞骨架的结合,介导整合素与细胞骨架之间的关系(黏着斑-细胞骨架-LINC复合体轴),进而调节细胞的生物化学信号传递和功能行为。同时,YAP的C端PBM结构也可以和PDLIM5/7结合,促进YAP转移到细胞核,以实现YAP介导的基因转录^[23]。陷窝蛋白(caveolin-1, CAV1)作为一种膜蛋白,通过与细胞骨架的相互作用,可能通过CAV1-YAP轴响应基质拓扑结构的机械刺激变化,从而在干细胞分化中发挥作用^[24]。此外,YAP蛋白也可以受到其他蛋白激酶的调节,独立于Hippo激酶级联反应对这些蛋白的活性进行调控。An等^[25]鉴定了MST4磷酸化的YAP蛋白的关键位点,发现MST4激酶能够直接磷酸化YAP蛋白在Thr83的位点,从而阻止

YAP与导入 α 蛋白的结合,导致YAP在细胞质中保留和失活,减少了YAP介导的基因表达。在血清饥饿的条件下,YAP的Thr83位点和Ser127位点会同时发生磷酸化,分别由MST4和LATS1/2激酶独立进行,揭示了MST4在Hippo信号通路之外的重要作用。另外,也有研究^[10]发现,核激酶如PRP4K和CDK7也可以直接磷酸化Yki/YAP,影响其核内定位和稳定性。

综上所述,细胞外机械应力通过多种信号调节通路影响YAP蛋白的核移位,进而调控细胞内多种转录因子的活性和目标基因的表达(图1)。因而了解不同疾病中起主要作用的调节通路,次要作用的代偿通路,以控制该调节通路的靶向作用点促进或抑制YAP基因的表达是治疗疾病的关键点,对疾病的治疗方案有重大意义。

2 YAP蛋白在口腔非肿瘤性疾病中的研究

在口腔医学领域,YAP蛋白的作用机制及其在多种口腔组织细胞中的功能表达已受到广泛关注。YAP蛋白通过精细调控牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)、牙胚、牙周膜、成骨细胞及破骨细胞等的迁移、分化、凋亡和增殖等关键生物学行为,显著影响口腔疾病的进展及治疗结果。

2.1 YAP蛋白在牙及牙胚发育中的作用

DPSC具有多种分化潜能,被认为是牙本质、牙髓、骨、软骨及肌肉等组织工程修复与再生的有力工具。近期研究进展揭示,支架的表面形态特征,如粗糙度和孔径,对DPSC的形态、F-肌动蛋白的排列以及YAP蛋白的调控具有显著影响,进而决定了细胞的成骨/成牙分化命运。Du等^[26]的研究通过在不同表面形态的支架上培养DPSC,证实了这一现象,为口腔组织工程提供了新的视角。YAP蛋白在牙胚发育中的作用亦不容忽视,Nagano等^[27]研究发现,Wnt/ β -catenin信号的激活降低了YAP1的表达,抑制YAP1及TGF- β 信号通路,导致牙胚发育异常。重要的是,通过TGF- β 信号的刺激,能够逆转YAP1抑制所引起的牙胚发育障碍,凸显了YAP1在调控牙胚正常发育中的关键作用。随着生物材料科学和干细胞技术的不断进步,YAP蛋白有望成为连接基础研究与临床应用的重要桥梁,推动口腔医学领域向精准治疗和个性化医疗的目标迈进。

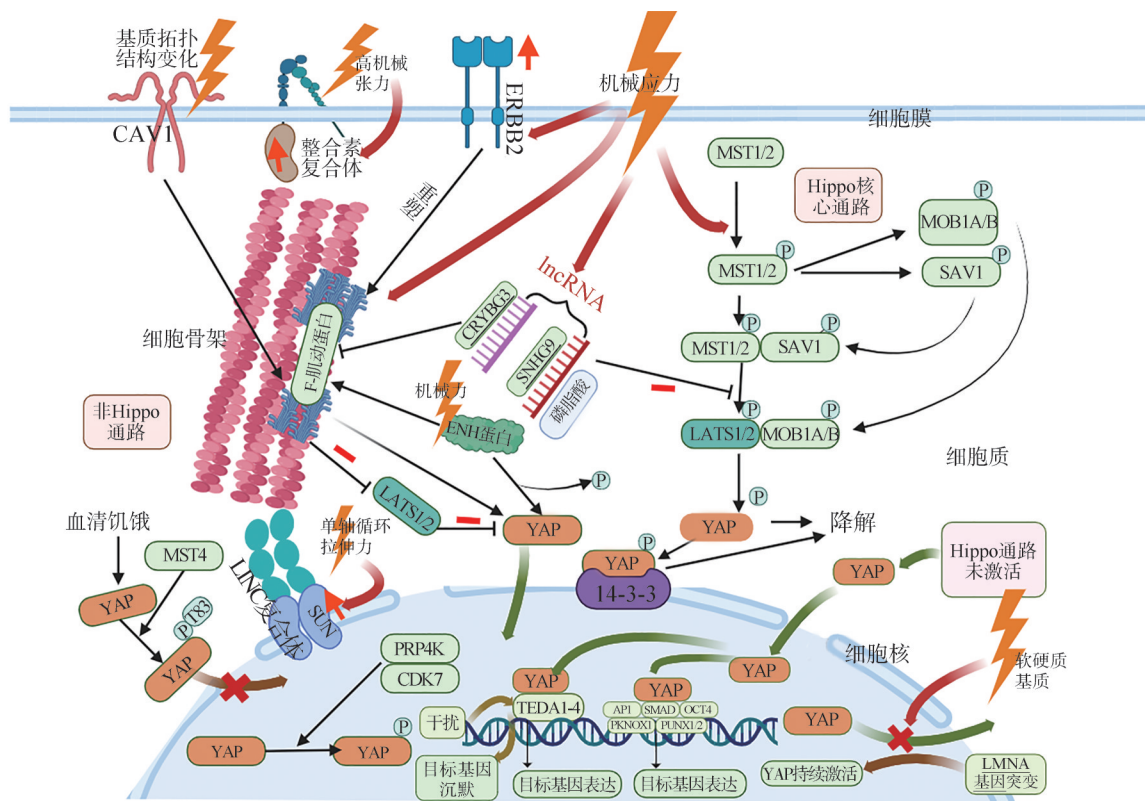


图 1 细胞外机械应力通过信号调节通路影响 YAP 蛋白的表达

Fig 1 Mechanical stress from the extracellular environment influences the expression of YAP protein through signal transduction pathways

2.2 YAP 蛋白对牙周炎的影响

牙周炎是一种细菌性、传染性、炎症性疾病，可导致牙龈炎症和牙槽骨破坏。c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是一种丝裂原活化蛋白激酶，与牙周病密切相关，也是机械刺激的效应因子。牙周炎患者中 YAP 蛋白的激活会导致 JNK 相关促炎通路上调，而应用抑制剂 XAV939 抑制 YAP 蛋白去磷酸化，则降低了 JNK 促炎通路因子的表达^[28]。咬合创伤也可造成严重的炎症诱导性骨吸收，Pan 等^[29]通过将复合树脂粘接在上颌磨牙上建立咬合抬高模型，发现牙龈卟啉单胞菌和咬合抬高的组合进一步促进了 YAP 和 JNK 的表达，导致相关炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的上调，加剧了牙周炎的症状，类似结果在体外对成骨细胞进行机械应力测试时也得到证实。 α -降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 在牙周炎发病机制中也具有关键作用，可以调节牙槽骨的再生，在 α -CGRP 转染的人牙周膜细胞中，YAP 的表达上调，使得成骨表型的表达上调^[30]，为牙周炎伴随骨缺损的治疗提供了新的策略。以上研究均表明，调节 YAP 蛋白可以影响牙周炎的发生发展与转归，通过机械应力激活

YAP 蛋白，可为牙周炎的临床治疗提供新的干预靶点。

2.3 YAP 蛋白在正畸牙齿移动过程中的作用

正畸牙齿移动是由机械力引起，以牙槽骨重塑为特征，将细胞外机械刺激转化为细胞内生化信号以调节细胞反应和组织重塑的过程。在周期性应变条件下，在牙周膜祖细胞中阻断 YAP，会使矿化相关基因如胶原、碱性磷酸酶、骨钙素表达显著降低，这表明了 YAP 在调控矿化过程中的重要性^[31]。Li 等^[32]发现静态压缩力能诱导人牙周膜细胞中 GDF15 表达的增加，而抑制 YAP 则减弱了这种效应，从而减少了破骨细胞的分化。这些发现表明 YAP 蛋白活性的调节，对维持牙周组织的矿化和吸收平衡至关重要。此外在正畸牙齿移动过程中，晚晓芳等^[33]的研究发现，周期性张应力能够抑制 Hippo-YAP 信号通路，导致 YAP 的核内积累和自噬的激活，这对于牙周膜细胞的适应性反应和组织重塑具有重要意义。而 YAP 信号通路的激活不仅促进了正畸牙齿移动，还可能为临床治疗提供加速牙齿移动和缩短治疗周期的新策略^[34]。因此，YAP 信号通路的研究不仅为正畸牙移动提供理论依据，并可为临床中促进牙周组织改建和

稳态提供新思路。

2.4 YAP蛋白在口腔种植学领域的潜在应用

钛及其衍生的生物材料,因其独特的生物物理性质,是临床上常用的骨再生支架。Li等^[35]发现,钛植入物表面的纳米拓扑结构是通过影响自噬介导的YAP降解来促进成骨分化的,与光滑和微米表面相比,纳米表面细胞质中YAP较少,且与更高的 β -连环蛋白核内转移、成骨分化和自噬活性相关,这为设计和改进钛植入物的表面结构提供了新的见解。钛离子对植入物邻近组织具有毒性,Tang等^[36]将小鼠巨噬细胞样细胞与钛离子共同培养,发现 10^{-5} mg/L浓度钛离子可诱导YAP的核内表达,并激活了核因子 κ B途径,最终上调促炎细胞因子在巨噬细胞中的表达;而抑制核因子 κ B途径则挽救了钛离子暴露下YAP表达的减少,为降低种植手术的失败率提供了潜在的靶向治疗方案。因此促进炎症反应和抑制种植体周的成骨作用都与YAP的过表达有关,如何有效地调控YAP蛋白控制口腔微环境稳态和疾病的发展,是未来研究不可少的发展方向,为口腔种植学领域带来新的治疗策略,也将推动生物材料科学与免疫调节机制的交叉融合,为临床提供更为精准和个性化的治疗方案。

3 YAP蛋白在其他系统非肿瘤性疾病中的研究

3.1 YAP蛋白在心血管疾病中的作用

在心血管疾病中,主动脉夹层进展迅速、治疗复杂,病死率高,因而备受关注。近期研究^[37]揭示,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)在主动脉夹层的发展中扮演着关键角色,它们从收缩表型向合成表型的转变,是推动疾病进程的核心机制。Hippo-YAP信号通路作为调控细胞增殖和分化的关键信号网络,其效应分子YAP通过与心肌蛋白相互作用,抑制心肌蛋白-血清反应因子复合物的形成,从而调控了VSMC表型的转换^[38]。此外,刘超利等^[39]的研究指出,Hippo-YAP信号通路可能通过促进Beclin1表达,影响细胞自噬过程,进而参与VSMC表型的转换,为主动脉夹层治疗提供了新的潜在靶点。

动脉粥样硬化作为心血管疾病中的常见病变,其发病机制同样与Hippo-YAP信号通路密切相关。Li等^[40]研究了血管内皮细胞在受到振荡剪切应力时的反应,发现振荡剪切应力导致了血管内皮细

胞中YAP的酪氨酸磷酸化和强烈、连续的核易位,小鼠血管内皮细胞中YAP的过表达削弱了整合素 α 5 β 1阻断肽在抗动脉粥样硬化蛋白中的作用;此外,用酪氨酸激酶抑制剂博苏替尼也可显著降低YAPY357的水平,从而延缓了小鼠动脉粥样硬化的发展,为动脉粥样硬化提供了新的治疗策略。闰盘是连接相邻心肌细胞的特殊细胞间接触结构,含有Xin-Repeat的接头蛋白 β (Xin-Repeat containing adaptor protein, Xin β)是闰盘中一个新近发现的组成部分,在心肌细胞领域,Xin β 的缺失会导致Hippo-YAP信号通路受损,进而引起心肌细胞增殖缺陷和心肌病变^[41]。研究表明,心脏特异性过表达YAP能够挽救Xin β 敲除小鼠的心脏缺陷,这不仅证实了Xin β 通过YAP发挥作用,也为心肌病变的治疗提供了新的思路。Monroe等^[42]通过建立活性YAP高表达的小鼠模型进行研究,结果显示:高度活化的YAP能够诱导成年小鼠心肌细胞重新进入有丝分裂周期,从而促进心肌细胞的增生和心脏肥大。这一发现不仅为心肌细胞的再生提供了新的视角,也为通过操纵Hippo-YAP信号通路以促进成人组织更新和医学组织再生治疗提供了可能性。

3.2 YAP蛋白在肝脏疾病中的作用

在肝脏切除及移植手术中,缺血/再灌注损伤是导致器官排斥和肝衰竭的关键因素。Zhou等^[43]观察到在人类和实验小鼠中,肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3相互作用蛋白3(tumor necrosis factor α -induced protein 3-interacting protein 3, TNIP3)在缺血/再灌注手术后的肝细胞中显著上调,能够直接与LATS2相互作用,促进NEDD4介导的LATS2泛素化,导致YAP在S112位点的磷酸化减少,进而激活YAP下游的转录因子,减轻细胞死亡和炎症,从而保护肝脏免受缺血/再灌注损伤。在部分肝脏疾病的发展过程中,YAP的表达在肝细胞中也显著增加,但是YAP的作用可能因疾病发展而异^[44]。此外,越来越多的研究都表明,调控Hippo信号通路对肝纤维化具有较理想的疗效。明确YAP在肝纤维化进展不同时期所发挥的具体作用,或许能够为治疗肝纤维起一定作用。

3.3 YAP蛋白在眼组织疾病中的功能研究

白内障是导致失明的主要原因,尤其是在发展中国家。而YAP1基因的杂合缺失会导致小鼠成年后出现白内障,尽管早期时眼睛包括晶状发育正常,但大多数YAP1杂合小鼠在6个月大时发展

成白内障^[45]。同时He等^[46]发现, YAP对于晶状体上皮细胞的增殖至关重要, YAP缺乏会导致Sox2和Pax6等晶状体发育相关基因的表达下调, 并且加速细胞衰老、减少晶状体结构蛋白的表达、增加炎症发展, 最终促进了白内障的形成。YAP蛋白在眼组织中的作用机制也为理解白内障的发病机制提供了新的视角, 为未来的治疗策略的研究提供了新的切入点。

4 小结

综上所述, YAP蛋白通过经典的Hippo通路以及其他信号通路参与调控细胞增殖、分化及组织器官的生长发育等过程, 在口腔、心血管、肝脏、眼等组织器官的生长发育起到重要作用, 并参与到上述系统疾病的发生发展。然而, 对于YAP蛋白起效应作用的具体途径广泛复杂并仍未完全清楚, 同时, 不同疾病甚至同一疾病中的YAP蛋白的功能、信号传递通路不甚相同, 导致病理及疾病发展结果不同, 这提示了对其在病理过程中的多功能性及复杂性。因此, 深入研究YAP蛋白在不同疾病中的具体作用机制, 将有助于揭示疾病的发生机制与转归, 为开发新的治疗策略提供理论基础。未来的研究应聚焦于YAP蛋白在特定疾病背景下的角色、信号传递通路、表达调控及其作为治疗靶点的潜力, 以期对相关疾病的治疗提供新的视角和方法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] 高健, 王岩, 陆冬, 等. Hippo 信号通路核心分子 Yap/Taz 在脑胶质瘤组织中表达水平的研究[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(6): 415-418, 422.
Gao J, Wang Y, Lu D, et al. Expression of hippo pathway core molecules Yap/Taz in human glioma tissues[J]. *J Clin Neurosurg*, 2015, 12(6): 415-418, 422.
- [2] 滕凤舞, 李亚娣, 许鑫悦, 等. Hippo 信号通路在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2023, 36(9): 1407-1411.
Teng FW, Li YD, Xu XY, et al. Research progress of Hippo signaling pathway in diabetic retinopathy [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(9): 1407-1411.
- [3] Reggiani F, Gobbi G, Ciarrocchi A, et al. YAP and TAZ are not identical twins[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(2): 154-168.
- [4] 詹永通, 吴桂豪, 范旭红, 等. Hippo-YAP 信号通路调控细胞衰老的分子机制[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 920-931.
Zhan YT, Wu GH, Fan XH, et al. Molecular mechanisms of Hippo-YAP signaling pathway in regulation of cellular senescence[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(5): 920-931.
- [5] Moya IM, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 211-226.
- [6] Heng BC, Zhang XH, Aubel D, et al. An overview of signaling pathways regulating YAP/TAZ activity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 497-512.
- [7] 樊凌宇, 赵辉. Hippo-YAP 信号通路与心血管系统的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(10): 1332-1337.
Fan LY, Zhao H. Research progress of Hippo-YAP signaling pathway and cardiovascular system[J]. *Hainan Med J*, 2022, 33(10): 1332-1337.
- [8] 王莹, 张雅菲, 文勇. Hippo/YAP 信号通路与细胞代谢信号通路之间交叉调控的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(12): 1072-1077.
Wang Y, Zhang YF, Wen Y. Research progress in crosstalk between Hippo/YAP signaling pathway and cell metabolism-related signaling pathways[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2019, 33(12): 1072-1077.
- [9] Thompson BJ. YAP/TAZ: drivers of tumor growth, metastasis, and resistance to therapy[J]. *BioEssays*, 2020, 42(5): e1900162.
- [10] Lin SY, He XY, Wang Y, et al. Emerging role of lncRNAs as mechanical signaling molecules in mechanotransduction and their association with Hippo-YAP signaling: a review[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(4): 280-292.
- [11] Uray IP, Uray K. Mechanotransduction at the plasma membrane-cytoskeleton interface[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11566.
- [12] Aharonov A, Shakked A, Umansky KB, et al. ERBB2 drives YAP activation and EMT-like processes during cardiac regeneration[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11): 1346-1356.
- [13] Zheng LJ, Luo CY, Yang N, et al. Ionizing radiation-

- induced long noncoding RNA CRYBG3 regulates YAP/TAZ through mechanotransduction[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 209.
- [14] Hoffman LM, Smith MA, Jensen CC, et al. Mechanical stress triggers nuclear remodeling and the formation of transmembrane actin nuclear lines with associated nuclear pore complexes[J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(16): 1774-1787.
- [15] Kuroda M, Ueda K, Kioka N. Vinexin family (SORBS) proteins regulate mechanotransduction in mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11581.
- [16] Liu X, Hou WQ, He L, et al. AMOT130/YAP pathway in topography-induced BMSC osteoblastic differentiation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 182: 110332.
- [17] Owens DJ, Fischer M, Jabre S, et al. Lamin mutations cause increased YAP nuclear entry in muscle stem cells[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 816.
- [18] Qu L, He XY, Tang Q, et al. Iron metabolism, ferroptosis, and lncRNA in cancer: knowns and unknowns[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(10): 844-862.
- [19] Li RH, Tian T, Ge QW, et al. A phosphatidic acid-binding lncRNA SNHG9 facilitates LATS1 liquid-liquid phase separation to promote oncogenic YAP signaling[J]. *Cell Res*, 2021, 31(10): 1088-1105.
- [20] Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, et al. YAP1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 782-795.
- [21] Ma SH, Meng ZP, Chen R, et al. The hippo pathway: biology and pathophysiology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 577-604.
- [22] Cabochette P, Vega-Lopez G, Bitard J, et al. YAP controls retinal stem cell DNA replication timing and genomic stability[J]. *eLife*, 2015, 4: e08488.
- [23] Liu L, Liu MC, Xie DF, et al. Role of the extracellular matrix and YAP/TAZ in cell reprogramming[J]. *Differentiation*, 2021, 122: 1-6.
- [24] Chu GL, Zhang WD, Zhou PH, et al. Substrate topography regulates differentiation of annulus fibrosus-derived stem cells via CAV1-YAP-mediated mechanotransduction[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(3): 862-871.
- [25] An LW, Nie PP, Chen M, et al. MST4 kinase suppresses gastric tumorigenesis by limiting YAP activation via a non-canonical pathway[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(6): e20191817.
- [26] Du Y, Montoya C, Orrego S, et al. Topographic cues of a novel bilayered scaffold modulate dental pulp stem cells differentiation by regulating YAP signaling through cytoskeleton adjustments[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12676.
- [27] Nagano R, Fujii S, Hasegawa K, et al. Wnt signaling promotes tooth germ development through YAP1-TGF- β signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630: 64-70.
- [28] Wei W, Xue LL, Tan LY, et al. Inhibition of yes-associated protein dephosphorylation prevents aggravated periodontitis with occlusal trauma[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(7): 1036-1048.
- [29] Pan WY, Yang L, Li JL, et al. Traumatic occlusion aggravates bone loss during periodontitis and activates Hippo-YAP pathway[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(4): 438-447.
- [30] Xiang L, Zhang X, Yu H, et al. Overexpression of α CGRP promotes osteogenesis of periodontal ligament cells by regulation of YAP signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5077-5085.
- [31] Pandya M, Gopinathan G, Tillberg C, et al. The hippo pathway effectors YAP/TAZ are essential for mineralized tissue homeostasis in the alveolar bone/periodontal complex[J]. *J Dev Biol*, 2022, 10(1): 14.
- [32] Li S, Li Q, Zhu Y, et al. GDF15 induced by compressive force contributes to osteoclast differentiation in human periodontal ligament cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 387(1): 111745.
- [33] 晚晓芳, 何海燕, 吕佳岭, 等. 周期性张应力作用下 Hippo-YAP 信号通路调控人牙周膜细胞自噬[J]. *华西口腔医学杂志*, 2023, 41(3): 260-268.
- Wan XF, He HY, Lü JL, et al. Hippo-YAP signaling pathway regulates autophagy of human periodontal ligament cells under cyclic tensile stress[J]. *West China J Stomatol*, 2023, 41(3): 260-268.
- [34] Ma J, Fan H, Geng H. Distinct and overlapping functions of YAP and TAZ in tooth development and periodontal homeostasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1281250.

- [35] Li LJ, Yang S, Xu L, et al. Nanotopography on titanium promotes osteogenesis via autophagy-mediated signaling between YAP and β -catenin[J]. *Acta Biomater*, 2019, 96: 674-685.
- [36] Tang KM, Chen W, Tang ZH, et al. Role of the Hippo-YAP/NF- κ B signaling pathway crosstalk in regulating biological behaviors of macrophages under titanium ion exposure[J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(4): 561-571.
- [37] Lusini M, Nenna A, Chello C, et al. Role of autophagy in aneurysm and dissection of the ascending aorta [J]. *Future Cardiol*, 2020, 16(5): 517-526.
- [38] Xie CQ, Guo YH, Zhu TQ, et al. Yap1 protein regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch by interaction with myocardin[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(18): 14598-14605.
- [39] 刘超利, 李桑柔, 岳秀青, 等. Hippo-YAP 信号通路通过 Beclin1 调控自噬参与血管平滑肌细胞表型转换的机制研究[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(12): 870-877.
- Liu CL, Li SR, Yue XQ, et al. Study on the mechanism of Hippo-YAP signaling pathway regulate autophagy by Beclin1 in phenotypic transition of vascular smooth muscle cells[J]. *J Clin Emerg*, 2022, 23(12): 870-877.
- [40] Li B, He J, Lv H, et al. c-Abl regulates YAPY357 phosphorylation to activate endothelial atherogenic responses to disturbed flow[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1167-1179.
- [41] Guo H, Lu YW, Lin Z, et al. Intercalated disc protein $\text{Xin}\beta$ is required for Hippo-YAP signaling in the heart[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4666.
- [42] Monroe TO, Hill MC, Morikawa Y, et al. YAP partially reprograms chromatin accessibility to directly induce adult cardiogenesis *in vivo*[J]. *Dev Cell*, 2019, 48(6): 765-779.e7.
- [43] Zhou JJ, Hu ML, He ML, et al. TNFAIP3 interacting protein 3 is an activator of Hippo-YAP signaling protecting against hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2133-2153.
- [44] 欧可, 彭秀达, 费书珂. Hippo-YAP 信号通路在肝脏疾病中的作用及其研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(7): 1097-1104.
- Ou K, Peng XD, Fei SK. Role of Hippo-YAP signaling pathway in liver diseases and its research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(7): 1097-1104.
- [45] Lu Q, Zhang Y, Kasetti RB, et al. Heterozygous loss of Yap1 in mice causes progressive cataracts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 21.
- [46] He Q, Gao Y, Wang T, et al. Deficiency of Yes-associated protein induces cataract in mice[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2): 293-306.

(本文编辑 张玉楠)