

Hippo信号通路在雌性生殖系统中的研究进展

李 佳^{1,2} 周芳月¹ 黄 健¹ 郑莉萍^{1*} 郑月慧^{1,2*}

(¹南昌大学江西医学院, 医学实验教学中心, 南昌 310006; ²南昌大学生命科学研究院, 南昌 310006)

摘要 Hippo信号通路是一条存在于果蝇属和哺乳动物体内的保守且新兴的信号通路, 具有复杂多变的特点。该通路由多种抑癌基因和一种原癌基因组成, 与其他信号通路存在诸多交联对话。Hippo信号通路具有调控器官大小、参与调节细胞周期和凋亡及维持内环境稳定等生物学效应。近年来已有研究表明, Hippo信号通路参与雌性生殖系统发育的调控, 因此, 其在生殖系统发育及疾病治疗中的作用逐渐引起人们的广泛关注。该文综合论述了Hippo信号通路的生理特性及功能, 着重阐述其在雌性生殖系统主要生殖器官(如卵巢、乳腺及卵泡等)中的调控机制。

关键词 Hippo信号通路; 雌性生殖系统; 卵巢; 生殖细胞; 调控

Research Progress on Hippo Signaling Pathway in Female Reproductive System

Li Jia^{1,2}, Zhou Fangyue¹, Huang Jian¹, Zheng Liping^{1*}, Zheng Yuehui^{1,2*}

(¹Medical Teaching Laboratory Center, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 310006, China;

²Life Sciences Institute, Nanchang University, Nanchang 310006, China)

Abstract The Hippo signaling pathway is a recently discovered signal transduction pathway in *Drosophila* and mammals, which is a broadly conserved and novel pathway comprised multiple of tumor suppressor genes and an oncogene. The Hippo pathway has complex characteristics and cross-linking dialogue with other signaling pathways. It has been accepted to play an important role in the regulation of organ size, cell cycle, apoptosis and maintenance of their homeostasis. Recent findings suggested that the Hippo pathway regulate female reproductive system development. Therefore, more and more researchers pay attention to Hippo pathway research in female reproductive system development and its application in disease treatment. In this study, we discussed the physiological characters and functions of Hippo pathway, and emphasized the regulation in female reproductive system, such as ovary, mammary gland, follicle, etc.

Key words Hippo signaling pathway; female reproductive system; ovary; germ cell; regulation

1 绪论

Hippo信号通路研究始于1994年果蝇-*Wts*抑癌基因的发现, 以果蝇Ste20样激酶(sterile 20-like kinase)而命名, 由多种抑癌基因和一种原癌基因组

成。近些年来, Hippo信号通路作为组织和器官发育的重要调控者, 已成为研究热点^[1-2]。Hippo信号通路是一条较为保守且新兴的信号通路, 该通路具有复杂多变的特点, 与其他信号通路存在诸多交联对

收稿日期: 2014-06-09 接受日期: 2014-07-24

国家自然科学基金(批准号: 81160081、81260098、81360100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0791-83827148, E-mail: stone91021@163.com; Tel: 0791-83969093, E-mail: yuehuizheng@163.com

Received: June 9, 2014 Accepted: July 24, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81160081, 81260098, 81360100)

*Corresponding author. Tel: +86-791-83827148, E-mail: stone91021@163.com; Tel: +86-791-83969093, E-mail: yuehuizheng@163.com

网络出版时间: 2014-12-01 16:11 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.12.0196.html>

话。Hippo通路的生物学效应有: 调控器官体积、保持细胞增殖及凋亡平衡、维持内环境稳定; 参与细胞接触性抑制调节; 作为抑癌基因调节上游分子与核心分子, 参与多种肿瘤发生, 如肝癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌及卵巢癌等^[3-4]。尽管在各种组织和器官中对Hippo信号通路调控功能的研究已较为深入, 但涉及Hippo信号通路对雌性生殖发育调控功能的研究报道较少。生殖是机体传宗接代的能力表现, 对物种存在具有至关重要的意义, 因此有必要对其发育调控进行深入和系统的研究。本文将综合概述Hippo信号通路的最新研究进展及其在雌性生殖系统中的调控作用。

2 Hippo信号通路结构组成

Hippo信号通路同时存在于果蝇和哺乳动物中, 且在物种间表现为相对保守性。Hippo信号通路是一种激酶级联反应, 结构较为完整的Hippo通路主要由上游调节因子如FERM结构域的蛋白EX(expanded, EX)和MER(merlin, MER)等, 核心因子包括MST1/2(mammalian STE20-like protein kinase, 果蝇同源物为Hippo)、LATS1/2(large tumor suppressor 1/2, 果蝇中为Wts)、SAV1(human salvador homology 1)、MOB(MOB kinase activator)及主要效应因子YAP(Yes-associated protein, 果蝇中的同源物为Yki)等成分组成。其中核心因子为核心激酶链, 上游调节因子与核心因子分属于抑癌基因, 主要效应因子则为候选癌基因^[5-6]。

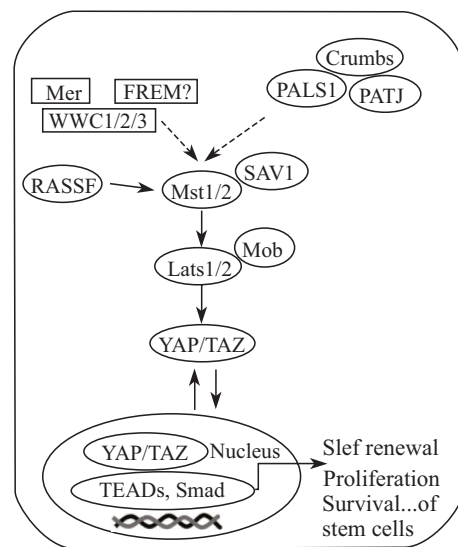
RASSF(Ras association domain family)家族蛋白激酶也能将MST1/2激活, 在接头蛋白Salvador(SAV1)的协助下, MST1/2激酶磷酸化并激活NDR家族激酶LATS1及LATS2^[7-8]。在细胞密度较高的环境中, LATS1/2激酶磷酸化WW-蛋白域, 包含转录调控因子——YAP和TAZ(transcriptional co-activators with PDZ-binding motif), 磷酸化的YAP/TAZ复合物与14-3-3蛋白结合使其定位于细胞质, 进而抑制细胞生长。相反, 当YAP和TAZ未发生磷酸化反应时, YAP/TAZ则积聚在细胞核内且促进细胞增殖(图1)。研究表明, 在哺乳动物细胞中, LATS蛋白与YAP是直接相互作用的; 异位表达LATS1能有效地抑制YAP的表型, 而LATS2不表达^[9]。另外, TEAD(TEA domain family member)为DNA结合蛋白域, YAP与TEAD结合由YAP的N-端结构域和TEAD

的C-端结构域所调节, YAP/TAZ与TEAD家族的转录因子——Scaloped、Homothorax及Teashirt相互作用从而调控Hippo通路的目标基因^[10]。

尽管已有大量文献详细阐明了Hippo信号通路转导激酶级联反应过程, 但对于其上游成分的调节机制还不是很清楚。在果蝇体内, 已发现多种蛋白参与Hippo信号通路转导的初级阶段, 如神经纤维胶质瘤基因形成的胞质蛋白Merlin^[3]。此外, Hippo信号通路处于一个复杂的调控通路网络之中, 与Notch信号通路及PI3K、Wnt间均存在相互作用关系^[11]; 已有研究报道, 在卵泡发育过程中, Hippo信号通路调控Notch信号受体分子的表达^[12]。

3 雌性生殖系统

生殖系统是生物体内与生殖密切相关的器官成分的总称。生殖系统的功能是产生生殖细胞(germ cell)、繁殖新个体、分泌性激素和维持副性征。雌性哺乳动物的生殖系统包括激素腺体(如乳腺)、配子、卵巢、子宫及阴道等。雌性生殖细胞为单倍体细胞, 包含一条性染色体, 负责把基因组传递至下一代, 是多细胞生物体内能繁殖后代的细胞总称, 在动物生命循环过程中起至关重要的作用。雌性生殖细胞发生是指雌性配子的形成、发育和成熟, 包括原



实线箭头表示已阐明机制; 虚线表示未知作用关系。

Solid lines indicate known mechanisms, while dashed lines represent unknown interactions.

图1 Hippo信号通路作用示意图(根据参考文献[1]修改)

Fig.1 Schematic mode of Hippo signaling pathway (modified from reference [1])

始生殖细胞(primordial germ cells, PGCs)迁移、卵原细胞增殖、卵泡发生以及卵母细胞成熟。在小鼠中, PGCs起源于临近的外胚层, 经过增殖, 移行到生殖嵴, 并继续分化为生殖干细胞(germline stem cells, GSCs)^[3,9,13]。

研究者们对雌性生殖系统发育中卵泡再生及雌性生殖干细胞的存在问题一直有很大分歧。目前, 传统的生物学观点认为, 在雌性胎儿发育期, 其原始卵泡数量就已形成, 出生后只具备卵泡数有限的储备池, 不具备卵泡再生、更新的能力; 卵巢中不存在干细胞并且也不会发生卵泡库更新^[14]。但 2004年后, Johnson等^[15]经过统计小鼠卵巢中闭锁卵泡与未闭锁卵泡各自的数目, 发现了卵泡池在不断更新的这一现象。近年, Zou等^[16-17]从小鼠及人类卵巢中分离并纯化得到了雌性生殖干细胞(female germline stem cells, FGSCs或ovarian stem cells, OSCs), 建立了稳定的生殖干细胞系并可进行传代增殖, 此报道极大地冲击了早期传统的生物学观点。

4 Hippo信号通路及雌性生殖系统

近年来, 已有大量文献表明, Hippo信号通路调控紊乱与肿瘤发生及干细胞存在密切关系, 在肿瘤诊治、预后预测及干细胞增殖分化等方面具有潜在的临床应用价值。但Hippo信号通路在雌性生殖系统及生殖细胞增殖分化过程中的调控研究, 仍处于初步研究阶段。

4.1 Hippo信号通路及乳腺发育

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。目前认为, 乳腺癌的发生与乳腺癌干细胞有密切的联系。研究发现, 在淋巴母细胞白血病乳腺癌中, LATS低表达可引起启动子的高甲基化, 进而导致白血病乳腺癌对化疗药物(如阿霉素、依托泊苷)敏感性的降低, 这一效应是导致该病无生存率和总体生存率较低的重要预测因素; 乳腺癌病例中LATS表达下调, 可增强肿瘤的侵袭能力, 如肿瘤增大、淋巴结转移等^[18]。结果提示, *LATS1/2*作为抑癌基因, 其缺失或突变可促进肿瘤发生。

Yuan等^[19]首次证明YAP为乳腺癌中的肿瘤发生因子。实验采用shRNA方法敲低乳腺细胞中的YAP分子, 发现这一做法可抑制细胞凋亡, 但细胞的迁移及侵袭能力均提高。后续在裸鼠体内将YAP分子敲除, 观察到模型鼠对紫杉醇(一种抗癌药物)的抵抗

能力增强, 肿瘤生长加快。Wang等^[20]研究发现, YAP在乳腺癌病例中高表达且能够上调细胞周期蛋白cyclinD1的表达, 从而加快细胞周期, 促进细胞增殖, 但cyclinE表达未发生变化。该研究还通过免疫组化方式检测了69个女性乳腺癌临床样本中YAP的表达情况, 结果显示, 75.4%(52/69)的乳腺癌样本中存在YAP表达; 29%(20/69)的样本显示YAP过表达; 剩余17个样本中则无YAP表达。提示在乳腺癌细胞系中, 过表达YAP时可显著促进肿瘤细胞的形成及增殖, 即证明乳腺癌病症中YAP为参与调控的一个原癌基因。也有研究表明在乳腺组织中, Hippo信号通路是不可或缺的。在乳腺上皮细胞中超激活YAP信号分子不仅能诱导乳腺组织增生, 还能导致末端分化缺陷。有趣的是, 该研究发现, YAP丢失未能造成处于青春期的女性乳腺组织损伤, 但可以强烈地抑制致癌基因, 减少乳腺肿瘤发生。结果表明, Hippo信号通路及乳腺组织分化、生长及肿瘤发生过程表现为时空相关性; 这种特有的时空选择性作用表明了YAP的潜在抑制剂可作为治疗乳腺癌的新型分子疗法^[21]。另外, 有文献采用Luminex技术等多重检测方法, 证实TEAD结合域在YAP介导肿瘤发生和转移中必不可少; 转移性乳腺癌的侵袭能力与TEAD转录活性密切相关。TAZ在乳腺癌中过表达, 调节细胞增殖、迁移及上皮间充质转化^[22]。Bartucci等^[23]进一步分析, 与已分化的非瘤性乳腺癌干细胞(differentiated, nontumorigenic, breast cancer cells, dBCCs)相比, 体外培养的乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)展示出高度的化学抗性, 与潜在迁移能力, 而导致这一差别的主要因素为Hippo信号通路中的TAZ信号分子。该研究还通过在已分化的非瘤性乳腺癌干细胞中将TAZ过表达, 发现细胞转化、致瘤性及迁移能力均降低。相反地, 在乳腺癌干细胞中沉默TAZ表达则表现出迁移能力及化学抗性均受损的现象。由此推测, 在乳腺癌治疗中TAZ可作为一种新型负控预后因子。此外, 已有研究者探讨了MST1基因对人乳腺癌细胞MCF-7增殖与凋亡的影响。结果显示, 在乳腺癌细胞MCF-7中高表达MST1, 不仅可以抑制细胞增殖, 还可以促进细胞凋亡^[24]。但目前MST在乳腺组织中的研究报道相对较少。

4.2 Hippo信号通路及卵巢发育

卵巢疾病是困扰女性生殖生育的关键原因, 最直接的后果可导致女性不孕不育, 给女性的生理及

心理带来巨大困扰。目前, 卵巢疾病最为常见的有卵巢癌、卵巢早衰及多囊卵巢综合症等。已有文献报道, Hippo信号通路中效应分子YAP在卵巢相关疾病中发挥至关重要的调控作用。

研究表明, Warts在Hippo信号通路中最重要的作用是抑制原癌基因*Yki*^[25]。在哺乳动物中, Warts的同源体LATS1和LATS2使*Yki*的同源物YAP在127位点的丝氨酸磷酸化, 14-3-3蛋白结合YAP, YAP则停留在细胞质内, 且将YAP在细胞核内的激活转录作用阻断。YAP位于11q22基因区域, 这个区域在各种癌症(包括卵巢癌)中被放大, 在卵巢癌中YAP的表达水平可用来预测病人的预后状况。另外, YAP在小鼠的卵巢中过度表达会导致卵巢大规模地形成增生肿瘤。人体中YAP过度表达会引起卵巢肿瘤发生, 表明YAP在卵巢肿瘤发生中表现为高度保守性。同时作者发现, 细胞核内YAP(nYAP)高表达和细胞质内S127磷酸化YAP(cpYAP)低表达与卵巢癌患者表现为低生存率是息息相关的。另外, 在永生OSE细胞(imortalized ovarian surface epithelium cell)中, YAP2或YAP2-5SA过表达都会增强癌细胞增生和独立生长能力。提示原癌基因YAP在卵巢癌中促进疾病发展并对抗癌药物的抵抗力增强^[26-27]。Zhang等^[28]在268例表皮卵巢癌样本中发现, YAP可以改变卵巢癌细胞系的转化表型特征, 从而对临床抗癌药物产生抵抗能力。同时发现, 核内YAP高表达与病人的预后程度有关。研究发现, 卵巢癌透明细胞瘤的发生可导致YAP脱抑制。而SWH(Salvador-Warts-Hippo)信号通路可限制核访问程序和抑制转录效应因子YAP的表达, 进而限制组织生长, 提示SWH信号通路可作为新兴的肿瘤疾病治疗靶点。

近两年, Hau等^[29]报道YAP活性增加可促进YAP与转录因子TEAD的结合, 进而依赖TEAD中DNA结合功能域, 启动下游基因转录。Xia等^[30]的最新研究表明, 卵巢癌样本中YAP高表达, 且首次报道YAP表达与TEAD1/2/4成正相关, 其中TEAD4与YAP表达相关性最为紧密。这一共表达现象可作为卵巢癌临床诊断的新标记。该研究将YAP基因上的5个磷酸化位点突变(YAP with five LATS1/2 phosphorylation site mutations, YAP-5SA)沉默, 此时YAP表现为超活化状态, 可促进卵巢癌细胞增殖, 且对抗癌药物的抵抗作用增强; 而YAP-5SA-ΔC(YAP-5SA with a C-terminal transactivation domain deletion)则抑制卵巢

癌细胞扩增且对抗癌药物敏感性降低; 后续实验结果证明, YAP可加快卵巢癌细胞的迁移速率及增强细胞独立增殖能力。已有文献证实, 在卵巢癌及其他肿瘤病症中YAP可作为独立的预后标记分子^[31]。Xia等^[30]的研究中也提供了这一观点的科学依据, 实验发现, YAP分子的表达与病人预后直接相关; 且与磷酸化YAP(pYAP)并无相互关联。那些核内YAP高表达且胞质YAP低表达患者的生存率更低。因此, 该研究再次提示了YAP可促进卵巢癌细胞的增殖及肿瘤发生。

4.3 Hippo信号与雌性生殖细胞

已有文献表明, 在果蝇体内卵子发生过程的研究中, 发现由卵室形状的改变引起的细胞与细胞之间黏附和张力的改变能活化Hippo通路, 即这条信号通路远在原始卵泡组装前就被激活^[32-33]。故Woodruff提出的高密度卵巢皮层使原始卵泡维持于静息状态, 可能与Hippo信号通路有关^[34]。

Polesello等^[35]研究报道, SWH信号通路中的核心分子-Gruken(Grk)/TGFA信号分子在雌性动物卵子发生中是必需的, 在卵母细胞向生殖脊分化过程中起着关键的调控作用; 研究还阐述了SWH网络信号通路调控着卵泡发育过程及Notch通路中下游信号分子。另外, 在果蝇卵母细胞内前后轴的分化发生在干细胞与卵泡皮层细胞间且需要合适的外界环境。卵子极性的形成过程需多重信号通路调控, 如Notch、Hippo信号通路分别调控卵泡在时间及空间上的增殖分化^[37]。已有研究表明, Hippo信号通路在卵子极性调控过程中发挥重要的调节作用。Hippo信号通路紊乱将导致卵泡增殖分化过程出现异常, 这种异常表达与卵泡中Notch信号通路的缺失有关。而且在缺失Hippo信号通路的卵泡细胞中可累积大量的Notch受体, 且内吞作用标记分子缺失^[11]。研究结果提示, Hippo信号通路在果蝇卵巢细胞时空发育中起重要作用。

Hippo信号通路能够调控果蝇卵泡细胞的增殖、促进卵泡细胞分化和成熟、建立正常的卵母细胞极性和卵室结构。也有研究证明, Hippo信号通路的作用与维持卵泡于静息状态的Pten信号通路和Tsc1/mTorc1通路具有相似的生理功能, 均有多种抑癌基因参与。同是细胞增殖的负调控通路, 同在功能异常时可导致肿瘤的形成, 并与多种因子和多条通路, 如TGFβ、cTGF、IGF、c-erbB2、c-myc和PI3K/Akt

在不同水平形成交叉网络,而这些因子和通路均在调节原始卵泡启动中发挥重要作用^[38-39]。Zhang等^[28]的研究发现,在哺乳动物卵巢中,存在Hippo通路的下游信号分子——原癌基因YAP。该研究利用基因芯片技术筛选小鼠原始卵泡启动前后的差异性表达原癌基因,发现随着原始卵泡的启动生长,YAP表达明显上调,且原位杂交显示YAP在卵巢皮髓交界处的表达明显强于卵巢皮质内。然而,Hippo信号通路在哺乳动物原始卵泡启动中的调控作用以及在原始卵泡启动中起重要作用的癌基因、抑癌基因及卵巢特异性基因的关系尚不清楚。最新文献报道,Hippo信号通路核心分子之一LATS在原始性细胞和生殖细胞癌中均出现缺失性表达^[40],因此LATS基因的敲除能够提高细胞多能性诱导的效率,提示Hippo信号通路能阻碍多能干细胞诱导和重编程。

5 展望

本文详细地综述了Hippo信号通路在雌性生殖系统,如乳腺、卵巢及雌性生殖细胞中的作用机制,为Hippo信号通路在生殖发育及生殖细胞疾病临床治疗中提供科学理论依据。目前,Hippo信号通路在雌性生殖细胞中增殖分化调控机制的研究已成为热点问题。然而,雌性动物的生殖生理学特性决定了生殖是一个复杂的过程,从胎儿期的生殖腺形成及生殖细胞出现,到性成熟后形成正常配子,再到配子结合发育成后代这一漫长时期。该过程与个体自身内在因素及环境因素息息相关,任意环节出现问题都可能导致不孕不育或胎儿畸形,甚至影响机体健康^[41]。目前世界上已有研究者针对这些问题展开了广泛深入的研究,临床上通过药物、手术、激素、理疗等多种手段进行治疗^[42],但并未能找到彻底治愈的办法。

Hippo信号通路与其他干细胞,如癌干细胞、胚胎干细胞等的研究已如火如荼,但有关Hippo信号通路在雌性生殖细胞的研究则相对较少,主要原因有:Hippo信号通路功能表现为时间与空间特异性;雌性生殖疾病种类多样性及复杂性;卵巢生殖干细胞体外培养体系的不稳定性及易受环境因素影响等,这为进一步深入探讨Hippo信号通路在雌性生殖细胞中的作用机理带来了重重困难。目前,国内外许多学者正关注于在生殖系统疾病中Hippo作为治疗靶点及新的生物标志因子的临床应用研究,比如在卵

巢癌治疗中,Hippo信号通路主要效应分子可作为一种新的药物作用靶点^[7,30,43-45]。然而,Hippo信号通路中各分子在雌性生殖细胞的发生及发育过程中的具体功能是怎样的,该疑问也是科学领域中亟待解决的关键问题。

参考文献 (References)

- 1 Jin H, Zhang YL, Jing D, Li Y, Li J, Zhao ZH. Role of Hippo signaling in cancer stem cells. *J Cell Physiol* 2014; 229(3): 266-70.
- 2 Pan DJ. The hippo signaling pathway in development and cancer. *Dev Cell* 2010; 19(4): 491-505.
- 3 谢水玲, 沈建箴. Hippo通路在肿瘤发生中的研究进展. 医学综述(Xie Shuiling, Shen Jianzhen. Recent research advances in Hippo pathway in tumorigenesis. *Medical Recapitulate*) 2012; 18(8): 1164-6.
- 4 李敏睿, 张盛洪, 钟碧慧. Hippo信号通路在恶性肿瘤及干细胞中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志(Li Minrui, Zhang Sheng-hong, Zhong Bihui. The role of Hippo signaling pathway in cancer and stem cells. *Chin J Gastroenterol Hepatol*) 2013; 22(4): 389-92.
- 5 Ramos A, Camargo FD. The Hippo signaling pathway and stem cell biology. *Trends Cell Biol* 2012; 22(7): 339-46.
- 6 Tremblay AM, Camargo FD. Hippo signaling in mammalian stem cells. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(7): 818-26.
- 7 Barry ER, Camargo FD. The Hippo superhighway: Signaling crossroads converging on the Hippo/YAP pathway in stem cells and development. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25(2): 247-53.
- 8 Karpowicz P, Perez J, Perrimon N. The Hippo tumor suppressor pathway regulates intestinal stem cell regeneration. *Development* 2010; 137(24): 4135-45.
- 9 Zhang J, Smolen GA, Haber DA. Negative regulation of YAP by LATS1 underscores evolutionary conservation of the *Drosophila* Hippo pathway. *Cancer Res* 2008; 68(8): 2789-94.
- 10 Jin H, Zhang YL, Wang YT, Ye R, Qiu JY, Zhao ZH, *et al.* Role of extracellular matrix and YAP/TAZ in cell fate determination. *Cell Signal* 2014; 26(2): 186-91.
- 11 Yu JZ, John P, Huang YC, Deng WM. The hippo pathway promotes Notch signaling in regulation of cell differentiation, proliferation, and oocyte polarity. *PLoS One* 2008; 3(3): e1761.
- 12 Varelas X, Miller BW, Sopko R, Song SY, Gregorieff A, Felloose F, *et al.* The Hippo pathway regulates Wnt/b-Caten in signaling. *Dev Cell* 2010; 18: 579-91.
- 13 Hu Y, Sun J, Wang J, Wang L, Bai Y, Yu M, *et al.* Characterization of female germ-like cells derived from mouse embryonic stem cells through expression of GFP under the control of Flg promoter. *J Cell Biochem* 2012; 113(4): 1111-21.
- 14 Mandl AM, Zuckerman S. The growth of the oocyte and follicle in the adult rat. *J Endocrinol* 1952; 8(2): 126-32.
- 15 Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 428(6979): 145-50.
- 16 Zou K, Hou L, Sun KJ, Xie WH, Wu J. Improved efficiency of female germline stem cell purification using fragilis-based magnetic bead sorting. *Stem Cells Dev* 2011; 20(12): 2197-204.

- 17 Zou K, Yuan Z, Yang ZJ, Luo HC, SunKJ, Wu J, *et al.* Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009; 11(5): 631-6.
- 18 Visser S, Yang X. LATS Tumor Suppressor: A new governor of cellular homeostasis. *Cell Cycle* 2010; 9(19): 3892-03.
- 19 Yuan M, Tomlinson V, Lara R, Holliday D, Chelala C, Harada T, *et al.* Yes-associated protein (YAP) functions as a tumor suppressor in breast. *Cell Death Differ* 2008; 15(11): 1752-9.
- 20 Wang XD, Su L, Ou Q. Yes-associated protein promotes tumour development in luminal epithelial derived breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(8): 1227-34.
- 21 Chen Q, Zhang NL, Gray RS, Li HL, Ewald AJ, Pan DJ, *et al.* A temporal requirement for Hippo signaling in mammary gland differentiation, growth, and tumorigenesis. *Genes Dev* 2014; 28: 432-7.
- 22 Lamar JM, Stern P, Liu H, Schindler J W, Jiang ZG, Hynes RO. The Hippo pathway target, YAP, promotes metastasis through its TEAD-interaction domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(37): 2441-50.
- 23 Bartucci M, Dattilo R, Moriconi C, Pagliuca A, Mottolese M, Federici G, *et al.* TAZ is required for metastatic activity and chemoresistance of breast cancer stem cells. *Oncogene* 2014; doi: 10.1038/onc.2014.5.
- 24 罗学来, 李兆明, 严群, 李小兰, 陶德定, 龚建平, 等. MST1基因对乳腺癌细胞MCF-7增殖与凋亡的影响. *肿瘤(Luo Xuelai, Li Zhaoming, Yan Qun, Li Xiaolan, Tao Deding, Gong Jianping, et al. Effects of MST1 on cell proliferation and apoptosis of human breast carcinoma cell line MCF-7. Tumor)* 2008; 28(10): 852-4.
- 25 HeallenT, Zhang M, WangJ, Margarita BC, Ela K, Randy LJ, *et al.* Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation and heart size. *Science* 2011; 332(6028): 458-61.
- 26 Zhao B, Li L, Qun YL, Kun LG. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: An updated version. *Genes Dev* 2010; 24(9): 862-74.
- 27 Hall CA, Wang RS, Miao JY, Esther O, Shen XY, Thomas W, *et al.* Hippo pathway effector Yap is an ovarian cancer oncogene. *Cancer Res* 2010; 70(21): 8517-25.
- 28 Zhang X, George J, Deb S, Degoutin JL, Takano EA, Fox SB, *et al.* The Hippo pathway transcriptional co-activator, YAP, is an ovarian cancer oncogene. *Oncogene* 2011; 30(25): 2810-22.
- 29 Hau JC, Erdmann D, Mesrouze Y, Furet P, Fontana P, Zimmermann C, *et al.* The TEAD4-YAP/TAZ protein-protein interaction: expected similarities and unexpected differences. *Chembiochem* 2013; 14(10): 1218-25.
- 30 Xia Y, Chang T, Wang YM, LiuYX, Li WH, Li M, *et al.* YAP promotes ovarian cancer cell tumorigenesis and is indicative of a poor prognosis for ovarian cancer patients. *PLoS One* 2014; 9(3): e91770.
- 31 Wang Y, Dong Q, Zhang Q, Li Z, Wang E, Qiu X, *et al.* Overexpression of yes-associated protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(5): 1279-85.
- 32 Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: Growth control and beyond. *Development* 2011; 138(1): 9-22.
- 33 Badouel C, Garg A, McNeill H. Herding Hippos: Regulating growth in flies and man. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(6): 837-43.
- 34 Woodruff TK, Shea LD. A new hypothesis regarding ovarian follicle development: Ovarian rigidity as a regulator of selection and health. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(1): 3-6.
- 35 Polesello C, Tapon N. Salvador-warts-hippo signaling promotes *Drosophila* posterior follicle cell maturation downstream of notch. *Curr Biol* 2007; 17(21): 1864-70.
- 36 Ota M, Sasaki H. Mammalian Tead proteins regulate cell proliferation and contact inhibition as transcriptional mediators of Hippo signaling. *Development* 2008; 135(24): 4059-69.
- 37 Sun S, Zhao S, Wang Z. Genes of Hippo signaling network act unconventionally in the control of germline proliferation in *Drosophila*. *Dev Dyn* 2008; 237(1): 270-5.
- 38 Neto-Silva RM, de Beco S, Johnston LA. Evidence for a growth-stabilizing regulatory feedback mechanism between Myc and Yorkie, the *Drosophila* homolog of Yap. *Dev Cell* 2010; 19(4): 507-20.
- 39 Zheng T, Wang J, Jiang H, Liu L. Hippo signaling in oval cells and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2011; 302(2): 91-9.
- 40 Qin H, Kathryn B, Wei G, Ohi YK, Blouin L, Xia Z, *et al.* Transcriptional analysis of pluripotency reveals the Hippo pathway as a barrier to reprogramming. *Hum Mol Genet* 2012; 21(9): 2054-67.
- 41 Kamel RM. Management of the infertile couple: An evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 21.
- 42 Azaizeh H, Saad B, Cooper E, Said O. Traditional arabic and islamic medicine, a re-emerging health aid. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010; 7(4): 419-24.
- 43 Iván MM, Georg H. Discovering the Hippo pathway protein-protein interactome. *Cell Res* 2014; 24(2): 137-8.
- 44 Fu D, Lv XM, Hua GH, He CB, Dong JX, Lele SM. YAP regulates cell proliferation, migration and steroidogenesis in adult granulosa cell tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(2): 297-310.
- 45 Vermeulen L. Keeping stem cells in check: A Hippo balancing act. *Cell Stem Cell* 2013; 12(1): 3-5.