

# Hippo-YAP通路在多种干细胞尤其是卵巢生殖干细胞自我更新中作用的研究

周芳月 李 佳 潘泽政 梁 夏 郑月慧\*

(南昌大学医学部实验教学部, 南昌 310006)

**摘要** 干细胞(stem cell, SC)是一类具有自我复制能力(self-renewal)的多潜能细胞, 在干细胞微环境中能不断地进行自我更新, 即通过自身增殖分裂和抑制分化来增加细胞的数目, 且保持细胞的多能性。Hippo通路下游效应分子YAP为一癌基因, 可与转录因子TEAD结合, 形成一种强效的转录共激活因子。在生理条件下, 通过激酶级联反应, YAP被磷酸化, 其转录活性被抑制, 从而限制器官的过度生长和抑制肿瘤的发生。研究已经证实, YAP的活化可以促进细胞的增殖并抑制细胞的分化, 是一个高效的生长诱导剂。YAP在多能干细胞、神经干细胞、造血干细胞及表皮干细胞等的增殖和分化中起重要的作用, 并可能调节卵巢生殖干细胞的增殖和分化。

**关键词** Hippo通路; YAP; 干细胞; 多能性; 自我更新

## Research Progress on the Role of Hippo-YAP Pathway in Regulating Various Stem Cells Especially Ovarian Germ Stem Cell Self-renewal

Zhou Fangyue, Li Jia, Pan Zezheng, Liang Xia, Zheng Yuehui\*

(Department of Experimental Medicine Teaching, Nanchang University, Nanchang 310006, China)

**Abstract** Stem cell is a kind of self-renewable pluripotent cell. It can constantly self-renewal in stem cell niche, which through its own proliferation division and inhibition of differentiation to increase the number, and remain the pluripotent. YAP, as a oncogene, is the downstream effector of the Hippo pathway. It is a potent transcription coactivator acting via binding to the TEAD transcription factor. YAP is phosphorylated and inhibited by the upstream kinase cascade actions, then the inactivated YAP limits organ overgrowth and inhibits tumorigenesis. Studies have demonstrated that YAP is an efficient growth-inducing agent, which can promote cell proliferation and inhibit differentiation. YAP plays an important role in pluripotent stem cell, neural stem cell, hematopoietic stem cell and epidermal stem cell proliferation and differentiation, and may also regulate the ovarian germline stem cell proliferation and differentiation.

**Keywords** Hippo signaling pathway; YAP; stem cell; pluripotent; self-renewal

YAP(Yes-associated protein), 即Yes相关蛋白, 是Hippo通路下游的一个转录共激活因子<sup>[1]</sup>。生理条件下, YAP的激活可以促进组织的生长; 组织过度生长则可引起该通路上游激酶(Lats1/2)磷酸化YAP, 使其

失去活性, 抑制组织进一步生长。因此, YAP在调控组织器官大小中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。此外, 多项研究表明, YAP在决定干细胞或祖细胞的命运中还扮演着重要的角色。例如, 干细胞干性的维持、干细胞

收稿日期: 2014-12-27 接受日期: 2015-04-17

国家自然科学基金(批准号: 81160081, 81360100)和赣鄱英才555工程资助的课题

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

Received: December 27, 2014 Accepted: April 17, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81160081, 81360100) and the Excellence 555 Engineering of Jiangxi Province

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

网络出版时间: 2015-07-03 15:55 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150703.1555.003.html>

增殖的促进及干细胞分化的抑制等。

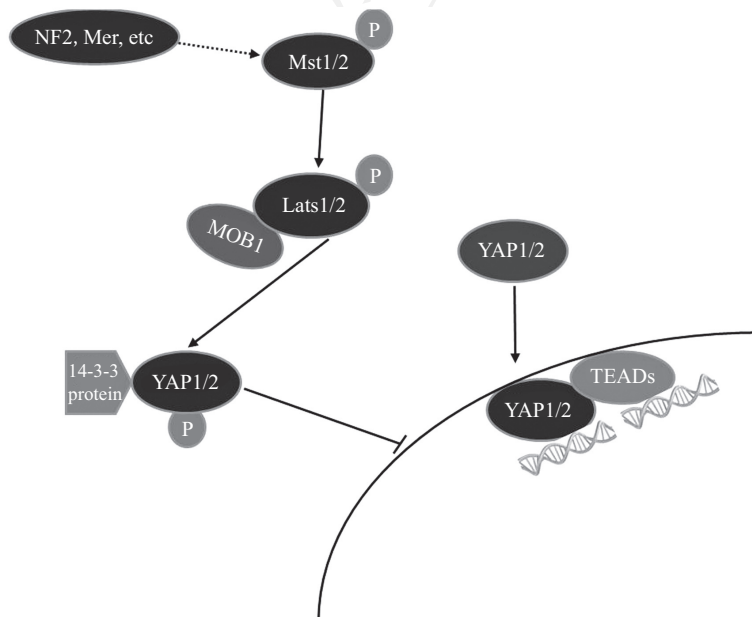
## 1 Hippo-YAP 信号传导通路及其作用

Hippo通路是一条由一系列蛋白激酶和转录因子组成的激酶链。从低等动物到高等动物, Hippo信号通路都具有高度保守性<sup>[2]</sup>。该通路主要包括三部分: 上游调控元件(NF2、Mer等)、核心组件(主要是Mst1/2、Lats1/2)及下游效应分子(YAP)。在正常机体内, 活化的Mst1/2可以磷酸化并激活其底物Lats1/2, 活化的Lats1/2可以直接磷酸化下游效应分子YAP, 磷酸化的YAP与细胞质中14-3-3蛋白结合滞留于胞浆中而无法进入细胞核, 从而丧失作为转录辅助因子的功能<sup>[3]</sup>(图1)。简而言之, Hippo通路通过磷酸化来负调控其下游效应分子YAP的转录活性, 以限制组织的过度生长, 是维持细胞增殖和凋亡稳态的重要途径。

YAP蛋白最早被Sudol等<sup>[4]</sup>研究发现, 因与酪氨酸激酶c-Yes相关蛋白(Yes相关蛋白)结合而命名, 分子量约65 kDa。人类YAP基因定位于染色体11q13上, 除了外周血白细胞, YAP mRNA广泛表达于人体各组织中。YAP主要有两种可变剪接体——YAP1和

YAP2。YAP1含有一个WW功能域, YAP2含有两个WW功能域, 后者具有更强的转录调节活性<sup>[5]</sup>。一般情况下, WW功能域能够与PPXY模体(富含连续脯氨酸的基序)相互作用, 介导蛋白质复合物的形成。有数据表明, YAP的C末端区域具有较强的转录激活活性, 但是, 它并不能直接与DNA结合, 而是通过与转录因子TEAD等的相互作用来启动下游基因的转录, 从而调控细胞增殖和组织生长。TEAD家族的转录因子是YAP生物学功能体现的主要合作伙伴。YAP-TEAD是通过YAP的N末端和TEAD的C末端间相互作用形成的蛋白复合物, 该蛋白复合物在YAP介导的细胞增殖中发挥着关键性的作用<sup>[6]</sup>。

YAP是一个癌基因, Hippo-YAP通路的异常可导致细胞增殖和凋亡的失衡。广泛的研究指出, 转录共活化蛋白YAP的过度激活会造成组织器官的增大, 相反地, YAP的失活会导致组织器官的萎缩。YAP是否具有生物活性取决于YAP在细胞内的定位, 被磷酸化的YAP与14-3-3蛋白相结合滞留于胞浆中而失活; 未被磷酸化的YAP进入细胞核, 与转录激活因子结合, 共同启动下游基因的转录, 从而发挥转录辅助活性作用<sup>[7]</sup>。研究发现, YAP作为一种基因转录



NF2: 神经纤维瘤蛋白2; Mer: Merlin蛋白; Mst1/2: 哺乳动物STE20样蛋白激酶; Lats1/2: Lats1/2激酶; YAP1/2: Yes相关蛋白; MOB1: MOBKL1A和MOBKL1B, 为果蝇Hippo通路核心蛋白Mats的同源物; TEADs: TEA域家族转录因子; P: 磷酸化。虚线箭头表示调控机制尚未确定, 实线箭头表示促进作用, 倒T字型线表示抑制作用。

NF2: neurofibromatosis 2; Mer: Merlin protein; Mst1/2: mammalian STE20-like protein kinase; Lats1/2: the large tumor suppressor kinases; YAP1/2: Yes-associated protein; MOB1: MOBKL1A and MOBKL1B, homologues of Mats; TEADs: the TEA domain transcription factors; P: phosphorylation. Virtual arrow represents unknown mechanism, solid arrows represent promotion, and inverted "T" shapes represent suppression.

图1 哺乳动物Hippo-YAP通路示意图

Fig.1 The diagram of mammal's Hippo-YAP pathway

共激活因子在维持干细胞的自我更新及分化中起着重要的作用<sup>[1-2]</sup>。

## 2 YAP是调节多种干细胞/祖细胞自我更新中的关键信号分子

### 2.1 多能干细胞

多能干细胞(pluripotent stem cell, PS)是一种具有分化为多种细胞潜能的细胞。过去, PS只能从动物早期胚胎组织中获得。随着科学的发展, 现已成功从体细胞诱导获得<sup>[8]</sup>。这种诱导而产生的多能干细胞称为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS), 给再生医学带来了巨大的希望。然而, 由于各方面因素对细胞重编程的影响, iPS生成效率极低。

令人兴奋的是, 研究发现, YAP可以促进多能干细胞的生成<sup>[9]</sup>。Lian等<sup>[11]</sup>通过转染实验证实, 携带YAP高表达载体的iPS生成效率是正常对照组的2倍, 且在人体细胞重编程过程中YAP始终处于活化状态。Qin等<sup>[9]</sup>发现, 敲除*Lats2*, iPS的产生比正常对照组提前2~5 d出现。*Lats1/2*是YAP上游直接调控分子, 生理条件下, *Lats1/2*直接磷酸化YAP, 使YAP蛋白滞留于细胞质中, 抑制YAP转录共活化, 使其处在非活化状态; 相反地, 敲除*Lats2*, 则可以促进YAP蛋白进入细胞核, 与相关转录共激活因子相互作用, 启动下游基因的表达, 这提示YAP在iPS的生成中起着重要的作用。研究表明, BMP信号途径是调控iPS生成的关键性通路, 该通路的激活可以抑制iPS的增殖, 而活化的YAP蛋白可以介导抑制BMP通路传导<sup>[1]</sup>, 这可能是YAP调节iPS生成的主要机制。

### 2.2 神经干细胞

神经干细胞(neural stem cell, NSC)是中枢神经系统中终身具有自我更新能力并能够分化产生成熟脑细胞(包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等)的多潜能细胞<sup>[10]</sup>。神经干细胞的发现打破了传统学说上认为的哺乳动物中枢神经系统的神经元在出生后不久就丧失再生能力的观点, 也为临床上神经发育和受损修复研究开辟了新的途径。

已发现多种信号转导参与神经干细胞的增殖和分化的调控, 包括细胞因子(如IL-1、IL-7、IL-9及IL-11等)、Hippo通路、Notch通路及Janus激酶信号转导递质与转录激活剂(JAK-STAT)信号转导等<sup>[11]</sup>。Fred等<sup>[12]</sup>发现, Hippo通路下游效应分子YAP在决定神经干细胞的命运中起着至关重要的作用。将高表

达YAP的载体导入到带Sox2标记神经干细胞的鸡和小鼠神经管内, 结果显示, Sox2+神经干细胞数量增加, 并不断增殖扩张至整个脑室以至神经管变形, 提示YAP的激活可使神经祖细胞池扩张。相反地, 导入YAP抑制片段, 神经干细胞增殖减少, 凋亡增加, 神经管萎缩。导入YAP N279(核定位YAP活性结构域缺陷体), 发现神经干细胞的死亡率较原来增加了4倍, 说明抑制YAP的活性可抑制神经干细胞的增殖并促进其凋亡。

有研究指出, 活化的YAP可以诱导cyclin D1和c-Myc的表达<sup>[13]</sup>。cyclin D1是调控细胞周期G<sub>1</sub>期的关键蛋白, 其主要功能是缩短细胞周期长度, 促进细胞增殖。另外, YAP和TEAD结合可以抑制NeuroM的表达, 而NeuroM是神经细胞促分化因子之一。因此, YAP可能是通过诱导cyclin D1及抑制NeuroM的表达来加速神经干细胞的周期进程, 缩短其周期长度, 从而调控神经干细胞的增殖效率。

### 2.3 表皮干细胞

哺乳动物表皮强大再生能力的维持依赖于上皮基底层表皮干细胞的自我更新能力。在表皮干细胞生物功能的维持中, 转录调控机制相对知之甚少。过去仅发现, p63和Tcf3/Tcf4是体内表皮干细胞长期增殖能力必不可少的因子<sup>[14]</sup>。最新的研究发现, YAP1蛋白是表皮干细胞和祖细胞的增殖能力至关重要的内源性调节因子<sup>[15]</sup>。Zhang等<sup>[16]</sup>发现, 激活小鼠表皮YAP1的转录辅活性可以导致基底部表皮祖细胞的扩张并抑制其终末分化。而且, YAP在细胞内的定位与表皮祖细胞的增殖潜能有关。Schlegelmilch等<sup>[15]</sup>通过实验证实了这一观点, 且进一步确立了YAP1在表皮干细胞自我更新中的作用。YAP1的激活可以诱导表皮干细胞和祖细胞的增殖, 使表皮增厚。YAP1核定位增强型突变体小鼠, 皮肤增厚, 组织学分析显示, 其表皮有多层上皮细胞而非正常的单层或双层上皮细胞覆盖; 基底部干细胞标记物表达大幅升高; 克隆形成实验结果也显示, 干细胞增殖效率提高了10倍。在YAP1缺陷型cKO小鼠中检测到, E18.5胚胎鼠皮肤薄且脆弱, 四肢末端甚至无皮肤覆盖; 皮肤透过性试验评估显示, 嘴和鼻子所在区域的表皮屏障功能完全丧失。组织学分析发现, 基底层发育不良, 原有的柱状结构消失, 典型的基底层细胞缺失。PCR检测到细胞分化标记物增加, 皮肤干细胞及祖细胞标记物减少。克隆形成

实验结果表明, 表皮干细胞集落数下降超过正常小鼠的50倍, 且这一现象在皮肤缺如的四肢末端尤为显著。这说明, YAP1在表皮发育过程中起着重要的作用, 是维持表皮干细胞增殖能力的关键性因素。

研究数据表明, 细胞黏附蛋白 $\alpha$ -catenin是YAP1上游一个关键的负调控因子, 在表皮干细胞增殖调控中发挥着重要的作用。 $\alpha$ -catenin可以与YAP1/14-3-3复合物结合, 形成稳定的复合物, 阻止YAP1去磷酸化, 导致YAP1转录辅功能丧失; 在 $\alpha$ -catenin缺失的情况下, 磷酸酶PP2A(PP2Ac)可竞争性与YAP1 S127结合, 使YAP1去磷酸化, 进入细胞核内与转录因子结合, 进一步激活增殖基因, 促进表皮干细胞的增殖<sup>[15,17-18]</sup>。

## 2.4 造血干细胞

在大量研究中, YAP已经被确立为是维持干细胞干性和促增殖的一个必要因素。然而, 最新研究发现, 在造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)中, 不管是在稳定状态还是造血条件下, YAP1的表达活性都不影响HSC的功能<sup>[19]</sup>。Lina等通过YAP诱导表达的小鼠模型实验观察到, 诱导小鼠造血系统YAP表达后, 和对照组小鼠比较, 其血象和骨髓象中血细胞系谱并未见明显变化。非造血条件下, 将YAP高表达载体导入小鼠造血干细胞, 结果显示, 其造血干细胞池与对照组小鼠相似, 长期造血干细胞和短期造血干细胞都未发生明显变化。造血条件下, 结果也相同。

研究表明, YAP1的激活不会影响造血干细胞的功能, 但具体的机制尚不清楚, 可能是由Hippo通路下游其他信号分子介导的。在果蝇中, Hippo通路下游效应分子只有一个Yki, 而在哺乳动物中, 除了YAP外, 还有其同源物TAZ, TAZ也可以与转录因子TEAD结合, 形成转录共激活物, 促进下游基因的表达, 进而调控细胞的增殖和分化<sup>[20]</sup>。同时, 研究还指出, 在不同的物种和不同组织器官中, YAP和TAZ的功能也有差异<sup>[21-23]</sup>。TAZ是否参与造血干细胞功能的调控还有待于进一步研究。

## 3 YAP可能在调节卵巢生殖干细胞的增殖和分化中发挥重要作用

半个多世纪以来, 科学家们一直认为, 在女性和其他雌性哺乳动物中, 出生时已经确定了一生中所有卵子的数量, 即卵子出生后无法再自我更新。然而, 2004年, Johnson等<sup>[24]</sup>首次打破了这一传统观

点。他们指出, 出生后小鼠卵巢中含有增殖能力的生殖细胞, 并可持续更新卵泡池, 产生新的卵子。他们还通过卵泡数量分析发现, 出生后小鼠卵巢中卵泡消耗速率较卵泡闭锁速率慢; 他们用白消安处理小鼠致小鼠不孕后, 发现该小鼠卵巢内依然具有非闭锁的健康卵泡。将野生型小鼠的卵巢碎片移植到表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的雌性转基因小鼠卵巢囊后, 发现移植后的野生型小鼠卵巢片段中产生带GFP荧光蛋白的卵母细胞<sup>[24-25]</sup>。因此, 他们认为, 出生后小鼠卵巢中有具有增殖潜力的生殖细胞且可以不断补充消耗的卵泡池, 推测卵巢中可能有生殖干细胞的存在。

2009年, 上海交通大学生命科学院吴际教授团队<sup>[26-29]</sup>经过十余年潜心研究, 终于在出生后的小鼠卵巢中找到了雌性生殖干细胞(female germline stem cell, FGSC), 并分离和建立了雌性生殖干细胞系。而且, 他们将这种带荧光蛋白(GFP)标记的干细胞移植到不孕小鼠体内后, 此干细胞具有分化成为有功能的卵泡的能力并成功地产下了带GFP标记的子代。同时, 他们进一步研究还指出, 此干细胞存在于卵巢上皮组织中, 且该细胞数目随着小鼠年龄的增长而减少。另外, 2012年, White等<sup>[30]</sup>从年轻女性卵巢上皮组织中也分离出了类似的细胞——卵母干细胞(oogonial stem cell, OSC)。这进一步证实, 出生后哺乳动物卵巢中存在干细胞。

有关果蝇的研究表明, Hippo-YAP信号通路在卵巢细胞发育中起重要作用<sup>[31-33]</sup>。Hippo-YAP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。Kawamura等<sup>[34]</sup>研究发现, Hippo-YAP信号通路负调控哺乳动物卵泡的生长和发育。抑制卵巢组织中Hippo通路的表达可以降低磷酸化YAP的水平, 同时增加YAP的核定位, 进而促进CCN生长因子和BIRC凋亡抑制剂的表达, 加速卵泡的生长和发育。

目前, 尚未有研究报道Hippo-YAP通路对哺乳动物卵巢生殖干细胞的调控作用, 但有关果蝇生殖干细胞研究发现, 果蝇雌性生殖干细胞命运由干细胞龛及干细胞内在因素共同决定<sup>[35]</sup>。现已证实, BMP/Bam通路、Nano/Pumilio复合物及miRNA途径等在果蝇雌性生殖干细胞自我更新中起着至关重要的作用<sup>[36-39]</sup>。其中, 激活状态下BMP信号通路可以使果蝇雌性生殖干细胞分化关键基因Bam(bag-of-

marbles)沉默,从而抑制该细胞的分化。研究数据表明, BMP信号通路下游信号分子Smad, 是介导该通路细胞膜到细胞核间信号传导的重要分子, Smad被激活后可以进入细胞核与特异性DNA结合共同启动下游相关靶基因的转录。令人兴奋的是, 最新研究发现, 活化的YAP可以诱导Smad的转录, 是介导BMP信号通路调控果蝇雌性生殖干细胞分化所必需分子<sup>[37]</sup>。这预示着Hippo-YAP通路可能在卵巢生殖干细胞的调控中发挥重要的作用。

目前, 我们实验室研究人员也成功分离并培养出了小鼠卵巢生殖干细胞。在研究中, 我们发现, Hippo-YAP通路在各年龄段小鼠卵巢上皮组织中都有表达, 且其表达量随着小鼠年龄的增长而降低; 细胞免疫荧光发现YAP高表达于小鼠卵巢生殖干细胞中。鉴于以上的研究数据, 我们推断, YAP很可能在哺乳动物雌性生殖干细胞增殖和分化的调控中发挥着不可替代的作用, 是调控哺乳动物雌性生殖干细胞命运的关键因子。

近年来, 虽然有关卵巢生殖干细胞的研究越来越多, 但关于它的调控机制依然是个谜。例如, 既然出生后哺乳动物卵巢中存在干细胞, 为何不能补充不断消耗的卵泡池? 相信这一问题的突破将会为延长生育期、解决卵巢功能早衰等生殖问题以及为濒危动物的保存和开发优良动物品种等带来巨大的希望。

#### 4 结语与展望

随着社会的发展, 女性卵巢早衰和不孕不育症的发病率越来越高, 人们对辅助生殖技术的依赖也越来越大。值得庆幸的是, 经过上百年的不断努力, 人们已分离和培养出了哺乳动物卵巢生殖干细胞, 并且在小鼠上已成功将该细胞移植入不孕鼠体内培育出了下一代。这一大成果为辅助生殖医学开辟了一条新的道路, 尽管在临床应用上还有许多难以克服的障碍, 但能够确定的是, 这个工作有很大的潜力去改变女性不孕症及生殖相关疾病治疗的未来。

目前, 对卵巢生殖干细胞了解的还不多, 而且生殖细胞和其他细胞相比又有其特性, 例如, 减数分裂等。因此, 用于临床之前, 我们必须弄清其确切的调控机制。YAP作为Hippo通路的主要效应分子, 在正常机体内保持沉默状态, 维持着机体细胞增殖和分化的稳态平衡; 活化状态下, YAP可以促进细胞大

量增殖并抑制其分化。目前, 关于YAP对成体干细胞作用及机制研究已越来越广泛, 有望为卵巢生殖干细胞研究开辟一条新的道路。

#### 参考文献 (References)

- 1 Lian I, Kim J, Okazawa H, Zhao J, Zhao B, Yu J, *et al.* The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation. *Genes Dev* 2010; 24(11): 1106-18.
- 2 Zhao B, Tumaneng K, Guan KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nat Cell Biol* 2011; 13(8): 877-83.
- 3 Lavado A, He Y, Paré J, Neale G, Olson EN, Giovannini M, *et al.* The YAP and TAZ transcription coactivators: Key downstream effectors of the mammalian Hippo pathway. *Development* 2013; 140(16): 3323-34.
- 4 Sudol M. Yes-associated protein (YAP65) is a proline-rich phosphoprotein that binds to the SH3 domain of the Yes proto-oncogene product. *Oncogene* 1994; 9(8): 2145-52.
- 5 Wang P, Bai Y, Song B, Wang Y, Liu D, Lai Y, *et al.* The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation. *Genes Dev* 2010; 24(11): 1106-18.
- 6 Li Z, Zhao B, Wang P, Chen F, Dong Z, Yang H, *et al.* Structural insights into the YAP and TEAD complex. *Genes Dev* 2010; 24(3): 235-40.
- 7 Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, Jewell JL, Lian I, Wang LH, *et al.* Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein coupled receptor signaling. *Cell* 2012; 150(4): 780-91.
- 8 Garate Z, Davis BR, Quintana-Bustamante O, Segovia JC. New frontier in regenerative medicine: Site-specific gene correction in patient-specific induced pluripotent stem cells. *Hum Gene Ther* 2013; 24(6): 571-83.
- 9 Qin H, Blaschke K, Wei G, Ohi Y, Blouin L, Qi Z, *et al.* Transcriptional analysis of pluripotency reveals the Hippo pathway as a barrier to reprogramming. *Hum Mol Genet* 2012; 21(9): 2054-67.
- 10 Breunig JJ, Haydar TF, Rakic P. Neural stem cells: Historical perspective and future prospects. *Neuron* 2011; 70(4): 614-25.
- 11 De Filippis L, Binda E. Concise review: Self-renewal in the central nervous system: Neural stem cells from embryo to adult. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1(4): 298-308.
- 12 Cao X, Pfaff SL, Gage FH. YAP regulates neural progenitor cell number via the TEA domain transcription factor. *Genes Dev* 2008; 22(23): 3320-34.
- 13 Camargo FD, Gokhale S, Johnnidis JB, Fu D, Bell GW, Jaenisch R, *et al.* YAP1 increases organ size and expands undifferentiated progenitor cells. *Curr Biol* 2007; 17(23): 2054-60.
- 14 Nguyen H, Merrill BJ, Polak L, Nikolova M, Rendl M, Shaver TM, *et al.* Tcf3 and Tcf4 are essential for long-term homeostasis of skin epithelia. *Nat Genet* 2009; 41: 1068-75.
- 15 Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, Pruszk J, Rodriguez JR, Zhou D, *et al.* Yap1 acts downstream of  $\alpha$ -catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 2011; 144(5): 782-95.
- 16 Zhang H, Pasolli HA, Fuchs E. Yes-associated protein (YAP) transcriptional coactivator functions in balancing growth and differentiation in skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(6): 2270-5.

- 17 Stepniak E, Radice GL, Vasioukhin V. Adhesive and signaling functions of cadherins and catenins in vertebrate development. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1(5): a002949.
- 18 Martin M, Potente M, Janssens V, Vertommen D, Twizere JC, Rider MH, *et al.* Protein phosphatase 2A controls the activity of histone deacetylase 7 during T cell apoptosis and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(12): 4727-32.
- 19 Jansson L, Larsson J. Normal hematopoietic stem cell function in mice with enforced expression of the Hippo signaling effector YAP1. *PLoS One* 2012; 7(2): e32013.
- 20 Zhang H, Liu CY, Zha ZY, Zhao B, Yao J, Zhao S, *et al.* TEAD transcription factors mediate the function of TAZ in cell growth and epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2009; 284(20): 13355-62.
- 21 Varelas X, Sakuma R, Samavarchi-Tehrani P, Peerani R, Rao BM, Dembowy J, *et al.* TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal. *Nat Cell Biol* 2008; 10(7): 837-48.
- 22 Nishioka N, Inoue K, Adachi K, Kiyonari H, Ota M, Ralston A, *et al.* The Hippo signaling pathway components Lats and Yap pattern Tead4 activity to distinguish mouse trophectoderm from inner cell mass. *Dev Cell* 2009; 16(3): 398-410.
- 23 van Hateren NJ, Das RM, Hautbergue GM, Borycki AG, Placzek M, Wilson SA. FatJ acts via the Hippo mediator Yap1 to restrict the size of neural progenitor cell pools. *Development* 2011; 138(10): 1893-902.
- 24 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.
- 25 Johnson J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Niikura Y, Tilly JC, Tilly JL. Setting the record straight on data supporting postnatal oogenesis in female mammals. *Cell Cycle* 2005; 4(11): 1471-7.
- 26 Zou K, Hou L, Sun K, Xie W, Wu J. Improved efficiency of female germline stem cell purification using fragilis-based magnetic bead sorting. *Stem Cells Dev* 2011; 20(12): 2197-204.
- 27 Xie W, Wang H, Wu J. Similar morphological and molecular signatures shared by female and male germline stem cells. *Sci Rep* 2014; 4: 5580.
- 28 Zhou L, Wang L, Kang JX, Xie W, Li X, Wu C, *et al.* Production of fat-1 transgenic rats using a post-natal female germline stem cell line. *Mol Hum Reprod* 2014; 20(3): 271-81.
- 29 Wu J, Luo H, Wang H. Germline stem cells. *Curr Top Dev Biol* 2013; 102: 97-126.
- 30 White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive -age women. *Nat Med* 2012; 18(3): 413-21.
- 31 Chen HJ, Wang CM, Wang TW, Liaw GJ, Hsu TH, Lin TH, *et al.* The Hippo pathway controls polar cell fate through Notch signaling during *Drosophila* oogenesis. *Dev Biol* 2011; 357(2): 370-9.
- 32 Klusza S, Deng WM. At the crossroads of differentiation and proliferation: Precise control of cellcycle changes by multiple signaling pathways in *Drosophila* follicle cells. *Bioessays* 2011; 33(2): 124-34.
- 33 Irls P, Piulachs MD. Unlike in *Drosophila* Meroistic Ovaries, hippo represses notch in *Blattella germanica* Panoistic ovaries, triggering the mitosis-endocycle switch in the follicular cells. *PLoS One* 2014; 9(11): e113850.
- 34 Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, *et al.* Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(43): 17474-9.
- 35 Yan D, Neumüller RA, Buckner M, Ayers K, Li H, Hu Y, *et al.* A regulatory network of *Drosophila* germline stem cell selfrenewal. *Dev Cell* 2014; 28(4): 459-73.
- 36 Chen D, Wu C, Zhao S, Geng Q, Gao Y, Li X, *et al.* Three RNA binding proteins form a complex to promote differentiation of germline stem cell lineage in *Drosophila*. *PLoS Genet* 2014; 10(11): e1004797.
- 37 Chang YJ, Pi H, Hsieh CC, Fuller MT. Smurf-mediated differential proteolysis generates dynamic BMP signaling in germline stem cells during *Drosophila* testis development. *Dev Biol* 2013; 383(1): 106-20.
- 38 He J, Xuan T, Xin T, An H, Wang J, Zhao G, *et al.* Evidence for chromatin-remodeling complex PBAP-controlled maintenance of the *Drosophila* ovarian germline stem cells. *PLoS One* 2014; 9(7): e103473.
- 39 Salzman V, Chen C, Chiang CY, Tiyaboonchai A, Mayer M, Yamashita YM. Centrosome-dependent asymmetric inheritance of the midbody ring in *Drosophila* germline stem cell division. *Mol Biol Cell* 2014; 25(2): 267-75.