



周兆才(1976–), 国家基金委杰青、国家重点研发计划首席、复旦大学特聘教授、复旦大学生命科学学院院长助理、遗传工程国家重点实验室研究组长。课题组专注于研究肿瘤发生及相关免疫应答的分子细胞信号机制, 迄今已在 *Cancer Cell*(2篇)、*Nat Immunology*、*Nat Communications*、*Advanced Science*、*Nano Letters*、*Journal of Experimental Medicine*(2篇)、*EMBO Journal*(2篇)、*Cell Research*(2篇)、*Proceedings of National Academy of Sciences*、*Cancer Research* 等国际学术期刊上发表研究论文70余篇, 申请发明专利10余项。成果被 *Cell*、*Nature Reviews Cancer*、F1000Prime评价和推荐。

STRIPAK复合物与肿瘤发生

曹智发¹ 汤扬² 聂平平¹ 韩毅² 周兆才^{3*} 安利伟^{2*}

¹中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 生物学国家重点实验室, 中国科学院大学, 上海 200031;

²同济大学癌症中心, 同济大学附属第十人民医院, 上海 200072;

³复旦大学生命科学学院, 复旦大学附属中山医院, 基因工程国家重点实验室, 上海 200438)

摘要 STRIPAK是同时包含磷酸酶、激酶及其他辅助支架蛋白在内的超大分子复合物。该复合物在进化上高度保守, 调控包括增殖、凋亡、囊泡运输、细胞周期等在内的多种细胞生物学过程, 从而在组织器官发育、稳态维持及免疫调节等方面发挥重要功能。近期研究发现, STRIPAK可响应细胞内外信号刺激而组装为包含不同支架蛋白的功能性复合物, 其关键组分表达失调或组装紊乱与包括肿瘤在内的多种人类疾病的发生密切相关。该文对近年来针对该复合物的结构、信号网络和生物学功能进行系统综述, 以期为该复合物相关的肿瘤基础研究及临床靶向干预提供新的思路和策略。

关键词 STRIPAK复合物; 拓扑结构; Hippo通路; 生物学功能; 靶向干预

Roles of STRIPAK Complex in Tumorigenesis

CAO Zhifa¹, TANG Yang², NIE Pingping¹, HAN Yi², ZHOU Zhao Cai^{3*}, AN Liwei^{2*}

¹State Key Laboratory of Molecular Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; ²Tongji University Cancer Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; ³State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract The STRIPAK (striatin-interacting phosphatase and kinase) is a class of supramolecular complexes conserved in different organisms. Functionally, STRIPAK complexes play essential roles in several

收稿日期: 2022-02-15 接受日期: 2022-02-23

国家重点研发计划项(批准号: 2020YFA0803200、2017YFA0504504)和上海市浦江人才计划(批准号: 19PJ1408300)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-31246635, E-mail: zhouzhao cai@fudan.edu.cn; anliwe i@sibcb.ac.cn

Received: February 15, 2022 Accepted: February 23, 2022

This work was supported by National Key R&D Program of China (Grant No.2020YFA0803200, 2017YFA0504504), Shanghai Pujiang Program (Grant No.19PJ1408300)

*Corresponding authors. Tel: +86-21-31246635, E-mail: zhouzhao cai@fudan.edu.cn; anliwe i@sibcb.ac.cn

biological processes ranging from cell proliferation, apoptosis, vesicle transport to cell cycle regulation. Thus, STRIPAK has been shown to participate in regulating organ development, tissue homeostasis, and immune modulation. Of note, STRIPAK can be assembled into diverse forms and compositions in response to extracellular or intracellular stimuli, dysregulation of which, via either subunit expression or complex formation, is closely related to diverse human diseases including cancer. Here by reviewing the recent advances in understanding the topological structure, signal transduction networks, as well as the physiological and pathological roles of STRIPAK, this paper aims to provide novel insights into understanding of tumorigenesis and targeted strategy for clinical anti-tumor therapy.

Keywords STRIPAK complex; topological structure; Hippo pathway; biological functions; targeted therapy

STRIPAK是进化上高度保守的超大分子复合物。自2009年被鉴定以来,研究人员对其组分构成、结构、组装模式、底物类型和功能机制进行了广泛而深入的研究,逐步揭示了该复合物参与调控的主要生物学功能并构建出其上下游调控网络^[1-2]。STRIPAK同时包含磷酸酶和激酶,通过调控底物的磷酸化和去磷酸化修饰,从而参与包括组织器官发育^[3-4]、稳态维持^[5-6]和免疫应答^[7-8]等在内的多种生物学过程。STRIPAK关键组分的功能突变、表达异常及整体复合物组装紊乱与包括肿瘤在内的多种人类疾病发生密切相关^[9-10],靶向该复合物的抗肿瘤药物研发将为临床转化研究提供新的策略。

1 STRIPAK复合物的组分与结构

1.1 STRIPAK复合物的组分

2009年,来自瑞士和加拿大的两个独立研究小组以丝/苏氨酸蛋白磷酸酶PP2A为诱饵蛋白鉴定出一个新型的多组分复合物,并将其命名为与Striatins(STRNs)相互作用的激酶和磷酸酶复合物(STRIPAK)^[11-12]。该复合物的核心由磷酸酶和激酶组成,其中磷酸酶PP2A由三个亚基:结构亚基(A亚基, PP2Aa)、催化亚基(C亚基, PP2Ac)和调节亚基(B'亚基,包括STRN1、STRN3、STRN4)组成。在哺乳动物STRIPAK复合物中,PP2A-STRNs核心可通过支架蛋白招募激酶分子从而组装成完整的超分子复合物发挥调节功能。人源STRIPAK主要支架蛋白包括:与STRN相互作用的蛋白1/2(Striatin-interacting protein 1/2, STRIP1/2)、肌纤维相关蛋白(Sarcolemmal membrane-associated protein, SLMAP)和其同源蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子互作蛋白3(TrAF3-interacting JNK-activating modulator, TRAF3IP3)、IKK ϵ

抑制蛋白(suppressor of I κ BKE 1, SIKE1)和其同源蛋白成纤维细胞生长因子受体1癌基因伴侣2(FGFR1 oncogene partner 2, FGFR1OP2)、脑海绵状血管畸形蛋白3(programmed cell death protein 10, CCM3)、MOB家族蛋白4(MOB-like protein phocein, MOB4)、cortactin结合蛋白2(CTTNBP2 N-terminal-like protein, CTTNBP2)和其N末端样蛋白(CTTNBP2 N-terminal-like protein, CTTNBP2NL)等(图1)。其中,SIKE1/SLMAP或其同源蛋白与CTTNBP2/CTTNBP2BL以互斥状态与其他组分组装成不同类型的复合物。激酶方面,早期鉴定的成员主要包括STE20激酶家族的胚胎中心激酶(GCK)III亚家族成员,如MST3、MST4和STK25^[11-12]。后续蛋白质组学相继发现MAP3K家族蛋白MEKK2/3^[13],STE20激酶GCK II亚家族成员MST1/2(Hippo激酶)^[14-15],GCK IV亚家族MINK1^[16]、TNIK^[16]和MAP4K4^[17-18]均是哺乳动物STRIPAK的重要激酶组分(表1)。此外,STRIPAK在果蝇、线虫及真菌中的同源复合物也相继得到鉴定^[3-4](表1)。

1.2 STRIPAK复合物的结构

早期对STRIPAK复合物的拓扑结构研究主要来自蛋白质组学解析。例如,蛋白质组学结果提示STRIP1/2作为接头蛋白介导了SLMAP/TRAF3IP3和STRNs之间的结合,而SLMAP/TRAF3IP3则进一步招募SIKE1/FGFR1OP2进入复合物^[12]。其中,SLMAP/TRAF3IP3-SIKE1/FGFR1OP2和CTTNBP2/CTTNBP2NL以互斥的状态与STRIP1/2和PP2A-STRNs形成复合物。2013年,来自加拿大的研究小组利用邻近标记技术绘制了Hippo信号通路的互作网络,发现STRIPAK组分SLMAP和MST1/2之间存在磷酸化依赖的相互作用^[15]。在此基础上,我们研究组先后解析了包括MST4-MO25^[19]、CCM3和

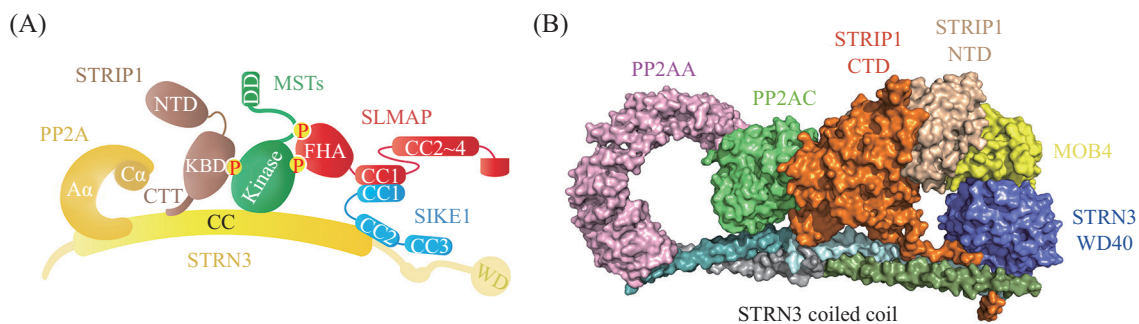
GCK-III激酶^[20]、STRN-PP2A^[21]、STRN3-SIKE1^[22]和SLMAP-SIKE1^[22]等亚复合物在内的晶体结构,并利用生化手段解析了其他组分之间互作的蛋白结构域,提出了一种STRIPAK“双臂”组装结构模式^[22]。在该模型中,STRN3(或其他STRNs分子)作为核心支架蛋白,一方面连接PP2A核心亚基,另一方面通过两个“分子手臂”STRIP1/2和SIKE1-SLMAP以磷酸化依赖的结合形式结合包括MST1/2等在内的激酶组分,从而实现了STRIPAK复合物的结构完整性(图1A)。

与此同时,来自美国西南医学中心的研究小组解析了包含PP2A磷酸酶A亚基、C亚基、STRN3、STRIP1和MOB4等组分在内的STRIPAK冷冻电镜结构(PDB ID:7K36)^[23]。在该结构中,四个STRN3分子通过Coiled-coil结构域组装成同源四聚体作为支架核心,然后STRN3分子再各自与A亚基、C亚基、STRIP1和MOB4结合并组装为复合物(图1B)。

在STRN3支架核心外,他们还发现STRIP1分子作为主要桥梁分子,可通过其N-端和C-端分别结合MOB4与PP2A-STRN磷酸酶等,发挥第二核心支架功能。更重要的是,在STRIP1结构内部新鉴定了一个六磷酸肌醇(IP6)的结合位点,并进一步证明IP6是STRIP1介导STRIPAK组装的重要辅助因子。打破IP6-STRIP1的结合会显著抑制后者与STRIPAK其他分子的结合,导致复合物发生解离。整体而言,该电镜结构和我们的“双臂”模型基本吻合,考虑到该结构中缺乏激酶组分和SIKE1/SLMAP分子臂信息,包含更加完整的复合物电镜结构仍亟待进一步解析。

1.3 STRIPAK复合物的动态组装

近年来研究发现,STRIPAK可响应细胞内外不同信号而发生组装或解离。其中,多个研究小组近期发现STRIPAK可响应细胞外刺激发生组装或解离,从而调控下游Hippo通路的开关,明确该复合物可作为Hippo上游的重要信号感受器^[22-24]。例如,我



A: STRIPAK“双臂”模型^[22]。B: STRIPAK冷冻电镜结构(PDB ID:7K36)^[23]。

A: “Two-arm” model of STRIPAK^[22]。B: Cryo-EM structure of STRIPAK (PDB ID:7K36)^[23]。

图1 STRIPAK复合物拓扑结构(根据参考文献[22-23]改编)

Fig.1 Architecture of STRIPAK complex (adapted to references [22-23])

表1 不同种属STRIPAK复合物组分构成

Table 1 Homologs of STRIPAK components in different organisms

组分	人	果蝇	线虫	大孢粪壳菌
Members	<i>Homo sapiens</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>Sordaria macrospora</i>
Phosphatase components	PP2Aa PP2Ac STRN1/3/4	Pp2A-29B Mts Cka	Rsa-1 F38H4.9 pptr-1	SmPP2AA SmPP2A PRO11
Kinase components	MST1, MST2 MST3, MST4, STK25 MINK1, TNIK, MAP4K4 MEKK2, MEKK3	Hippo Gck-III Msn P38a	unknown Gck-3 unknown unknown	unknown SmKIN3 unknown unknown
Other components	CCM3 STRIP1/2 MOB4 SLMAP, TRAF3IP3 SIKE1, FGFR1OP2 CCTNBP2, CTTNBP2NL	Ccm3 Strip Mob4 CG17494 Fgop2 Naus	Ccm-3 FARL-11 mob-4 unknown unknown unknown	SmMob3 Pro22 unknown Pro45 SCI1 unknown

们发现当细胞密度较高时, MST1/2激酶可被自我磷酸化激活, 活化的MST1/2可被STRIP1和SLMAP/SIKE1以磷酸化依赖方式识别, 从而招募给PP2A-STRN3支架核心, 导致复合物发生紧密组装。相反, 在低细胞密度条件下, STRIP1倾向于从复合体上解离下来, 导致被PP2A去磷酸化的MST1/2从STRN3-PP2A核心酶区域解离下来并重新活化^[22]。来自加州大学的研究小组^[24]则发现在血清或者磷脂酸等促生长信号刺激下, 细胞会通过RhoA-RHPN1-NF2-Kibra信号轴诱导STRIPAK与MAP4K或MST1/2等组分发生紧密构象, 通过PP2A磷酸酶诱导这些激酶失活, 从而解除后者对下游YAP信号分子的抑制效果, 促进其进入细胞核并刺激靶基因转录翻译和细胞增殖。此外, 美国西南医学中心的研究小组^[25]也发现Hippo通路组分SAV1可拮抗SLMAP介导的STRIPAK对MST1/2的抑制效应, 从而激活Hippo信号通路。反之, STK25则可促进STRIPAK-MST1/2复合物的组装从而关闭Hippo通路^[26], 进一步建立了Hippo通路与STRIPAK复合物组装之间的调控联系。

除参与响应细胞外信号外, 我们近期也发现STRIPAK还可感知并响应细胞核内的DNA双链断裂损伤信号。当通过化学药物或电离辐射诱导DNA发生双链断裂时, 我们发现细胞质的SIKE1-SLMAP“分子臂”可迅速感知这一变化, 通过上调两者的蛋白表达水平, 从而招募MST1/2形成紧密型复合物。伴随着SIKE1-SLMAP在损伤后期的下降, 复合物随之解离并恢复MST1/2激酶活性。因此, 在DNA损伤刺激下, STRIPAK-MST1/2复合物将经历一种“早期组装晚期解离”的响应模式, 进而参与调节DNA损伤修复和基因组稳定性(<https://doi.org/10.1172/JCI155468>)。

2 STRIPAK复合物的生物学功能

2.1 STRIPAK复合物调控组织器官发育和稳态维持

作为在不同物种中非常保守的复合物, 早期针对STRIPAK的研究主要聚焦于组织器官发育及稳态维持^[3-4]。同时考虑到Hippo通路在组织器官发育和稳态维持方面发挥的关键作用^[3-27-28-29], 大量的研究揭示了STRIPAK通过Hippo通路调控器官发育及组织稳态^[14-30](图2)。例如, 在果蝇中缺失Cka(STRN3同源蛋白)或Strip(STRIP1/2同源蛋白)将导致果蝇视

网膜异位发育。机制上, 这些关键组分的敲降解除了Pp2A-29B(PP2A A亚基同源蛋白)对Hpo(Hippo激酶的同源蛋白)的抑制作用, 进而抑制果蝇眼盘足周上皮细胞中Yorkie(YAP的同源蛋白)的活性, 导致其在发育早期不能正常分化^[31]。此外, STRIPAK对果蝇眼睛中的R8光感受器细胞的命运决定也至关重要。磷酸酶组分Cka和Mts(PP2A C亚基同源蛋白)可通过关闭Hippo通路, 从而促进R8细胞中视紫红质Rh5高表达, 从对绿光敏感的yR8亚型转变成蓝光敏感的pR8细胞^[27]。此外, 在果蝇发育过程中, SImap也可通过关闭Hippo通路, 通过Yorkie上调骨架蛋白Nesprin家族成员Klar和Msp300的转录表达, 促进果蝇骨骼肌中肌肉纤维增大^[32]。有意思的是, Strip可通过Hippo通路依赖和不依赖机制维持果蝇神经细胞的结构完整性^[33]。一方面, Strip可以通过负调控Hpo激酶从而激活Ena蛋白, 使得神经细胞内肌动蛋白丝能够正常组装和延伸。另一方面, Strip可通过激活Rab5调节囊泡融合从而维持神经细胞的正常发育和网络形成。

除Strip外, STRIPAK也可以通过Hippo通路不依赖方式参与调控组织发育过程。如为了探究果蝇神经干细胞(neural stem cell, NSC)是如何重新被激活并转变为成年神经元和胶质细胞的, 来自英国的研究小组对果蝇大脑中采集的静止和重新激活的NSCs进行了转录组分析, 发现STRIPAK成员mob4、cka和mts可作为分子开关, 通过协调Hippo和胰岛素样受体通路的开关, 最终导致NSC细胞被重新激活^[34]。而另外一项在涡虫的研究则发现, STRIPAK的组分蛋白mob4和striatin可以激活肌肉细胞内的Wnt信号通路, 显著增加涡虫后部长度, 表明STRIPAK可以通过Wnt通路调控涡虫生长发育^[35]。此外, 在果蝇中, STRIPAK还可以通过动态调控节律蛋白CLK的磷酸化状态, 影响果蝇的昼夜节律稳态维持^[36]。尽管这些研究主要集中在其他模式动物中进行, 但考虑到STRIPAK和Hippo通路在物种之间高度的保守性, 类似的发育及稳态维持功能也极有可能存在于哺乳动物中。

在哺乳动物中, 目前关于STRIPAK复合物的研究主要集中于各组分在组织稳态中的功能阐释^[36-37-38-39]。例如, STRN分子可通过钙调蛋白结合区招募效应蛋白CaMK, 进而上调树突棘中的钙离子水平, 促进运动神经元细胞发育^[40]。此外, 它还可以通过胞膜

窖结合区结合网格蛋白定位到内质网上,进而激活小鼠血管细胞中的ER α 信号通路^[41]。此外,SIKE1/SLMAP可能在心脏发育和稳态维持方面发挥重要调节功能^[42]。如SLMAP的多个isoform形式均在心肌细胞中先后得到鉴定^[43-44]。值得一提的是,来自武汉大学的研究小组发现SIKE1基因缺失的小鼠出现心肌肥大和心力衰竭症状,而过表达的转基因小鼠则受到肥大刺激的保护,表明SIKE1对于心肌的稳态维持至关重要^[45]。另外,多个研究发现STRIP1/2分子则是哺乳动物细胞干性的调控因子^[5-6,46-47]。一方面,STRIP1/2可调节细胞形态和组织细胞骨架。例如在前列腺癌细胞系PC3中敲除STRIP1,致使细胞形态扁平化以及伪足的增加,而敲除STRIP2则导致细胞形态变的狭长^[48]。而在HeLa细胞中敲除STRIP2则会导致细胞间黏附能力下降^[48]。另一方面,在小鼠的胚胎发育过程中,下调STRIP2表达会代偿性提高其他多能干性因子和表观遗传因子的转录水平^[47-49]。STRIP1纯合子小鼠会在妊娠中期停止发育,解剖结果表明其中胚层迁移缺陷,主要与细胞铺展减少、局部异常黏连和肌动蛋白细胞骨架结构改变有关^[46]。而STRIP1杂合子小鼠由于耳蜗中部和基底区域的外毛细胞的丢失、中度变性以及异常的带状突触分布,造成小鼠听力障碍,主要表现为进行性的高频听力损失^[50],表明STRIP1/2可能是组织器官发育和稳态维持的重要调控因子。

由于STRIPAK复合物对组织发育及稳态维持至

关重要,其核心组分的基因突变则会导致严重的发育缺陷或先天性遗传病。例如,在人类中已发现SLMAP蛋白水平的两个点突变(V269I和E710A)与心脏遗传病Brugada综合征存在密切关联^[51]。CCM3遗传突变^[52]和STRIP1体细胞突变是导致脑海绵状血管畸形的重要诱因^[53]。STK25可参与调控葡萄糖的摄入,其先天突变与II型糖尿病的发生密切相关^[38]。此外有研究发现CTTNBP2与自闭症发生也密切相关^[2]。

2.2 STRIPAK复合物调控免疫应答

除器官发育和稳态外,STRIPAK也在多个物种中参与宿主免疫应答调控^[7-8,54-59](图2)。根据免疫应答和发挥作用的细胞类型,STRIPAK关键组分可发挥不同的功能。例如,PP2A磷酸酶在肥大细胞中通过对肌球蛋白的调节,参与肥大细胞脱颗粒必需的细胞骨架重排过程,从而促进肥大细胞释放细胞因子^[60]。而在NK细胞中,PP2A则发挥相反的作用,主要抑制NK细胞分泌分泌颗粒酶B及干扰素 γ 等细胞因子^[61-62]。此外,PP2A也参与调控T细胞活化增殖。在T细胞共刺激信号传递过程中,PKC θ 激酶会通过磷酸化下游Carma1、Bcl10、MALT等蛋白形成CBM复合物。而PP2A会将Carma1蛋白645位点丝氨酸去磷酸化,通过拮抗CBM复合物的形成,引起下游NF- κ B信号的失活及IL-2等细胞因子分泌减少^[63]。近期另外两项研究揭示PP2A与人类自身免疫疾病的发生密切相关。一方面,PP2A可通过去磷酸化SMAD3抑制其与ROR γ t形成复合物,进而抑制T细

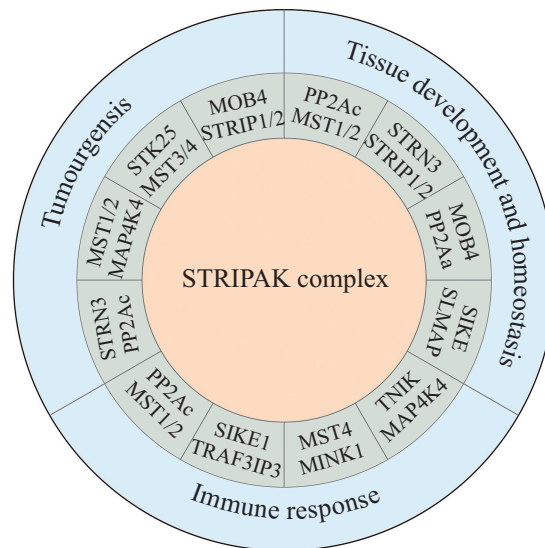


图2 STRIPAK复合物的生物学功能

Fig.2 Function of the STRIPAK complex

胞向Th17的分化,从而抑制Th17介导的自身免疫性疾病^[64]。另一方面,在Treg细胞中,PP2A可通过下调mTORC1的活性来维持其免疫抑制功能。反之,在Treg中特异性敲除PP2A则会诱导mTORC1的活性上调,进而促进糖酵解代谢,从而引发自身免疫病的发生^[65]。

MST1/2激酶在先天免疫和适应性免疫中也发挥重要调控功能。在T细胞发育过程中,MST1/2通过磷酸化激活rho家族GTPase酶的活性促进成熟T细胞从胸腺迁出至外周。在T细胞中特异性敲除MST1/2则会导致胸腺中CD4⁺和CD8⁺细胞大量凋亡,外周T细胞数量显著减少^[66]。此外,多项研究显示MST1激酶可参与调控T细胞增殖活化和极性形成^[67],并促进T细胞在外周血中的黏附及归巢能力^[68]。在Treg细胞中,MST1/2可感知IL-2信号刺激,通过激活小GTPase Rac1-STAT5信号通路,从而促进Treg的增殖和免疫抑制功能^[69]。另外,MST1/2还可通过代谢重编程调控CD8⁺α DC细胞的稳态和功能,且该过程不依赖于经典Hippo信号通路,其缺失会抑制CD8⁺α DC细胞的抗肿瘤功能^[70]。除适应性免疫调控外,MST1/2在先天免疫细胞介导的抗感染免疫中也发挥着重要调控作用。如在病原体感染时,巨噬细胞主要通过线粒体产生活性氧以杀灭病原体。在此过程中,Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)会通过MST1/2-Rac信号轴诱导TRAF6-ECSIT复合物的组装以促进线粒体招募到吞噬小体和ROS的产生^[57-71]。而在抗病毒感染中,干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)是抗病毒感知通路的关键转录因子,通过促进干扰素的产生以抵御病毒感染^[72]。来自浙江大学的研究小组发现MST1激酶可通过磷酸化IRF3的Thr75和Thr253位点,进而抑制IRF3同源二聚体的形成,关闭宿主的抗病毒防御。而MST1缺失能够在体内增强小鼠的抗病毒能力,表明MST1可作为抗细菌和病毒感染的临床治疗新靶点^[75]。类似于MST1对抗病毒免疫的负调控效应,在感染免疫条件下,我们也发现MST4激酶在巨噬细胞中可以通过直接磷酸化TRAF6,从而抑制其介导的天然免疫应答^[56]。除PP2A磷酸酶和激酶组分外,SIKE1和SLMAP的同源蛋白TRAF3IP3也是STRIPAK中参与免疫调控的两个重要因子。其中,SIKE1的免疫调节功能已在包括硬骨鱼^[82]、果蝇^[83]和小鼠^[84-86]在内等多种模式生物中得到阐释。该分子最早由武汉大学研究小组在

人源B细胞中利用酵母双杂交技术,以IKKε为诱饵蛋白鉴定出来^[86]。功能上,SIKE1主要和IRF3竞争结合TBK1,发挥TBK1的酶活抑制剂功能^[85]。而当细胞受到病毒感染时,SIKE1则与TBK1解离,进而激活TLR3信号通路促进机体抗病毒反应。有研究发现在慢性丙型肝炎感染细胞中SIKE1表达明显升高,表明丙型肝炎病毒可能利用SIKE1来抑制宿主抗病毒反应从而逃避宿主防御^[87]。在果蝇中,SIKE1和Cka可以感知革兰氏阳性菌刺激,通过激活Hippo信号通路,促进转录因子Yorkie入核,上调IκB/Cactus转录水平,从而增强Toll介导的抗菌反应^[84]。而另外一项硬骨鱼的研究揭示,SIKE的同源蛋白(BcSIKE)参与调控宿主先天免疫激活,增强对草鱼呼肠孤病毒和鲤鱼春季病毒的抵抗能力^[88]。类似地,包括我们在内的多个研究小组发现TRAF3IP3即可通过激活TLR4信号通路,促进细菌脂多糖诱导的炎症反应^[89],还可以响应RNA病毒激而聚集到线粒体,通过激活RIG-I/MAVS信号通路,促进天然免疫反应^[90-91]。

2.3 STRIPAK复合物与肿瘤

近五年来,大量研究发现STRIPAK复合物的功能紊乱与肿瘤发生密切相关(图2)。来自北京大学的 research 小组通过对18个STRIPAK组分编码基因在不同肿瘤中的突变及表达分析发现,尽管该复合物整体突变频率较低(0.5%~6.0%),但携带STRIPAK基因突变的患者总体生存率相比未突变者显著降低。进一步分析发现肝癌组织中显著突变的基因最多(16个),其次为肾透明细胞癌(15个)、肺癌(13个)和胰腺癌(13个),但在宫颈癌、鳞状细胞癌和睾丸癌等肿瘤中突变基因相对较少(均低于3个)^[92]。除突变频次外,近期研究发现STRN3、STRN4和PP2A分别在胃癌^[93]、子宫内膜癌^[17]和肝细胞癌^[92]中表达显著升高;STRIP1/2则在乳腺癌中明显上调^[48]。与之相反,包括STK25和MST4在内的激酶组分则在胃癌中显著降低^[77-79],TRAF3IP3在肾透明细胞癌表达下调^[92]。有意思的是,尽管一般认为Hippo信号在肿瘤中下调或丢失,但近期却发现MST2在胃癌中表达水平显著升高^[94]。类似地,MST4在胃癌中下调但却在结直肠癌^[78]和胰腺癌^[95]明显升高。这些结果表明,STRIPAK不同组分的表达异常或整体功能紊乱在不同肿瘤中可能发挥相反的功能。

与调控器官发育和稳态类似,STRIPAK复合物也主要通过Hippo依赖或非依赖模式发挥促肿瘤

功能。在Hippo通路依赖性方面又可细分为经典和非经典调控方式。例如,我们对胃癌临床样本以及小鼠MNNG胃癌模型研究中的分析表明,STRN3在胃癌中高表达并与YAP过度激活和胃癌病人不良预后显著相关;同时STRN3作为分子桥梁可以直接与PP2Aa及MST1/2结合,将MST1/2招募到PP2A催化核心,导致MST1/2去磷酸化,从而解除其对下游YAP的抑制,最终促进胃癌发生发展,而STRN3敲除可明显抑制YAP介导的胃癌。这些结果表明STRIPAK可通过负调节MST1/2激酶促进YAP活化和肿瘤发生发展,暗示靶向STRN3-PP2A相互作用界面可能作为胃癌治疗的潜在靶点^[93]。几乎与我们同时,来自美国的两个研究小组分别从STRIPAK通过负调控MST1/2激酶^[24]或MAP4K家族激酶^[17]活性方面,阐释了YAP信号活化并促进肿瘤发展的分子机制。更进一步地,美国西南医学中心的研究小组发现STK25可拮抗SAV1对STRIPAK的抑制作用,从而下调MST1/2活性,促进YAP信号活化^[96]。此外,STRIPAK-MAP4K4-YAP信号轴还可促进癌基因SV40小T抗原诱导的肿瘤转化过程,在肿瘤发生早期阶段也扮演关键角色^[97]。

除通过上述经典Hippo模式外,STRIPAK激酶组分也以非经典Hippo通路模式调控肿瘤发生发展。例如,我们发现MST4可直接结合并磷酸化YAP的T83位点,和LATS1/2介导的S127位点磷酸化协同抑制YAP活化,使其滞留在细胞质^[77]。进一步发现即使在LATS1/2-YAP信号轴缺失的条件下,MST4激酶介导的磷酸化仍足以维持YAP在细胞质的滞留。然而,该信号轴的缺失将导致YAP活性过度活化并促进胃癌进展^[77]。相反,在胰腺癌中,高表达的MST4可以和MOB4以磷酸化依赖的方式结合,通过竞争性结合的方式干扰MST1-MOB1复合物的形成,通过下调MST1激酶活性诱导YAP信号激活,从而促进胰腺癌细胞的增殖和迁移^[95]。有意思的是,除直接通过STRIPAK促进YAP活化外,STK25还可以扮演MST1/2激酶类似的功能,通过直接磷酸化激活LATS1/2,从而抑制YAP介导的转录功能。STK25的表达下调则导致YAP活化并促进多种肿瘤的发生发展^[79]。此外,MST3还可以直接磷酸化Hippo通路上游激酶TAO1/2^[76],极有可能从另一层面调控YAP活性,但潜在分子机制仍需要进一步解析。

最后,STRIPAK还可通过不依赖于Hippo通路

的方式调控肿瘤发生发展。例如,胃癌中高表达的MST2可通过激活Ras-MAPK信号促进细胞周期进展和肿瘤细胞增殖^[94]。我们近期也发现MST4通过Wnt/ β -catenin信号通路激活下游靶基因表达,促进肠癌发生发展^[78]。除调控增殖和转化外,来自英国的研究小组还发现STRIPAK可通过调控细胞骨架重塑促进乳腺肿瘤的远端转移^[48]。机制上,STRIPAK组分STRN3和FAM40A/B通过CCM3招募MST3/4激酶,解除后者对PPP1R14家族成员的磷酸化抑制作用,促进收缩肌球蛋白与Ezrin/Radixin/Moesin家族蛋白在细胞质膜的共定位,从而加快肿瘤细胞迁移。此外,该课题组还揭示STRIP1可通过p21/p27参与调控乳腺肿瘤化疗敏感性^[98]。在此方面,我们近期也发现STRIPAK复合物可感知并动态响应放疗产生的DNA损伤信号,通过MST1/2激酶活性调控DNA修复能力和维持基因组稳定性功能。进一步机制研究发现,从STRIPAK释放下来的MST1/2可直接转运到细胞核,通过磷酸化染色质结构重塑蛋白ZMYND8,抑制后者介导的DNA修复功能。胃癌组织中MST1/2激酶活性水平的下调将导致肿瘤细胞对放疗及PARP抑制剂抗肿瘤策略产生耐受(<https://doi.org/10.1172/JCI155468>)。

综上,这些研究表明STRIPAK复合物可通过多种机制参与肿瘤的发生、发展及转移进程,并在肿瘤细胞获得耐药性方面发挥关键功能,为靶向该复合物的抗肿瘤策略提供了理论基础(表2)。

3 靶向STRIPAK复合物的抗肿瘤策略研发

由于STRIPAK主要通过激酶组分介导的磷酸化修饰发挥功能,且在大多数肿瘤中由于其他组分的高表达,导致激酶活性的丢失(如MST1/2、MST4和STK25等)。因此,若能特异性打破STRIPAK对激酶组分的抑制作用,充分释放其激酶活性,则可发挥后者在促凋亡和放疗增敏方面的功能,发挥其抗肿瘤作用。以MST1/2为例,一方面,活化的MST1/2可通过经典的Hippo通路通过磷酸化YAP,使其滞留细胞质,从而抑制细胞增殖和肿瘤发生发展(图3A,左边)。另一方面,通过与临床放疗等手段联合使用,诱导MST1/2直接进入细胞核抑制肿瘤细胞的DNA修复能力,从而增加放疗的敏感性(图3A,右边);在此过程中,MST1/2还可以依赖Hippo通路促进YAP/P73复合物,促进凋亡相关基因的转录翻译,

表2 STRIPAK磷酸酶和激酶底物
Table 2 Substrates of STRIPAK phosphatase and kinase

组分 Classification	家族成员 Members	底物 Substrates	功能 Function
Phosphatase components	PP2A	Moesin ^[37] , GCKII/III/IV ^[22-24-26] , CaMKIV ^[8] , SMAD2 ^[73] , Carma1 ^[74]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
Kinase components	MST1	LATS1 ^[22] , IRF3 ^[75] , STAT5 ^[7] , MOBKL1A/B	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MST2	LATS1 ^[22] , STAT5 ^[7] , MOBKL1A/B	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MST3	PPP1R14A-D ^[48] , TAO-1/2 ^[76]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MST4	PPP1R14A-D ^[48] , YAP ^[77] , β -Catenin ^[78] , TRAF6 ^[56]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	STK25	PP2A ^[26] , LATS1 ^[79]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MINK1	LATS1 ^[24] , SMAD2 ^[80]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	TNIK	β -catenin ^[81]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MAP4K4	LATS1 ^[17] , LFA-1 ^[54]	Tissue development and homeostasis, immune response, tumourgenesis
	MEKK2	LATS1 ^[13]	Tissue development and homeostasis
	MEKK3	LATS1 ^[13]	Tissue development and homeostasis

诱导细胞凋亡(图3A, 中间), 从多方面达到肿瘤杀伤的目的。

为此, 我们基于STRIPAK中STRN3-PP2A的结构信息, 合成了与STRN3竞争结合PP2A的抑制性多肽, 并通过化学修饰增加其稳定性和水溶性, 最终研发了靶向激活Hippo激酶的STRIPAK抑制性多肽SHAP(STRN3-derived Hippo-activating Peptide)。该多肽可特异性抑制PP2A对MST1/2的去磷酸化, 恢复MST1/2激酶对YAP信号的抑制能力, 最终达到抑制胃癌细胞增殖和肿瘤生长目的(图3)^[93]。在证明本策略可行的基础上, 我们继续以STRIPAK两条“分子臂”为靶标, 分别设计了靶向STRIP1-STRN3和SIKE1-STRN3结合的两条抑制性多肽, 并将其命名为SAIP1/2(STRIPAK Assembly Inhibitory Peptide)。与SHAP类似, 在Hippo信号丢失的肿瘤细胞中, SAIP1/2可重新激活Hippo激酶活性, 通过抑制DNA损伤修复能力, 诱导胃癌细胞对放化疗和PARP抑制剂的敏感性(<https://doi.org/10.1172/JCI155468>)。在此方面, 由于PARP抑制剂仅对约10%~20%的DNA损伤缺陷型肿瘤有效, 极大地限制了其在临床的使用范围^[99]。因此, 我们推测通过靶向STRIPAK组装

可在肿瘤细胞中人为诱导DNA修复缺陷, 可在不考虑肿瘤细胞自身修复缺陷的前提下, 通过联合用药策略拓展PARP抑制剂的覆盖人群, 为临床抗肿瘤策略提供新的思路。此外, 我们也通过高通量筛选手段获得了能够定向打破STRIPAK组装的小分子抑制剂, 为靶向STRIPAK的基础研究和临床转化提供更多的策略(<https://doi.org/10.1172/JCI155468>)。

4 结语与展望

综上所述, 针对STRIPAK的结构和生物学功能的了解已经比较深入, 尤其发现了其功能紊乱与包括肿瘤在内的人类疾病的病理联系, 并初步研发了靶向干预策略, 但对该复合物的生物学特性及生理病理功能仍有大量研究盲点。例如, 针对复合物本身, 尽管我们初步得到了包含多个组分的电镜结构, 但仍缺乏同时包含磷酸酶、激酶和其他支架蛋白在内的功能性复合物结构, 尤其是考虑到该复合物的组装或解离受到细胞内外信号刺激的动态调控。因此, 利用冰冻电镜技术捕获STRIPAK发挥功能的关键中间状态的拓扑结构对于深入理解其响应信号刺激的动态演变过程至关重要。此外, 考虑到不同组

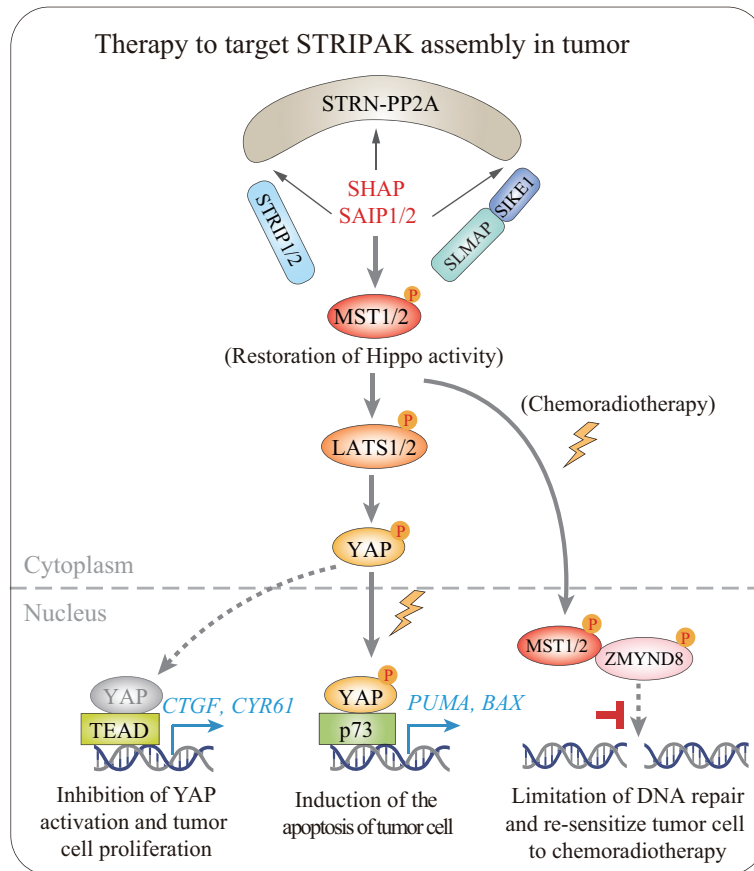


图3 靶向STRIPAK复合物组装的抗肿瘤策略

Fig.3 Targeting STRIPAK assembly for anti-tumor therapy

分的亚细胞定位有明显差异,如SLMAP主要定位在核膜外侧,而STRN3可定位在细胞膜内侧。因此,是否存在空间特异性定位的复合物形式;这些复合物的组分和组装机制是否相同;以及诱导它们在局部组装的信号刺激和参与调控的生理功能,这些问题的回答将极大地丰富我们对STRIPAK的结构和生物学功能的理解。在此方面,近年来迅速发展的蛋白邻近标记技术(如APEX2和TurboID等^[100]),结合空间定位信号和细胞器分离手段等,有望绘制STRIPAK在特定信号刺激下的时空互作网络。尤其考虑到TurboID标记酶可用于在体标记,进一步结合Cre-LoxP技术可绘制STRIPAK细胞特异性的蛋白互作网络,这对于解析该复合物在不同细胞群体中的功能具有重要意义。

值得指出的是,目前对于STRIPAK复合物的研究大部分仍然聚焦各组分单独功能的阐释,对STRIPAK作为一个整体复合物的功能研究相对较少,极大地限制了对其在疾病发生过程中的病理机理探究。以肿瘤为例,由于稳态失衡是肿瘤发生的

早期关键事件,而STRIPAK在组织稳态维持方面又发挥重要功能,STRIPAK在这一早期过程中究竟扮演何种角色?哪种组分在稳态失调过程中发挥关键作用?或者哪种细胞群体中的STRIPAK紊乱最易导致稳态失调?考虑到MAP4K4激酶组分可促进癌基因诱导的正常细胞转化^[18],是否这些激酶组分的过度活化导致了组织稳态失调?在肿瘤发生过程中,目前的研究主要聚焦STRIPAK在肿瘤细胞增殖、迁移和远端转移中的作用,但考虑到STRIPAK在天然免疫抗感染过程中也发挥重要作用,其在微环境内免疫细胞、成纤维细胞和间质细胞中发挥何种调控效应(促/抗肿瘤)?STRIPAK可以促进乳腺癌转移进程^[48],而这一过程又涉及到大量的细胞间及器官间通讯过程,因此,解析STRIPAK调控微环境内细胞间及与转移靶器官之间的病理机制,可为全面解析该复合物在肿瘤发生发展过程中的功能作用及抗肿瘤策略提供更多理论依据。最后,尽管目前针对靶向STRIPAK的抗肿瘤策略有一定的探索,但仍需要发展更加高效稳定的抑制性多肽或者小分子抑

制剂,为临床转化研究提供更多可行性。

参考文献 (References)

- [1] SHI Z, JIAO S, ZHOU Z. STRIPAK complexes in cell signaling and cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(35): 4549-57.
- [2] HWANG J, PALLAS D C. STRIPAK complexes: structure, biological function, and involvement in human diseases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 47(1): 118-48.
- [3] KÜCK U, STEIN V. STRIPAK, a key regulator of fungal development, operates as a multifunctional signaling hub [J]. *J Fungi*, 2021, 7(6): 7060443-53.
- [4] BLOEMENDAL S, BERNHARDS Y, BARTHO K, et al. A homologue of the human STRIPAK complex controls sexual development in fungi [J]. *Mol Microbiol*, 2012, 84(2): 310-23.
- [5] MAHESHWARI R, PUSHPA K, SUBRAMANIAM K. A role for post-transcriptional control of endoplasmic reticulum dynamics and function in *C. elegans* germline stem cell maintenance [J]. *Development*, 2016, 143(17): 3097-108.
- [6] BAI S W, HERRERA-ABREU M T, ROHN J L, et al. Identification and characterization of a set of conserved and new regulators of cytoskeletal organization, cell morphology and migration [J]. *BMC biology*, 2011, 9(1): 54-71.
- [7] SHI H, LIU C, TAN H, et al. Hippo kinases Mst1 and Mst2 sense and amplify IL-2R-STAT5 signaling in regulatory T cells to establish stable regulatory activity [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 899-914.e6.
- [8] WESTPHAL R S, ANDERSON K A, MEANS A R, et al. A signaling complex of Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase IV and protein phosphatase 2A [J]. *Science*, 1998, 280(5367): 1258-61.
- [9] XIE R, WEN F, QIN Y. The dysregulation and prognostic analysis of STRIPAK complex across cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.00625..
- [10] KUCK U, RADCHENKO D, TEICHERT I. STRIPAK, a highly conserved signaling complex, controls multiple eukaryotic cellular and developmental processes and is linked with human diseases [J]. *Biol Chem*, 2019, doi: 10.1515/hsz-2019-0173.
- [11] GLATTER T, WEPF A, AEBERSOLD R, et al. An integrated workflow for charting the human interaction proteome: insights into the PP2A system [J]. *Mol Syst Biol*, 2009, 5(1): 237-50.
- [12] GOUDREAU M, D'AMBROSIO L M, KEAN M J, et al. A PP2A phosphatase high density interaction network identifies a novel striatin-interacting phosphatase and kinase complex linked to the cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) protein [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(1): 157-71.
- [13] LU J, HU Z, DENG Y, et al. MEKK2 and MEKK3 orchestrate multiple signals to regulate Hippo pathway [J]. *J Biol Chem*, 2021, doi: 10.1016/j.jbc.2021.100400.
- [14] ZHENG Y, LIU B, WANG L, et al. Homeostatic control of Hpo/MST kinase activity through autophosphorylation-dependent recruitment of the STRIPAK PP2A phosphatase complex [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3612-23.
- [15] COUZENS A L, KNIGHT J D, KEAN M J, et al. Protein interaction network of the mammalian Hippo pathway reveals mechanisms of kinase-phosphatase interactions [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(302): rs15.
- [16] HYODO T, ITO S, HASEGAWA H, et al. Misshapen-like kinase 1 (MINK1) is a novel component of striatin-interacting phosphatase and kinase (STRIPAK) and is required for the completion of cytokinesis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30): 25019-29.
- [17] SEO G, HAN H, VARGAS R E, et al. MAP4K interactome reveals STRN4 as a key STRIPAK complex component in Hippo pathway regulation [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107860.
- [18] KIM J W, BERRIOS C, KIM M, et al. STRIPAK directs PP2A activity toward MAP4K4 to promote oncogenic transformation of human cells [J]. *eLife*, 2020, doi: 10.7554/eLife.53003.
- [19] SHI Z, JIAO S, ZHANG Z, et al. Structure of the MST4 in complex with MO25 provides insights into its activation mechanism [J]. *Structure*, 2013, 21(3): 449-61.
- [20] ZHANG M, DONG L, SHI Z, et al. Structural mechanism of CCM3 heterodimerization with GCKIII kinases [J]. *Structure*, 2013, 21(4): 680-93.
- [21] CHEN C, SHI Z, ZHANG W, et al. Striatins contain a noncanonical coiled coil that binds protein phosphatase 2A A subunit to form a 2:2 heterotetrameric core of striatin-interacting phosphatase and kinase (STRIPAK) complex [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9651-61.
- [22] TANG Y, CHEN M, ZHOU L, et al. Architecture, substructures, and dynamic assembly of STRIPAK complexes in Hippo signaling [J]. *Cell Discov*, 2019, 5(1): 3-23.
- [23] JEONG B C, BAE S J, NI L, et al. Cryo-EM structure of the Hippo signaling integrator human STRIPAK [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(3): 290-9.
- [24] CHEN R, XIE R, MENG Z, et al. STRIPAK integrates upstream signals to initiate the Hippo kinase cascade [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(12): 1565-77.
- [25] BAE S J, NI L, OSINSKI A, et al. SAV1 promotes Hippo kinase activation through antagonizing the PP2A phosphatase STRIPAK [J]. *eLife*, 2017, 6(1): 30278-305.
- [26] BAE S J, NI L, LUO X. STK25 suppresses Hippo signaling by regulating SAV1-STRIPAK antagonism [J]. *eLife*, 2020, 9(1): 54863-79.
- [27] POJER J M, MANNING S A, KROEGER B, et al. The Hippo pathway uses different machinery to control cell fate and organ size [J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102830-47.
- [28] HUANG W, LEONARD D, TAYLOR D J. Pack a STRIPAK with hubs inside a hub [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(3): 232-3.
- [29] ARDESTANI A, MAEDLER K. STRIPAK is a regulatory Hub initiating Hippo signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(4): 280-3.
- [30] RIBEIRO P S, JOSUE F, WEPF A, et al. Combined functional genomic and proteomic approaches identify a PP2A complex as a negative regulator of Hippo signaling [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(4): 521-34.
- [31] NEAL S J, ZHOU Q, PIGNONI F. STRIPAK-PP2A regulates Hippo-Yorkie signaling to suppress retinal fate in the *Drosophila* eye disc peripodial epithelium [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(10): 237834-44.
- [32] KAYA-COPUR A, MARCHIANO F, HEIN M Y, et al. The Hippo pathway controls myofibril assembly and muscle fiber growth by regulating sarcomeric gene expression [J]. *eLife*, 2021, 10(1):

- 63726-59.
- [33] SAKUMA C, SAITO Y, UMEHARA T, et al. The Strip-Hippo pathway regulates synaptic terminal formation by modulating actin organization at the drosophila neuromuscular synapses [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(9): 2289-97.
- [34] GIL-RANEDO J, GONZAGA E, JAWOREK K J, et al. STRIPAK members orchestrate Hippo and insulin receptor signaling to promote neural stem cell reactivation [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(10): 2921-33, e5.
- [35] SCHAD E G, PETERSEN C P. STRIPAK limits stem cell differentiation of a wnt signaling center to control planarian axis scaling [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(2): 254-63, e2.
- [36] ANDREAZZA S, BOULEAU S, MARTIN B, et al. Daytime clock dephosphorylation is controlled by stripak complexes in drosophila [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(8): 1266-79.
- [37] DE JAMBLINNE C V, DECELLE B, DEGHANI M, et al. STRIPAK regulates Slik localization to control mitotic morphogenesis and epithelial integrity [J]. *J Cell Biol*, 2020, doi: 10.1083/jcb.201911035.
- [38] CANSBY E, CAPUTO M, GAO L, et al. Depletion of protein kinase STK25 ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease [J]. *JCI insight*, 2020, 5(24): 140483-501.
- [39] LANT B, YU B, GOUDREAU M, et al. CCM-3/STRIPAK promotes seamless tube extension through endocytic recycling [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6449-61.
- [40] BARTOLI M, TERNAUX J P, FORNI C, et al. Down-regulation of striatin, a neuronal calmodulin-binding protein, impairs rat locomotor activity [J]. *J Neurobiol*, 1999, 40(2): 234-43.
- [41] HANSEN C G, NICHOLS B J. Exploring the caves: caveins, caveolins and caveolae [J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(4): 177-86.
- [42] NADER M. The SLMAP/Striatin complex: An emerging regulator of normal and abnormal cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172491.
- [43] MLYNAROVA J, TRENTIN-SONODA M, GAISLER DA SILVA F, et al. SLMAP3 isoform modulates cardiac gene expression and function [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214669.
- [44] GUZZO R M, SEVINC S, SALIH M, et al. A novel isoform of sarcolemmal membrane-associated protein (SLMAP) is a component of the microtubule organizing centre [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 11): 2271-81.
- [45] DENG K Q, WANG A, JI Y X, et al. Suppressor of IKK ϵ is an essential negative regulator of pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11432-52.
- [46] BAZZI H, SOROKA E, ALCORN H L, et al. STRIP1, a core component of STRIPAK complexes, is essential for normal mesoderm migration in the mouse embryo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(51): e10928-36.
- [47] SABOUR D, SRINIVASAN S P, ROHANI S, et al. STRIP2 is indispensable for the onset of embryonic stem cell differentiation [J]. *Mol Ther*, 2017, 5(1): 116-29.
- [48] MADSEN C D, HOOPER S, TOZLUOGLU M, et al. STRIPAK components determine mode of cancer cell migration and metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(1): 68-80.
- [49] SAKUMA C, KAWAUCHI T, HARAGUCHI S, et al. Drosophila Strip serves as a platform for early endosome organization during axon elongation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 5180-93.
- [50] ZHANG S, DONG Y, QIANG R, et al. Characterization of Strip1 expression in mouse cochlear hair cells [J]. *Front Genet*, 2021, 12(1): 625867-75.
- [51] ISHIKAWA T, SATO A, MARCOU C A, et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5 [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(6): 1098-107.
- [52] GUCLU B, OZTURK A K, PRICOLA K L, et al. Mutations in apoptosis-related gene, PDCD10, cause cerebral cavernous malformation 3 [J]. *Neurosurgery*, 2005, 57(5): 1008-13.
- [53] BILO L, ANTENORA A, PELUSO S, et al. CCM3/PDCD10 gene mutation in cerebral cavernous malformations associated with hyperkeratotic cutaneous capillary venous malformations [J]. *J Dermatol*, 2016, 43(8): 962-3.
- [54] ESEN E, SERGIN I, JESUDASON R, et al. MAP4K4 negatively regulates CD8 T cell-mediated antitumor and antiviral immunity [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(45): 2245-58.
- [55] DENG K Q, WANG A, JI Y X, et al. Suppressor of IKK ν is an essential negative regulator of pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11432-52.
- [56] JIAO S, ZHANG Z, LI C, et al. The kinase MST4 limits inflammatory responses through direct phosphorylation of the adaptor TRAF6 [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3): 246-57.
- [57] GENG J, SUN X, WANG P, et al. Kinases Mst1 and Mst2 positively regulate phagocytic induction of reactive oxygen species and bactericidal activity [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11): 1142-52.
- [58] ZHOU D, MEDOFF B D, CHEN L, et al. The Nore1B/Mst1 complex restrains antigen receptor-induced proliferation of naive T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(51): 20321-6.
- [59] CHUANG E, FISHER T S, MORGAN R W, et al. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A [J]. *Immunity*, 2000, 13(3): 313-22.
- [60] KRANIAS G, WATT L F, CARPENTER H, et al. Protein phosphatase 2A carboxymethylation and regulatory B subunits differentially regulate mast cell degranulation [J]. *Cell Signal*, 2010, 22(12): 1882-90.
- [61] MGRDITCHIAN T, ARAKELIAN T, PAGGETTI J, et al. Targeting autophagy inhibits melanoma growth by enhancing NK cells infiltration in a CCL5-dependent manner [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, doi: 10.1073/pnas.1703921114.
- [62] TROTTA R, CIARLARIELLO D, DAL COL J, et al. The PP2A inhibitor SET regulates natural killer cell IFN- γ production [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2397-405.
- [63] EITELHUBER A C, WARTH S, SCHIMMACK G, et al. Dephosphorylation of Carma1 by PP2A negatively regulates T-cell activation [J]. *EMBO J*, 2011, 30(3): 594-605.
- [64] XU Q, JIN X, ZHENG M, et al. Phosphatase PP2A is essential for T(H)17 differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(3): 982-7.
- [65] APOSTOLIDIS S A, RODR GUEZ-RODR GUEZ N, SU REZ-FUEYO A, et al. Phosphatase PP2A is requisite for the function of regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(5): 556-64.
- [66] MOU F, PRASKOVA M, XIA F, et al. The Mst1 and Mst2 kinases control activation of rho family GTPases and thymic egress of mature thymocytes [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 741-59.
- [67] KATAGIRI K, IMAMURA M, KINASHI T. Spatiotemporal

- regulation of the kinase Mst1 by binding protein RAPL is critical for lymphocyte polarity and adhesion [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(9): 919-28.
- [68] KATAGIRI K, KATAKAI T, EBISUNO Y, et al. Mst1 controls lymphocyte trafficking and interstitial motility within lymph nodes [J]. *EMBO J*, 2009, 28(9): 1319-31.
- [69] SHI H, LIU C, TAN H, et al. Hippo kinases mst1 and mst2 sense and amplify il-2r-stat5 signaling in regulatory t cells to establish stable regulatory activity [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 899-914.e6.
- [70] DU X, WEN J, WANG Y, et al. Hippo/Mst signalling couples metabolic state and immune function of CD8 α^+ dendritic cells [J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 141-5.
- [71] WEST A P, BRODSKY I E, RAHNER C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 476-80.
- [72] AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [73] XU Q, JIN X, ZHENG M, et al. Phosphatase PP2A is essential for TH17 differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(3): 982-7.
- [74] EITELHUBER A C, WARTH S, SCHIMMACK G, et al. Dephosphorylation of Carma1 by PP2A negatively regulates T-cell activation [J]. *EMBO J*, 2011, 30(3): 594-605.
- [75] MENG F, ZHOU R, WU S, et al. Mst1 shuts off cytosolic antiviral defense through IRF3 phosphorylation [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(9): 1086-100.
- [76] ULTANIR S K, YADAV S, HERTZ N T, et al. MST3 kinase phosphorylates TAO1/2 to enable Myosin Va function in promoting spine synapse development [J]. *Neuron*, 2014, 84(5): 968-82.
- [77] AN L, NIE P, 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-e43.
- [78] ZHANG H, LIN M, DONG C, et al. An MST4-pbeta-Catenin(Thr40) signaling axis controls intestinal stem cell and tumorigenesis [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(17): e2004850-66.
- [79] LIM S, HERMANCE N, MUDIANTO T, et al. Identification of the kinase STK25 as an upstream activator of LATS signaling [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1547.
- [80] FU G, XU Q, QIU Y, et al. Suppression of Th17 cell differentiation by misshapen/NIK-related kinase MINK1 [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5): 1453-69.
- [81] JAEGER-RUCKSTUHL C A, HINTERBRANDNER M, HOPNER S, et al. TNIK signaling imprints CD8 $^+$ T cell memory formation early after priming [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1632-47.
- [82] LI J, YAN C, LIU J, et al. SIKE of black carp is a substrate of TBK1 and suppresses TBK1-mediated antiviral signaling [J]. *Dev Comp Immunol*, 2019, doi: 10.1016/j.dci.2018.09.016.
- [83] MACHEK M L, SONNENSCHNEIN H A, GRAHAM S I, et al. Predicting and validating a model of suppressor of IKKepsilon through biophysical characterization [J]. *Protein Sci*, 2019, 28(8): 1423-36.
- [84] LIU B, ZHENG Y, YIN F, et al. Toll receptor-mediated Hippo signaling controls innate immunity in drosophila [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 406-19.
- [85] MARION J D, ROBERTS C F, CALL R J, et al. Mechanism of endogenous regulation of the type I interferon response by suppressor of IkappaB kinase epsilon (SIKE), a novel substrate of TANK-binding kinase 1 (TBK1) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(25): 18612-23.
- [86] HUANG J, LIU T, XU L G, et al. SIKE is an IKK epsilon/TBK1-associated suppressor of TLR3- and virus-triggered IRF-3 activation pathways [J]. *EMBO J*, 2005, 24(23): 4018-28.
- [87] ITO M, MASUMI A, MOCHIDA K, et al. Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent hepatitis C virus infection [J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(6): 607-17.
- [88] LI J, YAN C, LIU J, et al. SIKE of black carp is a substrate of TBK1 and suppresses TBK1-mediated antiviral signaling [J]. *Dev Comp Immunol*, 2019, 90(1): 157-64.
- [89] LI Y, GUAN J, WANG W, et al. TRAF3-interacting JNK-activating modulator promotes inflammation by stimulating translocation of Toll-like receptor 4 to lipid rafts [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(8): 2744-56.
- [90] DENG M, TAM J W, WANG L, et al. TRAF3IP3 negatively regulates cytosolic RNA induced anti-viral signaling by promoting TBK1 K48 ubiquitination [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2193-205.
- [91] ZHU W, LI J, ZHANG R, et al. TRAF3IP3 mediates the recruitment of TRAF3 to MAVS for antiviral innate immunity [J]. *EMBO J*, 2019, doi: 10.15252/embj.2019102075.
- [92] XIE R, WEN F, QIN Y. The dysregulation and prognostic analysis of STRIPAK complex across cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(1): 625-38.
- [93] TANG Y, FANG G, GUO F, et al. Selective inhibition of STRN3-containing pp2a phosphatase restores Hippo tumor-suppressor activity in gastric cancer [J]. *Cancer cell*, 2020, 38(1): 115-28.
- [94] CHEN B, CHAN W N, MUI C W, et al. STK3 promotes gastric carcinogenesis by activating Ras-MAPK mediated cell cycle progression and serves as an independent prognostic biomarker [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 147.
- [95] CHEN M, ZHANG H, SHI Z, et al. The MST4-MOB4 complex disrupts the MST1-MOB1 complex in the Hippo-YAP pathway and plays a pro-oncogenic role in pancreatic cancer [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(37): 14455-69.
- [96] BAE S J, NI L, LUO X. STK25 suppresses Hippo signaling by regulating SAV1-STRIPAK antagonism [J]. *eLife*, 2020, doi: 10.7554/eLife.54863.
- [97] KIM J W, BERRIOS C, KIM M, et al. STRIPAK directs PP2A activity toward MAP4K4 to promote oncogenic transformation of human cells [J]. *eLife*, 2020, 9(1): 53003-29.
- [98] RODRIGUEZ-CUPELLO C, DAM M, SERINI L, et al. The STRIPAK complex regulates response to chemotherapy through p21 and p27 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.00146.
- [99] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic [J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-8.
- [100] QIN W, CHO K F, CAVANAGH P E, et al. Deciphering molecular interactions by proximity labeling [J]. *Nat Methods*, 2021, 18(2): 133-43.