



王恒, 华中农业大学动物科学技术学院、动物医学院教授。本实验室以蝾螈、小鼠等多种动物为模型, 利用基因编辑、高通量多组学、在体操作等技术, 研究组织器官再生特别是断肢再生和肌肉损伤修复的细胞与分子机理。研究方向包括动物功能基因组、肌肉发育和再生以及肌肉细胞的分化和转分化等。

Yap在哺乳动物内脏器官再生中的研究进展

尹彬旭 王恒*

(华中农业大学动物科技学院, 动物遗传育种与繁殖教育部重点实验室, 武汉 430070)

摘要 心脏、肺脏和肝脏等内脏器官的损伤和疾病严重危害人类健康。遗憾的是, 哺乳动物包括人类的不同器官间的修复再生能力有一定差异, 其心脏基本没有任何再生能力, 肺脏损伤后可以进行补偿性生长, 而肝脏损伤后肝脏/体重值可基本恢复到损伤前的正常水平。在模式动物中研究心脏、肺脏和肝脏等内脏器官的修复和再生过程的分子机理, 对临床治疗相关疾病具有重要的指导意义。研究发现, Hippo通路的核心转录调控分子Yap对细胞增殖和分化具有重要的调控作用, 并能感受和响应损伤后各种微环境的变化, 启动并参与了多个器官的再生过程。该文主要介绍了Yap因子在心脏、肺脏和肝脏再生过程中的作用及其调控机制。

关键词 Yap; 器官再生; 心脏; 肺脏; 肝脏

Advances in the Study of Yap in the Regeneration of Mammalian Visceral Organs

YIN Binxu, WANG Heng*

(Key Laboratory of Animal Genetic Breeding and Reproduction, Ministry of Education, College of Animal Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract Injuries and diseases of internal organs such as the heart, lung and liver cause significant damage to human health. Unfortunately, a certain variation of the repair and regeneration abilities of different organs exists in mammals, including humans. Among different organs, the heart has basically no regenerative ability, the lung can regrow compensatively after injury, and the liver can be restored to a normal liver-to-body weight ratio after injury. Studying the molecular mechanisms of repair and regeneration of internal organs such as heart, lung and liver in

收稿日期: 2022-01-11 接受日期: 2022-03-01

科技部国家重点研发计划(批准号: 2021YFF1000601)和国家自然科学基金(批准号: 31771617)资助的课题

*通讯作者。Tel: 027-87282091, E-mail: wangheng@mail.hzau.edu.cn

Received: January 11, 2022 Accepted: March 1, 2022

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2021YFF1000601) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31771617)

*Corresponding author. Tel: +86-27-87282091, E-mail: wangheng@mail.hzau.edu.cn

model animals have important implications for clinical treatment of related diseases. It was found that Yap, a core transcriptional regulatory molecule of the Hippo pathway, has important regulatory roles in cell proliferation and differentiation. Hippo/Yap, can sense and respond to various microenvironmental changes after injury, initiating and participating in the regeneration process of several organs. This review focuses on the role of Yap in the regeneration process of heart, lung and liver and the underlying regulatory mechanisms.

Keywords Yap; organ regeneration; heart; lung; liver

2005年,为纪念创刊125周年, *Science*杂志编委会挑选了125个重要的科学前沿问题来致敬“科学精神”,其中器官再生的调控机制位列第7大问题^[1]。科研人员一直好奇是什么控制着器官再生,但是遗憾的是这个问题到现在也没有被完全解决。一些低等动物(比如涡虫^[2]、斑马鱼^[3]、非洲爪蟾^[4]、蝾螈^[5]等)在组织受损后可以高效地再生。但是,哺乳动物的再生能力非常弱,只有肝脏^[6]、皮肤^[7]和肠道^[8]等组织具有十分有限的再生能力。

器官再生是一个需要协调多种细胞参与的修复受损组织的复杂过程。成体干细胞的激活和终末分化细胞重新获得增殖能力,共同赋予了器官再生的潜力。除此之外,还需要血管、神经、免疫系统和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重建,以维持新组织的稳态。不同细胞通过协调合作的方式,最终完成了组织和器官的重新生长。器官再生涉及多种信号转导途径,例如Wnt^[9]、BMP^[10]、Notch^[11]等。Hippo/Yap通路是一个相对较新的通路,调控组织稳态、器官大小和再生。Yap是Hippo通路唯一的下游效应分子,它参与了多种器官的再生过程。在此,我们将回顾目前已知的Yap在器官再生中的调控作用。

1 Hippo通路及其调控

Hippo/Yap通路是一条进化上高度保守的信号通路,它可以通过调控细胞增殖、凋亡和干细胞自我更新能力实现对器官大小的调控,对癌症发生、器官再生以及干细胞功能调控发挥着重要功能。Hippo/Yap通路不像其他传统信号通路拥有特异的配体-受体配对,这使得它可以响应各种生化、物理和结构信号,比如细胞极性、细胞接触、细胞黏附、细胞密度、激素、生物活性化学物质、细胞压力和代谢信号等^[12]。

哺乳动物中Hippo/Yap信号通路主要由Mst1/2、Sav1、MOB1A/B、LATS1/2以及Yap/Taz组成(图1)。在胚胎期,Hippo通路通常是关闭的,Yap可以最大程

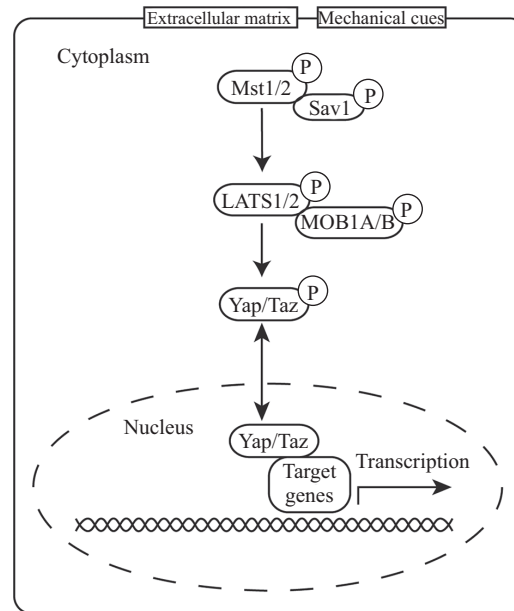
度地促进细胞增殖和器官生长;而在出生后不久,大部分器官的Yap信号是逐渐关闭的,以此来控制器官的生长,仅有少数细胞更新快速的器官/组织的驻留干细胞保持着Yap的活化状态。接下来,我们将回顾近年来有关Yap在哺乳动物内脏器官再生中的研究进展。

2 Yap在器官再生中的作用机制

2.1 心脏

心血管疾病是目前全球发病率及死亡率最高的疾病之一,由于成体心肌细胞(cardiomyocyte, CM)是终末分化的细胞,缺乏分裂增殖能力,心肌损伤通常是不可逆损伤,心脏无法进行自我修复,最终导致心脏功能下降及心力衰竭,严重危害人类生命健康,全世界每年为了治疗心血管相关疾病要花费大量的人力、物力、财力,尽管如此,我们仍然不能从根本上解决问题——心脏的再生能力非常弱,或者说可以忽略不计^[13]。长期以来,哺乳动物的心脏被认为是不能再生的器官,CM的增殖仅限于胚胎期。然而,最近发现小鼠在出生后7天内受损的心脏可以实现无瘢痕再生^[14];在此之后,小鼠心脏受伤后便会被瘢痕化的纤维组织替代,由于心肌细胞损失后不能恢复,进而导致心肌收缩能力下降,最终导致心力衰竭^[13]。这给我们一个提示:重新激活细胞增殖和器官生长的途径有可能会刺激成体心肌细胞增殖并使受伤的心脏再生。

在新生小鼠心脏中,Yap是刺激心脏再生的重要候选因子。在心脏中特异性敲除Yap阻碍了新生小鼠的心肌细胞增殖和心脏再生并引起了纤维化发生,同时还导致了心脏损伤和存活率下降;而在成年小鼠心脏中过表达Yap可以刺激心脏再生并改善心肌梗死引起的心脏收缩性下降^[15]。通过腺相关病毒亚型9(adeno-associated virus subtype 9, AAV9)在成年小鼠中过表达人源Yap可以明显改善小鼠的心脏功能和提高其存活率,且不会诱发心脏肥大或者导致心脏内细胞的过度增殖^[16]。这些结果表明,



哺乳动物Hippo通路的主要构成因子、上游信号及其调控过程。

Major components, upstream signals and regulatory processes of mammalian Hippo pathway.

图1 Hippo/Yap通路在哺乳动物中的信号转导过程

Fig.1 Signal transduction process of Hippo/Yap pathway in mammals

Yap可以通过阻止心肌细胞向心脏成纤维细胞的转变来抑制心脏纤维化的发生。最近的研究表明, Yap在新生小鼠心脏再生中还可以通过非典型的Wnt信号来抑制心脏纤维化^[17]。心肌梗死(myocardial infarction, MI)发生后, 心外膜通过Yap招募T调节细胞(T-regulatory cells, Tregs)并促进趋化因子IFN- γ 的产生, 从而抑制心梗后炎症反应的发生和心脏纤维化的形成^[18]。

这些研究为通过激活内源性Yap的表达而改善心脏的再生能力指明了方向。小鼠出生后, Yap主要以磷酸化的形式滞留在细胞质中。在成熟的心肌细胞中, 肌营养蛋白-糖蛋白复合物(dystrophin-glycoprotein complex, DGC)成分之一Dag1(dystroglycan 1)可以直接绑定Yap并使其停留在细胞质内, 从而抑制小鼠心肌细胞的增殖^[19]。一种叫做Agrin的ECM成分可以调控DGC复合物的形成, 它在小鼠刚出生时高表达并抑制DGC复合物的成熟, 而在P7(postnatal day 7)阶段时其表达水平显著降低; 在成体的心肌细胞中, Yap是被固定在DGC复合物中的^[20]。这也部分解释了小鼠的心脏再生窗口只存在于出生后7天内, 而成体心肌细胞则不能增殖和再生。在成年小鼠中, 通过注射Agrin蛋白可以使Yap从DGC复合物中解离下来进入细胞核并诱导心肌细胞重新进入细胞周期

而有利于心脏再生, 并且Agrin蛋白被证明是安全有效的^[20]。

心脏损伤后, 巨噬细胞被招募并分泌OSM(oncostatin M)。OSM随后靶向其核心受体gp130/OSMR并激活gp130, 并在Src的帮助下通过激活Yap的Y357磷酸化以非典型的Hippo通路方式诱导心肌细胞增殖和促进心脏再生^[21]。而在高血压或者主动脉狭窄造成的压力过载下, Yap的激活对心脏存在潜在的不利影响, Yap主要通过Yap-Tead1-OSM途径导致单个心肌细胞收缩功能障碍而不利于心脏功能的维持, 最终导致心力衰竭。在压力过载下, 主动脉横向收缩(transverse aortic constriction, TAC)通过激活Hippo途径而抑制Yap-Tead1-OSM; 将WW45结构域进行条件性敲除后, Hippo途径被广泛抑制, TAC可以长时间激活Yap, 并通过Yap-Tead1-OSM反馈回路, 诱导心肌细胞的去分化^[22]。在心脏再生的治疗中, 我们不能只考虑促进心肌细胞的增殖, 还要考虑新生的心肌细胞能否及时发挥细胞功能(比如收缩); 因为心脏的收缩是每时每刻都在发生的, 如果增殖后的心肌细胞不能及时发挥功能, 实质上就会导致有功能的心肌细胞的比例的减少, 从而使得现存心肌细胞处于压力过载的情况下, 久而久之就会对心脏造成不可挽回的损伤。

Yap还被认为参与了ERBB2介导的机械信号

转导,可通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程诱发心脏再生^[23]。Yap还可以靶向Pik3cb(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta)并激活PI3K-AKT通路,以调节心肌细胞的增殖和生存^[24]。在心肌细胞过表达Pitx2(paired like homeodomain 2)后,Pitx2与Yap协同合作而有益于活性氧的清除从而为受伤心肌提供保护^[25]。

这给了我们一个提示,通过内源性或者外源性刺激来抑制典型或者非典型Hippo通路的方式,可以诱导Yap进入核内表达并诱导心肌细胞重新进入细胞周期,这对于心脏再生的治疗是有积极意义并且非常有前景的(图2)。

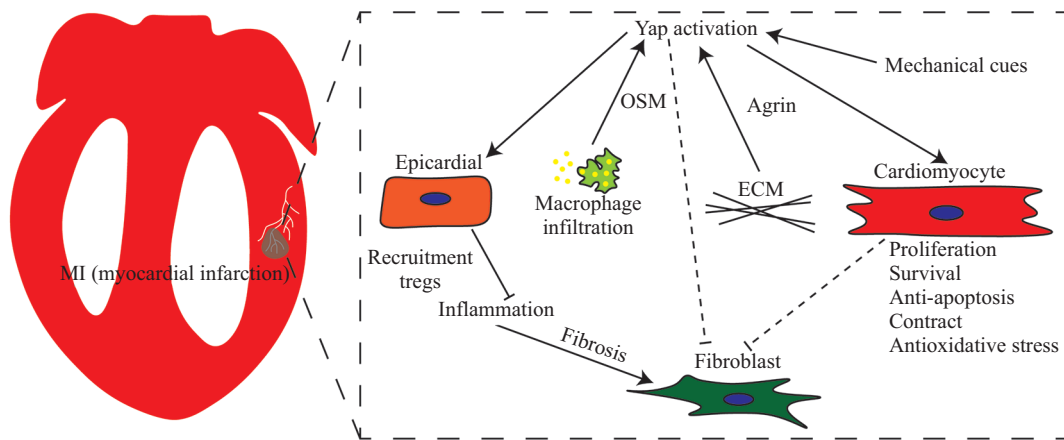
2.2 肺脏

肺部或呼吸系统疾病是全世界第三大疾病,并具有高发病率和死亡率特征^[26]。肺泡上皮细胞是肺脏和机体的保护屏障,在肺脏受损后,肺泡II型上皮细胞(alveolar epithelial type II cells, AT2)会增殖并分化为肺泡I型上皮细胞(Alveolar epithelial type I cells, AT1)^[27],令人遗憾的是,正常情况下成年肺泡上皮细胞的细胞周转率非常低^[28],这种有限的增殖率在肺部受到严重损伤后就显得微不足道,并且会导致恶性的上皮重塑的发展,由COVID-19病毒引起的严重急性呼吸系统综合征就是最好的证明^[29]。

最近的研究表明,Yap在肺泡再生中发挥了重要

的作用,Yap促进AT2细胞的增殖并使其向AT1细胞分化。肺切除术(pneumonectomy, PNx)后机械张力的改变被认为是Yap激活的诱导剂。PNx后,机械张力的改变促进了Rho GTP酶Cdc42(cell division cycle 42)介导F-actin的重塑,激活了MAPK信号通路中的JNK和p38,诱导了Yap的核内表达,还促进了AT2细胞的增殖和肺泡的再生^[30]。在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)后,Yap阳性的细胞主要是AT2细胞,在体外增殖实验用小干扰RNA抑制Yap活性时,AT2细胞的增殖也被抑制了^[31]。在硫芥(sulfur mustard, SM)引起ALI后,骨髓间质细胞(bone marrow-derived mesenchymal stromal cells, BMSCs)可以发挥治疗作用。BMSC衍生的外泌体(BMSC-derived exosomes, BMSC-Exs)抑制了SM诱导的细胞凋亡,并通过促进连接蛋白的表达和重新定位促进了上皮屏障功能的恢复,且BMSC-Exs主要通过上调G蛋白偶联受体家族C组5型A(G protein-coupled receptor family C group 5 type A, GPRC5A)来激活Yap和Bcl-2^[32]。同时,AT2细胞缺失Yap后会因为炎症管理障碍而表现出长时间的肺部炎症反应,进而阻碍肺脏再生的进程^[33]。

肺脏内皮细胞也是肺脏再生重要的组成部分。肺脏内皮细胞特异性敲除Yap后能抑制单侧PNx后的肺部代偿性生长以及血管和肺泡的形成^[34]。内皮细胞Yap不仅是肺部血管生成所必需的,也是肺泡再



心肌梗死后,机械线索、细胞外基质及巨噬细胞分泌的OSM(oncostatin M)会激活Yap以刺激心肌细胞增殖并促进心脏再生。此外,心外膜细胞Yap的激活还会招募调节性T细胞并抑制心脏纤维化。实线箭头表示直接促进作用;实线平头表示直接抑制作用;虚线平头表示具体机制不明确。

After myocardial infarction, mechanical cues, extracellular matrix and OSM (oncostatin M) secreted by macrophages activate Yap to stimulate cardiomyocyte proliferation and promote cardiac regeneration. In addition, activation of Yap in epicardial cells recruits regulatory T cells and inhibits cardiac fibrosis. Solid arrows indicate direct facilitation; solid flat lines indicate direct inhibition; dashed flat lines indicate that the specific mechanisms are unclear.

图2 心肌梗死(MI)后Yap的激活及其在心脏再生中的作用

Fig.2 Activation of Yap after MI (myocardial infarction) and its role in cardiac regeneration

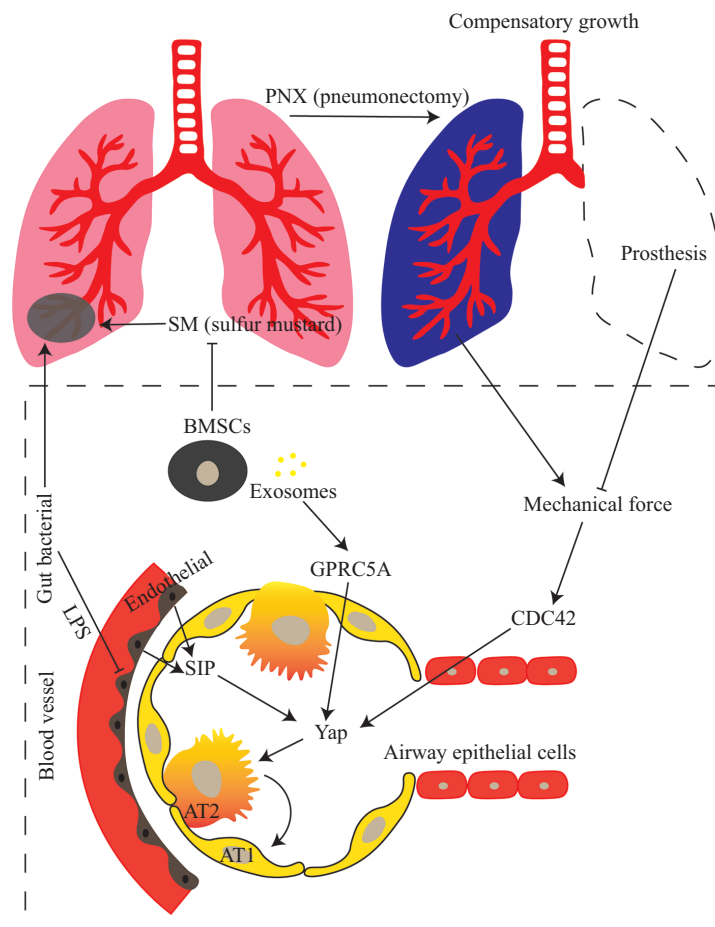
生所必需的。细菌内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)被认为参与了炎症性肺损伤后肺脏内皮细胞的再生,它通过激活成孔蛋白Gasdermin D诱导线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放到内皮细胞的细胞膜上,mtDNA通过第二信使cGAMP下调Yap的表达并抑制内皮细胞的增殖^[35]。PNX后肺微血管内皮细胞(lung microvascular endothelial cells, LM-VECs)分泌的S1P(sphingosine-1-phosphate)通过其受体S1PR2诱导Yap的核转位表达并作用于AT2细胞,从而促进AT2向AT1分化^[36]。

PNX后机械张力的改变诱导Yap在AT2细胞中的激活,促进AT2增殖并使其向AT1细胞分化从而促进肺泡的重新生成;肺脏内皮细胞Yap的激活对于血

管的重建至关重要;肺泡和血管的重新生成有助于气体-血液屏障的重建,以防止机体遭受病毒细菌感染。同时,Yap还调控了肺脏的代偿性生长,对于肺脏整体功能的恢复功不可没(图3)。

2.3 肝脏

肝脏是哺乳动物体内唯一利用再生机制来确保肝脏与体重的比例始终处于身体平衡所需的100%的实体器官,肝脏即使在被切除70%后,它也能恢复其功能和大小。其他器官像肺脏、肾脏和胰腺也会根据组织损伤的情况适当地调整它们与体重的比例。70%肝脏部分切除(partial hepatectomy, PHx)是研究肝损伤常用的模型。通过PHx造成肝脏质量大量损失后会导一系列事件发生,包括ECM



肺切除术(PNX)后,机械张力的改变以及内皮细胞分泌的S1P(sphingosine-1-phosphate)会激活Yap,促进AT2细胞增殖并使其向AT1分化;骨髓间质细胞(BMSCs)可以通过激活Yap来治疗硫芥(SM)引起的急性肺损伤;肠道细菌释放的脂多糖(LPS)会抑制肺脏内皮细胞的增殖。实线箭头表示直接促进作用;实线平头表示直接抑制作用。

After PNX (pneumonectomy), altered mechanical tension and S1P (sphingosine-1-phosphate) secreted by endothelial cells activate Yap and promote AT2 cell proliferation and differentiation to AT1; BMSCs (bone marrow-derived mesenchymal stromal cells) can ameliorate acute lung injury caused by SM (sulfur mustard) by activating Yap; and LPS (lipopolysaccharide) released by intestinal bacteria inhibits the proliferation of lung endothelial cells. Solid arrows indicate direct facilitation; solid flat lines indicate direct inhibition.

图3 肺切除术(PNX)、炎症性损伤和药物损伤后Yap的激活及其在肺脏再生中的作用

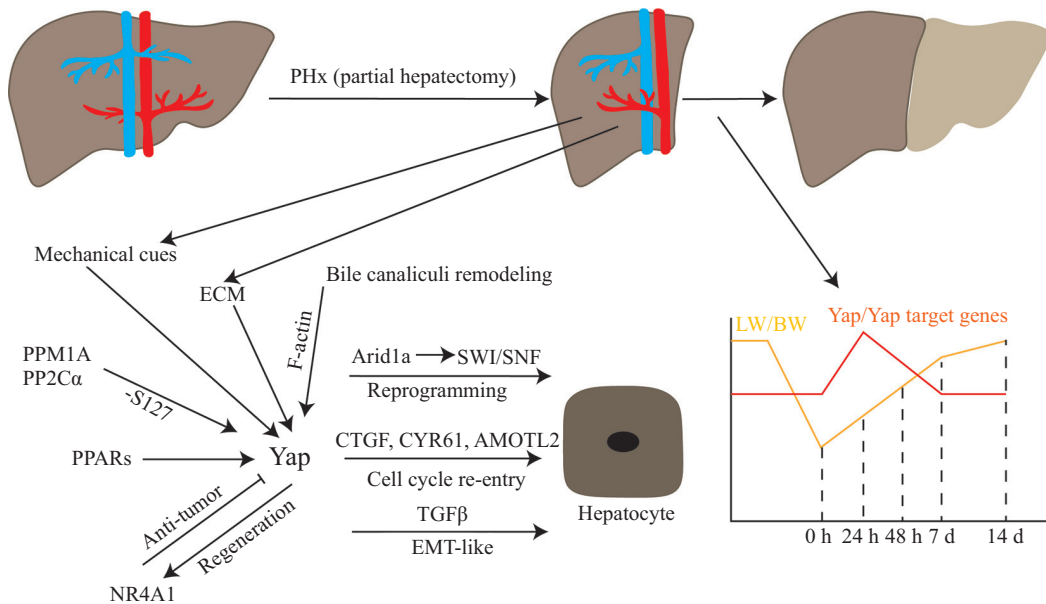
Fig.3 Activation of Yap after PNX (pneumonectomy), inflammatory injury and drug injury and its role in lung regeneration

重塑、肝细胞重新进入细胞周期、肝脏质量的恢复和通过组织重塑使肝脏恢复到正常状态。当肝脏质量得到恢复时,再生的肝脏如何停止增殖的机制,该机制与发育过程中器官大小的调节之间有什么关系? Hippo/Yap通路被认为是介导这两大事件的核心:发育过程中器官大小的控制与再生过程中器官大小的控制。

肝脏损伤后,由于机械线索的一系列改变而引发细胞重塑并引导细胞进入一个重编程状态,机械线索是启动和调节再生的关键,而 Yap 是肝脏再生中整合和调节机械线索、细胞重塑和细胞重编程的关键因子。在 PHx 后,剩余肝叶承受了全部的门静脉血液,血液流动产生的剪切应力和压力明显增强,诱发蛋白酶的表达和分泌,使得 ECM 发生降解,从而改变了细胞-基质环境。肝脏再生过程中, Yap 可以感知到 F-actin 和磷酸肌球蛋白为了补偿胆汁酸过载造成的胆管扩张并被激活,随后定位在肝细胞顶端富含 F-actin 的区域并以依赖肌动蛋白骨架完整性的方式转移到细胞核中^[37]。细胞黏附因子 α -catenin 缺失会导致肌动蛋白细胞骨架紊乱并破坏细胞连接,最后极大地破坏肝脏再生^[38]。染色质重塑复合物的一个关键组成部分 Arid1a(AT-rich interaction domain 1A)促进 Yap 与肝脏祖细胞(liver-progenitor-like cells, LPLCs)富集基因的结合以此来调控肝脏再生和与 LPLCs 相关的基因表达^[39]。肝脏再生过程中, TGF β 和 Yap 之间的相互作用会刺激肝细胞发生类似于 EMT 的反应,肝细胞特异性敲除 Yap 可以减少 EMT 的发生^[40]。肝细胞和胆汁上皮细胞(biliary epithelial cells, BECs)在肝脏实质再生中发挥重要作用。通过对肝脏再生过程中肝细胞和胆汁上皮细胞的单细胞测序发现, Yap 信号可被生理性胆汁酸(bile acid, BA)诱导,是 BEC 在暴露于 BA 时存活的必要条件,也是肝细胞在损伤后重新编程为胆汁祖细胞的必要条件^[41]。Yap 信号在肝脏损伤后迅速定位并驱动肝细胞对环境线索的动态反应,是肝细胞与胆汁上皮细胞继续生存和肝脏再生所必需的。在应答肝脏损伤的反应过程中,肝导管细胞经历了全基因组的转录和甲基组/羟甲基组的重塑。其中, TET1(tet methylcytosine dioxygenase 1)介导的羟甲基化及其对 ErbB/MAPK 和 Hippo/Yap 信号通路的调控是导管细胞获得细胞可塑性、重建新的肝脏并引起全面再生反应所需的表观遗传机制之一^[42]。

肝脏损伤后,机械线索和细胞-基质环境的变化激活了 Yap 并诱导其在核内表达,在 Yap 活化后,肝脏细胞会很容易迅速重新进入细胞周期。在 PHx 后 1 天, Yap 主要通过靶向 CTGF、CYR61 和 AMOTL2 的启动子并促进它们的转录使得肝细胞的增殖能力快速增强;在 PHx 后 7 天,肝脏/体重值接近正常大小,同时 Yap 核定位及其靶基因表达也恢复到正常水平^[43]。在肝脏再生过程中, Yap 的激活和肝脏/体重值存在一个动态变化和再平衡的过程。PHx 后通过在增殖阶段对肝细胞进行 Yap 特异敲除以及通过对肝脏进行 86% 的切除建立的肝衰竭模型发现, Yap 对肝细胞重新进入细胞周期和通过 S 期至关重要,但对细胞周期的进一步进程没有影响^[44]。蛋白磷酸酶镁依赖性 1A(protein phosphatase magnesium-dependent 1A, PPM1A/PP2C α)是 Yap 的直接和真正的修饰者,它可以直接消除 Yap 在 127 位(S127)上的磷酸化修饰,促进 Yap 的激活,并且这种消除作用在细胞核和细胞质中都存在^[45]。过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)被认为是 Yap 调控增殖的一个重要协助者,它可以与 Yap 相互作用促进中央静脉区周围的肝细胞肥大和门静脉区周围的肝细胞增殖。PPAR α 主要通过 E 结构域诱导 Yap 的核定位并调节其下游靶基因(CTGF、CYR61 和 ANKRD1)以及增殖相关蛋白(CCNA1、CCND1 和 CCNE1)的表达^[46]。细胞黏附因子 α -catenin 缺失可导致肝脏再生过程中 Yap 过度激活,使得细胞变大和增殖增加,最后导致肝脏变大^[38]。

大量细胞增殖对于肝脏再生固然是有益的,但不受控制的增殖反而会损害肝脏/体重值的平衡并极大地破坏肝脏的再生,如何给快速的细胞增殖拉下“刹车”是决定肝脏成功再生的最后一环,也是极为关键的一步,同时这最后一步也存在许多极为有趣的事件,且 Yap 被认为是防止肝脏过度生长的关键调控者。Yap 和 NR4A1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1)在肝脏再生过程中存在一个动态调控和再平衡的过程。当 Yap 的表达水平高时, NR4A1 作为 Hippo 通路的一个靶点,通过调节 NR4A1 的转录、磷酸化和线粒体定位可促进肝脏再生和肿瘤形成;反过来,当 NR4A1 的表达水平高时,它可以作为 Yap 的反馈抑制剂来促进其降解,从而抑制 Yap 在肝脏再生和肿瘤发生过程中的功能^[47]。正



肝脏部分切除(PHx)后,机械线索和细胞外基质会迅速激活Yap及其靶基因的表达,肝脏/体重恢复到正常水平时,Yap及其靶基因的表达又会下降到正常水平以此来避免肝细胞的无节制增殖并防止肿瘤的生成。实线箭头表示直接促进作用;实线平头表示直接抑制作用。After PHx (partial hepatectomy), mechanical cues and extracellular matrix rapidly activate the expression of Yap and its target genes. When the liver weight/body weight ratio returns to normal, the expression of Yap and its target genes decreases to normal levels to prevent uncontrolled hepatocyte proliferation and tumorigenesis. Solid arrows indicate direct facilitation; solid flat lines indicate direct inhibition.

图4 肝脏部分切除(PHx)后肝脏的恢复及Yap在肝脏再生中的作用

Fig.4 Recovery of the liver after partial hepatectomy (PHx) and the role of Yap in liver regeneration

是由于Yap和NR4A1这种表达的动态变化使得肝脏不会因过度增殖而形成肿瘤,并且NR4A1很有希望成为肝癌治疗的靶标。TGF β 和Yap的协作也被认为参与了肝脏再生结束的调控。当再生结束后,TGF β 和Yap会协同合作将再生的肝细胞重编程为不易增殖的原始状态,从而阻止了肝细胞的进一步增殖以避免肿瘤的发生^[40]。

Yap在肝脏再生的全过程中都充当着调控者的角色。肝脏损伤引起细胞-基质环境变化,机械线索响应并传导了这种变化,使得Yap激活并进入核内表达,从而引发细胞重塑并进入细胞重编程状态;重编程后细胞很容易并可迅速进入细胞周期,Yap接着促进下游基因和增殖相关蛋白的表达,使得大量细胞发生增殖并让肝脏进入一个旺盛的生长期;在肝脏/体重值恢复后,Yap的活性会显著下降并大幅降低细胞的增殖速度,还会和其他因子协作将细胞重编程为初始状态,防止细胞的过度增殖和肝脏不受控制的生长以避免肿瘤的发生(图4)。

3 Yap在其他器官再生中的作用机制

肠道和皮肤是哺乳动物为数不多的拥有再生能力的器官,它们的再生能力来源于强大的细胞更

新能力,而这种能力被认为是跟Yap的激活密切相关的,这也部分解释了以心脏为代表的再生困难的器官中Yap难以被激活可能是造成这些器官不能再生的原因之一。在正常情况下,肠道细胞在7天内可以实现完全更替,而在溃疡性肠炎的情况下则不能有效再生。Yap的活性也会影响肠道的细胞增殖和干性,在肠道再生期间,Yap在整个肠道上皮细胞中上调表达^[48]。Yap不仅仅增强了肠道干细胞的增殖能力,同时还改变了肠道原来的稳态,使得分化相关的基因被抑制,并使肠道干细胞回到一个类似于胚胎干细胞的状态^[49]。而Yap被过度激活会导致未分化的肠道祖细胞广泛扩张和肠隐窝增生^[50],同时,Yap的过度激活还会抑制结肠炎症状^[51]。

皮肤的基底干细胞和毛囊干细胞可以不断补充皮肤上皮细胞,从而使得皮肤拥有再生能力,使动物远离外界病原的威胁。在这些能自我更新的干细胞中Yap的表达量很高,Yap的表达水平呈现年龄依赖性下降^[52-53],并且和基底干细胞增殖能力的下降相关^[52]。成年小鼠中Yap的缺失会导致脱发^[54]。在成年小鼠皮肤损伤后,Yap在基底层中的表达量会提升,从而促进细胞的增殖和伤口愈合;而将皮肤中的Yap条件性敲除后,细胞的增殖率会降低,伤口的闭合也

会延迟^[54]。

4 展望

目前的研究表明, Yap对器官组织再生的作用机制是多方面的, 例如, Yap被激活后, 能刺激成体干细胞的增殖; Yap能作为机械力感应者感受细胞微环境的变化, 引起下游信号通路变化; Yap能重建细胞外基质, 使新生细胞的胞外环境跟周围组织的微环境相适应; Yap能介导基因组的表观遗传修饰变化使得细胞获得可塑性; 此外, Yap还可通过血管再生和炎症管理等来加速组织器官的修复进程。Yap是再生治疗过程中一个很好的靶点, 为再生治疗的基础研究奠定了基础。值得注意的是, Yap的激活是一把双刃剑, 它可以加速细胞的增殖和促进器官的再生, 但由Yap的过度激活引发的肿瘤类似物形成的风险是不能忽视的, 对于Yap过度激活的潜在风险在未来还需要更深入的探讨。如何适时适度的激活Yap来获得有益的器官再生是未来研究可关注的方向。以Agrin为代表的外源物质激活Yap后展现的再生效应令人印象深刻, 按照这个方向发展, 未来开发一系列能精准调控Yap活性的药物, 对于器官再生治疗具有重大意义。总的来说, 鉴于Yap在器官再生中展现的巨大作用和潜力, 我们可以期待未来Yap信号通路可以真正进入再生医学临床研究, 为人类疾病的治疗提供可靠的方案。

参考文献 (References)

- [1] CRAIG R. 25: questions [J]. *Science*, 2005, 309: 39-40.
- [2] REDDIEN P W. The cellular and molecular basis for planarian regeneration [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 327-45.
- [3] MARQUES I J, LUPI E, MERCADER N. Model systems for regeneration: zebrafish [J]. *Development*, 2019, 146(18): dev167692.
- [4] PHIPPS L S, MARSHALL L, DOREY K, et al. Model systems for regeneration: Xenopus [J]. *Development*, 2020, 147(6): dev180844.
- [5] JOVEN A, ELEWA A, SIMON A. Model systems for regeneration: salamanders [J]. *Development*, 2019, 146(14): dev167700.
- [6] MICHALOPOULOS G K, BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 40-55.
- [7] GONZALES K A U, FUCHS E. Skin and its regenerative powers: an alliance between stem cells and their niche [J]. *Developmental Cell*, 2017, 43(4): 387-401.
- [8] SPRANGERS J, ZAALBERG I C, MAURICE M M. Organoid-based modeling of intestinal development, regeneration, and repair [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(1): 95-107.
- [9] SUMMARY R. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control [J]. *Science*, 2014, 346: 6205.
- [10] SALAZAR V S, GAMER L W, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4): 203-21.
- [11] ÁSTA G, VIG L, BO L, et al. The imprinted gene Delta like non-canonical Notch ligand 1 (Dlk1) is conserved in mammals, and serves a growth modulatory role during tissue development and regeneration through Notch dependent and independent mechanisms [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 17-27.
- [12] MENG Z, MOROISHI T, GUAN K L. Mechanisms of Hippo pathway regulation [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 1-17.
- [13] LAFLAMME M A, MURRY C E. Heart regeneration [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 326-35.
- [14] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart [J]. *Science*, 2011, 331(6020): 1078-80.
- [15] XIN M, KIM Y, SUTHERLAND L B, et al. Hippo pathway effector Yap promotes cardiac regeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(34): 13839-44.
- [16] LIN Z, VON GISE A, ZHOU P, et al. Cardiac-specific YAP activation improves cardiac function and survival in an experimental murine MI model [J]. *Circ Res*, 2014, 115(3): 354-63.
- [17] LIU S, TANG L, ZHAO X, et al. Yap promotes noncanonical Wnt signals from cardiomyocytes for heart regeneration [J]. *Circ Res*, 2021: 782-97.
- [18] RAMJEE V, LI D, MANDERFIELD L J, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 899-911.
- [19] MORIKAWA Y, HEALLEN T, LEACH J, et al. Dystrophin-glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation [J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 227-31.
- [20] BASSAT E, MUTLAK Y E, GENZELINAKH A, et al. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice [J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 179-84.
- [21] LI Y, FENG J, SONG S, et al. Gp130 controls cardiomyocyte proliferation and heart regeneration [J]. *Circulation*, 2020: 967-82.
- [22] IKEDA S, MIZUSHIMA W, SCARRETTA S, et al. Hippo deficiency leads to cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte dedifferentiation during pressure overload [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 292-305.
- [23] AHARONOV A, SHAKKED A, UMANSKY K B, et al. ERBB2 drives YAP activation and EMT-like processes during cardiac regeneration [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11): 1346-56.
- [24] LIN Z, ZHOU P, VON GISE A, et al. Pi3kcb links Hippo-YAP and PI3K-AKT signaling pathways to promote cardiomyocyte proliferation and survival [J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 35-45.
- [25] TAO G, KAHR P C, MORIKAWA Y, et al. Pitx2 promotes heart repair by activating the antioxidant response after cardiac injury [J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 119-23.
- [26] NAGHAVI M, ABAJOBIR A A, ABBAFATI C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-210.
- [27] BASIL M C, KATZEN J, ENGLER A E, et al. The cellular and

- physiological basis for lung repair and regeneration: past, present, and future [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 482-502.
- [28] BOWDEN D H. Cell turnover in the lung [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1983, 128(2): 46-8.
- [29] SALEHI S, REDDY S, GHOLAMREZANEZHAD A. Long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know and what to expect [J]. *J Thorac Imaging*, 2020, 35(4): W87-9.
- [30] LIU Z, WU H, JIANG K, et al. MAPK-mediated YAP activation controls mechanical-tension-induced pulmonary alveolar regeneration [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1810-9.
- [31] HU C, SUN J, DU J, et al. The Hippo-YAP pathway regulates the proliferation of alveolar epithelial progenitors after acute lung injury [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(10): 1174-83.
- [32] MAO G C, GONG C C, WANG Z, et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 2082-93.
- [33] LACANNA R, LICCARDO D, ZHANG P, et al. Yap/Taz regulate alveolar regeneration and resolution of lung inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2107-22.
- [34] MAMMOTO T, MUYLEART M, MAMMOTO A. Endothelial YAP1 in regenerative lung growth through the angiopoietin-Tie2 pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(1): 117-27.
- [35] HUANG L S, HONG Z, WU W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury [J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 475-86.
- [36] CHEN Q, REHMAN J, CHAN M, et al. Angiocrine sphingosine-1-phosphate activation of S1PR2-YAP signaling axis in alveolar type II cells is essential for lung repair [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(13): 107828.
- [37] MEYER K, MORALES-NAVARRETE H, SEIFERT S, et al. Bile canaliculi remodeling activates YAP via the actin cytoskeleton during liver regeneration [J]. *Mol Syst Biol*, 2020, 16(2): 1-18.
- [38] HERR K J, TSANG Y H N, ONG J W E, et al. Loss of a-catenin elicits a cholestatic response and impairs liver regeneration [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7-9.
- [39] LI W, YANG L, HE Q, et al. A homeostatic Arid1a-dependent permissive chromatin state licenses hepatocyte responsiveness to liver-injury-associated YAP signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(1): 54-68.
- [40] OH S H, SWIDERSKA-SYN M, JEWELL M L, et al. Liver regeneration requires Yap1-TGF β -dependent epithelial-mesenchymal transition in hepatocytes [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 359-67.
- [41] PEPE-MOONEY B J, DILL M T, ALEMANY A, et al. Single-cell analysis of the liver epithelium reveals dynamic heterogeneity and an essential role for YAP in homeostasis and regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(1): 23-38.
- [42] ALOIA L, MCKIE M A, VERNAZ G, et al. Epigenetic remodeling licenses adult cholangiocytes for organoid formation and liver regeneration [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(11): 1321-33.
- [43] GRIJALVA J L, HUIZENGA M, MUELLER K, et al. Dynamic alterations in Hippo signaling pathway and YAP activation during liver regeneration [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(2): 196-204.
- [44] TSCHUOR C, KACHAYLO E, UNGETHÜM U, et al. Yes-associated protein promotes early hepatocyte cell cycle progression in regenerating liver after tissue loss [J]. *FASEB Bioadv*, 2019, 1(1): 51-61.
- [45] ZHOU R, WU Q, WANG M, et al. The protein phosphatase PPM1A dephosphorylates and activates YAP to govern mammalian intestinal and liver regeneration [J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(2): 1-30.
- [46] FAN S, GAO Y, QU A, et al. YAP-TEAD mediates peroxisome proliferator-activated receptor α -induced hepatomegaly and liver regeneration in mice [J]. *Hepatology*, 2022, 75(1): 74-88.
- [47] HE L, YUAN L, YU W, et al. A regulation loop between YAP and NR4A1 balances cell proliferation and apoptosis [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(3): 108284.
- [48] CAI J, ZHANG N, ZHENG Y, et al. The Hippo signaling pathway restricts the oncogenic potential of an intestinal regeneration program [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(21): 2383-8.
- [49] YUI S, AZZOLIN L, MAIMETS M, et al. YAP/TAZ-dependent reprogramming of colonic epithelium links ECM remodeling to tissue regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(1): 35-49.
- [50] CAMARGO F D, GOKHALE S, JOHNNIDIS J B, et al. YAP1 increases organ size and expands undifferentiated progenitor cells [J]. *Curr Biol*, 2007, 17(23): 2054-60.
- [51] FAN F, HE Z, KONG L L, et al. Pharmacological targeting of kinases MST1 and MST2 augments tissue repair and regeneration [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 352.
- [52] ZHANG H, PASOLLI H A, FUCHS E. Yes-associated protein (YAP) transcriptional coactivator functions in balancing growth and differentiation in skin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6): 2270-5.
- [53] FUCHS E, CHEN T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14(1): 39-48.
- [54] ELBEDIWY A, VINCENT-MISTIAEN Z I, SPENCER-DENE B, et al. Integrin signalling regulates YAP and TAZ to control skin homeostasis [J]. *Development*, 2016, 143(10): 1674-87.