



Hippo 信号通路在器官再生过程中的作用机制研究进展

陈帅, 李安鹏, 李星星, 赵庆杰, 邹燕

Research progress on the mechanism of Hippo signaling pathway in organ regeneration

CHEN Shuai, LI Anpeng, LI Xingxing, ZHAO Qingjie, ZOU Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202301008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

冠状病毒小分子抑制剂研究进展

Research progress on small molecule inhibitors of coronaviruses

药学实践与服务. 2020, 38(5): 385-397 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005020

信号转导及转录激活因子3抑制剂研究进展

Research progress of STAT3 inhibitors

药学实践与服务. 2021, 39(1): 4-8 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006024

外周神经损伤后再生的相关信号通路

Signal pathways related to regeneration after peripheral nerve injury

药学实践与服务. 2021, 39(5): 391-394, 430 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101027

环靶明对肝再生影响的蛋白组学研究

Proteomic analysis of cyclopamine effect on liver regeneration

药学实践与服务. 2018, 36(4): 318-323 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.007

辐射防护相关信号通路研究现状

Signaling pathways involved in radioprotection

药学实践与服务. 2017, 35(1): 8-11 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.003

同型半胱氨酸激活JNK信号通路诱导血管平滑肌细胞氧化应激的损伤研究

Oxidative stress induced by homocysteine via activating JNK signaling pathway in vascular smooth muscle cells

药学实践与服务. 2018, 36(6): 499-502, 511 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.005



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

Hippo 信号通路在器官再生过程中的作用机制研究进展

陈 帅¹, 李安鹏¹, 李星星², 赵庆杰¹, 邹 燕¹ (1. 海军军医大学药理学系, 上海 200433; 2. 92805 部队医院, 山东 青岛 266300)

[摘要] Hippo 信号通路是多细胞动物体内调节细胞增殖和凋亡的主要信号通路之一, 在组织稳态维持和器官生长调控中都发挥着非常重要的功能。大多数哺乳动物的再生潜力有限, 近年来研究表明 Hippo 信号通路在多种组织器官的再生中至关重要。该综述主要介绍 Hippo 信号通路在器官再生中的作用以及相关靶点和抑制剂的研究进展, 分析 Hippo 信号通路促进再生的机制, 为器官再生相关疾病的治疗提供理论参考。

[关键词] Hippo 信号通路; 器官再生; 靶点; 抑制剂

[文章编号] 2097-2024(2023)08-0472-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202301008

Research progress on the mechanism of Hippo signaling pathway in organ regeneration

CHEN Shuai¹, LI Anpeng¹, LI Xingxing², ZHAO Qingjie¹, ZOU Yan¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. 92805 Military Hospital, Qingdao 266300, China)

[Abstract] Hippo signal pathway is one of the main signal pathways regulating cell proliferation and apoptosis in multicellular animals, which plays a vital role in the maintenance of tissue homeostasis and the regulation of organ growth. Most mammals have limited regenerative potential, and recent studies have shown that Hippo signal pathway is critical in the regeneration of various tissues and organs. The role of Hippo signaling pathway in organ regeneration and the research progress of related targets were introduced, the mechanism of Hippo signaling pathway promoting regeneration analyzes were analyzed in this review, which provide theoretical reference for the treatment of diseases related to organ regeneration.

[Key words] Hippo signaling pathway; organ regeneration; target; inhibitor

多细胞生物的出现是进化过程的一个里程碑事件, 器官大小的精密调控对于多细胞动物的发育和再生过程都非常重要。Hippo 信号通路是多细胞动物体内调节细胞增殖和凋亡的主要信号通路之一, 在组织稳态维持和器官大小调控中起着关键作用^[1]。

Hippo 信号通路由一系列蛋白激酶及转录共激活因子组成, 可调节细胞增殖和凋亡^[2-3], 在胚胎发育和组织器官生长发育中至关重要^[4]。以哺乳动物为例, 当 Hippo 信号通路激活的时候, 在上游信号输入因子的作用下, MST1/2 被磷酸化后与 SAV 结合, 进一步激活 LATS1/2 以及 MOB1A/B, 两者结合后将下游的转录辅因子 YAP/TAZ 磷酸化, 随后与 14-3-3 蛋白结合, 最后被降解或隔离在细胞质中, 无法进入细胞核进行转录, 从而阻止细胞增殖。当 Hippo 信号通路被阻断或失活时, YAP/

TAZ 进入细胞核, 与 TEAD 形成功能杂交转录因子, 启动促增殖和促生存基因, 促进细胞增殖(图 1)^[5-7]。

作为转录共激活因子, YAP/TAZ 不具有 DNA 结合域, 它们通过与转录因子 TEAD1-4 相互作用促进下游, 如 CTGF、CYR61、ANKRD1 等靶基因的表达, 从而启动 YAP/TAZ 的促增殖和抗凋亡功能, 激活细胞周期和细胞存活基因的转录, 促进器官的生长发育^[8]。

当 Hippo 信号通路各组分处于相对平衡状态时, 机体可保持正常生理功能, 严格控制细胞的增殖与凋亡, 进而调控器官的形状与大小。最近研究表明, Hippo 信号通路在心脏、肝脏、肌肉等多种组织器官的发育与再生中发挥重要作用。然而大多数哺乳动物的再生潜力有限, 只有少数器官具有一定的再生能力。本文简要概述 Hippo 信号通路在器官再生中的作用机制, 阐明其在器官发育、再生重塑中的作用, 总结靶向 Hippo 信号通路的小分子及多肽抑制剂, 为临床治疗器官损伤等疾病提供理论依据。

[作者简介] 陈 帅, 硕士, Email: 467022514@qq.com

[通信作者] 邹 燕, 博士, 教授, 研究方向: 多肽药物研究, Email: zouyan0622@126.com

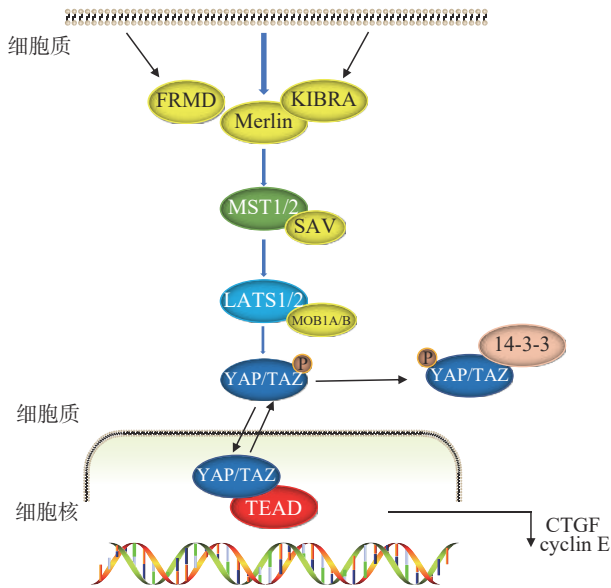


图1 Hippo 信号通路模式图

1 Hippo 通路在心脏再生中的作用机制研究

研究表明, Hippo 信号通路通过调节心肌细胞增殖与分化调控心脏大小与功能, 维持心脏正常的生长发育^[9-10]。Hippo 信号通路的主要效应因子 YAP 对心脏发育和出生后心肌细胞增殖都很重要。YAP 激活不但可以调控心脏在胚胎期的形态发生与发育^[11], 促进新生和成年心肌细胞的增殖^[12-14], 而且可以提高新生小鼠心脏的再生能力^[13,15]。

在小鼠心脏干细胞中, 早期 YAP 缺失会引起细胞增殖减少, 形成异常薄的心肌, 导致心肌发育不良和收缩功能不全^[12]。同理, 胎儿心肌细胞中 YAP 缺失会导致心肌细胞增殖下降和心脏发育不全^[8]。YAP 过表达可以使得成年哺乳动物的心肌细胞重新进入细胞周期, 增强心肌细胞增殖, 导致心肌异常增厚和小梁层扩张^[11]。YAP 的激活刺激了新生儿和成人心肌细胞的增殖, 延长心脏再生窗口, 增强损伤后的心脏修复能力^[13]。

Heallen 等^[9,15] 采用基因敲除的方法敲除胚胎小鼠心脏中的 SAV1、MST1/2 和 Lats2, 发现心肌细胞数量增加、小梁扩张和心肌增厚, 心脏异常增大。Xiang 等^[16] 发现转录因子 Tbx20 在成年心肌细胞中过表达可降低 YAP 的磷酸化, 激活多种心脏增殖途径, 促进心肌细胞增殖和心脏修复并改善心功能。Li 等^[17] 发现出生后特异性的敲除小鼠 α -连环蛋白可提高成年心肌细胞增殖能力。

Tian 等^[18] 证实 MicroRNA 簇 miR302-367 可以有效抑制 Hippo 通路, 促进 YAP 入核, 诱导成年心肌细胞增殖并促进心脏再生。实验表明基于 MicroRNA 的治疗方法能够通过心肌细胞增殖, 促进哺乳动物心脏修复和再生。Gabisonia 及其团队^[19] 用 miRNA-199a 干扰 Hippo 通路, 证实使心肌再生并改善了猪心脏的收缩功能, 但在这项研究中, 心肌细胞失控, 导致大多数动物在治疗 2 个月内死亡。

Li 等^[20] 发现抑菌素 M (OSM) 是新生儿心脏再生过程中的调控因子, 糖蛋白 130(GP130) 作为 OSM 的共受体, 通过 Y357 磷酸化激活 YAP 来促进心肌细胞的增殖, 改善心肌损伤后再生。该研究表明, GP130 是改善心脏损伤、促进心肌再生的潜在治疗靶点。Hara 等^[21] 和 Ito 等^[22] 发现新型含氟化合物 TT-10(C₁₁H₁₀FN₃OS₂) 可以增强 YAP-TEAD 活性, 进而保护心脏免受缺血性损伤、促进心肌细胞增殖、改善小鼠心肌梗死后的心功能。

Lin 等^[23] 在研究影响 YAP 有丝分裂活性的因素时发现, VGLL4 的乙酰化可调节 VGLL4 对 TEAD1-YAP 的拮抗作用, 影响新生儿心脏生长。研究表明, VGLL4 的 K225 位点乙酰化降低了新生儿心脏中 VGLL4 与 TEAD 的相互作用, TEAD1-YAP 相互作用促进心肌生长。通过 K225R 突变降低 VGLL4 乙酰化作用, 促进 TEAD1-VGLL4 相互作用, 抑制了 TEAD1-YAP 相互作用, 促进 TEAD1 降解, 从而使心肌细胞增殖减少(图 2)。

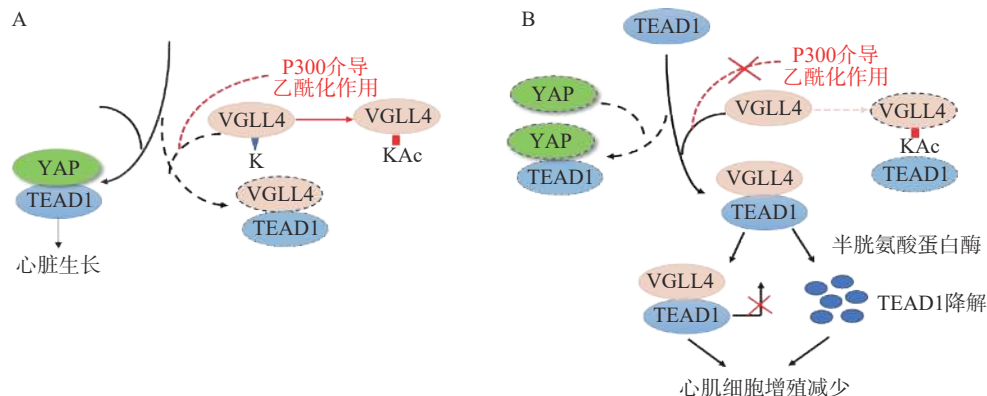


图2 VGLL4 调节心脏生长模型

A. 正常新生儿的心脏; B. VGLL4 K225R 突变体

Hélène Adihou 等^[24]报道了一种基于 VGLL4-TEAD 复合物晶体结构设计的高透膜性的蛋白模拟物,该蛋白模拟物 4E 以转录辅助因子 VGLL4 的螺旋片段(203–256)为模板进行环化得到。4E 与 TEAD 共晶结构表明其以预期的方式与 TEAD 结合,从而抑制 TEAD-VGLL4 相互作用。实验发现 Tat 标记的拟蛋白(peptide 7)促进人心肌细胞中 TEAD 靶基因的表达,并促进幼年大鼠心肌细胞中 YAP 核易位和细胞周期活动,这是心肌细胞增殖所需的重要特征。

2 Hippo 通路在肝再生中的作用机制研究

肝的再生能力极强,在正常情况下 99% 的肝细胞处于 G0 期,在急性肝损伤或肝大部分切除后肝再生能力出众。研究表明 Hippo 信号通路在肝脏发育、再生、肝细胞生长和肝癌发生发展等过程中都发挥了非常重要的作用。

肝细胞增殖受到 Hippo 通路活性的调控。在肝再生早期 Hippo 通路信号受到抑制, YAP 活性增加;当肝再生终止后, MST1/2、LATS1/2 和非磷

酸化 YAP 恢复到正常水平。YAP 过表达可导致肝细胞增殖增加、肝细胞过度生长和肝癌的发展,肝体积在几周内增加约 4 倍;在缺乏 Yap/Taz 的情况下,肝再生严重受损,肝星状细胞的增殖扩张被阻断^[25-26]。

Hippo 通路上游调控因子 MST1/2、LATS1/2、Nf2 和 SAV1 的急性缺失会导致 YAP 水平升高,肝细胞增殖,肝质量增加,进而引起肝肿大并可能导致肝癌^[27-29]。LATS1/2 敲除会导致未成熟的胆管上皮细胞的急速扩增、肝肿大并最终导致小鼠死亡。MST1/2 活性调节 YAP 水平, MST1/2 急性失活后 YAP 蛋白水平升高,敲除 MST1/2 对对乙酰氨基酚诱导的肝损伤有明显的保护作用^[30]。

Fan 等^[31]发现使用 MST1/2 抑制剂 XMUMP-1 (图 3),可激活下游效应 YAP 相关蛋白,促进细胞生长;也可以防止 MST2 过表达引起的细胞死亡,并导致核 YAP 募集增加,显著改善 PHx(70% 肝脏部分切除术)后小鼠的肝再生。因此利用 XMUMP-1 对 Hippo 信号通路进行调控,可能为肝再生研究和组织修复提供新的治疗选择。

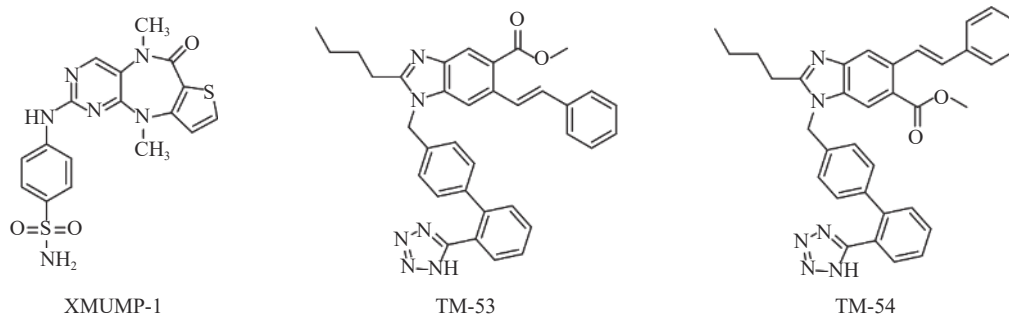


图 3 MST1/2 抑制剂和 TAZ 调节剂的化学结构

Zhou 等^[32]根据 YAP-TEAD 相互作用特点,以 YAP 为模板肽设计了一种环肽(17mer)(图 4),直接靶向 TEAD 来阻断 YAP-TEAD 复合物的形成,提示开发 YAP-TEAD 相互作用抑制剂是一种有前途的抗增殖策略。Liu 等^[33]通过筛选发现卟啉类化合物维替泊芬(verteporfin, VP)可以影响

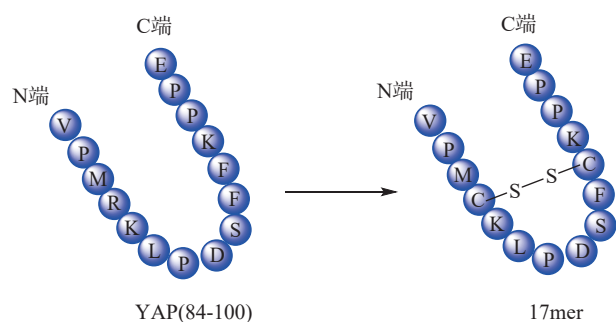


图 4 17mer 环合示意图

YAP 的表达,VP 能够与 YAP 选择性结合并改变其构象,抑制 YAP-TEAD 相互作用,从而抑制下游靶基因转录。VP 不仅对 YAP 过表达或内源性 YAP 激活导致的肝过度生长有抑制作用,还对 NF2 缺失造成的小鼠肝癌也有一定治疗作用。

3 Hippo 通路在肌肉再生中的作用机制研究

肌肉再生是依赖于干细胞并涉及几个步骤的复杂过程,肌肉组织再生主要通过肌肉干细胞的自我更新来实现^[34]。研究发现, Hippo 信号通路可以促进骨骼肌肉卫星细胞和成肌细胞增殖,调控成肌细胞分化,并促进骨骼肌蛋白合成。

骨骼肌的形成受到肌形成调节因子的精密调控。成肌细胞决定蛋白 D(Myod) 是重要的生肌决定因子,成肌细胞决定蛋白 G(Myog) 控制成肌

细胞分化形成肌纤维。在 YAP 敲除的小鼠中, YAP 的靶基因 CTGF、ANKRD1 均下调, 肌肉蛋白合成速率下降, 肌肉比重明显下降, 小鼠的肌纤维变细^[35]。YAP/TAZ 表达增加可以使骨骼肌蛋白合成增加, 促进肌肉卫星细胞和成肌细胞增殖; 过表达 YAP 会明显地抑制成肌细胞的分化, 而肌纤维面积变大, 小鼠体重增加^[36]。在成肌细胞中 TAZ 通过与 TEAD4 相互作用发挥作用, 单独敲除 TEAD4 可显著降低 MyoD 的表达, 导致肌管变短变薄^[37]。

Park 等^[35]发现使用新型 TAZ 调节剂 TM-53 和 TM-54(图 3), 可增加 TAZ 核定位, 促进 MyoD 诱导的肌源性基因表达, 从而增强成肌细胞的分化。此外, TM-53 和 TM-54 还能减轻损伤后小鼠体外肌纤维损伤, 显著增强肌肉再生, 改善肌肉活性并提高小鼠的运动能力, 提示 TM-53 和 TM-54

在治疗肌肉功能障碍方面具有一定作用。

Feng 等^[38]研究表明, VGLL4 在不同阶段以 YAP 依赖或者不依赖的方式调控肌肉再生。肌肉干细胞中特异性地敲除 VGLL4 能够显著促进其增殖, 抑制分化, 导致肌肉卫星细胞增殖增加, 成肌细胞分化受损, 最终使得肌肉再生过程延迟。在肌肉再生早期, 失活 VGLL4 可以使 YAP-TEAD4 复合物稳定存在, 促进成肌细胞增殖。在肌肉再生后期, VGLL4 作为 MyoD 的共激活剂, 通过稳定 MyoD-TEAD4 的相互作用, 在促进肌肉干细胞分化启动过程中发挥重要作用(图 5)。研究发现 VGLL4 是一种调控分化阶段肌肉再生的新型激动剂, 这为研究 VGLL4 对肌肉再生作用提供了新的思路并打开新的治疗前景。

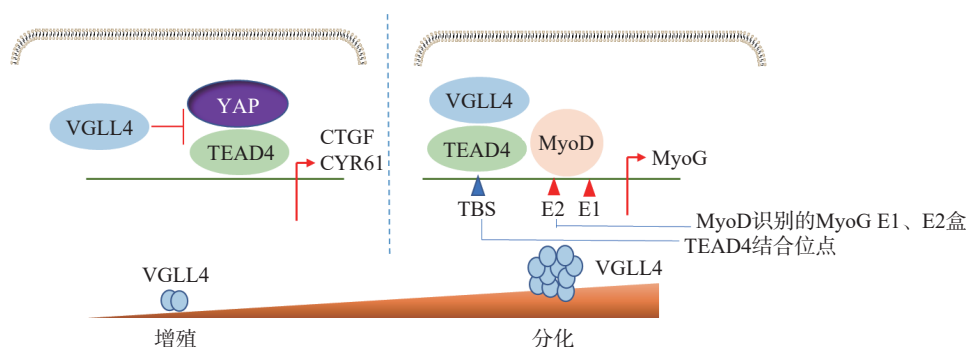


图 5 VGLL4 调节成肌细胞增殖和分化的模型

4 Hippo 通路在皮肤再生中的作用机制研究

皮肤是保护机体免受外部损伤的最大器官, 通过基底膜分为表皮层及真皮层。表皮通过不断更新来维持皮肤的动态平衡, 表皮组织的自我更新和伤口愈合主要依赖于表皮干细胞^[39]。

YAP 主要分布于皮肤基底细胞的细胞核中, 是表皮干细胞增殖和组织扩张的关键调节剂, 对表皮稳态的维持和伤口愈合都特别重要^[40-41]。在小鼠皮肤表皮干细胞中, 敲除 YAP 会导致严重的表皮发育不全, 小鼠的表皮变薄, 角质层减少, 导致表皮组织形成不足, 无法维持表皮形态^[42]。在成年小鼠皮肤中缺失 YAP 和 TAZ 可轻微影响基底层细胞的增殖, 并引起毛发脱落^[41]。相反, Sav1 突变体中 YAP 的过度激活导致基底干细胞过度增殖, 从而导致皮肤增厚, 皮肤过度增生并伴有不成熟分化, 最终导致鳞状细胞癌^[43]。

5 总结与展望

综上所述, Hippo 信号通路与人类组织器官大

小调控与再生密切相关。近年来, 关于 Hippo 信号通路在器官再生过程中的作用机制研究取得了一些进展, 同时也确认了一些影响 Hippo 信号通路的相关靶点, 但是人们对 Hippo 信号通路的认识还不够完善, 比如需进一步探究如何精细调节 Hippo 通路信号及影响因子等。另外, Hippo 信号通路与其他信号通路在调控器官再生相关机制中既有交叉又有重合, 将来的研究需要考虑这些信号通路的参与所带来的干扰。

近期研究发现了很多潜在化合物能够调节 Hippo 信号通路的活性, 但是大部分药物的研究局限于动物试验阶段, 进入临床试验的药物比较少。同时也产生了很多新的问题, 很多药物的作用靶点缺乏特异性, 可能会带来其他不良反应, 因此有必要进行进一步的研究。

【参考文献】

- [1] ZHAO B, TUMANENG K, GUAN KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 877-883.

- [2] PAN DJ. Hippo signaling in organ size control[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(8): 886-897.
- [3] BUTTITTA LA, EDGAR BA. How size is controlled: from Hippos to Yorkies[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(11): 1225-1227.
- [4] MO JS, PARK HW, GUAN KL. The Hippo signaling pathway in stem cell biology and cancer[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(6): 642-656.
- [5] HUANG JB, WU S, BARRERA J, et al. The hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the *Drosophila* homolog of YAP[J]. *Cell*, 2005, 122(3): 421-434.
- [6] BENNETT FC, HARVEY KF. Fat cadherin modulates organ size in *Drosophila* via the Salvador/warts/hippo signaling pathway[J]. *Curr Biol*, 2006, 16(21): 2101-2110.
- [7] YU FX, GUAN KL. The Hippo pathway: regulators and regulations[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(4): 355-371.
- [8] GISE A, LIN ZQ, SCHLEGELMILCH K, et al. YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, stimulates heart growth through cardiomyocyte proliferation but not hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7): 2394-2399.
- [9] HEALLEN T, ZHANG M, WANG J, et al. Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation and heart size[J]. *Science*, 2011, 332(6028): 458-461.
- [10] GISE A, PU WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease[J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 1628-1645.
- [11] XIN M, KIM Y, SUTHERLAND LB, et al. Regulation of insulin-like growth factor signaling by Yap governs cardiomyocyte proliferation and embryonic heart size[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(196): ra70.
- [12] DEL RE DP, YANG YF, NAKANO N, et al. Yes-associated protein isoform 1 (Yap1) promotes cardiomyocyte survival and growth to protect against myocardial ischemic injury[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 3977-3988.
- [13] XIN M, KIM Y, SUTHERLAND LB, et al. Hippo pathway effector Yap promotes cardiac regeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(34): 13839-13844.
- [14] LIN ZQ, VON GISE A, ZHOU PZ, et al. Cardiac-specific YAP activation improves cardiac function and survival in an experimental murine MI model[J]. *Circ Res*, 2014, 115(3): 354-363.
- [15] HEALLEN T, MORIKAWA Y, LEACH J, et al. Hippo signaling impedes adult heart regeneration[J]. *Development*, 2013, 140(23): 4683-4690.
- [16] XIANG FL, GUO MZ, YUTZEY E. Over expression of Tbx20 in adult cardiomyocytes promotes proliferation and improves cardiac function after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1081-1092.
- [17] LI JF, GAO EH, VITE A, et al. Alpha-catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating Yap activity[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 70-79.
- [18] TIAN Y, LIU Y, WANG T, et al. A microRNA-Hippo pathway that promotes cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(279): 279ra38.
- [19] GABISONIA K, PROSDOCIMO G, AQUARO GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs[J]. *Nature*, 2019, 569(7756): 418-422.
- [20] LI YD, FENG J, SONG S, et al. gp130 controls cardiomyocyte proliferation and heart regeneration[J]. *Circulation*, 2020, 142(10): 967-982.
- [21] HARA H, TAKEDA N, KONDO M, et al. Discovery of a small molecule to increase cardiomyocytes and protect the heart after ischemic injury[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5): 639-653.
- [22] ITO M, HARA H, TAKEDA N, et al. Characterization of a small molecule that promotes cell cycle activation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 90-95.
- [23] LIN ZQ, GUO HD, CAO Y, et al. Acetylation of VGLL4 regulates hippo-YAP signaling and postnatal cardiac growth[J]. *Dev Cell*, 2016, 39(4): 466-479.
- [24] ADIHOU H, GOPALAKRISHNAN R, FÖRSTER T, et al. A protein tertiary structure mimetic modulator of the Hippo signalling pathway[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5425.
- [25] DONG JX, FELDMANN G, HUANG JB, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals[J]. *Cell*, 2007, 130(6): 1120-1133.
- [26] CAMARGO FD, GOKHALE S, JOHNNIDIS JB, et al. YAP1 increases organ size and expands undifferentiated progenitor cells[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(23): 2054-2060.
- [27] LOFORESE G, MALINKA T, KEOGH A, et al. Impaired liver regeneration in aged mice can be rescued by silencing Hippo core kinases MST1 and MST2[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(1): 46-60.
- [28] BENHAMOUCHE S, CURTO M, SAOTOME I, et al. Nf2/Merlin controls progenitor homeostasis and tumorigenesis in the liver[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(16): 1718-1730.
- [29] LEE KP, LEE JH, KIM TS, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(18): 8248-8253.
- [30] WU HT, XIAO Y, ZHANG S, et al. The ets transcription factor GABP is a component of the hippo pathway essential for growth and antioxidant defense[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(5): 1663-1677.
- [31] FAN FQ, HE ZX, KONG LL, et al. Pharmacological targeting of kinases MST1 and MST2 augments tissue repair and regeneration[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(352): 352ra108.
- [32] ZHOU Z, HU TS, XU ZH, et al. Targeting Hippo pathway by specific interruption of YAP-TEAD interaction using cyclic YAP-like peptides[J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 724-732.
- [33] LIU-CHITTENDEN Y, HUANG B, SHIM JS, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1300-1305.
- [34] WATT KI, JUDSON R, MEDLOW P, et al. Yap is a novel regulator of C2C12 myogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(4): 619-624.

- [35] PARK GH, JEONG H, JEONG MG, et al. Novel TAZ modulators enhance myogenic differentiation and muscle regeneration [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(17): 4051-4061.
- [36] ZHAO B, WEI XM, LI WQ, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2747-2761.
- [37] JEONG H, BAE S, AN SY, et al. TAZ as a novel enhancer of MyoD-mediated myogenic differentiation[J]. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3310-3320.
- [38] FENG X, WANG ZY, WANG F, et al. Dual function of VGLL4 in muscle regeneration[J]. *EMBO J*, 2019, 38(17): e101051.
- [39] GOODELL MA, NGUYEN H, SHROYER N. Somatic stem cell heterogeneity: diversity in the blood, skin and intestinal stem cell compartments[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(5): 299-309.
- [40] ZHANG HY, PASOLLI HA, 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): 2270-2275.
- [41] LEE MJ, BYUN MR, FURUTANI-SEIKI M, et al. YAP and TAZ regulate skin wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(2): 518-525.
- [42] SCHLEGELMILCH K, MOHSENI M, KIRAK O, et al. Yap1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 782-795.
- [43] LEE JH, KIM TS, YANG TH, et al. A crucial role of WW45 in developing epithelial tissues in the mouse[J]. *EMBO J*, 2008, 27(8): 1231-1242.
- [收稿日期] 2023-01-10 [修回日期] 2023-06-07
[本文编辑] 李春德

(上接第 458 页)

- [33] PALAMIUC L, SCHLAGOWSKI A, NGO S T, et al. A metabolic switch toward lipid use in glycolytic muscle is an early pathologic event in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(5): 526-546.
- [34] MIQUEL E, CASSINA A, MARTÍNEZ-PALMA L, et al. Modulation of astrocytic mitochondrial function by dichloroacetate improves survival and motor performance in inherited amyotrophic lateral sclerosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34776.
- [35] JOHNSTONE T C, KULAK N, PRIDGEN E M, et al. Nanoparticle encapsulation of mitaplatin and the effect thereof on *in vivo* properties[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(7): 5675-5683.
- [36] SAHA S, GHOSH M, DUTTA S K. A potent tumoricidal co-drug "Bet-CA": an ester derivative of betulinic acid and dichloroacetate selectively and synergistically kills cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7762.
- [37] FULDA S, KROEMER G. Targeting mitochondrial apoptosis by betulinic acid in human cancers[J]. *Drug Discov Today*, 2009, 14(17-18): 885-890.
- [38] PATHAK R K, MARRACHE S, HARN D A, et al. Mito-DCA: a mitochondria targeted molecular scaffold for efficacious delivery of metabolic modulator dichloroacetate[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(5): 1178-1187.
- [39] TRAPELLA C, VOLTAN R, MELLONI E, et al. Design, synthesis, and biological characterization of novel mitochondria targeted dichloroacetate-loaded compounds with antileukemic activity[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(1): 147-156.
- [40] ZHANG S L, HU X, ZHANG W, et al. Unexpected discovery of dichloroacetate derived adenosine triphosphate competitors targeting pyruvate dehydrogenase kinase to inhibit cancer proliferation[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 3562-3568.
- [41] (NTP) N T P. NTP technical report on the toxicology studies of bromodichloroacetic acid (CASRN 7133-14-7) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloroacetic acid in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (drinking water studies)[R]. NIEHS, 2015.
- [42] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Monographs on chloramine, chloral and chloral hydrate, dichloroacetic acid, trichloroacetic acid and 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone[S]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004, 84: 269-477.
- [43] STACPOOLE P W, HENDERSON G N, YAN Z M, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and toxicology of dichloroacetate [J]. *Drug Metab Rev*, 1998, 30(3): 499-539.
- [44] DEANGELO A B, GEORGE M H, HOUSE D E. Hepatocarcinogenicity in the male B₆C₃F₁ mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1999, 58(8): 485-507.
- [45] BULL R J, ORNER G A, CHENG R S, et al. Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 182(1): 55-65.
- [46] STACPOOLE P W. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children[J]. *PEDIATRICS*, 2006, 117(5): 1519-1531.
- [47] STACPOOLE P W, HARWOOD H J Jr, CAMERON D F Jr, et al. Chronic toxicity of dichloroacetate: Possible relation to thiamine deficiency in rats[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1990, 14(2): 327-337.
- [48] STACPOOLE P W, HENDERSON G N, YAN Z, et al. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 4): 989-994.
- [收稿日期] 2021-05-28 [修回日期] 2021-09-06
[本文编辑] 李睿旻