

· 综述 ·

Hippo 信号通路成骨、成肌分化功能研究进展

陈博¹ 邓强^{2*} 李中锋² 彭冉东² 王雨榕² 刘晏东¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1538-06

摘要: Hippo 信号通路在器官发育和组织修复等多种生物学行为中起着重要作用。Hippo 通路下游效应因子 YAP 和 TAZ 与 TEAD 转录因子共同构成 Hippo 信号转导网络的连接点来调节基因表达。越来越多的证据表明, Hippo 通路既可通过调节骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)来影响成骨分化功能, 又可通过调节骨骼肌卫星细胞和成肌细胞来影响成肌分化功能。本文对 Hippo 信号通路的结构, 以及成骨、成肌的研究进展作一综述, 以期更深入理解 Hippo 通路成骨、成肌功能, 并为肌少-骨质疏松症的临床治疗提供新的研究方向。

关键词: Hippo 信号通路; 成骨; 成肌; 研究进展

Research progress of Hippo signaling pathway in osteogenic and myogenic differentiation

CHEN Bo¹, DENG Qiang^{2*}, LI Zhongfeng², PENG Randong², WANG Yurong², LIU Yandong¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: DENG Qiang, Email: dengqiang11576@sohu.com

Abstract: The HIPPO signaling pathway plays an important role in a variety of biological behaviors such as organ development and tissue repair. The downstream effectors YAP and TAZ of the Hippo pathway together with the TEAD transcription factor form the junction of the Hippo signal transduction network to regulate gene expression. There is increasing evidence that the Hippo pathway may affect osteogenic differentiation by regulating bone mesenchymal stem cells (BMSCs) and bone morphogenetic proteins (BMPs), and by regulating skeletal muscle satellite cells and myoblasts. This article reviews the structure of the Hippo signaling pathway, as well as the research progress of osteogenesis and myogenesis, in order to better understand the osteogenic and myogenic functions of the Hippo pathway, and to provide a new research direction for the clinical treatment of sarcopenia-osteoporosis.

Key words: Hippo signaling pathway; osteogenesis; myogenesis; research progress

Hippo 信号通路是高度保守的通路, 在调节组织内环境稳定、器官大小、干细胞自我更新或分化中起重要作用^[1]。Hippo 通路的辅因子 YAP 与 TAZ 通过介导转录增强相关结构域转录因子(TEAD)家族转录, 从而调节多种基因的表达, 促进组织生长和细胞生存^[2]。肌少-骨质疏松症(osteosarcopenia, OS)是肌少症(sarcopenia, SP)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)并存的退行性代谢综合征^[3-4]。随着全球人口老龄化的加剧, OS 的发病率逐年上升^[5], 严重影响人们的健康并为社会医疗带来巨大负担^[6]。肌肉和骨骼均起源于间充质干细胞, 组织

发育具有同源性, OS 可通过对间充质干细胞分化为成骨细胞和肌管的效应进而影响肌肉-骨骼系统。

在骨代谢中, 由成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡对建立理想的骨重建具有重要意义, 而成骨细胞分化又是骨稳态和修复的关键过程。骨骼肌的再生修复依赖于卫星细胞, 卫星细胞增殖为成肌细胞, 成肌细胞可分化为多核肌管, 从而促进肌肉的生长^[7]。以往的研究证明, BMSCs 和 BMPs 以及骨骼肌卫星细胞和成肌细胞可在 Hippo 通路的诱导下进行成骨、成肌分化^[8-12]。本文就 Hippo 信号通路在成骨、成肌分化功能中的作用和机制的近期研究进展进行综述。

基金项目: 兰州市科技计划项目(2022-3-30)

* 通信作者: 邓强, Email: dengqiang11576@sohu.com

1 Hippo 信号通路概述

哺乳动物 Hippo 信号传导成分包括肿瘤抑制剂哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1 (MST1, 也称为 STK4) 和 MST2 (也称为 STK3), 它们与果蝇中的 Hpo 直向同源; 支架蛋白 Salvador 同源物 1 (SAV1, 与果蝇中的 Salvador 直向同源); 肿瘤抑制因子同源物 1 (LATS1) 和 LATS2 (其与果蝇中的核 Dbf2 相关家族蛋白激酶 Warts 直向同源); 以及支架蛋白 MOB 结构域激酶激活物 1A (MOB1A) 和 MOB1B。MST1、MST2 和 SAV1 形成复合物磷酸化并激活 LATS1 和 LATS2 激酶, LATS1 和 LATS2 激酶与辅因子 MOB1 相互作用, MOB1 进一步磷酸化转录辅激活因子 YAP 和 TAZ。Hippo 信号转导的激活通过阻止 YAP 和 TAZ 易位到细胞核中并促进它们在细胞质中的降解来抑制 YAP 和 TAZ 的转录活性。在不存在 Hippo 信号转导的抑制的情况下, YAP 和 TAZ 可以在核中与不同的转录因子如 TEA 结构域转录因子家族成员 (TEAD) 配对, 以调节靶基因的转录, 如编码调节细胞增殖和存活的蛋白质的基因^[13]。

虽然 YAP 和 TAZ 最常与 TEAD 相互作用, 但这些共激活因子也显示出与其他转录因子相互作用的能力, 其中包括 CCAAT/增强子结合蛋白- α (C/EBP α)、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)、早期生长反应蛋白 1 (EGR1)、受体酪氨酸蛋白激酶 erbB4 (ERBB4)、成肌细胞决定蛋白 1 (MYOD1) 等。此外, 一些因子抑制 YAP 和/或 TAZ 作为核转录辅因子的活性, 如支架蛋白血管动蛋白样蛋白 1 (AMOTL1) 可与 YAP 和原钙粘蛋白 Fat4 物理相互作用以形成将 YAP 隔离在细胞质中的复合物^[14], 转录辅因子退化样蛋白 4 (VGLL4) 直接与 YAP 竞争 TEAD 在核中的结合^[15], 肿瘤抑制剂因子 NF2 (神经纤维蛋白 2) 也主要通过激活 Hippo 激酶活性而起到 YAP 抑制剂的作用^[16]。

2 Hippo 信号通路促成骨分化的研究进展

2.1 Hippo 通路调控 BMSCs 影响骨生成

Hippo-YAP 信号轴对 BMSCs 的成骨分化有着显著的影响^[17]。通常骨髓衍生的 BMSCs、破骨细胞和成骨细胞参与骨代谢。近年来, 一些研究报道骨质疏松症主要归因于 BMSCs 的成骨分化降低^[18]。作为成骨细胞的前体^[19], 刺激 BMSCs 增殖并分化成成骨细胞, 从而提高骨生成的作用是至关重要的。

2.1.1 α CGRP 通过 Hippo-YAP 途径调控 BMSCs

影响骨生成: G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 是膜受体的一个大家族, 被鉴定为 Hippo 途径和 YAP 与 TAZ 的调节剂^[20]。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP, 一种 37 个氨基酸的肽) 是在骨代谢、心血管系统、胃肠系统和疼痛的调节中表达的重要神经肽^[21], 相关研究已经证明 CGRP 能够在体外刺激 BMSCs 分化成成骨细胞^[22-23]。CGRP 有两种形式: α CGRP 和 β CGRP。传统上认为 α CGRP 是骨形成的生理激活剂, 而 β CGRP 对此过程几乎没有影响^[24]。研究表明, α CGRP^{-/-}小鼠的骨形成和骨量减少下调^[25], 进一步实验发现, 通过体内慢病毒转染, α CGRP 在钛种植体周围的骨发育、代谢和重塑中发挥重要的病理生理作用。

Fei 等^[26]指出 CGRP 诱导的小鼠 BMSCs 的骨生成与 Hippo 途径有关。Hippo-YAP 信号传导是 GPCR 的下游分支, 由于 CGRP 受体属于 GPCR, 并且观察到受体组分之一降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CLR) 可以阻止 YAP 磷酸化^[27], 因此 α CGRP 通过 Hippo-YAP 途径调控 BMSCs 影响骨生成。Yu 等^[28]也在他们的研究中发现, CLR 是 Hippo 信号通路受体的一种成分, 其可以阻止 YAP 磷酸化。因此, CLR 可能促进骨代谢过程中的 YAP 功能。

Wang 等^[8]应用 α CGRP 慢病毒稳定转染 BMSCs, 并进行转染鉴定和细胞周期检测, 在野生型和 α CGRP^{-/-}小鼠的 BMSCs 中研究了 α CGRP 对成骨分化的影响, 结果显示 BMSCs 的生物学功能包括迁移能力和成骨能力与其 α CGRP 的表达呈正相关。这项研究显示, 成骨细胞相关标志物表达水平的增加与 Hippo 通路的关键下游效应器 YAP 的表达增强有关。

因此, α CGRP 在骨重建的内在机制中发挥着重要作用, 并且提示 α CGRP 能促进骨生成。然而, 其内在机制尚不清楚, 是否涉及其他信号通路也一直是个谜。

2.1.2 RAMP1 通过 Hippo-YAP 途径调控 BMSCs

影响骨生成: 受体活性修饰蛋白 1 (receptor activity-modifying protein-1, RAMP1, 一种含有 148 个氨基酸的蛋白质) 是一种单通道跨膜分子, 具有一个大的胞外氨基末端和一个短的胞内羧基尾^[29]。它主要的生物学作用是通过与细胞表面的 CLR 结合, 协助 CLR 向细胞膜的转运, 并形成 CGRP 的特异性受体, 并且可以增强 GPCR 功能的多样性^[30]。通常,

功能性 CGRP 受体由至少 3 种蛋白质组成: CLR、RAMP1 和 RCP^[31]。此外,这些蛋白质还在调节受体运输、信号传导和细胞的生物学特性如增殖、迁移和分化中具有广泛的作用^[32]。

RAMP1 可能是骨伤口愈合过程中的关键调节因子。Lee 等^[33]在 BMSCs 中使用 RAMP1 过表达慢病毒系统,碱性磷酸酶(ALP)活性测定和茜素红染色显示,在 CGRP 处理后,RAMP1 促进了 BMSCs 的成骨分化。此外,实时聚合酶链反应和蛋白质印迹分析表明,RAMP1 上调成骨表型标志物(ALP、矮小相关转录因子 2、骨桥蛋白; $P < 0.05$)。为了进一步揭示 RAMP1 在成骨分化中的机制,他们使用维替泊芬阻断 YAP1,结果显示维替泊芬损害 RAMP1 诱导的骨生成。

有研究认为可以通过操纵 RAMP1 来调节 CGRP 功能。Bohn 等^[34]报告称,全面表达人 RAMP1 的转基因小鼠在各种组织中的 CGRP 信号传导增加,以往的研究也证实了 RAMP1 亚基因转移到血管平滑肌细胞中增加了 CGRP 功效。以往的研究表明 RAMP1 广泛分布于成熟的成骨细胞中。最近的研究报告称,RAMP1 的过表达增强了镁诱导的大鼠骨折愈合骨形成^[35]。此外,Zhang 等^[36]证实,RAMP1 过表达可促进外源性 CGRP 增强 MG-63 细胞的成骨分化。这些数据表明,RAMP1 可能是骨生成过程中调节 CGRP 介导效应的潜在治疗靶点。

前期研究结果证实 RAMP1 是骨再生的关键介质,并表明 RAMP1 通过调节 Hippo-YAP 通路促进 CGRP 诱导的 BMSCs 成骨分化,然而,RAMP1 在成骨中的作用及机制尚不明确,未来仍需进一步研究。

2.2 Hippo 通路调控 BMPs 影响骨生成

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是一种多功能的生长因子,在软骨成熟和骨形成过程中起着重要作用^[37]。BMP 信号通路通过经典的 Smad 和非经典的 p38 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径从质膜受体传导到细胞核,其传导受多种内源性和外源性分子机制在不同空间水平上以正向和负向方式调节^[38]。研究表明 YAP 通过调控 BMP 信号通路诱导成骨细胞分化^[39]。

以往的研究提出 Hippo 通路转录辅激活因子 YAP 和 TAZ 维持骨祖细胞的干细胞特性并抑制成骨细胞的终末分化,而其他研究提出它们增强成骨细胞的分化和骨形成。Brandao 等^[10]使用斑马鱼尾鳍再生作为模型,发现 Hippo-YAP 通路是通过细胞非自主方式引导成骨细胞正确分化的基础。结果表

明,间充质细胞中 YAP 活性通过旁分泌机制诱导成骨细胞中 BMP 信号的激活,从而指示成骨细胞分化的启动。一方面,YAP 可能与 BMP 信号一起通过调节 dkk1a(Wnt 信号传导的负调节因子)的表达来抑制 Wnt 信号向近端胚基的扩展,从而限制骨祖细胞向远端胚基的扩展。另一方面,更重要的是 YAP 促进了近端区域间充质细胞中 BMP2A(BMP 信号传导配体)的产生,这对于邻近成骨细胞中 BMP 信号的激活以及成骨细胞的分化至关重要。

综上所述,Brandao 等^[10]的研究提供了一种新的通过 Hippo-YAP 途径形成骨的机制:将 YAP 整合到控制骨祖细胞维持和随后分化的信号级联中。证明了 YAP 抑制导致骨祖细胞的积累并以细胞非自主方式阻止成骨细胞分化,这种效应与成骨细胞中 BMP 信号传导的严重损害相关,可能是通过抑制周围间充质细胞中配体 BMP2A 的表达。

3 Hippo 信号通路促成肌分化的研究进展

骨骼肌包含一组指定的成体干细胞,称为卫星细胞,卫星细胞的包含可能有助于增加肌肉质量,而肌纤维损失导致肌肉质量减少^[40]。研究发现 YAP 和 TAZ 在人及小鼠的骨骼肌卫星细胞和成肌细胞中均有表达^[11]。Hippo 通路下游效应因子 YAP 和 TAZ 在骨骼肌卫星细胞和成肌细胞的增殖和再生中起关键作用,尤其是通过 TEAD 转录因子调节基因表达。转录辅因子 YAP(YAP1)和 TAZ(Wwtr1)主要通过结合 TEAD1-4 转录因子来调节基因表达。YAP 和 TAZ 被 Lats1/2 磷酸化的多个 HXRSS 基序所抑制,从而促进细胞质的定位、14-3-3 蛋白结合和降解。YAP S127A 和 TAZ S89A 是关键磷酸化位点,YAP S127A 和 TAZ S89A 中 Ser127 或 Ser89 分别突变为丙氨酸阻止了这些残基的磷酸化并导致组成型活性。

YAP 与 TAZ 的信号传导模块控制骨骼肌的肌生成。TEAD 转录因子结合在心脏和骨骼肌基因的启动子和增强子中附近发现的 CATTCC/GGAATG(MCAT 或 GTTC 基序)上^[41],但 TEAD1 结合在横纹肌肉瘤中受抑制的肌肉基因上^[42],这可能与 YAP 和 TAZ 也可抑制基因表达有关。卫星细胞负责出生后骨骼肌生长、肥大和修复再生^[43],成肌细胞由肌卫星细胞分化而来,并且有研究已经表明 YAP 促进成肌细胞增殖^[44]。YAP S127A 在活化而非静止卫星细胞中的表达导致具有短潜伏期和 100% 外显率的胚胎横纹肌肉瘤样肿瘤^[45]。YAP S127A 在肌

纤维中的表达引起肌病^[46],而其他类型的 YAP 递送或 YAP 突变体可引起肥大^[47],结果可能取决于 YAP 水平。

3.1 效应蛋白 YAP 调控成肌细胞影响肌生成

YAP 的 mRNA 和蛋白质表达在肌原细胞增殖期间高而在分化期间低^[48]。此外,在 C2C12 细胞增殖期间,YAP Ser127 磷酸化较低并且 YAP 定位于细胞核。分化后,YAP Ser127 磷酸化增加约 20 倍,YAP 从细胞核易位到胞质溶胶。在分化阶段,hYap1 S127A(一种不能在 S127 被 Lats1/2 磷酸化的 YAP 突变形式)的过表达诱导了两种分化基因肌生成蛋白和 Mef2c 表达的降低,以及成肌细胞增殖基因 Myf5 的持续表达。

Gnimassou 等^[49]开发了可诱导的骨骼肌纤维特异性敲入小鼠模型(MCK-tTA-hYAP1 S127A)以测试组成型活性 YAP(hYAP1 S127A)的过表达是否足以刺激肌肉肥大或纤维类型组成的改变,发现这种突变形式的 YAP 的表达在约 5 周后引起了一种肌病和肌肉萎缩,接着是一个再生过程,包括卫星细胞的活化、增殖和分化。在分子水平上,卫星细胞活化和分化的标志物 Myf5、肌细胞生成素和 Pax7 以及蛋白质降解的两种标志物 Atrogin-1 和 MuRF-1 在 mRNA 水平上高度表达。值得注意的是,当阻止 YAP 突变形式的表达时,纤维类型组成保持不变,萎缩和变性过程保持可逆。

然而,过表达总 YAP 而不是活性 YAP 可以通过与 TEADs 的相互作用诱导肥大,并且不依赖于 mTOR 的任何激活。Lin 等^[50]发现在肌原纤维成熟期间总 YAP 表达和 S112 磷酸化降低。此外,YAP 表达的抑制引起肌原纤维大小的减小,并最终引起肌肉质量的减小。这种质量的减少与蛋白质降解标记 Atrogin-1、Muscle 1 和 MuRF-1 的表达略微增加相关。因此得出结论,YAP 的表达对于维持和增加肌原纤维的大小是必需的。Gnimassou 等^[49]通过激动剂消除对跖肌施加显著的负担,发现 YAP 的更高表达以及 TEADs 进入跖肌的更高转录活性,由此突出 YAP 对肌肉上的机械负荷的敏感性。这种现象是伴随 Akt 磷酸化以及 YAP 表达相似的模式增加以及伴随注射雷帕霉素(PAPA)抑制 mTOR 后持续的肥大。Barker 等^[51]证实了 YAP 可以独立于 mTOR 诱导肥大。这种肥大可能至少部分是由于 MuRF-1 的低表达和 MyoD 和 c-Myc 的高表达。

综上所述,尽管一些研究表明 YAP 过表达或激活诱导肌肉萎缩,但其他人发现相反的结果,即

YAP 过表达后肥大。这些差异或许可以用诱导 YAP 表达的不同方式,病毒载体对基因突变和治疗的持续时间来解释。但也可能涉及其他未知因素,因此这个问题仍需进一步研究。

3.2 效应蛋白 TAZ 调控成肌细胞影响肌生成

Sun 等^[52]在体内和离体分析了 TAZ,并与 YAP 进行了比较,小干扰 RNA 敲低或反转录病毒介导的野生型或组成型活性 TAZ 突变体在卫星细胞中的表达表明,TAZ 促进增殖,这是与 YAP 共有的功能。

然而,在肌发生的后期阶段,TAZ 促进成肌细胞的肌原性分化,而 YAP 抑制这种分化。在功能上,虽然 TAZ(基因 *Wwtr1*^{-/-})敲除小鼠的肌肉生长受到轻微影响,但对再生没有明显影响,相反,Pax7^{Cre-ERT2/1}、YAP^{flx/flx}和 Rosa26^{LacZ}小鼠产生再生缺陷。微阵列分析显示了许多常见的 TAZ 与 YAP 靶基因,但 TAZ 也独立于 YAP 调节一些基因,包括肌源性基因,如 Pax7、Myf5 和 MyoD。蛋白质组学分析显示,TAZ 与 YAP 在生肌细胞中有许多新的结合配偶体,但 TAZ 也与不同于 YAP 的蛋白质相互作用,这些蛋白质通常参与肌生成和细胞骨架组织方面。最后,TAZ 通过 TEAD 4 发挥作用,增强肌源性分化。

总之,TAZ 和 YAP 在促进成肌细胞增殖方面具有重叠功能,但 TAZ 在肌发生的后期阶段转换为增强肌原分化。

4 总结与展望

随着对 Hippo 信号通路以及 YAP 和 TAZ 的不断深入研究,Hippo 途径在促进成骨、成肌分化功能中的作用也逐渐被证实,但其在作用过程中具体的发生机制以及作用中是否有其他信号通路的参与仍存在争议。并且进一步的研究发现,TGF- β 、Wnt、Sonic-Hedgehog、Akt-mTOR 等信号通路均可与 Hippo 信号通路发生交互作用^[49]。

因此,未来应进一步深入研究 Hippo 信号通路在调控成骨、成肌发生的细胞机制以及 YAP 与 TAZ 如何与其他信号通路的关键因子相互作用。Hippo 通路在细胞和器官水平上感知内源性和外源性信号以及调节生长的多个方面发挥关键作用^[53],所以未来该通路将在临床诸多病症的靶向治疗上有着广阔的研究前景。当前,肌少-骨质疏松症已经成为全球性的公共健康问题和前沿研究难题^[3],然而 Hippo 信号通路在其促进成骨、成肌分化功能中的作用展示了该通路未来治疗肌少-骨质疏松症的广阔前景

和优势。故此,对 Hippo 信号通路在促进成骨、成肌分化过程中的相关作用机制和相关代谢的进一步研究,可为肌少-骨质疏松症临床治疗提供新的研究方向,为临床技术的推广带来新思路。总的来说,鉴于 YAP 和 TAZ 作为组织再生促进剂的巨大潜力,我们现在可以期待 Hippo-YAP/TAZ 信号传导的基础和转化研究,为医学的临床方法探索新的道路。

【参 考 文 献】

- [1] Han Z, Yu Y, Cai B, et al. YAP/TEAD3 signal mediates cardiac lineage commitment of human-induced pluripotent stem cells[J]. *J Cell Physiol*,2020,235(3):2753-2760.
- [2] Wang J, Liu S, Heallen T, et al. The Hippo pathway in the heart: pivotal roles in development, disease, and regeneration [J]. *Nat Rev Cardiol*,2018,15(11):672-684.
- [3] 黄宏兴,史晓林,李盛华,等. 肌少-骨质疏松症专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*,2022,28(11):1561-1570.
- [4] 郑浩,姚啸生,路翀,等. 肌少-骨质疏松症动物模型及评价方法研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(11): 1609-1613.
- [5] Kobayashi K, Imagama S, Ando K, et al. Epidemiology and effect on physical function of osteosarcopenia in community-dwelling elderly people in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2020,30(3):592-597.
- [6] Coates S, Du K, Arensberg MB, et al. Economic impact of hospitalizations in US adults with sarcopenia[J]. *J Frailty Aging*, 2019,8(2):93-99.
- [7] Mengeste AM, Rustan AC, Lund J. Skeletal muscle energy metabolism in obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(10):1582-1595.
- [8] Wang B, Lin J, Zhang Q, et al. alphaCGRP affects BMSCs' migration and osteogenesis via the Hippo-YAP pathway[J]. *Cell Transplant*,2019,28(11):1420-1431.
- [9] Zhou A, Yu H, Liu J, et al. Role of Hippo-YAP signaling in osseointegration by regulating osteogenesis, angiogenesis, and osteoimmunology[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:780.
- [10] Brandao AS, Bensimon-Brito A, Lourenco R, et al. Yap induces osteoblast differentiation by modulating Bmp signalling during zebrafish caudal fin regeneration [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(22):jcs231993.
- [11] Setiawan I, Sanjaya A, Lesmana R, et al. Hippo pathway effectors YAP and TAZ and their association with skeletal muscle ageing[J]. *J Physiol Biochem*,2021,77(1):63-73.
- [12] Liu Q, Pan S, Li P, et al. Hippo pathway inhibition promotes metabolic adaptability and antioxidant response in myoblasts[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):2232.
- [13] Mesrouze Y, Gubler H, Villard F, et al. Biochemical and structural characterization of a peptidic inhibitor of the YAP: TEAD interaction that binds to the alpha-helix pocket on TEAD [J]. *ACS Chem Biol*,2023,18(3):643-651.
- [14] Ragni CV, Diguët N, Le Garrec JF, et al. Amotl1 mediates sequestration of the Hippo effector Yap1 downstream of Fat4 to restrict heart growth[J]. *Nat Commun*,2017,8:14582.
- [15] Of Inflammation M. Retracted: VCLL4 protects against oxidized-LDL-induced endothelial cell dysfunction and inflammation by activating Hippo-YAP/TEAD1 signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*,2022,2022:9851919.
- [16] Wu J, Minikes AM, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling [J]. *Nature*,2019,572(7769):402-406.
- [17] Wang Y, Zhao M, Li W, et al. BMSC-derived small extracellular vesicles induce cartilage reconstruction of temporomandibular joint osteoarthritis via autotaxin-YAP signaling axis [J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:656153.
- [18] Lu GD, Cheng P, Liu T, et al. BMSC-derived exosomal miR-29a promotes angiogenesis and osteogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:608521.
- [19] Lin Z, He H, Wang M, et al. MicroRNA-130a controls bone marrow mesenchymal stem cell differentiation towards the osteoblastic and adipogenic fate [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6):e12688.
- [20] Shen S, Zhao C, Wu C, et al. Allosteric modulation of G protein-coupled receptor signaling [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1137604.
- [21] Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(2):91-100.
- [22] Li H, Qu J, Zhu H, et al. CGRP regulates the age-related switch between osteoblast and adipocyte differentiation [J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:675503.
- [23] Li J, Ding Z, Li Y, et al. BMSCs-derived exosomes ameliorate pain via abrogation of aberrant nerve invasion in subchondral bone in lumbar facet joint osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*,2020,38(3):670-679.
- [24] Gao F, Liu G, Wang J, et al. Methylation of CALCA and CALCB in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2021,2021:2088345.
- [25] Xiang L, Ma L, Wei N, et al. Effect of lentiviral vector overexpression alpha-calcitonin gene-related peptide on titanium implant osseointegration in alpha-CGRP-deficient mice [J]. *Bone*,2017,94:135-140.
- [26] Fei W, Huiyu Z, Yuxin D, et al. [Calcitonin gene-related peptide-induced osteogenic differentiation of mouse bone marrow stromal cells through Hippo pathway in vitro][J]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*,2016,34(3):286-290.
- [27] Luo J, Yu FX. GPCR-Hippo signaling in cancer [J]. *Cells*, 2019,8(5):426.
- [28] Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling [J]. *Cell*, 2012,150(4):780-791.
- [29] Yang D, Jacobson A, Meerschaert KA, et al. Nociceptor neurons

- direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection[J]. *Cell*,2022, 185(22): 4190-4205.
- [30] Chang CL, Cai Z, Hsu S. Sustained activation of CLR/RAMP receptors by gel-forming agonists [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13408.
- [31] Chang CL, Cai Z, Hsu S. Gel-forming antagonist provides a lasting effect on CGRP-induced vasodilation [J]. *Front Pharmacol*,2022,13:1040951.
- [32] Aksoydan B, Durdagi S. Molecular simulations reveal the impact of RAMP1 on ligand binding and dynamics of calcitonin gene-related peptide receptor (CGRPR) heterodimer[J]. *Comput Biol Med*,2022,141:105130.
- [33] Lee SM, Hay DL, Pioszak AA. Calcitonin and amylin receptor peptide interaction mechanisms: insights into peptide-binding modes and allosteric modulation of the calcitonin receptor by receptor activity-modifying proteins[J]. *J Biol Chem*,2016,291(16):8686-8700.
- [34] Bohn KJ, Li B, Huang X, et al. CGRP receptor activity in mice with global expression of human receptor activity modifying protein 1[J]. *Br J Pharmacol*,2017,174(12):1826-1840.
- [35] Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats[J]. *Nat Med*,2016,22(10):1160-1169.
- [36] Zhang Q, Guo Y, Yu H, et al. Receptor activity-modifying protein 1 regulates the phenotypic expression of BMSCs via the Hippo/Yap pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13969-13976.
- [37] Koosha E, Eames BF. Two modulators of skeletal development: BMPs and proteoglycans[J]. *J Dev Biol*,2022,10(2):15.
- [38] Wang F, Yin L, Zhang W, et al. The method of sinus node-like pacemaker cells from human induced pluripotent stem cells by BMP and Wnt signaling [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023. doi: 10.1007/s10565-023-09797-7.
- [39] Wei Q, Holle A, Li J, et al. BMP-2 signaling and mechanotransduction synergize to drive osteogenic differentiation via YAP/TAZ[J]. *Adv Sci (Weinh)*,2020,7(15):1902931.
- [40] Sousa-Victor P, Garcia-Prat L, Munoz-Canoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2022,23(3):204-226.
- [41] Kim J, Piao HL, Kim BJ, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12):1705-1715.
- [42] Sanna L, Piredda R, Marchesi I, et al. Verteporfin exhibits anti-proliferative activity in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma cell lines [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 312:108813.
- [43] Nagata I, Kawashima M, Miyazaki A, et al. Icing after skeletal muscle injury with necrosis in a small fraction of myofibers limits iNOS-expressing macrophage invasion and facilitates muscle regeneration[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2023, 324(4):R574-R588.
- [44] Nguyen MT, Lee W. MiR-141-3p regulates myogenic differentiation in C2C12 myoblasts via CFL2-YAP-mediated mechanotransduction[J]. *BMB Rep*,2022,55(2):104-109.
- [45] Thomann S, Weiler S, Wei T, et al. YAP-induced Ccl2 expression is associated with a switch in hepatic macrophage identity and vascular remodelling in liver cancer[J]. *Liver Int*, 2021,41(12):3011-3023.
- [46] Khan K, Makhoul G, Yu B, et al. The cytoprotective impact of yes-associated protein 1 after ischemia-reperfusion injury in AC16 human cardiomyocytes [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(10):802-812.
- [47] Dai JZ, Yang CC, Shueng W, et al. Obesity-mediated upregulation of the YAP/IL33 signaling axis promotes aggressiveness and induces an immunosuppressive tumor microenvironment in breast cancer[J]. *J Cell Physiol*,2023,238(5):992-1005.
- [48] Nguyen MT, Lee W. Role of MiR-325-3p in the regulation of efl2 and myogenic differentiation of C2C12 Myoblasts [J]. *Cells*, 2021,10(10):2725.
- [49] Gnimassou O, Francaux M, Deldicque L. Hippo pathway and skeletal muscle mass regulation in mammals: a controversial relationship[J]. *Front Physiol*,2017,8:190.
- [50] Lin YH, Yap J, Ramachandra C, et al. New insights provided by myofibril mechanics in inherited cardiomyopathies [J]. *Cond Med*,2019,2(5):213-224.
- [51] Barker BE, Hanlon MM, Marzaioli V, et al. The mammalian target of rapamycin contributes to synovial fibroblast pathogenicity in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1029021.
- [52] Sun C, De Mello V, Mohamed A, et al. Common and distinctive functions of the Hippo effectors Taz and Yap in skeletal muscle stem cell function[J]. *Stem Cells*,2017,35(8):1958-1972.
- [53] Driskill JH, Pan D. The Hippo pathway in liver homeostasis and pathophysiology[J]. *Annu Rev Pathol*,2021,16:299-322.

(收稿日期:2023-02-18;修回日期:2023-03-10)