

Hippo 通路在神经发育和神经系统疾病中的功能

赵思奇 王树坤 何 晴 袁增强*

(中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 Hippo 通路是一个调控组织器官大小、细胞增殖、分化和凋亡的高度保守的信号通路。我们研究了氧化压力条件下 Hippo 通路在神经细胞中的作用, 并发现哺乳动物 STE20 样的丝 - 苏氨酸蛋白激酶(MST1)可参与氧化应激诱导的神经细胞凋亡, 其上游受非受体酪氨酸激酶 c-Abl 的调控。近期, 我们研究发现 MST1 参与脑缺血引起的神经炎症, 还发现 Yes 相关蛋白 1(YAP)参与神经干细胞的自我更新。本文将介绍 Hippo 通路在中枢神经系统疾病和神经发育中的作用和机制研究的相关进展。

关键词 MST1, YAP, 神经元, 神经干细胞, 胶质细胞

学科分类号 Q189

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0075

Hippo 通路是一个调控组织器官大小及细胞增殖、分化和凋亡的高度保守的重要信号通路^[1]。1995 年, Justice 及 Xu 等^[2-3]通过对果蝇的研究先后报道确认了 NDR 家族蛋白激酶 Warts (Wts)对器官大小的调控作用。2002 年, 支架蛋白 Salvador (Sav)被证明通过调控 Wts 激酶活性来调控细胞增殖^[4-5]。2003 年, 先后有四个实验室克隆并报道了 Hippo/MST 基因的功能^[6-9]。至此, Hippo/Sav-Wts 这一调节动物器官生长的调节信号通路雏形基本形成。2005 年, Yki 转录辅激活因子被报道作为 Wts 的下游基因在调节细胞增殖/凋亡过程中发挥关键作用^[10]。2006 年, 两个与质膜、细胞骨架相结合的蛋白 expanded (Ex)和 merlin/NF2 被证明通过调控 Hpo 的活性影响细胞增殖^[11]。2008 年, TEAD/TEF 家族蛋白 Scalloped 被证明是 Hippo 通路下游转录因子, 介导了 Yes 相关蛋白 1 (yes-associated protein1, Yki/YAP)调控器官大小的功能^[12-14]。2010 年, Yu 等^[15]证明 Kibra/Mer/Ex 三聚体通过调控 Hippo 的活性参与整个通路的功能。至此, 这一系列蛋白激酶及转录共激活因子所组成的激酶链, 通过细胞增生与凋亡间的动态平衡调控组织器官大小及肿瘤发生发展的信号转导通路, 逐渐被大家清晰地认识。

Hippo 通路在果蝇发育中的研究已经较为深

入, 但在哺乳动物中特别是中枢神经系统疾病和神经发育过程中的作用还鲜为人知。在干细胞方面, 最新的研究表明, Hippo 通路维持果蝇神经干细胞的静息状态^[16], Hippo 通路能够维持肿瘤干细胞的干性^[17], 在小肠干细胞的增殖方面也发现 Hippo 通路在其中发挥重要作用, 并且通过 gp130-Src-YAP 通路调控小肠干细胞的增殖^[18], 但 Hippo 通路在神经干细胞中的作用研究还不清楚; 而在神经退行性疾病方面, 哺乳动物 STE20 样的丝 - 苏氨酸蛋白激酶(mammalian ste20-like serine/threonine kinases, MST1)在小鼠肌萎缩侧索硬化(ALS)疾病模型方面发挥着重要的功能^[19], 提示 Hippo 通路在中枢神经系统疾病中发挥重要作用, 但相关研究较少且具体机制也不是很清楚, 因此, 我们实验室从神经发育及其中枢神经系统疾病的角度来开展相关的研究(图 1)。2006 年, 我们首先发现 MST1-FOXO 参与氧化应激诱导的神经细胞死亡^[20]。2011 年, 又发现 c-Abl 可作为 MST1 的上游参与氧化压力诱导的神经细胞死亡^[21], 2012 年, 发现 set9 可作为 FOXO 的甲基化修饰酶参与 FOXO 诱导的神经细胞死亡,

* 通讯联系人。

Tel: 010-64867137, E-mail: zqyuan@ibp.ac.cn

收稿日期: 2016-03-10, 接受日期: 2016-03-17

拓展了 MST1 下游 FOXO 的表观遗传学研究^[22]. 接着, 2015 年, 我们发现 HDAC2 选择性调控 FOXO3a 介导的神经细胞凋亡^[23]. 同年, 还发现 MST1 参与脑缺血引起的神经炎症^[24]. 2014 年, 我们发现 YAP 参与 BMP2-SMAD 信号介导的神经干

细胞自我更新^[25]. 以上一系列的研究表明, Hippo 通路在氧化压力诱导的神经细胞死亡和干细胞自我更新过程中起非常重要的作用. 本文将围绕 Hippo 通路在神经细胞中的作用对近年来本实验室和其他研究组的部分研究工作进行综述.

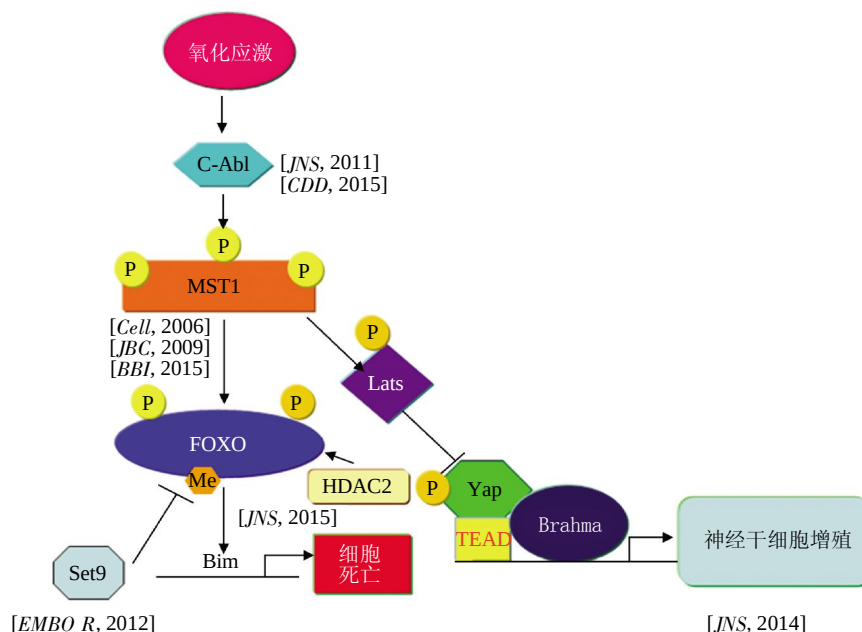


Fig. 1 The role of Hippo pathway in neuronal cell death and neural stem cells proliferation induced by oxidative stress

图 1 Hippo 信号通路在氧化应激诱导的神经细胞死亡和神经干细胞中作用的相应研究

1 Hippo 通路在神经干细胞及其发育中的作用

在脊椎动物神经管发育中, 神经前体细胞发生细胞分裂, 产生不同的子细胞, 并最终分化成不同类型的神经元和胶质细胞, 组成成熟的中枢神经系统; 神经前体细胞的数目受增殖特性(细胞周期长度及循环)、细胞命运决定(保持前体状态或分化状态)和细胞存活三方面影响; 调控神经前体细胞数目的分子机制不仅对于神经系统的大小和组成是必需的, 而且在进化中参与大脑大小的形成, 信号通路调控异常则导致神经系统故障或肿瘤. 在过去几十年间, Hippo 信号通路的研究多是与哺乳动物中器官大小调节相关, 然而, 越来越多的证据显示, Hippo 信号通路与神经发育的调控密切相关, 主要通过通路中的中心分子感受时空或机械信号并转变为特异的细胞输出信号, 从而影响神经前体细胞的特性. 例如: YAP 在小鼠、斑马鱼、非洲爪蟾、鸡神经管的神经前体细胞中表达, 并与神经前体细

胞标记物 SOX2 共定位^[26-27]. Gage 等^[26]在研究鸡神经管发育时指出 Hippo 信号通路在调控脊椎动物大脑大小方面非常重要, 研究显示 YAP 通过转录因子 TEAD 调控神经前体细胞数目. 在脊椎动物神经管发育过程中, 功能性获得 YAP 及其同源 DNA 结合物 TEAD 使得神经前体细胞数量增多, 两者通过诱导周期蛋白(cyclin D1)而促进细胞周期进程, 同时通过阻抑神经源性因子(neurogenic bHLH factor, NeuroM)的表达而抑制分化; YAP 及 TEAD 功能性缺失造成细胞凋亡增加, 靶标基因表达受阻, 使得神经分化提前发生; 抑制 Hippo 通路上游激酶将导致神经前体细胞过度增殖. 因此, Hippo 通路通过影响细胞增殖、细胞命运决定、细胞生存而调控神经前体细胞数目. 2008 年, Irvine 等^[28]称在果蝇中敲降 Fat 或 Hippo 通路下游复合物, 抑或过表达核定位蛋白 Yki 突变体, 造成神经上皮前体细胞的增殖, Yki 缺失, Notch 通路活化, 破坏细胞周期进程, 神经上皮前体细胞增殖受损, 这对于视神经的发育是非常重要的. 2010 年, Van Hateren

等^[29]报道, 在鸡神经管前体细胞中, 原钙黏蛋白 FAT4(FATJ)调控 YAP 活性; 敲降 FAT4, YAP 磷酸化减少, YAP 核质定位受影响, 神经前体细胞数目增加, 而敲降 YAP 表型得到补偿. 2011 年, Liu 等^[30]用免疫杂交、体外激酶和细胞死亡分析方法, 揭示了 c-Abl-Hippo/MST2 信号通路在神经细胞死亡方面的调控作用, 上游激活分子 c-Abl 激酶磷酸化 MST2 激酶结构域中的保守位点 Y81, MST2 磷酸化后与 Raf-1 蛋白相互作用减弱, 而自身形成同源二聚体的作用加强, 使得 MST2 活性增加, 诱导神经细胞的死亡, 表明 c-Abl-MST 信号通路在氧化压力诱导的神经细胞死亡中发挥重要作用. 2011 年, Moody 等^[27]在非洲爪蟾中发现, 过表达 YAP 诱发 Sox2+神经盘前体细胞及 Pax3 神经嵴前体细胞的增殖, 并维持其在长时期内处于不分裂的状态, 在此过程中伴随着分化相关基因表达的减少. Angers 及其同事指出, 并非所有神经前体细胞或 Pax3 细胞在 YAP 过表达时数目增加, YAP 在胚胎外胚层中的调控表现出一定的组织特异性, YAP 在小脑颗粒神经前体细胞(CGNPs)和血管周围微环境中肿瘤增殖干细胞样的癌细胞高表达, 而 CGNPs 中 YAP 高表达量与成纤维管细胞瘤相关, SHH 诱导 YAP 核定位, 促进 CGNPs 的增殖. 2012 年, Zhang 等^[31]报道, Hippo 对于视黄醛发育中细胞自我更新和命运决定的调控是非常重要的, 在出生后小鼠视黄醛前体细胞中表达 YAP, 抑制了原神经转录因子的活性, 从而促进增殖, 抑制前体细胞的分化, 而 LATS1/2 对 YAP 的负调控作用在此细胞分化过程中是必需的. 2014 年, Lavado 等^[32]发现肿瘤抑制分子 NF2 (Merlin)通过抑制转录共激活物 YAP 调控胼胝体的发育. 胼胝体是连接哺乳动物两个大脑半球的最大轴突束, 胼胝体畸形与先天性大脑异常、神经病理性缺陷相关. 研究显示: 在正常的脑发育中, NF2 可以抑制神经前体细胞中 YAP1 的功能来促进路标细胞(guidepost cell)的分化, 当缺失 NF2 的时候则导致神经前体细胞中 YAP1 的过活化, 从而导致细胞增殖过度扰乱了“路标” guidepost 的形成; 在大脑发育的神经前体细胞(neural progenitor cells)中, NF2 抑制 YAP 活性, 促进了路标细胞的分化, 防止 Slif2 异常表达; NF2 缺失导致中缝处路标畸形及 Slif2 表达上调, 造成胼胝体发育不全; 在 NF2 突变体中, Slit2 杂合子或 YAP 敲除可以重塑胼胝体形成; 而且, 在神经前体细胞中选择性提升 YAP 活性导致路标细

胞发生异常, 上调 Slif2 可防止中线交叉(midline crossing). 2015 年, Han 等^[33]使用不同实验方法, 证实 YAP/TAZ 以一种细胞自发的 TEAD 依赖性模式促进哺乳动物胚胎神经干细胞干性, 从而达到维持神经干细胞的目的. 在小鼠胚胎大脑的侧脑室(VZ)区表达 YAP 及 TAZ, 大脑皮层中细胞分布发生改变, YAP 与 SOX2 共定位表达, YAP/TAZ 影响了成球时间及成球大小, 增强了神经干细胞自我更新和增殖的能力; 过表达 Tead2(Tead2-VP16)活性形式显示出 YAP/TAZ 过表达的效应, 负调控 Tead2-EnR 造成标记细胞自侧脑室退至外皮层^[33]. 2014 年我们实验室^[25]研究发现, BMP2 信号通路 with Hippo 通路整合通过 YAP 调控胚胎神经干细胞(eNSCs)的增殖. BMP2 信号激活能抑制 eNSCs 的体外增殖, 敲降 YAP 阻断 BMP2 信号激活对 eNSCs 增殖的抑制作用; BMP2 抑制了 YAP/TEAD1 转录活性并减弱了两者的相互作用, YAP 与 TEAD1 在核中的共定位减少, 同时, BMP2 通路的下游效应分子 Smad1 转录水平上调, YAP 的 WW 结构域与 Smad1 的 PPxY 基序相互作用加强; eNSCs 中 Smad4 基因缺失时, YAP 与 TEAD 的互作及转录活性不受 BMP2 信号激活影响, YAP 在细胞核中的定位不再减少. 总之, 深入研究 Hippo 信号通路如何严格调控神经前体细胞的存活、增殖、分化进而影响神经发育将有助于理解脊椎动物大脑发育的调控机制, 对开发针对各种神经退行性疾病的治疗方法具有重要意义.

2 Hippo 通路在神经细胞凋亡及其神经系统疾病中的作用

在氧化应激介导的中枢神经系统疾病过程中 Hippo 通路同样也发挥着非常重要的作用. 众所周知氧化应激将影响神经细胞的稳态、存活等多方面生物学进程. 目前已知的大多数神经退行性疾病、缺血性脑卒中等脑部疾病都与氧化应激存在密切联系. MST1 是第一个被报道的能在活性氧 ROS 介导的神经细胞死亡中起到重要作用的 Hippo 通路核心组分, 氧化压力能激活 MST1 进而磷酸化下游底物. 迄今为止研究的最为清楚的两个底物分别是在酵母细胞中鉴定的组蛋白 H2B 和哺乳动物神经细胞中鉴定的转录因子 FOXO^[34]. 我们首次报道了 MST1 激酶在氧化压力情况下被激活从而去磷酸化 FOXO3 并且促进了 Bim 的表达, 导致神经细胞死亡^[20], 我们还报道了 MST1 能够被其上游蛋白激酶

c-Abl 在 Tyr433 位点磷酸化并且促进其跟 FOXO3 的相互作用, 磷酸化 FOXO3 来介导氧化压力情况下神经细胞的死亡^[21]. 在体水平, 我们在大脑动脉闭塞模型(MCAO)诱导的小鼠中风模型上发现, 在小胶质细胞中条件敲除 MST1 能够缓解中风导致的脑损伤, MST1 能够通过磷酸化 IKBa 来介导中风导致的小胶质细胞的激活, 我们还发现 Src 激酶作为 MST1-IKB 信号通路的上游在小胶质细胞激活的过程中发挥重要作用^[24].

在神经退行性疾病方面, Hippo 通路也发挥非常重要的作用. 有研究表明, MST1KO 的小鼠能够延长 SOD1(G93A)突变导致的 ALS 小鼠寿命(Lee *et al.*, 2013^[19]), 机制上可能与 SOD1(G93A)促进 MST1 的激活而导致脊髓神经元的死亡有关, 此外, 在 SOD1(G93A)突变导致的 ALS 小鼠中, MST1 可激活 p38 通路而抑制神经细胞的自噬.

Hippo 通路作为调控细胞生长和增殖的信号级联放大通路在脑内胶质瘤的形成中也起到重要作用, 研究得也较多. 脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤, 因其恶性程度高, 复发率和死亡率居高不下, 至今临床尚未寻求到有效治疗方法^[35]. NF2(多发性神经纤维瘤 2)肿瘤抑制蛋白是调节 Hippo 通路活性的细胞骨架蛋白, 在近 1/3 的胶质瘤细胞系和组织中, NF2 的表达量是明显降低的, 同时在细胞中过表达 NF2 时可以抑制这些细胞的过度生长^[35]. Hippo 通路的另一核心组分 YAP 则在胶质瘤中高表达, 并且更多地定位于核内. 在胶质瘤的发生发展过程当中 NF2 是否通过调控 YAP 来抑制胶质瘤细胞的增殖目前还不是很清楚. 也有研究发现, 下调 MST1 能够促进胶质瘤的增殖和生长, 抑制细胞的自噬, 而这一过程是通过 AKT/mTOR 信号通路来调控的^[36]. 多聚谷氨酰胺(polyQ 蛋白)疾病是一种罕见的神经退行性疾病, 包括脊髓延髓性肌萎缩症(SBMA)、亨廷顿氏病(HD)、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩, 以及 6 种类型的脊髓小脑性共济失调. Napoletano 等^[37]在果蝇中的研究表明 Fat 通过 Hippo 激酶级联反应来保护神经退行性病变和 Atrophin 毒性, 然而 Fat/Hippo 信号通路并不是通过传统的抑制细胞的过度生长, 而是通过改变光感神经元的自噬流来发挥作用.

3 结 语

Hippo 通路参与神经干细胞的自我更新, 通过

影响神经干细胞的自我更新和分化而影响胚胎发育. 此外, Hippo 通路也参与氧化压力导致的中枢神经系统疾病的发生和发展, Hippo 通路不仅可以感知神经元中的氧化压力导致神经元的死亡, 而且在氧化压力引起的胶质细胞活化过程中, Hippo 通路介导了胶质细胞炎性介质的释放进而促进神经元的死亡. 如果能够发现 Hippo 通路的抑制剂, 比如 MST1 或 YAP 的抑制剂, 阻断氧化压力介导的该通路的激活, 那么有可能成为临床上与 Hippo 通路密切相关的中枢神经疾病发生的有效干预手段.

参 考 文 献

- [1] Harvey K, Tapon N. The Salvador-Warts-Hippo pathway - an emerging tumour-suppressor network. *Nature Reviews Cancer*, 2007, **7**(3): 182-191
- [2] Justice R W, Zilian O, Woods D F, *et al.* The *Drosophila* tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. *Genes & Development*, 1995, **9**(5): 534-546
- [3] Xu T, Wang W, Zhang S, *et al.* Identifying tumor suppressors in genetic mosaics: the *Drosophila* lats gene encodes a putative protein kinase. *Development*, 1995, **121**(4): 1053-1063
- [4] Kango-Singh M, Nolo R, Tao C *et al.* Shar-pei mediates cell proliferation arrest during imaginal disc growth in *Drosophila*. *Development* 2002, **129**(24): 5719-5730
- [5] Tapon N, Harvey K F, Bell D W, *et al.* Salvador Promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines. *Cell*, 2002, **110**(4): 467-478
- [6] Harvey K F, Pfleger C M, Hariharan I K. The *Drosophila* Mst ortholog, hippo, restricts growth and cell proliferation and promotes apoptosis. *Cell*, 2003, **114**(4): 457-467
- [7] Jia J, Zhang W, Wang B, *et al.* The *Drosophila* Ste20 family kinase dMST functions as a tumor suppressor by restricting cell proliferation and promoting apoptosis. *Genes & Development*, 2003, **17**(20): 2514-2519
- [8] Udan R S, Kango-Singh M, Nolo R, *et al.* Hippo promotes proliferation arrest and apoptosis in the Salvador/Warts pathway. *Nature Cell Biology* 2003, **5**(10): 914-920
- [9] Wu S, Huang J, Dong J, *et al.* Hippo encodes a Ste-20 family protein kinase that restricts cell proliferation and promotes apoptosis in conjunction with salvador and warts. *Cell*, 2003, **114**(4): 445-456
- [10] Huang J, Wu S, Barrera J, *et al.* The Hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the *Drosophila* Homolog of YAP. *Cell*, 2005, **122**(3): 421-434
- [11] Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, *et al.* The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nature Cell Biology*, 2006, **8**(1): 27-36

- [12] Wu S, Liu Y, Zheng Y, *et al.* The TEAD/TEF family protein Scalloped mediates transcriptional output of the Hippo growth-regulatory pathway. *Developmental Cell*, 2008, **14** (3): 388–398
- [13] Zhang L, Ren F, Zhang Q, *et al.* The TEAD/TEF family of transcription factor Scalloped mediates Hippo signaling in organ size control. *Developmental Cell*, 2008, **14**(3): 377–387
- [14] Zhao B, Ye X, Yu J, *et al.* TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control. *Genes & Development*, 2008, **22**(14): 1962–1971
- [15] Yu J, Zheng Y, Dong J, *et al.* Kibra functions as a tumor suppressor protein that regulates Hippo signaling in conjunction with Merlin and Expanded. *Developmental Cell*, 2010, **18**(2): 288–299
- [16] Ding R, Weynans K, Bossing T, *et al.* The Hippo signalling pathway maintains quiescence in *Drosophila* neural stem cells. *Nature Communications*, 2016, **7**: 10510
- [17] Basu-Roy U, Bayin N S, Rattanakorn K, *et al.* Sox2 antagonizes the Hippo pathway to maintain stemness in cancer cells. *Nature Communications*, 2015, **6**: 6411
- [18] Gregorieff A, Liu Y, Inanlou M R, *et al.* Yap-dependent reprogramming of Lgr5(+) stem cells drives intestinal regeneration and cancer. *Nature*, 2015, **526**(7575): 715–718
- [19] Lee J K, Shin J H, Hwang S G, *et al.* MST1 functions as a key modulator of neurodegeneration in a mouse model of ALS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(29): 12066–12071
- [20] Lehtinen M K, Yuan Z, Boag P R, *et al.* A conserved MST-FOXO signaling pathway mediates oxidative-stress responses and extends life span. *Cell* 2006, **125**(5): 987–1001
- [21] Xiao L, Chen D, Hu P, *et al.* The c-Abl-MST1 signaling pathway mediates oxidative stress-induced neuronal cell death. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2011, **31**(26): 9611–9619
- [22] Xie Q, Hao Y, Tao L, *et al.* Lysine methylation of FOXO3 regulates oxidative stress-induced neuronal cell death. *EMBO Reports*, 2012, **13**(4): 371–377
- [23] Peng S, Zhao S, Yan F, *et al.* HDAC2 selectively regulates FOXO3a-mediated gene transcription during oxidative stress-induced neuronal cell death. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2015, **35**(3): 1250–1259
- [24] Zhao S, Yin J, Zhou L, *et al.* Hippo/MST1 signaling mediates microglial activation following acute cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015
- [25] Yao M, Wang Y, Zhang P, *et al.* BMP2-SMAD signaling represses the proliferation of embryonic neural stem cells through YAP. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2014, **34**(36): 12039–12048
- [26] Cao X, Pfaff S L, Gage F H. YAP regulates neural progenitor cell number *via* the TEA domain transcription factor. *Genes & Development*, 2008, **22**(23): 3320–3334
- [27] Gee S T, Milgram S L, Kramer K L, *et al.* Yes-associated protein 65 (YAP) expands neural progenitors and regulates Pax3 expression in the neural plate border zone. *PloS One*, 2011, **6**(6): e20309
- [28] Reddy B V, Rauskolb C, Irvine K D. Influence of fat-hippo and notch signaling on the proliferation and differentiation of *Drosophila* optic neuroepithelia. *Development*, 2010, **137** (14): 2397–2408
- [29] Van Hateren N J, Das R M, Hautbergue G M, *et al.* FatJ acts *via* the Hippo mediator Yap1 to restrict the size of neural progenitor cell pools. *Development*, 2011, **138**(10): 1893–1902
- [30] Liu W, Wu J, Xiao L, *et al.* Regulation of neuronal cell death by c-Abl-Hippo/MST2 signaling pathway. *PloS One*, 2012, **7** (5): e36562
- [31] Zhang H, Deo M, Thompson R C, *et al.* Negative regulation of Yap during neuronal differentiation. *Developmental Biology*, 2012, **361**(1): 103–115
- [32] Lavado A, Ware M, Pare J, *et al.* The tumor suppressor Nf2 regulates corpus callosum development by inhibiting the transcriptional coactivator Yap. *Development*, 2014, **141** (21): 4182–4193
- [33] Han D, Byun S H, Park S, *et al.* YAP/TAZ enhance mammalian embryonic neural stem cell characteristics in a Tead-dependent manner. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015, **458**(1): 110–116
- [34] Radu M, Chernoff J. The DeMSTification of mammalian Ste20 kinases. *Current Biology: CB*, 2009, **19**(10): R421–425
- [35] Bleeker F E, Molenaar R J, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 2012, **108**(1): 11–27
- [36] Chao Y, Wang Y, Liu X, *et al.* Mst1 regulates glioma cell proliferation *via* the AKT/mTOR signaling pathway. *Journal of Neuro-Oncology*, 2015, **121**(2): 279–288
- [37] Napoletano F, Occhi S, Calamita P, *et al.* Polyglutamine Atrophin provokes neurodegeneration in *Drosophila* by repressing fat. *The EMBO Journal*, 2011, **30**(5): 945–958

The Role of Hippo Signaling in Neuronal Development and CNS Diseases

ZHAO Si-Qi, WANG Shu-Kun, HE Qing, YUAN Zeng-Qiang*

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Hippo signaling pathway regulates cell proliferation, differentiation and apoptosis and plays a critical role in the tissue development and homeostasis. We identified Hippo/MST1-YAP signaling is involved BMP2-mediated self-renewal of neuron progenitor cells. We also found MST1 induced neuronal cell death in oxidative stress and c-Abl, a non-receptor tyrosine kinase, function as an upstream regulator of MST1 during the process. Recently, we found MST1 play important role in ischemic stroke induced neuro-inflammation. In this review, we will briefly summarize the significant progress of Hippo signaling in the central nervous system diseases as well as neuronal development.

Key words MST1, YAP, neuron, neural stem cells, glia

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0075

*Corresponding author.

Tel: 86-10-64867137, E-mail: zqyuan@ibp.ac.cn

Received: March 10, 2016 Accepted: March 17, 2016