

DOI: 10.13376/j.cbls/2019072

文章编号: 1004-0374(2019)06-0602-07

生物力学因子YAP/TAZ与骨代谢的关系

胡晓磐*, 李世昌, 孙朋

(华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241)

摘要: 运动等机械负荷在骨骼内由局部信号转化为生化信号参与调控骨代谢进程。机械指令借助可感知应力刺激的转录共激活因子 YAP/TAZ 得以在细胞核中发挥效用, 这一发现揭示了力学传导驱动生理、病理状态下的细胞行为学原理。近期研究证实, YAP/TAZ 与 Wnt/β-连环蛋白 (β-catenin)、Notch 等骨代谢通路之间存在串话现象, 并影响多种骨组织细胞的分化及功能。深入探讨 YAP/TAZ 在骨代谢过程中的机制作用, 对于骨组织疾病的预防和治疗具有重要意义。该文从 YAP/TAZ 对机械应力的感知作用入手, 分析 YAP/TAZ 与 Wnt/β-连环蛋白、Notch 通路的相关性, 并对其在骨组织细胞领域的研究进行概述。

关键词: YAP/TAZ; 机械转导; 骨代谢通路

中图分类号: R318 文献标志码: A

Relationship between the biomechanical factor YAP/TAZ and bone metabolism

HU Xiao-Pan*, LI Shi-Chang, SUN Peng

(College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: Mechanical loads, such as exercise, are transformed from local signals into biochemical signals to participate in the bone metabolism. There is extensive evidence that mechanical cues can act on the nucleus by transcriptional coactivator YAP/TAZ, which also act as the mechanical sensor. This finding reveals the mechanism about pathophysiological cellular behavior under the mechanical force. Recent studies have confirmed that there is a crosstalk among YAP/TAZ, Wnt/β-catenin, Notch and other bone metabolic pathways. And they will affect the differentiation and function of various bone tissue cells. Therefore, it is important that studying the roles of YAP/TAZ in bone metabolism and it is very meaningful to fully understand the pathogenesis of bone diseases. This review, starting with YAP/TAZ mechanical sensing and analysing the correlation among YAP/TAZ, Wnt/β-catenin and Notch pathways, summarizes the related research in the field of bone tissue cells.

Key words: YAP/TAZ; mechanotransduction; bone metabolic pathway

宏观负荷 (如血流、重力、肌肉收缩及组织刚度所产生的力) 在骨骼内转化为机械信号, 引起生物化学改变, 称为骨组织的力学适应性^[1-2], 此过程由细胞与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的物理接触完成。因细胞 - 细胞黏附、细胞骨架结构及维持单个细胞或整个组织形状的张力均可控制细胞的增殖、迁移、分化及凋亡, 机械应力由此成为调控细胞行为的基本信号^[3], 并在骨形成及骨重塑阶段发挥重要作用。长期失去力学载荷将破坏骨组织内力学效应细胞间的动态平衡, 导致骨密度

(bone mineral density, BMD) 降低或骨质疏松 (osteoporosis, OP); 而过量的力学负载则可能引发骨质增生硬化。

业已证明, 成骨细胞 (osteoblast, OB) 及骨细胞 (osteocytes) 是感知应力并将其转化为生物学信号的力学敏感细胞^[4], 借助力敏感离子通道、G 蛋白通路、

收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-01-21

基金项目: 上海市学校体育科研一般项目(HJTY-2018-C11)

*通信作者: E-mail: 18817873319@163.com

整合素(integrin)受体与细胞骨架系统感受周围力学环境。在蛋白激酶级联系统(protein kinase cascades)、第二信使系统(second messenger systems)、Wnt信号途径等众多细胞内信号通路中,如何将生物化学信号在胞质进行呈递,并到达效应位点,最终影响基因转录的问题有待进一步确认。近年来,在肿瘤领域备受关注的Hippo信号通路参与调控细胞的增殖、分化与凋亡,通路内转录效应因子YAP(yes-associated protein)及其旁系同源物TAZ(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif)被鉴定可读取细胞环境中的多种机械信号(剪应力、细胞形状和基质刚性等)^[5],并将其转化为特异性转录程序,以调控组织再生所必需的细胞增殖、干性和可塑性^[6]。有趣的是,YAP/TAZ还与经典Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)、Notch等骨细胞信号转导通路之间存在交互影响,并对各类骨组织细胞产生不同效应,这一作用同样揭示了异常细胞力学引发骨骼疾病的病因病机。深入分析两者在机械转导中的效用机制,及其在骨代谢过程中扮演的角色,将为探究生理、病理状态下的骨细胞生物力学提供新视角。本文从细胞水平,阐述力学敏感因子YAP/TAZ对骨代谢通路及骨组织细胞的影响。

1 YAP/TAZ感知及响应生物力学信号的过程

YAP/TAZ的机械转导作用存在于多种类型细胞内,应力刺激是维持其活性的必要条件^[7]。机械力转导是将复杂力学参数转化为影响基因表达的生化信号,协调细胞行为与外环境基质的过程。其初始于整合素和其他黏附蛋白对微环境物理特征的探测,借助纤维状肌动蛋白(fibrous actin, F-actin)细胞骨架调整张力状态以抵消细胞所受外力^[8]。其中,底物环境将调节F-actin的构象和张力,进而影响YAP/TAZ活性,最终决定干细胞多能性及增殖情况^[9-10]。如在骨骼干细胞中,通过活化膜型基质金属蛋白酶-1(membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)重塑周围胶原基质,以聚集整合素,提高纤维状肌动蛋白细胞骨架张力,激活α、β1整联蛋白/Rho-GTP酶信号级联并触发YAP/TAZ核转位^[11-12],从而控制干细胞的分化方向(图1)。

由F-actin产生的信号信息如何使YAP/TAZ的亚细胞定位发生变化,一种观点认为,是Rho与血管生成素家族蛋白(angiomotin family proteins, AMOT)充当了F-actin和YAP/TAZ之间的机械介质^[12],Rho的激活阻止了AMOT Ser176磷酸化,从而稳定

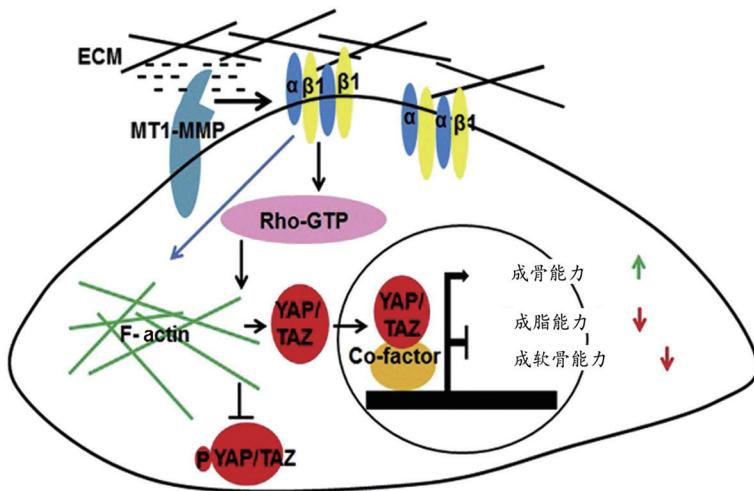
AMOT与F-actin间的相互作用,活化YAP/TAZ^[13];另有观点认为,核膜上的跨膜蛋白SUN1/2连接nesprin蛋白后,所形成的LINC复合物(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton)连接着细胞骨架与核骨架,细胞核可通过F-actin和LINC蛋白复合物之间的相互作用充当机械敏感的亚细胞区室^[14];LINC则调节核拉伸增加核孔渗透性,促使YAP进入细胞核^[15]。当锚定于LINC的F-actin受损时,跨越细胞核的应力纤维发生全面瓦解,随之YAP滞留于细胞质(图2)^[16]。

细胞力学调控之下,YAP/TAZ在转录程序中又可促进F-actin重塑和放大机械信号,以进一步激活自身,从而形成正循环通路。如机械刺激激活间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs)内YAP/TAZ,可反向促进整合素和黏着斑对接蛋白的转录,增强黏着斑复合物的组装^[17]。这种反馈机制在hirame(hir)突变鱼体中也得以体现^[18]。

2 YAP/TAZ与骨信号通路之间的交叉对话

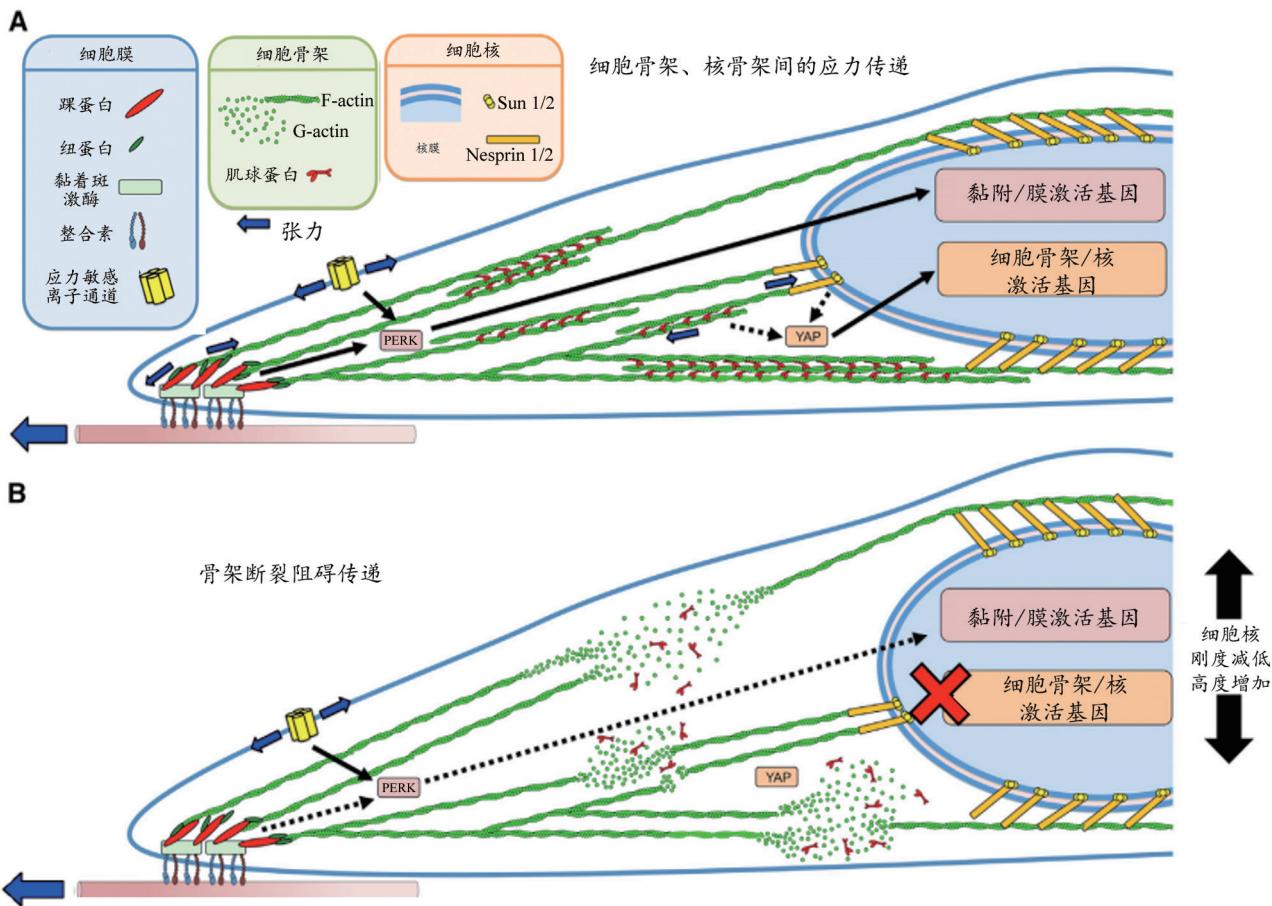
2.1 YAP/TAZ与经典Wnt信号通路

除了作为Hippo通路的下游蛋白,YAP/TAZ还可作为Wnt/β-连环蛋白信号通路中的调控点,参与骨组织细胞增殖、分化、代谢等调控过程。无Wnt信号刺激时,胞质内YAP/TAZ与骨架蛋白axin、糖原合成激酶GSK-3β结合,形成β-连环蛋白降解复合物,募集大量含β-转录子的重复序列蛋白(β-transducin repeats-containing protein, β-TRCP),致使β-连环蛋白在细胞核外经蛋白酶体途径降解^[19]。反之,当力学作用诱发YAP/TAZ核转位,使其脱离降解复合体后,Wnt信号则结合细胞表面卷曲蛋白跨膜受体Fzd及辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP),以此形成Wnt/Fzd/LRP5/6复合物招募axin,进一步阻碍降解复合体活性;此时,游离的β-连环蛋白得以累积进入细胞核,结合T细胞因子(T cell factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancer binding factor, LEF)^[20],参与OB周期性转录激活^[21-22]。YAP/TAZ与β-连环蛋白之间的连贯调节解释了Hippo途径激活状态下,YAP/TAZ滞留在细胞质造成Wnt-β-连环蛋白信号转导抑制的现象^[23];另外,结合β-连环蛋白对机械刺激的敏感性^[24],以及YAP/TAZ作用于Dvl蛋白(dishevelled, Dvl)干扰Wnt信号转导等线索^[25],提示应力作用在Hippo通路及Wnt通路间可能存在关联性调控,



应力刺激作用于细胞外基质(ECM)活化MT1-MMP，调节F-actin并激活 α 、 β 1整联蛋白/Rho-GTP酶信号，抑制转录共激活因子YAP/TAZ的磷酸化，使其进入细胞核上调干细胞成骨能力，降低成脂及成软骨能力。

图1 YAP/TAZ核转位对骨骼干细胞分化方向的影响



从细胞骨架与核骨架，将力学作用促使YAP核移位分为细胞膜-细胞骨架-细胞核3部分，包含蛋白激酶R样内质网激酶(pancreatic endoplasmic reticulum kinase, PERK)等内质网跨膜受体介导蛋白在胞质内部的寡聚化和磷酸化，协助内核膜蛋白SUN1/2调控YAP入核。A：细胞骨架与核骨架完整状态下，YAP得以移位入核；B：丝状肌动蛋白分散为球状肌动蛋白时，YAP滞留于胞质中。

图2 YAP的细胞核力学调控^[16]

从而影响细胞迁移和成骨分化^[26](图3)。

2.2 YAP/TAZ与Notch信号通路

大量研究表明, Notch信号通路与关节软骨发育及骨性关节炎(osteoarthritis, OA)病程相关; 2017年, 实验发现, TAZ可单独调节促炎症发生CD4⁺T辅助细胞17(T helper cells, Th17)的分化并促进白细胞介素IL-17A(interleukin 17A)等基因表达^[27], 而滑膜炎症性骨侵蚀即呈现IL-17A高水平状态, 进一步推测TAZ含量过高可能关系到银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)的发生^[28]。Totaro等^[29]认为YAP/TAZ与Notch通路间的串话体现于炎症、细胞更新、形态发生及干细胞定向分化之中。如炎症状态下, IL-6和IL-11介导糖蛋白130(glycoprotein, gp130)信号诱导Src家族蛋白酪氨酸

激酶(Src-family tyrosine kinase, SFK), 通过酪氨酸磷酸化活化YAP及Notch通路后^[30], 可反向放大转录水平上的gp130信号, 加速细胞增殖^[31]。

Notch通路由4个受体(Notch 1、2、3、4)、5个配体(Delta-like 1、3、4及Jagged 1、2)和CSL(CBF-1, suppressor of hairless, Lag的合称)构成。细胞内Notch配体由YAP/TAZ依赖性调节, 并可触发相邻细胞Notch信号转导激活(图4)。如肌纤维收缩引起YAP机械转导会诱导Jagged 2配体在相邻卫星细胞中打开Notch信号转导, 进而减缓分化进程以促进祖细胞增殖^[32]。此外, YAP/TAZ驱动的Notch配体表达具有“顺式抑制”效用, 可隔离高YAP/TAZ浓度的细胞免受Notch信号干扰^[33-34]。有实验建立体外机械转导模型, 借助振荡装置使细胞始终

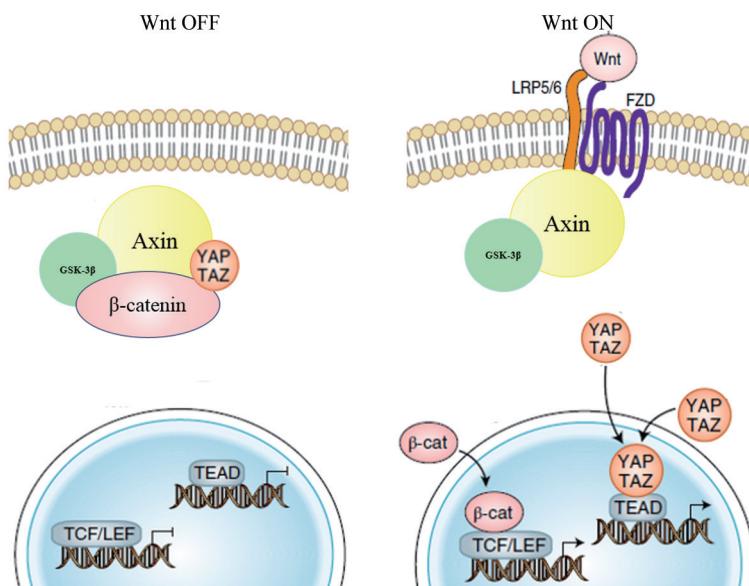
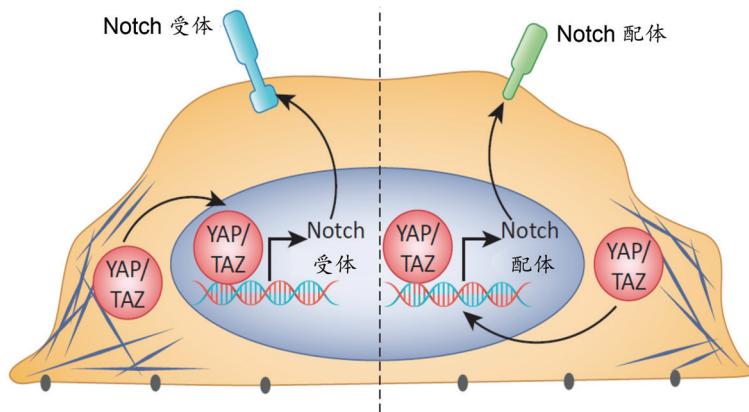


图3 YAP/TAZ与Wnt信号通路的相互作用



当YAP/TAZ(红色区域)被激活时, 它们易位至细胞核, 在核内诱导Notch受体(左上, 蓝色)和/或Notch的基因表达, 同时用于调节Notch信号转导的配体(右上, 绿色)

图4 YAP/TAZ与Notch通路的交互影响^[29]

处于分散悬浮状态，每当机械信号频率改变，即可兴奋 YAP 依赖性前体节中胚层细胞 (presomitic mesoderm, PSM)；而在降低 YAP 信号状态时补充 Notch 信号，细胞群体的振荡模式得以恢复^[35]。因此，推测 YAP 及 Notch 信号转导在触发细胞群体的动态感应时可相互替换。

3 YAP/TAZ对骨组织细胞的影响

3.1 YAP1与破骨细胞的分化和激活

破骨细胞 (osteoclast, OC) 源于单核 / 巨噬细胞谱系，由肿瘤坏死因子超家族成员 NF-κB 受体激活蛋白配体 (receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL) 激活，活性过高时则导致骨质疏松、骨关节炎或癌症骨转移^[36]。研究者用含 YAP1 短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 的特异性腺病毒和常规腺病毒，感染骨髓来源巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophage, BMM) 及 RAW264.7 细胞，发现在缺失 YAP1 的 BMM 中，OC 标记基因 (如 NFATc1、TRAP 和 CTSK) 的表达明显受损，后期表现为 OC 分化受阻^[24]。另有实验使用维替泊芬处理 BMM 和 RAW264.7 细胞，该药可阻止 YAP1 与 TEAD 相关结构域结合，用药后的 OC 生成和骨吸收活性受抑程度呈剂量依赖性^[37]。因骨组织通过形成富含肌动蛋白的密封区启动骨吸收^[38]，而 YAP1 缺失会明显削弱肌动蛋白环形成；且在 YAP1 受抑制条件下，RANKL 所诱导的 NF-κB 信号通路同样受损。以上结果表明 YAP1 对于确保 OC 分化和功能至关重要。

3.2 YAP调控软骨细胞

软骨内成骨是骨发育和骨修复的必经阶段，在永久性软骨组织和钙化骨形成之前所存在的“软骨”构架可承受较大负荷并为新骨提供生长空间^[39]。YAP1 高表达于软骨基质组分 II 型胶原纤维 α1 (Col2a1) 的启动子和增强子区域^[40]，研究人员由此培育表现出骨骼微异常的 *Col2a1-Yap1^{tg/+}* 转基因小鼠，再由其自交产生 *Col2a1-Yap1^{tg/tg}* 纯合子代，此时出现 Hippo 靶基因 Cyr61 和 Ctgf 的显著上调。转基因组软骨细胞区呈 YAP1 过量表达，而软骨 - 骨结合处肥大软骨细胞矿化减少，致使生长板总长度逐渐缩短。*Col2a1-Yap1^{tg/tg}* 小鼠长骨中二次骨化中心从 1 周龄开始延迟，4 周龄时软骨下骨区域和整体骨量显著低于同龄野生型小鼠^[41]，说明过表达 YAP1 会抑制骨骼发育和生长期的软骨内骨化。

但也存在截然相反的观点，有学者发现生长板软骨细胞内自分泌机械生长因子 (mechanical growth

factor, MGF) 通过上调自身 mRNA 表达，减缓超负荷机械刺激下的细胞凋亡和炎症。若敲低 YAP，则抑制了 MGF 诱导的软骨细胞迁移；MGF 不仅促进黏着斑的形成，还可经 Rho GTP 酶 (Rho GTPases) 介导的细胞骨架重组促进 YAP 活化，反映出 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, Rho A) Rho A/YAP 信号轴联合 MGF 对软骨细胞的保护作用^[42]。

3.3 TAZ与MSCs成骨

骨形态发生蛋白 -2 (bone morphogenic protein-2, BMP-2) 能使 OB 发育晚期标志物骨钙蛋白基因 Runx2 (runt-related transcription factor 2) 产生高达 400 倍的依赖性扩增，诱导 C2C12 细胞向成骨分化^[43]；而在加入 BMP-2 之前对 C2C12 细胞进行 TAZ 特异性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 转染 24 h，Runx2 表达受限。荧光素酶报告基因检测显示，TAZ 依靠 WW 结构域引起 Runx2 驱动骨钙素基因启动子片段构建。另有实验从小鼠骨髓中分离出原代 MSCs，使其感染 TAZ 特异性短发卡 RNA (shRNA) 逆转录病毒，随后与对照组进行成骨分化定向培养，当对照组已有明显钙沉积时，感染组细胞未见钙沉积现象，表明 OB 分化过程受损；而将病毒感染的原代 MSCs 置于有利于脂肪细胞分化的条件下培养时，细胞油红 O 染色加深。研究者克隆斑马鱼 TAZ 同源基因，并在不同细胞阶段注射反义吗啉代寡聚体以降低 TAZ 表达。完全去除 TAZ 后的胚胎仅能存活 8 d，且出现腹侧曲率发育异常和心包水肿。茜素红染色显示，对照组第 8 d 已出现颅及咽区域的明显骨发育，而 *TAZ^{-/-}* 组直至胚胎死亡前均并未出现可见的骨形成。这一发现证实 TAZ 与 OB 分化密切相关。

3.4 YAP/TAZ与骨发育

Xiong 等^[44] 分别使用 Prx1-Cre、Osx1-Cre 和 Dmp1-Cre 的转基因小鼠，特异性敲除其在 MSCs、OB 及骨细胞中不同阶段的 YAP/TAZ 基因，用于分析相应骨发育状况。发现在 OB 祖细胞阶段，YAP/TAZ 的敲除增加了 OB 的生成，因 YAP/TAZ 的缺失增加了 Wnt 的信号转导及 Runx2 活性。然而，在 OB 分化阶段同时剔除 YAP/TAZ 则会降低 OB 数量及骨形成，并增加 OC 数目；但不改变常见的骨代谢因子如 RANKL、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 水平。这一结果表明，在 OB 祖细胞内 YAP/TAZ 可限制细胞向成骨方向分化；但在成熟的 OB 和骨细胞中，两

者的共同作用能促进骨形成并抑制骨吸收, 体现出转录辅因子 YAP/TAZ 对骨发育的双向调节作用, 同时在 MSCs 向 OB 分化的各个时间段中, YAP 与 TAZ 各自所发挥的功能在程度上可能具有差异。值得注意的是, 就 YAP/TAZ 的联合效应尚未得出统一结论, Kegelman 等^[45]同样使用 Osx1-Cre 小鼠, 剔除 YAP/TAZ 后致使小鼠出现成骨不全, 且严重程度取决于敲除的等位基因数量。单独敲除 YAP 或 TAZ 基因形成 YAP^{CHET};TAZ^{CKO} 和 YAP^{CKO};TAZ^{CHET} 小鼠, 出生时致死率分别为 83% 及 85%。余下存活鼠 8 w 内存在持续自发性骨折, 骨折鼠均以软骨内修复方式进行骨折愈合, 但两种转基因小鼠存在愈伤组织区域空洞, 可能因肥大软骨细胞死亡增多或骨祖细胞募集不足造成。同时, 检测到 YAP/TAZ 的缺失使胶原蛋白含量降低, 骨沉积和内在骨材料特性受损; 若在转录水平缺失 YAP/TAZ, 会减弱与转录辅因子 TEAD 的相互作用, 减少体内外成骨和胶原相关基因的表达。这一实验又体现出 YAP 和 TAZ 对骨生长发育的重要性^[12]。

4 小结和展望

最新提出 YAP/TAZ 信号通路计算模型, 可记录机械刺激在细胞外基质转化为生化信号的全过程, 借助于细胞骨架力学相关的细胞内信号级联, 进行最小扰动变化的分子波动及灵敏度分析, 以预测各类因子对 YAP/TAZ 活性的影响。该模型为研究不同信号通路背景下的 YAP/TAZ 活性提供了一个新平台, 可用以探寻生长发育、组织工程或肿瘤病程中的上游关键分子及机械力学调节剂。YAP/TAZ 活化后能够赋予细胞可塑性, 将原代基因正常分化的细胞重编程为具有相应组织特异性的干细胞或祖细胞^[46], 这对骨疾病的治疗具有明显意义。但 YAP/TAZ 在各类骨组织细胞内的功能存在特异性还是广泛通用, 其下游基因包括哪些, 是否可使用 YAP/TAZ 探索表观遗传背景下的干细胞自我更新特性等问题尚待解决。同时, 基于 YAP/TAZ 在癌细胞内的“转录成瘾”现象^[47], 探究运动处方是否可凭借应力刺激的方式对抗癌细胞内 YAP/TAZ 的过度激活, 将对癌症等组织恶性病变的非药物治疗具有直接临床意义。

[参考文献]

- [1] Paul GR, Malhotra A, Müller R. Mechanical stimuli in the local *in vivo* environment in bone: computational approaches linking organ-scale loads to cellular signals. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16: 395-403
- [2] Burger EH, Klein-Nulen J. Responses of bone cells to biomechanical forces *in vitro*. *Adv Dent Res*, 1999, 13: 93-8
- [3] Halder G, Dupont S, Piccolo S. Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 591-600
- [4] Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53: S102-7
- [5] Gaspar P, Tapon N. Sensing the local environment: actin architecture and Hippo signalling. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 31: 74-83
- [6] Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations. *Genes Dev*, 2013, 27: 355-71
- [7] Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, et al. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 758-70
- [8] Vogel V, Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 265-75
- [9] Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 2011, 474: 179-83
- [10] Aragona M, Panciera T, Manfrin A, et al. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors. *Cell*, 2013, 154: 1047-59
- [11] Shiu JY, Aires L, Lin Z, et al. Nanopillar force measurements reveal actin-cap-mediated YAP mechanotransduction. *Nat Cell Biol*, 2018, 1: 262-71
- [12] Zhao B, Li L, Lu Q, et al. Angiomotin is a novel Hippo pathway component that inhibits YAP oncprotein. *Genes Dev*, 2011, 25: 51-63
- [13] Shi X, Yin Z, Ling B, et al. Rho differentially regulates the Hippo pathway by modulating the interaction between Amot and Nf2 in the blastocyst. *Development*, 2017, 144: 3957-67
- [14] Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 373-81
- [15] Elosegui-Artola A, Andreu I, Aem B, et al. Force triggers YAP nuclear entry by regulating transport across nuclear pores. *Cell*, 2017, 171: 1397-410
- [16] Driscoll TP, Cosgrove BD, Heo SJ, et al. Cytoskeletal to nuclear strain transfer regulates YAP signaling in mesenchymal stem cells. *Biophys J*, 2015, 108: 2783-93
- [17] Nardone G, Oliver-De La Cruz J, Vrbsky J, et al. YAP regulates cell mechanics by controlling focal adhesion assembly. *Nat Commun*, 2017, 5: 1-13
- [18] Porazinski S, Wang H, Asaoka Y, et al. YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature*, 2015, 521: 217-21
- [19] Azzolin L, Panciera T, Soligo S, et al. YAP/TAZ incorporation in the β -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response. *Cell*, 2014, 158: 157-70
- [20] Nowell CS, Odermatt PD, Azzolin L, et al. Chronic inflammation imposes aberrant cell fate in regenerating epithelia through mechanotransduction. *Nat Cell Biol*,

- 2016, 18: 168-80
- [21] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J*, 2012, 31: 2714-36
- [22] Benham-Pyle BW, Pruitt BL, Nelson WJ. Mechanical strain induces E-cadherin-dependent Yap1 and β -catenin activation to drive cell cycle entry. *Science*, 2015, 348: 1024-7
- [23] Codelia VA, Sun G, Irvine KD. Regulation of YAP by mechanical strain through Jnk and Hippo signaling. *Curr Biol*, 2014, 24: 2012-7
- [24] Broders-Bondon F, Nguyen Ho-Boulloires TH, Fernandez-Sanchez ME, et al. Mechanotransduction in tumor progression: the dark side of the force. *J Cell Biol*, 2018, 217: 1571-87
- [25] Barry ER, Morikawa T, Butler BL, et al. Restriction of intestinal stem cell expansion and the regenerative response by YAP. *Nature*, 2013, 493: 106-10
- [26] Park HW, Kim YC, Yu B, et al. Alternative Wnt signaling activates YAP/TAZ. *Cell*, 2015, 162: 780-94
- [27] Geng J, Yu S, Zhao H, et al. The transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of T_h17 cells and T_{reg} cells. *Nat Immunol*, 2017, 18: 800-12
- [28] Kampylafka E, d'Oliveira I, Linz C, et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20: 153-63
- [29] Totaro A, Castellan M, Di Biagio D, et al. Crosstalk between YAP/TAZ and Notch signaling. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 560-73
- [30] Taniguchi K, Wu LW, Grivennikov SI, et al. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature*, 2015, 519: 57-62
- [31] Taniguchi K, Moroishi T, de Jong PR, et al. YAP-IL-6ST autoregulatory loop activated on APC loss controls colonic tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 1643-8
- [32] Esteves de Lima J, Bonnin MA, Birchmeier C, et al. Muscle contraction is required to maintain the pool of muscle progenitors via YAP and NOTCH during fetal myogenesis. *Elife*, 2016, 5: 1-25
- [33] Guruharsha KG, Kankel MW, Artavanis-Tsakonas S. The Notch signalling system: recent insights into the complexity of a conserved pathway. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 654-66
- [34] Totaro A, Castellan M, Battilana G, et al. YAP/TAZ link cell mechanics to Notch signalling to control epidermal stem cell fate. *Nat Commun*, 2017, 8: 1-13
- [35] Hubaud A, Regev I, Mahadevan L, et al. Excitable dynamics and Yap-dependent mechanical cues drive the segmentation clock. *Cell*, 2017, 171: 668-82
- [36] Novack DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol*, 2008, 3: 457-84
- [37] Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev*, 2012, 26: 1300-5
- [38] Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*, 2003, 4: 638-49
- [39] Adams CS, Shapiro IM. The fate of the terminally differentiated chondrocyte: evidence for microenvironmental regulation of chondrocyte apoptosis. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002, 13: 465-73
- [40] Long F, Zhang XM, Karp S, et al. Genetic manipulation of hedgehog signaling in the endochondral skeleton reveals a direct role in the regulation of chondrocyte proliferation. *Development*, 2001, 128: 5099-108
- [41] Deng Y, Wu A, Li P, et al. Yap1 regulates multiple steps of chondrocyte differentiation during skeletal development and bone repair. *Cell Rep*, 2016, 14: 2224-37
- [42] Jing X, Ye Y, Bao Y, et al. Mechano-growth factor protects against mechanical overload induced damage and promotes migration of growth plate chondrocytes through RhoA/YAP pathway. *Exp Cell Res*, 2018, 366: 81-91
- [43] Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 regulates osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 29119-25
- [44] Xiong J, Almeida M, O'Brien CA. The YAP/TAZ transcriptional co-activators have opposing effects at different stages of osteoblast differentiation. *Bone*, 2018, 112: 1-9
- [45] Kegelman CD, Mason DE, Dawahare JH, et al. Skeletal cell YAP and TAZ combinatorially promote bone development. *FASEB J*, 2018, 32: 2706-21
- [46] Panciera T, Azzolin L, Fujimura A, et al. Induction of expandable tissue-specific stem/progenitor cells through transient expression of YAP/TAZ. *Cell Stem Cell*, 2016, 19: 725-37
- [47] Bradner JE, Hnisz D, Young RA. Transcriptional addiction in cancer. *Cell*, 2017, 168: 629-43