

# YAP/TAZ蛋白调控病毒侵染与免疫的研究进展

邹丰, 苟洪伟, 黄金华, 李晨辉, 赵铁军\*

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华  
Email: \*tjzhao@zjnu.cn

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月8日; 发布日期: 2021年1月20日

---

## 摘要

YAP/TAZ介导的Hippo信号通路在生命进程中扮演重要角色, 它主要调控器官大小, 胚胎发育, 细胞增殖以及肿瘤发生等。最新研究发现Hippo信号通路关键蛋白YAP/TAZ在调控人类病毒侵染及免疫反应中发挥非常重要的作用。文章总结了YAP/TAZ蛋白的病理学特征, 重点介绍YAP/TAZ蛋白在调控人类病毒侵染、复制、诱发疾病以及免疫调控中的功能及其机理, 以期为病毒致病机制研究及治疗手段开发提供新的见解和思路。

## 关键词

YAP/TAZ蛋白, Hippo信号通路, 病毒侵染, 免疫, 发病机理

---

# Research Progress of YAP/TAZ Protein Regulating Virus Infection and Immunity

Feng Zou, Hongwei Gou, Jinhua Huang, Chenhui Li, Tiejun Zhao\*

College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang  
Email: \*tjzhao@zjnu.cn

Received: Dec. 25<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jan. 8<sup>th</sup>, 2021; published: Jan. 20<sup>th</sup>, 2021

---

## Abstract

Accumulating evidence showed that YAP/TAZ mediated Hippo pathway plays a critical role in biological processes, including the control of organ size, embryonic development, cell proliferation,

\*通讯作者。

and cancer development. The Hippo signaling pathway key protein YAP/TAZ has been found to play a very important role in human virus infection and immunity. This paper summarizes the pathologic characteristics of YAP/TAZ protein, and focuses on the functions and mechanisms of YAP/TAZ protein in the regulation of human virus infection, replication, disease induction and immune regulation. It might give new insights into the research of viral disease and its therapy.

## Keywords

YAP/TAZ, Hippo Signaling Pathway, Virus Infection, Immunity, Pathogenesis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



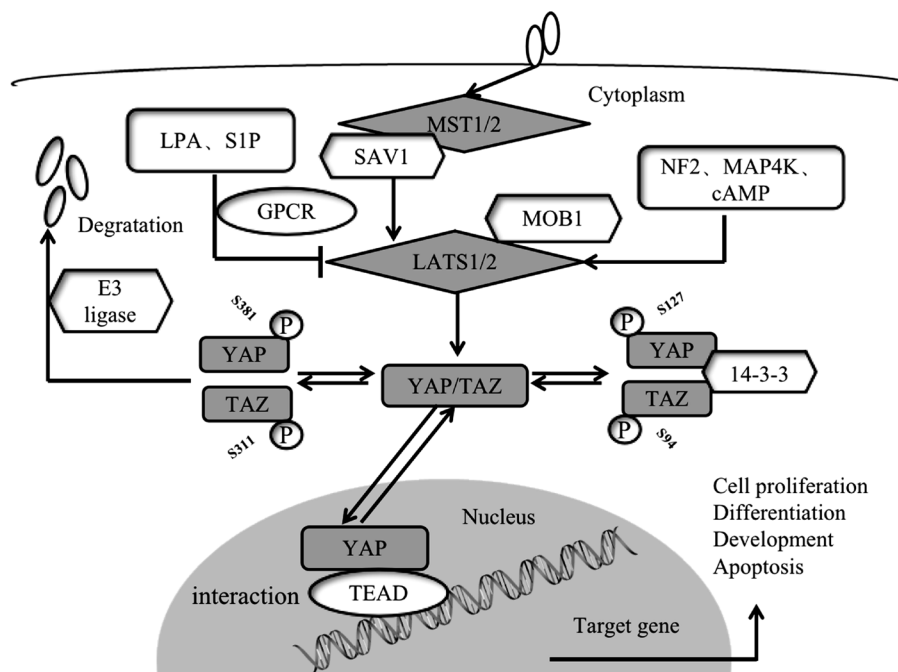
Open Access

## 1. 引言

大量研究表明 Hippo 通路参与调控细胞增殖, 器官大小[1] [2]。近年来, Hippo 信号通路在疾病调控中发挥着越来越重要的作用, 尤其是 YAP/TAZ 蛋白对病毒侵染及免疫反应的调控受到广泛关注。研究报道 Hippo/YAP 通路在调节一种表达 CXCR2 的髓源性抑制细胞(MDSCs)的 C-X-C 基序趋化因子配体 5 (CXCL5)时具有非自主功能。当癌细胞中 YAP 过度活化时, CXCL5 分泌增强, 进而募集更多 MDSCs, 促进肿瘤发生。在胰腺导管腺癌中, YAP 促进 MDSCs 分化积累, 调节免疫抑制; 而当 YAP 或 MDSCs 缺失时, 免疫反应增强[3]。另有研究表明, YAP 能够引导肿瘤相关巨噬细胞 TAMs 向免疫抑制/亲肿瘤 M2 表型分化。在小鼠肝脏肿瘤模型中, 单个肿瘤起始细胞可通过 YAP 诱导 CCL2 和 CSF1 表达, 促进髓源性抑制细胞和 M2 巨噬细胞的招募, 进而促进肿瘤发生[4]。文章总结了 YAP/TAZ 蛋白对病毒侵染的调控机制, 同时综述了 YAP/TAZ 与免疫调控的研究进展。

## 2. Hippo 通路及 YAP/TAZ 蛋白

Hippo 通路是一条首先在果蝇中被发现的信号通路。Hippo 通路在哺乳动物中同样高度保守, 调节细胞接触抑制及肿瘤发生[5] [6]。在哺乳动物细胞中, Hippo 通路由 TAOK1-3 激酶磷酸化, 进而激活 MST1/2 起始[7]。随后, MST1/2 通过与调节蛋白 SAV1 互作从而激活 LATS1/2 激酶活性[8]。此外, MST1/2 还可促进 MOB1 与 LATS1/2 互作, 而 MOB1 的磷酸化可导致 LATS1/2 被完全激活[9]。研究发现, 神经纤维瘤抑制因子 NF2 通过 MST1/2-SAV1 复合物促进 LATS1/2 磷酸化[10]。同样 MAP4K 家族、环腺苷酸(cAMP)也能激活 LATS1/2 活性, 而 LPA 和 SIP 会抑制 LATS1/2 活性[11] [12] [13]。LATS1/2 激活可以直接磷酸化 YAP 和 TAZ, 使其滞留在胞浆中, 从而抑制下游靶基因表达。LATS1/2 激酶可以磷酸化 YAP 五个关键位点(TAZ 四个), 其中, YAP<sup>Ser127/381</sup> 位, TAZ<sup>Ser89/311</sup> 位与蛋白入核及蛋白降解密切相关[1]。YAP<sup>Ser127</sup>/TAZ<sup>S89</sup> 位磷酸化后与 14-3-3 蛋白结合, 使 YAP 蛋白定位在细胞质中。而 YAP<sup>S381</sup>/TAZ<sup>S311</sup> 位磷酸化引起酪蛋白激酶 1(CK1 $\delta/\epsilon$ )诱导的进一步磷酸化, 从而使 YAP/TAZ 招募 SCF $\beta$ -TRCP E3 连接酶, 从而走向泛素化及蛋白酶体依赖的降解途径[14]。相反, 当激酶模块失活时, 低磷酸化的 YAP/TAZ 可以穿梭到细胞核, 并通过与转录因子 TEAD 相互作用而充当转录共激活因子。TEAD 是哺乳动物 Hippo 信号通路中关键的转录激活因子, 而 YAP 被认为是 TEAD 的转录共激活因子, 二者在细胞核内互作, 诱导与细胞增殖, 分化, 发育和凋亡相关的下游靶基因表达, 如结缔组织生长因子(CTGF)、富半胱氨酸诱导因子 61(CYR61)、神经肽-1(NRPI)等[15], 最终影响细胞生长, 增殖及迁移(见图 1)。



**Figure 1.** The Hippo signaling pathway and its key protein YAP/TAZ  
**图 1.** Hippo 信号通路及其关键蛋白 YAP/TAZ

### 3. YAP/TAZ 病理学功能

YAP/TAZ 蛋白异常调控会影响细胞增殖, 凋亡, 迁移和分化, 从而导致包括癌症在内的多种疾病产生。在肝癌, 食道癌, 胃癌, 前列腺癌, 结肠癌, 肺癌, 乳腺癌等人类癌症中, 检测到癌细胞中 YAP/TAZ 过表达及其在细胞核内定位[16] [17] [18]。在肝癌, 结肠癌, 食道癌, 卵巢癌病人中, YAP/TAZ 过表达与患者不良预后密切相关[19] [20]。在癌症发生过程中, Hippo 信号通路异常调控主要是通过影响上游激酶 LATS1/2 和 MST1/2 的活性, 从而导致 YAP/TAZ 低磷酸化及其富集于核内[16]。

在哺乳动物中, YAP/TAZ 蛋白也调控一些非肿瘤型疾病。例如, 在一个长期神经受损的动物模型中, 研究发现 YAP/TAZ 主要聚集在核内, 由此导致外周神经损伤水平上升。研究发现在特异性缺失 YAP/TAZ 的小鼠心脏模型中, 小鼠会表现出心脏发育缺陷的生理现象。此外, YAP 过表达会激活心肌细胞增殖, 而成年小鼠心脏中缺失 SAV 则会增强 YAP 表达, 从而激活心肌细胞增殖[21]。

越来越多研究表明, Hippo 通路 YAP/TAZ 蛋白在调控人类病毒感染诱导的肿瘤疾病、调控免疫反应等方面发挥关键作用。

### 4. YAP/TAZ 蛋白对病毒感染的调控作用

常见的人类病毒, 例如 HBV、HPV、KSHV、EBV、ZIKV 等, 均能通过调控 Hippo 信号通路, 尤其通过调控 YAP/TAZ 蛋白的表达、磷酸化水平及影响其核定位从而促进疾病的发生。首先, 病毒感染后可通过其编码蛋白直接影响 YAP/TAZ 的表达, 促进肿瘤发生。如 HBV 编码的 HBx 蛋白与 CREB 结合激活 YAP 启动子促进 YAP 表达。除了影响启动子活力外, HBx 蛋白也能通过下调 miRNA-375 促进 YAP 表达[22], preS2 蛋白则通过抑制 miRNA-338-3p 促进 TAZ 蛋白表达, 从而促进肝癌细胞的增殖及迁移[23]。此外, HBx 互作蛋白 HBXIP 还通过激活转录因子 c-Myb 上调肝癌细胞中 YAP 的表达, 促进肝癌发生[24]。EBV 病毒感染通过其编码的 LMP1 蛋白促进 TAZ 表达, 从而调控鼻咽癌发生[25]。然而,

在 ZIKV 感染模型中沉默 YAP/TAZ 表达, 则可抑制 ZIKV 复制、增值, 最终影响疾病发生[26]。其次, 病毒也能通过影响 YAP 磷酸化水平从而调控疾病发生。如 HPV 编码 E6 蛋白可下调 YAP<sup>S397</sup> 位磷酸化水平, 从而促进宫颈癌发生[27]。研究表明 YAP/TAZ 最终发挥功能一般通过入核后激活下游靶基因表达, 从而促进肿瘤发生。如 HPV 编码的 E6 蛋白与 PDZ 结构蛋白互作后调控 YAP 的核定位, 从而影响宫颈癌发生[28]。这样的调控机制同样发生在 EBV 病毒上。EBV 病毒编码的 LMP1 蛋白通过与凝溶胶蛋白相互作用抑制 LATS1/2 磷酸化, 从而稳定了 YAP/TAZ 并促进其核转移, 最终诱发鼻咽癌[25]。最后, 病毒也通过影响 Hippo 通路上游激酶活性进而影响 YAP/TAZ 活力, 从而促进肿瘤疾病发生。例如 KSHV 编码的 vGPCR 蛋白通过抑制 LATS1/2 激酶活性, 从而激活 YAP/TAZ, 最终促进肿瘤细胞增殖和转化[29]。

综上, 常见人类病毒主要通过其编码的病毒蛋白调控 YAP/TAZ 蛋白表达、上游激酶及自身磷酸化水平、以及 YAP/TAZ 蛋白的核定位等促进肿瘤等疾病的发生。

## 5. YAP/TAZ 蛋白与免疫

天然免疫系统通过区别自身和非自身, 构成对抗病毒侵染的第一道防线。研究表明 Hippo 通路中 YAP 蛋白负调控天然抗病毒免疫且 YAP 对天然免疫的调控独立于上游激酶。天然免疫细胞可通过细胞内受体识别病毒, 如 RIG-I, cGAS 等。病毒侵染后, 胞内受体 RIG-I 和 cGAS 可激活 IKK $\epsilon$  及 TBK1 激酶, 进而招募 IRF3, 促进 IRF3 磷酸化、二聚化及入核, 从而诱导其效应基因 IFNs 表达。而 YAP 通过抑制 IRF3 二聚化及其核定位负调控抗病毒天然免疫。研究表明, 当 YAP 被敲除后, 天然免疫增强, 病毒载量下降[30]。此外, 病毒侵染宿主后, 宿主也能通过 IKK $\epsilon$  影响 YAP 磷酸化, 下调 YAP 表达, 进而增强天然抗病毒免疫反应[31]。研究表明, YAP/TAZ 也能与 TBK1 直接作用, 抑制 TBK1 第 63 位赖氨酸泛素化, 消除病毒诱导 TBK1 激活, 从而抑制天然免疫[2]。

此外, YAP 蛋白在抗肿瘤免疫中也发挥重要作用。YAP 能直接调控 PD-L1 转录, 使得 PD-L1 与免疫识别受体 PD-1 相互作用, 避免免疫监视。YAP 也能通过促进肿瘤分泌因子的表达, 进而促进免疫抑制细胞的招募, 抑制免疫反应对肿瘤细胞的调控; 此外, YAP 通过激活 CAFs 促进肿瘤免疫抑制。研究表明 CAFs 通过释放大量的免疫抑制细胞因子, 促进免疫逃避。综上, YAP 负调控天然抗病毒免疫及抗肿瘤免疫[32]。

## 6. 展望

文章概括了 Hippo 信号通路 YAP/TAZ 蛋白在控制细胞增殖, 肿瘤发生以及病毒诱导疾病、影响免疫反应等方面的作用。文章旨在阐明病毒诱导肿瘤与 Hippo 通路 YAP/TAZ 蛋白之间的联系, 推广 Hippo 通路 YAP/TAZ 参与调控的肿瘤发病机理, 从而为寻找治疗疾病靶点提供一些参考, 以便研发相关药物, 加快临床治疗进程。

虽然有许多关键问题未被阐明, 但我们感兴趣之处在于是否可以通过人为干预 Hippo 信号通路从而治疗由病毒感染引起的疾病。用药物调控 Hippo 信号通路组分可能会为预防病毒性疾病提供一些线索。例如 VP 和 VGLL4 等药物能够抑制 YAP 和 TEAD 之间相互作用。研究表明 VP 药物对卵巢癌细胞增值呈现时间和剂量抑制作用, 并能抑制癌细胞的迁移和侵袭。而 VGLL4 与 YAP 直接竞争结合 TEAD 从而抑制肺癌细胞增值[33] [34]。因此, 我们可以着眼于研发更多靶向 YAP/TAZ 的药物, 通过抑制 YAP/TAZ 表达、磷酸化修饰, 抑制 YAP/TAZ 与其上下游蛋白的互作, 从而阻碍病毒编码蛋白对 YAP/TAZ 调控, 从而实现抑制人类病毒感染、传播及致病的作用, 对预防病毒侵染具有重要生理意义。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(31970173); 国家级大学生创新创业训练计划(202010345019)。

## 参考文献

- [1] Zhao, B., Li, L., Lei, Q., *et al.* (2010) The Hippo-YAP Pathway in Organ Size Control and Tumorigenesis: An Updated Version. *Genes & Development*, **24**, 862-874. <https://doi.org/10.1101/gad.1909210>
- [2] Zhang, Q., Meng, F., Chen, S., *et al.* (2017) Hippo Signalling Governs Cytosolic Nucleic Acid Sensing through YAP/TAZ-Mediated TBK1 Blockade. *Nature Cell Biology*, **19**, 362-374. <https://doi.org/10.1038/ncb3496>
- [3] Hong, L., Li, X., Zhou, D., *et al.* (2018) Role of Hippo Signaling in Regulating Immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 1003-1009. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0007-1>
- [4] Taha, Z., van Rensburg, H.J.J. and Yang, X. (2018) The Hippo Pathway: Immunity and Cancer. *Cancers (Basel)*, **10**, 94. <https://doi.org/10.3390/cancers10040094>
- [5] Piccolo, S., Dupont, S. and Cordenonsi, M. (2014) The Biology of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond. *Physiological Reviews*, **94**, 1287-1312. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2014>
- [6] Zhao, B., Wei, X., Li, W., *et al.* (2007) Inactivation of YAP Oncoprotein by the Hippo Pathway Is Involved in Cell Contact Inhibition and Tissue Growth Control. *Genes & Development*, **21**, 2747-2761. <https://doi.org/10.1101/gad.1602907>
- [7] Boggiano, J.C., Vanderzalm, P.J. and Fehon, R.G. (2011) Tao-1 Phosphorylates Hippo/MST Kinases to Regulate the Hippo-Salvador-Warts Tumor Suppressor Pathway. *Developmental Cell*, **21**, 888-895. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.08.028>
- [8] Oka, T., Mazack, V. and Sudol, M. (2008) Mst2 and Lats Kinases Regulate Apoptotic Function of Yes Kinase-Associated Protein (YAP). *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 27534-27546. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804380200>
- [9] Ni, L., Zheng, Y., Hara, M., Pan, D. and Luo, X. (2015) Structural Basis for Mob1-Dependent Activation of the Core Mst-Lats Kinase Cascade in Hippo Signaling. *Genes & Development*, **29**, 1416-1431. <https://doi.org/10.1101/gad.264929.115>
- [10] Yin, F., Yu, J., Zheng, Y., *et al.* (2013) Spatial Organization of Hippo Signaling at the Plasma Membrane Mediated by the Tumor Suppressor Merlin/NF2. *Cell*, **154**, 1342-1355. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.025>
- [11] Yu, F.X., Zhao, B., Panupinthu, N., *et al.* (2012) Regulation of the Hippo-YAP Pathway by G-Protein-Coupled Receptor Signaling. *Cell*, **150**, 780-791. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.037>
- [12] Yu, F.X., Zhang, Y., Park, H.W., *et al.* (2013) Protein Kinase A Activates the Hippo Pathway to Modulate Cell Proliferation and Differentiation. *Genes & Development*, **27**, 1223-1232. <https://doi.org/10.1101/gad.219402.113>
- [13] Meng, Z., Moroishi, T., Mottier-Pavie, V., *et al.* (2015) MAP4K Family Kinases Act in Parallel to MST1/2 to Activate LATS1/2 in the Hippo Pathway. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8357. <https://doi.org/10.1038/ncomms9357>
- [14] Zhao, B., Li, L., Tumaneng, K., Wang, C.Y. and Guan, K.L. (2010) A Coordinated Phosphorylation by Lats and CK1 Regulates YAP Stability through SCF <sup>$\beta$ -TRCP</sup>. *Genes & Development*, **24**, 72-85. <https://doi.org/10.1101/gad.1843810>
- [15] Zhao, B., Ye, X., Yu, J., *et al.* (2008) TEAD Mediates YAP-Dependent Gene Induction and Growth Control. *Genes & Development*, **22**, 1962-1971. <https://doi.org/10.1101/gad.1664408>
- [16] Moroishi, T., Hansen, C.G. and Guan, K.L. (2015) The Emerging Roles of YAP and TAZ in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 73-79. <https://doi.org/10.1038/nrc3876>
- [17] Kang, W., Cheng, A.S., Yu, J., *et al.* (2016) Emerging Role of Hippo Pathway in Gastric and Other Gastrointestinal Cancers. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1279-1288. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1279>
- [18] Zhang, L., Yang, S., Chen, X., *et al.* (2015) The Hippo Pathway Effector YAP Regulates Motility, Invasion, and Castration-Resistant Growth of Prostate Cancer Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 1350-1362. <https://doi.org/10.1128/MCB.00102-15>
- [19] Harvey, K.F., Zhang, X. and Thomas, D.M. (2013) The Hippo Pathway and Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 246-257. <https://doi.org/10.1038/nrc3458>
- [20] Xia, Y., Chang, T., Wang, Y., *et al.* (2014) YAP Promotes Ovarian Cancer Cell Tumorigenesis and Is Indicative of a Poor Prognosis for Ovarian Cancer Patients. *PLoS One*, **9**, e91770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091770>
- [21] Gomez, M., Gomez, V. and Hergovich, A. (2014) The Hippo Pathway in Disease and Therapy: Cancer and Beyond. *Clinical and Translational Medicine*, **3**, 22. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-3-22>
- [22] Zhang, T., Zhang, J., You, X., *et al.* (2012) Hepatitis B Virus X Protein Modulates Oncogene Yes-Associated Protein by CREB to Promote Growth of Hepatoma Cells. *Hepatology*, **56**, 2051-2059. <https://doi.org/10.1002/hep.25899>
- [23] Liu, P., Zhang, H., Liang, X., *et al.* (2015) HBV preS2 Promotes the Expression of TAZ via miRNA-338-3p to Enhance the Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **6**, 29048-29059. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4804>

- 
- [24] Wang, Y., Fang, R., Cui, M., *et al.* (2017) The Oncoprotein HBXIP Up-Regulates YAP through Activation of Transcription Factor c-Myb to Promote Growth of Liver Cancer. *Cancer Letters*, **385**, 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.10.018>
- [25] He, J., Tang, F., Liu, L., *et al.* (2017) Positive Regulation of TAZ Expression by EBV-LMP1 Contributes to Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 52333-52344. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13775>
- [26] Garcia, G., Paul, S., Beshara, S., *et al.* (2020) Hippo Signaling Pathway Has a Critical Role in Zika Virus Replication and in the Pathogenesis of Neuroinflammation. *The American Journal of Pathology*, **190**, 844-861. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.12.005>
- [27] He, C., Mao, D., Hua, G., *et al.* (2015) The Hippo/YAP Pathway Interacts with EGFR Signaling and HPV Oncoproteins to Regulate Cervical Cancer Progression. *EMBO Molecular Medicine*, **7**, 1426-1449. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404976>
- [28] Strickland, S.W., Brimer, N., Lyons, C., *et al.* (2018) Human Papillomavirus E6 Interaction with Cellular PDZ Domain Proteins Modulates YAP Nuclear Localization. *Virology*, **516**, 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.003>
- [29] Liu, G., Yu, F.X., Kim, Y.C., *et al.* (2015) Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Promotes Tumorigenesis by Modulating the Hippo Pathway. *Oncogene*, **34**, 3536-3546. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.281>
- [30] Wang, S., Xie, F., Chu, F., *et al.* (2017) YAP Antagonizes Innate Antiviral Immunity and Is Targeted for Lysosomal Degradation through IKK $\epsilon$ -Mediated Phosphorylation. *Nature Immunology*, **18**, 733-743. <https://doi.org/10.1038/ni.3744>
- [31] Kim, N., Park, Y.Y., Joo, C.H. and Kim, H.S. (2018) Relief of YAP-Mediated Inhibition by IKK $\epsilon$  Promotes Innate Antiviral Immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 642-644. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.97>
- [32] White, S.M., Murakami, S. and Yi, C. (2019) The Complex Entanglement of Hippo-Yap/Taz Signaling in Tumor Immunity. *Oncogene*, **38**, 2899-2909. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0649-6>
- [33] Feng, J., Gou, J., Jia, J., Yi, T., Cui, T. and Li, Z. (2016) Verteporfin, a Suppressor of YAP-TEAD Complex, Presents Promising Antitumor Properties on Ovarian Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **9**, 5371-5381. <https://doi.org/10.2147/OTT.S109979>
- [34] Zhang, W., Gao, Y., Li, P., *et al.* (2014) VGLL4 Functions as a New Tumor Suppressor in Lung Cancer by Negatively Regulating the YAP-TEAD Transcriptional Complex. *Cell Research*, **24**, 331-343. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.10>