



2015年度浙江大学学术进展

生物体器官大小调控的分子机制

★★★★★

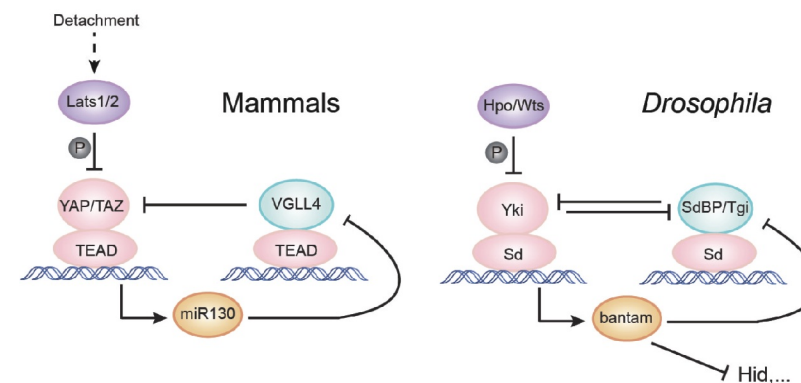
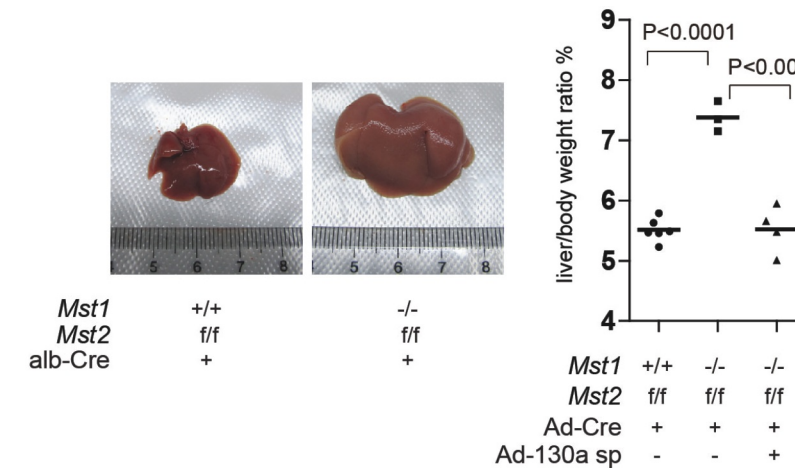
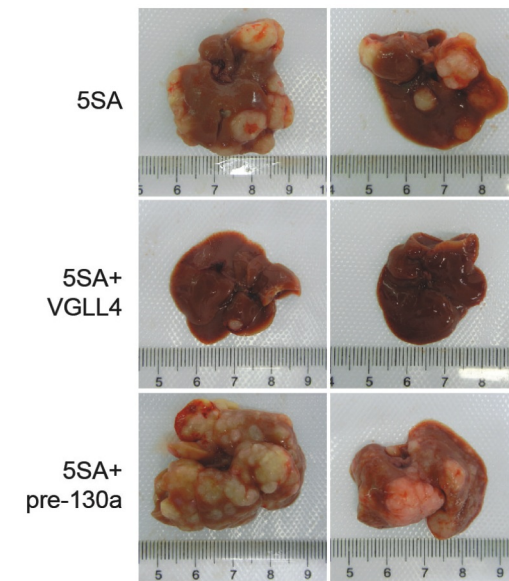
首次发现miR-130a作为效应分子介导Hippo通路异常引起的器官大小增大和癌症发生，揭示了Hippo信号通路正负反馈回路的重要作用。指出了针对小RNA的YAP抑制剂在抗癌应用中的前景。

项目负责人：赵斌

相对恒定的器官大小是多细胞生物最显著的特征之一，例如，小鼠的肝脏在部分切除后能自动再生到原来的大小。然而，人们对这一生物现象的具体分子机制知之甚少。最新研究发现，Hippo信号转导通路在器官大小调控、癌症发生、组织再生以及干细胞的功能上发挥重要作用。例如，组织特异性敲除或转基因表达该通路上的基因，可以造成小鼠肝脏大小剧烈变化。该通路的核心部分是一条由Mst1/2和Lats1/2蛋白激酶组成的激酶链。该激酶链磷酸化并抑制转录辅激活因子YAP和TAZ，从而调控基因表达发挥生物功能。但具体该通路是如何调控器官大小的分子机制还很不明确。本项目组致力于综合运用细胞生物学、生物化学及分子生物学方法研究器官大小发育的信号转导通路及其调控癌症发生的机制。



通过小RNA表达谱分析，我们课题组发现，在被YAP激活的一系列小RNA中，miR-130a的表现极为特别。以人类细胞和小鼠作为模型，使用基因敲除、蛋白含量检测等方式，我们发现，miR-130a不仅能被YAP激活，还能通过抑制其靶基因进一步提高YAP活性，形成一个



自我激活的正反馈机制。我们还发现，如果miR-130a的活性受到抑制，Hippo信号通路就无法再促进器官变大，说明这是一种强有力的调控机制。因此，“小”RNA不小，它在器官大小发育上发挥着重要作用。另一方面，我们还发现，miR-130a不仅能够促进器官变大，还能促进YAP诱发的肝癌。而抑制miR-130a则能够抑制YAP诱导的肿瘤生长。近年来，以小RNA反义核酸为基础的药物技术得到了长足发展，这项研究启示我们：YAP抑制剂——miR-130a反义核酸，可以作为新型的抗癌药物的研发方向。

有趣的是我们发现类似的调控机制，在果蝇中也存在。也就是说，这是一种进化保守现象。在果蝇中，执行与miR-130a类似功能的小RNA叫Bantam。两者的碱基序列大相径庭，但却执行着类似的功能，这也是“幕后推手”难以寻找的原因之一。

此外，我们首次发现Hippo信号通路在哺乳动物体内的负反馈调控机制。原癌基因YAP通过转录因子TEAD直接促进Lats及AMOTL2的表达，从而反过来抑制自身活性。此负反馈对于由YAP原癌基因引起的肿瘤具有明显抑制作用。

本项目系列研究发表在Cell Research杂志的两篇文章上，其中一篇为封面文章，并受到浙江日报、钱江晚报、新华网等媒体报道。