

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.004

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.004

YAP 对卵巢癌干细胞增殖的影响

许静, 郭哲, 王秋宇, 梁殿迅

(南阳市中心医院妇产科, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:** 探讨YAP基因在卵巢癌干细胞中的表达和作用。**方法:** 取对数期人卵巢细胞株OVCAR-3, 胰酶消化后制备单细胞悬液, 利用流式细胞术鉴定卵巢癌干细胞。将YAP 5个磷酸化位点突变(YAP-5SA)及C末端缺失(YAP-ΔC)载体构建在慢病毒载体上, 并且将YAP-5SA, YAP-ΔC载体的病毒转染卵巢癌干细胞, 筛选稳定转染的细胞进行MTT细胞增殖实验、平板克隆实验。取卵巢癌干细胞, YAP-5SA和YAP-ΔC稳定转染的卵巢癌干细胞, 接种在15只裸鼠中, 观察4周, 每周记录1次瘤体体积。**结果:** 分离制备的细胞接种在DMEM培养基中培养24 h后细胞数量开始增多, 生长5 d时不同细胞长满瓶底, 细胞成干细胞球形, 流式细胞仪测定该细胞CD44阳性率为99.8%, CD117为0.76%。YAP在卵巢癌干细胞高表达且YAP-5SA促进卵巢癌干细胞增殖和平板细胞克隆形成, YAP-ΔC抑制卵巢癌干细胞增殖和平板细胞克隆形成。YAP-ΔC稳转卵巢癌干细胞促进瘤体生长, YAP-ΔC抑制卵巢癌干细胞瘤体生长。**结论:** YAP-5SA促进卵巢干细胞增殖, 参与卵巢癌的发生、发展。

[关键词] 卵巢干细胞; 增殖; 克隆形成; YAP信号; 人卵巢细胞株OVCAR-3

Effect of YAP gene on proliferation of ovarian cancer stem cells

XU Jing, GUO Zhe, WANG Qiuyu, LIANG Dianxun

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyang City Center Hospital, Nanyang Henan 473000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the role of YAP in ovarian cancer stem cells and its influence on biologic function. **Methods:** A single cell suspension was prepared after digestion of pancreatic enzymes with OVCAR-3 cells. And then, the ovarian cancer stem cells were identified by flow cytometry. The YAP five phosphorylation site mutation (YAP-5SA) and C terminal deletion (YAP-ΔC) in the construction of vector lentiviral packaging vector, and the virus core particles transfected with YAP-5SA, YAP-ΔC vector in ovarian cancer stem cells, then the cell proliferation and stability were examined by MTT assay and colony-forming assay. The ovarian cancer stem cells, YAP-5SA and YAP-ΔC transfected ovarian cancer stem cells were inoculated in 15 the nude mice, the volume of tumors were measured for 4 weeks, once a week. **Results:** After the ovarian cancer stem cells inoculated in DMEM culture medium for 24 h, the number of cells

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-22

通信作者 (Corresponding author): 许静, Email: 3111685775@qq.com.

were increased, and 5 days the cells presenting stem cell globules and covering the bottom of the bottle. And the cells had 99.8% CD44 and 0.76% CD117 examined by flow cytometry. YAP level was higher in ovarian cancer stem cells than ovarian cancer cells. And YAP-5SA promoted stem cell proliferation and tablet cell cloning in ovarian cancer stem cells, however, YAP- Δ C showed the opposite phenomenon. YAP-5SA transfected ovarian cancer stem cells promoted the growth of the tumor, however, YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells suppressed the growth of the tumor. **Conclusion:** These results suggest that YAP contribute to the proliferation of ovarian stem cells and participate in the development and progression of ovarian cancer.

Keywords ovarian cancer stem cells; proliferation; colony-forming; YAP signaling; human ovarian cell line OVCAR-3

卵巢癌发病率在妇科恶性肿瘤中居第三位, 发病率逐年上升且呈年轻化趋势^[1], 卵巢癌患者经手术后序贯铂/紫杉醇化疗等综合治疗后, 复发率超过60.0%~70.0%, 患者5年存活率仅为25.0%~30.0%^[2]。因此, 如何采取有效措施抑制复发及转移是治疗卵巢癌的重要目标。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)在肿瘤的发生、发展中发挥了重要的作用^[3], 且临床上已经从胃癌、乳腺癌、胃癌等多种实体肿瘤中分离出CSC^[4-6]。Hippo-YAP信号通路与干细胞全能性维持、肿瘤发生及发展相关, 且YAP作为该信号通路中相对重要的核心转录共激活因子, 与多种实体肿瘤的发生、发展关系密切^[7]。研究^[7-8]发现YAP基因在乳腺癌、肝癌、肺癌等多种肿瘤中高表达。另有研究^[9]利用YAP转基因小鼠发现: YAP基因失活主要依赖于丝氨酸位点磷酸化实现, YAP基因中S127位点磷酸化能诱导YAP从胞核转为胞质, 造成YAP发生失活。但是, 目前临床上对于YAP信号通路更多的集中在肿瘤的形成机制, 而YAP基因在卵巢癌干细胞中的作用及机制研究较少。本研究以人卵巢细胞株OVCAR-3为研究对象, 探讨YAP基因在卵巢癌干细胞中的表达和作用。

1 材料与方法

1.1 材料

DMEM/F12培养基、胎牛血清(FBS)均购自美国Gibco公司; YAP抗体购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG购自江苏碧云天生物研究所; MTT购自美国Sigma公司; 倒置相差显微镜购自德国莱卡公司; 超净台工作台购自江苏苏净公司; 人卵巢细胞株OVCAR-3购自中科院上海细胞库; 孔径8 μ m transwell小室、6孔板、96孔板、24孔板均购自Coring公司; 流式细胞仪购自美国贝克曼公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞实验

1.2.1.1 卵巢细胞株 OVCAR3 培养

取卵巢细胞株OVCAR-3(北京北纳创联生物技术研究院BNCC细胞库)加入DMEM高糖培养液进行培养, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂培养箱中培养, 每2~3 d换液1次, 待细胞达80%融合后对细胞进行传代培养。

1.2.1.2 卵巢癌干细胞样细胞分选

取对数生长的卵巢癌细胞OVCAR-3, 弃去旧培养液, PBS冲洗2~3次, 利用0.25%的胰酶消化, 加入10.0%胎牛血清DMEM终止液, 1 000 r/min离心5 min, 去除上层清液, 取收集到的细胞沉淀, PBS冲洗后, 1 000 r/min离心5 min, 加入无血清干细胞培养液, 吹打后在40 μ m筛网过滤, 制备单细胞悬液。用含有0.2%B27, bFGF(20 ng/mL)和EGF(20 ng/mL)的无血清培养基在75 cm³超低黏附的培养瓶中培养细胞, 每2 d半量换液, 密切观察细胞的生长情况, 持续21 d。收集单细胞悬液, 分别加入FITC-CD44和PE-CD117抗体, 避光、室温孵育30 min, 加入100 μ L PBS 1 000 r/min离心5 min重悬细胞2次, 弃上清, 加入100 μ L PBS吹打均匀, 利用流式细胞仪检测并验证分离培养1, 3, 5, 7, 9, 21 d的卵巢癌干细胞样细胞。

1.2.1.3 慢病毒构建与细胞筛选

将YAP五个磷酸化位点突变(YAP-5SA)及C末端缺失(YAP- Δ C)载体构建在慢病毒包装载体上, 并且将克隆的YAP-5SA, YAP- Δ C慢病毒颗粒包装载体共转293T细胞, 转染48 h后5 000 r/min离心收集收集293T细胞上清液, 测定病毒滴度后转染卵巢癌干细胞, 选用Puromycin筛选2周。筛选稳定转染细胞后进行细胞增殖实验(MTT实验)、平板克隆实验、Western印迹检测和动物荷瘤鼠载体模型构建。

1.2.1.4 MTT实验

取对数生长的卵巢癌干细胞和转染后卵巢干细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后重悬, 调整细胞数量

为 2×10^6 个/mL, 将其接种在96孔板中(每孔体积200 μ L, 共8个复孔), 设置培养液作为对照孔, 将96孔板放置在37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 培养箱连续培养7 d, 每天取1块板, 每孔中加入20 μ L的MTT, 37 $^{\circ}$ C恒温箱中连续培养4 h后终止培养, 加入150 μ L二甲亚砜, 10 min振荡, 保证结晶物充分溶解, 在酶标仪490 nm下完成不同孔吸光度值(OD)测定。

1.2.1.5 平板克隆实验

取对数生长的卵巢癌干细胞及转染后卵巢干细胞, 制备单细胞悬液, 接种在6孔板中(每孔细胞数20个), 十字形轻轻摇动培养板, 保证细胞分散、均匀, 加入完全培养液, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 培养箱中连续培养2周, 肉眼可见细胞克隆后终止培养, PBS清洗2次, 常温下干燥, 利用甲醛固定15 min, 去除甲醛用GIMSA染色液染色5 min, 倒置显微镜下计数细胞的克隆数(50个细胞为1个克隆)。

1.2.1.6 Western 印迹

取对数生长的卵巢癌干细胞及稳定转染后卵巢干细胞, 采用BCA法蛋白定量后。每孔上样60 μ g行SDS-PAGE。电泳结束后, 将蛋白电转至PVDF膜, 5%脱脂奶粉封闭1 h, 加入YAP抗体(1:2 000)室温孵育2 h, TBST洗3次, 再加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG二抗室温孵育45 min, TBST洗涤3次, 暗室中显影。采用Image J软件进行蛋白半定量分析。

1.2.2 动物实验

4~6周龄裸鼠15只, SPF级, 雌性, 体重24.5~32.1(28.05 \pm 4.76) g, 所选动物均由医学动物实验中心提供(许可证号: SCXK 20090002)。裸鼠饲养、处理符合《关于善待实验动物的指导意见》相关规则, 饲养时控制实验室恒温(20 \pm 2) $^{\circ}$ C, 恒湿50%~60%, 试验均通过医院动物委员会批准同意。15只裸鼠随机分为3组, 每组5只。卵巢癌干细胞组每只接种 5×10^6 个卵巢癌干细胞; YAP-5SA稳定转染后卵巢癌干细胞组每只接种 5×10^6 个YAP-5SA稳定转染后卵巢癌干细胞; YAP- Δ C稳定转染后卵巢癌干细胞组每只接种 5×10^6 个YAP- Δ C稳定转染后卵巢癌干细胞。裸鼠均按照相同的条件饲养, 每周定期观察并记录裸鼠皮下肿瘤生长情况, 连续观察4周, 每周记录1次瘤体体积。瘤体体积(V)=长 \times 宽 \times 高 $\times \pi/6$ 。

1.2.3 观察指标

1) 卵巢癌干细胞样细胞培养及形态。取分离、制备的卵巢癌干细胞样细胞, 计数后在倒置显微镜下观察细胞的形态。2) 转染后卵巢癌干细胞鉴定。利用流式细胞仪测定转染后卵巢癌干

细胞, 干细胞标志物包括CD44和CD117。3) YAP基因水平。观察卵巢癌细胞、卵巢癌干细胞及YAP-5SA, YAP- Δ C稳定转染后卵巢癌干细胞YAP基因水平。4) 细胞增殖。观察卵巢癌干细胞和YAP-5SA, YAP- Δ C稳定转染后卵巢癌干细胞细胞增殖实验结果。5) 平板克隆结果。观察卵巢癌干细胞和YAP-5SA, YAP- Δ C稳定转染后平板克隆实验结果。6) 瘤体体积。不同时间点瘤体体积比较。

1.3 统计学处理

采用SPSS18.0软件处理, 所有试验结果采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用方差分析, 各组均数间的两两比较用Bonferroni校正的 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析

本组纳入的15只裸鼠全部进入结果分析数量, 中途无脱落。

2.2 卵巢癌干细胞样细胞培养及形态

分离制备的卵巢癌干细胞样细胞接种在DMEM培养基中培养24 h后细胞数量开始增多, 生长5 d时呈现典型的干细胞球(图1)。

2.3 卵巢癌干细胞鉴定

卵巢癌干细胞常用标志物包括CD44和CD117。流式细胞仪测定结果表明: 卵巢癌干细胞样细胞培养后1, 3, 5, 7, 9, 21 d的CD44阳性率分别74.3%, 81.2%, 87.4%, 89.2%, 91.6%, 99.8%; CD117阳性率分别为21.2%, 15.3%, 12.2%, 8.9%, 5.4%, 0.76%。由此可得出培养后21 d细胞为卵巢癌干细胞。

2.4 卵巢癌细胞、卵巢癌干细胞及转染后卵巢癌干细胞 YAP 水平比较

卵巢癌干细胞中YAP水平高于卵巢癌细胞中YAP水平($P < 0.05$); YAP-5SA稳定转染卵巢癌干细胞中YAP水平高于卵巢癌干细胞中YAP水平($P < 0.05$); YAP- Δ C稳定转染卵巢癌干细胞中YAP水平低于卵巢癌干细胞中YAP水平($P < 0.05$, 图2)。

2.5 卵巢癌干细胞及转染后卵巢癌干细胞细胞增殖比较

转染后卵巢癌干细胞及卵巢癌干细胞第1天

细胞增殖OD值比较差异无统计学意义($P>0.05$); YAP-SSA稳定转染卵巢癌干细胞第3, 5天及培养后7 d细胞增殖OD值大于卵巢癌干细胞细胞增殖OD值, YAP- ΔC 稳定转染卵巢癌干细胞第3, 5天及培养后7 d细胞增殖OD值小于卵巢癌干细胞细胞增殖OD值($P<0.05$, 图3)。

2.6 卵巢癌干细胞及转染后卵巢干细胞平克隆实验比较

卵巢癌干细胞及转染后卵巢癌干细胞均能完成平克隆实验。YAP-SSA稳定转染后卵巢癌干细胞平克隆后染色面积明显大于卵巢癌干细胞, YAP-

ΔC 稳定转染后卵巢癌干细胞平板克隆后染色面积明显小于卵巢癌干细胞(均 $P<0.05$, 图4)。

2.7 观察组与对照组治疗后不同时间点瘤体体积比较

第1周各组瘤体体积比较差异无统计学意义($P>0.05$); 从第2周开始, YAP-SSA稳定转染卵巢癌干细胞荷瘤鼠瘤体体积明显大于卵巢癌干细胞荷瘤鼠瘤体体积; 从第4周开始, YAP- ΔC 稳定转染卵巢癌干细胞荷瘤鼠荷瘤鼠瘤体体积明显小于卵巢癌干细胞荷瘤鼠瘤体体积(均 $P<0.05$, 图5)。

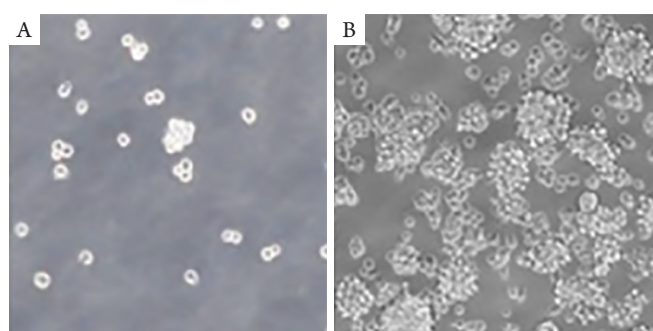


图1 卵巢癌干细胞样细胞形态($\times 200$)

Figure 1 Morphology of stem cell like cells of ovarian cancer ($\times 200$)

(A) 卵巢癌干细胞样细胞培养24 h形态; (B) 卵巢癌干细胞样细胞培养5 d形态。

(A) Morphology of stem cell like cells of ovarian cancer after cultured 24 h; (B) Morphology of stem cell like cells of ovarian cancer after cultured 5 d.

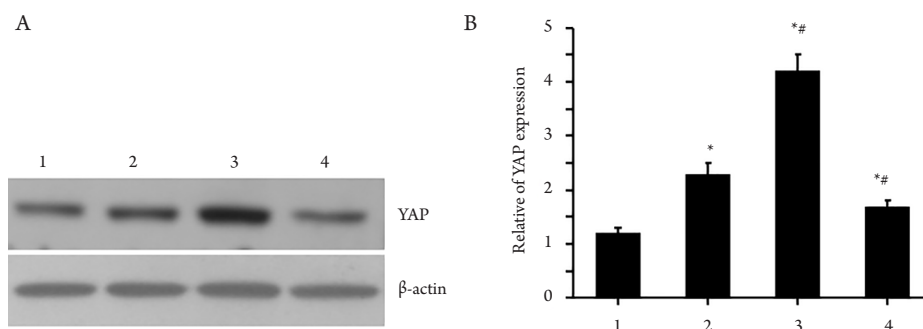


图2 卵巢癌细胞、卵巢癌干细胞及转染后卵巢癌干细胞YAP蛋白表达水平比较($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 2 YAP levels of ovarian cancer cells, ovarian cancer stem cells and YAP-SSA, YAP- ΔC transfected ovarian cancer stem cells ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

(A) YAP表达的Western印迹图片; (B) YAP表达的统计数据。1: 卵巢癌细胞; 2: 卵巢癌干细胞; 3: YAP-SSA稳转卵巢癌干细胞;

4: YAP- ΔC 稳转卵巢癌干细胞。* $P<0.05$ vs group 1; * $P<0.05$ vs group 2.

(A) Representative Western blot images of YAP expression; (B) statistical analysis of YAP expression. 1: ovarian cancer cells; 2: ovarian cancer stem cells; 3:

YAP-SSA transfected ovarian cancer stem cells; 4: YAP- ΔC transfected ovarian cancer stem cells. * $P<0.05$ vs group 1; * $P<0.05$ vs group 2.

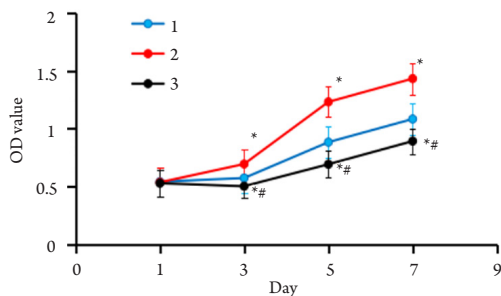


图3 卵巢癌干细胞和转染后卵巢癌干细胞细胞增殖OD值比较($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 3 OD value of cell proliferation in ovarian cancer stem cells and YAP-5SA, YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

1: 卵巢癌干细胞; 2: YAP-5SA稳转卵巢癌干细胞; 3: YAP- Δ C稳转卵巢癌干细胞。与1相比, $*P<0.05$; 与2相比, $^{\#}P<0.05$ 。

1: ovarian cancer stem cells; 2: YAP-5SA transfected ovarian cancer stem cells; 3: YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells. $*P<0.05$ vs group 1; $^{\#}P<0.05$ vs group 2.

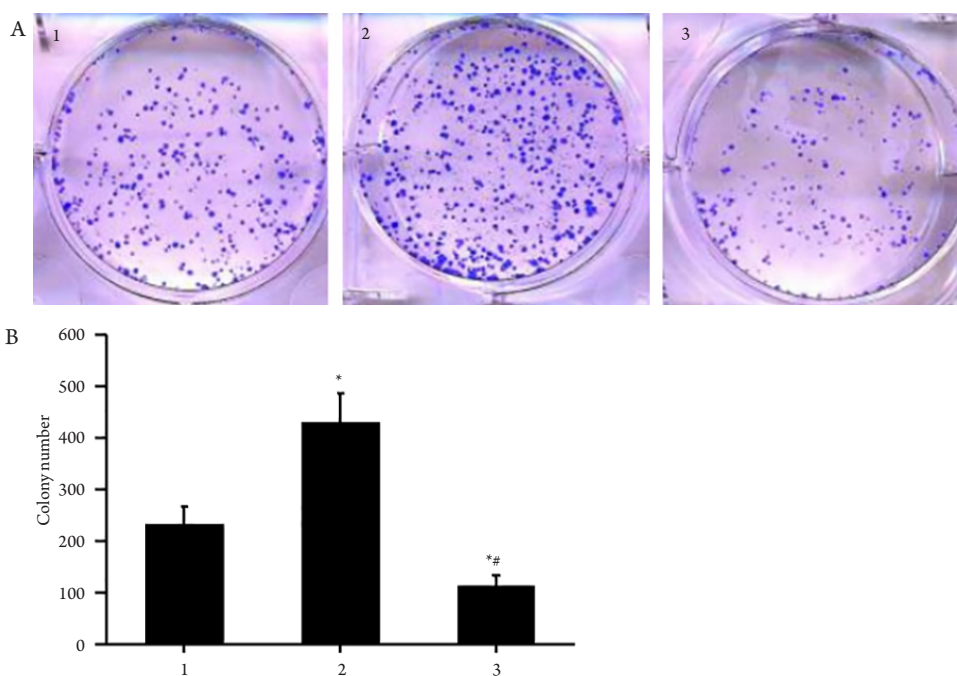


图4 卵巢癌干细胞和转染后卵巢干细胞平板克隆实验结果比较($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 4 Colony number of ovarian cancer stem cells and transfected ovarian stem cells ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

(A)细胞平板克隆图片($\times 200$); (B)细胞平板克隆统计数据。1: 卵巢癌干细胞; 2: YAP-5SA稳转卵巢癌干细胞; 3: YAP- Δ C稳转卵巢癌干细胞。与1相比, $*P<0.05$; 与2相比, $^{\#}P<0.05$ 。

(A) Representative images of plate clone formation ($\times 200$); (B) statistical analysis of plate clone formation. 1: ovarian cancer stem cells; 2: YAP-5SA transfected ovarian cancer stem cells; 3: YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells. $*P<0.05$ vs group 1; $^{\#}P<0.05$ vs group 2.

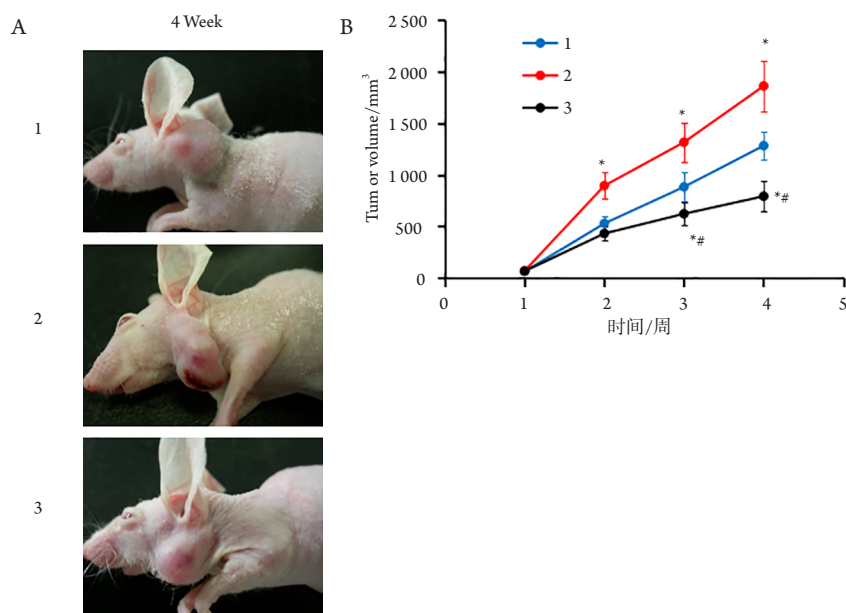


图5 各组处理后不同时间点瘤体体积比较($n=5, \bar{x} \pm s$)

Figure 5 Tumor volume in different groups at different time after treatment ($n=5, \bar{x} \pm s$)

(A)4周后各组荷瘤鼠瘤体图片；(B)各组处理后不同时间点瘤体体积统计数据。1：卵巢癌干细胞荷瘤鼠组；2：YAP-SSA稳转卵巢癌干细胞荷瘤鼠组；3：YAP- Δ C稳转卵巢癌干细胞荷瘤鼠组。与1相比，* $P<0.05$ ；与2相比，* $P<0.05$ 。

(A) Representative images of tumors on week 4 in ovarian cancer stem cells, YAP-SSA transfected ovarian cancer stem cells and YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells group; (B) statistical analysis of tumor volume. 1: ovarian cancer stem cells; 2: YAP-SSA transfected ovarian cancer stem cells; 3: YAP- Δ C transfected ovarian cancer stem cells. * $P<0.05$ vs group 1; # $P<0.05$ vs group 2.

3 讨论

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一，具有高发病率、高病死率、低治愈率和易扩散等特点^[1]。最近研究^[10]发现卵巢癌干细胞在卵巢癌发生和进展中起重要作用，因此，本研究中以人卵巢细胞株OVCAR-3为实验对象，分离制备的卵巢癌干细胞样细胞接种成干细胞球形生长，行干细胞标志物鉴定发现，分离21 d的卵巢癌干细胞CD44阳性率为99.8%，CD117阳性率为0.76%。

Hippo-YAP信号通路是一条与器官大小维持、干细胞全能性维持有关的信号通路，在肿瘤的发生、发展中发挥了重要的作用^[7]。而YAP作为该信号通路中最为重要的核心转录共激活因子，直接参与人类肿瘤的发生、发展，并且YAP在乳腺癌、肝癌、肺癌等多种实体肿瘤中高表达^[7-8]。本研究中发现：相比卵巢癌细胞，YAP在卵巢癌干细胞表达更高。本研究进一步构建的持续激活型YAP的YAP-SSA稳定转染卵巢癌干细胞(YAP-SSA，由5个LATS抑制性磷酸化位点被突变而导致持续激活)

和持续抑制型YAP的YAP- Δ C稳定转染卵巢癌干细胞(YAP-SSA Δ C，C末端缺失，与内源性YAP竞争结合TEAD，但不能激活转录，从而抑制了YAP活性)，发现YAP-SSA稳定转染卵巢癌干细胞YAP表达高于卵巢癌干细胞；YAP- Δ C稳定转染卵巢癌干细胞YAP表达低于卵巢癌干细胞。进一步MTT和平板克隆实验验证，YAP-SSA稳定转染卵巢癌干细胞增殖和克隆数均高于卵巢癌干细胞；YAP- Δ C稳定转染卵巢癌干细胞增殖和克隆数均低于卵巢癌干细胞。有研究^[11]发现：YAP主要通过结合TEAD活化转录，维持和调控干细胞干性。由此推测：YAP主要和TEAD结合影响卵巢癌干细胞增殖和细胞克隆形成，抑制YAP后，卵巢癌干细胞增殖和细胞克隆形成降低，YAP过表达后有助于卵巢癌干细胞的增殖和克隆。本研究在动物荷瘤鼠移植模型中同样发现YAP促进瘤体生长。

综上所述，本研究发现YAP通过结合核内转录因子TEAD维持卵巢癌干细胞增殖和克隆，影响卵巢癌的发生、发展。YAP有望作为临床上卵巢癌治疗的一个新的靶点。

参考文献

1. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1093.
2. Yang L, Zhang B, Xing G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186725.
3. Sears S, Singh S, Shojaei H, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for salvage therapy for relapsed malignant mixed ovarian germ cell tumor: A case report[J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 22: 72-74.
4. GrisCELLI F, Oudrhiri N, Feraud O, et al. Generation of induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a patient with triple negative breast cancer with hereditary exon 17 deletion of BRCA1 gene[J]. Stem Cell Res, 2017, 24: 135-138.
5. Li L, Wei X, Wu B, et al. siRNA-mediated knockdown of ID1 disrupts Nanog- and Oct-4-mediated cancer stem cell-likeness and resistance to chemotherapy in gastric cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3014-3024.
6. Chang B, Park MJ, Choi SI, et al. NANOG as an adverse predictive marker in advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 4625-4633.
7. Uddin MH, Song YS. Abstract 2511: Association of ALDH1A1 with cisplatin resistance via modulation of NEK-2 in ovarian cancer stem-like cells[J]. Cancer Research, 2016, 76(14 Supplement): 2511.
8. Pan Z, Tian Y, Zhang B, et al. YAP signaling in gastric cancer-derived mesenchymal stem cells is critical for its promoting role in cancer progression[J]. Int J Oncol, 2017, 51(4): 1055-1066.
9. Mello SS, Valente LJ, Raj N, et al. A p53 super-tumor suppressor reveals a tumor suppressive p53-Ptpn14-Yap axis in pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 460-473.
10. Tang S, Xiang T, Huang S, et al. Ovarian cancer stem-like cells differentiate into endothelial cells and participate in tumor angiogenesis through autocrine CCL5 signaling[J]. Cancer Lett, 2016, 376(1): 137-147.
11. Kaan HY, Chan SW, Tan SK, et al. Crystal structure of TAZ-TEAD complex reveals a distinct interaction mode from that of YAP-TEAD complex[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2035.

本文引用: 许静, 郭哲, 王秋宇, 梁殿迅. YAP对卵巢癌干细胞增殖的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2536-2542. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.004

Cite this article as: XU Jing, GUO Zhe, WANG Qiuyu, LIANG Dianxun. Effect of YAP gene on proliferation of ovarian cancer stem cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2536-2542. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.004