

线粒体质量控制失调与恶性肿瘤发生和发展相关性的研究进展*

刘 瑶^{1)**} 贺兴波^{1)**} 郑弘毅²⁾ 黄才斌^{1)***}

(¹⁾ 赣南医学院第一附属医院, 赣州 341000; (²⁾ 赣南医学院, 赣州 341000)

摘要 线粒体活性氧增多、线粒体 DNA 突变和拷贝数改变、Ca²⁺ 超载、凋亡异常等功能障碍与肿瘤发生、生长、侵袭、转移密切相关。随着研究的逐渐深入, 人们认识到线粒体是个动态的细胞器, 在生理、病理因素刺激下, 经线粒体融合 / 分裂、线粒体自噬、线粒体生物合成以及线粒体分子伴侣和线粒体未折叠蛋白反应的协同调控, 在细胞器和分子水平达到对线粒体及其蛋白质的质量控制, 限制和延缓功能受损线粒体的积累和过度增多, 维持线粒体数量、形态、功能和蛋白质量的动态平衡, 保证细胞正常生命活动的进行, 使其更好地适应环境。若线粒体及其蛋白的稳态调节能力下降或失衡, 会导致受损线粒体的积累并引发细胞内环境的紊乱, 影响线粒体功能的正常发挥, 从而诱导正常细胞的恶性转化。

关键词 线粒体生物合成, 线粒体自噬, 线粒体分裂 / 融合, 线粒体分子伴侣, 线粒体未折叠蛋白反应, 线粒体质量控制, 肿瘤发生, 肿瘤进展

学科分类号 R73, Q2

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0259

线粒体(mitochondrion)最主要的生理功能是通过氧化磷酸化为细胞正常分化、增殖等过程提供能量。除此以外, 线粒体还通过调节氧化还原、氨基酸与脂肪代谢、活性氧生成、胞内钙离子稳态和线粒体通透性转换孔(mPTP), 承担细胞物质代谢、分裂、分化、凋亡等重要生物学功能, 以维持内环境稳态^[1]。线粒体功能障碍(能量代谢重编程、活性氧增多、线粒体 DNA 突变和拷贝数改变、Ca²⁺ 超载、凋亡异常)与肿瘤发生、生长、侵袭、转移密切相关^[2]。

随着研究的逐渐深入, 人们认识到线粒体是个动态的细胞器, 在发育、运动、饥饿、炎症、缺氧、能量限制等刺激下, 经线粒体融合 / 分裂、线粒体自噬、线粒体生物合成的协同调控(图 1)^[3], 通过自身完成特定的分布、改造、合成和释放、胞内信号传导等生理过程, 形成一个高度动态的可塑性网络, 限制和延缓功能受损线粒体的积累, 维持线粒体数量、形态和功能的动态平衡, 保证细胞正常生命活动的进行, 这一过程称之为在细胞器水平通过调节线粒体稳态(mitochondrial homeostasis)

达到对线粒体的质量控制(mitochondrial quality control)^[4-5]。

线粒体虽拥有自身 DNA(mtDNA), 但只有约 1% 的线粒体蛋白质(含 13 个蛋白质编码区域, 即细胞色素 b、细胞色素氧化酶的 3 个亚基、ATP 酶的 2 个亚基以及 NADH 脱氢酶 7 个亚基的编码序列)由 mtDNA 编码并在线粒体核糖体内合成, 而其余 99% 的线粒体蛋白质组则由细胞核 DNA(nDNA) 编码。线粒体要准确地行使一系列生物学功能, 还必须依赖由线粒体分子伴侣和线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein response, mtUPR)、蛋白酶等介导的对线粒体蛋白质正确地

* 国家自然科学基金 (81660406), 江西省卫计委科技计划 (20161096), 赣州市指导性科技计划 (社会发展) 项目 (GZ2015ZSF072) 和赣南医学院校级课题 (ZD201601) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 0797-8283903, E-mail: hcbgm@163.com

收稿日期: 2017-10-29, 接受日期: 2018-02-26

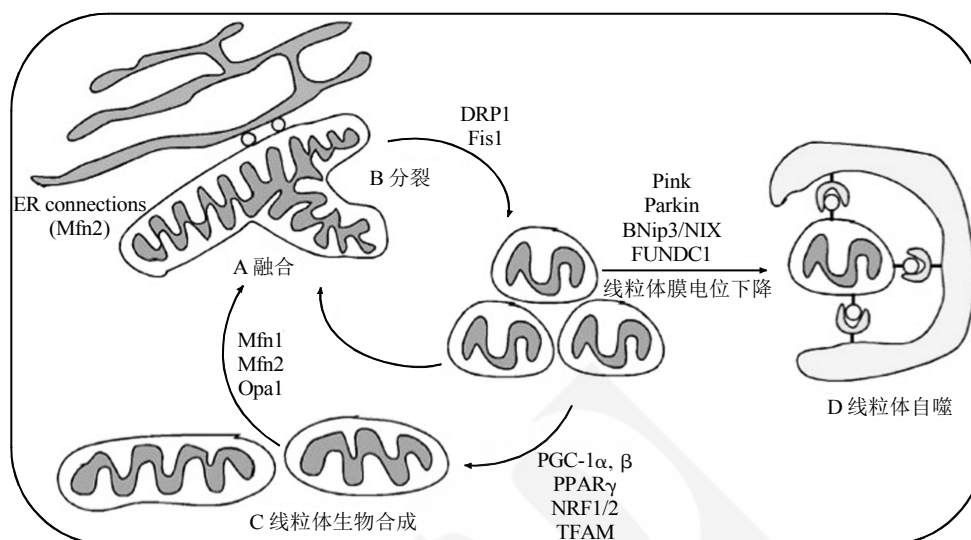


Fig. 1 The regulation of organelle quality control

图1 细胞器水平质量控制的调控

合成、折叠、运输、分解和组装，以构成一套严格的蛋白质质量控制系统，维持线粒体蛋白质组的动态平衡(protein homeostasis, proteostasis)，这一过程称之为在分子水平达到对线粒体蛋白的质量控制^[6]。

若线粒体及其蛋白质稳态调节能力下降或失衡，会导致功能受损线粒体的积累并引发细胞内环境的紊乱，影响线粒体功能的正常发挥，从而诱导正常细胞的恶性转化。本文主要从细胞器水平的线粒体质量控制和分子水平的线粒体蛋白质质量控制两方面阐述线粒体及其蛋白质稳态调节失衡与肿瘤发病的相关性。

1 细胞器水平的质量控制

1.1 线粒体生物合成

线粒体生物合成(mitochondrial biogenesis)是细胞在压力应激环境刺激下，新生线粒体形成以维持及恢复线粒体结构、数量与功能的一个动态过程^[5]。该过程需要 nDNA 编码蛋白的合成输入、mtDNA 复制和线粒体融合/分裂的协调发生^[7]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 辅助激活因子 1 α (PGC-1 α) 隶属于 PGC-1 家族，是线粒体生物合成最重要的调节因子和转录辅激活因子^[8]，其他成员包括 PGC-1 β 和 PGC-1 相关性辅助活化因子

(PGC-1-related coactivator, PRC)。PGC-1 β 在调节脂类代谢及脂肪细胞分化方面具有独特的功能，PRC 则在调节线粒体生物合成及细胞增殖中起到一定的作用^[9]。

在原癌基因(c-Myc)激活/抑癌基因(p53)失活等遗传事件的始动下^[10]，线粒体首先感知到细胞营养供给的受限或能量平衡的破坏并释放损伤信号，后者通过 PPARs 不同亚型、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和转录因子 yin yang 1 (YY1) 等诱导 PGC-1 α 的转录激活^[9, 11]。除此以外，能量感受器 AMPK、p38MAPK 介导的磷酸化修饰和 NAD⁺ 依赖的 SIRT1 介导的去乙酰化修饰也能在转录后水平影响 PGC-1 α 的亚细胞定位并正调控其活性^[12-13]。PGC-1 α 的负调控因素包括：RIP140、160MYP 和 ZNF746 可抑制 PGC-1 α 表达，p53 通过调节端粒障碍抑制 PGC-1 α 表达；苏氨酸激酶(AKT)细胞信号通路、GCN5 介导的乙酰化修饰可抑制 PGC-1 α 活性^[14]。经磷酸化/去乙酰化修饰被激活的 PGC-1 α 转位至胞核与细胞核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor-1/2, NRF-1/2) 结合后，转录激活线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 和细胞核编码线粒体基因的表达，调控 mtDNA 的复制和 mtDNA 编码基因的转录，维持细胞内正常线粒体的数量并增强线粒体呼吸链氧化磷酸化功能^[11]。除

此外, PGC-1 α 还可与 PPAR γ 、肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF-4 α)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptors, GR)、甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) 和血管内皮生长因子 (vascularendothelial growth factor, VEGF) 等结合^[15], 调节靶基因表达并调控脂肪组织或骨骼肌适应性产热、肝脏糖异生和脂肪酸氧化、胰腺 β 细胞功能和胰岛素分泌、参与骨骼肌纤维类型转换和葡萄糖代谢、调节神经元抗氧化基因的表达及诱导血管生成, 参与肿瘤发生、发展、远处转移和多药耐药等。

1.2 线粒体自噬

因 mtDNA 缺乏组蛋白的保护且修复机制不健全, 易受外源或自身代谢产生的自由基的攻击而发生去极化损伤。线粒体自噬 (mitophagy) 是在 mitophagy 相关蛋白质作用下, 早期自噬体包裹受损线粒体, 形成线粒体自噬体, 再与溶酶体融合形成线粒体自噬溶酶体, 最终选择性清除去极化损伤线粒体的一种特异性自噬现象^[16]。Mitophagy 对于保持线粒体数量和质量的稳定, 维持细胞正常结构、生长和代谢具有非常重要的意义^[17]。

Mitophagy 相关蛋白可分为 E3 泛素连接酶 Parkin 依赖型和非 Parkin 依赖型, 其中需 PINK1 (PTEN induced putative protein 1) 参与的 Parkin 依赖型线粒体自噬目前研究的最为深入^[17]。当线粒体具有正常膜电位时, 定位于线粒体外膜 (OMM) 的 PINK1 通过 Translocase of the Outer Membrane/Translocase of the Inner Membrane (TOM/TIM) 复合物以电压依赖的方式输入线粒体内膜 (IMM), 并被蛋白水解酶 PARL 迅速降解。在线粒体受损发生去极化改变时, 定位于 OMM 的全长 PINK1 通过其丝/苏氨酸激酶活性募集胞浆 Parkin 转位至 OMM, 同时磷酸化修饰 Parkin 65 位丝氨酸并激活 Parkin 的 E3 泛素连接酶活性, 将线粒体上电压依赖型阴离子通道 1 (voltage dependent anion channels 1, VDAC1)、胞质动力相关蛋白 1 (dynamin related protein 1, DRP1) 进行泛素化修饰, p62 通过与泛素化蛋白和自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3) 结合形成自噬体, 介导受损线粒体的清除^[18]。除此以外, 具有 E3 泛素连接酶功能的 Parkin 和具有去泛素化酶功能的 USP30 能够平衡调节 mitophagy 过程。过表达 USP30 通过拮抗

Parkin 介导的线粒体蛋白的多聚泛素化修饰 (lys6-和 lys-11), 抵消泛素链形成过程, 负向调控 mitophagy 的发生^[19]。Durcan 等^[20]的研究却证明: 当线粒体去极化时, USP8 可以去除 Parkin 上的 K6 泛素结合物, 从而活化了 Parkin 并促进了其转位及随后 mitophagy 的发生, 即去泛素化酶 USP8 通过引起 Parkin 的去泛素化正向调控了 mitophagy 的发生。

非 Parkin 依赖型线粒体自噬相关蛋白包括受缺氧诱导因子 1 α 调控的 BNIP3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3)/NIX^[7] 和 FUNDC1 (FUN14 domain-containing protein 1)^[21]。BNIP3 通过与 Beclin-1 竞争结合 Bcl-2/Bcl-XL, 使 Beclin-1 与 Bcl-2/Bcl-XL 解离, 并将 Beclin-1 结合到线粒体上、募集 LC3 和 γ -氨基丁酸受体相关蛋白 (gamma-amino butyric acid receptor associated protein, GABARAP) 至线粒体, 激活 mitophagy^[17]。FUNDC1 是一个 OMM 上的 3 次跨膜蛋白, 在其面向胞浆的 N 端具有典型的与 LC3 相互作用的模序 YxxL (LC3-interacting region, LIR)。研究表明: FUNDC1 的磷酸化位点决定着 mitophagy 的不同去路。正常情况下, 稳定存在于 OMM 的 FUNDC1 被丝/苏氨酸蛋白激酶 CK2 (casein kinase 2) 磷酸化修饰第 13 位丝氨酸 (Ser13)、被酪氨酸蛋白激酶 Src 磷酸化修饰第 18 位酪氨酸 (Tyr18), 抑制其与 LC3 的相互作用以保证细胞有适当数量的线粒体^[22]。在缺氧等信号刺激下, CK2 及 Src 与 FUNDC1 的结合能力减弱, 同时线粒体磷酸酶 PGAM5 与 FUNDC1 的相互作用增强, 促进 FUNDC1 Ser13 和 Tyr18 去磷酸化并通过 LIR 增强与 LC3 的相互作用, 募集自噬膜包裹线粒体, 促进 mitophagy 发生^[21]。但 Wu 等^[23]的研究发现: 在缺氧或线粒体解偶联剂 FCCP 的刺激下, 丝/苏氨酸蛋白激酶 ULK1 (UNC-51 like kinase1) 表达增加后转位到功能失调的线粒体中, 磷酸化修饰 FUNDC1 第 17 位丝氨酸 (Ser17), 促进其与 LC3 的结合, 从而诱发 mitophagy。由此可见, FUNDC1 的不同磷酸化位点其功能截然不同, 且低氧诱导的 mitophagy 通路效应是多条途径共同作用的结果, FUNDC1 调控 mitophagy 的分子机制有待进一步探索和证实。

1.3 线粒体动力学-融合/分裂

如前所述, 细胞内的线粒体并非始终处于静止状态, 而是在应激状态 (运动、饥饿、缺氧、热量限制等) 下不断进行“融合-分裂”的动态变化,

称为线粒体动力学(mitochondrial dynamics). 线粒体融合可使正常线粒体与损伤线粒体内容物混合, 替换线粒体内已经损伤的物质, 有利于各组分间物质均匀流通、能量传递, 对细胞起一定的保护作用^[24]. 线粒体分裂则会产生一个功能正常的线粒体和一个膜电位更低的线粒体, 前者更易与其他线粒体发生融合回归线粒体网络, 而后者很可能成为 mitophagy 的对象^[25]. 线粒体的融合 / 分裂与细胞的代谢、增殖、凋亡等各种生物学功能密切相关, 线粒体动力学失调可以导致神经降解性疾病、肥胖、糖尿病和癌症等疾病的产生^[26].

线粒体外膜和内膜的融合(fusion)是 2 个独立的事件, 线粒体融合蛋白(mitofusin, Mfn)1 和 2 介导线粒体外膜的融合, 其中人 Mfn2 是由 757 个氨基酸残基组成, 2 次跨于线粒体外膜的高度保守 GTP 酶, 沿线粒体呈网状结构分散分布. Mfn2 除了参与线粒体融合外, 还被证实介导内质网形态的调节、线粒体与内质网之间的偶联, 以及调控内质网应激状态下的未折叠蛋白反应^[27]. 视神经萎缩相关蛋白 1(optic atrophy 1, Opa 1)是线粒体内膜重构的决定性因子之一, 参与线粒体内膜融合与嵴形态的维持. 线粒体的融合还与 ATP 的增多呈正相关, 细胞氧化磷酸化受损、mtDNA 缺失、活性氧增多都会抑制融合反应^[28].

亲代线粒体分割成 2 个子代线粒体的过程称为分裂(fission), 主要由 DRP1 和均匀定位于线粒体外膜的分裂相关蛋白(fission 1, Fis 1)介导^[29]. 正常时 DRP1 大部分分布于胞浆内, 分裂时在 Fis 1 蛋白胞浆 N 端 34 氨基酸多肽重复(tetratricopeptide repeat, TPR)结构的招募下转位至线粒体外膜, 并且富集于线粒体潜在的分裂位点, 这个过程被认为是线粒体分裂的必备起始步骤. DRP1 可以通过磷酸化、S-亚硝基化、泛素化、o-GlcNAc 糖基化等来调节线粒体的分裂过程. 如钙离子介导 DRP1 Ser673 去磷酸化, 使 DRP1 从胞浆转移到线粒体外膜与 Fis 1 结合, 随后 DRP1 发生寡聚化并呈环状螺旋围绕在分裂位点周围, 水解 GTP 释放能量, 收缩微管环而切断线粒体, 导致线粒体发生收缩和片段化^[30].

2 细胞器水平的线粒体质量控制失调与肿瘤发病相关性研究

2.1 线粒体生物合成在肿瘤发病中的作用

在不同类型肿瘤的发生过程中, 线粒体生物合

成扮演着完全不同的角色. 肺癌中 PGC-1 α 和 TFAM 表达下调^[11], 且上调 PGC-1 α 和 TFAM 表达后, 宫颈癌、骨肉瘤细胞中 mtDNA 相对含量和线粒体体积密度增加, 细胞体外增殖和侵袭能力减弱^[31]. 但更多研究表明: PGC-1 α 通过调控不同转录因子的活性, 影响氧化、合成、分解代谢和生物大分子的合成, 平衡能量供应, 参与肿瘤发病.

a. 在子宫内膜癌和皮肤原位鳞状细胞癌等其他类型肿瘤中, 线粒体生物合成激活的程度和肿瘤的生长速度呈正相关^[32]. b. PGC-1 α 能够与肿瘤中脂肪生成的重要转录因子——固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding proteins-1, SREBP-1) 结合, 促进肿瘤细胞中脂肪的合成, 后者是形成肿瘤细胞膜必需的原料之一, 也是促进肿瘤生长和增殖相关信号转导的重要载体^[15]. c. PGC-1 α 还能上调葡萄糖转运体 4 (glucosetransporter 4, GLUT4) 的表达, 影响糖代谢, 促进多发性骨髓瘤细胞的增殖^[15]. d. PGC-1 α 通过与视黄醇 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR- α)、肝受体同系物 1 (liver receptor homolog 1, LRH1) 和 ERR- β 结合, 促进乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的转录, 在 Huh7 肝癌细胞中, PGC-1 α 主要与 ERR- β / γ 结合, 促进 HBV 的复制^[15]. e. 我们前期研究发现: 缺氧环境下, 由胞核转位至胞浆的高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 通过和受体 Toll-like receptor 9 (TLR9) 结合, 使 p38 表达增加并介导 PGC-1 α 的磷酸化修饰和转录激活, 促进线粒体生物合成的发生, 产生更多 ATP, 使肝癌细胞在低氧的应激微环境中得以无限增殖、浸润和转移^[33].

在针对同一类型肿瘤的研究中, 不同实验室的结果也不尽相同: a. 在 ERBB2 阳性乳腺癌细胞中, PGC-1 α /ERR α 复合物直接调控谷氨酰胺代谢酶(谷氨酰胺酶和谷丙转氨酶)的活性, 增强谷氨酰胺的摄入并转化为 α 酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG), 进入三羧酸循环, 诱导其参与脂肪酸的从头合成, 使肿瘤细胞通过代谢重编程获得更多能量, 供其快速增殖, 在营养成分匮乏的微环境下, 上调 PGC-1 α 或激活 ERR α 均可促进乳腺癌细胞的增殖, PGC-1 α 和下游谷氨酰胺通路靶基因的高表达与临床乳腺癌患者的不良预后相关^[34]. Wang 等^[11]的研究却发现新生、健康的线粒体通过促进有氧代谢、限制活性氧的生成和缺氧诱导因子 1 α 的稳定性, 抑制乳腺癌细胞的体外增殖. b. 肠上皮

细胞中的 PGC-1 α 能够促进线粒体的生物合成和呼吸作用, 降低抗氧化酶活性, 增加活性氧的堆积, 从而通过调节细胞内促凋亡蛋白 BAX 的活性诱导肠上皮细胞的凋亡, 预防结肠癌的发生^[15]. 但最近研究也表明 PGC-1 α 可分别上调乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-Co carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 的活性和线粒体柠檬酸转运蛋白——溶质载体家族 25 促进葡萄糖转运蛋白成员 1 (solute carrier family 25, member 1, SLC25A1) 的表达, 诱导线粒体内的乙酰辅酶 A 转位至胞浆, 参与脂肪酸从头合成, 促进结肠癌细胞增殖^[35].

线粒体生物合成还可参与肿瘤多药耐药, 其机制可能是^[9, 15]: a. BRAF 激酶抑制剂威罗菲尼 (vemurafenib) 和达拉非尼 (dabrafenib) 激活 MAPK 信号转导途径, 解除 MAPK 途径对黑色素瘤细胞特异性的小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 的抑制作用, 从而激活下游 PGC-1 α 的表达, 提高氧化代谢的水平, 增强黑色素瘤细胞对氧化磷酸化的依赖性, 最终导致黑色素瘤细胞产生耐药. b. 激活的 PGC-1 α 还可以增强肿瘤细胞对活性氧的解毒作用, 使肿瘤细胞对药物产生耐药, 并维持其在氧化应激条件下继续存活.

由此可见, 线粒体生物合成是促进抑或抑制肿瘤发病与病变组织类型、肿瘤进展所处不同阶段、细胞外特定应激微环境的类型以及具体实验条件密切相关^[5, 9]. 虽然 PGC-1 α 可通过调节线粒体生物合成、氧化 / 合成代谢影响肿瘤的发生和发展, 但目前对 PGC-1 α 调节肿瘤代谢的机制研究尚处于初步阶段, 以 PGC-1 α 为靶点的研究目前报道不多, 深入的分子机制研究或许有助于以 PGC-1 α 为靶点药物的研发, 但同时也不应忽视 PGC-1 α 在机体正常生理功能中的重要性, 靶向治疗时应采取综合且全面的评估.

2.2 线粒体自噬在肿瘤发病中的作用

由于抑癌基因 parkin 的缺失突变可导致 Parkin 依赖型 mitophagy 被抑制, 但在肿瘤形成和转移过程中形成的局部缺氧微环境可导致 BNIP3/NIX 的异常激活, 促进 mitophagy 的发生, 使肿瘤细胞在不利于自身存活的环境中继续增殖^[36]. BNIP3 在不同肿瘤中的表达具有组织特异性: a. 在子宫内膜癌、非小细胞肺癌、脑胶质瘤、前列腺癌等肿瘤中 BNIP3 表达升高^[37]. b. 靶向 BNIP3 的慢病毒通过

重塑细胞骨架蛋白的布局从而抑制黑色素瘤细胞的迁移和侵袭^[38]. c. 缺氧可诱导肝癌细胞和腺样囊性癌细胞中, BNIP3 表达上调并抑制 mTOR/S6K1 通路以激活自噬及增强肿瘤细胞对失巢凋亡的耐受^[39-40]. 另有研究表明: a. 在胃癌、胰腺癌、结直肠癌及血液系统肿瘤中由于 BNIP3 启动子表观遗传沉默使其表达降低, 可增强肿瘤细胞的恶性生物学表型^[41]. b. 在乳腺癌小鼠模型中, 由于 BNIP3 失活导致 mitophagy 无法正常进行, 可增强肿瘤的侵袭能力^[42]. PDK2 依赖的 BNIP3 第三外显子选择性缺失形成的 BNIP3 剪切变体^[43], 或 Sp3 诱导的可变转录调控^[44]是 BNIP3 由抑癌基因向癌基因转变的可能机制, 但 NIX 和 FUNDC1 转录调控机制以及翻译后修饰方式对其生物学功能和 mitophagy 的影响仍有待深入探讨.

2.3 线粒体分裂/融合在肿瘤发病中的作用

如前所述, 线粒体分裂 / 融合相关调控蛋白的相对活性不仅影响线粒体的形态、长度、大小、数量、分布, 参与线粒体质量控制, 决定了线粒体的整体表现和最终命运, 其功能障碍还参与肿瘤发生、发展各环节. 在肿瘤发病过程中, 存在线粒体分裂蛋白的高度活化与融合运动的减弱, 导致肿瘤细胞线粒体的碎片化增加, 从而增强对凋亡刺激信号的抵抗作用. 多项研究表明: a. Mfn2 是增殖抑制基因, 在肿瘤组织中低表达, 并与肿瘤的病理类型与生物学行为密切相关^[45]. Mfn2 分别通过抑制 Ras 活化或上调细胞周期蛋白激酶抑制剂 (cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI) p21 与 p27 的表达, 阻断 ERK1/2 激活, 使细胞周期停滞于 G0/G1 期, 抑制细胞增殖^[46-47]. Wu 等^[48]在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞系中过表达 Mfn2 发现其能诱导细胞凋亡, 而对正常细胞没有影响. Guo 等^[49]研究发现: Mfn2 通过阻断 Ras-PI3K-Akt 信号通路, 减少 Bcl-2 的表达, 增加线粒体内 Bax 的积累, 导致线粒体细胞色素 c (cytochrome c) 的释放和 caspase9、caspase3 的激活, 从而诱导细胞凋亡. b. 沉默 Opa 1 能增加 cytochrome c 释放并增强 caspase 依赖的细胞凋亡活性, 进而降低顺铂的耐药性, 其在肿瘤中高表达往往提示预后不良^[50]. c. 高转移潜能乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 DRP1 表达水平明显高于低转移潜能的 MCF-7 细胞^[51]. DRP1 介导的线粒体分裂使线粒体重新分布到板状伪足区域, 通过促进板状伪足的形成增加乳腺癌细胞的迁移活性被认为是其可能的机制.

3 分子水平的线粒体质量控制

作为一种半自主性细胞器,线粒体所合成的几十种蛋白远不能满足其功能需要,还需要核基因为其编码大部分蛋白质,然后以未折叠的状态通过线

粒体分子伴侣、mtUPR、蛋白酶构成的一种高度选择的机制,转运、输送至线粒体中共同完成 ATP 合成等生物功能.因此核编码蛋白的正确合成、折叠、运输、分解和组装对于线粒体结构维持和功能发挥起着不可忽视的作用(图 2)^[52-53].

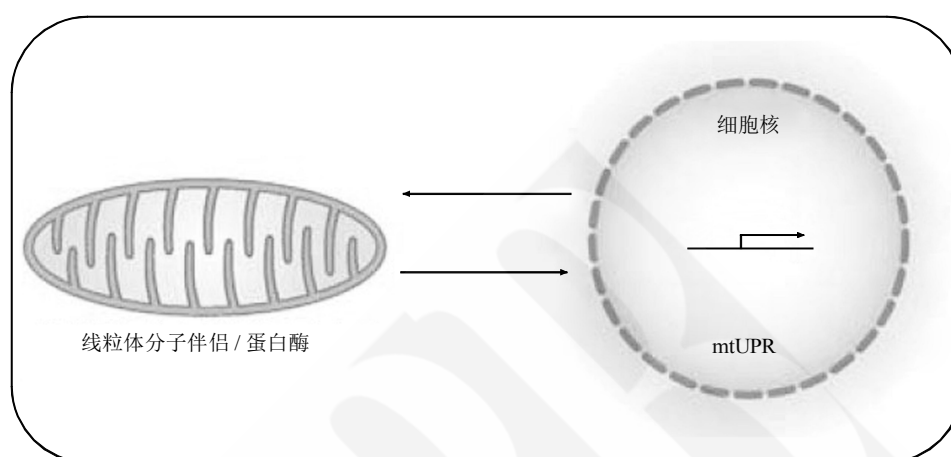


Fig. 2 The regulation of molecular quality control

图 2 分子水平质量控制的调控

3.1 线粒体分子伴侣-热休克蛋白家族

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)家族主要功能是与细胞质内合成的线粒体前体蛋白以非共价键形式相结合并破坏掉前体蛋白的空间结构,使其稳定处于非折叠或部分折叠状态,同时抑制不适当的多肽链内或链间的相互作用,随后以跨膜运输的方式引导前体蛋白由线粒体膜定向转运至线粒体基质、内质网等相应场所,再将蛋白重新折叠、卷曲,组装成有活性的空间结构,最终被加工成成熟线粒体蛋白^[53].其本身并不参与构成靶蛋白执行功能的组分,因此被称为分子伴侣(molecular chaperones).根据其相对分子质量,可将 HSP 分成 6 个家族,即大分子量 HSP 家族、HSP90 家族、HSP70 家族(葡萄糖调节蛋白 75 等)、HSP60 家族、小分子量 HSP 家族(HSP10 等)和泛素.定位于线粒体的分子伴侣主要包括 HSP60、HSP10 和葡萄糖调节蛋白 75 (glucose regulated protein 75, GRP75).

真核生物的 HSP60、HSP10 除主要位于线粒体(70%~80%)外,另有小部分位于胞质溶胶、囊泡和分泌颗粒中,以单独或组合形式存在.结构上, HSP60 是由 2 个含 7 个亚基的环状物背靠背组

成的具有中心腔的桶形结构, 2 个环间的内腔是非折叠多肽的结合部位, HSP10 则由 7 个相对分子质量为 10×10^3 的亚基组成.在 ATP 存在时, HSP10 可与 HSP60 的一端或两端连接,形成一个突起的结构,从而使 HSP60 的内腔扩大近 1 倍,并使原来与顶端相结合的肽链释放到 HSP60 的空腔中,引发肽链的初步折叠^[54]. HSP70 家族成员之一 GRP75 除分布在内质网、质膜、囊泡、胞质等部位外,主要定位于线粒体,又被称为线粒体 HSP70 (mtHSP70).与 HSP70 家族其他成员不同, GRP75 不能被热诱导,但对葡萄糖缺乏、氧化损伤、低水平辐射和细胞毒性有反应.目前认为它的生理功能主要与协助核编码的线粒体蛋白进入线粒体、细胞增殖、信号转导和线粒体生成相关. GRP75 能与 TIM 上的蛋白结合,促进蛋白转入线粒体基质,随后通过与 HSP60 的相互作用,帮助蛋白质重折叠,使其发挥特定功能^[55].

3.2 哺乳动物线粒体未折叠蛋白反应

生理状况下,线粒体内未折叠蛋白的负载量与分子伴侣的折叠能力和蛋白酶的降解能力相适应,维持线粒体蛋白质与量的平衡.当线粒体受到遗传病变、病原体毒素等应激因素的影响,导致线粒

体内未折叠/错误折叠蛋白聚集, 超过分子伴侣和蛋白酶的处理能力时, mtUPR 调控通路可被激活. 不同于秀丽隐杆线虫中研究较为透彻的 mtUPR 调控通路, 哺乳动物细胞中存在多条 mtUPR 调控通路: a. 线粒体膜间隙的未折叠蛋白累积会磷酸化修饰蛋白激酶 B 并激活细胞核 ERR, 进而上调线粒体膜间隙质量控制蛋白酶(high temperature requirement A2, HtrA2)和 NRF-1 的表达, 参与线粒体生物合成^[56]. b. 线粒体基质内未折叠蛋白反应累积, 会通过 nDNA 编码的线粒体 HSP 和(/或)以 ATP 依赖的丝氨酸蛋白酶蛋白水解亚基 1 (ATP-dependent Clp proteolytic subunit-1, CLPP-1)为代表的蛋白酶等基因群转录活化程序, 激活 JNK 通路并使 c-Jun 磷酸化进入核内, 绑定到碱性亮氨酸拉链转录因子基因 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)和 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein β ,

C/EBP β)启动子, 使它们激活并二聚化而诱发 mtUPR^[57]. c. 生理条件下, 线粒体单链 DNA 结合蛋白 1 (single-stranded DNA-binding protein 1, SSBP1)以四聚体的形式结合在线粒体单链 DNA 上, 保证线粒体复制的顺利进行和线粒体 DNA 的稳定性. 但在热应激或其他蛋白毒性条件下, 线粒体膜电位降低, SSBP1 借助位于线粒体内膜的腺嘌呤核苷酸转运蛋白(adenine nucleotide translocator, ANT)和位于线粒体外膜的 VDAC1 构成的 NAT-VDAC1 复合体从线粒体排出, 并与热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF-1)结合后转运到细胞核内, 共同调节 mtUPR 通路^[58]. mtUPR 通路的激活可使线粒体分子伴侣和线粒体蛋白酶表达水平上调, 与应激过程中未折叠/错误折叠蛋白结合, 降低产生不溶性聚集物的危险性, 加速受损蛋白的再折叠和/或降解, 协助蛋白质恢复正常构象, 以重建线粒体蛋白质稳态, 对线粒体正常功能的发挥有着不可忽视的作用(图 3)^[59].

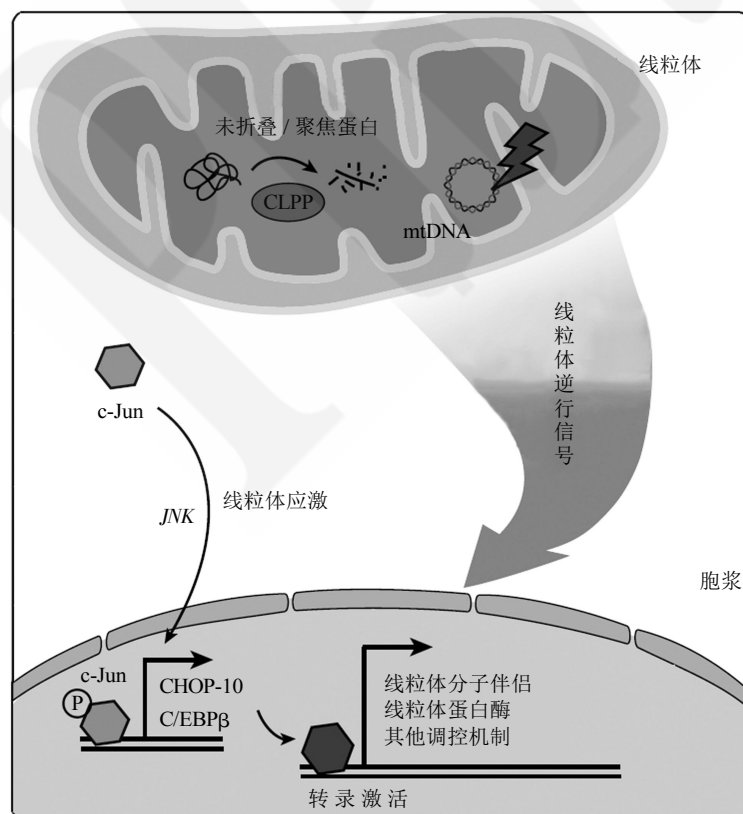


Fig. 3 The regulation of mitochondrial unfolded protein response

图 3 线粒体未折叠蛋白反应调控过程

除线粒体分子伴侣和线粒体未折叠蛋白反应外, 线粒体稳态的维持还依赖于: a. 线粒体蛋白

酶对线粒体质量的调控. 定位于线粒体不同部位的蛋白酶, 其中 2 个定位在内膜的蛋白酶复合物,

i-AAA 和 m-AAA 蛋白酶, 是线粒体质量调控的重要执行者, 通过剪切或降解 Opa1 调节线粒体动力学, 但具体机理尚未阐明. 定位于线粒体基质的蛋白酶 Lon 偏好降解氧化和错误折叠的蛋白质. b. 线粒体衍生的囊泡对线粒体质量的调控. 哺乳动物细胞线粒体受到应激后可衍生出包含来源于线粒体外膜、内膜和基质内蛋白质的囊泡, 随后被运输至溶酶体或过氧化物酶体, 进而调控线粒体质量. 目前, 关于线粒体应激后形成的囊泡为何被运输至过氧化物酶体仍不清楚^[52]. c. 泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 对线粒体质量的调控. UPS 是真核细胞内特异性蛋白降解系统, 参与多种生物学活动, 包括细胞周期调控、信号转导、细胞凋亡、蛋白质转录及翻译等. UPS 与线粒体关系密切, 不但直接介导 mitophagy、调控线粒体形态动力学, 还参与线粒体蛋白质量控制^[60]. 目前研究发现: 线粒体膜间腔、内膜及基质蛋白也都能够被泛素化修饰, 这些线粒体区域内含有 UPS, 推测翻译或折叠错误的蛋白质在到达线粒体特性位点前, 将被线粒体内存在的 UPS 降解^[52].

4 分子水平的线粒体蛋白质量控制失调与肿瘤发病相关性研究

4.1 线粒体分子伴侣在肿瘤发病中的作用

有研究表明: 分子伴侣除了参与细胞的抗损伤、修复和热应激等生理过程外, 在肿瘤发病学、治疗和预防学方面的意义也引起人们的广泛关注, 成为近年来研究的热点^[61]. 一种或几种 HSP 表达水平增加超过正常组织, 是人类癌症包括实体瘤和血液瘤普遍的特征. a. HSP10 在食道癌、大肠癌、宫颈癌、前列腺癌、淋巴瘤和浆液性卵巢癌细胞的细胞质中均存在异常高表达, 并进一步释放至胞外^[62]. b. 不同类型、不同分期的肿瘤组织, HSP60 的表达水平和作用有很大差异. HSP60 在大肠癌中表达上调且与临床分期呈正相关, 有淋巴转移患者的次级淋巴滤泡中 HSP60 阳性细胞比例显著增加. 相反, 在支气管肺癌中 HSP60 表达下调, 且人食管鳞状上皮癌组织中 HSP60 表达阳性的患者 5 年生存率显著高于 HSP60 阴性的患者^[54]. c. GRP75 在乳腺癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、结肠癌、肺癌、脑癌等多种肿瘤组织和一系列肿瘤细胞中高表达, 并与肿瘤的临床分期、淋巴转移呈正相关, 且与肿瘤的分化程度、预后呈负相关^[63]. 分子机制研究发现: HSP 能通过其 ATP 酶活性与肿瘤

细胞增殖、周期、凋亡及侵袭、血管生成、转移、耐药等恶性生物学表型密切相关的主要致病蛋白 (蛋白激酶、突变蛋白、激素受体、转录因子和其他信号通路相关分子等) 动态的、低亲和力的相互作用, 稳定上述蛋白质的结构和功能, 使其维持一种潜在的易被活化的状态.

4.2 线粒体未折叠蛋白反应在肿瘤发病中的作用

轻度线粒体应激启动的 mtUPR 作为细胞内适应性应答机制, 能促进细胞功能恢复以抵抗线粒体损伤; 而持续严重的应激可能介导细胞凋亡, 进一步加重细胞损伤, 直接影响肿瘤的发生发展, 现已成为线粒体生理功能研究的热点. 大量证据表明, 癌细胞可依赖细胞内通路和分子伴侣保护线粒体蛋白质折叠环境^[64]. HSP 家族成员表达增高在超负荷折叠环境下既可促使蛋白质高效折叠, 也可通过稳定抗凋亡蛋白存活素、抑制促凋亡蛋白 Bax 和 Bak、拮抗亲环素 D 诱导的细胞死亡发挥抗凋亡作用, 是肿瘤细胞存活的重要因素^[65]. 因此, 线粒体分子伴侣可通过高效的促折叠机制维持肿瘤细胞线粒体稳态, 对抗肿瘤细胞凋亡. 抑制这些分子伴侣的活性, 可增强药物对肿瘤细胞的杀伤作用, 达到抗肿瘤的效果, 同时也预示 mtUPR 可能成为癌症治疗的靶点.

5 总 结

综上所述, 本文从细胞器水平的线粒体质量控制 (线粒体生物合成、线粒体自噬以及线粒体融合/分裂) 和分子水平的线粒体蛋白质质量控制 (分子伴侣、线粒体未折叠蛋白反应等) 角度, 对线粒体质量控制失调参与恶性肿瘤发生、发展进行了简要的介绍. 随着我们对线粒体稳态调控机制研究的进一步深入以及各调控分子之间是否存在交互作用 (cross-talk), 线粒体在肿瘤发生与发展中的作用将更进一步被揭示, 有助于为以线粒体为靶点的肿瘤治疗提供新的策略及理论指导.

参 考 文 献

- [1] Welchen E, García L, Mansilla N, *et al.* Coordination of plant mitochondrial biogenesis: keeping pace with cellular requirements. *Frontiers in Plant Science*, 2014, **4**: 551–562
- [2] 汤春铃, 向仲怀, 崔红娟. 线粒体功能异常与肿瘤的生成. *生物工程学*, 2013, **29**(11): 1548–1557
Tang C L, Xiang Z H, Cui H J. *Chin J Biotech*, 2013, **29**(11): 1548–1557
- [3] Wallace D C. Mitochondria and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2012, **12**(10): 685–698

- [4] Tang D, Kang R, Livesey K M, *et al.* High-mobility group box 1 is essential for mitochondrial quality control. *Cell Metabolism*, 2011, **13**(6): 701-711
- [5] Boland M L, Chourasia A H, Macleod K F. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Frontiers in Oncology*, 2013, **3**: 292-319
- [6] Elena I Rugarli, Thomas Langer. Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons. *The EMBO Journal*, 2012, **31**(6): 1336-1349
- [7] Zhu J, Wang K Z, Chu C T. After the banquet: mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival. *Autophagy*, 2013, **9**(11): 1663-1676
- [8] LeBleu V S, O'Connell J T, Gonzalez Herrera K N, *et al.* PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation to promote metastasis. *Nature Cell Biology*, 2014, **16**(10): 992-1003
- [9] Luo C, Widlund H R, Puigserver P. PGC-1 coactivators: shepherding the mitochondrial biogenesis of tumors. *Trends in Cancer*, 2016, **2**(10): 619-631
- [10] Dang C V, Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Research*, 2009, **15**(21): 6479-6483
- [11] Wang X, Moraes C T. Increases in mitochondrial biogenesis impair carcinogenesis at multiple levels. *Molecular Oncology*, 2011, **5**(5): 399-409
- [12] Chaube B, Bhat M K. AMPK, a key regulator of metabolic/energy homeostasis and mitochondrial biogenesis in cancer cells. *Cell Death & Disease*, 2016, **7**: e2044
- [13] Tennakoon J B, Shi Y, Han J J, *et al.* Androgens regulate prostate cancer cell growth *via* an AMPK-PGC-1 α -mediated metabolic switch. *Oncogene*, 2014, **33**(45): 5251-5261
- [14] 吴菊花, 鞠丽丽, 翁锡全, 等. 低氧刺激影响 PGC-1 α 表达研究进展. *生命的化学*, 2016, **36**(1): 81-87
Wu J H, Ju L L, Weng X Q, *et al.* *Chem Life*, 2016, **36**(1): 81-87
- [15] 王 旭, 沈 颖, 沈培亮, 等. PGC-1 α 与肿瘤代谢关系的研究进展. *肿瘤*, 2015, **35**(10): 1158-1162
Wang X, Shen Y, Shen P L, *et al.* *Tumor*, 2015, **35**(10): 1158-1162
- [16] Kurihara Y, Kanki T, Aoki Y, *et al.* Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining mitochondrial quantity and quality in yeast. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(5): 3265-3272
- [17] Kulikov A V, Luchkina E A, Gogvadze V, *et al.* Mitophagy: link to cancer development and therapy. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2017, **482**(3): 432-439
- [18] Bernardini J P, Lazarou M, Dewson G. Parkin and mitophagy in cancer. *Oncogene*, 2017, **36**(10): 1315-1327
- [19] Cunningham C N, Baughman J M, Phu L, *et al.* USP30 and parkin homeostatically regulate atypical ubiquitin chains on mitochondria. *Nature Cell Biology*, 2015, **17**(2): 160-169
- [20] Durcan T M, Fon E A. USP8 and PARK2/parkin-mediated mitophagy. *Autophagy*, 2015, **11**(2): 428-429
- [21] Liu L, Feng D, Chen G, *et al.* Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nature Cell Biology*, 2012, **14**(2): 177-185
- [22] Chourasia A H, Boland M L, Macleod K F. Mitophagy and cancer. *Cancer & Metabolism*, 2015, **3**: 4-14
- [23] Wu W, Tian W, Hu Z, *et al.* ULK1 translocates to mitochondria and phosphorylates FUNDC1 to regulate mitophagy. *EMBO Reports*, 2014, **15**(5): 566-575
- [24] Sharp W W, Archer S L. Mitochondrial dynamics in cardiovascular disease: fission and fusion foretell form and function. *Journal of Molecular Medicine*, 2015, **93**(3): 225-228
- [25] Youle R J, van der Bliek A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*, 2012, **337**(6098): 1062-1065
- [26] Trotta A P, Chipuk J E. Mitochondrial dynamics as regulators of cancer biology. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2017, **74**(11): 1999-2017
- [27] 朱学敏, 孟庆华. 线粒体融合蛋白-2 的功能. *北京医学*, 2015, **37**(12): 1177-1179
Zhu X M, Men Q H. *Beijing Medical Journal*, 2015, **37**(12): 1177-1179
- [28] Liesa M, Shirihai O S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metabolism*, 2013, **17**(4): 491-506
- [29] 蒋春笋, 肖伟明, 陈 伦. 线粒体分裂、融合与细胞凋亡. *生物物理学报*, 2007, **23**(4): 256-264
Jiang C S, Xiao W M, Chen Q. *Acta Biophys Sin*, 2007, **23**(4): 256-264
- [30] 李香云, 余剑波. 线粒体的融合、分裂与炎症反应研究进展. *中国病理生理杂志*, 2016, **32**(12): 2295-2299
Li X Y, Yu J B. *Chin J Pathophys*, 2016, **32**(12): 2295-2299
- [31] Liu W, Beck B H, Vaidya K S, *et al.* Metastasis suppressor KISS1 seems to reverse the Warburg effect by enhancing mitochondrial biogenesis. *Cancer Research*, 2014, **74**(3): 954-963
- [32] Cormio A, Guerra F, Cormio G, *et al.* Mitochondrial DNA content and mass increase in progression from normal to hyperplastic to cancer endometrium. *BMC Research Notes*, 2012, **5**: 279-283
- [33] Tohme S, Yazdani H O, Liu Y, *et al.* Hypoxia mediates mitochondrial biogenesis in hepatocellular carcinoma to promote tumor growth through HMGB1 and TLR9 interaction. *Hepatology*, 2017, **66**(1): 182-197
- [34] Salem A F, Whitaker-Menezes D, Howell A, *et al.* Mitochondrial biogenesis in epithelial cancer cells promotes breast cancer tumor growth and confers autophagy resistance. *Cell Cycle*, 2012, **11**(22): 4174-4180
- [35] Bhalla K, Hwang B J, Dewi R E, *et al.* PGC1 α promotes tumor growth by inducing gene expression programs supporting lipogenesis. *Cancer Research*, 2011, **71**(21): 6888-6898
- [36] Chang J Y, Yi H S, Kim H W, *et al.* Dysregulation of mitophagy in carcinogenesis and tumor progression. *Biochim Biophys Acta*, 2017, **1858**(8): 633-640
- [37] 张洪典, 陈传贵, 于振涛. BNIP3 在消化道肿瘤中的研究进展. *中国肿瘤临床*, 2013, **40**(24): 1567-1569
Zhang H D, Chen C G, Yu Z T. *Chin J Clin Oncol*, 2013, **40**(24): 1567-1569

- 1567-1569
- [38] Maes H, Van Eygen S, Krysko D V, *et al.* BNIP3 supports melanoma cell migration and vasculogenic mimicry by orchestrating the actin cytoskeleton. *Cell Death & Disease*, 2013, **5**(3): e1127
- [39] Sun L, Li T, Wei Q, *et al.* Up regulation of BNIP3 mediated by ERK/HIF-1 α pathway induces autophagy and contributes to anoikis resistance of hepatocellular carcinoma cells. *Future Oncology*, 2014, **10**(8): 1387-1398
- [40] Wu H, Huang S, Chen Z, *et al.* Hypoxia-induced autophagy contributes to the invasion of salivary adenoid cystic carcinoma through the HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 2015, **12**(5): 6467-6474
- [41] Erkan M, Kleeff J, Esposito I, *et al.* Loss of BNIP3 expression is a late event in pancreatic cancer contributing to chemoresistance and worsened prognosis. *Oncogene*, 2005, **24**(27): 4421-4432
- [42] Chourasia A H, Tracy K, Frankenberger C. Mitophagy defects arising from BNIP3 loss promote mammary tumor progression to metastasis. *EMBO Reports*, 2015, **16**(9): 1145-1163
- [43] Gang H, Dhingra R, Lin J, *et al.* PDK2-mediated alternative splicing switches BNIP3 from cell death to cell survival. *Journal of Cell Biology*, 2015, **210**(7): 1101-1115
- [44] Huang Y, Shen P, Chen X, *et al.* Transcriptional regulation of BNIP3 by Sp3 in prostate cancer. *Prostate*, 2015, **75**(14): 1556-1567
- [45] Chen Y, Dorn G W 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 2013, **340**(6131): 471-475
- [46] Chen K H, Guo X, Ma D, *et al.* Dysregulation of HSG triggers vascular proliferative disorders. *Nature Cell Biology*, 2004, **6**(9): 872-883
- [47] Antico Arciuch V G, Elguero M E, Poderoso J J, *et al.* Mitochondrial regulation of cell cycle and proliferation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, **16**(10): 1150-1180
- [48] Wu L, Li Z, Zhang Y, *et al.* Adenovirus-expressed human hyperplasia suppressor gene induces apoptosis in cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, **7**(1): 222-232
- [49] Guo X, Chen K H, Guo Y, *et al.* Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis *via* mitochondrial death pathway. *Circulation Research*, 2007, **101**(11): 1113-1122
- [50] Fang H Y, Chen C Y, Chiou S H, *et al.* Overexpression of optic atrophy 1 protein increases cisplatin resistance *via* inactivation of caspase-dependent apoptosis in lung adenocarcinoma cells. *Human Pathology*, 2012, **43**(1): 105-114
- [51] Zhao J, Zhang J, Yu M, *et al.* Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene*, 2013, **32**(40): 4814-4824
- [52] 贾振伟. 哺乳动物线粒体质量控制的机制. *中国细胞生物学学报*, 2017, **39**(3): 373-380
- Ja Z W. *Chin J Cell Biol*, 2017, **39**(3): 373-380
- [53] 李晨东, 陈喜文, 陈德富. 植物核编码线粒体蛋白转运的研究进展. *生物技术通讯*, 2000, **11**(2): 127-131
- Li C D, Chen X W, Chen D F. *Lett Biotech*, 2000, **11**(2): 127-131
- [54] Wu J, Liu T, Rios Z, *et al.* Heat shock proteins and cancer. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, **38**(3): 226-256
- [55] Voos W, Jaworek W, Wilkening A, *et al.* Protein quality control at the mitochondrion. *Essays Biochem*, 2016, **60**(2): 213-225.
- [56] Vilchez D, Simic M S, Dillin A. Proteostasis and aging of stem cells. *Trends in Cell Biology*, 2014, **24**(3): 161-170
- [57] 樊玉梅, 郝强, 刘思颖, 等. 线粒体未折叠蛋白反应分子机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2017, **44**(6): 477-485
- Fan Y M, Hao Q, Liu S Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(6): 477-485
- [58] Tan K, Fujimoto M, Takii R, *et al.* Mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity. *Nature Communications*, 2015, **6**: 6580-6594
- [59] Topf U, Wrobel L, Chacinska A. Chatty mitochondria: keeping balance in cellular protein homeostasis. *Trends in Cell Biology*, 2016, **26**(8): 577-586
- [60] 窦忠霞, 张晓梅, 孟晓波, 等. 泛素-蛋白酶体系统与线粒体关系研究进展. *医学综述*, 2015, **21**(23): 4258-4260
- Dou Z X, Zhang X M, Meng X B, *et al.* *Medical Recapitulate*, 2015, **21**(23): 4258-4260
- [61] 蔡优生, 叶钦勇. 线粒体未折叠蛋白反应及其与神经系统疾病关系研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, **43**(4): 362-366
- Cai Y S, Ye Q Y. *J Int Neurol Neurosurg*, 2016, **43**(4): 362-366
- [62] 刘娜, 刘畅, 刘鑫璐, 等. 热激蛋白 10 在恶性肿瘤中的研究进展. *医学综述*, 2017, **23**(18): 3580-3589
- Liu N, Liu C, Liu X L, *et al.* *Medical Recapitulate*, 2017, **23**(18): 3580-3589
- [63] 郭经纬, 颜立冲, 左 伋. GRP75 功能及与肿瘤关系的研究进展. *国际遗传学杂志*, 2013, **36**(5): 201-205
- Guo W W, Yan L C, Zuo J. *Int J Genet*, 2013, **36**(5): 201-205
- [64] Siegelin M D, Dohi T, Raskett C M, *et al.* Exploiting the mitochondrial unfolded protein response for cancer therapy in mice and human cells. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, **121**(4): 1349-1360
- [65] Magnoni R, Palmfeldt J, Hansen J, *et al.* The Hsp60 folding machinery is crucial for manganese superoxide dismutase folding and function. *Free Radical Research*, 2014, **48**(2): 168-179

Research Progress of Mitochondrial Quality Control Dysregulation Involving in Carcinogenesis and Tumor Progression*

LIU Yao^{1)**}, HE Xing-Bo^{1)**}, ZHENG Hong-Yi²⁾, HUANG Cai-Bin^{1)***}

(¹⁾ The First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China; ²⁾ Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China)

Abstract Mitochondria are important intracellular organelles that not only provide energy for cellular activities *via* oxidative phosphorylation, but also closely associated with some important biological processes, including cell metabolism, stress signaling induction, calcium homeostasis, production of reactive oxygen species (ROS) and apoptosis. Mitochondrial dysfunction will lead to tumor development, growth, invasion and metastasis. Mitochondrial quality control system has become a key mechanism that maintains the normal function of the mitochondria, which is mainly composed of organellar and molecular control. Organellar quality control was coordinately modulated by mitochondrial fusion/fission, mitophagy and mitochondrial biogenesis. Meanwhile, molecular quality control was regulated by mitochondrial molecular chaperones and mitochondrial unfolded protein response to achieve mitochondrial protein homeostasis. In normal circumstances, mitochondrial quality control system limits the accumulation of dysfunctional mitochondria and maintains mitochondrial quantity, morphology and protein function in stable state, which was called mitochondrial homeostasis. If the mitochondrial homeostasis is impaired, increased number of injured mitochondria in cells will lead to the disturbance of intracellular homeostasis and induce malignant transformation of normal cells.

Key words mitochondrial biogenesis, mitophagy, mitochondrial fusion/fission, mitochondrial molecular chaperones, mitochondrial unfolded protein response, mitochondrial quality control, carcinogenesis, tumor progression

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0259

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81660406), Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province (20161096), Science and Technology Commission of Ganzhou City (GZ2015ZSF072) and Key Project of Gannan Medical University (ZD201601).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

Tel: 86-797-8283903, E-mail: hcbgm@163.com

Received: October 29, 2017 Accepted: February 26, 2018