

线粒体转录因子 A 在肿瘤细胞中的作用

于 洋¹, 郭文文²

(1. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210009; 2. 南京医科大学第二附属医院临床分子基因检测中心, 江苏 南京 210011)

摘要:线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM 或 mTFA) 是由核基因编码的高迁移率族类蛋白因子, 定位于线粒体内。TFAM 是影响线粒体 DNA (mtDNA) 复制和转录的重要调节因子。近年来许多研究已表明, *TFAM* 基因表达水平与多种肿瘤相关。全文介绍了近年来国内外关于 TFAM 与多种类型肿瘤的发生、发展及预后关系的研究进展。提示 TFAM 可作为潜在的生物标志物用于预测肿瘤的发生及预后, 也可以作为肿瘤治疗的可能靶点, 为肿瘤治疗提供新的思路。

关键词:线粒体转录因子 A; 线粒体 DNA; 肿瘤

中图分类号: R730.1; R730.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)01-0058-05
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A011

Role of Mitochondrial Transcription Factor A in Cancer Cells

YU Yang¹, GUO Wen-wen²

(1. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China; 2. Clinical Molecular Diagnostic Center, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

Abstract: Human mitochondrial transcription factor A (TFAM, also known as mTFA), a high-mobility group (HMG) protein, is encoded by the nuclear gene and imported into mitochondria. It plays an essential role in the transcription and replication of mitochondrial DNA (mtDNA). Numerous studies have shown that the expression of *TFAM* gene is associated with many human cancers. In this review, we summarize the recent research progress in the relationship between TFAM and several major human cancers. It shows that TFAM plays an important role in the occurrence, development and prognosis of cancers. It indicated that TFAM may be used as a candidate biomarker for the occurrence and prognosis of cancers and therapeutic target for cancer therapy, which helps to provide new ideas and means for seeking the possible therapeutic target for cancers.

Key words: mitochondrial transcription factor A; mitochondrial DNA; cancer

线粒体是存在于各类真核细胞中的细胞器, 主要参与细胞内的氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS)、活性氧自由基生成及细胞凋亡等生物学过程。线粒体的自身遗传物质——线粒体 DNA (mtDNA) 具有复制、转录及蛋白质合成功能, 均依赖于核基因组编码的各类蛋白质因子协同参与^[1]。其中, 线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription

factor A, TFAM 或 mTFA) 是一种能影响 mtDNA 转录和复制的重要调节因子, 在参与 mtDNA 维护及细胞分化过程中发挥重要的作用^[2]。

1 TFAM 结构与基本功能

线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 是调控线粒体复制和转录过程的调控因子之一, 参与 mtDNA 转录激活、复制以及拷贝数量的调节。*TFAM* 基因位于 10 号染色体长臂 21

收稿日期: 2015-06-28; 修回日期: 2015-08-23

基金项目: 南京医科大学科技发展基金重点项目 (2013NJMU051)

通讯作者: 郭文文, E-mail: hguowen@163.com

区(10q21),编码蛋白相对分子质量为 25 000Da。TFAM 包含两个短串联的高迁移率族(high-mobility group)蛋白结构域,和一个相对富含酸性氨基酸的羧基端^[3-5]。

TFAM 是线粒体内的 DNA 结合蛋白,对于 mtDNA 高级结构的维持起着重要的作用,在 mtDNA 转录和复制过程中处于中心地位;在线粒体 OXPHOS 产生 ATP 的过程中也是必不可少的^[6]。人类线粒体基因组由位于 D-loop 区的 3 个启动子,即轻链启动子(light-strand promoter, LSP)、重链启动子 1 (heavy-strand promoter 1, HSP1) 和重链启动子 2 (heavy-strand promoter 2, HSP2),启动 mtDNA 的转录表达^[7]。TFAM 通过结合于 mtDNA D-loop 区启动子上游促进 mtDNA 转录激活^[7],影响 mtDNA 起始转录及蛋白表达^[8]。有研究报道,在宫颈癌^[9]、卵巢上皮肿瘤^[10]、肝癌^[11]和肺癌^[12]等多种人类肿瘤细胞中线粒体 DNA 编码的基因表达增加,同时 TFAM 表达显著性上调,这也在一定程度上表明 TFAM 与人类肿瘤密切相关。TFAM 与细胞凋亡^[13]及肿瘤的发生^[14]、进展^[15]、预后^[16]均有密切关系。

2 TFAM 与肿瘤的关系

2.1 TFAM 与生殖系统肿瘤

2.1.1 子宫内膜癌

子宫内膜癌是妇科常见恶性肿瘤之一,多见于绝经后妇女,近年来其发病率呈明显上升和年轻化趋势,死亡率高,危害性大^[17,18]。刘贵鹏等^[19]采用 RT-PCR 及 S-P 免疫组化方法,对非典型增生子宫内膜和正常子宫内膜组织中 TFAM 表达进行检测,结果发现 TFAM mRNA 和蛋白水平在正常子宫内膜组织、非典型增生子宫内膜组织和子宫内膜癌组织中均呈上升趋势,子宫内膜癌组织 TFAM 表达阳性率明显高于正常子宫内膜及非典型增生子宫内膜组织($P<0.05$)。提示 TFAM 蛋白因子可能参与子宫内膜癌的发生。在晚期和低分化子宫内膜癌组织中,TFAM 表达量较早期及高、中分化子宫内膜癌显著性增加,表明 TFAM 过量表达与癌组织的侵袭、分化相关。这些结果提示 TFAM 也可能参与子宫内膜癌的侵袭及演进。

有研究表明,雌激素可直接刺激 NRF-1 线粒体基

因表达转录,进而促进 TFAM 表达^[20,21]。Cormio 等^[22]研究发现在 I 型子宫内膜癌组织中,TFAM 和 mtDNA 拷贝数量增加,以及 NRF-1 和 PGC-1 α ^[23]等线粒体发生相关基因也表达增加,提示在 I 型子宫内膜癌中,NRF-1/PGC-1 α 线粒体发生信号传导与 TFAM 的 mtDNA 维持之间可能存在正向靶向调控关系。另外,雌二醇在子宫内膜癌细胞也可能经 AKT 激活 NF- κ B 信号通路产生 VEGF、bFGF、IL-8 因子,调节血管生成因子的表达,促进肿瘤侵袭转移^[24]。

Guzeloglu 等^[18]采用免疫印记、免疫组化、免疫细胞化学等多种方法研究雌二醇对子宫内膜细胞 AKT 磷酸化的影响,结果表明雌激素可以以非转录机制快速激活细胞内的 PI3K/AKT 激酶级联途径调节子宫内膜癌细胞的增殖与凋亡。PI3K/AKT 信号通路在细胞迁移和肿瘤细胞迁移过程中均发挥重要作用,其下游效应因子 Rac1 和 Cdc42 促使细胞骨架重排,调节细胞凋亡、细胞运动以及细胞迁移。PI3K/AKT 信号通路还可通过多种途径上调基质金属蛋白酶 2(MMP2)表达,从而促进细胞侵袭^[24]。雌激素激活的 PI3K/AKT 信号通路也可通过 TFAM 参与线粒体代谢功能调节,进而介导肿瘤细胞的生长选择优势。上述结果提示 TFAM 可作为诊断子宫内膜癌的一个潜在特异性指标,可能为临床诊疗提供新的思路和方法。

2.1.2 宫颈癌

研究表明 TFAM 在宫颈癌组织中的表达量显著性高于正常癌旁组织^[25]。推测 TFAM 表达增加可能通过促进 mtDNA 复制和转录,增强线粒体代谢功能,为肿瘤细胞增殖提供能量,参与调控与肿瘤发生、发展有关的基因表达。TFAM 表达量与病理学分级有关,而与临床分期、淋巴结转移和年龄等临床参数无明显统计学相关^[9],提示 TFAM 异常表达可能与宫颈癌发生、发展有关^[9]。

Wen 等^[9]通过体外宫颈癌细胞实验,发现 miR-NA-214 过表达能够明显抑制宫颈癌细胞的增殖以及细胞周期进展;然而 TFAM 上调能够显著性促进细胞增殖以及细胞周期进展。该研究结果也证实抑癌因素 miR-214 与促癌因素 TFAM 间存在显著负调控关系^[9];并且过度表达 miR-214 能够下调 TFAM 蛋白表达和 mtDNA 拷贝数,抑制宫颈癌细胞增殖。TFAM 可能是抑癌因素 miR-214 的有效功能性靶

点。这为宫颈癌的临床治疗提供了一个新思路,即通过沉默 TFAM 启动子,降低 TFAM 表达可能有利于延缓肿瘤发展。

2.1.3 卵巢上皮肿瘤

卵巢上皮肿瘤是女性主要致死性肿瘤^[26]。一线治疗手段为手术和紫杉醇化疗。但是 75% 患者出现复发转移和严重的化疗耐药^[27]。卵巢上皮肿瘤按组织学分类可分为浆液性肿瘤和非浆液性肿瘤。前者又分为高分化浆液性肿瘤(HGSC)和低分化浆液性肿瘤(LGSC);后者可分为卵巢子宫内膜样肿瘤(EC)、黏液性肿瘤(MC)和透明细胞肿瘤(CCC)^[28]。Gabrielson 等^[29]的研究表明,TFAM 在 HGSC、EC、MC 细胞质中均呈高表达。陈立兰等^[30]实验研究发现柠檬酸合成酶(CS)在卵巢癌组织和卵巢癌细胞株中均呈高表达,其水平影响卵巢癌细胞中 mtDNA 相对拷贝数。进一步 siRNA 干扰 CS 后,结果显示卵巢癌细胞株降低 CS 表达后 mtDNA 相对拷贝数和 TFAM 表达均降低;并且 siRNA 干扰的卵巢癌细胞株中磷酸化 ERK/p38 水平明显降低。ERK/p38-MAPK 信号转导途径可以通过 PGC-1 α 参与线粒体发生的调控^[10]。因此,推测 CS 对 mtDNA 拷贝数的影响可能是通过 PGC-1 α /TFAM 途径实现的。因此,TFAM 可以作为卵巢上皮肿瘤的一个潜在特异性指标。

2.2 TFAM 与肺癌

肺癌是目前我国致死率最高的恶性肿瘤。研究肺癌的生物学特性,探讨其诊断与治疗极具现实意义。栾岚等^[16]通过免疫组化方法探究了非小细胞肺癌(NSCLC)中 TFAM 的表达,结果显示 TFAM 在正常支气管上皮及肺泡上皮均呈阴性表达,而在 NSCLC 中,TFAM 阳性表达率为 47.14% (33/70),且主要表达于细胞质内,且与淋巴结转移密切相关。提示其可以作为一个生物学标记用于预测肿瘤的预后。同时,研究者对 70 例具有 5 年随访资料的 NSCLC 患者进行 Kaplan-Meier 生存分析表明:TFAM 高表达的患者术后生存时间明显短于 TFAM 低表达患者($P < 0.001$)^[16],提示 TFAM 表达与手术预后相关。Yu 等^[12]研究人类肺腺癌细胞株 A549,也发现 TFAM 表达上调使 mtDNA 拷贝数量增加。

Piantadosi 等^[11]提出并证实了通过影响 PI3K/Akt 通路,直接移动 NRF-1 线粒体调控基因表达,从而

增加 TFAM 的表达。这些结果表明,TFAM 可能参与了 NSCLC 的发生发展,其表达水平对于患者的预后判断具有临床参考价值。

2.3 TFAM 与胃癌

胃癌是常见的消化道肿瘤之一,随着生活方式和饮食结构的改变,其发病率呈逐年上升趋势,大中城市尤为明显。研究表明,胃癌的发生不仅仅由于核内遗传物质突变,与线粒体基因异常也有一定的关联^[31]。邵华等^[32]研究发现,TFAM 在正常胃组织及胃癌组织中均有表达。但在胃癌组织中阳性率高于正常组织^[32],提示 TFAM 可能与胃癌的发生、发展相关。在浸润程度较深、有淋巴结转移及分化程度较低的胃癌组织中,TFAM 呈高表达^[32]。但具体机制尚不明确。因此推测 TFAM 过量表达与癌组织侵袭与分化关系密切,在癌变组织中 TFAM 可能参与胃癌的侵袭及演进。

2.4 TFAM 与膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统中常见的恶性肿瘤,发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位。MO 等^[33]研究发现,膀胱癌组织中 TFAM 表达明显高于正常组织和癌旁组织,且不同分期膀胱癌组织中 TFAM 表达也有所区别^[33]。II b 期膀胱癌细胞 TFAM 表达量最高,II b 期 TFAM 表达较低^[33]。结果提示 TFAM 与膀胱癌分化有着密切关联。同时证实 miR-590-3p 在膀胱癌细胞中负向调控 TFAM。进一步研究发现 miR-590-3p 负向调控 TFAM 影响膀胱癌细胞生物学行为的分子机制,是通过抑制 PI3K/AKT 信号传导通路介导 MMP-2 和 MMP-9 表达下调实现的。可见,TFAM 表达在膀胱癌细胞生物学行为改变中起着重要作用。

2.5 TFAM 与乳腺癌

乳腺癌是全世界女性主要的致死性癌症之一。研究表明,雌激素可直接刺激 NRF-1 基因的表达,启动 NRF-1 转录,增加 TFAM 表达^[20,21]。Yao 等^[34]测定 28 例乳腺癌患者 miR-200a 以及 TFAM 表达水平,结果显示 23 例乳腺癌患者的 miR-200a 表达明显下调,而其中 22 例乳腺癌患者 TFAM mRNA 表达上升。相关分析表明,在乳腺癌组织中 miR-200a 表达与 TFAM mRNA 表达呈显著性负相关^[34]。该研究证实抑癌因子 miR-200a 与 TFAM 间存在负调控关系。该结果提示过度表达 miR-200a 能够下调 TFAM 蛋白表达和 mtDNA 拷贝数,抑制乳腺癌细胞

增殖^[35]。提示 TFAM 可能是个有潜力的乳腺癌治疗靶点。

3 展 望

TFAM 作为线粒体转录和复制的重要调节因子,在 mtDNA 和线粒体功能维护上发挥着重要作用。TFAM 表达异常与多种肿瘤发生、发展密切相关。研究 TFAM 在各类肿瘤中的表达,有利于从分子层面上分析 TFAM 与各类型肿瘤发生、发展的关系。TFAM 能够有效反映多种肿瘤细胞的生物学行为,是一个潜在的生物标志物。同时,TFAM 与肿瘤患者预后显著性相关,其表达下调与肿瘤细胞增殖抑制相关。因此,TFAM 可作为疾病治疗和改善机体机能的一个潜在靶点,为肿瘤的分子治疗提供新的思路和方法。目前对于 TFAM 参与肿瘤发生、发展的具体分子机制仍不清楚。因此,进一步研究肿瘤细胞中 TFAM 的分子功能有助于阐明该机制。

参考文献:

- [1] Liu SS, Li Y. Regulation of mitochondrial genes transcription in mammalian cells [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2009, (6): 811–816. [刘珊珊, 李钰. 哺乳动物细胞线粒体基因的转录与调控[J]. 细胞生物学杂志, 2009, (6): 811–816.]
- [2] Farge G, Mehmedovic M, Baclayon M, et al. In vitro-reconstituted nucleoids can block mitochondrial DNA replication and transcription[J]. Cell Rep, 2014, 8(1): 66–74.
- [3] Pastukh V, Shokolenko I, Wang B, et al. Human mitochondrial transcription factor A possesses multiple subcellular targeting signals[J]. FEBS J, 2007, 274(24): 6488–6499.
- [4] Zhang JL, Zhang YJ, Wang J, et al. Mitochondrial transcription factor A and related diseases[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2013, (5): 712–719. [张纪亮, 张宜家, 王杰, 等. 线粒体转录因子 A 及其相关疾病[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, (5): 712–719.]
- [5] Yao PC, Zhang Z, Peng SH, et al. Progress of mitochondrial transcription factor A [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2011, (5): 454–458. [姚鹏程, 张佐, 彭淑红, 等. 线粒体转录因子 A 的研究进展 [J]. 生命科学, 2011, (5): 454–458.]
- [6] Falkenberg M, Larsson NG, Gustafsson CM. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria[J]. Annual Rev Biochem, 2007, 76: 679–699.
- [7] Chen C, Ye QY. Advances in relationship between mitochondrial transcription factor A and the neurological disease[J]. Journal of International Neurosurgery, 2014, (3): 297–300. [陈纯, 叶钦勇. 线粒体转录因子 A 与神经系统疾病关系的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, (3): 297–300.]
- [8] Campbell CT, Kolesar JE, Kaufman BA. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1819(9–10): 921–929.
- [9] Wen Z, Lei Z, Jin-An M, et al. The inhibitory role of miR-214 in cervical cancer cells through directly targeting mitochondrial transcription factor A (TFAM)[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(6): 676–682.
- [10] Wadley GD, Nicolas MA, Hiam DS, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates skeletal muscle signaling following acute exercise but does not impair mitochondrial adaptations to endurance training [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(8): E853–862.
- [11] Piantadosi CA, Suliman HB. Mitochondrial transcription factor A induction by redox activation of nuclear respiratory factor 1[J]. J Biol Chem, 2006, 281(1): 324–333.
- [12] Yu J, Wang Q, Chen N, et al. Mitochondrial transcription factor A regulated ionizing radiation-induced mitochondrial biogenesis in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. J Radiat Res, 2013, 54(6): 998–1004.
- [13] Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(17): 1793–1801.
- [14] Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, et al. MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology[J]. Urol Oncol, 2010, 28(1): 4–13.
- [15] Tang G, Tang X, Mendu V, et al. The art of microRNA: various strategies leading to gene silencing via an ancient pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1779(11): 655–662.
- [16] Luan L, Han B, Bai Y, et al. The expression of mitochondrial transcription factor A in non small cell lung cancer and its clinical significance [J]. Journal of China Medical University, 2014, 43(1): 78–81. [栾岚, 韩斌, 白阳, 等. 线粒体转录因子 A 在非小细胞肺癌中的表达及其与临床病理因素的关系 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(1): 78–81.]
- [17] Wang LQ. Advances in clinical diagnosis and treatment of endometrial cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2012,

- (5):472-474. [王丽琴.子宫内膜癌临床诊治的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,(5):472-474.]
- [18] Guzeloglu Kayisli O,Kayisli UA,Luleci G,et al. In vivo and in vitro regulation of Akt activation in human endometrial cells is estrogen dependent [J]. Biol Reprod, 2004,71(3):714-721.
- [19] Liu GP,Li BB,Wang S,et al. Expression of mtTFA and its significance in endometrial carcinoma[J]. China Journal of Modern Medicine,2012,(22):43-47. [刘贵鹏,李贝贝,王爽,等.线粒体转录因子 A 在子宫内膜癌中的表达与意义[J]. 中国现代医学杂志,2012,(22):43-47.]
- [20] Ghaffari Novin M,Noruzinia M,Allahveisi A,et al. Comparison of mitochondrial-related transcriptional levels of TFAM,NRF1 and MT-CO1 genes in single human oocytes at various stages of the oocyte maturation [J]. Iran Biomed J,2015,19(1):23-28.
- [21] Mattingly KA,Ivanova MM,Riggs KA,et al. Estradiol stimulates transcription of nuclear respiratory factor-1 and increases mitochondrial biogenesis [J]. Mol Endocrinol, 2008,22(3):609-622.
- [22] Cormio A,Guerra F,Cormio G,et al.The PGC-1alpha-dependent pathway of mitochondrial biogenesis is upregulated in type I endometrial cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun,2009,390(4):1182-1185.
- [23] Lee EJ,Kang YC,Park WH,et al. Negative transcriptional regulation of mitochondrial transcription factor A (TFAM) by nuclear TFAM [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,450(1):166-71.
- [24] Qiu Y,Lu YY,Zhang JQ. Effect of estrogen on growth of endometrial cancer cells and expression of angiogenic factors[J].Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment,2012,(1):29-33. [邱雁,陆媛媛,张洁清.雌激素诱导子宫内膜癌细胞血管因子生成的作用[J]. 中国癌症防治杂志,2012,(1):29-33.]
- [25] Li HX,Lu YM,Wen DX,et al. Expression of apoptosis inducing factor in cervical cancer and its significance[J]. Journal of China Medical University,2009,38(4):268-269, 273.[李海霞,鲁艳明,温冬雪,等.凋亡诱导因子在宫颈癌组织中的表达及意义[J].中国医科大学学报,2009, 38(4):268-269,273.]
- [26] Lengyel E.Ovarian cancer development and metastasis[J]. Am J Pathol,2010,177(3):1053-1064.
- [27] Coleman RL,Monk BJ,Sood AK,et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol,2013,10(4):211-224.
- [28] Gurung A,Hung T,Morin J,et al. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma:clinical,morphological and therapeutic correlates[J]. Histopathology,2013,62(1):59-70.
- [29] Gabrielson M,Bjorklund M,Carlson J,et al. Expression of mitochondrial regulators PGC1alpha and TFAM as putative markers of subtype and chemoresistance in epithelial ovarian carcinoma[J]. PLoS One,2014,9(9):e107109.
- [30] Chen LL,Di W. Citrate synthase affects mitochondrial DNA relative copy number in ovarian carcinoma [J]. Prog Obstet Gynecol,2014,23(4):278-282. [陈立兰,狄文.柠檬酸合成酶对卵巢癌线粒体 DNA 相对拷贝数的影响[J]. 现代妇产科进展,2014,23(4):278-282.]
- [31] Yu GY,Jiang P,Li YF,et al. Mutation and polymorphism in D-loop region of mitochondrial genome of gastric cancer [J]. Journal of Kunming Medical College,2007,(5):8-12. [余果宇,江萍,李云峰,等.线粒体基因 D-loop 区在胃癌中的突变及多态性研究 [J]. 昆明医学院学报,2007, (5):8-12.]
- [32] Shao H,Li Y,Sun W,et al. Expression and clinical significance of mtTFA in gastric carcinoma[J]. Modern Oncology,2013,21(4):816-818. [邵华,李岩,孙威,等.线粒体转录因子 A 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学,2013,21(4):816-818.]
- [33] Mo M,Peng F,Wang L,et al. Roles of mitochondrial transcription factor A and microRNA-590-3p in the development of bladder cancer[J]. Oncol Lett,2013,6(2):617-623.
- [34] Yao J,Zhou E,Wang Y,et al. MicroRNA-200a inhibits cell proliferation by targeting mitochondrial transcription factor A in breast cancer [J]. DNA Cell Biol,2014,33(5): 291-300.
- [35] Bonawitz ND,Clayton DA,Shadel GS. Initiation and beyond:multiple functions of the human mitochondrial transcription machinery[J]. Mol Cell,2006,24(6):813-825.