

线粒体动力学与肿瘤的研究进展

张 泽¹(综述) 董琼珠² 钦伦秀^{1,2,3△}(审校)

(¹ 复旦大学附属华山医院普外科 上海 200040; ² 复旦大学生物医学研究院 上海 200032;

³ 复旦大学肿瘤转移研究所 上海 200040)

【摘要】 线粒体动力学是指线粒体处在融合(fusion)与裂解(fission)的动态平衡中,线粒体的这种动态变化,可表现为形态上的异质性,在胞质中可呈点状、碎片状、条状或线状等不同形态。线粒体动力学与线粒体的功能有密切联系,如细胞增殖、细胞代谢、细胞迁移等,并受多种化学酶及蛋白质的调控。在肿瘤中存在线粒体动力学的失调,线粒体动力学相关蛋白在肿瘤中表达异常,而且线粒体动力学相关蛋白与患者的预后及生存时间相关。线粒体动力学状态的改变可影响肿瘤的发生、发展及转移,但具体机制尚不明确。

【关键词】 线粒体动力学; 融合; 裂解; 肿瘤

【中图分类号】 R730.2 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.023

Research progress of mitochondrial dynamics and cancer

ZHANG Ze¹, DONG Qiong-zhu², QIN Lun-xiu^{1,2,3△}

(¹ Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

² Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China;

³ Cancer Metastasis Institute, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Mitochondrial dynamics refers to the balance of fusion and fission in mitochondrial network, the change of mitochondrial dynamics lead to mitochondrial morphological heterogeneity, can be characterized as punctuated, fragmented or linear, tubular mitochondrial in the cytoplasm. Mitochondrial dynamics is closely associated with mitochondrial function, such as cell proliferation, cell metabolism, cell migration, and it is controlled by a variety of chemical enzymes, protein and cytokines. Accumulative evidence is beginning to reveal the close links between cancers and unbalanced mitochondrial dynamics. The expression of mitochondrial dynamic related proteins is dysregulated in human cancers, which is associated with prognosis and survival rate of patients. Alterations of mitochondrial dynamics influence the cancer progress and metastasis, but its mechanism is still unclear.

【Key words】 mitochondrial dynamics; fusion; fission; tumor

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81372647, 81672820, 81772563).

线粒体是由线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)、线粒体间隙、线粒体外膜(outer

mitochondrial membrane, OMM)和线粒体基质组成的双层膜结构的动态细胞器。线粒体是为细胞供

能的重要细胞器,其中 IMM 向内皱褶形成嵴,是电子传递链(electron transport chain,ETC)装配和氧化磷酸化的位点,氧化磷酸化是线粒体为细胞供能的主要方式,因此线粒体被称为细胞的供能屋(powerhouse)。除供能外,线粒体还参与诸如细胞分化、细胞信息传递、细胞凋亡和调节 Ca^{2+} 稳态等过程,并拥有调控细胞生长和细胞周期的能力。线粒体作为细胞的应激感受器,能够根据环境的变化作出相应功能和结构的改变,如能量缺乏状态、缺氧、氧化应激等。线粒体复杂的生物学功能与线粒体动力学的改变密切相关。

线粒体动力学 Benda 在 1898 年观察到线粒体形态上的异质性,即线粒体可呈球形或线性。Lewis 等^[1]在 1914 年进一步发现,任何一种形态类型的线粒体(如颗粒、棒或线性),都可能会变成其他任何一种形态类型的线粒体,或者可能与另一种线粒体融合,或者可能会分裂成一个或多个线粒体,根据这一发现提出了线粒体动力学的基本概念。在不同的生命过程或外界刺激的作用下,线粒体持续的分裂和融合,保持一个动态的平衡,调节线粒体的形态、功能和数量^[2]。

线粒体处在动态变化的过程中,不断发生融合与分裂的相对平衡,导致了相互连接的、中间形态的或片段形态的线粒体混合状态。在一定生理或病理改变状态下,可发生该平衡的改变,线粒体融合或裂解状态的增强,导致线粒体形态、功能和数量上的改变^[2]。线粒体裂解与融合均由高度保守的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate,GTP)酶介导^[3],裂解主要由动力相关蛋白 1(dynamin related protein, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1(mitochondrial fission 1, Fis1)和线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor,MFF)介导,而融合过程分为 OMM 的融合与 IMM 的融合,分别由线粒体融合蛋白(mitofusin,MFN)和视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy,OPA1)介导。

线粒体的裂解过程 线粒体裂解产生更小、更离散的线粒体,在一定的条件下能够产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),促进线粒体自噬或者加速细胞的增殖。Drp1 是胞质蛋白^[4],作为裂解的主要蛋白,激活后定位到线粒体膜上,形成环状结构,收缩并分裂线粒体^[5]。Drp1 通过 Fis1、MFF 和线粒体延伸因子等非 GTP 酶受体蛋白主动靶向到线粒体膜上,与线粒体接触的内质网协助裂变,裂变

的过程可以形成 Drp1、MFF 和促凋亡蛋白的微区域^[6]。

Drp1 的活性由两个关键丝氨酸磷酸化的相反作用迅速调节。丝氨酸 616 位点的磷酸化增强 Drp1 活性,而丝氨酸 637 位点的磷酸化则减弱其活性,丝氨酸 616 位点与 637 位点的磷酸化比例决定了 Drp1 活性^[7-8]。Drp1 活性也由泛素连接酶膜相关蛋白 5^[9]和小泛素样修饰剂 1^[10]进行翻译后调控。线粒体分裂抑制剂 1(Mdivi-1)可以抑制 Drp1 的 GTP 酶活性,可抑制线粒体裂解过程^[11]。

线粒体融合过程 线粒体的融合能够导致相互连接的线粒体网络,并增强与内质网的联系;融合的过程还可以将线粒体中基质相融合,稀释线粒体 DNA 累积的突变和其他线粒体有害分子。融合过程分为两个步骤:OMM 的融合与 IMM 的融合。

OMM 的融合 OMM 的融合需要 MFN^[12],包括 MFN1 和 MFN2,两者可形成同型或异型复合物介导 OMM 的融合。MFN1 和 MFN2 具有高度同源性,但二者介导的水解活性和融合效率却不相同,MFN1 具有更强的水解活性和融合效率;而 MFN2 在线粒体与内质网融合网络的形成上有更强的功能,在调节 Ca^{2+} 稳态等功能上起到重要的作用^[6,13-14]。

MFN 受到各种翻译后修饰以及与其他蛋白质直接相关的调节。结合这些调节机制决定哪些线粒体接触将导致线粒体融合^[15-16]。MFN1 和 MFN2 活性可以通过特异性磷酸化进行修饰,两种蛋白质的泛素化可能导致其降解^[17]。Parkin 可以直接泛素化 MFN2,导致其降解,并防止损伤的线粒体融合到健康的线粒体^[18]。MFN2 也可以通过乙酰化进行调节,其脱乙酰化导致增强其对营养缺乏状态的反应^[19]。已经证明在健康细胞中,促凋亡 Bcl-2 家族成员 Bax 与 MFN2 相互作用并刺激线粒体融合^[20]。

IMM 的融合 OPA1 是在 OMM 融合后依次介导 IMM 融合的 GTP 酶^[12]。OPA1 有许多剪接变体,可以通过特异性蛋白水解切割进一步处理。虽然 IMM 融合的确切机制尚不清楚,但 OPA1 已被证明是 IMM 融合所必需的^[21]。OMA1 肽酶或 i-AAA 蛋白酶 YME1L 处理 OPA1 后,不仅抑制 IMM 融合活性,而且还可以直接促进线粒体碎裂^[22]。OPA1 也被证明可以介导代谢重组,这是维持适当氧化磷酸化和细胞凋亡的关键,独立于 IMM

融合的功能^[23]。

线粒体动力学与肿瘤 线粒体与疾病有密切的联系。首先,线粒体拥有自身的遗传物质和遗传体系,线粒体基因组的异常会导致一大类遗传代谢疾病,称为线粒体病,如母系遗传 Leigh 综合征、线粒体肌、Leer 遗传性视神经病等^[24]。除遗传类疾病外,线粒体还与其他诸多临床疾病相关,如肿瘤、心血管疾病、神经退行性病变及肺动脉高压等^[7,25-26],这些疾病的发生多伴有线粒体功能和/或结构的紊乱。研究发现细胞环境的变化,尤其是病理状态下细胞环境的改变,可以触发线粒体融合或裂解相关蛋白功能或活性的改变,而融合与裂解相关蛋白的改变直接影响线粒体融合和裂解的过程,即线粒体动力学的变化。线粒体动力学被认为是一个认识复杂疾病的新角度,其与疾病之间的机制有待于进一步的探究。

在不同肿瘤患者中均发现了线粒体动力学的不平衡,具有裂解过程的增强和/或融合过程的减弱,导致线粒体形态上的碎片化。在肝癌、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤中均发现了裂解相关蛋白表达升高,而融合相关蛋白表达降低,提示在肿瘤中线粒体动力学状态的改变^[27-32]。

线粒体动力学与肿瘤的增殖 线粒体动力学在癌症中的作用涉及有丝分裂期线粒体分裂的要求。线粒体分裂与有丝分裂(裂变)之间的这种协调确保了线粒体向子细胞的平等分配^[7]。在从 G1 期到 S 期的过渡期,线粒体融合并增加 ATP 的产生^[33]。细胞周期的进展和线粒体形态的协调是紧密相连的,线粒体裂变对线粒体适当分离到子细胞至关重要。在正常细胞中,长时间的线粒体融合对细胞分裂有害,会导致有丝分裂染色体排列缺陷,从而抑制细胞的有丝分裂^[34]。研究发现,Drp1 的减少可减缓小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)的生长,并降低 Ki67(细胞增殖标记物)水平。而细胞周期蛋白依赖性激酶 Cdk1 通过 S616 位点的磷酸化激活 Drp1,在 G1-S 转化点通过降低 Drp1 的活性可增加线粒体的融合状态^[34]。Drp1 的抑制可诱导线粒体的融合(通过抑制裂解过程)可增加细胞周期蛋白 E 的表达并引发 DNA 复制,引发 G2/M 检查点的激活,导致细胞周期停滞^[35]。总之,细胞周期内异常线粒体的融合可通过影响细胞周期抑制细胞的增殖。从癌细胞角度来看,线粒体裂解的抑制或线粒体融合的促进可能减慢细胞的增殖。在肺癌细胞中,抑制

Drp1 或过表达 MFN2 可抑制肺癌细胞进入细胞周期的能力,并在裸鼠模型中降低肿瘤的生长^[32]。在肺癌细胞系与肺癌患者标本中发现 Drp1 与 MFN2 蛋白比例的升高,同样提示在肺癌中线粒体裂解状态的增强;在体内及体外实验中过表达 MFN2、敲低 Drp1 或使用 Drp1 抑制剂都可抑制肺癌细胞的增殖并增加其凋亡^[36]。

线粒体动力学与肿瘤的凋亡 线粒体在细胞凋亡中起到决定性的作用,因此,其动力学状态的改变必然会影响细胞的凋亡状态。细胞的凋亡总是对应线粒体裂解状态的改变,研究发现,Bax 和 Bak 在凋亡的初始阶段与 Drp1 共定位^[20,37]。在 HeLa 细胞(宫颈癌细胞系)中敲低 Drp1,可以延迟细胞色素 C 的释放,表明 Drp1 在细胞凋亡中发挥重要的作用^[38]。凋亡与线粒体动力学状态可能是相互作用的,有证据提示凋亡的机制可以影响线粒体动力学,例如 Bax 和 Bak 可能参与线粒体的融合,可溶性的 Bax 可以通过与 MFN2 的相互作用促进线粒体融合^[39]。研究认为线粒体的融合可抑制细胞的凋亡,而线粒体裂解与细胞凋亡相关。凋亡抑制是肿瘤的特点之一。在肿瘤组织中线粒体裂解相关蛋白表达较癌旁组织更高,而 MFN 则相反^[16]。以肝癌为例,肝癌中 Drp1 与 MFN1 比例上升,提示在肝癌中线粒体裂解增强而融合减弱,而且 Drp1 和 MFN1 比例上升的肝癌患者预后更差。通过过表达 Drp1 蛋白或敲低 MFN1 蛋白表达发现,线粒体裂解状态的增强和融合状态的抑制可促进肝癌细胞自噬并抑制线粒体依赖的细胞凋亡,从而促进肝癌细胞的增殖^[28]。另有研究认为,MFN2 在肝癌与癌旁组织中表达有更大差异并发挥更重要的作用,MFN2 表达与肿瘤大小及 TNM 分期有关,MFN2 低表达提示患者不良预后。在 HepG2 细胞中过表达 MFN2 可降低线粒体膜电位和内质网 Ca^{2+} 浓度并升高细胞内 ROS 和线粒体内 Ca^{2+} 浓度,从而介导肝癌细胞的凋亡^[27]。然而,有研究认为 Drp1 介导的线粒体裂解并不足以进行细胞凋亡^[40],线粒体动力学状态与凋亡的关系还有待进一步的研究。

线粒体动力学与肿瘤的迁徙与转移 线粒体在哺乳动物细胞中与肌动蛋白和微管细胞骨架接触并由功能调节。Ji 等^[41]认为,肌动蛋白促进 Drp1 募集到线粒体中以促进线粒体裂变,并且还显示在 Drp1 被募集到线粒体之前,肌动蛋白丝可以在 Drp1 作用于线粒体膜的位置聚集以增加线粒体裂

解的概率和机会。提示线粒体动力学状态与细胞的迁移能力有关。Korobova 等^[42]认为,定位于内质网与线粒体收缩部位的肌动蛋白丝是线粒体裂变所必需的。肌动蛋白动力学和 Drp1 之间的这些联系均提示 Drp1 和线粒体裂变在细胞运动与迁移中发挥作用,并具有依赖于肌动蛋白动力学的高能量需求的生物过程。在乳腺癌表型中发现,与非转移性的乳腺癌相比,在侵袭性乳腺癌或有淋巴结转移的乳腺癌中,与裂解状态相关的 Drp1 蛋白表达更高,而与融合状态相关的 MFN1 蛋白表达更低。

在乳腺癌肿瘤细胞中促进线粒体的融合状态,其侵袭转移能力下降;相反,增强其线粒体的裂解状态,发现其侵袭转移能力增强,并发现肿瘤细胞伪足(lamellipodia)的形成,提示线粒体动力学状态的改变可能会影响细胞骨架的重塑。免疫荧光发现碎片样的线粒体向伪足样结构处聚集,可能原因是为伪足提供更多的能量以增强伪足的运动能力^[31]。在胶质母细胞瘤和神经胶质瘤细胞系也发现了类似的现象^[43-44]。敲低 Drp1 可以降低 Ras 同系物家族成员 A(RhoA)和 Rho 相关的卷曲螺旋含蛋白激酶 1(Rho associated coiled coil containing protein kinase 1, ROCK1),RhoA 与 ROCK1 为肌动蛋白细胞骨架动力学和细胞运动的关键调节剂,其水平的改变表示其细胞骨架的重塑及细胞运动能力的改变^[44]。在高血糖条件下,小鼠足细胞和内皮细胞中发现 ROCK1 磷酸化并激活 Drp1,触发线粒体裂变^[45]。虽然这项研究未探讨细胞运动和迁移,但这一发现提示 Drp1 和 Drp1 介导的线粒体裂变可能促进 ROCK1 的前馈调控循环,以促进细胞运动和迁移。

线粒体动力学与肿瘤的代谢 线粒体作为重要的能量代谢的细胞器,其动力学状态的改变影响细胞的代谢状态。肿瘤细胞最经典的代谢改变为 Warburg 效应,即有氧条件下糖酵解优先于氧化磷酸化^[46]。即使在高氧条件下,这种代谢的转换使得肿瘤细胞维持其快速的增殖速度并在肿瘤微环境缺氧条件下更好的存活。线粒体融合的增加可以促进更有效的氧化磷酸化并有更多 ATP 的产生,而线粒体融合的丧失(即线粒体的裂解),可导致线粒体膜电位的破坏,从而导致线粒体氧化磷酸化的减少^[5,47]。在 MFN1 和 MFN2 敲低的细胞中发现,线粒体的呼吸链受到破坏,氧化磷酸化减少^[48]。而 OPA1 驱动的线粒体嵴重塑也在不同细胞中表现为

调节 ATP 产生和氧化磷酸化的必要条件^[49]。线粒体形态的调节不仅可以影响细胞的呼吸和能量调节,反之细胞能量状态的改变也可以影响线粒体动力学,高脂饮食可以减少 MFN2 的转录并促进线粒体的裂解^[50]。根据以上结果推测,线粒体动力学的变化与代谢状态的改变可能存在某种相关联的机制。在 T 细胞中发现,记忆性 T 细胞和效应性 T 细胞存在不同的线粒体动力学状态及代谢状态,通过改变线粒体动力学状态可以改变 T 细胞的代谢状态及功能,即改变线粒体动力学状态可通过改变 T 细胞的代谢状态而影响 T 细胞的表型,促进效应性 T 细胞的线粒体^[51]。氧化磷酸化向有氧糖酵解的代谢改变经常伴随线粒体网络的裂解而出现^[52]。例如,在神经母细胞瘤细胞和膀胱癌细胞中观察到线粒体裂解和糖酵解之间的相关性^[53-54]。

线粒体动力学与肿瘤的自噬 自噬作为癌细胞获取能量及大分子的另一种方式,在肿瘤中发挥重要作用。自噬可以消除功能障碍的细胞成分(包括线粒体),以维持整体细胞的健康^[55]。损伤线粒体去除不足时 ROS 含量增加,导致线粒体 DNA(mtDNA)和核 DNA 中突变的积累,有利于癌症发病。线粒体自噬涉及去除含有高水平 ROS 的受损线粒体^[56-57],ROS 积累可以通过线粒体膜去极化和 Parkin/PINK1 通路激活自身促进线粒体融合^[58],从而抑制初始肿瘤生长。研究发现,Parkin 缺陷小鼠自发性发展为肝肿瘤^[59],而且 Parkin 可以直接泛素化 MFN2,导致其降解,并防止损伤的线粒体融合到健康的线粒体。在神经母细胞瘤中发现 PINK1 突变^[60]。线粒体融合通过抑制 Drp1 蛋白或过表达 OPA1 蛋白介导的线粒体裂解过程的减弱,可抑制自噬^[13]。在肝癌中同样发现线粒体动力学状态的改变可以影响自噬而改变肿瘤的进程,肝癌中线粒体裂解增强,融合减弱,可促进肿瘤细胞自噬,抑制凋亡,从而推动肿瘤的进展^[28]。

线粒体动力学相关基因作为肿瘤治疗的潜在靶点 将线粒体动力学作为人类癌症治疗靶点的主要限制因素是,缺少可选择性影响线粒体动力学蛋白的特定药物。Drp1 抑制剂 Mdivi-1 是目前能够影响线粒体动力学表征的最佳药物^[11]。鉴于 Drp1 介导的线粒体裂变在肿瘤细胞增殖和转移中的作用,Mdivi-1 具有潜在的抗肿瘤作用。在肺癌中,Mdivi-1 可诱导肿瘤细胞增殖停滞^[32]。Mdivi-1 治疗后可导致超融合线粒体网络及有丝分裂纺锤体组装受损

并诱导非整倍体,最终导致肿瘤细胞凋亡^[61]。在脑肿瘤起始细胞中 Drp1 水平上调,Mdivi-1 治疗诱导凋亡,从而降低肿瘤形成能力^[62]。但 Mdivi-1 的作用可能不局限于对 Drp1 的抑制,在神经元和 MEF 细胞系中,Mdivi-1 影响 ROS 水平和 ETC 复合物 I,但 Mdivi-1 的应用并不影响线粒体长度或 Drp1 水平^[63]。鉴于线粒体形态的长期改变具有较大的危害,Mdivi-1 治疗可以局部应用或明确线粒体裂变的时间窗后应用,并有望成为抗癌药物,但其细胞毒性仍需进一步解决。

最近发现的另一种称为 p110 的 Drp1 抑制剂能够阻断 Drp1-Fis1 相互作用,从而阻止 Drp1 募集到线粒体,线粒体碎裂和 ROS 产生,从而影响凋亡和细胞活力。这已经在神经退行性疾病的神经元细胞模型中被观察到^[64]。这种新型抑制剂对于治疗癌症的潜在作用尚不清楚。

已知的针对线粒体融合的药物有 M1 和 S3。M1 能够介导线粒体融合,导致线粒体的延长,在 SH-SY5Y 细胞(神经母细胞瘤细胞)中使用可导致肿瘤细胞凋亡,但其具体机制并不清楚^[65]。S3 通过抑制去泛素化酶 USP30 影响 MFN1/2 泛素化修饰水平,增强 MFN1/2 的功能从而促进线粒体的融合^[66]。与 p110 相同,M1 和 S3 在肿瘤中的应用仍有待进一步探索。

结语 线粒体动力学及其相关蛋白在肿瘤的发生、发展及转移过程中均起到重要的作用,而线粒体动力学中裂解状态和融合状态的平衡倾向与肿瘤的代谢、凋亡、自噬等改变可能存在一定的调控机制,有待进一步探索。线粒体动力学相关蛋白的异常可作为肿瘤个性化治疗的预测指标,可能成为一种新的肿瘤治疗靶点,针对特定线粒体动力学状态的患者给予相应的治疗。

参 考 文 献

- [1] LEWIS MR, LEWIS WH. Mitochondria in tissue culture [J]. *Science*, 1914, 39(1000): 330 - 333.
- [2] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 505 - 531.
- [3] ISHIHARA N, OTERA H, OKA T, et al. Regulation and physiologic functions of gtpases in mitochondrial fusion and fission in mammals [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(4): 389 - 399.
- [4] CRIBBS JT, STRACK S. Functional characterization of phosphorylation sites in dynamin-related protein 1 [J]. *Methods Enzymol*, 2009, 457: 231 - 253.
- [5] CHEN H, DETMER SA, EWALD AJ, et al. Mitofusins mfn1 and mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development [J]. *J Cell Biol*, 2003, 160(2): 189 - 200.
- [6] HOPPINS S, NUNNARI J. Cell biology. Mitochondrial dynamics and apoptosis—the ER connection [J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1052 - 1054.
- [7] TAGUCHI N, ISHIHARA N, JOFUKU A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related gtpase Drp1 participates in mitochondrial fission [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11521 - 11529.
- [8] MARSBOOM G, TOTH PT, RYAN JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2012, 110(11): 1484 - 1497.
- [9] PARK YY, LEE S, KARBOWSKI M, et al. Loss of MARCH5 mitochondrial E3 ubiquitin ligase induces cellular senescence through dynamin-related protein 1 and mitofusin 1 [J]. *J cell Sci*, 2010, 123(Pt 4): 619 - 626.
- [10] ZUNINO R, BRASCHI E, XU L, et al. Translocation of SenP5 from the nucleoli to the mitochondria modulates DRP1-dependent fission during mitosis [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(26): 17783 - 17795.
- [11] CASSIDY-STONE A, CHIPUK JE, INGERMAN E, et al. Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in Bax/Bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization [J]. *Dev Cell*, 2008, 14(2): 193 - 204.
- [12] SONG Z, GHOSHANI M, MCCAFFERY JM, et al. Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(15): 3525 - 3532.
- [13] HOPPINS S, EDLICH F, CLELAND MM, et al. The soluble form of Bax regulates mitochondrial fusion via MFN2 homotypic complexes [J]. *Mol Cell*, 2011, 41(2): 150 - 160.
- [14] KOSHIBA T, DETMER SA, KAISER JT, et al. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes [J]. *Science*, 2004, 305(5685): 858 - 862.
- [15] TWIG G, ELORZA A, MOLINA AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy [J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 433 - 446.
- [16] SENFT D, RONAI ZA. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 43 - 52.
- [17] CHEN Y, DORN GW 2ND. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471 - 475.
- [18] GEGG ME, COOPER JM, CHAU KY, et al. Mitofusin 1 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy [J]. *Hum*

- Mol Genet*, 2010, 19(24): 4861–4870.
- [19] LEE JY, KAPUR M, LI M, *et al.* Mfn1 deacetylation activates adaptive mitochondrial fusion and protects metabolically challenged mitochondria [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 22): 4954–4963.
- [20] KARBOWSKI M, LEE YJ, GAUME B, *et al.* Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2002, 159(6): 931–938.
- [21] TONDERA D, GRANDEMANGE S, JOURDAIN A, *et al.* SLP-2 is required for stress-induced mitochondrial hyperfusion [J]. *EMBO J*, 2009, 28(11): 1589–1600.
- [22] ANAND R, WAI T, BAKER MJ, *et al.* The i-AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(6): 919–929.
- [23] MISHRA P, CARELLI V, MANFREDI G, *et al.* Proteolytic cleavage of OPA1 stimulates mitochondrial inner membrane fusion and couples fusion to oxidative phosphorylation [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(4): 630–641.
- [24] DIMAURO S, DAVIDZON G. Mitochondrial DNA and disease [J]. *Annu Med*, 2005, 37(3): 222–232.
- [25] SONG M, DORN GW 2ND. Mitoconfusion: noncanonical functioning of dynamism factors in static mitochondria of the heart [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 195–205.
- [26] RYAN JJ, MARSBOOM G, FANG YH, *et al.* PGC1 α -mediated mitofusin-2 deficiency in female rats and humans with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 865–878.
- [27] HUANG Q, CAO H, ZHAN L, *et al.* Mitochondrial fission forms a positive feedback loop with cytosolic calcium signaling pathway to promote autophagy in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 108–118.
- [28] HUANG Q, ZHAN L, CAO H, *et al.* Increased mitochondrial fission promotes autophagy and hepatocellular carcinoma cell survival through the ROS-modulated coordinated regulation of the NF κ B and TP53 pathways [J]. *Autophagy*, 2016, 12(6): 999–1014.
- [29] HAN XJ, YANG ZJ, JIANG LP, *et al.* Mitochondrial dynamics regulates hypoxia-induced migration and antineoplastic activity of cisplatin in breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 691–700.
- [30] VON EYSS B, JAENICKE LA, KORTLEVER RM, *et al.* A MYC-driven change in mitochondrial dynamics limits YAP/TAZ function in mammary epithelial cells and breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 743–757.
- [31] ZHAO J, ZHANG J, YU M, *et al.* Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(40): 4814–4824.
- [32] REHMAN J, ZHANG HJ, TOTTH PT, *et al.* Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer [J]. *FASEB J*, 2012, 26(5): 2175–2186.
- [33] MITRA K, WUNDER C, ROYSAM B, *et al.* A hyperfused mitochondrial state achieved at G1-S regulates cyclin E buildup and entry into S phase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(29): 11960–11965.
- [34] ISHIHARA N, NOMURA M, JOFUKU A, *et al.* Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 958–966.
- [35] QIAN W, CHOI S, GIBSON GA, *et al.* Mitochondrial hyperfusion induced by loss of the fission protein Drp1 causes ATM-dependent G2/M arrest and aneuploidy through DNA replication stress [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 23): 5745–5757.
- [36] FU L, DONG Q, HE J, *et al.* SIRT4 inhibits malignancy progression of NSCLCS, through mitochondrial dynamics mediated by the ERK-Drp1 pathway [J]. *Oncogene*, 2017, 36(19): 2724–2736.
- [37] KARBOWSKI M, ARNOULT D, CHEN H, *et al.* Quantitation of mitochondrial dynamics by photolabeling of individual organelles shows that mitochondrial fusion is blocked during the Bax activation phase of apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(4): 493–499.
- [38] LEE YJ, JEONG SY, KARBOWSKI M, *et al.* Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis [J]. *Molr Biol Cell*, 2004, 15(11): 5001–5011.
- [39] KARBOWSKI M, NORRIS KL, CLELAND MM, *et al.* Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis [J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 658–662.
- [40] RENAULT TT, FLOROS KV, ELKHOLI R, *et al.* Mitochondrial shape governs Bax-induced membrane permeabilization and apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(1): 69–82.
- [41] JI WK, HATCH AL, MERRILL RA, *et al.* Actin filaments target the oligomeric maturation of the dynamin gtpase Drp1 to mitochondrial fission sites [J]. *Elife*, 2015, 4: e11553.
- [42] KOROBOVA F, RAMABHADHRAN V, HIGGS HN. An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2 [J]. *Science*, 2013, 339(6118): 464–467.
- [43] WAN YY, ZHANG JF, YANG ZJ, *et al.* Involvement of Drp1 in hypoxia-induced migration of human glioblastoma U251 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(2): 619–626.
- [44] YIN M, LU Q, LIU X, *et al.* Silencing Drp1 inhibits glioma cells proliferation and invasion by RHOA/ROCK1 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 663–668.
- [45] WANG W, WANG Y, LONG J, *et al.* Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2): 186–200.
- [46] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309–314.
- [47] WESTERMANN B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(10): 1833–1838.
- [48] CHEN H, CHOMYN A, CHAN DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction

- [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(28): 26185 - 26192.
- [49] PATTEN DA, WONG J, KHACHO M, *et al.* OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand[J]. *EMBO J*, 2014, 33(22): 2676 - 2691.
- [50] DIETRICH MO, LIU ZW, HORVATH TL. Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate AGRP neuronal activity and diet-induced obesity[J]. *Cell*, 2013, 155(1): 188 - 199.
- [51] BUCK MD, O'SULLIVAN D, KLEIN GELTINK RI, *et al.* Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 63 - 76.
- [52] PLECITA-HLAVATA L, LESSARD M, SANTOROVA J, *et al.* Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1777(7-8): 834 - 846.
- [53] HAGENBUCHNER J, KUZNETSOV AV, OBEXER P, *et al.* BIRC5/Survivin enhances aerobic glycolysis and drug resistance by altered regulation of the mitochondrial fusion/fission machinery[J]. *Oncogene*, 2013, 32(40): 4748 - 4757.
- [54] KONSTANTAKOU EG, VOUTSINAS GE, VELENTZAS AD, *et al.* 3-BrPA eliminates human bladder cancer cells with highly oncogenic signatures via engagement of specific death programs and perturbation of multiple signaling and metabolic determinants[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 135.
- [55] LOZY F, KARANTZA V. Autophagy and cancer cell metabolism[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(4): 395 - 401.
- [56] BIN-UMER MA, MCLAUGHLIN JE, BUTTERLY MS, *et al.* Elimination of damaged mitochondria through mitophagy reduces mitochondrial oxidative stress and increases tolerance to trichothecenes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(32): 11798 - 11803.
- [57] 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[J]. *J Biol chemistry*, 2012, 287(5): 3265 - 3272.
- [58] JOSELIN AP, HEWITT SJ, CALLAGHAN SM, *et al.* ROS-dependent regulation of Parkin and DJ-1 localization during oxidative stress in neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(22): 4888 - 4903.
- [59] MATSUDA S, NAKANISHI A, MINAMI A, *et al.* Functions and characteristics of PINK1 and Parkin in cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20: 491 - 501.
- [60] PUGH TJ, MOROZOVA O, ATTIYEN EF, *et al.* The genetic landscape of high-risk neuroblastoma[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3): 279 - 284.
- [61] WANG J, LI J, SANTANA-SANTOS L, *et al.* A novel strategy for targeted killing of tumor cells: Induction of multipolar acentrosomal mitotic spindles with a quinazolinone derivative mdivi-1[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(2): 488 - 502.
- [62] XIE Q, WU Q, HORBINSKI CM, *et al.* Mitochondrial control by Drp1 in brain tumor initiating cells[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 501 - 510.
- [63] BORDT EA, CLERC P, ROELOFS BA, *et al.* The putative Drp1 inhibitor mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species[J]. *Dev Cell*, 2017, 40(6): 583 - 594.
- [64] QI X, QVIT N, SU YC, *et al.* A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 3): 789 - 802.
- [65] WANG D, WANG J, BONAMY GM, *et al.* A small molecule promotes mitochondrial fusion in mammalian cells[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(37): 9302 - 9305.
- [66] YUE W, CHEN Z, LIU H, *et al.* A small natural molecule promotes mitochondrial fusion through inhibition of the deubiquitinase USP30[J]. *Cell Res*, 2014, 24(4): 482 - 496.

(收稿日期: 2017-10-30; 编辑: 段佳)