

# 线粒体未折叠蛋白反应及其在部分恶性肿瘤中的研究进展

王延呈, 马绍云, 宁晨\*

贵德县人民医院内一科, 青海 贵德

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

## 摘要

线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR<sup>mt</sup>)是线粒体应激反应的标志之一, 研究发现它参与了许多病理生理过程, 但关于UPR<sup>mt</sup>和恶性肿瘤关系的研究目前相对较少。本文就UPR<sup>mt</sup>的调节机制以及它在前列腺癌、乳腺癌、肺癌及胃癌中的研究进展做一综述。

## 关键词

线粒体未折叠蛋白反应, 恶性肿瘤, 综述

# Mitochondrial Unfolded Protein Response and Its Research Progress in Some Malignant Tumors

Yancheng Wang, Shaoyun Ma, Chen Ning\*

Internal Medicine Department of Guide County People's Hospital, Guide Qinghai

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Mitochondrial unfolded protein response (UPR<sup>mt</sup>), one of the hallmarks of mitochondrial stress response, has been found to be involved in many pathophysiological processes, but relatively little research has been done on the relationship between UPR<sup>mt</sup> and malignancies. This article reviews the regulatory mechanisms for UPR<sup>mt</sup> and the research advances in UPR<sup>mt</sup> in prostate cancer,

\*通讯作者。

breast cancer, lung cancer and gastric cancer.

## Keywords

UPR<sup>mt</sup>, Malignant Tumors, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR<sup>mt</sup>)是一种线粒体应激反应,是指线粒体为了维持其蛋白质合成、折叠和分解的动态平衡,启动由核 DNA 编码的线粒体热休克蛋白和蛋白酶等基因群转录活化程序的一种细胞反应[1]。维持线粒体内的蛋白平衡对于维持正常的细胞活动具有重要意义,如果线粒体内(包括基质和膜间腔)变性或错误折叠的蛋白不能被蛋白酶及时清除,就会造成大量积累,导致线粒体蛋白稳态被打破从而激活 UPR<sup>mt</sup> [2]。近年来研究发现,UPR<sup>mt</sup> 参与了多种生理或病理过程,如其能影响小鼠和线虫的寿命、人干细胞的生长、固有免疫[3],还可以参与神经退行性疾病[4]、心血管系统疾病[5]及恶性肿瘤[6]等疾病的发生,但其在恶性肿瘤发生发展中的研究相对较少,机制也暂不明确。线粒体中大约 95%的蛋白由核 DNA 编码,线粒体蛋白质在细胞质合成后通过线粒体定位序列(mitochondria target sequence, MTS)转入线粒体发挥作用[7]。本文就 UPR<sup>mt</sup> 的调节机制以及其在部分恶性肿瘤中的研究进展做一综述。

## 2. UPR<sup>mt</sup> 的调节机制

### 2.1. UPR<sup>mt</sup> 的激活机制

UPR<sup>mt</sup> 首先需要被激活,理论上导致线粒体内蛋白稳态失调的因素均会激活该反应。当线粒体内异常蛋白大量聚集而不能被及时降解时,UPR<sup>mt</sup> 被激活。常见的激活因子包括:(1) 鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)和核酸内切酶 G (endonuclease G, EndoG):前者是尿素循环所需要的 5 种酶之一,而尿素循环主要发生在线粒体,若各种先天或后天性因素导致 OTC 过量沉积,可增加受损蛋白的负荷,从而激活 UPR<sup>mt</sup> [8]。而后者 EndoG 是一种线粒体核酸酶,参与细胞凋亡和线粒体异常蛋白清除等多种细胞过程,某些原因导致其酶活性下降时,异常蛋白聚集而激活 UPR<sup>mt</sup> [3];(2) 某些药物:如线粒体呼吸链的抑制剂百草枯、鱼藤酮等,研究发现用这些药物处理细胞可造成线粒体和细胞核编码蛋白质失衡,其机制可能时大量诱导 ROS 的产生,后者使得蛋白质发生损伤[9];此外在线虫和哺乳动物细胞中添加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)可以强烈激活 UPR<sup>mt</sup>,并且延长线虫和小鼠的寿命[10];(3) 其他因素:敲除 Hspa9、HSP60、dnj-21 和 spg-7 都可以干扰线粒体蛋白质稳态,扰乱了蛋白质质量控制(protein quality control, PQC)系统,最终触发了 UPR<sup>mt</sup> [11]。另外,关于肿瘤是否会激活 UPR<sup>mt</sup> 目前仍不明确,至于是肿瘤激活 UPR<sup>mt</sup> 还是 UPR<sup>mt</sup> 导致肿瘤,两者的因果关系目前也未见报道。

### 2.2. UPR<sup>mt</sup> 的调控机制

UPR<sup>mt</sup> 的调控机制在线虫和哺乳动物中是不同的,本文主要讲述其在哺乳动物中的调控机制,

并且 UPR<sup>mt</sup> 首先在哺乳动物细胞中被描述。Martinus 等[12]研究发现施加于哺乳动物线粒体的特异性应激能诱导线粒体分子伴侣的表达,但不影响细胞质和内质网分子伴侣的表达,Zhao 等[13]表明错误折叠的线粒体蛋白的过表达也上调了线粒体分子伴侣蛋白的转录,这直接证实了 UPR<sup>mt</sup> 的存在。

当各种原因导致 OTC 在线粒体基质中过表达且形成凝聚体时,OTC 活性明显下降,导致线粒体内的 HSP60、HSP10、mtDnaJ 和线粒体蛋白酶 ClpP 的上调,而它们的上调依赖于转录因子 CHOP (C/EBP homologous protein),原因是它们的启动子上存在 CHOP 结合序列[14]。哺乳动物 UPR<sup>mt</sup> 过程中的一个重要转录因子是 ATF5 (activating transcription factor 5),它是线虫该过程转录因子 ATFS-1 (activating transcription factor associated with stress-1)对应的同源物,它也包含一个预先序列,直接定位于线粒体[15]。ATF5 对哺乳动物线粒体伴侣蛋白如 HSP70 和 HSP60、抗微生物肽-5 (human defensin-5, HD-5)及线粒体蛋白酶 Lon 等的表达有诱导作用,促进应激时的哺乳动物细胞增殖能力和线粒体功能的恢复[16]。此外,关于 UPR<sup>mt</sup> 在恶性肿瘤中的调控机制,目前的报道很少。一般来说适度激活的 UPR<sup>mt</sup> 对细胞具有保护作用,能防止线粒体损伤并促进细胞功能的恢复,若反应过度可能导致线粒体损伤,进一步有促进肿瘤发生的可能性[17]。UPR<sup>mt</sup> 可通过稳定抗凋亡蛋白而抑制促凋亡蛋白及拮抗亲环素 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[18]。总体来说,UPR<sup>mt</sup> 在恶性肿瘤中调控作用的研究目前仍然较为缺乏,需要我们进一步去探索。

### 3. UPR<sup>mt</sup> 在部分恶性肿瘤中的研究

#### 3.1. UPR<sup>mt</sup> 与前列腺癌

Kumar 等[19]研究发现 UPR<sup>mt</sup> 的 2 个关键成分即热休克蛋白 60 (HSP60)和酪蛋白水解蛋白酶 P (caseinolytic protease P, ClpP)是晚期前列腺癌发展所必需的,推测其机制是 HSP60 通过 c-Myc 调控 ClpP 的表达,并与 ClpP 发生物理相互作用,恢复促进癌细胞存活的线粒体功能。HSP60 维持线粒体产生 ATP 的功能,通过激活  $\beta$ -catenin 通路,导致 c-Myc 上调。除此之外而使用 UPR<sup>mt</sup> 特异性抑制剂可以阻断 HSP60 与 ClpP 的相互作用,并不改变 HSP60 伴侣蛋白功能的情况下取消生存信号,用 UPR<sup>mt</sup> 抑制剂或 Hsp60 基因敲除治疗可抑制前列腺癌的生长和进展。他们的研究最终得出结论:HSP60-ClpP 介导的 UPR<sup>mt</sup> 对前列腺癌的发生至关重要,这为前列腺癌的分子靶向治疗提供了新方向。此外 Amoroso 等[20]研究发现,用 ONC201 (一种 UPR<sup>mt</sup> 激活剂)来处理前列腺癌细胞后,迅速增加所有 UPR<sup>mt</sup> 关键调节因子的表达并减少氧化磷酸化,72 小时后细胞死亡,但同时 ONC201 处理使前列腺癌细胞对放疗更加敏感,或许 UPR<sup>mt</sup> 在恶性肿瘤中发挥的作用并不是一成不变的。

#### 3.2. UPR<sup>mt</sup> 与乳腺癌

此外有相关研究显示 UPR<sup>mt</sup> 在乳腺癌的发生和发展中起着重要作用。Chen 等[21]应用 qRT-PCR、免疫印迹、免疫荧光、CCK-8、Transwell 试验和 TUNEL 染色试验证实了 UPR<sup>mt</sup> 在顺铂处理的乳腺癌细胞中的作用,结果提示顺铂增加 MCF7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系 CLPP、HSP60 和 LONP1 水平(反应的 UPR<sup>mt</sup> 标志物),提示 UPR<sup>mt</sup> 被激活;而 UPR<sup>mt</sup> 诱导剂烟酰胺核糖(nicotinamide ribose, NR)可促进顺铂治疗后乳腺癌细胞的增殖和侵袭。除此之外,研究发现 SIRT3 (SIRT3 属于 Sirtuins 家族,是进化上保守的 NAD<sup>+</sup>依赖性脱乙酰酶家族,具有调控细胞增殖、DNA 修复、线粒体能量稳态和抗氧化活性等多种生理功能)在乳腺癌细胞中增加 UPR<sup>mt</sup> 水平,从而导致癌细胞对顺铂化疗的敏感性下降,但 SIRT3 沉默可以通过抑制 UPR<sup>mt</sup> 来恢复其对化疗的敏感性,防止乳腺癌的进展,但具体机制暂不明确[22]。控制 SIRT3 诱导的 UPR<sup>mt</sup> 可能是提高乳腺癌化疗敏感性的潜在治疗靶点。

### 3.3. UPR<sup>mt</sup>与肺癌

UPR<sup>mt</sup>在肺癌中也有相关研究。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和增殖的重要调节因子,大量研究显示 mTOR 信号途径调控异常与细胞增殖密切相关,其促肿瘤效应是众所周知的,抑制 mTOR 能使延缓肿瘤进展。Lai 等[23]研究发现, Maf1 (mTOR 的一种效应器)是雷帕霉素增加 A549 肺癌细胞系放射敏感性所必需的。在放疗反应中, Maf1 被 Akt 依赖性再磷酸化抑制,后者通过 ATF5 激活线粒体 UPR<sup>mt</sup>,说明雷帕霉素可以抑制 A549 细胞系中 Maf1 的再磷酸化和 UPR<sup>mt</sup>活化,导致肿瘤细胞对放疗敏感性增加。与此相反,敲低 Maf1 激活了 ATF5 介导的 mtHSP70 和 HSP60 的转录,增强了线粒体膜电位,导致 UPR<sup>mt</sup>发生。进一步研究发现 UPR<sup>mt</sup>标记物 mtHSP70 和 HSP60 的表达升高与肺腺癌患者的不良预后相关,这也提示着 UPR<sup>mt</sup>在肺癌中通过 Maf1-UPR<sup>mt</sup>轴发挥促癌作用[24]。

### 3.4. UPR<sup>mt</sup>与胃癌

UPR<sup>mt</sup>在胃癌中也有相关报道, Liu 等[25]在胃癌中发现异常下调的基因 CHAC2,它是阳离子转运调节蛋白(cation transport regulator-like protein)家族的一员,且该基因的高表达常伴随较差的预后,故其可以作为胃癌独立的预后标记物。他们进一步进行机制研究表明, CHAC2 作为一个肿瘤抑制因子通过诱导 UPR<sup>mt</sup>同时促使线粒体凋亡和自噬,但详细机制暂不明确。此外, Lin 等[26]研究发现, LncRNA miR-503HG 能促进胃癌细胞的恶性表型,包括细胞增殖、侵袭和上皮-间充质转化(EMT),同时伴有 UPR<sup>mt</sup>标记物的上调,他们推测 miR-503HG 干预 UPR<sup>mt</sup>发挥作用。通过机制探索,敲除了 UPR<sup>mt</sup>相关转录因子 ATF6 后,部分地挽救了 miR-503HG 导致的胃癌细胞恶性表型,这也为胃癌的靶向治疗提供了新的线索[27]。

## 4. 总结与展望

综上所述,可见 UPR<sup>mt</sup>是一把双刃剑,适度的 UPR<sup>mt</sup>激活有助于线粒体内蛋白质稳态的维持,而当其过度激活时可导致强烈的线粒体应激而导致线粒体自噬或失活,在某些因素的作用下可能参与了恶性肿瘤的发生发展[28]。对于 UPR<sup>mt</sup>的研究最初集中于衰老及代谢相关性疾病中,故在肿瘤中对其功能知之甚少,通过前文的论述,我们能发现一个似乎矛盾的现象:当某些恶性肿瘤中激活 UPR<sup>mt</sup>后可明显促进恶性肿瘤的进展,增加其恶性程度,使用特异性 UPR<sup>mt</sup>拮抗剂后能够发挥明显的抗肿瘤效应;但是另外一方面,在某些肿瘤中使用 UPR<sup>mt</sup>特异性激活剂后非但没有加速肿瘤的进展,而且还提高了肿瘤细胞对化疗的敏感性。所以 UPR<sup>mt</sup>在恶性肿瘤中发挥的作用可能并不是一成不变的,需要我们进一步去研究,相信随着更高质量研究的进行,UPR<sup>mt</sup>与恶性肿瘤的关系及机制将被逐步解析出来。

## 基金项目

2022 年度青海省“昆仑英才”行动计划(青卫健办[2023]95 号)。

## 参考文献

- [1] 樊玉梅, 郝强, 刘思颖, 常彦忠, 段相林, 谭克. 线粒体未折叠蛋白反应分子机制的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2017, 44(6): 477-485.
- [2] Ma, C.W. and Gao, B.H. (2021) [Unfolded Protein Response Signaling in Mitochondria]. *Acta Physiologica Sinica*, **73**, 835-844.
- [3] Soo, S.K., Traa, A., Rudich, P.D., Mistry, M. and Van Raamsdonk, J.M. (2021) Activation of Mitochondrial Unfolded Protein Response Protects against Multiple Exogenous Stressors. *Life Science Alliance*, **4**, e202101182. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101182>
- [4] Weidling, I.W. and Swerdlow, R.H. (2020) Mitochondria in Alzheimer's Disease and Their Potential Role in Alzhei-



- mer's Proteostasis. *Experimental Neurology*, **330**, Article 113321. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113321>
- [5] Kitakata, H., Endo, J., Hashimoto, S., *et al.* (2021) Iomeglimin Prevents Heart Failure with Preserved Ejection Fraction by Recovering the Impaired Unfolded Protein Response in Mice Subjected to Cardiometabolic Stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **572**, 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.07.090>
- [6] Mann, M.J. and Hendershot, L.M. (2006) UPR Activation Alters Chemosensitivity of Tumor Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **5**, 736-740. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.7.2969>
- [7] Quirós, P.M., Mottis, A. and Auwerx, J. (2016) Mitonuclear Communication in Homeostasis and Stress. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **17**, 213-226. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23>
- [8] Anderson, N.S. and Haynes, C.M. (2020) Folding the Mitochondrial UPR into the Integrated Stress Response. *Trends in Cell Biology*, **30**, 428-439. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.03.001>
- [9] Chao, T., Shih, H.T., Hsu, S.C., *et al.* (2021) Autophagy Restricts Mitochondrial DNA Damage-Induced Release of ENDOG (Endonuclease G) to Regulate Genome Stability. *Autophagy*, **17**, 3444-3460. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1874209>
- [10] Zhang, H., Ryu, D., Wu, Y., *et al.* (2016) NAD<sup>+</sup> Repletion Improves Mitochondrial and Stem Cell Function and Enhances Life Span in Mice. *Science*, **352**, 1436-1443. <https://doi.org/10.1126/science.aaf2693>
- [11] Yoneda, T., Benedetti, C., Urano, F., Clark, S.G., Harding, H.P. and Ron, D. (2004) Compartment-Specific Perturbation of Protein Handling Activates Genes Encoding Mitochondrial Chaperones. *Journal of Cell Science*, **117**, 4055-4066. <https://doi.org/10.1242/jcs.01275>
- [12] Martinus, R.D., Garth, G.P., Webster, T.L., *et al.* (1996) Selective Induction of Mitochondrial Chaperones in Response to Loss of the Mitochondrial Genome. *European Journal of Biochemistry*, **240**, 98-103. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0098h.x>
- [13] Zhao, Q., Wang, J., Levichkin, I.V., Stasinopoulos, S., Ryan, M.T. and Hoogenraad, N.J. (2002) A Mitochondrial Specific Stress Response in Mammalian Cells. *The EMBO Journal*, **21**, 4411-4419. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf445>
- [14] Horibe, T. and Hoogenraad, N.J. (2007) The Chop Gene Contains an Element for the Positive Regulation of the Mitochondrial Unfolded Protein Response. *PLOS ONE*, **2**, e835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000835>
- [15] Fiorese, C.J., Schulz, A.M., Lin, Y.F., Rosin, N., Pellegrino, M.W. and Haynes, C.M. (2016) The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR. *Current Biology*, **26**, 2037-2043. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.002>
- [16] Hodin, C.M., Verdam, F.J., Grootjans, J., *et al.* (2011) Reduced Paneth Cell Antimicrobial Protein Levels Correlate with Activation of the Unfolded Protein Response in the Gut of Obese Individuals. *The Journal of Pathology*, **225**, 276-284. <https://doi.org/10.1002/path.2917>
- [17] Senft, D. and Ronai, Z.A. (2015) UPR, Autophagy, and Mitochondria Crosstalk Underlies the ER Stress Response. *Trends in Biochemical Sciences*, **40**, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.01.002>
- [18] 刘瑶, 贺兴波, 郑弘毅, 黄才斌. 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[J]. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45(5): 501-511.
- [19] Kumar, R., Chaudhary, A.K., Woytash, J., *et al.* (2022) A Mitochondrial Unfolded Protein Response Inhibitor Suppresses Prostate Cancer Growth in Mice via HSP60. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e149906. <https://doi.org/10.1172/JCI149906>
- [20] Amoroso, F., Glass, K., Singh, R., *et al.* (2021) Modulating the Unfolded Protein Response with ONC201 to Impact on Radiation Response in Prostate Cancer Cells. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4252. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83215-y>
- [21] Chen, H., Zhang, D.M., Zhang, Z.P., Li, M.Z. and Wu, H.F. (2021) SIRT3-Mediated Mitochondrial Unfolded Protein Response Weakens Breast Cancer Sensitivity to Cisplatin. *Genes & Genomics*, **43**, 1433-1444. <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01145-5>
- [22] Kenny, T.C., Hart, P., Ragazzi, M., *et al.* (2017) Selected Mitochondrial DNA Landscapes Activate the SIRT3 Axis of the UPR<sup>mt</sup> to Promote Metastasis. *Oncogene*, **36**, 4393-4404. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.52>
- [23] Lai, C., Zhang, J., Tan, Z., Shen, L.F., Zhou, R.R. and Zhang, Y.Y. (2021) Maf1 Suppression of ATF5-Dependent Mitochondrial Unfolded Protein Response Contributes to Rapamycin-Induced Radio-Sensitivity in Lung Cancer Cell Line A549. *Aging*, **13**, 7300-7313. <https://doi.org/10.18632/aging.202584>
- [24] Gil, H.-N., Koh, D., Lim, Y., Lee, Y.H. and Shin, S.Y. (2018) The Synthetic Chalcone Derivative 2-Hydroxy-3', 5, 5'-Trimethoxychalcone Induces Unfolded Protein Response-Mediated Apoptosis in A549 Lung Cancer Cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 2969-2975. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.003>
- [25] Liu, S., Fei, W., Shi, Q., *et al.* (2017) CHAC2, Downregulated in Gastric and Colorectal Cancers, Acted as a Tumor Suppressor Inducing Apoptosis and Autophagy through Unfolded Protein Response. *Cell Death & Disease*, **8**, e3009.

- <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.405>
- [26] Lin, H., Wang, J., Wang, T., *et al.* (2021) The LncRNA MIR503HG/miR-224-5p/TUSC3 Signaling Cascade Suppresses Gastric Cancer Development via Modulating ATF6 Branch of Unfolded Protein Response. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 708501. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708501>
- [27] Sutandy, F., Gößner, I., Tascher, G., *et al.* (2023) A Cytosolic Surveillance Mechanism Activates the Mitochondrial UPR. *Nature*, **618**, 849-854. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06142-0>
- [28] Tian, Y., Merkwirth, C. and Dillin, A. (2016) Mitochondrial UPR: A Double-Edged Sword. *Trends in Cell Biology*, **26**, 563-565. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.06.006>