

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.018

## 线粒体融合素基因-2 与肿瘤

### Mitofusin-2 gene and neoplasms

周立艳, 邱梅清 综述; 贾勇圣, 佟仲生 审阅(天津医科大学肿瘤医院 乳腺肿瘤内科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

**[摘要]** 线粒体融合素基因-2(mitofusin-2 gene, *Mfn-2*)是作用于线粒体外膜的一种增殖抑制基因,在维持线粒体的形态、功能等方面起着重要作用。随着研究的不断深入,*Mfn-2*在细胞信号转导、能量代谢、增殖及凋亡等生命过程中的作用日益显现。而肿瘤发生与细胞过度增殖及凋亡不足等密切相关,因此,如何抑制肿瘤细胞的过度增殖和促进细胞凋亡已成为目前的研究热点。*Mfn-2*通过多条通路参与多种肿瘤传代细胞系的增殖和凋亡,其表达异常或功能缺失可能是肿瘤发生、发展的重要原因。*Mfn-2*在许多肿瘤组织中低表达,且表达情况与肿瘤病理类型及生物学行为密切相关,提示其有可能是新的抑癌基因;同时,*Mfn-2*过表达与喜树碱、放线菌酮(cycloheximide, CHX)等化疗药物联用具有协同作用,提示具有成为化疗增敏靶点的潜力。本文就*Mfn-2*的功能与肿瘤发生、发展的关系及其治疗学意义的相关研究进展进行综述。

**[关键词]** 线粒体融合素基因-2;肿瘤;信号通路;基因治疗

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)06-0735-04

线粒体融合素基因-2(mitofusin-2 gene, *Mfn-2*)是线粒体融合的必须基因,可通过多条信号通路调节线粒体的功能,参与细胞的增殖和凋亡。同时,*Mfn-2*作为一种新的肿瘤相关基因,能够抑制多种肿瘤及其细胞系的增殖。因此,针对*Mfn-2*相关信号通路进行靶向治疗,为肿瘤的基因治疗提供了一个新的思路。

### 1 *Mfn-2* 的由来及基本特征

*Mfn-2*是由我国学者陈光慧等<sup>[1]</sup>在1997年利用差异显示技术分离得到的一个新基因。随后,Santel等<sup>[2]</sup>证明,*Mfn-2*可以促进线粒体的融合,其与线粒体形态、结构和功能有着密切关系,因此命名为“线粒体融合素基因-2(mitofusin-2, *Mfn-2*)”。Chen等<sup>[3]</sup>首次发现并确证,*Mfn-2*可明显地抑制血管平滑肌细胞的生长,抑制血管细胞的增殖、迁移和重塑,并且激活抗癌基因的表达,有效地阻遏细胞周期,因而又将此基因命名为细胞增殖抑制基因(hyperplasia suppressor gene, *HSG*)。

Hofmann等<sup>[4]</sup>发现,*Mfn-2*位于人的1号染色体短臂36.22位置上,此区域为许多肿瘤的突变高发区。*Mfn-2*基因启动子上游-837至-817 bp存在功能性过氧化物酶体增殖物激活受体反应元件(peroxisome proliferator-activated receptor response element, PPRE)共有序列<sup>[5]</sup>, -413至-398存在雌激素相关受体(estrogen related receptor, ERR)结合元

件<sup>[6]</sup>,在调节线粒体动力学及能量代谢等方面发挥重要作用。*Mfn-2*基因编码由757个氨基酸残基组成的线粒体穿膜蛋白,N末端有GTP酶结构域,C末端有穿膜区,穿膜区两侧各有一个疏水区,类似于卷曲螺旋(coiled-coil),在触发线粒体融合中具有重要作用<sup>[7]</sup>。

### 2 *Mfn-2* 对线粒体的调节作用

#### 2.1 *Mfn-2* 在线粒体结构调节中的作用

线粒体形态的改变与细胞凋亡、发育、神经变性、钙信号、细胞分裂及活性氧族(reactive oxygen species, ROS)产物有关<sup>[8]</sup>。线粒体动力学包括线粒体的融合与分裂<sup>[9]</sup>,二者共同维持线粒体结构。*Mfn-2*位于线粒体外膜,过表达*Mfn-2*能使线粒体网络化程度加剧;而缺失*Mfn-2*的细胞,其线粒体融合效率明显降低,提示*Mfn-2*参与线粒体融合的发生<sup>[2]</sup>。而高水平过表达*Mfn-2*反而抑制融合,引起线粒体片段化簇生,导致线粒体功能障碍和细胞死亡,其可能是过高水平的*Mfn-2*分子在线粒体外膜

**[基金项目]** 天津市自然科学基金资助项目(No. 10JCYBJC11500)。Project supported by the Natural Science Foundation of Tianjin (No. 10JCYBJC11500)

**[作者简介]** 周立艳(1988-),女,河北省沧州市人,硕士生,主要从事肿瘤分子药理学方面的研究。E-mail: liyanww0716@163.com

**[通信作者]** 佟仲生(Tone Zhongsheng, corresponding author), E-mail: tonghang@medmail.com.cn

发生异位分布,隔离了其它重要的融合相关分子,影响融合复合体的蛋白间连接,从而抑制融合过程<sup>[10]</sup>。

## 2.2 *Mfn-2* 对线粒体功能的影响

*Mfn-2* 对线粒体的功能也有重要影响。激活线粒体融合过程可导致线粒体膜电位、耗氧量及 mtDNA 复制增加<sup>[9,11]</sup>,而抑制 *Mfn-2* 基因表达可降低葡萄糖氧化、线粒体膜电位及细胞呼吸,过度表达则引起呼吸链复合物、线粒体氧化和细胞糖原的利用增加<sup>[12-14]</sup>。Pich 等<sup>[13]</sup> 研究显示,在 L6E9 肌细胞中,*Mfn-2* 活性增强的突变体可诱导线粒体呼吸链复合物 I、IV、V 表达水平升高,推测 *Mfn-2* 可能通过影响呼吸链复合物的表达和活性来调节线粒体能量代谢。线粒体融合对维持线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的功能、防止其突变起着关键作用<sup>[15]</sup>。敲除 *Mfn-2* 基因将导致 mtDNA 的缺失<sup>[16]</sup>,而 mtDNA 编码线粒体呼吸链相关的 13 种蛋白质,故 *Mfn-2* 功能异常可能影响呼吸链的功能,进而造成线粒体能量代谢功能的损伤<sup>[17]</sup>。Wu 等<sup>[18]</sup> 通过高通量低功率激光照射肺腺癌细胞触发线粒体发生氧化应激,发现氧化应激通过 *Drp-1* (线粒体分裂相关基因) 与 *Mfn-2* 使线粒体分裂与融合失衡,导致线粒体及细胞功能紊乱。

Chen 等<sup>[19]</sup> 研究表明, *Mfn-2* 作为 Parkin (PARK2 基因编码的一种蛋白,具有 E3 泛素-蛋白连接酶活性) 受体,是线粒体质控体系运行良好的保障。Parkin 与异常线粒体的 *Mfn-2* 结合后会被细胞摧毁。Parkin 依赖 PTEN 基因诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 结合 *Mfn-2*, 当 PINK1 水平达到一定程度时,会使位于线粒体表面的 *Mfn-2* 磷酸化,从而结合周围的 Parkin 分子,及时清除发生异常的线粒体。

## 3 *Mfn-2* 与肿瘤

*Mfn-2* 可能是一种高效的抑癌基因,具有抗细胞增殖、促凋亡等作用,而 *Mfn-2* 表达异常或功能缺失可能是肿瘤发生、发展的重要原因<sup>[20-21]</sup>。

### 3.1 *Mfn-2* 在各种肿瘤组织中的表达及其意义

多项研究<sup>[14-19]</sup> 表明, *Mfn-2* 在许多肿瘤组织中低表达,且其表达情况与肿瘤病理类型及生物学行为密切相关。

艾建中等<sup>[22]</sup> 研究发现, *Mfn-2* 在结直肠癌组织低表达,而 *Mfn-2* 和 VEGF 的表达均与肿瘤分化程度无相关性,与肿瘤淋巴结转移和临床病理分期密切相关;并且, *Mfn-2* 的低表达和 VEGF 的高表达提

示直肠癌的高浸润风险。付玉环等<sup>[23]</sup> 的研究结果表明,与癌旁正常乳腺组织相比, *Mfn-2* mRNA 及蛋白在乳腺癌组织中的表达明显下调,其与乳腺癌的浸润和转移密切相关。Qu 等<sup>[24]</sup> 发现,肝癌患者 *Mfn-2* 基因杂合性缺失对其临床病理特征有明显影响,与患者年龄、肿瘤大小、分化程度和 HBV 感染相关 ( $P < 0.05$ )。随后,在膀胱癌组织<sup>[25]</sup>、肺癌组织<sup>[26]</sup> 中也发现类似现象。

### 3.2 *Mfn-2* 与肿瘤细胞增殖、凋亡及其信号通路

*Mfn-2* 能够通过多条通路影响肿瘤细胞的增殖。在 *Mfn-2* 基因中, Ras 信号基序位于 *Mfn-2* 编码的氨基酸序列第 77-92 位 (N-DVKGYSK VRGIS-EVL-C) 中,删除 Ras 信号基序后, *Mfn-2* 失去了抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化和细胞生长的作用,提示 *Mfn-2* 基因抑制增殖可能是通过 Ras-Raf-MEK - ERK1/2 - MAPK 信号通路来调控的<sup>[3]</sup>。 *Mfn-2* 与 Ras 结合并抑制其活化,进而阻断 ERK1/2 的激活,最终导致细胞周期停滞于  $G_0/G_1$  期。与此同时, *Mfn-2* 能上调细胞周期蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 抑制剂 P21、P27 的表达,导致 ERK1/2 活化受到抑制、细胞增殖能力降低<sup>[27]</sup>。张扬等<sup>[28]</sup> 在 MDA-MB-231 细胞中也证实了这一点,并发现过表达 *Mfn-2* 可抑制乳腺癌细胞体外增殖及迁移。Wang 等<sup>[29]</sup> 发现,在肝癌细胞中过表达 *Mfn-2* 可通过上述通路增加细胞周期蛋白酶抑制剂 (cyclin dependent kinase inhibitor, CKI) 的表达、降低细胞核增殖抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达,使细胞停滞于  $G_0/G_1$  期。夏耘等<sup>[30]</sup> 研究发现,转染 *Mfn-2* 基因导致 MCF-7 细胞周期阻滞于 S 期,这可能是因为 *Mfn-2* 基因的 Ras 作用增强, CDK2 和 CDK4 的活性被抑制。除此之外, *Mfn-2* 还可能通过降低 Rb 磷酸化水平而影响细胞增殖。

Wu 等<sup>[31]</sup> 对 *Mfn-2* 的抗癌作用进行了比较系统的研究,在肿瘤细胞系 A549、HeLa、HT-29 和 MCF-7 及正常二倍体细胞系 BJ、L02 和 HEK293 中过表达 *Mfn-2*, 发现其能够诱导肿瘤细胞凋亡,而对正常细胞没有影响。Guo 等<sup>[32]</sup> 发现, *Mfn-2* 可抑制血管平滑肌细胞的增殖,并通过阻断 Ras-PI3K-Akt 信号通路、减少线粒体抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达以及增加线粒体 Bax 蛋白的积累而导致线粒体细胞色素 C 的释放和 caspase-9、caspase-3 的激活,从而诱导细胞凋亡的发生。在多种肿瘤细胞系中采用腺病毒介导的方法过表达 *Mfn-2*, 在引起线粒体核周集聚的同时,也导致线粒体膜电位下降及细胞色素 C 的释

放,最终引发细胞凋亡<sup>[27]</sup>。Jin 等<sup>[25]</sup>在膀胱癌细胞中上调 *Mfn-2* 表达水平可导致细胞生长停滞,增加活化 caspase-3 的产生和 DNA 修复酶[ poly(ADP-ribose) polymerase, PARP ]的裂解,从而促进癌细胞的凋亡。此外,王尧等<sup>[20]</sup>发现, *Mfn-2* 抑制肝癌细胞增殖的这一现象可通过下调 Bax 蛋白水平得到明显抑制。

Chen 等<sup>[3]</sup>研究发现, *Mfn-2* 对多种肿瘤传代细胞系具有抗增殖及诱导凋亡的作用,尤其是对乳腺癌细胞株 BM-1,且其抗增殖作用明显大于肿瘤抑制基因 p53。Wang 等<sup>[21,33]</sup>通过体内和体外实验皆证实, P53 蛋白直接结合在 *Mfn-2* 的启动子上,并且 *Mfn-2* 以依赖 P53 的方式上调其 mRNA 和蛋白质水平;荧光素酶检测进一步证明, P53 上调野生型 *Mfn-2* 启动子活性,而对其突变体无此作用。表明 *Mfn-2* 是抑癌基因 p53 调控的靶基因,在抑制细胞增殖、促进凋亡及调节肿瘤抑制等方面发挥重要作用。

*Mfn-2* 还参与线粒体和内质网间连接的形成,过表达 *Mfn-2* 能增强线粒体和内质网间的联系及细胞对钙离子信号的反应,并可因此增强细胞对钙离子依赖凋亡的敏感性<sup>[34]</sup>。Ma 等<sup>[35]</sup>发现,雌二醇( estradiol, E2 )能够通过剂量依赖性的方式减少人乳腺癌 MCF-7 细胞中 *Mfn-2* 的表达,且伴随着细胞增殖、迁移能力的增强;向 MCF-7 细胞转染 *Mfn-2* 表达载体,能抑制 E2 介导的 PCNA 的上调和 MCF-7 的迁移,而转染雌激素受体  $\beta$  ( Estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$  )可抑制 E2 介导的 *Mfn-2* 的下调,从而证明 ER $\beta$  可通过调节 *Mfn-2* 来抑制 E2 介导的 MCF-7 细胞增殖和迁移。而 Sastre-Serra 等<sup>[36]</sup>发现了相反的现象, E2 作用于 MCF-7 细胞导致 *Mfn-2* mRNA 的表达上调,而对预先用 ICI 182,780(一种快速降解雌激素受体的药物)处理的 MCF-7 细胞中 *Mfn-2* 的表达没有影响。

*Mfn-2* 可通过多条通路介导肿瘤细胞的增殖及凋亡,而对肿瘤细胞效应上的差异可能与不同转染体系下 *Mfn-2* 表达水平及不同信号途径有关<sup>[27]</sup>。

### 3.3 *Mfn-2* 增加化疗敏感性

*Mfn-2* 可通过多种途径抑制肿瘤的增殖和促进凋亡,提示其可能成为化疗增敏的靶点。夏耘等<sup>[37-38]</sup>研究发现, MCF-7 细胞在转染 *Mfn-2* 全长质粒后,细胞被阻滞在 S 期;喜树碱主要作用于 S 期细胞,其与 *Mfn-2* 转染后的肿瘤细胞有协同作用,且明显增强其化疗敏感性。进一步向人乳腺癌裸鼠移植瘤的瘤体细胞内转染 *Mfn-2* 基因,发现瘤组织细胞内细胞增殖标志物 Ki-67 表达升高,提示 *Mfn-2* 在抑制肿瘤生长的同时,却增强了细胞增殖活性,而化

疗药物对增殖活跃的肿瘤细胞杀伤力更强,因此, *Mfn-2* 有增强化疗敏感性的作用。王萍等<sup>[39]</sup>在裸鼠模型中亦证实, *Mfn-2* 可抑制肿瘤的发生,无论是内源性 *Mfn-2* 表达水平较高的人宫颈癌 HeLa S3 细胞,还是表达较低的人肺腺癌 A549 细胞,外源性 *Mfn-2* 都能明显抑制肿瘤细胞的增殖,说明 *Mfn-2* 的抑制作用并不依赖于内源性 *Mfn-2* 表达水平;并且,其与放线菌酮( cycloheximide, CHX )并用可增强肿瘤细胞对 CHX 的敏感性,具有协同作用。王尧等<sup>[20]</sup>进行的 *Mfn-2* 联合氟尿嘧啶对肝癌细胞的作用研究显示,外源性 *Mfn-2* 基因转染联合氟尿嘧啶可增强对肝癌细胞的增殖抑制作用。邱梅清等<sup>[40]</sup>通过转染 EGFR-Mfn-2 至 T47D 细胞系可以稳定高表达 *Mfn-2*,发现 *Mfn-2* 可增强 T47D 细胞对小白菊内酯的敏感性。

## 4 小结

*Mfn-2* 表达情况与肿瘤病理类型及生物学行为密切相关,有可能成为肿瘤预后的参考指标; *Mfn-2* 不仅能够调节线粒体结构和功能,而且对多种肿瘤及其细胞系具有增殖抑制作用。除了已经明确的 Ras 信号通路外,其他胞内信号转导通路的调节作用和细胞生物学意义还有待阐明;同时, *Mfn-2* 作为治疗靶点能增强化疗的敏感性,为肿瘤的基因治疗提供了一个新的思路。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Chen G, Liu N, Zhou A, et al. The role of hypertension-related gene in aortic vascular smooth muscle cells from mice and rats [ J ]. Chin Med J ( Engl ), 2001, 114( 8 ): 833-836.
- [ 2 ] Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin [ J ]. J Cell Sci, 2001, 114( Pt 5 ): 867-874.
- [ 3 ] Chen KH, Guo X, Ma D, et al. Dysregulation of HSG triggers vascular proliferative disorders [ J ]. Nat Cell Biol, 2004, 6( 9 ): 872-883.
- [ 4 ] Hofmann WK, Takeuchi S, Xie D, et al. Frequent loss of heterozygosity in the region of D1S450 at 1p36.2 in myelodysplastic syndromes [ J ]. Leuk Res, 2001, 25( 10 ): 855-858.
- [ 5 ] Li Y, Yin R, Liu J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta regulates mitofusin 2 expression in the heart [ J ]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46( 6 ): 876-882.
- [ 6 ] Soriano FX, Liesa M, Bach D, et al. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin 2 [ J ]. Diabetes, 2006, 55( 6 ): 1783-1791.
- [ 7 ] Honda S, Aihara T, Hontani M, et al. Mutational analysis of action of mitochondrial fusion factor mitofusin-2 [ J ]. J Cell Sci, 2005, 118( Pt 14 ): 3153-3161.

- [ 8 ] Cereghetti GM, Scorrano L. The many shapes of mitochondrial death [ J ]. *Oncogene*, 2006, 25( 34 ): 4717-4724.
- [ 9 ] Zungu M, Schisler J, Willis MS. All the little pieces. Regulation of mitochondrial fusion and fission by ubiquitin and small ubiquitin-like modifier and their potential relevance in the heart [ J ]. *Circ J*, 2011, 75( 11 ): 2513-2521.
- [ 10 ] Huang P, Yu T, Yoon Y. Mitochondrial clustering induced by overexpression of the mitochondrial fusion protein Mfn2 causes mitochondrial dysfunction and cell death [ J ]. *Eur J Cell Biol*, 2007, 86( 6 ): 289-302.
- [ 11 ] Sastre-Serra J, Valle A, Company MM, et al. Estrogen down-regulates uncoupling proteins and increases oxidative stress in breast cancer [ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48( 4 ): 506-512.
- [ 12 ] Bach D, Pich S, Soriano FX, et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 19 ): 17190-17197.
- [ 13 ] Pich S, Bach D, Briones P, et al. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system [ J ]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14( 11 ): 1405-1415.
- [ 14 ] Zhang Y, Jiang L, Hu W, et al. Mitochondrial dysfunction during *in vitro* hepatocyte steatosis is reversed by omega-3 fatty acid-induced up-regulation of mitofusin 2 [ J ]. *Metabolism*, 2011, 60( 6 ): 767-775.
- [ 15 ] Vidoni S, Zanna C, Rugolo M, et al. Why mitochondria must fuse to maintain their genome integrity [ J ]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19( 4 ): 379-388.
- [ 16 ] Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial fusion protects against neurodegeneration in the cerebellum [ J ]. *Cell*, 2007, 130( 3 ): 548-562.
- [ 17 ] Cartoni R, Martinou JC. Role of mitofusin 2 mutations in the pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A [ J ]. *Exp Neurol*, 2009, 218( 2 ): 268-273.
- [ 18 ] Wu S, Zhou F, Zhang Z, et al. Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via differential modulation of mitochondrial fission-fusion proteins [ J ]. *FEBS J*, 2011, 278( 6 ): 941-954.
- [ 19 ] Chen Y, Dorn GW 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [ J ]. *Science*, 2013, 340( 6131 ): 471-475.
- [ 20 ] Wang W, Lu J, Zhu F, et al. Pro-apoptotic and anti-proliferative effects of mitofusin-2 via Bax signaling in hepatocellular carcinoma cells [ J ]. *Med Oncol*, 2012, 29( 1 ): 70-76.
- [ 21 ] Wang W, Cheng X, Lu J, et al. Mitofusin-2 is a novel direct target of p53 [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400( 4 ): 587-592.
- [ 22 ] 艾建中, 姜广建, 李玉红. 增殖抑制基因在结直肠癌中的表达及其意义 [ J ]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34( 10 ): 4.
- [ 23 ] 付玉环, 姜广建, 夏庆安. 增殖抑制基因 HSG 与乳腺癌浸润和转移的相关性 [ J ]. *第四军医大学学报*, 2008, 29( 12 ): 4.
- [ 24 ] 瞿丽, 王伟林, 魏建锋, 等. 线粒体融合基因 2 在肝细胞癌中的杂合性缺失及意义 [ J ]. *浙江大学学报( 医学版)*, 2010, 39( 5 ): 506-510.
- [ 25 ] Jin B, Fu G, Pan H, et al. Anti-tumour efficacy of mitofusin-2 in urinary bladder carcinoma [ J ]. *Med Oncol*, 2011, 28( Suppl 1 ): S373-380.
- [ 26 ] Rehman J, Zhang HJ, Toth PT, et al. Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer [ J ]. *FASEB J*, 2012, 26( 5 ): 2175-2186.
- [ 27 ] Antico Arciuch VG, Elguero ME, Poderoso JJ, et al. Mitochondrial regulation of cell cycle and proliferation [ J ]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16( 10 ): 1150-1180.
- [ 28 ] 张扬, 杜强, 邱晓彦, 等. 增殖抑制基因抑制乳腺癌细胞生长和侵袭及其相关机制研究 [ J ]. *中华病理学杂志*, 2010, 39( 4 ): 259-263.
- [ 29 ] Wang W, Zhu F, Wang S, et al. HSG provides antitumor efficacy on hepatocellular carcinoma both *in vitro* and *in vivo* [ J ]. *Oncol Rep*, 2010, 24( 1 ): 183-188.
- [ 30 ] 夏耘, 吴亚群, 郑启昌, 等. 线粒体融合素基因-2 对乳腺癌细胞凋亡的影响 [ J ]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29( 9 ): 653-656.
- [ 31 ] Wu L, Li Z, Zhang Y, et al. Adenovirus-expressed human hyperplasia suppressor gene induces apoptosis in cancer cells [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7( 1 ): 222-232.
- [ 32 ] Guo X, Chen KH, Guo Y, et al. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway [ J ]. *Circ Res*, 2007, 101( 11 ): 1113-1122.
- [ 33 ] Wang W, Zhou D, Wei J, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits p53-mediated upregulation of mitofusin-2 in hepatocellular carcinoma cells [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421( 2 ): 355-360.
- [ 34 ] de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria [ J ]. *Nature*, 2008, 456( 7222 ): 605-610.
- [ 35 ] Ma L, Liu Y, Geng C, et al. Estrogen receptor beta inhibits estradiol-induced proliferation and migration of MCF-7 cells through regulation of mitofusin 2 [ J ]. *Int J Oncol*, 2013, 42( 6 ): 1993-2000.
- [ 36 ] Sastre-Serra J, Nadal-Serrano M, Pons DG, et al. Mitochondrial dynamics is affected by 17beta-estradiol in the MCF-7 breast cancer cell line. Effects on fusion and fission related genes [ J ]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44( 11 ): 1901-1905.
- [ 37 ] 夏耘, 吴亚群, 何小军, 等. 线粒体融合素基因-2 对人乳腺癌 MCF-7 细胞株增殖与化疗敏感性的影响 [ J ]. *华中科技大学学报*, 2007, 26( 8 ): 815-819.
- [ 38 ] 夏耘, 罗智勇, 郑启昌, 等. 线粒体融合素-2 对裸鼠移植瘤 Ki-67、血管内皮生长因子的影响 [ J ]. *实用医学杂志*, 2009( 11 ): 1751-1753.
- [ 39 ] 王萍, 毋丽娜, 蒋春笋, 等. 人增殖抑制基因(HSG)对肿瘤细胞系化疗敏感性的作用 [ J ]. *北京大学学报*, 2005, 37( 2 ): 117-120.
- [ 40 ] 邱梅清, 佟仲生, 贾勇圣, 等. 线粒体融合蛋白-2 基因增强人乳腺癌 T47D 细胞对小白菊内酯的敏感性 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013( 1 ): 37-42.