

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.051

OPA1 的研究进展*

聂唯天 张 歌 胡赢心 宫 健 单春华[△]

(东北林业大学生命科学学院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:OPA1(Optic Atrophy 1)基因属于核基因,编码的蛋白是线粒体内源发动蛋白,是线粒体塑形蛋白家族的成员。OPA1 蛋白通过不同位点的剪接,形成多种亚型,参与线粒体内膜融合,对线粒体形态结构有着重要的作用。OPA1 与呼吸作用复合物直接相关,作为呼吸链的一部分,保持呼吸链的完整性,参与呼吸作用和能量代谢;在细胞凋亡过程中则以 OPA1-PARL 复合体的形式发挥抗凋亡因子的作用。研究显示,OPA1 在类固醇物质的生成等方面,也有着不可替代的作用。OPA1 对多种疾病有影响,是显性视神经萎缩症(Dominant Optic Atrophy, DOA)的主要基因座,OPA1 突变不仅会导致视觉疾病,也能引起听觉神经病变。OPA1 还参与热休克应答,在抗癌药毒性抑制方面也有重要作用。本文着重于介绍 OPA1 的结构与功能,及其在疾病中的作用。

关键词:OPA1;线粒体融合;细胞凋亡;类固醇合成

中图分类号:Q51,Q599 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)12-2394-03

Research Progress of OPA1*

NIE Wei-tian, ZHANG Ge, HU Ying-xin, GONG Jian, SHAN Chun-hua[△]

(College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: OPA1 encoded by a nuclear gene, belongs to mitochondria shaping protein family, which is a mitochondrial inner membrane GTPase dynamic. Its variants generated by cheavaging in diffrent positions involve in mitochondrial inner membrane fusion, and play important role in mitochondrial structure. OPA1 is directly related with four respiration complexes and affects mitochondrial respiration. In apoptosis, it plays a role as anti-apoptotic factor. Recent research shows it has function in steroidogenesis and mitochondrial respiration. OPA1 has effects on a variety of diseases, for example, Dominant Optic Atrophy. OPA1 mutants not only result in Optic disease, but also involve in Auditory neuropathy, furthermore, it work as a anti-apoptotic in heat shock response and toxicity of anticancer drugs suppression. The article focus on introducing the structure of OPA1 and its function in disease.

Key word: OPA1; Mitochondrial Fusion; Apoptosis; Steroidogenesis

Chinese Library Classification(CLC): Q51, Q599 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)12-2394-03

前言

OPA1 全称 Optic Atrophy 1,属于细胞核编码的基因,编码的蛋白是线粒体内源发动蛋白,属于线粒体塑形蛋白,因作为 DOA 的主要基因座而得名。在线粒体形态结构、呼吸作用和细胞凋亡中均具有重要作用。OPA1 还与生物体内类固醇的合成和抗癌药的细胞毒性抑制相关,并由此对多种疾病产生影响。

1 OPA1 的基因与蛋白

OPA1 是细胞核编码的基因,存在于人 3q 染色体末端,由 31 个外显子组成,跨 100kb。OPA1 基因跟大多数编码线粒体蛋白的基因一样,在多种器官上有表达,但表达量有差异。人类的 OPA1 开放阅读框有 30 个外显子建成,其中外显子 4,4b 和 5b 是选择性剪接的,导致生成 8 种 mRNA。外显子 4 进化的非常保守,没有出现显著的区域,而外显子 4b 和 5b 是脊椎动物编码疏水区域特异性的,其中 5b 还附加了一个卷曲螺旋区域^[1]。

OPA1 基因编码的线粒体蛋白定位在膜间空间(IMS)且与线粒体膜相关联。在多数组织培养细胞中,至少表达 2 到 3 种剪接突变体。每种剪接突变体都带有 2 到 3 个丝氨酸蛋白酶剪切位点。当剪接突变体产物导入线粒体,线粒体的定位信号肽就会在 MPP 位点发生第一次剪切,生成成熟的膜结合 OPA1 长蛋白(L 亚型),新生的成熟 OPA1 氨基末端伴随着一个与线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)蛋白锚定的跨膜区域。线粒体靶前引序列的出现引导 OPA1 进入线粒体并准确停留在膜间隙(inter membrane space, IMS),它们通过普列克底物蛋白同源结构域与磷脂质相互作用,并多聚形成圆筒状把膜包在中间形成管状结构^[2],并由此在动态的线粒体内膜上形成内支架。随后,50%的 L 亚型会在其他三个位点上分别或同时发生第二次剪切:i-AAA 蛋白酶 YME1L 会将外显子 4 完全剪掉,产生的多肽有 50%会由 i-AAA 蛋白酶 YME1L 剪掉外显子 5b,剩下的 50%会由 m-AAA 蛋白酶 AFG3L2 在 SPG7 的协同作用下剪掉外显子 5,生成 OPA1 短蛋白(S 亚型)。线粒体

* 基金项目:东北林业大学研究生科技创新项目(STIP10);国家自然科学基金 东北林业大学国家基础科学人才培养基金(J1210053)

作者简介:聂唯天(1987-),男,研究生,动物胚胎着床过程中多种分子的表达与相互作用, musicnwt@126.com

△ 通讯作者:单春华,女,副教授,哺乳动物胚胎着床的分子机制、免疫学, chhshan@sina.com

(收稿日期:2013-04-12 接受日期:2013-05-12)

内 OPA1 进一步附定位在卷曲嵴,且少量包含 S 亚型的组成部分与线粒体外膜相关联。S 亚型会通过与外膜外的 mitofilin 相互作用并协同与内膜结合的 L 亚型促进线粒体的网络融合。在应激条件下,第二次剪切时剩余的 50% 的 L 亚型还会发生第三次剪切:会被 m-AAA 蛋白酶 AFG3L2 剪切掉全部的外显子 5,此过程能够抑制细胞凋亡。在嵴路口(cristae junction)和嵴结构内也有分别与细胞色素 C 释放和呼吸作用相关的 OPA1 亚型^[3]。

2 OPA1 的功能

2.1 OPA1 在维持嵴形态中的作用

OPA1 在嵴形态的维持中具有重要作用,参与维持线粒体网络融合,具有促进线粒体网络融合的功能,对融合系统有直接意义^[4]。缺乏 OPA1 蛋白的线粒体会缺少大量的嵴结构^[5],在用 siRNA 处理抑制 OPA1 蛋白合成时,细胞系线粒体管状网络会裂解^[6]。失去特定的 OPA1 亚型会导致嵴形态畸形,并损害细胞增殖^[5,7,8]。OPA1 能通过以下两方面影响线粒体网络融合和分裂,进而影响嵴形态:第一,OPA1 的改变会使线粒体膜电位被破坏,此电位对于融合过程是必需的;第二,OPA1 在 IMS 内与 OMM 的前融合伴侣,即丝裂融蛋白 MFN1 和 MFN2^[9],有相互作用。单一 OPA1 G 蛋白突变体的鉴定显示在未影响呼吸作用的情况下,其明确的打破了融合与分裂的平衡。

在多数人和小鼠细胞中,可通过 western blotting 检测到 6 种 OPA1 亚型:2 种膜结合 L 亚型和 4 种不与膜结合 S 亚型。David Chan 证明至少有一种 S 亚型和一种膜结合 L 亚型对于线粒体的融合能力是必需的^[8]。线粒体同时需要 L 和 S 亚型来支持融合活动,了解 L 亚型如何转变为 S 亚型的机制对于了解 OPA1 在嵴形态中的作用意义重大。有两个条件能使 OPA1 的 L 亚型完全转变为 S 亚型:一个是用 tBid 诱导细胞凋亡,另一个是用线粒体呼吸作用抑制剂 CCCP 处理细胞。这两个过程都能使 OPA1L- 亚型转变为 S- 亚型,但它们改变嵴结构的方式是不同的。经 tBid 孵育的单独线粒体,其所有 OPA1L- 亚型都快速的转变为 S 亚型,且当 OPA1 低聚物被拆开时,只有 S 亚型从线粒体中释放出来^[10]。然而,在细胞色素 C 和 Htra2/Omi 分子 100% 释放的 30 分钟里,S- 亚型并未完全释放。这可能是因为,不与膜结合的 S- 亚型依然与线粒体其他部分相连。在组织培养细胞中,细胞色素 C 减少后,线粒体依然能维持跨膜潜能数小时。另外,CCCP 处理的细胞也与单独线粒体一样,能在 10-30 分钟内直接引起跨膜潜能的终止和 OPA1L- 亚型的消失^[5,8,9]。在这些培养细胞中,线粒体网络会裂解。此处理不会直接引起 OPA1 低聚物的拆解或嵴结构的损耗。然而,OPA1L- 亚型的长期缺失似乎影响了 OPA1 复合物的稳定,最终导致了嵴结构的损耗^[7]。因此,这两种不同的处理为 OPA1 带来了两种性质不同的改变--tBid 处理直接引起 OPA1 低聚物的拆解,而 CCCP 处理只引起 OPA1 复合物的不稳定。

2.2 OPA1 在能量代谢中的作用

OPA1 在保持呼吸链的完整性中发挥重要作用。线粒体的主要功能是提供能量,此代谢途径需 4 种呼吸作用复合物(C-I 到 C-4)共同作用,电子在 IMM 中循环,同时质子被挤压进 IMS,并由此产生了膜间电位差 $\Delta\psi_m$,C-V 在 ATP 合成酶的作用下利用此质子梯度力将 ADP 合成 ATP。OPA1 与呼吸复

合体 C-I, C-II, C-III 存在物理上的相互作用^[11],对电子的传递起到直接或间接的作用。研究表明,OPA1 定位在内膜氧化磷酸化的主要地方^[12],在能量代谢中的主要作用是维持 IMM 完整性,以防止质子泄露,并促进电子在呼吸链复合物间的膜内高效的转运^[13]。OPA1 低表达会使与膜电位快速消失相关联的 IMM 变得不稳定,而 IMM 结构的瓦解使质子漏出膜外。OPA1 有害突变的成纤维细胞品系显示出氧化磷酸化的偶联缺陷^[14],RNA 干涉 OPA1 的细胞显示内源呼吸严重下降^[15]。Thomas Landes 等对 OPA1, AIF 和呼吸复合物 I, II, III 进行免疫沉淀实验,发现 OPA1 突变和呼吸链缺陷之间存在潜在的联系^[16]。

2.3 OPA1 在细胞凋亡中的作用

OPA1 在细胞凋亡过程中有着重要的作用。OPA1 低表达和致病突变都会增加细胞凋亡的敏感性,OPA1 也作为抗凋亡蛋白提供了线粒体动力学和凋亡之间的联系,通过抑制细胞色素 C 能引起 OPA1 过表达,并能进一步阻止内在刺激诱导的细胞凋亡^[17]。这种现象在 MFN1 缺失的细胞中也被观察到,而且 OPA1 的膜融合活性消失。这说明 OPA1 可以独立在线粒体融合作用中阻止凋亡。

OPA1 与嵴空间内细胞色素 C 的存留有关^[17,18]。OPA1 的这种特性归因于 OPA1 包含复合体的存在,这种复合体包含了 OPA1 L 亚型和 PARL 剪切的形式。这种复合体维持了嵴路口的结构,形成一个障碍物,阻塞了大部分在卷曲嵴中的细胞色素 C。OPA1 的表达阻止细胞色素 C 的完全释放和细胞凋亡^[18]。外显子 5b 能特异形成嵴路口,缺少此结构会使细胞色素 C 从嵴卷曲流向 IMS。OPA1 外显子 5b 编码一个与跨膜区域发生均聚的卷曲螺旋区域,使 OPA1 聚合物发生压缩并与 IMM 特异性相互作用,形成一个比经典嵴机构的直径较小的管状结构。敲除了包含外显子 5b 的 OPA1 亚型后,在网络不分解,膜电位未被大量消耗,嵴结构也未改变的情况下,允许细胞色素 C 缓慢的释放进细胞质以诱导连续细胞凋亡。

OPA1 在抗细胞凋亡中依赖 PARL 蛋白酶。在热应激条件下,OPA1 和 PARL 都参与热休克应答。在调节温和热休克和恢复IMS-OPA1 聚集的过程中,OPA1 寡聚物增加且线粒体释放较少的细胞色素 C,最终使细胞产生对凋亡诱导物的抵抗力。经某些蛋白酶和 PARL 修饰后,OPA1 形成了小分子的,可溶且具有抗凋亡功能的亚型,因为 PARL 控制可溶 OPA1 的产量^[19],阻碍了 OPA1 S 亚型的形成。而在 PARL-/- 细胞中,由于缺乏 PARL,IMS-OPA1 积累迟缓,不能阻止细胞色素 C 的释放和细胞凋亡^[19]。

2.4 OPA1 在类固醇生成中的作用

OPA1 能够调控类固醇的生成效率。类固醇合成增加了孕酮、雄激素、雌激素、皮质素和糖皮质激素等多种脂类激素的含量,对妊娠、性征、离子平衡和应激反应产生影响^[20]。所有的类固醇生成途径起始于线粒体内膜(IMM),IMM 也是细胞色素 p450 将胆固醇转换成类固醇的场所。合胞体滋养层是人类胎盘中能生成类固醇的细胞^[21],在合胞过程中,前分裂线粒体塑形蛋白 DRP1 含量上升,而 OPA1 和 MFN 下降,导致线粒体裂解和嵴的重塑,这促进了胆固醇扩散进 IMM,提高了胆固醇的运输效率,使急性调节蛋白 Star 将胆固醇运输到 IMM,使其在人类胎盘处启动了类固醇生成。OPA1 含量的变化与滋养层细

胞的类固醇生成率逆相关。体外测定显示缺少 OPA1 的孤立线粒体会促进胆固醇在内膜上积累,降低类固醇合成量。

除了提高 OMM 和 IMM 间胆固醇运输效率外,还有其他因素能在分子层面上通过降低或消除 OPA1 来提高类固醇生物合成效率。OPA1 能控制胆固醇流向 IMM 的量,可能是膜结构重塑的结果。在体外检测直接测量分离线粒体荧光标记的 IMM 的迁移中,通过检测全线粒体和丝状体中油提取物的荧光来确定 NBD-胆固醇的量,并进行了比较,发现 OPA1^{-/-}丝状体重胆固醇浓度较高,说明缺少 OPA1,胆固醇多与 IMM 结合^[2],并因此降低了类固醇合成量。

3 OPA1 与疾病的联系

OPA1 是引起 DOA 的主要基因座。DOA 属于凯式视神经病,是一种非综合性视神经疾病,属于线粒体疾病,通过特异性影响视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)及其中形成视神经的轴突,导致视敏度降低,甚至失明。新的研究发现 OPA1 不只对视觉疾病有影响,也在听觉疾病中有作用。OPA1 突变会导致听觉神经病变,并引发前庭功能障碍^[23]。Taosheng Huang 等发现 OPA1 突变会改变听觉神经末端无髓鞘的部分的功能,并导致耳聋^[24]。OPA1 能通过影响线粒体的融合和分裂,而导致神经元的死亡或退化^[25]。

OPA1 参与热休克应答。OPA1/PARL 通路通过嵴的重塑作用于热休克。在热休克过程中,OPA1 L 亚型消失,线粒体裂解,OPA1 低聚物升高使线粒体释放更少的细胞色素 C,形成对后续凋亡诱导的阻力。OPA1 对凋亡的调控依赖于 PARL 蛋白酶,其对 IMS 型 OPA1 的积累是必需的。缺少 PARL 的细胞中 IMS 型 OPA1 的形成受阻,并因此失去了对细胞色素 C 和凋亡的控制^[26]。

OPA1 蛋白是一种 112-kD 的鸟苷三磷酸酶,涉及线粒体内膜融合和抗癌药的细胞毒性抑制,与癌症的疾病恶化有联系。体外实验结果显示,沉默 OPA1 会增加细胞色素 C 的释放量和 caspase 依赖的细胞凋亡活性,进而降低顺铂耐药性。OPA1 在癌症患者中高表达并表现出不良预后^[27]。癌细胞的快速成长和转移与线粒体相关基因的表达密切相关。用免疫印迹的方法检测 289 名肺癌患者(LADC)样本,发现有 219 名患者样本中有 OPA1 表达,统计分析证明 OPA1 的过表达与患者性别、细胞分化程度、组织类型、肿瘤阶段、淋巴血管受损等有关,也与 DRP1, Mfn-1 和 ATAD3A 等线粒体相关蛋白的表达有关,这些证明了 OPA1 的表达与细胞生长和转移潜力相关。OPA1 是一种抗凋亡因子^[28,29],沉默 OPA1 会增加肿瘤细胞的药敏性。这为疾病的分析和治疗提供了新的思路^[30]。相信随着对 OPA1 功能研究的越发明确,越来越多由 OPA1 引起的疾病将能得到行之有效的治疗。

参考文献(References)

- [1] Olichon A, Elachouri G, Baricault L, et al. OPA1 alternate splicing uncouples an evolutionary conserved function in mitochondrial fusion from a vertebrate restricted function in apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2007a, 14(4):682-692
- [2] Praefcke GJ, McMahon HT. The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules? [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(2):133-147
- [3] Zanna C, Ghelli A, Porcelli AM, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion [J]. *Brain*, 2008, 131(pt2):352-367
- [4] Spinazzi M, Cazzola S, Bortolozzi M, et al. A novel deletion in the gtpase domain of opa1 causes defects in mitochondrial morphology and distribution, but not in function [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(21):3291-3302
- [5] L. Griparic, T. Kanazawa, A.M. van der Bliek. Regulation of the mitochondrial dynamin-like protein Opa1 by proteolytic cleavage [J]. *Cell Biol*, 2007, 178(5):757-764
- [6] Meeusen S, DeVay R, et al. Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1 [J]. *Cell*, 2006, 127(2):383-395
- [7] C Merkwirth, S. Dargazanli, T. Tatsuta, et al. Prohibitins control cell proliferation and apoptosis by regulating OPA1-dependent cristae morphogenesis in mitochondria [J]. *Genes Dev*, 2008, 22 (4):476-488
- [8] Z. Song, H. Chen, M. Fiket, et al. OPA1 processing controls mitochondrial fusion and is regulated by mRNA splicing, membrane potential, and Yme1L [J]. *Cell Biol*, 2007, 178(5):749-755
- [9] Guillery O, Malka F, Landes T, et al. Metalloprotease-mediated OPA1 processing is modulated by the mitochondrial membrane potential [J]. *Biol Cell*, 2008, 100(5):315-325
- [10] R. Yamaguchi, A. Andreyev, A.N. Murphy, et al. Mitochondria frozen with trehalose retain a number of biological functions and preserve outer membrane integrity [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(3):616-624
- [11] Zanna C, Ghelli A, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion [J]. *Brain*, 2008, 131(pt2):352-367
- [12] Carelli V, La Morgia C, Iommarini L, et al. Mitochondrial optic neuropathies: how two genomes may kill the same cell type? [J]. *Biosci Rep*, 2007, 27(1-3):173-184
- [13] Lenaers G, Reynier P, et al. OPA1 functions in mitochondria and dysfunctions in optic nerve [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10):1866-1874
- [14] Chevrollier A, Guillet V, et al. Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(6):794-798
- [15] Chen H, Chomyn A, Chan DC, et al. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(28):26185-26192
- [16] Landes T, Leroy I, Bertholet A, et al. OPA1 (dys)functions [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(6):593-598
- [17] Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, et al. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion [J]. *Cell*, 2006, 126(1):177-189
- [18] Yamaguchi R, Perkins G., et al. Dynamics of mitochondrial structure during apoptosis and the enigma of Opa1 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787(8):963-972
- [19] Sanjuán Szklarz LK, Scorrano L. The antiapoptotic OPA1/Parl couple participates in mitochondrial adaptation to heat shock [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(10):1886-1893

- [18] Okada M. Radical sublobar resection for small-diameter lung cancers [J]. Thorac Surg Clin, 2013, 23(3): 301-311
- [19] Nagata Y. Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(3): 155-161
- [20] Schanne D, Feldmann HJ, Nestle U, et al. Highly conformal radiotherapy of primary and secondary lung malignancies [J]. MMW Fortschr Med, 25, 155(13): 41-43
- [21] Fay M, Poole CM, Pratt G. Recent advances in radiotherapy for thoracic tumours[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 5): S551-S555
- [22] Denaro N, Nigro CL, Russi EG, et al. The role of chemotherapy and latest emerging target therapies in anaplastic thyroid cancer [J]. Onco Targets Ther, 2013, 16; 9: 1231-1241
- [23] Fokas E, Weiss C, R?del C. The role of radiotherapy in the multimodal management of esophageal cancer [J]. Dig Dis, 2013, 31(1): 30-37
- [24] Shridhar R, Almhanna K, Meredith KL, et al. Radiation therapy and esophageal cancer[J]. Cancer Control, 2013, 20(2): 97-110
- [25] Chetaille B, Massard G, Falcoz PE. Mediastinal germ cell tumors: anatomopathology, classification, teratomas and malignant tumors[J]. Rev Pneumol Clin, 2010, 66(1): 63-70
- [26] Tanuma A. Rehabilitation for cancer patients[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(9): 1131-1135

(上接第 2396 页)

- [20] Miller, W.L., and Auchus, R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders [J]. Endocr. Rev, 2011, 32(1):81-151
- [21] Turkey, R.C., et al. Progesterone synthesis by the human placenta[J]. Placenta, 2005, 26(4):273-281
- [22] He Y., Liu J., Grossman D., et al. Phosphorylation of mitochondrial phospholipid scramblase 3 by protein kinase C-delta induces its activation and facilitates mitochondrial targeting of tBid [J]. Cell. Biochem, 2007, 101(5):1210-1221
- [23] Mizutari K, Matsunaga T, Inoue Y, et al. Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene OPA1 [J]. J Neurol Sci, 2010, 293(1-2):23-28
- [24] Huang T, Santarelli R, Starr A, et al. Mutation of OPA1 gene causes deafness by affecting function of auditory nerve terminals [J]. Brain Res, 2009, 1300:97-104
- [25] Loucks FA, Schroeder EK, Zommer AE, et al. Caspases indirectly regulate cleavage of the mitochondrial fusion GTPase OPA1 in neurons undergoing apoptosis[J]. Brain Res, 2008, 1250:63-74
- [26] Sanjuán Szklarz LK, Scorrano L, et al. The antiapoptotic OPA1/Parl couple participates in mitochondrial adaptation to heat shock [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1817(10):1886-1893
- [27] Fang HY, Chen CY, Chiou SH, et al. Overexpression of optic atrophy 1 protein increases cisplatin resistance via inactivation of caspase-dependent apoptosis in lung adenocarcinoma cells [J]. Hum Pathol, 2011, 43(1):105-114
- [28] Chiang YY, Chen SL, Hsiao YT, et al. Nuclear expression of dynamin-related protein 1 in lung adenocarcinomas [J]. Mod Pathol, 2009, 22(9):1139-1150
- [29] Fang HY, Chang CL, Hsu SH, et al. ATPase family AAA domain-containing 3A is a novel anti-apoptotic factor in lung adenocarcinoma Cells [J]. Cell Sci, 2010, 123(pt 7):1171-1180
- [30] Agier V, Oliviero P, Lainé J, et al. Defective mitochondrial fusion, altered respiratory function, and distorted cristae structure in skin fibroblasts with heterozygous OPA1 mutations [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(10):1570-1580