

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.026

食管鳞状细胞癌中 SSBP1 和 mtTFA 的表达及其临床病理意义*

杨丹平 郑 勇 李秋晨 丁 新 童娟娟 陈卫刚[△]

(石河子大学医学院第一附属医院 消化内科 新疆 石河子 832000)

摘要 目的: 探讨食管鳞状细胞癌 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 组织中线粒体单链 DNA 结合蛋白(single-strand DNA-binding protein 1, SSBP1)与线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, mtTFA)的表达及其临床病理意义。**方法:** 采用免疫组化染色技术检测 40 例食管鳞状细胞癌组织与 20 例正常食管组织中 SSBP1 与 mtTFA 蛋白的表达, 并分析其与食管鳞状细胞癌临床病理特征的相关性。**结果:** 食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 和 mtTFA 的表达阳性率均明显高于正常食管组织 ($\chi^2=9.909, P=0.002$; $\chi^2=23.177, P=0.000$)。SSBP1、mtTFA 蛋白的表达与食管鳞状细胞癌的临床分期($\chi^2=6.506, P=0.039$; $\chi^2=7.535, P=0.023$)、淋巴结转移($\chi^2=7.305, P=0.007$; $\chi^2=4.815, P=0.028$)显著相关;mtTFA 蛋白的表达与食管鳞状细胞癌的浸润深度有关($\chi^2=8.541, P=0.014$), SSBP1 的表达与浸润深度无关($\chi^2=5.695, P=0.058$)。食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 与 mtTFA 的表达呈正相关($r=0.392, P=0.012$)。**结论:** 食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 和 mtTFA 蛋白均呈表达上调,二者可能协同作用参与食管鳞癌的发生、发展。

关键词: 食管鳞状细胞癌;线粒体单链 DNA 结合蛋白;线粒体转录因子 A

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)01-118-05

Expression and Clinicopathological Significances of SSBP1 and mtTFA in the Esophageal Squamous Cell Carcinoma*

YANG Dan-ping, ZHENG Yong, LI Qiu-chen, DING Xin, TONG Juan-juan, CHEN Wei-gang[△]

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang, 832000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinicopathological significances of mitochondrial DNA binding protein 1 (SSBP1) and mitochondrial transcription factor A (mtTFA) in the esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissues. **Methods:** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of SSBP1 and mt-TFA protein in 40 cases of esophageal squamous cell carcinoma and 20 normal esophageal tissue. Their correlation with the clinicopathological features of ESCC were analyzed. **Results:** The positive rates of SSBP1 and mtTFA in the ESCC were significantly higher than those in the normal esophageal tissues ($\chi^2=9.909, P=0.002$; $\chi^2=23.177, P=0.000$). The expression of SSBP1, mtTFA protein were significantly related to the clinical stage of esophageal squamous cell carcinoma ($\chi^2=6.506, P=0.039$; $\chi^2=7.535, P=0.023$), lymph node metastasis ($\chi^2=7.305, P=0.007$; $\chi^2=4.815, P=0.028$). The expression of mtTFA protein was related to the depth of invasion of esophageal squamous cell carcinoma ($\chi^2=8.541, P=0.014$). The expression of SSBP1 showed no relationship with the depth of invasion ($\chi^2=5.695, P=0.058$). There was a positive correlation between SSBP1 and mtTFA expression in esophageal squamous cell carcinoma ($r=0.392, P=0.012$). **Conclusions:** SSBP1 and mtTFA proteins are up-regulated in the esophageal squamous cell carcinoma, and they may participate in the development and progression of esophageal squamous cell carcinoma.

Key words: Esophageal squamous cell carcinoma; Mitochondrial single-stranded DNA-binding protein; Mitochondrial transcription factor A

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-118-05

前言

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病率位居全球第八位,死亡率位居第六位^[1]。中国食管癌发病和死亡在全球居于较高水平,多数食管癌患者就诊时已进展为中晚期,特别

是伴淋巴结转移的患者 5 年生存率更低。有效治疗食管癌、提高食管癌生存率的关键是早发现、早诊断、早治疗,进而阻止食管癌对邻近组织的侵袭和远处转移。

线粒体单链 DNA 结合蛋白(SSBP1)与线粒体转录因子 A (mtTFA) 是目前已经证实的与线粒体功能相关的转录因子,通

* 基金项目:新疆维吾尔自治区地区科学基金项目(81260362)

作者简介:杨丹平(1992-),硕士研究生,主要研究方向:消化道肿瘤临床与基础研究, E-mail: yangdandanyy@126.com

[△] 通讯作者:陈卫刚(1970-),硕士生导师,教授,主要研究方向:消化道肿瘤临床与基础研究, E-mail: cwg_sh@126.com, 电话:993-2859284

(收稿日期:2019-04-28 接受日期:2019-05-23)

过调控线粒体 DNA 复制、转录等过程影响肿瘤的生物行为, 目前研究表明 SSBP1 及 mtTFA 蛋白的异常表达与肝癌^[2,3]、胃癌^[4,5]、肺癌^[6,7]、膀胱癌^[8]、卵巢癌^[9,10]等多种肿瘤发生密切相关。但是, SSBP1 及 mtTFA 在食管鳞状细胞癌组织中的表达情况及其临床意义尚不明确。因此, 本研究通过免疫组化技术检测和比较食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 SSBP1 和 mtTFA 蛋白的表达, 并分析 SSBP1 和 mtTFA 蛋白表达与食管鳞状细胞癌临床病理特征的相关性, 以期对食管癌的早期诊断、治疗提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2012 年 01 月 01 日至 2017 年 12 月 31 日在石河子大学医学院第一附属医院经心胸外科手术切除且手术病理证实的 40 例石蜡组织标本, 分为食管鳞状细胞癌组(40 例)和正常食管组织(20 例)。两组基线资料比较无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。食管癌组, 男 30 例, 女 10 例; 年龄 45 岁~82 岁, 平均年龄(63.3 ± 7.237)岁, 中位年龄 63 岁。I 期 10 例, II 期 18 例, III 期 12 例; 组织学分级: 高+中分化 34 例, 低分化 6 例; 浸润深度: 粘膜下层 4 例, 固有肌层 13 例, 外膜及临近组织 23 例; 淋巴结转移: 无转移 27 例, 有转移 13 例。所有经入选的病例均未接受过放、化疗及生物治疗, 全部病例均经组织病理学确诊, 临床病理资料完整。

1.2 试剂与实验方法

1.2.1 主要试剂 SSBP1 兔抗人多克隆抗体(ab74710)、mtTFA 兔单克隆抗体(ab176558)均购自美国 Abcam 公司, 稀释浓度分别为 1:100, 1:400。柠檬酸盐二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)试剂盒(美国 Dako 公司)。主要试验器材有偏光显微镜(OLYMPUS 公司)、免疫组化切片高清彩图机(宁波江丰生物技术有限公司)。

1.2.2 实验方法 所有石蜡标本均行 4 μm 连续切片, 热抗原修复, 先行 HE 染色, 经过专业病理医师阅片再次核对诊断后, 再行常规免疫组化染色。食管癌组织染色设阳性对照, 阳性对照分别为乳腺癌、前列腺癌的阳性片, 以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)代替一抗作为阴性对照。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 结果判定 采用双盲法观察结果, SSBP1 蛋白的阳性表达以细胞质染色为主, 部分呈现为细胞核染色, mtTFA 蛋白的阳性表达位于细胞质, 综合染色强度及阳性细胞数进行结果判定。^[11] 染色强度评分分为: 不显色或者显色不清楚为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色或黑色为 3 分。^[12] 显色细胞数所占比例评分分为: 无显色细胞为 0 分, <10%为 1 分, 10%~<50%为 2 分, 50%~<75%为 3 分, $\geq 75\%$ 为 4 分。两种评分相乘积分<3 分为“-”, 积分 3~5 分为弱阳性“+”, 积分 6~9 分为中度阳性“++”, 积分 10 分及以上为强阳性“+++”。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 23.0 统计软件分析, 计量资料以中位数进行描述; 组间比较采用 t 检验(方差齐同)及校正 t 检验(方差不齐); 计数资料以例数及率(%)表示, 各组间比较用 χ^2 检验、Spearman 相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 SSBP1 和 mtTFA 蛋白表达的比较

SSBP1 蛋白阳性表达主要定位表达于胞质, 部分在胞核中亦有表达(图 1A~图 1B), 食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 蛋白的阳性表达率为 72.5%(29/40), 显著高于正常食管组织[30.0%(6/20)], 差异有统计学意义($\chi^2=9.909, P=0.002$)(见图 2)。mtTFA 蛋白阳性表达主要定位于细胞质(图 1C-图 1D), 食管鳞状细胞癌组织中 mtTFA 蛋白的阳性表达率为 80.0%(32/40), 显著高于食管正常组织 [15.0%(2/20)], 差异有统计学意义 ($\chi^2=23.177, P=0.000$), 见图 3。

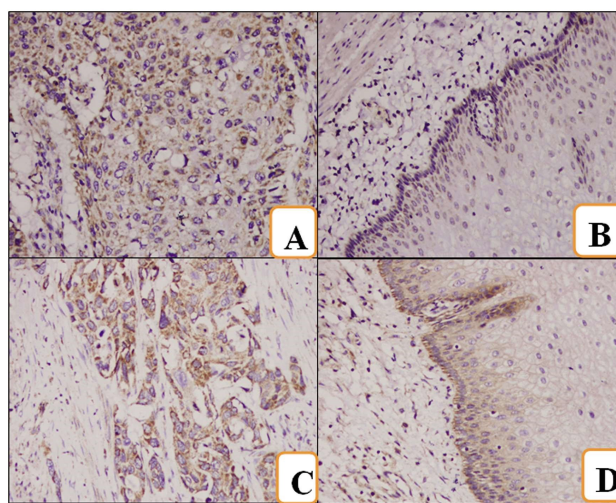


图 1 食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 SSBP1 与 mtTFA 蛋白的表达(SP $\times$ 200)

Fig.1 Expression of SSBP1 and mtTFA protein in esophageal squamous cell carcinoma and normal esophageal tissues (SP $\times$ 200)

注: A. 食管鳞状细胞癌组织 SSBP1 阳性表达 B. 食管正常组织 SSBP1 阳性表达 C. 食管鳞状细胞癌组织 mtTFA 阳性表达 D. 食管正常组织 mtTFA 阳性表达。

Note: A. Positive expression of SSBP1 in esophageal squamous cell carcinoma B. Positive expression of SSBP1 in normal esophageal tissue C. Positive expression of mtTFA in esophageal squamous cell carcinoma D. Positive expression of mtTFA in normal esophageal tissue.

2.2 SSBP1 和 mtTFA 蛋白表达与食管鳞状细胞癌患者临床病理特征的关系

SSBP1 蛋白的表达与食管鳞状细胞癌的 TNM 分期 ($\chi^2=6.506, P=0.039$)、淋巴结转移($\chi^2=7.305, P=0.007$)情况明显相关; mtTFA 蛋白的表达与食管鳞状细胞癌 TNM 分期 ($\chi^2=7.535, P=0.023$)、浸润深度 ($\chi^2=8.541, P=0.014$)及淋巴结转移 ($\chi^2=4.815, P=0.028$)情况均明显相关。其中, 随食管鳞状细胞癌浸润深度的加深, SSBP1 蛋白的表达逐渐升高, 但差异无统计学意义($\chi^2=5.695, P=0.058$); 不同年龄、性别、肿瘤直径、分化程度的食管鳞癌患者 SSBP1 蛋白及 mtTFA 蛋白阳性表达率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

2.3 食管鳞状细胞癌组织 SSBP1 和 mtTFA 蛋白表达的相关性

食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 和 mtTFA 蛋白的阳性表达

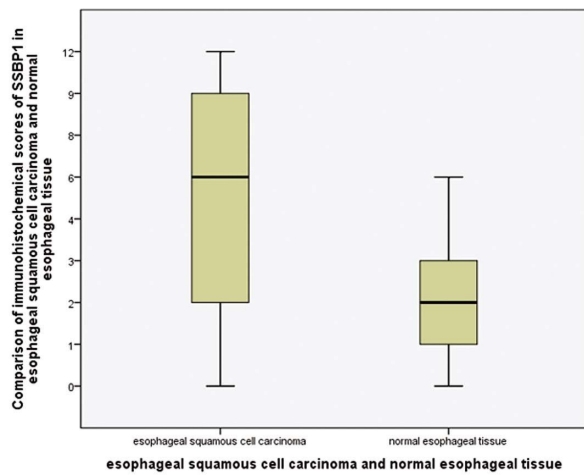


图2 食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 SSBP1 的免疫组化评分比较

Fig. 2 Comparison of immunohistochemical scores of SSBP1 in esophageal squamous cell carcinoma and normal esophageal tissue

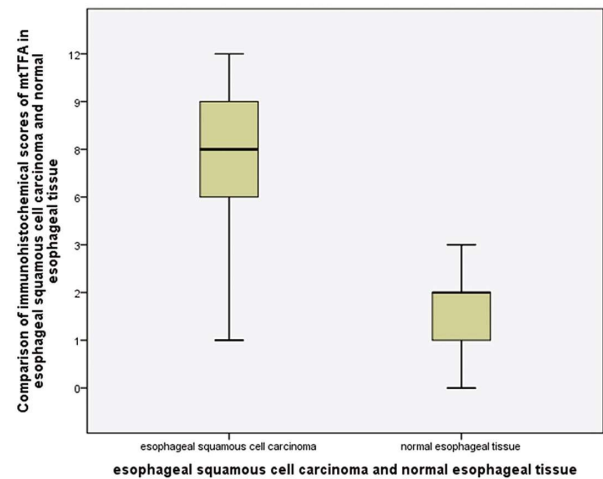


图3 食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 mtTFA 的免疫组化评分比较

Fig. 3 Comparison of immunohistochemical scores of mtTFA in esophageal squamous cell carcinoma and normal esophageal tissue

表1 SSBP1 与 mtTFA 蛋白的表达与食管鳞状细胞癌组织临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between the expression of SSBP1 and mtTFA protein and clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma

Clinical pathological parameters	n	SSBP1 positive expression rate	χ^2	P	mtTFA positive expression rate	χ^2	P
Gender							
Male	30	21(70.0)	0.376	0.540	24(80.0)	0.000	1.000
Female	10	8(80.0)			8(80.0)		
Age							
<63	17	14(82.4)	1.44	0.23	15(88.2)	1.253	0.263
≥ 63	23	15(65.2)			17(73.9)		
Tumor diameter (cm)							
<4	2119	14(66.7)	0.755	0.385	16(76.2)	0.401	0.527
≥ 4		15(78.9)			16(84.2)		
Infiltration depth							
Submucosal layer	4	2(50.0)	5.695	0.058	2(50.0)	8.541	0.014
Muscle layer	13	7(53.8)			8(61.5)		
Outer membrane	23	20(87.0)			22(95.7)		
Differentiation							
High/medium	34	24(70.6)	0.416	0.519	27(79.4)	0.049	0.825
Low	6	5(83.3)			5(83.3)		
Lymph node metastasis							
No	27	16(59.3)	7.305	0.007	19(70.4)	4.815	0.028
Have	13	13(100.0)			13(100.0)		
TNM staging							
Phase I	10	6(60.0)	6.506	0.039	5(50.0)	7.535	0.023
Phase II	18	11(61.1)			16(88.9)		
Phase III	12	12(100.0)			11(91.7)		

注: 各组间比较具有统计学意义, $P < 0.05$ 。

Note: The comparison between the groups was statistically significant, $P < 0.05$.

表 2 食管鳞状细胞癌组织和正常食管组织中 SSBP1、mtTFA 的表达情况

Table 2 Expression of SSBP1 and mtTFA in the esophageal squamous cell carcinoma and normal tissue

Groups	SSBP1		mtTFA		r	P
	-	+	-	+		
Esophageal squamous cell carcinoma(n=40)	11(27.5%)	29(72.5%)	8(20.0%)	32(80.0%)	0.392	0.012
Esophageal normal tissue(n=20)	14(70.0%)	6(30.0%)	18(85.0%)	2(15.0%)	1.145	0.541

注:各组间比较具有统计学意义, $P < 0.05$ 。

Note: The comparison between the groups was statistically significant, $P < 0.05$.

率分别为 72.5%(29/40) 和 80%(32/40), 两者共表达阳性率为 81.3%(26/40)。食管鳞状细胞癌组织 SSBP1 蛋白和 mtTFA 蛋白的表达呈显著正相关($r = 0.392$, $P = 0.012$);其在正常食管组织的表达无显著相关性($r = 1.145$, $P = 0.541$)(见表 2)。

3 讨论

线粒体 DNA(mtDNA)在核基因组及编码蛋白质因子中发挥着重要作用,但 mtDNA 与核基因组相比缺乏相应的损伤修复系统,故成为致癌物攻击的重要靶点。因此,线粒体 DNA(mtDNA)突变和不稳定改变可能与细胞癌变的发生发展有关。体细胞的实验显示人类肿瘤组织中线粒体基因突变以发生在 D-loop 区尤为频繁^[11,12]。线粒体单链 DNA 结合蛋白(SSBP1)与线粒体转录因子 A(mtTFA)作为调控线粒体生成和功能的关键因子共同作用于 D-loop 区,而 D-loop 区与 mtDNA 的复制和转录有关,通过构象改变激活信号通路,SSBP1 可召集 mtTFA 蛋白从而启动转录,并且两种蛋白在共同稳定 mtDNA 的 D-loop 区方面具有协同作用^[13]。

SSBP1 由核基因组编码的单链 DNA 结合蛋白,定位在线粒体基质和拟核,是合成线粒体 DNA 合成的重要分子,调控线粒体基因转录、复制、损伤后修复等重要环节^[14-16]。在多数实体肿瘤中,线粒体 DNA(mtDNA)的突变和功能障碍可引起细胞线粒体氧化磷酸化,参与肿瘤的发生及恶性转变^[17-19]。mtDNA 的突变可影响 SSBP1 表达失调,从而发生突变积累而最终导致肿瘤的发生。目前已发现 SSBP1 表达异常与多种肿瘤有关,且与肿瘤的发生、进展、预后等有一定关系。Ye 等^[2]在肝癌组织中发现 SSBP1 表达上调与肿瘤患者的癌旁卫星灶形成、肿瘤体积、预后等有一定的关系。在另一研究组关于肝癌的研究发现肝癌组织 SSBP1 的表达均明显高于癌旁组织,且 SSBP1 异常表达与肿瘤大小、TNM 分期、分化程度、有无门静脉癌栓及淋巴结转移密切相关^[20]。本研究结果显示食管鳞癌组织 SSBP1 的表达阳性率明显高于食管正常组织,且随着肿瘤直径的增大、浸润深度的加深、分化程度越低及肿瘤临床分期的增加,SSBP1 表达显著增高。此外,有淋巴结转移的食管癌组织 SSBP1 表达阳性率明显高于未出现淋巴结转移的食管鳞癌组织,表明 SSBP1 可能参与了食管鳞状细胞癌的发生及转移侵袭的过程。已有研究表明 SSBP1 在卵巢癌组织中表达上调与肿瘤细胞的高能量代谢有一定关联^[9]。而 SSBP1 在胃癌组织中作为抑癌基因表达产物锌指蛋白 331 的相关辅助因子可抑制胃癌细胞的生长、转移和侵袭^[21]。

mtTFA 是另一调控线粒体复制和转录过程中关键因子之

一,是由核基因编码的高迁移率族蛋白(HMG)的成员,在细胞质内合成,具有特异性结合和缠绕 mtDNA 及解螺旋能力,与 mtDNA 拟核结构的形成、mtDNA 的修复和维持 mtDNA 的稳定性密切相关^[22-25]。mtTFA 通过结合 D-loop 区启动子上游促进 mtDNA 转录激活,影响 mtDNA 起始转录及蛋白表达^[26,27]。其驱动 mtDNA 的转录和复制,参与 mtDNA 拷贝的调控和线粒体基因的维持和修复。因此,TFAM 在线粒体呼吸链的功能完整性和维持抗氧化和氧化之间的平衡方面很重要^[28,29]。有研究报道,mtDNA 编码的基因在多种人类肿瘤中表达增加,同时 mtTFA 表达显著性上调,但具体机制尚不明确。本研究中,食管鳞癌组织中 mtTFA 蛋白阳性表达率高于正常食管组织,提示 mtTFA 是食管鳞癌发生发展的重要参与因子。MO 等^[30]研究发现膀胱癌组织中 mtTFA 的表达明显高于正常膀胱组织和膀胱癌旁组织,且不同分期膀胱癌组织中 mtTFA 的表达也有所不同。邵华等^[31]研究发现在正常胃组织胃癌组织中 mtTFA 均有表达,胃癌组织中 mtTFA 表达高于正常胃组织,且与浸润深度、淋巴结转移、分化程度等临床病理因素有关。本研究中,TNM 分期为 III 期、浸润至外膜、发生淋巴结转移的食管癌患者的 mtTFA 蛋白阳性表达率高于 TNM 分期为 I 期、II 期、浸润至粘膜下层和固有肌层、未发生淋巴结转移的食管癌患者,说明 mtTFA 与食管鳞癌的侵袭性密切相关,可促进食管癌的进展。

本研究结果显示食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 蛋白和 mtTFA 蛋白阳性表达率显著高于食管正常组织,二者共表达阳性率为 81.3%,呈正相关,这与 Bochkarev A 等^[11]在人 HeLa 细胞中的发现一致。当肿瘤发生时,肿瘤细胞的需氧量随着代谢能力增强而增加,可能带动线粒体呼吸链氧化磷酸化功能^[32],促使 SSBP1、mtTFA 等与线粒体转录有关的重要因子将代偿增加。结合目前研究报道的食管癌中 mtDNA 的突变,D 环改变频繁,与预后不良有关^[33]。我们间接推测 SSBP1、mtTFA 蛋白的表达增加可对受损 mtDNA 维持线粒体功能的补偿,但随着肿瘤进展,癌细胞明显缺氧,mtDNA 耗尽的食管癌细胞对激活糖酵解具有耐缺氧能力,由于晚期肿瘤适应缺氧,mtDNA 突变,这两种蛋白的表达增加明显,食管鳞癌 III 期时表达最高。在晚期及低分化食管鳞癌组织中,SSBP1 及 mtTFA 蛋白表达量较早期及高、中分化食管癌组织明显增加,推测 SSBP1 及 mtTFA 的过表达与癌组织的侵袭与分化关系有明显关系。即在已发生癌变组织中,这两种蛋白继续参与食管癌的侵袭与进展。

综上所述,食管鳞状细胞癌组织中 SSBP1 和 mtTFA 蛋白均呈表达上调,二者可能协同作用参与食管鳞癌的发生、发展。但截至目前,还没有直接证据表明这两种蛋白参与了食管癌的

发生、发展,且具体作用途径及机制尚未可知,还需扩大样本量进一步以明确 SSBP1 及 mtTFA 在食管癌发生发展中的具体作用和机制。

参考文献(References)

- [1] Ferlay, Shin, Bray, et al. GLOBOCAN 2008,cancer incidence and mortality worldwide:IARC CancerBase no.10[J]. International Journal of Cancer Journal International Du Cancer, 2012, 136(5): E359-E386
- [2] Ye Y, Huang A, Huang C, et al. Comparative mitochondrial proteomic analysis of hepatocellular carcinoma from patients [J]. Proteomics: Clinical Applications, 2013, 7(5-6): 403-415
- [3] Qiao L, Ru G, Mao Z, et al. Mitochondrial DNA depletion, mitochondrial mutations and high TFAM expression in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 84373-84383
- [4] 李秋晨, 郑勇, 尚国臣, 等. 胃癌及胃黏膜癌前病变组织 SSBP1 表达临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(5): 325-328
- [6] You W, Liu H, Ximei Z, et al. Downregulation of Mitochondrial Single Stranded DNA Binding Protein(SSBP1)Induces Mitochondrial Dysfunction and Increases the Radiosensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer Cells[J]. Journal of Cancer, 2017, 8(8): 1400-1409
- [7] Xie D, Wu X, Lan L, et al. Downregulation of TFAM inhibits the tumorigenesis of non-small cell lung cancer by activating ROS-mediated JNK/p38MAPK signaling and reducing cellular bioenergetics[J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 11609-11624
- [8] Cormio A, Sanguedolce F, Musicco C, et al. Mitochondrial dysfunctions in bladder cancer:exploring their role as disease markers and potential therapeutic targets [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2017, 117(10): 67-72
- [9] Kim Y S, Jin H D, Bae S, et al. Identification of differentially expressed genes using an annealing control primer system in stage III serous ovarian carcinoma[J]. BMC Cancer, 10, 1(2010-10-22), 2010, 10(1): 576-590
- [10] Gabrielson M, Björklund M, Carlson J, et al. Expression of mitochondrial regulators PGC1 α and TFAM as putative markers of subtype and chemoresistance in epithelial ovarian carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9: e107109
- [11] Van L B, Samson L D. Alkyladenine DNA glycosylase (AAG) localizes to mitochondria and interacts with mitochondrial single-stranded binding protein(mtSSB)[J]. Dna Repair, 2013, 12(3): 177-187
- [12] 耿同会, 徐金升, 白亚玲, 等. 肾透明细胞癌线粒体 DNA 非 D-100p 区微卫星不稳定性与预后的关系 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, (1): 21-24
- [13] Takamatsu C, Umeda S, Ohsato T, et al. Regulation of mitochondrial D-loops by transcription factor A and single-stranded DNA-binding protein[J]. Embo Reports, 2002, 3(5): 451-456
- [14] Masato Kanda, Toshio Nagai. SSBP1 A Target Molecule for Prevention of Fibrosis[J]. International Heart Journal, 2018, 59(6): 1191-1193
- [15] Bochkarev A, Pfuetzner R A, Edwards A M, et al. Structure of the single-stranded-DNA-binding domain of replication protein A bound to DNA[J]. Nature, 1997, 385(6612): 176-181
- [16] 龙盘, 常淞, 黄小军. mtSSBP1 与相关性疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2015, (21): 3867-3870
- [17] Li Q, Qu F, Li R, et al. A functional polymorphism of SSBP1 gene predicts prognosis and response to chemotherapy in resected gastric cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 110861-110876
- [18] Modicanapolitano J S, Kulawiec M, Singh K K. Mitochondria and human cancer[J]. Current Molecular Medicine, 2007, 7(1): 121-131
- [19] Tian H P, Sun Y H, He L, et al. Single-Stranded DNA-Binding Protein 1 Abrogates Cardiac Fibroblast Proliferation and Collagen Expression Induced by Angiotensin II[J]. International Heart Journal, 2018, 59(6): 1398-1408
- [20] 马荣芬, 陈秋英, 刘艳芬, 等. SSBP1 在肝癌组织中的表达及意义 [J]. 河北医药, 2017, 39(16): 2428-2431
- [21] Yu J, Wang J, Liang Q, et al. Zinc Finger Protein 331,a Novel Putative Tumor Suppressor, Suppresses Growth and Invasiveness of Gastric Cancer Cells[J]. Oncogene, 2013, 32(3): 307-317
- [22] 于洋, 郭文文. 线粒体转录因子 A 在肿瘤细胞中的作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 58-62
- [23] 宋银娟, 廖轶, 赵德明, 等. 线粒体转录因子 A 的调节和功能[J]. 动物医学进展, 2017, 38(11): 112-116
- [24] Kukut C, Davies K M, Wurm C A, et al. Cross-strand binding of TFAM to a single mtDNA molecule forms the mitochondrial nucleoid [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(36): 11288-11293
- [25] Murugesapillai D, Lodeiro M F, Maher L J, et al. TFAM Regulates Mitochondrial Transcription through Sequence-Specific DNA Looping[J]. Biophysical Journal, 2016, 110(3): 516a
- [26] King G A, Maryam H, Taris K H, et al. Acetylation and phosphorylation of human TFAM regulate TFAM-DNA interactions via contrasting mechanisms[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(7): 3633-3642
- [27] Campbell C T, Kolesar J E, Kaufman B A. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number[J]. BBA-Genet Regulatory Mechanisms, 2012, 1819(9-10): 921-929
- [28] Picca A, Lezza A M S. Regulation of mitochondrial biogenesis through TFAM-mitochondrial DNA interactions [J]. Mitochondrion, 2015, 25: 67-75
- [29] Mei H, Sun S, Bai Y, et al. Reduced mtDNA copy number increases the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs [J]. Cell Death&Disease, 2015, 6(4): e1710
- [30] Miao M O, Peng F, Wang L U, et al. Roles of mitochondrial transcription factor A and microRNA-590-3p in the development of bladder cancer[J]. Oncology Letters, 2013, 6(2): 617-623
- [31] 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
- [32] High Mitochondrial DNA Copy Number and Bioenergetic Function Are Associated with Tumor Invasion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Lines[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(12): 11228-11246
- [33] Masuiki Y, Tanaka K, Makino T, et al. Esophageal squamous cell carcinoma with low mitochondrial copy number has mesenchymal and stem-like characteristics, and contributes to poor prognosis[J]. Plos One, 2018, 13(2): e0193159