

文章编号: 1004-0374(2010)05-0405-06

## 抗增殖蛋白研究进展

陈操<sup>1</sup>, 刘欣<sup>1,2</sup>, 孙晶<sup>1</sup>, 李庆伟<sup>1\*</sup>

(1 辽宁师范大学海洋生物功能基因及蛋白质组学研究所, 大连 116029; 2 辽宁师范大学城市与环境学院, 大连 116029)

**摘要:** 抗增殖蛋白作为一种高度保守的蛋白广泛分布于细菌、原虫、酵母等多种生物细胞中, 主要定位于细胞膜、线粒体内膜、细胞核中, 参与细胞增殖、分化、衰老、凋亡等多种生物学进程。由于抗增殖蛋白结构进化上的保守性和功能的多样性, 正逐渐引起广泛的关注。该文正是基于抗增殖蛋白重要的生物学意义, 通过对其基因结构和功能的分析, 系统地阐述了它在生物体中发挥的重要作用, 并对其应用前景作以展望。

**关键词:** 抗增殖蛋白; 结构; 定位; 生物学功能

**中图分类号:** Q 5 1      **文献标识码:** A

## The research progress of prohibitin

CHEN Cao<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>1,2</sup>, SUN Jing<sup>1</sup>, LI Qing-wei<sup>1\*</sup>

(1 Institute of Marine Genomics & Proteomics, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;  
2 College of Urban and Environmental Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)

**Abstract:** Prohibitin (PHB) is a highly conserved protein and ubiquitously distributed in different cellular compartments of various organisms. Various roles have been proposed for prohibitin involving multibiological processes such as cell cycle regulation, cell proliferation, cell aging and cell apoptosis, etc. Due to its highly conserved structure in evolution and diverse functions, PHB has gradually caused widespread concern. This article systematically discussed the important functions of PHB in organisms based on the latest researches worldwide about the its structure and functions, and furthermore, its applied prospect in the future was outlooked.

**Key words:** prohibitin; structure; location; biological function

抗增殖蛋白作为一种高度保守的蛋白, 广泛分布于细菌、植物、酵母、原虫、果蝇以及哺乳类等多种生物细胞中<sup>[1-3]</sup>, 因其具有明显的抗细胞增殖作用而得名。在正常细胞中抗增殖蛋白可以抑制细胞周期转换和DNA的合成<sup>[4-5]</sup>, 它的突变导致细胞的无限增殖<sup>[6]</sup>。到目前为止, 已经在多种肿瘤细胞中发现了该蛋白的表达。尽管已知抗增殖蛋白与细胞的增殖、分化、衰老、凋亡及生长调控等有关, 但其具体的分子机制尚未能完全阐明。本文结合国内外相关研究, 对抗增殖蛋白结构特点和细胞定位, 以及其生物学功能做一简要的阐述。

### 1 抗增殖蛋白的结构特点

抗增殖蛋白最初被发现是存在于细胞核内。作

为一种核基因编码的蛋白质被认为是核内转录调控因子, 起负调节细胞周期的作用<sup>[5,7-8]</sup>。1989年McClung等首次在哺乳动物中克隆出了抗增殖蛋白, 随后在多种生物体内都发现了该蛋白的存在。到目前为止, 已知的抗增殖蛋白家族包含了抗增殖蛋白1和抗增殖蛋白2两个同源亚型。其中抗增殖蛋白1由

收稿日期: 2009-12-30; 修回日期: 2010-01-26

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973”(2007CB815802); 国家高技术研究发展计划“863”(2007AA09Z428); 国家教育部留学归国人员基金资助项目; 辽宁省高校创新团队支持计划项目(2006R32、2007T089和2008T103)

\*通讯作者: E-mail: liqw@263.net

275 个氨基酸组成，定位于 17q21，包含了 7 个外显子，相对分子质量为 32 k<sup>[9]</sup>。抗增殖蛋白 2 包含了 10 个外显子，由 316 个氨基酸编码而成，其相对分子质量为 37 k，定位于 12p31<sup>[3]</sup>。

研究发现，抗增殖蛋白的氨基酸结构非常保守，从低等的酵母一直到鼠、人，其氨基酸序列都具有高度的同源性(图 1)。

对抗增殖蛋白 1 和抗增殖蛋白 2 这两个亚型进行

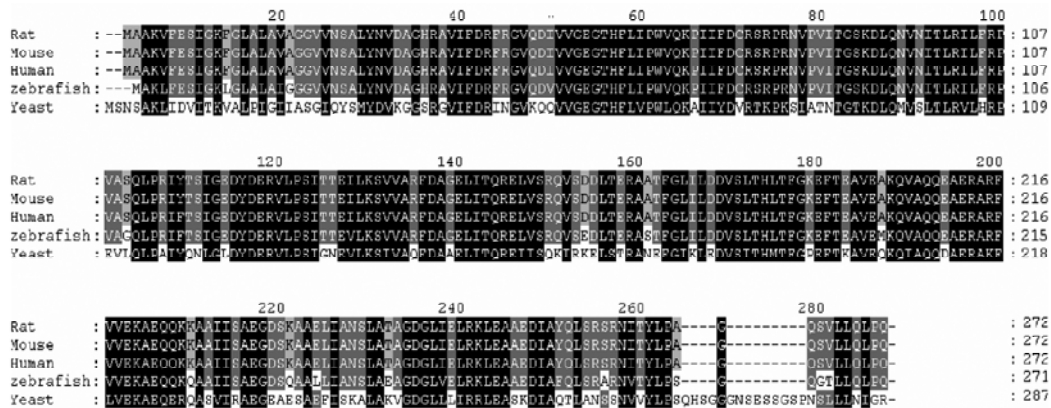


图 1 抗增殖蛋白氨基酸序列一级结构比对(黑色部分为保守氨基酸序列)

结构分析，发现其氨基酸序列具有高度的同源性，两者拥有超过 50% 一致的氨基酸残基(图 2)。在序

列的氨基端，两者各有一个很短的跨膜区，约有 20 个氨基酸残基，这一区域能够帮助抗增殖蛋白复合

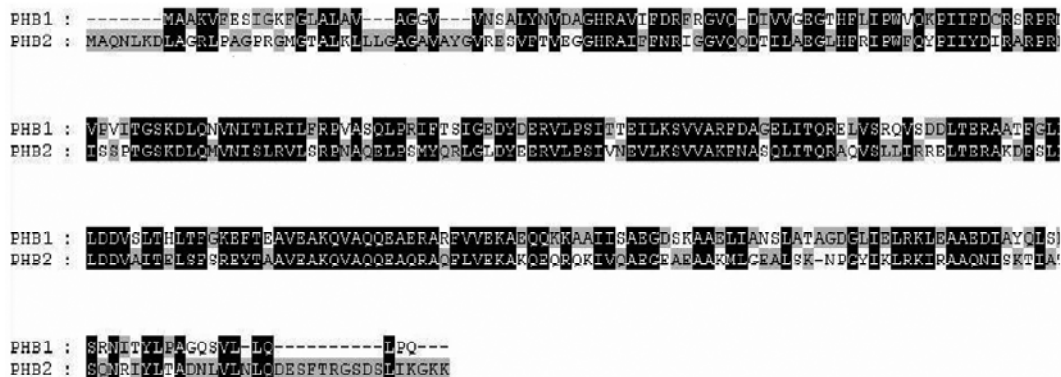


图 2 人类抗增殖蛋白 1 和抗增殖蛋白 2 氨基酸序列排布

体锚定于线粒体内膜上<sup>[10]</sup>。

## 2 抗增殖蛋白的细胞定位

抗增殖蛋白定位较为广泛，在细胞核内、细胞膜以及线粒体上都已发现该蛋白的存在。研究还发现抗增殖蛋白 1 与抗增殖蛋白 2 这两个亚型在细胞器上存在有共定位。例如：在人类、鼠以及非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 细胞中，抗增殖蛋白 1 与抗增殖蛋白 2 共定位于线粒体上<sup>[11]</sup>，而在酵母的细胞中这种共定位存在于细胞膜上。

抗增殖蛋白 1 与抗增殖蛋白 2 能够形成一种高相对分子质量的复合体。通过免疫共沉淀、质谱分析<sup>[10]</sup>

及化学交联技术<sup>[12]</sup>成功模拟出了酵母线粒体中抗增殖蛋白复合体的分子结构(图 3)<sup>[13]</sup>。这种复合体由 12~16 对抗增殖蛋白 1 与抗增殖蛋白 2 组成的异源性二聚体所构成。这些异源性二聚体能够形成一个直径为 20~25 nm 环形栅栏状结构，并通过其氨基端锚定于线粒体内膜上<sup>[10, 13]</sup>。

## 3 抗增殖蛋白的功能分析

抗增殖蛋白早期的研究表明，该蛋白具有抑制细胞增殖活性，可作为肿瘤抑制基因。随着研究的深入，人们发现该蛋白不仅仅具有增殖调控的功能，同时还是一类新型的分子伴侣，在维持线粒体

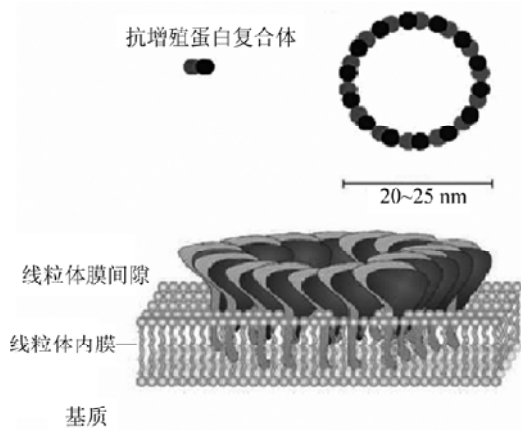


图3 酵母线粒体中抗增殖蛋白复合体模式图<sup>[13]</sup>

结构和功能的过程中发挥重要作用。除此之外，抗增殖蛋白还存在于细胞核内，起负性转录调控功能，影响细胞的生长、分化、衰老以及凋亡等进程<sup>[14]</sup>。鉴于抗增殖蛋白的多种功能，以及在多种疾病中存在表达差异的现象，推断它很有可能参与了疾病的发生与发展，并在其中发挥重要的调控作用。

### 3.1 抑制细胞增殖

早期的研究中，抗增殖蛋白被认为是一种潜在的抑癌蛋白，与肿瘤的产生有紧密的联系<sup>[15]</sup>。通过对肿瘤发生的研究发现，G<sub>1</sub>/S 限制点的调控是抑制肿瘤发生的重要途径。将抗增殖蛋白基因的 mRNA 注入人的成纤维细胞中，结果发现成纤维细胞的细胞周期不能够正常完成<sup>[5]</sup>。进一步的研究证实，抗增殖蛋白是通过与Rb蛋白(retinoblastoma)作用进而起到抑制转录因子E2F活性的作用。Rb蛋白是一类DNA结合蛋白，在细胞周期中发挥着G<sub>1</sub>/S限制点的作用。抗增殖蛋白的74~116位的氨基酸和184~214位的氨基酸分别能与Rb和E2F相结合，形成复合三联体。三联体的形成阻止了E2F与DNA启动子的结合，从而抑制了E2F的转录活性，导致细胞不能从G<sub>1</sub>进入S期，最终抑制细胞增殖<sup>[8,16]</sup>。除此之外，抗增殖蛋白在调控E2F转录因子活性中，不单单是通过Rb蛋白这一途径进行，在雌激素治疗乳腺癌增殖的试验中，抗增殖蛋白通过募集HP1 $\gamma$ 和Brg1/Brm进而抑制E2F转录调控<sup>[17,21]</sup>。这种调控是非依赖于Rb蛋白途径。研究证明，E2F的304~357位的氨基酸位点能够形成保守的M-Box结构，这一结构能够特异地与抗增殖蛋白1结合，这种结合不依赖于Rb蛋白。抗增殖蛋白通过与E2F特异性结合，进而募集共转录抑制物HP1 $\gamma$ 、Brg1/Brm等，

最终抑制E2F的转录活性<sup>[18]</sup>。最近，在维生素D抑制乳腺癌细胞增殖的实验中，抗增殖蛋白被发现做为维生素D核内受体VDR的靶基因，介导由维生素D诱导的抗细胞增殖的激活<sup>[19]</sup>。另外，对抗增殖蛋白3' UTR区的研究证明，其mRNA参与了抗细胞增殖的调控<sup>[20]</sup>。

### 3.2 调控细胞凋亡

抗增殖蛋白与细胞凋亡的关系，一方面有研究证实在乳腺癌细胞中抗增殖蛋白和P53存在有共定位现象，并作用于细胞的凋亡。P53是一种细胞衰老、凋亡过程中重要的调控因子，能与DNA特异性结合，在G<sub>1</sub>期检查DNA损伤点，监视基因组的完整性。如有损伤发生，P53蛋白便会阻止DNA复制，以提供足够的时间使损伤DNA修复；如果修复失败，则引发细胞凋亡。抗增殖蛋白能够与P53结合，进而介导P53所调控的转录激活，其结果，DNA复制被阻止，细胞凋亡产生<sup>[21~22]</sup>。最近在成骨瘤细胞研究中也发现了这种共定位的现象<sup>[23]</sup>。

另一方面，抗增殖蛋白却能够保护细胞抵抗由喜树碱诱发的凋亡<sup>[24]</sup>，喜树碱是拓扑异构酶I的抑制剂，当它作用于细胞时，会诱发Rb蛋白失活以及P107和P130的磷酸化，从而导致了E2F的大量释放，最终诱导凋亡的产生。当Rb蛋白在喜树碱的诱导下发生失活效应时，抗增殖蛋白可以通过调控E2F共转录抑制物的活性，进而下调E2F表达量，从而抵抗细胞的凋亡<sup>[25-26]</sup>。除此之外，抗增殖蛋白能够与抗凋亡蛋白Hax-1结合，Hax-1是一种强抗凋亡蛋白，能够与caspase 9、c-Abl等多种因子相结合在细胞中起抗凋亡作用。抗增殖蛋白通过与Hax-1蛋白结合，保护Hax-1免遭蛋白水解酶的降解，从而确保其抗凋亡活性<sup>[27]</sup>。

上述这些结果提示：抗增殖蛋白的调控作用具有双向性，一方面能够阻止细胞的过度增殖；另一方面又能抵抗细胞凋亡的产生(图4)。

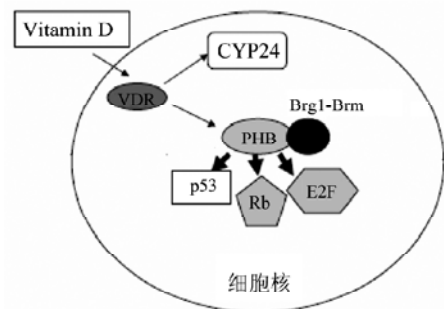


图4 核内抗增殖蛋白分子调控模式图

### 3.3 线粒体上的功能

抗增殖蛋白除了存在于细胞核内,发挥着转录调控作用外,其另一个重要的功能是对线粒体的结构与功能的动态调节。

#### 3.3.1 作为分子伴侣

目前,对于抗增殖蛋白的功能,研究最为广泛的就是其作为分子伴侣的功能。抗增殖蛋白两个亚型——抗增殖蛋白1与抗增殖蛋白2,两者能够形成大的膜联分子伴侣复合体(图3),这种复合体由12~16对抗增殖蛋白1和抗增殖蛋白2组成的异源性二聚体所构成,其相对分子质量可高达100万。抗增殖蛋白1与抗增殖蛋白2,其序列氨基端各有一段很短的由约20个氨基酸残基组成的锚定跨膜区域,通过这一区域抗增殖蛋白复合体被锚定于线粒体内膜上,并使其羧基端区域暴露在膜间隙中。抗增殖蛋白复合体通过羧基端与线粒体内新合成的多肽链相结合,帮助其在折叠酶的作用下完成正确的空间折叠从而免遭降解<sup>[3, 28-29]</sup>。

抗增殖蛋白羧基端区域由两部分构成:(1)PHB区域,具有SPFH膜蛋白家族特征区域;(2)卷曲螺旋区域,这一部分对于线粒体内多肽链的稳定具有重要的作用(图5)。在酵母线粒体装配的过程中,是卷曲螺旋区域与新生多肽链结合,从而帮助其完成正确的空间构象<sup>[28]</sup>。除此之外,抗增殖蛋白能够与底物包括细胞色素氧化酶、线粒体氧化呼吸链的

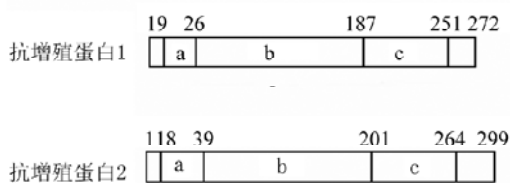


图5 抗增殖蛋白分子结构示意图

a: 锚定跨膜区域; b: PHB区域; c: 卷曲螺旋区域

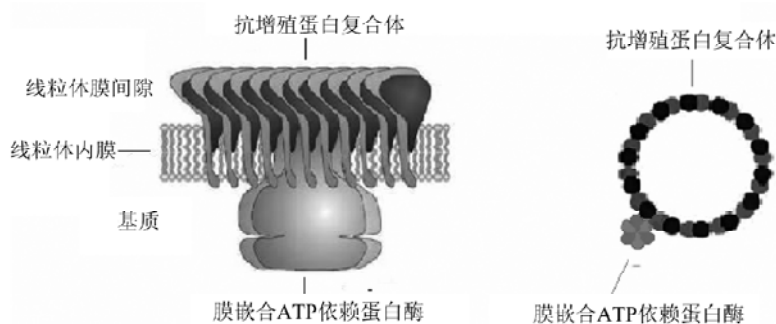


图6 抗增殖蛋白复合体与膜嵌合ATP依赖蛋白酶形成的超级复合体模式图<sup>[13]</sup>

复合体I等多种蛋白质结合,并在ATP酶的调控下,利用水解ATP所获能量改变自身构象,释放底物,从而对这些蛋白质的组装与降解起调节作用<sup>[29]</sup>。

在复合物形成过程中,抗增殖蛋白1与抗增殖蛋白2并不是同步结合,而是抗增殖蛋白1首先在膜空隙中与TIM8/13复合物相结合,形成抗增殖蛋白1-TIM复合体,然后在TIM23线粒体内膜转移酶的调控下进入内膜与抗增殖蛋白2相结合。抗增殖蛋白1-TIM这一复合体在线粒体膜蛋白的形成过程中起分子伴侣的作用<sup>[13, 28]</sup>。

#### 3.3.2 调控线粒体形态学变化

在线虫细胞中若丧失抗增殖蛋白,线粒体网状结构则会发生改变,从而诱发线粒体破碎<sup>[30]</sup>。线粒体表型的变化证明抗增殖蛋白与线粒体膜的溶解机制具有紧密的相关性。对线粒体结构进一步研究发现,在敲除了抗增殖蛋白的小鼠的胚胎成纤维细胞中,线粒体的脊不能正常的形成,这种情况的发生被归因于OPA1(optic atrophy 1)的缺失。OPA1是凋亡前期诱导的影响因子,凋亡早期,线粒体脊重新构型,诱导细胞色素c释放。当OPA1被重新表达后线粒体恢复正常。抗增殖蛋白是通过OPA1调节线粒体形态。这一点通过缺乏抗增殖蛋白的小鼠成纤维细胞的生长也得到了证实,缺乏抗增殖蛋白的成纤维细胞增殖速度明显减慢,重新表达OPA1后细胞增殖恢复正常<sup>[31]</sup>。

#### 3.3.3 调控线粒体内膜上蛋白的水解

膜嵌合ATP依赖蛋白酶(membrane bound ATP-dependent protease)是一种存在于线粒体内膜上的ATP依赖性蛋白酶,包含Afg3p和Rca1p两个同源亚型。在线粒体脊的形态学发生过程中起关键调控作用。抗增殖蛋白复合体通过与膜嵌合ATP依赖蛋白酶结合形成超级复合体(图6)<sup>[13]</sup>,从而抑制其蛋白酶活性的激活,发挥负调节作用。反之在缺失抗

增殖蛋白的线粒体中,发现该蛋白酶能够加速非装配内膜蛋白的水解<sup>[32-33]</sup>。抗增殖蛋白对膜嵌合ATP依赖蛋白酶的调节过程与OPA1途径相关<sup>[31,34]</sup>。

### 3.3.4 介导信号通路

抗增殖蛋白主要位于线粒体内膜上,介导呼吸链相关的信号通路。对血管系统中的抗增殖蛋白1的功能进行检测,发现将抗增殖蛋白1的基因沉默后,会使线粒体氧化呼吸链中复合体I受到抑制,从而引起线粒体中ROS含量的增加,其结果是RAC1被过度活化,内皮细胞的活动性降低,最终细胞骨架重新排布,诱发衰老的产生。

实验通过对ROS途径的逐级检测,最终证明抗增殖蛋白是通过PI3K-Akt途径调节Rac1激活,这一信号通路最终诱导了细胞衰老<sup>[35]</sup>。

### 3.4 抗增殖蛋白与疾病

随着对抗增殖蛋白研究的深入,其多种功能和不同定位被逐一揭示,越来越多的研究发现,在多种疾病中都存在该蛋白的表达,例:Mengwasser等<sup>[36]</sup>在结肠癌患者血清中发现抗增殖蛋白的表达量明显高于健康人。Ren<sup>[37]</sup>和Kang等<sup>[38]</sup>对胃癌患者蛋白检测也证实,抗增殖蛋白表达量发生了上调。Tsai等<sup>[39]</sup>在子宫癌中发现,抗增殖蛋白的表达量与肿瘤的大小呈正向相关。近几年对3'UTR(untranslated regions)研究发现,抗增殖蛋白基因3'UTR区具有阻止细胞从G<sub>1</sub>进入S期的作用,从而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。除此之外,其3'UTR区存在有单核苷酸多态现象(C-T转换),这种多态现象已经被证实于乳腺癌细胞中与其病变几率呈正向相关<sup>[20,40-41]</sup>。以上抗增殖蛋白在多种疾病中存在表达差异的现象提示,其可能参与了疾病的发生与发展。

## 4 展望

目前已有的研究发现抗增殖蛋白与细胞的增殖、分化、衰老、凋亡及生长调控等多种功能相关。随着研究的深入,抗增殖蛋白多种功能和不同定位被逐一揭示,它是一种结构保守、功能多样的多细胞定位蛋白。在细胞核内通过与Rb蛋白作用抑制转录因子E2F的转录活性,从而阻止细胞从G<sub>1</sub>进入S期,抑制细胞增殖。在细胞质中广泛定位在线粒体上,发挥分子伴侣的功能,并参与调控线粒体形态学的变化以及线粒体膜蛋白的水解。对其信号通路进行研究发现抗增殖蛋白是通过对PI3K-Akt途径调节使Rac1激活最终诱导了细胞衰老。除此之外,近些年来在包括乳腺癌和食道癌等在内的多种

癌症中都发现了抗增殖蛋白的表达,结合其本身的一些结构和功能上的特点,针对其药物靶标方面的研究正逐渐引起关注。基于以上认识,我们完全可以相信,随着实验技术的完善,抗增殖蛋白这一功能性蛋白的重要作用将会被人们逐一揭示,从而广泛应用于人类研究和生活中。

### [参考文献]

- [1] Snedden WA, Fromm H. Characterization of the plant homologue of PHB, a gene associated with antiproliferative activity in mammalian cells. *Plant Mol Biol*, 1997, 33(4): 753-6
- [2] McClung JK, Jupe ER, Liu XT, et al. PHB: potential role in senescence, development and tumor suppression. *Exp Gerontol*, 1995, 30(2): 99-124
- [3] Nijtmans LG, Ardal SM, Grivell LA, et al. The mitochondrial PHB complex: roles in mitochondrial respiratory complex assembly, aging and degenerative disease. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(1): 143-55
- [4] Joshi B, Ko D, Ordonez-Ercan D, et al. A putative coiled-coil domain of prohibitin is sufficient to repress E2F1-mediated transcription and induce apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(2): 459-66
- [5] Nuell MJ, Stewart DA, Walker L, et al. PHB, an evolutionarily conserved intracellular protein that blocks DNA synthesis in normal fibroblasts and HeLa cells. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(3): 1372-81
- [6] Jupe ER, Liu XT, Kiehlbauch JL, et al. Prohibitin antiproliferative activity and lack of heterozygosity in immortalized cell lines. *Exp Cell Res*, 1995, 218(2): 577-80
- [7] Roskams AJ, Friedman V, Wood CMJ, et al. Cell cycle activity and expression of prohibitin mRNA. *J Cell Physiol*, 1993, 157(2): 289-95
- [8] Wang S, Nath N, Fusaro G, et al. Rb and prohibitin target distinct regions of E2F1 for repression and respond to different upstream signals. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(11): 7447-60
- [9] Sato T, Saito H, Swensen J, et al. The human prohibitin gene located on chromosome 17q21 is mutated in sporadic breast cancer. *Cancer Res*, 1992, 52(6): 1643-6
- [10] Back JW, Sanz MA, De JL, et al. A structure for the yeast prohibitin complex: structure prediction and evidence from chemical crosslinking and mass spectrometry. *Protein Sci*, 2002, 11(10): 2471-8
- [11] Coates PJ, Jamieson DJ, Smart K, et al. The prohibitin family of mitochondrial proteins regulates replicative lifespan. *Curr Biol*, 1997, 7(8): 607-10
- [12] 王晓东, 李智立. 蛋白质复合体及蛋白质相互作用研究新策略——化学交联结合质谱分析法. *生物物理学报*, 2009, 25(3): 157-67
- [13] Merkwirth C, Langer T. PHB function within mitochondria: essential roles for cell proliferation and cristae morphogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(1): 27-32
- [14] Mishra S, Murphy LC, Murphy LJ. The PHBs: emerging roles in diverse functions. *J Cell Mol Med*, 2006, 10(2): 353-

- 63
- [15] Mishra S, Murphy LC, Nyomba BL, et al. PHB: a potential target for new therapeutics. *Trends Mol Med*, 2005, 11(4): 192-7
- [16] Wang S, Fusaro G, Padmanabhan J, et al. PHB colocalizes with Rb in the nucleus and recruits NCoR and HDAC1 for transcriptional repression. *Oncogene*, 2002, 21(55): 8388-96
- [17] Rastogi S, Joshi B, Dasgupta P, et al. PHB facilitates cellular senescence by recruiting specific corepressors to inhibit E2F target genes. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4161-71
- [18] Wang S, Zhang B, Faller DV. BRG1/BRM and prohibitin are required for growth suppression by estrogen antagonists. *EMBO J*, 2004, 23(2): 293-303
- [19] Peng XJ, Mehta R, Wang S, et al. Prohibitin is a novel target gene of vitamin D involved in its antiproliferative action in breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66(14): 7361-9
- [20] Manjeshwar S, Lerner MR, Zang XP, et al. Expression of prohibitin 3' untranslated region suppressor RNA alters morphology and inhibits motility of breast cancer cells. *J Mol Histol*, 2004, 35(6): 639-46
- [21] Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocr-Relat Cancer*, 2006, 13(2): 293-325
- [22] Fusaro G, Dasgupta P, Rastogi S, et al. PHB induces the transcriptional activity of p53 and is exported from the nucleus upon apoptotic signaling. *J Biol Chem*, 2003, 278(48): 47853-61
- [23] 石松林, 李祺福, 刘庆榕, 等. 人参皂苷Rg1组合诱导人成骨肉瘤MG-63 细胞分化过程中Prohibitin 的表达与定位变化. *中国生物化学与分子生物学报*, 2008, 24(2): 180-7
- [24] Fusaro G, Wang S, Chellappan S. Differential regulation of Rb family proteins and prohibitin during camp to thec-in-induced apoptosis. *Oncogene*, 2002, 21(29): 4539-48
- [25] Wang S, Zhang BH, Faller DV. Prohibitin requires Brg-1 and Brm for the repression of E2F and cell growth. *EMBO J*, 2002, 21(12): 3019-28
- [26] Choi D, Lee SJ, Hong S, et al. Prohibitin interacts with RNF2 and regulates E2F1 function via dual pathways. *Oncogene*, 2008, 27(12): 1716-25
- [27] Kasashima K, Ohta E, Kagawa Y, et al. Mitochondrial functions and estrogen receptor dependent nuclear translocation of pleiotropic human prohibitin 2. *J Biol Chem*, 2006, 281(47): 36401-10
- [28] Tatsuta T, Model K, Langer T. Formation of membrane-bound ring complexes by prohibitins in mitochondria. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(1): 248-59
- [29] Nijtmans LG, de Jong L, Sanz MA, et al. PHBs act as a membrane-bound chaperone for the stabilization of mitochondrial proteins. *EMBO J*, 2000, 19(11): 2444-51
- [30] Artal-Sanz M, Tsang WY, Willems EM, et al. The mitochondrial PHB complex is essential for embryonic viability and germline function in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 32091-9
- [31] Merkwirth C, Dargazanli S, Tatsuta T, et al. PHBs control cell proliferation and apoptosis by regulating OPA1-dependent cristae morphogenesis in mitochondria. *Genes Dev*, 2008, 22(4): 476-88
- [32] Steglich G, Neupert W, Langer T. Prohibitins regulate membrane protein degradation by the m-AAA protease in mitochondria. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(5): 3435-42
- [33] Koppen M, Langer T. Protein degradation within mitochondria: versatile activities of AAA proteases and other peptidases. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2007, 42(3): 221-42
- [34] Duvezin-Caubet S, Koppen M, Wagener J, et al. OPA1 processing reconstituted in yeast depends on the subunit composition of the m-AAA protease in mitochondria. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(9): 3582-90
- [35] Schleicher M, Shepherd BR, Suarez Y, et al. PHB-1 maintains the angiogenic capacity of endothelial cells by regulating mitochondrial function and senescence. *J Cell Biol*, 2008, 180(1): 101-12
- [36] Mengwasser J, Piau A, Schlag P, et al. Differential immunization identifies PHB1/PHB2 as blood-borne tumor antigens. *Oncogene*, 2004, 23(44): 7430-5
- [37] Ren H, Du N, Liu G, et al. Analysis of variabilities of serum proteomic spectra in patients with gastric cancer before and after operation. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17): 2789-92
- [38] Kang XD, Zhang L, Sun J, et al. Prohibitin: a potential biomarker for tissue-based detection of gastric cancer. *J Gastroenterol*, 2008, 43: 618-25
- [39] Tsai HW, Chow NH, Lin CP, et al. The significance of prohibitin and c-Met/hepatocyte growth factor receptor in the progression of cervical adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 2006, 37(2): 198-204
- [40] Jakubowska A, Gronwald J, Gorski B, et al. The 3' untranslated region C>T polymorphism of prohibitin is a breast cancer risk modifier in Polish women carrying a BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104(1): 67-74
- [41] Karakus N, Kara N, Ulusoy AN. Lack of association between prohibitin 3' untranslated region C-T polymorphism and breast cancer in a Turkish population. *DNA Cell Biol*, 2008, 27(8): 449-52