

哺乳动物细胞线粒体基因的转录与调控

刘珊珊 李 钰*

(哈尔滨工业大学生命科学与工程系, 哈尔滨 150001)

摘要 线粒体是在各类真核细胞中广泛存在的一种细胞器, 主要参与细胞内能量供给、自由基生成和细胞凋亡等生物学过程。大量研究结果表明, 线粒体功能紊乱与线粒体疾病、肿瘤的发生发展和耐药性产生以及衰老等密切相关。近年来, 在线粒体基因组功能领域的研究有了飞速的发展, 已初步认识到线粒体 DNA 转录起始需要线粒体 RNA 聚合酶、线粒体转录因子 A、两个同源的线粒体转录因子 B1 或 B2 的同时存在, 线粒体转录终止因子(mTERF)家族的成员则有可能在转录终止的过程中发挥作用, 但某些方面的具体机制还有待进一步阐明。本文将简要介绍近年来国内外在线粒体 DNA 的转录及调控等领域的研究进展情况。

关键词 线粒体; 转录; 线粒体 RNA 聚合酶; 线粒体转录因子 B1; 线粒体转录因子 B2

线粒体是在各类真核细胞中广泛存在的一种细胞器, 它在细胞内能量储存与供给、自由基生成和细胞凋亡等生物学过程中发挥着重要作用。线粒体基因组编码部分构成呼吸链复合体的蛋白质, 由于缺少组蛋白的保护, 加之线粒体内缺乏 DNA 损伤后的修复系统, 因此, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变率很高。大量研究结果表明, mtDNA 突变与多种疾病密切相关, 如 Leber 氏遗传性视神经病、帕金森病、阿尔茨海默氏症、线粒体病、母系遗传的糖尿病和耳聋等。线粒体功能紊乱还可能在肿瘤的发生、发展和耐药性产生等过程中发挥重要作用。此外, 也有人指出, 衰老可能同 mtDNA 损伤的积累有关。因此, 线粒体基因组的生物学功能及其参与线粒体相关疾病发病的机制一直是生命科学研究的热点问题。

1 线粒体基因组

线粒体的起源问题一直是生物学领域的一个不解之谜, 很多学者提出了不同的见解, 其中内共生起源学说具有一定的代表性, 该学说认为线粒体是从一种 α -proteobacterium 细菌进化发展而来。在漫长的进化过程中, 祖先细菌的一部分基因转移到核基因组中, 这一点可以从某些物种的线粒体基因组与其他物种核基因组间存在同源基因得到证实。另外, 基因转移也可以解释 mtDNA 复制和转录所需的蛋白质因子由核基因组编码这一现象^[1]。线粒体保留了少数遗传物质, 形成相对独立的线粒体基因组, 其表达调控模式也与核基因组不同。对于线粒体基因组的存

在有多种解释, 有人认为 mtDNA 编码大多数定位于线粒体的疏水性蛋白(如细胞色素 *c* 氧化酶亚单位 I 和细胞色素 *b*), 如果这类疏水蛋白质由核基因组编码, 它们就很难通过线粒体膜并定位到其行使功能的位置上, 因此这类蛋白质需要在线粒体内合成^[2,3]。另一种观点则认为核基因组和线粒体基因组使用的密码子不同, 使一部分线粒体基因很难转移到核基因组中^[4]。也有人认为线粒体基因的表达调控对于真核细胞的代谢调控至关重要, 可能直接受呼吸链成分的影响, 也可能受线粒体氧化还原状态的影响。已有研究表明, 植物叶绿体基因的转录就取决于该细胞器的氧化还原状态^[5]。

除了极少数低等真核生物的线粒体基因组是线性 DNA 分子外(如纤毛原生动物和绿藻等), mtDNA 分子多为双链闭合环状结构。哺乳动物细胞 mtDNA 编码 13 种组成线粒体内膜呼吸链复合体的蛋白质(组成呼吸链复合体的蛋白质共有 87 种, 其余的蛋白质由核基因组编码, 合成后通过特异的转运系统定向运送到线粒体), 除 mRNA 外还包括 22 种 tRNA 和 2 种 rRNA (12S rRNA 和 16S rRNA)。NCBI 网站 Organelle Genome Resources 数据库的资料显示, 到目前为止已经完成了 1 733 个物种的线粒体基因组的测序工作, 其中包括 58 种真菌和 1 586 种多细胞动物。不同物种的线粒体基因组的大小相差悬殊, 并且, 从低等到

收稿日期: 2009-02-16 接受日期: 2009-09-11

国家自然科学基金(No.30871271)和黑龙江省留学回国基金(LC04C02)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0451-86402691, E-mail: liyugene@hit.edu.cn

Table 1 Length of some eukaryote mitochondrial genomes

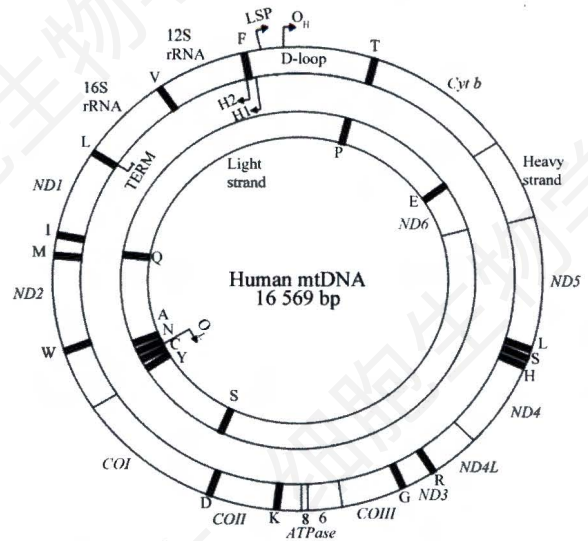
Organism	Length of mtDNA genome (nt)
<i>Zea mays subsp. mays/maize</i>	569 630
<i>Saccharomyces cerevisiae/baker's yeast</i>	85 779
<i>Drosophila melanogaster/fruit fly</i>	19 517
<i>Xenopus laevis/African clawed frog</i>	17 553
<i>Bos taurus/cattle</i>	16 338
<i>Mus musculus/house mouse</i>	16 299
<i>Gorilla gorilla/Western Gorilla</i>	16 364
<i>Homo sapiens/human</i>	16 569

高等真核生物, 线粒体基因组有越来越小、越来越紧凑的趋势。就目前所知, 哺乳动物的线粒体基因组最小, 果蝇和蛙的稍大, 酵母的更大, 而植物的线粒体基因组最大(表 1)。哺乳动物细胞线粒体基因组的遗传物质排列非常紧凑, 没有内含子, 唯一较长的非编码区是位于 D-环区(D-Loop)长约 1.1 kb 的调控区, 它包含有 mtDNA 复制和转录所需的重要调控元件, 如保守序列框(conserved sequence box)、与 mtDNA 复制终止有关的序列(termination-associated sequence, TAS)及负责调控 mtDNA 转录的启动子序列等等。

2 线粒体基因的转录及调控

根据 mtDNA 两条链的转录本在氯化铯梯度溶液中所受浮力密度的不同, 可将其区分为轻链(light strand, L)和重链(heavy strand, H)。这是由于组成两条链的核苷酸不同所造成的, 重链富含鸟嘌呤, 而轻链富含胞嘧啶。人 mtDNA 的两条链上各有一个负责调控转录起始的启动子区, 即轻链启动子(light-strand promoter, LSP)和重链启动子(heavy-strand promoter, HSP)。轻链以 LSP 作为启动子转录产生 ND6 的 mRNA 和 8 种 tRNA。重链有两个特异的转录起始位点, 即 HSP1 和 HSP2。HSP1 位于 tRNA^{Phe} 基因上游 16 bp 处, 转录产生一个短转录本, 该转录本终止于 16S rRNA 基因的 3' 末端。HSP2 位于 12S rRNA 基因 5' 末端附近, 转录产生一个多顺反子, 其长度几乎与整条重链相一致(图 1)。mtDNA 中每个蛋白质和 rRNA 编码基因的两侧都紧接着至少一个 tRNA 编码基因, 如果想要产生成熟的 mRNA 和 rRNA, 就必须切除 tRNA, 线粒体 RNase P 及其他一些未知的 RNase 的底物可能参与 tRNA 的折叠过程, 此为线粒体 RNA 加工过程的“tRNA 标点模型”^[6]。

2.1 参与 mtDNA 转录调控的蛋白质因子

**Fig.1 Map of human mitochondrial DNA**^[3]

The tRNA genes encoded on each of the two strands are indicated with the standard one-letter symbols for amino acids. Abbreviations: COI, cytochrome *c* oxidase subunit I; COII, cytochrome *c* oxidase subunit II; COIII, cytochrome *c* oxidase subunit III; Cytb, cytochrome *b*; ND1, NADH dehydrogenase subunit 1; ND2, NADH dehydrogenase subunit 2; ND4, NADH dehydrogenase subunit 4; ND6, NADH dehydrogenase subunit 6; O_H, origin of H-strand DNA replication.

线粒体基因组能够单独进行复制、转录及合成蛋白质, 但必须在核基因组编码的各种蛋白质因子参与调控下才能完成。迄今为止发现的参与 mtDNA 转录调控的核编码蛋白质因子大致可以分为两类: 一类蛋白质因子直接作用于 mtDNA, 调控 mtDNA 的表达, 这类蛋白质因子主要包括线粒体 RNA 聚合酶 (mitochondrial RNA polymerase, POLRMT)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体转录因子 B1 和 B2 (mitochondrial transcription factor B1 and B2, TFB1M 和 TFB2M, 也称为 mtTFB1 和 mtTFB2) 以及线粒体转录终止因子 (mitochondrial transcription termination factor, mTERF) 等; 另一类蛋白质因子则负责调控某些编码呼吸链复合体蛋白、呼吸链复合体组装及功能行使相关蛋白的核基因的表达, 这类蛋白质因子主要对 mtDNA 表达起到动态调控作用。

目前的研究已经初步确认了哺乳动物细胞中组成 mtDNA 基本转录装置的成员, 主要包括 POLRMT、TFAM、两个同源的线粒体转录因子 TFB1M 和 TFB2M 以及 MTERF 等多种蛋白质因子。

POLRMT 属于类 T₇ RNA 聚合酶家族。人 POLRMT 由 1 230 个氨基酸残基构成, N 末端的 41 个

氨基酸残基为线粒体定位信号肽, C末端(第520~1 230的氨基酸残基)包含有一系列的保守结构域, 这些保守性的结构域也存在于噬菌体 RNA 聚合酶中^[7]。此外, 在N末端延伸区内还存在两个假定的 pentatricopeptide 重复序列(PPR)。每个 PPR 序列由 35 个氨基酸残基组成, 主要存在于参与线粒体和叶绿体 RNA 加工的蛋白质中。PPR 序列是否是 RNA 结合的结构域以及其在哺乳动物细胞 mtDNA 转录与翻译过程中所起的作用尚有待进一步研究。Falkenberg 等^[8]在体外研究中发现, POLRMT 不能独自结合 mtDNA 并启动转录, 它必须在 TFAM/TFB1M 或 TFAM/TFB2M 复合体的协助下才能发挥作用。

Falkenberg 等^[9]还证实, TFB1M 和 TFB2M 都能够与 POLRMT 结合形成异源二聚体, 且 TFB2M 的体外转录活性远远高于 TFB1M。TFB1M 和 TFB2M 起源于线粒体内共生体的 rRNA 甲基转移酶, 二者与 rRNA 甲基转移酶家族成员的序列高度同源。TFB1M 不仅能在体外支持 mtDNA 转录, 也能发挥 rRNA 甲基转移酶的功能, TFB1M 甲基转移酶结构域保守序列点突变会影响其体外转录活性。TFB2M 也有 rRNA 甲基转移酶活性, 但效率低于 TFB1M, 这表明 TFB1M 和 TFB2M 还可能参与 rRNA 的加工过程^[8]。此外, 有研究表明, 用 RNAi 技术沉默果蝇 Schneider 细胞的 TFB2M 基因后, 导致线粒体中 RNA 转录本丰度下降了 2~8 倍^[9]。然而, 用 RNAi 技术沉默 TFB1M 基因后线粒体中 RNA 转录本的丰度没有明显变化, 反而是线粒体中蛋白质的表达水平有所下降, 提示 TFB1M 有可能在翻译调节过程中发挥一定的作用^[9]。

哺乳动物 TFAM 分子量约为 25 kDa, 分子内有两个串联排列的高迁移率组(high mobility group, HMG)结构域, 二者之间间隔 27 个氨基酸残基, C 末端(约为 25 个氨基酸残基)对维持 TFAM 的功能活性至关重要^[11]。与 HMG 家族其他蛋白质一样, TFAM 也可以与 DNA 分子非特异的结合, 在线粒体中含量极其丰富。TFAM 特异的结合于 HSP 或 LSP 的上游, 其结合位点与转录起始位点间的距离十分精确, 这种精确性直接影响启动子的转录活性。在体外实验中, TFAM 表达水平的高低直接影响 TFB1M/POLRMT 和 TFB2M/POLRMT 的转录起始活性, 二者间存在剂量-效应关系^[8]。此外, 有报道称 TFAM 还参与 mtDNA 的复制与修复过程^[12]。

线粒体转录终止因子是一类能够与 DNA 特异结合的单体蛋白, 分子量在 40 kDa 左右。到目前为止

已经鉴定出的动物线粒体转录终止因子有三种: 人的 mTERF、海胆的 mtDBP、果蝇的 DmTTF, 它们都能够与延伸中的线粒体 RNA 聚合酶结合, 但与 mtDNA 结合的位点因物种而异^[13]。线粒体转录终止因子属于 MTERF 蛋白家族, 利用 PSI-BLAST 的方法与 NCBI 中蛋白质序列数据库比对的结果显示, 该家族成员普遍存在于后生动物和植物中, 在真菌中还未发现同源蛋白^[14]。Park 等^[15]报道了迄今为止发现的第一个线粒体转录负性调控因子——核编码的 MTERF3, 该蛋白质为胚胎发育所必需, 缺失 MTERF3 的细胞 mtDNA 两条链的转录起始活性均增加。MTERF3 通过与线粒体 DNA 启动子区结合来发挥转录抑制作用。

在生理条件下, 细胞会根据自身所处的微环境及代谢需要来调节 mtDNA 的表达水平, 因此, 除了上述几种蛋白质调控因子外, 在细胞中还存在着大量的核编码蛋白参与对 mtDNA 表达的动态调控。细胞核与线粒体间的功能协调需要一类转录因子和一类协同活化因子间的相互作用来实现。转录因子主要包括 NRF1、NRF2、PPA α 、ERR α 、Sp1 等等, 它们负责调控编码呼吸链蛋白及线粒体表达调控因子的核基因的表达。核呼吸因子(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)是分子量约为 68 kDa 的单体蛋白, N 末端具有与 DNA 结合的活性, 富含疏水性氨基酸的 C 末端具有转录活性, NRF-1 以同源二聚体形式结合于靶基因的启动子区。NRF-2 是由 5 个亚基聚合而成的复合物, 即具有 DNA 结合活性的 α 亚基以及具有转录活性的 β 1、 β 2、 γ 1 和 γ 2 亚基。NRF-1 和 NRF-2 对绝大多数呼吸链功能相关基因起调控作用, 其中就包括 POLRMT、TFAM、TFB1M 和 TFB2M。Sp1 主要对启动子区缺少 NRF-1 识别位点的细胞色素 c1 及启动子区富含 GC 的呼吸链基因起调节作用。协同活化因子主要为 PGC-1 蛋白家族(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1), 其成员包括 PGC-1 α 、PGC-1 β 、PRC (PGC-1 related coactivator)等。温度变化、营养供给、激素等外界刺激通过依赖 cAMP 的信号通路转导到细胞核内激活 PGC-1 α , PGC-1 α 通过调节 NRF-1 等转录因子的活性, 进而调节线粒体 mtDNA 的表达水平, 以适应外界环境的变化(图 2)。PRC 则可能主要参与对生长因子的应答过程, 但具体分子机制尚不明确^[16-18]。

2.2 线粒体 DNA 转录识别、起始和终止

线粒体 DNA 的转录与核基因组不同, 它兼具细菌、噬菌体和真核基因转录的很多典型特征。整个

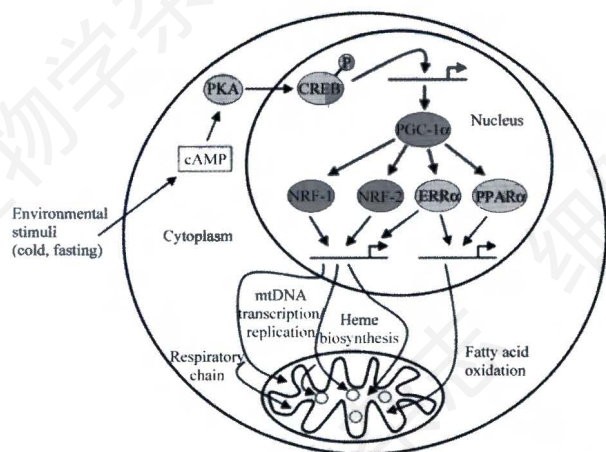


Fig.2 Signaling pathways between environmental stimuli and transcriptional responses [16]

过程包括 POLRMT 特异的识别启动子序列、转录起始、转录产物的延伸以及转录终止。

POLRMT 可能通过其分子内部一个特殊的环状结构与 mtDNA 的大沟结合, 识别特异的启动子序列并启动转录, 并且 POLRMT 对启动子的识别具有种属特异性^[19]。TFB1M 和 TFB2M 与 rRNA 甲基转移酶高度同源, 说明 TFB1M 和 TFB2M 具有与 RNA 和/或单链 DNA 结合的能力, 提示 TFB2M 的作用可能是与新生的 RNA 结合, 防止在启动子区形成 RNA/DNA 杂化双链(形成 RNA/DNA 杂化双链会阻碍转录起始)。TFAM 可直接与 TFB1M 或 TFB2M 相互作用, 而 TFB1M 和 TFB2M 均可与 POLRMT 形成异源二聚体, 据此, McCulloch 等^[20]提出了有关哺乳动物细胞线粒体 DNA 转录起始的一种假设。他们认为, 哺乳动物 mtDNA 转录起始是通过蛋白质-蛋白质间的相互作用来实现的。首先, TFAM 结合于 mtDNA, 使启动子区局部解链; 随后, TFB2M 结合于解链后产生的单链 DNA 上, 进一步辅助 POLRMT 识别特异的启动子序列并启动 mtDNA 转录。

目前已明确的 mtDNA 转录终止位点位于 16S rRNA 基因 3' 末端, mTERF (39 kDa) 与 tRNA^{Leu}(^{UUR}) 基因 3' 末端约 28 bp 的序列特异结合终止转录。另外, 在 tRNA^{Phe} 基因的上游还存在一个重链的转录终止位点。mTERF 在体外实验中可发挥转录终止作用, 但它在体内的具体功能还有待进一步证实。mTERF 结合区域的突变会降低 mTERF 的亲合力, 但并不影响 HSP1 和 HSP2 转录本的比例, 说明 mTERF 可能不参与调控重链转录终止。体外研究证实 mTERF 的作用是双向的, 重组人 mTERF 可完全封闭轻链的转

录, 而对重链的影响并不显著, 且轻链上 mTERF 结合位点的下游没有其他基因, 据此推测 mTERF 可能是负责轻链转录终止的蛋白质因子^[6]。生物信息学分析结果显示, 哺乳动物 mtDNA 转录终止调控比预期的要复杂得多, 对转录终止因子的进一步研究将有助于明确 mtDNA 的转录调控机制。

3 线粒体相关疾病

人们对于线粒体基因组的遗传学特征和基因表达调控等方面的认识, 大多源自于对线粒体疾病的病理学研究。线粒体 DNA 突变、参与线粒体 DNA 维持(如线粒体 DNA 聚合酶 rPOLG1)或编码呼吸链复合体蛋白的核基因突变都会引起多系统功能紊乱。由于肌细胞和神经细胞对能量的需求特别大, 因此这些疾病主要累及肌肉和中枢神经系统。线粒体 DNA 突变还参与衰老过程, 有研究表明衰老和神经肌肉变性疾病的细胞中存在高水平的线粒体 DNA 突变和普遍的氧化磷酸化障碍。近年来, 越来越多的证据表明, 线粒体 DNA 的转录及调控缺陷可能代表了一类目前尚未明确但却非常重要的氧化磷酸化障碍。选择性敲除小鼠的多巴胺能神经元细胞 TFAM 基因后, 会在转基因小鼠身上引出帕金森病的表型, 如慢性进行性运动功能障碍、神经细胞内出现嗜酸性包涵体、细胞死亡等等^[21]。此外, 有研究表明 TFB1M 与母系遗传的耳聋有关, 可能是由于 TFB1M 的甲基转移酶活性使线粒体内核糖体的结构、活性发生改变造成的^[22]。用 RNAi 技术沉默 PGC-1 β 基因会抑制破骨细胞分化, 敲除 PGC-1 β 基因的转基因小鼠, 由于破骨细胞功能障碍而表现出骨量增多^[23]。但是, 线粒体 DNA 转录缺陷在疾病中的具体作用机制还有待更深入的研究。

哺乳动物每个体细胞中约有 1 000~10 000 个拷贝的 mtDNA, 如果致病的突变存在于所有拷贝中就称之为同源性突变, 如果只存在于一部分拷贝中即为异质性突变。异质性突变会随着细胞分裂而发生分离。异质性 mtDNA 突变致病的患者, 其不同器官或同一器官的不同细胞中所携带的突变 mtDNA 数量不同, 只有当突变的 mtDNA 数量达到一定阈值的情况下才会造成呼吸功能障碍, 导致发病。同时, 异质性 mtDNA 突变的遗传还存在其他特点, Larsson 等^[24]对一个线粒体遗传病家系进行研究后发现, 携带致病 mtDNA 突变的女性, 其子女并不都携带有该突变的 mtDNA, 母系生殖细胞中所携带的异质性突变

的 mtDNA 也需要达到一定阈值才能传递给下一代。此外, 不同种类的 mtDNA 突变遗传风险也不同。异质性 mtDNA 缺失的遗传很罕见, 而异质性点突变在人类系谱中则很常见。哺乳动物卵细胞中有大约 10 万个拷贝的 mtDNA, 都是由前体细胞中少数 mtDNA 拷贝复制而来, 这有利于重新设置世代间的 mtDNA 突变率。在胚胎发育的早期阶段精子中的线粒体被选择性破坏、灭活。这种对父系 mtDNA 的封闭并不是绝对的, 在某些情况下也会有例外, 使有选择优势的父系 mtDNA 在某些组织中形成表达优势。Schwartz 等^[25]就报道过一例由父系遗传 mtDNA 突变 (ND2 基因存在 2 bp 的缺失) 致病的病例。

长期以来人们一直都怀疑线粒体可能与肿瘤的发生、发展和耐药性的产生等过程有关。早在 70 多年以前, Werburg^[26,27]就提出肿瘤细胞的代谢不同于正常细胞, 即使在氧气供应充足的情况下, 肿瘤细胞也主要是通过糖酵解的方式产生 ATP 来供能, 其原因可能是线粒体呼吸链存在功能缺陷。几十年后的今天, 科研人员在多种实体瘤和白血病细胞中均发现了这种代谢改变的现象, mtDNA 的突变和缺失可能是产生这种现象的原因之一, 并且在多种肿瘤细胞中也检测到了 mtDNA 的突变, 这些突变涉及到编码区和非编码区^[28], 但这些改变参与肿瘤发病的机制还有待进一步研究。肿瘤细胞选择效率低的糖酵解方式供能却能获得生存优势, 并产生出耐药性, 其中的具体机制还不十分明了。但有报道称, 肿瘤组织所处的缺氧微环境、肿瘤细胞 mtDNA 的突变和 / 或缺失以及抑制呼吸链的化疗药物都会造成呼吸链功能障碍, 迫使肿瘤细胞选择糖酵解的方式产生 ATP, 这种代谢方式的改变使细胞内 NADH 不断积累, 而 NADPH 不断减少, 从而抑制了 PTEN 通路, 并进一步激活 Akt 通路, 从而使肿瘤细胞得以生存并对化疗药物产生耐药性^[29]。

4 展望

近年来, 人们对于 mtDNA 转录机制的研究在不断进步, 目前已经初步掌握了线粒体 DNA 转录所需的几种基本的调控蛋白, 但却对其在生理条件下转录和翻译的分子调控机制, 以及核糖体生物发生等过程知之甚少。因此, 人们仍然在寻找着新的调控蛋白。对于这些过程的深入了解, 不仅有助于人们掌握线粒体的表达调控机制, 同时也有助于阐明线粒体相关疾病的发病机制, 并最终找到治疗这类疾病的方法。

参考文献(References)

- [1] Adams KL, Palmer JD. Evolution of mitochondrial gene content: gene loss and transfer to the nucleus, *Mol Phylogenet Evol*, 2003, 29(3): 380-395
- [2] von Heijne G. Why mitochondria need a genome, *FEBS Lett*, 1986, 198(1): 1-4
- [3] Popot JL, de Vitry C. On the microassembly of integral membrane proteins, *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, 1990, 19: 369-403
- [4] Claros MG, Perea J, Shu Y, et al. Limitations to *in vivo* import of hydrophobic proteins into yeast mitochondria. The case of a cytoplasmically synthesized apocytochrome b, *Eur J Biochem*, 1995, 228(3): 762-771
- [5] Pfannschmidt T, Nilsson A, Allen JF. Photosynthetic control of chloroplast gene expression, *Nature*, 1999, 397: 625-628
- [6] Falkenberg M, Larsson NG, Gustafsson CM. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria, *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 679-699
- [7] Masters BS, Stohl LL, Clayton DA. Yeast mitochondrial RNA polymerase is homologous to those encoded by bacteriophages T3 and T7, *Cell*, 1987, 51(1): 89-99
- [8] Falkenberg M, Gaspari M, Rantanen A, et al. Mitochondrial transcription factors B1 and B2 activate transcription of human mtDNA, *Nat Genet*, 2002, 31(3): 289-294
- [9] Matsushima Y, Garesse R, Kaguni LS. *Drosophila* mitochondrial transcription factor B2 regulates mitochondrial DNA copy number and transcription in Schneider cells, *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 26900-26905
- [10] Matsushima Y, Adan C, Garesse R, et al. *Drosophila* mitochondrial transcription factor B1 modulates mitochondrial translation but not transcription or DNA copy number in Schneider cells, *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 16815-16820
- [11] Dairaghi DJ, Shadel GS, Clayton DA. Addition of a 29 residue carboxyl-terminal tail converts a simple HMG box-containing protein into a transcriptional activator, *J Mol Biol*, 1995, 249(1): 11-28
- [12] Ekstrand MI, Falkenberg M, Rantanen A, et al. Mitochondrial transcription factor A regulates mtDNA copy number in mammals, *Hum Mol Genet*, 2004, 13(9): 935-944
- [13] Roberti M, Bruni F, Polosa PL, et al. MTERF3, the most conserved member of the mTERF-family, is a modular factor involved in mitochondrial protein synthesis, *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757(9-10): 1199-1206
- [14] Linder T, Park CB, Asin-Cayuella J, et al. A family of putative transcription termination factors shared amongst metazoans and plants, *Curr Genet*, 2005, 48(4): 265-269
- [15] Park CB, Asin-Cayuella J, Camara Y, et al. MTERF3 is a negative regulator of mammalian mtDNA transcription, *Cell*, 2007, 130(2): 273-285
- [16] Scarpulla RC. Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells, *J Cell Biochem*, 2006, 97(4): 673-683
- [17] Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function, *Physiol Rev*, 2008, 88(2): 611-638
- [18] Scarpulla RC. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator, *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 321-334

- [19] Gaspari M, Falkenberg M, Larsson NG, *et al.* The mitochondrial RNA polymerase contributes critically to promoter specificity in mammalian cells, *EMBO J*, 2004, 23(23): 4606-4614
- [20] McCulloch V, Shadel GS. Human mitochondrial transcription factor B1 interacts with the C-terminal activation region of h-mtTFA and stimulates transcription independently of its RNA methyltransferase activity, *Mol Cell Biol*, 2003, 23(16): 5816-5824
- [21] Harvey BK, Wang Y, Hoffer BJ. Transgenic rodent models of Parkinson's disease, *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 101:89-92
- [22] Shadel GS. Coupling the mitochondrial transcription machinery to human disease, *Trends Genet*, 2004, 20(10): 513-519
- [23] Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, *et al.* Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation, *Nat Med*, 2009, 15(3): 259-266
- [24] Larsson NG, Tulinius MH, Holme E, *et al.* Segregation and manifestations of the mtDNA tRNA(Lys) A \rightarrow G(8344) mutation of myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF) syndrome, *Am J Hum Genet*, 1992, 51(6): 1201-1212
- [25] Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA, *N Engl J Med*, 2002, 347(8): 576-580
- [26] Warburg O. *The Metabolism of Tumors*, London: Constable and Company, Ltd., 1930, 327
- [27] Warburg O. On the origin of cancer cells, *Science*, 1956, 123(3191): 309-314
- [28] Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer, *Mol Cancer*, 2002, 1: 9
- [29] Pelicano H, Xu RH, Du M, *et al.* Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism, *J Cell Biol*, 2006, 175(6): 913-923

Regulation of Mitochondrial Genes Transcription in Mammalian Cells

Shan-Shan Liu, Yu Li*

(Department of Life Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract Mitochondria are ubiquitous organelles found in all eukaryotic cells and play an important role in cellular energy metabolism, free radical generation and apoptosis. Defects of mitochondrial function contribute to many diseases, such as mitochondrial diseases, development and progression of cancer and aging. Recent years there have seen a rapid development in the understanding of mitochondrial genome. We have known that the initiation of transcription at mitochondrial promoters in mammalian cells requires the simultaneous presence of mitochondrial RNA polymerase, mitochondrial transcription factor A, and either transcription factor B1 or B2, and the component of mitochondrial transcription termination factor family may involved in the regulation of mitochondrial transcription termination. But many aspects still remain to be defined. In this review article, we provide a brief summary of current insights of the mitochondrial transcription machinery in mammalian cells.

Key words mitochondrion; transcription; mitochondrial RNA polymerase; mitochondrial transcription factor B1; mitochondrial transcription factor B2

Received: February 16, 2009 Accepted: September 11, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30871271) and the Funding for the Returned Oversea Scholars from Heilongjiang Province of China (LC04C02)

*Corresponding author. Tel: 86-451-86402691, E-mail: liyugene@hit.edu.cn