

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.06.07

线粒体核糖体蛋白质与人类恶性肿瘤

张利桃¹⁾, 杨利军²⁾, 杨涛^{1)*}

(¹⁾山西医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室;²⁾山西医科大学基础医学院药理教研室,太原 030001)

摘要 线粒体拥有自身独特的核糖体——线粒体核糖体,用于翻译线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 编码的基因。线粒体核糖体由核基因编码的线粒体核糖体蛋白质 (mitochondrial ribosomal protein, MRPs) 和线粒体自身编码的 rRNA 组装而成。MRPs 表达失调会引发代谢紊乱、呼吸链受损,导致细胞发生功能障碍和异常增殖,甚至发生癌变等恶性转化。大量研究证明,MRPs 在不同的肿瘤细胞中表达异常,提示着 MRPs 在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用。本文就线粒体核糖体蛋白质与人类恶性肿瘤发生的关系作一综述,为进一步阐明其在恶性肿瘤发生过程中的作用机制奠定基础。

关键词 线粒体核糖体蛋白质; 恶性肿瘤; 肿瘤发生

中图分类号 Q7

The Role of Mitochondrial Ribosomal Proteins in Human Malignant Tumors

ZHANG Li-Tao¹⁾, YANG Li-Jun²⁾, YANG Tao^{1)*}

(¹⁾ Department of Biochemistry and Molecular Biology; ²⁾ Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Mitochondria have their own ribosomes (mitoribosomes) for the translation of mRNAs encoded by mitochondrial DNAs. Mitoribosomes are mainly composed of mitochondrial ribosomal proteins (MRPs), which are encoded by nuclear genomic DNAs and rRNAs encoded by the mitochondrion. Dysregulation of the MRPs is associated with metabolic disorder and damaged respiratory chain, leading to cell dysfunction and abnormal proliferation, and even malignant transformation such as cancer. Emerging experimental evidence reveals that the expression of MRPs is abnormal in tumors, suggesting that MRPs play an important role in tumorigenesis. This article reviews the relationship between MRPs and the occurrence of human malignant tumors, and lays a foundation for further elucidating the mechanism of MRPs in the pathogenesis of malignant tumors.

Key words mitochondrial ribosomal protein; malignant tumor; tumorigenesis

线粒体由双层膜包被,拥有独立的基因组和蛋白质合成体系,是重要的半自主性细胞器,在肿瘤细胞生物学过程中扮演重要角色^[1]。关于线粒体的科学研究已经超过 100 年。20 世纪初,Warburg^[2]首次描述了肿瘤细胞与正常细胞线粒体的差异。他观察到,肿瘤细胞与正常细胞相比,有氧糖酵解率增加。猜测这种增加是由肿瘤细胞呼吸链受损引起。除了为生命提供能量外,线粒体在细胞死亡通路上也扮演着重要角色^[3]。由于大多数肿瘤细胞抵抗细胞凋亡,故线粒体与肿瘤的发生发展密切相关。

作为一个内共生的细胞器,线粒体保留了古生

收稿日期: 2018-10-08; 修回日期: 2019-01-08; 接受日期: 2019-01-09

山西省重点研发计划社会发展一般项目 (No.201703D321026-2) 和山西省重点研发计划重点项目 (No.201703D111029) 资助

* 通讯作者 Tel: 0351-3985139; E-mail: yangtao056cn@126.com

Received: October 8, 2018; Revised: January 8, 2019; Accepted: January 9, 2019

Supported by Social Development General Project of Key Research and Development Plan in Shanxi Province (No.201703D321026-2) and Major Project of Key Research and Development Programs in Shanxi Province (No.201703D111029)

* Corresponding author Tel: 0351-3985139; E-mail: yangtao056cn@126.com

菌的基因组、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和相应的比较完整的基因表达体系。线粒体蛋白质由 37 个 mtDNA 及 1 500 个核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 编码组成。其中,大多数线粒体蛋白质均由核基因编码,在胞质核糖体中合成后运输至线粒体内外膜,而 mtDNA 编码的蛋白质需在其特定的细胞器——线粒体核糖体中合成^[4]。线粒体核糖体蛋白质是双重遗传起源的宏观分子结构,即由 mtDNA 编码的 3 种线粒体核糖体 RNA 分子和核基因编码的 89 种特定的蛋白质组成^[3]。

近 10 年研究表明,线粒体核糖体蛋白质在肿瘤发生进程中扮演着重要角色^[5-7]。针对线粒体核糖体蛋白质的治疗方法已逐渐出现,并有望成为治疗特定类型肿瘤的新的干预措施。

1 线粒体核糖体蛋白质结构及功能

1.1 线粒体核糖体蛋白质结构

所有蛋白质的合成都需要在核糖体进行催化加工。而成熟的核糖体均由 2 个不同的亚基组成,即为核糖体大亚基(ribosomal large subunit, LSU)和小亚基(ribosomal small subunit, SSU)。LSU 催化肽酰转移酶反应,而 SSU 为 mRNA 结合和解码提供空间位点。

哺乳动物的线粒体核糖体沉降系数为 55S,由 28S 的线粒体核糖体小亚基(mitochondrial ribosomal small subunit, mt-SSU)和 39S 的线粒体核糖体大亚基(mitochondrial ribosomal large subunit, mt-LSU)组成^[8]。mt-SSU 由 1 个 12S rRNA 和 29 种线粒体核糖体蛋白质(mitochondrial ribosomal proteins, MRPs)形成。而 mt-LSU 由 1 个 16S rRNA、1 种结构性 tRNA (tRNA^{Val}) 及 50 种线粒体核糖体蛋白质(mitochondrial ribosomal protein, MRPs)形成^[4, 9]。这两种 rRNA 及 tRNA 均由 mtDNA 转录而成。与其他细菌核糖体及真核生物胞质核糖体相比,哺乳动物线粒体核糖体中, rRNA 分子的大小及数目均显著减少,其总量仅占 25%~30%^[10],而核糖体蛋白质的数量明显提升,这些核糖体分子质量大小约为 2.7×10^6 ,直径约为 320Å。

1.2 线粒体核糖体蛋白质功能

哺乳动物线粒体核糖体蛋白质在胞质核糖体中合成,由专门的蛋白质复合物运送至线粒体内,与 rRNA 结合组装成核糖体,负责翻译 mtDNA 编码的 13 种膜蛋白质,参与氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)反应^[4, 9]。编码这 13 种

膜蛋白质的 mRNAs 大部分都缺乏 5'和 3'非编码区,起始密码子位于 mRNA 的 5'末端,不含 SD 序列(Shine-Dalgarno sequence)和帽结构^[11]。目前,线粒体核糖体识别 mRNA 上起始位点进行翻译的具体机制仍不明确。此外,线粒体核糖体还可通过驻留于线粒体基质中与内膜相互作用,协助新生的多肽插入线粒体内膜。研究表明,一些哺乳动物 MRPs 在肿瘤细胞凋亡过程中具有重要作用。

另外,由于线粒体核糖体来源于古生菌,它们对抗生素有不同的敏感性,从而被用于治疗某些特定类型的癌症。线粒体核糖体蛋白小亚基 MRPS29 上含有较强亲和力的 GTP 结合位点,因此,其另一个独特属性是具有内源性 GTP 酶活性^[10, 12]。

2 线粒体核糖体蛋白质与肿瘤关系

肿瘤的发生是一个高度异质性的过程,多种正常细胞进程被肿瘤细胞的抗凋亡、无限增殖、侵袭及迁移等能力破坏^[13]。线粒体在细胞凋亡和新陈代谢过程中扮演重要角色,其功能失调可能会成为潜在的癌症诱发机制^[14]。线粒体核糖体负责协助合成线粒体蛋白质,因此,对氧化磷酸化过程和 ATP 的生成也是至关重要的。已有研究表明,MRPs 的突变会引起线粒体功能障碍及人类疾病^[15]。此外,文献调研结果显示,在不同癌症类型中,MRPs 的表达发生变化,且这些基因表达的改变与一些癌症的临床特征相关^[16]。

2.1 线粒体核糖体蛋白质表达异常

线粒体核糖体蛋白质异常表达会引发线粒体疾病,甚至引发癌症。由 MRPs 突变引起的临床表型各不相同。MRPS7、MRPS16、MRPS22、MRPL3、MRPL12 及 MRPL44 等线粒体核糖体蛋白质的突变,均会引起呼吸链(respiratory chain, RC)酶的缺陷。如 MRPS7 的突变会引发线粒体 RC 功能性紊乱、神经性耳聋、肝功能及肾功能衰竭。若在病人纤维母细胞中插入外源性基因 *MRPS7*,则会恢复呼吸链复合物 I、IV 的活性^[17]。基因 *MRPL12* p. Ala181Val 位点的突变会导致生长阻滞、面部瘫痪和神经功能恶化^[18]。相关研究还发现,下调 *MRPS27* 基因表达会减少线粒体呼吸链复合物的表达丰度,降低细胞色素 C 氧化酶的活性^[19]。在胰腺肿瘤细胞中,下调基因 *MRPL28* 的表达可降低线粒体活性、增强糖酵解和抑制细胞生长,表明改变线粒体代谢活动,尤其是氧化磷酸化过程的变化对胰腺肿瘤的发生发展至关重要^[20]。这些研究表明,一些非致癌

性的基因变化也可通过改变线粒体代谢水平,调节耗氧量来控制肿瘤细胞生长,从而达到限制肿瘤细胞增殖的目的。

MRPs 在肿瘤细胞中表达异常。人类蛋白质图集(human protein atlas, HPA)通过免疫组织化学法,分析评估了不同 MRPs 在不同的肿瘤组织中的表达与定位。其中,MRPL10、MRPL38、MRPL52、MRPS2 及 MRPS27 等在乳腺癌、结直肠癌及肺癌等大部分肿瘤细胞中表达上调^[3]。MRPS23 在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、肝细胞癌及淋巴瘤中均表达上调^[3],特别指出 MRPS23 及 MRPL11 在宫颈癌淋巴结转移阳性的细胞中表达上调^[21]。

而 MRPL41 在结肠癌、胰腺癌、淋巴瘤、肝癌等癌细胞中表达下调^[3]。另有一些线粒体核糖体蛋白质,如:MRPL28、MRPL24、MRPL42 及 MRPS16 在肝肿瘤细胞中表达水平较高,而在黑色素瘤细胞中表达丰度较低。MRPL49 在结肠癌、肾癌及胰腺癌组织和细胞中表达丰度较低,而在黑色素瘤细胞、甲状腺癌及乳腺癌细胞中表达丰度较高^[3, 22, 23]。

2.2 线粒体核糖体蛋白质在肿瘤发生、发展过程中的作用机制

近年的大量研究发现,某些线粒体核糖体蛋白质在肿瘤发生过程中的可能作用机制,并指出 MRPs 通过 p21^{WAF1/CIP1}^[24]和 p53^[25]信号通路,参与细胞增殖过程和线粒体起始的内源性细胞凋亡过程。例如:在乳腺癌中,下调基因 MRPS23 表达,可以激活 p21^{WAF1/CIP1}和 p53,抑制细胞增殖并促进其凋亡,并通过抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抑制肿瘤细胞转移^[26]。通过体内、外研究检测,低表达 MRPS23 可显著抑制肿瘤转移及细胞增殖,提高肝肿瘤患者生存预后能力^[22, 26]。与上述情况相反,在小鼠成纤维细胞 NIH3T3 中,过表达基因 MRPS36 可激活并磷酸化 p21^{WAF1/CIP1}和 p53,使细胞周期阻滞于 G₁期^[25]。上调肺癌细胞 NCI-H211 中 MRPL41 基因的表达,通过激活 p53 导致了线粒体途径的细胞凋亡,激活 P27^{Kip1}来抑制细胞增殖并阻滞于 G₁期。在淋巴瘤中,MRPL41 还能以不依赖 p53 的方式,通过 Bcl-2 和胱天蛋白酶(caspase)级联反应诱导细胞凋亡^[27]。此外,MRPS29,又称为死亡相关蛋白 3(death-associated protein 3, DAP3),作为 GTP 结合蛋白质,可正向调节细胞凋亡^[28, 29]。当其高度保守的 P-Loop 发生突变时,可以显著减少 DAP3 诱导的细胞凋亡,而过表达 DAP3 则会增加细胞凋亡,其具

体的调节机制仍不明确;同时另有研究报道,在胃癌细胞中,低表达 DAP3 促进细胞迁移,并通过抑制凋亡增强其对化疗药物的耐药性^[30]。在肝癌细胞中,抑制 MRPL13 会引发氧化磷酸化功能失调,增强侵袭能力^[31]。MRPL65 又称为程序性细胞死亡蛋白 9(programmed cell death protein 9, PDCD9),当其在小鼠纤维母细胞中过表达时,通过上调转录因子 c-Jun,激活 JNK1,诱导细胞凋亡^[32]。

MRPs 还通过与其他蛋白质相互作用,共同调控肿瘤的发生发展。LETM1(leucine zipper/EF hand-containing transmembrane-1)是一个线粒体内膜蛋白,它可作为一个锚固蛋白质与 MRPL36 相互作用发挥功能。研究发现,LETM1 在乳腺癌、结直肠癌、肺癌及宫颈癌等多种癌细胞中均表达上调。在宫颈癌细胞 HeLa 中,LETM1 过表达会减少线粒体生物合成和 ATP 产量,引起坏死性细胞死亡^[33]。MRPL7/L12 与线粒体 RNA 聚合酶 POLRMT,以包含 h-mtTFB2 在内的复合体形式存在并相互作用,激活转录,调节线粒体基因表达。在 HeLa 细胞中,shRNA 介导的低表达 MRPL12,致使线粒体翻译速率减慢,影响线粒体生物合成,且此过程对 MRPL37、MRPS18B、MRPS29 等其他线粒体核糖体蛋白质的表达没有影响^[34]。MRPL33 和 hnRNPK 都可以促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡,并增加小鼠的成瘤趋势。hnRNPK 可以调节并激活 MRPL33 外显子 3 产生 MRPL33-L 异构体。敲低 hnRNPK 可以模拟敲低 MRPL33-L 基因的表达,引发线粒体功能障碍,例如 ROS 聚集和 ATP 产量减少,从而促进肿瘤细胞凋亡^[35]。呼吸链复合物 I、DAP3 及 hNOA1 相互作用,可以调节线粒体呼吸及细胞凋亡过程^[36]。

3 线粒体核糖体蛋白质在肿瘤诊断及治疗中的应用前景

药物耐药性极大地限制了癌症治疗的有效性,成为癌症治疗及精准医学的关键障碍。因此,研究并寻找新的分子标志物的工作迫在眉睫。人类乳腺癌样本($n=28$)转录图谱数据分析显示,大约 95 个以上与线粒体生物合成或线粒体翻译相关的 mRNA 与癌旁组织相比,显著上调^[37]。其中,将近 40 个上调的基因转录产物是线粒体核糖体蛋白质(MRP)^[23]。在系统分析研究卵巢癌发生过程中的生物标记分子时,发现分别有 10 个 MRPLs 和 11 个 MRPSs 具有重要的预后价值,且 MRPL49 最具有显著意义^[38]。研究者对 84 位结直肠癌患者的组织样

品进行微阵列基因芯片分析,发现 MRPL16 和 MRPL21 与结直肠癌的发生发展相关^[39]。最近的一项研究^[40]表明,靶向抑制线粒体翻译的一类抗生素,可以有效地铲除多种癌症干细胞。已有研究预测,MRPL11 是治疗头颈鳞癌的一个潜在的肿瘤标志物^[9]。MRPs 不仅参与线粒体翻译机制,而且在癌症发生发展过程中发挥了重要作用。因此,在依赖于氧化磷酸化的肿瘤细胞中,靶向线粒体核糖体蛋白质或线粒体翻译机制的抑制剂,将成为一种有前景的肿瘤治疗方案。

4 问题与展望

内共生学说认为,线粒体是由真核细胞吞噬细菌后,通过长期的共生关系演变而成^[41]。它们有自身特异的翻译体系,合成线粒体呼吸链复合物中的 13 种蛋白质。线粒体核糖体则是此翻译过程的主要执行者,它由 2 种 rRNA 和 79 种不同的蛋白质组成。根据 Warburg 提出的假说,许多生物学家猜测,正是由于线粒体氧化磷酸化缺陷,引起了肿瘤细胞的有氧糖酵解^[42]。大量研究也表明,MRPs 结构及功能的异常,与肿瘤发生发展密切相关。

然而,MRPs 与恶性肿瘤的研究大多数停留在初步功能验证阶段,缺乏对于具体调控机制的深入研究。因此,还需要进一步研究探索 MRPS29、MRPL41 等 MRPs 诱导肿瘤细胞凋亡的具体作用机制。并且在现阶段,大部分研究只针对某一种特定的线粒体核糖体蛋白质进行分析验证,缺乏对于线粒体核糖体蛋白质之间的相互作用关系研究,从而无法得知驱动蛋白质。随着对线粒体核糖体蛋白质研究的不断深入,相信将会对恶性肿瘤的发病机制和早期诊断做出重要贡献。

参考文献 (References)

[1] Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? [J]. Trends Cell Biol, 2008, **18**(4): 165-173

[2] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. Science, 1956, **123**(3191): 309-314

[3] Kim HJ, Maiti P, Barrientos A. Mitochondrial ribosomes in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2017, **47**: 67-81

[4] De Silva D, Tu YT, Amunts A, et al. Mitochondrial ribosome assembly in health and disease[J]. Cell Cycle, 2015, **14**(14): 2226-2250

[5] Cavdar Koc E, Ranasinghe A, Burkhart W, et al. A new face on apoptosis: death-associated protein 3 and PDCD9 are mitochondrial ribosomal proteins[J]. FEBS Lett, 2001, **492**(1-2): 166-170

[6] Koc EC, Haciosmanoglu E, Claudio PP, et al. Impaired mitochondrial protein synthesis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Mitochondrion, 2015, **24**: 113-121

[7] Mints M, Mushtaq M, Iurchenko N, et al. Mitochondrial ribosomal protein S18-2 is highly expressed in endometrial cancers along with free E2F1 [J]. Oncotarget, 2016, **7**(16): 22150-22158

[8] O'Brien TW. The general occurrence of 55 S ribosomes in mammalian liver mitochondria [J]. J Biol Chem, 1971, **246**(10): 3409-3417

[9] Christian BE, Spremulli LL. Mechanism of protein biosynthesis in mammalian mitochondria [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, **1819**(9-10): 1035-1054

[10] Greber BJ, Bieri P, Leibundgut M, et al. Ribosome. The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome [J]. Science, 2015, **348**(6232): 303-308

[11] Montoya J, Ojala D, Attardi G. Distinctive features of the 5'-terminal sequences of the human mitochondrial mRNAs [J]. Nature, 1981, **290**(5806): 465-470

[12] Amunts A, Brown A, Toots J, et al. Ribosome. the structure of the human mitochondrial ribosome [J]. Science, 2015, **348**(6230): 95-98

[13] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, **144**(5): 646-674

[14] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health[J]. Cell, 2012, **148**(6): 1145-1159

[15] Gardeitchik T, Mohamed M, Ruzzenente B, et al. Bi-allelic mutations in the mitochondrial ribosomal protein MRPS2 cause sensorineural hearing loss, hypoglycemia, and multiple OXPHOS complex deficiencies [J]. Am J Hum Genet, 2018, **102**(4): 685-695

[16] Gopisetty G, Thangarajan R. Mammalian mitochondrial ribosomal small subunit (MRPS) genes: A putative role in human disease [J]. Gene, 2016, **589**(1): 27-35

[17] Menezes MJ, Guo Y, Zhang J, et al. Mutation in mitochondrial ribosomal protein S7 (MRPS7) causes congenital sensorineural deafness, progressive hepatic and renal failure and lactic acidemia [J]. Hum Mol Genet, 2015, **24**(8): 2297-2307

[18] Serre V, Rozanska A, Beinart M, et al. Mutations in mitochondrial ribosomal protein MRPL12 leads to growth retardation, neurological deterioration and mitochondrial translation deficiency [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, **1832**(8): 1304-1312

[19] Davies SM, Lopez Sanchez MI, Narsai R, et al. MRPS27 is a pentatricopeptide repeat domain protein required for the translation of mitochondrially encoded proteins [J]. FEBS Lett, 2012, **586**(20): 3555-3561

[20] Chen Y, Cairns R, Papandreou I, et al. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect [J]. PLoS One, 2009, **4**(9): e7033

[21] Lyng H, Brøvig RS, Svendsrud DH, et al. Gene expressions and copy numbers associated with metastatic phenotypes of uterine cervical cancer [J]. BMC Genomics, 2006, **7**: 268

[22] Pu M, Wang J, Huang Q, et al. High MRPS23 expression contributes to hepatocellular carcinoma proliferation and indicates poor survival outcomes [J]. Tumour Biol, 2017, **39**(7): 1010428317709127

[23] Sotgia F, Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn UE, et al. Mitochondria "fuel" breast cancer metabolism: fifteen markers of mitochondrial biogenesis label epithelial cancer cells, but are excluded from adjacent stromal cells [J]. Cell Cycle, 2012, **11**(23): 4390-4401

[24] Shamanna RA, Hoque M, Pe'ery T, et al. Induction of p53, p21 and apoptosis by silencing the NF90/NF45 complex in human papilloma virus-transformed cervical carcinoma cells [J]. Oncogene, 2013, **32**(43): 5176-5185

[25] Chen YC, Chang MY, Shiao AL, et al. Mitochondrial ribosomal protein S36 delays cell cycle progression in association with p53 modification and p21 (WAF1/CIP1) expression [J]. J Cell Biochem, 2007, **100**(4): 981-990

[26] Gao Y, Li F, Zhou H, et al. Down-regulation of MRPS23 inhibits rat breast cancer proliferation and metastasis [J].

Oncotarget, 2017, **8**(42): 71772-71781

[27] Yoo YA, Kim MJ, Park JK, *et al.* Mitochondrial ribosomal protein L41 suppresses cell growth in association with p53 and p27Kip1[J]. Mol Cell Biol, 2005, **25**(15): 6603-6616

[28] Kissil JL, Deiss LP, Bayewitch M, *et al.* Isolation of DAP3, a novel mediator of interferon- gamma-induced cell death[J]. J Biol Chem, 1995, **270**(46): 27932-27936

[29] Han MJ, Chiu DT, Koc EC. Regulation of mitochondrial ribosomal protein S29 (MRPS29) expression by a 5'-upstream open reading frame[J]. Mitochondrion, 2010, **10**(3): 274-283

[30] Jia Y, Ye L, Ji K, *et al.* Death-associated protein-3, DAP-3, correlates with preoperative chemotherapy effectiveness and prognosis of gastric cancer patients following perioperative chemotherapy and radical gastrectomy[J]. Br J Cancer, 2014, **110**(2): 421-429

[31] Lee YK, Lim JJ, Jeoun UW, *et al.* Lactate-mediated mitoribosomal defects impair mitochondrial oxidative phosphorylation and promote hepatoma cell invasiveness[J]. J Biol Chem, 2017, **292**(49): 20208-20217

[32] Sun L, Liu Y, Frémont M, *et al.* A novel 52 kDa protein induces apoptosis and concurrently activates c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) in mouse C3H10T1/2 fibroblasts[J]. Gene, 1998, **208**(2): 157-166

[33] Piao L, Li Y, Kim SJ, *et al.* Association of LETM1 and MRPL36 contributes to the regulation of mitochondrial ATP production and necrotic cell death[J]. Cancer Res, 2009, **69**(8): 3397-3404

[34] Surovtseva YV, Shutt TE, Cotney J, *et al.* Mitochondrial ribosomal protein L12 selectively associates with human mitochondrial RNA polymerase to activate transcription[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, **108**(44): 17921-17926

[35] Liu L, Luo C, Luo Y, *et al.* MRPL33 and its splicing regulator hnRNPk are required for mitochondria function and implicated in tumor progression[J]. Oncogene, 2018, **37**(1): 86-94

[36] Tang T, Zheng B, Chen SH, *et al.* hNOA1 interacts with complex I and DAP3 and regulates mitochondrial respiration and apoptosis[J]. J Biol Chem, 2009, **284**(8): 5414-5424

[37] Casey T, Bond J, Tighe S, *et al.* Molecular signatures suggest a major role for stromal cells in development of invasive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, **114**(1): 47-62

[38] Sotgia F, Lisanti MP. Mitochondrial mRNA transcripts predict overall survival, tumor recurrence and progression in serous ovarian cancer; Companion diagnostics for cancer therapy[J]. Oncotarget, 2017, **8**(40): 66925-66939

[39] Kim JC, Kim SY, Roh SA, *et al.* Gene expression profiling: canonical molecular changes and clinicopathological features in sporadic colorectal cancers[J]. World J Gastroenterol, 2008, **14**(43): 6662-6672

[40] Lamb R, Ozsvari B, Lisanti CL, *et al.* Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types; treating cancer like an infectious disease[J]. Oncotarget, 2015, **6**(7): 4569-4584

[41] Kenmochi N, Suzuki T, Uechi T, *et al.* The human mitochondrial ribosomal protein genes: mapping of 54 genes to the chromosomes and implications for human disorders[J]. Genomics, 2001, **77**(1-2): 65-70

[42] Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells[J]. Prog Exp Tumor Res, 1978, **22**: 190-274