

级导管。常合并浆细胞性乳腺炎,有白色或黄色乳头溢液。

2.4 乳腺导管内乳头状瘤、乳腺导管内乳头状病的乳腺导管内视镜下改变^[2] 病变管壁上结节样隆起性病变,较为规则,表面光滑,病变以外管壁弹性好;乳腺导管内乳头状瘤位于 1~2 级导管,多为单发(本组 4 例),也可见多发乳头状瘤(本组 2 例),瘤体表面光滑,呈半球形或桑葚样突向管腔,镜下多呈黄色、红色或红黄相间色,可阻塞管腔,周围乳腺导管壁光滑、弹性好,无凹凸不平现象。乳腺导管内乳头状瘤病常位于 3~5 级导管(本组 2 例)。多为多发的小球形或乳头状隆起样病变,其周围可见点状出血,病变以下导管常被阻塞,乳腺导管腔内无架桥样结构。

2.5 乳腺癌的乳腺导管内视镜下改变 乳腺导管内视镜下乳癌的导管内生长的形态呈多样化,但其有共同的特征。病变管壁上不规则的隆起性病变,沿内壁纵向生长形成桥样结构,管壁僵硬失去弹性,容易出血,病变广泛且沿乳腺导管腔内纵伸浸润,导管腔内灰暗,可见脆弱的细胞性架桥样结构。本组中乳腺浸润性导管癌 3 例,乳腺导管内癌 1 例。

3 讨论

女性乳腺中都有 15~20 条主乳腺导管,分别开口于乳头,再呈树枝样分支进入乳腺组织。当这些主乳腺导管、分支及其周围发生病变时,常引起乳头溢液,乳头溢液的性质有血性、浆液性、浆液性、水样、乳汁样等。引起乳头溢液常见的病因有^[3]:(1)乳腺增生症;(2)乳腺导管扩张症和(或)乳腺导管内炎症;(3)乳腺导管内乳头状瘤或乳腺导管内乳头状病;(4)乳腺癌。超细乳腺导管纤维内窥镜是通过超细光导纤维对乳腺导管管腔和管壁进行观察的设备,其探针仅 0.7 mm,比较容易插入乳腺导管内,其影像系统成像清晰,揭示了乳腺活体细微结构的奥妙。乳腺导管内视镜优点^[4]:(1)操作简便,置镜容易,成功率高;(2)创伤性小,对患者无明显痛苦;(3)能直观乳腺导管内病变,定位、定性准确;(4)对乳腺导管内微小病变,尤

其早期乳腺癌诊断率高;(5)部分乳腺导管内良性病变还可经乳腺导管内视镜作介入治疗,免除手术带来的创伤和痛苦;(6)操作安全,无明显并发症,可重复检查。对乳腺导管内视镜下不同乳腺导管病变特征的深入了解有利于乳头溢液疾病的病因诊断。作者通过对 58 例乳头溢液患者乳腺导管内视镜下乳腺导管病变特征的观察、记录,结合文献分析认为,乳腺导管炎镜下表现为病变管壁局部或广泛充血、水肿,管壁欠光滑、弹性稍差,管腔内有较多渗出物;乳腺导管扩张表现为病变管腔扩张而且通畅、管壁光滑;乳腺导管内乳头状瘤和乳腺导管内乳头状病表现为病变管壁上结节样隆起性病变,较为规则,表面光滑,病变以外管壁弹性好;乳腺癌表现为病变管壁上不规则的隆起性病变,沿内壁纵向生长形成桥样结构,管壁僵硬失去弹性。乳头溢液患者的乳腺导管内视镜下特征是疾病诊断的重要依据,并且对疾病的治疗有指导价值。

参考文献:

- [1] 沈镇宙,邵志敏.现代乳腺肿瘤学进展[M].上海:科学技术文献出版社,2002:47.
- [2] Lijin Wang, Shaoshi Yang, Baojiu Xie, et al. Value of fiberoptic ductoscopy in diagnosing and treating multiporous nipple discharge[J]. Chin J Clin, 2008, 5: 211.
- [3] 汪立今,杨绍时,谢宝玖,等.乳管镜在多孔乳头溢液诊断及治疗中的应用价值[J].中国肿瘤临床,2008,35(5):245.
- [4] 涂巍,赵曼,于作夫,等.纤维乳管镜在乳管炎及乳管扩张症中的诊断及治疗价值[J].中华乳腺病杂志,2008,2(3):54.

(收稿日期:2010-04-21)

(上接第 2127 页)

Identification and characterization of the mitochondrial targeting sequence and mechanism in human citrate synthase[J]. J Cell Biochem, 2009, 107(5): 1002.

- [22] Yamamoto H, Fukui K, Takahashi H, et al. Roles of Tom70 in import of presequence-containing mitochondrial proteins[J]. J Biol Chem, 2009, 284(46): 31635.
- [23] Li MX, Zhong ZY, Zhu JW, et al. Identification and characterization of mitochondrial targeting sequence of human apurinic/aprimidinic endonuclease 1[J]. J Biol Chem, 2010, 10: 1074.
- [24] Chan NC, Likic VA, Waller RF, et al. The C-terminal TPR domain of Tom70 defines a family of mitochondrial protein import receptors found only in animals and fungi[J]. J Mol Biol, 2006, 358(4): 1010.
- [25] Tsuchimoto D, Sakai Y, Sakumi K, et al. Human APE2 protein is mostly localized in the nuclei and to some extent in the mitochondria, while nuclear APE2 is partly associated with proliferating cell nuclear antigen[J]. Nucleic

Acids Res, 2001, 29(11): 2349.

- [26] Qu J, Liu GH, Huang B, et al. Nitric oxide controls nuclear export of APE1/Ref-1 through S-nitrosation of cysteines 93 and 310[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(8): 2522.
- [27] Dinur-Mills M, Tal M, Pines O. Dual targeted mitochondrial proteins are characterized by lower MTS parameters and total net charge[J]. Plos One, 2008, 3(5): 2161.
- [28] 高文祥,陈建,高钰琪.线粒体蛋白转运的研究进展[J].重庆医学,2006,35(19):1795.
- [29] Ott M, Norberg E, Zhivotovsky B, et al. Mitochondrial targeting of tBid/Bax: a role for the TOM complex[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(8): 1075.
- [30] Singh KK, Kulawiec M, Still I, et al. Inter-genomic cross talk between mitochondria and the nucleus plays an important role in tumorigenesis[J]. Gene, 2005, 354(18): 140.

(收稿日期:2009-12-23 修回日期:2010-01-13)

· 综 述 ·

APE1/Ref-1 线粒体定位机制的研究

朱剑武[#]综述,李梦侠,王 东 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

关键词:APE1/Ref-1; MTS; TOM; 线粒体定位

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.015

中图分类号:Q244

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)16-2125-03

APE1/Ref-1 是一种重要的多功能蛋白,主要功能是 DNA 修复和转录因子的氧化还原调控。目前认为,核编码基因的线粒体主动转运主要依靠线粒体外膜和内膜上一系列转运酶复合体,称为外膜转运酶(translocase of outer membrane, TOM)和内膜转运酶(translocase of inner membrane, TIM)。基本过程为线粒体外膜 TOM 复合体中的受体亚基,包括 TOM20、TOM22 和 TOM70 识别前体蛋白上的线粒体定位信号,而后通过 TOM40 等亚基形成的共同转运通道(general import pore, GIP)进入线粒体^[1]。前体蛋白与不同的受体 TOM 蛋白结合,通过两类主要的转运机制进入线粒体^[2]:(1)位于 N 端的线粒体定位序列(MTS)与 TOM20、TOM22 结合,是大多数线粒体定位基因的转运途径;(2)位于蛋白内部的信号肽与 TOM70 结合,主要是一类载体蛋白的转运途径^[3]。本文从 APE1/Ref-1 的线粒体定位序列入手,阐明线粒体外膜 TOM 复合体识别 MTS 的机制,并进一步探讨 APE1/Ref-1 的线粒体转位和干扰其线粒体定位的机制。

1 APE1/Ref-1 在线粒体氧化应激反应中的作用

1.1 APE1/Ref-1 与氧化应激损伤 APE1/Ref-1 是 DNA 碱基切除修复(BER)关键的限速酶,同时作为主要的 AP 核酸内切酶具有修复 AP 位点和氧化还原双重功能^[4];另一方面 APE1 具有独特的氧化还原活性,通过控制 DNA 氧化还原状态的结合域调控某些转录因子的 DNA 亲和力^[5]。DNA 受活性氧(reactive oxygen species, ROS)攻击后形成 AP 位点,从而导致 DNA 复制障碍或发生遗传变异。APE1/Ref-1 作为核酸内切酶参与修复 ROS 引起的 DNA 损伤,在 ROS 诱导的疾病治疗中起关键作用。在认识到 ROS 在信号转导中起着核心作用之前,氧化应激被认为是促氧化剂和抗氧化剂之间的失衡,现在氧化应激被更多地认为是氧化还原信号转导和控制之间的紊乱^[6]。ROS 是生物体进行有氧呼吸时产生的副产品,外源性环境致癌物和电离辐射等因素也能诱导 ROS 的产生。ROS 包括 O₂⁻、OH⁻、H₂O₂、ONOO⁻ 等,它们通常导致膜磷脂、膜蛋白、DNA 碱基等的氧化性损伤和 AP 位点的形成,与心脏衰竭、脑局部缺血损伤、神经变形性疾病和衰老等病变过程密切相关^[7]。生物体在受到外源性环境致癌物和电离辐射等刺激后,诱导产生大量 ROS。ROS 广泛攻击膜磷脂、膜蛋白、胞浆蛋白和 DNA,导致细胞的氧化性应激损伤^[8]。APE1/Ref-1 能调控转录因子 AP-1 的氧化还原活性,还原被氧

化的 AP-1,恢复其 DNA 结合活性。有研究发现,ROS 能够激活在 CHO 细胞中转染的 APE1/Ref-1 启动子,而且通过定点突变发现,使 CREB 结合位点失活能够使 H₂O₂ 对于 APE1/Ref-1 启动子的激活失效。不仅如此,APE1/Ref-1 的表达水平可以作为细胞氧化应激状态的标志分子,因此了解 ROS 诱导的细胞调控机制中信号通路的组成十分重要。

1.2 APE1/Ref-1 与线粒体氧化应激反应 APE1/Ref-1 是一种在哺乳动物中高度保守的蛋白。在漫长的进化过程中,APE1 和 Ref-1 这 2 个具有截然不同功能的亚基逐渐聚集到一起,形成一个密不可分的功能复合体,在细胞核内 DNA 损伤和氧化还原双功能都参与氧化应激后基因转录的调控,因此 APE1/Ref-1 可能不仅具有线粒体 DNA 修复活性,而且很可能具有氧化还原功能^[9]。APE1 在线粒体氧化应激反应中的重要作用得到广泛关注,以往研究表明,APE1 蛋白水平在线粒体中表达量少,也就是说,常规的免疫技术很难定位检测它的表达水平^[10]。目前研究发现,APE1 可以在氧化应激等情况下转位至线粒体,而其理化性质决定 APE1 不能通过被动转运进入线粒体,说明该转位过程必定涉及主动转运途径。当线粒体受到不同的氧化应激物刺激时,如过氧化氢环境下,APE1 在线粒体中的表达水平将明显增高,并与刺激物剂量相关且具有时间依赖性^[11]。因此 APE1 的线粒体靶向定位应该是有先决条件的。有研究表明,抑制 APE1 的氧化还原功能将阻止鼠内皮细胞生长及血管发生,同时对人肿瘤细胞的血管发生及生长也有抑制作用^[12]。APE1 的生物学重要性在于 APE1 基因敲除的小鼠表现出胚胎致命性^[13]。由于 APE1 的生物学活性都是与 DNA 损伤修复相关,目前研究发现,APE1 蛋白主要定位于细胞核,但在氧化应激等刺激下可转位至线粒体基质,但其机制仍不明了,因此研究 APE1/Ref-1 分子与线粒体的氧化应激反应的调节机制显得十分重要。

2 APE1/Ref-1 的线粒体转运机制

2.1 线粒体蛋白的转运机制 mtDNA 为环状双链 DNA 分子,虽然线粒体也能合成蛋白,但是合成能力有限。在线粒体 1 000 多种蛋白中,自身合成的仅 10 余种,编码 37 个基因产物,其中 13 种蛋白,包括 1 个细胞色素 B 基因,2 个 ATP 酶复合体组成成分基因,3 个细胞色素 C 氧化酶亚单位的基因及 7 个呼吸链 NADH 脱氢酶亚单位的基因;2 个 rRNA 基因;还有 22 个 tRNA 基因^[14]。绝大多数的线粒体蛋白是核基因所编码

[#] 第三军医大学在读博士研究生。

的并易位到线粒体。近年来蛋白跨膜运送研究有很大的进展,主要在于:(1)无论外、内膜都发现不少组成运送机器的膜蛋白^[15],其中个别蛋白已分离、纯化和重组于脂质体,并表现其功能^[16];(2)在跨膜运送前后有不止一种的“分子伴侣”参与,对运送过程起着重要的作用。分子伴侣在信号转导中也有重要作用。当细胞未受到激素刺激时,受体同分子伴侣结合在一起,核定位信号(nuclear localization signal,NLS)和 DNA 结合位点都被隐蔽起来。当细胞受到信号分子的作用,脂溶性的激素进入细胞质,同相应受体上的激素结合位点结合,使受体同分子伴侣脱离,露出核定位信号和 DNA 结合位点。然后核定位蛋白通过核孔(nuclear pore)进入细胞核(nuclear)DNA 结合位点,同染色体上的 DNA 结合,启动基因表达^[17]。

2.2 线粒体定位蛋白的运送途径 线粒体具有 4 个功能区隔,即外膜、内膜、膜间隙、基质,进入不同部位的蛋白具有不同的转运途径。进入外膜的蛋白具有不被切除的 N 端信号序列,其后还有疏水性序列作为停止转移序列,然后蛋白被 TOM 复合体安装到外膜上,如线粒体的各类孔蛋白。进入基质的蛋白可以先通过 TOM 复合体进入膜间隙,然后通过 TIM 复合体进入基质,也可以通过线粒体内、外膜间的接触点进入基质,在接触点上 TOM 与 TIM 协同作用完成蛋白向基质的输入,最后内膜的基质面上由 ATP 耦联的线粒体热休克蛋白 70(mtHsp70)可以促进线粒体蛋白向基质转运的完成^[18]。值得注意的是,在转运过程中线粒体蛋白都是以前体蛋白的形式存在,大多数是线性形式,经过转运复合体后进入线粒体的前体蛋白由线粒体的基质作用蛋白酶(matrix processing peptidase,MPP)切除前导序列,并在诸如热休克蛋白 60(Hsp60)之类的分子伴侣的辅助下重新折叠成为活性蛋白。

线粒体蛋白的转运涉及多种蛋白复合体,由受体和蛋白通过的孔道两部分构成。主要包括:(1)TOM 复合体,负责通过外膜,进入膜间隙,在酵母中 TOM70 负责转运内部具有信号序列的蛋白,TOM20 负责转运 N 端具有信号序列的蛋白。TOM 复合体的通道被称为 GIP,主要由 TOM40 构成,还包括 TOM22、TOM7、TOM6 和 TOM5。(2)TIM 复合体,其中 TIM23 负责将蛋白转运到基质,也可将某些蛋白安插在内膜;TIM22 负责将线粒体的代谢物运输蛋白,如 ADP/ATP 和磷酸的转运蛋白插入内膜。(3)OXA 复合体,负责将线粒体自身合成的蛋白插到内膜上,同样也可使经由 TOM/TIM 复合体进入基质的蛋白插入内膜。

2.3 APE1/Ref-1 的线粒体转运机制 据文献报道,不同长度的截短型 APE1 真核表达载体,并转染至 HeLa 细胞中以激光共聚焦显微镜观察其细胞内定位^[19]。由于绿色荧光蛋白的激发发光需要其正确折叠形成的构象,因此在这一折叠过程中很可能影响了 APE1 残余序列的正确折叠,导致无法与线粒体外膜受体 TOM 蛋白相互识别而影响特异性的转位^[20]。线粒体前体蛋白与不同的受体 TOM 蛋白结合,通过两类主要的转运机制进入线粒体^[21]:(1)位于 N 端的线粒体定位序列(MTS)与 TOM20、TOM22 结合,是大多数线粒体定位基因的转运途径;(2)位于蛋白内部的信号肽与 TOM70 结合,主要是一类载体蛋白的转运途径^[22]。核编码的线粒体定位前体蛋白均由线粒体表面受体识别,随后通过 GIP 将线粒体定位蛋白转位到外膜上(TOM)^[23]。TOM 复合体主要由 TOM20、TOM22 和

TOM70 等 3 个亚基构成,主要负责转运内部具有信号序列的蛋白,通过外膜,进入膜间隙。在体外纯化这 3 种受体蛋白的胞质便可确定特异的线粒体前体蛋白。线粒体输入蛋白研究表明,TOM20 和 TOM22 是异二聚体受体,功能是转运携带裂解 N-末端线粒体定位序列(MTS)的典型的线粒体前体蛋白。据文献报道,TOM70 是负责将线粒体非裂解前体蛋白向内膜转运所必需的特异受体蛋白^[24]。因此进一步研究 APE1 线粒体定位序列(MTS)与线粒体外膜上 TOM 蛋白受体结合的作用区域至关重要。

3 APE1/Ref-1 的 MTS 线粒体定位机制

3.1 APE1/Ref-1 的 MTS 特征 线粒体定位蛋白 APE1/Ref-1 与线粒体特异的靶蛋白不同,它被认为是一个双定位的线粒体蛋白,主要定位于胞核,可以在氧化应激等情况下转位至线粒体,且主要分布在线粒体细胞核内。然而 APE1 的线粒体定位机制尚不明确。APE1 相对分子质量偏大,无法通过被动扩散的方式进入线粒体,此外由于其线粒体移位发生于线粒体膜电位改变之前,不可能通过线粒体外膜通透性增加来渗入线粒体,因此普遍认为 APE1 的线粒体转位是通过主动转运的方式进入的。目前的生物信息学研究发现,APE1 蛋白并无典型的 N 端 MTS,而其同源蛋白 APE2 却具有明确的 MTS^[25],故早期研究认为,线粒体中的 APE 活性主要是由 APE2 产生的,但是经后期研究发现,APE2 与 APE1 同源性较低,且 APE 活性极弱,直至研究人员通过蛋白组学的方法在线粒体提取物中发现 APE1 蛋白才确证 APE1 是存在于线粒体中的主要 AP 核酸内切酶。对 APE1/Ref-1 N-末端序列仔细分析发现,并不存在典型的 MTS,却具有典型的细胞核定位信号(NLS),有研究表明,APE1 线粒体定位的前提条件即去掉 N 端的 NLS,证明其线粒体定位信号肽可能存在于除 N 端之外的其余序列之中。Qu 等^[26]认为线粒体定位信号可能存在于靠近 C 端的某个区域内,但是并未具体说明其范围和序列特征。Dinur-Mills 等^[27]发现,双定位的线粒体蛋白有较弱的 MTS,且蛋白整体净电荷较低。APE1/Ref-1 蛋白含有一个非常规的定位信号,利用传统生物信息学的方法极有可能逃脱预测。

3.2 APE1/Ref-1 的 MTS 与 TOM 蛋白结合特性 线粒体外膜转运复合体 TOM 介导的转运严格依靠在胞浆核糖体中合成的前体蛋白中所携带的一段氨基酸序列,这种线粒体定位蛋白的前导序列被称为 MTS,通过线粒体定位信号肽与线粒体外膜上受体的结合使前体蛋白定位于线粒体的表面,并穿过线粒体的双层膜结构,最终到达线粒体基质。以往利用一些计算机预测软件对线粒体亚细胞定位进行搜索预测,包括常用的预测软件 MitoProt 和 TargetP 均显示,APE1 的 MTS 预测分数很低。有报道称,APE1 主要被 TOM20 识别,表明 APE1 的线粒体易位可能通过 TOM20 依赖途径介导。TOM20 识别一种位于 N-末端裂解的线粒体前体蛋白信号序列 MTS,此序列信号是具有两亲性螺旋的疏水氨基酸残基^[28]。有学者认为,APE1 的 MTS 是位于 C-末端的尾锚定性前体蛋白。线粒体尾锚定性前体蛋白,包括 Bcl-2 和 TOM20,它们经 C-末端跨膜区插入到线粒体外膜^[29]。虽然 APE1 在线粒体中尚无确切的定位特征性,但根据 APE1 的修复功能,它应该是伴随线粒体 DNA 分布在线粒体基质中。

通过多肽阵列扫描比较预测 MTS 与 TOM 蛋白亲和力的研究发现,结合有强大约束力的 TOM 蛋白的多肽遍布在整个蛋白中,很难确定 APE1 真实的 MTS,结果只突出了一些可能的截短型 APE1 信号序列。TOM 的 3 个受体蛋白对特定的线粒体靶蛋白表现出不同的亲和力。然而当与纯化的多肽相互作用时这些 TOM 受体蛋白表现出重叠的亲和力^[30]。最值得注意的是,位于 APE1 的 N-末端的位点 K299、R301 和 K303 只要发生丙氨酸置换突变便会减少肽与 TOM20 的亲和力^[19]。更有趣的是,K24、K25、K27 和 K31 残基替换可增强 TOM20 亲和力。由于它们位于 APE1 的 N-末端,这些特定的赖氨酸残基可能会抑制 APE1 的线粒体分布^[19]。通过观察截短型 APE1 的亚细胞分布检测这些可能的定向序列,发现当 N-末端的长序列包含在截短型 APE1 蛋白中,线粒体靶向作用非特异性。如果除掉大部分 N-末端序列后,截短型 APE1 蛋白便具有线粒体特异的靶作用。虽然在 C-末端它们均包含 MTS,但似乎被隐藏在 APE1 蛋白的核心中,因此很难在线粒体表面接触到 TOM 蛋白,由此可以推断,APE1/Ref-1 会靶向氧化应激后的线粒体,其中一个最可能的机制是细胞氧化还原失衡改变了 APE1 蛋白完整的 N-末端构象,这种改变使氧化还原功能得以发挥并暴露出 MTS 与线粒体外膜上 TOM 蛋白接触区域。综上所述,通过分析亚线粒体组分研究 APE1 的线粒体定位,将有助于阐明其线粒体定位机制,为氧化应激后通过干扰 APE1 线粒体转位以促进细胞凋亡为目的提供新的靶向治疗策略。

4 小 结

APE /Ref-1 是典型的双定位的复杂的生物大分子,在多种氧化应激刺激下它可以易位到线粒体发挥效应。随着生物芯片技术的发展,硅片法芯片技术为 APE1 的 N-末端 NLS 的鉴定提供了新的契机。尽管目前的生物信息学方法尚无法确定 APE1 的 MTS,但相信联合蛋白质组学和实验室检测方法研究 TOM 蛋白和 APE1/Ref-1 的 MTS 间的相互作用,可以为更好地理解 APE1/Ref-1 这个多功能生物大分子提供新的思路,有助于为进一步以 APE1/Ref-1 线粒体定位序列为靶点的基因治疗奠定良好的基础。

参考文献:

[1] Chacinska A, Laan M, Mehnert CS, et al. Distinct forms of mitochondrial TOM-TIM super-complexes define signal-dependent states of preprotein sorting[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1):307.

[2] Eliyahu E, Pnueli L, Melamed D, et al. Tom20 mediates localization of mRNAs to mitochondria in a translation-dependent manner[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(1):284.

[3] Budzińska M, Gatgańska H, Karachitos A, et al. The TOM complex is involved in the release of superoxide anion from mitochondria[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2009, 41(4):361.

[4] Mol CD, Izumi T, Mitra S, et al. DNA-bound structures and mutants reveal abasic DNA binding by APE1 DNA repair and coordination [J]. *Nature*, 2000, 403 (6768): 451.

[5] Yang S, Misner BJ, Chiu RJ, et al. Redox effector factor-

1, combined with reactive oxygen species, plays an important role in the transformation of JB6 cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(11):2382.

[6] Jones DP. Redefining oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(9210):1865.

[7] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure[J]. *Circ J*, 2008, 72(8):1347.

[8] Prakash S, Johnson RE, Prakash L. Eukaryotic translesion synthesis DNA polymerases: specificity of structure and function[J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74:317.

[9] Breit JF, Ault-Ziel K, Al-Mehdi AB, et al. Nuclear protein-induced bending and flexing of the hypoxic response element of the rat vascular endothelial growth factor promoter[J]. *Faseb J*, 2008, 22(1):19.

[10] Santos JH, Hunakova L, Chen Y, et al. Cell sorting experiments link persistent mitochondrial DNA damage with loss of mitochondrial membrane potential and apoptotic cell death[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3):1728.

[11] Kow YW. Repair of deaminated bases in DNA[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(7):886.

[12] Stuart JA, Brown MF. Mitochondrial DNA maintenance and bioenergetics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757(2):79.

[13] Wiesner RJ, Zsurka G, Kunz WS. Mitochondrial DNA damage and the aging process: facts and imaginations[J]. *Free Radic Res*, 2006, 40(12):1284.

[14] Dagley MJ, Dolezal P, Likic VA, et al. The protein import channel in the outer mitochondrial membrane of *Giardia intestinalis*[J]. *Mol Biol Evol*, 2009, 26(9):1941.

[15] Rone MB, Liu J, Blonder J, et al. Targeting and insertion of the cholesterol-binding translocator protein into the outer mitochondrial membrane[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(29):6909.

[16] Bolender M, Sickmann A, Wagner R, et al. Multiple pathways for sorting mitochondrial precursor proteins [J]. *Embo*, 2008, 9(61):42.

[17] Dianov GL, Souza-Pinto N, Nyaga SG, et al. Base excision repair in nuclear and mitochondrial DNA[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2001, 68(3):285.

[18] Jezek P, Plecítá-Hlavatá L. Mitochondrial reticulum network dynamics in relation to oxidative stress, redox regulation, and hypoxia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10):1790.

[19] Li MX, Zhong ZY, Zhu JW, et al. Targeting truncated APE1 in mitochondria enhances cell survival after oxidative stress[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 45(5):592.

[20] 李梦侠, 王东. APE1 /Ref-1 基因结构及其表达调控[J]. *医学分子生物学杂志*, 2006, 3(5):350.

[21] Cheng TL, Liao CC, Tsai WH, et al. (下转第 2124 页)