

## 综述

# 线粒体功能异常与肿瘤的生成

汤春铃, 向仲怀, 崔红娟

西南大学 家蚕基因组生物学国家重点实验室, 重庆 400716

汤春铃, 向仲怀, 崔红娟. 线粒体功能异常与肿瘤的生成. 生物工程学报, 2013, 29(11): 1548-1557.

Tang CL, Xiang ZH, Cui HJ. Essential role of mitochondria in tumorigenesis. Chin J Biotech, 2013, 29(11): 1548-1557.

**摘要:** 肿瘤的发生是一个多种信号网络相互参与调节的复杂过程, 随着进程的继续, 肿瘤细胞逐渐表现出无限增殖、抵抗凋亡、逃避免疫监督、侵袭与转移以及出现异常的代谢途径等标志性特征。线粒体作为一种独特的细胞器, 其在细胞能量代谢、氧自由基生成和细胞凋亡等过程中的作用都与肿瘤细胞的发生密切相关。文中就近年来线粒体功能异常在肿瘤发生、形成中所发挥的作用进行综述。

**关键词:** 肿瘤, 线粒体, 能量代谢, 凋亡, 活性氧

## Essential role of mitochondria in tumorigenesis

Chunling Tang, Zhonghuai Xiang, and Hongjuan Cui

State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, Southwest University, Chongqing 400716, China

**Abstract:** Tumorigenesis is a complex process that is regulated by a variety of network signals. With the continuous development of the process, tumor cells gradually exhibit lots of hallmarks. Tumor cells have the characteristics of unlimited proliferation, resistance to apoptosis, evading immune surveillance, among others. As a unique organelles, mitochondria play an important role in cellular energy metabolism, reactive oxygen species producing and apoptosis process. Particularly, mitochondria have a close relationship with tumor development. In this review, we focus on the essential role of mitochondria in tumor cells development.

**Keywords:** tumor, mitochondria, energy metabolism, apoptosis, reactive oxygen species

**Received:** February 27, 2013; **Accepted:** May 22, 2013

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (Nos. 31271462, 81201551).

**Corresponding author:** Hongjuan Cui. Tel: +86-23-68251713; E-mail: hongjuan.cui@gmail.com, hcui@swu.edu.cn

国家自然科学基金 (Nos. 31271462, 81201551) 资助。

网络出版时间: 2013-07-19

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20130719.0927.002.html>

线粒体是真核细胞内一种重要的细胞器。1890年,德国生物学家 Altmann 通过光学显微镜在动物细胞中观察到线粒体的存在。随后人们对线粒体的结构、功能等方面的认识逐步深入。最初线粒体被认为是“细胞的动力工厂”,随后发现它也是细胞凋亡和自噬的关键角色以及核外遗传物质的提供者等,其实它在细胞中充当的角色并不限于此。比如线粒体功能障碍对肿瘤的发生起着重要作用。在分子、生物化学、代谢和遗传水平上,正常细胞的线粒体明显异于肿瘤细胞的线粒体,同时肿瘤细胞表现的无限增殖、抵抗凋亡、逃避免疫监督、侵袭与转移以及出现异常的代谢途径等标志性特征也都与其线粒体有着密切的关系<sup>[1]</sup>。

与肿瘤相关的各种信号通路、基因突变以及微环境等似乎都倾向于靶向线粒体功能的调节来参与肿瘤的发生进程。我们前期的研究表明,特异地抑制参与神经母细胞瘤增殖与生长相关的 Sonic Hedgehog 信号通路可以激活线粒体参与的凋亡途径<sup>[2]</sup>;在结肠癌中,参与线粒体凋亡途径激活的 Bax 蛋白在死亡受体介导的凋亡过程中是必需的<sup>[3]</sup>;除此之外,转录因子 N-myc 能够通过线粒体相关的信号途径参与调节神经母细胞的抗凋亡生物学特性<sup>[4]</sup>。

因此,深入研究线粒体功能异常在肿瘤细胞发生中充当的角色,对于认识肿瘤发生及发展这一多种信号网络交错调控的复杂过程,包括癌基因激活、抑癌基因失活、细胞凋亡异常以及 DNA 损伤修复功能异常等方面,以及肿瘤的诊断与治疗都有着深远的意义。

## 1 线粒体代谢异常

### 1.1 肿瘤细胞能量代谢特点

有氧糖酵解是癌细胞能量代谢的标志之一。早在 90 年代 Otto Warburg 博士发现癌细胞中绝大多数的 ATP 是通过糖酵解产生的,即使在高氧条件下也能够上调糖酵解途径并产生更多的乳酸,这就是著名的 Warburg 效应<sup>[5]</sup>。Warburg 认为这种有氧糖酵解是肿瘤细胞的一个普遍性特点,而且肿瘤的发生是由于线粒体的代谢损伤引起的,因此可以通过抑制线粒体的氧化磷酸化,降低肿瘤细胞线粒体的活性,使其达不到存活所必需的能量值,最终达到消除肿瘤细胞。此外,大部分的肿瘤细胞能够通过增加葡萄糖的摄入来补充合成代谢的碳源。通过正电子断层造影术 (Positron emission tomography, PET),利用葡萄糖的类似物 FDG (Fluorodeoxyglucose) 可以在临床上明显地观察到肿瘤细胞大量摄入葡萄糖的现象,将 FDG-PET 和 CT (Computed tomography) 技术的结合,可使检测绝大多数上皮类型癌症转移方面的灵敏度和特异性达到 90% 以上<sup>[6]</sup>。

肿瘤细胞这种特异的能量代谢方式对于其适应不同的微环境、维持无限增殖以及远端侵袭能力、提供快速生长所需的合成代谢原料等各方面的特征是必要的。例如肿瘤细胞可以利用有氧糖酵解的主要产物乳酸来维持酸性环境、促进自身的侵袭以及抑制抗癌免疫有效因子等<sup>[7]</sup>;同时,分泌的乳酸可以通过单羧酸盐运载体被基质细胞吸收,并产生丙酮酸再次提供给癌细胞充当代谢原料<sup>[8]</sup>。更为重要的是,肿瘤细胞能够利用糖酵解途径产生的中间产物进行合成代谢,例如葡萄糖-6-磷酸可用于糖原以及核糖-5-磷酸的合

成；二羟丙酮磷酸可用于三酰甘油和磷脂的合成；丙酮酸可用于丙氨酸和苹果酸的合成<sup>[9]</sup>。由此可见，肿瘤细胞为了适应自身生长的特点，对整个能量代谢途径进行了重编，以一种看似更为原始和简洁的方式进行，很显然，肿瘤细胞偏向这种无利可图的能量代谢途径不仅仅只是为了产生 ATP。

## 1.2 线粒体代谢变化及分子调控机制

### 1.2.1 线粒体自身损伤

肿瘤细胞代谢重编的机制是复杂的，其中线粒体自身的损伤是其原因之一。肿瘤细胞的线粒体相对较小，缺少嵴，ATP 合酶的  $\beta$ -F1 亚基受损，因此在氧化磷酸化方面表现出一定的缺陷。例如在肝癌的研究过程中发现，通过寡霉素抑制氧化磷酸化会引起糖酵解的快速增加，表明在线粒体产能受到抑制时，肿瘤细胞可以通过糖酵解进行产能<sup>[10]</sup>。但当糖酵解受到抑制时，肿瘤细胞却不能充分上调线粒体的氧化磷酸化水平，这说明了肿瘤细胞中存在部分的线粒体损伤<sup>[11]</sup>。另外，在肿瘤细胞中普遍存在着线粒体 DNA 突变，其中突变的 mtDNA 参与编码 NADH 脱氢酶亚基 2，而该酶能够刺激有氧糖酵解、活性氧 (Reactiveoxygen species, ROS) 的产生以及肿瘤的生长<sup>[12]</sup>。

### 1.2.2 HIF 参与线粒体功能抑制

除了线粒体自身缺陷外，低氧诱导因子 HIF 也是线粒体功能障碍的一个主要因素。同时，HIF 还是有氧糖酵解发生的主要因素，并受低氧压力、癌基因、炎症反应以及代谢和氧化压力等因素的影响。最近的研究表明，HIF-1 除能上调对葡萄糖的利用起促进作用的酶的表达水平之外，

还能抑制肿瘤细胞中线粒体的功能，这些都揭示了线粒体能够调节糖酵解与氧化磷酸化之间的反馈调节关系。此外，HIF-1 还能抵消 Myc 对线粒体生物合成的刺激，从而降低线粒体的活性<sup>[12]</sup>；同时，HIF-1 还能与 c-Myc 相互协作，通过诱导己糖激酶 2 (HK2) 以及丙酮酸脱氢酶 1 (PDK1) 的表达，达到促进有氧糖酵解的目的<sup>[13]</sup>。此外，在低氧条件下，HIF-1 能调节细胞色素氧化酶 COX 的表达，使 COX 改变其亚基组成以使其达到最优化的活性：COX4-2 亚基表达增加，而 COX4-1 亚基的表达由于线粒体蛋白 LON 的激活而下降，同时 COX4-1 亚基能提高 COX 在有氧条件下的活性<sup>[14]</sup>。

### 1.2.3 p53 与线粒体功能调节

近来的研究表明，p53 除了作为细胞应激反应的中心调控者外，还能够调节糖酵解通路和线粒体氧化磷酸化之间的平衡<sup>[15]</sup>。p53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子 (p53-induced glycolysis and apoptosis-regulator, TIGAR) 以及细胞色素 C 氧化合成酶 2 (Synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO2) 在该平衡调节中也起着关键作用，TIGAR 的表达会降低细胞中果糖-2,6-二磷酸盐的水平，在抑制糖酵解途径的同时促进戊糖磷酸途径产生 NADPH<sup>[16]</sup>。而 SCO2 与 SCO1 相互协调共同组装成细胞色素 C 氧化酶，当 SCO2 异常表达时可导致 ROS 的增加，进而影响线粒体的氧化磷酸化功能<sup>[17]</sup>。这表明肿瘤中 p53 基因的突变会导致 COX 的缺陷，同时将能量代谢转移到有氧糖酵解途径，最终表现出线粒体呼吸作用的下降。

在肿瘤代谢重编过程中，线粒体可能是作为

各种调控因子的作用靶点以及反馈中心,线粒体自身代谢功能的改变承载着肿瘤细胞所具有的代谢特性。进一步认识线粒体在肿瘤发生、发展过程中自身代谢功能的转变,以及其在肿瘤细胞代谢重编过程中所扮演的角色,将对肿瘤的早期诊断及治疗提供新的思路。

## 2 线粒体膜稳定性

### 2.1 线粒体膜稳定性变化

作为细胞凋亡内源途径中心位置线粒体,其膜的稳定性在凋亡过程中扮演着重要的角色。在一系列凋亡信号的刺激性下,线粒体外膜的通透性增加,随之释放出线粒体内的凋亡因子包括细胞色素 C 及其他蛋白因子,凋亡因子一旦进入细胞质就会和其他的衔接分子如凋亡蛋白酶激活因子 1 (Apaf1)、caspase-9 前体等结合实现募集和激活,激活的 caspase-9 则对下游的 caspase-3 前体和 caspase-7 前体进行剪切和激活, caspases 负责细胞内各种蛋白质的剪切,从而表现出一系列细胞凋亡的生物化学和形态学特点。因此,线粒体外膜的透化作用被认为是凋亡过程早期阶段的重要事件<sup>[18]</sup>。在凋亡过程中,线粒体膜的稳定性变化涉及到线粒体内外膜上一系列蛋白分子和膜上某些特异的结构变化以及膜内外参与调节的信号转导、激活、沉默等事件。

### 2.2 参与线粒体膜稳定性调节的信号分子

#### 2.2.1 Bcl-2 蛋白家族与线粒体膜稳定性

Bcl-2 (B 淋巴瘤细胞蛋白 2) 蛋白是从滤泡 B 细胞瘤中获得的第一个抗凋亡蛋白,位于线粒体的外膜上。目前,已有 30 种以上的 Bcl-2 家族相关蛋白被鉴定出来,包括 Bcl-2 亚家族 (主要起抑制细胞凋亡的作用,如 Bcl-2、Bcl-Xl、Bcl-W、

Mcl-1 等), Bax 亚家族 (主要起促进细胞凋亡的作用,如 Bax、Bak、Bok 等), Bcl-2 同源结构域亚家族 (主要起促进细胞凋亡的作用,如 Bik、Bad、Bid 等)。当出现凋亡信号刺激时,起促凋亡作用的蛋白成员会改变细胞构型并参与外膜通透性的变化,从而激发促凋亡的活性<sup>[19]</sup>。在凋亡过程中,线粒体外膜透化作用的发生需要由 Bax 与剪切形式的 Bid 结合形成的寡聚式的 Bax,而抗凋亡蛋白如 Bcl-2、Bcl-Xl、Bcl-W 等通过与 Bax、Bak 的前体结合,进而阻止凋亡前体蛋白发生寡聚化。因此,线粒体外膜上促凋亡蛋白与抑制凋亡蛋白间的平衡是凋亡是否发生的关键所在,在肿瘤细胞中这 2 种蛋白是不成比例的,进而抑制了凋亡的发生。

Bcl-2 家族蛋白的不平衡可以通过电压依赖的离子通道 (Voltage-dependent anion channel, VDAC) 间接地维持线粒体外膜的稳定。VDAC 是线粒体外膜上的 1 种蛋白,主要负责线粒体和细胞质之间代谢物质的流通,当其受到刺激进而关闭时会导致 ATP-ADP 交换抑制以及通过线粒体膜的代谢物质减少,从而导致线粒体受损和细胞色素 C 释放,最终引起细胞凋亡<sup>[20]</sup>。而抗凋亡蛋白 Bcl-xL 通过维持 VDAC 的开放状态来抑制凋亡的发生。此外,近来的研究发现线粒体凋亡诱导通道 (Mitochondrial apoptosis-induced channels, MACs) 也可以导致线粒体外膜发生透化作用<sup>[21]</sup>。位于线粒体外膜上的 MACs 为线粒体膜间隙中蛋白质等物质,特别是细胞色素 C 的流通提供了一种特异的通道。在某种程度上,MACs 的通透性也表现出对 Bcl-2 家族蛋白的依赖性,MACs 的必要成分中包括 Bax,电生理特征与那些由 Bax 形成的通道非常相似,Bax 的消耗会降

低 MACs 的活性,同时 Bcl-2 的过表达则会阻止 MACs 的形成以及细胞色素 C 的释放<sup>[22]</sup>。

### 2.2.2 ANT 参与线粒体膜稳定性的调节

腺苷酸转载体 (Adenine nucleotide translocator, ANT) 是线粒体内膜上最丰富的蛋白质,该蛋白除能催化线粒体产生的 ATP 与胞质中的 ADP 进行交换外,还是线粒体通透性转换孔 (Mitochondrial permeability transition Pore, MPTP) 的关键成分<sup>[23]</sup>。MPTP 可能主要由线粒体外膜的 VDAC、内膜的 ANT 以及线粒体基质中的亲环蛋白 D 构成<sup>[24]</sup>。当 MPTP 处于开放状态时,由于小分子物质通过线粒体内膜使得内膜膜电位下降、外膜破裂以及基质肿胀,将最终导致一系列可溶性促凋亡蛋白 (如凋亡蛋白诱导因子) 的释放并引起后续的凋亡反应<sup>[25]</sup>。对 MDA-MB-231 细胞的研究发现,转染 ANT1 的细胞发生了凋亡,而转染 ANT2 则不会发生凋亡现象<sup>[26]</sup>。ANT1 的过度表达伴随着膜电位的降低、细胞色素 C 的释放等一系列凋亡反应,而 ANT2 的过表达对细胞则没有作用<sup>[27]</sup>。通过对经过改造的人类细胞系中表达的 ANT 亚型进行分析,发现其主要表达 ANT2,而该亚型缺少 ANT1 具有的促凋亡活性<sup>[27]</sup>。这表明在肿瘤细胞中 ANT2 的过表达抑制了线粒体膜透化作用的发生,从而表现出抗凋亡的特性。

### 2.2.3 参与线粒体膜稳定性调节的其他信号分子

在线粒体膜稳定性的调节过程中,己糖激酶在保护线粒体免受外膜发生透化作用的过程中也起着重要的作用。在 4 种亚型 (I、II、III、IV) 的己糖激酶中, I 型和 II 型直接与线粒体结合的能力十分异常,其 N-末端序列是与线粒体结合的关键<sup>[28]</sup>。绝大多数的肿瘤细胞都能够特异

地上调己糖激酶 I、II 的表达,它们在与 VDAC 的相互作用中占用了原本是凋亡前体蛋白在线粒体外膜上的结合位置,从而抑制了凋亡的发生<sup>[28]</sup>。同时,己糖激酶还能够参与 MPTP 开放的调节,己糖激酶 I 型能够引发 VDAC 的关闭从而抑制线粒体的活性,进而保护线粒体免于形成 MPTP<sup>[29]</sup>。除此之外,肿瘤细胞表现的转录因子 p53 的突变缺失或者下调可能在抑制线粒体发生透化作用过程中发挥着重要作用。p53 能够调节 Bcl-2 同源结构域亚家族蛋白的表达,上调凋亡调节因子 Puma 和 Noxa,直接激活 Bax 等,从而促进凋亡过程中线粒体外膜的透化作用<sup>[30]</sup>。因此,肿瘤细胞中 p53 功能的缺失将通过多种机制调节 Bcl-2 家族蛋白的水平进而促进线粒体膜的稳定性。另外, Akt/PKB 通路的激活也能保护细胞免于凋亡。Akt 的激活能够抑制 p53 介导的 Bax 的表达, Akt 的激活形式能够磷酸化凋亡前体蛋白 Bad,阻止其与线粒体外膜相互作用<sup>[31]</sup>。而遗传证据也表明己糖激酶与线粒体的持续结合需要 Akt 的参与,这种结合将促进己糖激酶与 VDAC 的相互作用,从而影响 MPTP 的开放状态<sup>[32]</sup>。

在肿瘤发展过程中,细胞逐渐表现出抗凋亡的能力,因此打破参与凋亡过程调节的信号分子之间的平衡,特别是凋亡早期阶段参与线粒体膜稳定性调节的信号分子,将有助于肿瘤细胞的抗凋亡能力的解除。

## 3 线粒体 DNA 改变

### 3.1 mtDNA

线粒体 DNA (Mitochondria DNA, mtDNA) 是人类细胞核外唯一的遗传物质,约有 10 个基

因拷贝,基因组为一含有 16 569 个碱基对的环状双链 DNA 分子。根据基因产物在 CsCl 中的密度分布,可将双链 DNA 分子区分为一条重链 (H 链): 含有编码 2 个 rRNA (12S 和 16S 核糖体 RNA)、14 个 tRNA 以及 12 个蛋白质多肽分子基因 (共 28 个基因); 另一条为轻链 (L 链): 含有编码 8 个 tRNA 及 1 个蛋白质多肽分子基因 (共 9 个基因)。所编码的 13 个蛋白为线粒体内膜上与氧化磷酸化有关的 5 个呼吸链复合体中的 13 个亚基,分别为: 细胞色素氧化酶 I、II、III 亚基, NADH 脱氢酶的 7 个亚基, ATP 酶的 6、8 亚基以及细胞色素 b。除此之外, mtDNA 上的 D 环区 (位于 16 028 bp~577 bp) 是主要的非编码区,控制着复制和转录。线粒体基因组在核基因的调控与指导下进行复制和转录并进行自主性的蛋白质翻译,最后与核基因编码的其余线粒体蛋白共同组成结构与功能完整的线粒体。

## 3.2 mtDNA 变化

### 3.2.1 mtDNA 突变

与核 DNA (Nuclear DNA, nDNA) 相比, mtDNA 所具有的独特结构及功能特点决定了其具有易损伤及突变的特点。如 mtDNA 几乎不含内含子序列,除控制区外,相邻的基因之间几乎无非编码基因; 缺乏组蛋白及 DNA 结合蛋白保护; 在细胞周期中合成能力活跃,但负责催化与复制的 DNA 聚合酶  $\gamma$  则缺乏校读功能; 位于邻近氧化磷酸化的位置,易受到氧化损伤等。这些性质使其成为诱导细胞癌变的潜在因素之一。在肝癌研究中, Nomoto 等发现所有的病人标本中出现了 42% 的 C-tract 缺失/插入突变, 26% 的错义、插入或者缺失突变, 68% 病人的 mtDNA 突

变不出现于相应的非肿瘤区域的 D 环区<sup>[33]</sup>; 在头颈部癌变标本的研究中, Ha 等发现早期癌前病变存在 mtDNA 的 MSI 变化,且随着病情的恶化,呈上升趋势<sup>[34]</sup>。同时,在非实体瘤的研究中, Jannife 等发现,白血病人肿瘤细胞中存在特异的 mtDNA 环状二聚体结构,并随着化疗药物的使用而减少<sup>[35]</sup>。这些都揭示了 mtDNA 在细胞癌变过程中可能是一个潜在的内因或者作用靶标,并为肿瘤细胞的维持包括增殖、代谢重编、抵抗凋亡等特征提供潜在动力。

### 3.2.2 mtDNA 拷贝数量变化

在细胞癌变过程中基因拷贝数量的变化也是其中的一个标识, mtDNA 拷贝数量的增多可能是一种满足肿瘤细胞快速生长对能量需求变化的适应性反应<sup>[36]</sup>。在肾脏肿瘤的研究中, Simonner 等发现,肿瘤的侵袭能力与 mtDNA 的拷贝数量呈正相关,而呼吸链复合体 V 在肾肿瘤中的含量均有下降<sup>[37]</sup>; 在甲状腺癌的研究中,研究人员发现线粒体同样表现出 mtDNA 含量的增加<sup>[38]</sup>。由此推断,氧化磷酸化产能或者呼吸功能的下降可能有助于肿瘤细胞增加生长及侵袭的能力,而 mtDNA 作为对其的一种适应性反应则表现出拷贝数量的增加。除此之外,拷贝数量的增加在一定程度上对原有的突变进行累积,为细胞进行癌变或者维持癌变状态蓄积了某种内在动力<sup>[39]</sup>。因此,充分认识肿瘤细胞中 mtDNA 的变化情况,通过选择性地诱导 mtDNA 损伤,降低 mtDNA 的拷贝数量将有助于肿瘤的靶向治疗。

### 3.2.3 mtDNA 与 nDNA 相互作用

mtDNA 除了自身的变化可使其成为一种潜在的致癌靶标或内在标识之外,还能通过与核基

因的相互作用激发细胞的癌变潜能。当细胞内外的有害因素积累到一定量时,大量损伤的 mtDNA 片段会从破裂的线粒体中释放出来,并随机地与核基因进行整合,这种整合可能会激活原有的癌基因或者抑制原有的抑癌基因,从而激活正常细胞进入癌变程序<sup>[40]</sup>。在细胞水平的研究中,Chen 等发现在 *myc* 基因附近整合了一段源于 mtDNA 上几段不相连的基因连接而成的片段<sup>[41]</sup>;在动物模型实验中,研究人员发现鼠肿瘤组织中出现大量的类 mtDNA 片段整合到核基因中的现象<sup>[42]</sup>。这表明在进化过程中 mtDNA 与 nDNA 的相互作用为生物多样性的演变提供了内在的一个动力来源,而肿瘤的发生只是生物进化过程中多样性的一部分,这也是原始细胞引进线粒体提高代谢能力加速进化历程所需承担的风险之一。

## 4 ROS 稳态变化

### 4.1 ROS 来源

ROS 是一类氧气代谢产物及其衍生的含氧物质的统称,具有比氧气更为活跃的化学性质,包括所有的含氧自由基和过氧化物。在真核细胞中大部分的 ROS 是线粒体的副产品。在正常机体的有氧呼吸过程中,大部分电子沿呼吸链传递至末端与分子氧结合,在复合物 VI 的催化下氧气失去 4 个电子转变为 2 分子水。但是,电子传递链的其他氧化还原中心如复合物 I 和 III 能够漏出少部分的电子提供给分子氧,使其发生还原,生成具有较强氧化还原反应能力的超氧阴离子,成为细胞中超氧化物产生的最初来源。

### 4.2 ROS 与肿瘤发生

适量的 ROS 能够通过蛋白磷酸化/去磷酸

化、相关转录因子及环鸟苷酸等相关途径参与细胞增殖、分化、凋亡相关的信号转导,并且在一系列水溶性和脂溶性的自由基清除剂及抗氧化剂的作用下得到及时清除,从而维持细胞的正常运转。当 ROS 没有得到及时清除时,它将会通过氧化细胞的蛋白、脂质、核苷酸而最终导致细胞功能紊乱或者死亡。一系列病理学的研究表明:包括肿瘤在内的恶性疾病常表现出 ROS 产生与抗氧化剂防御之间的平衡被打破。

在肿瘤发生过程中,线粒体不仅是 ROS 的主要来源,也是 ROS 的损伤目标之一。线粒体产生的 ROS 能够氧化蛋白并引起脂质过氧化,从而降低生物膜的防护功能。ROS 均能够促进依赖于 Bax 或者 Bak 以及 MPT 的细胞色素 C 的释放,细胞色素 C 通过与心磷脂 (Cardiolipin) 的静电作用和疏水作用结合在 IMM 的外部,而心磷脂的氧化会导致细胞色素 C 的分离<sup>[43]</sup>。这也许会为多种线粒体的抗氧化剂酶类的抗凋亡作用提供了一个可信的解释。

同时,mtDNA 作为 ROS 损伤的另一个目标,由于缺少组蛋白保护、有限的修复能力以及极为接近主要自由基产生的位置,特别容易受到 ROS 的攻击。mtDNA 编码的蛋白对线粒体呼吸链功能的完整性以及通过氧化磷酸化的方式产生 ATP 是必要的。因此,ROS 对 mtDNA 的损伤最终将通过电子传递链的紊乱以及 ATP 产生的缺失达到影响细胞的目的。同时,肿瘤细胞生长的低氧环境将会促进 ROS 的产生,从而导致 mtDNA 损伤增加、呼吸链功能紊乱及 ATP 产生缺失,这又将进一步促进 ROS 的产生,最终使肿瘤细胞主要依赖糖酵解途径产生 ATP<sup>[44]</sup>。

在进化过程中,原始细胞通过引入线粒体捕获氧气实现了从最初的无氧呼吸到有氧呼吸的跨越式转变,有氧呼吸在提高代谢能力加速原始生物进化的同时,也承担着这一代谢方式的副产物 ROS 所带来的损伤风险。因此打破肿瘤细胞中固有的 ROS 稳态将有助于扰乱其正常的生理功能,从而进一步达到杀伤肿瘤细胞的目的,而这将基于对 ROS 来源及其平衡调节的进一步认识。

## 5 总结与展望

前面的讨论阐述了线粒体功能异常在肿瘤细胞发生形成过程中所扮演的特殊角色。在肿瘤的代谢重编中,糖酵解通路与氧化磷酸化之间的互反作用决定了肿瘤细胞的代谢取向。而其中涉及到的包括 HIF、p53 等在内的各种调控因子似乎都倾向于通过负调线粒体结构及功能来取得有氧糖酵解的优势,其作用结果将进一步抑制线粒体的正常功能。通过选择性的激活或者修复氧化磷酸化,打破以上这种有氧糖酵解占优势的现象,对于肿瘤的治疗仍然是一个原始的策略。同样的,线粒体的促凋亡作用与抗凋亡作用间的平衡在调节肿瘤细胞的生长方面也起着重要的作用。各种调节凋亡发生的因子在维持肿瘤的抗凋亡特征时都不约而同地选择了线粒体作为靶标。除此之外,mtDNA 以及 ROS 在肿瘤的发生及特性维持过程中,线粒体不仅为其提供了原料及动力来源,还充当着靶标的角色。肿瘤的发生、发展作为一个多种信号网络交错调控的复杂过程,线粒体可能是这个网络中衔接上下游信号的中心,同时起着平衡肿瘤细胞内包括促凋亡与抗凋亡、糖酵解与氧化磷酸化、氧化损伤与修复等在

内的各种代谢过程。因此对于癌细胞的杀伤及逆转必须基于这种平衡的打破,而其关键就是对线粒体的协调调节。充分认识线粒体在肿瘤发生中所扮演的角色将会促进特异杀死癌细胞以及抑制肿瘤生长的新治疗方案的发展。

## REFERENCES

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [2] Xu L, Wang X, Wan J, et al. Sonic Hedgehog pathway is essential for neuroblastoma cell proliferation and tumor growth. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364(1/2): 235–241.
- [3] Zhu S, Li T, Tan J, et al. Bax is essential for death receptor-mediated apoptosis in human colon cancer cells. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(39): 577–581.
- [4] Li T, Wang L, Ke XX, et al. DNA-damaging drug-induced apoptosis sensitized by N-myc in neuroblastoma cells. *Cell Biol Int*, 2012, 36(4): 331–337.
- [5] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123(3191): 309–314.
- [6] Mankoff DA, Eary JF, Link JM, et al. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3460–3469.
- [7] Hulikova A, Vaughan-Jones RD, Swietach P. Dual role of CO<sub>2</sub>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> buffer in the regulation of intracellular pH of three-dimensional tumor growths. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 13815–13826.
- [8] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL. Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 632–637.
- [9] Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol*, 2008, 18(4):



- 165–173.
- [10] Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, et al. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9013–9017.
- [11] Wu M, Neilson A, Swift AL, et al. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C125–136.
- [12] Zhou S, Kachhap S, Sun W, et al. Frequency and phenotypic implications of mitochondrial DNA mutations in human squamous cell cancers of the head and neck. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7540–7545.
- [13] Dang CV, Kim JW, Gao P, et al. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1): 51–56.
- [14] Fukuda R, Zhang H, Kim JW, et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007, 129(1): 111–122.
- [15] Matoba S, Kang JG, Patino WD, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006, 312(5780): 1650–1653.
- [16] Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006, 126(1): 107–120.
- [17] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85–95.
- [18] Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757(5–6): 639–647.
- [19] Martinou JC, Youle RJ. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. *Dev Cell*, 2011, 21(1): 92–101.
- [20] Arbel N, Shoshan-Barmatz V. Voltage-dependent anion channel 1-based peptides interact with Bcl-2 to prevent antiapoptotic activity. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6053–6062.
- [21] Morales LD, Pena K, Kim DJ. SHP-2 and PTP-pest induction during Rb-E2F associated apoptosis. *Cell Mol Biol Lett*, 2012, 17(3): 422–432.
- [22] Peixoto PM, Lue JK, Ryu SY, et al. Mitochondrial apoptosis-induced channel (MAC) function triggers a Bax/Bak-dependent bystander effect. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 48–54.
- [23] Allouche M, Pertuiset C, Robert JL, et al. ANT-VDAC1 interaction is direct and depends on ANT isoform conformation *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 429(1/2): 12–17.
- [24] Rego A, Costa M, Chaves SR, et al. Modulation of mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by ceramide metabolism. *PLoS ONE*, 2012, 7(11): e48571.
- [25] Kim JY, So KJ, Lee S, et al. Bcl-rambo induces apoptosis via interaction with the adenine nucleotide translocator. *FEBS Lett*, 2012, 586(19): 3142–3149.
- [26] Jang JY, Cho Y, Jeon YK, et al. Over-expression of adenine nucleotide translocase 1 (ANT1) induces apoptosis and tumor regression *in vivo*. *BMC Cancer*, 2008, 8(2): 160.
- [27] Benjamin F, Rodrigue R, Aurelien D, et al. The respiratory-dependent assembly of ANT1 differentially regulates Bax and Ca<sup>2+</sup> mediated cytochrome c release. *Front Biosci*, 2011, 3(8): 395–409.
- [28] Rosano C. Molecular model of hexokinase binding to the outer mitochondrial membrane porin (VDAC1): Implication for the design of new cancer therapies. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 513–519.
- [29] Baines CP, Kaiser RA, Sheiko T, et al. Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 550–555.
- [30] Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, et al. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science*, 2004, 303(5660): 1010–1014.
- [31] Li L, Zuo Z. Isoflurane postconditioning induces

- neuroprotection via Akt activation and attenuation of increased mitochondrial membrane permeability. *Neuroscience*, 2011, 199(9): 44–50.
- [32] Miyamoto S, Murphy AN, Brown JH. Akt mediates mitochondrial protection in cardiomyocytes through phosphorylation of mitochondrial hexokinase-II. *Cell Death Differ*, 2008, 15(3): 521–529.
- [33] Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, et al. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 481–487.
- [34] Ha PK, Tong BC, Westra WH, et al. Mitochondrial C-tract alteration in premalignant lesions of the head and neck: a marker for progression and clonal proliferation. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2260–2265.
- [35] Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*, 2002, 1(5): 9.
- [36] Kurt YG, Cayci T, Akgul EO, et al. mtDNA variations other than point mutations may also have a role in carcinogenesis of lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(3): 698.
- [37] Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, et al. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 2002, 23(5): 759–768.
- [38] Rogounovitch TI, Saenko VA, Shimizu-Yoshida Y, et al. Large deletions in mitochondrial DNA in radiation-associated human thyroid tumors. *Cancer Res*, 2002, 62(23): 7031–7041.
- [39] Ray K. mtDNA mutations key to prostate cancer development? *Nat Rev Urol*, 2011, 8(3): 119.
- [40] Sultana GN, Rahman A, Shahinuzzaman AD, et al. Mitochondrial DNA mutations---candidate biomarkers for breast cancer diagnosis in Bangladesh. *Chin J Cancer*, 2012, 31(9): 449–454.
- [41] Chen D, Xue W, Xiang J. The intra-nucleus integration of mitochondrial DNA (mtDNA) in cervical mucosa cells and its relation with c-myc expression. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27(3): 36.
- [42] Wallace DC, Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion*, 2010, 10(1): 12–31.
- [43] Chiara F, Gambalunga A, Sciacovelli M, et al. Chemotherapeutic induction of mitochondrial oxidative stress activates GSK-3 $\alpha$ /beta and Bax, leading to permeability transition pore opening and tumor cell death. *Cell Death Dis*, 2012, 3(6): e444.
- [44] Zielonka J, Kalyanaraman B. "ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis"--a critical commentary. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(9): 1217–1219.

(本文责编 陈宏宇)