

DOI: 10.13376/j.cbls/2014113

文章编号: 1004-0374(2014)08-0799-05

## 线粒体与肿瘤发生发展

冯浩, 张箴, 沙保勇, 高兴春\*

(西安医学院基础医学研究所, 西安 710021)

**摘要:** 肿瘤的发生发展是一个十分复杂的生物学过程。随着研究的深入, 人们逐渐认识到线粒体不仅是重要的细胞器, 而且在肿瘤的发生发展中也起着重要的作用, 与肿瘤的能量代谢异常、活性氧自由基升高、组织浸润和转移能力、细胞死亡抵抗等密切相关。就近年来线粒体与肿瘤发生发展的关系研究做一综述。

**关键词:** 线粒体; 能量代谢; 氧自由基; 肿瘤发生发展; 细胞死亡调控

**中图分类号:** Q244; R730.2 **文献标志码:** A

## Mitochondria and tumor development

FENG Hao, ZHANG Zhen, SHA Bao-Yong, GAO Xing-Chun\*

(Institute of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

**Abstract:** Tumor development is an extremely complicated biological process. With further research, it is gradually recognized that mitochondria play an essential role in tumor development not just important organelles. Mitochondria are highly dynamic organelles, which are related to the following characteristics such as abnormal energy metabolism of tumor, increasing of reactive oxygen species, ability of tissue invasion and metastasis and resistance to cell death. This paper reviews the relationship between mitochondria and tumor development.

**Key words:** mitochondria; energy metabolism; ROS; tumor development; cell death regulation

肿瘤的发生发展是由多基因、多信号通路参与的复杂生物学过程。与正常细胞相比, 肿瘤细胞具有无限增殖、能量代谢异常、活性氧自由基升高、组织浸润与转移、抵抗细胞死亡等特性<sup>[1]</sup>。近年来随着研究的深入, 人们逐渐认识到线粒体在肿瘤发生发展中发挥着重要作用, 并提出了以线粒体为靶标的肿瘤治疗新策略<sup>[2-4]</sup>。本文就线粒体在肿瘤发生发展中的作用做一简要综述。

### 1 线粒体与肿瘤能量代谢

线粒体是细胞的“动力工厂”, 正常细胞在氧气充足的情况下利用线粒体的氧化磷酸化产生 ATP 为细胞的生命活动提供能量, 而在氧气不足的情况下则转变为利用糖酵解的方式。氧化磷酸化和糖酵解反应是相互调节的, 这样才能维持细胞能量的平衡<sup>[5]</sup>。但是在多数肿瘤中, 无论处于有氧还是缺氧环境, 都要保证一定程度的糖酵解反应作为产能方

式, 这被称为有氧糖酵解过程, 即 Warburg 效应<sup>[6]</sup>, 也是肿瘤细胞独有的代谢特征之一。

Warburg 认为细胞癌变是线粒体功能出现了不可逆转的损伤所造成, 这种损伤导致氧化磷酸化供能与糖酵解供能间的平衡被打破, 从而引起了细胞的恶性转化。对此也有研究者提出了不同观点<sup>[7-8]</sup>, 认为是活化的有氧糖酵解过程抑制了线粒体的氧化磷酸化, 并非完全由线粒体的损伤所决定。在部分肿瘤细胞中, 如果抑制细胞的有氧糖酵解, 则可以恢复线粒体的氧化磷酸化功能, 但肿瘤的生长同样也受到了影响<sup>[7]</sup>。这些结果表明, 仅仅通过氧化磷

收稿日期: 2014-02-27; 修回日期: 2014-04-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81301040); 陕西省卫生厅科研基金项目(2014D21); 西安医学院细胞生物学校级重点学科

\*通信作者: E-mail: gxc199281003@163.com

酸化并不能满足肿瘤生长的需要, 有氧糖酵解、线粒体的氧化磷酸化以及肿瘤发生之间的关系可能更加复杂。

正常细胞在有氧气的条件下, 通过线粒体的氧化磷酸化代谢 1 分子的葡萄糖能够产生 36~38 个 ATP, 而利用糖酵解只产生 2 个 ATP。显然利用糖酵解产能是一种效率很低的获取 ATP 的方式, 但肿瘤细胞依然在氧气富余的条件下选择这种方式产能, 其主要原因是肿瘤细胞中糖酵解除了为细胞的生长迅速提供所必需的能量外, 对维持肿瘤细胞微环境、促进肿瘤细胞增殖以及转移侵袭等也具有重要的作用<sup>[9]</sup>。有氧糖酵解产生的大量乳酸排出到胞外后, 可以维持局部的酸性环境, 有利于肿瘤细胞对周围正常组织的侵袭和转移。目前在多种肿瘤中, 如宫颈癌、头颈部癌、高级别胶质瘤和非小细胞肺癌中, 均发现高水平的乳酸与较差的预后密切相关<sup>[10-13]</sup>。此外, 糖酵解过程中产生的中间产物还可以直接被肿瘤细胞利用, 合成细胞生长所需的其他分子, 有利于肿瘤细胞的快速生长<sup>[9]</sup>。所以, 有氧糖酵解对于肿瘤的发生发展不可或缺, 而在此过程中也就伴随着其对线粒体氧化磷酸化功能的调节作用。

有氧糖酵解和线粒体的氧化磷酸化过程之所以能够相互调节, 主要是由于肿瘤发生发展过程中频繁的基因重编程所引起。Smolkova 等<sup>[14]</sup>将肿瘤发生中的代谢过程假设为四个阶段。第一阶段, 在致癌基因介导的信号通路调控下, 正常细胞发生致癌性转变或癌干细胞侵袭正常的组织。第二阶段, 由于肿瘤发生的早期处于缺氧环境, 使得 HIF-1、AMPK、NF- $\kappa$ B 等信号通路激活, 引起一系列代谢相关基因的表达变化。这两个阶段所产生的基因重编程效应就表现为 Warburg 效应, 此时线粒体的氧化磷酸受到抑制, 细胞主要以糖酵解的形式获得能量。第三阶段, 在缺氧条件得到改善后, 由于恶性肿瘤生长过快, 造成血糖和营养物质相对匮乏, 此时肿瘤细胞通过 LKB1-AMPK-p53 以及 PI3K-Akt-mTOR 通路使基因再次重编程, 线粒体恢复一定的氧化磷酸化能力, 但依然以有氧糖酵解为主要的获能方式。最后一个阶段, 线粒体的氧化磷酸化功能进一步恢复, 减少了细胞对有氧糖酵解的依赖。该假设揭示, 在肿瘤转化的不同阶段, 能量代谢总是在不断变化, 线粒体的功能也在随之发生改变, 线粒体氧化磷酸化水平的降低并非是癌细胞的普遍特征。

综上所述, 本课题组更倾向于认为在肿瘤发生过程中, 线粒体代谢功能改变的主要原因是

酵解和氧化磷酸化之间存在着反馈调节。但是, 这并不能代表所有肿瘤细胞中的氧化磷酸化功能都没有受到损害。事实上, 有些肿瘤依赖于糖酵解供能的主要原因的确是由于线粒体损伤所致, 如线粒体 DNA (mtDNA) 突变、线粒体数目减少及呼吸链受损等<sup>[15]</sup>。以上的文献提示, 在肿瘤的发展阶段, 为了适应细胞持续增殖的要求, 部分肿瘤细胞可以依靠恢复的线粒体氧化磷酸化获得能量。而随之产生的代谢压力是否也会导致某些肿瘤线粒体功能产生不可逆的损伤, 进而影响线粒体功能, 目前还有待进一步研究证实。

## 2 线粒体与活性氧自由基(ROS)稳态变化

活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 是一类化学性质活泼, 具有较高氧化活性的分子或离子的总称, 主要包括超氧阴离子 ( $O_2^-$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ )、羟自由基 ( $HO\cdot$ )、一氧化氮 (NO) 等, 它们是在线粒体进行呼吸作用时, 由少量电子从线粒体电子传递链复合体 I 和 III 中漏出并与  $O_2$  结合而产生。现在普遍认为, 肿瘤组织中的 ROS 水平要高于正常组织, 而这种变化也是肿瘤细胞代谢的另一特征<sup>[16-18]</sup>。这种分子可以作为信号分子, 参与细胞增殖、分化、迁移相关的信号通路的调控过程, 如 HIF-1A、EGFR、PKM2、PDGFR、MAPKs 相关通路等<sup>[19]</sup>。目前已经证实, ROS 参与了肿瘤细胞的转化、增殖、存活、迁移、侵袭、转移、血管生成等多个过程, 与肿瘤细胞的生物学性状密切相关<sup>[16-17, 20]</sup>。

线粒体既是 ROS 的主要产生部位, 也是 ROS 攻击的主要目标。在肿瘤发生过程中, 由于 mtDNA 没有组蛋白的保护, 缺乏相应的损伤修复系统, 并且靠近电子传递系统, 因而很容易受到 ROS 损伤而发生基因突变。而且一部分 mtDNA 编码的蛋白与氧化磷酸化系统相关, 它们的突变会直接导致线粒体氧化磷酸化系统异常, 使电子传递发生紊乱进而产生更多的 ROS, 而这又会加剧线粒体功能的进一步损伤, 最终促使肿瘤细胞转变为主要依赖糖酵解供能的细胞类型<sup>[21-22]</sup>。

## 3 线粒体与肿瘤细胞组织浸润和转移能力

组织浸润和转移能力是恶性肿瘤区别于良性肿瘤的基本特性。研究表明, 在多种肿瘤中线粒体形态和分布的变化可以影响肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[23-25]</sup>。细胞中的线粒体是一种具有高度动态结构的细胞器, 在细胞的不同生命时相、生理过程和环境条件

下,线粒体的形态、数量和在细胞内的分布均具有高度的可变性。如在静止的细胞中,线粒体在细胞质中呈现网状分布;除此之外,作为主要的供能器官,线粒体还能够向细胞中能量消耗更旺盛的区域集中<sup>[26]</sup>。这种动态变化与线粒体的功能密切相关。线粒体的融合和分裂是调控这种动态变化的主要因素<sup>[27]</sup>,这两个过程主要是受到了线粒体融合蛋白1(Mfn1)和线粒体裂变动力蛋白相关蛋白1(Drp1)的严格调控。

肿瘤细胞的迁移和侵袭能力与其伪足的形成能力密切相关,伪足形成过程涉及的微丝和微管的动态变化都需要大量的ATP生成。因此,作为ATP的主要产生器官,线粒体在细胞中的分布可影响伪足的形成,进而影响细胞的迁移和侵袭能力。如在人浸润性乳腺癌细胞中,线粒体排列零散,并且高表达Drp1,低表达Mfn1,若抑制Drp1表达并过表达Mfn1,会抑制乳腺癌细胞伪足的形成;而如果抑制Mfn1的表达则会产生更多的伪足,并且线粒体会向伪足形成区域集中,促进细胞的迁移和侵袭<sup>[23]</sup>。在上皮细胞癌中,线粒体的融合与分裂也会导致线粒体定位的改变,进而影响肿瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[24]</sup>。在胶质瘤细胞中也是如此,Arismendi-Morillo等<sup>[25]</sup>发现,在胶质瘤细胞中线粒体定位的变化会影响丝状伪足的形成,从而影响细胞的迁移和侵袭能力,但是具体机制有待深入研究。以上研究均表明,通过对肿瘤中线粒体的分布和数量进行调节,可以影响肿瘤细胞的迁移和侵袭。

#### 4 线粒体与细胞死亡抵抗

抵抗细胞死亡(resisting cell death)是恶性肿瘤细胞的又一基本特性。线粒体是细胞的“自杀武器储存库”,细胞凋亡过程中大部分的凋亡信号通路都涉及到线粒体形态和功能的改变。如线粒体在一系列外界信号的刺激下引起其内外膜通透性增加,释放存在于线粒体中的细胞色素C(cytochrome C, CytC)、核酸内切酶G(endonuclease G, EndoG)、第二个线粒体来源的胱氨酸酶激活剂/低等电点IAP直接结合蛋白(second mitochondrial activator of caspase/direct IAP binding protein with low Pi, Smac/Diablo)、丝氨酸蛋白酶HtrA2/Omi等凋亡因子,这些凋亡因子释放到细胞质中激活caspase依赖途径或非caspase依赖途径,诱导细胞凋亡<sup>[28]</sup>(图1)。B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2)家族蛋白可以通过与一些蛋白质的相互作用

来调节线粒体外膜的通透性,进而对线粒体功能以及上述凋亡因子的释放进行调控。当Bcl-2与Bax或Bak结合后可以抑制Bax/Bak形成同源二聚体,调节线粒体外膜的通透性,并抑制凋亡前体蛋白聚合所引起的凋亡<sup>[29]</sup>(图1)。在已知的多种肿瘤细胞中,Bcl-2呈现高表达,这种表达量的升高可以抑制肿瘤细胞凋亡的发生,赋予肿瘤细胞获得永生的特点,为此也有人提出了以Bcl-2为靶标的肿瘤治疗方案<sup>[30]</sup>。

在非caspase依赖的细胞死亡过程中,如坏死性细胞死亡,线粒体也发挥了重要功能<sup>[31-32]</sup>。目前的研究已经证实,坏死并不是一种混乱被动的死亡方式,而是受到一系列信号和程序的调控。而且与凋亡相比,坏死是一种不依赖于caspase的细胞死亡方式,所以人们提出了程序性坏死的概念<sup>[33]</sup>。近年来,随着研究的深入,人们逐渐揭示了细胞程序性坏死的分子机制。程序性坏死的起始需要肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的激活,通过受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP) RIP1与RIP3的相互磷酸化,在程序性坏死的死亡信号传递中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。Temkin等<sup>[35]</sup>在2006年提出TNF- $\alpha$ 可以通过RIP1抑制腺嘌呤核苷酸转移酶(adenine nucleotide translocase, ANT)的功能,使细胞内的ADP无法运输至线粒体,从而导致ATP无法正常合成,最终引起线粒体功能障碍而诱发程序性坏死(图1)。Whelan等<sup>[36]</sup>也证明Bcl-2家族蛋白Bax也可以通过影响线粒体的动态分布调控细胞程序性坏死。线粒体相关的蛋白在细胞坏死性凋亡过程中也可发挥重要的作用。如Shulga和Pastorino<sup>[37]</sup>研究发现,TNF- $\alpha$ 可以通过RIP1的蛋白激酶作用促使信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)与干扰素/维甲酸联合应用诱导的细胞凋亡相关基因蛋白(Grim-19)构成的复合体与定位在线粒体外膜上的mitoNEET蛋白结合,引起其铁硫簇的释放,诱导线粒体产生大量ROS,并导致细胞发生坏死性凋亡(图1)。此外,在乳腺癌中mitoNEET高表达,若降低其表达可以抑制肿瘤增殖,降低线粒体活性,引起线粒体内铁和ROS的无序积累,并同时激活细胞自噬作用<sup>[38]</sup>。以上结果提示,线粒体除了参与调控细胞凋亡外,在调控细胞程序性坏死及坏死性凋亡等方面也发挥重要作用,肿瘤细胞获得抵抗细胞死亡能力可能与线粒体功能状态的改变存在内在联系。

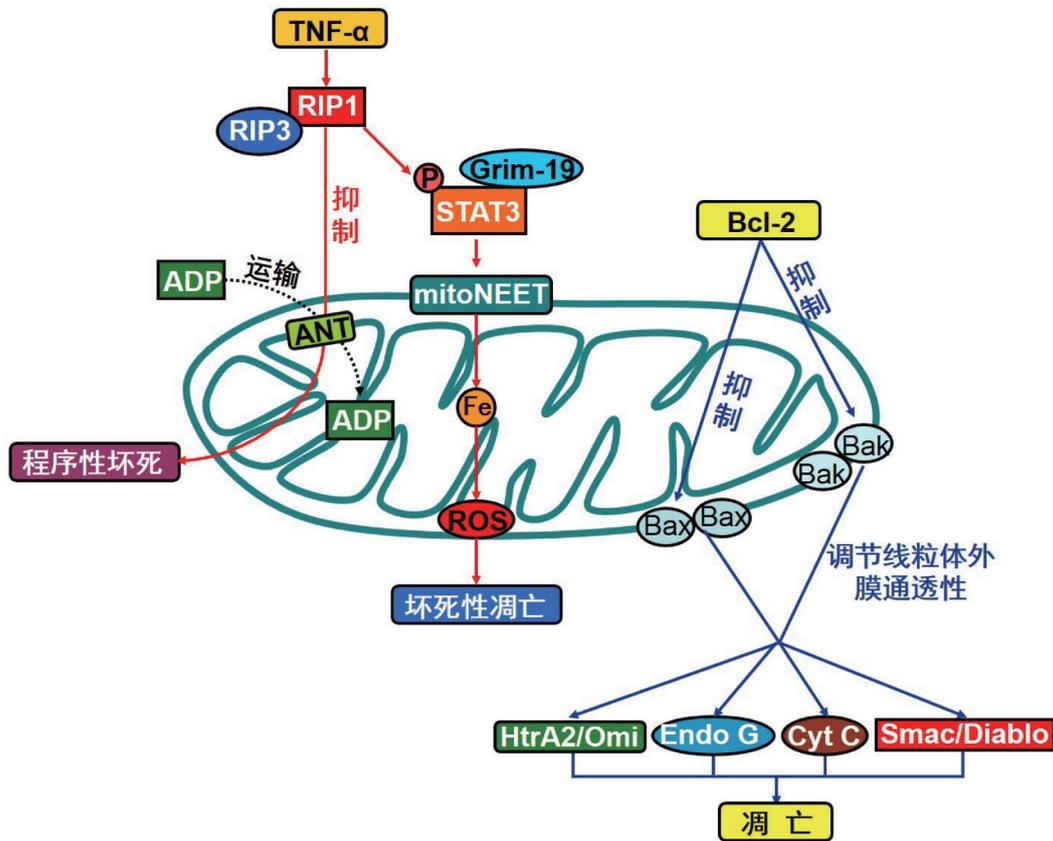


图1 线粒体参与的细胞死亡调控

## 5 展望

综上所述, 本文就线粒体在肿瘤能量代谢异常、活性氧自由稳态变化、组织浸润和转移能力以及抵抗细胞死亡等方面的作用进行了简要的介绍。由于肿瘤的发生发展是一个十分复杂的生物学过程, 本文所阐述的线粒体在肿瘤发展中的作用可能仅仅是冰山一角。相信随着研究的深入, 线粒体在肿瘤发展中的作用会被更进一步地揭示。充分认识线粒体在肿瘤发生发展中的作用可为以线粒体为靶向治疗肿瘤提供理论指导和新的策略, 因此阐明线粒体与肿瘤发生发展之间的关系迫在眉睫。

### [参 考 文 献]

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74
- [2] Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e532
- [3] Boland ML, Chourasia AH, Macleod KF. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Front Oncol*, 2013, 3: 292
- [4] Ubah OC, Wallace HM. Cancer therapy: Targeting mitochondria and other sub-cellular organelles. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(2): 201-22
- [5] Pfeiffer T, Schuster S, Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. *Science*, 2001, 292(5516): 504-7
- [6] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123(3191): 309-14
- [7] Jose C, Bellance N, Rossignol R. Choosing between glycolysis and oxidative phosphorylation: a tumor's dilemma? *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 552-61
- [8] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 441-64
- [9] Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol*, 2008, 18(4): 165-73
- [10] Kennedy KM, Dewhirst MW. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation. *Future Oncol*, 2010, 6(1): 127-48
- [11] Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res*, 2000, 60(4): 916-21
- [12] Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 349-53
- [13] Yokota H, Guo J, Matoba M, et al. Lactate, choline, and

- creatine levels measured by *in vitro* <sup>1</sup>H-MRS as prognostic parameters in patients with non-small-cell lung cancer. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(5): 992-9
- [14] Smolkova K, Plecita-Hlavata L, Bellance N, et al. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7): 950-68
- [15] Moreno-Sanchez R, Rodriguez-Enriquez S, Marin-Hernandez A, et al. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*, 2007, 274(6): 1393-418
- [16] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(7): 579-91
- [17] Gupta SC, Hevia D, Patchva S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(11): 1295-322
- [18] Wolf A, Agnihotri S, Guha A. Targeting metabolic remodeling in glioblastoma multiforme. *Oncotarget*, 2010, 1(7): 552-62
- [19] Paulsen CE, Carroll KS. Orchestrating redox signaling networks through regulatory cysteine switches. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(1): 47-62
- [20] Raj L, Ide T, Gurkar AU, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS. *Nature*, 2011, 475(7355): 231-4
- [21] Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science*, 2008, 320(5876): 661-4
- [22] Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*, 2002, 1: 9
- [23] Zhao J, Zhang J, Yu M, et al. Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene*, 2013, 32(40): 4814-24
- [24] Desai SP, Bhatia SN, Toner M, et al. Mitochondrial localization and the persistent migration of epithelial cancer cells. *Biophys J*, 2013, 104(9): 2077-88
- [25] Arismendi-Morillo G, Hoa NT, Ge L, et al. Mitochondrial network in glioma's invadopodia displays an activated state both *in situ* and *in vitro*: potential functional implications. *Ultrastruct Pathol*, 2012, 36(6): 409-14
- [26] Sanchez-Madrid F, Serrador JM. Bringing up the rear: defining the roles of the uropod. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(5): 353-9
- [27] Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 872-84
- [28] Arnoult D, Gaume B, Karbowski M, et al. Mitochondrial release of AIF and EndoG requires caspase activation downstream of Bax/Bak-mediated permeabilization. *EMBO J*, 2003, 22(17): 4385-99
- [29] Chipuk JE, Bouchier-Hayes L, Green DR. Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: the innocent bystander scenario. *Cell Death Differ*, 2006, 13(8): 1396-402
- [30] Davids MS, Letai A. Targeting the B-cell lymphoma/leukemia 2 family in cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3127-35
- [31] Galluzzi L, Kroemer G. Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell*, 2008, 135(7): 1161-3
- [32] Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(1): 37-43
- [33] Hitomi J, Christofferson DE, Ng A, et al. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell*, 2008, 135(7): 1311-23
- [34] Li J, McQuade T, Siemer AB, et al. The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis. *Cell*, 2012, 150(2): 339-50
- [35] Temkin V, Huang Q, Liu H, et al. Inhibition of ADP/ATP exchange in receptor-interacting protein-mediated necrosis. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(6): 2215-25
- [36] Whelan RS, Konstantinidis K, Wei AC, et al. Bax regulates primary necrosis through mitochondrial dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(17): 6566-71
- [37] Shulga N, Pastorino JG. Mitoneet mediates TNF- $\alpha$  induced necroptosis promoted by fructose and ethanol exposure. *J Cell Sci*, 2014; 127(Pt 4): 896-907
- [38] Sohn YS, Tamir S, Song L, et al. NAF-1 and mitoNEET are central to human breast cancer proliferation by maintaining mitochondrial homeostasis and promoting tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(36): 14676-81