

肿瘤发生中核基因组与线粒体基因组的相互作用

张庆召 张德钦 刘青杰

(辐射防护与核应急中国 CDC 重点实验室 中国 CDC 辐射防护与安全医学所 北京 100088)

摘要 肿瘤的发生涉及多因素、多环节。目前肿瘤研究不仅关注肿瘤发生中核基因的变化,而且也关注到人类细胞内唯一的核外遗传物质线粒体基因的变化。肿瘤发生中核基因组与线粒体基因组的相互作用成为近年来医学研究的热点。研究发现,细胞中两个基因组之间的协调失衡可能是导致肿瘤发生的重要因素。本工作将对这一方面的研究现状进行综述。

关键词 肿瘤发生,线粒体基因组,核基因组,相互作用

中图分类号 R811.5, Q691.5

线粒体是真核生物中重要的细胞器,细胞内的“能量工厂”。随着对线粒体,尤其是对线粒体基因(mitochondrial DNA, mtDNA)研究不断深入,发现线粒体基因并不是独立地发挥其生物学作用,而是与核基因(nuclear DNA, nDNA)之间存在着一定的相互作用。两者不但在机体生物发生、生物合成需要相互协调,更重要的是通过相互协调作用,来调节线粒体内膜呼吸链亚基的表达,从而介导线粒体呼吸链功能的改变。有研究发现,肿瘤发生是由线粒体基因组与核基因组共同作用完成的^[1],本工作将对此方面的研究现状进行详细回顾。

1 正常细胞中 mtDNA 和 nDNA 的相互作用

1.1 线粒体 DNA 和核 DNA

人类 mtDNA 是一个具有 16569 bp 的双链闭环分子,长度为 15–30 μm ,共编码 37 个结构基因^[2],包括 12S 和 16S 2 个核糖体 RNA 以及 22 个 tRNA 基因、13 个编码蛋白多肽的结构基因(见图 1);非编码区包括高变区(Hypervariable region, HVR)和 D-loop 区。mtDNA 复制起点在 D-loop 区,在 16024–16575 核苷酸位点之间,大小为 1120 bp,含有 3 个高变区,即高变区 I、II、III。而真核生物的 nDNA 相对分子质量很大,形态为线状,人类的每个细胞核中 DNA 长约 30 亿个碱基对,估计编码 2–2.5 万个基因。真核细胞的基因是由编码区和非编码区两部分组成的,即外显子和内含子。

mtDNA 与 nDNA 有明显的不同:(1) mtDNA 游离于线粒体基质中,缺乏组蛋白的保护。(2) mtDNA 浮力密度比较低。(3) 易受线粒体呼吸链氧化磷酸化时产生的活性氧(Reaction oxygenspecies, ROS)的攻击。(4) 线粒体基质中缺乏 DNA 修复酶,mtDNA 损伤后的修复率极低。(5) mtDNA 复制效率高,每一个细胞内的 mtDNA 拷贝数量大,细胞与抗癌药物作用的靶位多,敏感性高。

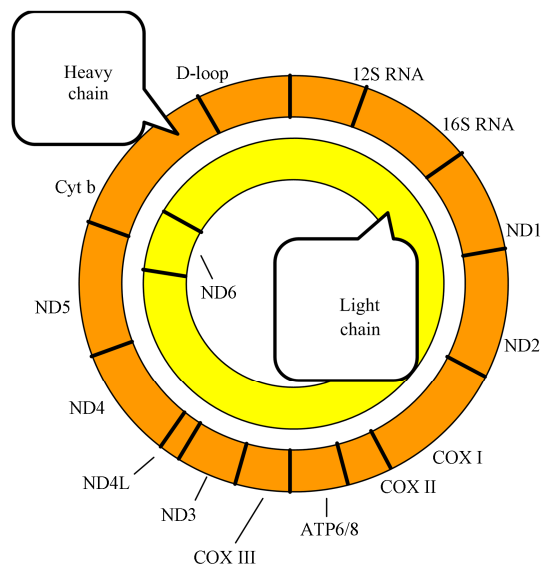


Fig.1 Map of human mitochondrial genome

1.2 mtDNA 和 nDNA 的相互作用

细胞的氧化磷酸化系统是由 5 个呼吸酶复合体共同组成,由核和线粒体基因组的 87 个基因共同编

国家自然科学基金(30570551、30870749、81172593)资助

第一作者:张庆召,男,1982年8月出生,2007年毕业于华中科技大学同济医学院公共卫生学院,现为中国疾病预防控制中心 2009 级硕士研究生,放射医学专业

通讯作者:刘青杰, Email: qjliu@nirp.cn

收稿日期:初稿 2011-11-30, 修回 2011-12-29

码合成, 线粒体编码 13 个蛋白多肽 (见表 1), 而线粒体中其余的蛋白质 (包括外膜和基质中的蛋白质) 都由核基因编码, 由胞质内的核糖体合成并运送到线粒体内^[3]。线粒体内蛋白质合成不受核基因控制, 但线粒体基因组的复制和转录都受到细胞核的指导和调控, 因为线粒体 DNA 和 RNA 的聚合酶都是由细胞核基因组所编码的, mtDNA 遗传系统只有依靠核基因所合成的大量多肽类物质的协调作用才能发挥作用。

在某些条件下, 由于线粒体功能缺陷, mtDNA 也可以反作用于核基因组, 使其表达产生相应的变化, 称之为逆行调控反应^[4]。这种逆行调控可能与

核基因组的表达受到干扰、mtDNA 突变、呼吸功能或线粒体蛋白合成被抑制有关。线粒体对核的逆行调控还体现在细胞凋亡过程中, 线粒体损伤可引起线粒体膜通透性增大, 使细胞凋亡诱导因子如细胞色素 C、凋亡蛋白酶激活因子 (Apoptotic protease activating factor-1, Apaf) 和凋亡诱导因子 (Apoptosis inducing factor, AIF) 等从线粒体内释放出来, 这些促凋亡因子可直接游离到细胞核, 诱导细胞核中相关基因的表达, 启动凋亡级联反应。也有人认为逆行调控反应也可能与 ROS 途径或 ATP/ADP 比率有关^[4], 具体机制有待于进一步研究。

Table 1 Components of mitochondrial oxidative phosphorylation system and subunits coded by mtDNA

Respiratory chain complex	Respiratory chain enzyme	mtDNA subunits
I	NADH dehydrogenase	ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6
III	Cytochrome C reductase	Cyt b
IV	Cytochrome C oxidase	COX I, COX II, COXIII
V	ATP synthase	ATPase6、ATPase8

2 肿瘤发生过程中 mtDNA 和 nDNA 的相互作用

早在上世纪中叶, 人们就已经认识到核基因组各个癌基因家族和抑癌基因家族在肿瘤发生发展中的重要作用。九十年代末期, 人们才逐渐重视到肿瘤组织中 mtDNA 的改变。已经有很多文献报道表明多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤中存在不同位点、不同类型、不同程度的 mtDNA 突变缺失以及微卫星不稳定性等, 这种改变可能与多种肿瘤的发生有关^[5,6]。近年来, 更多的研究者认为肿瘤发生过程很可能是 mtDNA 与 nDNA 相互作用的结果^[7-9]。就目前的研究进展来看, 很可能与以下几条途径有关。

2.1 mtDNA 与 nDNA 的随机整合

在内源性和/或外源性损伤因子的直接或间接作用下, 细胞内受损伤线粒体在短期内大量崩解, mtDNA 损伤片段产生过多, 客观上存在 mtDNA 及其片段向核内转移并整合的前提条件。同时由于胞质中 DNA 酶活性较正常细胞明显下降, 甚至丧失, 导致 mtDNA 的降解失调, 不能有效清除游离于胞质中的 mtDNA 分子, 使游离于线粒体外的 mtDNA 片段得以大量产生。游离的 mtDNA 在一定条件下可能会具有类似致癌病毒的作用, 穿过核孔, 随机

整合到核基因组中。mtDNA 在核内整合可能会导致原癌基因的激活或抑癌基因的失活, 使细胞增殖分化失控, 导致癌变。Kamimura 等^[7]在肿瘤细胞的 nDNA 中发现了一段 mtDNA 的同源序列, 这一段是由 mtDNA 上三段不相连的 12S rRNA 基因、细胞色素氧化酶 I (COXI) 及 ND4L/ND4 中的一部分 DNA 序列相连接组成。Shay 等^[8]在 HeLa 细胞中发现了 mtDNA 的 COXIII 基因在核基因组中的整合, 并发现该整合位于 C-myc 基因组内。Liang 等^[9]在神经胶质瘤细胞的 nDNA 中也发现了 mtDNA 的整合。这些研究表明 mtDNA 在 nDNA 内整合可能是诱发细胞癌变的重要机制之一。

有研究表明^[10], 线粒体基因与核基因在翻译编码蛋白过程中并不是共用完全相同的一套遗传密码, 如密码子 UGA、AGA、AUA 在线粒体分别编码色氨酸、终止信号、蛋氨酸, 而在核基因中分别编码的却是终止信号、精氨酸和异亮氨酸。由于某些病理条件导致线粒体膜损伤或线粒体膜通透性改变, 此时如果存在游离的 mtDNA 或核 DNA, 很可能因两套遗传密码子混用而编码出与肿瘤发生相关的异常蛋白质, 导致肿瘤的发生。

2.2 ROS 与肿瘤发生

绝大多数 ROS 是在机体呼吸作用和正常代谢

过程中产生的。在正常生物体内, ROS 的产生与清除可维持平衡。人体内 90% 以上的氧消耗直接与线粒体呼吸链有关。线粒体产生的 ROS 占机体 ROS 总量的 90% 以上, 是人体内 ROS 产生的主要场所。线粒体呼吸链中, 复合体 I 由 NADH 脱氢酶和一系列铁硫蛋白组成, 位于呼吸链第一位, 是呼吸链复合体中最大的一个复合体。该复合体在产生 ATP 过程中有重要作用, 它接受来自 NADH 的两个电子并将这两个电子传递给辅酶 Q, 是 ROS 的主要来源。

电离辐射作为诱发肿瘤的一个因素, 其在机体 ROS 的产生过程中发挥重要的作用。研究表明^[11], 细胞在 5 Gy γ 射线照射几分钟后, 细胞内 ROS 水平明显增强, 但是 30 min 后, 细胞内 ROS 水平增强趋势消失。照射后 12 h, 线粒体复合体 I 活性明显下降, 线粒体呼吸链电子传递过程释放大量的 ROS, 导致线粒体功能障碍。照射后 24 h 或者更长时间, 线粒体内的 ROS 水平显著增加, 线粒体 DNA 氧化损伤。研究者推测线粒体功能障碍引起的机体持续氧化应激状态, 将促进电离辐射诱导的基因组不稳定性。

研究发现: 在有氧条件下, 恶性细胞的糖酵解水平明显高于正常细胞^[12], 除此之外, 线粒体的形态、分布、膜电位、耗氧量等均存在异常变化, 各种致癌物质存在时可导致 mtDNA 出现碱基异常修饰、甲基化、链断裂等^[13], 这些研究使人们认识到 mtDNA 异常可能参与肿瘤细胞的恶性转变。线粒体对细胞凋亡的调控作用也可能参与到肿瘤发生的过程。有研究表明^[14], 抗氧化剂可以减少机体发生突变的概率, 如细胞恶性转变的发生, 这表明 ROS 引发的线粒体及其 DNA 损伤在细胞癌变的过程可能发挥着重要的作用。Yakes 等^[15]研究认为暴露于 ROS 的细胞, 其 mtDNA 与 nDNA 相比损伤更广泛, 持续时间也更长。较高水平的 ROS 对机体是有毒性的, 可以激活细胞凋亡、对核基因组 (如癌基因和抑癌基因) 造成损伤, 而中度水平的 ROS 则是细胞分裂的激动剂, 可以促进 nDNA 突变和细胞的分裂, 使肿瘤细胞获得选择性增殖的优势。ROS 增加还可引起羟基游离产物羟基脱氧鸟苷的大量贮积, 导致 mtDNA 的缺失和突变; mtDNA 的突变又可能引起转录异常和线粒体呼吸链电子的丢失, 使内源性 ROS 增加, 形成一个恶性循环。随着细胞生长进程中 mtDNA 突变的不断积聚, 在某些线粒体基因组中突变的 mtDNA 发挥主导作用时, 可引起氧化磷酸化功能的异常, 致使细胞内的 ATP/ADP 比率发生改变, 使核基因组的供能异常, 引起核基因组的不稳定性, 最终导致癌基因和抑癌基因的非正常表

达和细胞癌变的发生。

2.3 肿瘤发生中 mtDNA 与 nDNA 之间的信号传导

2.3.1 抑癌基因 p53 与线粒体基因组之间相互作用
p53 是研究最多的肿瘤抑制因子, 近年来的研究发现 p53 对线粒体的能量代谢和氧化应激同样起着重要的调控作用。Matoba 等^[16]研究发现 p53 基因在平衡有氧呼吸和糖酵解过程中起着重要的作用, p53 的低表达或缺失将导致机体耗氧量增加, 而有氧呼吸相对减少, 使机体更加依赖于糖酵解供能。

在化学物质、病毒、电离辐射等各种因素作用下, nDNA 出现不可逆的损伤, 此时 p53 可以直接激活损伤细胞中的由泛素蛋白连接酶 (Murine double minute, MDM) 家族介导的线粒体凋亡信号传导通路^[17,18], 同时 p53 可以直接进入线粒体内调控线粒体蛋白 BCL-2 家族和电压依赖阴离子通道 (Voltage-dependent anion channels, VDAC), 改变线粒体外膜的通透性, 进而引起细胞的凋亡^[19,20]。Lebedeva 等^[21]研究发现, p53 可通过保持线粒体的拷贝数稳定, 从而使线粒体内活性氧产物保持平衡状态。通过观察正常生长环境下 p53 缺失的小鼠以及 p53 敲除的人成纤维细胞发现, 这些细胞出现 mtDNA 缺失和突变, 并且线粒体数量大幅下降, 同时观察到伴随着细胞内活性氧内环境失衡, 产生大量的 H_2O_2 产物。由于 p53 的缺失或低表达, 无法抑制锰过氧化物歧化酶 (Mn Superoxide dismutase, MnSOD) 的活性, 而 MnSOD 的主要作用就是催化线粒体呼吸链复合体产物 $O_2^{\cdot-}$ 转化为 H_2O_2 , 使 H_2O_2 的不断堆积, 最终将导致 mtDNA 突变和线粒体功能异常^[21]。Samper 等^[22]的研究也证实了这一观点。在 p53 缺失的小鼠胸腺淋巴细胞中, 线粒体数量以及活性氧产物大量增加, 糖酵解水平提高, mtDNA 的拷贝数以及 ATP 合酶水平均明显上调, 在一些肿瘤细胞中这些指标都会明显上调。另外, p53 的缺失和异常, 进一步增强癌蛋白 RAS 等家族在线粒体的作用, 引起线粒体的功能异常和细胞恶性转化, 但是这些核基因和线粒体基因相互作用的具体机制研究尚未有明确结论。

总之, p53 是线粒体功能的一个关键调节因子, 包括调节活性氧产物的生成、mtDNA 氧化损伤的修复以及 mtDNA 的复制等。如果 p53 由于各种因素被抑制或过度激活, 它将会像 RAS、MYC 等癌基因一样, 成为活化 ROS 的触发器, 从而诱导细胞的凋亡和恶性转化。

2.3.2 RAS 癌基因家族与线粒体基因组之间的相

互作用 RAS 基因家族与人类肿瘤相关的特征性基因主要有 3 种, 分别为 H-ras、K-ras 和 N-ras, 它们分别定位于 11、12、1 号染色体。Gough 等^[23]的最新研究显示: RAS 基因家族是通过信号转导子和转录激活子 3 (Signal transducer and activator of transcription3, STAT3) 来介导线粒体功能改变。STAT3 的功能是增加线粒体氧化呼吸链复合体 II 和复合体 IV 的活性, 同时降低线粒体的膜电位。在 STAT3 缺失的细胞中 ATP 水平下降 50%, 而线粒体抑制因子的活性显著增加。同时, 酪氨酸位点磷酸化的 STAT3 可以入核, 作为一个二聚体与特定的 DNA 序列结合, 改变某些基因的表达产物, 其中就可能涉及到原癌基因激活或抑癌基因失活, 使细胞增殖分化失控, 导致癌变。而丝氨酸位点磷酸化的 STAT3 可以进入到线粒体, 进而增加氧化呼吸链复合体 I 和 II 的活性^[23]。在此过程中, GRIM-19 (干扰素/维甲酸联合应用诱导细胞凋亡相关基因 GRIMs 家族成员之一) 发挥了比较重要的作用, GRIM-19 作为一种线粒体相关蛋白, 被认为是 STAT3 表达和激活的负调节子, 它通过阻滞 STAT3 的核转运特异性, 从而抑制其转录活性及其靶基因的表达。Wegrzyn 等^[24]发现 STAT3 缺失的大鼠 B 淋巴细胞中, 线粒体的氧化磷酸化水平明显下降, 其原因可能是由于线粒体氧化呼吸链复合体 I 和 II 的活性下降。

在 RAS 诱导的恶性肿瘤细胞转化过程中, 线粒体及其活性氧产物同样发挥着重要的作用^[25]。Moiseeva 等^[26]将癌基因 Ha-RASV12 的逆转录病毒载体用于正常成纤维细胞的转化, 从而观察 RAS 基因突变诱导细胞老化的过程。结果显示, 当 RAS 过表达超过 2 d 时, PGC-1、NRF-2 和 mtTFA 基因表达均上调, 这种上调与线粒体拷贝数以及线粒体自由基的增加明显相关。PGC-1 是近年来发现的一种转录协同刺激因子, 过表达的 PGC-1 能增加 NRF-1 的 mRNA 表达水平。目前证实 PGC-1 能增加与氧化磷酸化有关基因的表达, 而且能够刺激线粒体的生成^[27]。NRF-1 一方面可直接调控核基因组编码的呼吸链亚基的表达, 另一方面可通过调节 mtTFA 间接调控线粒体基因组的表达^[28]。吴文胜等^[29]用反义核苷酸抑制 PGC-1 后发现 NRF-1、mtTFA 以及细胞色素 C 氧化酶均被明显抑制, 最终导致线粒体功能改变, 细胞增殖减少, 从而证明 PGC-1/NRF/mtTFA 传导通路在平滑肌细胞线粒体中发挥着重要的作用。而 PGC-1 刺激线粒体生成主要通过以下两个途径: (1) PGC-1 调节线粒体转录、复制的调节因子^[30]。(2) PGC-1 还能通过协同刺激

NRF-1 而增加异位表达 NRF-1 的转录活性^[31]。

上述研究只是初步探讨了在诱导肿瘤发生过程中, RAS 基因和相关线粒体基因的一些调控表达结果; 但是具体的调控机制以及如何相互调节诱导肿瘤发生的机制还需再进一步研究。

2.3.3 癌基因 MYC 与线粒体基因组之间的相互作用 癌基因 MYC 像 RAS 一样, 可以对线粒体的功能也产生重要和相似的影响。近期的一些文献报道, MYC 蛋白可以调节细胞代谢网络的一些基因, 包括线粒体相关基因, 从而促进细胞的快速生长, 其中最为重要的就是被 MYC 诱导的 mtTFA^[31]。Li 等^[32]通过扫描染色质免疫沉淀物发现: MYC 可以与 mtTFA 上游的转录起始位点的扩增子 C 和 D 结合, 扩增子 C 包含一个 5'-CACGTT-3'序列可以被 MYC 结合, 扩增子 D 包含一个回文序列 5'-CGCGCG-3'。这些发现都有力地说明了 MYC 可以通过影响线粒体的转录环节从而调节线粒体的生成。Herrmann 等^[33]研究认为, 在前列腺癌细胞中, 核基因编码的细胞色素 C 亚单位 COXIV、Vb 和 VIc 以及线粒体基因编码的 COXI 和 II 基因水平的改变, 与前列腺癌的进展存在着一定的关系, 而在肿瘤进展的过程中, MYC 也发挥了很重要的作用。因此, 有必要对 MYC 基因、核与线粒体编码的呼吸链复合体基因在肿瘤发生过程中的作用进行系统研究。

2.3.4 辐射诱导的线粒体基因组和核基因组相互作用 国际上对电离辐射诱导的线粒体基因和核相关基因的相互作用进行系统研究正处于起步阶段。有研究对类似电离辐射的微波辐照后大鼠海马组织 COX 亚基 I、IV 的 mRNA 水平与酶活性、ATP 含量进行分析, 结果发现微波辐照后, 大鼠海马组织 COX 酶活性和 ATP 含量明显降低, 并与 COX 基因表达呈一致性。证实电磁辐射可诱导线粒体基因 COX I 和核基因 COXIV 协同损伤效应^[34]。该研究为探索电离辐射诱导的线粒体 COX 基因和核相关基因的相互作用提供了可借鉴的依据。关于电离辐射与肿瘤发生的线粒体基因和核相关基因的相互作用尚未有文献报道, 但是电离辐射作为环境中重要的物理因素和肿瘤治疗手段, 对其进行探索研究具有重要意义。

3 结论

肿瘤的发生不仅取决于核内遗传物质, 而且与核外的 mtDNA 也存在着密切的关系。线粒体作为新陈代谢和生物能量的转换中心, 其基因组的复制、基因表达、呼吸链功能和线粒体相关的细胞功能,

都与核基因组有着密不可分的联系。各种因素诱导的核基因组和线粒体基因组的改变会引起线粒体功能的相应改变, 这些改变会导致各种疾病的发生, 尤其是在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。但是目前对肿瘤发生过程中核基因组和线粒体基因组之间的相互作用还处于研究的初级阶段, 研究清楚两个基因组之间相互作用的机制, 对于肿瘤的诊断以及治疗有着深远的意义。

参考文献

- Macalpine D M, Perlman P S, Butow R A. The high mobility group protein Abf2p influences the level of yeast mitochondrial DNA recombination intermediates *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(12): 6739-6743
- Wallace C. Mitochondrial diseases in men and mouse. *Science*, 1999, **283**(5407): 1482-1488
- Lee W J, Kocher T D. Complete sequence of a sea lamprey (*Petromyzon marinus*) mitochondrial genome: early establishment of the vertebrate genome organization. *Genetics*, 1995, **139**(2): 873-887
- Rafael G, Carmen G. Mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes. *Gene*, 2001, **263**(1-2): 1-16
- Hiyama T, Tanaka S, Shima H, *et al*. Somatic mutation in mitochondrial DNA and nuclear microsatellite instability in gastric cancer. *Oncol Rep*, 2003, **10**(6): 1837-1841
- Poetsch M, Petersmann A, Lignitz E, *et al*. Relationship between mitochondrial DNA instability, mitochondrial DNA large deletions, and nuclear microsatellite instability in head and neck squamous cell carcinomas. *Diagn Mol Pathol*, 2004, **13**(1): 26-32
- Kamimura N, Ishii S, Ma L D, *et al*. Three separate mitochondrial DNA sequences are contiguous in human genome DNA. *J Mol Biol*, 1989, **210**(4): 703-707
- Shay J W, Baba T, Zhan Q M, *et al*. HeLa TG cells have mitochondrial DNA inserted into the c-myc oncogene. *Oncogene*, 1991, **6**(10): 1869-1874
- Liang B C. Evidence for association of mitochondrial DNA sequence amplification and nuclear localization in human low-grade gliomas. *Mutat Res*, 1996, **354**(1): 27-33
- Zullos A. Mitochondrial D-loop sequences are integrated in the rat nuclear genome. *J Mol Biol*, 1991, **211**(10): 1223-1231
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, **123**(3191): 309-314
- Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, *et al*. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res*, 2011 Nov 30. [Epub ahead of print]
- 刘小方, 孙宪春, 于绍平, 等. p53-Bax 线粒体凋亡通路 DNA 甲基化与胆管癌病理生物学的关系. *中华临床营养杂志*, 2010, **18**(1): 42-47
LIU Xiaofang, SUN Xianchun, YU Shaoping, *et al*. Role of DNA methylation of p53-Bax mitochondrial apoptosis pathway in cholangiocarcinoma. *Chine J Clin Nutr*, 2010, **18**(1): 42-47
- Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutat Res*, 2001, **488**(1): 65-76
- Yakes F M, Houten B V. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(2): 514-519
- Matoba S, Kang J G, Patino W D, *et al*. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006, **312**(5780): 1650-1653
- Vaseva A V, Moll U M. The mitochondrial p53 pathway. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1787**(5): 414-420
- Mancini F, Di Conza G, Pellegrino M, *et al*. MDM4 (MDMX) localizes at the mitochondria and facilitates the p53-mediated intrinsic-apoptotic pathway. *EMBO J*, 2009, **28**(13): 1926-1939
- Wolff S, Erster S, Palacios G, *et al*. p53's mitochondrial translocation and MOMP action is independent of Puma and Bax and severely disrupts mitochondrial membrane integrity. *Cell Res*, 2008, **18**(7): 733-744
- Ferecatu I, Bergeaud M, Rodríguez-Enfedaque A, *et al*. Mitochondrial localization of the low level p53 protein in proliferative cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **387**(4): 772-777
- Lebedeva M A, Eaton J S, Shadel G S. Loss of p53 causes mitochondrial DNA depletion and altered mitochondrial reactive oxygen species homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1787**(5): 328-334
- Samper E, Morgado L, Estrada J C, *et al*. Increase in mitochondrial biogenesis, oxidative stress, and glycolysis in murine lymphomas. *Free Radic Biol Med*, 2009, **46**(3): 387-396
- Gough D J, Corlett A, Schlessinger K, *et al*. Mitochondrial STAT3 supports RAS-dependent oncogenic

- transformation. *Science*, 2009, **324**(5935): 1713-1716
- 24 Wegrzyn J, Potla R, Chwae Y J, *et al.* Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration. *Science*, 2009, **323**(5915): 793-797
 - 25 Yun J, Rago C, Cheong I, *et al.* Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*, 2009, **325**(5947): 1555-1559
 - 26 Moiseeva O, Bourdeau V, Roux A, *et al.* Mitochondrial dysfunction contributes to oncogene-induced senescence. *Mol Cell Biol*, 2009, **29**(16): 4495-4507
 - 27 Suliman H B, Babiker A, Withers C M, *et al.* Nitric oxide synthase-2 regulates mitochondrial Hsp60 chaperone function during bacterial peritonitis in mice. *Free Radic Biol Med*, 2010, **48**(5): 736-746
 - 28 Wu Z, Puigserver P, Andersson U, *et al.* Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 1999, **98**(1): 115-124
 - 29 吴文胜, 刘闰男, 霍海洋, 等. 人血管平滑肌细胞 PGC-1/NRF-1/mtTFA 表达. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, **12**(28): 5418-5421
 - WU Wensheng, LIU Guinan, HUO Haiyang, *et al.* Expression of vascular smooth muscle cell PGC-1, NRF-1 and mtTFA. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2008, **12**(28): 5418-5421
 - 30 Duguez S, Feasson L, Denis C, *et al.* Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, **282**(4): E802-E809
 - 31 Puigserver P, Spiegelman B M. Pexisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α) transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*, 2003, **24**(1): 78-90
 - 32 Li F, Wang Y, Zeller K I, *et al.* MYC stimulates nuclearly encoded mitochondrial genes and mitochondrial biogenesis. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(14): 6225-6234
 - 33 Herrmann P C, Gillespie J W, Charboneau L, *et al.* Mitochondrial proteome: altered cytochrome c oxidase subunit levels in prostate cancer. *Proteomics*, 2003, **3**(9): 1801-1810
 - 34 Jeng J Y, Yeh T S, Lee J W, *et al.* Maintenance of mitochondrial dna copy number and expression are essential for preservation of mitochondrial function and cell growth. *J Cell Biochem*, 2008, **103**(2): 347-357

Research status on interaction between nuclear genome and mitochondrial genome in tumorigenesis

ZHANG Qingzhao ZHANG Deqin LIU Qingjie

(China CDC Key Laboratory of Radiological Protection and Nuclear Emergency, National Institute for Radiological Protection, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China)

ABSTRACT In general, tumor genesis is involved in multiple factors and stages. Many studies on tumor genesis not only have been focusing on the changes of nuclear genome, but also have been paying attention to the variations of mitochondrial genome, which is the only genetic material outside the nuclear. Recently, the interactions between nuclear and mitochondrial genome in tumor genesis have become the hotspot in biomedical research. Some studies showed that the unbalance of interactions between two genomes might play a key role in tumor genesis. We will review the current status on this field in this paper.

KEYWORDS Tumor genesis, Mitochondrial genome, Nuclear genome, Interaction

CLC R811.5, Q691.5