伤与肿瘤细胞恶性表型的关系。结果显示，rho⁻肿瘤细胞生长速度加快、集落形成能力和侵袭能力显著增强。突变 mtDNA 存在复制优势，而含有 mtDNA 突变，或者肿瘤源性特征 mtDNA 突变的细胞有着增生的优势，rho⁻细胞有着增生和形成肿瘤的能力[7]。任何导致细胞内氧化磷酸化降低的事件都为转化或者肿瘤细胞提供增生优势[8]。在肾癌从低侵袭到高侵袭细胞线粒体损伤的程度逐渐增加，并与氧化磷酸化容量的减低一致。

线粒体损伤影响肿瘤细胞表型的机制尚不明了，细胞内钙信号可能在细胞增生过程中起中心作用[9]。mtDNA 部分缺失（遗传应激）或者给予线粒体特异的抑制剂（代谢应激）可能引起细胞内游离 Ca^{2+} 浓度增加。Diazoxide 可以抑制线粒体控制的 CRAC I（Ca^{2+} releasing activated Ca^{2+} channel I），减少 Ca^{2+} 内流。去除细胞外的 Ca^{2+} 或者给予 Tryphostin A9（CRAC I 抑制剂）可以模拟 Diazoxide 的抗细胞增生作用。编码呼吸链酶亚单位的线粒体基因组的缺失可以减弱 Diazoxide 抑制 Ca^{2+} 内流和抗细胞增生的效应。此外，线粒体损伤可能与涉及信号转导、细胞架构、代谢、细胞增生和分化以及凋亡的核基因的异常表达有关。这些基因介导了线粒体与细胞核的对话[10]。mtDNA 缺失可以诱导 rho 0 细胞表达转录因子 TFIIH、v-maf、AML1，而另外一些核基因则表达下降，它们包括磷脂酶 C、agouti 相关蛋白、PKCγ、蛋白酪氨酸磷酸化酶 C、磷酸二酯酶 1A、PIBF1、细胞色素 p450、细胞周期素依赖激酶抑制基因 p19 以及 GAP43 等。肿瘤特异标志物组织蛋白酶 L、转化生长因子 β 在线粒体遗传或代谢应激的细胞表达都增加。在线粒体应激条件下 Ca^{2+} 依赖蛋白激酶 C 活化与组织蛋白酶 L 基因的表达有关。mtDNA 缺失导致细胞内糖酵解与糖异生途径相关酶表达增多，并激活 Ca^{2+} 依赖的 MAP 激酶（ERK1、ERK2）和 calcineurin；抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-X(L) 水平上升，而促凋亡蛋白 Bid 和 Bax 水平则下降[11,12]。

参考文献：

[1] Fliss M S, Usadel H, Caballero O L, *et al*. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids[J]. Science, 2000, 287(5460): 2017-2019.

[2] Wallace D C. Mitochondrial diseases in man and mouse[J]. Science, 1999, 283(5407): 1482-1488.

[3] Gupta S. Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis[J]. Life Sci, 2001, 69(25-26): 2957-2964.

[4] King M P, Attardi G. Isolation of human cell lines lacking mitochondrial DNA[J]. Methods Enzymol, 1996, 264: 304-313.

[5] Diaz F, Bayona Bafaluy M P, Rana M, *et al*. Human mitochondrial DNA with large deletions repopulates organelles faster than full-length genomes under relaxed copy number control[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(21): 4626-4633.

[6] Coller H A, Khrapko K, Bodyak N D, *et al*. High frequency of homoplasmic mitochondrial DNA mutations in human tumors can be explained without selection[J]. Nat Genet, 2001, 28(2): 147-150.

[7] Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, *et al*. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(5): 759-768.

[8] Holmuhamedov E, Lewis L, Bienengraeber M, *et al*. Suppression of human tumor cell proliferation through mitochondrial targeting[J]. FASEB J, 2002, 16(9): 1010-1016.

[9] Delsite R, Kachhap S, Anbazhagan R, *et al*. Nuclear genes involved in mitochondria-to-nucleus communication in breast cancer cells[J]. Mol Cancer, 2002, 1(1): 6.

[10] Amuthan G, Biswas G, Zhang S Y, *et al*. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes, tumor progression and cell invasion[J]. EMBO J, 2001, 20(8): 1910-1920.

[11] Amuthan G, Biswas G, Ananadatheerthavarada H K, *et al*. Mitochondrial stress-induced calcium signaling, phenotypic changes and invasive behavior in human lung carcinoma A549 cells[J]. Oncogene, 2002, 21(51): 7839-7849.

[12] Schiemann S, Schwirzke M, Brunner N, *et al*. Molecular analysis of two mammary carcinoma cell lines at the transcriptional level as a model system for progression of breast cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 1998, 16(2): 129-139.

（编辑　薛国文）

作者书写数字须知

根据《关于出版物上数字用法的规定》，本刊实行三位分节法（即从小数点算起，向左向右每 3 位分 1 节，节间留出一定空隙），废除千分撇分节法（如 2,431 改为 2 431）。但年份、页数、部队编号、仪表型号、标准号不用三位分节法。中文出现的数字，凡属计数数值，一律用阿拉伯数字表示。

本刊编辑部