



线粒体：电离辐射损伤的靶点*

田连琛 原雅艺 党旭红**

(中国辐射防护研究院, 太原 030006)

摘要 随着核能在医学、工业等领域的应用, 电离辐射损伤时有发生。电离辐射能够诱导蛋白质、DNA 等生物大分子损伤, 导致细胞凋亡、衰老、癌变等一系列变化。长久以来, 细胞核中的DNA通常被认为是电离辐射损伤靶点, 其损伤效应备受关注。然而, 电离辐射有直接效应和间接效应, 间接效应中的活性氧类(ROS)损伤学说认为, 电离辐射具有靶点不确定性, 除了损伤细胞核DNA外还会损伤细胞器。线粒体作为人体重要细胞器, 占据整个细胞容积的30%之多, 其中含有的酶与细胞ATP合成、有氧呼吸等生命活动息息相关。值得注意的是, 线粒体是除细胞核外人体唯一有DNA存在的细胞器, 并且缺乏组蛋白的保护, 相比于细胞核更容易受到损伤, 因此线粒体是除细胞核以外电离辐射损伤的重要靶点。本文综述了电离辐射对线粒体的损伤效应, 从而为辐射防护提供新思路。

关键词 电离辐射, 线粒体, 氧化应激, 辐射防护

中图分类号 Q691.5

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0394

CSTR: 32369.14.pibb.20240394

近年来, 随着核能的发展, 电离辐射损伤时有发生。目前关于治疗电离辐射损伤的有效方法依然不多, 现有药物存在疗效一般、成本过高等问题^[1]。同时, 电离辐射损伤靶点的缺乏使得治疗药物的研发受到阻碍。因此, 确定电离辐射损伤靶点具有重要意义。通常认为电离辐射损伤的靶点是细胞核中的DNA, 然而辐射诱导的旁观者效应表明, 其他细胞器也会受到电离辐射损伤^[2]。线粒体是除细胞核外唯一具有DNA的细胞器, 且线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)能够受到电离辐射的直接损伤^[3-4]。除了直接损伤外, 持续高水平的氧化应激也是电离辐射对人体损伤的生物效应^[5], 而线粒体是电离辐射损伤后活性氧类(reactive oxygen species, ROS)产生的主要场所, 推测线粒体在电离辐射间接损伤效应中发挥重要作用。因此, 推测线粒体可能是电离辐射损伤的重要靶点。本文研究了电离辐射对线粒体的损伤效应(图1), 有利于今后更好地治疗放射性损伤。

1 电离辐射对mtDNA的影响

与哺乳动物细胞中的一些细胞器不同, 线粒体

中具有少量超螺旋双链DNA^[6], 称为mtDNA, 它编码了线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)不同复合物的13个核心亚单位^[7]以及线粒体呼吸的一系列关键蛋白质, 因此, mtDNA受到损伤会导致线粒体功能失调, 并可能诱发多种疾病。

1.1 mtDNA容易受到电离辐射损伤

mtDNA比细胞核DNA具有更多的共价修饰, 并且由于mtDNA缺乏内含子和组蛋白的保护^[3-4], 当细胞受到电离辐射时, 其比细胞核DNA更容易受到损伤。Das等^[8]将人真皮成纤维细胞暴露于X射线(0.25~10 Gy)中, 1 h后检测结果显示, mtDNA和细胞核DNA均呈现出剂量依赖性损伤, 而mtDNA损伤程度比细胞核DNA严重。Yoshida等^[9]用 γ 射线(5 Gy)照射大鼠胸主动脉平滑肌细胞(A7r5), 结果显示, mtDNA中损伤标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine,

* 国家自然科学基金(U216720073)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0351-2202260, E-mail: dangxuhong005@163.com

收稿日期: 2024-09-08, 接受日期: 2024-11-08

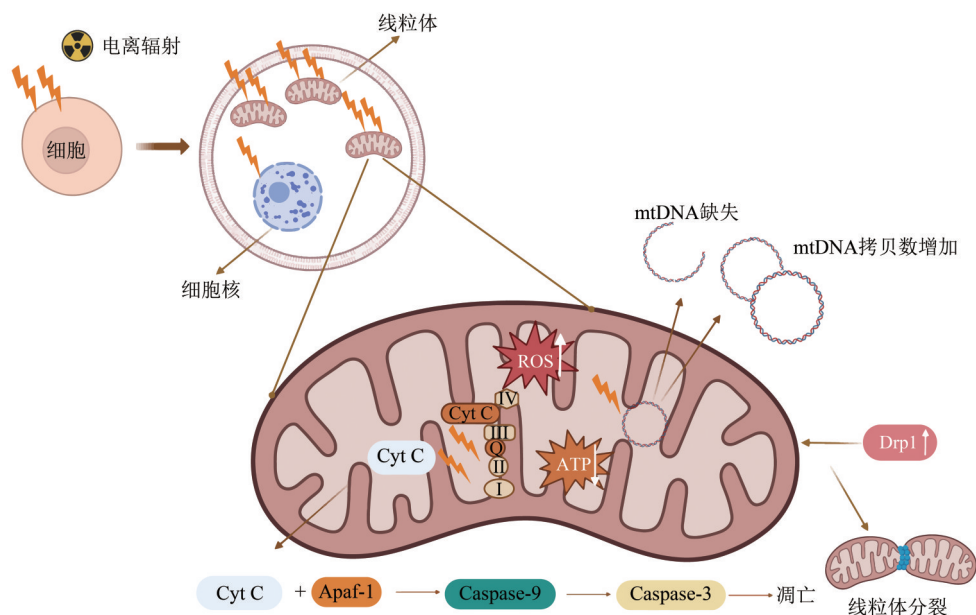


Fig. 1 Schematic diagram of mitochondria damaged by ionizing radiation

图1 电离辐射损伤线粒体示意图

受到电离辐射暴露后, 线粒体DNA比细胞核损伤更为严重, 主要包括线粒体DNA缺失及线粒体DNA拷贝数增加等。电离辐射能够对线粒体功能造成影响, 诱导线粒体氧化应激, 损伤线粒体电子传递链, 减少线粒体ATP的合成, 并可激活线粒体介导的Caspase途径促使细胞凋亡。此外, 电离辐射可以增加线粒体分裂蛋白Drp1表达水平, 促进线粒体裂变, 影响线粒体结构。mtDNA: 线粒体DNA。ROS: 活性氧类。I~IV: 线粒体电子传递链复合物I~IV。Q: 辅酶Q (coenzyme Q, CoQ)。Cyt C: 细胞色素C (cytochrome C)。ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸。Apaf-1: 凋亡蛋白酶激活因子1 (apoptotic protease-activating factor-1)。Caspase-9/3: 胱天蛋白酶9/3。Drp1: 动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1)。

8-OHdG) 水平在辐照后 18 h 内没有显著变化, 但在辐照后 24 h 或更长的时间后显著增加。相比之下, 在辐照后 72 h 内, 细胞核 DNA 中的 8-OHdG 水平没有明显变化。mtDNA 在电离辐射刺激下不仅损伤比细胞核 DNA 更为严重, 其修复能力也比细胞核 DNA 弱。May 等^[10] 用 γ 射线 (560 Gy) 直接照射人结直肠腺癌细胞 (COLO320 HSR), 结果显示, 与细胞核 DNA 相比, 2 h 后 mtDNA 中具有更高水平的双链断裂。此外, 在 2 h 研究期间, 细胞核 DNA 的损伤修复量大约为 80%, 而 mtDNA 损伤修复量只有大约 25%。mtDNA 在细胞中占有非常小的比例, 但几乎所有 mtDNA 都编码相关的蛋白质。相比之下, 细胞核 DNA 在细胞中占据很大比例, 但其中编码基因很少。因此当 mtDNA 受到损伤时, 生物效应更加容易凸显出来^[11]。

1.2 电离辐射诱导mtDNA缺失

mtDNA 受到外部刺激后会导致双链断裂, 使其发生 8 470~13 446 bp 的缺失, 这个 mtDNA 缺失区域被称为 Δ mtDNA4977 删除, 又称常见缺失,

可诱导多种疾病发生^[12]。目前研究表明, 电离辐射可诱导 mtDNA 缺失。Borghini 等^[13] 对受到电离辐射暴露的实验室工作人员进行评估, 其中暴露组为 147 人, 未暴露组 74 人。结果显示, 与未暴露组相比, 暴露组工作人员 Δ mtDNA4977 缺失水平升高。在细胞实验中, Schilling-Tóth 等^[14] 用不同剂量的 γ 射线 (0.1、0.5、2、10 Gy) 照射人成纤维细胞系。结果显示, 照射 72 h 后 mtDNA 常见缺失水平升高。mtDNA 缺失水平可能与电离辐射的剂量有关。Antipova 等^[15] 对雄性 BALB/c 小鼠进行 X 射线 (2 Gy 和 5 Gy) 全身照射, 4 个月后处死, 取脾脏和脑进行实验。结果显示, 5 Gy 辐照组小鼠脾脏和脾组织中 mtDNA 缺失水平高于 2 Gy 辐照组小鼠以及对照小鼠。mtDNA 缺失能够导致与有氧呼吸相关的蛋白质合成受阻, 最终影响细胞能量代谢。

1.3 电离辐射诱导mtDNA拷贝数改变

mtDNA 拷贝数的异常变化与线粒体功能损伤密切相关。mtDNA 拷贝数的下降可引起线粒体呼

吸链缺陷,进而导致线粒体功能障碍,mtDNA拷贝数的增加通常是线粒体功能受损后代偿性复制所导致的。目前研究认为,mtDNA拷贝数变化是电离辐射诱导线粒体损伤的标志^[16]。Maremonti等^[16]将N2野生型秀丽隐杆线虫暴露于 γ 射线中,利用微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)技术进行检测。结果显示,暴露于较高剂量 γ 射线(≥ 24 Gy) 72 h的N2野生型秀丽隐杆线虫mtDNA拷贝数增加。Malakhova等^[17]将雄性BALB/c小鼠暴露于 γ 射线(3 Gy)中。结果显示,与空白组相比,暴露组辐照24~96 h,脑和脾脏组织mtDNA拷贝数增加。在细胞层面上,Zhou等^[18]将人乳腺癌细胞系(MCF-7)暴露于不同剂量X射线中4~72 h。结果显示,0.5、2和4 Gy辐照后的细胞mtDNA拷贝数在72 h内均略有增加,且在72 h时间点上增加较为明显。由此证明,电离辐射能够引起mtDNA拷贝数增加,并可能与检测的时间点、辐射剂量有关。mtDNA拷贝数的维持对线粒体功能的正常行使十分重要。电离辐射损伤诱导mtDNA拷贝数增加是一种补偿机制或线粒体的适应性反应,以维持辐照后细胞的功能。

2 电离辐射对线粒体功能的影响

2.1 电离辐射诱导线粒体氧化应激

氧化应激是体内氧化与抗氧化系统失衡的一种表现。其中氧化产物主要包括ROS和丙二醛(malondialdehyde, MDA)等,抗氧化产物主要包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等。目前研究表明,电离辐射可以影响线粒体抗氧化系统,从而导致氧化应激。Dawoud等^[19]对小鼠进行 γ 射线(10 Gy)全身照射,辐射7 d后处死,并对小鼠肠组织进行研究。结果表明,与空白组相比,辐射暴露组线粒体总抗氧化能力和GPx水平下降。Ibrahim等^[20]对大鼠进行 γ 射线(5 Gy)全身照射,7 d后处死,并取大鼠睾丸进行分析。结果显示, γ 射线能够诱导大鼠睾丸线粒体GPx、GSH和SOD水平下降,线粒体发生氧化应激。线粒体是生成ROS的重要部位,电离辐射可以诱导线粒体ROS水平升高,导致氧化应激。Meng等^[21]将人成纤维细胞(48BR)暴露于 γ 射线(总剂量3 Gy)中,孵育0.5 h后进行检测。结果显示,48BR细胞

线粒体ROS水平升高,产生氧化应激。Indo等^[22]将人肝癌细胞系(HLE)暴露于X射线(18.8 Gy)中,共聚焦显微镜观察结果显示,HLE细胞线粒体ROS水平升高,并在2 h达到顶峰。线粒体氧化应激可能会对有氧呼吸链的蛋白质造成一定的损伤,从而降低氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)的效率,对细胞产生抑制甚至造成细胞凋亡。

电离辐射可以通过激活线粒体介导的Caspase途径促使细胞凋亡。细胞凋亡与多种凋亡因子有关,如细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)和属于半胱氨酸蛋白酶的Caspase家族等。Caspase家族作为细胞凋亡的核心,分为启动者Caspase(Caspase-9)和执行者Caspase(Caspase-3)^[23]。过量的ROS引起线粒体肿胀、破裂,释放Cyt C到基质中,释放到细胞质中的Cyt C可以与凋亡蛋白酶激活因子1(apoptosis protease-activating factor-1, Apaf-1)结合,形成复合物,进而激活Caspase-9。激活的Caspase-9可进一步激活Caspase-3,最终诱导细胞凋亡^[24]。

2.2 电离辐射损伤线粒体ETC

哺乳动物线粒体ETC是一系列电子载体按对电子亲和力逐渐升高的顺序组成的电子传递系统,同时也是ROS生成的关键环节。线粒体ETC主要由4种酶复合物(复合物I、II、III、IV)和2种可移动电子载体(辅酶Q和Cyt C)构成^[25-26]。线粒体ETC参与多种生物学过程,其损伤可导致细胞功能障碍。在细胞层面上,Lafargue等^[27]用X射线(15 Gy)照射人肺微管内皮细胞(HMVEC-L),7 d后线粒体ETC复合物II活性降低。在动物实验中,Abdel-Magied等^[28]将成年雄性Wistar白化大鼠全身暴露于单次 γ 射线(7 Gy)中,7 d后取大鼠脑组织进行实验。结果显示,大鼠脑组织线粒体ETC复合物I、II、III、IV活性与空白组相比均有所下降。Mahmoud等^[29]利用单次 γ 射线(6 Gy)照射雄性Wister Albino大鼠,实验结束后处死。结果显示,与对照组相比,辐射暴露组大鼠肝脏和肾脏线粒体ETC复合物I活性降低。综上所述,电离辐射能够抑制线粒体ETC复合物活性,导致线粒体ETC功能障碍。线粒体ETC功能障碍可以诱导细胞内ROS急剧增加。当ROS水平超过机体生理阈值时,会加重线粒体损伤,最终抑制细胞抗氧化能力,导致恶性循环^[30]。

2.3 电离辐射减少线粒体ATP合成

线粒体被称为“细胞的发电站”,其可以通过OXPHOS过程产生ATP^[31]。目前研究表明,电离辐射能够影响线粒体ATP的合成,并可能与检测的时间点有关。Xie等^[32]将人宫颈癌细胞(HeLa)暴露于 γ 射线(8 Gy)中0、4、8、12、24、48和72 h。结果显示,72 h后,线粒体表现出能量代谢损伤,ATP产生减少,线粒体ATP水平下降。Yang等^[33]将人真皮成纤维细胞暴露于X射线(5 Gy)中,并分别在24、48、72 h进行检测。结果显示,线粒体ATP的合成随着时间的增加逐渐减少。Zhou等^[34]将大鼠下颌腺腺泡细胞(SMG-C6)暴露于X射线(15 Gy)中,48 h后进行检测。结果显示,与对照组相比,辐射暴露组细胞线粒体ATP合成减少33%。ATP合成减少会导致细胞获得能量不足,影响细胞代谢和生长,并可能引起多种疾病的发生。

3 电离辐射对线粒体结构的影响

线粒体的真实结构是一个网状网络(包括线粒体的分支、网状结构以及真核细胞内单独存在的点状线粒体),不断经历融合和裂变,其结构各不相同,包括管状、球状和细丝状等^[35]。线粒体作为高度动态的细胞器,其融合裂变的平衡维持着结构的稳定^[36]。

线粒体融合是指两个或多个线粒体合并为一个,有利于线粒体内容物的混合,保持线粒体的完整性,并且允许基因产物在线粒体之间转移,以实现最佳功能^[37]。线粒体融合依靠多种蛋白质参与,主要包括线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)、线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)、视神经萎缩蛋白1(optic atrophy protein 1, Opa1)等。线粒体融合在多种蛋白质介导下,按一定顺序融合线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)和线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)。哺乳动物中IMM融合主要由Opa1驱动^[38]。Opa1作为IMM中发现的动力蛋白样蛋白,在线粒体融合过程中必不可少,它允许在融合的线条粒体之间共享物质,包括mtDNA、脂质、蛋白质等^[39]。哺乳动物OMM融合主要依靠Mfn1和Mfn2^[38]。在哺乳动物细胞中,Mfn1/2广泛表达于OMM上,Mfn1和Mfn2能够相互作用发生顺式二聚化,形成Mfn1/Mfn2同源二聚体或Mfn1-Mfn2异源二聚体,进而促进相邻线粒体OMM发生反式栓

连^[40-41]。之后,Mfn蛋白GTP酶结构域可水解GTP,引起膜构象改变,进而发生线粒体OMM融合。

线粒体裂变是指单个线粒体分裂成两个或更多较小的线粒体,允许线粒体重新分配,在细胞增殖和修复中起着关键作用^[42]。线粒体裂变依靠多种蛋白质参与,包括线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白1(fission protein 1, Fis1)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)等^[43]。Drp1是线粒体裂变的主要调控蛋白^[41],主要分布在细胞质中。当线粒体分裂信号激活后,Drp1从细胞质招募到OMM中,与OMM上的Fis1、Mff、线粒体Drp1受体Mid49和Mid51结合形成分裂位点,随后,Drp1寡聚化导致线粒体断裂^[44]。线粒体的融合裂变同时进行(图2),其融合裂变蛋白表达平衡有利于维持线粒体正常结构,保证线粒体正常功能^[45-46]。

目前研究表明,电离辐射能够破坏线粒体融合裂变蛋白表达的平衡,影响线粒体结构。Xie等^[32]将人宫颈癌细胞(HeLa)暴露于 γ 射线(4Gy和8 Gy)中72 h,检测线粒体分裂蛋白Drp1及线粒体融合蛋白Mfn1、Mfn2表达水平,观察线粒体形态。结果显示,Drp1表达水平升高,Mfn2表达水平降低,并呈现出剂量依赖性,Mfn1表达几乎不变。同时,线粒体结构发生变化,其特征是碎片化加剧和分支长度减少。而在使用特异性siRNA敲低Drp1基因后,有效地减少了线粒体的断裂。因此, γ 射线的暴露破坏了线粒融合裂变蛋白的表达平衡,促进了线粒体结构分裂。Das等^[8]将人真皮成纤维细胞暴露于X射线(5 Gy)中,利用MitoTracker® Red CMXRos红色探针观察线粒体形状,并对线粒体分裂蛋白Drp1进行免疫印迹分析。结果显示,暴露组细胞Drp1表达水平在照射后24、48、72 h均有所升高,并在48 h达到顶峰。同时,在24、48、72 h处点状线粒体增多,表明X射线的暴露增加了线粒体分裂蛋白Drp1的表达,促进了线粒体分裂。Yamamori等^[47]用X射线(10 Gy)照射永生化小鼠胚胎成纤维细胞,分析线粒体分裂蛋白Drp1表达情况,观察线粒体形状。结果显示,照射后Drp1表达水平上升,8~12 h达到峰值,之后开始下降。线粒体碎片化增加,融合(高度连接+管状)线粒体减少,而在照射来自Drp1缺陷小鼠永生化胚胎成纤维细胞(10 Gy, 12 h)后结果

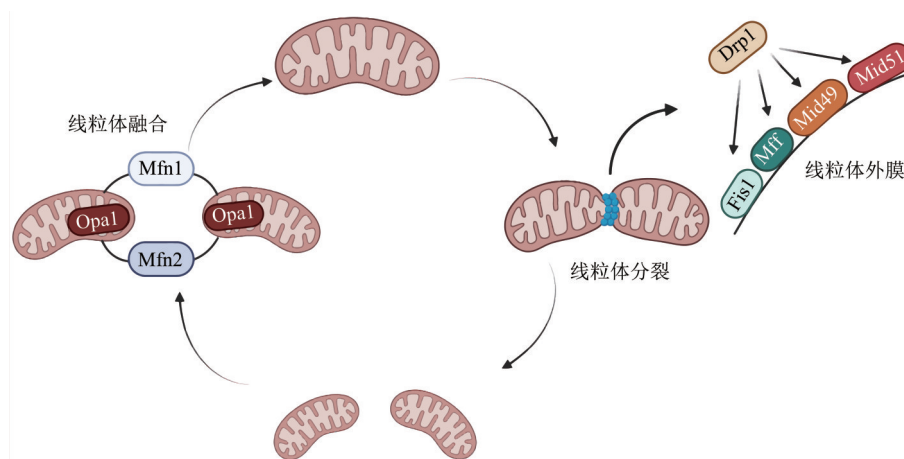


Fig. 2 Schematic diagram of mitochondrial fusion and fission

图2 线粒体融合分裂示意图

线粒体融合分裂动态平衡。线粒体融合包括线粒体IMM融合和OMM融合，线粒体IMM融合主要由Opa1驱动，线粒体OMM融合主要依靠Mfn1/2驱动。线粒体裂变主要依靠Drp1介导，当线粒体分裂信号激活后，Drp1从细胞质招募到OMM中，与OMM上的Fis1、Mff、线粒体Drp1受体Mid49和Mid51结合形成分裂位点，最终引起线粒体裂变。Mfn1：线粒体融合蛋白1（mitofusin 1, Mfn1）。Mfn2：线粒体融合蛋白2（mitofusin 2, Mfn2）。Opa1：视神经萎缩蛋白1（optic atrophy protein 1, Opa1）。Drp1：动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1, Drp1）。Fis1：分裂蛋白1（fission protein 1, Fis1）。Mff：线粒体分裂因子（mitochondrial fission factor, Mff）。Mid49/51：动力相关蛋白1受体。

显示，线粒体分裂不明显。由此说明，电离辐射能够增加线粒体分裂蛋白Drp1的表达水平，从而破坏线粒体融合裂变蛋白表达的平衡，促进线粒体结构的分裂。线粒体的过度裂变能够扰乱细胞内稳态，诱导细胞凋亡，并与多种疾病的发生密切相关，如神经退行性疾病、心血管疾病等。

4 结语和展望

综上所述，线粒体作为细胞内主要的能量生产和代谢调控中心，其损伤是电离辐射生物学效应的重要组成部分。电离辐射能够损伤mtDNA，导致线粒体功能异常，影响能量生成，并可能引起多种疾病，如神经退行性疾病或心血管疾病等。同时，电离辐射能够诱导线粒体氧化应激，引起蛋白质和脂质的氧化损伤，促进细胞凋亡和坏死。持续的氧化应激能够加剧多种疾病的发展，如动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝等，并与衰老密切相关。

在电离辐射刺激下，线粒体比细胞核更容易成为辐射损伤靶点。mtDNA由于缺乏内含子和组蛋白的保护而容易受到电离辐射直接损伤，例如mtDNA缺失，并且比细胞核受到的损伤更为严重且难以修复。然而，线粒体能够通过增加其DNA的拷贝数目间接地弥补DNA的数量，维持线粒体

DNA的正常功能。

线粒体受到电离辐射刺激后处于氧化应激的状态，并可能引起细胞核损伤。mtDNA受损后，与有氧呼吸相关的蛋白质活性降低，氧化呼吸受到抑制。同时，线粒体产生大量ROS，进一步加剧氧化应激。这些氧化应激信号还会传递给周围的线粒体，导致连锁性损伤反应。最终激活线粒体与细胞核之间的信号通路，使细胞核也进入氧化应激状态。而持续升高的自由基水平能够对线粒体和细胞核DNA造成进一步损害^[11]。此外，电离辐射能够影响线粒体ETC复合物活性，诱导细胞内ROS急剧增加，进一步加剧氧化应激。电离辐射还能影响线粒体ATP的合成，最终导致细胞能量代谢障碍。

线粒体作为动态细胞器，不断经历融合和裂变，其融合裂变的平衡维持着结构的稳定。在受到电离辐射刺激后，线粒体融合蛋白Mfn2表达水平降低，线粒体分裂蛋白Drp1表达水平升高，促进线粒体过度裂变，导致其碎片化加剧。线粒体过度分裂可能诱发多种不良后果，包括细胞能量代谢障碍、细胞凋亡增加等，甚至导致疾病的发生。

虽然关于线粒体作为电离辐射损伤靶点的研究取得了进展，但仍存在一些不足之处和挑战。目前的研究主要集中在电离辐射对线粒体的损伤效应，

然而, 对于这些损伤效应背后的分子机制, 包括电离辐射如何具体影响 mtDNA、线粒体蛋白质等方面的理解仍然有限。缺乏对这些细节的全面认识, 阻碍了对线粒体损伤的深层次解析。未来研究还需进一步揭示电离辐射对线粒体的具体损伤机制, 探索其在不同细胞类型中的差异性反应, 以此开发更有针对性的防护手段, 如抗氧化剂和线粒体保护剂等, 有助于减轻或修复电离辐射对线粒体的损伤, 以提高细胞的存活率和功能恢复。

参 考 文 献

- [1] Rios C, Jourdain J R, DiCarlo A L. Cellular therapies for treatment of radiation injury after a mass casualty incident. *Radiat Res*, 2017, **188**(2): 242-245
- [2] Jalal N, Haq S, Anwar N, *et al.* Radiation induced bystander effect and DNA damage. *J Cancer Res Ther*, 2014, **10**(4): 819-833
- [3] Bowman A, Birch-Machin M A. Mitochondrial DNA as a sensitive biomarker of UV-induced cellular damage in human skin. *Methods Mol Biol*, 2021, **2277**: 345-356
- [4] Goodwin C, Wotherspoon A, Gahan M E, *et al.* Degradation of nuclear and mitochondrial DNA after γ -irradiation and its effect on forensic genotyping. *Forensic Sci Med Pathol*, 2020, **16**(3): 395-405
- [5] Nuszkievicz J, Woźniak A, Szewczyk-Golec K. Ionizing radiation as a source of oxidative stress-the protective role of melatonin and vitamin D. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(16): 5804
- [6] Behl T, Makkar R, Anwer M K, *et al.* Mitochondrial dysfunction: a cellular and molecular hub in pathology of metabolic diseases and infection. *J Clin Med*, 2023, **12**(8): 2882
- [7] Rossmann M P, Dubois S M, Agarwal S, *et al.* Mitochondrial function in development and disease. *Dis Model Mech*, 2021, **14**(6): dmm048912
- [8] Das S, Joshi M B, Parashiva G K, *et al.* Stimulation of cytoprotective autophagy and components of mitochondrial biogenesis/proteostasis in response to ionizing radiation as a credible pro-survival strategy. *Free Radic Biol Med*, 2020, **152**: 715-727
- [9] 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*, 2012, **46**(2): 147-153
- [10] May A, Bohr V A. Gene-specific repair of gamma-ray-induced DNA strand breaks in colon cancer cells: no coupling to transcription and no removal from the mitochondrial genome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **269**(2): 433-437
- [11] Kam W W Y, Banati R B. Effects of ionizing radiation on mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 2013, **65**: 607-619
- [12] Yusoff A A M, Abdullah W S W, Khair S Z N M, *et al.* A comprehensive overview of mitochondrial DNA 4977-bp deletion in cancer studies. *Oncol Rev*, 2019, **13**(1): 409
- [13] Borghini A, Vecoli C, Piccaluga E, *et al.* Increased mitochondrial DNA4977-bp deletion in catheterization laboratory workers with long-term low-dose exposure to ionizing radiation. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, **26**(9): 976-984
- [14] Schilling-Tóth B, Sándor N, Kis E, *et al.* Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular effects of low dose ionizing radiation. *Mutat Res*, 2011, **716**(1/2): 33-39
- [15] Antipova V N, Lomaeva M G, Zyrina N V. Mitochondrial DNA deletions in tissues of mice after ionizing radiation exposure. *Int J Radiat Biol*, 2018, **94**(3): 282-288
- [16] Maremonti E, Brede D A, Olsen A K, *et al.* Ionizing radiation, genotoxic stress, and mitochondrial DNA copy-number variation in *Caenorhabditis elegans*: droplet digital PCR analysis. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2020, **858/859/860**: 503277
- [17] Malakhova L, Bezlepkin V G, Antipova V, *et al.* The increase in mitochondrial DNA copy number in the tissues of gamma-irradiated mice. *Cell Mol Biol Lett*, 2005, **10**(4): 721-732
- [18] Zhou X, Li N, Wang Y, *et al.* Effects of X-irradiation on mitochondrial DNA damage and its supercoiling formation change. *Mitochondrion*, 2011, **11**(6): 886-892
- [19] Dawoud M, Attallah K M, Ibrahim I T, *et al.* MitoQ and its hyaluronic acid-based nanopreparation mitigating gamma radiation-induced intestinal injury in mice: alleviation of oxidative stress and apoptosis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, **397**(7): 5193-5205
- [20] Ibrahim A A, Karam H M, Shaaban E A, *et al.* MitoQ ameliorates testicular damage induced by gamma irradiation in rats: modulation of mitochondrial apoptosis and steroidogenesis. *Life Sci*, 2019, **232**: 116655
- [21] Meng Q, Zaharieva E K, Sasatani M, *et al.* Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation. *Redox Rep*, 2021, **26**(1): 160-169
- [22] Indo H P, Inanami O, Koumura T, *et al.* Roles of mitochondria-generated reactive oxygen species on X-ray-induced apoptosis in a human hepatocellular carcinoma cell line, HLE. *Free Radic Res*, 2012, **46**(8): 1029-1043
- [23] Liu F, Du K J, Fang Z, *et al.* Chemical and biological insights into uranium-induced apoptosis of rat hepatic cell line. *Radiat Environ Biophys*, 2015, **54**(2): 207-216
- [24] Jiang G, Jiang T, Chen J, *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in diabetic wound. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, **37**(7): e23407
- [25] Weiland D, Brachvogel B, Hornig-Do H T, *et al.* Imbalance of mitochondrial respiratory chain complexes in the epidermis induces severe skin inflammation. *J Investig Dermatol*, 2018, **138**(1): 132-140
- [26] Sander L E, Garaude J. The mitochondrial respiratory chain: a metabolic rheostat of innate immune cell-mediated antibacterial responses. *Mitochondrion*, 2018, **41**: 28-36
- [27] Lafargue A, Degorre C, Corre I, *et al.* Ionizing radiation induces long-term senescence in endothelial cells through mitochondrial

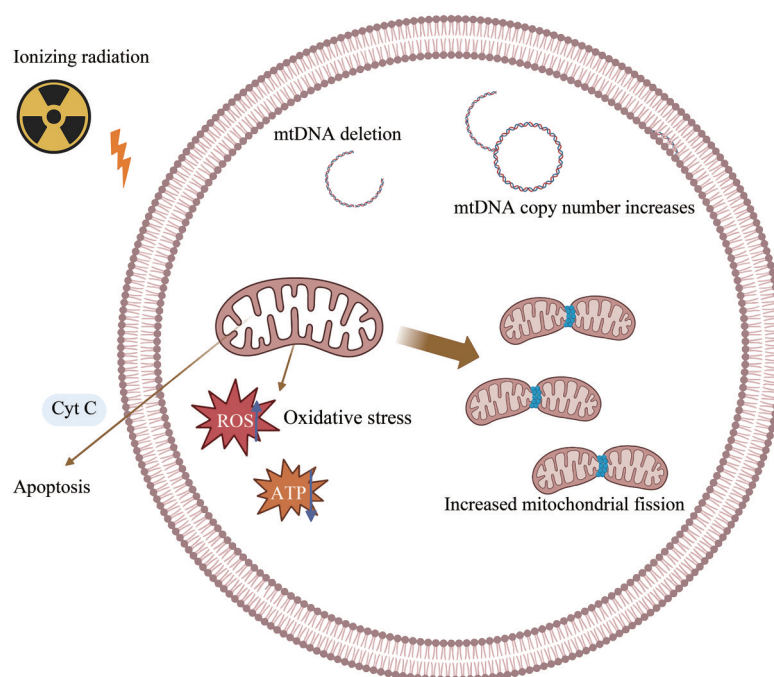
- respiratory complex II dysfunction and superoxide generation. *Free Radic Biol Med*, 2017, **108**: 750-759
- [28] Abdel-Magied N, Abdel-Aziz N, Shedid S M, *et al.* Modulating effect of tiron on the capability of mitochondrial oxidative phosphorylation in the brain of rats exposed to radiation or manganese toxicity. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, **26**(12): 12550-12562
- [29] Mahmoud Moustafa E, Rashed E R, Rashed R R, *et al.* Piccattanol promotes hepatic and renal AMPK/SIRT1/PGC-1 α mitochondrial pathway in rats exposed to reserpine or gamma-radiation. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, **35**: 20587384211016194
- [30] Stefanatos R, Sanz A. The role of mitochondrial ROS in the aging brain. *FEBS Lett*, 2018, **592**(5): 743-758
- [31] Walker B R, Moraes C T. Nuclear-mitochondrial interactions. *Biomolecules*, 2022, **12**(3): 427
- [32] Xie Y, Liu X, Xie D, *et al.* Voltage-dependent anion channel 1 mediates mitochondrial fission and glucose metabolic reprogramming in response to ionizing radiation. *Sci Total Environ*, 2024, **946**: 174246
- [33] Yang P, Luo X, Li J, *et al.* Ionizing radiation upregulates glutamine metabolism and induces cell death *via* accumulation of reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 5826932
- [34] Zhou X R, Wang X Y, Sun Y M, *et al.* Glycyrrhizin protects submandibular gland against radiation damage by enhancing antioxidant defense and preserving mitochondrial homeostasis. *Antioxid Redox Signal*, 2024, **41**(10/11/12): 723-743
- [35] Khalimonchuk O, Becker D F. Molecular determinants of mitochondrial shape and function and their role in glaucoma. *Antioxid Redox Signal*, 2023, **38**(13/14/15): 896-919
- [36] Ashraf R, Kumar S. Mfn2-mediated mitochondrial fusion promotes autophagy and suppresses ovarian cancer progression by reducing ROS through AMPK/mTOR/ERK signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2022, **79**(11): 573
- [37] Adebayo M, Singh S, Singh A P, *et al.* Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J*, 2021, **35**(6): e21620
- [38] Gao S, Hu J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out. *Trends Cell Biol*, 2021, **31**(1): 62-74
- [39] Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics. *Mol Cell*, 2023, **83**(6): 857-876
- [40] Cao Y L, Meng S, Chen Y, *et al.* MFN1 structures reveal nucleotide-triggered dimerization critical for mitochondrial fusion. *Nature*, 2017, **542**(7641): 372-376
- [41] El-Hattab A W, Suleiman J, Almannai M, *et al.* Mitochondrial dynamics: biological roles, molecular machinery, and related diseases. *Mol Genet Metab*, 2018, **125**(4): 315-321
- [42] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*, 2020, **15**: 235-259
- [43] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 333
- [44] Zacharioudakis E, Gavathiotis E. Mitochondrial dynamics proteins as emerging drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, **44**(2): 112-127
- [45] Lewis S C, Uchiyama L F, Nunnari J. ER-mitochondria contacts couple mtDNA synthesis with mitochondrial division in human cells. *Science*, 2016, **353**(6296): aaf5549
- [46] Silva Ramos E, Motori E, Brüser C, *et al.* Mitochondrial fusion is required for regulation of mitochondrial DNA replication. *PLoS Genet*, 2019, **15**(6): e1008085
- [47] Yamamori T, Ike S, Bo T, *et al.* Inhibition of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein 1 (Drp1) impairs mitochondrial fission and mitotic catastrophe after x-irradiation. *Mol Biol Cell*, 2015, **26**(25): 4607-4617

Mitochondria: The Target of Ionizing Radiation Damage*

TIAN Lian-Chen, YUAN Ya-Yi, DANG Xu-Hong**

(China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China)

Graphical abstract



Abstract In recent years, due to the development of radiotherapy technology and nuclear energy, people have paid more and more attention to the various effects of ionizing radiation on organisms. Ionizing radiation can induce protein, DNA and other biological macromolecules to damage, resulting in apoptosis, senescence, cancer and a series of changes. For a long time, it has been believed that the main target of ionizing radiation damage is DNA in the nucleus. However, it has been reported in recent years that ionizing radiation has both direct and indirect effects, and the theory of ROS damage in the indirect effects believes that ionizing radiation has target uncertainty, so it is not comprehensive enough to evaluate only the DNA damage in the nucleus. It has been reported that ionizing radiation can cause damage to organelles as well as damage to cells. Mitochondria are important damaged organelles because mitochondria occupy as much as 30% of the entire cell volume in the cytoplasm, which contains DNA and related enzymes that are closely related to cellular ATP synthesis, aerobic respiration and other life activities. What is more noteworthy is that mitochondria are the only organelles in which

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (U216720073).

** Corresponding author.

Tel: 86-351-2202260, E-mail: dangxuhong005@163.com

Received: September 8, 2024 Accepted: November 8, 2024

DNA exists in the human body, which makes researchers pay attention to various damage to mitochondrial DNA caused by ionizing radiation (such as double-strand breaks, base mismatching, and fragment loss). Although these damages also occur in the nucleus, mitochondrial DNA is more severely damaged than nuclear DNA due to its lack of histone protection, so mitochondria are important targets of ionizing radiation damage in addition to the nucleus. Mitochondrial DNA is not protected by histones and has little repair ability. When exposed to ionizing radiation, common deletions occur at an increased frequency and are passed on to offspring. For large-scale mitochondrial DNA damage, mitochondria indirectly compensate for the amount of damaged DNA by increasing the number of DNA copies and maintaining the normal function of mitochondrial DNA. Mitochondria are in a state of oxidative stress after exposure to ionizing radiation, and this oxidative stress will promote the change in mitochondrial function. When mitochondria are damaged, the activity of proteins related to aerobic respiration decreases, and oxidative respiration is inhibited to a certain extent. At the same time, a large amount of active superoxide anions are continuously produced to stimulate mitochondrial oxidative stress, and the signal of such damage is transmitted to the surrounding mitochondria, resulting in a cascade of damage reaction, which further activates the signalling pathway between mitochondria and nucleus. The cell nucleus is also in a state of oxidative stress, and finally, the level of free radicals is high, causing secondary damage to the genetic material DNA of mitochondria and nucleus. In this paper, the damage effects of ionizing radiation on mitochondria are reviewed, to provide a new idea for radiation protection.

Key words ionizing radiation, mitochondria, oxidative stress, radiation protection

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0394

CSTR: 32369.14.pibb.20240394