

SDHA 与肿瘤细胞代谢*

葛延山^{1,2)} 周艳宏^{1,2)**}

¹⁾中南大学湘雅医院卫生部重点实验室, 长沙 410008; ²⁾中南大学基础医学院, 长沙 410008)

摘要 细胞之间的营养竞争可以影响细胞的生长、生存和功能, 不同的细胞对营养摄取条件不同, 能量代谢表型各有差异, 因此, 细胞的状态与能量代谢是密切相关的. 琥珀酸脱氢酶(SDH)位于线粒体内膜, 是三羧酸循环的本质. SDH 基因的突变与多种肿瘤有关. 线粒体琥珀酸脱氢酶复合体是由多个亚基构成, 包括 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD. 其中 SDHA 扮演着重要的角色, SDHA 突变可以引起 SDH 肿瘤组织中的酶活性丢失. 免疫组织化学和转录组分析表明, SDHA 突变会引起假性缺氧, 导致血管生成增加, 及其他 SDHx 基因突变. 线粒体琥珀酸脱氢酶复合体亚单位 A(SDHA)同时为线粒体电子传递链提供电子. SDHA 的异常表达在肿瘤发生的过程中起到关键作用. 本文从 SDHA 影响肿瘤细胞中能量代谢出发, 对 SDHA 进行综述.

关键词 SDHA, 代谢, 糖酵解, 三羧酸循环, 信号通路, 代谢重编程

学科分类号 Q734.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0363

生物化学家瓦勃格在 20 世纪 20 年代发现不管氧气是否存在的条件下, 肿瘤组织消耗葡萄糖产生大量乳酸. 肿瘤细胞与正常细胞的这种代谢方式的差异称为“瓦勃格效应”(Warburg effect). 肿瘤组织的代谢调节与多数正常组织不同. 在常氧条件下, 肿瘤细胞通过糖酵解代谢葡萄糖生成大量乳酸, 这种代谢方式与正常细胞相比, 使得肿瘤细胞产生更多内源性的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS). ROS 释放到细胞质中可能引发复杂的细胞信号反应. ROS 介导的自噬决定了肿瘤干细胞的命运, 肿瘤细胞中内源性 ROS 适量增加对促进细胞永生、转化、增殖、有丝分裂、存活发挥了关键性作用, 然而肿瘤细胞中高剂量的 ROS 会起到杀伤肿瘤细胞作用^[1]. 琥珀酸脱氢酶复合体亚单位 A(SDHA)基因突变和其他 SDHx 基因不仅会影响氧化磷酸化, 而且会引发一连串分子事件^[2]. 越来越多的证据表明, 细胞癌变过程的代谢模式发生了显著变化, 涉及到糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化、氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核酸代谢等诸多方面, 研究人员将这一现象定位为肿瘤细胞的代谢重编程(metabolic reprogramming). 比如 KRAS 改变代谢信号通路促进肿瘤进程^[3], SDHA 是一个抑癌

基因可以引起副神经节瘤, SDHA 的突变可以影响 ROS, 进而对肿瘤细胞代谢产生重要影响. 2004 年, 人类基因组计划的完成, 提供了一张以序列为基础的基因组图谱 HapMap. HapMap 描绘了人类正常基因组的结构变异, 使我们能对基因突变进行分类. 但是很多问题依然存在. 譬如, 基因组不稳定性在常见的散发性肿瘤癌变过程中是否发挥核心作用? 肿瘤代谢过程中, 基因不稳定性何时发生, 以及某一特定癌症类型代谢的作用机制是什么?

1 SDHA 的结构

SDHA 是组成异源四聚体琥珀酸脱氢酶的亚基, 位于线粒体内膜上, 参与三羧酸循环和线粒体呼吸链的电子传递, 在细胞能量代谢过程中发挥重要作用. 琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)缺乏的胃肠道间质瘤不仅发生在胃肠道, 也可能发生在吸收营养的小肠^[4]. NCBI 研究显示,

* 国家自然科学基金项目(81672685, 81402270, 81272975, 81672993)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 0731-84805412, E-mail: zhouyanhong@csu.edu.cn

收稿日期: 2018-03-28, 接受日期: 2018-04-20

SDHA 基因在心脏和肾脏部位表达值高于其他部位, 虽然 SDH 的各个亚基表达各有差异, 有意思的是 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 基因和细胞代谢通路都有密切联系^[5].

SDH 是一种参与能量产生过程的酶, 参与柠檬酸循环电子传递链. SDH 的功能不仅对线粒体能量的产生起作用, 而且编码这种酶的基因也充当肿瘤抑制器. 线粒体琥珀酸辅酶 Q 还原酶(复合体 II)由 SDHA、SDHB、SDHC 和 SDHD^[6] 4 个亚基组成, 其基因分别位于 5q15、1p36.1-1p35、1q21 和 11q22.3-23. 琥珀酸脱氢酶被包裹成一个三聚体, 此三聚体呈蘑菇状, 每个单体包含三重对称轴. 每个亚基均被认为能够抑制肿瘤的发生. 其中由 SDHA 编码的蛋白质组成 SDH 的活性中心. 在机体整体水平, 部分组织细胞具有保护自身免受基因毒性损伤的生理特点. 研究发现肿瘤的形成与琥珀酸积累有关. 在副神经节瘤细胞中, SDHA 突变阻止琥珀酸发生累积. 在成纤维细胞中只发现 SDHA I 型, SDHA 突变导致 SDH 缺失, 琥珀酸积累和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)核易位. 相反, α 酮戊二酸可以抑制核易位. 因此, SDH 缺陷细胞的假性缺氧途径取决于 HIF-1 α 脯氨酰羟化酶的产物或基底平衡. 在 SDH 缺陷的细胞, 有机酸对缺氧诱导因子 1 α 依赖性级联起作用, 表明 SDH 和肿瘤发生之间具有直接联系^[7].

尽管存在多层次的保护机制以防止基因组不稳定的累积, 但随着细胞生存期延长, 引起细胞周期失调, 对基因组损伤的反应减弱, 损伤从而得到逐步累积, 最后发生癌变. 在体内和体外功能研究证明, SDHA 基因突变导致肿瘤组织中的 SDH 酶活性减弱. 免疫组化和转录组分析表明, SDHA 突变可以引起假性缺氧, 导致血管生成增加, 及其他 SDHx 基因突变. SDHA 基因应加入编码三羧酸循环蛋白基因列表中作为肿瘤抑制基因, 现在可以被视为一个新的副神经节瘤、嗜铬细胞瘤易感基因. SDH 是由多个亚单位组成, SDHA 的缺失会不会对其他的亚单位或者 SDH 整体有影响呢? 有文献报道, 当琥珀酸脱氢酶中 SDHB、SDHC、SDHD 被破坏时, SDHA 的活性依然保持完整性, 但是琥珀酸脱氢酶复合体 II 的功能缺失. 在酵母模型中 SDHA 突变可以使 SDH 活性失活, 而人类 SDHA 基因是一个独特的、高度多态性基因^[8]. SDHA 基因在野生型胶质瘤中是作为一个抑癌基因^[9], 同时突变的 SDHA 在副神经节瘤中具有转移的风险^[10].

2 SDHA 的表达与功能

早在 20 世纪 30 年代, 研究者们就认为细胞代谢模式由有氧代谢转变为糖酵解的过程是正常细胞向肿瘤发生恶性转化的诱因之一. 据报道, SDH 突变与肿瘤的发生和退行性神经疾病有关^[11]. 该观点得到一些实验数据的支持, 如 Guzy 等(PMID: 17967865)发现, SDHB 表达缺失能够激活活性氧依赖的 HIF-1 α 活化, 从而使细胞适应低氧环境, 促进肿瘤发生. 然而在这一过程中发挥主导作用的是 SDHB 而非 SDHA. 提示 SDHA 通过其他机制发挥抑癌效应. 关于 SDHA 的肿瘤抑制作用曾经存在争议, 因为在某些肿瘤中 SDHA 的突变或表达降低不像其他琥珀酸脱氢酶亚基频繁. 因此, 研究 SDHA 在肿瘤细胞能量代谢中的作用及其机制具有重要意义.

经过 RNA 测序发现, SDHA 在正常组织中表达最高的部位是心脏与骨骼肌. 从基因角度分析, 因为杂合子或者罕见的等位基因的优势, 平衡选择为长期进化维持着不同的等位基因. 平衡选择位点的特征是使基因具有异常高的多态性水平. SDHA 也具有上述特点. SDHA 编码主要的琥珀酸脱氢酶复合物的催化亚基(黄素蛋白, FP), 纯合的 SDHA 突变会抑制黄素蛋白 FP. 相反, SDHB、SDHC、SDHD 或者其他的 SDH 亚基基因突变, 造成遗传性副神经节瘤. 表明缺氧会引起诱导途径的激活. HIF-1 α 作为一个网络中心, 同时协调多个信号分子影响肿瘤发生的活动^[12]. SDHA 基因具有很强的平衡选择识别标志, SDHA 的突变体通过影响调节细胞的氧平衡, 增加了人类进化过程中的频率^[13].

在临床上, SDHA 缺陷型的胃肠道间质瘤患者, 其生存期更长一些. 部分 SDHA 突变的患者诊断出缓慢的转移性疾病过程. 从蛋白质印迹和免疫组化分析结果表明, 具有 KIT/PDGFR α 野生型 GIST, 其 SDHA 突变患者的 SDHA 蛋白和 SDHB 蛋白表达水平显著下调^[14]. 最近, 在少数 KIT/PDGFR α 野生型 GIST 的患者中, 也发现几例 SDHA 的胚系突变, 发生突变的部位主要在淋巴、平滑肌、纤维血管间隔等. 在 SDHB 缺失的情况下, SDHA 仍然是可以表达的. 免疫组化观察 SDHA 缺失和 SDHA 突变之间有很强的相关性, 间质瘤的 SDHA 阳性部分患者的 SDHB、SDHC、SDHD 并不发生改变, SDHA 突变是 SDHA 基因转录和翻译损失的主要原因. 以前的研究也表明

(PMID:21771581 和 PMID:20484225), SDHA 胚系突变和 SDHA 体细胞突变, 在某些情况下都发生在肿瘤中, SDHA 免疫组化可以确定一个 SDHA 胚系突变的存在. 因此, 这些改变似乎遵循 SDHA 经典的两个抑癌基因的假说, 正如以前发现的副神经节瘤有其他 SDH 亚基基因突变. SDHA 免疫组化可以用于特定患者 SDHA 基因检测. SDHA 表达缺失是预测 SDHA 突变的存在可靠依据^[15]. 癌变表现为一个渐进的过程, SDHA 双等位基因的失活是很少发生的事件, 发生在 5/11 例 SDHB 阴性病例中, 一般是由于胚系突变引发基因组的不稳定性, 伴随着体细胞中 SDHA 基因突变. 几种多发性肿瘤症状包括 KIT / PDGFRA 野生型 GIST, 一些非家族性关联的副神经节瘤、肺软骨瘤, 或其他肿瘤主要影响是年轻的女性, 男性所占比例较少. 胃肠间质瘤大多出现在胃, 多灶性生长时会伴随淋巴结转移. Carney Stratakis 是一个遗传性综合征, 由克雷布斯循环组分中琥珀酸脱氢酶基因的种系突变引起的, 肿瘤中 SDH 缺乏将会影响 HIF-1 α 稳定. 隐性基因 SDHA 和 SDHB 突变引起脑白质病变和线粒体呼吸链复合物 II 缺乏症, 线粒体呼吸链复合物 II 缺乏症约占全部呼吸链疾病的 2%. 现在已经有部分报道描述 SDH 基因缺陷引起儿童线粒体疾病, 包括 SDHA (Leigh 综合征、心肌病) 或 sdhaf1 (婴儿脑白质病变). 在真核细胞中, 线粒体氧化磷酸化 (OXPHOS) 通路是主要产生 ATP 的来源^[16].

SDHA 不仅在人的细胞中起到重要作用, 在微生物体内也具有不可替代的作用. 比如, SDHA 是嗜肺军团菌重要的毒性因子, 对保持嗜肺军团菌液泡 (LCV) 的完整性至关重要. 研究发现鞭毛蛋白的表达不促进毒性复制或诱导清除机制, 相反, SDHA 的表达对嗜肺军团菌的毒性很重要. 我们发现在缺少 SDHA 的情况下, 血细胞的 LCV 显示不稳定和泄漏的迹象, 因为军团菌中液泡稳定的原因是 SDHA 蛋白在细胞内不断复制. 此外, 与野生型嗜肺军团菌相比, SDHA 突变引起的血细胞瞬时损耗和死亡率降低^[17].

3 SDHA 对肿瘤细胞能量代谢影响

3.1 SDHA 与肿瘤细胞的三羧酸循环(TCA)

在许多癌症中, 包括头颈部鳞状细胞癌, 肿瘤内的不同区域有不同的代谢表型, 代谢产物的转移促进肿瘤生长和侵袭^[18]. 大多数组织细胞的能量来源是葡萄糖, 而血糖浓度需要维持在一个相对稳定

的水平, 对葡萄糖摄取的调节是通过调控细胞膜表面的葡萄糖转运体蛋白来实现的. 肿瘤细胞生长速度快, 容易发生侵袭和转移的现象, 其本质离不开自身能量的支持. 肿瘤细胞大多依赖于糖酵解方式供能, 糖酵解的速率与进入细胞的葡萄糖流量、辅酶以及其他相关酶的活力有关, 葡萄糖进入细胞后, 发生糖酵解生成丙酮酸. 在有氧条件下, 丙酮酸进入线粒体基质, 受到丙酮酸脱氢酶复合体的催化形成乙酰辅酶 A, 然后进入到三羧酸循环. 在无氧条件下, 丙酮酸在胞质乳酸脱氢酶的催化作用下生成乳酸. 糖酵解过程受辅酶 NAD 调节, 3-磷酸甘油醛磷酸脱氢酶将 NAD 还原为 NADH, NADH 必须重新氧化成 NAD 才能保证糖酵解继续进行. 乳酸脱氢酶催化丙酮酸形成乳酸过程中, NADH 可以被重新氧化为 NAD. 抑癌基因编码的蛋白质同样参与细胞代谢过程, LKB1 作为一个抑癌基因, 直接建立维持不同细胞类型的细胞极性^[19]. 其编码的 LKB1 蛋白是一种丝氨酸苏氨酸激酶^[20], 调节多种细胞生理病理过程, 我们发现 LKB1 在恶性黑色素瘤中表达下调^[21]. LKB1 能够激活 AMP 活化的蛋白激酶 (AMPK) 分子, AMPK 可以感知细胞能量水平 (ATP/AMP 的比例). 当细胞内 ATP/AMP 比例下降时, 引起 AMPK 活化, 启动一系列的信号联级反应, 最终促进 ATP 的合成.

琥珀酸脱氢酶位于线粒体内膜, 是三羧酸循环的本质. SDH 基因的突变与多种肿瘤有关, 如肾细胞癌、野生型胃肠道间质瘤 (WT GISTs) 和遗传性副神经节瘤、嗜铬细胞瘤. 三羧酸循环作为生物体内代谢途径对生物生长、代谢、繁殖等方面都起着不可替代的作用. SDH 既可以催化琥珀酸转化成延胡索酸, 又在电子传递链中也起了一定的作用^[22]. 免疫组化发现大多数情况下 SDHA 的缺失, 是由 SDHA 胚系突变造成的. SDHA 基因突变引起 SDH 活性降低, 导致琥珀酸累积. HIF-1 α 羟基化修饰过程伴随着 α 酮戊二酸转变成琥珀酸, 琥珀酸的累积可以抑制 HIF-1 α 的羟基化修饰和降解, 引起 HIF-1 α 蛋白水平及其靶基因表达水平增加. 通过琥珀酸脱氢酶增加线粒体中的琥珀酸驱动更多 ROS 的产生^[23]. 氧化谷氨酰胺在有些肿瘤中作为主要碳源, 谷氨酰胺可以通过两步转氨基反应生成 α 酮戊二酸, α 酮戊二酸是三羧酸循环的中间产物.

氧化葡萄糖酸杆菌中三羧酸循环不完整是由琥珀酸脱氢酶和琥珀酰辅酶 A 合成酶缺失造成的, 从而引起细胞质氧化能力受限. SDHA 不仅参与了

三羧酸循环还对线粒体呼吸链的电子传递起到重要的桥梁作用。糖和糖醇代谢主要通过戊糖磷酸途径 (PPP), 运行部分循环, 由于不完整的三羧酸循环, 通过这一途径丙酮酸不能被完全氧化, 相反, 一部分丙酮酸被转化为乙酸^[24]。糖酵解和磷酸戊糖途径 (PPP) 紧密连接。进入细胞膜的葡萄糖很快被 HK 磷酸化并转化为葡萄糖 6 磷酸(G-6-P), G-6-P 通过

糖酵解途径代谢, 产生丙酮酸盐和乳酸盐, 或通过 PPP 产生 NADPH. 由 PPP 的非氧化分支产生的 F-6-P 和 G-3-P 可以进入糖酵解或糖异生. NADPH 由胞质空间中的氧化性 PPP 和丝氨酸驱动的线粒体中的一种碳代谢产生(图 1). 箭头表示不可逆的酶促步骤, 并且双向箭头表示由底物浓度确定的相互转化的可逆反应。

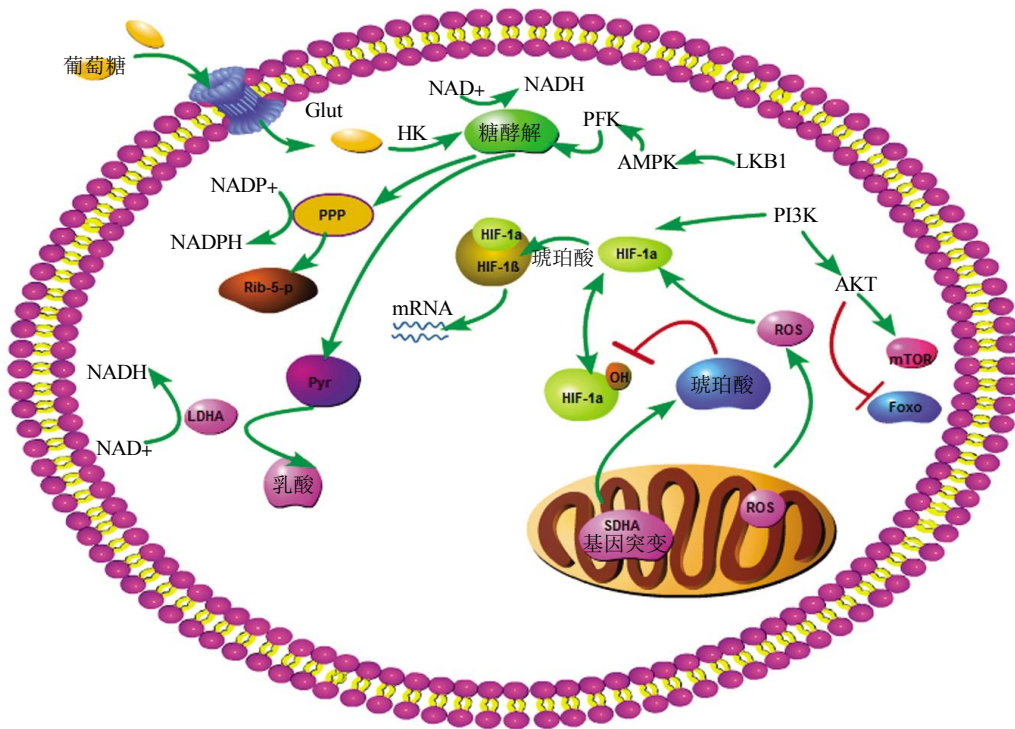


Fig. 1 SDHA participates in the regulation of tumor glucose metabolism

图 1 SDHA 参与肿瘤糖代谢调控过程

Glut: 葡萄糖转运受体蛋白; PFK: 磷酸果糖激酶; HK: 葡萄糖激酶; AMPK: AMP 依赖的蛋白激酶; LKB1: 丝氨酸 / 苏氨酸激酶; PI3K: 胞内磷脂酰肌醇激酶; AKT: 蛋白激酶 B; ROS: 活性氧; FOXO: Forkhead 蛋白; LDHA: 乳酸脱氢酶 A.

琥珀酸脱氢酶(SDHx)与 sdhaf1 和 sdhf2 蛋白结合形成电子输运链的络合物, 在三羧酸循环中起着重要作用^[25]。采用免疫组化方法研究 SDHA、SDHB、HIF-1 α 和 CD34 蛋白表达, 评估 SDHA 突变体的功能。SDHA 突变表达的蛋白质被保存在肿瘤中, 但是由于可能的假阳性或假阴性结果, 所以要慎用免疫组化解释 SDHA 突变。SDHB 与 SDHA 免疫反应性只发生在 SDHA 突变的肿瘤中, 而且 SDHA 表达在其他的 SDHx 基因突变中^[26]。微阵列分析发现 SDHA 突变体参与能量代谢和缺氧途径, 例如, SDHA 代谢影响口腔鳞状细胞癌的形成。鳞状细胞癌(鳞癌)的发生是一个高度复杂的多灶性过程, 发生在鳞状上皮, 受多种遗传因素的影响。口

腔鳞状细胞癌是一种侵袭性肿瘤, 化疗反应性低, 对大多数基本标准的抗癌药物产生抵抗。肿瘤代谢^[27]特别侧重于增加缺氧或糖酵解活性, 被认为是口腔鳞状细胞癌癌变及化疗耐药的主要原因, 肿瘤复发的关键因素^[28]。癌症可被视为综合代谢生态系统, 其中多种致癌途径与代谢改变相关^[29]。糖酵解^[30]、线粒体氧化磷酸化^[31]和谷氨酰胺已被证明在肿瘤代谢中发挥关键作用。线粒体在肿瘤发生中的重要供能作用, 同时介导细胞凋亡。SDHA 是口腔鳞状细胞癌多步癌变中的代谢合成酶。研究表明, 在缺氧情况下, 葡萄糖代谢和线粒体氧化磷酸化特性与口腔鳞癌的发生有关^[32]。SDHA 基因的启动子甲基化状态参与葡萄糖和脂质代谢^[33], 并且 SDHA

在浸润性小叶癌高表达^[34]。

CD38 是单链 II 型跨膜糖蛋白, 多功能胞外酶, 具有 ADP-ribosyl 环化酶活性和脱氢酶活性, 催化 cADPR 生成 ADPR, 是一种内源性的 Ca^{2+} 动员信使。数据表明, 小鼠胚胎干细胞神经分化过程中 CD38 信号通路调节活性氧的产生^[35]。此前有研究表明, CD38 在肺部缺氧时由于氧化应激的作用引起血管收缩, 通过调控 Ca^{2+} 使一氧化氮合酶 (NOS) 刺激产生 NO, 导致 DNA 损伤。CD38 可以使端粒酶活化, 端粒酶在正常细胞 S 期维持较低表

达水平, 活化以后, 可在整体水平上减少异染色质的形成, 并破坏对 DNA 损伤的应答。 Ca^{2+} 还可以影响钙蛋白酶(calpain)进而调控 p53 信号通路(图 2)。SDHA 突变引起 SDH 活性降低, 导致琥珀酸发生累积。琥珀酸的累积可以抑制 HIF-1 α 的羟基化修饰和降解, 引起 HIF-1 α 蛋白质水平及其靶基因表达水平增加。CD38 影响 ROS 进而引起 HIF-1 α 的变化, CD38 的表达会不会影响代谢酶 SDHA 进而影响肿瘤细胞代谢, 需要进一步研究。

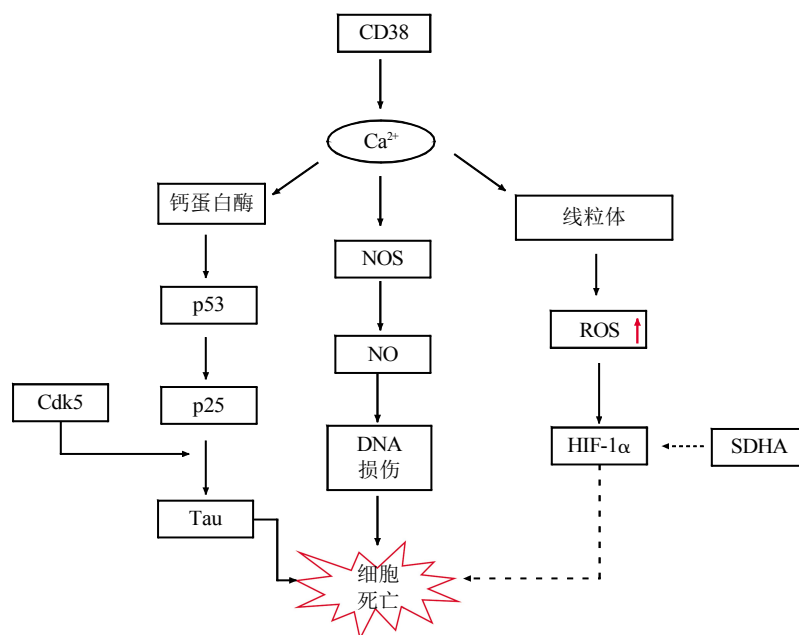


Fig. 2 CD38 is involved in the regulation of tumor cell glucose metabolism

图 2 CD38 参与调控肿瘤细胞糖代谢

NOS: 一氧化氮合酶; NO: 一氧化氮; ROS: 活性氧; CDK5: 细胞周期素依赖蛋白激酶 5.

3.2 SDHA 与肿瘤代谢重编程

肿瘤细胞通过代谢重编程维持高增殖率, 即使在氧正常水平下, 细胞代谢也由氧化磷酸化转变为有氧糖酵解。缺氧诱导因子(HIF-1 α)是这一过程的主要调节器, SDHA 基因的失活突变造成假性缺氧。我们发现, 细胞核调控转录的 ARRB1 基因有助于这种代谢转移, 代谢基因的启动子区域会招募 ARRB1 与 HIF-1 α 以依赖性方式存在作为共同调节因子, 这样有助于提高代谢基因 HIF-1 α 的转录活性。前列腺癌细胞在常氧条件下, HIF-1 α 的转录活性是通过调节 SDHA 和延胡索酸水合酶(FH)表达实现的。ARRB1 所导致的假性缺氧可提高实体瘤在恶劣条件下生长的适应性^[36]。

3.3 SDHA 参与肿瘤相关的微生物代谢

在肿瘤组织和酵母模型中 SDHA 突变导致 SDH 酶活性缺失。谷氨酸棒状杆菌 CYSR 蛋白在硫代谢中起着重要的调节作用, SDHA 基因的缺失严重影响细胞的生长和最后的细胞产量。此外, 发现, SDHA 的突变株不能利用乙酸作为唯一碳源, CYSR 基因转录和基因调控受到 SDHA 突变株的影响, 意味着 SDHA 对 CYSR 基因起到积极调控作用。此外, SDHA 突变细胞增加氧化剂的敏感性, 如酰胺、甲萘醌、过氧化氢。在 SDHA 突变细胞中的 Trx 基因, 它编码硫氧蛋白还原酶。SDHA 蛋白不仅作为一个三羧酸循环的酶, 而且参与硫代谢, 因此能够调节参与氧化还原基因平衡^[37]。

在丝状真菌中 D-半乳糖通过氧化还原或 Leloir 途径发生代谢. 在氧化还原途径通过一系列步骤将 D-半乳糖转化为 D-果糖, 在最后一步是 NAD 依赖性脱氢酶氧化山梨醇. 我们确定了黑曲霉的山梨醇脱氢酶基因是 SDHA, 参与 D-半乳糖和 D-山梨醇代谢. 当存在 D-半乳糖、半乳糖和 D-山梨醇、SDHA 基因表达上调^[38].

4 以代谢为靶向的肿瘤治疗策略

肿瘤组织代谢通路的调节与正常组织不同. 肿瘤组织的快速增殖离不开能量的供应与生物大分子的合成, 肿瘤细胞主要依赖糖酵解的方式供能. 大多数正常细胞是通过有氧呼吸彻底的代谢葡萄糖进行能量供应, 在缺氧的条件下, 葡萄糖通过糖酵解转化为乳酸并产生少量的能量. 伴随着现代科学技术的发展, 肿瘤代谢研究越来越深入, 人们发现有些在体内起重要作用基因的改变, 可以影响代谢抑制肿瘤细胞存活, 提示我们可以利用肿瘤细胞的代谢依赖性进行针对治疗. 肿瘤细胞中内源性 ROS 适量增加在促进细胞侵袭与转移, 细胞中高剂量的 ROS 则能杀伤肿瘤细胞. 肿瘤细胞中 ROS 失调的分子机制包括两种: 一种是癌基因的异常活化、异常的细胞代谢、线粒体功能失调; 另一种是因为 ROS 清除酶(ROS scavenging enzymes), 如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)和过氧化物氧化酶(peroxiredoxin)等在癌变过程中失活或者过度活化. 因此, ROS 也是当今肿瘤靶向治疗的重要潜在靶标之一. 叶酸对血细胞有促进增殖的作用, 根据这一特点最终开发出抗叶酸的化疗方法. FDG-PET 扫描在肿瘤诊断和疗效判断上的成功应用, 暗示着靶向代谢酶对肿瘤治疗可能有效. 有些代谢酶的突变与癌变有直接联系, 如 SDH 突变可以引起胃肠道间质瘤、遗传性副神经节瘤、嗜铬细胞瘤. 针对代谢酶的肿瘤治疗也可能对患者有效.

直接或间接针对肿瘤代谢的新治疗方法正处于开发阶段. 大部分人类肿瘤高度依赖 PI3K/AKT 信号通路, 针对这一通路的靶向抑制剂目前正处于研究阶段. 越来越多的证据显示肿瘤细胞依赖增高葡萄糖代谢, 因而靶向有氧糖酵解的关键调控因子有可能使肿瘤治疗受益.

5 展 望

本文从 SDHA 在肿瘤细胞中的结构、功能、

作用、代谢重编程等方面进行了概述, 对于肿瘤治疗策略的发展具有重要的意义. 随着不同癌症中关键基因变化信息的大量累积, 将这些信息与患者的治疗结合起来成为可能. 而且随着肿瘤代谢研究的深化, 认识到那些具有重要影响的遗传改变, 如何通过影响代谢促进肿瘤细胞存活, 这提示我们可以利用肿瘤细胞对特定代谢方式对其进行治疗. 肿瘤细胞代谢的改变对肿瘤生物学具有核心作用, 肿瘤细胞依赖糖酵解, 而大多数正常细胞依靠有氧呼吸彻底代谢葡萄糖进行能量供应^[39]. SDHA 突变具有高致病性^[40], 这些代谢酶的突变被证明与癌变具有直接联系, 针对这些代谢酶的治疗也可能达到预期治疗效果, SDHA 基因突变可以引起胃肠道间质瘤(WT GISTs)和遗传性副神经节瘤、嗜铬细胞瘤, 表明细胞代谢改变参与了细胞恶性转化的过程. 代谢酶 SDHA 不仅参与了三羧酸循环, 而且对线粒体呼吸链的电子传递起到重要的桥梁作用. 同时参与微生物代谢, 比如参与硫代谢, 调节参与氧化还原的基因平衡. 致癌性分子通过提高对葡萄糖和谷氨酰胺的摄取影响细胞代谢, 驱动肿瘤发生. 其他一些与肿瘤发生和进展有关的基因突变, 同样可以影响代谢. 这些遗传变异更多是通过参与代谢重编程, 使细胞代谢分解减弱, 合成代谢增强来促进肿瘤细胞生长、增殖. SDHA 突变是如何影响细胞代谢和肿瘤发生有待进一步研究. 也许, 在对肿瘤细胞代谢的不断探索中, 代谢酶的靶向治疗这一棘手的难题终将会由难化简、逐一解决.

总之, 随着人类基因组计划的完成, 标志着生物科学新的开始. 系统的分析肿瘤发生和演变过程, 使人们加深了对该疾病的了解. 虽然癌症遗传学全景图还未完成, 但是在不久的将来, 随着测序技术的发展, 检测基因突变, 并获得高质量的序列数据, 癌症患者最终得到更加准确的诊断和预后判断. 当然, 瘤基因突变是高度异质性的, 想要通过个别癌症基因组去获得所有人类恶性肿瘤全面的突变目录是很困难的, 所以全球性多领域协作是对每个国家的科研要求, 共享临床数据与科研成果, 将有望为我们提供肿瘤病因及其分子机制等方面最新最全面的信息. 最后也将为肿瘤治疗带来新的希望.

参 考 文 献

- [1] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiological Reviews*, 2014, **94**(3): 909-950
- [2] Renkema G H, Wortmann S B, Smeets R J, *et al.* SDHA mutations

- causing a multisystem mitochondrial disease: novel mutations and genetic overlap with hereditary tumors. *European Journal of Human Genetics*, 2015, **23**(2): 202–209
- [3] Kawada K, Toda K, Sakai Y. Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers. *International Journal of Clinical Oncology*, 2017, **22**(4): 651–659
- [4] Elston M S, Sehgal S, Dray M, *et al.* A duodenal SDH-deficient gastrointestinal stromal tumor in a patient with a germline SDHB mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, **102**(5): 1447–1450
- [5] Lohmann A E, Ennis M, Taylor S K, *et al.* Metabolic factors, anthropometric measures, diet, and physical activity in long-term breast cancer survivors: change from diagnosis and comparison to non-breast cancer controls. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, **164**(2): 451–460
- [6] Accordi E D, Xekouki P, Azevedo B, *et al.* Familial papillary thyroid carcinoma in a large Brazilian family is not associated with succinate dehydrogenase defects. *Eur Thyroid J*, 2016, **5**(2): 94–99
- [7] Briere J J, Favier J, Benit P, *et al.* Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1alpha nuclear translocation in SDHA-mutant fibroblasts under normoxic conditions. *Human Molecular Genetics*, 2005, **14**(21): 3263–3269
- [8] Burnichon N, Briere J J, Libe R, *et al.* SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Human Molecular Genetics*, 2010, **19**(15): 3011–3020
- [9] Pantaleo M A, Astolfi A, Indio V, *et al.* SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J Natl Cancer Inst*, 2011, **103**(12): 983–987
- [10] Casey R T, Challis B G, Marker A, *et al.* A case of a metastatic SDHA mutated paraganglioma re-presenting twenty-three years after initial surgery. *Endocr Relat Cancer*, 2017, **24**(8): L69–L71
- [11] Lorendeau D, Rinaldi G, Boon R, *et al.* Dual loss of succinate dehydrogenase (SDH) and complex I activity is necessary to recapitulate the metabolic phenotype of SDH mutant tumors. *Metabolic Engineering*, 2017, **43**: 187–197
- [12] Soni S, Padwad Y S. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncologica*, 2017, **56** (4): 503–515
- [13] Baysal B E, Lawrence E C, Ferrell R E. Sequence variation in human succinate dehydrogenase genes: evidence for long-term balancing selection on SDHA. *Bmc Biology*, 2007, **5**(2): 12–13
- [14] Pantaleo M A, Astolfi A, Urbini M, *et al.* Analysis of all subunits, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, of the succinate dehydrogenase complex in KIT/PDGFR α wild-type GIST. *European Journal of Human Genetics*, 2014, **22**(1): 32–39
- [15] Wagner A J, Remillard S P, Zhang Y X, *et al.* Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*, 2013, **26**(2): 289–294
- [16] Alston C L, Davison J E, Meloni F, *et al.* Recessive germline SDHA and SDHB mutations causing leukodystrophy and isolated mitochondrial complex II deficiency. *Journal of Medical Genetics*, 2012, **49**(9): 569–577
- [17] Harding C R, Stoneham C A, Schuelein R, *et al.* The Dot/Icm effector SdhA is necessary for virulence of *Legionella pneumophila* in *Galleria mellonella* and A/J mice. *Infection and Immunity*, 2013, **81**(7): 2598–2605
- [18] Curry J, Tassone P, Gill K, *et al.* Tumor metabolism in the microenvironment of nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017: 855505240
- [19] Nakano A, Takashima S. LKB1 and AMP-activated protein kinase: regulators of cell polarity. *Genes to Cells*, 2012, **17**(9): 737–747
- [20] Zeng Q, Chen J, Li Y, *et al.* LKB1 inhibits HPV-associated cancer progression by targeting cellular metabolism. *Oncogene*, 2017, **36**(9): 1245–1255
- [21] Dogliotti G, Kullmann L, Dhumale P, *et al.* Membrane-binding and activation of LKB1 by phosphatidic acid is essential for development and tumour suppression. *Nature Communications*, 2017, **8**(6): 15747–15749
- [22] Jiang Q, Zhang Y, Zhou Y H, *et al.* A novel germline mutation in SDHA identified in a rare case of gastrointestinal stromal tumor complicated with renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(10): 12188–12197
- [23] Mills E L, Kelly B, Logan A, *et al.* Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell*, 2016, **167**(2): 457–470
- [24] Kiefler I, Bringer S, Bott M. SdhE-dependent formation of a functional acetobacter pasteurianus succinate dehydrogenase in gluconobacter oxydans—a first step toward a complete tricarboxylic acid cycle. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, **99**(21): 9147–9160
- [25] Ricketts C J, Shuch B, Vocke C D, *et al.* Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *The Journal of Chromatography*, 2012, **188**(6): 2063–2071
- [26] Santi R, Rapizzi E, Canu L, *et al.* Potential pitfalls of SDH immunohistochemical detection in paragangliomas and pheochromocytomas harbouring germline SDHx gene mutation. *Anticancer Research*, 2017, **37**(2): 805–812
- [27] Tennant D A, Duran R V, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2010, **10**(4): 267–277
- [28] Grimm M, Schmitt S, Teriete P, *et al.* A biomarker based detection and characterization of carcinomas exploiting two fundamental biophysical mechanisms in mammalian cells. *Bmc Cancer*, 2013, **13**(1): 569–570
- [29] Alfaraouk K O, Shayoub M E, Muddathir A K, *et al.* Evolution of tumor metabolism might reflect carcinogenesis as a reverse evolution process (Dismantling of Multicellularity). *Cancers (Basel)*, 2011, **3**(3): 3002–3017
- [30] Song J, Wu X, Liu F, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-497/HK2 axis in osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **490** (2): 217–224
- [31] Cook G M, Hards K, Dunn E, *et al.* Oxidative phosphorylation as a target space for tuberculosis: success, caution, and future directions. *Microbiol Spectr*, 2017, **5**(3): 26–29
- [32] Grimm M, Cetindis M, Lehmann M, *et al.* Association of cancer metabolism-related proteins with oral carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma? *Journal of Translational Medicine*, 2014, **12** (1): 208–209
- [33] Kim Y H, Lee Y S, Lee D H, *et al.* Polycyclic aromatic hydrocarbons are associated with insulin receptor substrate 2

- methylation in adipose tissues of Korean women. *Environmental Research*, 2016, **150**(1): 47–51
- [34] Cha Y J, Jung W H, Cho N H, *et al.* Expression of sarcosine metabolism-related proteins in invasive lobular carcinoma: comparison to invasive ductal carcinoma. *Yonsei Medical Journal*, 2015, **56**(3): 598–607
- [35] Wei W, Lu Y, Hao B, *et al.* CD38 is required for neural differentiation of mouse embryonic stem cells by modulating reactive oxygen species. *Stem Cells*, 2015, **33**(9): 2664–2673
- [36] Zecchini V, Madhu B, Russell R, *et al.* Nuclear ARRB1 induces pseudohypoxia and cellular metabolism reprogramming in prostate cancer. *Embo Journal*, 2014, **33**(12): 1365–1382
- [37] Magnusson K, Hederstedt L, Rutberg L. Cloning and expression in *Escherichia coli* of *sdhA*, the structural gene for cytochrome b558 of the *Bacillus subtilis* succinate dehydrogenase complex. *Journal of Bacteriology*, 1985, **162**(3): 1180–1185
- [38] Koivistoinen O M, Richard P, Penttila M, *et al.* Sorbitol dehydrogenase of *Aspergillus niger*, SdhA, is part of the oxido-reductive D-galactose pathway and essential for D-sorbitol catabolism. *Febs Letters*, 2012, **586**(4): 378–383
- [39] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*, 2004, **4**(11): 891–899
- [40] Bausch B, Schiavi F, Ni Y, *et al.* Clinical characterization of the pheochromocytoma and paraganglioma susceptibility genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for gene-informed prevention. *JAMA Oncology*, 2017, **3**(9): 1204–1212

SDHA and Tumor Cell Metabolism*

GE Yan-Shan^{1,2)}, ZHOU Yan-Hong^{1,2)**}

¹⁾Key Laboratory of Health Ministry, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;

²⁾Basic School of Medicine, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract The competition between cells can influence cells' growth, survival, as well as their functions. In tumor micro-environment, there also exists a fierce competition between tumor cells and non-tumor cells. Because different cells have different nutritional conditions and energy metabolism phenotypes, the state of cells has a closed relationship with energy metabolism. The growth of tumor cells is very fast, and the invasion and metastasis are easy to occur. All of these are based on the support of their own energy. Tumor cells mostly depend on the way of glycolysis to gain their energy, glucose can be converted to pyruvate by glycolysis when it enters into cells. The rate of glycolysis is related to the amount of glucose flowing into the cell, the activity of coenzyme and other related enzymes. Succinate dehydrogenase (SDH) is the essence of the tricarboxylic acid cycle which locates in the inner membrane of mitochondria. Mutations in the SDH gene are involved in many cancers, such as renal cell carcinoma, wild-type gastrointestinal stromal tumors (WT GISTs) and hereditary paraganglioma, pheochromocytoma. The mitochondrial succinate dehydrogenase complex is composed of multiple subunits, including SDHA, SDHB, SDHC, and SDHD. Among them, SDHA plays an important role, and SDHA mutation can cause the loss of enzyme activity in SDH tumor tissues. Immunohistochemistry and transcriptome analysis shows that the SDHA mutation can cause hypoxia, this may lead to increased angiogenesis and other SDHx mutations. The mitochondrial succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) provides electrons for the mitochondrial electron transport chain. The abnormal expression of SDHA plays a key role in tumorigenesis. In this paper, SDHA is reviewed on the basis of the effect of SDHA on energy metabolism in tumor cells.

Key words SDHA, metabolism, glycolysis, tricarboxylic acid cycle, signaling pathway, metabolic reprogramming

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0363

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81672685, 81402270, 81272975, 81672993).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-84805412, E-mail: zhouyanhong@csu.edu.cn

Received: March 28, 2018 Accepted: April 20, 2018