

线粒体溶质载体 25 与肿瘤发生发展的研究进展*

顾有为¹ 李雅舒¹ 王 勇^{2**}

¹长春中医药大学, 长春 130117; ²吉林省人民医院泌尿外科, 长春 130021

[摘要] 线粒体溶质载体 (SLC) 是最大的跨膜转运蛋白家族, 决定着多种物质交换, 包括营养物质、离子、代谢物和药物等。随着人口老龄化的加剧, 与增龄相关的肿瘤的发病率逐年上升, SLC25 与多种肿瘤的发生发展密切相关, 如结肠癌、肺癌、肾癌、膀胱癌等。本文主要对 SLC25 家族在肿瘤的发生发展中的作用作一综述, 为阐明 SLC25 家族作为老年相关肿瘤治疗靶点的可行性提供理论依据。

[关键词] 线粒体溶质载体; 老年疾病; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.022

Research Progress on Mitochondrial Solute Carrier 25 and Geriatric-related Tumors

Gu Youwei¹, Li Yashu¹, Wang Yong^{2**}

¹Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117; ²Department of Urology, Jilin Provincial People's Hospital, Changchun 130021

** Corresponding author: Wang Yong, email: 19950578@qq.com

[Abstract] The mitochondrial solute carrier (SLC) family, the largest group of transmembrane transporters, is essential for the exchange of various substances, including nutrients, ions, metabolites, and drugs. As the population ages, the incidence of age-related tumors is rising. The SLC25 family is particularly linked to the development of numerous cancers, such as colon, lung, kidney, and bladder cancers. This paper reviews the role of the SLC25 family in tumorigenesis, providing a theoretical foundation for evaluating the potential of SLC25 as a therapeutic target for age-related cancers.

[Key words] Mitochondrial solute carrier; Geriatric diseases; Tumor

线粒体溶质载体 (Mitochondrial solute carriers, SLC) 位于线粒体内膜, 通过介导细胞与外界或细胞内部各类溶质 (糖类、氨基酸、核酸、离子、药物等) 的跨膜运输, 参与细胞间能量传递、营养代谢、信号传递等重要生理活动^[1]。肿瘤在老年人群中高发, 如肺癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌等, SLC25 与上述肿瘤关系密切。本文拟对 SLC25 在上述老年相关肿瘤发生发展的机制展开综述, 为 SLC25 作为这些肿瘤的诊疗靶点提供依据。

1 SLC25 简介

SLC 家族包括 65 个家族的 458 个运输蛋白, 均由核基因编码。SLC 蛋白大多数含有 7~12 个跨膜结构域, 少部分含有 1~16 个跨膜结构域^[2]。SLC25 家族所包含的成员种类最多, 有 53 个, 其结构的共同特点是均有一个三方结构, 即 3 个串联重复的同源结构域, 长度均约 100 个氨基酸残基。其转运底物的方式取决于跨线粒体内膜的电势和 pH 值梯度, 根据底物的特异性, SLC25 可分为以下 3 类: 氨基酸、核苷酸和二核苷酸的载体; 羧酸和酮酸的载体; 其他底物的载体。每一类进一步分为以下亚家族: 柠檬酸盐载体 (Citrate carrier, CIC)、磷酸盐载体 (Phosphate carrier, PiC)、ADP

和 ATP 载体 (Adenosine diphosphate and adenosine triphosphate carrier, AAC)、二羧酸盐载体 (Dicarboxylates carrier, DIC)、天冬氨酸和谷氨酸载体 (Aspartate and glutamate carrier, AGC)、硫酸盐载体 (Sulfate carrier)^[3-4]。

CIC 是一种位于线粒体内膜的核编码蛋白质, 通过介导柠檬酸盐从线粒体流出到胞质, 将线粒体的中枢碳代谢和胞质的脂肪生成联系在一起。在癌症、发育障碍和许多其他疾病中, CIC 的活性表达异常。

AAC 是 SLC25 家族中最著名的成员, 也称为腺苷酸转位酶或转位蛋白。负责将 ADP 导入线粒体基质, 使其被 ATP 合成酶转化为 ATP, 并将新合成的 ATP 输出到胞质, 在胞质中, 它为对细胞生存至关重要的能量代谢的需求提供原料^[5]。人类有 4 种不同的类似物, AAC1、AAC2、AAC3 和 AAC4 (分别为 SLC25A4、SLC25A5、SLC25A6 和 SLC25A31), 它们以组织依赖的方式表达, 通过促进扩散和二次主动运输发挥作用。

SLC25A3 是 PiC 载体, 催化无机磷酸盐转运到线粒体基质中, 其缺失会导致 ATP 合成紊乱。所以 SLC25A3 在促进能量产生方面有非常重要的作

* 吉林省自然科学基金 (212558JC010486547)

** 通讯作者: 王 勇, 电子邮箱 19950578@qq.com

用, 在骨骼肌特异性亚型突变患者中能够观察到 SLC25A3 的疾病表型^[6]。SLC25A3 基因中存在相应组织特异性的调节区^[7]。磷酸盐水平可以控制铜的可用性或运输, SLC25A3 作为磷酸盐和铜的转运体, 是细胞色素 C 氧化酶生成所必需, 其基因缺失可降低线粒体铜的总水平^[8]。

SLC25A21 是 DIC, 主要负责将线粒体内三羧酸循环 (Tricarboxylic acid cycle, TCA cycle) 的中间代谢产物 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 转运至胞质, 同时将胞质中的草酰乙酸转入线粒体内, SLC25A21 还可以转运少量己二酸、戊二酸、柠檬酸^[9]。SLC25A21 促进参与尿素和 TCA cycle、氧化磷酸化和铁代谢等过程的分子运输。SLC25A10 也是 DIC, 将二羧酸底物苹果酸和琥珀酸从线粒体中运输出来, 以换取磷酸盐、硫酸盐和硫代硫酸盐, 从而为糖异生、尿素合成和硫代谢提供底物^[10]。

SLC25 家族还含有钙依赖的线粒体载体, 又称为 SLC25A12。跨线粒体内膜 (Inner mitochondrial membrane, IMM) 的 Ca^{2+} 流调节细胞的生物能量、胞质内的 Ca^{2+} 信号和各种细胞死亡途径。线粒体对 Ca^{2+} 的吸收需要活性阴离子, 如磷酸盐、醋酸盐或碳酸氢盐。磷酸盐促进 Ca^{2+} 和线粒体钙单向转运体 (Mitochondrial calcium uniporter, MCU) 的摄取。ATP 是维持线粒体离子动态平衡所必需的, 而线粒体离子动态平衡主要是 MCU 介导的 Ca^{2+} 摄取所维持。

2 SLC25 家族在肿瘤中的作用

2.1 SLC25A5 与结肠癌

SLC25A5 属于 AAC, 它以一种与 ADP 的门控孔交换 ATP 的形式出现, 与各种类型癌症中的葡萄糖蓄积有关。一项研究从癌症基因组图谱 (The cancer genome atlas, TCGA) 数据门户网站的基因组数据共享空间检索了转录组图谱的数据, 包括 473 个结肠癌样本和 41 个正常结肠样本^[11]。其中 18 个差异表达成员 (Differentially expressed members, DEM) 在结肠癌中上调, 19 个 DEM 在结肠癌中表达下调, DEM 的高表达与结肠癌患者的生存时间呈正相关。为了探讨 SLC25 在抗肿瘤药物敏感性中的作用, 根据肿瘤药物敏感性基因组学数据库 (Genomics of drugsensitivity in cancer, GD-SC) 的检索发现, SLC25A5 高表达的结肠癌患者的生存期延长, 与 Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK) 抑制剂 GSK269962A、福维替尼和丹尼斯皮霉素、曲美替尼和瑞法美替尼耐药有关。因为, SLC25A5 过表达的患者对 ROCK 抑制剂 GSK269962A 和福维替尼的敏感性显著升高。SLC25A5 还可能参与结肠癌中的表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 和细胞外信号调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶 (Extracellular signal regulated kinase-mitogen activa-

ted protein kinase, ERK-MAPK) 信号通路, 并可能成为治疗的靶点^[11]。

2.2 SLC25A4 与肾癌

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 超过一半的患者是偶然发现但是还未出现临床症状^[12]。肾透明细胞癌 (Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 是肾癌最常见的致死亚型。基于基因表达水平值的交互式分析平台 (Gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) 数据集研究 SLC 家族基因的差异表达和预后价值, 筛选出 SLC25A4 基因在 ccRCC 有差异性表达, SLC25A4 属于 ACC1, 是线粒体 ADP/ATP 的载体, 又称腺苷酸转位酶, 将 ADP 转运至线粒体基质后输出 ATP, 为细胞提供能量, 这是氧化磷酸化的关键步骤。SLC25A4 在 ccRCC 中显著下调^[13]。其表达水平与 ccRCC 的临床分期有关, SLC25A4 的表达水平越低, 患者的临床分期越晚; SLC25A4 的高表达预示着总生存期和无病生存期的改善。因此, SLC25A4 的高表达可作为 ccRCC 患者生存和预后的潜在指标, 可能有助于为肾癌的干预提供新的思路。

2.3 SLC25A10 与肺癌

SLC25A10 是 DIC, 在肺癌中上调, 参与调节细胞内反应活性氧 (Reactive oxygen specie, ROS) 水平, 以保护肺癌人类肺泡基底上皮细胞 A549 免受氧化应激。SLC25A10 在 A549 细胞系中表达下调, 使得细胞对氧化应激的反应能力降低^[14]。表明低表达的 SLC25A10 对该细胞系是不友好的, 但是对机体是友好的。敲除人类肺癌肺泡基底上皮细胞 A549 的 SLC25A10, 其生长特性转变为恶性程度较小的表型, 并导致对谷氨酰胺依赖性和对氧化应激的敏感性增加。敲除 SLC25A10 基因的细胞需要谷氨酰胺来替代 TCA cycle 中缺乏的苹果酸, 以产生 α -KG, 并输出到胞质, 在胞质中被天冬氨酸转氨酶催化转化为草酰乙酸酯, 然后在苹果酸脱氢酶的催化下转化为苹果酸, 从而产生足够的 NADPH, 增强抗氧化损伤的能力^[14]。SLC25A10 对细胞代谢重编程和调节细胞生长的贡献表明 SLC25A10 是抗肺癌策略的新靶点。相对于正常组织和转移部位, SLC25A10 在大多数肺癌组织中高表达。已有研究表明, SLC25A10 在某些肿瘤细胞获得耐药性的适应性机制中起着关键作用^[15]。是肿瘤细胞代谢的重要组成部分, 具有治疗耐药非小细胞肺癌的新机制和前景。

2.4 SLC25A21 与膀胱癌

膀胱癌 (Bladder cancer, BCa) 是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 全世界每年约有 90 万新发癌症病例和 25 万人死亡^[16]。在所有新诊断的 BCa 病例中, 约 70% 为非肌肉侵袭性。然而, 多达 30% 的非肌肉侵袭性 BCa 患者会复发或进展为肌肉侵袭性^[17]。此外, 在 5% ~ 15% 的 BCa 患者中,

在诊断时发现了无法切除或转移的疾病^[18]。BCa 患者的低存活率与该肿瘤固有的生物侵袭性及其特殊的放化疗耐药有关。

SLC25A21 是 DIC, 其主要作用是介导 2-氧己二酸进入线粒体基质, 以转运出 2-氧基戊二酸 (即 α -KG)^[19]。SLC25A21 在人体中广泛表达, 组织间的差异很小。在 BCa 组织中的表达较正常组织下调, 其表达降低与预后不良呈显著正相关。在体外, 过表达的 SLC25A21 可显著抑制 BCa 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡^[20]。SLC25A21 高表达显著抑制了异种移植小鼠模型中的肿瘤生长, 可通过介导线粒体 α -KG 外流到胞质, 增加 ROS 水平, 导致线粒体凋亡途径的激活来抑制 BCa 的生长^[20]。SLC25A21 的过表达特异性地诱导癌细胞 ROS 介导的凋亡, 可以为治疗 BCa 患者提供一种新思路。

3 小结与展望

本文主要介绍了 SLC25 家族在结肠癌、肾癌、肺癌、膀胱癌中的作用, 分别与 SLC25A5、SLC25A4、SLC25A10 和 SLC25A21 相关。但是由于 SLC25 家族数量十分庞大, 是否能用于临床进行诊疗, 目前的研究结果及具体机制还不确切, 后续可以考虑从生物信息学入手继续研究相关基因与肿瘤的联系以及具体的机制, 并应用于临床解决患者的病痛。

参考文献

- [1] Lin L, Yee S W, Kim R B, et al. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14 (8): 543–560.
- [2] Torres A M, Dnyanmote A V, Granados J C, et al. Renal and non-renal response of ABC and SLC transporters in chronic kidney disease [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17 (5): 515–542.
- [3] Ruprecht J J, Kunji ERS. The SLC25 mitochondrial carrier family: structure and mechanism [J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45 (3): 244–258.
- [4] Palmieri F, Monné M. Discoveries, metabolic roles and diseases of mitochondrial carriers: a review [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863 (10): 2362–2378.
- [5] Ruprecht J J, Kunji E R. Structural changes in the transport cycle of the mitochondrial ADP/ATP carrier [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 57: 135–144.
- [6] McCann C, Quinteros M, Adelugba I, et al. The mitochondrial Cu (+) transporter PiC2 (SLC25A3) is a target of MTF1 and contributes to the development of skeletal muscle in vitro [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1037941.
- [7] Ziegler M, Monné M, Nikiforov A, et al. Welcome to the family: identification of the NAD⁺ transporter of animal mitochondria as member of the solute carrier family SLC25 [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (6): 880.
- [8] Gyimesi G, Hediger M A. Sequence features of mitochondrial transporter protein families [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (12): 1611.
- [9] Boczonadi V, King M S, Smith A C, et al. Mitochondrial oxodicarboxylate carrier deficiency is associated with mitochondrial DNA depletion and spinal muscular atrophy-like disease [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (10): 1224–1235.
- [10] Hlouschek J, Ritter V, Wirsdörfer F, et al. Targeting SLC25A10 alleviates improved antioxidant capacity and associated radioresistance of cancer cells induced by chronic-cycling hypoxia [J]. *Cancer Lett*, 2018, 439: 24–38.
- [11] Chen Y J, Hong W F, Liu M L, et al. An integrated bioinformatic investigation of mitochondrial solute carrier family 25 (SLC25) in colon cancer followed by preliminary validation of member 5 (SLC25A5) in tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (3): 237.
- [12] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1): 7–34.
- [13] Kang W, Zhang M, Wang Q, et al. The SLC family are candidate diagnostic and prognostic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1932948.
- [14] Zhou X, Paredes J A, Krishnan S, et al. The mitochondrial carrier SLC25A10 regulates cancer cell growth [J]. *Oncotarget*, 2015, 96 (11): 9271–9283.
- [15] Cai T, Hua B, Luo D, et al. The circadian protein CLOCK regulates cell metabolism via the mitochondrial carrier SLC25A10 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866 (8): 1310–1321.
- [16] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends [J]. *Eur Urol*, 2017, 71 (1): 96–108.
- [17] Kukreja J B, Shah J B. Advances in surgical management of muscle invasive bladder cancer [J]. *Indian J Urol*, 2017, 33 (2): 106–110.
- [18] Kamat A M, Hegarty P K, Gee J R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers [J]. *Eur Urol*, 2013, 63 (1): 4–15.
- [19] Wu G, Bazer F W, Davis T A, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease [J]. *Amino Acids*, 2009, 37 (1): 153–168.
- [20] Wang Y, Gao J, Hu S, et al. SLC25A21 suppresses cell growth in bladder cancer via an oxidative stress-mediated mechanism [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 682710.

(2023-12-12 收稿)