

卵巢癌与线粒体关系的研究进展

李欢妮¹ 周田² 曹兰琴¹ 詹显全^{2*}

¹中南大学湘雅医院妇产科

²中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室、结构生物学与药物设计湖南省工程实验室、
抗癌药物国家地方联合工程实验室

【摘要】促性腺激素假说和二元论假说促进了人们对卵巢癌发病机制的认识，但其分子病理机制仍不清楚，障碍了卵巢癌的早期诊断、治疗和预后评估。线粒体作为细胞能量代谢、氧化应激和细胞信号的中心，与卵巢癌的发生、发展、治疗和预后密切相关。随着线粒体蛋白质组学的发展，线粒体的分离和纯化，及其蛋白质的检测、鉴定和定量均有极大改善，其理论和技术有利于全面深入研究卵巢癌线粒体及其功能机制，发现以线粒体为靶点的分子标志物、药物靶点，服务于卵巢癌的早期诊断和治疗，改善其预后。

【关键词】卵巢癌，线粒体，机制，蛋白质组，蛋白质组学，分子标志物，药物靶点

【基金信息】国家高技术“863计划”子项目（2014AA020610-1），国家自然科学基金（81272798；81572278），湖南省自然科学基金（14JJ7008），湖南省百人计划基金（詹显全），湘雅医院人才引进基金（詹显全）。

Research progress of the relationship between ovarian cancers and mitochondria

Huanni Li¹, Tian Zhou², Lanqin Cao¹, Xianquan Zhan^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangya Hospital, Central South University, China.

²Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Hunan Engineering Laboratory for Structural Biology and Drug Design, State Local Joint Engineering Laboratory for Anticancer Drugs, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

【Abstract】 The gonadotropin hypothesis and the dualism hypothesis have promoted the understanding of the pathogenesis of ovarian cancers. However, their molecular pathological mechanisms remain unclear, which hinders the early-stage diagnosis, treatment, and prognostic assessment of ovarian cancers. Mitochondria, as the centers of cellular energy metabolism, oxidative stress, and cell signaling, are closely related to the occurrence, development, treatment, and prognosis of ovarian cancers. With the development of mitochondrial proteomics, the isolation and purification of mitochondria, as well as the detection, identification, and quantification of proteins have been significantly improved. Furthermore, mitochondrial proteomics is conducive to a comprehensive and in-depth study of mitochondria of ovarian cancer and its functional mechanisms, and the discovery of mitochondria-targeted molecular biomarkers and drug targets for the early diagnosis and treatment of ovarian cancer to improve its prognosis.

【Keywords】 Ovarian cancer; Mitochondria; Mechanism; Proteome; Proteomics; Molecular biomarker; Therapeutic target

1 卵巢癌发病机制研究进展

卵巢癌是妇女死亡率居第一位的恶性疾病。近年来手术结合化疗使患者近期生存率有所上升，但5年生存率仍徘徊在15%-20%。因此，只有更好的了解卵巢癌的发病机制才有希望找到更好更有效的治疗卵巢癌的方法。目前关于卵巢癌发病机制比较

认可的有两种学说：促性腺激素假说、二元论。

1.1 促性腺激素假说

流行病学研究显示：绝经前后妇女发生卵巢癌的风险明显高于育龄期妇女。绝经前后妇女雌激素明显下降，刺激垂体分泌更多的促性腺激素（FSH、LH），使绝经前后妇女体内促性腺激素处于高水平

*通讯作者：詹显全，Email: yjzhan2011@gmail.com

状态。Choi^[1]等研究发现:绝经前后妇女体内FSH、LH的升高增加卵巢癌发生的风险。Rzepka^[2]等对包括良性、交界性、恶性卵巢上皮肿瘤患者的FSH和LH值进行研究,结果表明:相对于其他组,恶性卵巢上皮性肿瘤组的促性腺激素浓度明显增高,进一步证实了卵巢癌与高水平的促性腺激素有关。在促性腺激素中,FSH对卵巢癌起的作用更大。以往大量实验研究表明FSH通过PKA途径促进卵巢癌细胞的增殖;但近年来研究发现其他的信号途径如PI3K/Akt、MAPKS等在卵巢癌的发生过程中也起重要作用。Huang^[3]等通过研究卵巢癌细胞株SKOV-3和ES-2发现:FSH通过PI3K/Akt途径促进VEGF的表达来促进卵巢癌血管的形成,从而促进卵巢癌的增殖。此外,促性腺激素还可以通过激活ERK1/2途径而影响卵巢癌的转移、增殖^[4]。

1.2 二元论

2004年美国约翰霍普金斯大学病理学家Kurman和Shih教授通过对形态学、分子遗传学资料的分析,首次提出了卵巢癌的二元理论^[5],将卵巢癌分为I型和II型。I型主要为低级别的卵巢癌,包括粘液性癌、透明细胞癌^[6],其恶性程度较低,进展缓慢,易于早期发现,预后较好;并常伴随K-Ras、BMP、ERBB2、PTEN、CTNNA1和PIK3CA等基因的突变,缺乏TP53基因的突变^[7]。II型主要为高级别或恶性程度比较高的卵巢肿瘤,约占75%,其进展迅速,具有高度侵袭性,多数发现即为晚期,几乎见不到癌前病变,致死率高,给临床诊治带来极大困难;并且80%的II型卵巢癌伴随TP53基因突变^[8],但极少有I型K-Ras、BRAF或ERBB2突变。

长期以来人们认为卵巢表面的生发上皮为卵巢癌的发源地,女性卵巢每次排卵均造成卵巢上皮细胞损伤,卵巢上皮在损伤后修复过程中可能异型增生。此外,在排卵过程中卵巢上皮内陷形成包涵囊肿,在激素刺激下可能形成上皮性肿瘤^[9]。此观点主要源于流行病学调查结果:减少排卵次数(如使用口服避孕药及多次生育史)是减少妇女患卵巢癌风险的重要因素。但最新观点认为大部分卵巢癌起源于输卵管而非卵巢。2001年Dutch研究组对12例具有发展为卵巢癌倾向的女性进行预防性双侧输卵管切除,发现6例伴有输卵管上皮异常增殖,其中有些病变与卵巢高级别浆液性癌很相似,故认为这是输卵管癌的癌前病变;并且由于输卵管与卵巢

的解剖位置关系密切,输卵管癌可转移到卵巢而形成卵巢癌^[10]。进一步有研究显示:高级别浆液性卵巢癌中存在输卵管上皮癌成分^[11],证实了卵巢癌起源于输卵管这一学说。尽管大部分卵巢癌起源于输卵管这一学说越来越得到大家的认可,但仍存在争议:1)目前对于卵巢癌的病理分级并非仅二元论所说的低、高级别两种;2)高级别或低级别浆液性卵巢癌发生于卵巢、盆腔脏器、大网膜多见,可发生于输卵管却极少见。因此,目前还无一理论能完全阐述卵巢癌的发病机制。故仍需大量的实验及临床研究进一步认清卵巢癌发生发展机制,为卵巢癌的早期筛查、诊治开辟新天地。

2 线粒体与卵巢癌的关系

线粒体为细胞提供90%以上的ATP而被形象称为“能量工厂”。线粒体是一种独特的多功能的亚细胞器,它拥有内外双膜结构并且还拥有自己独特的遗传系统(自己的环状DNA以及转录、翻译、蛋白质组装系统)。近年来很多研究表明:线粒体功能异常与肿瘤的发生有着密切的关系。首先,线粒体是能量代谢的主要场所。线粒体代谢的中心枢纽是三羧酸循环。许多研究表明三羧酸循环中酶的异常与肿瘤的发生密切相关。Schlichtholz等研究发现:在胰腺癌中增强柠檬酸合酶的活性可以促进糖类转化为脂类,从而维持胰腺癌的代谢^[12]。Lu等通过动物实验证明:IDH突变可以诱发肉瘤的形成^[13]。其次,线粒体也是ROS产生的主要场所。在正常情况下,生物体内有一套自身的ROS清除系统将ROS清除以达到一个对机体有利的动态平衡。研究发现:肿瘤细胞中ROS水平明显高于正常细胞。现已证明ROS参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等多个过程^[14]。乳腺癌细胞中ROS升高可以通过CXCL14介导的机制促进癌细胞的侵袭和转移^[15]。线粒体mtDNA无组蛋白的保护,因而易受ROS攻击,导致线粒体DNA突变,从而增加肿瘤细胞转移。此外,线粒体也是细胞内钙储存库,在维持体内钙离子的稳态上起重要作用。有研究在探究钙离子稳态失衡与肿瘤关系时发现在前列腺癌、乳腺癌、胶质细胞瘤等细胞中钙离子通道表达增多^[16],细胞内钙离子浓度升高可导致呼吸链漏,从而产生更多的ROS^[17]。ROS与肿瘤的发生发展密切相关。在肺癌细胞中,通过内皮素-1增加细胞内钙离子浓度,可以促进肿瘤增殖^[18]。Raphaol等研究发现:前列腺癌中TRPV6表达增多导致细胞内钙离子浓度超载,从而抑制癌

细胞凋亡,促进癌细胞增生^[19]。线粒体功能异常可使癌细胞增强抗凋亡能力从而迅速增殖^[20]。由此可见,线粒体密切参与了肿瘤发生、增殖、侵袭、转移等多个过程,已成为肿瘤研究领域的一大热点。

具体到卵巢癌,线粒体与卵巢癌的作用机制受到广泛重视:(1)通过重新设计卵巢癌代谢,改变代谢酶的丰度和活性。Han 等研究表明:泛素-蛋白酶体途径和癌细胞代谢中基因之间的分子相互作用,确定了泛素特异性肽酶 13 (USP13) 为驱动高级别浆液性卵巢癌代谢的主要调节因子,且进行 USP13 基因组扩增以及 USP13 过表达可上调 ATP 柠檬酸裂解酶和氧戊二酸脱氢酶,驱动谷氨酸分解,ATP 生成和脂质合成,促进癌细胞的侵袭^[21]。(2)通过对调节糖酵解流动的酶的主要转录因子进行调控。Ai 等研究表明:癌细胞中 HIF-1 的抑制可以将有氧糖酵解转向线粒体氧化磷酸化,最终导致 ROS 的产生。顺铂联合 HIF-1 α 表达的基因敲低或 HIF-1 α 降解的药理促进作用,可以通过产生过量 ROS 来诱导顺铂耐药的卵巢癌细胞的凋亡^[22]。(3)诱导线粒体凋亡,抑制糖酵解。Zou 等研究表明:euxanthone 通过诱导线粒体凋亡和抑制糖酵解,而糖酵解又通过失活 STAT3 而下调 HK2 来介导,从而达到对上皮性卵巢癌的抑制^[23]。(4)通过线粒体凋亡从而达到细胞凋亡。Lu 等研究表明:Bcl-2 过表达可减少 SKOV3 人卵巢癌细胞中顺铂诱导的生长抑制和凋亡。而且,Bcl-2 抑制顺铂诱导的 Ca²⁺从内质网释放到细胞质和线粒体,其通过线粒体凋亡途径减少顺铂诱导的内质网应激介导的细胞凋亡^[24]。由此可知,线粒体功能失常对卵巢癌的发生、发展以及研究都有重要的意义。研究者们也正在从不同的角度研究线粒体与卵巢癌的分子生物学机制。线粒体相关潜在靶点和生物标记物的研究也将是卵巢癌治疗的一个重要方向。

可见,线粒体在卵巢癌中的作用是毋庸置疑的。然而,线粒体作为一种独特的多功能的亚细胞器,其在卵巢癌的发生、发展、侵袭、转移中的具体分子机制仍未揭示清楚。线粒体蛋白质组学能系统分析卵巢癌线粒体蛋白质组的变化及其分子网络的变化,有望全面揭示线粒体在卵巢癌病理中的贡献。

3 线粒体蛋白质组的研究技术

线粒体蛋白质组学研究的基本内容为:(1)建立线粒体蛋白质表达谱;(2)运用比较蛋白质组学的方法找出疾病组和对照组的差异表达蛋白质,对

差异表达蛋白质进行功能注释、亚细胞定位和生物信息学分析,在蛋白质水平上寻求疾病发生、发展的机制。目前蛋白质组学研究技术很多,但没有单一技术能够完全研究线粒体蛋白质组,仍需多种技术联合。

3.1 线粒体蛋白质的提取策略

线粒体蛋白质组学研究基本前提是提取足够量高纯度的线粒体蛋白质。因此,分离大量高纯度线粒体是线粒体蛋白质组学研究的前提也是难点。经过大量实验表明:反复差速离心结合密度梯度离心是目前分离纯化线粒体最好的方法^[25]。用合适的方法破碎组织或细胞后,首先要进行差速离心,它是根据亚细胞器的大小、体积、重量不同,利用不同的转速将目的亚细胞器得到初步分离。因差速离心只适合于沉降系数较大的亚细胞器的分离,因而还需结合密度梯度离心将亚细胞器进一步分离纯化^[26]。密度梯度离心是利用密度梯度介质一层一层铺垫形成密度梯度,在离心过程中,样品颗粒受到离心力和浮力的共同作用发生移动最终达到平衡,这样不同密度颗粒会富集成不连续的区带而达到分离目的。线粒体密度梯度离心常推荐的介质为 Nycodenza。Nycodenz 具有密度大、稳定性好、粘度低等优点而受到大家的喜爱。例如,Song 等利用 Nycodenz 密度梯度介质提取小鼠肝线粒体进行线粒体蛋白质组学研究^[27]。为了得到纯度更高的线粒体,Scheffler 等采用多步 Percoll/甲泛葡胺离心提纯线粒体,结果表明多步密度梯度离心可以提高线粒体的纯度,但产量却大大减少,这需要研究者根据自己实验目的酌情取舍^[28]。目前国际上鉴定提取线粒体的纯度主要采用免疫印迹法和电镜。通过免疫印迹法检测线粒体标志性蛋白质如 Porin (线粒体外膜)、Cyt C (线粒体间隙)、COXIV (线粒体外膜)来验证线粒体完整性。通过免疫印迹法检测线粒体标志性的酶和其他亚细胞器标志性的酶以验证线粒体的纯度。此外,电镜可以在直视下观察线粒体形态、膜是否破坏、是否有其他细胞器杂质以验证线粒体的完整性和纯度。

3.2 线粒体蛋白质的分离及鉴定策略

双向电泳是目前分离线粒体蛋白质的经典方法,但此法对极碱性蛋白质、低分子/高分子蛋白质、疏水性蛋白质的分辨率低而限制其广泛应用。多维液相色谱根据样品分子大小、等电点、亲水性等不同组合,两种或两种以上的分离机制对混合多肽进

行分离,此法能弥补双向凝胶电泳对疏水性及低丰度蛋白质检测的缺陷。蓝绿温和电泳是利用考马斯亮蓝 G-250D 使蛋白质带负电荷,再用温和的表面活性剂增溶膜蛋白,使蛋白质接近天然状态而分离,此法对于线粒体膜蛋白的分离起到越来越重要的作用^[29]。质谱是目前鉴定线粒体蛋白质的首选方法。质谱与双向凝胶电泳、液相色谱、蓝绿温和电泳以及 iTRAQ 同位素标记技术的合理联用,能分离鉴定出更多的线粒体蛋白质,丰富线粒体蛋白质数据库。Taylor 等利用双向凝胶电泳分离人人心脏细胞线粒体蛋白质,之后联合质谱技术共鉴定出 615 种线粒体蛋白质^[30]。Techritz 等将小鼠脑、肝脏、肾脏、心脏、骨骼肌组织的线粒体蛋白质提取出来后利用双向凝胶电泳、液相色谱、串联质谱鉴定出 48 种线粒体蛋白质在五种组织间的表达有显著的差异^[31]。Ferreira 等利用双向电泳、蓝绿温和电泳两种分离方法将腓肠骨骼肌膜和肌纤维的线粒体蛋白质分离后结合串联质谱技术鉴定出 325 种线粒体蛋白质^[32]。Song^[33]等采用 iTRAQ 技术对原发性胆汁性肝硬化的肝线粒体蛋白质进行鉴定,共鉴定出 354 个蛋白质。此外,免疫组化-显微镜技术是一种对线粒体蛋白质进行定位分析的技术,是质谱鉴定技术的验证和补充。Techritz 等对脑、心脏、肝脏、肾脏、骨骼肌五种组织线粒体蛋白质进行质谱鉴定后再结合免疫组化-显微镜技术识别出了 6 种新的线粒体蛋白质^[34]。

4 线粒体蛋白质组学在卵巢癌研究中的应用

卵巢癌具有恶性程度高、治疗效果差、预后不良等特点,一直是妇科临床需攻克的重点和难点。化疗药物的使用给卵巢癌的治疗带来了一丝光明,70%-80%患者的近期待生存率得到显著提高。但近年来化疗药物的耐药问题限制了化疗药物的广泛使用。为了研究卵巢癌耐药机制,2009 年 Tian 等通过蛋白质组学技术 iTRAQ-LC-MS 鉴定出 1371 种与卵巢癌耐药、NaCl 功能有关的蛋白质,且这些与卵巢癌紫杉醇耐药有关的蛋白质在线粒体中表达显著增加。因此,推测线粒体蛋白质与卵巢癌紫杉醇耐药有着密切关系^[35]。2014 年 Chen 等采用蛋白质组学技术对阿霉素敏感的卵巢癌细胞株 OVCAR8 和对阿霉素耐药的卵巢癌细胞株 NCL-ADR/RES 的线粒体蛋白质进行分析,发现 122 种线粒体蛋白质在 NCL-ADR/RES 细胞中表达有显著变化,这些蛋白质参与了细胞凋亡、物质转运代谢、毒素药物代谢;并对参与 DNA 修复的线粒体蛋白质 TOPIMT 进行

深入研究,发现其参与卵巢癌阿霉素耐药。由此表明线粒体将成为卵巢癌多重耐药治疗的靶点^[36]。2015 年 Ming 等利用蛋白质组学技术 LC-FTICR MS 对紫杉醇敏感卵巢癌细胞系 (SKOV3、A2780) 和对紫杉醇耐药的卵巢癌细胞系 (SKOV3-TR、A2780-TR) 的线粒体蛋白质进行比较,发现 8 个线粒体蛋白质的表达有显著差异;并对其中两个线粒体蛋白质 mimitinand 14-3-3f/d 进行了深入研究,发现这两个蛋白质的低表达跟卵巢癌病人的 PFS 和 OS 有密切的关系,提示这两个蛋白质将成为卵巢癌紫杉醇耐药和预后相关的潜在候选标志蛋白质^[37]。可见,线粒体蛋白质组学在卵巢癌研究上具有重要的潜能。

5 结论与展望

促性腺激素假说和二元论假说促进了人们对卵巢癌发病机制的认识。然而,卵巢癌发病的分子机制仍旧不清楚,给高恶性、高死亡率的卵巢癌的早期诊治和预后评估带来极大的障碍。线粒体作为细胞能量代谢的中心、氧化应激的中心和细胞信号的中心,与卵巢癌的发生、发展、治疗和预后有着密切的关系。随着线粒体的分离纯化技术的进步和线粒体蛋白质检测和鉴定技术的发展,即线粒体蛋白质组学的发展,为全面深入研究卵巢癌线粒体及其功能机制,发现以线粒体为靶点的分子标志物、药物靶点提供了坚实的技术基础,必将发现有效而可靠的线粒体分子标志物和药物靶点,服务于卵巢癌的早期诊断、治疗和预后评估。

参考文献

- [1] Choi J H, Wong A S, Huang H F, et al. Gona-dotropins and ovarian cancer. *Endocr Rev*, 2007, 28(4): 440-461.
- [2] Rzepka-Gorska I, Chudecka-Glaz A, Kosmowska B. FSH and LH serum/tumor fluid ratios and malignant tumors of the ovary. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(2): 315-321.
- [3] Huang Y, Hua K, Zhou X, et al. Activation of the PI3K/AKT pathway mediates FSH-stimulated VEGF expression in ovarian serous cystadenocarcinoma. *Cell Res*, 2008, 18(7): 780-791.
- [4] Mertens-Walker I, Bolitho C, Baxter R C, et al. Gonadotropin-induced ovarian cancer cell migration and proliferation require extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation regulated by calcium and protein kinase C-delta. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(2): 335-349.

- [5] Shih I, Kurman R J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004, 164(5): 1511-1518.
- [6] Cho K R, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 287-313.
- [7] Conic I, Dimov I, Tasic-Dimov D, et al. Ovarian epithelial cancer stem cells. *Sci World J*, 2011, 11: 1243-1269.
- [8] Ahmed A A, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol*, 2010, 221(1): 49-56.
- [9] Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol*, 2008, 9(12): 1191-1197.
- [10] Piek J M, van Diest P J, Zweemer R P, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*, 2001, 195(4): 451-456.
- [11] Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5284-5293.
- [12] Schlichtholz B, Turyn J, Goyke E, et al. Enhanced citrate synthase activity in human pancreatic cancer. *Pancreas*, 2005, 30(2): 99-104.
- [13] Lu C, Venneti S, Akalin A, et al. Induction of sarcomas by mutant IDH2. *Genes Dev*, 2013, 27(18): 1986-1998.
- [14] Gupta S C, Hevia D, Patchva S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(11): 1295-1322.
- [15] Pelicano H, Lu W, Zhou Y, et al. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species imbalance promote breast cancer cell motility through a CXCL14-mediated mechanism. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2375-2383.
- [16] Zhang Y, Wang H, Qian Z, et al. Low-voltage- activated T-type Ca²⁺ channel inhibitors as new tools in the treatment of glioblastoma: the role of endostatin. *Pflugers Arch*, 2014, 466(4): 811-818.
- [17] Gorlach A, Bertram K, Hudcova S, et al. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biol*, 2015, 6: 260-271.
- [18] Zhang W M, Zhou J, Ye Q J. Endothelin-1 enhances proliferation of lung cancer cells by increasing intracellular free Ca²⁺. *Life Sci*, 2008, 82(13-14): 764-771.
- [19] Raphael M, Lehen'Kyi V, Vandenberghe M, et al. TRPV6 calcium channel translocates to the plasma membrane via Orail-1-mediated mechanism and controls cancer cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(37): E3870-E3879.
- [20] Baysal B E. Role of mitochondrial mutations in cancer. *Endocr Pathol*, 2006, 17(3): 203-212.
- [21] Cecil Han, Lifeng Yang, Hyun Ho Choi, et al. Amplification of USP13 drives ovarian cancer metabolism. *Nat Commun*, 2016, 7: 13525.
- [22] Zhihong Ai, Yang Lu, Songbo Qiu, et al. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting HIF-1-regulated cancer metabolism. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 36-44.
- [23] Zou J, Wang Y, Liu M, et al. Euxanthone inhibits glycolysis and triggers mitochondria-mediated apoptosis by targeting hexokinase 2 in epithelial ovarian cancer. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(6):303-311.
- [24] Xu L, Xie Q, Qi L, et al. Bcl-2 overexpression reduces cisplatin cytotoxicity by decreasing ER- mitochondrial Ca²⁺ signaling in SKOV3 cells. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 985-992.
- [25] Stimpson S E, Coorsen J R, Myers S J. Optimal isolation of mitochondria for proteomic analyses. *Anal Biochem*, 2015, 475: 1-3.
- [26] Hartwig S, Feckler C, Lehr S, et al. A critical comparison between two classical and a kit- based method for mitochondria isolation. *Proteomics*, 2009, 9(11): 3209-3214.
- [27] Song G, Hu C, Zhu H, et al. Comparative proteomics study on liver mitochondria of primary biliary cirrhosis mouse model. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 64.
- [28] Scheffler N K, Miller S W, Carroll A K, et al. Two-dimensional electrophoresis and mass spectrometric identification of mitochondrial proteins from an SH-SY5Y neuroblastoma cell line. *Mi-tochondrion*, 2001, 1(2): 161-179.
- [29] Wittig I, Carozzo R, Santorelli F M, et al. Supercomplexes and subcomplexes of mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1757(9-10):1066-1072.
- [30] Taylor S W, Fahy E, Zhang B, et al. Characterization of the human heart mitochondrial proteome. *Nat Biotechnol*,

- 2003, 21(3): 281-286.
- [31] Techritz S, Lutzkendorf S, Bazant E, et al. Quantitative and qualitative 2D electrophoretic analysis of differentially expressed mitochondrial proteins from five mouse organs. *Proteomics*, 2013, 13(1): 179-195.
- [32] Ferreira R, Vitorino R, Alves R M, et al. Sub- sarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria proteome differences disclose functional specializations in skeletal muscle. *Proteomics*, 2010, 10(17): 3142-3154.
- [33] Song G, Hu C, Zhu H, et al. Comparative proteomics study on liver mitochondria of primary biliary cirrhosis mouse model. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 64.
- [34] Techritz S, Lutzkendorf S, Bazant E, et al. Quantitative and qualitative 2D electrophoretic analysis of differentially expressed mitochondrial proteins from five mouse organs. *Proteomics*, 2013, 13(1): 179-195.
- [35] Tian Y, Tan A C, Sun X, et al. Quantitative proteomic analysis of ovarian cancer cells identified mitochondrial proteins associated with Paclitaxel resistance. *Proteomics Clin Appl*, 2009, 3(11): 1288-1295.
- [36] Chen X, Wei S, Ma Y, et al. Quantitative proteomics analysis identifies mitochondria as therapeutic targets of multidrug-resistance in ovarian cancer. *Theranostics*, 2014, 4(12): 1164-1175.
- [37] Chen M, Huang H, He H, et al. Quantitative proteomic analysis of mitochondria from human ovarian cancer cells and their paclitaxel-resistant sublines. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 1075-1083.

收稿日期: 2019年12月27日

出刊日期: 2020年01月17日

引用本文: 李欢妮, 周田, 曹兰琴, 詹显全. 卵巢癌与线粒体关系的研究进展[J]. 国际临床研究杂志, 2020, 4(1): 1-6.

DOI: 10.26855/j.ijcr.20200001

检索信息: 中国知网、万方数据、Google Scholar

版权声明: ©2020 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS