

文章编号: 1007-4627(2013)04-0488-06

乏氧细胞线粒体与肿瘤辐射抗性

何阳^{1, 2, 3, 4}, 周鑫^{1, 2, 3}, 张红^{1, 2, 3}

(1. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

4. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 综述了乏氧环境对细胞整体和对线粒体的影响, 正常细胞线粒体呼吸链在乏氧环境下的损伤及其与肿瘤的关系, 并对肿瘤细胞适应乏氧环境的机制进行了阐述。总结了线粒体作为供能细胞器, 对肿瘤细胞在乏氧条件下生长、侵袭和转移及获取能量过程中的作用, 并介绍了中国科学院近代物理研究所利用重离子辐照所做的相关研究成果, 包括不同剂量重离子对线粒体 DNA 超螺旋构象及线粒体功能的影响, 同一剂量不同时间重离子辐照后对线粒体 DNA 4977 大片段损伤累积的影响。

关键词: 乏氧; 线粒体; 肿瘤; 辐射抗性

中图分类号: Q691 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/ NuclPhysRev.30.04.488

1 引言

自 20 世纪 50 年代 Thomlinson^[1]发现肿瘤乏氧现象至今, 随着乏氧检测技术的不断发展和完善, 越来越多的证据表明乏氧普遍存在于人类肿瘤^[2-3]。乏氧的肿瘤细胞对于常规的放疗手段具有明显抗性, 是影响放疗效果的一大主要因素。不同于常规放射治疗所采用的 γ 和 X 射线, 重离子束杀死肿瘤细胞并不依赖于氧浓度, 对于乏氧细胞也具有很强的抑制效果。但是, 到目前为止, 为什么乏氧细胞具有明显的辐射抗性, 以及重离子束为何能够有效抑制乏氧细胞, 相关机理研究还有待深入。

乏氧是实体性肿瘤物理微环境的基本特征之一, 对绝大多数正常组织来说, 氧的浓度维持在 5%~7%, 当氧浓度小于或等于 3% 时, 就认为组织缺氧。体积大于 1 mm³ 的肿瘤微环境中普遍存在乏氧现象^[2]。随着实体瘤的增大, 自身血液无法满足肿瘤细胞的生长需要, 因此局部细胞处于乏氧的微环境中, 乏氧微环境使肿瘤细胞的许多生物学行为朝恶性方向转化, 如

促血管生成能力升高、转移能力加强和癌基因在分子水平上选择性表达, 从而使肿瘤的快速生长与缺血乏氧处于对立统一的状态^[2-3]。真核细胞线粒体普遍存在于除哺乳动物成熟红细胞以外的所有细胞中, 其对氧浓度的变化非常敏感, 这是因为真核细胞的能量供应在正常生理条件下主要是靠有氧呼吸来提供的。线粒体是氧感知 (Oxygen sensing) 的重要细胞器, 乏氧细胞中线粒体功能的变化可能对乏氧细胞的辐射抗性起着重要作用。

线粒体不仅是能量产生的重要器官, 而且还参与氧化损伤、细胞凋亡、人类的进化及一些遗传性疾病和肿瘤的发生。近年来, 越来越多的研究已经深入到与线粒体细胞器相关的线粒体膜通透性转变孔道、线粒体膜电势、Ca²⁺ 负荷、氧化损伤、凋亡前体分子和线粒体 DNA 稳定性等方面。目前对乏氧细胞线粒体与肿瘤辐射抗性的相关报道还十分有限, 本文就当前放射生物学中乏氧与线粒体 DNA 损伤及辐射抗性的研究发展进行综述, 同时也介绍了中国科学院近代物理研究所研究人员在这方面取得的一些进展。

收稿日期: 2012-12-18; 修改日期: 2013-03-05

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金资助项目(10835011, 10675151); 甘肃省重大科技专项项目(0702NKDA045, 0806RJYA020); 中国科学院西部之光人才培养计划项目(XB106012)

作者简介: 何阳(1989-), 女, 陕西咸阳人, 硕士研究生, 从事生物物理学研究; E-mail: heyang@impcas.ac.cn

通信作者: 张红, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

<http://www.npr.ac.cn>

2 乏氧环境对细胞生长的影响

2.1 乏氧与肿瘤细胞微环境

氧对细胞维持其功能必不可少, 并且是线粒体 ATP 合成的原料, Vega 等^[4]和唐开亮等^[5]研究发现缺氧能增加鼠皮质星形胶质细胞葡萄糖载体 1 的数量, 并且葡萄糖载体 1 对乏氧下葡萄糖的摄入有重要调节作用。Amemiya 等^[6]在乏氧条件下检测到骨髓细胞增殖能力的提高, 提出乏氧环境中骨髓细胞的线粒体功能与增殖增加了葡萄糖的消耗。因此, 在乏氧状态下 HPDL C 也许同样产生类似的情况。此外, 乏氧诱导因子 (Hypoxia Inducible Factor, 简称 HIF) 是介导哺乳动物和人体细胞的乏氧适应性反应的转录因子, 其中表达最广泛的是 HIF-1, 它是一种非常重要的乏氧信号传递因子, 在维持氧的内环境稳定中起重要作用^[7-8]。HIF-1 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 亚基构成的异二聚体, 两者均属于转录因子碱性螺旋环螺旋家族成员, 其中 α 亚基对氧敏感, β 亚基为组成型表达。氧浓度的降低可以稳定 α 亚基和激活 HIF, 在乏氧过程中它们调节 100 多种已知基因的转录, 这些 HIF 靶调节几个重要的过程包括血红蛋白生成、新陈代谢、血管生成、浸润、增殖和细胞存活。目前, 基于 HIF-1 在调节细胞乏氧适应性中起的重要作用, 研究者针对乏氧细胞中 HIF-1 的调节作用进行了一些研究, 但结果还不明朗^[6]。

氧灌注及扩散受限使肿瘤细胞处于不同氧浓度的环境中, 当脉管周围细胞的增殖将一些肿瘤细胞推到远处时, 它们获得氧的机会就会急剧下降, 最终达到氧浓度为 0 的区域并死亡, 形成坏死区域。1919 年, Krough 经实验得出组织的含氧量与距毛细血管的距离成反比, 距毛细血管 150 μm 以内才可得到充足的氧供^[7-8]。肿瘤局部淋巴循环不足导致的组织间压力增高, 以及新生血管不成熟导致的血流短路, 将使缺氧更加严重^[9-11]。

乏氧与放射拮抗密切相关, 临床发现患者肿瘤局部的乏氧程度越高, 其无病生存期与总存活率就越低, 容易有淋巴或血性转移。放疗其实是一种肿瘤杀伤与正常组织损伤之间的平衡行为, 因此保护后者永远是研究人员的兴趣。中国科学院近代物理研究所辐射医学研究室许帅等^[12]研究了大蒜素活性成分之一的二烯丙基二硫 (Diallyl disulfide, 简

称 DADS) 对 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照损伤小鼠的保护作用, 发现 DADS 通过提升细胞的总抗氧化能力 (T-AOC) 降低了氧化应激反应, 有效地保护了脂质、蛋白质和遗传物质免受 $^{12}\text{C}^{6+}$ 辐照引起的损伤 (图 1)。图 1 中单纯照射组 (S) 比对照组 (C) 的 T-AOC 显著下降 ($p < 0.001$); 与 S 组相比, 低浓度 (10 mg/kg) 药物+照射组 (L+IR)、中浓度 (20 mg/kg) 药物+照射组 (M+IR) T-AOC 显著增加 ($p < 0.05$); 高浓度 (40 mg/kg) 药物+照射组 (H+IR) T-AOC 增加更加显著 ($p < 0.001$)。S 组与 C 组之间无显著性差异 ($p > 0.05$), 溶剂+照射组 (O+IR) 与 S 组相比无显著性差异 ($p > 0.05$), 表明溶剂不影响 T-AOC 的实验结果^[12]。

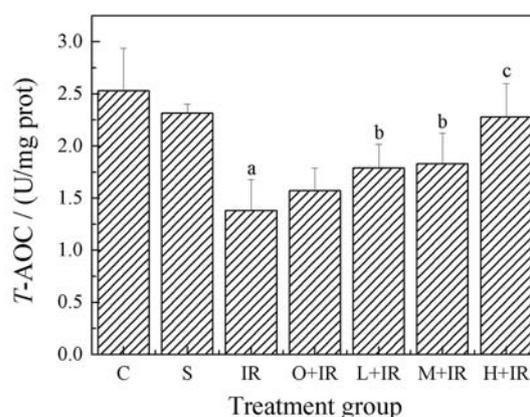


图 1 DADS 对辐照小鼠肝组织中 T-AOC 的影响

2.2 肿瘤细胞适应乏氧环境的机制

越来越多的证据表明乏氧是决定恶性肿瘤预后的重要因素。由于肿瘤快速并无控制地生长, 使得其脉管系统的供氧量无法满足其需求, 因此, 肿瘤中的乏氧是贯穿肿瘤“终身”的一个常见特征。在人体肿瘤中由于脉管系统的不足引起了慢性或扩散受限性乏氧, 在这乏氧中, 单个灌注的脉管是以围绕在它们周围的一个氧浓度梯度下降为特征的。但在一些情况下, 在很靠近血管的周围有时也发现乏氧细胞, 这反映了肿瘤细胞脉管上的缺陷, 由于肿瘤脉管系统通常是不成熟的, 外露的及缺乏平滑肌细胞的, 常导致血流上的不稳定, 这就形成了急性或灌注受限性乏氧。

乏氧可通过多种机制促进肿瘤的发生和发展, 包括诱发酸性内环境、触发肿瘤微血管形成、影响血管生成拟态、诱导上皮间质转化、重塑细胞外基质、促进肿瘤免疫逃避与肿瘤适应、维持肿瘤干细胞的存在以及抑制衰老等^[13-15]。

目前,中国科学院近代物理研究所辐射医学研究室研究人员发现,在HeLa细胞中乏氧能够引起线粒体膜电位的降低,但乏氧细胞经电离辐射后其膜电位变化不明显。初步结果说明,乏氧使HeLa细胞中的线粒体处于一种抑制状态,这种抑制状态一方面限制了线粒体的功能,另一方面也增加了其对电离辐射的抗性。这可能是影响乏氧细胞辐射敏感性的一个因素。

乏氧作为一种对肿瘤细胞的胁迫,本身就可以筛选出对凋亡有拮抗的细胞,提高肿瘤的恶性程度。Gracber等^[16]将p53阻断细胞与暴露到乏氧一段时间的相同细胞(其p53功能良好)混合,在乏氧状态下有正常p53功能的细胞会死亡,p53阻断的细胞会存活下来,超越它们的手,最终占据整个肿瘤。肿瘤细胞能适应微环境pH改变,上调细胞膜表面的H⁺运输载体来维持胞内pH值。Na⁺/H⁺交换体(Na⁺/H⁺exchanger,简称NHE)是一种将H⁺排出同时将Na⁺转入细胞的离子通道,在生理状态下对调节心肌细胞内pH值及电解质起很重要的作用^[17]。缺氧使细胞处于酸性环境中,糖酵解途径的代谢产物比如乳酸,可造成局部微环境的酸中毒^[17]。缺氧产生新的进化选择动力,促进糖酵解和抗酸毒性。机体对缺氧的表型适应是肿瘤形成的关键步骤,此外,低pH值还可刺激肿瘤细胞的体外侵袭及体内转移能力。

3 乏氧对线粒体的影响

3.1 线粒体的结构及线粒体DNA损伤

正常线粒体是由内外两层单位膜包围形成封闭的囊状结构,在线粒体内膜外侧存在细胞色素C,在膜间质中存在凋亡诱导因子AIF(Apoptosis-inducing factor,简称AIF),这两者是引发细胞凋亡的重要起始因子^[18-20]。线粒体是一个动力工厂,在能量的产生过程中,活性氧和自由基类物质,如:泛半醌和黄素半醌等作为副产品,从氧化呼吸链中产生。在呼吸链和氧化磷酸化中,主要有两个部位产生自由基:一个在黄素蛋白脱氢酶与CoQ之间,另一个是在复合物III(细胞色素b水平上)。正常情况下,这类物质在线粒体内被抗氧化剂和自由基清除酶类分解掉,但是,在衰老或处于一些疾病状态下,这些酶类的数量和活性呈下降趋势,导致线粒体内活性氧和自由基

的清除受阻,这类物质的积累造成对线粒体的氧化胁迫^[21-22]。Fraga等^[23]第一次报道了氧化损伤对线粒体DNA(mtDNA)的作用比核DNA强,虽然两种损伤都随动物的衰老而增强,但是mtDNA的氧化损伤更为严重。

线粒体DNA突变主要有两种主要形式:线粒体DNA大片段缺失和线粒体DNA点突变(SNPs)。由于大片段缺失能够使线粒体DNA环缩小,赋予其相对的复制优势,即这种缩小的DNA环能够比完整的DNA环更快完成复制周期,因而这种突变随着衰老的进程会逐渐累积在细胞中,最终加速衰老的进程。我们采用中国科学院近代物理研究所兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的¹²C⁶⁺离子束对肿瘤细胞进行辐照,定性定量地确定了重离子辐照所引起的典型线粒体DNA突变:4977大片段缺失,结果如下:MCF-7细胞经6 Gy重离子束辐照后,在2~48 h内对线粒体DNA 4977 bp缺失进行了定量检测。结果表明,尽管在24 h内线粒体DNA 4977 bp缺失呈逐渐增多的趋势,但在辐照后48 h活细胞中线粒体DNA 4977 bp缺失明显减少(图2)。

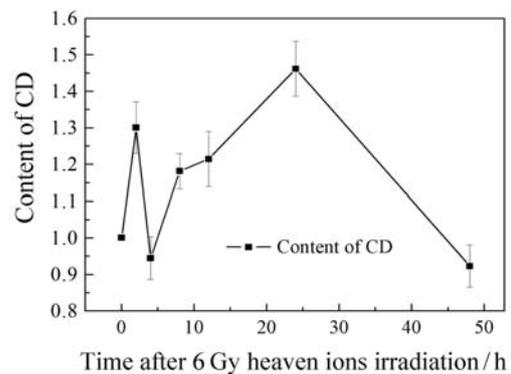


图2 6 Gy重离子辐照后MCF-7细胞中线粒体DNA 4977大片段缺失(CD)随时间的变化情况

3.2 乏氧造成线粒体呼吸链受损^[24]

Warburg曾假设,线粒体呼吸链的破坏是肿瘤细胞糖酵解增强的最重要原因,许多研究结果表明,虽然肿瘤细胞内线粒体呼吸链依然存在,但mtDNA在肿瘤细胞中的确存在高频突变^[24-25]。例如,在前列腺癌^[24]和帕金森症等多种疾病中,均观察到线粒体DNA的突变。

线粒体呼吸功能还受到其他因素的影响,如HIF-

1 α 活化后通过上调糖酵解通路中的多个酶而增强糖酵解代谢,而且还可通过调节其他蛋白的活性而影响线粒体的功能^[24]。近期研究表明,PDK1是HIF-1的一个直接靶基因,HIF-1 α 的活化可以通过上调PDK1的表达而抑制PDH的活性,从而阻断丙酮酸进入线粒体的通路,造成还原当量生成的减少,使线粒体呼吸链没有足够的底物进行氧化磷酸化生成ATP^[24]。中国科学院近代物理研究所辐射医学研究室针对电离辐射对线粒体DNA结构的影响进行了探索性的实验,证明了不同剂量电离辐射对线粒体DNA构象的影响及随之产生的线粒体功能变化(图3)^[27-28]。

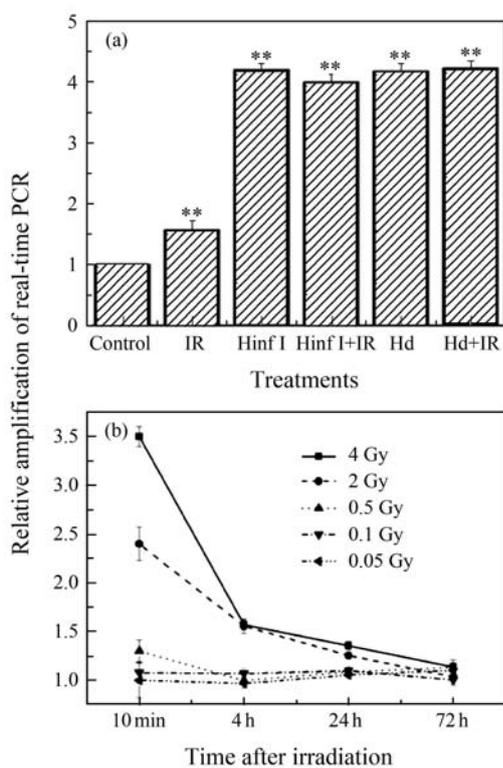


图3 电离辐射引起的线粒体DNA超螺旋构象变化 (a) 线粒体DNA构象改变影响real-time PCR扩增效率(IR为4 Gy X射线辐照,Hinf为Hinf酶切处理); (b) 不同剂量X射线辐照对线粒体构象变化的影响。

3.3 乏氧细胞线粒体的辐射抗性

细胞在有氧和乏氧条件下,由于辐射敏感性的差异,存活曲线表现出明显的不同。与完全充氧相比,细胞群中存在0.1%乏氧细胞,其致死照射剂量就需增加约1倍。亲电子化合物由于具有很强的电子亲性和,常被用作辐射增敏剂。由于氧具有很强的电子亲和性,所以增敏剂实际上起着“拟氧”作用^[29]。

mtDNA的突变可以增加ROS的产生,而ROS的增加又会加剧突变效应,加剧了ROS的氧化损伤作用,影响线粒体基因组、核基因组的稳定和蛋白质的功能,从而引起肿瘤的发生^[30-32]。受到重离子辐射损伤的线粒体DNA再次受照时敏感性也有相关研究,毛淑红等^[33]选用通过重离子辐照获取的呼吸缺陷型酵母菌株,再经不同剂量的重离子辐照后测其存活曲线,结果表明,在低剂量区(< 1 Gy),呼吸缺陷型酵母菌株的存活率明显低于野生菌株,而在高剂量区(> 1 Gy),呼吸缺陷菌株的存活率则高于野生菌株。

中国科学院近代物理研究所辐射医学研究室分别在3种模式生物:小鼠、大鼠和斑马鱼中建立起了相应的线粒体DNA损伤检测方法,初步结果显示,电离辐射引起的线粒体DNA损伤具有剂量依赖性,且损伤程度与活性氧的生成具有直接联系^[34-35]。

4 总结与展望

尽管线粒体在细胞生命活动中起着关键的作用,但在放射生物学研究领域线粒体学的相关研究还未得到重视。人们普遍认为核DNA损伤是引起各种后继生物学效应的源头^[36-38]。但是,真核细胞是一个极其复杂的系统,简单地将大部分生物学反应归结到这个复杂系统中电离辐射的一个靶目标有可能会对结果的解释产生偏差电离辐射引起的特定细胞器损伤,如线粒体也应该引起重视。

针对放射生物学中线粒体学方面研究还有待进一步加强的现状,中国科学院近代物理研究所研究人员在方法学上建立起了相应手段对线粒体DNA损伤及突变进行定量检测,并以此为基础对电离辐射引起的线粒体功能变化进行了较为深入的研究。目前,我们计划在前期工作的基础上,针对乏氧线粒体肿瘤辐射抗性的机制及治疗方法进行进一步的探索,希望能对临床肿瘤放疗提供初步的实验佐证及参考。

参考文献(References):

- [1] THOMLINSON R H. British Journal of Cancer, 1960, 14: 555.
- [2] RADEMAKERS S E, SPAN P N, KAANDERS J H, *et al.* Molecular Oncology, 2008, 2: 41.
- [3] GAO Jie, DAI Zhijun, GUO Xinning, *et al.* Modern Oncology, 2008, 16(02): 0174. (in Chinese)

- (高洁, 代志军, 郭新宁, 等. 现代肿瘤医学, 2008, **16**(02): 0174.)
- [4] VEGA C, RSACHLEBEN L J, GOZAL D, *et al.* Journal of Neurochemistry, 2006, **97**: 872.
- [5] TANG Kailiang, LI Shu, WANG Jian, *et al.* Chin J Conserv Dent, 2008, **18**(8): 453. (in Chinese)
(唐开亮, 李纾, 王建, 等. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2008, **18**(8): 453.)
- [6] AMEMYIA K, KANEKO Y, MURAMATSU T, *et al.* European Journal of Oral Sciences, 2003, **111**: 332.
- [7] KROGH A. The Journal of Physiology, 1919, **52**: 409.
- [8] WANG Zaozao. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, **38**(2): 228. (in Chinese)
(王早早. 肿瘤防治研究, 2011, **38**(2): 228.)
- [9] RUAN K, SONG G, OUYANG G. Journal of Cellular Biochemistry, 2009, **107**: 1053.
- [10] DECLERCK K, ELBLE R C. Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library. 2010, **15**: 213.
- [11] RAPISARDA A, MELILLO G. Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, 2009, **12**: 74.
- [12] XU Shuai, ZHANG Hong, LIU Yang. Nuclear Physics Review, 2013, **30**(1): 79. (in Chinese)
(许帅, 张红, 刘阳. 原子核物理评论, 2013, **30**(1): 79.)
- [13] CHAN N, KOCH C J, BRISTOW R G. Current Molecular Medicine, 2009, **9**: 401.
- [14] SANSOME C, ZAIKA A, MARCHENKO N D, *et al.* FEBS Letters, 2001, **488**: 110.
- [15] ZHANG Y, CHEN J, ZHANG F, *et al.* Acta Cardiologica, 2006, **61**: 637.
- [16] GRAEBER T G, OSMANIAN C, JACKS T, *et al.* Nature, 1996, **379**(6560): 88.
- [17] RAGHUNAND N, GATENBY R A, GILLIES R J. The British Journal of Radiology Spec No, 2003, **76**(1): S11.
- [18] XU Shuai, ZHANG Hong, LIU Yang. Nuclear Physics Review, 2012, **29**(3): 294. (in Chinese)
(许帅, 张红, 刘阳. 原子核物理评论, 2012, **29**(3): 294.)
- [19] CHIANG S F, HUANG C Y, LIN T Y, *et al.* Int J Mol Med, 2012, **29**: 365.
- [20] KITAGAWA A, FUJITA T, MURAMATSU M, *et al.* The Review of Scientific Instruments, 2010, **81**: 02B909.
- [21] CHENG Julong. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2002, **19**(4): 294. (in Chinese)
(程巨龙. 沈阳药科大学学报, 2002, **19**(4): 294.)
- [22] ZHANG Y, MARCILLAT O, GIULIVI C, *et al.* J Biol Chem, 1990, **265**(27): 16330.
- [23] FRAGA C G, SHIGENAGA M K, PARK J W, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1990, **87**: 4533.
- [24] COLLIER H A, KHRAPKO K, BODYAK N D, *et al.* Nature genetics, 2001, **28**: 147.
- [25] PETROS J A, BAUMANN A K, RUIZ-PESINI E, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, **102**: 719.
- [26] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, *et al.* Cell Metabolism, 2006, **3**: 177.
- [27] ZHOU Xin, WANG Zhenhua, ZHANG Hong. Nuclear Physics Review, 2012, **29**(4): 399. (in Chinese)
(周鑫, 王振华, 张红. 原子核物理评论, 2012, **29**(4): 399.)
- [28] ZHOU Xin, LI Ning, WANG Yianling, *et al.* Mitochondrion, 2011, **11**: 886.
- [29] SAPORA O, PAONE A, MAGGI A, *et al.* Biochemical Pharmacology, 1992, **44**(7): 1341.
- [30] FARBER E, ICHINOSE H. Acta-Unio Internationalis Contra Cancrum, 1959, **15**: 152.
- [31] GILLE J J, JOENJE H. Mutation Research, 1992, **275**: 405.
- [32] ZHANG Y, MARCILLAT O, GIULIVI C, *et al.* The Journal of Biological Chemistry, 1990, **265**: 16330.
- [33] MAO Shuhong, JIN Genming, WEI Zengquan, *et al.* Nuclear Physics Review, 2006, **23**(3): 327. (in Chinese)
(毛淑红, 靳根明, 卫增泉, 等. 原子核物理评论, 2006, **23**(3): 327.)
- [34] ZHANG Xin, ZHOU Xin, ZHANG Hong. Nuclear Physics Review, 2011, **28**(1): 118. (in Chinese)
(张昕, 周鑫, 张红. 原子核物理评论, 2011, **28**(1): 118.)
- [35] ZHOU Xin, ZHANG Hong, LI Ning, *et al.* Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, **13**(9): 1665. (in Chinese)
(周鑫, 张红, 李宁. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, **13**(9): 1665.)
- [36] WARBUG O. Science, 1956, **123**: 309.
- [37] VAUPEL P, HOCKEL M. Zentralblatt fur Gynakologie, 2001, **123**: 192.
- [38] XIAO Guoqing, ZHANG Hong, LI Qiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(2): 85. (in Chinese)
(肖国青, 张红, 李强, 等. 原子核物理评论, 2007, **24**(2): 85.)

Hypoxia Mitochondria and Tumor Radiation Resistance

HE Yang^{1, 2, 3, 4}, ZHOU Xin^{1, 2, 3}, ZHANG Hong^{1, 2, 3}

(1. Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

3. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;

4. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: The hypoxia environment on the cells and mitochondria, and the damage of normal cells mitochondrial respiratory chain in hypoxia and its relationship with tumors are reviewed. In addition, the tumor radiation resistance mechanism in hypoxia are summarized. It also expounds that mitochondria, as energy supply organelles for cells, are related to tumor cells growth, invasion and metastasis in hypoxia environment, besides, it gives a brief introduction to the mitochondria study of the Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences with heavy ion irradiation, including effects of different dose of heavy ion on mitochondrial DNA superhelix conformation and function of mitochondria, and the influence on mitochondrial DNA 4977 damage cumulation in different time after the same dose of heavy ion irradiation.

Key words: hypoxia; mitochondria; tumor; radiation resistance

Received date: 18 Dec. 2012; **Revised date:** 15 Mar. 2013

Foundation item: National Basic Research Program of China(973 Program)(2010CB834202); National Natural Science Foundation of China (10835011, 10675151); Scientific Technology Research Projects of Gansu Province (0702NKDA045, 0806RJYA020); Western Talents Program of Chinese Academy of Sciences (XB106012)

Corresponding author: ZHANG Hong, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

<http://www.npr.ac.cn>