

辐射和化学致癌作用的细胞间信息调节

Trosko JE et al

提 要: 致癌作用是一个多阶段性过程, 包括起动、促进和发展三个阶段。诱变作用似乎可推进起动和发展过程, 促进阶段与引起细胞分裂作用的动因和条件有关。一般认为, 缝隙连结的细胞间信息, 可调节细胞生长和分化的基本生物学过程, 对致癌起主要作用。许多癌细胞在缝隙连结的细胞间信息方面都有功能障碍等事实支持这一假说。

长期以来, 人们都知道电离辐射、非电离辐射(即紫外线)和许多化学物都能引起癌症, 因为物理和化学致癌剂的最初细胞靶之一都是出现在DNA分子上。而最初推动我们了解致癌作用的典型研究是诱变作用, 它能够解释大多数致癌机理。近来所提出的证据认为, 致癌作用所涉及的问题明显超出了诱变作用。Brooks指出, 在仔细监视突变后, 发现青、老龄小鼠自发的和化学物引起的膀胱表皮细胞转化可能是因ras癌基因的突变而不是致癌剂处理的结果, 这提示化学致癌剂可能促进预先存在的自发性起动细胞。本文介绍这一新观点, 当DNA损伤和突变都在致癌中起作用时, 一种基本生物学过程, 所谓细胞间信息必须用某种致癌的理论加以说明。

致癌作用, 一种多阶段性过程导致体内的平衡功能失调

从实验和流行病学调查已知致癌作用是一个多阶段性过程, 即由起动、促进和发展三个阶段组成。起动是正常细胞不可逆地变为癌前细胞, 即在正常细胞受到不同丝裂原的某种刺激后(接触有丝分裂化学剂, 细胞移动、死亡、刺激生长)出现克隆性增殖(促进阶段), 最终获得加成遗传学(additional genetic)或后生学(possibly epigenetic)的冲击, 使癌前期表型转变为癌细胞(即发展阶段)。若从表型进化论的观点分析, 癌症的自然史应包括不能进行终

末分化, 丧失接触抑制或生长控制, 以及不能完成正常缝隙连结中细胞间信息的传递。肿瘤一旦形成而显现许多表型时, 便可表现为克隆性增殖。

前些年, 对很多观察的解释已发展成许多学说。例如: 认为癌症是一种“分化病”, 癌症形成是“部分阻断或阻断的个体发育”, 是“干细胞病”, “缝隙连结的细胞间信息功能障碍”或“致癌基因的改变”等学说。

当不能找到某些共同因素来评价所有这些观察和有关致癌作用多阶段性的观点时, 提出一个基本概念将有助于综合这些观察和看法, 这就是体内平衡或内环境稳定概念。体内平衡的含意是: 复杂的多细胞机体具有能够必须使细胞增殖的平衡机制; 组织微分化的和谐机制; 以及在不同组织和器官之间及其内部为了生长和适应内、外条件变化而调整功能的机制。

细胞间的信息和体内平衡

多细胞机体所有细胞彼此相互影响的过程与细胞间的信息有关。近年来发现的许多激素、生物活性肽、淋巴因子和神经递质, 被认为是远距离作用细胞生长的正、负调节剂。

从功能上看, 细胞间信息可看作是由三个主要相互影响的成分所组成: 细胞外信息、细胞内信息和细胞间信息。一种组织或细胞, 通过分子信号例如: 激素、生长因子和神经递质能够将信息传递到另一种细胞外

空间。一旦这些分子信号与接受信号的细胞相互作用,被触发的膜或胞浆受体“第二信使”系统便开始激活。最近发现相邻细胞能通过蛋白通道,缝隙连结输送离子和小分子量的分子(在1200Da以下),说明激素、生长因子和神经递质是能够调节(上调或下调)缝隙连结的细胞间信息的。许多第二信使可被细胞外信号分子触发,这表明他们具有调节缝隙连结的功能。例如:细胞内cAMP或Ca²⁺水平增加分别与缝隙连结的细胞间信息的上、下调节有关。激活cAMP依赖的蛋白激酶与缝隙连结蛋白的磷酸化有关。另一方面,蛋白激酶C的激活与无细胞系统的大鼠肝脏缝隙连结蛋白的磷酸化作用也有联系,与缝隙连结功能下调有关。

其它细胞内“第二信使”例如:pH值的变化或自由基产物,亦与缝隙连结功能下调有关。

生物学上,细胞通过缝隙连结传递信息能力可使容易和不易兴奋的二种细胞生物学功能同步化,并在新陈代谢方面协调配合。已表明,选择与非选择性缝隙连结信息是可以发生的。当一个细胞通过缝隙连结与其他细胞联合时,则可对调节信号发生“淹没(Sink)”或“起源(Source)”的效能。通常,当细胞通过缝隙连结相联时,为使细胞增殖、分化或具有某些分化功能,需要把静止生理状态改变到活动状态,使临界离子和调节分子都在阈值以下水平。

假如细胞分裂,在接受丝裂原信号以后,必然发生以下协同事件:(1)使原生质膜能透过合成大分子所需要的离子和基质分子;(2)激活无活性的酶和蛋白质;(3)缝隙连结下调防止第二信使的离子和分子扩散到邻近细胞;(4)引入新的基因产物。此时,还可引起膜的损伤,导致调节Ca²⁺和其他离子的功能丧失,从而使细胞死亡。缝隙连结对这些离子危险水平的反应能力会防止这种水平的离子对其他细胞的级联(Car-

cading)传递而致另一些细胞的损伤。

总之,缝隙连结的细胞间信息是一个基本的生物学过程,对维持组织内环境稳定是必需的。细胞外分子通过细胞内第二信使变化发挥其调节作用,并能依次上、下调节缝隙连结和细胞间信息。在正常组织中,缝隙连结的信息调节结果为调节细胞生长、分化和控制分化功能提供了适宜的手段。

细胞间信息功能障碍和致癌作用

癌症细胞的最早特征之一是不能控制其适宜的生长和分化。如果我们认为缝隙连结的信息是控制正常生长和分化所必需的,那么就可预示应用这种临界细胞的某些失调的功能指标来鉴定癌细胞。曾有报道,癌细胞确实有缝隙连结功能异常。但也有些报告,证实有些肿瘤细胞确实存在缝隙连结功能,并提出了雄辩的理由。例如:“选择性信息”现象、细胞信息的定量差异、传递信息能力的体内/体外差异,以及含有非信息细胞的肿瘤可分离出信息细胞等。

随着化学肿瘤促进剂可下调缝隙连结的证实,Yotti等人将这新的观点引入抑制细胞间信息的作用中,使其与致癌作用的起动的促进/发展概念相一致。即使不是全部也是大多数的高效促癌化学物都是与缝隙连结下调相关的。此外,在体外或体内组织的促进肿瘤细胞中缝隙连结的冻结断裂和超微结构研究表明,缝隙连结数目均有减少。最近,使用抗缝隙连结蛋白抗体或cDNA探针对缝隙连结信使分子的分析,已表明大鼠肝细胞癌的发展有相应的信使和缝隙连结蛋白的减少。用部分肝切除这种物理促进肿瘤的刺激,在组织再生期间也与缝隙连结下调相关。

缝隙连结和肿瘤促进过程的概念认为,周围正常细胞能抑制起动的干细胞,这意味着起动的干细胞与正常细胞间是存在信息传递的。但是,当这些起动的干细胞和正常细

胞与能抑制细胞间信息的化学物接触时,则这些细胞仍能增殖。如果起动事件阻止干细胞的终末分化,则这些起动细胞会有克隆积累,因为正常细胞会终末分化而死亡。

如果,当在起动组织内,慢性而有规律地接触缝隙连结下调因素而使克隆扩展时,则可发生稳定下调缝隙连结的第二次“击中”,这些细胞便可成为非依赖性肿瘤促进剂。有些实验观察支持这一假说,即某些小鼠皮肤细胞,当接触起动剂时,变成抗终末分化细胞。当与另外的起动剂而非促进剂接触时,也可促进起动细胞成为转化癌。

辐射可能作为一种致癌剂对致癌过程有潜在的作用,他可做为诱变剂/起动剂和做为促进刺激物通过细胞毒加强其作用。紫外线辐射可能起到一种“完全致癌剂”的作用,例如着色性干皮病综合征的皮肤癌病例,因为终末分化可被诱发突变的干细胞所阻滞(即起动阶段)。由于紫外线损伤也能杀死细胞,存活的起动干细胞受刺激后可分裂为代偿性增生的成分。这种“促进”过程再发生多次“击中”就会导致癌症。

癌基因, 肿瘤抑制基因, 干细胞和细胞间信息

随着致癌基因概念的发展,需要提出癌的多阶段性质要统一,应与起动/促进/发展这一致癌作用的假说相一致。在此基础上,提出另一个假说即癌症是来源于终末不分化的干细胞,还是来自已分化的脱分化细胞。

原癌基因是那些控制细胞增殖和分化的正常细胞基因组的片段,当这些原癌基因超表达,突变或失调时,它们可能与细胞转化有关。最近几年,已证明有几种癌基因或癌基因病毒产物可下调缝隙连结。例如:src、ras、mos、neu、raf和多瘤病毒的中等和大的T-抗原,但myc除外。这些癌基因产物

的绝大多数与生长因子、生长因子受体或转移膜有丝分裂信号因素有关。

当证明生长因子如表皮生长因子(EGF)和 β -转移生长因子(TGF- β)在他们诱导细胞增殖或分化的条件下,也都能下调缝隙连结的信息,这再次支持过去所发现的通常是完整细胞机制而不是生化机制。化学促进剂对起动细胞起生长因子作用,并抑制缝隙连结的信息。编码生长因子、受体或有丝分裂原的信号成分的癌基因也可阻碍这些刺激细胞生长的信息。现已证明,在体外可做肿瘤促进剂的正常生长因子能下调缝隙连结。化学肿瘤促进剂和正常生长因子可逆地下调缝隙连结,而稳定表达的癌基因则稳定地下调缝隙连结。

如果认为一种稳定的缝隙连结信息下调是癌细胞临界表型的特征,那么似乎可以肯定抗癌基因或抑癌基因及其编码产物的大量出现,无论是防止癌基因对缝隙连结功能的影响,还是上调缝隙连结的正常功能都是符合逻辑的。如果这种假设正确,能上调缝隙连结信息的癌化疗制剂的发展便可达到生产的目标。实际上,一种已知的抗肿瘤促进剂(视黄醇类化合物)已证明其抗肿瘤基因作用时,可上调缝隙连结的信息。

研究证实,在发育中的早期细胞没有缝隙连结功能。干细胞必须通过细胞外传递信号与正常分化的子细胞联系。例如:已证明负生长调节剂可影响其干细胞/祖细胞。

这个明晰的假说基本上能用分子探针和有关特异的细胞外信号(正和负)技术探查在正常和转化的人上皮干细胞或分化细胞中的,细胞内生物化学信号与缝隙连结信息的机制。

[Radiat Res 1990, 123: 241~251(英文)张铭节译刘 及校]