

空间环境对细胞基因表达的影响

张志杰, 李官成

中南大学肿瘤研究所, 湖南 410078

[摘要] 空间环境不同于地球表面的任何环境,它强烈的空间辐射、高真空、微磁场以及航天器中的微重力等特殊环境对生物的影响都是人们目前正在探索的领域。空间辐射、微重力通过多种途径影响细胞的基因表达。对空间环境影响肿瘤细胞生物学性状发生改变机制的探讨有助于更深刻地认识肿瘤的发生发展,为攻克肿瘤提供新的思路和方法。

[关键词] 空间辐射;空间微重力;基因表达;肿瘤

[中图分类号] R85

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)02-0038-04

Effects of Space Environment on the Gene Expression

ZHANG Zhijie, LI Guancheng

Cancer Research Institute, Central South University, Hunan 410078, China

Abstract: Space environment differs from any environment on earth. In recent years, people more and more pay close attention to the effect on organism by special environment, such as space radiation, high vacuum, micromagnetic field microgravity in spacecraft and so on. Special space environment affects gene expression via many pathways. Through the discussion on the mechanism that space environment affects the change of the biological character of cancer cells, development of tumors will be more deeply comprehended, which provide new ideas and methods for cure tumors.

Key Words: space radiation; space microgravity; gene expression; cancer

CLC Number: R85

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)02-0038-04

伴随着人类探索太空宏伟计划的不断实施,太空的神秘面纱正在被渐渐地揭开。太空环境不同于地球表面的任何环境,它具有强烈的空间辐射、高真空、微磁场以及航天器中的微重力等特殊环境。大量研究表明空间特殊环境可以促使细胞性状产生变异、染色体发生畸变和基因表达发生改变等。但对于空间环境引起细胞发生这些改变的具体机制还不十分清楚。以下就空间环境中影响生物体的两大主要因素——空间辐射和空间微重力对细胞基因表达的影响进行阐述。

1 空间辐射对细胞基因表达的影响

空间辐射是在空间飞行中导致生物体损伤的主要因素之一。外空间中主要的辐射物质包括银河系宇宙射线、地球磁场捕获的高能电子和质子形成的地球辐射带、太阳粒子事件,以及宇宙中的高能粒子在穿越大气层和航天器时,与组成航天器材料中的原子核碰撞产生的被称为二次粒子射线的电子、中子、质子和 γ 射线。粒子射线和二次粒子射线构成航天器内的宇宙射线环境。

与地球上的X射线或者 γ 射线等传统电离辐射对细胞的损伤相比,空间辐射,尤其是高能重离子对细胞

的致癌、致突、致死等效应较传统电离辐射高出很多,它可导致细胞内遗传物质DNA分子的双链断裂、碱基的成簇性损伤^[1],进而使DNA修复困难,促使细胞死亡^[2]、凋亡^[3]或者发生突变^[4]等。空间辐射主要通过两种方式损伤细胞遗传物质,一种是直接作用于DNA分子导致链的断裂,另一种先使细胞内的水发生电离产生氧自由基,通过氧自由基损伤细胞遗传物质。

大量空间飞行搭载实验和地面模拟实验表明,空间辐射可以影响细胞基因表达。细胞对空间辐射首先表现为防御性反应,参与细胞修复、细胞周期调控、细胞凋亡的基因表达发

收稿日期: 2006-12-14

基金项目: 国家科技部 973 重大基础研究前期研究专项(2003-CA04200), 国家自然科学基金项目(30672352)

作者简介: 张志杰,男,湖南长沙湘雅路88号中南大学湘雅医学院肿瘤研究所,硕士生,研究方向为基因工程抗体与肿瘤免疫治疗机制;E-mail: crzhangzhijie@yahoo.com.cn

李官成(通讯作者),男,湖南长沙湘雅路88号中南大学湘雅医学院肿瘤研究所,教授,研究方向为基因工程抗体与肿瘤免疫治疗机制;E-mail: libsun@public.cs.hn.cn

生改变。如修复相关基因的改变^[5]、p53 蛋白的积聚^[6]等。

Andrea^[7]等在模拟空间重离子对乳腺癌细胞 MCF-7 的基因表达影响时,发现一些辐射敏感基因,如,CDKN1A (p21/WAF), GADD45a (GADD45), GADD45b (MyD118), RRM2b(p53R2), BRCA2 (FancD1), 在不同的辐射源下基因表达不同,并且在辐射后信号传导和细胞修复的激活并不是相同的。

另外在修复过程中一些遗传物质发生了突变,导致基因表达发生改变,使细胞产生可遗传的性状改变。Wei^[8]等对空间搭载的 9 株水稻种子分析,表明空间辐射可导致种子基因突变、染色体畸变。骆艺等^[9]对搭载的水稻种子后代基因组多态性的分析进一步证明了空间搭载水稻种子确实可导致当代植株基因组发生变异,当代的部分多态性可遗传至后代,初步暗示了空间高能重离子辐射对诱导基因组的多样性,乃至遗传性表型变异的有效性。

从目前研究情况看,空间辐射影响细胞基因表达的可能机制,一方面在辐射刺激下一些辐射敏感受体被激活,通过下游信号转导影响转录因子的活化使基因表达发生改变^[10],主要有 3 条通路:热休克蛋白为主的通路^[11-12],以 MAPK 为代表的磷酸化通路^[13],p53 为中心的信号转导通路^[14-16];另一方面直接使基因发生突变,通过结构的改变来影响细胞基因表达。

2 空间微重力对细胞基因表达的影响

空间微重力也是空间飞行中影响生物体结构和功能的主要因素之一。在轨道上飞行的飞行器,由于离心力与重力相平衡,其舱内物体处于接近零重力的状态,即微重力状态。微重力环境与人类生存的地球环境截然不同,微重力环境对已适应地球重力影响的哺乳动物生物机能的影响,早已成为空间生命科学与空间细胞生物学的研究热点。

大量的地面模拟和空间实验已

表明微重力可以影响细胞的基因表达。Ward 等^[17]利用含 18 400 个基因的芯片对模拟微重力后活化的 T 淋巴细胞基因表达分析,其中 4%~8% 的基因与对照表达差异。Nikawa^[18]等为了进一步了解微重力对骨骼肌细胞基因表达的影响,利用基因芯片技术检测了经空间飞行后大鼠腓肠肌 26 000 个基因的表达情况,发现微重力可以导致线粒体基因的不平衡表达。Pardo^[19]等对 2T3 前成骨细胞 10 000 个基因表达分析,发现在微重力刺激下与对照组相比有 88 个基因明显下调,52 个基因明显上调。其中与骨组织代谢相关的基因表达差异明显。Shimada^[20]等在模拟空间微重力对斑马鱼胚胎发育影响的研究中发现,微重力对不同组织器官基因表达影响不同,并且对同一器官的基因表达存在敏感反应时间段。空间微重力可以导致一些自身防御相关基因的表达发生改变,进而影响相关功能蛋白的表达量,如与凋亡有关的 Fas 蛋白、p53 蛋白和 bax 蛋白表达量提高,bcl-2 蛋白表达量降低^[21]。

空间微重力可以直接或间接影响细胞骨架系统来影响细胞的基因表达。细胞骨架是细胞重要的组成成分,细胞骨架蛋白包括肌动蛋白(微丝)、微管蛋白和中间纤维,其主要作用是维持细胞形态、固定细胞内亚单位、维持细胞内信号转导,并为细胞提供支持,以及为细胞和细胞器的运动提供机械来源。此外,细胞周期的正常进行亦有赖于细胞骨架正常形态的维持。因此,细胞骨架的改变可以引起细胞形态、结构和生物学特性的改变。研究显示微重力可直接影响细胞骨架系统,在空间飞行条件下可以出现微丝、微管的解聚,Actin 应激纤维、微管和中间纤维的形态异常,有序性降低,微管变短,细胞核周围的网状结构消失^[22]。空间微重力也可以与细胞膜上的机械受体整合素相互作用,来间接影响细胞骨架系统^[23]。细胞质骨架的重排可以通过核骨架牵拉到启动子,改变其空间构象,从而调节其转录活性^[24]。这也可能是微重力影响基因表达的途径之

一。

空间微重力也可以通过细胞信号转导影响基因的表达,有学者认为蛋白激酶 C 介导的信号转导途径和肌动蛋白微丝结构是微重力影响细胞信号转导的两个重要靶点。

空间环境中的各个因素对细胞基因表达的影响并不是孤立的,而是相互联系、相互影响的。目前微重力与空间辐射的相互关系有多种观点。对印度竹节虫胚胎发育的研究表明,微重力可以增强机体对辐射的敏感性^[25]。而对耐辐射球菌的研究中发现微重力可减弱机体对辐射的敏感性^[26]。因此对于各因素的相互作用还需要进一步研究。

3 空间环境对肿瘤细胞的影响

探索太空虽然可以开阔我们的视野、造福人类,但是由空间特殊环境产生的人类健康问题,尤其是宇宙辐射导致人类产生肿瘤的危险性^[27],制约着人类的进一步探索。

地面大量流行病学研究表明,暴露于高剂量的离子辐射下,可以增加各个器官发生肿瘤的危险性。恶性血液病、乳腺癌、甲状腺癌、结肠癌、肺癌在辐射环境中极易产生^[28]。由于空间辐射与地面辐射性质的巨大差异,空间辐射诱导肿瘤发生的危险性还有很多不确定的因素,而且在长期的空间飞行中并不能通过简单的隔离或者服一些抗辐射的药物来防止肿瘤的发生。空间环境与肿瘤产生的基础研究将是解决问题的突破口。

目前,唐劲天等^[29]对搭载在“神舟四号”上的小鼠黑色素瘤 B16 研究发现,经空间诱变后的肿瘤细胞出现多种细胞形态,与地面对照组相比,生长增殖速度减慢,G1 期细胞明显增多,对血管内皮细胞粘附力显著减弱,但经过 2~3 次传代后粘附力明显增强。初步了解了空间环境下肿瘤细胞在生长、周期、形态、粘附力等方面的变化。李官成等^[30]对经空间飞行的宫颈癌细胞研究表明:肿瘤细胞形态和功能都呈多相向发展,利用基因芯片技术分析基因差异表达情况,发现一些细胞信号传导相关基因、细胞

周期和凋亡相关基因、细胞代谢和发育相关基因方面,与地面对照组有明显表达差异。这些研究丰富了空间生物学的研究内容。

肿瘤细胞本身存在多种基因的表达紊乱,而空间特殊环境可以诱导细胞基因表达发生改变,如何利用空间环境“以乱治乱”,将是空间生物学另一个引人瞩目的问题。相信空间环境可以帮助人类更深刻地认识肿瘤的本质,为肿瘤的治疗作出应有的贡献。

4 结语

在地球资源日益枯竭的情况下,人们的眼光转向了广袤的太空。太空特殊的环境和丰富的资源为人类认识生命的本质提供了新的平台。太空,这个神秘的宝库,同人类的关系越来越密切,不久的将来,必定将成为人类开拓生存空间的新疆域。

参考文献(References)

- [1] CHATTERJEE A, HOLLEY W R, et al. Biochemical mechanisms and clusters of damage for high-LET radiation[J]. Adv Space Res, 1992, 12 (2-3): 33 - 43.
- [2] RAJU M R, EISEN Y, CARPENTER S, et al. Radiobiology of alpha particles. III. Cell inactivation by alpha-particle traversals of the cell nucleus[J]. Radiat Res, 1991, 128: 204- 209.
- [3] TAKAHASHI A, MATSUMOTO H, YUKI K, et al. High-LET radiation enhanced apoptosis but not necrosis regardless of p53 status [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60, 591- 597.
- [4] TSUBOI K, YANG T C, CHEN D J, et al. Charged-particle mutagenesis I. Cytotoxic and mutagenic effects of high-LET charged iron particles on human skin fibroblasts [J]. Radiat Res, 1992, 129: 171- 176.
- [5] BELLI M, SAPORA O, TABOCCHINI M A. Molecular Targets in Cellular Response to Ionizing Radiation and Implications in Space Radiation Protection [J]. J Radiat Res, 2002, 43 (Suppl): 13- 19.
- [6] OHNISHI T, TAKAHASHI A, OHNISHI K, et al. DNA damage formation and p53 accumulation in Mammalian Cells exposed to the space environment[J]. Biol Sci Space, 1999, 13(2): 82- 87.
- [7] ANDREA ARENZ, CHRISTINE E, HELLWE G, et al. Gene expression in mammalian cells after exposure to 95 MeV/amu argon ions[J]. Advances in Space Research, 2005, 36: 1680 - 1688.
- [8] WEI L J, YANG Q, XIA H M, et al. Analysis of cytogenetic damage in rice seeds induced by energetic heavy ions on-ground and after spaceflight[J]. J Radiat Res. 2006, 47 (3- 4): 273- 278.
- [9] 骆艺,王旭杰,梅曼彤,等.空间搭载水稻种子后代基因组多态性及其与空间重离子辐射关系的探讨[J].生物物理学报,2006,22(2):131-138.
- LUO Yi, WANG Xujie, MEI Mantong, et al. Genomic polymorphism in consecutive generation rice plants from seeds on board spaceshift and their relationship with space HZE particles [J]. Acta Biophysica Sinica, 2006, 22 (2): 131- 138.
- [10] OHNISHI T, TAKAHASHI A, OHNISHI K. Studies about space radiation promote new fields in radiation biology [J]. J Radiat Res, 2002, 43(Suppl): 7- 12.
- [11] MORIMOTO R I. Cell in stress: transcriptional activation of heat shock genes[J]. Science, 1993, 259: 1409- 1410.
- [12] WANG X, OHNISHI T. p53-dependent signal transduction induced by stress [J]. J Radiat Res, 1997, 38: 179- 194.
- [13] CANMAN C E, KASTAN M B. Three paths to stress relief [J]. Nature, 1996, 384: 213- 214.
- [14] OHNISHI T, WANG X, OHNISHI K, et al. p53-dependent induction of WAF1 by heat treatment in human glioblastoma cells [J]. J. Biol Chem, 1996, 271: 14510- 14513.
- [15] OHNISHI T, WANG X, OHNISHI K, et al. p53-dependent induction of WAF1 by cold shock in human glioblastoma cells [J]. Oncogene, 1998, 16: 1507- 1511.
- [16] OHISUBO T, WANG X, TAKAHASHI A, et al. p53-dependent induction of Waf1 by low pH culture condition in human glioblastoma cells [J]. Cancer Res, 1997, 57: 3910- 3913.
- [17] WARD N E, PELLIS N R, RISIN S A, et al. Gene expression alterations in activated human T-cells induced by modeled microgravity [J]. J Cell Biochem, 2006, 99(4): 1187- 1202.
- [18] NIKAWA T, ISHIDOH K, HIRASAKA K, et al. Skeletal muscle gene expression in space-flown rats [J]. FASEB J, 2004, 18(3): 522- 524.
- [19] PARDO S J, PATEL M J, SYKES M C, et al. Simulated microgravity using the Random Positioning Machine inhibits differentiation and alters gene expression profiles of 2T3 preosteoblasts[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 288(6): 1211- 1221.
- [20] SHIMADA N, SOKUNBI G, MOORMAN S J. Changes in gravitational force affect gene expression in developing organ systems at different developmental times [J]. BMC Dev Biol, 2005, 5(1): 10.
- [21] GRIMM D, BAUER J, KOSSMEHL P, et al. Simulated microgravity alters differentiation and increases apoptosis in human follicular thyroid carcinoma cells [J]. FASEB J, 2002, 16 (6): 604 - 606.
- [22] LEWIS M L, CUBANO L A. The cytoskeleton in space-flown cells: an overview[J]. J Gravit Space Bio Bulletin, 2003, 17 (1): 3.
- [23] DONALD C D, COOPER C R, HARRIS-HOOKER S, et al. L Cytoskeletal organization and cell motility correlates with metastatic potential and state of differentiation in prostate cancer [J]. Cell Mol Biol, 2001, 47 (6): 1033- 1038.
- [24] STEIN G S, VANWIJNEN A J, STEIN J L, et al. Implications for interrelationships between nuclear architecture and control of gene expression under microgravity conditions [J]. FASEB J, 1999, 13 (Suppl): 157- 166.
- [25] IKENAGA M, YOSHIKAWA I, KOJO M, et al. Mutations induced in Drosophila during space flight [J]. Biol Sci Space, 1997, 11: 346- 350.
- [26] KOBAYASHI Y, KIKUCHI M, NA-

空间环境对恶性黑色素瘤 B16 细胞间通讯功能的影响

柴大敏¹, 向青², 徐梅², 徐波², 李红艳², 耿传营², 陈志华², 陶仪声¹, 唐劲天³

1. 蚌埠医学院病理学教研室, 安徽蚌埠 233003

2. 中日友好临床医学研究所生物化学-分子生物化学研究室, 北京 100029

3. 清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 北京 100084

[摘要] 观察空间诱变后恶性黑色素瘤 B16 细胞株的细胞间通讯功能及细胞间黏附能力的变化, 并探讨可能的机理。应用细胞低温长期生存系统, 将 B16 细胞株搭载于“第 20 颗返回式卫星”, 返地后单克隆化, 从得到的 110 株单克隆空间诱变 B16 细胞株中随机选取 6 株, 编号为 39#~44#, 常规培养 6 代后和对照细胞株同时做 MIT 和 FCM, 检测细胞增殖和周期分布; 用划痕标记染料示踪技术检测细胞间通讯功能; 将有变异的细胞接种 C57BL/6J 小鼠, 免疫组化观测 CD31 蛋白的表达量。初步筛选出两株(39#、44#)变化比较明显的细胞株, 44# 细胞增殖能力降低、G1 期分布增加、细胞间通讯功能增强、CD31 蛋白表达增强; 39# 细胞增殖能力升高、G1 期分布减少、细胞间通讯功能减弱、CD31 蛋白表达减少。空间环境的作用使体外培养肿瘤细胞产生多向变异, 有可能筛选出有意义的细胞株做进一步的研究。

[关键词] 空间环境; B16 细胞; 诱变; CD31; 细胞间隙通讯功能

[中图分类号] R85

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)02-0041-04

Gap Junction Intercellular Communications of Melanoma B16 Cell Clones Mutagenized by Outer Space Environment

CHAI Damin¹, XIANG Qing², XU Mei², XU Bo², LI Hongyan², GENG Chuanying², CHEN Zhihua², TAO Yisheng¹, TANG Jintian³

1. Bengbu Medical College, Bengbu 233003, Anhui Province, China

2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, China-Japan Friendship Institute of Clinical Medical Sciences, Beijing 100029, China

3. Institute of Medical Physics and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China

收稿日期: 2006-11-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.30371324) 国家科技部 973 计划前期项目[2003(CA04200)]

作者简介: 柴大敏, 女, 安徽蚌埠市治淮路 801 号蚌埠医学院病理学教研室, 硕士生, 研究方向为病理学; E-mail: msautumn@163.com
唐劲天(通讯作者), 男, 北京市海淀区清华园清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 研究员, 研究方向为肿瘤治疗; E-mail: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

- GAOKA S, et al. Recovery of *Deinococcus radiodurans* from radiation damage was enhanced under microgravity [J]. *Biol Sci Space*, 1996, 10: 97-101.
- [27] CUCINOTTA FA, SCHIMMERLING W, WILSON J W, et al. Space radiation cancer risks and uncertainties for Mars missions [J]. *Radiat Res*, 2001, 156: 682-88.
- [28] Wakeford R. The cancer epidemiol-

- ogy of radiation [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 6404-6428.
- [29] 唐劲天, 房青, 向青, 等. 太空环境诱导肿瘤细胞变异的初步结果 [J]. *中日友好医院学报*, 2003, 17(4): 229-231.
- TANG Jintian, FANG Qing, XIANG Qing, et al. Preliminary results of variations of tumor cells induced by exposing to the space environment [J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*. 2003, 17(4): 229-231.

- [30] 杨丞, 李官成. 太空诱变宫颈癌细胞的差异表达基因初探 [J]. *科技导报*, 2006, 24(8): 31-35.
- YANG Cheng, LI Guancheng. Differential gene expression of uterine cervix cancer cell induced by exposing to the space environment [J]. *Science & Technology Review*, 2006, 24(8): 31-35.

(责任编辑 王士泉)