

细胞分化停滞是肿瘤形成的本质

A Standstill of Cell Differentiation Is An Essence of Forming Tumors

方细堂

(湖北省襄樊市第一医院 441000)

肿瘤的本质问题一直是科学界不断探讨的问题。肿瘤形成的分子机制是什么?如果我们能够充分阐明肿瘤发生的分子机制,那么我们就有可能针对性地提出肿瘤的特异性治疗方法。因此,进一步阐明肿瘤发生的分子机制问题是一个具有重大科学意义的课题。笔者长期以来通过阅读有关资料后颇受启发,就这一问题谈一点粗浅的看法,并提出了一种解释癌变分子机制的新假说,以供思考。

一、细胞发育分化的分子机制

要想解开肿瘤形成的分子机制之谜,首先必须充分认识发育分化的本质。许多事实表明,发育分化与肿瘤形成之间是有深刻联系的两种生物学现象。那么发育分化的分子机制又是什么?我们知道一个生物个体是由精子和卵子结合形成受精卵后通过发育分化而形成的。受精卵→胚胎细胞→成体细胞之间所含 DNA 总量及信息量(碱基序列)是完全相同的,即 DNA 的一级结构完全相同。所不同的是其染色质所形成的空间构象不同,从而导致其表达的基因不同。即从受精卵开始其染色质可以根据需要形成各种不同的构象,从而形成各种特化了的成熟细胞。不同发育阶段的细胞和各种特化了的细胞之间其染色质 DNA 的空间构象是不同的。而且同一种类组织的细胞在不同的发育阶段其 DNA 构象也有差别。这种 DNA 构象的变化是逐渐演变的,这就形成了发育分化的过程。这一过程是按预定程序进行的。这个程序是生物体经过千百万年的进化才逐渐形成的。胚胎发育过程是生物进化过程的重演(生物重演律)。其基因表达的顺序是由生物进化过程中基因产生的先后顺序所决定的,即发育与进化的统一。在胚胎发育早期阶段所形成的构象是比较原始的构象,其所表达的基因也是比较原始的基因。随着发育分化的进展,这部分基因将逐渐关闭,形成“静止基因”,它们只起到一种结构构成的作用。这是 DNA 构象逐渐演变的必然结果。

总之,发育分化的本质实质上是精子与卵子两部分染色质结合在一起形成受精卵后,其染色质 DNA 由初级原始构象向各种终末构象逐渐演变的过程。胚胎发育的早期阶段是这一过程最关键、最为迅速的时期。在这个时期,如受到外界物质的干扰则很容易造成畸形。一旦过了这个阶段,则其染色质构象已基本定型(Modeling),就对致畸物质不再敏感。虽然细胞发育分化过程在胚胎阶段最关键,但这一过程是贯穿于生物个体一生的持续过程,即发育、生长、衰老都是这一过程的不同阶段。

在成熟机体中常存在少量干细胞,这种干细胞相当于胚胎期细胞。这些干细胞也以一定的速度增殖与分化以便不断地补充衰老凋亡的细胞。细胞发育分化的程度与其增殖能力成反比。即分化程度越高,则其增殖能力越低;反之,分化程度越低,则其增殖能力越强。细胞分化成熟之后随之而来的是增殖能力的丧失,并走向凋亡(Apoptosis)。也就是说细胞增殖能力的强弱是由其所处的发育阶段所决定的,并随着发育分化的进展而逐渐减弱,到了细胞分化成熟之后才丧失增殖能力。即细胞核染色质 DNA 构象只有演变到终末构象时,细胞才会停止增殖。这是一个基本生物学规律。

二、细胞癌变的分子机制

上面谈了对发育分化的本质的一些认识。那么发育分化与肿瘤形成之间到底有何联系?笔者认为细胞癌变的本质是干细胞在增殖分化过程中,其 DNA 构象逐渐演变的过程受到外界各种致癌因素的干扰,使其构象发生紊乱,以至无法按既定程序向成熟阶段演变,从而导致细胞停留在比较幼稚的阶段,即分化停滞或分化阻断。致癌因子可以将细胞阻滞在不同的发育阶段,所以肿瘤细胞有分化程序高低不同、良恶性程度不同的表现。一般认为致癌物质作用的靶细胞是干细胞,癌细胞起源于干细胞,而不是已分化成熟的细胞再“去分化”或“逆分

化”^[1]而来。一般来说,分化过程是不可逆的,DNA 已形成的构象不会返回到原始低级的构象。但有一种情况例外,即通过核移植试验将成熟体细胞核取出,移植到去核卵母细胞中,可重新发育分化为一个新个体,这是由于卵母细胞质的特殊作用所致,卵母细胞质具有将 DNA 已特化了的终末构象“还原”为初始构象的作用。认为癌变是一种“去分化”、“逆分化”或“返祖现象”是不科学的,更确切地说应该是细胞分化的一种停滞现象。可以形象地认为发育分化过程就好比扎辫子过程。细胞癌变的本质就象是辫子扎到一定阶段,因受到外界因素的干扰使其本来十分有序的头发放乱不堪,以致无法继续扎下去,从而停留在某一阶段。当然细胞发育分化与癌变的机制要比这种扎辫子过程复杂得多,有人建议用“程序紊乱”(Misprogramming)来概括恶性肿瘤基因表达的失常,似乎比较确切而有普遍意义。^[2]根据上述理论认为,基因表达异常的分子基础应该是 DNA 构象紊乱所致。肿瘤细胞中可以发现各种各样的染色体畸变,如缺失、重复、易位、倒位、极端重排列、染色单体断裂、核内再复制等。这些均可视为 DNA 构象紊乱的具体表现。另一种现象是恶性肿瘤细胞中常可见到异倍体现象,这种现象可解释为因为 DNA 构象紊乱,影响了细胞分裂时染色体一分为二的过程,从而形成许多异倍体细胞。染色质畸变是导致细胞分化停滞的原因,而细胞分化停滞的后果便是形成肿瘤。

三、肿瘤的特异性治疗方法

既然癌变的本质是因各种致癌因素导致细胞染色质 DNA 构象紊乱所形成的,那么根治癌症的最根本措施应该是设法矫正(理顺)这种 DNA 构象的紊乱状态,使其恢复正常秩序从而能够继续向成熟阶段演变,即诱导分化为正常细胞。

那么怎样才能达到上述目的?为了回答这个问题,笔者通过有关文献了解到如下实验事实:

1、应用微注射技术,将 1~5 个小鼠畸胎癌细胞

注入小白鼠的胚泡(Blastocyst)中,并把此胚泡植入假孕的寄母鼠子宫内,获得黑棕与白色相间的小鼠,即癌细胞参与了正常胚胎发育并转变为正常细胞,形成了一种异质表型(Alliphenic)的小鼠。

2、一种植物瘤(冠瘿),经过多次“顶端移植”可变为正常细胞,并能开花结子,其种子也是完全正常的。

3、将 Lucke 氏腺癌细胞从豹蛙移植到蝾螈断肢的再生芽基上,癌细胞可分化为肌肉、软骨和结缔组织。

4、将豹蛙的 Lucke 氏腺癌细胞的细胞核,植入正常去核蛙卵胞质中,结果形成了正常的蝌蚪。

以上实验事实表明,在正常胚胎发育或组织再生过程中,可能产生一些细胞因子,这些细胞因子可以作用于癌细胞的染色质,促使其从紊乱状态恢复到正常秩序,从而诱导癌细胞分化为正常细胞。用分子水平来解释把癌细胞植入胚泡后所发生的变化可能将为肿瘤的治疗提供新的模式。^[3]总之,根据上述实验事实,笔者认为能够矫正(理顺)癌细胞染色质紊乱秩序的物质应该到正常胚胎发育或组织再生过程中去寻找。正常胚胎发育或组织再生过程中可产生诱导癌细胞分化为正常细胞的物质。这种物质可能是一系列细胞因子。当今肿瘤诱导分化治疗是一个热门研究课题,而目前所用分化诱导剂多是一些外源性化学物质,它们是非生理性的。而上述物质是生物体自身产生的“内源性分化诱导剂”,是一些生理性的细胞因子。对其进行深入研究很可能会导致新的肿瘤治疗方法的诞生,而且可能就是肿瘤的特异性治疗方法。

参考文献

- [1]姚鑫:序言,见:江希明、郑树、丁仁瑞主编,《肿瘤生物学》,浙江科学技术出版社,1990
- [2]汤钊猷主编,《现代肿瘤学》,P68,上海医科大学出版社,1993
- [3][美]G. B. 皮尔斯著,章静波译,《癌——一个发育生物学问题》,P172~175,北京,科学出版社,1981

(责任编辑 王宏章)

(上接第 22 页)

3. 发挥农业资源的区域配置潜力

东北不仅是仅次于美国的世界第二玉米带,而且位于世界最大的粳稻区——东北亚稻区,正在成为我国新的粮食增长中心。我国南方丘陵面积大,属亚热带气候,雨水充沛,水热条件优越,开发潜力很大,仅草山草坡就有 14 亿亩,而且目前开发的整体水平不高,生产力较低,大部分尚未开发。可以说,南方农业的优势在山,潜力在山,粮丰民富奔小康必须靠山,增加食物总量的出路在山。湖南丘岗山地面积有 2.12 亿亩,而耕地仅 4 940 万亩。据调

查,一般丘岗地亩均收入只有 100 元左右,山地只有 30 元左右,而规模开发的丘岗山地亩均收入 800~1 000 元,高的达 5 000 元。

我国沿海滩涂面积 5 300 多万亩,其中潮上带面积近 2 000 万亩,开发前景广阔。开发滩涂,要提高规模效益和商品率;坚持科技兴滩,大力推广快速改土培肥技术和高产高效养殖模式,积极引进和培育良种,提高单位面积产出量;坚持政策扶持,制定和落实鼓励开发滩涂、发展粮棉生产的优惠政策,调动各方面的积极性。(责任编辑 冷远献)