

·RS 推介·

# 离子通道、转运载体在癌症演变中的作用

癌症可以简单地描述为细胞增殖失控。癌症细胞有可能产生在机体中的任何部位,当其在机体蔓延时,往往会导致死亡。离子通道是存在于细胞中的微小蛋白质,它们也同样存在于癌症细胞中。离子通道的活性使得钠、钾、钙、氯等离子可以进出细胞,随着离子交换,细胞内部发生变化,导致多种酶的活性、酸碱度和结构骨架发生改变。细胞的离子含量也由一些“交换器”来控制,这些“交换器”利用一类离子流动产生的能量来转运另一类离子。在癌症细胞中,如果离子通道的活性信息表达发生错误,则可能会导致这些癌症细胞的过度增殖,以及(或者)无法与机体协调,产生损伤机体功能的失衡现象。这种失衡可能由激素(“生长因子”等)引起,最终演变为癌症。

专题“离子通道、转运载体和癌症”由 Mustafa B. A. Djamgoz、R. Charles Coombes 和 Albrecht Schwab 整理编辑,发表在 *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2014 年 369 卷第 1638 期上(图 1)。该专题刊载了 1 篇介绍性文章、15 篇综述文章以及 1 篇观点介绍文章,阐释了不同种类的离子通道和转运载体在癌症演变的不同阶段承担的角色,也介绍了以这些蛋白质为靶点,通过使用非毒性药物来控制癌症的方法。本次“英国皇家学会推介”栏目选取该专题有代表性的 3 篇文章,为读者介绍这一领域的一些进展。

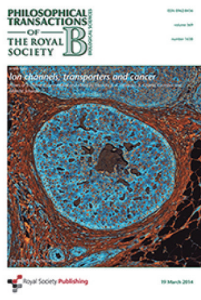


图 1 离子通道、转运载体和癌症专题

<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1638.toc>

## 钾离子通道对细胞周期和细胞增殖的影响

马克思-普朗克实验药物研究所的 Urrego 等撰写了关于钾离子通道对细胞周期和细胞增殖的影响综述文章。研究表明,正常的细胞周期进程是每个多细胞生物的重要工作,因为它决定了机体的大小和体型、组织的新陈代谢和再生。另一方面,细胞周期进程的调节异常会导致细胞增殖失去控制,这也癌症的标志。由此可见,细胞周期是一个精密控制的过程,具备多层面、相当复杂的管理机制。目前充分确定的是,其中的一种调控机制依赖于离子通道,并且在许多情况下特定地依赖于钾离子通道(图 2)。该文总结了钾离子通道在细胞周期控制中可能的机制,并简要回顾了一些已经确定的离子通道,展示了这类蛋白质影响细胞增殖和调节细胞周期进程的多种方式。

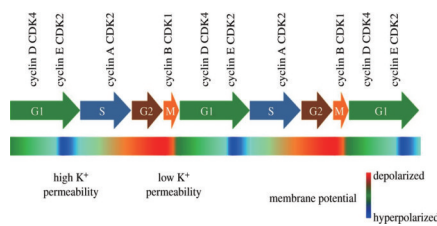


图 2 细胞周期膜电位示意

<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1638/20130094.full>

## 离子转运载体和通道与癌症细胞代谢、肿瘤微环境的相互作用

丹麦哥本哈根大学的 Andersen 等撰写了离子转运与癌症细胞代谢、肿瘤微环境之间相互关系的综述文章。研究表明,细胞内和细胞外 pH 平衡的重大变化是大多数实体肿瘤的共同特征。这些变化很大程度上阻碍了大多数癌症细胞的代谢变化,包括糖代谢和与产酸相关的其他过程。在与致癌信号传输以及肿瘤微环境各种因素相互影响的情况下,这些变化上调了维持细胞内 pH 中性或

偏碱性的膜载体蛋白,反过来又导致外部微环境的酸化。越来越多的证据表明,这个过程能有助于癌症细胞的迁移、入侵、增加化疗抗性,在癌症的发展中起到重要作用。仍处于探索之中的是,似乎在肿瘤微环境中的非癌症细胞也表现出 pH 调节的变化,这可能是因为它们也受到了恶性细胞的侵染。这样,肿瘤的理化微环境与癌症及其中的基质细胞发生相互作用,调节肿瘤的 pH 值,反过来又进一步促进了癌症的发展。该文总结了肿瘤代谢和肿瘤微环境的最新进展,并将它们按照肿瘤 pH 调节的主题梳理出来,同时还讨论了临床上利用干预这些性质来治疗癌症的途径。

<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1638/20130098.abstract>

## 癌症中的离子通道:未来前景和临床潜力

德国图宾根大学的 Lang 等撰写了离子通道在治疗癌症中的临床潜力的综述文章。研究表明,由通道和载体介导的离子跨膜转运参与了肿瘤细胞的存活、凋亡和迁移。此外,通道和载体调节的改变也在肿瘤转移中承担了一部分重要功能。实验中通道和载体活性的改变会影响肿瘤细胞的存活、增殖、恶性发展、入侵行为或使肿瘤组织产生治疗抗性。一系列的特异性离子通道,比如  $\text{Ca}^{2+}$  通道、 $\text{K}^+$  通道、 $\text{Na}^+$  通道、阴离子通道已经证实与肿瘤的发展和转移有关。但目前仍需要进一步的实验信息来确定不同通道亚型的特定功能,这些功能对癌症的恶性发展起到关键作用。已有实验证据支持了这样一个假设,即对离子通道或者其调节因子的药理学抑制可能成为阻碍肿瘤发展和转移、克服肿瘤组织治疗抗性的有效靶点。该文讨论了  $\text{Ca}^{2+}$  渗透性通道、 $\text{K}^+$  通道、 $\text{Na}^+$  通道和阴离子通道在肿瘤发展和转移中的作用以及各自抑制剂的治疗潜力。

<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1638/20130108.abstract>

(编译 田恬)