

癌 的 生 物 学 基 础 (一)

吴 旻

(中国医学科学院肿瘤研究所)

引 言

为了达到预防和治疗肿瘤的目的,人们很自然地把注意力首先集中于寻找导致各种肿瘤发生的外部原因和治疗手段。经过长期的努力虽已发现了众多的致癌因素;建立了手术、放射和药物等治疗手段;积累了各个肿瘤的临床和病理学方面的丰富资料;在预防某些职业性癌和治疗若干种恶性肿瘤方面都取得了明显的成果。但是,总是说来,进展是缓慢的,对于大多数常见肿瘤至今缺少可靠的预防办法,目前广泛采用的治疗手段无论从治疗效果和毒、副作用两方面来看都还不能令人满意。造成这种被动局面的原因之一是由于对肿瘤本质的认识还不够,因此,无论在预防还是治疗上往往不能切中要害,无数的经验教训使人们认识到,为了更有效地控制肿瘤,需要更深入地了解恶性肿瘤的生物学本质。因而,近年来国内外在这方面投入了大量的人力物力,并开始取得初步的成果。

肿瘤是一种广泛发生于多细胞生物界的病理过程。因此,也是生物科学的研究对象之一。生物科学中的许多技术、方法和理论都可作为研究肿瘤生物学的基础和借鉴。例如在核酸结构和功能研究方面的进展,遗传密码理论的建立等,立即促进了癌变理论研究的深入。同时,由于肿瘤研究具有迫切的现实意义和重大的理论价值,生物学界中从事肿瘤研究的队伍日益扩大,这方面的许多新成就也推动着生物学的发展。如纯系动物的繁殖、移植性肿瘤的建株、

瓶中恶性细胞株和二倍体细胞的建立、细胞的体外转化和杂交等,不仅提供了许多有关恶性过程的知识,也促进了生物的进化、发育、遗传、细胞生理等学科的发展。

肿瘤生物学的基础十分广泛,内容非常庞杂,几乎涉及生物科学的一切分支。其中与肿瘤防治具有较直接联系的问题是:癌细胞的生物学特征、癌的生长和演化以及机体对恶性肿瘤发生发展的反应等。本文着重介绍前两个问题,第三个问题可参阅国内有关肿瘤免疫学方面的许多综述。

一、癌细胞的生物学特征

组成各种恶性肿瘤主体的癌细胞是从相应的正常组织细胞转变而成的,癌细胞既不同于正常细胞,又不同程度地保存着其发源组织的固有特征。而且,癌细胞与正常细胞“异”、“同”的程度不是泾渭分明和一成不变的,而是表现出一系列从量变到质变的过渡形式,并象一切生命物质一样,随着时间和空间的推移不断发展变化。由于癌细胞起源于机体本身,而且是逐步变化发展而成的,因此往往易被忽视而错过早期发现的机会,待到出现明显的症状时往往已难以根治;因为现有的常用治疗手段大都不能有选择地杀死或除去全部癌细胞而不伤及正常机体。尽管如此,癌的发生和发展终究是有规律可循的,只要我们对癌的本质有了深刻的认识并能掌握它的变化规律,就有可能创造和运用多种手段,因势利导,克敌制胜,取得防

治肿瘤的主动权。

1. 癌细胞的共同特征

(1) 癌细胞对于控制正常细胞增殖和分化的调节因素不能正常地反应,因而常表现出持续增殖和分化不良的倾向。如所周知,增殖和分化本是细胞固有的互相连系而又互相矛盾的两大基本功能。多细胞动植物无论在个体生长发育或是创伤愈合过程中,正常细胞的增殖和分化都是处于十分精确的调节控制之下的。如人的表皮受到损伤后,伤口周围的上皮立即增殖,填补缺损处,其速度常超过绝大多数癌细胞的增殖速度,但一俟布满缺损,增殖细胞互相接触后,增殖速度立即减慢,直到恢复正常,表层细胞并开始分化为角化上皮。在这过程中存在着一系列互相制约的复杂机理,如细胞表面构型和酶活性的改变以及细胞内某些分子浓度的改变等,可能都是增殖和分化的调节机能。癌细胞的增殖和分化却不能象正常细胞那样接受类似的调节控制,它们很难从细胞增殖的代谢型转换为行使特殊功能的(分化)代谢型,常表现为漫无止境的生长繁殖。这一特征往往被不恰当地称做癌的自主性,其实癌并不是完全自主的,它只是不同程度地摆脱了机体的控制。在少数情况下某些恶性肿瘤(如儿童的成神经细胞瘤等)可以“自发地”停止生长,分化成熟为良性组织。恶性肿瘤长期停止生长,甚至自发消退的例子近年来亦多有发现。如能把这种“例外”情况研究清楚,就有可能设法促使恶性肿瘤分化成熟,并终止生长而变成相对无害的良性组织。

(2) 癌细胞表现出与邻近细胞和组织间的异常关系,从而破坏了细胞的正常组织形式,表现为侵犯性生长和形成远处转移。癌细胞的这一特性与细胞表面在癌变过程中发生的种种变化有关,如癌细胞之间的粘着性降低,质膜通透性增高,细胞游走的接触抑制消失等等都有利于癌细胞破坏周围组织和穿入血管、淋巴管以形成远处播散。有人通过对瘤细胞的逐代选择提高了小鼠移植性黑色素瘤形成肺转移的能力,说明形成转移的关键在于癌细胞本身的性

质。但也不应忽视机体的反应能力和方式对转移形成也有一定的作用。有一种抗炎药(保太松)并不抑制肿瘤的生长,但能改变瘤体周围结缔组织的走行方向,使结缔组织和血管不呈放射状而呈切线状,并使瘤体周围的粒细胞浸润变为淋巴细胞和巨噬细胞,其结果是使侵犯性生长的癌瘤变为膨胀性生长。也有人试用使瘤体内新生血管正常化的药物使癌细胞不易穿透血管,从而防止或降低癌的播散。最近有人利用某些具有清热解毒作用的中草药治疗食管癌时也观察到了类似的癌周间质和炎性细胞反应。

(3) 癌细胞能把上述特征传递给它的子细胞。任何癌变假说如果不能圆满地解释这一特征,都是难以成立的。因此,长期以来人们都习惯于用体细胞突变的假说解释癌细胞的起源。近年来,对细胞质遗传、细胞分化和细胞膜的分子生物学研究表明,膜系统的改变也有可能通过自身模板作用而遗传下去,细胞质膜系统的改变可以决定基因组的表現型(从转录水平或翻译水平给予影响),因此,癌细胞不一定都产生于基因组的改变(即体细胞突变),决定基因组表现的某些可遗传的改变也是可能导致癌变的。

2. 细胞核

病理学和临床细胞学工作者对于人体癌组织和癌细胞在光学显微镜下分别观察了一百多年和四十多年,它们的一致结论是,细胞核的形态改变在癌的诊断中占有首要的位置。近年来对于人体各种恶性肿瘤的细胞遗传学研究也在绝大多数癌细胞中发现了染色体的数量和结构改变。但是,这些观察大都取材于临床上已经表现出来的恶性肿瘤,因此,观察到的改变多半反映了细胞癌变的结果,并不能阐明导致癌变的最初变化。而且,迄今为止,除比较良性的慢性粒细胞白血病外,其它恶性肿瘤细胞均未表现出专一的、规律性的染色体畸变。此外,有些在瓶中长期培养的细胞,虽然具有异常的染色体组型,却不表现任何恶性行为,人体内具有异常染色体组的细胞也不都是恶性细胞,而有些人体和动物恶性肿瘤却又不能用现有方法检出数

目和形态上的染色体畸变。因此,为了了解导致细胞癌变的最初改变,还需进一步从分子水平进行探讨。

经过测定,哺乳动物以及人体的正常细胞核大约包含 6×10^{-12} 克的 DNA, 即约有 5.85×10^9 对核苷酸。这些成对的核苷酸以一定的顺序排列起来,组成一个一个的基因。有的顺序在一组单倍体染色体中只有一份,称单一顺序 DNA,以此为模板转录的 RNA,是指导细胞质内合成各种蛋白质肽链的模板(故称信使 RNA,即 mRNA);有的顺序则重复出现,可多达数百乃至数千份,称为重复性 DNA 顺序,这部分重复性 DNA 约占哺乳类动物细胞 DNA 的 10—60% (部分取决于测定技术),它们的功能尚不清楚,可能有的参与调节基因组的活动,有的是转移核糖核酸(tRNA)的模板或组蛋白的密码。如以普遍确认的核苷酸三联体密码和“一个基因一种肽链”的理论为依据,并假设一个肽链的平均长度为 150 个氨基酸,则基因的平均长度就应相当于 450 个核苷酸,那么每个二倍体细胞大约可含有 13×16^6 个基因。即使扣除有些缺乏模板活性的重复性 DNA 顺序所占部分,一个细胞里的基因数目也有好几百万。这是不足为奇的,因为人体淋巴细胞能够合成的专一性免疫球蛋白就多达一百万种左右。组成核内染色质的,除 DAN 之外还有组蛋白和非组蛋白,它们在抑制和启动基因的活动、维持 DNA 的特殊构型方面起着不可缺少的作用。

人体细胞的活动方式基本上有两种;一是经过细胞周期进行增殖,二是分化,行使各种特殊功能。这是细胞内部固有的、既互相联系又互相排斥的两种运动方式。在增殖时细胞在一组决定分裂的基因有序活动的控制下,按一定的程序活跃地合成各种生物大分子,其中最主要的是导致 DNA 进行准确的复制加倍,然后再通过一系列的运动将染色体拆开均分到两个子细胞里去。在分化时则是专一地启动了另一些基因,合成特定的蛋白质等物质而行使细胞的特殊功能,如红细胞合成输送氧和二氧化碳的

血红蛋白, B 淋巴细胞合成各种针对不同抗原的,高度特异性的免疫球蛋白,肌细胞制造能收缩的肌动蛋白和肌球蛋白等等。在正常情况下,体细胞增殖了一定的次数,行使了特定功能后,就逐渐趋于衰老和死亡。然而,每一个体细胞在增殖和分化过程中虽然都只启动了为数有限的基因,它所拥有的基因数量却是十分庞大的,它的 DNA 含量和染色体数(23 对)同它的祖先——合子的相等。合子从其出现之时(受精)起,不但在短短的九个月中从一个细胞增殖和分化为 3 公斤左右的胎儿,并且再现了亿万年中从最原始的单细胞生物一直到人的各个历史阶段的基本特征;不仅如此,当婴儿从出世到发育成人所经史的生长、发育、疾病和死亡等各个阶段中,人体表现出的一切生理和病理反应的物质基础及其调节控制的信息也都贮存于合子的染色体内。体细胞既然拥有与合子同等数目的染色体,也就应该具有象合子那样迅速增殖,穿透正常组织(如受精卵穿入子宫内膜)和分化成各种组织的潜能。在正常情况下这些潜能处于严格的控制之下,不会表现出恶性生长。如果有某种物理的、化学的或生物的因素引起了 DNA 本身的某种改变(体细胞突变或病毒基因的掺入)或扰乱了基因活动调节控制的程序系统(基因表现的改变),从而使正常情况下本来不应启动的基因动作起来,或使基因活动原有的顺序性和协调性受到破坏,就可能出现逃脱机体自稳控制而持续增殖并破坏周围组织的恶性细胞。从理论上推测,一个体细胞既然含有同合子一样多的遗传信息,它们表现出各种恶性生长的可能性也是极其众多的,远远超过目前按形态差别所能表达的种类。近年来的研究表明,除形态上和组织来源上的差别而外,恶性肿瘤还可在抗原性、同功酶谱、产生异源激素等许多方面表现出千差万别的特性。这些生物学特性的揭示不仅有助于我们更深入地认识肿瘤的本质,而且往往具有实用的价值。例如肝癌的甲胎蛋白和结肠癌的癌胚抗原已被利用于早期诊断和判断疗效。对各种癌细胞酶学的深入了解有助于寻找和设计新的抗癌药物。

根据上述分子遗传学的基本概念,可以把众多的癌变假说归纳为下列三类: 第一,体细胞突变假说。这个早在本世纪初即已提出的假说,由于近年来进一步证明了许多能致癌的物理因素(如电离辐射、紫外线等)和化学物质都能选择性地直接作用于 DNA 以及绝大多数诱变物都同时具有致癌作用而得到更有力的支持。但是,它不能说明为什么有些作用于 RNA。蛋白质或其它细胞组分的物质也能致癌。第二,认为细胞癌变是由于细胞内增加了新的遗传信息的结果。这一假说是根据近年来病毒致癌原理的研究而提出的,也可称为病毒转化假说。已有不少动物实验和细胞体外培养的资料表明,某些动物的癌变是由病毒引起的,当病毒感染细胞并使后者癌变时,部分或全部病毒 DNA (或以病毒 RNA 为模板合成的 DNA 顺序)加入了细胞的基因组并进行活动。病毒基因的活动既表现为促使宿主细胞持续分裂,又能使后者产生新的抗原。当这种转化细胞增殖时,整合在宿主细胞基因组内的病毒基因也同时复制,传递给子细胞。但这种转化细胞常常会逆转为正常细胞,即使它仍然保留病毒基因。这种病毒转化现象至今在人体肿瘤的发生中尚未得到直接的证据。第三,认为癌细胞的发生既不一定需要遗传信息本身的改变(突变),也不一定需要病毒基因的掺入。在正常发育过程中伴随细胞分化而发生的基因组外的许多变化也是可遗传的,它们决定细胞核内遗传信息的表现,而且在一般情况下也是不可逆的。如骨髓内早幼红细胞的后代必定是红细胞,只有这个系统的细胞产生血红蛋白,并逐步分化为失去核的成熟红细胞;早幼粒细胞的后代则产生粒细胞固有各种水解蛋白酶,并分化成熟为再也不能分裂的多形核白细胞。如果这种决定基因表现的机理发生了某种改变,因而使决定细胞增殖的一组基因持续活动,那么细胞就会表现恶性特征。这种认为恶性肿瘤是一种分化病的假说也是比较古老的,近年来对细胞分化研究的深入和恶性肿瘤细胞中各种胚胎性抗原的发现,为这一假说提供了新的佐证。在实验动

物肿瘤中有些原来以为是病毒特异性的抗原后来也被证明是该动物的胚胎性抗原。此外,近年来的大量生化研究表明,随着癌细胞分化程度的低下,其同功酶谱愈益接近于胚胎性酶谱。这些事实都说明肿瘤的发生的确伴有发育分化上的错乱。在发育分化过程中调节控制基因活动的结构和物质不仅存在于核中,而且也存在于细胞质中。

3. 细胞质

细胞核通过双层膜使核内物质与细胞质相隔离,但又通过核膜上的小孔与细胞质相沟通。细胞质内有内质网、核糖核蛋白体、线粒体、高尔基体、中心粒和溶酶体等许多结构,行使细胞能量代谢和物质代谢的各种功能。

如前所述,细胞核内以密码形式(DNA 的硷基顺序)贮存着大量的遗传信息,这些遗传信息必须通过细胞质内进行的各种代谢活动才能表现出来,如产生出具有不同特性的酶、结构蛋白、抗原蛋白等,从而表现出地球上百几十万种动、植物各自的形态和功能特征。这些特征往往十分显著,可用肉眼一望而知。如羊和牛、黄种人和白种人那样易于辨认,但是他们在遗传信息上的差别即使用最精确的现代技术也难以分辨。就象一个正常细胞癌变时,也许只发生了很难察知的几对核苷酸顺序的改变,却使一个正常细胞获得了持续繁殖,侵犯性生长等十分明显的生物学特征。由此可知,研究导致癌变的遗传信息的改变十分困难,而观察这种信息改变的表现形式则容易得多,可以用从肉眼观察到生化分析、免疫测定等各种手段进行辨认。

关于恶性细胞代谢特征的早期工作大都集中在五十多年前由一位德国生化学者提出的所谓瓦博氏效应:即恶性细胞的有氧糖酵解率高于正常细胞。这一发现经许多人证实后,瓦博氏又假定,癌细胞是由于细胞的正常呼吸系统发生不可逆的损伤,并转而依靠糖酵解而继续活存的结果。但是,更深入的研究表明,呼吸受损不是癌变的最早变化。有些恶性肿瘤如大鼠的所谓最小偏差肝癌虽然具有侵犯性生长,

转移形成和可以移植等典型的恶性特征，却几乎不表现有氧糖酵解。糖酵解增高，呼吸受损是细胞癌变的继发性状。它与癌的生长速度呈正比，与分化程度呈反比，即愈是分化差的、恶性程度高的肿瘤，这一特征也愈显著。而且，有些生长迅速的正常细胞(尤其是胚胎中的)也表现典型的有氧糖酵解。

仔细的临床观察和生物学实验提示了细胞质在癌变中可能起的重要作用，从而多少改变了认为细胞核永远居于主导地位的传统看法。例如，把一种由疱疹病毒诱发的高度恶性蛙肾癌细胞核(已变为三倍体者)移植到被激活的去核蛙卵细胞内，这个卵仍能进行正常卵裂，并发育为正常蝌蚪，并不表现出任何癌的特征，然而，它的体细胞仍然拥有三倍体的癌细胞核。这一实验说明，细胞质具有控制基因活动的的能力，甚至可以迫使十分恶性的三倍体癌细胞核象正常的受精卵细胞核一样地按胚胎发育的顺序进行活动。童第周等有关核质关系的许多实验研究也都十分强调胞质对于核的控制作用。事实上，许多高等动物以及人的常见肿瘤中都能见到癌细胞不同程度地分化成熟，并趋于死亡的现象。如最常见的动物和人体各部位的鳞癌和腺癌中都有大量癌细胞经常处于分化、成熟和死亡的轨道上。在人体中还可见到恶性肿瘤“自发地”分化成熟，变成无害组织的现象。其中最具有说服力的是多见于儿童的一种十分恶性的成神经细胞瘤。已有若干报道证明，这种广泛转移的致命性恶性肿瘤，有时可自发地分化为神经节细胞而失去恶性，病人在这样的“自发性”痊愈许多年后也未见复发。

根据上述例证，以及近年来发现恶性细胞大都表现出种种胚胎性特征(如胚胎抗原、胚胎性同功酶等)，有的恶性肿瘤还能产生异位激素等现象。许多人认为，肿瘤是一种分化性疾病，是基因型的表现失控或错乱引起的疾病。这种假说认为癌的发生并不一定需要遗传信息本身发生不可逆的改变，即使遗传信息有了某种改变(从基因突变到染色体畸变)，也有可能使其中仍然存在的大量正常信息活动起来，从而使

细胞恢复正常功能。

在这种设想的启发下，近年来许多人从事于寻找天然存在的、能影响癌细胞表现型的物质，并取得了初步的结果。有人在培养条件下利用一种天然存在的“神经生长因子”促使成神经细胞瘤分化成熟；还有人发现神经胶质细胞可产生一种具有类似功能的“神经胶质细胞因子”；把从正常脾细胞或成纤维细胞中提取所得的一种巨噬细胞和粒细胞诱导物，即所谓“MGI蛋白质”加入瓶中培养的人体急性粒细胞白血病细胞，可解除后者的分化抑制，使其分化为成熟的巨噬细胞和粒细胞，尽管这些细胞并不含有正常的二倍体染色体组。上列各种促进分化的物质，都是细胞本身产生的。从正常细胞和恶性细胞中寻找抑制和促进细胞增殖物质的工作也取得了初步的结果(如抑素、“过度生长刺激因子”等)。至于利用从同类正常组织中提取的RNA去转变癌细胞，使之进行分化成熟或失去移植能力的设想，无论在国内或国外均已取得肯定的结果。由此可知，那种认为癌细胞的恶性特征不可逆转的理论已经越来越站不住脚了。可以设想，在摸清癌变规律之后，操纵细胞核内遗传信息的活动程序，使人体内癌细胞展现其分化潜能，抑制其恶性特征的可能性是存在的。

此外，细胞质内(如线粒体、内质网、质膜等生物膜系统)的少量DNA也能自我复制，遗传下去，并指导某些膜蛋白成份的合成。膜的特殊构型也是可能通过自身模板作用而遗传下去的。这些细胞器在能量代谢和物质代谢中均占有重要地位。因此，近年来研究细胞质DNA和膜结构在细胞癌变中的作用也愈益受到重视。有人认为，某些细胞的恶化可能是细胞质的膜系统的一种可遗传的改变引起的。

4. 细胞表面

细胞质的外层分化为细胞表面，由外被、质膜和表面下胞质凝胶组成(图1)，是近年来癌细胞生物学研究的重点之一。

细胞表面的结构和功能与癌细胞的生物特性具有最直接的联系。如细胞能否接受微环境

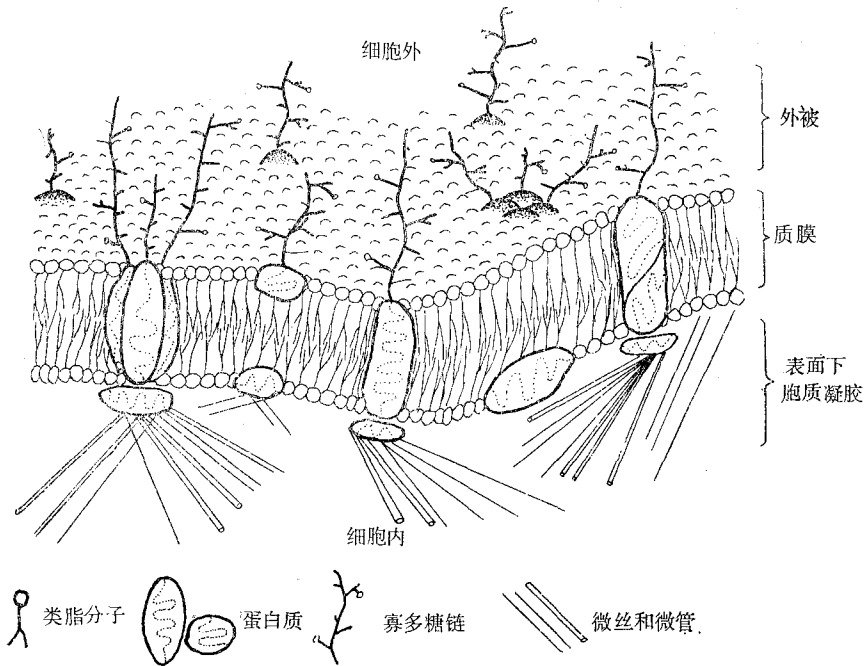


图1 细胞表面分子结构示意图(液态镶嵌模型)

中控制细胞增殖和运动的信号、是否破坏邻近组织、是否易于释放细胞内或吸收外界的各种物质,都取决于细胞表面的各种受体、酶活性和通透性等性状,也是区分正常细胞和癌细胞生物学特性的主要标志。此外,癌抗原,免疫“抑制物”也往往存在于癌细胞的表面,这些“癌分子”在一定程度上决定着机体对于癌瘤的反应。

近年来细胞生物学和分子生物学中许多新技术的建立为这方面的研究提供了方便条件。首先是体外培养条件下利用病毒感染可以使某些动物的正常细胞迅速地、有规律地发生恶性转化,有的在改变温度的情况下又能使这种细胞恢复正常,利用这种细胞不但可以分析恶化和逆转的过程,而且可以观察到癌变的最早变化,这是过去的经典方法难以做到的。目前有关癌细胞表面的资料大都来自对这种转化细胞的研究。此外,采用超薄切片和冰冻蚀刻(或冰冻裂解)技术可在透射电镜和扫描电镜下直接观察细胞表面的断面结构和膜内的平面结构,利用生物化学和生物物理学技术分析细胞膜的分子组成和构型等等都是研究细胞表面的

有利条件。

根据电镜所见,细胞膜的厚度为60—100埃,作垂直切片时,通常只出现两条深色的边,中间隔以一条浅色的带,状如“铁轨”。细胞表面的分子结构比较复杂,尚未完全弄清。目前受到广泛采纳的是“生物膜的液态镶嵌模型”。根据这一模型,细胞的质膜主要由二层类脂质(主要为磷脂和少量糖脂)分子构成,其极性基团朝向水相。在由上述类脂组成的基质中,到处都嵌入了糖蛋白和其它球状蛋白分子。有的膜蛋白可从膜的一侧直达另一侧,使质膜具有主动运输的孔,当相邻细胞的这种穿透性蛋白相互连接时即可成为离子穿透的隧道。由于膜脂质具有侧向流动性,参与膜组成的脂质和蛋白质都能以不同速度自由地移动和互相混合。糖蛋白分子的寡多糖链均突出于质膜的外面,好象一条条天线或触角,是细胞表面的各种受体,参与细胞与周围环境的相互作用,如细胞增殖或运动的接触抑制等。这些糖残基主要是D-半乳糖、D-甘露糖、D-葡萄糖(较罕见)、L-黑藻糖、N-乙酰氨基葡萄糖、N-乙酰氨基半乳糖和唾

液酸。有些高度特异性的表面糖蛋白是抗原。如可在肠癌等恶性肿瘤病人血液中测出的癌胚抗原就是一种含有果糖、半乳糖、黑藻糖、氨基葡萄糖和唾液酸的糖蛋白。化学致癌物、肿瘤病毒和放射诱发肿瘤时所产生的肿瘤特异性表面抗原也可能是糖蛋白。小鼠的H-2和人的HL-A位点决定的移植抗原也是糖蛋白。质膜的下面称表面下胞质凝胶，其厚度在哺乳类细胞为0.1—0.2微米，其中缺乏核糖核蛋白体和线粒体等细胞器，有较多的微丝和微管，使这部分胞质具有相当强的抗张强度，它们对于维持细胞的极性、形态和细胞运动都是重要的。质膜内有些糖蛋白分子的底部与微丝或微管相连，后者既可限制或影响糖蛋白的移动，又可能是联系细胞表面和细胞内部的一种传导装置。细胞表面的这种结构模型可以满足其接受、转换、传导和应答外界刺激的功能需要。

当细胞在瓶中培养条件下“自发地”或用DNA病毒或RNA病毒使其发生恶性转化时，可观察到一系列的改变，如形态变圆、变小，生长和运动的接触抑制*消失、生长加速、有时能在悬液状态下生长；进一步的检查还往往可以发现染色体数目的改变和新抗原的出现；如把这种细胞接种相应的动物则可长出肿瘤。这些改变大都与细胞表面的许多改变有关，其中大部分是构型上的，少数是生化的改变。可归纳为三个主要方面：

(1) 细胞凝集性的改变 近年来许多实验室利用一类叫植物凝集素的植物蛋白研究转化细胞的表面特性。其中应用较广的有刀豆球蛋白A和麦胚凝集素等。这类多价植物球蛋白可专一地同细胞表面的某种寡多糖链结合，如刀豆球蛋白A可与 α -D-甘露吡喃糖残基结合。转化细胞可被刀豆球蛋白A凝集成团块，而正常细胞在同样条件下不发生凝集。对于这一现象有过各种不同的解释。新近的看法认为，转化细胞表面结合刀豆球蛋白A的受体的活动性大于正常细胞的，大量受体易于在细胞表面聚集成簇，这种簇的形成使转化细胞有较多机会被多价的刀豆球蛋白A互相连结起来。至于转化

细胞表面受体为何能聚集成簇，则尚需进一步阐明，可能同质膜或受体构型或生化组成的改变有关；也有人从质膜下的结构中去寻找原因，如：用药物选择性地破坏调节膜成份运动的微丝和微管，则某些细胞的凝集现象即发生改变，说明细胞表面的变化同细胞内部的改变有关。

(2) 通透性的改变 有的实验室提出的实验结果表明，在细胞分裂的调节中细胞接触并非重要因素。哺乳类动物细胞的生长调节可能涉及许多因素的相互作用，其中包括存在于血清中的一系列调节因子。在培养条件下正常细胞的生长受到细胞密度和培养液内血清含量的制约，而转化细胞则相对地不受血清浓度的影响，即使培养液中不含血清有时仍能继续繁殖。只要细胞内各种必需的营养物质达到合适的浓度，细胞即能开始生长繁殖，并不需要其它的附加信号。但是，营养物质能否进入细胞取决于质膜的通透性，而质膜的通透性又受血清因子制约。当质膜发生某种构型改变，不再接受血清因子的调节时，营养物质就能自由进入细胞，使后者不断地进行分裂。质膜的通透性又同细胞内环一磷酸腺苷(cAMP)浓度有关；当细胞内cAMP浓度降低时，膜的通透性增高。恶性细胞内cAMP浓度一般均低，故膜通透性增强，不能控制外界营养物质自由进入，细胞便不断地增殖。

(3) 生化组成的改变 近年来主要注意细胞转化时质膜内糖蛋白，糖脂以及合成和分解它们的酶的变化。转化时质膜上一种大分子量的糖蛋白增加很多。这种糖蛋白可能是通过唾液酸转移酶的催化使唾液酸结合到糖肽前体而形成的。这种糖蛋白的增多似乎与细胞的恶性转化有平行的关系。质膜内糖脂在转化过程中的变化是趋于简单化。例如，小鼠细胞用DNA病毒转化后，膜内的某些种神经节苷脂(一种复

* 正常细胞在瓶中培养条件下长成一片，布满瓶底致使细胞与细胞紧密接触时，即停止游走和增殖，此现象称为运动和生长的接触抑制。转化细胞的游走和增殖却不受细胞接触的限制，故能长成互相重叠的多层细胞。近年来有人主张用“密度依赖性抑制”代替接触抑制

合的含唾液酸的糖脂)即消失。正常细胞在培养条件下由于细胞密度增加而中止分裂(即所谓生长的接触抑制,或密度依赖性抑制)时,上述种类的糖脂增加。因此,有人认为细胞表面的这类糖脂中含有对接触敏感的基因,当细胞转化失去合成这类糖脂的能力后,细胞即不受接触抑制的限制而无限繁殖起来。另一些类型细胞的接触敏感物质也可能是糖蛋白。

至于细胞表面酶的变化,首先应提到腺苷酸环化酶在细胞转化后减少或活性降低。这种酶可以催化 cAMP 的合成,而 cAMP 几乎在所有细胞中起着表面分子和细胞内许多过程之间的一种“第二信使”的作用,有人认为 cAMP 是细胞分裂和分化功能的直接调节者。细胞内 cAMP 含量的减少是细胞增殖的直接原因。因此,激素、病毒、射线、化学物质等不同因素如能持续地降低质膜上腺苷酸环化酶的活性,就可减少细胞内 cAMP 含量,于是细胞代谢就转换到持续分裂的轨道,变为癌细胞。加 cAMP 可使体内的某些癌细胞中止生长,使培养条件下的转化细胞变得很象正常细胞。但一旦中止加入 cAMP,细胞又回复到原来的恶性状态。cAMP 很可能是通过影响微管和微丝的结构而发挥其信使作用的。最近还有人认为 cAMP 的减少是使转化细胞表面出现微绒毛的原因。

有的实验室发现用 DMA 病毒或 RNA 病毒转化鸟类或哺乳类动物细胞时,总是在细胞形态发生改变之前产生一种蛋白酶,它可使培养液血清成份中的纤维蛋白溶解酶原活化为纤维蛋白溶解酶,后者可溶解纤维素。如事先把血清中的纤维蛋白溶解酶原除去,则培养细胞不能发生形态改变。因此,可以设想,细胞转化引起的形态改变需要有纤维蛋白溶解酶的作用。转化细胞的表面蛋白质减少,可能是这种新产生的酶的作用;这种蛋白酶诱发的质膜改变也可能激活细胞分裂,此外,它还可能与恶性细胞的浸润和转移有关。

综上所述,可知细胞癌变时细胞表面发生一系列复杂的变化。这些变化都是互相联系的。此外,细胞表面的变化不是孤立的,它们既能影响基因的活动(如促使和抑制细胞的分裂),又可能受基因的制约,细胞外因子(如激素、血清因子等)亦参与其事。不少人认为,转化细胞似乎是持续保持了正常细胞分裂期的表面特征(如微绒毛增多、cAMP 下降、凝集性增加和生化组成改变等)。但为什么正常细胞周期性出现的改变成了转化细胞的持续现象?类似这些问题表明,基因、细胞质、细胞表面及细胞外因子在正常和癌变时十分复杂的相互关系仍有待进一步阐明。