

肿瘤的细胞膜和表面

凌义和

(上海药物研究所)

长期以来,人们都在致力寻找正常细胞与肿瘤细胞之间的差别,希冀由此找出肿瘤细胞发生和发展的原因,从而达到早期诊断和防治目的。

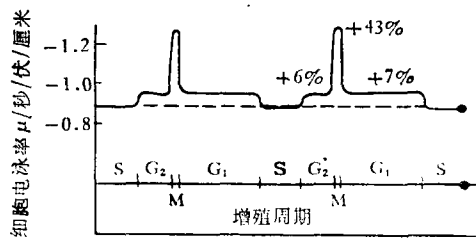
早在40年代Wanburg就发现肿瘤细胞无氧酵解加强,而正常呼吸过程减弱的现象,所以他认为,肿瘤是由于正常的能量代谢发生了变化而引起的。但是Wanburg效应不能解释肿瘤细胞的浸润,转移,分化差和无限增殖等现象。随着研究的不断深入,方法学的不断提高和改进,人们越来越感到肿瘤细胞的形成及其恶性行为与细胞膜的结构和功能的改变密切相关,甚至有人还提出“肿瘤就是细胞膜疾病”的假说,虽然这一假说并不一定全面或正确,然而对肿瘤细胞膜和表面结构及其功能的研究已是当前在细胞生物学和分子生物学中最为活跃的领域之一。现将近年来有关这方面的研究动向和进展介绍如下。

一、肿瘤细胞膜生化组份的变化

比较正常和肿瘤细胞膜的生化组份的研究工作进展是比较缓慢的,首先是因为分离提纯和测定膜的结构比较困难,其次还得选用合适的细胞株进行合理的比较才能说明问题。近年来,随着对生物高分子的分离分析技术的发展,特别是X衍射、荧光免疫、同位素标记、电子自旋共振等新技术的广泛应用,目前已经能够提纯细胞膜的某些组份,如糖蛋白、糖多肽和糖脂质等,并能观察这些物质的微细变化对细胞功能的影响。特别是病毒学研究的进展,发现某

些DNA或RNA病毒,在一定的条件下,可使培养的正常细胞转变成恶性细胞,如用劳氏肉瘤病毒(RSV)在35°C下可感染鸡的胚胎成纤维细胞,小鼠的成纤维细胞(即3T3细胞),使之恶变(表现为形态分化差,生长快速,增殖不依密度而产生的接触抑制等)。而在40°C则劳氏肉瘤病毒不能使上述细胞引起感染而恶变,这样就能用同株细胞控制不同的温度,以比较正常和感染后恶变细胞膜组分及其功能的变化。

(1) 唾液酸含量的变化 最早研究膜和表面的工作是用细胞电泳的方法观察膜和表面电荷的变化,并发现这些变化和细胞的代谢、增殖状态有关,如增殖快速的造血细胞,生殖器官的上皮细胞,胚胎细胞及恶性肿瘤细胞,它们的膜表面都呈现较高的负电荷性,表现为电泳速度较快。进一步研究还发现,膜表面电荷的变化和细胞的增殖周期有关,如山田等观察HeLa细胞的增殖周期与电泳率的变化关系,发现在S期呈最低值,而在M期电泳率最高,两者可相差40%以上,并随着周期变化而出现脉冲式的变化(图1)。



HeLa 细胞增殖周期的电泳率变化

图1 HeLa 细胞增殖周期的电泳率变化

有人将大鼠的腹水肝癌 AH-7974 移植到体内, 根据不同的生长时间, 抽取细胞, 观察膜电荷的变化, 发现癌细胞在对数生长期其电荷最高, 电泳率最大。在肝脏部分切除后的再生肝组织的细胞中, 也发现有同样的膜电荷变化。

上述膜表面电荷变化和膜表面的酸性粘多糖, RNA, 蛋白质的侧链电荷, 特别是和唾液酸量的增加有关。不少报道指出: 肿瘤细胞膜表面含有较高量的唾液酸^[1], 但 Kraemer 用膜的单位面积求出唾液酸的变化, 发现在 M 期和 S 期唾液酸量并无明显的增加, 他认为膜表面负电荷性的变化, 是因为在 M 期唾液酸的分布发生了周期性暴露之故, 而在其它间期, 细胞的唾液酸却处于隐蔽状态。肿瘤细胞由于膜表面的唾液酸一直处于暴露状态, 所以它的负电荷性较高, 增殖速度也较快。

此外还有人指出, 肿瘤细胞膜表面的唾液

酸增加, 还和细胞的粘着性, 肿瘤的扩散、转移有关。有人认为, 唾液酸在肿瘤细胞的周围起着遮盖或阻挡肿瘤相关移植抗原 (Tumor-associated transplantation antigen), 击退免疫淋巴细胞的作用, 故用从霍乱弧菌中提出的神经氨酸酶去除唾液酸, 可以增强淋巴细胞对肿瘤细胞的攻击作用, 这点对肿瘤的免疫治疗提供了一定的线索。

(2) 糖脂质和糖蛋白的变化 糖脂质系指含糖的脂质, 它是神经鞘氨醇 (Sphingosine) 的衍生物, 糖基与神经鞘氨醇的羟基相结合后称为糖鞘脂类 (Glycosphingolipids), 其中只含一个单糖残基, 结构最简单糖鞘脂是脑苷脂 (Cerebrosides), 而象神经节苷脂 (Gangliosides), 含有较多的糖残基, 结构较为复杂, 目前对它的确切结构尚不完全了解, 可能的结构为图 2。最早研究糖脂质是由 Thudichum 等研究脑和神经化学开

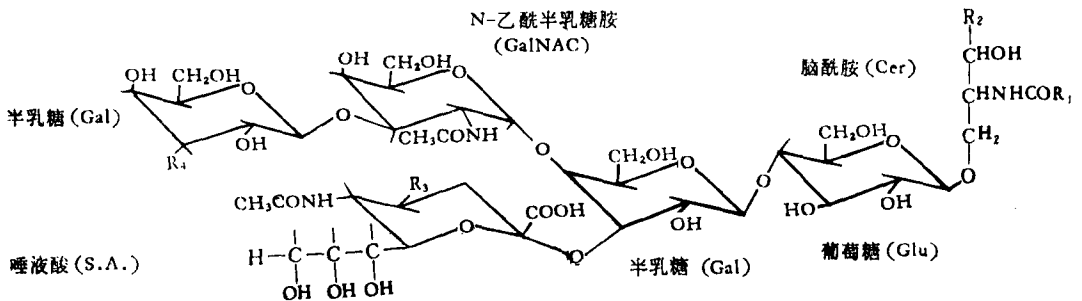


图 2 神经节苷脂的结构

始的, 他从脑和神经组织中提出了脑苷脂, 以后又发现了糖鞘脂和神经节苷脂等糖脂质。以后的研究发现, 非但神经组织中有复杂的糖脂质, 而且在细胞的质膜中也含有大量的糖脂质, Roseman 和 Brady 等研究了这些糖脂质的生物合成途径 (图 3)。

糖蛋白是糖基与蛋白质中的苏氨酸、丝氨酸的羟基或与门冬酰胺, 赖氨酸的侧链氨基相结合的蛋白。目前认为, 上述存在于膜上的糖脂质和糖蛋白的糖链伸出于膜的表面, 参与细胞多种的重要活动, 可能和细胞之间的相互识别、粘着、细胞的生长调节、增殖的接触抑制以及膜表面的抗原决定簇等有关 (图 4)。

Hakomori 和 Brady 等自 1967 年开始分离和测定正常和恶性细胞膜的糖脂质的变化, 他们用多瘤病毒或 SV₄₀ 病毒转变的田鼠肾细胞 (Body hamster kidney cells BHK) 或 3T3 细胞, 发现这些恶变细胞膜上的糖脂质糖链趋于缩短, 即在转变细胞质膜中 GM₃ 大量积聚, 而 GM₂、GM₁ 量显著降低, GD_{1a} 根本就消失。又有人将大鼠的 Morris 肝癌与正常肝细胞质膜的神经节苷脂组分进行比较, 也发现有上述的变化现象。神经鞘脂或神经节苷脂糖脂质的糖链缩短现象还可在人体的肿瘤细胞膜上发现, 如有人发现, 人体脑瘤细胞膜中含有大量的 GM₃, 而 GM₁ 等复杂糖脂质却消失 (图 5)。

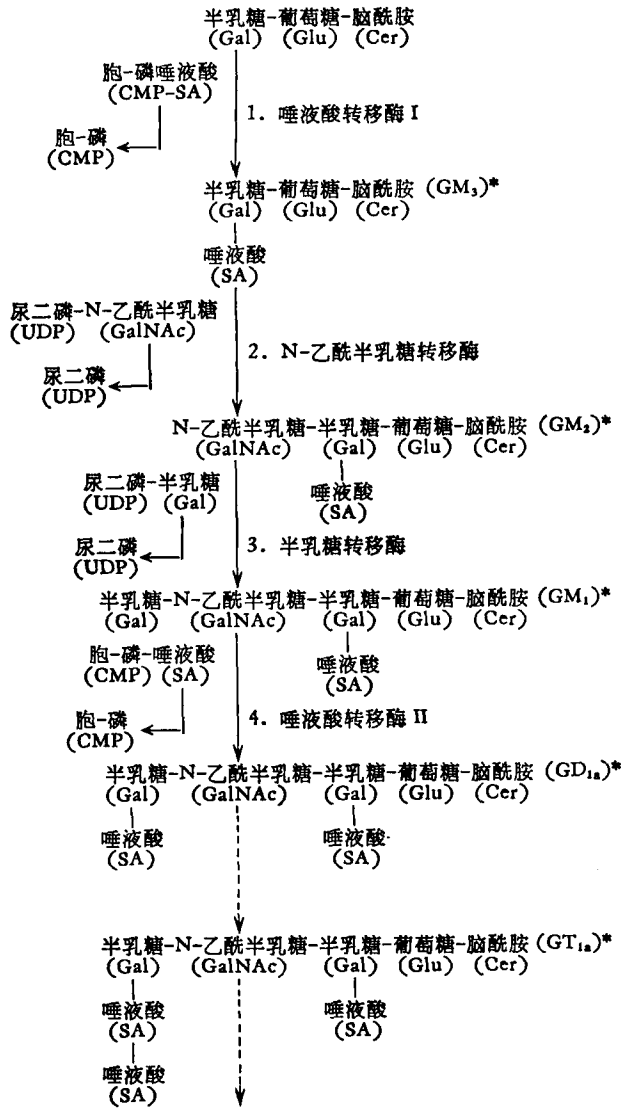


图3 神经节苷脂糖脂质的生物合成途径

*

代号	名称	R ₃	R ₄	其它变化
GM ₁	一唾液酸神经苷 (1)	OH	OH	—
GM ₂	一唾液酸神经苷 (2)	OH	OH	末端去半乳糖
GM ₃	一唾液酸神经苷 (3)	OH	OH	末端去半乳糖和乙酰半乳糖胺
GD _{1a}	二唾液酸神经苷 1a	OH	唾液酸	—
GD _{1b}	二唾液酸神经苷 1b	唾液酸	OH	—
GT ₁	三唾液酸神经苷	唾液酸	唾液酸	—
GQ ₁	四唾液酸神经苷	唾液酸	双唾液酸	—

此外还发现，糖脂糖链合成的伸延或短缺现象还和细胞的增殖状态有关，Ginsberg 观察了正常的 BHK 和 3T3 细胞在增殖周期时，质膜上的糖脂也和肿瘤细胞一样处于短缩不

全，但一旦当生长接触抑制时，则细胞膜上的糖脂糖链合成伸延，即 GD_{1a} 量大大增加，用 ¹⁴C-葡萄糖掺入到 BHK 细胞的神经节苷脂表明，当细胞接触抑制时，掺入量明显增加，糖

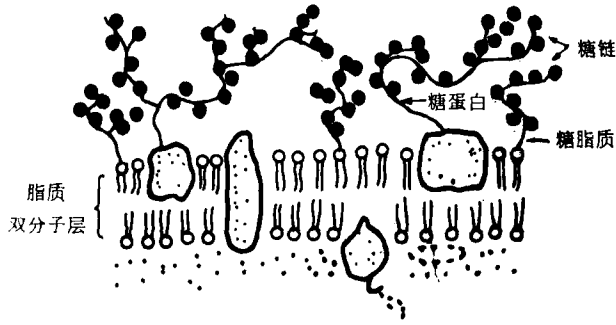


图4 细胞膜的糖蛋白和糖脂质模拟图

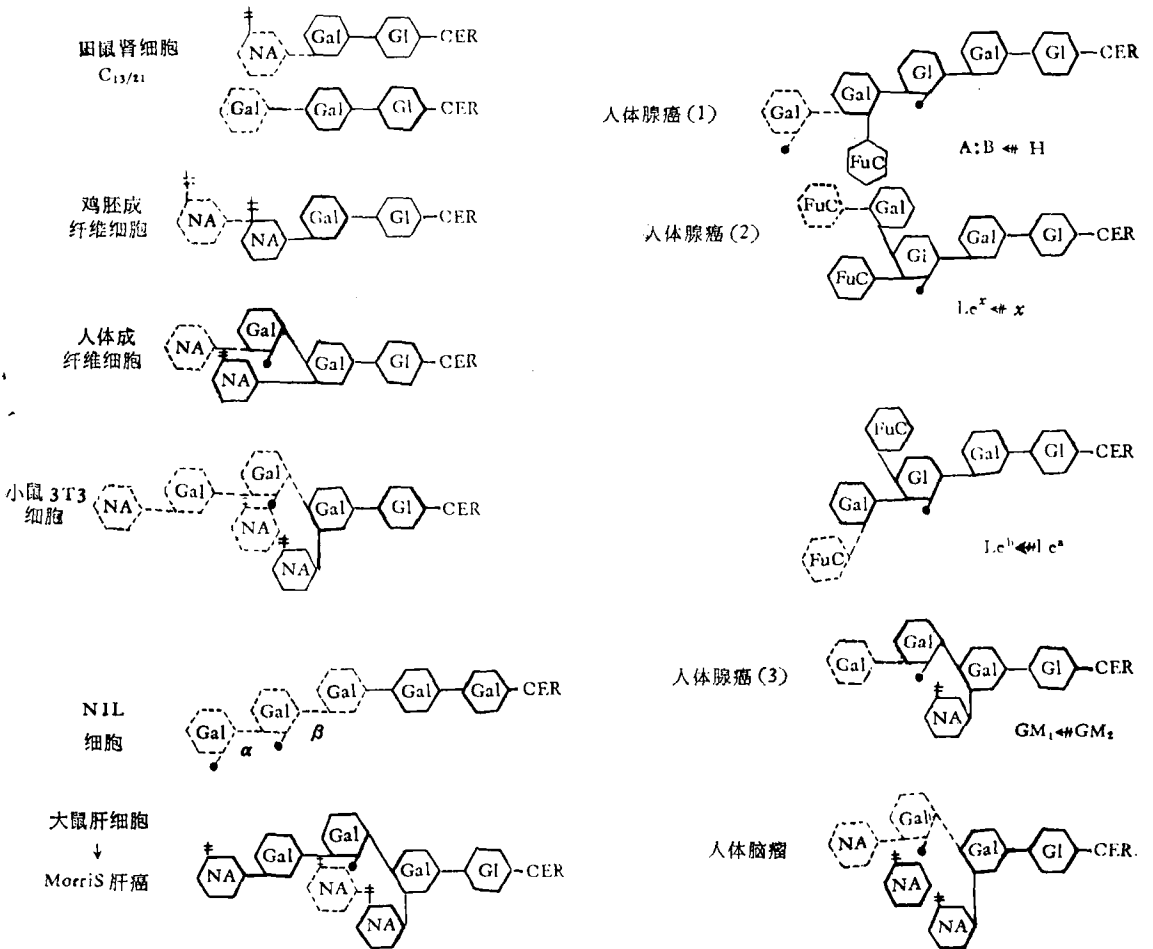


图5 体外培养的恶性肿瘤细胞膜糖脂质的糖链短缺不全(虚线为短缺的糖)

Na: 神经氨酸 Gal: 半乳糖 Gl: 葡萄糖 FuC: 岩藻糖 Cer: 脑酰胺

链合成大大加快,测定 UDP-半乳糖和脑酰胺合成酶的活力也大大提高,可见细胞膜糖脂的糖链长短和细胞的增殖、生长接触抑制密切相关。所以 Hakomori 提出,正常细胞在相互接触时,膜上糖脂质的糖链能够产生接触延伸

(Contact extension),进而产生糖脂质的接触积聚(Contact accumulation),从而产生接触抑制的假设,而病毒转变的恶性细胞或肿瘤细胞,由于糖脂质合成短缺不全,所以不能产生糖链的接触延伸和形成细胞间的生长接触抑制^[2,3](图6)。

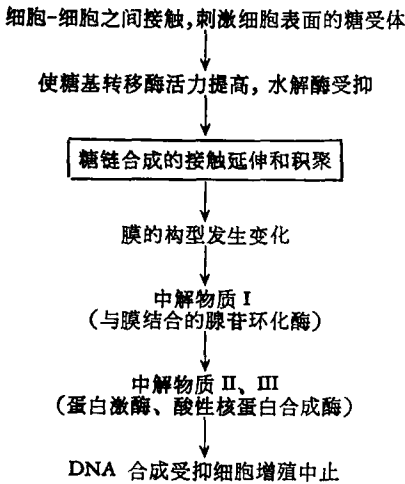


图 6 Hakomori 提出的细胞接触抑制假说

此外肿瘤细胞膜的表面还存在着组织相容抗原(Histo-compatibility antigen)和胚胎性抗原,

目前认为这些抗原是含有岩藻糖的糖脂质或糖蛋白。Hakomori 等从胃癌患者的癌细胞膜中分得具有 Lewis 和 H 样的血型抗原糖脂质,虽然这类抗原只能存在于 A 型血型的人体中,而在 O、B 型的胃癌患者却也存在 A 型的抗原,用荧光免疫方法测 A、B 抗原决定簇,发现患者的正常粘膜细胞表面只有 O 或 B 型单一性抗原,而在癌细胞表面有异性 A 型抗原存在。从生化角度认为, O、B 型血型的患者出现异性 A 型抗原,这可能是由于癌细胞膜表面的 N-乙酰半乳糖转移酶的活性增高或因特异性半乳糖转移酶受抑之故,从而影响了 O、B 型抗原决定簇的完整性,并表现出 A 型抗原,但对这些酶的变化目前尚在研究中(表 1)。

Kuhns 和 Bramson 发现体外培养的正常表

表 1 人体血细胞表面血型抗原的糖脂决定簇

A 抗原	N-乙酰半乳糖 ($\alpha 1 \rightarrow 3$) 半乳糖 (GalNAc)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (Gal)	岩藻糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Fuc)	N-乙酰葡萄糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (GluNAc)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Gal)	葡萄糖-脑酰胺 (Glu) (Cer)
B 抗原	半乳糖 ($\alpha 1 \rightarrow 3$) (Gal)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (Gal)	岩藻糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Fuc)	N-乙酰葡萄糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (GluNAc)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Gal)	葡萄糖-脑酰胺 (Glu) (Cer)
O 抗原	岩藻糖 ($\alpha 1 \rightarrow 2$) (Fuc)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (Gal)	岩藻糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Fuc)	N-乙酰葡萄糖 ($\beta 1 \rightarrow 3$) (GluNAc)	半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 4$) (Gal)	葡萄糖-脑酰胺 (Glu) (Cer)

皮细胞在有丝分裂时也可出现恶性细胞中的血型抗原变化现象^[4]。最近有报道指出,控制血型变化的糖基转移酶的水平 and 细胞的增殖周期有关;也有人认为,这些抗原原来就存在于膜上(Preeexisting membrane antigen),只是随着细胞增殖周期的变化而周期性暴露,但癌细胞膜由于这种周期暴露的调节机能受到了阻抑,所以一直呈现出新的异型血型抗原和胚胎性抗原。

总之,从以上的一些资料可以看出,膜上的糖脂质或糖蛋白的变化与细胞增殖和接触抑制直至出现新的特异性抗原密切相关,所以深入搞清这些物质在结构和组成上的变化,对揭示肿瘤细胞的形成及其恶性行为很有价值。

二、与植物凝集素的反应

Burger 和 Inbar 等发现,用病毒和化学致癌剂诱发的癌变细胞或一些自发性肿瘤细胞对刀豆球蛋白 A (ConA), 麦芽凝集素 (WGA), 植物血凝集 (PHA) 等植物凝集素 (Lectines) 很易产生凝集反应,而这些凝集反应的作用点就是存在于膜表面的糖受体^[5,6]。从一些报道可知,膜上的糖受体有启动细胞的 DNA 合成,影响细胞的增殖作用,当肿瘤细胞与植物凝集素结合后,受体就被遮盖起来,这样肿瘤细胞的 DNA 合成和无限增殖就可以暂时受到中止。

为什么恶变或肿瘤细胞易于和植物凝集素

起凝集反应, Burger 等认为,可能和细胞膜表面的受体图 (Topography) 发生暴露、浓缩、重排等变化有关 (图 7)。他认为正常细胞膜表面的受体大都处于隐蔽状态,只有当细胞开始分裂时,这些受体才暴露出来,而肿瘤细胞由于膜表面调节受体机构受到了阻抑,使这些受体大都处于暴露状态,所以肿瘤细胞就处于非接触抑制的无限增殖状态。有人发现单层培养的正常细胞,用胰蛋白酶处理后,可以水解遮盖在受体表面的蛋白质和多肽,使这些受体暴露出来,从而诱致细胞的 DNA 合成,引起细胞的增殖。

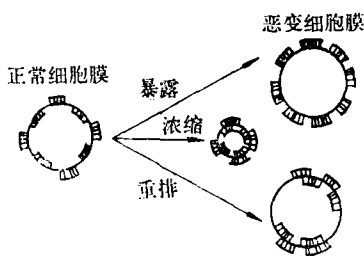


图 7 恶性细胞的受体图的变化

Smeth 等报道,正常 3T3 细胞在 M 期也很容易与植物凝集素产生凝集反应,但一旦进入 G₁ 期,凝集反应就立即大大降低,而用 SV₄₀ 病毒转变的 3T3 细胞,在 G₁ 期还处于很高的凝集状态,这进一步说明肿瘤细胞膜的受体随周期改变的调节机能受到了封阻或冻结。

但是最近有不少报道对 Burger 提出的关于肿瘤细胞膜受体暴露的假说提出异议, Nicolson 等根据膜的结构流动嵌镶原理,认为肿瘤细胞膜脂质双分子层的粘度较低,使之这些受体易于在脂质双分子层两侧流动,所以易于和植物凝集素反应。还有报道认为,肿瘤细胞膜的表面具有特异性的蛋白酶,可以增加受体在膜的双分子层中流动性,并且还可能涉及到细胞膜内侧的微管和细丝的结构改变有关。总之,肿瘤细胞为什么易于和植物凝集素起反应的机理尚在争论中,但植物凝集素与肿瘤细胞膜表面受体结合,产生凝集反应,可以中止肿瘤细胞的无限增殖,这点已引起人们的广泛注意。

三、膜表面酶和蛋白质的变化

第一,正常细胞癌变后,膜表面的酶和蛋白质的变化一直很受人们的注意,特别是膜表面的糖基转移酶 (cell surface glycosyltransferase) 由于参与细胞与细胞之间的相互辨认,细胞的接触抑制和控制生长增殖作用,故很受人们的重视,这方面的报道也较多^[7]。糖基转移酶系指可催化单糖残基从糖的供体 (核苷酸-糖类) 到另一糖的接受体的非还原端的酶,由于它催化转移糖的不同,故名称各异,如可以转移尿二磷-半乳糖的酶,称为半乳糖转移酶,转移胞一磷-神经氨酸的酶,称为神经氨酸转移酶。

上述提及的肿瘤细胞膜表面的糖脂质糖链短缺不全现象,就是和膜上这些糖基转移酶的活力降低或受抑有关。Fishman 等发现, DNA 或 RNA 病毒转变的 3T3 细胞唾液酸转移酶 II 的水平约较正常细胞低 3 倍,而 N-乙酰半乳糖转移酶活力则降低 8 倍。Caral 等详细介绍了各种致癌病毒或化学物质对正常细胞转变后糖基转移酶的水平变化及对糖脂质合成的影响。

Roth 等用测定酶和底物的反应及放射自显影的方法,观察了正常细胞和恶性细胞膜表面的糖基转移酶和某些底物 (如 UDP-半乳糖) 与另一细胞糖接受体上的反应及分布,发现正常细胞膜上酶和接受体的距离较大,糖化反应只能在细胞间进行,这样细胞与细胞之间就会产生相互粘连识别和接触抑制。而恶性细胞膜上的酶和糖接受体的距离较近,使糖化反应可在单一细胞内发生,所以不能产生细胞之间的相互接触抑制作用 (图 8)。

此外, Reich 等发现,用劳氏肉瘤病毒转变鸡胚成纤维细胞,可使细胞膜产生分解胞质素原的酶,应在培养基中加入含有胞质素原 (Plasminogen) 的血清后,就能分解出胞质素 (Plasmin),从而使纤维原分解。Reich 认为,这种蛋白水解酶可能和促进恶性细胞的浸润转移有关,所以细胞膜表面分解胞质素的酶正引起人们的注意^[9]。

第二,关于肿瘤细胞膜表面的蛋白质的变

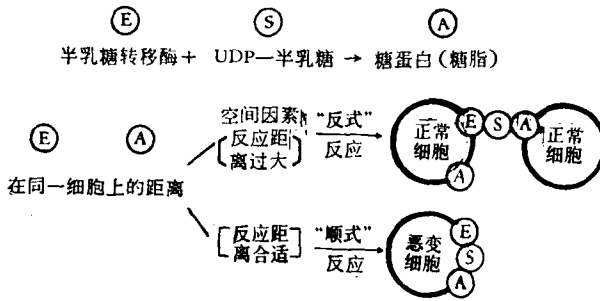


图8 糖化反应对接触抑制的影响

化, 多数工作集中在研究和肿瘤特异性抗体有关的某些抗原物质。但也发现膜上某些蛋白质的量变和细胞增殖周期有关, Warren 用双标记方法观察了膜上糖蛋白的组份变化, 他用 ^3H -L-岩藻糖渗入于正常的呈对数生长的 BHK₂₁/LB 细胞和 ^{14}C -L-岩藻糖渗入 RSV 病毒转变的细胞, 培养 3 天后, 分离膜上的糖多肽, 并分别测定 ^3H 和 ^{14}C 的标记物质。结果发现, 恶性细胞膜上糖蛋白出现了 A 峰成份, 而正常细胞却无此成份, 若用神经氨酸酶处理后, A 峰物质就消失, 故推测 A 峰物质是含有唾液酸的糖蛋白。此外 A 峰出现还和细胞的增殖周期有关, 当正常细胞在 M 期时, 也可出现 A 峰物质, 但在休止期的正常细胞或肿瘤细胞中, A 峰物质均消失。现在发现 A 峰物质不但存在于质膜中, 而且还存在于核膜, 线粒体内膜中。由于 A 峰物质含有大量的唾液酸, 所以推测和恶性细胞内含唾液酸酶的水平较高有关^[10](图 9)。

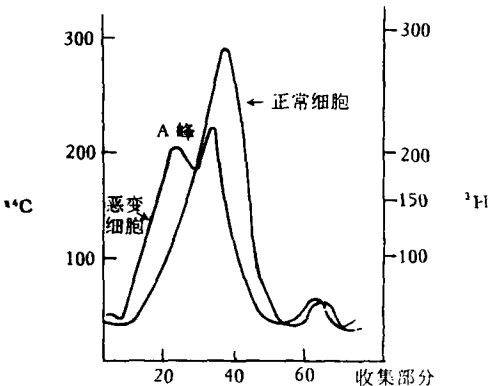


图9 恶性细胞 A 峰物质

Hynes 用乳糖过氧化酶催化放射性碘化反应去标记成纤维细胞的外周蛋白, 发现正常细

胞表面有大量受碘标记的外周蛋白, 而病毒转变的恶性细胞表面都很少受标记, 进而分析这类蛋白质为分子量约 250 千的糖蛋白, 并发现正常细胞处于 G₁ 和 M 期时, 250 千蛋白也呈减少现象。Hynes 认为, 250 千蛋白的减少可能和恶性细胞易于与植物凝集素起反应有关, 由于 250 千蛋白减少使膜表面受体大量暴露出来, 并认为 250 千蛋白的减少是细胞增殖分裂的触发机构之一, 但是对这类蛋白真正作用原理还有待于进一步的探索^[10]。

四、环磷腺苷 (c-AMP) 与细胞的增殖和分化

目前认为, 细胞的增殖和分化的调节与膜表面的结构表述有关, 而起中间作用的是环磷腺苷。由病毒或化学致癌物质引起的肿瘤细胞都具有增殖速度快、分化差的特征, 而在体外培养的恶性细胞或肿瘤细胞 cAMP 的含量都较正常细胞低。

Burger 等测定了, 同步化的正常 3T3 细胞和用不同种病毒转变的 3T3 细胞 cAMP 含量的变化, 发现正常细胞 cAMP 量和细胞增殖周期有关, 其中在 G₁ 和 G₂ 期含量较高, 而在 M 和 S 期含量较低, 而转变细胞的 cAMP 量一直处于较低的水平^[11]。

目前认为, 影响 cAMP 水平的可能有二个方面, 即存在于膜内的腺苷环化酶和细胞内的磷酸二酯酶有关, 所以当加入外源性 cAMP 或促进腺苷环化酶活力的药物均可增加 cAMP 的水平。Hsie 和 Puck 最早使用双丁酰环磷腺苷 (DB cAMP), 睾丸酮加到体外培养的变形中国

地鼠卵细胞中,结果这株细胞停止了增殖并形成了正常的分化,这表明恶变细胞是可以向正常细胞方向逆转,这点对肿瘤研究工作者鼓舞很大^[42]。以后又发现氨茶碱、一些类固醇激素、雄激素、黄体激素对 cAMP 有协同作用,可以促使细胞的分化,停止细胞增殖,而雌激素则产生相反的作用。此外还发现,前列腺素可以影响 cAMP 水平,特别是 NaF 是一个很强的腺苷环化酶的活化剂,可惜毒性太大,很难实际应用。以霍乱弧菌中分得的分子量为 84,000 的外毒素(Cholergen),在极微量的条件下,可使细胞环化酶的活力大大提高,如在恶变的 CHO-K₁ 纤维细胞中加入极微量的 Cholergen 后,细胞的形态就可恢复正常^[43]。

鉴于 cAMP 在体外有逆转肿瘤细胞的作用, Gerick 等首先观察了 cAMP, cUMP (环磷酸腺苷) dMP (环磷酸肌苷)对小鼠移植的 NKL 淋巴肉瘤作用,发现这些环化核苷酸均有抑制肿瘤的作用,其中 cAMP 效果为最好,但一旦停止注射,则肿瘤又生长,说明它们的抑瘤作用是短暂的。Keller 等发现 DBc-AMP 对瓦克瘤²⁵⁶ 有抑制作用,氨茶碱,肾上腺素等促进腺苷环化酶活力的药物都具有抑制肿瘤生长的作用,Ryan 等还发现 cAMP 有提高机体免疫能力,所以进一步研究 cAMP 及其衍生物的抗肿瘤作用是值得注意的。

对肿瘤细胞 cAMP 含量较低看法,现在也有争论,如 Butcher 等对体内生长的肿瘤细胞与正常细胞的 cAMP 水平进行了比较,结果发现 morris 肝癌的 cAMP 量要比正常肝细胞水平高^[44]。其它的一些报道也指出,在体内生长的肿瘤细胞, cAMP 量远远较正常细胞为高,腺苷环化酶的活力也大大提高,而磷酸二酯酶的活力却较低^[45]。总之,肿瘤细胞与 cAMP 或 cGMP 之间关系尚在深入研究中。

五、小结与展望

从上述的一些资料来看,膜表面的组份,结构表层的变化和细胞的增殖、分化密切相关,可以说起着触发和调节细胞的增殖和分化的作

用,而肿瘤细胞的形成和其恶性行为就是和膜的异常有关。正常细胞处于增殖周期时,细胞膜上的表层也随着周期的变化而改变,但一旦生长到最适平衡状态时,细胞与细胞之间,就会通过某些调节讯号,如 cAMP 或 cGMP,或通过膜表面糖脂质、糖蛋白等相互接触覆盖,物理性接触而使 DNA 合成中止,细胞分裂停止。肿瘤细胞正是由于膜结构表层的改变或某些调节物质的受抑或消失或受到干扰而使细胞处于无限增殖状态。所以能否通过对肿瘤细胞膜及表面的深入研究,从分子生物学的角度来矫正膜上分子表层的缺陷,或通过某些药物的作用调整细胞膜对调节细胞增殖机构的作用或逆转肿瘤细胞的恶性行为,这对肿瘤的防治具有根本的意义。

目前关于肿瘤的形成问题,仍属众说纷纭,但多数认为和细胞内基因组突变有关,有许多因素(包括物理、化学和病毒等各种因素)都能引起基因突变,但这些变化都得首先通过对膜的作用。Pitot 认为,病毒或化学致癌物质先影响膜上的蛋白质或脂质,从而影响膜的流动镶嵌变化,当这种变化在膜上“固定”后,就可影响细胞质内的 mRNA 的稳定性,而 mRNA 是携带遗传信息的 RNA,由于这些变化而引起细胞基因的改变,从而影响细胞的分化、新的抗原和胚胎性抗原产生。从最近的许多实验表明,用病毒转变的恶性细胞,只是在膜的结构上发生了表型的变化,尚不能使动物接种生瘤,只有在进一步培养,当染色体异常积累时,才有增加生瘤的可能性,所以由于细胞膜的变化而引起的遗传表型变化还不能真正形成恶性肿瘤,而当继续发展后才能形成恶性肿瘤,故如何进一步探索肿瘤细胞膜和表面的生化功能改变,及早期逆转膜的变化,将是肿瘤防治的一个极重要的途径(表 2)。

随着对肿瘤细胞膜和表面研究的不断深入,人们已经试图以此来为防治肿瘤提供线索,在这方面也进行了一些工作,如上述提及的用外源性 cAMP 或其衍生物来纠正肿瘤细胞的 cAMP 含量低,可以使体外培养的肿瘤细胞

表 2 肿瘤细胞的形成和发展过程

	起始阶段 (Initiation)		促进阶段 (Promotion)
起始细胞 (The Initiated Cell)	具有正常核型的高度分化的肿瘤细胞	生物学角度 看肿瘤发展	产生生物学上和型态及核结构的异常
	与 mRNA 稳定性变化有关的可遗传膜结构变化, 并形成新的表型	分子生物学角度 看肿瘤的发展 膜-基因组的相互作用	基因的增多或减少及核型异常

向正常方向逆转。根据肿瘤细胞的糖脂质糖链短缺现象, Laine 等在田鼠的变形细胞中加入 Globoside 可使细胞变成正常, Keenan 在 RSV 病毒转变的 3T3 细胞中, 加入神经鞘糖脂质后, 使细胞回复正常, Broilovsky 等从细菌中提取糖脂质也可使恶变细胞变为正常, 这表明外源性糖脂质加入可弥补糖链短缺现象。此外, 最近发现的一些大分子抗肿瘤抗菌素如大分子霉素, 松胞菌素 B (Cytochalancin B) 主要是作用于细胞膜, 影响膜内的钠-钾-ATP 酶和膜的通透性, 或者与膜上的蛋白质发生可逆的结合, 从而影响肿瘤细胞的生长, 总之, 对作用于肿瘤细胞

膜的抗肿瘤抗菌素也日益引起注意。

目前, 虽然对肿瘤细胞膜和表面的结构和功能进行了大量的研究 (图 10, 表 3), 进展也较快, 但是离开真正揭示其本质尚有很大的距离。现在看来, 有多种因素控制和调节细胞的生长、增殖以及影响肿瘤细胞的恶性行为。Holley 提出血清中含有胰岛素, 蛋白水解酶, 纤维溶解素, 激素等均对细胞生长有控制作用, 他认为正常细胞对这些物质的渗透有控制作用, 而肿瘤细胞却失去了控制, 所以造成无限增殖现象。总之, 从现有资料来看, 只是各自从不同的角度阐明了某些问题, 尚未寻找出总的规律。

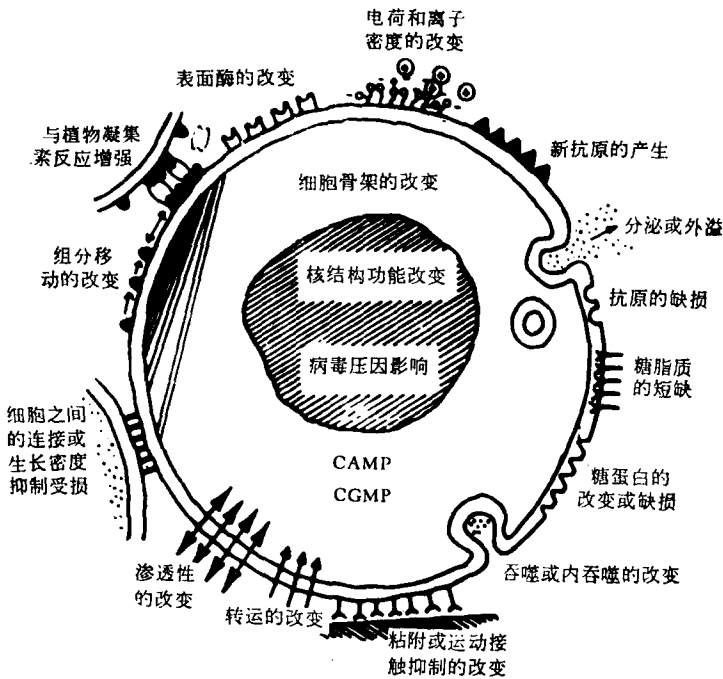


图 10 细胞恶变后膜和表面的结构和功能的变化

表 3 正常细胞和恶变细胞膜及表面的结构和功能的差异

项 目	正 常 细 胞	恶 变 细 胞	核 分 裂 细 胞
唾 液 酸 含 量	较 低	较 高	较 高
电 负 性	较 低	较 高	较 高
糖 脂 质	糖链伸延	糖链短缺	糖链短缺
转 糖 酶	活 性 高	部分转糖酶活性较低	?
与植物凝集素反应	-	++	++
250 千 蛋 白	+	-	-
糖蛋白 A 峰物质	-	+	+
胚胎性抗原的表层	-	+	±?
cAMP 量	高	低	低
接触抑制或依赖于 密度生长的控制	+	-	0

毛主席教导我们：“在复杂的事物的发展过程中，有许多的矛盾存在，其中必有一种是主要的矛盾，由于它的存在和发展，规定或影响着其他矛盾的存在和发展。”目前虽然对影响肿瘤细胞的无限增殖和恶性行为现象有多种多样的结果和解释，但只要我们能在多种多样的矛盾中全力找出主要的矛盾，必对阐明肿瘤的发生、发展和其防治引起重大的突破。

主要参考资料

[1] Van Beek, W. P.: *Cancer Research*, 33(11), 2913, 1973.
 [2] 箱守仙一郎 (Hakomori, S. I.): 代谢 (日文), 11(1), 33, 1974.
 [3] Hakomori, S. I.: *BBA*, 417, 55, 1975.
 [4] Kuhus and Bramson: *Bact. Proc.*, 219, 939, 1971.

[5] Burger, M. M.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 62, 994, 1969.
 [6] Inbar, M. and Sachs, L.: *Nature*, 223, 710, 1969.
 [7] Shur, B. D. and Roth, S.: *BBA*, 415, 473, 1975.
 [8] Roth, S. et al.: *J. Supermolecular Structure*, 2(1), 1, 1974.
 [9] Reich, E.: *Fed. Proc.*, 32, 2174, 1973.
 [10] Hynes, R. O.: *Cell*, 1(4), 147, 1974.
 [11] Burger, M. M. et al.: *Nature New Biol.*, 239, 161, 1973.
 [12] Hsie, A. W. and Puck, T. T.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 68, 358, 1971.
 [13] 横田 健: 代谢(日文), 11 (4), 39, 1974.
 [14] Butcher, F. R. et al.: *Cancer Research*, 32, 2135, 1972.
 [15] Greengard, P. and Robison, G. A.: “*Advances in Cyclic Nucleotide Research*”, Vol. 6, P. 301, New York.

[本文于 1977 年 5 月 10 日收到]

国外神经控制论发展概况 (上)

中国科学院自动化所控制论组

神经控制论是用控制论的数学和物理(技术)方法,研究神经系统功能的一门学科。这种研究有两方面的意义。一方面是利用控制论中比较成熟的方法对研究神经系统提供新的手段,这方面的研究对基础医学、生物学和临床医学等具有重要意义。另一方面是以生物或人的神经系统的控制及信息处理的原理作为借鉴,

不断改进技术系统和设计新的技术系统。

研究神经系统控制论是从研究神经元开始的。1943年 McCulloch 和 Pitts 用布尔代数写出了神经元的方程式(即所谓数学模型),这个方程式表现了神经元对输入信号的空间总和和阈作用这两个很重要的特性。以这个工作为起点,30年来发表的神经元模型多达100多种,