

# 细胞分化和细胞恶化:细胞-细胞间的相互作用

潘 琼 婧

(中国医学科学院肿瘤研究所)

半个多世纪前就发现了胚胎发育中的细胞间诱导现象,两个不同的组织相互作用可决定其中一个组织的发育和分化,所以在个体的正常发育中细胞间的关系起着很重要的作用。由于肿瘤细胞有的特性与胚胎细胞相似,细胞恶化和细胞分化的关系早已引人注目,而且细胞-细胞间的相互作用也出现于肿瘤发生和发展中,因此,在研究细胞分化或细胞恶化时,不仅要研究靶细胞的变化,而且要注意与之密切联系的其他组织、细胞或基质所起的作用。

## 一、正常发育和组织分化中的细胞相互作用

### 间叶细胞 上皮细胞

在脊椎动物发育中组织分化的决定性信号来自另一个与之密切接触的组织,这种过程叫胚胎诱导。不同的间叶细胞对上皮细胞展开、角化和有丝分裂有不同的影响<sup>[1]</sup>。

Cunha 连续多年做了一系列实验,说明在雄激素诱导前列腺发育中,间叶细胞对上皮分化所起的作用<sup>[2]</sup>。尿生殖窦的间质细胞能诱导尿生殖窦上皮、阴道上皮以及胚胎、成年膀胱上皮形成前列腺的形态。野生种和睾丸女性化综合症动物的间质组织和上皮组织的交叉重组实验,证明在前列腺发育中,间质是雄激素诱导上皮发育的介导体。还有一些用<sup>3</sup>H-二氢乙炔睾丸酮核标记的工作,证明野生种小鼠胚胎的乳腺、前列腺和包皮的发育中,雄激素受体只存在于间质细胞,因此前列腺上皮细胞表现的许多雄激素影响(形态发生、生长、细胞分化)是通过间质细胞的促激素因子起作用,而不是雄激素对上皮细胞的直接作用。McGrath<sup>[3]</sup>

也提出乳腺上皮细胞对雌二醇生长反应的基质论证,雄性和雌性生殖道的上皮细胞和乳腺上皮细胞在机体中受雌激素或雄激素刺激而增殖,但在细胞培养中这些上皮对同样的激素没有反应,这也证明上皮细胞没有直接的受体,是通过间质细胞起作用的。在乳腺培养中成纤维细胞也能帮助上皮细胞生长并使上皮细胞保留功能活性<sup>[4]</sup>。

### 上皮-真皮

皮肤发育是研究诱导的好材料,因脊椎动物皮肤产生许多不同的附件,如齿、毛、羽、鳞片和腺体,皮肤结构的变导性和真皮中的性质有关,许多不同部位或不同种属的上皮和真皮的重组实验,确定了真皮决定着表皮的分化<sup>[5]</sup>。鸡的皮肤衍生物有两种,即鳞片与羽毛,鳞片在下腿和脚掌的皮肤形成,而羽毛覆盖于身体的其他各部。当鸡背部表皮与胫掌骨部分的真皮组合时,如为较幼的真皮,表皮能分化出羽毛,如用出现鳞片脊前的真皮,则表皮形成鳞片。放在鸡间叶细胞上的鸡表皮,能分化为分泌粘液或纤维状的上皮。有一些报道认为间叶细胞的氨基葡聚糖(GAG)能调节上皮细胞分化,外源性的氨基葡聚糖能改变鸟类皮肤的分化<sup>[6]</sup>。

### 间叶细胞-内胚层细胞

在鸟类胚胎发育中有较多的报道说明胚胎消化道间叶细胞对内胚层上皮的形态生成和分化有区域特异性影响。Ishizuya-Oka 等<sup>[7]</sup>用未分化的四天鸡胚的胃内胚层在体外培养,如无间叶细胞参与,则可分化为分泌粘液的上皮细胞,如与6天鸡胚的十二指肠间叶细胞重组培

养,则胃内胚层细胞分化为小肠吸收细胞,有纹状缘、蔗糖酶和杯状细胞,不化为胃型粘液分泌细胞,这种胃内胚层的分化能力随胚胎发育而降低。

### 骨髓基质细胞-血细胞

骨髓基质细胞影响多潜能干细胞的自身复制和分化方向以及各级干细胞的增殖和转化等重要环节。体外长期培养骨髓必须要有基质细胞粘附层。Sachs等<sup>[8]</sup>用其他细胞做滋养层培养正常小鼠骨髓前体细胞,发现滋养层细胞分泌特殊的诱导物能诱导集落形成和使集落分化为巨噬细胞或粒细胞,他们将这种蛋白质诱导物命名为巨噬细胞和粒细胞诱导物(MGI)。骨髓血细胞分化的阻断,导致中性白血病和急性髓性白血病。在体外用脾脏的条件培养液可诱导白血病细胞分化为从骨髓母细胞到成熟中性粒细胞的各种不同程度的分化细胞。

### 一些细胞产生的生长调节因子影响其他细胞

在机体发育过程中,调节细胞生长、组织形成以及维持成年的组织状态需要多种生长调节因子,因此一种细胞分泌的物质影响另一种细胞的增殖或分化也引起人们的注意。最早提出的是神经生长因子(NGF),早在40年代末Bueker将小鼠肉瘤种于鸡胚体壁,发现肉瘤组织释放化学因子能诱导交感神经节和神经纤维生长,后来Levi-Montalcini将自鸡胚分离的感觉神经节和交感神经节在体外培养,如和肿瘤细胞或肿瘤提取液共同培养,则在10小时内就长出许多神经纤维,这种研究是目前最常用的神经因子生物分析的基础<sup>[9]</sup>。在鸡胚肢芽发育过程中,中胚层的分化与外胚层释放的一定浓度的形态发生素(Morphogen)有关。自垂体和脑提取的成纤维细胞生长因子(FGF)对中胚层细胞如软骨、脂肪、平滑肌和内皮细胞都有刺激分裂作用,FGF刺激肌母细胞增殖,阻抑分化<sup>[10]</sup>。人血管内皮细胞分泌生长抑制因子能抑制体外平滑肌细胞的DNA合成和细胞增殖<sup>[11]</sup>。Holmes<sup>[12]</sup>报道支持细胞(Sertoli cell)分

泌一种与EGF、TGF不同的生长因子,在调节精子发生中起着重要作用。

### 二、异常发育和分化中的细胞间相互作用

#### 间质-上皮细胞

上皮和间质细胞的相互作用在多瘤病毒诱发小鼠唾液腺瘤中有重要的影响<sup>[13]</sup>,如将唾液腺原基的上皮和间质分开,各自被多瘤病毒感染,则在机体中不产生瘤,离体也无细胞形态转化。将牙胚的间质代替唾液腺的间质,使之与唾液腺上皮组合再感染多瘤病毒,也不发生肿瘤。Smith<sup>[14]</sup>报道化学致癌物DMBA使地鼠颊囊致癌,致癌物迅速通过颊囊上皮储留在粘膜下层。在致癌过程中,不仅接触致癌物的上皮细胞的溶酶体改变,基底层和巨噬细胞的溶酶体也发生改变,在破坏结缔组织中可能起着一定的作用。过去也曾发现在小鼠皮肤癌变中,溶酶体的酶活性大大增加,如将上皮和真皮分开,这种活性不再出现<sup>[15]</sup>。

Sugar<sup>[16]</sup>从人的各种癌发生中的超微结构和组织化学变化说明癌变过程中细胞与细胞的相互关系。在皮肤或咽喉癌前病变时,微丝破坏,锚状纤维也破坏或完全消失,基底细胞与结缔组织间出现空隙,基底层增厚、分枝或出现裂隙,基底上皮细胞出现胞质突起、微绒毛与伪足通过基底层的裂隙延伸到结缔组织。细胞突起释放一些酶,破坏基底层和邻近的结缔组织,这种现象叫微浸润(microinvasion)。微浸润不仅出现在癌细胞,而且出现在癌前病变,是癌变发生过程中的特点。在癌变过程中,结缔组织发生改变可影响上皮细胞的行为,很早就有人提出上皮瘤的开始可能是上皮对已发生改变的结缔组织的反应<sup>[17]</sup>。

#### 成纤维细胞-癌细胞

在单层培养中,正常人肺成纤维细胞抑制人前列腺癌细胞系PC-3的克隆形成率和克隆生长率(克隆直径的增加),而在琼脂中生长的不增殖的成纤维细胞,则刺激PC-3细胞生长<sup>[18]</sup>。Kirk等<sup>[19]</sup>又报道新生儿人肺成纤维细

胞 NLF-13 对 5 种人肿瘤细胞系有生长调节的影响, 如果 NLF-13 贴壁单层培养, 瘤细胞生长在半固体琼脂内, 则贴壁增殖的 NIF-13 细胞抑制 5 种瘤细胞的生长, 如 NIF-13 和瘤细胞都培养在半固体琼脂内, 则刺激瘤细胞生长。无论刺激或抑制瘤细胞生长, 都和 NIF-13 细胞的数量有关。潘琼婧等在人食管癌上皮细胞系 (Eca 109) 的球体培养中, 在琼脂层下预先培养人胚肺二倍体细胞的单层培养, 则球体内的细胞形态和排列发生了改变, 如在培养液内加入维甲酸, 球体内出现角化状的上皮分化<sup>[20]</sup>。吴克复<sup>[21,22]</sup>用混合培养方法, 研究人成纤维细胞和人肿瘤细胞间的关系, 并初步纯化了人成纤维细胞产生的肿瘤细胞生长抑制因子 HFDI, 使 Burkitt 淋巴瘤细胞系 BL-29 阻滞于 G<sub>1</sub> 期, 但使黑色素瘤细胞系 MM 96-ID 发生 S 期阻滞。

#### 生长调节因子-细胞恶性转化

血小板生长因子 (PDGF) 来自血小板, 是人血清中的主要生长因子之一, PDGF 有关基因的不适当表达, 使一些间叶细胞来源的细胞向恶性转化。PDGF 是体外培养二倍体成纤维细胞、血管平滑肌细胞和脑胶质细胞的促分裂剂。人 PDGF 的顺序、结构与功能和猿猴肉瘤病毒 SSV 的癌基因产物 P 28<sup>sis</sup> 相同。这些研究提出 PDGF 基因掺入逆转病毒基因组引起细胞转化的可能性<sup>[23]</sup>。

最近 Stoscheck 和 King<sup>[24]</sup>综述了上皮生长因子 (EGF), 从多方面证明 EGF 刺激细胞调节系统使某些靶细胞发生转化现象, 在机体中 EGF 促进化学致癌物使细胞转化, 在离体中促进病毒性转化。EGF 在正常细胞中引起一些与恶性转化有关的反应, 如生长密度依赖抑制和依赖血清生长的部分丢失, 增高蛋白质中磷酸酪氨酸水平, 增高细胞代谢包括糖和氨基酸的运输、ATP 转换和鸟氨酸脱羧酶活性。EGF 还引起 C-fos 和 C-myc 基因、细胞原癌基因的 mRNA 表达, 通过无控制的表达引起宿主细胞的无控制生长。EGF 还使细胞发生一些与肿瘤有关

的反应, 如纤粘素丢失、血纤维蛋白溶酶原激活物增加、使细胞在软琼脂中能生长等。

#### 结缔组织-癌细胞

##### 1. 移植人癌细胞-宿主结缔组织

将人癌组织移植于裸鼠皮下, 建立裸鼠内移植型人癌模型的过程中, 发现有的移植瘤除了含人癌细胞外, 尚有恶化的宿主间质细胞, 如体外培养这种恶化的间质细胞, 则出现转化细胞, 再接种于裸鼠, 在裸鼠体内也生瘤, 染色体组型分析证明为鼠型染色体<sup>[25,26]</sup>。

##### 2. 癌细胞浸润和结缔组织

浸润生长是恶性肿瘤细胞的特性, 但有的正常组织中也可看到浸润生长, 上皮细胞的炎性增殖是最好的例子之一。早在 1906 年, Fisher 用猩红溶液注射于兔耳皮下, 所出现的上皮损伤在形态上与鳞癌相似, 但经过一段时间就消退。在炎症增殖期间, 刺激物诱导结缔组织增殖, 新增殖的结缔组织再诱发临近上皮的浸润生长<sup>[17]</sup>。将肿瘤移植于大鼠和小鼠皮下, 在炎症反应和结缔组织增殖后, 可看到移植瘤的细胞移向周围的未分化的结缔组织。围绕浸润瘤的结缔组织可因各种肿瘤而不同, 但都有不成熟的成纤维细胞, 含大量的核糖核蛋白颗粒和 PAS 反应阳性的多糖。如果结缔组织不被肿瘤细胞浸润, 胶原化后可形成肿瘤结节的膜, 并在某种程度上起到抵抗恶性细胞扩散的作用<sup>[17]</sup>。结缔组织细胞在什么情况下诱发肿瘤细胞浸润? 在什么情况下又可抵抗恶性细胞的扩散。这是一个很值得进一步研究的问题。

#### 三、异常分化和发育混乱影响肿瘤发生

在个体发育中, 细胞-细胞间或组织-组织间的不断相互作用和相互调节, 才能维持正常机体的有规律的发育, 并维持机体的正常地形学的 (topographical) 组织关系, 如前所述的真皮和上皮的的关系, 间叶细胞和上皮细胞、内皮细胞的关系, 以及其他组织间的关系等。如果这种正常地形学组织关系被破坏, 就可能发生肿瘤, 以下有一些实例来说明。

**内分泌器官间关系的破坏** 如将大鼠睾丸

移植到脾脏,产生间质细胞瘤。将小鼠垂体种在肾脏包膜下,离开下丘脑的直接调节影响,垂体细胞发生恶变。将垂体移植于雌性处小鼠,扰乱排乳激素的产生,使小鼠乳腺发育并产生乳汁,乳腺癌中也出现这种现象。所以内分泌器官间的关系破坏,干扰激素反馈的相互作用,可能导致肿瘤发生。

**微环境改变的影响** 3—6天的小鼠胚胎移植到成年鼠的睾丸内,在睾丸内成为无组织状态,并发育为畸胎瘤,与小鼠自发睾丸畸胎瘤的特性相似。如将少量畸胎瘤细胞注入胚胎,能发育为正常的遗传上镶嵌的小鼠,这种小鼠含有许多正常组织,包括来自癌细胞的种系组织(germ line tissue),这说明胚胎细胞在完全分化的体细胞环境中能转为恶化,已形成的癌细胞放在强的有组织环境中能恢复正常。

**组织的不同组合能力(organizing power)的影响** 蝾螈不同部位上皮对化学致癌物(苯并芘或二苯蒽)的反应是不同的。在致癌物作用后,躯干和最后骶椎前发生的骶部肿瘤都浸润周围组织并转移,使宿主死亡,但尾部再生部位的肿瘤有93%自发痊愈,分化为正常组织。自发痊愈区和再生区完全一致。上皮的分化和增殖,受上皮基底膜调控,在再生部位不成熟的结缔组织积聚,并调节上皮的形态生成<sup>[27]</sup>。

**组织的有组织状态限制恶化的潜能** 九个月以前的BALB/cf C3H幼年雌鼠的乳腺呈无结节状生长,而且不发生乳腺癌,如将两个月的幼雌鼠的乳腺用酶分散,注入三周龄的同种小鼠的无腺体的脂肪垫内,就出现转化细胞结节。细胞分散大大加速结节和肿瘤生长,说明完整乳腺的有组织状态限制了细胞的恶性潜能<sup>[28]</sup>。DeOme等<sup>[28]</sup>指出组织的有组织状态不仅在胚胎发育中起着重要的作用,而且在维持成年细胞的正常细胞行为中也起着重要的作用。

肿瘤是机体中一组复杂的生物学上相互作用的最后产物,产生连续不断的细胞改变。对

肿瘤的来源和本质的解释,随着有关学科的理论和技术的发展,有各种不同的学说,个体发育、细胞分化和肿瘤的关系是目前研究肿瘤生物学的一个方面,这个问题的提出,是要让肿瘤研究工作者对肿瘤的研究,不仅孤立地注目于肿瘤细胞,而且要从个体发育的观点来研究细胞与细胞的关系对肿瘤发生的影响。

## 摘 要

在个体的正常发育和异常分化中,细胞间相互关系起着很重要的作用。间叶细胞影响上皮细胞的分化,真皮决定着表皮的分化,间叶细胞影响内胚层细胞,骨髓基质细胞影响血细胞的生长分化,都说明细胞-细胞的相互作用在正常细胞分化中的影响。细胞间正常平衡关系破坏是导致异常分化或肿瘤发生的原因之一。如多瘤病毒诱发上皮癌要有间质参与,癌变发生中上皮细胞和基质细胞都发生变化,并相互影响,癌浸润和结缔组织的关系,以及一些细胞分泌的生长调节因子影响另一些细胞的分化或恶性转化,都分别进行论述。

## 参 考 文 献

- [1] McLoughlin, C. B., 1963, *Sym. Soc. Exp. Biol.*, 17: 359—388.
- [2] Cunha, G. R., 1985, In: "Developmental mechanisms: Normal and abnormal" (Ed, Lash, J. W. and L. Saxen) Alan R. Liss Inc., New York, pp 15—24.
- [3] McGrath, C. M., 1983, *Cancer Res* 43: 1355—1360.
- [4] Lasfargues, E. Y., 1957, *Exp. Cell Res.*, 13: 553—562.
- [5] Kratochwil, K., 1983, in "Cell Interaction and development" (Ed. Yamada, K. M), John Wiley & Sons, New York, pp 99—122.
- [6] Becchetti, E. et al., 1984, *J. Embryol. exp. Morph.*, 82: 25—40.
- [7] Ishizuya-Oka A. and T. Mizuno, 1984, *J. Embryol. exp. Morph.*, 82: 163—176.
- [8] Sachs, L., 1985, In "Molecular Biology of Tumor Cells, Progress in Cancer Research and Therapy.", Vol. 32 (Ed. Wa-

- hren, B. et al.) Raven Press, New York, pp 257—280.
- [9] Burgess A. and N. Nicola, 1983, In "Growth Factors and Stem Cells" Academic Press, New York., pp 273—306.
- [10] Burgess, A. and N. Nicola, 1983, In "Growth Factors and Stem Cells" Academic Press, New York, pp 185—230.
- [11] Willoms C. H. et al., 1982, *Exp. Cell Res.*, 139: 191—197.
- [12] Holmes S. D. et al., 1986, *J. Biol. Chem.*, 261: 4076—4080.
- [13] Dawe, C. J., 1972 In "Tissue Interaction in Carcinogenesis" (Ed. Tarin, D.) Academic Press, New York, pp 305—358.
- [14] Smith, C. J., 1972, In "Tissue Interaction in Carcinogenesis" (Ed. Tarin, D.) Academic Press, New York, pp 191—225.
- [15] Shamberger, R. T. and G. Rudolph, 1967, *Nature (Lond.)*, 213: 617—618.
- [16] Sugar, T., 1972, In "Tissue Interaction in Carcinogenesis" (Ed. Tarin D.) Academic Press, New York, pp 127—159.
- [17] Vasiliev, J. M., 1958, *Brit. J. Cancer*, 12: 524—536.
- [18] Kirk, D. et al., 1981, *Cancer Res.*, 41: 1100—1103.
- [19] Kirk, D., et al., 1983, *Cancer Res.*, 43: 3754—3758.
- [20] 潘琼婧等, 1984, 中国医学科学院学报, 6 (2): 100—103.
- [21] 吴克复, 1986, 中华血液学杂志, 7: 266—269.
- [22] 吴克复, 1986, 中华血液学杂志, 7: 536—538.
- [23] Antoniades, H. N. et al., 1985 In "Cancer Cells 3. Growth Factors and Transformation" (Ed. Fermisco, J. et al.) Cold Spring Harbor Laboratory pp 145—151.
- [24] Stoscheck, C. M. and L. E. King, Jr., 1986, *Cancer Res.*, 46: 1030—1037.
- [25] Goldenberg, D. M. and R. A. Pavia, 1981, *Science*, 212: 65.
- [26] Goldenberg, D. M. and R. A. Pavia, 1982, *Proc. Natl., Acad. Sci. USA* 79: 2386—2392.
- [27] Rubin, H., 1985, *Cancer Res.*, 45: 2935—2942.
- [28] DeOme, K. et al., 1978, *Cancer Res.*, 38: 2103—2111.

## 植物叶绿体DNA与线粒体DNA的遗传变异

李文哲

(中国科学院上海植物生理研究所)

真核生物中,植物的遗传是比较特殊的,一般都有三套遗传信息指导它的整个生命活动,核染色体DNA(nDNA),线粒体DNA(mtDNA)和叶绿体DNA(cpDNA)[或质体DNA(ptDNA)]。细胞器的DNA含量和大小都远小于核DNA,因此虽早在本世纪初就发现了细胞质遗传现象,并推测细胞质中存在遗传物质,但直到近二、三十年才发现cpDNA和mtDNA存在的直接证据<sup>[1]</sup>。人们用现代分子生物学技术研究了叶绿体、线粒体基因组的组织结构和基因结构<sup>[2,3,4]</sup>,这些成果对于光合作用和细胞质遗传的一些重要性状(如雄性不

育和某些抗病、抗药性)的研究有重要的意义。在线粒体研究中发现的一类质粒状DNA可能成为有效的遗传工程载体。同时还发现,nDNA和cpDNA mtDNA之间有遗传物质的传递,cpDNA与mtDNA在自然条件下的植物中和体外培养的细胞及再生的植物中表现出复杂的变异现象,这些现象为研究叶绿体、线粒体的起源以及它们DNA的进化提供了线索,此外还可应用于生物工程和传统育种。本文简要介绍叶绿体、线粒体的基因组织结构,然后重点讨论cpDNA和mtDNA在自然状态和体外培养植物中的遗传变异。