



癌与基因

撰文 谢蜀生

早在公元前400年,希波克拉底就把那些从乳腺癌中辐射出来,且长而粗的血管类比作螃蟹的脚爪。在希腊文中癌被称为Karkinoma,在拉丁文中开始用Cancer表达,并沿用至今。对癌症产生的原因的认识,经历了一个漫长的过程。最初,人们观察到外在的环境因素可以诱发癌症。1761年,英国医生约翰·希尔首次指出,吸鼻烟会引起鼻癌。1775年,英国医生波

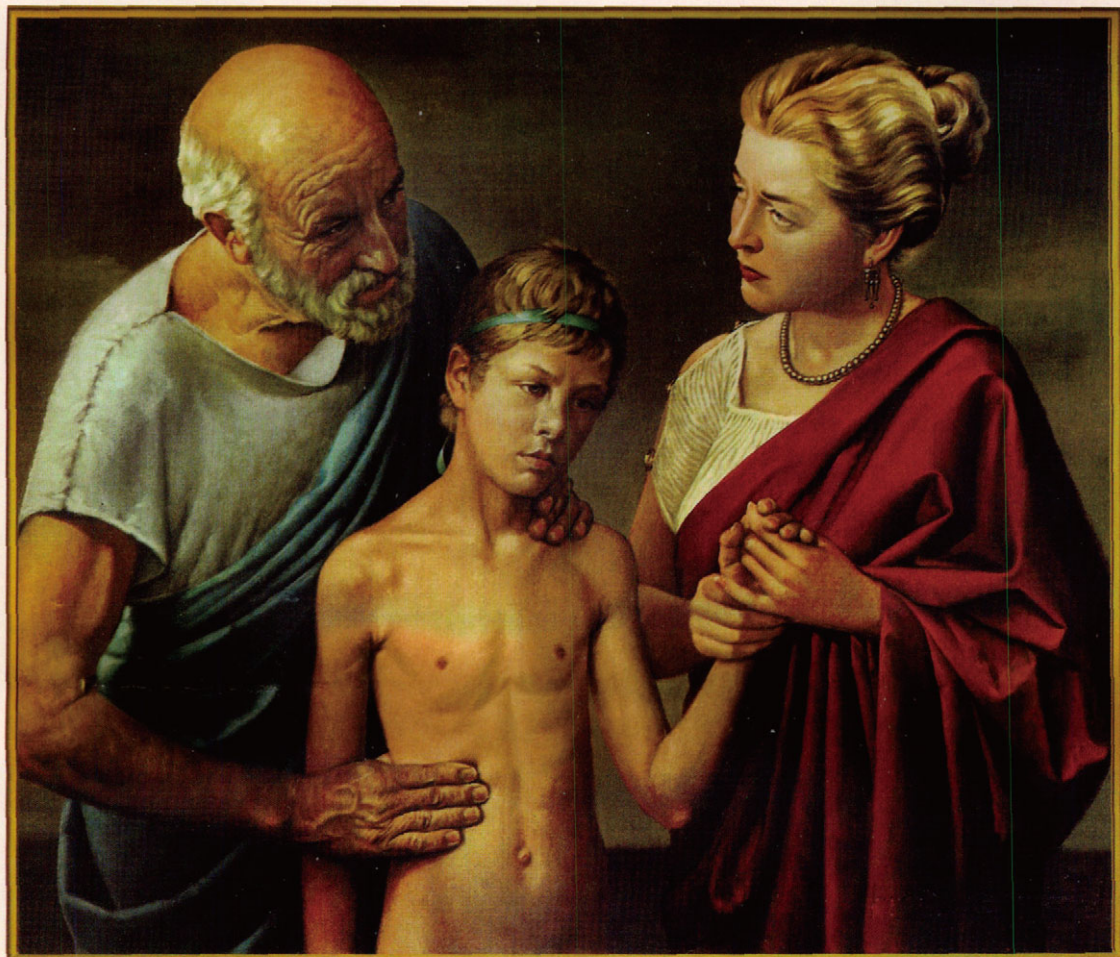
特发表一份报告,指出英国裸体清扫烟囱的工人,由于频繁接触煤焦油,而阴囊癌的患病率特别高。人们同时也观察到,过度暴露于阳光的人和操作X-线的工作人员,皮肤癌的发病率也明显增加。这些早期关于环境中的化学、物理因素可以致癌的观察,均被以后的实验研究所证实。

1908年,法国科学家克吕纳通过X-线照射小鼠成功地引发了皮肤癌。1915年,日本的山

极胜三郎用煤焦油刺激兔耳,也引发了皮肤癌。1930年,肯纳韦等证明,煤焦油中的致癌化学物质是二苯并蒽。后来的研究证明,人工合成的二苯并蒽也能致癌。这是第一次确定一种结构清楚的致癌化合物。

病毒癌基因的发现

虽然上述的观察和研究都



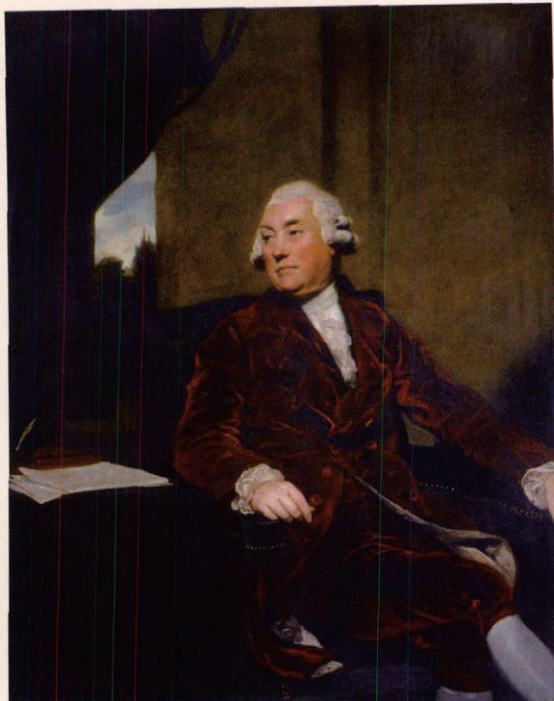
油画中的希波克拉底（左一）

证明,外在的化学、物理因素确实能诱发癌症,但长期以来它们是如何引起细胞癌变的机理仍一无所知。20世纪初,一个偶然的事件开启了病毒与癌关系的新领域,导致了一系列癌生物学研究中传奇般的重大发现。1909年,美国纽约长岛的一位农场主带着一只左胸肌上长了肿瘤的珍贵鸡种,来到洛克菲勒研究所,希望找到治好鸡肿瘤的办法,以拯救他农场中患同

样肿瘤的其他鸡。洛克菲勒研究所的研究员劳斯对此很感兴趣。他用这个患肌肉瘤的鸡做了两个具有里程碑意义的实验,并发现:1.这只鸡的肿瘤可以成功地移植到另一只同种鸡身上,长出肌肉瘤;2.更重要的是,他将瘤细胞裂解后的提取物,通过过滤器后取得的滤液注射到正常小鼠肌肉内,也可以引发肉瘤。这是第一次证明,病毒也可以是诱发肿瘤的原因。这个病毒

因劳斯的发现,而被称为劳斯肉瘤病毒或劳斯病毒(RSV)。1966年,劳斯因首先证明了病毒与癌症的关系而获诺贝尔生理学或医学奖。

劳斯病毒传奇般的故事还只刚刚开始。劳斯病毒是一种RNA病毒,它引起的细胞癌变的恶性表型可以一代一代传下去。这说明,它在致癌的过程中改变了细胞的遗传物质DNA。1960年前后,当时在加州理工



- | | | |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|
1. 英国医生波特
 2. 劳斯
 3. 蒂明

大学著名肿瘤病毒学家杜尔贝科实验室的博士研究生蒂明，决定研究劳斯病毒的复制和致癌机理。他提出了一个“前病毒理论”，认为劳斯病毒可以以它的RNA模板，先合成一个DNA中间体（前病毒），然后再整合到宿主细胞的DNA基因组中，然后按DNA RNA 蛋白质的方式，复制新的病毒。前病毒理论意味着遗传信息可以从RNA流向DNA，这与遗传信息只能从DNA RNA的“中心法则”是相悖的。这个“离经叛道”的理论在当时遭到学术界的冷遇。但蒂明并没有放弃，他博士毕业后，到威斯康星大学继续他的这项研究。1970年，他终于在劳斯病毒粒子中，找到了“依赖RNA的DNA聚合酶”，即反

转录酶。与此同时，麻省理工学院的巴尔的摩也从另一种致癌性RNA病毒中证明了反转录酶的存在。反转录酶的发现无可置疑地证明了蒂明的前病毒理论，即RNA病毒可以用自己的RNA为模板合成DNA。反转录现象的发现是分子生物学上具有里程碑式的重大事件。它在理论上纠正和修改了分子生物学的“中心法则”，证明遗传信息的流向可以从RNA DNA；同时它激发了人们对反转录病毒致癌性的研究，为一大类反转录病毒的致癌机理的研究开辟了新的方向，并为最终癌基因理论的建立奠定了基础。1975年，蒂明和巴尔的摩与癌病毒研究的开创者杜尔贝科一起，因研究肿瘤病毒和细胞遗传物质

之间相互作用的成果获得了诺贝尔生理学或医学奖。

劳斯病毒的基因本身也会突变，这些突变型的病毒为鉴定劳斯病毒癌基因起了重要作用。RSV有一种被称为“温度敏感型”的突变病毒。它在35 较低温度时，可以诱导细胞癌变；而在42 较高温度时，却失去了诱导细胞癌变的能力。但在这两种情况下，都不影响RSV本身的复制。这说明RSV的致癌基因对RSV本身是不必需的；而在这株突变型的RSV中，这个癌基因发生了突变，使它编码的蛋白质在致癌性上表现为对温度的敏感性。（即该蛋白在35 时，其构型可引起细胞癌变，但在42 时，其构型变化使之失去致癌性）。此后不久，人们就弄



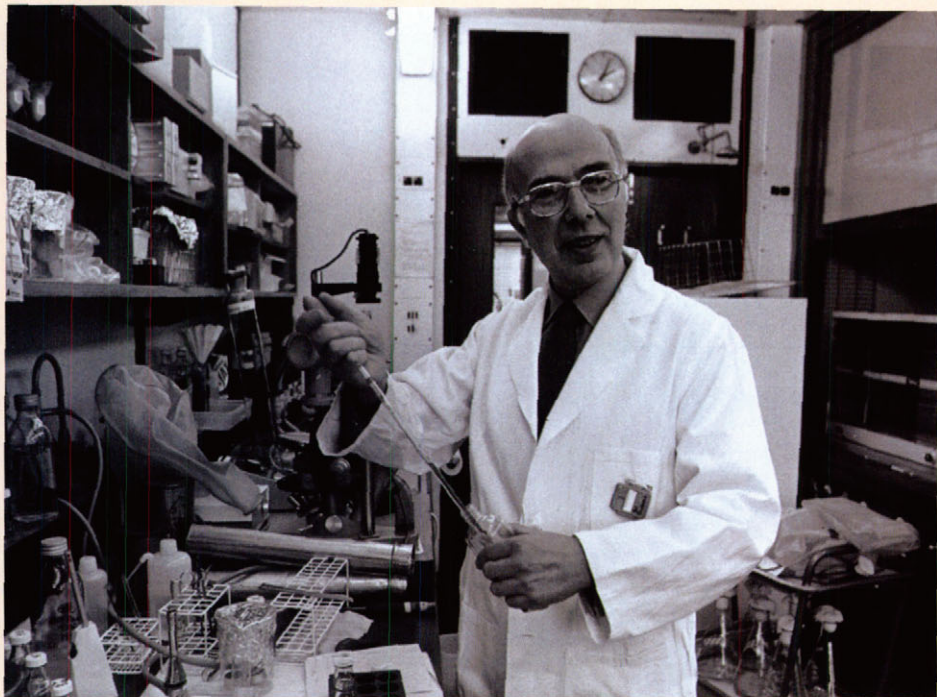
清了RSV的基因组中只有4个基因,其中3个与病毒本身的复制有关,第4个则与复制无关,但却与RSV的致癌性有关。南加州大学的沃格特进一步证明,将RSV中的这个基因去除,丝毫不会影响RSV的复制,但却失去了其致癌性。这个RSV的病毒癌基因很快被分离出来,并确定了它的核苷酸序列。因为它引发肉瘤,所以开始称之为*Sarc*,后简化为*Src*。*Src*是第一个被鉴定的病毒癌基因。

细胞癌基因(原癌基因)的发现

上述这些研究结果引起了加州大学旧金山分校著名分子生物学家毕晓普和瓦穆斯的

重视。早在1969年许伯雷和托达罗就提出了一种“癌基因理论”,认为癌基因是细胞固有的,它们是亿万年的进化过程中,由病毒感染而整合进了正常细胞基因组中。这些基因平时处于静默状态,但受各种致癌因子的刺激后,就会活化而诱发细胞癌变。这个假说的许多观点,后来证明并不正确,但却提出一个极有价值的思想线索,即正常细胞中本身就存在可以导致细胞癌变的基因。这对毕晓普和瓦穆斯二人启发很大。既然*Src*对RSV本身是“多余的”,那么是否有可能是原始RSV在感染宿主细胞后,在复制的过程中由于一个偶然的分子事件,俘获了细胞中固有的癌基因*Src*,并整合进自己的基因组中,并

获得了致癌性呢?如果真是这样,那么应该可以在正常细胞基因组中找到*Scr*。瓦穆斯根据*Src*的核苷酸序列,设计了一小段DNA用作探针,用分子杂交的方法开始在鸡的细胞DNA中寻找*Src*,经过不懈的努力,终于证实了正常细胞DNA中存在着与*Src*高度同源的基因。为与RSV中的*Src*(*V-Src*)相区别,将正常细胞中的*Src*称之为细胞癌基因(*C-Src*),又称原癌基因。1976年,此项研究发表在《自然》杂志上,引发了癌基因研究的热潮。不久,在鱼、鼠、牛及人等不同动物的细胞中,都证明了*Scr*的存在。同时又发现了不同的致癌性反转录病毒的其他病毒癌基因及其相应的细胞原癌基因。目前,除*Scr*外,已发

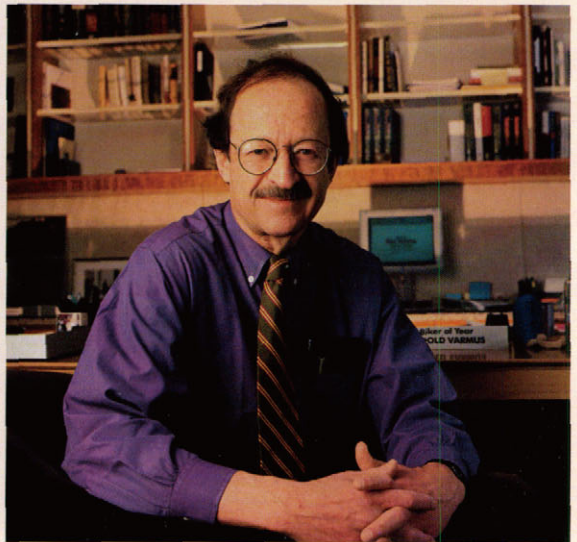
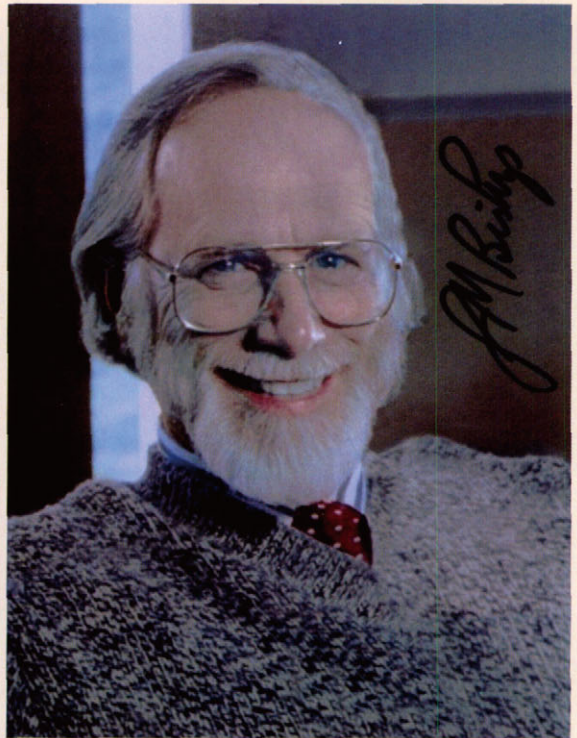


现的原癌基因已不下百余种。如*Myc*、*Ras*、*fos*、*Jun*等,它们存在于从海胆到人类的细胞基因组中。从进化历程上看,它们纵贯上下几十亿年,而保持了高度的稳定。

这种在进化上如此保守的基因,显然不会是为了致癌的

目的而存在的。现在已知,这些原癌基因通过编码特定的蛋白质,参与细胞增殖、分化的调控。这在控制胚胎发育中基因的有序表达,及生命的各项生理功能的维持上,起着重要的作用。譬如*C-Scr*编码的一种蛋白酪氨酸激酶,就是在正常细

胞信号转导的蛋白磷酸化中起重要作用的分子。而在结构上受到损伤的*Src*基因,则会使此激酶在氨基酸组成上发生改变,使其活性大增,从而不断发生细胞活化的信号,并最终形成癌细胞。而*Myc*、*fos*、*Jun*等原癌基因则为一些转录因子编码。



这些原癌基因在其结构发生损伤时,则会大量表达。这些产生的转录因子会激活一系列的基因,导致细胞无限增殖而变为癌细胞。

由此可见,原癌基因实际上是细胞基因组中控制细胞各项正常功能的基因,只有在它的

结构受到破坏时,才会变成具有致癌作用的癌基因。原癌基因的损伤包括点突变,染色体之间的基因位移,以及原癌基因的重复拷贝等。原癌基因的这些损伤,可以在被逆转录病毒俘获时发生,也可以在化学、物理致癌因素的诱导下发生。1989

1	3	4
2		5

1. 杜尔贝科
2. 巴尔的摩
3. 年轻时的沃格特(右一)
4. 毕晓普
5. 瓦穆斯

正常的人 c-Ha-ras	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	188	189	氨基酸 密码子	
	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Ser	
	ATG	ACG	GAA	TAT	AAC	CTG	GTG	GTG	GTG	GCC	GCC	GGC	GGT	CTC	TCC	
激活后的 c-Ha-ras	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Val	Gly	Leu	Ser	氨基酸 密码子

有活性的*Ha-ras*癌基因与*Ha-ras*原-癌基因的区别,往往只是在第12个密码子中出现了—个核苷酸差异,从而导致了ras蛋白质的氨基酸序列的重大改变

年毕晓普和瓦穆斯因在发现原癌基因上的贡献,而获得诺贝尔生理学或医学奖。

抑癌基因的发现

20世纪60年代末,美国科学家哈金斯等通过细胞融合试验,证明了抑癌基因的存在。他们把癌细胞与正常细胞融合形成的杂交细胞接种在小鼠身上,结果不能长成肿瘤。由于癌细胞单独接种,是很容易长成肿瘤的,因此这个结果提示,在杂交细胞中,癌细胞的恶性表型受到抑制。由于杂交细胞中有两套细胞染色体,一套来自癌细胞,一套来自正常细胞,因此这个结果也提示,在正常细胞的基因组中存在着抑制细胞增殖的基因。在癌细胞中,这种基因由于各种不同的原因而失去了活性,从而细胞强烈的增殖信号不能被抑制,并最终导致癌细胞的形成。这种抑制细

胞无序增殖的基因,被称为“抑癌基因”。

第一个被分离鉴定的人抑癌基因是人视网膜母细胞瘤的*Rb*基因。视网膜母细胞瘤是一种罕见的儿童恶性肿瘤。对瘤细胞的染色体观察发现,它13号染色体长臂上的一条标记为q14的染色体带丢失,从而锁定与此癌细胞相关的基因存在于这个区域内。1986年,从染色体这个区域里,克隆出了与视网膜母细胞相关的抑癌基因,命名为*Rb*。*Rb*基因编码一个核蛋白来抑制细胞的增殖。当*Rb*基因功能缺失时,细胞增殖失控,导致癌症的发生。现在发现,*Rb*基因功能缺失时也可以引发其他肿瘤,如骨肉瘤、小细胞肺癌等。另一个发现的重要的抑癌基因是*P53*基因。*P53*基因在许多肿瘤细胞,如结肠、肝、肺、乳腺、食道、脑和膀胱等的瘤细胞中,都出现明显的突变。*P53*基因编码的*P53*蛋白,通过阻断细胞增殖信号的转导,抑制基

因的表达而抑制细胞的增殖。

*P53*基因突变时,其*P53*蛋白的结构发生变化,使它失去了抑制功能,导致细胞增殖失控,而变为癌细胞。除*Rb*基因、*P53*基因外,抑制结肠癌的*Apc*基因,抑制维尔姆斯瘤的*WT-1*基因,抑制结肠癌的*DCC*基因等也相继被发现。这个抑制人肿瘤生长的基因名单上,抑癌基因的数量还不断地增加。它们的作用机制可能不同,但都对细胞的生长具有抑制作用。

细胞癌变是多个癌相关基因相互作用的结果

1983年美国科学家温伯格等人的研究证明,用具有强致癌性的*Ras*基因和*Myc*基因分别单独导入体外培养的大鼠胚胎成纤维细胞,都不能使其生长特点发生任何变化。但将这二种基因同时导入大鼠胚胎成纤维母细胞时,细胞均丧失了接触性

抑制,发生无限制增殖的特性,并且在形态上也由梭形变为癌细胞典型的圆形。将这些细胞接种到成年大鼠体内,可以迅速增殖形成肿瘤。后来的研究发现,许多种不同的癌基因(或抑癌基因)的组合都可以诱导细胞癌变。如*ras*和突变失活的*P53*基因,在分别导入正常细胞时,均不能使细胞癌变;但同时将它们导入一个正常细胞时,则可使它们转化为癌细胞。通过大量的实验研究,1985年温伯格提出,导致细胞癌变的癌基因分两类,一类为“无限增殖癌基因”,它们编码的蛋白存在于细胞核内,直接控制基因的转录和细胞分裂,可使细胞获得无限增殖的特性,*Myc*和*fos*属于此类;第二类是“转化癌基因”,它们编码的蛋白存在于细胞质或细胞膜上,其作用是使转化的细胞获得癌细胞的各种恶性表型,如形状改变,同系动物接种的成瘤性等,*Ras*、*Src*等属于此类。突变的*P53*基因的作用类似于“无限增殖癌基因”,它的功能是使细胞“永不衰老”。在细胞癌变的过程中,这种不同癌基因协同作用的现象,表明了致癌过程的多步性,细胞癌变是多个癌相关基因突变积累的结果。这解释了对人类整体而言,癌症的发生毕竟还是小概率事件的事实。

这样,癌的发生过程就被纳入了一个统一的理论模式中。

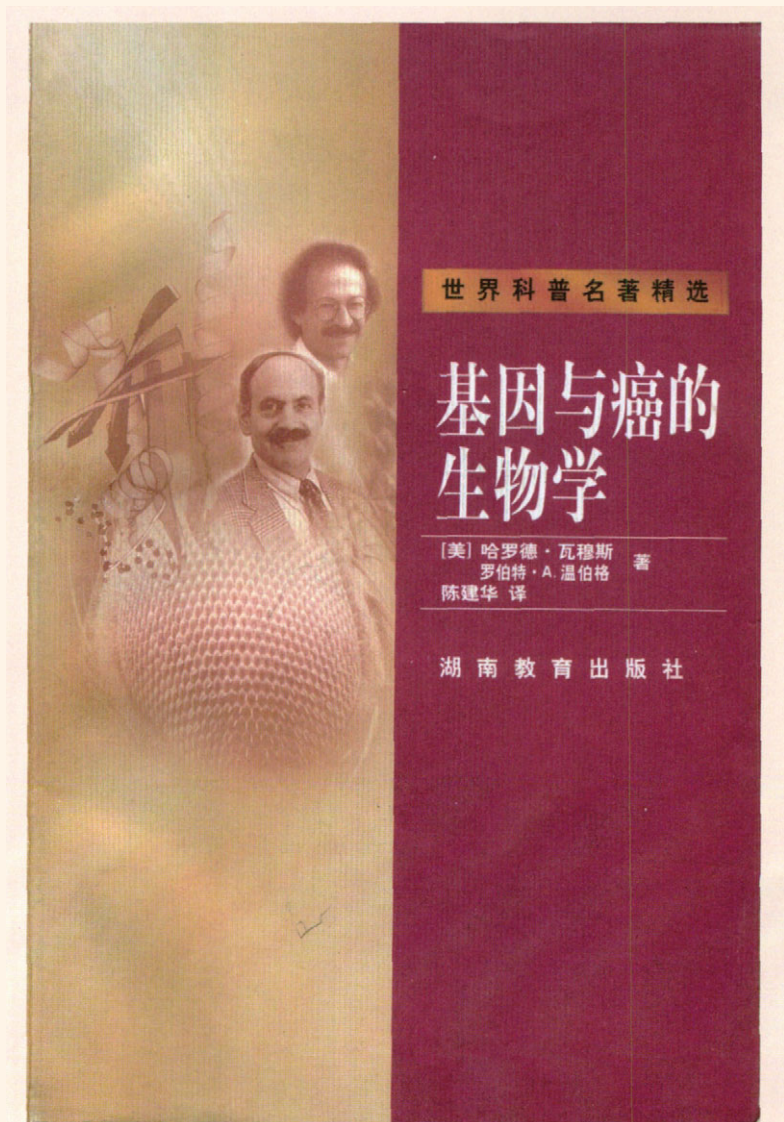
与癌发生相关的基因(原癌基因,抑癌基因等)组成了一个癌细胞发生的“基因键盘”,各种化学、物理、生物(如病毒)等不同的致癌因素,都可以通过敲打这个基因键盘上的不同琴键,而弹奏出癌症发生的合奏曲。癌症被看成是一种基因病,诱发癌症产生的最本质的原因存在于细胞基因组中。从1976年毕晓普和瓦穆斯宣布发现细

胞原癌基因后的10年中,癌基因理论被生物医学各个领域的科学家广泛接受,并成了癌生物学研究的主流。一个癌发生的癌基因理论确立起来了。

作者简介

谢蜀生,北京大学医学部基础医学院教授,博士生导师。

(责编 桑新华)



《基因与癌的生物学》是世界科普名著