

- [33] Hadley, R. G. & Szalay, A. A., (1982). *Mol. Gen. Genet.*, 188: 361-369.
- [34] Leemans, J., et al., (1981). *J. Mol. Appl. Genet.*, 1: 149-164.
- [35] Hernalsteens, J. P., et al., 1980 *Nature*, 287(5783): 654-656.
- [36] Otten, L., et al., (1981). *Mol. Gen. Genet.*, 183: 209-213.
- [37] De Greve, H., (1982). *Nature*, 300: 752-755.
- [38] Herrera-Estrella, L., et al., (1983). *EMBO J.*, 2(6): 987-995.
- [39] Herrera-Estrella, L., et al., (1983). *Nature*, 303(5914): 209-213.
- [40] Murai, N., et al., (1983). *Science*, 222: 476-482.

探索癌基因的成熟年代

J. Michael Bishop

1866年, Paul Broca从他妻子家系的略图中,领悟到癌症的遗传因素。这一洞察所见,在他那时代似乎没有引起人们的注意(实际上,他的想法直至当代仍被 Carl Segen 所忽视)。不过一个世纪以来,生物学家们都开始对肿瘤发生寻找遗传方面的解释。目前这个问题所获得的成果是:关于长期设想的“癌基因”已出现在我们的眼前。癌基因的发现首先是由于逆转病毒有转导细胞基因的偏好——正是在正常细胞 DNA 中寻找逆转病毒的癌基因使它实体化了。由此两个进一步的设想又增添到活跃的想法中去:一是逆转病毒 DNA 的整合能够触动细胞基因,后者的激活明显地有引起肿瘤发生的作用;二是从各种肿瘤取得的 DNA 能够使啮齿类细胞发生瘤性生长,这种 DNA 似乎含有活化的癌基因。这种基因,我们过去仅在病毒中发现过。

逆转病毒的癌基因曾经显示,显性的遗传位点能够使正常细胞转变为瘤性生长,但由于病毒癌基因实验的简单性,有可能使人误入歧途。因为自然发生的肿瘤,被认为是由形成中的肿瘤细胞内几个不连续的活动所产生的。然而我们已经从肿瘤病毒获得了可能导致瘤性生长最有希望的生化机制的痕迹。目前已在逆转病毒中发现了,借助多种机制引起不同肿瘤的 18 种癌基因。由这些基因编码的蛋白质显示了使人棘手的多样性:有些是位于质膜上的酪氨酸特异的蛋白质激酶;有些是可能结合到染色质内 DNA 的核蛋白;有些是在整个生存期间令人费解地游动在细胞内膜上的糖蛋白;有些是具有结构特征和生化特性带电子的核苷三磷酸酶;有些还完全没有确定其特性,从而使有提供更加多样性的机会。这个多样性意味着什么?当然,那就是不只一种途径产生癌细胞。但是实际情况可

能还远不止于此。细胞的生长和分裂很可能是由一种从细胞表面到细胞核交错对插的网状物所控制的。假使该网状物的任何一点为有害影响所触及并破坏其平衡,则瘤性生长就可能接着发生。也许各种类型的癌基因能反映出这种受调节的网状物的成份,给我们揭示网状物所执行的重要功能。

当我们开始探索病毒癌基因时,唯一的希望就是它们的作用机制可能预示着多种来源的癌瘤的异常性。随着发现逆转病毒的癌基因是在脊椎动物,也许在所有的后生动物中所存在的“原癌基因”或“细胞癌基”的有危害的复制品,这个希望就接近于现实了。逆转病毒的癌基因起源于细胞,对许多人来说都感到意外;但回顾既往,却已经有异于一般的研究结果在充分预示着这一现象的存在。首先,逆转病毒的复制并不需要癌基因,所以难以设想它们是同病毒基因组的其余结构在进化中一起出现的。其次,许多类型的肿瘤是由不同的逆转病毒所引起,以及每种病毒又有其诱生一种或一组类型肿瘤的特性,这与 DNA 肿瘤病毒的特性形成明显的对比。第三,早期文献明确的提示,逆转病毒在动物体内复制时能够获得新的致瘤性能。

从另文所总结的证据,细胞癌基因具有真核基因的特征,而不是隐蔽的病毒基因;它们在漫长的进化过程中仍保存着明显的真实性;同时它们又以新颖的分子活动插入到逆转病毒的基因组中,其细节则正是目前人们注视的所在。逆转病毒的转导作用很可能是自然界的偶见事件,同时也毫无理由认为这种偶然事件是仅限于细胞癌基因。但是此种现象对癌基因的研究是有深远意义的。逆转病毒的转导作用已揭示的细胞基因的活性,对自然的肿瘤发生可能是极其重要的,

因为在哺乳动物基因组中寻找这些基因，本来还需要数十年的时间，而有了在病毒中显示出的这种癌基因，就解脱困境，并用之于详尽的研究。

通过对病毒的和细胞的癌基因的探索，我们正在注视到种系发生的深处。在开始揭开这些基因的结构的时候，出现了意料之外的关系。编码酪氨酸专一的蛋白质激酶的(最后计算有五种)，以及甚至被说成是或无可争辩的是某些没有这种编码产物的各种癌基因，都证明存在共同的基础结构。在遥远过去的某个时期，也许甚至比化石记载中还更原始的生物体，一个单个基因成为这个复杂结构及其所导致的含意的开端。在这一点上，我们只有微不足道的，但又可能觉察得出的断简零篇。在聚藏着所有这些基因的人类的历史记载中，我们还不知道，是否所有细胞癌基因可能最终都被证明是远亲进化的单个超家族(Superfamily)的成员。

事实上，在正常的生长发育时期，所有细胞的癌基因都是表达的，以及合成与它们的病毒后代的产物类似的蛋白质。对这些蛋白质的追踪并非一项轻而易举的工作。它们往往只占细胞总蛋白的极小部分，因而很难发现和说明它们的特性。迄今为止，少数能成功地被分离到的这种蛋白质，已显示出在病毒和细胞的这类产物之间有明显的相似性(但并不是完全一致的)。在正常细胞的日常活动中，细胞癌基因起着什么作用？为什么存在于那些部位？我们都全然不解。但广泛的估计是它们可能参与细胞分化。这种推测有两个主要的依据：一是逆转病毒癌基因具有侵袭不同组织的特异性，似乎每个基因仅仅被安排在一定类型的细胞中活动；其次是大多数逆转病毒癌基因干扰分化的事实，有时冻结了分化过程。其结果是在形成的肿瘤中包含着表面上正常的细胞，由于它们的成熟受阻才恶性生长。亲代和后裔相似；我们不能忽视这种可能性，即病毒癌基因在分化中的作用只不过是对细胞癌基因正常功能的不正常的模拟。逆转病毒可能已经显示，它们不仅是探索肿瘤发生的试金石，而且也是研究控制正常发育的线索。

那么我们怎样才能对这些观点进行试验呢？确实，至少某些细胞癌基因的表达是受一定发育谱系限制的，并且在胚胎发生过程中会有所起伏的。这些相互关系虽然指出了细胞癌基因在发育中是起作用的，但是并没有阐明这种作用。这种阐明可能来自探索那些易于进行深入遗传分析的生物中所存在细胞癌基因。例如果蝇 *Melanogaster* 具有一个编码酪氨酸专一

的蛋白质激酶的细胞癌基因(C-Src)，有意识地使果蝇 C-Src 基因发生突变，可能会使我们知道它在果蝇中的作用。

不管由什么原因所引起的每种癌瘤，细胞癌基因是不是都存在于它们的要害部位呢？这些基因在癌的发生过程中，对所有的演奏者来讲，都是一个共同的键盘吗？目前得到的证据虽是详细的，但存在着几种争论。

首先，经过直接操作，已揭示至少有两个癌基因(C-mos 和 C-Ha-ras)确实能够引起瘤性生长，假使它们的表达是广泛增强的话。

第二，本身没有癌基因的逆转病毒，看来是利用细胞癌基因诱发癌瘤的。这种利用的结果，在细胞的癌基因整合到病毒 DNA 中，就致使一个原来处于不活跃状态的细胞癌基因转为活跃状态，明显地使细胞开始癌性生长。以这种手段来诱发肿瘤的病毒是大量的，甚至可能还包括除了逆转病毒以外的其它许多病毒，它们所引起的肿瘤的多样性，提供了发现更多癌基因的希望。

第三，从人体和鼠类的肿瘤细胞已找到了细胞癌基因的踪迹。对于经验主义者来说，这并不是一个可靠的基础，因为研究成熟的癌细胞只能通过追溯的方法——我们不能观察其自始至终的变化过程，尽管我们能够用肿瘤病毒塑造这个模型。但是这条道路已被踩出来了，细胞癌基因的踪迹确实是使人兴奋的。首先，已经发现在几种肿瘤中细胞癌基因有 10—50 倍的扩增：在人的前髓细胞白血病细胞中的 c-myc，在像是结肠癌的神经内分泌肿瘤中存在着 c-myc，在小鼠肾上腺皮质细胞肿瘤中有 c-ki-ras。在以上每个实例中，扩增的细胞癌基因的表达，远远超过正常细胞的水平。当肿瘤细胞含有基因扩增的染色体组型的迹象时(双微小体无着丝粒的染色体，或着丝粒染色体的均匀染色区域)，扩增的细胞癌基因拷贝位于不正常的染色体组型中；其次，在小鼠浆细胞增多症中正常的不活动的细胞癌基因 c-mos 已被激活，显然是由于一般转位的 DNA (可能是内源性逆转病毒的前病毒)插入 c-mos 基因之中。第三，至少在某些 Burkitt 淋巴瘤(c-myc)、人慢性髓细胞白血病(c-abl)和小鼠的浆细胞增多症(c-myc)可以看到特征性的染色体易位，细胞癌基因从一个染色体移到另外一个染色体。Burkitt 淋巴瘤和小鼠浆细胞增多症的染色体易位，通常是 c-myc 移至紧靠一个免疫球蛋白的基因，这样就可能影响重新定位的癌基因的表达，或影响到由那

个基因编码的蛋白质。证明 *c-abl* 在慢性髓细胞白血病中的易位特别使人赞赏, 因为它是费城染色体(22q-)的分子检定。它的发现使人们开始警觉到, 染色体恒定的损伤形式可能预计肿瘤的发生。第四, 这些由肿瘤 DNA 引起细胞转化的有关基因正最稳定地得到验证, 实际上它们全来自细胞癌基因的 *ras* 家族。这些鉴别说明了值得重视的肿瘤的多样性, 包括结肠、肺、胰脏、膀胱和胆囊癌等; 神经母细胞瘤; 以及横纹肌肉瘤。在这些显著部位中, 细胞 *ras* 基因的反复出现是挑衅性的(有些人会说是令人困扰的), 但目前是费解的。

一个原癌基因——细胞公民的顺从成员, 怎么会变成了难以驾驭的和致命的“内部敌人”——癌基因呢? 要么是这个基因失去了正常的控制(一个在其它状态中都正常的基因出现异常的表达, 是致命的缺陷); 要么是因突变作用, 改变了基因的结构, 并使它编码的蛋白产生了不正常的功能。目前认为, 两方面的机制都可能起作用。我们知道两个明显不同的增强表达的装配, 似乎已列入现在的探讨日程之中: 由于逆转病毒 DNA 或者其它种类的转位 DNA(*c-myc*, *c-mos*, *c-erb-B* 和一个尚未辨别出的, 小鼠乳房肿瘤病毒所诱导的细胞基因已被证明是受同样的影响)的插入对细胞癌基因起诱导作用; 以及由于基因扩增(*c-myc* 和 *c-ki-ras*)导致表达的增强。但是由细胞癌基因编码的蛋白质的突变性变化, 也已经进入人们的眼界。从人的膀胱癌细胞分离出活化的 *c-Ha-ras*, 包含着使由这个基因编码的蛋白质内单个氨基酸发生变化的突变。

根据所有可以作出的解释, 这个单独的变化就使

一个无害的细胞基因转变成一个有活性的癌基因。虽然这是引人注目的, 这个实例可能仅仅是一个大冰山的顶尖。例如, 看来好象大多数逆转病毒癌基因不纯粹是它们细胞中祖先的复制品, 而是被突变了基因所取代, 以及常常缩短了能够改变其功能的途径, 并成为它们致癌潜能起因的途径。

对好象仅靠癌基因的活性就能诱发肿瘤的谈论, 我们必须持谨慎的态度。很可能问题不在于此。但是我们不应该忽视这种可能性, 即细胞癌基因的识别可能最后使我们计算出和认识到肿瘤发生的几个步骤。这种期望是由鸡的 B 淋巴细胞瘤体现出来的。在这种瘤细胞里, 逆转病毒 DNA 的插入激活了 *c-myc*, 以及通过 DNA 介导的基因转移又获得另一个活化的癌基因。同时我们也应该探索, 在肿瘤发生的遗传易感性中, 细胞癌基因可能起着什么作用, 这种易感性使人们形成了有关癌基因早期的模糊的概念。在这方面第一个动人的设想是, 生殖细胞中 *c-Ha-ras* 的突变可能构成发生肿瘤的倾向性。

那么, 在 Broca 提出了有先见之明的构思的一世纪以后, 我们已经知道了些什么呢? 不论肿瘤的起因何在, 一套共同的细胞基因有助于介导所有肿瘤的发生。也许我们不久会有办法来了解这些基因是如何活动的; 如此一来, 我们不仅解决了癌细胞之谜, 而且也可以揭开正常生长和发育之谜。人类的才智最后是可以紧紧掌握肿瘤, 并最终可能解开这种疾病的全部奥秘。

中国科学院上海细胞生物学研究所

黄水清译 姚曾序 校审

[Cell, 1983, 32: 1018-1020]



从人食管上皮正常、增生和 癌变细胞亚结构特征看细胞分化

胡仲廉 张国霖 马晋绚 查世钦 刘克相

(河南医学院 河南省医科所)

材料取自八例食管上皮增生, 十四例食管癌患者的活检和手术标本。常规制备超薄切片, H-500 电镜观察。结果如下:

正常食管上皮细胞

由基底层、棘层(图1)到表层, 上皮细胞

逐次分化成熟、死亡、脱落。细胞亚结构随之发生改变; 微绒毛、线粒体和核糖体的数量由多逐渐变少; 张力微丝由少逐渐增多; 桥粒在基层较少, 棘层增多, 至表层消失, 核浆比值由大变小。