

第一章 害群之马：基因、细胞及癌的性质

癌症，它几乎肆虐横行在人体的每一个部位。肿瘤袭击大脑和脏腑、肌肉和骨骼。有一些潜移默化，有一些则来势汹汹。人体组织中出现肿瘤意味着正常功能毁于一旦，大厦将倾，混乱不堪。人体的生物机制原本是如此完美、精密、妙不可言，然而这一切都因癌症发生了令人沮丧的变化。无论癌症在何处现身，它们总是以外来生命形式的面目出现，鬼鬼祟祟地潜入人体，然后在人体内启动毁灭之旅。然而这只不过是一种假象：真相远比它复杂、有趣。

肿瘤并非入侵的外敌。它们和构建人体组织的物质系出同门。肿瘤同样是人体细胞筑就的噩梦，它们侵蚀生物秩序，破坏生物功能，假如一路绿灯，所向披靡，它们将令整个复杂的生命体系土崩瓦解。

细胞是怎样组合成人体组织的呢？想来该是有一些技艺高超的建筑师监督着成群工人各就各位，形成或正常或恶性的组织吧？事实上，这种发号施令、调遣细胞排列组合的角色并不存在。人体组织的复杂性来源于构筑大厦的每一块砖石——一个体细胞本身。变化自下而上地发生着。

正常细胞和肿瘤细胞都知道自己的使命。每一个细胞都携带着自己的程序，告诉自己何时成长、何时分裂、如何和别的细胞联手构造器官及组织。我们的身体就是由高度自治的细胞组成的极为复杂的社会。作为一个完全独立的个体，每一个细胞都各具特质。

正是在这一领域，我们发现了惊人的协调，同时又蕴涵着巨大的风险。无数细胞戮力同心创建了统一的、协调一致的人体，这是多么美妙啊！然而，由于缺少一个俯瞰众生的总建筑师，生命体又是处在怎样的危险中啊！数以兆计的工人完全自治，混乱自然难以避免。通常情况下，细胞们行为规范，热心公益，人体秩序井然。但是，在器官或组织内部，偶尔会有那么一个细胞特立独行。这时，人们避之惟恐不及的灾难——癌症来临了。

在人们不经意之间，多数肿瘤已发展成拥有几十亿个甚至更多细胞的庞然大物。一个肿瘤内的细胞在很多方面，诸如外形、生长特性、新陈代谢，都和它们在正常情况下的表现大相径庭。突然之间出现了这么一大帮怪异的细胞，说明存在着集体倒戈的现象，有几百万个正常细胞一夜之间投入了肿瘤体的麾下。

可是，这又是假象。肿瘤的形成是一个旷日持久的过程，常常要持续几十年的时间。所有的肿瘤细胞都是同一个先祖、一个存活在肿瘤体显山露水之前许多年的祖先的直系后裔。这一个离经叛道、恣意妄为的细胞，它在人体的某个组织内开始了自己独特的生长道路。自此以后，是它自身内部的程序而不再是周围细胞群体的需要决定着它的扩张行径。

所以，不是几百万个新生力量，而是一个始作俑者，产生了数目巨大、一脉相承的叛乱后裔。肿瘤中那几

十亿个细胞同它们叛逆的祖光如出一辙，它们对于周围组织的健康成长毫无兴趣。同先祖一样，它们抱定一个宗旨：快快成长，快快裂变，无限扩张。

这些细胞制造的混乱说明，让人体内每一个细胞自作主张是极其危险的。然而，6亿年来，不独人体，所有复杂的多细胞生物都是这么构造的。有鉴于此，我们认识到，癌症并不是摩登祸患，而是从古至今所有多细胞生物体共有的危难。实际上，想想人体内那数以兆计的细胞，癌症没有在我们漫长的人生旅途中频源亮相已经是一个奇迹了。体内蓝图

为了理解肿瘤生长的方式，我们必须了解构成肿瘤的细胞。纯洁的个体细胞为什么一反常态、胡作非为起来？概言之，正常细胞或者癌细胞，它们怎么能知道何时开始生长？难道细胞有自我意识吗？如果答案是否定的，那么在人体细胞内部，究竟是何种复杂的决策机制决定细胞的生长、休眠或者死亡呢？

本书的焦点问题是正常人体细胞拥有的内部机制。这种机制告诉细胞如何、何时成长并与其他细胞联手创造功能高度协调的人体组织。不同细胞携带的程序反映了它们各自行为的复杂生物方案及蓝图。我们将会看到，当癌症发生时，这种内部程序起了变化。只有理解了这种程序的正常及缺陷状态，我们才能弄懂驱策癌细胞的动力。

人体内有几百种细胞。不同种类的细胞聚合形成不同的组织和器官。鉴于细胞个体的差异性，我们可能会猜测，由于每一种细胞都携带着不同的方案，每种方案都指示着独特的成长以及构筑组织的能力，因此人体内存在着数目巨大的方案群。直觉令我们误入歧途。事实上，尽管人体内不同部分——不论大脑、肌肉、肝脏还是肾脏——的细胞外表各异，但它们又非常相似，出人意料地携带着一模一样的蓝图。

这种同一性可以追溯到它们的共同起源。如同肿瘤细胞一样，正常人体细胞也源自一个共同的祖细胞。它们属于一个大家庭，彼此有着血缘关系，通过反复生长、分裂，受精卵从单细胞变成了几万亿个细胞，形成了整个人体。一个成年人体的细胞数量——超过了几十万亿——远远超乎人们的想象力。

指引着人体细胞的蓝图最初见诸于早先的受精卵，而后代代相传。实际上所有的人体后代细胞都不变地继承了这一蓝图。可是，尽管几万亿个细胞拥有同一套行为规范体系，它们的外表、行为仍然大异其趣。在细胞共同的内部蓝图与它们还异的外表之间，有着惊人的悖离。看来外表并不能告诉我们多少指引细胞生命轨迹的内部程序。

单一、共同的规划怎会产生如此差异呢？在过去的几十年里，人们找到了一个简单的答案：人体细胞携带的复杂的主导规划中，含有的信息量大大超出了单个细胞可能利用的数量。单细胞有选择地对待它们拥有的共同蓝图。从巨大的信息库中读取某些特定信息来设计自身行为。这种选择性的阅读方法使得全身每一个细胞都

各具特色，和它们的亲戚们（无论亲疏）泾渭分明。

卵子受精后不久就开始分裂，而后它的两个女儿继续这一过程。随后的胚胎发育过程则是细胞的疯狂生长和分裂。受精卵产生的最初几代细胞看上去极其相似；它们紧密结合成一个无差别、同根生的细胞簇，形成一个细小的浆果。伴随着胚胎的发育进程，这些细胞的后代开始显露出差异。它们开始分化为肌肉、大脑或者血液细胞群的成员。这一个选择不同命运的过程——差别化过程——是人体发育的核心秘密，也是缠绕在研究者们胸中的不解之谜。

胚胎一隅的某个细胞读取了产生血红蛋白的基因指示，成长为一个血红细胞；别处的某个细胞考虑了制造消化酶的信息，变成了胰腺的一部分；还有一个细胞学会了如何释放出电信号，成为大脑的一分子。

胚胎细胞有选择地读取基因内容从而选择了调异的性状，这一决策并非是细胞必须作出的惟一重要决定。在它的基因蓝图中，它尚需考虑另一个举足轻重的议题：何时开始生长、分裂，何时又该驻足休息。

这些关于成长的指令不仅在早期、而且在以后相当长的时间内仍有重要意义。在大多数成熟组织内部，细胞不断地新陈代谢。事实上，一个成熟组织维持正常构造的能力，取决于前仆后继的机制，即由大量候补者的生长来补偿前任细胞的偶尔缺失。如果候补者过少，组织会枯萎衰竭。如果候补者太多了，组织又会扩张出正常界限，也许会畸变成肿瘤。适度控制细胞的扩张是非常重要的，这一任务贯穿生物体的一生。

要理解癌症，我们必须搞清正常细胞的内部蓝图是如何告诉他们开始繁殖的时间，我们必须明白癌细胞的蓝图是如何发生了错乱。癌症的根源就在于这一蓝图。基因的数目，一直存在争议。最确切的估计大概在7万—10万之间。这些基因共同组成的基因库，就是被称作人类基因组的总体蓝图。

蓝图一词意味着精确、严谨、一丝不苟。斟酌后确定的蓝图可以避免秩序混乱。生物学家们很早就意识到这种蓝图的存在，尽管那时他们对于细胞的内部机制所知寥寥。人们最初将蓝图同整个生物体联系在一起，以后才发现蓝图对于单细胞的生存也是不可或缺的。

19世纪中叶，奥地利修土格雷戈尔·孟德尔（Gregor Mendel）确立了生物体遗传原理。他着重研究豌豆属植物基因性状的传递——例如花的颜色、种子的性状。他的研究成果一度湮没，在20世纪初能够重见天日要归功于三位遗传学家。后世所称的孟德尔遗传定律以几个简单概念为基础。首先，从豌豆属植物到人类，所有复杂的生物体都通过同一种遗传机制将基因从父母传递给子女。其次，一个生物体的性状在理论上可以分解为大量独立性状的组合，譬如豌豆花的颜色和豆粒形状、人类眼珠的颜色或者身高。再次，每一性状都可以追溯到通过有性繁殖由父母传给子女的某些肉眼不可见的信息包的作用结果。这些信息包的有效传递使得子女能够取得与其父母极为相似的性状。

这种信息包被称作基因；每一个人类基因都担负着组建一种人体性状的功能。随着我们对基因的了解越来越多，很显然，人体的所有领域，直到肉眼不可见的单细胞的内部工作机制，都是由个人从他（她）的父母处

承袭的基因决定的。它说明所谓的总体蓝图就是基因的大汇合。

我们已经知道，蓝图基因并不是存放在人体某个单一的中枢库房内。相反，几万亿个细胞中的每一个都携带着全部蓝图的一份完整副本。这一简单事实迫使我们重新考虑，在复杂的生物体内，基因是如何组织其内部构造的：基因直接控制着细胞个体的行为。在自身基因的操纵下，单细胞同其他所有细胞共同创建了生物体的形式和功能。因此，整个生物体的复杂性正代表了体内所有个体细胞的行为总和。也就是说，主导细胞活动的基因组就是控制生物体外观和行为的那个基因组。

长久以来，围绕组成人类遗传蓝图的不同信息包——一个体基因——的数目，一直存在争议。最确切的估计大概在7万—10万之间。这些基因共同组成的基因库，就是被称作人类基因组的总体蓝图。

基因组分为不同的基因部门，这一事实产生了几后果。如前所述，细胞可以在它的基因库中，从书架上有选择地抽取书卷——不同的基因——来阅读。此外，由于信息包是由父体或母体传递给子女，它们彼此之间是独立的。这就能更好地解释为什么我们继承的是父母各自拥有的某些基因了。受精卵的基因库是此前父母各自拥有的基因的混合。

然而将基因描述为信息包还是不能使人满意，因为这种想象缺乏物质基础。我们迟早要涉足基因的物质内容。同生物体的其他组成部分一样，基因也是物质实体，因此它必然表现为可识别的各种分子。

自1944年起，我们知道了基因的物质表现是DNA（脱氧核糖核酸）分子。DNA分子携带有遗传信息。它们的结构非常简单：每个DNA分子都是由两条相互盘绕的链组成的双螺旋。每条链都是由单一成分首尾相接纵向排列构成的长聚合物，为讨论方便，可称此单一成分为碱基。

DNA碱基有四种——A、C、G、T”。重要的是这四种碱基可以任意组合。碱基序列决定了DNA的信息内容。碱基可以无限地排列组合，相应地，DNA链可以长达几千万个碱基。从这样一条长链中截取一个片段，就是特定的碱基序列，例如ACCGGT...CAAGTTTCAGAG。现代基因技术使得我们能够通过“DNA测序”过程发现碱基序列。迄今为止，从细菌、蠕虫、苍蝇到智人，人们已经确定了不同生物体的几千万种碱基序列。

DNA碱基序列的变化多端意味着，在理论上，DNA分子足以容纳任何信息，无论生物信息还是其他。初初一看，仅仅四个字母的组合提供的信息携带能力非常有限，但实际上，四个字母已经绰绰有余。摩尔斯电码三个字符（点“·”，破折号“—”，空格“ ”），计算机二进位制代码的两个字符（0和1）同样有无限的信息存储能力。

DNA双螺旋事实上携带着两套遗传信息，相互盘绕的两条链各带一套。自1953年詹姆斯·沃森（James Watson）和弗朗西斯·克里克（Francis Crick）划时代的发现以来，我们知道双螺旋一条链中的A总是与对面那条链中的T对应；C则必然对应着G。因此一条链上ACCGGTCAA序列将与另一条链上的互补序列TGGCCAGTT相互盘绕。

由一链的碱基序列能够推知另一链上的序列，因此一条链携带的信息也体现在另一条链中，虽然表现为互补语言。这种信息储备有很多益处，其中最重要的是螺旋因之能够被复制。尤其如图1. 1所示，两部分各自可以作为独立的模板来复制新的互补序列，新序列再包裹着自己的模板。结果，两个双螺旋子体彼此之间、以及同它们的双螺旋母体之间，都是一模一样的。

当细胞生长、分裂时，碱基序列的复制显出其重要性。在此过程中，一个母细胞把精确复制自身DNA螺旋的能力赋予它未来的子细胞。母子传递使最初受精卵DNA中含有的遗传信息在几百回合的细胞分裂过程中连续传递给几十亿个后代细胞，这些细胞最终形成成年人体。

那么抽象的基因概念究竟是如何同DNA分子的物质结构联系起来的呢？细胞染色体中包含的DNA双螺旋通常有几亿个碱基对的长度。这些碱基长链按其信息区划可以分成不同部分，每一区划构成一个基因。一个普通的人类基因由几万个DNA碱基组成。在四个字母代码组成的碱基序列中，有某些标点符号标志着基因的始终。在英文中，句首是一个空格再加一个大写字母；基因的开头则是一个特别的几千个碱基组成的短序列。同样，英文句子用句号结尾，基因尾部也有其独特的碱基序列起着标点符号的作用。在螺旋链上，一个基因的结尾后，标志下一个基因开端的标点序列之前，往往有一个由好几千个碱基组成的序列，这个序列是无意义的遗传杂音。

人类基因组的全部信息内容由30亿个碱基对组成的DNA序列组成，可分为7万—10万个代表不同基因的区域。这些基因以不同组合在我们的细胞内工作，创造出结构极其复杂的人体，包括大脑这个高度精密的器官。

基因、DNA双螺旋、碱基序列的故事为我们理解人类、甚至是地球上所有的生命形式提供了一把金钥匙。但我们在此关注的，仅仅是这一复杂集合中的一小个片段，即人类的癌症。我们可以略过基因是如何指令细胞组合构成组织和器官这个艰难的问题，而把注意力集中在基因是怎样影响个体细胞的成长行为这个范围比较小的问题。

因此我们收拢视线，聚焦控制个体细胞生长的一小部分基因。这些基因将直接引导我们进入癌症问题的核心，它们揭示了癌症的起源，终有那么一天，它们也将给我们指出战胜癌症的光明道路。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第二章 癌症起源的线索：外部世界如何影响细胞内部

为了理解癌症的根源，让我们先放下对于细胞和基因的讨论，转向另一个截然不同的方向，即研究、描述人类及人类所患疾病的科学——流行病学。流行病学者研究大范围人群中的发病情况，癌症流行病学家更是着力研究不同人群中的癌症发病率。他们的工作几乎总是由这样一个核心问题推动着：不同行为或环境究竟是怎样影响某种癌症的发病率的呢？癌症发病率成为有趣的科研主题还是晚近的事。癌症直到19世纪仍是相对罕见的病种，这一点从癌症主要发生于老年人的事实可以得到解释。在19世纪早期，许多欧洲国家的人口预期寿命只有35岁。许多人在生命的稍后时刻或许将罹患癌症，但他们很早就因传染病、营养不良或者意外事故走完了短暂一生。

至于极少数遭遇癌症的个案，大多将其归结为偶然事件或者上帝的旨意。但是，自18世纪最后10年来，积累的某些证据引出了另外一种见解：癌症的发生与患者的特殊经历或者生活方式有关。有些医生开始记录发生于特定人群的特定肿瘤，然后提出了这一新思想。

其中最有名、或许也是最早的发现，是由伦敦医生珀西瓦尔·波特（perCIV. lp. ti）在1775年提出的。他描述早年曾干过扫烟囱活计的男人患上阴囊癌。波特提出了首例其发病与特殊因素或环境有密切关系的癌种。不久，亦在伦敦，一个外科医生报道，吸鼻烟

散见于19世纪的各种报道强化了这种观点。德国东部的沥青铀矿上，矿工们患肺癌死亡，而该病在大量社会人口中都极为少见。到了20世纪初，那些与新发现的X线打交道的人被发现易患皮肤癌和白血病。那些在手表指针上涂抹发冷光的镭的妇女，因为常常舔刷毛，经诊断患有舌癌。自20世纪50年代早期始，吸烟人群的肺癌发病率日渐上升，通常要比不抽烟的人群高上20至30倍。

不同国家之间癌症的发病率也有巨大差异。非洲某些地方肝癌的发病率18倍于英国。日本人患胃癌的概率11倍于美国人。美国人结肠癌的发病率是非洲某些地方的10到20倍。这些显著差异并非遗传易患性所致。当人们从世界某地迁居至另一地，他们的孩子很快呈现出新居所在地的典型癌种的高发率。

以上情况清楚说明，对许多癌症来说，人体组织未受激惹的自发崩溃这一解释已难以令人信服。另一种理论更有说服力：影响人体的外部因素——生活方式、饮食习惯或者环境——在癌症的发病中扮演着重要角色。发端于20世纪初的这场思想大转变同影响人们对传染病理解的另一次革命不谋而合。19世纪的最后几十年内，罗伯特·科赫和路易·巴斯德发现许多致命恶疾可以追溯到特殊、偶然的因素：细菌和病毒。从此，人类的疾病不再是随机、变幻莫测的自然力的作用，而是有其特殊的可知病因。

这一重大突破使我们能重新定义、阐明癌症问题。现在我们可以用更确切的语汇来表述癌症之谜：究竟生活方式和饮食习惯是怎样具体影响体内深处的组织行为的呢？要揭开此谜团，必须描述正常和癌变的细胞个体，以及细胞内部驱使其生长的机制。这样化繁为简——将复杂现象浓缩成单一的根本机制——很快成为当代癌症研究的中心议题，而且直到20世纪末，仍将是它的荣耀。癌症因子和靶基因

有关癌症不是人体组织随机、自发的恶化而是被激活的这一观点，根本上改变了许多癌症研究人员的思路。如果是外部因素激发了癌症，也许我们可以识别这些因素，研究它们的活动机制。也许，从最初的致癌因子到癌症产生这一整个过程都能被揭示。因此，直到19世纪末，全世界的科学家都试图在实验动物——小鼠、大鼠、兔子——身上再现癌症。年复一年，却无一成功。

在20世纪的第一个10年，日本首次获得成功。山际克三郎从欧洲扫烟囱工人的早期研究中获得了启示。最初珀西瓦尔·波特发现伦敦扫烟囱工人阴囊癌发病率很高，但是几十年后，其他人的研究发现，欧洲大陆的扫烟囱工人阴囊癌的发病率要低得多。看来这种差异与个人卫生习惯有关。英国的扫烟囱工人同他们许多18世纪的同胞一样极少洗澡，而欧洲大陆上的扫烟囱工人则经常洗澡。看来伦敦烟道里粘在英国扫烟囱工人皮肤上的杂酚焦油，如果不很快洗掉，会导致癌症。

相应地，山际在兔子的耳朵上反复涂抹煤焦油。好几个月后，兔耳上生了皮肤癌。而其他研究者之所以未能诱发癌症，因为他们要么过早放弃，要么没有想到须反复应用这种物质。

山际的试验直接表明经由特殊因素能够如愿在实验室里诱发癌症。兔耳肿瘤——也许包括其他所有肿瘤——能够找出明确的病因。可是，这一顿悟只能引发另一个举足轻重的问题：化学物质，譬如煤焦油中的那种，究竟是如何致癌的呢？引发癌症的化学物质——化学致癌物——以某种方法侵入人体组织细胞，促使肿瘤生长。因此，癌症本身并非入侵者，真正的入侵者是致癌物质（本例中即是煤焦油）。

关于X线也能致癌的发现加深了这一谜团。在威廉·伦琴1895年的发现之后，X射线管广泛应用于骨骼造影和多种疾病的治疗。操作X线机器的技师以及许多受到X红眼颜色的基因作了深入研究。经X线照射后，眼睛颜色突变基因成了模板，眼睛失去色素，几乎变成纯白色。这个白眼性状能够子子孙孙无限传递。

到二次大战末期，人们发现某些化学物质能使果蝇发生突变。线照射的病人患上了皮肤癌和白血病。在这两种风马牛不相及的因素——化学物质和X线——之间究竟有着怎样隐蔽的联系，以至于双方都能诱发癌症呢？两者都是有害的，都会损害人体组织，杀死细胞。但是杀死细胞同癌症有什么关系呢？癌症的表现是组织细胞增生，同有害因素令组织细胞衰竭背道而驰。

到20世纪30年代，在美国化学家和癌症研究人员的共同努力下，对煤焦油问题有了更为深入的理解。他们发现煤焦油实际上是几百种乃至几千种不同化学物质的混合物。因此化学家们将焦油分离成许多种化学成分，然后分别交给癌症研究人员，由他们继续在实验动物身上测试每种成分的致癌能力。他们发现其中有些成分有很强的致癌作用。现在化学致癌物之谜可以表述得更为确切了：某些特定的化学物质成分，例如3-甲基胆蒎和二甲苯丙蒎——当然还有X线，会导致癌症。

可是，对于这些或者其他化学物质是如何诱发癌症这个根本问题，此种进展收效甚微。一如在癌症研究中惯常出现的场景，解决这个特殊问题的巨大飞跃来自同癌症没有明显联系的研究。这一回，最有力的结论来自对果蝇的遗传研究。到20世纪初期，人们认为果蝇拥有的一套遗传体系，同人类的非常相似。

尤为重要的是，果蝇的基因很容易被更换。一对果蝇的子女通常和父母一模一样。但是，在20世纪30年代，赫尔曼·穆勒发现，经X线照射过的果蝇产出的后代有时会拥有大不相同的性状。这些全新的性状常常会传递给下一代果蝇，然后代代相传。

穆勒的结论是，一度被认作能够详实准确地由上代传递给下一代的遗传物质，实际上非常脆弱易变。遗传学家称之为可突变的。以某种未知的方式，X线作用于遗传物质并且改变它的信息内容。所以，科学的思路和语汇应是：X线能够使基因突变。

X线引起的难以逆料的遗传变化常常是致命的。但在极少数情况下，这些遗传变化——突变——并没有影响到果蝇的生长发育，尽管基因改变了，它们仍然健康又茁壮。人们对一例通常规定红眼颜色的基因作了深入研究。经X线照射后，眼睛颜色突变基因成了模板，眼睛失去色素，几乎变成纯白色。这个白眼性状能够子子孙孙无限传递。

到二次大战末期，人们发现某些化学物质能使果蝇发生突变。其中一些是那种曾在一战期间用于毒气战的活性很强的氮芥。同以前相仿，一只曾暴露于化学物质的果蝇，它的第二代以及后代传递着变化了的基因形式，这些基因规定着诸如眼睛的颜色、肢体或毛发的发育等不同性状。

大约在1950年，几位遗传学家对积累的有关化学物质、X线、突变的信息进行了归纳，提出了一个统一的总结性理论，尽管它实际上仍属推测范畴。理论如下：X线和某些化学物质可以致癌。X线和化学物质也能导致基因突变。因此，这些致癌因素导致受其影响的动物发生基因突变。换言之，致癌物质（即引起癌症的因素）实即诱变因素（引起突变的因素），而且这两个过程之间有着千丝万缕解不开的瓜葛。

这一推理过程中蕴涵的前提是果蝇基因和人类基因拥有同一种行为模式。到20世纪50年代，这种理论愈发显出其魅力。人们发现果蝇基因和人类细胞都拥有DNA分子。而且，从蠕虫、苍蝇直至人类，所有复杂的生物体，其细胞的构成方式都极为相似。因此，从一个生物体推广到另一个，其立足点坚实雄厚。

这些诱变因素引发的突变也给人带来一点疑惑。遗传学家们研究过那些在有机体身上世代相传的突变基因。但在癌症情况下，诱变因素似乎仅仅损害那些机体内部特定位置的细胞基因。据此推断，一旦一个靶细胞的基因受损，这个突变细胞会在机体内似脱缰野马飞速扩张，迟早会产生一大堆被认作肿瘤的后代细胞。

这里似乎存在两套遗传体系：一套描述基因从生物体母代到子代的传递，一套描述组织内一个细胞的基因向该组织后代细胞的传递。在后一种情况下，被诱变致癌物质改变的基因通常没有机会传递给下一代生物体。肠道、大脑抑或肺细胞的基因，无论受损有多严重，永不会影响机体子代的遗传构成。

对这种二分法可以作更简单的表述：生殖细胞（精子或卵子）的突变可以传递给后代；身体其他部位的细胞（体细胞）发生的突变则不能遗传。这种被称作体细胞突变的玩意显然就是引发癌症的关键角色。

1953年沃森和克里克发现DNA双螺旋结构之后，可以用更确切的语汇来表述有关基因和突变的推断。如果基因内含的信息是以DNA碱基序列方式编码的，那么，突变就是DNA结构的改变，就是组成单个基因的DNA碱基序列发生了变化。如果致癌物质等同诱变因素的理论成立，那么癌细胞中必定含有碱基序列改变了的DNA分子。这些变化后的DNA序列，储存了正常细胞所没有的信息，以某种方式指引着癌细胞失控生长。

致癌物质一诱变因素理论之所以引人入胜，因为它将复杂的致癌现象简化成单一的根本机制。但是要证实这一理论，仍须再花30年的时间进行研究。遗传推论要比现有证据前卫得多，这是屡屡出现的事情。证实诱变因素是致癌物质

20世纪30年代，人们已经知道很多化学物质应用于实验动物身上，有致癌作用。不久，癌症研究人员办起了家庭小作坊，试图再试验动物身上诱发肿瘤。他们通常选择小鼠和大鼠。和山际的兔子一样，它们的生物机理和人类有一定相似，而且它们可以大量繁殖，在好多月份中反复应用化学物质。由于二战以后，化工业开始将几百乃至几千种化学成分投放市场，采用这种方法测试潜在的致癌物质尤显必要。

到20世纪60年代，这种测试方法已经拣选出许多经鉴定会导致啮齿类动物罹患癌症的物质。人们怀疑其中很多种也会使人类生癌，但在大多数情况下，由于不得有意识地将可疑致癌物质应用于人类，这种怀疑永不能得到证实。据信会使啮齿类动物生癌的化学物质常常被迫撤出市场，即使被允许用于通常用途，其应用也受到严格限制。

啮齿类动物致癌物测试揭示出许多种能够诱发癌症的化学物质。这些潜在的致癌化学物质分子结构多种多样。进入生物体以及生物体细胞之后，它们同细胞内部的不同靶分子相结合，以某种方法改变甚至损害靶分子。化学致癌物的多样性意味着人体细胞内部的靶分子同样丰富多彩。

从试验中人们还认识到，不同的化学物质对实验动物产生的致癌作用有很大差异。有时候，一种化学成分需要几百毫克地连续应用好几个月，才能诱发癌症。而其他化学物质只需几微克的剂量，注射一两次，小鼠或大鼠就会生癌。这种致癌作用的差异系数高达100万甚至更多。测试中发现，致癌作用最强的化学物质之一是自然生成的黄曲霉毒素。它是花生和谷物因贮存不当发霉后产生的。对啮齿类动物而言，即便是极少量的黄曲霉毒素也有很强的诱发肝癌作用，非洲一次流行病学调查显示其对人类也具有同样危险。

令人困惑的是居然有这么多的化学物质被指证为致癌物质，这不仅没有简化癌症的起源问题，相反使它更复杂化了。怎样才能将堆成山的证据浓缩成少数简单原理呢？确切点说，如何用这些化学物的所作所为来阐明致癌物质一诱变因素理论呢？

20世纪70年代中期，加州大学伯克利分校的遗传学家布鲁斯·埃姆斯（Bruce Ames），为这一谜团提供了

一个答案。埃姆斯的早期研究集中于细菌基因的运作。由于涉及细菌功能的基因同更复杂的生命形式的基因非常相似，因此，埃姆斯的工作和多数细菌遗传学一样，有着广泛的影响。细菌基因用DNA分子编码，而且和人类基因一样容易因突变受损。损害人类基因的X线和许多化学物，对细菌能产生同样后果。

研究细菌基因，对研究人类或小鼠基因有一个显著好处。细菌能够多快好省地生长。它们在20分钟内就可以开始繁殖，而小鼠则需要几个月的准备时间。所以，细菌遗传学的成果大创促进了20世纪60~70年代的基因研究。

埃姆斯试图找出一种简单的方法，用以衡量不同化学物的相对诱变能力。他把化学物应用在培养皿中繁殖的沙门菌基因上。在他运用最广泛的试验中，某个关键基因的突变使得突变细菌繁殖成的菌落在培养皿中清晰可见；未突变的细菌则无法有此作为。所以，要精确计量某种潜在诱变因素的作用大小，只要将这种化学物注入盛有适当细菌的培养皿，使细菌基因发生突变，然后计数器中出现的菌落数。增加的菌落数直接反映了受试化学物质的诱变效力。

埃姆斯搜集了一大批已知致癌物，然后用他的细菌突变分析法一个一个地测试过去。对测试结果的分析得出了令人振奋的相关性。对细菌有高度诱变作用的化学物质，在诱发实验用啮齿类动物肿瘤时同样有效；缺乏显著诱变作用的化学物看来也缺少致癌作用。

致癌物质一诱变因素理论不再是空中楼阁，第一次拥有了一点实验基础。而且，一种化学物的致癌能力似乎源自于它损害机体细胞基因的能力。在诱变力和致癌能力之间，果真有着密切联系。

被称作埃姆斯试验（Ames Test）的这一方法还有另一个意外收获。现在，对新发现的化学成分，科学家们可以在一两天内计量它的潜在致癌作用。那时，以人体测试化学成分的安全性受到猛烈抨击，代之以啮齿类动物作为试验对象，试验也需要几年时间，而埃姆斯测试要比它便宜百倍。埃姆斯测试得出的一次阳性结果，几乎决定了受试化学成分的未来命运。

当然，事情并非果真如此简单。有些化学物虽然在埃姆斯细菌测试中呈阴性，但是它们对啮齿类动物和人类癌症发病率的上升难辞其咎。石棉和酒精就是著名的例子。当然，也有一些化学物虽然对于细菌基因突变非常有效，但对哺乳动物只有很小的致癌作用。

所以可以作如下表述：诱变因素通过进入细胞，损害基因，从而导致癌症。不久，人们发现很多致癌物质直接作用于DNA分子，尤其是双螺旋两条链中的碱基。通过改变碱基结构，它们直接影响DNA的信息内容，这恰好就是诱变因素的意图。

因此通过埃姆斯以及其他人的贡献，致癌物质一诱变因素理论赢得了有力支持：许多致癌物经由损坏DNA这一途径，能够制造出突变基因。可是，这只不过是癌症起源的众多理论之一，只要缺少一个关键的证据，它就不能凌驾于其他学说之上，成为真理。如果说致癌物是通过改变基因来引发癌症，那么，癌细胞必定携有

突变基因。必须找到这些突变基因。如果找不到，那么，和其他几十种试图阐述这一复杂病症的失败理论一样，致癌物质一诱变因素理论亦属不经之谈。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第三章 蛛丝马迹：搜寻原癌基因

到20世纪70年代中期，埃姆斯和其他无数研究化学致癌物的学者对于人类癌症的起源有了一个总的简单描述。一旦他们接受了这个新观点，他们就开始到处宣传。他们认为，癌症系由化学和物理因素损害人体组织内部的细胞基因引起的。与此同时，另一派癌症研究人员的观点和他们大异其趣，全然相反。他们认为化学研究缺乏说服力，传染因素才是致癌根源。这一派学者把癌症描绘成是一种传染病，经由微生物传播，而非诱变化学物或辐射引起。

被指控的微生物系指病毒——生命的亚细胞形式。由蛋白质和脂质外壳包裹的病毒颗粒只有基因包的大小，在细胞间游荡。病毒颗粒吸附到细胞表面后，将自身基因注入细胞内部。此后，被注入的病毒基因开始自我复制。这些新复制的病毒基因很快集结成新的组合——新的病毒颗粒，占据了宿主细胞留作自用的化学空间。接着，后代病毒颗粒突破染病细胞，开始寻觅新的细胞以寄生。

如此看来，病毒的唯一功能就是尽可能地自我复制。在复制过程中，病毒和它的后代可以杀死很多细胞、损害很多组织。病毒能引起呼吸系统感染、狂犬病、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、天花和唇疱疹。每一种病毒过处，无不是满目疮痍。

但是有些病毒的行为别开生面：它们并非摧毁组织，而是引发癌症。1909年纽约洛克菲勒研究所的佩顿·劳斯发现了首例肿瘤病毒。他发现，把从一只鸡的结缔组织中提取的病毒颗粒注入另一只鸡时，后者也会产生肿瘤。从该肿瘤中亦能提取到诱癌病毒颗粒。劳斯肉瘤病毒确实能够在鸡群中无限传递。病毒在每一只受感染的鸡细胞内繁殖，促使肿瘤的形成

在20世纪30年代，人们发现了能在兔子身上引起皮肤癌的新的癌病毒。随后又陆续发现了小鼠乳腺癌病毒和白血病病毒。劳斯肉瘤病毒的一种亲缘病毒可以在鸡身上引发白血病。到20世纪50年代，在小鼠中又发现了好几种白血病病毒。

这些发现导出了一个简单的结论。肿瘤病毒能够侵入体内某处的一个细胞。病毒并不是在该细胞内部繁

殖，而后杀死细胞，相反，病毒允许这个细胞继续存活。病毒放下屠刀非为成佛，这只是病毒为了在新宿主内部长期居留的一步棋。一旦它在细胞内安顿好了，病毒就开始篡改宿主的生长控制机制，驱使细胞以及后代细胞不懈扩张。尽管病毒颗粒要比受感染的细胞小好几千倍，它却能篡夺细胞的控制权，操纵细胞的行为。一个传染性的肿瘤病毒颗粒，通过驱使细胞无穷生长、分裂，使得细胞增生形成肿瘤。

肿瘤病毒颗粒接管细胞，为人类癌症的起源提供了清晰有力的解释。但是，要把人类癌症归咎于感染了肿瘤病毒，仍存在一些问题。流行病学家的研究是该观点面临的最棘手的矛盾。这些研究清楚显示，大多数人类癌症的表现不同于传染病。如果把癌症病例的地理分布在地图上标识出来，在地域上它们似乎是随机分布的，而不是像传染病那样发生在密集的小群体之中。

推崇肿瘤病毒理论的人能够自圆其说。他们假设人类肿瘤病毒在人群中无处不在，和寄生在皮肤和肠道的细菌一样，这些病毒通常无甚大碍。但是在极少数情况下，病毒被以某种未知的方式激活，在沉默中爆发，引起癌变，导致严重后果。癌症总是这里那里突发的孤立事件，而不是大规模流行，这种广泛分布、偶然作恶的说法符合观察结果。

到20世纪70年代初期，那些推崇肿瘤病毒说的人员开始采用新的分子生物学手段来巩固自己的观点。通过将癌病毒分离为分子形式，肿瘤病毒学家开始详尽了解病毒是如何成功地将正常细胞转变为癌细胞的。他们作此研究的动机很简单：使人类癌症病毒说更为可信。

同其他所有能够自我复制的生物体一样，肿瘤病毒颗粒携带有许多不同的基因。不出所料，有些病毒基因专为病毒复制服务。这些“复制”基因起着模板作用，使病毒得以在受感染的细胞内部自我复制。此外，癌病毒似乎携有特殊的遗传信息，使其能将受感染的宿主由正常生长变成飞速生长的癌细胞。因此，是病毒携带的基因引发了癌症。

这一发现强化了癌症是一种由基因引起的疾病的论点，但它无助于弥合癌症化学物质说和病毒说之间的鸿沟。化学致癌物研究者一如既往地坚持肿瘤细胞内的致癌基因并非源自病毒，而是癌细胞自发产生的。它们是化学物质或者辐射引起正常细胞基因改变的结果。那些相信病毒说的人则坚信，所有肿瘤细胞携带着的都是外来的癌基因——即由入侵的肿瘤病毒强加给这些细胞的基因。

但是，有一根共同的主线将此两大派别联结在一起。双方都承认，在细胞内部运作着一个基因小群体，它们使得细胞及其后代失控生长。它们将这类癌症基因称作“oncogenes”（癌基因），同表示探讨肿瘤的专业“oncology”（肿瘤学）一词相呼应，在希腊语中，“onkos”意指一块或一团。堕落的良民

争论达到白热化。辩论双方对于人类癌症的起源各执己见，难以调和。结果是，双方的理论对于揭开癌症

起源之谜都起了重要的作用。实际上，有一个办法可以填平两派的鸿沟。理由如下：也许癌基因对于癌症的发生的确至关重要，但引起癌症的癌基因或许并非由侵入细胞的病毒带来，损害正常细胞基因的化学致癌物可能起了作用，一旦发生基因突变，细胞基因就变成了强有力的癌基因，就像传染性肿瘤病毒带入细胞的癌基因那样行事。

这一观点很有魅力，但显然无法证实。和大多数无法证明的见解一样，它被当成没有科学价值的异想天开，不予考虑。在癌症研究的殿堂里，散落着几十种癌症起源说的残骸，这一种假说似乎也不会有更好的命运。

据信，一个人体细胞，不论是正常的还是癌细胞，其DNA中都携有好几个基因。其中可能存在一小群基因，当它们受化学致癌物影响发生突变后，会促使细胞失控生长。此时此刻，一切现有技术都无法承担这一在癌细胞内部寻找少量突变基因的任务。

然而，出人意料地，居然是病毒癌基因的研究人员找到了细胞癌基因。这类基因的发现在癌症研究领域引发了一场声势浩大的革命，而且一直持续到现在。

谜底来自劳斯肉瘤病毒，它常被称作RSV。1909年后，由于劳斯认为对RSV的研究与弄清人类癌症的根源缺乏相关性，他放弃了该项研究。在以后60年内，其他研究者对RSV也只是偶有涉及。1966年，已届耄年的劳斯，因为他在半个多世纪前的研究工作，获得了诺贝尔医学和生理学奖。

20世纪60年代，对癌病毒的兴趣有所复苏，部分归功于年轻的新一代研究人员的加盟，他们热切希望运用DNA分析技术来解剖癌症的原因。其中就有旧金山的哈罗德·瓦尔穆斯和J·迈克尔·毕晓普他们力图搞清楚RSV在受感染的鸡细胞内的生长情况，尤其是，RSV是如何将这些细胞从正常生长变成癌细胞。

瓦尔穆斯和毕晓普借鉴了着手分离RSV基因组的其他研究者的工作成果。和其他病毒一样，RSV也携带有它用以在受感染的细胞内自我复制的基因。这些复制基因指令细胞产生几百乃至几千个同最初引发感染的那一个病毒分毫不差的后代病毒颗粒。

可是最后，跃入人们眼帘的是RSV的另一个基因。它就是病毒借以将受感染的正常细胞转变为癌细胞的基因——病毒癌基因。对“肉瘤”（sarcoma）而言，这种病毒基因被唤作src（读作沙克）。所有的证据都显示，当src通过一个传染性的RSV颗粒进入细胞后，它就吹响冲锋号，驱使细胞以及后代细胞不息不懈地生长。

RSV中src基因从何而来又是一个谜。RSV的其他近亲病毒，尽管也有同样的复制基因，而且也可以像RSV一样在受感染的鸡细胞内繁殖，但它们并不能使受感染的鸡细胞变成肿瘤细胞，它们也没有src基因。这一现象更使人们把src当做RSV诱发癌变的工具。

在观察了RSV及其亲缘病毒后，大多数遗传学家的总结是，只有RSV才是真正的自然病毒，而它们的亲缘病毒则由于某种缘故失去了src基因，成为相关致癌能力有缺陷的突变病毒。人们知道，病毒常常因为滥用基

因复制机制而丢失基因。

可是， 本案事实似乎指引着另一个方向。RSV的亲缘病毒有广泛分布，而拥有src癌基因的RSV则独一无二， 只有劳斯本人才在本世纪初分离出一次。RSV似乎是怪胎， 而它的亲缘病毒才代表着常态。也许某个亲缘病毒从某种外部渠道获得了src基因，才变成了RSV。

那么src基因究竟是何方神圣呢？可能性最大的是上SV的祖先从另外一个肿瘤病毒处攫取了src基因。这一斩获使RSV掌握了原先没有的本领，即诱发癌症。

瓦尔穆斯一毕晓普联合实验很快证实了基因偷窃现象的存在，但是被盗基因的真正来源让人大跌眼镜。他们的研究小组发明了一种在病毒及细胞基因组中侦查src基因的技术。有此长技傍身，研究人员开始搜寻src基因可能露面的其他一些地方。

1975年，该实验室的一名研究人员在一次常规实验中掘获了一个最意想不到的天大的宝藏。他用他们的新技术分析正常鸡细胞以及染上RSV的鸡细胞的基因。预期的结果应该是：正常细胞中没有src癌基因，而受感染的细胞则至少有一个src基因，亦即是RSV病毒输入到细胞内的那个src基因。

可是， 这个估计大谬不然。在未感染的细胞和感染病毒的细胞中都有src基因清楚存在。正常鸡细胞在感染RSV之前，久已拥有至少一个src。

他们的发现于第Th年公开报道后，引发了1976年的革命。该发现导致研究者彻底转变思路。它意味着机很可能本来就是一个细胞基因，后来被RSV的一个先辈诱拐，然后被并入RSV基因组中，被病毒用来将正常细胞变成癌细胞。

于是有了如下全新的设想。1909年劳斯发现RSV病毒之前时，RSV对人类还是完全陌生的。它的直系祖先是某种能在鸡细胞内繁殖但是不能将它们变成癌细胞的亲缘病毒。该病毒在受感染的鸡细胞内生长时，在某种条件下，通过某种遗传事件，把细胞的一个src基因并入自己的病毒基因组。

src基因本是一个正常的鸡基因。在偷窃事件发生以前，src在鸡细胞生长的某些正常领域发挥作用，没有卷入癌变的泥淖。但是，一旦src成为RSV基因组一部分之后，病毒腐蚀了src，将src改头换面，使src从杰基尔变成了海德”。一个正常的细胞基因被再造成有力的致癌因子。

不久，研究者发现，所有鸟类的基因组中都至少有一个正常的src基因。后来，在包括人类的所有脊椎动物的基因组内，也发现了src基因。这就是说，src基因是所有脊椎动物正常遗传设备的一部分。以后几年间，在包括果蝇在内的远缘动物身上，又发现了正常src 基因的一个变体。

正常src基因分布在如此五花八门的动物基因组中，意味着在6亿多年前，所有这些生物体的共同祖先已经拥有了src基因的某个变体。后代生物体之所以保留了这个基因，不外是它在机体的生活中扮演着不可或缺的角色。如果src基因不是这么重要的话，在进化的某个时刻，最起码有一些动物种群会抛弃它。然而，src

显然无处不在。

因此src基因有两到面孔。 正常情况下，它在所有动物的细胞内，起着某种特殊功能的模板作用。 然而，在它被RSV攫取后，src就成了癌基因的角色，使RSV变成强有力的致癌因子。src和

19世纪英国小说家R. L. Stevenson所著小说（化身博士） 中一个善良温厚的医生杰基尔因服用了一种药物变成了另一个名叫海格的丑恶凶残的人。——译者注的人RSV的关系可以解释一个奇特事件——1909年发生在长岛一个鸡舍内的基因偷窃事件。几个月后，这些肿瘤缠身的鸡群引起了劳斯的注意。

但是，还有一个更重要的情况使病毒以及病毒的遗传多样性黯然失色。瓦尔穆斯一毕晓普小组把src基因的常规形式称作“原癌基因”，说明它拥有在适当环境下摇身一变为癌基因的潜力。他们的用词意指，在鸡乃至人类的基因组中都至少隐藏着一个潜在的致癌因子。

对癌症起源的思考发生了革命。疾病植根于正常细胞深处，这个观点第一次表现出它的合理一面。似乎每一个细胞在其正常基因组内，都埋藏着自我毁灭的根芽——一个原本用于正常生息的基因。害群之马

不久， 瓦尔穆斯一毕晓普实验室以及其他研究人员开始仔细研究其他能够像RSV那样导致肿瘤的病毒。其他这些病毒能感染鸡、小鼠、大鼠、猴子甚至猫。它们同属逆转录酶病毒，彼此是远亲。（几年以后发现的艾滋病致病因子HIV病毒，也是这些致癌逆转录酶病毒的远亲。）

五花八门的会使动物发生癌症的逆转录酶病毒，都拥有一段和RSV惊人相似的历史。每一种都源自一个先代病毒，这个病毒并不能让受感染的宿主动物迅速萌生肿瘤；每一种都通过从某种宿主动物——鸡、小鼠、大鼠、猴子或者猫——身上拣选得到原癌基因，获得了有效的致癌能力。病毒将这些被捕获的基因改造成强有力的癌基因。

被这些不同的病毒偷到的原癌基因和src有所不同，它们各自被赋予了独特的基因名称这些名称反映了首次发现该种基因的病毒来源：my C是在鸟类髓细胞瘤（avian myelocytomatosis）中首次被分离出来的，。s来自鼠肉瘤病毒，入s来自猫肉瘤病毒。很快，名单上的基因数目增至20余种。

现在，src的例子可以引申开来，总结为一点：动物的基因组中含有许多原癌基因，多数和src并无亲缘关系。每种原癌基因都和src一样，广泛分布在动物王国内部。因此，最初发现于鸡DNA中的川y〔和周wb，在其他所有哺乳动物的* * A中也能找到它的踪影。在所有脊椎动物的基因组中，似乎能发现各种类型的原癌基因。

这就是说，在人类的基因组中，蕴涵着一组潜在的癌基因——原癌基因。它们在人类细胞的繁衍生息中，起着不可或缺的作用。在动物基因组几亿年的进化史中，这些基因历经沧桑，初衷不改，充分说明了它们的重要性。

要准确揭示这些正常基因的功能，还需花上近10年时间。此时此刻，它们的正常角色还是让人困惑不解。发现原癌基因还带来一个更为重大的影响：它们是化学致癌物的候选攻击目标。动物的原癌基因偶尔会被逆转录酶病毒激活，成为癌基因；也许，诱变致癌物也能够激活人类身上的原癌基因。人类原癌基因不是被过路的逆转录酶病毒从它们在细胞染色体中的旧居偷走并加以改造，它们可能是被攻击性很强的致癌物质就地改造。殊途同归，结果则可能一致——产生强有力的癌基因。

因此，在20世纪70年代中期的几年之中，癌症之谜现出了曙光。逆转录酶病毒之所以拥有此等高强本领，因为它们常常在宿主细胞的基因堆里胡天胡地乱折腾，碰巧了就能有意外收获——原癌基因。病毒为这些基因——人类基因组中几千个基因中的几十个——打开了另一扇窗户。尽管原癌基因在引发癌症中起着关键作用这一观点尚待证实，但是，即便没有过硬的证据，那些力图证实癌症植根于基因内部的人们，也为之欢欣鼓舞。不久，他们竟出人意料地获得了足够的证据。这个证据把一个引人入胜的假说变成了千真万确的事实。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第四章 一失足成千古恨：人类肿瘤中发现癌基因

1976年，发现原癌基因src的宣告，给研究者们指明了下一步的方向。如果src基因的确出现在人类正常基因组中，那么，在人类肿瘤中，src很有可能是以一种突变的活性癌基因形式存在着。要确证这一点，创造这样一个活性src癌基因采用的机制与劳斯肉瘤病毒所用的有很大区别。到1976年，经过6年劳而无功的研究，大多数研究者认识到，事实上所有人类肿瘤中都不具有RSV这样的逆转录酶病毒。因此，按照这种思路，如果肿瘤中src被激活为癌基因，那么作为非病毒因子，化学物质必然在激活过程中扮演着重要角色。当src在细胞染色体中安居乐业时，这些化学物质使它发生突变。细胞中每一次突变的发生，都会使C癌基因诱发细胞飞速生长，使得突变细胞产生大群后代，最终形成肿瘤。所以研究者们试图在肿瘤DNA中找到突变的src癌基因。但他们一无所获，src的突变形式杳无踪影。看起来，src癌基因只是RSV的偶然形式。此时，简单地把原癌基因当做致癌物质的靶子，这种看法似乎走到了尽头。

到1979年，人们采取了另一种策略，企图揭开癌基因的庐山真面目。这种新方法并不依赖有关逆转录酶病毒的现有知识，它采用了基因移植的实验技术。即从一个细胞内部抽取DNA（也就是基因）而后注入另一个细胞，后者接受的基因使它获得了新的性状或行为。这样的反应显示，规定新性状的信息原先属于供方细胞（即

从中抽取DNA的细胞），信息则可以通过DNA分子的移植转移给受方细胞。

基因移植术可以用来搜寻小鼠、大鼠和人类肿瘤细胞基因组中可能露面的致癌基因。这些细胞形成的肿瘤与病毒毫无干系。人们已知或者推想其中大多数的肿瘤是由化学致癌物质引起的。

我的实验室最初曾做过一个实验，将大鼠的细胞暴露在煤焦油这种致癌物质中，使之变成癌细胞，再从里面抽取DNA注入正常细胞中。我们希望在用化学方法改造过的细胞DNA中会出现导致癌变的信息，当这个信息以具体基因的形式被植入正常细胞，后者也会相应地转变成癌细胞。

很快，我们发现有些接受肿瘤细胞DNA的细胞开始起变化。正常细胞向癌细胞的转变证明，癌变的信息是由DNA携带的，而DNA来自经化学改造过的细胞。肿瘤生长的信息通过DNA分子的确可以在细胞之间移植。

不久，人们发现人类肿瘤的DNA也隐含着癌基因。杰弗里·库珀以及米凯尔·维格勒各自实验室中的研究，还有我的研究小组的继续努力，扩展了拥有肿瘤生长信息的基因组范围：1例膀胱癌，1例结肠癌，还有1例神经细胞肿瘤的DNA都有改造能力。每一例中，尽管正常细胞的DNA并不具备转换能力，但因为被注入了癌细胞的DNA，正常的小鼠细胞变成了癌细胞。

这种可移植的遗传信息，其所作所为同癌病毒携带的癌基因非常相似。尤为重要的是，注入正常细胞内部的癌细胞DNA，它的不同片段似乎能引导正常细胞的新陈代谢，促使后者逐步癌变。这些发现直接证明，正常细胞携带的基因在发生突变后能够导致癌症。

产生癌基因的突变过程似乎和其他许多细胞基因受损的过程一样：当基因处于染色体中其常规位置时，碱基序列发生了改变。突变之后，基因虽然仍在原处，但它们开始向细胞发送与突变前截然不同的指令。

这种设想同逆转录酶病毒研究揭示的情况有戏剧性的差异。所有拥有改造能力的逆转录酶病毒；似乎都起源于那些攻入正常细胞、绑架正常细胞基因、使之转变成活性癌基因的病毒正本。至于逆转录酶病毒，入侵的外敌、强有力的病毒统治者，它们破坏正常基因，将基因从其染色体的老窝中逐出很远，征服正常的细胞基因，癌基因终于被激活了。

然而，这两种不同设想却有着共同的主线：细胞癌基因和病毒癌基因都起源于细胞的前正常基因——原癌基因。但这个共同点又导致了一个明显的问题：受化学物质或辐射引起突变的原癌基因，和被逆转录酶病毒挟持激活的原癌基因之间，如果存在联系，那么这种联系是怎样的呢？

答案产生在1982年。此时，使用基因克隆新技术，人们已经能够分离某些人类肿瘤癌基因。研究者把从膀胱癌中分离出的一个癌基因同逆转录酶病毒研究人员早先克隆的一大批原癌基因相比较。比较之下，反映出惊人的联系：人类膀胱癌基因实际上和逆转录酶病毒研究人员发现的ras癌基因分毫不差。

癌症之谜的不同片段一下子汇合了。事情是这样的：当大鼠细胞感染病毒时，就像RSV（劳斯肉瘤病毒）的前身获得src基因一样，逆转录酶病毒得到并激活了ras原癌基因。哈维肉瘤病毒（H8rVeyS。fC0m。Viflls）因子产生这种被激活了的src癌基因后，后者就能将正常的啮齿类动物细胞转变成生长活跃的肿瘤细胞。

ras原癌基因的某个亲缘基因几乎是以同样形式存在于正常的人类DNA中，这并不奇怪。到20世纪80年代初，人们已经知道，在所有哺乳动物和鸟类的基因组中，所有原癌基因都是以同一面目示人的。

比起大鼠基因组中的亲缘基因来，人类膀胱细胞中的ras原癌基因命运异回。某些化学诱变剂进入膀胱细胞后，使ras原癌基因发生突变，变成活性癌基因。一旦发生突变后，ras癌基因就驱使突变细胞以及该细胞的直系后代踏上扩张之路，产生大量拥有突变的ras癌基因的膀胱癌细胞。

因此，逆转录酶病毒学家揭露的原癌基因的花招，与人类癌症的起源有着直接关联。在动物体内被逆转录酶病毒俘获并改造的正常基因，在人类体内则可以作为化学诱变剂的靶子。尽管这些人类基因仍没有改变其在靶细胞染色体中的位置，但它们已被诱变分子变成了有效的癌基因。

Myc基因只不过是沧海一粟。myc基因最初是因其与鸡髓细胞瘤的联系为人所知；几个月间，在人类淋巴瘤和白血病病例中，发现了myc原癌基因的突变。随后，在神经母细胞瘤中，发现了myc的近亲、被称作N-mpc的原癌基因；然后，最初因为与鸡红白血病的关联被发现的erbB，其变体又在人类胃、乳房、卵巢、脑部肿瘤中露面。

现在研究人员可以简化观点了。所有脊椎动物的细胞似乎都携带着一套共同的原癌基因。这些基因可以被逆转录酶病毒或者非病毒诱变因子变成有效的致癌基因。看来，原癌基因就是癌症的根源。突变

人类肿瘤癌基因和前正常基因的发现，把曾经风马牛不相及的研究，包括针对动物逆转录酶病毒的外围工作统一在一起。可是，在众多证据之中仍然有漏洞。究竟非病毒诱变过程是如何将正常的原癌基因变成致命的癌基因的呢？

1982年的早些时候，研究者们将人类膀胱癌基因和它的前身——人类的正常ras基因相比较，得出了第一个答案。他们立刻明白，要找出形成这两种基因分野的突变，将是艰难费时的。这两种基因外观酷似，它们都有5000个DNA碱基长度，在碱基链上也有同样的序列标点断开基因。这就排除了针对它们之间差别的一种解释的可能性——即原癌基因转变为癌基因是由于DNA序列的大规模缺失或重组。

然而，这两类基因在某些明显的方面存在差异。同样是被注入正常细胞内部，原癌基因对细胞没有明显影响，而癌基因很快就使细胞进入癌变生长。因为差异将是极其微妙的，所以，有必要对DNA序列仔行细细地、逐个碱基地进行分析。

最终结果令人喜出望外。这两种基因虽然都有5000个碱基长，但除开一个基因外，它们完全相同。在一

段碱基链上，正常基因序列是GCCGGCGGT，而癌基因中对应的碱基序列是GCCGTCGGT。膀胱癌细胞基因中用一个T替换了正常基因中的那个G。碱基序列中的这个细微变化——称作点突变——足以改变整条基因的含义。这就好比“dear”（亲爱的）一词被意外误印为“dead”（致命的，死亡的），书中的一整个章节将完全改变意义。

现在，可以将导致膀胱癌的各种事件按先后顺序加以排列了。一个有30年烟龄的老人患了肿瘤，时年55岁。与其他所有烟民一样，他的两肺中充满了强力诱变致癌物，有一些被肝脏中和了，还有一些经由肾脏进入尿液。尿液里的部分强力致癌物袭击膀胱内壁细胞，而后进入细胞并随机攻击细胞DNA。在某个细胞内部，由于一个碱基从G变成了T，一个ras原癌基因受到损害。发生碱基替换的ras基因现在变成了一个活性癌基因，开始驱使这个细胞生长。经过几年也许几十年的时光，这个细胞的后裔都将携有突变的ras癌基因，成长为致命的肿瘤块。

不久，其他人类肿瘤癌基因的突变机制也大白于天下。每个癌基因都经历过自己的突变历程。ras癌基因的点突变是其中最最微妙的变化。有些人类肿瘤中，川yc癌基因或者它的近亲N-mpc，有好多份副本，有时甚至在一个细胞中就达10份或20份之多，而正常细胞中只有2份。作为“基因扩增”的结果之一，与基因副本的增加相适应，肿瘤细胞也受到了生长刺激信号源源不断的冲击。

在某些免疫系统淋巴细胞肿瘤如著名的伯基特淋巴瘤”中，myC原癌基因的突变独树一帜。染色体经过断裂、重组，原先不相连的DNA片段融合在一起。带来的一个后果就是，坐落在染色体某处的正常myC基因和制造抗体分子的基因融合了。这一非自然组合改变了myC基因，迫使它在抗体基因的操纵下运作。一度有条不紊的mw基因信息读取工作，现在被不停地高速驱动着，使myC基因变成一个强力癌基因。

一言以蔽之：每个原癌基因都是遵照自己独特的突变机制变成癌基因的。尽管引发突变的因素或力量仍然面目模糊，但是在不久的将来，人们一定能够搞清楚一切。除开原因，结果此刻也已经明了了。细胞获取激活了的癌基因后，由于癌基因发出强力生长刺激信号，细胞的正常生长就会逸出常轨。癌症之谜的主要内容正趋向明朗化。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第五章 章回体小说：肿瘤的多步发育

肿瘤起源的故事看似非常简单。一个化学诱变因子侵入细胞，袭击某个关键的原癌基因，把它变成一个癌基因。细胞响应癌基因的指示，开始了肆无忌惮的扩张之旅。最初发生突变的那个细胞的所有后裔都拥有了癌基因的副本，在癌基因的驱动下开始不眠不休的生长、裂变进程。冬去春来，年复一年，终于，几十亿个细胞聚集在一起形成了致命的肿瘤。这种推测令那些意图把肿瘤演化的复杂过程简单化的人欢呼雀跃。它是说明分子生物学研究是如何揭开隐秘的真相的绝好例子——如此简单而符合逻辑，科学家们禁不住要赞叹“棒极了”。

但是，在某些人看来，这种推测太简单。他们称之为“过分简单化”，意指持这一观点的人有意漠视许多有关癌症形成的已知知识。在这些怀疑主义者看来，1982年，在我、马里诺·巴瓦西德以及米凯尔·维格勒三人各自实验室中发现的膀胱癌点突变，只是一个仓促的结论，不足以服人。

怀疑主义者引用了大量的证据来说明癌症的形成是循序渐进的复杂过程，将一个完全正常的细胞变成一个高度恶化的癌细胞，并非一激而就。此刻，一派把癌症的形成描述成正常细胞一举变成癌细胞的简单过程，另一派则认为癌症是一连串事件的结果。20世纪80年代余下的日子里，这两派人马各执一词，莫衷一是。

流行病学家对不同人群、不同年龄段癌症的发病率作了调查，得出的结果成为癌症多步形成理论最有说服力的证据。70岁组人群结肠癌的发病率千倍于10岁组。其他大多数成年人癌症的发病率也随年龄增长急聚上升。

顷刻之间，演绎癌症一减而就的独幕剧，其可信度大大降低了。如果说癌症仅仅由一个单一事件引起，那么，在人的一生中，该事件发生的概率将大体相等。人生第10个年头上的某天 and 古稀之年的某天发生癌症的概率相等。依据这种等风险数学方法，我们可以清楚地预计：作为年龄的变量，在他或她的一生中的某一时刻，个人患上癌症的风险将是一条上升的直线。20岁的人累积的风险2倍于10岁的小孩，70岁的人风险则高达7倍。

上述直线同流行病学家报道的随年龄而急速上升的曲线没有丝毫相似之处。生命早期，癌症风险的线条几近水平。可是，随被调查人群年龄的增长，肿瘤发病率的线条急通向上，呈现出空前陡峭的斜线。

这般急聚上升的曲线描述着相当复杂的进程。它显示，大量的前因次第发生，才有后果即诊断明确的肿瘤显现。大多数癌症的形成似乎需要四到六个这种前因事件。单个事件发生的概率本身已很低，似乎需要很多年时间。只有当过程中的所有步骤都已经完成，才会累积成医学上可察知的癌变。

所有这些事件（姑且不论是何种事件）在短期内，统统发生在一个年轻人身上的概率是微乎其微的。这就说明了为什么大多数癌症实际上不会发生在儿童身上。但是随着人体的衰老，此概率迅速上升，一切必要事件——随机事件——将会汇合在人体内部的某个细胞中。此时，生成癌症的所有要件都已经具备了。

癌症发育的迁延进程有助于解释很多有关成年人癌症的鲜明的观察结果。其中最为著名的例子是有关肺癌的。20世纪初期，该病在妇女中几乎未见发现，直到本世纪中叶，女性发病仍属罕见。二战以后，大批美国妇

女开始抽烟，其中有许多人是大战期间在工厂做工时养成这一嗜好的。四分之一世纪后，这些女性大量死于肺癌。肺部肿瘤的形成从头至尾需要几十年的时间。

那些在二战及此后10年中曾在海军造船所短期工作的人的遭际，更令人震惊。军舰的舰身用石棉作为隔离成分，他们中的许多人大量接触石棉。这些人大多数又是吞云吐雾的痛君子。20年、30年乃至40年后，他们开始死于一种袭击两肺外壁的罕见癌症——间皮瘤。这种癌症几乎无一例外地和石棉接触直接相关。作为肺癌和吸烟相关性的病例，本例中初始接触和出现危及性命的肿瘤之间，相隔几十年时光。

流行病学家的这些观察结果令“癌症形成多步迁延说”很有说服力。这一观点之所以吸引人，因为它意味着正常人体为阻止癌症的发育设置了许多障碍。只有当这些路障一个接一个地被逾越，肿瘤才会露出狰狞面目。

可是，1982年的发现说明，诸如ras癌基因点突变这样的单个重大事件就能造就一个高度癌变的细胞，直接扩张形成一个发育完善的肿瘤。癌症形成多步说与之很难调和。那些赞同癌症流行病学的人以“癌基因一蹴而就”幼稚天真、头脑简单为由不予采信。

因此，癌症形成的两大理论形成了，彼此有着尖锐的矛盾。癌症流行病学主张的学说同细胞和组织内部的分子研究相去甚远，癌基因突变一蹴而就说的信徒由此得到一点慰藉。正常细胞真的需要经历多个步骤才能变成癌细胞吗？又或者流行病学推崇的只是另一个干巴巴的数学抽象，跟真正的人类细胞生物学毫不相干？细胞游戏

研究基因和细胞的学者对流行病学很有兴趣，但是认为它不足为凭。他们不是单单靠注入癌基因就成功地把正常细胞变成癌细胞了吗？通过一种化学诱变物，一个癌基因一挥而就。因此，单一的一个步骤无疑已足以造就一个恶性癌细胞。

然而，美玉有瑕。一些实验人员回首往事，重新检验那个实验——即通过基因移植注入癌基因，以一个简单事件把正常细胞变成癌细胞。结果发现，大多数研究人员在这些实验中似乎都忽视了一个细节问题。这个细节关乎细胞——此处指小鼠结缔组织细胞——即在用以在人类DNA中寻找癌基因的基因移植实验中，被用来接受基因的那个细胞。这些小鼠细胞无疑能够一步转型为肿瘤细胞，但是在基因移植实验开始的刹那，这些细胞果真正常吗？抑或它们已经开始了部分癌变之旅？

事实上，这一疑问确有独到之处。用于基因移植实验的小鼠细胞有点非比寻常。这些细胞在此之前很多年，就已经被采出小鼠胚胎，被调理成适应生长在实验室的培养皿中。这种调整使它们能够无限繁殖。当小鼠细胞充斥在培养皿底部时，研究人员就把一些细胞移往另一个空的培养皿中，使之重新开始生长周期，这个过

程可以无限重复、周而复始。在把人类膀胱癌基因注入细胞之前，这些用来在肿瘤DNA中甄别癌基因的细胞已经从一个培养皿到另一个培养皿延递了10年以上。

细胞生物学家称那些能够在实验室中无限繁殖的细胞为“不死化的”。此言意指细胞不死并非常态。大多数完全正常的细胞，被从小鼠胚胎中采出放置在培养皿中后，它们裂变的回合是有限的，此后即会停止生长。培养皿中的小鼠细胞群通常在分裂了30或40代以后停止繁殖，这样的细胞群因此是“必死的”。

极为偶然的情况下，一个必死的细胞群会萌生出拥有无限生长能力的变体细胞亚群。这些细胞成为不死的。奇怪的是，实际上各种癌细胞似乎也是不死的。当从肿瘤中抽取癌细胞并放置在培养皿中后，癌细胞能无限分裂。这个观察结果说明，细胞不死在肿瘤发育中是常规现象，也许更是该过程中一个必不可少的部分。

这就在那些重新检验基因移植实验的科学家中间敲响了警钟。他们的结论是：那些被设计来衡量癌基因诱发癌症能力的初始实验，从一开始就存在着缺陷，因为他们是用已经不死化了的小鼠细胞操作的。这些小鼠细胞在接受癌基因之前很久，已经经历了明显的癌前改变。也许它们本来已经身处峭壁悬崖的边缘，而癌基因的注入只是推了它们一把，让它们坠入癌变深渊，万劫不复。

1983年，这一观点经受了严峻考验。癌基因被注入了真正正常的细胞——几天前还生长在大鼠胚胎之中的大鼠细胞。这些细胞没有在培养皿培养过程中长期滞留非正常发展的机会。它们是尽可能接近正常的，当然，它们是必死的。

怀疑被证实了。单单注入癌基因，即便是强有力的ras膀胱癌基因也不能使完全正常的细胞变成癌细胞。换言之，和不死细胞不同，必死细胞对于注入的癌基因反应冷淡。在能够被癌基因推下悬崖之前，它们需要有某些特殊际遇。在癌变之前得给它们装上火药，也许是使它们不死化。此后，它们才能响应癌基因，变成癌细胞。

这一结论意味着，在将一个完全正常的细胞转变为一个如假包换的癌细胞，至少需要经过两个不同变化：正常细胞变成不死细胞和不死细胞变成癌细胞。因此癌症是细胞经历至少两次、也许更多次转变的一个系列化进程。

此后，人们才发现这些步骤中的第一步——不死化——可以模拟，或者至少可以由某些它种癌基因如my或E1A促成。这一相关性导出另一个主意：也许把两种不同癌基因注入一个正常细胞，能够完成将它变成癌细胞的全部变化。两者在制造癌细胞所需的两大变化中也许能各展所长。

因此，我和厄尔·鲁莱（Earl Ruley）各自实验室的研究人员动手把成对的癌基因同时注入大鼠胚胎细胞。到这时候，他们才观察到大鼠胚胎细胞的癌变。当把两个分别带有mp c 癌基因和ras癌基因的DNA无性繁殖系同时注入完全正常的大鼠胚胎细胞后，这些细胞以变成癌细胞作出了回应！而单独应用这两种癌基因中的任何一种都不能产生这个结果。

对癌细胞起源的思考，现在可以归结到某些癌基因的特性上来。则由c和ras癌基因，彼此都是孤掌难鸣，可是它们能同恶相济创造癌症。这种联合意味着每一种癌基因在改变细胞时都是特立独行的。

癌症多步起源说现在变得言之凿凿了。也许，造就一个癌细胞的每一步都是一次罕见的突变，它影响着细胞基因组中这个或那个原癌基因。只有当累积了两个或更多的这种突变时，细胞生长才会完全失控。

不久，在其他癌基因对中，也发现了周yc和规的合作模式。这些成果给人的总体印象是两次基因突变已足以产生大多数种类的癌细胞。但是，这个数字还是一个误解，一个将事情简单化的空想。根据20世纪80年代的科研成果，已知人类的肿瘤细胞携带着远多于两个、也许多达六个突变基因。对肿瘤细胞基因组进行仔细的分析，得出了这个数字，它和流行病学家自上年纪人群癌症发病率的陡峭曲线中推出的步骤数，似乎更为贴近。

现在，癌症形成的理论可以重新表述为：导致人类肿瘤的稀有事件序列，由一系列的突变组成，它们渐进改变一个细胞的遗传面貌，将它一步步地推向失控生长。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第六章 火上浇油：非诱变因素的致癌物

人类肿瘤的发育取决于一系列的基因突变，这个观点之所以让人至为满意，因为它是对一个在科学殿堂内回响了100多年的主旋律的共鸣。肿瘤发育和物种进化表现出惊人的相似。19世纪中叶，查尔斯·达尔文(Charfes Dar win)描述的进化是物竞天择、适者生存。在20世纪20年代及20世纪30年代发现基因突变后，达尔文的自然选择说得到了完善和发展。现在科学家们认识到，正是随机发生的突变造成生物体种群的成员在遗传上多种多样，自然选择则在其中挑选出那些恰好拥有最合适的基因群的生物体，对其生存和繁衍关爱有加。

在人类组织内部，似乎也凸显出这么一个类似的进程。此刻，竞争的生物形式是个体细胞。某个细胞碰巧发生了一次突变，它的某个生长控制基因起了变化，也许使它比遗传上正常的邻居有更多的生长优势。它会生孽出大群后代，在组织内累积到不适当的数目。然后，这些后代细胞中的某一个又一次经历突变，产生出一个拥有更大生长潜力的细胞，使得该细胞形成一个生长更加疯狂的群体。这些细胞在排挤邻居时更得心应手，它们以邻为壑，在组织内部争夺有限的空间和养料。

生物体内部的进化和达尔文主义的自然进化有一个重要区别：由于细胞群体在进化过程中的持续演进损害了它们吸取养料的外部环境，最终将危及群体长期进化的可行性。总有那么一天，进化着的癌细胞群会杀死对它们自身的存在至关重要的宿主生物体。

可是我们描绘的这幅图像还是遗漏了一个关键因素。人类癌症形成过程中涉及的每一次突变，例如产生活性癌基因，都具有高度的或然性。一次突变袭击一个生长控制基因，将它变成一个对癌细胞的进化有益的变体，这种概率实在太小——在100万次细胞分裂中不到1次。而且，形成肿瘤需要的突变数似乎很多——6个甚至更多。

在每一个关键性突变之后，新突变的那个细胞的后代必须繁殖到百万数之巨甚至更多，然后下一次百万分之一的突变机会才有可能降临到这些后代细胞之一的头上。细胞群的这一段繁殖过程也许要历时几年到10年，这就说明了为什么在肿瘤形成过程中各步骤之间存在很长的间歇。

这些步骤之间存在的明显的长期间歇意味着，在人类的平均寿命周期中，整个多步进程难以完成。然而，人类仍然大量罹患癌症。在西方，约有四分之一到五分之~的死因与癌变有某种相关性。

解决这一悖论的努力，引出一个有趣的推论：人们对于肿瘤进展的速率推算也许有误。更确切一点，也许存在某种情况，可以加速肿瘤形成中经历的一系列步骤的速率。

这个推测促使人们进一步探究突变的速率以及导致癌变的深层分子机制。一方面，很清楚，像X线和化学诱变物这些因素能够袭击DNA双螺旋结构，损害碱基，也许如前所述，通过替换一个碱基或者使一整段DNA完全缺失导致突变。

因为突变极少发生，所以致癌突变也很罕见。有效因子——化学和物理诱变剂——随机袭击细胞基因组。由于原癌基因这种关键的靶基因在基因组中仅占极小部分，诱变因子成功地找到这些关键靶基因的机会很少。万一它们邂逅相逢，则会对细胞产生巨大影响，但是在任一特定阶段，这个概率都是微乎其微的。

重要的是，即便没有接触诱变因子，细胞内部仍然以低而稳定的概率发生着突变。突变似乎是自发产生于所有生命体内部。事实上，物种的进化取决于它们DNA碱基序列缓慢、自发的改变。自从生命出现在我们这个星球上，这样的突变就在持续发生着并

且使物种产生遗传多样性和千姿百态的特征。而后自然选择对物种中遗传禀赋最好的成员特别看顾。化学诱变物质和辐射这样的因素只是起到加快突变发生的速率的作用，使得突变在一定时间窗口发生的可能性大大增加。

举个例子，一个人烟抽得很凶，如果强力致癌物使他或她的每个细胞都遭到了灭顶之灾，那么，基因突变所需的时间就会从通常的10年暴减为1年。同样，在非烟民身上要几百年时间才能完成的肺癌或膀胱癌的发育过程，在这个痛君子身上只需短短几十年。

但是在研究人员确认导致癌变的真正因素之后，上述观点显然有进一步完善的必要。有些化学物加速癌症的形成，但是它们似乎并没有攻击DNA。换言之，它们是蹩脚的诱变剂。例如，众所周知，酒精、石棉纤维和雌激素会增加某类癌症的发病风险，有时甚至是显著增加，然而它们似乎无一可以损害DNA。像这样的非诱变因子是怎样加速癌症形成的呢？

重新检查活体细胞内部DNA的复制，可以得出答案。1953年沃森和克里克第一次揭开DNA双螺旋结构的面纱时，这个结构似乎完美健全、固若金汤，足以抗拒活体细胞内部可能出现的绝大多数破坏性影响。例如，双螺旋的碱基对排在内侧，不易直接遭到化学诱变剂的攻击。此外，相邻碱基之间的连接能够抗拒细胞内不断产生的碱离子的分离作用。

可是，尽管双螺旋本身对于化学攻击有一定耐受力，但在保持细胞的遗传统一性方面，存在着薄弱环节。薄弱性源起于细胞每次生长、分裂都要复制细胞基因组。基因组复制成两份，使得亲代细胞可以把自己携带的基因组原封不动地赋予子代细胞。

DNA复制过程存在缺陷。细胞在分裂前偶尔会复制错DNA的某个序列。结果，它的一个子细胞获得的将是一个有轻微错误的基因组，实即一个突变的基因组。即便是功能最完善的细胞，在每一次DNA复制时，100万（或1000万）个碱基中偶尔也会复制错一个。因此，细胞的生长和分裂使突变有机可乘。

这一瑕疵为癌症加速形成提示了另一条道路。促进细胞生长的因子之所以间接导致突变，就因为它们迫使细胞复制自己的DNA。DNA复制得越多，意味着有越多的无心之失，也就是更多的突变。

有鉴于此，我们开始推测某些致癌因子即便缺乏直接破坏DNA的能力，又是怎样发挥致癌作用的。最常以酒精为例。酒精本身似乎不具备诱变能力。尽管如此，当酒精和烟草联手时酒精仍是一种强力致癌物。已知，反复接触高浓度的酒精会杀灭大多数口腔和咽喉内壁细胞。组织内部毗邻这些已故细胞的幸存者得到指令，进行生长和分裂来填补空缺。生长和分裂的周而复始，使这些细胞的DNA产生突变。这就说明了为什么包括几十种诱变因子的香烟和促进细胞繁殖的酒精，是一对死亡拍档。烟酒朋比为好之时，口腔癌和咽喉癌的发病率上升了30倍。

肝癌在亚洲人的死因中名列前茅，对该病的研究揭示出一个类似机制。流行病学研究显示，肝癌发病和乙型肝炎病毒（HBV）的慢性、甚至终身感染密切相关。在台湾一项针对公务员的调查中发现，那些存在慢性HBV感染的人，肝癌发病率高过未感染的同事100倍。

和RSV不同，HBV的DNA中没有一个癌基因，而且，即便它对被感染的细胞有直接诱变作用，也是很小的。但是HBV的确在受感染者的肝脏内长期且大批杀灭肝细胞。HBV感染者能存活几十年，是因为肝脏细胞前仆后继，未受感染的幸存细胞生长、分裂，不停地替代死去的肝细胞。未感染HBV的人，他（她）的肝细胞极少分裂，恰和患者肝细胞的持久繁殖形成鲜明对照。这又是一个致癌因子仅仅通过促使细胞不停分裂加速癌症

发生的例子。

雌激素是全天然激素，是人体自有的，可是它对乳房和卵巢有致癌作用。就乳房而言，在经期和孕期，雌激素促使乳腺管内壁细胞增殖。乳腺上皮细胞每个月都要繁殖而后死亡，这个周期周而复始，见诸于大多数从月经初潮直至绝经期的妇女——年龄常在12岁至50岁之间。

许多研究者追溯乳腺癌的根源，归咎到上皮细胞在雌激素驱动下的阶段性反复增殖。现代社会中，这种疾病的发病率上升似乎和月经周期数显著增多相关。由于营养大大改善了，20世纪末的女孩子们比起她们的曾祖母来，月经初潮要提前四五年。此外，西方社会的生育实践改变了。本来怀孕和哺乳都会抑制月经周期，现在这两种经历不仅延迟出现，而且它们在成年生活中只占几年的时间。而在一个世纪前，女性一生中有30年的时间处在怀孕和哺乳中。后果之一，一个18岁的现代女孩，其乳腺细胞在雌激素驱动下的增殖回合相当于她曾祖母的乳腺组织在一生中经历的增殖次数。促进细胞生长的因素再次对肿瘤的形成起了重要作用。在这些影响之外，早育、早哺乳能够降低一生中乳腺癌的发病风险，这种保护作用的具体机理尚待阐明。

因此，埃姆斯首先提出的这个观点要比科学家们想象的更为深奥。诱变因子的确有致癌作用，但是其他因素通过促进细胞增殖也有致癌作用。与诱变因子联手，这些被称作“启动子”的促进生长因子，能够加快多种癌症的发育进程。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第七章 刹车势：发现肿瘤抑制基因

1982年，基因点突变的发现，对分子生物学家有着极大的吸引力。他们的一贯目标是将复杂的肿瘤生物学机制变成简单的基本机制。对癌症的发育，正常细胞基因组的一次突变足矣。他们喜欢这样的观点。但是，在同一年，随着伙伴癌基因的发现，形成肿瘤所必须的突变数目攀升至两个。但即使是这个数字，对分子生物学家仍有魅力。两个突变基因代表的复杂度还是容易处理的。然而这个数字仍然遭到非难。到20世纪80年代中期，大多数肿瘤在其发育过程中必须累积的突变数目远不止两个，这一点愈来愈明显。来自流行病学的资料提示癌症形成至少需要六个步骤；很多科学家猜测，其中每一个步骤，代表细胞在走向癌变深渊途中，造就了一个新的突变基因。

这种认识促使人们搜寻预计存在于人类癌细胞基因组中多个突变癌基因。进行搜捕行动的研究人员得到的

是意外和深深的失望。他们找不到共存于一个肿瘤细胞基因组中的突变癌基因群体。有些肿瘤拥有CC癌基因，另一些是my c或NyC或erb，B2但同时具备即使是两个癌基因的，也极为罕见。癌症的发育是连续激活一组癌基因的想法不攻自破。一定有什么地方大错特错了。

摆脱窘境有两条路可走。要么和大量间接证据相反，也许肿瘤的确并不拥有多个突变基因。要不然就是癌细胞真的拥有六个甚至更多的突变基因，但大部分和癌基因没有瓜葛。假定存在的这些基因在人类肿瘤的形成中也许发挥着同样举足轻重的作用。诚如是，基因研究者就是在缘木求鱼了。他们一叶障目，不见泰山，把癌基因当做了致癌基因的全部，犯了方向性错误。

到20世纪80年代中期，终于在人类肿瘤DNA中找到了和癌基因迥异的突变基因。新来者被称作“肿瘤抑制基因”。这项发现填补了人类肿瘤形成之谜中的一大漏洞。这种新基因类型的发现，所进行的实验与病毒研究、基因克隆、基因移植（1975年以后的10年中，这类实验使人们对癌基因的兴趣陡增）相去甚远。

研究者们采用的是一种叫做“细胞杂交”的奇特的实验程序。牛津大学的亨利·哈里斯（Henry Harris）是运用这种技术的高手，他们让细胞群生活在培养皿底部，并且使它们互相融合。哈里斯及其后来者通过这种融合——实即细胞间的交配——发现了有关癌细胞内部基因行为的真相，其中包括肿瘤抑制基因的发现。

在20世纪70年代中期开始细胞融合实验前很久，遗传学家已经在生物体之间进行了交配实验。如前所述，19世纪60年代奥地利修士格雷戈尔·孟德尔第一次进行了系统的遗传交配研究，他对不同品系的豌豆属植物做了杂交实验。他的工作在整整一代人中湮没无闻，直到1900年才重见天日。他发现的遗传定律奠定了现代遗传学的基础，引出生物信息是由不同的信息包传递的观点，这种信息包后来被称作基因。

遗传学在20世纪的突破性进展揭示，所有生物体，包括最简单的单细胞生物体如细菌和酵母菌都以基因作为传宗接代的模板。而且事实上，从细菌到人类，所有的生物体都演化成具有精细复杂的交配机制。各物种的根本动机是相同的，而且显而易见：交配使得物种成员的基因能够交换和融合。因为所有物种都是由遗传上多姿多彩的个体组成的种群，交配提供了检验新的基因组合的机会。新的基因组合有可能繁衍出比父母更适于生存的子代。反过来，这种不断增强的适应性又为进化开辟道路。

控制遗传特征不同的个体之间的交配，成为研究基因行为的强大工具——尤其可以搞清交配中一方的基因是如何和另一方的基因融合的。细菌和酵母菌能够互相交配，而哺乳动物的组织细胞则缺乏这种能力。哺乳动物细胞之间惟一自然的交配是精子和卵子的融合。这一事实妨碍了研究者观察不同类型细胞——比如一个人的骨细胞和另一个人的骨细胞或者同一个人的骨细胞与肌细胞——的交配结果。

哈里斯试图规避自然强加的束缚。首先，他迫使培养皿中的动物细胞彼此融合。这些细胞的融合尽管存在高度的人为性，但它们提供了使不同来源的细胞彼此交配的途径。在培养皿中，某些病毒颗粒能够使一个细胞与相邻的另一个细胞的外膜相互融合，哈里斯采用的融合技术正是倚重了这些病毒的本领。结果是两个母细胞

的细胞核共享一个细胞外膜。不久，两个细胞核也会融合，它们的基因融会在单一的细胞核之中。

在一定条件下，可能有几十个细胞同时卷入融合的漩涡，形成太过笨拙以至于不利生长和分裂的细胞巨无霜。但是在两个细胞之间进行的融合要有趣得多。细胞对的杂交后代可以生长、分裂，将来源于母细胞双方的基因子子孙孙地传递下去。

和绝大多数婚姻一样，只有当配偶双方存在很大差异时，两个细胞的交配才会有趣。人们对遗传学感兴趣，是因为人们总想预测后代的特征。究竟哪一方的基因更有影响力？

人类遗传学引来类似的问题：小约翰的眼睛会像父亲还是母亲？他会有父亲那样的红头发还是母亲的棕发？

结果常常难以逆料，说明双亲各自提供的基因正在展开争斗。就整个生物体而言，不论酵母菌还是人类，交配后代拥有两份作为特定形状模板的基因副本。这两份基因副本的信号也许有矛盾之处。约翰从父母身上也许继承了一个棕眼珠基因和一个蓝眼珠基因。问题是哪一个基因将最终决定他眼珠的颜色。

赢家常被称作显性基因，输家则是隐性基因。显性基因在影响细胞的新陈代谢方面常常更具权威。例如，眼珠颜色的显性基因可能有合成眼睛色素的能力，而隐性基因则无能为力。

基于上述考虑，哈里斯把人类和啮齿类动物的细胞以不同的组合进行融合实验，试图搞清它们的基因是如何融为一体的。最让人兴奋的是对正常细胞和癌细胞的包办婚姻。他将要把这些细胞混养在一个培养皿中，将它们按对融合，然后研究正常细胞和癌细胞的杂交后代有何表现。

细胞杂交的结果似乎一清二楚。癌症在生物体内属于显性因素，肿瘤细胞的生长无疑也要比正常细胞势头更猛。因此，如果将癌细胞和正常细胞融合，癌细胞生猛基因必定会呈现压倒性优势。照此推理，杂交细胞虽然拥有两套基因，但它的表现一定会类似亲代癌细胞。将这个杂交细胞注入小鼠或大鼠，应该能播下肿瘤的种子。

但是哈里斯的发现截然相反。正常细胞和癌细胞的杂种从无导致肿瘤的能力。盛极一时的预测犯了一个180°的大错误。正常细胞的生长基因居显性地位；致癌基因则是隐性的。

对哈里斯得出的怪诞结论只有一个合理解释，正常细胞似乎拥有调控正常细胞生长的基因。相反，肿瘤细胞在其癌变途中必定抛弃了这些基因，因而也就不受这些基因的正常化生长特性的影响。哈里斯安排在培养皿中的两个细胞洞房花烛之后，由正常细胞方提供的正常化基因，重新取得了对癌细胞的控制权，迫使细胞生长浪子回头，步入正途。

这种魔高一尺，道高一丈的思路还可以深入下去。正常细胞的基因似乎在使细胞放慢生长的脚步。事实

上，它们就好比刹车，使细胞能够抵御疯长的倾向。由于癌细胞丧失了这些基因，它们也就没有了刹车机制。一旦细胞杂交给癌细胞重新安装了刹车机制，它的疯长势头就被阻遏了。现在，终于可以给狂奔的烈马——癌细胞的无限生长趋势——套上笼头了。

上述研究结果和癌基因是显性的流行看法无一相合。而后者是研究人员对癌基因10年研究的结晶。将被突变激活的癌基因注入携带正常原癌基因的细胞时，无疑癌基因应占统治地位。它们奴役正常基因，迫使细胞失控生长。这就是说，原癌基因作为隐性基因副本，具有促进细胞按部就班、正常繁衍的功能；而突变癌基因是亢进的显性表达形式，是癌细胞不懈增殖的推动力。

因此，由于哈里斯的生长正常化基因有着与原癌基因及癌基因极为不同的功能，有必要赋予它一个新的名称。根据它在细胞融

· 48 · 合中的表现，它被称作肿瘤抑制基因。原癌基因亢进的显性形式和惰性、隐匿表达的肿瘤抑制基因似乎在癌症的形成中都有不俗表现。

尽管要通过基因克隆技术分离出肿瘤抑制基因还须花上好几年时间，但是铁证如山，一切试图弄清癌症遗传基础的研究人员，都不能无视肿瘤抑制基因的存在。

至此，癌症舞台上已经有两组基因演员登场亮相，每一组在控制细胞生长的机制中发挥着不同的作用。原癌基因宛如汽车的油门踏板，它的突变癌基因形式好比将油门一踩到底。相反，肿瘤抑制基因的功能就像到车，当正常细胞发育成癌细胞时，它们可能抛弃或者失活肿瘤抑制基因，导致刹车机制的缺陷。上述任一种机制似乎都可阐明细胞疯长的原理。

癌症的形成存在两种大相径庭的解释，应该有所取舍。会不会有些肿瘤细胞通过一种机制实现癌变生长，而其他细胞则采用另一种机制呢？抑或癌细胞内部同时运作着两种机制？也许，踩足油门和刹车故障协力促成了癌症的发育。

山重水复疑无路，答案不会那么快产生。但是，肿瘤抑制基因的发现确实开启了癌症研究的另一扇大门——癌症的遗传性。癌症常常有家族史，肿瘤抑制基因为许多家族性癌症的起源提供了一个理由。眼睛里的癌

哈里斯的研究显示，肿瘤抑制基因的丧失在某些癌症的发生发展中起着关键作用。一旦细胞摒弃了该基因的抑制作用，细胞的生长程序也就猛然启动了。刹车失灵了，汽车就如脱缰野马，难免失控。

细胞可以有很多方法失活或抛弃基因。几乎所有方法都是经由构成基因的DNA序列发生突变完成的。基因中间常有大段DNA碱基链缺失。偶尔，染色体中包含很多基因的某个区域会被抛弃。

但是，细胞去除一个基因的最简便、因而也是最常用的方法要微妙得多。在基因的碱基序列中只有一个碱基的变化——即点突变——最为常见。尽管微乎其微，但是如果这个改变发生在基因的某个关键序列上，会引发致命的后果。点突变可能在基因中插入某些不当的标点符号；由于这些标点通常标识着基因的结束，它们可

能导致提前中断基因阅读，引起该基因指引的蛋白质缩量合成。此外，基因的蛋白质产物在其氨基酸链中可能发生某种改变，导致该蛋白质功能失调。不管突变范围大小如何，结果是一样的：细胞将无法得到突变基因的服务。

事实上，丧失肿瘤抑制基因的过程要比上面所讲的更为复杂。几乎所有的人体细胞都拥有两份基因副本，它们分别来自父母双方的基因。就肿瘤抑制基因而言，两份基因副本给细胞提供了双保险。万一细胞意外失去了一个肿瘤抑制基因，另一份副本中的肿瘤抑制基因可以是绝好的替补队员。在减缓细胞生长方面，半个刹车垫几乎总是和一整个难分高下。

这种双保险体现了人体为防止癌症形成的一般做法。细胞不大会丢失一个肿瘤抑制基因，至于同时失去两个，更是非常不可能。特别是通过突变失活而丧失基因，在每代细胞中通常只有百万分之一的可能性。因此，每代细胞同时丢失两份基因副本的概率是百万分之一的平方。可是，由于复杂的遗传机制，实际风险要高一点——高于十亿分之一，下文将讨论这样一些机制。即便如此，细胞粗心大意地丢失两份重要的生长控制基因的概率还是很小很小的，这就为阻止细胞疯长垒起了一道高高的屏障。

连续两记猛击剔除肿瘤抑制基因的原动力，是多种肿瘤形成的关键。在研究一种罕见的眼睛肿瘤——视网膜神经胶质瘤时，我们第一次认识到这种动力。这种肿瘤只发生在六七岁以下的儿童中，而且发病率只有两万分之一。美国每年死于癌症的人超过50万，但是每年新发的视网膜神经胶质瘤病例只有200出头。这种罕见的肿瘤似乎源自胚胎视网膜细胞，这些细胞通常必定会长成光感受器——视杆细胞和视锥细胞，感知光线并将电信号通过视神经传递到大脑，以此对光作出反应。

该病可分成两类。散发性视网膜神经胶质瘤患儿并无曾患此病的近亲。而在家族性病例中，家族几代成员中常有不止一个人患有这种本来很罕见的恶疾。

1971年，德克萨斯的儿科医生艾尔弗雷德·克努森（Alfred Knudson）提出一个理论，将两类视网膜神经胶质瘤统一在一把遗传之伞下。他认为一个视网膜细胞必须经过两次基因突变才能发展为视网膜神经胶质瘤。散发型中，要么是在胚胎发育过程中，要么是在出生后不久，某个视网膜细胞相继发生两次突变，而后才开始失控生长。

克努森认为该病的家族型发生两次突变的情况大有讲究。在最终发育成婴儿的受精卵中已经出现了一次突变。这次突变也许是从患有同样疾病的父母一方继承而来，也许是在精子或卵子的形成过程中发生的，而后突变传递给发育着的胚胎的所有细胞。相应地，新生儿的所有细胞——最重要的是包括了视网膜细胞——获得了一份突变基因副本。此后，任何一个视网膜细胞只须再来一次突变就能满足诱发眼癌必须的双重突变条件。

回想一下袭击除性腺以外所有细胞基因组的体细胞突变。由于突变的发生纯属偶然，因而同一个视网膜细胞发生两次体细胞突变的可能性是极小的。实际上，在4000名儿童中只有1名患有散发性视网膜神经胶质瘤；

而且患儿视网膜肿瘤的数目总是只有1个。

相反，家族性视网膜神经胶质瘤发病时，一次偶然的体细胞突变就足以引发肿瘤暴长。由于视网膜中靶细胞的数目庞大（超过1000万），而且单细胞突变的概率为百万分之一，因此继承了突变基因和相关的视网膜神经胶质瘤易患体质的儿童，双眼常常有多个肿瘤发生。这种情况下，每一个视网膜细胞事实上已经危如累卵，一次体细胞突变就可令它踏上不归路。

到20世纪即年代中期，有关突变和受穷变影响的基因情况已趋明朗。两个靶基因是坐落在人体第13对染色体上的一个基因的两份副本，它们因为与视网膜神经胶质瘤的相关性而被称作Rb基因。克努森预计每次突变敲掉其中的一份Rb基因副本。当只有一份基因副本失活时，该视网膜细胞仍可凭借幸免于难的另一份基因继续完全正常地生长。然而如果丧失了两份Rb基因，控制细胞繁殖的机制就会被破坏殆尽——细胞失去了它的刹车。

哈里斯细胞融合实验预言的肿瘤抑制基因的所有特征，在Rb基因身上均有体现。正常细胞基因组中有Rb基因存在，肿瘤细胞基因组中的Rb基因则或缺失或功能性失活。但是现在，在哈里斯早期研究成果的基础上产生了新的见解。首先，肿瘤抑制基因功能的丧失分成两步，即两份基因副本次第消失。其次，通过精子或卵子，肿瘤抑制基因的缺陷形式能够由父或母传递给子女，导致对肿瘤的先天易患性。

在我和撒迪厄斯·德里雅（Thaddeus Dryia）各自实验室的共同努力下，通过基因克隆分离了构成Rb基因的DNA序列。克隆使我们能充分估计Rb基因在人类癌症的起源中扮演的角色。乍看之下，Rb基因的作用仅限于引起这种罕见的儿童视网膜肿瘤。可是实际上，所有这类肿瘤中的Rb基因似乎都发生了突变。此外，已知幼年曾患家族性视网膜神经胶质瘤的儿童在青春期罹患骨癌（骨肉瘤）的风险会有上升；此类肿瘤亦可见Rb基因功能丧失。

20世纪80年代末，利用最新克隆的Rb基因揭示，三分之一以上的膀胱癌和一小部分（约10%）的乳腺癌中亦有Rb基因丧失，两种都是经由靶器官中的体细胞突变造成的。小细胞肺癌（small-cell lung carcinomas）是烟民最常见的死因之一，对它进行遗传分析的结果令人大吃一惊。所有此类肿瘤，在其形成过程中，几乎都相继抛弃了两份Rb基因副本。

我们开始认识到，相对我们最初的设想，即Rb基因仅与一种罕见的儿童肿瘤有关，Rb基因事实上在癌症的起源中扮演着远为广泛的角色。长长一串与Rb相关的癌症类别导致了一个主要疑问：是什么共同的性状把全身上下这许多不同患病器官的细胞联系在一起？身体内所有细胞的Rb基因都起着抑制生长的作用，为什么这些特定组织在丧失Rb基因后特别容易癌变呢？谜底也许要再过很多年才能揭晓。丧失多样性现在我们已经知道了一打以上的肿瘤抑制基因，Rb基因只不过是名单上排名靠前的一个。找出这些基因并非易事。只有当它们缺失时，才能凸显出它们的存在。怎样才能找到这些行踪诡秘在幕后影响细胞的基因呢？其中，有部分基因与视网膜神经胶质瘤这样的家族性癌症相关；同Rb基因一样，它们突变后的缺陷形式能够通过生殖细胞路径传递。其

他肿瘤抑制基因则与先天癌症易患性并无关联。体细胞突变就地袭击这个或那个靶器官，然后次第消灭基因的两份副本，使肿瘤抑制基因销声匿迹。巧施一计，我们可以追踪到其中的许多基因。计谋得逞，端赖于肿瘤发育过程中肿瘤抑制基因两份副本丧失的具体遗传机制。最直接的途径是，每代细胞中丧失一份基因副本的频率都是百万分之一。然后，同一细胞或者它的一个直系后代又发生一次百万分之一机会的突变，击垮了另一份幸存的基因副本。失去两份基因之后，细胞启动失控生长。如前所述，同一细胞（或一小群细胞）经历两次突变的概率是由每次突变发生的概率决定的，每代细胞概率约为万亿分之一（百万分之一的平方）。概率这般微小，说明在人类正常的寿命周期中，发生这种事件是极为罕见的。在消除第二份肿瘤抑制基因时，肿瘤细胞通常走了一条捷径。由于人类染色体对中的两个伙伴（例如第13对染色体中，每一个都有一份Rb基因副本）总是肩并肩站在平行队列之中，彼此打量、比较各自的DNA序列，然后交换遗传信息。一个常见后果是，一个染色体中的某个基因序列替代了对方的对应序列。在信息移之前，一对染色体各自的基因可能有着两种不同形式；信息转移后，一种形式丧失了，代之以原本存在于另一个染色体中的基因的第二份副本。结果导致细胞内有两份一模一样的基因副本，而它们原来应该是各具特色的。

细胞内部遗传多样性的丧失常被称作“丧失杂合性”。基因的两份副本以同一面目示人——它们同化了。1000次细胞分裂中就有1次会发生这个或那个基因同化的情况。因此，通过这种方法，肿瘤抑制基因完好无损的另一份副本仍有可能轻易丢失。亦即完好的基因副本被抛弃，代之以已经突变的、有缺陷的基因的备用副本。基因同化的概率是百万分之一（基因第一份副本失活的概率）乘以千分之一（复制失活基因、丢弃活性基因），得出每代细胞十亿分之一的概率。

癌前肿瘤细胞在癌变过程中，常用此计消除抑制其生长的肿瘤抑制基因的两份副本。它们首先经过突变，失活肿瘤抑制基因的一份副本；然后通过丧失杂合性的同化过程，消灭第二份副本。尤为重要的是，导致同化的染色体信息交换并不局限于肿瘤抑制基因的范围，而是常常涉及染色体上该基因周围的大片区域。一个染色体上，处在肿瘤抑制基因左右两侧的几百个基因也发生了同化现象。

当然，相邻基因副本的同化与发育着的肿瘤细胞的生长无关。它们只不过是无辜受株连的旁观者。肿瘤细胞使用同化计谋要对付的大敌只是肿瘤抑制基因。

相邻基因的命运为那些试图定位、分离新的肿瘤抑制基因的遗传学家提供了突破口。因为它们丧失了杂合性，所以人们能对散布在肿瘤细胞染色体中的一大堆随机选择的基因进行分析。那些在正常细胞DNA中呈现出两种不同形式，而在他身上的癌细胞中以相同形式出现的基因，正是遗传学家们搜寻的目标。不论何种基因，只要丧失多样性，就意味着它在染色体中靠近某个肿瘤抑制基因，而后者正是肿瘤细胞发育过程中同化的真正目标。

按照这种逻辑，遗传学家在肿瘤细胞基因组中进行了几百次搜索，寻找在肿瘤发育中被反复同化的染色体

区域。他们疑心这些区域就是肿瘤抑制基因的藏身之处。这些区域一旦被定位，遗传学家就可以运用基因克隆技术找到并分离出嫌疑分子。

迄今为止，基因克隆者们发动的大搜捕已经网罗到了一打以上的肿瘤抑制基因。几乎所有的结肠癌在其发育过程中，A户〔基因附近的染色体区域都被同化了。神经纤维瘤的诞生过程中，NF－I基因临近区域丧失了多样性。某些儿童肾癌中WT－I附近的染色体区域可见同样命运，而成年人患此病症时则有VHL区域同化。多种肿瘤发育中可见p16基因丧失杂合性。

这份花名册给人的印象是人类基因组拥有很多的肿瘤抑制基因。预计有三四打之多，但这个数字太不精确了。先前的遗传发现导致克隆Rb基因，这次发现了这么多基因也引来一个至今未能揭开的谜团：尽管这些基因中绝大多数可以存在于全身上下很多种细胞中，但是大多数基因在丧失时仅会对某些特定组织的生长产生强烈影响，其他组织毫发无损。

但是相对以特定组织为目标的模式而言，某些基因仍然特立独行。p53肿瘤抑制基因在许许多多的癌症中都有不俗表现，多达60%的人类癌症中出现p53的突变形式。p53基因的突变形式还能由父（母）传给子女，后者因而终身具有对癌症和肉瘤的广泛易患性。

寻找新的肿瘤抑制基因仍然是费劲的。每一个基因的发现都需要很多人花费很多年的心血。毕竟，发现某类肿瘤细胞的染色体中有丧失杂合性现象的存在，对于分子狩猎队仅仅意味着一个起点，还要梳理几百万个DNA碱基才能找出一个目标肿瘤抑制基因。

由于人类基因组工程在人类基因的分类和定位方面不断取得进展，新的肿瘤抑制基因的发现过程得以大大简化了。原来找出一个基因要花几年时间，在不久的将来就能压缩到几个月，癌症遗传之谜的许多空白也将得到填补。掌握了这些基因，我们就能围绕肿瘤在癌变道路上累积的突变癌基因和肿瘤抑制基因，写出许多肿瘤的详实的发展史。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第八章 结肠：癌症发育的一个研究对象

人类的肠道是拿生癌症的沃土。但是在人类发展史上并非历来如此，或者说至少结肠癌直到最近还不不是一个常见的死因。现代社会有两件事情发生了变化。现在人类的寿命比从前延长了很多。到20世纪中叶，有许多

人已经能活到70岁或80岁这个结肠癌的高发年龄段。一个世纪前，很少有人如此长寿，活到结肠癌的发病年龄。我们的食谱也从以谷物、蔬菜为主，变成越来越倚重肉类和大量脂肪。从流行病学的调查结果，可以清楚地看出膳食结构对人类的影响：非洲某些地区的居民几乎只进食蔬菜和谷物，他们中结肠癌的发病率只有西方的十分之一。

到本世纪中，由于寿命不断延长以及膳食结构的改变这两种因素，美国结肠癌的发病率急道上升。一些研究者试图搞清某一特定人类肿瘤的发育史，对于他们来说，结肠是一个极其引人入胜的好地方。在美国，其他许多器官肿瘤的发病率每年只有几百或几千例。而结肠癌的病例却非常丰富——每年的新增病例超过10万人。

结肠还有一个独到之处，与其他多数好发癌症的内部脏器不同，结肠易于了解。通过结肠镜——一种由直肠插入的有弹性的光学导管——可以获得结肠腔内壁细胞的直观视图。到20世纪80年代末，经过对正常及癌变的结肠进行了几百万例调查后，人们积累了大量有关这部分复杂组织如何病变的数据。

构成正常结肠上皮的细胞——即大肠壁的细胞层——更替通常很快。上皮细胞形成、成熟、然后脱落在结肠腔内，这一典型过程从头到尾只有两三天时间。如此迅速的更替意味着这些细胞只有短暂的有效寿命，这兴许是因为它们易受肠容物——消化物及结肠内的大量细菌——的侵害。实际上，肠道内壁不断地从火线上撤下短期工作的细胞，换上新队员。这样可以避免有缺陷的受损细胞积累过多，其中包括了生长控制基因已经发生突变的细胞。

尽管肠壁在不停地更替，但作为一个整体，它的组织结构通常仍然保持在非常稳定和良好的状态。结肠镜中观察到的肠壁，其整体结构在其主人有生之年都受到精心呵护。但是某些人的肠壁结构发生崩溃，出现了异常的组织。这些畸变组织，有些是外观正常的细胞过多（增生），有些是已经具备部分癌细胞特征（非全部）的细胞簇（异常发育），还有叫做腺瘤和息肉的异常发育的凸于结肠壁的细胞团。

变化的极致是明显的癌变生长（瘤形成）。与所有上皮组织癌变一样，它们也被认定属于癌症的范畴，但它们的表现形式有差异。有一些相对稳定，就地安营扎寨；而另外一些则会侵入肠壁的肌肉层，甚而派兵对临近器官进行殖民，肝脏是它们的新大陆。

这一系列渐进的病变顺序，不仅是排列复杂的描述性信息的一条捷径。它还包含着一个重要的生物学事实：结肠癌的发育经过一系列步骤，正常细胞和组织经过渐进的畸变，由完全正常始，以高度癌变终。

这个渐进变化序列，与我们先前描述的肿瘤是遗传事件长期多阶段发展的最终产物这样一个主题交相呼应。也许结肠壁的各种癌前生长，正是它在从完全正常到彻底癌变道路上的一个中途驿站。如果推断不错，那么恶性肿瘤只能起源于已经异常了的癌前生长，而不是直接发端于正常组织。

尽管这种见解很有魅力，但是，与许多癌症起源说一样，它也许只不过是一种简单化的考虑，只是试图凭借一个简单的根本机制来解释复杂现象。事实上，另一种观点也能解释结肠中那各种不同的赘生物类型，亦即

正常的结肠壁大踏步转变成各种赘生物，有些还不是太异常，有些则彻底癌变。也许正常细胞偶尔也会越过中间阶段，一步迈进为癌细胞。结肠镜观察未能说明正常组织和异组织彼此之间有何联系。

对这些赘生物的突变基因进行分析，给阐明这种关系带来了曙光。巴尔的摩约翰·霍普金斯医学院的贝尔特·沃金斯坦（Bert Vogelstein）在20世纪80年代后期着手此项工作。他对几种肠道赘生物进行了活检标本分析，寻找明显的遗传异常。他搜集的资料为肿瘤是从正常状态小步演变成恶性状态的观点提供了强有力的佐证；因为在癌变过程中，结肠细胞基因组中累积的突变基因数量不断上升。

沃金斯坦发现，在赘生物发展成恶性肿瘤过程中，第5、第17、第18对染色体常常丧失多样性（杂合性）。这一观察结果说明在这些染色体中有肿瘤抑制基因存在，每一个肿瘤抑制基因的丧失对结肠癌的发作都至为重要。

第5对染色体上的两份MC肿瘤抑制基因副本，在息肉尚属早期、轻微异常生长阶段时，已经在细胞中发生了突变。随着息肉不断增生，细胞DNA中又出现了另外一个突变基因——ras癌基因。息肉再进一步，丧失一种沃金斯坦称作DCC的肿瘤抑制基因之后，细胞就站在了悬崖边上。最终，结肠癌细胞在这三种基因突变形式之外，还拥有p53肿瘤抑制基因的变体。

这种观察结果证明，癌症的发育是一个多步的复杂进程。它强化了肿瘤发育采取达尔文式进程的观点，即突变体不断经受选择，循环往复，形成肿瘤。与此同时，有关正常组织一步演变为熟透了的肿瘤这种观点，其可信度则降到了最低点。

并非所有肿瘤都严格遵循这个突变顺序。其他一些尚待发现的基因和基因变体也会取代上述基因登场亮相。但这个注解并不会弱化主导思想。肿瘤的形成的确取决于一系列的突变，这些突变兵连祸结，造就了急速扩张的赘生物以至最终的癌症。

显然，突变序列中有肿瘤抑制基因，还包括至少一个癌基因。癌基因高度活化的同时，肿瘤抑制基因失活。再拿汽车来打个比方：癌细胞的生长得益于将油门一踩到底，同时刹车还失灵了。

现在有必要对前述癌基因的合作模式进行修正。前文曾讲到，癌基因单枪匹马无法把正常细胞变成肿瘤细胞，而癌基因的不同组合（如ras和myc）却能携手诱使细胞转变。它说明细胞在癌变路上必须积累几个突变的癌基因。事实上，很少有人类肿瘤拥有多个突变癌基因；而结肠癌的例子——一个激活的癌基因（如ras）加上几个肿瘤抑制基因（Apc，Dcc 和p53）的失活——要典型得多。因此，癌症起源于癌基因的激活和肿瘤抑制基因的失活。覆盖

同视网膜神经胶质瘤一样，结肠癌有家族史。在美国，1%的结肠癌病例起源于一种叫做家族性息肉病的遗传病。患病家族中，突变基因世代延递，家族成员的结肠中会长出多处息肉。息肉数以千计，覆盖了大肠壁。

这些息肉虽然是良性的，也不会转移，但是，很显然，它们当中的每一个都有发展成恶性肿瘤的可能性，尽管可能性不大。家族性息肉病的患者长有这么多的息肉，以至于某个息肉迟早总会变成危及生命的结肠癌。

息肉病易患性从父（母）到子女的遗传传递模式同视网膜神经胶质瘤很相似。某个突变肿瘤抑制基因的缺陷形式通过精子或卵子传递。承袭了该基因的孩子，注定会在某个特定的靶器官（此刻则是结肠）发生肿瘤。和视网膜神经胶质瘤一样，靶器官中的某个细胞，在某一时刻失去了肿瘤抑制基因剩下的完好无损的那个副本，开始了肆无忌惮的扩张。

这个遗传突变基因同我们已经照过面——它是却c。在上一章我们描述的散发性癌症中，基因一份副本的失活仅仅是结肠肿瘤多步发育史上的第一步。此后，细胞在癌变道路上，又抛弃了另一份A户C基因副本。

承袭了一份有缺陷的却c副本的个体，已经迈出了癌症多步进程的起始一步。在他们所有的结肠细胞中，拥有的都是一份突变基因的副本，由此，细胞能够直接进入下一步动作——消灭剩余一份完好的A户C基因。对这些人来说，生成息肉以及最终形成肿瘤的进程大大加快了。

因此家族性息肉病和家族性视网膜神经胶质瘤大大简化了我们对散发性和家族性癌症的研究。家族性癌症在受孕的一刻已经注定，而散发性癌症则更为普遍，它们起因于人类终生都可能发生的随机基因事件。我们先可以把这两类癌症统一起来，因为它们涉及的是同一套基因。生殖细胞（精子或卵子）中拥有它们的突变形式，就会使个体形成对癌症的先天易患体质；如果这些基因因为靶器官中细胞的随机事件发生突变，则会形成防不胜防的肿瘤，在大多数人类群体中，这种情况占到癌症发病总数的90%。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第九章 遗传文本的卫士：DNA修复及其故障

正如我们在上一章所述，结肠中两种生长控制基因——癌基因和肿瘤抑制基因——的缺陷导致肿瘤的发端及其后继发育。许多肿瘤的产生都是这两类基因在共同发挥着关键的作用；迄今为止，已知膀胱瘤、肺癌、脑瘤和乳腺癌都是如此。在下一个10年内，这一规律将扩展适用于差不多全身所有组织的肿瘤。无疑，不同类型的肿瘤细胞其产生突变的基因也是不同的。我们已经知道，导致形成乳腺癌和结肠癌的癌基因和肿瘤抑制基因存在很大不同。但各类癌症有着共同规律：人类癌细胞的恶性生长，缘起于癌基因的激活和肿瘤抑制基因的失活。

可是近来，人们发现其他基因亦在癌症形成过程中扮演重要角色。这些基因在其正常阶段，并非主管细胞繁殖。它们各自在细胞内的任务很不一样：它们或直接或间接地保证细胞DNA的统一性。如果它们未能恪尽职守，将导致细胞基因组中累积大量的突变基因，尤其包括前面所讲的生长控制基因。由于生长控制基因的突变率不断提高，癌症形成的总体进程亦在加快，导致个体有生之年肿瘤数目大量增加。

人类细胞DNA序列中存储的遗传文本总是易受破坏的。通过饮食或者吸烟，有许多化学致癌物进入人体，最终进入我们的细胞，然后大肆攻击细胞DNA分子。绝大多数饮食中的诱变因子属于食物中的天然成分，而非人为的污染。埃姆斯（Ames）记载了从煮过的咖啡到芹菜茎以及豆芽等几十种天然食品，它们都富含强力的天然诱变物质。

此外，如埃姆斯和其他人员所述，细胞每日正常能量代谢释放出几百万活性分子副产品。其中许多是氧化剂和“自由基”，自由基中包含着高活性的不成对电子。与外部诱变因素一样，这些内部的分子也能以化学方法改变细胞及DNA中的分子结构。DNA的信息内容再次受到篡改的威胁。

大多数活性分子都被细胞用来防御其进攻的勤快的保护分子群拦截和中和了。保护分子中有维生素C这样的天然抗氧化剂。在有害分子胡作非为、制造遗传混乱之前，细胞还产生大量的酶起到中和及解毒作用。

有些人体内的解毒酶维持在很高水平，而另外一些人体内产生的解毒酶要少得多。这种遗传差别，使我们得以搞清这些酶在保护细胞不受各种致癌物攻击方面的作用。例如，保护酶水平较低的个体是否要比那些水平较高的个人易患癌症呢？

事实上，的确发现了某些惊人的差别。同是烟民，那些NAT酶（N-乙酰胺转移酶）处于低水平的人，膀胱癌的发病率是NAT酶水平较高的人的两倍半。另一种解毒酶GSTMI（谷胱甘肽-S-转移酶MI）处于低水平，导致肺癌发病率增长了三倍。这些发现，使我们有朝一日可以根据吸烟者一生中香烟的消费量以及他们体内的解毒酶水平来估算他们的患病风险。

有些诱变物质成功地穿越了这些复合保护机制。逃过失活一劫后，这些诱变物质同细胞染色体中的DNA分子相互作用，使DNA分子受到破坏。每个人体细胞一天中要遭受好几千次这样的诱变物质进攻。然而尽管受到密集火力攻击，一天下来细胞DNA仍然相对完好。这里存在的矛盾需要作出解释。

对细胞复制自身DNA分子的机制仔细审查，也发现了类似的矛盾。细胞复制DNA是为了分裂作准备，这一过程容易发生错误。在DNA聚合酶——为DNA复制服务的酶——复制出一段DNA后，由于聚合酶的操作失误，此刻DNA新链中每1000个碱基就有1个是错误的。然而同以前一样，DNA中累积的突变体的实际比率仍是极低的。经由某种途径，细胞消除了绝大多数DNA中最初的复制错误。

实际数字非常低：到细胞完成全部DNA复制过程时，只有不到百万分之一的碱基复制错误。细胞内部有一套复制编辑机制，用它在DNA中查找复制错的碱基并将它们逐出双螺旋体。突变率如此之低，这充分证明了

该机制的威力。被放逐的碱基留下的空缺由新的能够恢复DNA 正确序列的碱基替代，抹去全部错误不留一丝痕迹。细胞内还有一套类似的机制， 专门负责查找并切除遭化学诱变剂攻击及篡改的DNA碱基。这些复原遗传文本的过程称作“DNA修复”。

因此细胞的遗传数据库坚不可摧、固若金汤只是海市蜃楼般的错觉。基因组的稳定好比一场战战兢兢的高空走钢丝表演，是高度警惕的修复机制和遗传混乱永无休止的持久战。

这种情况对肿瘤的形成产生了直接影响： 如果DNA修复的努力付诸东流，那么细胞DNA 中将累积大量被改动的碱基。这就是说突变的累积至少受到三方面因素的影响：外来的或内部诱变物对DNA的损害，DNA复制中的错误，弥补诱变物质或复制错误带来的破坏的DNA修复机制自身存在的缺陷。 由于突变是肿瘤的发动机，在某种程度上，以上三因素很可能都是肿瘤的起因。

我们现在知道，几种家族性癌症是由DNA修复的遗传缺陷引起的。DNA修复的细胞设施由大群蛋白质组成。其中，部分蛋白质专门负责识别受损的DNA片段，部分负责切除，还有一部分用能够复原正确序列的新碱基来替代被删除的错误碱基。如果规定蛋白质结构的某个基因存在缺陷，将高速推进癌症的形成。

有一种遗传性结肠癌是与之相关的著名病例，该病的发病率要比家族性息肉病高四到五倍。 在四种规定关键的DNA修复蛋白质的基因中，遗传性非息肉病结肠癌（HNPCC）患者继承的一种基因存在缺陷。在修复DNA复制错误的机制中，这四种蛋白质都是至关重要的。如上所述，通过以正确碱基替代复制错了的碱基，许多复制错误被迅即抹去。可是在HNPCC患者的细胞中，许多此类复制错误未被纠正，并且随细胞分裂作为突变原封不动地传给了子代细胞。结果，随着一次次的细胞生长和分裂，在HNPCC患者的细胞中，以令人心惊肉跳的速率累积着突变。

HNPCC患者全身上下的细胞无一不存在DNA修复缺陷。尽管缺陷无所不在，可是癌症高发部位明显集中在结肠和子宫内壁；而卵巢和膀胱等其他一些地方，发病率稍低。癌症为什么对这些器官情有独钟，原因不明。

发生在HNPCC患者身上的结肠肿瘤携带的突变癌基因和肿瘤抑制基因， 与散发性、 非家族性癌症患者的非常相似。主要区别在于各自基因突变的速率。HNPCC患者的结肠细胞中， 由于缺少有效的DNA修复机制，这些基因突变的速率和肿瘤发育的总体速率突飞猛进。

在各种DNA修复酶中， 有一些专司识别紫外线（UV）造成的损害。太阳或者褐肤灯产生的紫外线是一种短波辐射，它袭击DNA分子，使DNA链上的相邻碱基融合成怪异的双碱基复合体，给皮肤细胞造成明显损害。这些碱基复合体导致复制错误、累积突变，结果可能引起基底细胞或扁平细胞皮肤癌。这两种疾病倒容易治愈，但是突变累积也可能导致黑色素瘤这样的不治之症。

近年来皮肤癌的发病率与日俱增。 过去20年中，黑色素瘤的发病率也有年均4%左右的增幅。引起发病率增长的罪魁祸首无疑应是过去三四十年中甚嚣尘上的日光浴。褐肤房的使用肯定会火上浇油。那些有意无意中

反复经受大剂量紫外线照射的人，尽管它们的DNA修复机制任劳任怨，但是仍不能避免皮肤突变细胞的积累。

大约有10个基因专门负责修复紫外线造成的DNA损害，其中~个基因的遗传缺陷会引起一种罕见的疾病——着色性干皮病。患者的皮肤对日光极为敏感，好发皮肤癌。着色性干皮病患者的一生中，必须严格避免阳光的直接照射，长期屏蔽皮肤，以防发生癌变。

另一种DNA修复基因A7” M如果存在遗传缺陷，人体对电离辐射或X线会极端敏感。过敏性只是DNA修复中大量缺陷的表现之一，只是冰山一角；终其一生，患者体内都在以加速度累积着突变。

ATM基因缺陷可能有几种表现形式。个体如果承袭了两份有缺陷的A7” M基因副本，会患有共济失调—毛细血管扩张综合征。每5万人中就有1个人为这种DNA修复缺陷付出了高昂的代价。他们存在姿态不稳、血管扩张、免疫缺陷、未老先衰的情况，罹患癌症的风险更是上升了100倍。

近来有证据显示，在家族性乳腺癌和卵巢癌中包含两种基因——BRCA1和BRCA2，它们分管保持DNA统一性的其他一些蛋白质。在美国的乳腺癌患者中，有10%的人病因是其中一种基因的遗传缺陷。与其他遗传性DNA修复缺陷一样，为什么这两种突变基因特别偏爱某些特定的靶器官——乳房和卵巢呢？原因目前仍属未知。

我们还没有搞清DNA修复机制的全部的复杂原理。同样，我们也不清楚有缺陷的修复基因分布的范围和频度。有朝一日，当我们彻底弄清了这两个问题，才有望识别DNA修复缺陷在各种人类肿瘤中扮演的角色。

有一部分酶负责中和外来诱变剂，如吸烟导入人体的物质。这些酶的问题更加复杂。要搞清它们在防御化学物质的攻击、保卫基因组方面所起的作用，以及细胞内酶含量低下带来的后果，恐怕还需要10年的努力。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第十章 细胞中的信号蛋白质：生长控制设施

认识突变经验后，我们可以对癌症追根溯源，直到细胞的中枢控制分子即DNA中的可识别的变化。但是就某种角度而言，这些遗传发现索然无味，并不能告诉我们多少新东西。基因是纯粹的信息，只不过是精确的抽象概念。如果对基因只作孤立的分析，我们并不能了解多少细胞鲜活的生命内容。而且，构成基因的DNA碱基序列对揭示基因的运作几无用处。因此，即便我们知道在癌症的发育过程中这个或那个基因发生了突变，但我们对突变基因导致细胞异常生长的机制仍然一无所知。幸运的是，分子生物学为我们提供了有用的逻辑思路，

引领我们去理解基因的功能。基因指令周围的细胞制造特定的蛋白质，蛋白质再担负起基因的任务。蛋白质催化生化反应或者造就精密的物质结构。要理解基因的工作情况，必须深入了解基因蛋白质的功能。

按此逻辑，前述的每一个基因都编码确定某一特定蛋白质的构造。在控制基因的严密关注下，合成的癌基因蛋白质扬帆起航，开始在细胞内部引发种种变化。src基因制造出一种叫做PP60’ ”的蛋白质，ras基因的产品叫P21。一长串癌基因也有一大堆癌基因蛋白质相对应，后者有时被称为癌蛋白。当然，肿瘤抑制基因也能通过自己的特定蛋白质控制细胞的繁殖。要深入了解癌症，最终只能从细致分析不同蛋白质的运作着手。

在直面癌蛋白之前，必须将它们放在生物学背景之下。尤其必须知道癌蛋白的正常形式对于正常、健康细胞所起的作用。正常细胞的功能是我们研究癌分子畸变的基础。

某种意义上，癌蛋白的正常形式扮演的角色不言而喻：它们帮助正常细胞控制生长。不幸的是，这个结论并未告诉我们多少新内容；它差不多只是对问题的重复。下面这个问题别开生面，要有用得多：正常细胞是如何确知其生长和抑制生长的时机的呢？

任何时候，人体中的绝大多数细胞都处在静止状态。只有在不断更新的组织如结肠上皮、骨髓（制造新的血细胞）和皮肤处，才能看到大量欣欣向荣地生长和分裂的细胞。

组织细胞繁殖率的巨大差异引出的还是老问题：这些细胞究竟是如何知道生长的时机的呢？至于胚胎发育时的组织，情况就更为复杂，此刻细胞繁殖的结果是形成复杂的新组织，而不是维持现有的组织构造。

尽管每个细胞在其基因中都有极为精密的数据库，可是基因并不能给细胞多少关键的信息片段。基因不能告诉细胞自己委身何处、怎么会到达这个地方的、身体是否要求它生长。基因只能告诉细胞如何回应外部信号，即来自体内远近其他不同细胞的信号。人体内的每个细胞都仰仗它所在的细胞群落告诉它所处的方位、到达的路径及行事方式。在远近不同的邻居们提供的信息中，就有对细胞何时开始生长的指令。

复杂的生物体不如此，无法组成。细胞彼此互相依存，戮力同心，组成组织、器官以及最终的生物体。在群落中，个体细胞的行为须服从周围机体的需要。因此，在生物体内，每个细胞都必须和其他许多细胞保持密切持久的联系；这些联系组成了将群落结合在一起的网路。尽管组织内的细胞在物质上已经形影不离，但通过不停的交换信息，它们的联系更为紧密。

因此，正常组织是由几百万个细胞组成的系统，它们组成稳定的社会，互相传递信息表明自己的需要。癌组织是如何遵循这种模式的呢？在一大堆正常细胞的包围中，是什么规定着癌细胞的行为？

癌细胞是一个叛逆者。癌细胞和正常的伙伴不同，它无视周围细胞群众的需要。癌细胞只关心自己的繁殖利益。它们自私自利、不讲公德。尤为关键的是，不同于正常细胞，癌细胞掌握了无须周围细胞群落的推动即可开始生长的本领。

现在我们可以用更确切的词汇来表述正常细胞如何控制自身的繁殖这个问题。在一个正常细胞开始生长和

分裂行动之前，它离不开外部的推动。相反，癌细胞似乎能够自我激活，无须借助其他细胞的推动。

那么，细胞彼此之间是怎样刺激生长的呢？我们理解了这一点之后，就可以着手搞清楚癌蛋白篡夺正常细胞间的信号活动、使之变成无关紧要的具体过程。生长信使

原则上，控制生长的信息可以通过电信号或者小的有机分子在细胞间传递，可是，由于种种原因，造化提供了另外一种方法。在所有复杂的多细胞生物体中，信息是由叫做生长因子的小的可溶性蛋白质分子传递的。细胞释放出一个生长因子，然后因子在胞际间隙移动，最终影响到它的目标——另一个细胞。这个靶细胞的回应是启动生长和分裂程序。

体内细胞释放的某些生长因子离开原地后，通过血液作长途跋涉，最后才到达合适的靶细胞。但通常生长因子分子只作距离很短的位移。细胞释放出的生长因子影响的是近邻细胞。组织内的细胞群落主要是由这种近距离信号联结起来的。

生长因子的合成和释放受到严密监控。不合时宜的释放会刺激细胞在错误的时间和地点开始繁殖，对正常的组织构造造成灾难性破坏。我们对细胞释放生长因子的决策机制所知有限。但是，有一些鲜活的例子可以使我们获得有关机制的一些片断。

当某个组织受损时，凝血块会止住出血。形成血块不能少了血小板，它聚集在出血点，形成物质屏障防止血液进一步流失。与此同时，血小板释放出几种生长因子——最主要的是血小板衍生生长因子（PDGF）——刺激邻近的结缔组织细胞生长。这些结缔组织细胞是重建受损组织、愈合创口的先锋队。

当组织供氧不足时，也会有生长因子释放。组织内的细胞会释放出血管内皮生长因子（VEGF）。该因子刺激邻近专司构建血管的细胞。由此，邻近VEGF释放点的毛细血管可以延伸至缺氧组织。延展的毛细血管系统透入组织，供给组织急需的氧气。

当细胞被从活体组织中采出、置于培养皿中培养时，生长因子对细胞的刺激愈显重要。培养皿中的培养液中有养分——糖、氨基酸和维生素——每个细胞正常新陈代谢所必须的养分，然而这些养分仅够满足细胞的生存需要。由于没有鲜明的生长信号，正常细胞在培养皿中彷徨，既不生长、也不分裂。

只有当在培养基中加入血清，正常细胞才开始繁殖。添加的血清中含有生长因子，其中最主要是PDGF和其他血清因子，如表皮生长因子（EGF）和胰岛素样生长因子（IGF），这些血清因子共同刺激培养皿中的细胞开始生长。

显然，正常细胞的生长离不开外部信号。细胞自身的决定永不能令它繁殖。用社会学家的术语，正常细胞是彻头彻尾的“无主见”，它们的行为完全操纵在周围世界的手中。

癌细胞似乎并不循规蹈矩。即便培养基中没有或只有很少的血清时，许多种癌细胞在培养皿中仍能生长。这说明癌细胞的生长对外部信号的依赖性很小。癌细胞响应的似乎是其内部的生长刺激信号。照此推理，能够得出理解癌细胞生长的答案。细胞的触角

有一套特定的分子能使细胞感受到周围的生长因子。在细胞表面密布着“受体”，起着触角的作用。受体可以使细胞侦知游弋在周围环境中的生长因子。受体感受到生长因子后，会将遭遇信息透过细胞外膜传递到细胞内部。正是这种跨越细胞膜的信息传递使细胞知道邂逅的发生。

受体分子的结构非常独特。它们有很长的蛋白质链，一端伸入细胞胞际间隙，中间段穿越细胞膜，另一端深入细胞内部。细胞外的这部分用以感知生长因子的出现；细胞内的部分负责在碰到生长因子后向细胞释放生化信号。

每一种生长因子都有自己的受体。EGF受体专门感知细胞外部空间中的EGF，对PDGF无动于衷。相反，PDGF受体只对PDGF有反应，对EGF或其他十几种细胞可能碰上的生长因子视而不见。

漂移在细胞外部空间中的生长因子会直接和细胞表面的自己的受体结合。这种结合将整个改变受体分子的构造；相应地，受体深入细胞内部的部分释放出生化信号，使细胞乖乖地开始生长。那么这些细节又能告诉我们一些有关癌症生长的什么有用资料呢？信号处理系统

细胞决定生长，经过了长期和复杂的思考。一个静止的细胞一定会收到并处理一大堆生长刺激信号，其中最重要的是生长因子传递的信号，然后，细胞要对这些信号的强度和数目是否足以使它步入积极生长阶段作出评估。此外，通过细胞表面的某些特定受体，邻近细胞也有可能向它传递生长抑制信号。生长抑制信号对于最终决定是否启动繁殖、打破平静也有重要分量。

决策离不开细胞内部的复杂的信号处理机制。可以用一个由继电器、电阻、晶体管和电容器构成的电路系统来打比方。电路系统的每个部件都是一个逻辑装置，从其他部件那里接收信号，处理、解释信号，然后再传递给另一个部件。

电路中的元器件采取的是非此即彼的做法。如果它接收到的输入信号足够多，它会向另一个部件输出信号。如果它未能收到足量信号，它就保持沉默。它要么完全接通、要么彻底切断。如其不然，信号处理部件的运作可能采取下述类似的方法：输入信号流愈大，它也会相应地释放出愈大的输出信号。计算机就是由这种简单部件经过适当排列后构成的，具有巨大的信息处理能力。

活细胞的信息处理部件是蛋白质，而不是二氧化硅和电容器。相对高科技的元器件，蛋白质也能处理复杂的信息。用生化学家的行话，这些蛋白质有“信号转导”的能耐，它们接收信号、过滤和放大信号，然后将它传送给其他部件。

这些系统部件通常排列成一直线，就像排成一行传递水桶的分子救火队员。打头的蛋白质将信号传给队伍

中的下一个蛋白质，后者再依次传递下去。生物学家把这个命令链称作“信号级联”。细胞信号级联中打头的蛋白质是生长因子受体。当这些受体与生长因子结合被激活时，它们激发的反应链深入细胞内部，将信号传递到细胞的神经和大脑——细胞核。

正常ras原癌基因制造的蛋白质是阐明信号转导的一个很好的例子。它坐落在细胞外围，在细胞膜内壁耐心地等候来自邻近生长因子受体的敦促。当型号相合的因子同受体结合后，受体会把信号穿过细胞膜传入细胞内部或者说是细胞质。在细胞质中，一部分受体释放出生长刺激信号，通过中间媒介直抵ras蛋白质。ras蛋白质被激活后，将信号再传给信号级联中排在后一位的蛋白质。后者是一种由raf原癌基因制造的蛋白质。正常src原癌基因制造的蛋白质也是这般行事，以一条长而复杂的信号链连锁传递信号。

正常细胞信号级联中的原癌基因蛋白质，为我们搞清癌基因蛋白质在癌症形成中的作用机制提供了线索。这些蛋白质，不论正常的还是癌变的，都跨坐在细胞信号处理的主要通道上。凭借这种进可攻退可守的战略位置，它们随时准备影响细胞的行为。

生长刺激信号透过细胞质进入细胞核后，它们影响到基因表达的调控机制。特别是这些信号鼓励细胞读取的许多基因，使细胞能够制造当时数量匮乏的蛋白质。这些新蛋白质在细胞内兴风作浪；它们左冲右突，准备把细胞从静止状态变成积极生长。

尽管癌症研究人员在发现这些信号级联的过程中也作了贡献，但是，很多信息来源于其他渠道，尤其是对单细胞生物——普通的发面酵母菌——生长控制基因的研究，还有对其他一些果蝇眼睛和一种小蚯蚓外阴发育的基因的研究。在所有癌症研究的故事中，反复出现这样一种情况：某些巨大进步的来源出人意料，来自于和癌症问题毫不相干的研究工作。此处，人体生长信号级联的发现，得益于信号级联的远祖。在一切动物的细胞中，信号级联都非常相似，在酵母菌中，信号级联清晰可辨。

人类的祖先和果蝇的祖先是在6亿年前分道扬镳的。也许在10亿年前人类和发面酵母菌共有一个祖先。某个远祖一旦演化获得了该信号机制，后者就成为细胞中永恒不变的一部分，直接影响着细胞的生存，特别是细胞调控繁衍和分化的能力。

这种稳定性给研究人员带来很多好处：由于人体细胞中的信号系统难于操作，研究人员转向简单一点生物体，试图揭示地球上生命构成的基本事实。下一章将讲到，在癌细胞中，源自远祖的这种信号系统出了故障。实际上，人体癌细胞中的这种信号处理变化，相对一脉相传10亿年的宏大主题，只是一些细微的变异。

第十一章 大厦将倾：颠覆正常生长控制

过去10年中，人们设法拼凑出了完整的细胞信号系统图。系统的轮廓是解开细胞生长失控、导致人类癌症的钥匙。它还使我们把失控生长和某些特定基因的活动联系了起来。原癌基因和癌基因勾画了系统的蓝图，指引着元器件——信号转导蛋白质的行动。遗传蓝图完好无损时，整个信号系统运作流畅，细胞作出的生长和休眠的决定也准确无误。但是，如果当突变损及该蓝图时，系统的某些部件会发生故障，扰乱整个决策程序。癌症就是一种由于细胞中枢信息处理错误引起的疾病。

我们已经探讨过信号处理系统被扰乱的一个后果：癌细胞的生长就此摆脱对外源性生长刺激因子的常规依赖。肿瘤蛋白耍了一个小小的花招就获得了自由。它们通过模拟正常细胞遭遇生长因子后释放的信号，激活信号处理系统。实际上，肿瘤蛋白愚弄了细胞，使细胞产生遭遇生长因子分子的错觉。

肿瘤蛋白实施这一计谋有几种不同方法。有一类肿瘤蛋白诱使癌细胞向紧邻的外部环境释放生长因子。这一举措看似无目的之举，但是这些因子实际上很可能返身刺激刚刚释放出它们的那个细胞，促使该细胞生长。通过鼓励细胞自我制造生长因子，癌基因和它们的蛋白质产物使细胞摆脱了对外源性生长因子的依赖。事实上，这些癌基因通过使细胞持续自我刺激生长，改造了细胞。许多种人体肿瘤能向周围环境释放出大量的PDGF和EGF，就是鲜明的证据。

规定生长因子受体的基因在癌症的起源中也有着不容忽视的作用。受体功能不正常，会误导细胞，使细胞误以为自己身处生长因子的海洋之中，而实际上没有一个生长因子。这时细胞也会不停生长。

受体功能受损的情况至少有两种。编码生长因子受体的原癌基因会发生突变，改变受体分子的形状和结构。变形后的受体分子即使没有碰上任何生长因子，它也会向细胞释放出一股稳定的生长刺激信号流。例如，有些乳腺癌细胞能制造出一个截短了的EGF受体，该受体没有遇到EGF时照样能不停地煽风点火。

有些人体癌细胞的受体分子异常地多。当细胞表面的受体分子异常密集时，它们会聚集起来，自发释放信号。这种方法对于促使细胞繁殖异常有效。例如，在乳腺癌细胞上EGF受体和另一种叫做erbB2/neu的亲缘受体表达水平异常高时，这些细胞就会肆意生长，以至药石罔效，群医束手。神经纤维瘤病（脑瘤）和胃癌的EGF受体也有过多表达，它们同样会诱发细胞癌性生长。

细胞生长摆脱对外源生长因子的常规依赖还有一条路，那就是ras蛋白的功能障碍。如上所述，正常的ras蛋白静坐于细胞质中等待生长因子受体的信号。收到受体的一股信号后，ras迅速进入应激状态，向细胞深处传送刺激信号。过后不久，它便平静下来，回复静止状态。这样的平复确保下游信号系统收到的只是有限的生长刺激信号。

ras癌基因制造的蛋白质行事和正常ras蛋白有微妙差异。和ras蛋白一样，ras癌蛋白也会被一个生长因子受体激活并作出回应，向信号级联上的下游靶蛋白传送信号。但不同之处在于，癌基因造就的蛋白质没有自我平复的能力。它在一个不定的时段内始终处于活性状态，一波又一波不停地向细胞发送生长刺激信号，以至信号泛滥成灾。

正常的mpc基因制造的蛋白质位于细胞核中，诱使其他生长促进基因发挥作用。如果没有外来的生长因子，细胞几乎无法制造myC蛋白。但是在遭遇生长因子后，1个小时之内，细胞就能全力造出大量myC蛋白，使细胞能够读取很多对其生长至关重要的信息

mpC癌基因和正常的原癌基因行事有天渊之别。myC癌基因总处在高度活跃状态，即便没有生长因子出现，它也能驱使细胞不断生长。

在很多人体肿瘤中都发现了周yc基因的癌基因形式。有些癌症通过增加mpC基因的副本数实现恒久、密集的表达。某些种类的肿瘤细胞中包含的周)C基因数不是提出的两个，而是几十个。大量则yc基因副本的存在，似乎将myC从通常的管制中解放了出来，使它能高度、持久地表达。其他一些癌症类型中，mpC基因同另一种基因融合，后者对mpC的表达施加了非自然的控制。上述两种情况下，myC的活动都不再如常依赖生长因子的刺激。结果，高密度的mpC蛋白产物驱使细胞不停生长。

mpC基因的一个近亲周一myC，在一种儿童癌症中扮演了重要角色。儿童成神经细胞瘤——一种周边神经系统肿瘤——的早期。相对良性病例中，N—msc基因在细胞中的数目如常不变，只有2份副本。然而，随着肿瘤的发展，—mpC基因的副本数将增加到10份、20份，甚至每个细胞中的副本数达到100份。这些基因的增量副本似乎和肿瘤的持续扩张直接相关。成神经细胞瘤细胞中的增量N—myC基因数甚至成了治疗无效的显著指标。

联络中断：丧失肿瘤抑制蛋白质

癌基因蛋白激活的信号系统，正是通常由细胞回应外部生长因子而激活的那一套。然而，肿瘤蛋白持续激活信号系统，并且无须任何外部的生长刺激信号就能令细胞不停增殖。

但是，癌基因的作用还只是事情的一半。肿瘤抑制基因在肿瘤的形成中也同样重要。如前所述，作为细胞繁殖的刹车，在肿瘤发育的多步进程中，肿瘤抑制基因和它的编码蛋白质丧失殆尽。这种反向调控机制和癌基因的功能截然相反。

肿瘤抑制蛋白通常是怎样在细胞中运作的呢？某种程度上，对它们的功用，亦可类似肿瘤蛋白作简单的描述。肿瘤从它的环境中收到两种生长调节信号——刺激生长和抑制生长的两种信号。细胞回应抑制信号的信号处理机制和回应激励信号的同样复杂。在回应外部生长抑制信号的机制中，许多肿瘤抑制蛋白充任元器件。如

果失去了肿瘤抑制蛋白，细胞就不能正确回应抑制信号。即使外部环境高声喝令它停止，细胞仍会肆意增殖。

细胞的突变再一次中断了细胞和它环境之间的联络。此刻，突变不是加强了肿瘤抑制基因的功能，而是失活或者是使之功能失效。尽管对肿瘤抑制基因的研究刚刚起步，对许多抑制蛋白的功效我们所知不多，但是有一些事实已经开始浮出水面。与癌基因蛋白一样，抑制蛋白也总是从细胞表面的很多地方对细胞核发挥作用。下面是几个关于肿瘤抑制作用的非常有趣的例子。

在细胞的表面，有一系列受体，它们使细胞能感知生长抑制信号。在生长抑制信号中，人们对TGF α （肿瘤生长因子- α ）携带的信号研究最为透彻。与生长刺激因子一样，TGF α 也是由细胞释放的蛋白链组成，游移在细胞间隙，影响某个靶细胞，而靶细胞的回应是停止生长。

许多肿瘤细胞似乎逃脱了TGF α 的生长抑制。不同于正常细胞，这些癌细胞对TGF α 的出现非常健忘；尽管生长条件受到TGF α 的严重抑制，它们仍然继续生长。

实际上，所有细胞的表面都存在特定的受体分子，来感知周围液体中有无TGF α 的出现。TGF α 受体的结构很像生长因子受体。它们一端伸入细胞外部空间，穿越细胞膜，另一端的信号释放结构则深入细胞内部。

有几种癌细胞似乎失去了应该有的TGF α 受体。例如，虽然视网膜神经胶质瘤的细胞丧失这些受体的原因还不清楚，但是这一丧失对细胞有显著的生长利益。正常视网膜细胞在眼底会碰到大量TGF α 。由于缺少合适的受体，视网膜神经胶质瘤细胞对TGF α 十分健忘，也就漠视它发布的止步命令。

HNPCC患者丧失TGF α 受体的确切机制很清楚。他们体内的一个基因发生了突变，而该基因正是一个TGF α 受体的蓝图。由于HNPCC患者的细胞DNA修复机制有缺陷，该基因受到损害。DNA修复不当，扰乱了TGF α 受体基因的DNA序列，以致编码受体丧失了作用。结肠癌细胞和视网膜神经胶质瘤细胞一样，对TGF α 抑制无动于衷。因为肿瘤细胞也面临达尔文主义适者生存的竞争，所以躲过抑制信号对肿瘤细胞有巨大的好处。

NF-1肿瘤抑制基因在控制细胞生长方面有独特表现。继承了有缺陷的NF-1的个体，会患有神经纤维瘤病，该病表现是全身有不计其数的良性赘生物，其中有些会恶化。在ras蛋白传播生长刺激信号的小径上，有一个蛋白质也参与其事，该蛋白质正是由NF-1基因规定的。这样，肿瘤抑制蛋白似乎无所适从。可是，只须深入剖析NF-1蛋白的作用就能化解矛盾：NF-1蛋白的作用是平复ras蛋白。

在生长因子受体把ras蛋白激活成活性状态之后，NF-1蛋白在半路上袭击了ras蛋白，在ras获得释放生长刺激因子的机会之前，NF-1就使它失活了。信号之路上的这一次先发制人的攻击，抑制了细胞内的生长刺激信号。如果没有NF-1蛋白，就会有过多的生长刺激信号涌入细胞核，促使细胞增殖。

细胞核中还有其他一些抑制蛋白，包括p16、Rb、p53基因和WT-1肿瘤抑制基因制造的蛋白质。上面前三种蛋白的作用类似后文将讲到的细胞周期钟里的刹车；WT-1蛋白控制的细胞基因的表达尚待确认。其他肿瘤抑制蛋白作用的确切机制目前尚不清楚。

肿瘤抑制蛋白和前面描述的癌基因蛋白一样多姿多彩。抑制蛋白发挥作用的地方位于细胞不同的角落。它们通过很多不同的分子机制抑制细胞生长。但是它们有一个共同特征：细胞丧失任何一种抑制蛋白，都会导致不能正确回应生长抑制信号。细胞在必须立刻停止生长的时候继续高歌猛进、生长不辍。

似乎原癌基因和肿瘤抑制蛋白在正常细胞中形成了两组平行的不同信号系统，一组致力于促进生长，一组抑制生长。这样描述尽管诱人，但实在是一种误解。事实上，这两类蛋白是作为发挥正负两方面作用的不同部件，共同构成了一个信号系统。在系统内部，这两类蛋白相互制衡，指挥得当，一张一弛，使细胞能够参与构建和维护正常的组织大厦。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第十二章 永生：死生有命，脱逃有术

癌基因的失控和肿瘤抑制基因的缺陷，为癌细胞无限生长提供了完满的解释。这两类基因的突变形式携手，在细胞必须休眠的时候使它无度生长。结肠癌中通常涉及ras癌基因和三种肿瘤抑制基因的突变形式，是描述两类基因变体合作关系的生动例子。可是，上述观点忽视了细胞生物学的一个重要事实：组织限制细胞增殖有两种不同的方法。一是剥夺细胞的生长因子，或是让细胞暴露在生长抑制信号之中。这些情况会导致细胞休眠、停止生长。此法对于维持组织内部的正常秩序至关重要，但是各种原癌基因和肿瘤抑制基因的变化使这种方法失灵了。

另一种限制细胞繁殖的方法是一帖猛药：诱使细胞自杀以图控制细胞的数量。牺牲品的灭亡也是控制细胞群规模的一种重要方法。

因为种种原因，人体中许多组织的细胞注定会死亡。有一个简单的实验可以说明细胞死亡的一个理由。如果从某个组织中取出细胞，放在培养皿中培养，细胞会分裂，但一定回合之后，细胞停止了生长，生气渐无，最终走向死亡。这些个步骤称作细胞老化和危象。以人体细胞群为例，细胞通常以每天分裂1次的速度生长50至60天，然后停止生长。阻止细胞无限繁殖的这个障碍叫做“细胞必死性”。

细胞必死性是一种重要的抗癌自卫机制。正常组织赋予其细胞的分裂次数是有限的，似乎意在建立阻遏肿瘤发育的屏障。这种屏障确保早期的肿瘤细胞群只能分裂一定的回合，在肿瘤细胞用完定额后即停止生长。

但是，发育着的肿瘤细胞群必定突破了细胞必死的屏障。癌前细胞群如果没有无限分裂的能力，它们就不

能扩展到足以危及生命的规模。当肿瘤细胞被置于培养皿中时，它们事实上已经显露出无限繁殖的本领，说明它们已经“不死化了”。

直到最近，细胞必死现象仍是困扰生物学家的一大谜团。细胞怎么会知道何时该停止生长、逐渐老去呢？一个后代细胞怎么会知道何时它使用尽了分裂的定额呢？细胞似乎拥有对既往历史的某些记录或者集体记忆。家族中细胞的每一次生长和分裂，都有某种计数装置记录下来，计算着组织内从早期胚胎中的细胞始祖开始的细胞世代数。

与这种世代计数相关的还有其他几个例子。在中国的一些家庭中，孩子名字的第一个字表明他们在家谱中的辈分，将他们同家族中的前辈区分开来。人体组织中的细胞必定也有类似的记号，告诉它们从受孕时算起细胞在生物体发展史上的位置。有一个“世代闹钟”登录这些记号。当闹钟达到预先设定的时间，数尽一定的世代数，它就会铃声大作，告知细胞停止生长、走向死亡。癌细胞却长袖善舞，有本事对闹铃声充耳不闻，继续它无尽的生长和分裂。

长期以来，世代闹钟采用的计数机制一直未受重视。近来，许多实验室进行的研究激动人心，它们最终揭示了世代闹钟的分子基础，为解决计算细胞世代数的问题提出了一个绝顶聪明、又让人惊诧不已的途径。

有关世代计算的发现，与本书列举的许多发现一样，来自似乎和癌症不相干的研究领域。它们源起于20世纪60年代两位遗传学家芭芭拉·麦克林托克 (Barbara McClintock) 和赫尔曼·穆勒的观察结果。他们两位总结道，为防止染色体的融合和崩溃，果蝇的染色体拥有特殊的端点。穆勒称之为端粒。端粒的作用类似鞋带两头防止磨损的保护物。每一个人类的染色体都是线形结构，因此它有两个端粒。

1972年，在差不多40年后，DNA双螺旋结构的发现者之一詹姆斯·沃森，为这个故事添上了浓墨重彩的一笔。此刻，包DNA复制过程在内的细胞分裂机制的一些细节问题都已经搞清楚了。每次细胞准备分裂时，它都要复制自己的DNA，以保证自己的每一个子代细胞都能获得同样的遗传信息。在前面，我们曾讲过DNA的复制和编辑可以精确到只有不到百万分之一的累积错误。但是，沃森指出这一高效精确的基因组复制规则存在一个令人瞩目的例外：由于DNA聚合酶——负责DNA复制的酶——采用的生化机制，染色体DNA的两端总是不能被准确复制。结果，细胞每一次复制DNA，组成DNA末端的端粒都会被截短约100个碱基。

几年后，一个研究单细胞池塘原生动物草履虫的遗传学家伊丽莎白·布莱克本 (Elizabeth Blackburn) 发现了端粒的构造。与染色体的其他部分一样，端粒也是由DNA双螺旋构成。但是端粒的DNA序列结构不同寻常，它是由许多一样的DNA序列周而复始地排列组成。人类的染色体中，端粒是由TTAGGC这个碱基序列重复1000次左右构成的。

综合这些研究成果，引出一大谜团：如果草履虫这样的原生动物，它的复制机制并不能保证染色体的端粒复制无误，那它们怎么能年复一年地无限分裂呢？1984年，布莱克本的研究小组找出了答案，草履虫细胞有一种叫做端粒酶的特殊酶，它的作用就是添加重复的DNA序列，重建端粒，弥补DNA复制机制通常的不足。

20世纪70年代，苏联遗传学家奥洛文尼科夫（A. M. Olovnikov）提出与细胞必死现象相关的端粒理论，该理论西方研究人员并不知晓。他指出，哺乳动物的正常细胞不同于草履虫细胞，它们不能重建端粒。因此，在细胞分裂的次数达到30、40抑或50次后，端粒磨损殆尽，不再能保护细胞染色体两端的要害部位。这以后，染色体之间彼此首尾融合，造成遗传混乱，细胞停止生长、最后死去。是端粒的瓦解拉响了闹铃，告知细胞它已经用光了分裂回数的定额。

奥洛文尼科夫的推论终于被证实了。到20世纪90年代初期，许多实验室的研究成果揭示，人体细胞的端粒随细胞的反复生长和分裂渐次缩短。最后，由于端粒不足，细胞开始老化，然后出现危象，最后死亡。

并非所有人体细胞都注定要经受端粒的瓦解，引起染色体融合。人体内至少有一族细胞逃过了这一劫，因而获得了永生——生殖细胞：精子和卵子。为了使基因代代相传、绵延不绝，生殖细胞必须确保自己的长盛不衰。这种不受时间、时代限制的传递，对于一个延续达数百万年之久的物种是很有必要的。

生殖细胞是如何逃过端粒瓦解引发的这场危机的呢？与人体其他所有的细胞不同，生殖细胞有端粒酶的表达，弥补了DNA聚合酶造成的缺憾。在卵子受精后的短时间内，许多甚至是所有的早期胚胎细胞都拥有端粒酶。可是不久之后，在构成大多数组织的后代细胞中，端粒酶的产物就销声匿迹了，生殖细胞的后代除外。这种消失给许多后代细胞的增殖潜力施加了限制——成为阻止癌症发展的屏障。

癌细胞复活了端粒酶，违逆了造化的神工。所有人体细胞，不论正常与否，都携有制造端粒酶的遗传信息。但是，早在胚胎发育时期，大多数正常细胞系拥有的这一信息已经被遏制了。采用某种未知的办法，癌细胞发掘出DNA中潜藏着的这个信息，再次用它来制造端粒酶。

端粒酶基因是知善恶树上的苹果“绝大多数正常的人体细胞都不能拥有。一旦癌细胞得到了它，复活了端粒酶，癌细胞就能无限地重建和维护自己染色体的两端，确保自己拥有无限的复制能力。现在束缚癌细胞繁殖的障碍只剩下一个了——肿瘤患者的身体承受肿瘤细胞无限增殖的能力。

有些肿瘤中，在正常细胞转变成癌细胞的多步进程中，端粒酶姗姗来迟——当演化中的癌前细胞群即将用光其分裂代数定额之时。细胞中出现端粒酶，取决于一种制约着端粒酶关键成分的基因。目下的研究正集中在搞清该基因是如何在正常细胞中罢工、在肿瘤细胞中亮相的。

前面，我们已经了解了癌基因激活和肿瘤抑制基因失活是如何对癌细胞的对外关系——细胞与其周边环境的互动关系——产生显著影响的。端粒酶的复苏则是一种完全不同的变化，纯粹是细胞的家务事，即细胞对自身内在限制的修补和克服。

端粒酶基因的克隆使得那些致力于开发新的抗癌方法的人们激动不已。由于正常细胞和癌细胞极其相似，一次又一次，制造有效的抗癌药物的努力都付诸东流。尽管我们已经列举了很多可以区分正常细胞和癌细胞的遗传差异，但是这些突变在基因组中仅占极小部分（不到0.01%）。正常细胞和癌细胞的绝大多数基因如出一辙。相似的遗传内容表现出来的外观、行为和生化构造都是相似的。

这些相似之处，说明了为什么所有旨在杀灭癌细胞的药物实验会玉石俱焚，对正常细胞也造成了毁灭性打击。这些药物不具备选择能力——即在猛攻癌细胞的同时确保正常细胞尽量不受波及。研制中的医用抗癌药物极少能够通过对正常组织有无毒性作用的第一关测试。

但是，端粒酶是两类细胞性状共享常规的一个罕有的例外，因此它很有可能就是癌细胞的阿喀琉斯之踵；端粒酶对癌细胞的生长是不可或缺的；而多数正常细胞中并不存在端粒酶，因此它们的持续生存也不具有对端粒酶的依赖性。这就给药物研制提示了一个清晰的策略：制造一种药物，它专门攻击、抑制端粒酶，对细胞中的其他几千种酶秋毫无犯。这种打击目标非常明确的药物可以阻止癌细胞的蔓延，对正常细胞则几乎没有影响。

可是，白璧有瑕。有些正常细胞如白细胞，它们在特定情况下也会拥有端粒酶。这就是说，这些正常细胞的生长也离不开端粒酶，因而抗端粒酶的药物也可能影响某些正常细胞，产生不良副作用。尽管如此，总体说来，研制这种抗端粒酶的药物还是很有吸引力的。要搞清楚是否能制造出抗端粒酶的药物，以及它们是否能有效地治疗肿瘤，研究人员还需再继续努力10年。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第十三章 助人自杀：凋亡和死亡程序

世代钟是人体控制细胞数量的一种方法。但是，人体限制细胞的增殖至少还有另一种计策，可以收到异曲同工之效。人体组织能够诱使多余的或者是有缺陷的细胞自杀。癌细胞一定是掌握了躲过这架死亡机器的本领。这是人体挫败细胞走上恶性癌变道路的另一计。胚胎学家早就发现生物体能够有选择地消灭组织内部的某些细胞。给人印象最深的一个例子也许就是人类双手的发育。最初，大片结缔组织把手指连在一起。后来，结缔组织中的绝大多数细胞都死去了，只在手指根部还留下一部分残余组织。但是在胚胎发育的过程中，在其他很多不那么引人注目的地方，也发生了细胞被大批消灭的情况。例如大脑，大显的未能构成合适的结缔组织的

胚胎神经细胞成了牺牲品。

消灭无用的细胞，这种作法古已有之。有一种原始动物，它在很多方面都和6亿年前人类的远祖非常相似，在它身上可清晰地看到这种杀戮现象。小杆线虫是一种微型蠕虫，卵子在受精后反复分裂产生1090个细胞，其中，131个细胞在胚胎发育的特定时间死亡。

直到最近，绝大多数生物学家还推测这些细胞是渐进崩溃的，死于自然损耗、饥饿或者要害受损。这种慢性死亡类似中毒造成的某些坏死现象。在坏死情况下，细胞膨胀起来，它的内部成分崩离析，最后细胞爆裂而亡。

现在我们知道，很多细胞别出心裁，走了另一条不归之路。它们实际上采用的是一种迅速而刻板的固定模式。某种内部死亡程序决定着细胞的死亡。1972年，安德鲁·怀利（Andrew Wyllie）。

细胞编程性死亡的发现者之一，称之为“凋亡”。这个词源出希腊文，意指树叶脱落。一旦引发死亡程序，细胞的死亡、瓦解、残体消失，这一切的发生不到1个小时。

似乎在每个人体细胞的控制系统内已经预设了凋亡性死亡程序。这种自毁机制同火箭制造者安装在卫星发射装置中的爆破装置极为类似。如果火箭偏离轨道，地面控制人员将引爆自毁装置。同样，一个出轨的或者无用的细胞也是毁灭对象，这个决策是由周围组织或者细胞自身的内部控制系统作出的。

细胞凋亡的过程令人怅惘。首先，细胞收缩。然后，多处细胞外膜突出。不久，细胞染色体的DNA片片碎开。最后，细胞爆裂，其碎片迅速被邻居吞没。细胞身后无痕，恰如镜花水月、一枕黄粱。

直觉告诉我们，胚胎发育时期应该是生机勃勃的扩张阶段。此刻，精心规划过的胚胎似乎只会产生那些对于构建组织必不可少的细胞，既不多也不少。可是，胚胎发育期大批细胞的凋亡和我们的直觉背道而驰。事实上，胚胎的发育效率低下、浪费惊人。发育中的胚胎内，在很多地方，细胞分裂产出的细胞数远远超过形成最终器官或组织所必需的数目。其中，有些细胞形成的进化残余组织，对于现代生物体没有任何用处。其他一些细胞是胚胎发育过程中，构建适当组织的努力失败的产物。凋亡就像雕塑家的凿子，毫不留情地剔除无用的细胞。

最近的研究显示，不仅在胚胎发育期，生物体在其一生中都在运用凋亡手段。免疫系统中，不能制造适当抗体的细胞被大量抛弃。许多成形组织用凋亡来不断地筛选，保持内部构造。

哺乳动物的细胞在其他情况下也会采用凋亡性死亡程序。感染了各种病毒的细胞会努力激活凋亡程序。它们的动机很明显：通过迅速自我牺牲，剥夺病毒繁衍的合适宿主，从而终止病毒的生长循环。这种利他主义的高尚行为使得周边细胞免除了被继续感染的危险。为了抵消这种防卫程序，很多病毒发展出了对策，即迅速封闭宿主细胞的凋亡反应。

对于体内那些存在明显缺陷的细胞，尤其是DNA遭到严重的不可修复的损害的细胞而言，凋亡是惟一的选

择。通过某种未知方式，细胞能够感知自己的基因组是否严重受损。细胞不再试图修复创伤，而是按规定自杀。

然而，有许多仅仅受了轻微伤害，仍然生机勃勃的细胞也被打发到了凋亡之路上。初初一看，这种自杀行为实在太浪费了。组织不断地生成新的细胞，代管那些被剔除的只有些微缺陷的细胞，肆意挥霍有用资源。可是，比起让一个受损的、也许已经突变的细胞继续存在最终带来的风险，这点资源的消耗仍属小巫见大巫。这就说明，凋亡的一个重要作用就是迅即消灭全身各处组织的越轨细胞，防止它们给党生事。

细胞内部的生长控制系统存在一点档的失控就会触发死亡程序。这种失控可能发生于癌细胞内部，与代谢失衡及生长信号不当有关。例如，把一个my C癌基因注入一个正常细胞，会引起信号失衡，导致许多细胞启动凋亡性死亡程序。也就是说，很多通过某种意外突变获得了川yC癌基因的细胞都会迅速死于凋亡。也许其中有一小部分细胞通过这样那样的方法，躲过了几无可避的杀身之祸。事实上，当细胞内的某个癌基因被激活时，这些细胞都被规定必须自杀。生物体在所有细胞中都埋设了地雷线。这些报警装置，通过使早期癌细胞迅速自取灭亡，为组织肿瘤的形成构筑了路障。

我们认为，走在癌变之路上的细胞必定仔细研究过凋亡的雷区。在获得了某个促进生长的癌基因后，细胞必须设法避免凋亡。这种闪避有时是通过第二次突变完成的。例如，一个激活的my C癌基因常常会触发凋亡，但在某种情况下，ras癌基因的后继激活会使细胞避免凋亡。

免疫系统最能说明突变对于规避凋亡性死亡的作用。前面讲过，免疫细胞如果不能制造适当的抗体，就会被凋亡消灭。某类淋巴细胞是免疫系统发育过程中的主角，其中有超过95%的细胞是被用这种方式抛弃的。我们现在看到，组织消灭的细胞不仅包括存在明显缺陷的和危及生命的细胞，而且包括那些仅仅是非生产性的细胞。

淋巴细胞对这种死亡程序的抗争也会导致癌症。BC2癌基因专门阻止死亡程序的触发，淋巴细胞通过激活该基因可以胜利大逃亡。拥有一个活性BC2癌基因的淋巴细胞群将开始大量扩张，逃过几乎不可避免的凋亡厄运。这些细胞不是恶性的，它们只会累积到庞大的数目。可是，几年之后，其中一些增量细胞也许会经历其他突变，包括激活周Uc癌基因，然后它们就会变成真正的恶性后代细胞，导致淋巴瘤。越来越多的证据表明，还有其他类型的癌细胞也是要么通过突变，要么使BC2癌基因过度表达来激活BC2，确保自己的长期存活。

在各类癌症中，单纯从数量上来判断是否属于癌前细胞，会使肿瘤获得羽翼丰满的机会。要形成致命的肿瘤，细胞不仅必须提高自己的繁殖能力同时必须找到躲避死亡的途径。通过获取某个活性癌基因，有些癌前细胞群也许成功地提高了自己的繁殖率，但是它们也许并不能摆脱凋亡和老化的威胁；它们通过增加繁殖获得的

任何利益，都可能被等速甚至更快的细胞死亡抵消。细胞群的净收益也许是规模恒定甚至缩减。只有解决了细胞的死亡问题，细胞群才能开始迅速扩张，导致马尔萨斯式的增长”。基因组的卫士，死亡程序的主宰：p53

有很多中枢控制者影响着细胞作出凋亡与否的决定，其中最有名的是P53肿瘤抑制基因。它通过自己的蛋白质发挥作用，成为生与死的裁判和主管细胞的健康安宁的高度警惕的卫士。它在细胞机制受损或者在细胞开始胡作非为时，敲响丧钟。在自身DNA受损后细胞的反应中，P53的作用最为显著。DNA聚合酶无端的复制错误中，人体细胞的基因组总是处在风雨飘摇的状态。细胞对遗传损害有两种反应：要么使用我们先前描述过的修复机制试图弥补缺损；要么拱手言政，进入细胞编程性死亡。如果突变造成的损害较小，细胞会作修复的努力；如果受到严重损害，修复机制力有不逮，细胞别无选择，只有凋亡。

细胞一般依靠P53蛋白质帮助感知DNA损害。与其他肿瘤抑制蛋白一样，p53蛋白阻止细胞增殖，为修复机制赢得搜索和修复受损碱基序列的时间。一旦消除了损害，P53就功成而退，使细胞继续生长。

这种反应背后的逻辑很简单。暂停使细胞不能进入需要复制DNA的生长阶段。只有当成功地修复了DNA的损害后，p53蛋白才会颁发进入DNA复制阶段的许可证，保证复制酶——DNA聚合酶——不至于粗心大意地复制受损的DNA，使得突变代代相传，产生存在同样缺陷的后代细胞。

如果DNA大面积受损，则会有截然不同的反应。与前面一样，细胞中的p53蛋白达到了很高的浓度。细胞再次被迫停下生长的脚步。但是这一次，细胞的损害评估机制将衡量遗传受损的范围，以决定是否激活另一反应：启动凋亡程序。结果迅捷而明确：细胞约在1小时内死亡，同时死去的是它新近遭受重创的基因。不错，细胞凋亡作出的牺牲是显著浪费了生化资源，可是从长远角度考虑，比起在组织中出现某个突变的、高度癌变的细胞，这种选择是非常合算的。

早期癌细胞通过突变失活P53基因的好处很明显。一旦某个细胞击垮了p53基因，就会严重削弱自己的损害反应通路。后果之一就是，即便细胞及其后代的基因组受到严重损害，细胞们也能继续繁殖。由于缺少功能正常的p53，这些细胞将突飞猛进地复制它们已然受损的DNA，将未作修复的功能障碍纳入新产出的基因组复制酶中。于是，突变基因组可以延递不绝了。

通常情况下，激活原癌基因、失活肿瘤抑制基因是一个缓慢的突变过程，但是如果没有尽忠职守的p53存在，将大大加快这个进程。由于这些突变事件限制了肿瘤的扩张速度，因此p53不动声色，将大大加速肿瘤细胞群的进化，使成熟的肿瘤提前出现。总而言之，失去P53与DNA修复机制的重大缺陷一样，摧毁了稳定的基因组。

培养皿中的正常细胞有一种轻微倾向，几乎难以察觉，就是过度累积基因副本。可是如果缺乏功能正常的p53，这种过度累积基因副本的倾向将增大1000倍。如前所述，这种基因“扩增”，将会导致myc、erb B和erb B2/neu这样促进生长的癌基因不断增加副本。很多种癌症，如脑瘤、胃癌、乳腺癌和卵巢癌以及儿童视

网膜神经胶质瘤等，在它们的形成过程中，都经常会出现这些基因的扩增现象。

所有肿瘤细胞几乎都掌握了长生不老的本事，P53的失活在肿瘤细胞的不死过程中助了一臂之力。不死的障碍是端粒的缩减和瓦解。一旦端粒耗减到一定的程度，细胞内部会拉响第一次警报，停止生长，进入垂暮状态。细胞似乎能够像感知DNA的损害一样，感觉到端粒的缩短。为回应这一紧急遗传事件，细胞动员了P53，通常是切断细胞的生长。这些细胞将长期处在暮年的静止状态。

没有P53的细胞，对端粒的耗减视而不见，继续生长。它们冲锋陷阵，继续繁殖上10代或20代细胞，将老化远远抛在脑后。此时，由于端粒继续缩短，短到一定程度，细胞内拉响了第二次警报。这时细胞会大批死亡，只有那些复活了端粒酶的少数变体细胞能够逃脱这一劫，修复端粒，获得永生。尽管p53的失活并不能创造出不死的细胞，但是它使肿瘤细胞获得了竞逐金腰带——通过复活端粒酶获得永生——的机会。

最近，p53失活的另一面展露人前。肿瘤块中的癌细胞由于供血不足导致缺氧，因为缺氧——氧气饥渴——而停止生长。正常细胞的缺氧状态持续事件过长，细胞就会凋亡。p53似乎是反应中介。很多肿瘤细胞中p53基因会被突变失活，这些细胞就具备了超常的耐受力，能一直坚持到成功建立充足血供的时刻，然后恢复通行无阻的迅速增殖。

细胞中p53蛋白的状态对癌症的治疗也有直接影响。所有治疗癌症的方法——化疗和放疗——几乎都是通过损害肿瘤细胞来操作的。化疗会直接作用于DNA碱基，改变DNA结构；或者影响DNA复制酶。X线也会对DNA双螺旋造成难以弥补的损害。

30年来，人们设想这些抗癌疗法通过大面积地破坏DNA可以杀死癌细胞。这种破坏当然会压倒癌细胞的修复机制。由于癌细胞染色体的DNA被撕成碎片，癌细胞将停止生长，一命呜呼。

现在我们知道抗癌疗法通常走的是另一条路。剂量足以杀死癌细胞的化疗和X线，实际上并没有给癌细胞的基因组造成大范围的损害。相反，这些治疗方法造成的破坏刚刚够激活P53以及细胞编程性死亡。因此，治疗癌症不是大力击杀癌细胞，而是扭曲癌细胞的控制机制，将它们推过正常生长和凋亡性死亡的分界线。

这就说明了为什么在决定细胞对抗癌疗法的反应过程中，p53总是一个关键角色。正如最近的观察结果，癌细胞丧失p53功能后常常更具耐药性，显然是因为难以哄骗癌细胞自杀。这些研究成果对于治疗癌症有重大意义，很快，医务人员就能根据患者肿瘤细胞中p53基因的情况来调整治疗方案了。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

每个细胞都要有功能良好的大脑，亦即要有一个专业人士坐镇总指挥部，接收各分支机构的信息，权衡利弊，作出慎重的决定。实际上，细胞的大脑可能作出的决定范围很有限——细胞是否要生长，是否分化成特定类型的细胞，是否死亡。如果个体细胞对这些关键问题决策失误，那么构建人体组织的结构严谨的细胞群落将会解体为野性难驯的帮派团伙，每一个成员都各行其是，天下大乱。尽管这个专业性决策机构的决策内容有限，但是据以作出决策的信息却非常复杂，来源于几十种渠道。其中有生长因子带来的外部信号，与相邻细胞进行的化学物质交换，与毗邻的细胞以及包围细胞的蛋白质基质所作的“身体”接触。此外，还有大量的内部信息，包括对细胞DNA的健康情况和细胞代谢机制运作情况的定期报告。

必须设法对这些信息大杂烩加以浓缩、分解、加工。必须把它们汇总为惟一的、最终的决定。这一切只能由一个至高无上的决策者来完成。过去10年中，人们已经揭开了这位神秘人物的面纱。它就是隐身在细胞核深处的细胞周期钟。它高踞大班台之后，听取复杂的输入信息，作出艰难的抉择，发号施令。

细胞周期钟精心安排了细胞的一生——它的生长和分裂周期。细胞的积极生长周期可以分成四个不同的阶段。细胞将花6~8个小时复制DNA（S阶段）、3~4小时准备细胞分裂（G₂阶段），随后细胞开始分裂，即有丝分裂（M阶段），这个阶段仅有1小时。

分裂后形成的两个子代细胞将花10~12个小时准备下一轮DNA复制，此为G₁阶段。或者，G₁阶段的细胞也许会选择彻底出积极生长周期，进入一段长达数天、数周、数月乃至数年的休眠静止状态（G₀阶段）。这种里普·范温克勒”式的长眠是可逆的。一旦受到合适的信号刺激，细胞会从沉睡中醒来，投身于生机盎然的生长周期中。只需几个小时，它们就又在跑道上生龙活虎了。

积极生长的人体细胞可以每天这么在周期轨道上跑上一个回合，但有时候，细胞会大大加快脚步。细胞周期钟通过调节细胞在生命周期（通常称作细胞周期）环形跑道上的前进运动，操纵着细胞的命运。

癌细胞中，细胞周期钟会被打乱，这并不奇怪。按照正常标准衡量，癌细胞的周期钟作出的决策是极其不当的。细胞周期钟不是谨言慎行，仔细地权衡生长和休眠的利弊，而是草率地决定生长。事实上，周期钟的运转已经失控。由于它是细胞的主宰，细胞只得无限生长和分裂。

周期钟在细胞信号系统中的地位更是凸显出它的首脑风范。原癌基因和肿瘤抑制基因收集、处理的所有信号，迟早都要汇总给细胞周期钟。周边系统的所有线路实际上都延伸入细胞核，与细胞周期钟相接。理解了周期钟就是理解了细胞生长、正常状态和癌变状态。用钟来比喻必定少不了齿轮和棘轮。当然，在细胞内部这些复杂的部件都是由蛋白质组成的，涉及到两种蛋白质成分，一是细胞周期蛋白，一是细胞周期蛋白依赖激酶（CDK）。与所有激酶一样，CDK的活动是通过把磷酸基与靶蛋白相结合实现的。靶蛋白的磷酸化改变了靶蛋白

的功能，使它陷入高度活跃或者完全静止的状态。由于激酶把磷酸酯涂抹在许多不同的靶蛋白上，它可以同时改变细胞中的不同进程，将高强度的信号传遍细胞内部。

构成细胞周期钟核心成分的CDK要受到它的伴侣蛋白的控制。伴侣蛋白和CDK形影不离，为CDK指出合适的靶蛋白。它们就是细胞周期蛋白（cyclins）——CDK的导盲犬。没有细胞周期蛋白的陪伴，一个CDK就好像瞎子一样不辨东西，无法使任何一个目标磷酸化。

细胞走过生长周期中的不同阶段，细胞周期蛋白也随之来了又去。当它现身时，有些细胞周期蛋白指引它的伴侣CDK，把那些对细胞复制DNA的能力有关键影响的靶蛋白磷酸化；而其他细胞周期蛋白的引导，使那些导致细胞分裂的靶蛋白磷酸化。如果没有细胞周期蛋白和CDK的合作，细胞的绝大多数活动都将停止，细胞进入冰冻期——G₀状态。

细胞周期钟运作的奥妙不在于细胞周期蛋白和伴侣蛋白质CDK。这两种分子成分仅仅是时钟内部没有意识的齿轮。是凌驾于这两种成分之上的控制者造就了奇妙的周期钟。通过激励或抑制细胞周期蛋白—CDK的联合行动，决定着时钟的运转。

正常细胞内部所有有关细胞是否生长的重要决策几乎都是在生长周期的G₁阶段作出的，即在细胞分裂后、开始下一次DNA复制前的几小时内作出。在这个时间段内，细胞要么继续全力生长，要么退出生长周期，又或者分化成另一种状态，以崭新的面目示人，同时放弃再次分裂的可能。人体内大多数细胞都处在“有丝分裂期后”的这种分化状态。它们只从事某项特定的任务，不再生长和分裂。不幸的是，人体的大脑细胞就是属于这种命运。成年人体内每天死去的神经细胞数以万计，并且，由于残存的神经细胞永远失去了繁殖能力，因此神经细胞后继无人。

在细胞周期钟内，有几种肿瘤抑制蛋白起着时钟不同阶段的制动首脑的作用，人们对它们进行了深入的研究。例如，在G₁阶段的中后期，视网膜神经胶质瘤蛋白起着总刹车的作用。除非它被适当的细胞周期蛋白—CDK组合磷酸化，它会断然阻止细胞继续前进。如果它没有被磷酸化，细胞就会在G₁阶段停顿下来，被迫退出积极生长周期。肿瘤细胞没有视网膜神经胶质瘤蛋白，就会导致正常、中规中矩的细胞驻足考虑其行动步骤的各种因素不假思索，径直进入DNA复制（S阶段）

P53肿瘤抑制蛋白在细胞周期钟机制中也有不俗表现。如前所述，当DNA受损时，P53水平上升。P53被激活后，产生第二种蛋白P21；P21然后挤进所有的细胞周期蛋白—CDK组合复合体，以此阻断细胞周期钟机制。

还有两种肿瘤抑制蛋白p15和p16，也起着抑制细胞周期钟的作用。这两种蛋白是几乎毫无二致的孪生于；两者中的任何一种都能够阻断在G₁生长周期阶段中起作用的某种重要的CDK，从而阻止细胞在G₁阶段

中期后继续生长。TGF β 这种强力生长抑制蛋白，很多作用是通过p15发挥出来的。我们曾讲到TGF β 同受体在细胞表面相结合。一旦同TGF β 结合，受体即向细胞发出信号，导致P15制动蛋白猛增30倍；然后，由P15阻断一个关键的CDK来关闭周期钟。

家族性黑色素瘤患者常常继承有p16基因的缺陷形式。由于不具备在特定情况下关闭细胞周期钟的能力，患者的细胞将继续不适当地生长。最近的研究显示，在其他许多种癌症之中，也有P16基因丧失或者失活现象。有一些实验室报道说超过一半以上的人体肿瘤中没有P16的活动。

所有促进细胞增殖的信号最终必须汇总到细胞周期钟。例如，细胞外部的生长因子激发的信号通过细胞质导入细胞核，影响周期钟的运转。最重要的是，生长刺激信号诱发产生了大量的细胞周期蛋白D，这是一种关键的驱动阶段的时钟成分。细胞周期蛋白D与一个伴侣CDK 联手，使视网膜神经胶质瘤制动蛋白磷酸化并失活，从而使细胞能挺进生长周期的下一个阶段。

在下一个10年里，有关冲击细胞表面的信号是如何影响细胞周期钟的部件，以及周期钟是如何处理这些相互存在矛盾的信号，作出决定，并向细胞发布进军令，对于这些问题，我们将搞清它们的细节

· 微调周期钟：DNA肿瘤病毒的生长策略

本书的前面部分，我们描述了有一批肿瘤病毒，它们可以感染正常细胞，将这些新的宿主变成癌细胞。这些逆转录酶病毒对偷来的分子基因加以改造，将后者变成有效的癌基因。所以它们能诱发癌症。RSV就是这些致癌基因中最为臭名昭著的例子。我们曾讲到，RSV的一个祖先攻击了一个鸡细胞，绑架了细胞的src原癌基因，迅速把该基因改造为有力的致癌工具。对src基因的研究使我们发现了原癌基因，然后引发了人类认识癌症起源的一场革命。

其他肿瘤病毒致癌的成功途径截然不同。它们花费了几百万年的时间，对自己的癌基因精雕细凿。RSV这样的急性子匠人以RNA（核糖核酸）分子形式携带基因，而耐心的工匠以DNA 作为遗传物质。

DNA和RNA分子都能编码遗传信息。它们的结构几乎毫无二致，都是由长串的碱基首尾相连构成。细胞之所以选择DNA分子储存遗传信息，因为它非常地稳定。但是短命的病毒较少虑及遗传信息的长期储存，因此有些病毒采用DNA，有些则采用RNA分子作为遗传数据库。

依照这个标准可以把病毒分属两大王国，两国之间彼此有着明确的边界线。它们寄生于受感染的细胞方式很不一样。此外，RNA和DNA肿瘤病毒各自用以将受感染的正常细胞变成癌细胞的策略也全然不同。

DNA肿瘤病毒的中心议程，与其他病毒一样，简单而明确：它们惟愿自身的复制多多益善。尽管感染病毒的某个细胞偶尔会发生癌变，但是病毒的愿望只是瓜瓞绵绵、子子孙孙无穷尽，致癌只不过是它们信手拈来的副产品。

为了顺利地实现目标，DNA肿瘤病毒必须侵入细胞，寄生在宿主的DNA复制设施中，指引它生产出DNA而非

细胞DNA的复制酶。通过利用宿主细胞的DNA复制设施，这些病毒就可以去组装自己的那一套设施的麻烦和费用。

由于人体内大多数可感染的细胞在一定时期总是处于积极生长周期以外的静止状态，所以这种寄生策略也使病毒处境尴尬。由于静止的细胞关闭了包括DNA复制部分在内的很多生长设施，因此它们对于感染性的DNA肿瘤病毒来说是怪吝的宿主。病毒的当务之急是说服它们的新宿主变得慷慨热情起来。

DNA肿瘤病毒凭借它们的绝顶聪明解决了这个问题。病毒在侵入宿主细胞之后，它将诱使其宿主走出静止状态、步入积极生长周期。被唤醒的宿主细胞现在开动包括原先一度失活的DNA复制工具在内的生长设施，以便在生长周期中使用。可是病毒自有其如意算盘：它先发制人，制止宿主细胞DNA复制设施的正常运用，而用它来复制自己的病毒DNA。复制出的病毒DNA组合成新的后代病毒颗粒，离开寄生的细胞，完成了病毒的生命周期。通常宿主细胞也会被迫自尽，成为病毒诡计的牺牲品。

此计的关键在于DNA肿瘤病毒激活休眠细胞所采用的机制。最有趣的策略之一是人乳头状瘤病毒（HPV）想出来的。90%以上的宫颈癌细胞中都有HPV出现。HPV感染和宫颈癌发病的紧密联系不仅仅是巧合。长久以来，宫颈癌流行病学一直认为该类癌症属于传染病的范畴：女性的性伙伴人数越多，宫颈癌的发病率就越高。毋庸置疑，HPV感染是致癌的直接原因。

HPV一共有几十种，其中一部分只会导致普通的皮炎。有几种HPV在宫颈上皮细胞层生长良好。宫颈上皮组织在遭受几十年HPV慢性感染之后，偶尔也会出现宫颈癌。然而，绝大多数感染HPV的妇女并不会患上癌症。尽管多数宫颈癌的发病都有HPV参与其中，可是仅有HPV是显然不够的。除了一开始的病毒感染之外，在宫颈上皮细胞显著癌变之前，它们还必须经历其他一些低概率的事件。

HPV利用它的E7病毒癌基因诱使受感染的宫颈上皮细胞开始生长。E7基因制造的某种蛋白质产物通过抑制关键的视网膜神经胶质瘤蛋白，直接干预宿主细胞的生长控制设施，使宿主细胞的关键制动设备失灵，不能关闭细胞周期钟，也不能停止生长。受感染的细胞解脱了束缚，进入积极生长状态，成为病毒生长的慷慨大方的东道主。

如前所述，细胞常常以凋亡来对付病毒感染。细胞视网膜神经胶质瘤蛋白的失活，也会使细胞凋亡。这种反应通常迅速启动，剥夺了HPV赖以繁衍的独立宿主，威胁到HPV的生长程序。因此，* * v制造了第二种蛋白质* 6，使宿主细胞的产53蛋白失灵，从而阻断凋亡反应。HPV通过将视网膜神经胶质瘤蛋白和P53肿瘤抑制蛋白统统失活，清除了前进道路上的两大绊脚石，从而得以在宿主细胞内肆意生长繁殖。

为加速自身的生长，其他DNA肿瘤病毒也采用了同样的手段。有一种猴病毒，叫做SV40，只制造一种称作T抗原的癌蛋白，T抗原能够把受感染的细胞中的P53和视网膜神经胶质瘤蛋白绑在一起，隔离起来。某些品系的人体腺病毒尤其有趣，因为它们能产生不同效果：在自然宿主物种——人类身上，它们会引起普通的上呼

吸道感染，在非自然宿主如仓鼠和大鼠身上，它们能引起肿瘤。与其他DNA肿瘤病毒一样，这些腺病毒也制造癌蛋白，把视网膜神经胶质瘤蛋白和P53肿瘤抑制蛋白全部失活，帮受感染的宿生细胞解脱生长束缚，将它们变成病毒复制的绝佳环境。

对付宿主的凋亡，腺病毒还有另外一手。它携带的另一种类似细胞BC2癌基因的癌基因，能够阻断凋亡反应。这一把确保宿主细胞不至于夭折，寿命长到足够病毒完成整个生长周期和复制周期以传宗接代。

也许因为腺病毒对于繁衍和杀灭受感染的人体细胞这一行非常拿手，腺病毒和人类的癌症没有相关性。可是在啮齿动物身上，腺病毒照常诱使受感染的细胞生长，开始一轮生长和复制。然而在这些非自然宿主细胞内，病毒接下去并不能顺利地完成病毒复制和杀灭细胞的回合。这些受感染的啮齿动物细胞被留下性命，和细胞中能有效刺激生长的病毒癌基因共存。这就是它们成为肿瘤细胞的原委

在西方，只有一小部分癌症是由病毒感染引起的。可是在过去20年中，研究DNA肿瘤病毒的生命周期，尤其是SV40和腺病毒，为科学家们打开了一扇的窗户，从而得以研究细胞周期钟的内部活动，似乎所有人类的癌症都会损及细胞周期钟。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第十五章 前路多艰：肿瘤的发育

在今天的美国，约有40%的人在一生中的某个时候会患上癌症，其中一半可以治愈，另一半则终将不治身亡。在20世纪90年代中期，仅在美国一地，每年就有50万条性命丧于癌症之手。从某种意义上说，这个数字高得骇人。人体在这种恶疾面前似乎太不堪一击了。但从另一个角度看，事情还没那么糟。三分之一的癌症死因可归咎于烟草制品尤其是香烟的消费。十分之一的死因是结肠直肠癌，主要由不良膳食结构尤其是大量摄入肉类和动物脂肪引起。只要遵循低脂肪、低肉类的膳食结构，远离烟草制品，美国人可以把他（她）因癌症丧生的风险降低一半，也就是说因癌症死亡的风险只有十分之一。一些流行病学家确信，只要严格遵守低脂、素食的膳食结构，包括大量食用新鲜蔬菜和水果，可以更多地降低风险。

对许多肿瘤生物学家而言，10%的癌症死亡风险似乎微不足道。这种乐观态度来源于下列统计数字：在人类70年甚至更长的一生中，人体会产生10个细胞，多如恒河沙数。这10个细胞将成长、分裂，历经各自的细胞周期。每一次分裂都可能是一场灾难；细胞周期的复杂性为灾难的萌生提供了太多的可能。

综合这些数字，可以导出一个非常有趣的见解：有10个人，他们每人的生活方式都高尚且健康、无懈可击，他们一共会经历10‘’次细胞分裂，但只有1个人会丧生于癌症。每10次细胞分裂中只有1次致命的癌变。这个比例实在不坏。

通观全书，我们为这个令人欣慰的结果提供了很多种解释。在细胞意图形成肿瘤的道路上，关山阻隔，人体设置了数不清的障碍物。正是这些路障将这种致命的恶疾限制在极低的水平上。

细胞必须次第越过这些绊脚石，经过复杂的多步进程，才能顺利完成彻底的癌变。障碍有很多种。最突出的就是细胞的信号系统，它峻拒一切由于某个癌基因的激活或者某个肿瘤抑制基因的失活引起的混乱。

为什么一个细胞必须经过多步遗传改变才能脱离正常的生长模式，理由在于细胞信号系统的精妙复杂。系统经过精心的设计，以抗拒由于某个部件出现功能障碍时的失衡。因此，某个癌基因的激活或者某个肿瘤抑制基因的失活，对细胞的繁衍常常只有微弱的影响。

路远且长，险阻重重。即便癌基因胜利俘获了一个细胞，仍会触发细胞的凋亡自杀程序，使癌基因美梦落空。即使通过这样那样的策略躲过了凋亡，前面还有细胞老化和危象的威胁；只有当细胞通过危象，突破必死性障碍，它和它的后代才有机会形成致命的肿瘤。

可是到了这个时候，道路仍不平坦。许多研究人员相信免疫系统会筑起一道防线抵御肿瘤的发育。例如，有一群叫做自然杀伤细胞（NK）的白细胞，它们似乎专司识别和歼灭变异的细胞。尽管在培养皿中可以清楚地看到NK和癌细胞遭遇时的细胞杀灭现象，但是，NK战士在活体组织中能否抵御肿瘤还有待证实。NK细胞潜在的抗癌功用仍需进一步的研究。

阻挡癌变的障碍组合迫使演化中的癌前细胞经过多次遗传改变，每一次改变都是为了规避或者胜过这个或那个障碍。每一种突变，通常都会影响某个原癌基因或者肿瘤抑制基因，都是一个罕有的事件。由于癌症需要集众多事件的合力，而在人类平均寿命周期内，这些事件不太可能全部发生，所以癌魔通常难以横行无忌。渴望鲜血

即使这一小撮肿瘤细胞过关斩将、一路顺风，可是还有其他困难挡道。与所有的人体细胞一样，形成早期肿瘤的细胞也需要来源充足的养分和氧气。同时，它们还必须不断地清除二氧化碳和代谢废物。

只要肿瘤细胞群仍处在较小的规模——直径小于1毫米——它就可以靠扩散来解决给养和排泄这两个后勤问题。癌细胞或者它的正常细胞邻居释放的分子都能够很容易地扩散出这点短距离。可是，一旦细胞簇长到直径有1毫米大小，分子扩散就遇到了困难。现在扩散已不再能给细胞提供充足的养分和氧气了，也不能迅速清除废物。不久，细胞簇中充斥着排泄物，细胞们饥肠辘辘，内外交困。如前所述，这些缺氧细胞常常死于P53引发的凋亡。

窒息和代谢中毒引起的细胞死亡率接近细胞的再生速度。细胞繁殖的收益被自然减员所抵消，所以肿瘤细胞簇的体积保持不变。肿瘤细胞群落也许会几年甚至几十年地处于停滞状态。

分裂而后或饿毙或窒息身亡，肿瘤细胞群必须突破这种无效周期才能具有致命的威胁性。要胜利闯关，细胞队员必须有高度创意：它们必须发明一条获取养料、排泄废物的更好的路子。

答案是发展自己的血液循环系统。当这一伙肿瘤细胞饿得奄奄一息时，它的正常细胞邻居们却享用着充足的养料的氧气供应，因为后者和体循环系统有着密切的联系。与肿瘤细胞群不同，正常组织内密布着毛细血管网。这样密集的毛细血管使得组织内的每个细胞都能直接通达临近的一条毛细血管。这些微型通道，尽管宽只够一列红细胞鱼贯通过，却能为全身所有的积极代谢组织提供给养、排除废物。

毛细血管也是由细胞组成的。这种上皮细胞精于柔体杂技，能够平放身体而后曲成管状。这些管状细胞首尾相连组成毛细血管。正常组织中的细胞释放出专门的生长因子，刺激上皮细胞敬业乐群，确保毛细血管的完好。如果某些细胞处在缺氧状态，它们会释放出血管内皮生长因子（VEGF），促使内皮细胞增殖形成新的毛细血管。如果没有这种刺激，上皮细胞不会不辞辛劳地在组织内部的间隙形成密如蛛网的血管网。

要超越1毫米直径界限，癌细胞群必须想出办法来增加内部的毛细血管。波士顿外科医生朱达·福尔克曼（Judah Folkman）花了20年的时间才搞清楚癌细胞的计谋。癌细胞簇中的一些成员，模仿周围的正常细胞，学会了分泌生长因子、从附近组织中吸引内皮细胞、促使这些内皮细胞增殖的本领。毛细血管伸入癌细胞群内部，最后，肿瘤细胞簇可以直接获取富含养分和氧气的血液。现在，细胞群可以迅速挺进了。它们多年的增殖夙愿，饱经挫折，终于如愿以偿了。癌细胞的数量呈现突破性增长的势头。

因为癌细胞释放的生长因子刺激血管的形成，即构建血流通道，它们常被称为“血管形成因子”。这些因子包括VEGF和bFGF（碱性成纤维生长因子）。肿瘤细胞群的终极胜利同它刺激血管生长的能力有着密切联系。只要细胞簇的成员开始释放大量的血管生长因子，几个月之后，它们的后代细胞就能形成密布毛细血管的肿瘤；这些肿瘤能够迅速生长、广泛扩张。如果肿瘤不具备发达的毛细血管网，它的进展就会缓慢得多，通常患者的预后也比较好。有些内科医生也确实是依据肿瘤样本中有无密集的毛细血管网来判断肿瘤的发育阶段，预测它们的未来趋势。

肿瘤细胞究竟如何获得这种生成内部血管的能力，仍然令人大惑不解。估计是细胞中发生了某些基因突变，使得血管形成因子喷薄而出，再由这些因子为肿瘤的长期扩张铺平道路。星火燎原

在直径1厘米的瘤块中包含的细胞数量可以达10亿之多。猛一看，这个数字真是太大了。但是，比起人体细胞的总数，这个数字则相形见绌——后者是前者的1万倍。大多数致人死命的肿瘤要比它大得多。

癌症死者当中，只有不到10%的人死于在原地茁壮成长的肿瘤。大多数情况下，是由转移灶充当杀手的

角色，即那些离开原发灶、在人体别的地方安营扎寨的癌细胞远征军。正是这些新移民，确切地说是由它们播种的新肿瘤，常常致人死命。

产生癌细胞远征的转移过程极其复杂。首先，肿瘤原发灶中的细胞必须突破其生长的障碍物。这些路障在肿瘤中最为明显，构成肿瘤块最大的部分。癌症源自上皮细胞，上皮细胞构成许多内脏的腔道内壁和皮肤的外层。上皮细胞层下有一层蛋白质结构网，即分隔上皮和结缔组织、血液循环的“基膜”。基膜是试图离开肿瘤母体的癌细胞遇到的第一道路障。

在通常情况下，细胞难以穿透完好无损的基膜，任何试图透过基膜的进攻只能在基膜破损时发起。肿瘤细胞释放出一些酶，劈开构成基膜网的蛋白质。一旦基膜网瓦解，肿瘤细胞就能通达皮下组织。此处，它们也许还要通过瓦解细胞才能侵入和破坏前进道路上的障碍物。

癌细胞的侵略依赖于它释放蛋白酶的能力，蛋白酶专门把蛋白链劈成小段。与形成血管一样，分泌蛋白酶也是肿瘤细胞在肿瘤发育多步进程的后期学会的招术。正常细胞形成和修复正常组织时，在复杂的建设组织的过程中，需要用到蛋白酶。正如我们推测的，这些蛋白酶的释放和使用受到严密控制。扩张的肿瘤细胞颠覆了控制权，然后滥用蛋白酶；它们不是审慎地斟酌用量，而是让蛋白酶在周围环境中泛滥成灾。

通过病理学实验，很容易发现肿瘤组织中蛋白酶含量的升高。只要外科医生给病理学实验人员一小片肿瘤组织，他们就能预测肿瘤的发展趋势，这是他们的看家本领。与出现密集的毛细血管网一样，肿瘤样本中高浓度的蛋白酶对患者而言，不是个好兆头。它们意味着肿瘤细胞经过摸爬滚打，已经掌握了破坏邻近组织的窍门，而且因此可能会蔓延到更远、范围更大的地区。

在最初穿透基膜的小步侵略时，肿瘤块只有微小的扩张；在上皮肿瘤的病例中，局部肿瘤块称作原位肿瘤（Carcinoma in situ）。但是，侵略细胞却因此和通往远方的高速公路网建立了密切联系。有些肿瘤细胞以血管作为移民路径；另一些则选择了淋巴管。在这两种情况下，单个细胞或一小簇细胞会脱离肿瘤母体，沿管道漂流，在远处的某个地方上岸。

这些冒险者面临的几乎都是灭顶之灾。它们必须活着渡过循环系统的惊涛骇浪。它们必须攀上淋巴管或者血管的峭壁陡崖，掘穿管道的保护层，进入底层组织。在进入之后，这些细胞先锋队员还必须设法在受到各方排异的环境中茁壮成长。

结肠癌的迁徙细胞常常在肝脏落户。乳腺癌细胞在骨骼处找到了机会。肺癌细胞有可能转移到脑部。每到一个新环境，这些细胞移民都面临着严峻的挑战，它们将遭遇生长因子和身体结构不友好的对待。

当此时，即在肿瘤发育的后期，肿瘤细胞的基因组已经变得极为浮躁不稳。这种不稳定性导致肿瘤细胞群在总体上巨大的遗传多变性。不断产生新的突变基因组合，并且不断接受考验。正如达尔文的进化理论，少数恰好拥有特别有利的基因的细胞，将赢得战争。在肿瘤发育的后期，能够带来侵略能力或者转移能力的突变基

因极为抢手。

只有少数肿瘤细胞通过随机突变获得了这些基因。绝大多数细胞移民经不住漫漫远征途中的风霜雨雪和新居的恶劣环境，因此它们的殖民企图只好以自取灭亡告终。此时，肿瘤母体已得到极大发展，足以不断派遣大量的侦察队员执行这种任务。珠积寸累，水滴石穿，只要不断努力，几乎无望的使命终将得以完成。因此，在远方的某个地点，终将建立起一些新的殖民地，并不断壮大。迟早，这些转移灶要开始危及它们扎根的宿主组织的功能。只有到了这个时候，死亡的阴影才会笼罩在癌症患者的头上。

对所有这些步骤的原理，我们所知不多。当转移细胞在淋巴管或血管中流动时，它们的表面有某种受体分子使它能够攀附在血管壁上。这些锚受体有很多种。不同的锚链使转移细胞能与不同的分子环境相结合。锚受体的多样性和复杂性妨碍了我们搞清楚它们的运作机理。

我们对转移灶仍然只有一鳞半爪的认识。指引大多数癌细胞迁徙的原理，与指引黑脉金斑蝶的一样，都神秘莫测。对于癌症研究人员而言，转移灶的发展进程还是未知的领域，很大程度上是一片未经开发的处女地。

亦凡公益图书馆(shuku.net)下一章 回目录

第十六章 否极泰来：运用癌症起源的知识，发展新疗法

始于20年前的科学革命一直持续到今天。我们已经知道了许多能够引起癌症的无形的力量。既然我们理解了很多种癌症的起因，我们应当可以阻止疾病的发生，即便发生了癌症，我们也应能够对付并治愈癌症。我们已经祭起了遗传学和分子生物学的武器来对付这种最复杂的人类疾病。尽管癌症之谜仍有不少疑团，但是一个完满的答案已经凸显出它的轮廓。现代分子生物学的研究方法再一次得到确认：将复杂的问题化整为零，使它变成简明可解的各个部分，然后导出清晰的、颠扑不破的真理。仅仅是短短的20年时间，癌症起源问题不再是众说纷坛、莫衷一是，今天，对人类癌症背后的神秘力量，研究者们不仅可以作出细致入微的描述，而且已经被公众广泛接受。

这次革命的主要结论是：癌症是一种因基因受损导致的疾病。现在，我们已经了解了许多涉案基因——癌基因和肿瘤抑制基因的特性。它们在细胞中活动，操纵着细胞的行为；细胞以形成肿瘤来回应。无疑，还有很多与癌症有关的基因尚需借助基因克隆技术来识别和分离。许多基因影响细胞行为的途径仍有待揭示。

我们知道诱发癌症的因素直接或间接地促进基因突变。我们知道人体肿瘤的形成需要一系列的突变，每一

次突变扰乱的都是一种不同的细胞生长控制基因。我们还知道，包括维护和修复缺陷在内的损害细胞基因组的完整性的过程，有力地影响着癌症的发病率。

发现不同的生长控制基因，促使我们探索每个人体细胞内部的复杂的决策系统。100多年来，生物学家记载了细胞形形色色的行为。细胞的所作所为似乎有自己的逻辑，操纵在隐藏于细胞深处的亚微观生命力量手中。我们现在用关键的信号处理蛋白来理解细胞的逻辑，正是这些蛋白决定了细胞对大量刺激物的反应；它们组合成一个精密的信号处理系统，每个星期里，我们对这个系统的线路图都有新的认识。它的规划——它的互联关系和组成部件的活动——决定着细胞的一举一动。

对于致力于理解癌症的人们，有关信号处理系统的认识将会为他们提供终极答案。在任何一个细胞的隐秘角落，除此以外没有更深入、更精妙的机制了。答案都在这里，或者将很快在这里露面。而20年前，我们还对此一无所知。

这方面的研究使我们发现了人体细胞的命运和主宰——细胞周期钟。作为细胞命运的主宰，它作出生长或分化的决策。尽管对细胞周期钟的探索还处在起步阶段，但我们已知，在绝大多数乃至所有类型的人体肿瘤中，细胞周期钟都会遭到损害。在这个领域，我们也已经描绘出清晰的轮廓，但是还有许多关键的细节需要充实。

家族性癌症综合征在受孕的一刻即已注定，散发性癌症则是个人一生中随机发生的遗传意外的结果。在我们过去10年间发现的基因中，其中很多基因为我们在这两类癌症间架起了桥梁。这两类癌症并非如常人想象的泾渭分明，而是一组共同基因受损的表现，差别只在卵子受精前与后的损害发生时间的不同。防患于未然

本书中讲述的大量信息对于癌症死亡率将有什么明显影响呢？道理很简单，要治愈某种疾病，最常从弄清病因着手。因此，我们最近获得关于基因和蛋白质的知识，将引领我们征服癌魔。可是，癌症最根本的起因实际并非深埋于个体细胞内部，而是远在环境、在我们摄取的食物、吸入的香烟之中。在显著降低癌症发病率之前，我们必须强调，这些才是癌症的祸根所在。基因和蛋白质不过是为虎作伥仅此而已。

过去200年中，人类其他主要疾病的防治为我们树立了鲜明的例子：降低死亡率，要依靠个人卫生、营养条件的改善，要获取干净的水源，开展防疫运动。扩展开来，癌症死亡率的大幅度降低，同样要依靠预防，而非一味寻找新的治疗方法。

降低癌症死亡率，主要依靠识别和消除癌症的不同病因——尤其是膳食结构和生活方式的某些方面。这其中许多属于流行病学家的职责范围。我们确实从流行病学家那里获益匪浅。他们确立了问题的框架，明确了范围、广度和深度。他们还使我们省悟风靡某些小圈子的两大观点：癌症流行病在工业化的西方泛滥成灾，而绝大多数病例可以追溯到空气和食物中的化学污染。

除开乳腺癌以及与烟草有关的癌症以外，在过去半个世纪中，尽管环境污染在显著加剧，绝大多数癌症的

发病率仍保持平稳。至多只有百分之见的癌症能够归咎于人为的环境因素。1930年，美国年度癌症死亡率为每10万人中有143人。到1990年，这个比率上升到每10万人中有190个。人口年龄分布的变化，以及我们反复提到的癌症发病具有很强的年龄依赖性这一事实，上述数字已把这两点考虑在内。

癌症死亡率的这种年龄校正的增长，几乎都直接源自烟草消费。到20世纪90年代，男性肺癌死亡率长达一个世纪的增长势头呈现逆向发展。除开肺癌部分，在1950年到1990年间，经年龄校正的癌症死亡率总体上下降了14%。

乳腺癌的死亡率有小幅增长——在1960年至1990年间上升了约10%。该病发病率的增长势头要猛烈得多，但是，主要通过外科手术，大部分乳腺癌病例可以治愈。乳腺癌的病因众说纷纭，有一种观点很快赢得了充分的证据。它把乳腺癌发病率的增长主要归咎于现代的营养和生殖习惯，两者相结合导致女性在一生中经历的月经周期数不断增长。还有一个因素则使人困惑，即早育有保护作用，早育似乎使乳腺组织能够抗拒此后可能发生的癌症。过迟生育则会导致乳腺癌发病率的攀升。

大约半数癌症和饮食有密切关联，可是绝大多数食物链中的致癌成分难以确定。西方的膳食结构导致其结肠癌的发病率比非洲中部某些地方高上10~20倍。一个可能的原因是，西方人饮食中肉类和脂肪的比例很高。烹调方式对癌症发病率也有明显影响；当肉类尤其是红色肉类被高温加热时会产生强力致癌物。亚洲亦受到与膳食结构相关的癌症高发率的困扰。日本人的饮食习惯致使其民众胃癌发病率比美国人高出6倍。晒制、发酵、烟熏食品很有可能也是癌症的病因。

植物性食品是一把双刃剑，因其既有致癌成分，又有抗癌成分。蔬菜提供的维生素如维生素A、C、E，能够中和某些重要的致癌物质，如正常细胞代谢产生的氧化剂和自由基。另一方面，有一些植物成分与癌症发生呈正相关。为了防止昆虫天敌的骚扰，植物发展出精密的化学防御系统。其中就有埃姆斯测试中记录在案的有效诱变成分。埃姆斯也举了一个例子，即某个芹菜新品系在生长过程中所需的合成杀虫剂比其他品系要少；抗虫害能力的上升与该种芹菜体内的某种强力诱变剂比常规上涨了10倍有关。

与其他所有植物一样，芹菜体内含有几十种致癌和抗癌成分。可是芹菜只不过是经常出现在餐桌上的几十种植物中的一种，每一种植物都为我们的饮食提供自己的或简单或复杂的有机成分。在这些天然成分的混合物与它们对人体代谢的影响之间，有着错综复杂的相关性。要确定哪些普通天然食物使我们体魄强健、安享天年，哪些则会损身折寿，还需要花上几十年时间研究。

尽管山重水复，但还是有一些结论已经崭露头角。如前所述，现代癌症当中，几乎有一半能够通过避免吸烟、高脂肪、高肉类饮食来预防。可是剩下的那一半呢？无疑，未来的几代人仍不能摆脱癌症的魔影，即使是

那些生活方式最无可指摘的人也在劫难逃。我们该如何对付这些似乎防不胜防的肿瘤呢？利用基因和蛋白质对付癌症

即使我们一一确定了所有的外部致癌因素，人类也永不可能完全遵照流行病学家的建议。而且，更重要的是人体的极端复杂性表明了癌症的不可避免。所有复杂的机械或迟或早都将崩溃。只要有足够的时间，没有人可以逃出癌症的手心。此刻，只有新发现的基因和蛋白质可以力挽狂澜、救人于危难之中。它们使人类可以对付如影随形的癌症。

癌症的早期发现愈来愈显出重要性。早期发现和切除肿瘤块可以治愈癌症。但是早期发现面临两大困难。首先，在癌细胞群还很小的时候，我们就必须找到它。如前所述，直径1厘米的肿瘤不到人体的001%。当前几乎很少有哪种生化方式可以灵敏到这种程度，侦知这样微小的物质结构。

其次，癌细胞，尤其使肿瘤发育初期阶段的癌细胞，在几乎所有方面都和正常细胞惟妙惟肖。要找出癌细胞的不同之处，任务繁重，令人气馁。几乎所有曾被称作“肿瘤独有”的蛋白质，后来在人体的某个正常组织中也有发现。

尽管困难重重，但是发现肿瘤的途径中，最有吸引力的还是识别癌细胞独有的基因和蛋白质。突变癌基因、肿瘤抑制基因和它们的蛋白质产物跃入人们的眼帘。约有四分之一的人体肿瘤中出现突变的ras癌基因。它拥有正常细胞所没有的DNA序列，而且使得ras蛋白质产物具有独一无二的非自然结构。

有鉴于此，一些研究者试图在结肠中寻找带有突变的ras癌基因的细胞。由于肿瘤细胞和正常细胞一样都会不断地大量脱落，进入排泄物，这项工作被大大简化了。约翰·霍普金斯大学的戴维·西德兰斯基（David Sidransky）凭借一项超灵敏的DNA分析技术，在粪样里发现了突变的ras基因。尽管这项技术仍须改进，高敏感度，但是它带来的长期前景已经相当明朗：它能使人们发现在其癌变过程中的结肠肿瘤，这时还来得及通过手术治疗。

最终，包括膀胱，子宫和肺在内的其他中空器官处的肿瘤或许也能应用这种方法。上述每一种器官中，细胞都会脱落到器官腔内。在尿液中可以发现脱落的膀胱细胞，在支气管上部粘液中可以发现脱落的肺细胞。与结肠部位一样，对脱落细胞进行分析提供了癌症早期发现的可能，增加了痊愈的机会。

在人类癌症的发病中，家族性肿瘤占有显著的席位。一些研究者估计，约有10%的人类癌症源自遗传基因。能否预测癌症的先天易患性，也是早期发现的一个非常有价值的方向。

在结肠癌中，家族性肉瘤和HNPCC综合征合计占到所有病例的10%以上。乳腺癌中也有同样比例与BRCA1、BRCA2两种等位基因的遗传突变相关。在未来的10年，人们将发现，几乎每一种普通癌症中都有一部分是由特定基因，通常是肿瘤抑制基因的遗传突变引起的。

在少量组织样本中发现突变基因的技术正在突飞猛进。很快，只要几滴血液，就能发现是否具有引起对某

种癌症易患性的遗传突变基因。针对那些某类癌症异常高发的家族，同样的分析将用于产前诊断。这些测试将能够区分家族中的高危人群和那些侥幸逃脱厄运的成员。被发现处于危险之中的家族成员有必要接受终身监护。在包括家族性肉瘤和乳腺癌在内的生死攸关的病例中，患者也许能痛下决心，在恶性肿瘤露面之前即把靶器官切除。

但即便是这些有效的遗传技术，它们提供的保护仍是不完整的。对癌症的先天易患性进行彻底的全民普查，无论在经济上还是统计上都缺少可行性。即使采用最先进的筛查技术，绝大多数的小型散发性肿瘤还是会成为漏网之鱼。因此，我们还是会不断碰到许多只能在体形硕大、症状明显时才能发现的肿瘤。所以，就目前而言，抗癌疗法的能力和局限性成为生与死的分界线。过去10年中，很多类型的肿瘤患者，其长期存活率没有多大起色。只有发明出一种全新的治疗方法，才能有进一步改善。

在这个领域，本书述及的基础分子研究将为我们带来丰厚的回报，尽管这些回报的到来还须假以时日。在弄清癌细胞传导缺陷的过程中，研究者发现很多基因和蛋白质可以成为新一代抗癌药物的很有魅力的攻击目标。

新一轮药物研制的浪潮已经扑面而来。制药公司正在研究中的某些成分，在阻断细胞产生功能完善的ras蛋白质方面显示出巨大的活力。最让人惊讶的是这些药物的特性，它们对肿瘤细胞的生长有极大的影响，但对正常细胞只有相对很小的冲击，尽管我们知道正常细胞的生长和存活离不开ras蛋白的正常形式。

研究者证实单克隆抗体也有效果。小鼠身上制造的这些抗体能够与特定的人体蛋白质紧密结合，对其他所有蛋白质则无动于衷。它们是一贯正确的定位工具。在乳腺癌细胞的表面，受体EGF和erb B2/neu蛋白质异常密集，研究者已经制造出一些专门与这些受体蛋白质产生反应的抗体。

可以从两方面应用这些抗体。首先，它们可以与放射性微粒相结合。把抗体注入患者体内，它们能够找到表面密布某种该类受体的细胞，使辐射集中在肿瘤区域。采用计算机成像设备可以扫描到这种辐射，使得像CAT扫描仪这样的常规成像技术无法显示的肿瘤原形毕露。其次，可以把毒素和抗体结合运用。这样抗体就成了“激光制导炸弹”，能够引导毒素袭击肿瘤靶细胞。

该理论虽说令人神往，但是，由于在正常细胞的表面也分布有这种受体靶蛋白，尽管数量较小，单克隆抗体的这两种应用方式趋于复杂化。因此，恰好具有抗体的某些受体靶分子的正常细胞，也难逃毒素抗体的轰炸。采用辐射定位，抗体也许能成功地勾勒出肿瘤的轮廓，但是，正常细胞拥有的靶抗原还是会干扰成像，使手术医生给肿瘤定位的努力付诸东流。

癌症化疗的最大的革命，来自对凋亡的重要性的最新认识。许多化疗药物成功诱使肿瘤细胞开始编程性死亡。由于P53蛋白使许多细胞产生对促凋亡药物的易感性，未来的肿瘤学家可以在查明p53基因在肿瘤中的遗传地位之后，再制定某种化疗方法。各自在肿瘤形成中的作用。然而绝大多数肿瘤是基因群体联手作用的结果。

果，而非基因单枪匹马所为。将来，研究者可以运用新的数学方法搞清多基因癌症的起源，即基因群联手促使癌症形成的过程。只要10~20年的时间，我们就可以比较准确地预测个人罹患

大多数肿瘤中缺少功能正常的p53，因此肿瘤细胞对目前应用的化疗缺乏敏感度。为了发现新的抗癌方法，研究者必须重视这些肿瘤，也许他们能够发展出某种方法，使得肿瘤细胞中即便不存在功能正常的p53蛋白质，也能被诱发凋亡。这就使我们不能不重视控制凋亡反应的细胞系统。bcl-2原癌基因只是12种或更多种调控凋亡反应的基因之中的一种。很多基因具体扮演的角色——启动子抑或凋亡拮抗剂——还有待进一步研究。一旦我们搞清了系统的逻辑，我们就能找出新的促使包括癌细胞在内的细胞自杀的方法。我们对研制出全新的抗癌方法很有信心。日新月异

到下一个世纪的第二个10年结束时，细胞信号系统的细枝末节都将会大白于天下。在细胞接收和处理影响生长和分化的信号系统中，每一个信号转导蛋白都将各得其所。

到那时，将有一批才华横溢的新人承担起癌症研究的重任。擅长于分析复杂的多元系统的数学家将向生物学家解释细胞内部的微型电脑的实际运作情况，他们将告诉我们细胞的工作思路以及它在肿瘤演进途中叛变的过程。

直到最近，寻找控制细胞生命的基因和蛋白质仍然依赖于解决那些令人望而生畏的实验问题的临时办法，然后再由别无选择的生物学家拼拼凑凑。尽管偶然的发现一再地为巨大的谜团澄清了某些片段，但是，持久稳定的进展还是无影无踪。因此绝大多数研究人员如堕烟海，都在漫无目的地搜寻。循着令人心动的蛛丝马迹，但披尽黄沙仍未有真金。只有当数以百计的独立研究组各自取得了一些零碎的进展之后，综合起来才能产生显著的进展。凭借无数研究人员的共同努力，我们才获得了丰富的信息。

很快，这一切都将发生翻天覆地的变化。在未来的日子里，我们将以更系统的方法理解细胞聚合的方式。人类基因组工程，即在世界范围内对人体细胞拥有的全部基因进行合作筛查的一个项目，将会推动研究工作的进步。我们很快就可以知道人类基因组究竟拥有8万个基因还是10万个基因了。基因碱基序列将给基因在细胞生命中扮演的角色提供大量线索。

直到最近，寻找肿瘤抑制基因，包括那些引起对癌症先天易患性的基因，仍被视为畏途，费时费力，苦不堪言。采用的技术不仅不精密，而且要耗费大量人工。要找到关键的基因几乎是大海捞针。只要我们详尽了解了人类基因组，肿瘤抑制基因的队伍会迅速壮大。只须10年时间，我们就能识别几乎全部的肿瘤抑制基因，并且搞清它们各自在绝大多数癌肿中的作用。

我们还将运用其他技术。所有的人都携带着影响机体对不同癌症易患性的基因。绝大多数病例中，是这些基因在微妙地影响着人体对强力致癌物的解毒功能、人体DNA秩序的效率以及人体能否有效杀死癌变途中的叛逆细胞。由于人类是一个遗传上异彩纷呈的物种，每一个人拥有的基因组都是不同的。因此，任何一种癌症

的出现，都是一大群不同基因交互作用以及随机事件共同影响的结果。

当前，癌症遗传学家正致力于弄清单个基因的角色以及它们各自在肿瘤形成中的作用。然而绝大多数肿瘤是基因群体联手作用的结果，而非基因单枪匹马所为。将来，研究者可以运用新的数学方法搞清多基因癌症的起源，即基因群联手促使癌症形成的过程。只要10~15年的时间，我们就可以比较准确地预测个人罹患各种多基因癌症的危险度。由于数据处理和DNA序列分析自动化方面的巨大进步，这些预测工作将又快又便宜。

基因定位人员展示的基因长卷并非万应灵丹一览无遗。目前，识别蛋白质的DNA序列还不能预测大多数蛋白质的三维结构。这个问题在新世纪的第一个10年内肯定能得到解决。随之而来的是，我们无须直接对蛋白质进行生化分析，就能预言很多蛋白质参与癌症进程的运作方式。

尽管信息处理和分析发生了巨变，但生物化学家和遗传学家手头的工作仍处于中心地位。他们要理清细胞内部不同蛋白质之间的联络方式。技术再次创造了奇迹。已经部分应用的基因克隆技术是一种有用工具，它将向我们揭示伴侣蛋白在细胞内部质液中的交互作用，以及这种交互作用是如何形成巨大的通讯网络，使细胞决定生长、分化还是死亡。

最后，制造新的抗癌药物的方法将彻底改观。直到最近，人们仍然在由无数不同的化学成分组成的大药库中筛选极少数具有有效抗癌功用的品种。这些搜索耗费的人力物力难以估量，而且它们缺乏有关癌症形成的分子机制知识的指引。

药物的研制工作将在两方面彻底改观。筛查工作将日益交托给自动控制装置——这个潮流已经开始。研制的新药将以癌细胞内部独有的蛋白质作为攻击目标，不会殃及无辜。这些蛋白质的结构将指引药剂师们设计出专门捣毁其功能的药物。击垮关键的致癌蛋白质，将不再是碰运气的事。

新的“合理化药物设计”将迅速导向有效的抑制剂。随着我们对正常细胞和癌细胞代谢认识的深入，我们就有可能设计出具有高度选择能力的药物，它们只袭击癌细胞，对正常组织细胞则相对无害。癌症治疗中的极为难受的副作用将得到缓解，甚至得以根除。

取得这些成就的人们，将会把20世纪最后25年内的这些发现当做陈年遗迹。但此刻，我们完全可以以别样的眼光看待这一切。我们可以骄傲，因为我们经历过奠基的岁月。是我们劈开巨大的混沌，打开新知的大门。我们走过的是激动人心的年代。

亦凡公益图书馆(shuku.net)回目录