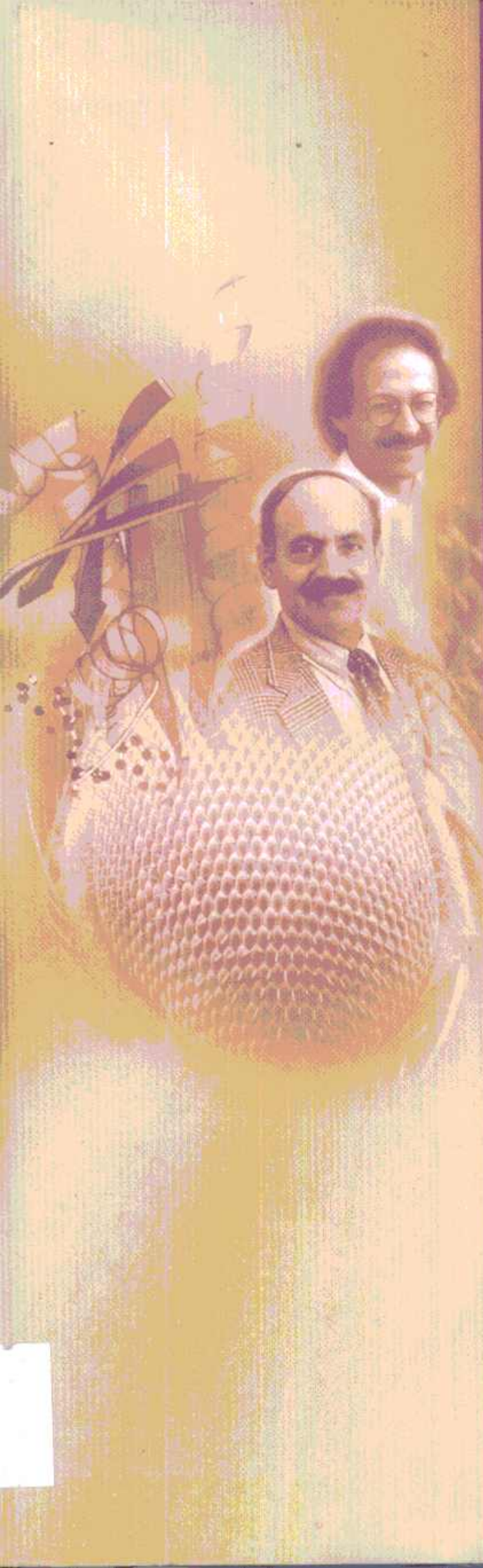




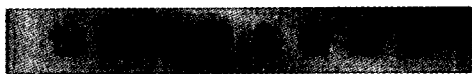
世界科普名著精选

基因与癌的生物学

[美] 哈罗德·瓦穆斯 著
罗伯特·A. 温伯格
陈建华 译

湖南教育出版社

R730.23/
W3



基因与癌的 生物学

[美] 哈罗德·瓦穆斯 罗伯特·A. 温伯格 著
陈建华 译

湖南教育出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

基因与癌的生物学 / (美) 瓦穆斯, (美) 温伯格著;
陈建华译. —长沙: 湖南教育出版社, 2000

(世界科普名著精选/杨牧之主编)

书名原文: Genes and biology of cancer

I. 基... II. ①瓦...②温...③陈... III. ①
致癌因素: 致病生物因素-普及读物②致癌因素: 致病
遗传因素-普及读物 IV. R730.231-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 74393 号

Harold Varmus, Robert A. Weinberg.

Genes and the Biology of Cancer

Scientific American Library, 1993

世界科普名著精选

基因与癌的生物学

[美] 哈罗德·瓦穆斯 著

罗伯特·A. 温伯格

陈建华 译

责任编辑: 谭清莲

湖南教育出版社出版发行

(长沙市韶山北路 643 号 410007)

湖南省新华书店经销 湖南省新华印刷二厂印刷

870 毫米×960 毫米 20 开 印张: 15.4 字数: 250000

2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 次印刷

印数: 1—5500 册

ISBN 7-5355-3385-x/G·3380

定价: 48.00 元 (精) 44.30 元 (平)

本书若有印刷装订错误, 可向承印厂调换



前 言

哈罗德·瓦穆斯
罗伯特·A. 温伯格

最近几年，我们在癌症方面的新发现使人们对癌的认识发生了一场革命。许多读者想了解它们，但又缺乏专门知识。为此，我们写了这本书，目的是向他们介绍有关癌的知识体系以及发现它们的过程。

我们在研究癌症方面所取得的进展，很大程度上要归功于研究方法上的改变——我们对生物和疾病的研究方法已经发生了根本性的变化。进入 20 世纪后，传统的、描述性的生物学，变成了能解释像癌那样复杂现象的科学。推动这种变化的动力，主要产生于用分子生物学概念来理解遗传学的过程中，其中尤为重要是，格里高·孟德尔的作为遗传单位的基因概念、詹姆斯·D. 沃森和弗朗西斯·HC. 克里克的 DNA（他们将遗传物质鉴定为一种双螺旋结构的分子）。但是，现代生物学的进步，也要靠那些纯化分子和测定酶的性质生物化学方法、在受控条件下培养细胞和病毒的方法及从原子水平上阐明分子的物理学技术。所有这



些手段，都对解决癌症问题起有重要作用。在本书中，我们将介绍其全貌与细节。

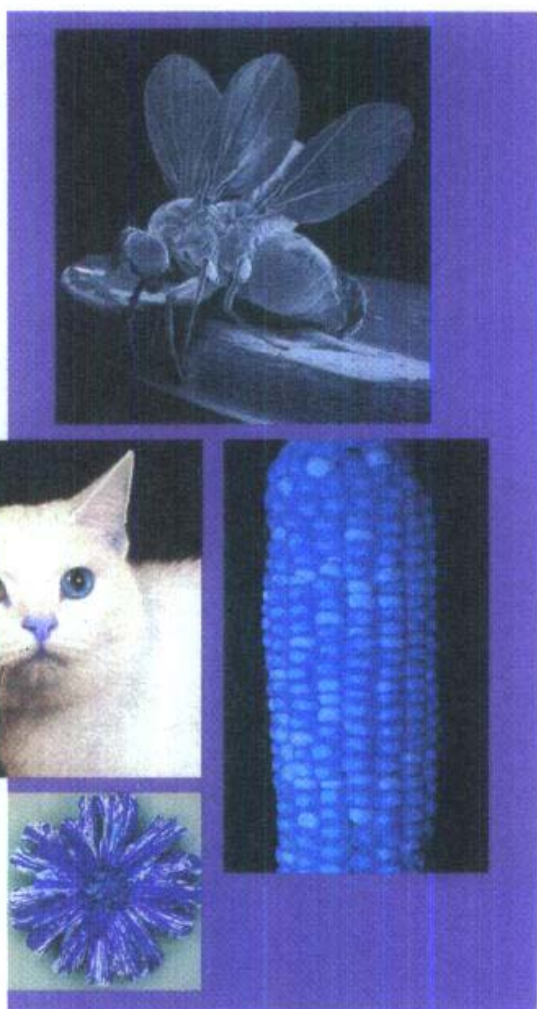
癌是怎样发生的？在 20 年前，我们的看法还是模糊不清甚至是相互冲突的，而现在，我们对癌的遗传学基础已有了某种程度的认识，虽然仍不全面，但却有令人满意的逻辑一致性，而且在分子细节上还有显著的精确性。在这里，我们要向读者介绍一些简单的基本内容。

在正常条件下，每个动物细胞的生长都受着遗传机制的精细调控——细胞无论被激活还是延迟，都要按需要而定。当基因变化（突变）使某个细胞中的正常调控出现偏差，促使细胞不适当甚至是浸润性地生长时，癌症就发生了。这类突变可以直接地激起细胞生长，也可以通过损伤限制细胞分裂的设施而间接地刺激生长。

然而，最为深刻的发现则应该是对一些细微处的发现。我们现在已经知道了：细胞用来控制其生长的重要组分——基因、蛋白质和其他分子；这些组分相互作用的途径；那些使生长控制遭到破坏的突变的精确形式和造成某些突变发生的原因。这些知识将不可避免地、煽动性地让我们思考这样的问题：为了预先防范或矫正那些可能会引起的癌变的因素，我们能做些什么？

我们还要试着讲一些错综复杂的内容，而这方面的知识显然是非常深奥的。如果我们能传授许多有关癌症的复杂事实而没有过分地为难读者，那是因为我们得到了多方面的帮助，所以，在此，我们应该感谢 W.H. 弗里曼及其公司的职员们——尤其是艾米·约翰逊和黛安娜·西门斯，他们为本书润色文字和修改插图，使我们那单调乏味的文字变得生动有趣，并使插图变得简明清晰，还有特拉维斯·艾莫斯，他为我们找来了许多精美的照片，从而增添了本书的光彩。最后，我们还要向另外一些给我们提供图片、忠告和鼓励的同仁们、同事们表达我们的谢意。

1992 年 7 月



1

基因、细胞和复杂的有机体

第 1 面图说明

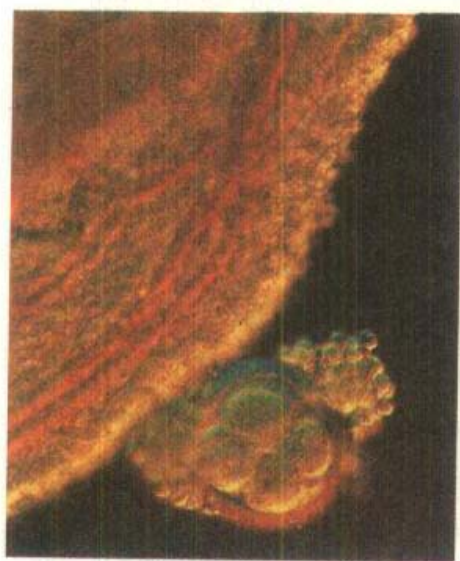
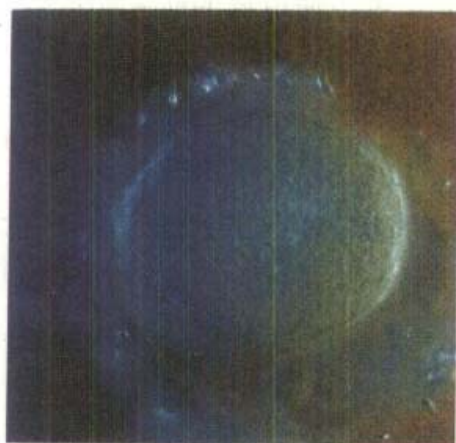
突变使生物个体发生改变。从上开始按逆时针方向排列的是：果蝇翅膀（出现了加倍），猫的眼睛，百日菊的花瓣，玉米粒。突变驱动着进化的变化，也会促使癌的产生。



正常的生命过程往往是通过非正常生命过程的研究而被搞清楚的，本书内容是对该研究格言的又一次实证。为了认识它，所要记录下来的东西将不是从生命形式的美好一面开始的，而是从癌，即从一种性质畸变开始的。新生儿的手指或蝴蝶翅膀的图案模式，代表了我们在正常的生物学系统中所欣赏到的东西：有利于这种生物生存的形式、调控、设计与功能的统一。而在癌细胞中，所有这些完美的东西都消失了。癌细胞不受限制地分裂着，跨越了它们必须遵守的边界，并且不再表现细胞品系的特征，然而，也正是从这些对生物具有可怕后果的细胞中，生物学家们认识到了许多重要的机制，是这些机制在指导着正常的生长和发育这幕戏剧。为了搞清这些机制为什么会失败以及它们是怎样失败的——还可能会因此而引发癌的出现——这就需要我们现有的知识，即有关正常生物学功能的知识，首先是关于生物用来控制其生长和分化的知识作一番基本的回顾。

在我们这个地球上，所有生命都是靠基本的化学成分和化学过程而生存的。生物由被称为细胞的基本单元所构成，都会产生同样的化学物质——腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）——来作为其主要的能量来源；都遵照同样形式的化学分子（脱氧核糖核酸或称DNA）传递下来的通用遗传密码的指导，并且都按几乎等同的机制行事，用那样的密码来制造蛋白质，为生长及最终导致新细胞产生必需的成分（对病毒的生物身份仍存在着争议，它们只与这些共同特征中的一部分相符合）。于是，对一种生物的研究所获得的知识，有可能对生物学研究具有普遍意义。

虽然生物学原理的普遍性对我们所要讲述的内容的许多阶段都是重要的，但一本与癌的分子生物学有关的书，则必须在开始的时候就要强调，生物学家们在简单的单细胞生物（如细菌和酵母）与复杂的多细胞生物（如植物、昆虫、和哺乳动物）之间所划出的基本界线。复杂生物是由多种具有不同性质的组织所构成的，所以就必须对这些不同类型的细胞给予相应的遗传指令，来



由精子与卵结合（左图）而成的细胞，随后经过连续不断的分裂，结果将形成一个复杂的后生动物个体（右图）

指导它们的生长与成熟。当这些指令受到歪曲或者不起作用时，可能会出现的一种后果就是，有一类细胞将过度地生长，而且往往是在消耗其他类型细胞的情况下进行的。它的最为极端的形式是，这种过度生长将突破区域性并向远距离扩散，最终将杀死这个生物个体。当它出现在人类身上时，我们就把这种混乱失控看成是癌。主宰着这些事件的机制，则正是本书所要谈论的主题。

在单细胞生物中，可能而且也的确会出现生长的混乱，而这



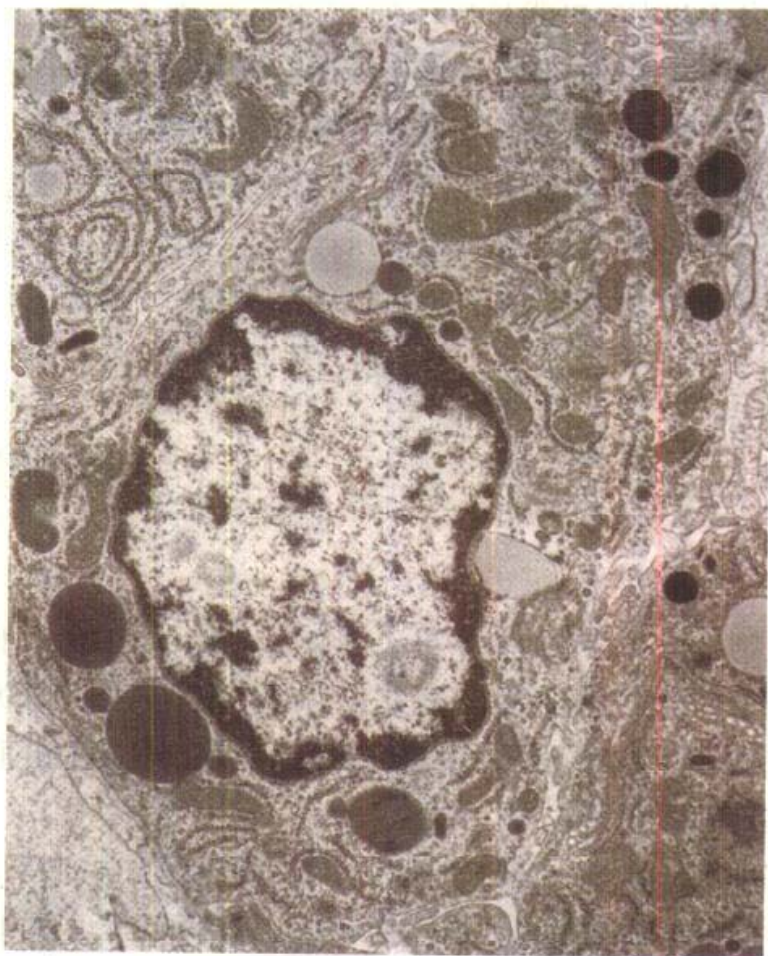
方面的有关知识也可能对癌的研究有指导性意义。但真正意义上的癌性肿瘤（癌的形成）却仅在复杂生物中发现，而且也只在一些动物种类（后生动物）中才具有最完整的特征。因此，为了认识肿瘤的生长，就必须立足于对后生动物的某些基本要素——它们所具有的细胞单元，造成它们所具有的特性的遗传指令以及将这些指令变成行动时所采用的生物化学方法——的认识上。

细胞的基本性质

生物生长和发育的基本单元是细胞。每一个细胞，不管它是作为一个单细胞生物存在，还是作为由许多不同外貌与功能的细胞构成的多细胞复杂生物的一个部分而存在，都展示出了其结构的完整性和某种程度的自主性。

在细胞的边缘，它们都有一个与周围环境隔开的膜。动物细胞仅由脂质的细胞膜包裹着，而植物、细菌和酵母菌的细胞，则还会产生一个渗透性要差一些的细胞壁，它紧贴在细胞膜的外面。在这些屏障里面的就是原生质了，它包括一种质地致密的大分子混合物——其中有核酸（DNA 和核糖核酸，后者又称 RNA）、蛋白质碳水化合物和脂肪——这些都悬浮在盐的水溶液之中。而所有细胞则都是由原生质构成的。

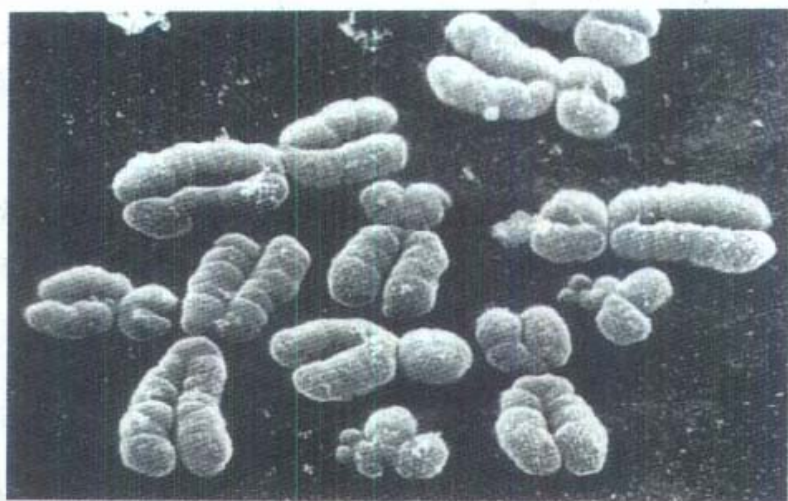
事实上，多细胞生物的每一个细胞中都含有遗传指令的全套拷贝。生物个体是从亲代那里继承了这些拷贝，并转而将它们传给子孙后代的。这些指令以长长的 DNA 双链片段的形式出现，最初只存在于一个细胞即受精卵之中，而后者则是该完整个体的前身。该细胞必须经过无数次有序的分裂，每次分裂都产生两个子细胞，才能长成一个成熟的个体。对人类来说，成熟个体是由至少 10 万亿（ 10^{13} ）个细胞构成的。细胞不仅按照这些继承下



动物细胞的透射式电子显微镜图像，显示出了位于中央的大构件（细胞核）和一些行使细胞功能的细胞质分子机构（细胞器）。样本中一些拉长了的成分是线粒体、高尔基体与内质网的卷绕的膜

来的指令繁殖，而且还按这些指令来搭建分子，使它们照规定的形式排列。这些分子为细胞提供建筑材料，并且从事着为其生存和特定功能所必须的日常工作。

存在于细胞中的一整套遗传指令称为该细胞的基因组，为这些指令编码的 DNA 分子与覆盖在它上面的蛋白质一起，就形成了染色体。细胞分两种类型，这取决于它是否有一个能将染色体与原生质的其他成分分隔开来的细胞核。真核类生物（包括植物、酵母和动物）的基因组是一段一段地排列在线状染色体上



扫描电子显微镜下看到的人的染色体图像，该基因组由 22 对染色体，再加 1 对性染色体构成

的，并由一个次级的、内部的膜包裹着。这是一种能将染色体与细胞的绝大部分（细胞质）分开的膜。原核类生物如细菌，其基因组通常是一个大而呈环状的染色体，它悬浮于细胞之内，没有核膜限制。

生殖细胞与体细胞

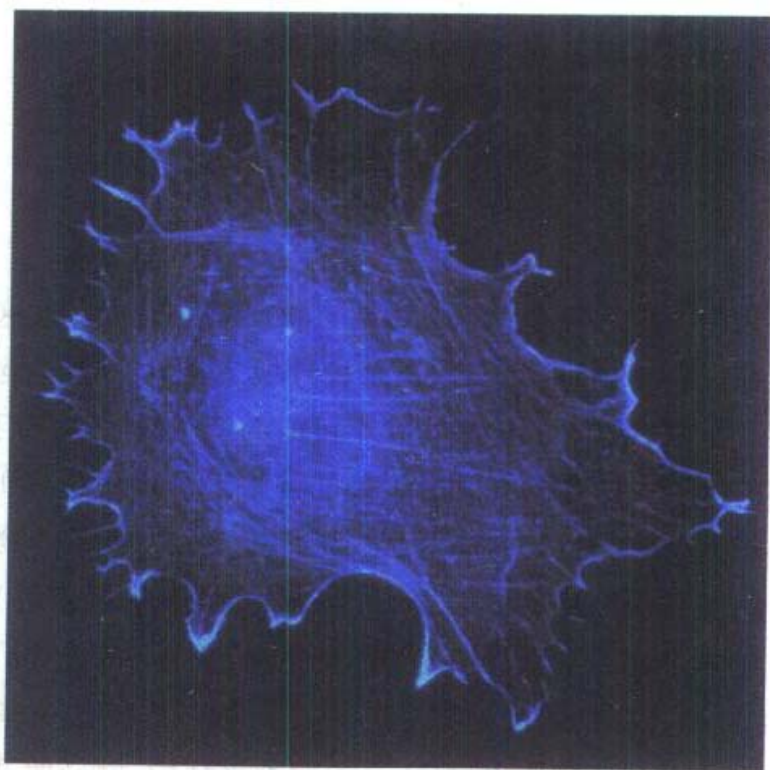
多细胞生物与单细胞生物不同的是，再生一个多细胞生物个体的能力通常并不是任何一个细胞都有的，尽管大多数细胞都具有该个体的完整基因组，并且能在没有其正常近邻的情况下独立生长。对多细胞生物来说，这项制造新个体的任务被指派给了一群特殊的细胞。这些细胞只可以在睾丸（雄性）和卵巢（雌性）中看到，称为生殖细胞。动物身体上的普通细胞（体细胞）是两倍体细胞，其所有的染色体，除了性染色体以外，都具

有两个拷贝（性染色体通常以 X 和 Y 来命名，而其他的则全都称常染色体，并被编以序号）。生殖细胞与体细胞的不同在于，它能够通过一个被称为减数分裂的特殊过程而将染色体的数目减半。减数分裂的产物是单倍体细胞，称配子（雄性的配子称精子，雌性的配子则称为卵）。在配子中，每种常染色体都只有一个拷贝，另外还有一个性染色体。配子结合成一个细胞（一个受精卵或合子），就具有了一套完整而独特的两倍体染色体组，其每一组各来自一个亲本，再经过连续不断的分裂后，该合子将产生大量后代，从而形成一个完整的生物个体。这些体细胞（非生殖细胞）的分裂是按有丝分裂过程进行的，该过程能保证整套的染色体，既包括母本分裂产生的，又包括父本分裂产生的，向两个子细胞的成功转移。

任何发生在生殖细胞所携带的遗传信息中的改变，都将影响其后形成的合子的基因组，并继而影响到新生物体的全部细胞。由于这种变化在体细胞和生殖细胞中都存在，所以就可能传给以后的世代。我们在后面的章节里将会看到，遗传信息中发生的某些遗传变异，能使人的许多体细胞处于生癌的高危境地。然而，在体细胞中发生的遗传变化，则只会影响该细胞以及由它派生出的细胞（成长中的个体经过几轮细胞分裂而产生的细胞）。这样的改变由于不出现在生殖细胞中，所以不可能传给该个体的后代。

后生动物个体以相互依存的细胞集团的形式存在已有 10 亿年以上的历史了，但是，尽管有如此长的进化历史，后生动物体内的各个细胞却仍然有着相当程度的独立性。每个细胞都有自己的鲜明个性，并且能行使大多数乃至全部单细胞生物的功能。在

复杂的动物体内，几乎所有细胞均具有合成大分子（细胞器）的组织单元的能力，而这些组织起来的大分子，则能有效地执行许多对该细胞或其邻近细胞的至关重要的任务。安排给这些分子机构的工作，包括蛋白质合成（由核糖体执行）、降解（消化）大分子和分泌大分子（内涵体、内质网、高尔基体执行）、分解某些废物（溶酶体的工作）和产生化学能（线粒体的任务）。此外，细胞质也绝不是一堆稀泥，而是一种有组织的纤维网状结构（细胞骨架），它使那些没有细胞壁的细胞具有了某种形状，使细胞能在其所处的环境中运动，使一些内部单元能在细胞里面传送。有不少细胞还具有能在其外围搭纤维脚手架的机器装备，而这些细胞外的物件（基质）则有助于细胞的黏附、运动以及维护其形状。而且，大部分细胞都能复制全部构件，包括染色体



光学显微镜下的图像显示：有助于细胞骨架形成的肌动蛋白纤维，对于动物细胞这个建筑物是至关重要的。在来自人的器官内壁的上皮细胞中，肌动蛋白基质是用带肌动蛋白抗体的荧光橙染色的

DNA，并在分裂后产生两个构件完全相同的子细胞。

包裹在细胞膜内的那些最显眼的材料——一整套基因、大量的酶和细胞器——给予后生动物细胞一种有自主行为的潜力。将细胞从其自然处位中取出，再放入另一个合适的环境，如备有营养物和水分培养皿中，则即使是一个从复杂个体中取出的细胞，也能保留那些证明自己是生物的特征：生长与分裂的能力、消化和分泌的能力、以小分子为材料构筑出大分子和将大分子降解成小分子的能力等。后生动物细胞的这种出乎我们预料的自主性，也许是既有好处又有坏处的。一方面，能在生物体内各种环境中生存和复制的细胞，就能在全身每个部位中发挥其专一的功能。另一方面，细胞的自主性又包含着会过度生长，最终将变成癌的潜在性。

细胞的环境

复杂个体中的每个细胞，尽管有很明显的自主性（这一点我们一直在强调），但也要安顿在某种环境之中。这种环境里有细胞间液、呈溶解状态的化学物和不可溶的纤维物质。它们是由许多不同的细胞所产生的，既有近处的细胞，又有远处的细胞。即使是单细胞生物，也具有能对其周围环境变化，如营养物或有害物水平的变化作出反应的装置（例如感受器、推进器等）。而来自后生动物个体的细胞，从它们需要相互交流这一点，我们可以预料，它们在这方面的装备应该是特别完善的。这样的一些细胞能以多种方式对其环境作出反应，并影响着该环境，就好像某个社团里的各个成员与该社团的关系那样。像人类这样的复杂动物，其个体中的细胞将受浸浮在液体中的营养、盐分、液体的相对酸度以及离它们较远的器官所分泌的激素的影响，受邻近细胞所产生的



因子的影响,还受着它们所在处细胞间质的成分的影响。

由于细胞可以从正常的组织环境中取出,并在培养中生长,所以,研究者就可以把那些按正常次序发生的、能对细胞产生影响的信号加以拦截,并在培养皿所限制的范围给细胞一组新的信号。于是,细胞分裂的时间安排、细胞运动的方向以及特殊细胞功能的执行等,就都可以在实验者的操纵下进行了。这只要通过在培养液中加入或去掉某些成分、调整细胞的密度和类型或者改变细胞附着生长表面的物理特性就能办到。

瓦解后的细胞的活性

细胞生物学的焦点是整个细胞的动作,但每个细胞的行为,最终都必须归结到细胞内的一大群分子的行动、参与的化学反应和组成的结构上。现在,我们已进入了现代生物化学和分子生物学领域。细胞的许多重要成分——不管是酶、细胞器,还是染色体——即使脱离了正常的细胞内环境,也能维持其基本结构和功能特性,而现代生物化学和分子生物学基本上也是建立在这一原理之上的。当然,细胞的完整性一旦受到破坏,则那些同时存在着的、称之为生命的功能就不再能和谐地展现了。细胞的外边界——细胞膜——的瓦解,代价将是其内部成分不再能生长和分裂,不再能运动或对一些信号作出反应。然而在适当的条件下,其中许多(但不是全部)对生命至关重要的过程,却仍然能在瓦解细胞提取的物质中继续:许多细胞内的蛋白质仍然可以作为酶去催化一些化学反应;带有遗传信息的分子仍可以维持其完整性,并执行着指导蛋白质合成的工作,而那些由多种成分构成的细胞机构,如核糖体和细胞的一些膜结构,则仍可继续执行正常任务。在实验中成功地分离出细胞的各个组成部分,并使之在细



亚历克斯·卡雷尔 (Alex Carrel), 1873 ~ 1944。卡雷尔生于法国, 1906 年进入洛克菲勒学院, 1912 年因血管外科手术和器官移植方面的研究成果而荣获诺贝尔奖, 1936 年与飞行员查尔斯·A. 林德伯格 (Charles A. Lindbergh) 一起, 发明了一种称之为人工心脏的灌流泵。卡雷尔是细胞培养研究领域的先驱, 他曾使一群从鸡的心脏中取出的细胞在实验室里生存了 32 年

胞解体后继续活动, 这对细胞技术的发展是非常关键的。由于这些技术的发展, 使得进一步理解细胞的一些基本活动——其中还有涉及癌的中心问题的活动——成为了可能。

遗传蓝图及其变异

通过解析细胞的基本组分来提高我们对生命过程的认识, 则不管解析哪种组分都没有解析遗传蓝图的结果那样深刻。因为蓝图具有制造所有蛋白质——包括在正常细胞里生长和癌细胞所涉及到的蛋白质——所必需的信息, 它位于染色体之中, 而染色体则是个体从其双亲那里继承下来的, 对细胞来说, 即是从前辈细