

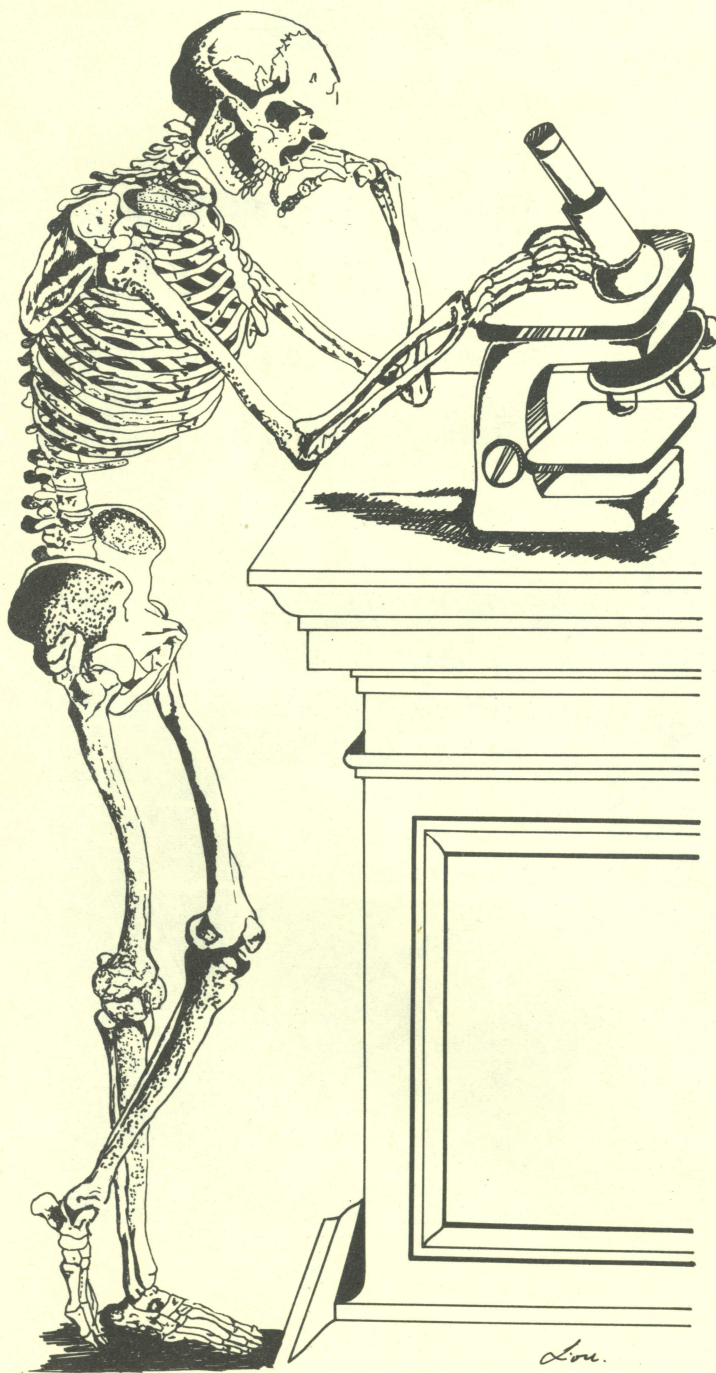


.....

# 癌基因

## 癌症研究的最新發展

許正邦

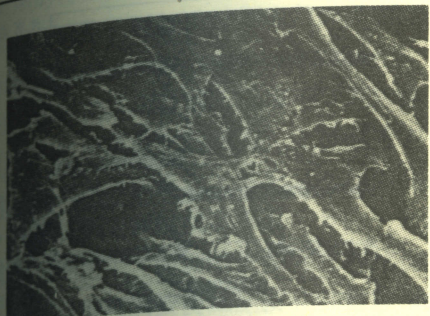
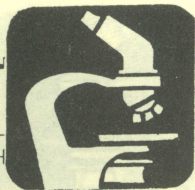


癌症至今仍位列台灣死因的第二位，並且有繼續增加的趨勢。在美國，每五個人就有一人將死於癌症。長久以來，科學家就致力搜索促使正常細胞癌化的過程與機構。最近由於科學的進步，生物技術的廣泛利用，科學家已發現癌基因是細胞癌化的根本。若能研究出癌基因癌化細胞的過程，就可利用免疫的方法加以預防。因此癌基因被世界各地的研究人員做為探討的課題，至今已有相當多的結果。由這些結果使我們更能了解癌的起因。雖然仍有許多問題尚未解決，但畢竟癌基因的發現為癌症研究帶來一片曙光。在此謹以癌基因的最新發展為主題，介紹給同學們認識，希望對有志於研究分子生物學的同學能有些幫助。

在 1964 至 1970 年間，美國威斯康辛大學明博士提出病毒癌假說解釋癌症誘發之過程。此假說有幾點重要論述：一、由病毒攜帶的癌基因經轉導感染 (transfection) 攜入細胞中。二、癌基因由病毒負責傳遞，但不一定表現。三、致癌物如化學物質、放射線可使其活化。在 1970 年代，美國 NIH 之胡那 (R.J.Huebner) 與托得羅 (G.J.Todaro) 兩位博士首先發表癌基因假說。此假說認為在各種正常細胞中都帶有癌基因。近年來科學家已證實動物腫瘤病毒中含有一段基因能使體外培養的細胞癌化，這段基因被稱為致癌基因 (oncogen)。最近科學家更發現類似的基因 (DNA 片段) 不僅存在於人類的腫瘤細胞中，而且似乎正常人的細胞中也能找到其蹤跡。

如何找出是那一段病毒基因和那一段人體正常基因有關呢？基本的實驗方法是利用限制酶將 DNA 有秩序地切成一段一段，再分別觀察其致癌性。在 1982 年科學家首先成功的從人類腫瘤細胞中抽出一段含 6000 個核苷酸長的 DNA 能導致正常細胞癌化。接著利用核酸雜化 (hybridization) 的方法，證明此 DNA 亦存在於正常人體膀胱上皮細胞的染色體上。再利用酵素切割的方法

Love.



上為正常纖維母細胞的掃描電子顯微鏡照片，下則為經過癌變轉化後的形態，從扁平單層細胞變為多層圓形的癌變細胞。

病毒)已被證實在動物身上引起癌症。帶有癌基因的病毒侵入體內後，加上宿主原有之癌原基因，使其作用大為增加，而導致細胞之癌化。

### 二、腫瘤基因的点突變

前面所述膀胱癌基因與癌原基因僅一個核苷酸順序上不同，此即細胞癌化的點突變。

### 三、腫瘤基因在染色體位置的轉移

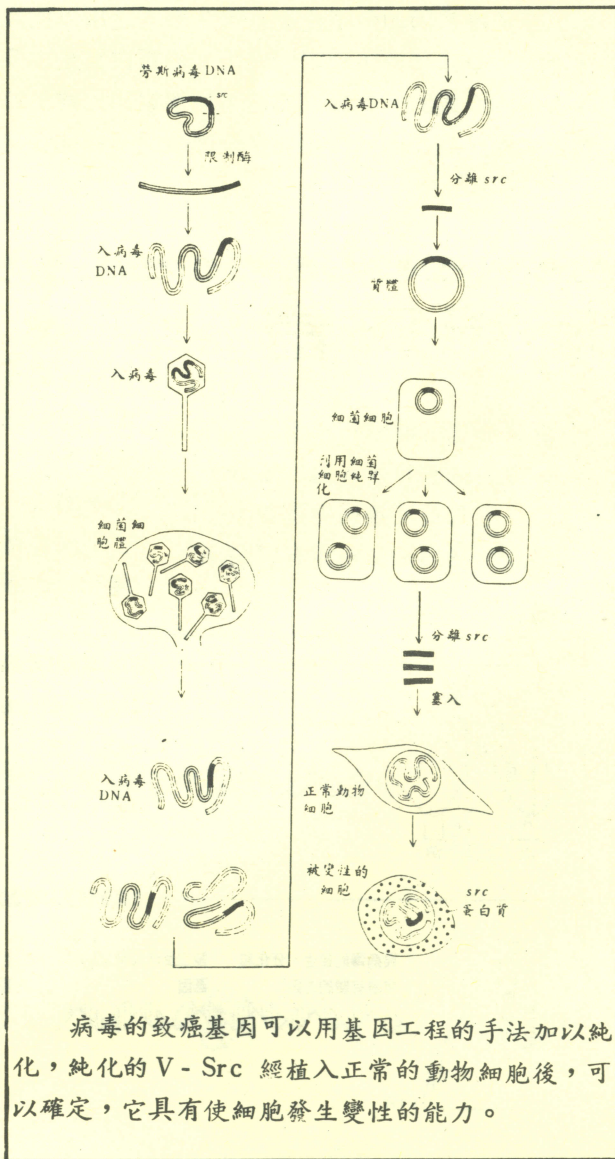
以 Burkitt's Lymphoma 為例，這是一種 B 淋巴球的惡性腫瘤。此癌細胞中，有一段 DNA 可製造抗體。當致癌基因和此段製造抗體基因位置交換後，這個致癌基因受到一種“開關信號”控制，而增加活性。而“開關信號”是受特別基因控制。

終於分離出一段長 350 核苷酸的 DNA 是發生癌化不可缺少的部分。在正常細胞中的癌基因，我們稱為癌原基因。此癌原基因存在於每個正常細胞中，證明此基因專司生命基本現象的功能，亦是細胞中所不可缺少。此基因和病毒致癌基因只有一個差別，即一個核苷酸順序上的不同。以膀胱癌基因為例，由正常的 G (鳥嘌呤) 換成 T (胸嘧啶)，由此造成人之胺基酸就會由甘胺酸變成纈胺酸。雖然只有如此微小的差異，但却是細胞癌化與非癌化之分。目前癌原基因已陸續在人體及動物細胞中發現，有人估計，人體癌原基因大約有 50 至 100 之間，甚至更多。絕大多數的專家都同意癌原基因為細胞本身原有的基因，並非源自病毒，相反的，病毒的致癌基因是盜自細胞的。

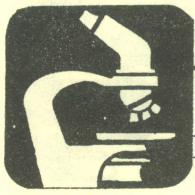
正常細胞的原型腫瘤基因之作用不明顯，但在癌細胞，則十分活躍。使腫瘤基因活化 (activation) 之可能機轉有下列幾種，有些是假設的，有些則已有證據證實。

一、由 Oncornavirus 傳染：

目前至少有十四種 Oncornavirus (引起腫瘤



病毒的致癌基因可以用基因工程的手法加以純化，純化的 V-Src 經植入正常的動物細胞後，可以確定，它具有使細胞發生變性的能力。



基因與疾病

#### 四助長基因之安插而導致癌化

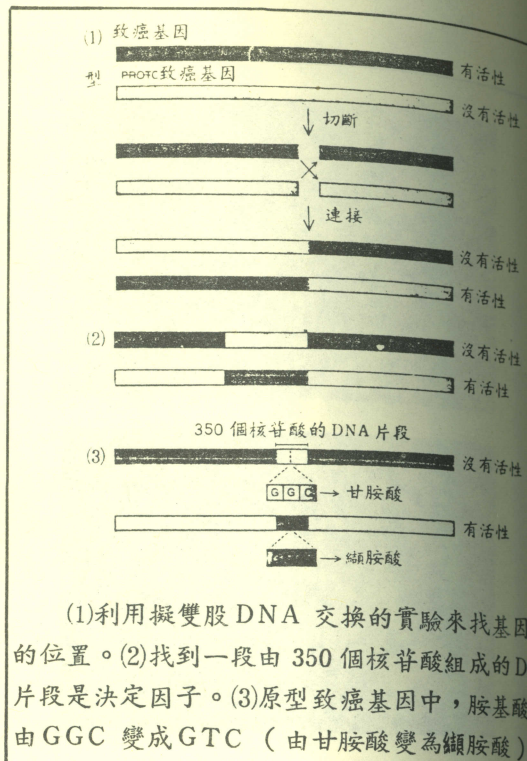
有些不含病毒腫瘤的因的病毒，感染細胞後，經幾個月的潛伏後仍能導致癌化。這是因為這種病毒侵入後所製造之對補DNA可活化癌原基因使之癌化。

#### 五除掉對腫瘤基因之抑制作用

原形腫瘤基因之所以不會表現癌化作用可能是由於某些抑制基因的作用。因此若能切掉此部分基因將能活化癌原基因。

病毒侵入宿主體內後對細胞有兩種不同的作用，一種是該細胞受病毒DNA控制而大量生產病毒終致細胞死亡。另一種是使該細胞癌化，但不製造病毒。病毒之DNA有一部分有癌化作用，與細胞DNA連接後致癌。

至於癌基因如何癌化細胞呢？細胞之所以能發揮功能，全歸功於蛋白質的作用。而蛋白質是由DNA指導合成的。到目前為止，科學家已分離出23種癌基因，癌基因的作用並非全部相同。癌化後之



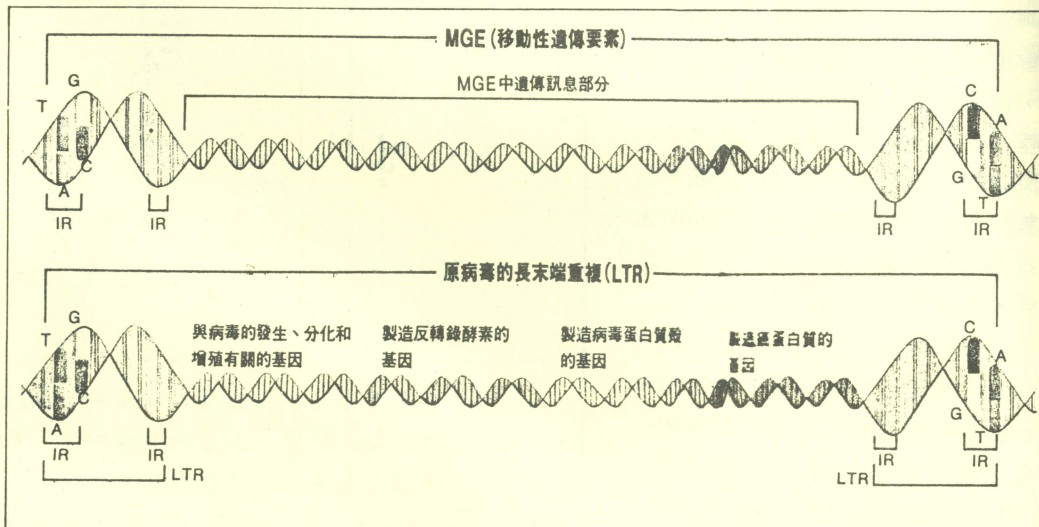
## 反錄病毒

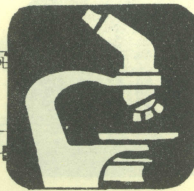
反錄病毒所帶的癌基因原本是寄主細胞DNA的一部分，但却被反錄病毒盜走！究竟反錄病毒與癌症有何關係？

病毒一進入生物體內就開始增殖，腦炎、肝炎等疾病均由病毒引起，感染到這些病毒的細胞都會死亡。然而致癌病毒進入寄主細胞後，寄主細胞不但不會死亡，反而增生得更快。致癌病毒能和寄主細胞和平共存，這主要

是由於病毒之基因能進入寄主細胞的基因中。

反錄病毒（retrovirus）是攜帶反轉錄酶的RNA型病毒，對絕大多數的脊椎動物均具有作用。其主要特徵是可將RNA轉錄成DNA，然後進入寄主





由癌基因製成之蛋白質，作用可分五大類：

- 一、具有使酪胺酸磷酸化的能力。正常細胞中 90 % 會在絲胺酸上與磷酸結合，其它 10 % 則在息寧胺酸上，在酪胺酸上磷酸化者不及千分之一。而癌基因導致之癌細胞中，酪胺酸被磷酸化的比例增加十倍以上，酪胺酸可間接使細胞膜和肌動蛋白的結合狀態改變。如癌基因 src, yes 等。
- 二、具有使細胞增殖的作用。某些癌基因如 Sis 會不斷製造增殖因子使細胞無限制增殖。
- 三、可作為增殖因子受體的蛋白質。增殖因子要發揮功能必須與細胞膜上受體結合。某些癌基因如 erb-B 會製造增殖因子受體蛋白質。
- 四、可調節細胞內各種訊號的傳達物質週期性 AMP 之生產。ras 基因會製造這類蛋白質使細胞活化增殖。
- 五、此類癌蛋白質分佈在細胞核內，與其他不同。

如myc基因，其作用可能與細胞增殖有關。

癌基因的發現替癌症打開一條大道，美國政府去年光給 Maryland 一個研究機構的經費就高達美金八百萬元。旅美著名分子生物專家洪明奇博士最近發現一個新的致癌基因 neu，目前已證明人類乳癌的發生就是 neu 基因過度增殖所致。現在及將來在癌基因的研究上有下列幾個目標：

- (1) 找出所有人體之原型腫瘤基因，目前只找到十幾種，將來可能增到 50 至 100 種。
- (2) 研究腫瘤基因之生理機能，及其控制平衡系統。
- (3) 探討起癌化學藥物、放射線、病毒及遺傳因素對腫瘤本身之作用及機轉。
- (4) 找出每種原型腫瘤基因所產生之癌蛋白質。
- (5) 研究癌蛋白導致細胞癌化之機構。
- (6) 針對癌基因和癌蛋白發展有效方法來預防癌症。

希望癌症在將來能夠預防和治療，藉著癌基因的研究，挽救無數人類的生命！

DNA 中，進行基因重組。反錄病毒以原病毒方式進入寄主基因中，而後隨寄主細胞分裂而增殖。這種現象稱爲「移動性遺傳要素」(MGE)。MGE 是一般 DNA 分子，由基因組成，有二大特性：第一是這段 DNA 的位置經常改變，在同一染色體上跑來跑去。第二是此等 DNA 均有類似之構造。在 DNA 兩端各有一長段，其核苷酸組成相同而成重複片段(長末端重複，LTR)，但順序有時相同，有時相反。具有 LTR 構造者，能進入寄主細胞基因之任何部位。原病毒兩端具有和玉蜀黍之 MGE 兩端相同之構造，即 LTR。若此部位被致癌基因取代則會變成癌病毒。由此可知癌病毒中之致癌基因乃來自寄主基因而非本身擁有。

