

ONCOGENES

癌基因

E·帕尔曼多著

贾立斌译

上海医科大学出版社

癌 基 因

(ONCOGENES)

原著 E·Pimentel

译者 贾立斌

审校 顾健人 吕宝忠

上海医科大学出版社

封面设计 日苏 杨
贾立斌

癌 基 因

原著 E. Pimentel

译者 贾立斌

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容排印厂排版

上海市印刷三厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 13.5 字数 348 千字

1990 年 8 月第 1 版 1990 年 8 月第 1 次印刷

印数 1—3,000

ISBN 7-5627-0074-5/R·65

定价：7.50 元

译者序

呈现在读者面前的这本《癌基因》(ONCOGENES)是世界上第一部全面而系统地介绍癌基因研究的学术专著。它是由世界著名学者、国际肿瘤标志学会副主席 E·Pimentel 教授编著的。书中对肿瘤的发生及其各种假说,病毒与肿瘤的关系,细胞癌基因和病毒癌基因,癌基因蛋白产物的功能,以及癌基因与癌症的关系等一一作了论述。其特点是论据充分、论点明确、资料详尽、文笔清晰。对从事于癌症研究的各方人士不失为一本极有价值的参考书。

本书是译者两年前在研究生学业期间翻译完成的。促使我将此书译成中文献给读者的原因有三:(1)癌基因的研究在我国已开始起步,并将拓展到医学乃至生命科学研究的各个领域,然而目前国内尚无一本全面介绍癌基因研究的学术专著;(2)作为我国癌基因研究中心的一员,我有责任和义务向广大读者介绍这一领域近年来的进展,为我国在癌基因研究方面作一点努力;(3)通过本书的翻译,使自己在学术上有一个提高。当本书的译稿完成后,得到了我的导师顾健人教授的热情支持和帮助,他和吕宝忠先生为本书作了全面地审校。在此,我衷心地向他们表示敬意和感谢。同时,对上海市肿瘤研究所的领导和戴峰编辑的帮助表示谢意。另外,对为本书抄写中给予帮助的王伟芝、蒲瑞莲、曲淑敏、张娟四位同志表示感谢。

由于译者水平所限,书中难免会有错误和不当之处,敬请读者谅解并指正。

贾立斌

1990年1月9日于

上海市肿瘤研究所、国家
癌基因及相关基因研究中心

目 录

第一章 肿瘤发生的一般生物学概念.....	(1)
一、导论.....	(1)
1. 良性肿瘤	(1)
2. 恶性肿瘤	(2)
3. 比较和实验肿瘤学	(2)
二、肿瘤细胞.....	(3)
(一) 体内肿瘤细胞的特征	(3)
1. 细胞形态的改变	(4)
2. 核/质体积比例的增加.....	(4)
3. 异染色质/常染色质比例增加和染色质组成改变	(4)
4. X 染色体钝化变化和X 性染色质(巴氏小体)改变	(5)
5. 有丝分裂的异常	(5)
6. 趋向于超二倍性的非整倍性	(5)
7. 单个细胞中 DNA 含量的变异.....	(6)
8. 结构性染色体异常	(6)
9. 抗原性改变	(6)
10. 失控的细胞增殖	(7)
(二) 体外肿瘤细胞的特征	(8)
1. 无序的生长形式	(8)
2. 生长接触抑制的丢失	(9)
3. 锚着依赖作用的丢失	(9)
4. 潜在的永生化	(10)

5. 小结	(10)
三、肿瘤的起源和发展	(11)
(一) 肿瘤前期	(11)
(二) 肿瘤期	(13)
四、肿瘤化过程	(13)
(一) 启动	(14)
肿瘤的克隆化起源	(14)
(二) 演进	(15)
1. 侵袭和转移	(15)
2. 肿瘤起始因子和促癌剂	(16)
3. 肿瘤细胞的异质性	(17)
(三) 肿瘤化过程的一般机制	(18)
1. 致癌因子与易感细胞的相互作用	(18)
2. 基因组结构上和(或)调节上的改变	(19)
3. 基因组表达的改变	(19)
4. 细胞表型的改变	(20)
5. 细胞行为的改变和肿瘤的形成	(20)
五、关于恶性转化起源的假说	(20)
(一) 突变假说	(21)
1. 点突变	(21)
2. 染色体畸变	(23)
(二) 非突变性遗传假说	(24)
1. DNA 甲基化形式的改变	(24)
2. DNA 重排、转座或扩增	(25)
(三) 病毒假说	(27)
1. DNA 肿瘤病毒的感染	(28)
2. 致癌性逆转录病毒的感染	(28)
3. 内源性致癌前病毒的激活	(29)
(四) 后生假说	(29)

1. 易感性与恶性转化的差异	(31)
2. 与环境有关的恶性表型状态表达的变化	(31)
3. 肿瘤细胞核正常全能性的表现	(32)
4. 体细胞杂种内致瘤性的抑制	(32)
5. 胞质杂种中致瘤性的抑制	(33)
6. 体内肿瘤细胞可能自发地发育成正常分化的细胞	(33)
7. 体外转化细胞的自发分化	(34)
8. 体外转化细胞分化的诱导	(34)
9. 突变发生与肿瘤发生间的不一致性	(36)
10. 体外条件下 X 射线暴露与转化发生的相互关系	(36)
11. 体外条件下甲状腺激素在恶变转化中的影响 ...	(37)
(五) 小结	(38)
参考文献	(40)
第二章 急性和慢性转化性逆转录病毒	(69)
一、导论	(69)
二、急性转化性逆转录病毒	(69)
(一) 病毒癌基因	(70)
1. 急性转化性逆转录病毒的结构	(71)
2. 癌基因的转导作用	(72)
3. 病毒癌基因分离体间结构和功能上的差异	(74)
4. 病毒癌基因和细胞癌基因的致癌潜能	(76)
5. 病毒癌基因杂合蛋白产物	(78)
6. v-onc和c-onc蛋白产物之间的性质差异	(78)
7. v-onc蛋白产物的翻译后修饰	(79)
8. v-onc蛋白产物的细胞转化作用	(80)
9. v-onc蛋白产物的细胞学定位	(81)
(二) 急性逆转录病毒诱导细胞转化的机制	(82)

1. 蛋白磷酸化	(82)
2. 钙在细胞内的再分布	(83)
3. 转化性生长因子的产生	(83)
4. 急性转化性逆转录病毒诱导转化中的多步骤过程	(83)
5. 急性逆转录病毒诱导转化中的宿主因子	(85)
6. 小结	(85)
三、慢性转化性逆转录病毒	(85)
(一) 慢性逆转录病毒的结构	(86)
(二) LTR和转座性遗传因子	(86)
(三) 慢性转化性逆转录病毒诱导转化的机制	(88)
1. 慢性转化性逆转录病毒诱导转化中LTR的作用	(88)
2. 逆转录病毒的插入性突变作用和对原癌基因的活化	(89)
3. 慢性转化性逆转录病毒癌基因序列的转导	(92)
4. 由慢性转化性逆转录病毒诱导的调节变化	(92)
5. 小结	(93)
(四) 人T细胞白血病病毒(HTLV)	(93)
(五) HTLV-I 和人类T细胞白血病	(94)
1. HTLV-I 感染的流行病学	(94)
2. 非人灵长类中 HTLV-I 样逆转录病毒	(95)
3. 与 HTLV-I 有关的血液系统恶性疾病	(96)
4. HTLV-I 的结构和表达	(96)
5. 与HTLV-I 相关的致癌机制	(97)
(六) HTLV-II	(99)
HTLV-II 的结构和表达	(99)
(七) HTLV-III 和 AIDS	(99)
1. HTLV-III 感染的流行病学	(100)

2. 非人灵长类动物中的HTLV-Ⅲ样逆转录病毒 …	(101)
3. HTLV-Ⅲ 的结构	(101)
4. 与 HTLV-Ⅲ 相关的致瘤机制	(102)
(八) 小结	(102)
参考文献	(103)
第三章 内源性前病毒	(138)
一、 导论	(138)
二、 人类内源性病毒	(138)
(一) 人类内源性前病毒的功能	(139)
(二) 人类内源性前病毒的染色体定位	(140)
(三) 人体组织中的内源性前病毒颗粒	(140)
三、 人体肿瘤中的内源性逆转录病毒	(141)
(一) 肿瘤中内源性B型逆转录病毒的表达	(141)
(二) 肿瘤中内源性C型逆转录病毒的表达	(142)
四、 人体组织中逆转录酶的活性	(142)
五、 动物组织中内源性逆转录病毒的表达	(143)
(一) MMTV	(143)
(二) 遗传因子控制内源性前病毒的表达	(144)
(三) DNA甲基化和内源性前病毒表达的控制	(144)
(四) 内源性前病毒表达的激素控制	(145)
六、 小结	(145)
参考文献	(146)
第四章 DNA肿瘤病毒	(155)
一、 导论	(155)
二、 EB病毒(EBV)及其诱导转化的机制	(156)
三、 人巨细胞病毒 HCMV及其诱导转化的机制	(158)
四、 疱疹病毒(HSV)及其诱导转化的机制	(159)
五、 HBV及其诱导转化的机制	(159)
六、 腺病毒类(Ads)及其诱导转化的机制	(160)

七、乳头状瘤病毒及其诱导转化的机制	(162)
八、SV40及其诱导转化的机制	(163)
九、PV及其诱导转化的机制	(166)
十、小结	(168)
参考文献	(168)
第五章 细胞癌基因和病毒癌基因	(181)
一、导论	(181)
(一) 癌基因概念的历史性发展	(181)
(二) 癌基因的分离和命名	(183)
(三) 癌基因的数量	(183)
二、原癌基因的染色体定位	(183)
三、癌基因的检测和特性	(185)
(一) DNA转染实验	(185)
1. NIH/3T3检测系统	(185)
2. NIH/3T3检测系统中的转化机制	(186)
3. NIH/3T3检测系统的生物学意义和局限性	(189)
4. 其它转染/转化检测系统	(190)
(二) 生化和免疫学的检测程序	(192)
1. DNA水平上的研究	(192)
2. RNA水平上的研究	(193)
3. 确定癌基因蛋白产物的特性	(194)
4. 电泳分析	(194)
5. 激酶活性的检测	(195)
6. 免疫学方法	(195)
四、癌基因的结构	(197)
五、癌基因的进化	(199)
(一) src癌基因家族	(199)
(二) ras癌基因家族	(200)
六、细胞癌基因的表达	(200)

(一) 鸡原癌基因的表达	(200)
(二) 小鼠原癌基因的表达	(201)
(三) 人原癌基因的表达	(202)
1. c-src 的表达	(202)
2. c-fos 的表达	(202)
3. c-myc 的表达	(203)
(四) 原癌基因表达的调控	(203)
(五) 恶性细胞诱导分化过程中原癌基因的表达	(204)
参考文献	(205)
第六章 癌基因的功能和原癌基因蛋白产物的功能	(237)
一、导论	(237)
二、sis 癌基因蛋白产物	(238)
三、erb-B 癌基因蛋白产物	(240)
四、erb-A 癌基因蛋白产物	(241)
五、ras 癌基因蛋白产物	(241)
六、abl 癌基因蛋白产物	(244)
七、fes 癌基因蛋白产物	(245)
八、fos 癌基因蛋白产物	(246)
九、myc 癌基因蛋白产物	(247)
十、myb 癌基因蛋白产物	(249)
十一、mos 癌基因蛋白产物	(250)
十二、lym 癌基因蛋白产物	(251)
十三、总结	(252)
参考文献	(253)
第七章 Rous 肉瘤病毒癌基因及其细胞原癌基因	(278)
一、导论	(278)
二、RSV	(278)
(一) RSV 的结构	(278)
(二) RSV 基因组的转录	(279)

三、细胞的src原癌基因及其表达	(280)
四、src 原癌基因的种系发生及其家族	(281)
五、v-src 癌基因蛋白产物及其相关的激酶活性	(282)
六、pp60 ^{src} 作用的细胞学机制	(283)
(一) pp60 ^{src} 在质膜上的作用	(283)
(二) pp60 ^{src} 在细胞质中的作用	(284)
(三) pp60 ^{src} 在细胞核中的作用	(286)
七、pp60 ^{v-src} 诱导转化的机制	(286)
(一) v-src诱导转化的易感性	(286)
(二) v-src和c-src产物在转化能力上的差异	(287)
(三) RSV突变株的研究	(288)
(四) pp60 ^{v-src} 相关的酪氨酸激酶活性和恶性转化以及 pp60 ^{src} 和胰岛素受体之间的关系	(290)
(五) 酪氨酸硫化	(291)
八、小结	(291)
参考文献	(291)
第八章 癌基因和癌症	(310)
一、导论	(310)
二、肿瘤细胞中存在的活化原癌基因	(311)
(一) 活化的c-ras基因	(312)
(二) 活化的 c-lym 基因	(314)
三、肿瘤中原癌基因活化的机制	(315)
四、肿瘤中原癌基因的增强表达	(315)
(一) 肿瘤细胞系中原癌基因的表达	(315)
(二) 原发性肿瘤中原癌基因的表达	(316)
(三) 实验肿瘤中原癌基因的表达	(318)
1. 鱼类肿瘤	(318)
2. 鸟类肿瘤	(318)
3. 小鼠肿瘤	(319)

4. 大鼠肿瘤	(320)
(四) 肿瘤中原癌基因之外某些基因的表达	(321)
(五) 原癌基因表达改变的生物学意义	(321)
(六) 小结	(322)
五、肿瘤中原癌基因的扩增	(322)
(一) 人体肿瘤细胞系中原癌基因的扩增	(323)
1. c-myc的扩增	(323)
2. c-myb的扩增	(323)
3. 双微体(DMs)和均匀染色区(HSRs)	(324)
4. 结论	(324)
(二) 原发性人体肿瘤中原癌基因的扩增	(325)
(三) 肿瘤演进中原癌基因的扩增	(325)
(四) 非人体肿瘤中原癌基因的扩增	(326)
(五) 肿瘤中其它基因的扩增	(326)
(六) 小结	(327)
六、肿瘤中原癌基因的易位和重排	(327)
(一) 慢性粒细胞性白血病(CML)和c-abl原癌基因的易位	(328)
1. 费城染色体易位和c-abl 原癌基因	(328)
2. c-sis 原癌基因的易位	(328)
3. CML 中 c-abl 的表达	(329)
4. Ph阴性的 CML	(330)
5. 结论	(330)
(二) B细胞淋巴瘤和c-myc 原癌基因的易位	(330)
1. 人B细胞淋巴瘤中的染色体易位	(330)
2. 鼠浆细胞中的染色体易位	(331)
3. 禽类粘液囊淋巴瘤中c-myc 的活化	(332)
4. 人B细胞淋巴瘤中c-myc的参与	(332)
5. c-myc的体细胞突变	(333)

6. 淋巴瘤中 c-myc 的表达	(333)
7. 结论	(335)
(三) 其它血液系统恶性疾病中原癌基因的易位和(或) 重排	(335)
(四) 实验肿瘤中原癌基因的重排	(336)
(五) 小结	(337)
七、肿瘤中原癌基因的突变	(338)
(一) 人体肿瘤细胞系中突变的 c-ras 癌基因	(338)
(二) 存在于人体肿瘤细胞系中的 c-ras 突变基因的生物 学意义	(340)
(三) 原发性肿瘤中原癌基因的突变	(341)
(四) 实验肿瘤中原癌基因的突变	(342)
(五) 负责突变 c-ras 蛋白产物转化潜能增强的机制	(343)
(六) 小结	(344)
八、癌基因的缺失	(344)
(一) Wilms 肿瘤	(345)
(二) 急性非淋巴细胞白血病 (ANLL)	(346)
(三) 视网膜母细胞瘤	(346)
(四) 与染色体脆性和癌高危性相关的综合征	(346)
(五) 小结	(347)
九、总结	(347)
参考文献	(347)
英汉词汇对照表	(386)

第 一 章

肿瘤发生的一般生物学概念

一、导 论

新生物的形成是多细胞生物(包括动物和植物)中发生的一种病理学过程。它是由连续地、无休止生长且分化极差的细胞所组成的。这些细胞称为新生物细胞或转化细胞。它们在宿主生物中并不执行正常功能,也不受各器官和组织中控制细胞增殖和分化的调节机制所控制。因而,新生物细胞能异常生长或形成肿瘤,对机体的健康构成潜在的危险。

肿瘤学是生物学的一个分支,专门研究各种肿瘤和它们的发生过程。肿瘤是新生物发展的最后阶段^[1,2],通常这个阶段在生物整个生命中占有相当长的时期。只有当增生的新生物细胞形成相当大的肿块时,临床上才能把它们辨认出来。人们依据它对宿主的生物学和临床行为,将肿瘤分为两大类,即良性和恶性肿瘤。尽管肿瘤的恶性程度多种多样,从良性肿瘤到高度恶性肿瘤之间也可以存在不同恶性程度的瘤谱,但这种分类还是很有意义的。

1. 良性肿瘤

典型的良性肿瘤有以下特征:(1)细胞被局限于周围的正常组织之中并有一层结缔组织包膜包围;(2)生长缓慢,呈扩张性生长,对周围的正常组织不具有侵袭性和破坏性;(3)不发生远处转移;(4)一般是可以治愈的,通常经外科摘除即可达到控制;(5)一般不会缩短宿主的寿命。但也有些良性肿瘤会对机体产生严重危害,因为它们长得太大或所在的部位关系,影响了邻近组织和器

官的功能。例如有些良性肿瘤会阻塞体液的循环,结果对中枢神经系统产生了严重危害。

2. 恶性肿瘤

与良性肿瘤相反,恶性肿瘤最重要的特征如下:(1)细胞呈浸润性生长,周围无结缔组织包膜;(2)随着肿瘤的发展,生长速度明显地加快,并侵袭和破坏周围正常组织;(3)出现远处转移和播散,形成继发性肿瘤;(4)即使是在强有力的治疗情况下,根治往往也是困难的;(5)明显地降低宿主的平均寿命。

肿瘤的恶性程度与宿主本身的特征有关,一个特定类型的肿瘤在某一种动物中可能比在另一种动物中具有更高的恶性行为,而对一个特定物种的不同个体来说,同样如此。肿瘤本身和宿主的许多因素会对肿瘤的侵袭行为产生不等的影响。在一个特定的宿主中,某种肿瘤的行为不可能总是一样的,它会有变化。例如通常会增加侵袭性,偶而会形成退化。又如人甲状腺无症状的腺癌通常生长缓慢且自然病程很长,但可转化成为高度间变未分化的肿瘤,从而迅速生长和扩散导致宿主死亡^[3]。不同的宿主因子,包括基因型、年龄、神经内分泌的影响和免疫应答以及在这些因子之间复杂的相互关系,可能决定着某种特定肿瘤对宿主的命运。癌症这个词通常是用来指具有高度恶性化行为的、晚期的恶性病变^[4,5]。

3. 比较和实验肿瘤学

虽然肿瘤几乎可存在于所有的多细胞生物中,但在不同的动、植物中其发生率却相差很多。它们可以自发地产生,或由许多不同的环境影响,或实验操作而引起。这表明肿瘤的发生过程是与生命的最基本现象密切相关^[6-8]。事实上对不同物种中肿瘤发生的比较研究,也许极有价值,这不仅可以对肿瘤本身获得较多的了解,而且还能深入了解一般生物学问题的生理学现象和分子过程。

主要由于实用上的原因,啮齿类动物(小鼠、大鼠、兔子和仓鼠)业已广泛地被用作模型动物,进行肿瘤和肿瘤发生过程的实验

性研究,现已发现在家养动物(狗、猫、马、牛等)中自发性肿瘤发生的频率很高^[9-10]。显而易见,在某一物种中获得的观察结果不能推广到另一物种中去,甚至是同一物种中的不同株系或个体。当然,对于密切相关物种的研究允许进行推理,并应属可信。对灵长目特别是高等灵长目的研究,则对于更好地了解人类癌症的病因和病理遗传学过程是极为重要的,但遗憾的是这些研究由于价格或是在动物操作上的困难等因素而受到限制,结果使得在高等灵长目动物的肿瘤学研究十分有限^[11]。当然,也必须认识到发生在亲缘关系较远的不同物种中的肿瘤,至少在有些生理学或生化的变化上,可能也有很大的相似性。

不管怎样,肿瘤发生过程是极为复杂的,需要多学科才能进行研究。从实验、临床以及流行病学研究的比较分析,对评价肿瘤发生过程中的不同因子的相对重要性是有成效的。必须认识到癌症不是一个单一的疾病分类学上的统一体,许多已确定的或是未被确定的遗传和环境因子,以复杂的形式在自发性肿瘤的发生和发展中始终起着作用。因此作为一种推论,对于一般的癌症,尤其是一些特殊类型的癌症的预防和治疗应当考虑到不能用简单的途径,因为这必然是不符合实际的。

二、肿瘤细胞

肿瘤细胞是由自发或特定致癌物影响后发生了恶性转化过程的结果。在许多方面这些细胞与它们原来的正常细胞不同^[2,12]。肿瘤细胞的特征可从体内和体外两个方面进行研究。

(一) 体内肿瘤细胞的特征

肿瘤细胞的特征是形式多样。不同类型的肿瘤中存在着很大的表型差异,即使是同一肿瘤的细胞也会如此。因此这里只能提及一般的规律。经体内研究后有关肿瘤细胞的一系列较为重要或