

原癌基因与 心血管疾病

Proto-Oncogenes and Cardiovascular Diseases



汤 健 周爱儒 编著

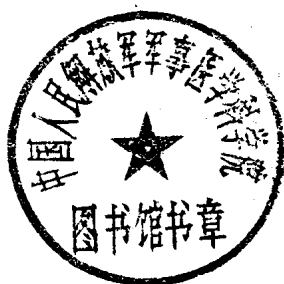
北 京 医 科 大 学
中 国 协 和 医 科 大 学

联合出版社

82811

原癌基因与心血管疾病

汤 健 周爱儒 编著



北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

C0157866



原癌基因与心血管疾病

汤 健 周爱儒 编著

责任编辑：梁 康

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

(社址：北京医科大学院内)

新华书店总店科技发行所发行 · 各地新华书店经销

北京医科大学印刷厂印刷

开本：850×1168毫米 1/32 印张：8.375 字数：218 千字
1990年6月第一版 1990年6月第一次印刷 印数：1-4000册
ISBN 7-81034-022-0/R·23 定价：5.35 元

献给教育和培养我们的师长和母亲

我们是四十年的同窗挚友。从小学、中学、大学一直到现在，我们始终学习和工作在一起，情同手足，亲如兄弟。这本小册子是我们友谊的纪念，亦是我们工作的一个新起点，并留给我们的孩子和亲人。同时谨敬献给长期以来支持和帮助我们工作的同事和朋友，献给教育和培养我们的师长和母亲。

汤健 周爱儒

1990年春节于北京医科大学

协助编写和参加工作的人员

毕万里	崔世军	田 洁
王述姮	周 毅	王 瑜
唐朝枢	王建平	李春英
姚阿卿	孙双丹	张孙曦

序

癌基因和原癌基因是生命科学中的一项重大发现。许多癌基因不仅在癌变过程中起重要作用，而且也对正常细胞的生长和分化起关键作用。这类基因的异常表达是细胞转化和癌变发生的关键。大多数已知的癌基因编码了对调节细胞生长重要的蛋白质，有的与生长因子亚单位或生长因子的受体有关，有的是特异性的蛋白激酶；有的是质膜 GTP 结合蛋白；有的是调节基因转录的核蛋白。近年来又进一步发现癌基因在心血管系统的发病机制中也有作用。癌基因的异常表达也可能是心肌肥厚、高血压和动脉粥样硬化的发病因素。所以，进一步探讨癌基因的结构和功能，及其与恶性肿瘤、心血管系统等严重疾病的关系是当今医药科学研究中的一项重大课题。

原癌基因的产物，心血管活性多肽、多种淋巴因子等等，都是由细胞基因编码产生的调节细胞功能的活性多肽或蛋白质，可以统称为细胞素。采用现代生物技术，阐明这些细胞素的生理功能，并在此基础上在体外大量生产这类细胞素，用以疾病的治疗，称为生物治疗，也是当今医药科学研究中的一项重大课题，它具有广阔的应用前景。

中国预防医学科学院病毒学研究所

侯云德

一九九零年二月

序 二

原癌基因和“抗癌基因”都是细胞内控制细胞分裂和分化的基因族，是细胞增殖、分化、个体发育和再生所必需的“看家基因”。只是在特定的条件下，即环境致癌因子（病毒、化学等）的高剂量或持续作用下，使之激活或失活，从而导致细胞癌变。我一向认为把这类基因称之为“癌基因”或“抗癌基因”本来就是一种错误的命名。所以，应该再次强调，把这一大类基因族看成是细胞分裂和分化的调控基因，而且在不同组织中可以行使不同的功能。例如，同一种癌基因在神经组织促进分化而在间叶组织和上皮组织中可促进分裂。

在各种病理改变以及细胞或个体老化过程中，凡涉及细胞分裂和分化的过程，必须会涉及原癌基因或“抗癌基因”的表达及其调控失常。心血管病变由于涉及血管平滑肌细胞及其它细胞的增生，因此，原癌基因以及相关的基因（如生长因子及其受体的基因）的研究，对于阐明心血管病变的病理过程以及探讨新的防治途径将有重要的意义。

汤健教授和他的同事，长期从事心血管病变的生理和生化的研究，近年来从原癌基因及其它基因的角度，提出了一些颇有价值的设想并开展了工作，这是很有意义的探索和尝试。为此，借汤健教授等撰写本册之际，欣然作序。

上海市肿瘤研究所

“癌基因和相关基因”国家重点实验室

顾健人

一九九〇年二月十五日

前 言

细胞癌基因 (cellular oncogenes) 的发现是近年来医学和生物学的一个重大进展,并获1989年度诺贝尔医学和生理学奖。癌基因不仅存在于癌瘤细胞中,在正常的细胞中亦有与癌基因同源的DNA顺序,称为原癌基因(proto-oncogenes)。目前发现的癌基因约近百种。它们不仅存在于所有脊椎动物的基因组中,在一些低等生物中也有癌基因的存在,具有高度的进化保守性,故亦称为“管家基因”(house keeper genes)。因此,癌基因是存在于生物细胞中的一个基本的基因组。

近年来的研究证明,癌基因不仅在肿瘤的发病过程中具有重要作用,而且对正常细胞的生长、分化和细胞内信息的传递亦有重要意义。因此,癌基因不单纯是一类引起癌瘤的基因,而是一类能编码关键性调控蛋白的正常细胞基因,它可以表达生长因子、某些受体、细胞内信息分子和转录调节因子等。它在细胞的生长、增殖、应答和功能调节中具有极其重要的作用,是分子生物学研究中一个最为活跃的领域。癌基因异常表达和激活,可能是一些疾病发病的重要分子生物学基础。

肿瘤和一些心血管疾病(如高血压、动脉粥样硬化等)是当前危害人类健康最严重的两类疾病,它们都是以细胞增生为主要病变的疾病。癌基因在癌瘤发生中的作用已经积累了丰富的资料,现已证明癌基因的异常表达是肿瘤发病的一个重要因素。近年来的研究证明,癌基因在一些心血管疾病的发病过程中亦具有重要意义。但是,与癌瘤的研究相比,癌基因在心血管病发病中意义的研究,还仅是刚刚起步,它是一个新兴的,正在开拓的领域。可以相信,随着分子生物学研究的进展,随着癌基因与心血

管疾病研究的不断深入,我们不仅可以在分子水平上了解各种心血管疾病的本质和发病机理,而且可以探索出新的、更为有效的心血管疾病的诊断和防治途径。今后的十年将是心血管分子生物学普及和蓬勃发展的十年,将会极大地丰富和促进心血管病学的内容和发展,揭示心血管病的奥妙,造福于人类。

这本小册子是根据我们研究室在1990年元旦举办的“癌基因与心血管疾病”专题讨论会整理而成的。它搜集了近年来关于癌基因和心血管疾病的研究资料,亦包括我们研究室近期关于癌基因的一些初步工作。为了普及和促进癌基因与心血管病的研究,在本书的最后,增加了癌基因的基本研究方法的附录,供读者参考。

这本书是为即将从事癌基因和分子生物学研究的生理、药理、生化、病生理、内分泌和心血管基础、临床和教学工作的同志编著的,主要介绍了一些癌基因、生长因子等基本概念,同时亦包括了癌基因与心血管研究的最近研究成果和基本的研究方法及原理,因此它不是一本癌基因研究的专著,而是一本从事癌基因研究的入门参考书,同时亦是一本从事心血管分子生物学的专业参考书。

在本书的写作过程中,曾得到顾健人、赵敏顺、董志伟、邓国仁、张迺衡、吴秉铨、苏静怡和韩济生教授的热情指导和帮助。但是,由于癌基因与心血管疾病的研究是一个全新的领域,发展迅速,新的资料不断出现,概念不断更新和修正,加之我们业务水平的限制,这本小册子肯定会有许多不足和错误的地方,恳切期望读者和同行专家予以批评、指正。

在本书的编著过程中,王玉起、贾玉斌、许玉凤、牛大地及李广忠等同志协助参加了部分工作,特此一并致谢。

汤 健 周爱儒

北京医科大学心肺内分泌研究室

1990年2月于北京

本书常用缩写字表

AGT	血管紧张素
ANF (P)	心钠素
AVP	血管加压素
bP	碱基对
BOM	蛙皮素
cAMP	环腺苷酸
cDNA	互补DNA
cGMP	环鸟苷酸
c-onc	细胞癌基因
CSF	克隆刺激因子
G-CSF	粒细胞集落刺激因子
GM-CSF	颗粒/巨噬细胞集落刺激因子
M-CSF	巨噬细胞集落刺激因子
DAG(DG)	二酰基甘油
EC	内皮细胞
EDGF	内皮细胞衍化生长因子
EGF	上皮细胞生长因子
EGFR	上皮细胞生长因子受体
ELMA	内皮-白细胞粘附因子
ET (EDT)	内皮素
FGF	成纤维细胞生长因子
GAP	GTP 激活蛋白
GDP	二磷酸鸟苷
GTP	三磷酸鸟苷
³ H-TdR	³ H-脱氧胸苷

ICAM	细胞间粘附分子
IFN	干扰素
IGF	胰岛素样生长因子
IL	白细胞介素
IP ₃	三磷酸肌醇
kb	千碱基
kDa	千道尔顿
LDL	低密度脂蛋白
MCK	肌酸激酶
MDGF	巨噬细胞生长因子
MHC	主要组织相容复合物
mRNA	信使RNA
NE	去甲肾上腺素
NGF	神经生长因子
PA	血纤维蛋白溶酶原激活物
PAF	血小板活化因子
PAI	血纤维蛋白溶酶原激活抑制物
PDGF	血小板源生长因子
PDGFR	血小板源生长因子受体
PG	前列腺素
PKC	蛋白激酶C
PLC	磷脂酶C
Proto-onc	原癌基因
SHR	自发性高血压大鼠
SK	K物质
SMC	平滑肌细胞
SP	P物质
TGF	转化生长因子
TIP	翻译抑制肽

TNF	肿瘤坏死因子
TNK	速激肽
TPA	佛波酯
TPK (Try-PK)	酪氨酸蛋白激酶
VIP	血管活性肠肽
V-onc	病毒癌基因
VPF	血管内皮渗透因子

目 录

序一.....	(I)
序二.....	(II)
前言.....	(III)
本书常用缩写字母表.....	(VII)
第一章 癌基因与原癌基因	(1)
一、癌基因的概念.....	(1)
二、几类常见的细胞原癌基因.....	(10)
三、原癌基因的激活.....	(19)
四、原癌基因的功能.....	(24)
五、抗癌基因.....	(30)
第二章 生长因子与癌基因	(33)
一、生长因子的特点.....	(33)
二、各类生长因子的基本性质.....	(35)
三、生长因子的作用机理.....	(51)
第三章 癌基因与细胞信息传递	(60)
一、细胞信息传递系统与癌基因.....	(60)
二、癌基因的协同作用.....	(73)
三、展望.....	(74)
第四章 细胞因子及其对心血管系统的作用	(77)
一、概述.....	(77)
二、白细胞介素-1.....	(79)
三、肿瘤坏死因子.....	(86)
四、干扰素.....	(87)
五、其它因子.....	(90)

六、细胞因子在心血管病发生中的作用·····	(90)
第五章 血管活性多肽的生长调节作用·····	(98)
一、血管紧张素·····	(98)
二、内皮素·····	(100)
三、血管加压素·····	(104)
四、其它血管活性多肽·····	(105)
五、血管活性多肽受体后过程与癌基因的关系·····	(108)
第六章 原癌基因与心肌肥厚·····	(112)
一、心肌的生长与发育·····	(112)
二、心肌负荷时癌基因的变化·····	(115)
三、促心肌生长因素对癌基因的作用·····	(118)
四、转癌基因小鼠对心肌发育和增殖的影响·····	(122)
五、影响心肌肥厚的其它因素·····	(123)
第七章 原癌基因与高血压·····	(130)
一、平滑肌细胞的生长与发育·····	(130)
二、高血压时癌基因的表达·····	(133)
三、致高血压因子对癌基因的影响·····	(138)
四、生长因子的作用·····	(144)
第八章 原癌基因与动脉粥样硬化·····	(150)
一、原癌基因与血管内皮细胞·····	(150)
二、生长因子与平滑肌细胞和单核巨噬细胞·····	(155)
三、动脉粥样硬化时癌基因的表达·····	(161)
第九章 癌基因研究的主要工作原理·····	(169)
一、DNA 的研究·····	(169)
二、RNA 的研究·····	(180)
三、基因表达蛋白质的研究·····	(182)
四、转基因细胞和动物·····	(183)
第十章 癌基因研究的一般方法·····	(187)
一、真核细胞 DNA 的制备·····	(187)

二、真核细胞 RNA 的制备·····	(191)
三、分子杂交·····	(194)
四、DNA 转染细胞与转基因动物·····	(213)
五、常用试剂的配制表·····	(216)
附录：本研究室1990年有关癌基因研究步初报告··	(223)
一、血管内皮细胞 sis 基因的表达及其对平滑肌细 胞增殖的影响·····	(223)
二、大鼠移植心脏 c-myc 基因表达的变化·····	(228)
三、自发性高血压大鼠肝脏 sis 和 myc 基因的表达·····	(231)
四、原发性高血压患者 fos 基因的多态性·····	(234)
五、内皮素与降钙素基因相关肽对血管平滑肌细 胞和内皮细胞增殖的影响·····	(238)
六、高血压脑卒中型大鼠脑干 fos 基因的表达·····	(243)
七、心钠素对内皮素促平滑肌细胞增殖和癌基因表 达的影响·····	(245)
八、自发性高血压大鼠发生前后组织中 fos 癌基因 的表达·····	(248)

后记：问题与展望

第一章 癌基因与原癌基因

内 容 提 要

- 癌基因概述：定义，v-onc，c-onc，proto-onc，分类，定义的修正
- 常见的细胞原癌基因：Src族·ras族·myc及其它核内癌基因·其它细胞癌基因
- 原癌基因的激活：点突变·重排·扩增·顺式反式调控·领域效应
- 原癌基因的功能：细胞生长调节·细胞分化调节
- 抗癌基因

近十多年来，癌基因的研究一直是肿瘤学和细胞分子生物学的热点，并取得了重大进展。美国加州大学旧金山分校微生物免疫学系的 Bishop J. M. 与 Varmus H. E. 由于对癌基因研究的重大贡献，获得了1989年诺贝尔医学生理学奖。目前有关癌基因的研究已不仅局限于肿瘤学，而且对探索正常细胞的生长、分化和细胞内信息传递亦有重要意义。最近的研究证明，癌基因在一些心血管疾病的发生发展过程中也有重要作用。本章首先介绍有关癌基因的一些基本知识。

一、癌基因的概述

什么是癌基因 (Oncogene)？原先将癌基因定义为一类引起癌瘤的基因，也称转化基因 (transforming gene)。癌基因

首先发现于以 Rous 肉瘤病毒 (RSV) 为代表的致癌 RNA 逆转录病毒。这类病毒所以致癌是由于存在一段核酸顺序, 若这一段缺失, 则致癌能力消失, 由此称为癌基因 (致癌基因), 见图 1-1。以后的研究发现 (1976 年), 各种动物细胞基因组中普遍存在着与病毒癌基因相似的序列, 但在正常情况下, 它们不表达或只是有限制的表达, 故对细胞无害。当这部分基因受到化学、物理等因素作用而活化并异常表达时, 则可导致细胞癌变。通常将病毒中的癌基因称为病毒基因 (viral oncogene, v-onc), 将细胞中存在的癌基因称为细胞癌基因 (cellular oncogene, c-onc)。由于 c-onc 在正常细胞中是以非激活形式存在, 故又称为原癌基因 (protooncogene)。目前通常将 c-onc 作为原癌基因的同义词, 但也有作者将 c-onc 特指为已经激活的癌基因。具体的癌基因一般用三个斜体小写字母命名, 如 *src*、*myc*、*ras* 等。

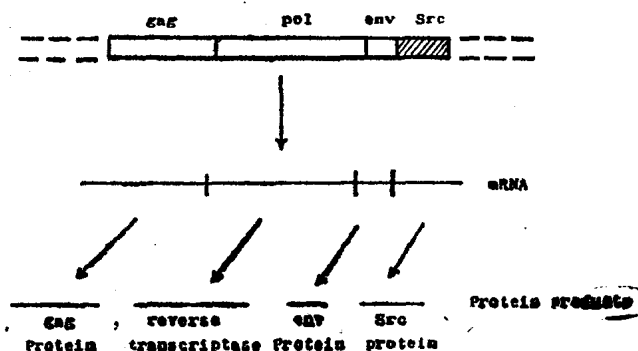


图1—1 RSV 的 *src* 基因

目前已鉴定出 20 多种逆转录病毒癌基因。实际上, 病毒中的癌基因对于病毒本身的复制非但是不必要的, 而且在大多数情况下, 由于取代了原来的部分必要基因而使病毒成为缺陷型。那