



关于癌基因和抑癌基因

一、肿瘤细胞恶性增殖特性

(一) 肿瘤细胞失去了生长调节的反馈抑制

正常细胞受损，一旦恢复原状，细胞就会停止增殖，但是肿瘤细胞不受这一反馈机制抑制。

(二) 肿瘤细胞失去了细胞分裂的接触抑制。

正常细胞体外培养，相邻细胞相接触，长在一起，细胞就会停止增殖，而肿瘤细胞生长满培养皿后，细胞可以重叠起生长。

(三) 肿瘤细胞表现出比正常细胞更低的营养要求。

(四) 肿瘤细胞生长有一种自分泌作用，自己分泌生长需要的生长因子和调控信号，促进自身的恶性增殖。

二、癌基因的定义

癌基因 (oncogene, onc) 是细胞内控制细胞生长的基因，在异常表达时，这些基因不受体内各种调节因素的影响，可持续表达或过高表达，其产物可以使细胞持续增殖。

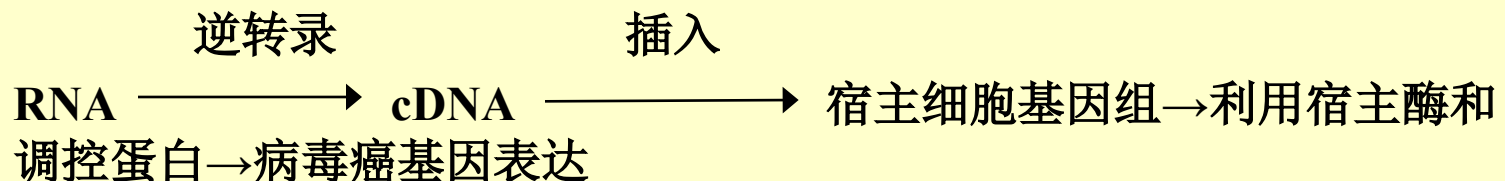
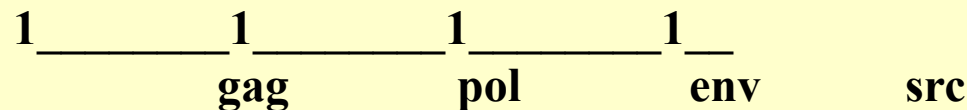
三、病毒癌基因 (virus oncogene, v-oncogene, v-onc)

是存在于病毒基因组中的癌基因，这种基因不编码结构成分，对病毒的复制无作用，但可使细胞持续增殖。

（一）病毒癌基因最先是在劳氏肉瘤病毒（Rous sarcoma virus, RSV）中发现的

- 1、Rsv是致癌的RNA逆转录病毒（也称RNA肿瘤病毒）。
- 2、RNA肿瘤病毒基因组的基本结构包含了3个基因区，除此之外，还有第四个基因：Src 病毒癌基因不 编码结构成分，对病毒的 复制亦无作用 但可使细胞增殖。
- 3、不同肿瘤病毒的 v-onc是不同的，但共同特点是可以使细胞增殖。
- 4、不同肿瘤病毒的深入研究，不仅对病毒致癌机制有了较深入的了解，更重要的是促使人们发现了细胞癌基因，为探索肿瘤发生根本原因及肿瘤发生机制研究开创了新纪元

（二）病毒本身具有完整的转录启动成分，当病毒进入细胞，其结构成分逆转录酶将病毒逆转录成cDNA，cDNA重组插入到细胞的基因组，病毒基因组可利用细胞内由各种调控蛋白进行转录和表达，病毒癌基因也随之表达，无需特殊激活机制。



四、细胞癌基因

近年来，利用重组DNA和核酸探针技术，证实了在正常真核细胞基因组，包括人的正常有与v-onc同源顺序的基因，其功能是控制细胞生长，这就是细胞癌基因。

细胞癌基因（cellular oncogene ,c-onc）是在正常的真核细胞基因组中存在的有与v-onc同源序列的基因，其功能是控制细胞生长。这就是细胞癌基因。

（一）细胞癌基因在进化过程中是高度保守的，很多c-onc见于节肢动物（如果蝇），甚至见于酵母。

（二）c-onc是生命活动的基础，与细胞增殖分化密切相关，其表达与个体发育有关，受到严格程序调控，但并不具有致癌性。

(三) **c-onc**也称为原癌基因 (**proto-oncogene**) 有两层含义:

1.原癌基因是不发挥致癌作用的**c-onc**, 正常情况是与细胞增殖有关的基因。

2. **v-onc**来源于原癌基因, 目前所知**v-onc**, 在哺乳动物都可以找到与之相对应的**c-onc**, 具有相似的核苷酸序列, 编码结构和功能相似的产物, 反之则不然, 目前发现几种**c-onc**没有相应的 **v-onc**。另一方面, 细胞具有**c-onc**, 但没有与之相关的癌基因成分。现在一般认为**v-onc**源于**c-onc**, 是病毒基因组与细胞基因组发生重组而形成的。

第二节 癌基因的分类

目前对癌基因尚无统一分类的方法，一般有下面3种分类方法：

一、按结构特点分（6）类

- （一）src 癌基因家族
- （二）ras 癌基因家族
- （三）sis 癌基因家族
- （四）myc 癌基因家族
- （五）myb 癌基因家族
- （六）其它：如fos，erb-A等。

二、按产物功能分（8）类

- （一）生长因子类
- （二）酪氨酸蛋白激酶
- （三）膜相关G蛋白
- （四）受体，无蛋白激酶活性
- （五）胞质丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶
- （六）胞质调控因子
- （七）核反式调控因子
- （八）其它：db1、bcl-2

三、按细胞增殖调控蛋白特性分成（4）类

- （一）生长因子
- （二）受体类
- （三）细胞内信号转换器
- （四）细胞核因子

第三节 癌基因产物的作用

一、癌基因产物作用的一般特点

(一) 目前发现c-onc都是单拷贝基因，且均为结构基因。

(二) 癌基因产物可分布在膜质核也可分泌至胞外。

癌基因产物生成后，往往需要经过修饰，加工方能获得与其细胞成分的亲和特性，其对细胞增殖分化一般是增强作用。

(三) 研究较多的猴肉瘤病毒 (simian sarcoma virus, SSV) v-sis

二、癌基因产物本身是生长因子

人的 c-sis 位于 22 号染色体，编码产物 P28^{sis} 氨基酸顺序与 PDGF (血小板生长因子) 的 B 链相似，P28^{sis} BB 二聚体化，就有刺激生长活性 (它结合并激活纤维母细胞 PDGF 受体，刺激 DNA 合成) (PDGF 是杂二聚体，也有 A-A/B-B 同源二聚体)

单抗可以封闭 PDGF，P28^{sis} DNA 合成 刺激生长活性

癌基因编码产物 (结构) 与生长因子不一样，但可发挥一样的刺激作用，并且是持续的刺激。

三、癌基因产物作用于细胞信号转导系统，加强信号转导作用
生物信号是怎样从胞外传至胞内的？即生物信息的跨膜传递机制如何？
这一直是细胞生物学的研究热点和前沿课题。

胞外信号作用于膜表面受体→胞内信使物质的生成便意味着胞外信号跨膜传递的完成。胞内信使至少有：cAMP（环磷酸腺苷）IP₃（三磷酸肌醇）PG（前列腺素）cGMP（环磷酸鸟苷）DG（二酰基甘油）Ca²⁺（钙离子）CAM（钙调素）它们是如何激发细胞内一系列复杂反应的其主要机制是通过蛋白激酶活化引起底物蛋白一连串磷酸化的生物信号反应过程，跨膜机制涉及到：

（一）质膜上cAMP信使系统

（二）质膜上肌醇脂质系统

这两个系统都是由受体鸟苷酸调节蛋白（GTP-regulatory protein, G蛋白）和效应酶（腺苷酸环化酶磷脂酶等）组成，有相似的信号转导过程：即受体活化后引起GTP与不同G蛋白结合活化和抑制效应酶从而影响胞内信使产生而发生不同的调控效应。

（三）受体操纵的离子通道系统

（四）受体酪氨酸蛋白激酶的转导

（五）受体内部化的信息传导途径

与本章关系密切的是（二）肌醇脂质系统（四）Tyr激酶自身转导

1、受体型酪氨酸蛋白激酶（Tyrosine protein kinase Tyr-pk）

是蛋白激酶的一种，能特异催化由ATP向蛋白质或多肽底物Tyr残基转移磷酸基团而命名，**该酶一般性质是：**

- (1) 只能特异地使Tyr残基磷酸化；
- (2) 反应需要 Mn^{2+} 存在和ATP掺入；
- (3) 癌基因产物蛋白激酶均能使其催化区的同源Tyr残基磷酸化，即自我磷酸化；
- (4) 除生长因子外，目前尚未发现Tyr-pk活性受任何因子的直接影响，它既不受c-AMP/cGMP，也不依赖 Ca^{2+} 、磷脂钙调素蛋白。在分布上，Tyr-pk不能作为1个独立物质分泌于胞外，而是与生长因子受体，癌基因产物相伴，或在胞核或在胞浆，以可溶形式出现，而质膜则与Tyr-pk有密切联系。

Tyr残基磷酸化可能与淋巴因子刺激，发育分化及致癌病毒诱导的肿瘤过程有关。（所有动物含少量Tyr残基，量处于平衡，说明体内有Tyr-pk，还有水解磷酸酪氨酸酶存在）

EGF与受体结合有TPK（Tyr-pk）活性（EGF-R）**erb-B2癌基因**与EGF-R的膜内分布有82%同源（互补性）缺少膜外部分（图14-1，P302）**其产物是TPK使Tyr磷酸化开启信号转导膜开关**erb-B2和v-erb-B同源性非常高，在（唾液，胃）腺癌，乳腺癌该onc检出率高，**表明erb-B2可导致上述细胞恶变。**

2、非受体酪氨酸蛋白激酶

研究的较早的是src，其产物为P60^{src}与P60^{csrc}比较，P60^{v-src}①分布广泛②作用底物更多使许多蛋白质磷酸化导致：

① 代谢加快↑如糖酵解↑产物↑

② Tyr磷酸化水平↑

③ 本身具有肌醇磷脂激酶作用，使PI磷酸化，致DG和IP3的前体物和PIP2增加

④ 体外实验

用E26-myb（白血病病毒）Ok₁₀V-myc（白血病病毒） $\xrightarrow[\text{cMGF}]{\text{转化}}$ 鸡骨髓

细胞；但被有Src基因逆转录病毒超感染后，可以不依赖cMGF（myelomonaytic growth factor，骨髓单核细胞生长因子）使该细胞持续增殖。

肌醇脂质（inositol lipids）是肌酸磷脂（inositol phospholipids）和肌酸磷酸脂（inasphates）的总称。肌醇磷酸脂存在于胞浆，肌醇磷酸酯是生物磷脂的组分，共同特征是含有肌醇（myoincsitol）。哺乳动物膜含有①磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol, PI）②磷脂酰肌醇-4-磷酸（PI（4）P或PIP）③磷脂酰肌醇4, 5二磷酸（PIP2），IP3特指肌醇1, 4, 5三磷酸，是环己六醇与磷酸戊酯即为肌酸磷酸酯和DG（二酰基甘油）具有第二信使的作用。

3、GTP和GDP结合蛋白

G蛋白（全称GTP结合蛋白或GTP结合调节蛋白）是广泛存在于各种组织的细胞膜上，在受体与效应酶之间起主要的调节作用，是G蛋白偶联受体与效应酶（或离子通道）之间中介物质，是一种酶（P187）。

Ras蛋白是 G蛋白家族的新成员

P21^{ras}有GTP酶活性，可以结合水解GTP→GDP、EGF-R可刺激P21^{ras}的GTP结合活性。

异常情况下，P21^{ras}（如ras点突变激活）水解GTP能力↓结合GTP能力↑→持续处于激活状态→使磷脂酶C水解，PIP2→IP3↑+DG，持续增高，导致细胞激活。（P21^{ras}水解GTP→GDP，本身失活，也解除对磷脂酶的作用）

四、核反式调控因子——影响基因表达调控

反式调控因子 (trans-acting factor) 是蛋白质，是基因产物，是含大量，序列特异性的 (DNA) 结合蛋白，可与RNAPol相互作用，影响基因表达的调控。**顺式调控元件 (cis-acting element)** 是核酸，是DNA，是那些对结构，基因表达有调控作用的序列如启，序列如启 动子和增强子。核酸。

基因表达调控从化学本质来说是核酸 蛋白质 相互作用来完成的。癌基因产物是核反式调控因子，且基因本质上是调控因子，**癌基因编码反式作用因子引起细胞转化机制不清楚，如新近发现：**

47KDC-myc与
max蛋白配对

异二聚体 → 促进细胞DNA合成↑

若c-myc持续过高表达，则使细胞增殖，分化↑

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/08501312333012003>