

嵌合式进化及其医学意义

吴克复 郑国光 马小彤 宋玉华

〔作者简介〕 吴克复,研究员,博士生导师。1938 年出生,1964 年毕业于中国协和医科大学医学系。一直在中国医学科学院所属研究所从事基础医学研究。1997~2002 年担任中国医学科学院血液学研究所副所长。完成国家级、省部级基金课题 15 项,获省部级奖 5 项(一等奖 1 项、二等奖 4 项)。发表论文 160 多篇(其中 SCI 收录 50 多篇)。主编专著 5 部,参编 10 部。培养研究生 24 名(其中博士 14 名)。

进化医学形成于 20 世纪 90 年代初,研究现代人类疾病的病因和生活方式对健康和疾病的影响,即用生态学和进化论的观点、方法研究疾病,近年进化生物学的重要进展——嵌合式进化假设的提出对临床医学有深远的影响和重要意义。

系统树自古以来用于记载人类家谱,达尔文将其用于整个生物界,用“树”隐喻生命的进化过程,解释“物种起源”的方式,称为系统树(tree of life, TOL)。之后其内容不断充实完善,对科学研究和生产实践有指导意义。这种系统树意味着所有的生物起源于一个共同祖先,不同的生物持续分离。但越来越多的证据表明,在相对短暂的生命发展史中很难将如此众多的物种归于单个祖先,新物种不一定从原有物种中衍生。21 世纪初的微生物学研究对进化的系统树模式提出了质疑:横向基因传递(horizontal gene transfer, HGT)在生命进化的早期阶段,如细菌、古菌、真核细胞和原生动物的进化中起重要作用。而近年的分子遗传学研究发现,现有的生物都具有多种基因横向转移机制^[1]。因此,微观生物世界的微进化规律与达尔文研究的宏观生物进化规律有所不同,如同原子、分子运动有悖于牛顿力学规律而遵循量子力学规律,即不同时空有不同的物质运动规律。所以,一些进化生物学者提出根茎(rhizome)式、嵌合(chimerical)式或网络式进化模式,说明在特定的环境条件下生物

可能有不同的进化模式^[1~3]。

一、现代生物学研究对树式进化模式(TOL)的质疑

1. C-值悖论的启示:每种生物的单倍体基因组 DNA 总量是特异的,称为 C 值(C value),用 Mb 或 pg 衡量。各门生物的 C 值有一定范围,随着生物复杂性的增加,基因组大小的最低值随之增加。动物 C 值可相差 3000 多倍,植物相差上千倍,原生生物可差 30 万倍。但是哺乳动物的 C 值却低于两栖类,两栖类亲缘种属间 C 值可相差近百倍。物种的 C 值与进化的复杂性之间没有严格的对应关系,称为 C 值悖论。非编码 DNA 阐明后,用 G 值(单倍基因组的基因数)为指标进行研究,亦与进化复杂性间也没有相关性,称为 G 值悖论。按照树式进化模式,生物进化是从简单到复杂,从低级到高级,C 值和(或)G 值与进化复杂性有对应关系。这些悖论对树式进化模式提出了质疑^[3]。

2. “中心法则”与生命起源的多元性:生命活动的物质基础属于统计力学(又称统计物理学)范畴中的复杂物质运动形式,有高度的或然性、混沌性^[4,5]。1957 年 Francis Crick 最初提出的中心法则是:DNA→RNA→蛋白质。反转录酶发现后,又提出 RNA 可以将信息反转录给 DNA,近年一些学者^[6]质疑是否存在遗传信息的其他流向。

虽然至今尚未发现逆向翻译,但是朊病毒(Prion)的发现和深入研究提示了蛋白质向核酸逆向传递信息的可能性。朊病毒是没有核酸却能传播疾病或特性的感染性蛋白,是疯牛病、羊搔痒症、海绵状脑病、库鲁病等疾病的病原体,主要由致病性异构体(scrapie prion protein, PrP^{Sc})组成,是宿主蛋白 PrP^C(cellular prion protein)的构象同分异构体的聚集体。不同朊病毒毒株都有相同的 PrP^C 序列,但是构象不

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170511, 81070426, 81270634);教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-08-0329);天津市自然科学基金资助项目(11JCZDJC18200, 11JCZDJC18000);北京协和医学院研究生教育研究课题(PUMC-JS-2012010)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院/北京协和医学院血液学研究所血液病医院实验血液学国家重点实验室

通讯作者:吴克复,研究员,电子信箱:hiwukeyu@163.com;郑国光,研究员,电子信箱:zhenggg@tjchn.aliyun.com

同。朊病毒的种间传播效率很低,在新宿主系列传代后传播效率可以提高,提示其间经历了变异和选择过程;在同种宿主中不同类型细胞间的传递也有选择更适宜“亚株”的过程。体外实验证实了朊病毒的这种变异和选择过程^[7]。后续研究表明真菌中也有朊病毒,也引起遗传变化,成为研究朊病毒和遗传规律的新模型。值得注意的是,朊病毒介导的表观遗传变化可以转换为不依赖朊病毒的遗传变化,尤其是通过表观遗传学遗传特征的遗传同化现象,虽然其机制有待深入研究,但是其信息流向挑战了中心法则^[7,8],同时也提示非细胞形态生命物质进化(化学进化)多元性的可能性。

3. 微生物的根茎式(嵌合式)进化:近年微生物基因组和病毒宏基因组(metagenome)以及巨病毒(giant virus)的研究结果表明,微生物的进化难以用经典的系统树表述。大部分原核细胞通过与其共栖的其他微生物横向基因传递交换基因,横向基因传递是微生物演化的主要机制,拉马克式的遗传(获得性遗传)在原核生物的抗病毒防御中起关键性作用^[1,9]。微生物的基因组显示进化是“超时性生物学改变”,改变的模式不是单向的,不一定是增加适合度的有利变异,而是灾难性随机过程随机选择的结果。有的复杂有机体已经灭绝,而许多细胞内寄生的微生物(包括细菌)简化出更高效的基因组。基因组的进化通过大量基因删除、复制、插入和基因组重排,而不是渐进性适应过程。基因组是动力学的嵌合实体,由纵向和横向传播获得重新合成的新基因组。微生物基因组的嵌合性质排除了单一祖先起源的可能性,不能用进化系统树表述,用生命的树林、网络或根茎表述可能更准确^[1-3,10]。

4. 基因组进化规律:达尔文的进化论是定性的,20 世纪上半叶 Fisher、Wright 和 Haldane 对于群体进化进行了定量分析,到 20 世纪 50 年代以群体遗传理论的形式整合到现代综合进化论中。20 世纪末至 21 世纪初高通量研究获得了大量全基因组序列如转录组(全基因组基因表达信息)、蛋白质组(机体蛋白丰度信息)、相互作用组(机体水平蛋白或基因相互作用信息)、调节组(基因表达调节的扩展资料)等信息。定量分析后获得了一些显著规律:纵向同源基因进化率呈对数正态分布;平行同源基因族关系和节点(node degree)在生物学无标度网络中呈幂律样分布;基因序列进化频率和表达水平(或蛋白丰度)之间呈负相关;以及基因功能分类与基因组大小间呈差分比例(differential scaling)。基因组的嵌合性状排除了共

同祖先的可能性,基因组汇集的基因有不同的进化史不能用一棵树表述^[11]。

5. 后生动物系统树的嵌合式进化网络:不仅在原生动物(protozoan)中存在横向基因传播,近年的研究证明在后生动物(metazoa)中也存在横向基因传播,以及反转座子(retrotransposon)和相关种属间杂交。全基因组测序结果表明,机体是不同来源基因序列的嵌合体,而且基因本身就是若干来源的重组产物。人类基因组也是嵌合体,其中整合了寄生物的 DNA。生物的进化过程是一个庞大的相互作用网络,不同生物间相互竞争又相互合作。例如,众所周知的肠道微生物参与维生素产生、消化、能量平衡、肠道屏障的完整性和血管新生。机体作为一个生态系统从受精卵到成体衰老死亡的微进化过程是嵌合式进化网络,不是树式进化^[2]。

二、嵌合式进化与疾病

按照超有机体(superorganism)的观点,成人的机体是由约 10^{13} 个人类细胞和共生及寄生的 10^{14} 个细菌、 10^{15} 个病毒构成的微生态系统,它们的基因组形成网络称为全基因组(hologenome)。从受精卵经过胚胎发育、整体成长、直至死亡,整个微生态系统是一个嵌合式进化的微进化过程,疾病是其中的一部分^[12-14]。

1. 嵌合式进化与现代人类的常见病:随着科技发展和社会进步消灭了一些传染病和营养不良性疾病,但也出现了现代人类的常见病,其病因令人困惑,近年来用生态学和进化观点进行研究,获得突破性进展。例如哮喘症是我国发病率明显增高也是近期研究较多的常见病,其病因与进化相关。免疫系统的形成和正常发育需要共生及寄生的病毒、细菌、真菌、寄生虫的参与,是人类进化过程中形成的嵌合式进化过程的一部分。婴幼儿时期是免疫系统形成和发育的关键时期,现代生活的卫生设施阻断了寄生虫和微生物的散播途径,许多婴幼儿由于缺乏相关刺激,免疫系统发育不健全,导致哮喘症的发生,称为“卫生假设”。动物实验中证实,无菌动物由于缺乏病原微生物刺激免疫系统发育不全,用寄生虫抗原可以治疗实验性哮喘病,已经试用于临床,有明显疗效^[13]。

2. 新传染病病原微生物源自嵌合式进化:半个多世纪以来由于抗生素和疫苗的普遍使用,传染病的发病率明显下降,但随着全球气候变化,环境破坏,人口快速增长和全球性流动,传染疾病并没有被消灭,还出现了新的传染病,结核病等老传染病以新的模式流行,感染性疾病仍然是人类的主要疾病之一。根本原因在于病原微生物在不断地嵌合式进化,

病原微生物种类繁多,旧的被消灭,新的涌现出来。与感染性疾病斗争必须研究它们的进化规律,近年的研究证明病原微生物的进化是高度随机的,由于微生物的广泛存在和嵌合式进化,如何监控新的致病微生物成为重要课题。

3. 嵌合式进化是产生细菌耐药株的机制之一:早在基因组时代之前微生物学家已经意识到细菌能够通过横向基因传递改变遗传信息,包括耐药性等重要性状。Diene 等分离了一株对几乎所有的抗生素都耐药的病原菌,对其环状基因组及多药耐药相关质粒进行测序分析,发现它们是源自多种细菌转座子和整合元件的嵌合体,类似于根茎。它们演化形成新“杀手(killer bugs)”取决于三方面的因素:①机遇,在微环境中存在适宜的共生细菌;②能力,有整合外源序列的能力,即能够在基因组中获得若干可移动遗传元件(质粒、整合元件、原噬菌体、转座子、鞭毛组合系统等);③能够使这些序列在该细菌中表达^[15]。细菌的嵌合式进化是产生耐药性的机制之一,可以解释医院容易发生交叉感染、产生多药耐药株等现象。

4. 肿瘤作为新生物在体内嵌合式进化:从 20 世纪 70 年代中期开始肿瘤就被描述为体内的新生物,即体细胞的选择和演化是导致恶性增殖和多种临床表现(血管新生、免疫逃避、转移和耐药)的基本过程,但很长时期内未将进化生物学的基本原理应用于理解和控制肿瘤的进展和改进治疗。近年一些研究者用生态学和进化论的观点和方法研究肿瘤取得了进展,如发现克隆演化在白血病发展过程中起重要作用,证明肿瘤微环境是肿瘤多药耐药的重要因素^[16-19]。然而,在肿瘤研究和防治中应用生态学和进化论是漫长而艰巨之路,有待建立许多实验和临床模型、数学模型、数据库、实验技术和检测方法^[12]。嵌合式进化假设的提出为肿瘤学研究提供了启迪。肿瘤细胞由多细胞机体的细胞衍生而来,不同于微生物,是机体细胞脱离了正常调控网络,形成了更多的横向联系和自我调节机制的结果。肿瘤细胞的演变是嵌合式的,其“异质性”、“多克隆性”实际上是基因组的嵌合性。体外培养的肿瘤细胞系极易变异,形成大量的亚系,成为多克隆细胞系^[20]。体内肿瘤的发展是嵌合式进化的表现,化疗、放疗在杀灭大部分肿瘤细胞的同时,也能促进残留肿瘤细胞的演变。所以对于年老体弱者倡导“与癌共舞”,延长生存期,提高生活质量^[21]。“与癌共舞”就是应用基因组进化规律,尽量使肿瘤维持在减少变异频率的状态,提高机体耐受性。

参考文献

- 1 Koonin EV, Wolf YI. Evolution of microbes and viruses: a paradigm shift in evolutionary biology? [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:119
- 2 Ramulu HG, Raoult D, Pontarotti P. The rhizome of life: what about metazoa? [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:50
- 3 Merhej V, Raoult D. Rhizome of life, catastrophes, sequence exchanges, gene creations, and giant viruses: how microbial genomics challenges Darwin[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:113
- 4 Sella G, Hirsh AE. The application of statistical physics to evolutionary biology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27):9541-9546
- 5 敖平, 吴克复. 进化论的现代观. 免疫的细胞社会生态学原理[J]. 北京:科学出版社, 2012:1-10
- 6 Koonin EV. Does the central dogma still stand? [J]. *Biol Direct*, 2012, 7:27
- 7 Weissmann C, Li J, Mahal SP, *et al.* Prions on the move[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(11):1109-1117
- 8 Wickner RB, Edskes HK, Kryndushkin D, *et al.* Prion diseases of yeast: amyloid structure and biology[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(5):469-475
- 9 Georgiades K, Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:60
- 10 Raoult D, Koonin EV. Microbial genomics challenge Darwin[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:127
- 11 Koonin EV. Are there laws of genome evolution? [J]. *PLoS Comput Biol*, 2011, 7(8):e1002173
- 12 Thomas F, Fisher D, Fort P. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road[J]. *Evol Appl*, 2013, 6(1):1-10
- 13 吴克复. 细胞社会的进化和超有机体. 免疫的细胞社会生态学原理[M]. 北京:科学出版社, 2012:11-50
- 14 吴克复. 机体作为生态系统的思考. 肿瘤微环境与细胞社会生态学导论[M]. 北京:科学出版社, 2009:5-28
- 15 Diene SM, Merhej V, Henry M, *et al.* The rhizome of the multidrug-resistant enterobacter aerogenes genome reveals how new “killer bugs” are created because of a sympatric lifestyle[J]. *Mol Biol Evol*, 2013, 30(2):369-383
- 16 Ding L, Ley TJ, Larson DE, *et al.* The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Nature*, 2012, 481(7382):506-510
- 17 Landau DA, Carter SL, Stojanov P, *et al.* Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cell*, 2013, 152(4):714-726
- 18 Correia AL, Bissell MJ. The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance[J]. *Drug Resistance Updates*, 2012, 15(1-2):39-49
- 19 Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression[J]. *Nat Med*, 2011, 17(3):320-329
- 20 吴克复, 郑国光, 马小彤. 多克隆细胞系的研究价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(5):909-912
- 21 吴克复, 郑国光, 马小彤, 等. 播散性肿瘤治疗策略的共进化分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(3):523-526

(收稿日期:2013-07-10)

(修回日期:2013-07-16)