

# 微进化规律和机制的探讨

吴克复 马小彤 郑国光 宋玉华

〔作者简介〕 吴克复,研究员,博士生导师,1964年毕业于中国协和医科大学医学系。主要从事基础医学研究,带领所在团队建立我国第一株人白血病细胞系 J6-1;发现人成纤维细胞表面的肿瘤抑制因子 HFDI;证明有些白血病细胞能产生 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  或 LIF 作为负调节因子;证明膜结合型 M-CSF 与其受体起接触性刺激作用。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 余篇(其中 SCI 收录 50 余篇)。主编专著 5 部,参编 10 部。培养硕、博士研究生 24 名。

〔作者简介〕 马小彤,博士,研究员,博士生导师。近年来主要研究方向为造血干细胞生物学。作为课题负责人曾负责国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目 1 项,国家自然科学基金 7 项,国家教育部博士点基金 1 项,天津市应用基础重点项目 3 项,天津市自然科学基金 1 项,邓家栋基金 1 项。2006 年获天津市自然科学二等奖,2002 年获天津市科学技术进步三等奖。发表论文 96 篇,其中 SCI 收录杂志 25 篇。参编专著 8 本,译著 1 本。申请发明专利 3 项。

**摘要** 微进化是多细胞生物从受精卵到成体,直至死亡的演变历程,受环境变化的影响和基因组、表观遗传机制及记忆机制的调控。本文以文献资料为例,探讨人体内微进化历程的规律和机制。微进化与宏进化的树式进化有所不同,可以有网络式进化,呈现以细胞分子生物学作用为基础的多向性和多层面性;与许多生理活动一样,微进化历程也是混沌的。微进化规律和机制的阐明将促进进化医学的发展,为现代人类常见病、多发病的防治提供新的视角和途径。

**关键词** 微进化 网络 混沌

**中图分类号** R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.001

生命是蛋白质存在的形式。与其他物质一样,自发地从有序变为无序,即蛋白质变性,导致衰老死亡。由于自我复制和新陈代谢机制的形成,生命得以延续,形成群体和种属,随着环境的变化生成新的物种,这一过程被称为生物进化。地质年代的生物群体经历的世代演变称为宏进化,达尔文阐明了宏进化的规律和机制,即生存竞争在弱肉强食的自然选择机制驱动下呈树状进化,大方向是从简单到复杂,由低等到高等。达尔文时代的生物学研究还没有涉及微观生物世界。多细胞有机体的一生是细胞社会演化的历程,时空有限,堪称“微进化”,近百年生命科学的发展揭示了微进化的众多事实。多年来的研究进展表明,微进化异常可以成为一些疾病发生、发展的基础,其规律和机制的阐明有助于这些疾病的诊断和治疗<sup>[1,2]</sup>。

## 一、微进化的基本规律

遗传育种在农、林、牧、副、渔和食品加工等诸多行业中显示了巨大的作用,它们是进化规律应用的成果。进化医学用进化和生态学的观点和方法研究现代人类的常见和多发疾病(俗称“现代病”),取得了初步成效<sup>[1~3]</sup>。近 30 多年的进化医学研究阐明了现代病的进化原理,是机体微进化历程的异常,为现代病的防治研究奠定了理论基础<sup>[3,4]</sup>。纵观机体的微进化规律,可归纳为网络性-多向性和多层面性。微进化网络是动态的复杂网络,其调控机制以细胞分子生物学作用为基础,效应有两面性,正常状况下处于平衡,即稳态(homeostasis)。由于调控网络的复杂性和对初始条件的敏感度及不确定性,人体的许多生理机制是混沌的<sup>[5]</sup>。

生物进化是遗传信息的传承和变化。宏进化的传承信息记录在基因组中,微进化的信息还可以通过表观遗传机制和记忆机制进行短时或近期的传承。个体发育反映系统发育,从受精卵到足月分娩的胎儿期是宏进化历程的缩影,从新生儿到成人是个体发育的基础。儿童、青少年是微进化的关键时期,俗话说“三岁定八岁,八岁定终身”。如儿时的一些感染性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670158, 81770183, 81970155);中国医学科学院基金资助项目(2017NL31003)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室

通讯作者:吴克复,电子信箱:hiwukefu@163.com;马小彤,电子信箱:ma\_xt@aliyun.com

疾患与晚年的动脉粥样硬化心血管病相关,又如肥胖往往与胎儿和新生儿发育状况有关。这种对初始条件的敏感度和不确定性提示微进化历程也是混沌的。值得注意的是,不同组织、器官的微进化历程可以不同步,如免疫系统、生殖系统的发育有各自的时相,属于个体特征。

二、微进化的调控机制

生、老、病、死是微进化的表型,其调控机制存在于机体的各个层面。但是,以细胞分子层面的作用机制为基础。例如铁调素(hepcidin, Hepn)是肝细胞产生的多肽激素,主要功能是调节血浆铁浓度,其分子靶是细胞铁的搬运者——铁蛋白(ferroportin, Fpn)。铁蛋白把十二指肠细胞由食物吸收的铁,以及巨噬细胞从脾脏、肝脏收集的衰老红细胞代谢的铁搬运至肝细胞贮存备用。铁调素与铁蛋白相互作用的结果是铁蛋白迅速泛素化,被内吞、降解,从细胞膜上丢失铁蛋白导致血浆铁含量减少。慢性铁调素升高导致缺铁性贫血,慢性铁调素缺失引发铁负荷过高。铁调素生成的调节主要在转录水平,底物铁是主要的调节刺激物。炎症时急性相反应物增加,生长激素、固醇类

性激素和一些代谢途径对铁调素的生成也有调节作用(图1)<sup>[6,7]</sup>。

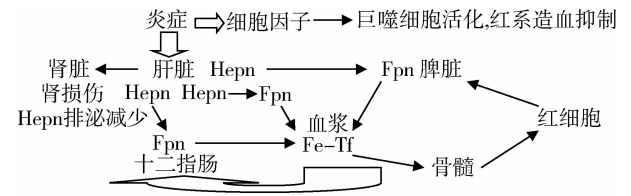


图1 铁调素在铁代谢和红系造血中的作用

微进化网络机制往往有关键节点。例如:电泳高移动组1类蛋白(high mobility group box 1, HMGB1)是损伤相关分子模式分子(damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs)的原型,近年来的研究表明它是多向网络的关键节点。最早HMGB1是作为核蛋白被发现的,后续研究表明它是炎症及相关疾患的主要细胞因子样介导体之一,是高度依赖周围环境(context-dependent)的分子,在不同的氧化还原状态、不同亚细胞定位和不同分子作用下呈现不同的生物活性。作为DAMP的HMGB1能够吸引免疫细胞到肿瘤部位,在自身免疫病患者急性相时分泌增加(图2)<sup>[8,9]</sup>。

| 稳态                                             | 慢性炎症状态                                                    |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 分布<br>细胞核内:约80%,胞质: >10%,<br>胞外: <10%          | 核内:约20%,胞质:约20%,<br>胞外:约40%                               |
| 核内功能<br>抗凋亡,核体稳定, DNA修复                        | DNA修复,清除损伤的DNA                                            |
| 胞质内功能<br>线粒体管理,细胞骨架重排,<br>去纺锤体                 | 线粒体自噬,细胞膜破坏和修复                                            |
| 细胞外功能<br>TLR2-TLR4, 抗菌感受器,<br>释放细胞因子(TNF、IL-6) | RAGE受体, 募集粒细胞、巨噬细胞、<br>MDSC、Treg, 释放外泌体、趋化因子(CXCL12/SDF1) |

图2 HMGB1在稳态和慢性炎症中的不同作用

在正常状况下(稳态)HMGB1主要存在于细胞核内维持核体和DNA的稳定;在慢性炎症状态下HMGB1进入细胞质中参与自噬尤其是线粒体自噬的调节,感染和炎症作用下的免疫细胞、血小板和内皮细胞分泌HMGB1到细胞外,起RAMP或趋化因子作用

神经网络有专门的记忆机制,已被阐明和应用。近年来对于免疫记忆的研究有很大进展,研究资料表明,不仅获得性免疫有特异的免疫记忆,先天性免疫可以有非特异性的免疫记忆,称“培训免疫(trained immunity, TI)”。不仅免疫细胞有TI,非造血系统形成的细胞(如成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞)也有

TI。它们在微进化历程中起着双刃剑的作用,正常状况下增强抗感染免疫功能,异常表达与自身免疫病、动脉粥样硬化症有关<sup>[10,11]</sup>。单核-吞噬细胞在微生物或微生物产物短暂刺激后发展TI,这是由组蛋白甲基化水平的表观遗传重新编程和细胞内代谢重组介导的。虽然这一机制提供了强有力的保护,防止再

感染,但是,也可以加速动脉粥样硬化斑块的形成,单核细胞和巨噬细胞是动脉粥样硬化发展的关键因素。巨噬细胞的 TI 表达形成动脉粥样硬化斑块所需的细胞因子,导致泡沫细胞的形成。研究资料表明,在人类实验感染后,单核细胞的 TI 可持续 3 个月,动脉粥样硬化患者测出 TI 的免疫表型。用小鼠进行的实验研究证明,删除 TI 可以防止感染相关的动脉粥样硬化的发展<sup>[12-14]</sup>。

发育生物学阐述了机体生长发育过程中的多向性,尤其阐明了胚胎发育过程中的组织学和细胞学机制。基础医学研究应用这些成果深入探究如髓外造血等许多疾病的发生机制。髓外造血发生在不同的情况下,包括胚胎发育期间,继发于骨髓功能不足或造血无效的病理状态,如有些血液病、恶性肿瘤以及骨间质紊乱。脾脏、肝脏、淋巴结和椎旁区常见髓外造血<sup>[15]</sup>。

肿瘤的分型可作为微进化多向性的例证。如 B 细胞淋巴瘤是一组高度异质性的肿瘤。不同亚型的表型取决于 B 细胞分化的阶段和遗传变化,反映在免疫表型、核型和肿瘤微环境的变化上,特别是微环境细胞组成的不同。不同类型 B 细胞淋巴瘤的微环境差异很大,从炎症性的霍奇金淋巴瘤到免疫无能导致免疫缺陷和易于感染的慢性淋巴细胞白血病<sup>[16]</sup>。

休眠是生命活动的减缓或暂停,在微进化历程中有重要作用,如睡眠、冬眠和干细胞、肿瘤细胞的休眠,各层面有不同的休眠机制,都与代谢相关。如在干细胞重编程过程中有许多代谢途径参与,干细胞的许多代谢变化是对微生境(niche)或环境变化的反应,有些代谢变化通过表观遗传或增殖、分化影响细胞命运,成为营养状况、氧含量水平微调细胞命运的机制(图 3)<sup>[17,18]</sup>。

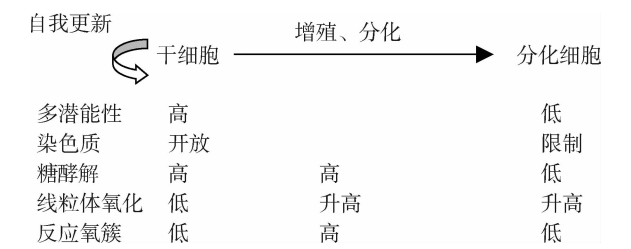


图 3 干细胞分化过程中的共同代谢特征

自我更新阶段保持多潜能,染色质处于开放状态。在表观基因组通过糖酵解和线粒体谷氨酰胺或脂肪酸氧化起作用,但是总的氧化磷酸化和反应氧簇水平是低的。祖细胞增殖、分化伴随着高糖酵解和反应氧簇爆发,线粒体氧化开始升高。后续的分化往往导致糖酵解降低和线粒体氧化更高

化博弈论(Evolutionary Game Theory)用数学方法对生物进化的规律进行了定量研究,在生态学和经济学领域中发挥了重大作用<sup>[19]</sup>。混沌现象的发现和研究表明了生命科学与自然科学的若干共性问题,混沌现象在生物中广泛存在阐释了生命活动的不确定性,为深入研究生命本质开拓了新的途径<sup>[5]</sup>。21 世纪微进化规律和机制的阐明将促进进化医学的发展和现代病的防治,为增进人类的健康、提高工作效率和生活质量提供理论基础和有效途径。

参考文献

1 Stearns SC. Evolutionary medicine: its scope, interest and potential [J]. Proc Biol Sci, 2012, 279 (1746): 4305-4321

2 吴克复. 进化医学引论 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2014

3 吴克复, 郑国光, 许子亮, 等. 微进化与现代病-现代病的进化原理 [M]. 北京: 科学出版社, 2020

4 Kuijper B, Hanson MA, Vitikainen EIK, et al. Developing differences: early - life effects and evolutionary medicine [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2019, 374(1770): 20190039

5 张建树, 管忠, 于学文. 混沌生物学 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2006

6 Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin [J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(3): 155-161

7 Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2014, 28(4): 671-681

8 Gorgulho CM, Romagnoli GG, Bharghi R, et al. Johnny on the spot - chronic inflammation is driven by HMGB1 [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1561

9 Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis [J]. Mol Cell, 2014, 54(2): 281-288

10 Netea MG, Schlitzer A, Placek K, et al. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens [J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(1): 13-26

11 Arts RJW, Joosten LAB, Netea MG. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders [J]. Front Immunol, 2018, 9: 298

12 Tuijl J, Joosten L, Netea MG, et al. Immunometabolism orchestrates training of innate immunity in atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(9): 1416-1424

13 Christ A, Bekkering S, Latz E, et al. Long-term activation of the innate immune system in atherosclerosis [J]. Semin Immunol, 2016, 28(4): 384-393

14 Leentjens J, Bekkering S, Joosten LAB, et al. Trained innate immunity as a novel mechanism linking infection and the development of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2018, 122(5): 664-669

15 Yamamoto K, Miwa Y, Abe - Suzuki S, et al. Extramedullary hematopoiesis: elucidating the function of the hematopoietic stem cell niche (Review) [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 587-591

16 吴克复, 郑国光, 马小彤, 等. B 细胞淋巴瘤的细胞组成及其作用 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(6): 321-325

17 Shyh - Chang N, Ng HH. The metabolic programming of stem cells [J]. Genes Dev, 2017, 31(4): 336-346

18 Endo H, Inoue M. Dormancy in cancer [J]. Cancer Sci, 2019, 110(2): 474-480

19 Vincent TL, Brown JS. Evolutionary game theory, natural selection, and darwinian dynamic: the Darwinian game [M]. New York: Cambridge University Press, 2005

(收稿日期: 2020-09-11)  
(修回日期: 2020-09-21)

20 世纪在达尔文进化论的基础上发展形成的进