

综述与专论

细胞的功能冗余性及其意义*

吴克复** 马小彤 宋玉华

(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, 天津 300020)
(中国协和医科大学)

摘要 引入新概念可能推动学科的发展. 近年来冗余性概念已逐步渗入生命科学, 细胞因子和转录因子的功能冗余性已引起研究者的关注. 但是, 对细胞冗余性的研究报道尚少. 最近, 对成体干细胞可塑性和专职吞噬细胞、兼职吞噬细胞的研究进展引发人们对细胞功能冗余性的思索. 综述对细胞冗余性和抗冗余性的有关资料, 试从生物医学角度探讨细胞冗余性的作用和意义, 建议积极开展对细胞冗余性的研究.

关键词 冗余性, 细胞冗余性, 干细胞可塑性, 肿瘤, 干细胞移植

学科分类号 Q256

新概念的引入和应用往往会推动学科的发展或提高工作效率. 如“信息”概念在生命科学中的普及和使用推动了遗传学、细胞通讯和各种调控机制的研究. “系统工程”的概念在行政管理中的应用提高了管理工作的效率和科学性. 近年来我们在研究细胞间通讯机制的过程中, 发现“冗余性”概念在生命科学中的应用正在扩大, 可能有重要意义.

冗余性 (redundancy, 或译丰余性) 的字面含义就是“多于必需”. 功能冗余性 (functional redundancy) 是指有后备系统, 若第一线失败, 后备者顶替, 减少系统的失误, 增强应变能力, 是复杂的智能 (或自动控制) 系统的属性. 简单系统缺乏或较少冗余性. 冗余性概念源自物理学和计算机技术, 在人类社会和经济领域越来越多地出现和借用这一概念. 近 10 多年来, 冗余性概念在生命科学文献中也频频出现. 认真思索, 不同层次生物学系统的冗余性不同, 病毒和细菌的冗余性较少; 随着生物进化冗余性递增, 在生物界普遍存在. 然而, 生命科学领域中最先引入冗余性概念的是遗传学, 目前对遗传冗余性 (genetic redundancy) 的研究最多, 含义明确: 若两个或多个基因享有相同的功能, 则灭活或删除其中一个, 不影响或很少影响其表型, 称为遗传冗余性^[1]. 遗传冗余性与遗传学的许多理论课题有关. 如遗传稳定性和生物进化. 近年来有人用计算机模拟和数学模型探讨遗传冗余性与生物进化的关系^[2].

遗传冗余性是通过基因冗余性和细胞冗余性实现的. 对于细胞因子和转录因子的功能冗余性, 笔者已有专文评述^[3]. 近年来, 国外文献又出现了

对细胞冗余性 (cellular redundancy) 的探讨^[4], 本文讨论细胞的功能冗余性及其意义.

1 细胞冗余性的分子基础

遗传冗余性的基础是基因的功能冗余性, 还有近年来有人提出的抗冗余性 (antiredundancy). 在同源基因、细胞因子、转录因子、信号传导蛋白、代谢途径基因和编码抗体多肽的基因等, 都已证明有功能冗余性和抗冗余性 (表 1)^[3,4]. 最近笔者实验室的工作表明: 像多肽抗生素 LL-37、ATP 门控受体离子通道 P2X7、膜结合型巨噬细胞集落刺激因子 (mM-CSF)、白介素 18 和白介素 23 亚基等, 这样的功能基因在白血病细胞中表现出明显的功能冗余性和抗冗余性^[5-15], 它们的功能冗余性和抗冗余性平衡失调有病理生理意义. 如急性髓细胞白血病 (AML) 患者中性粒细胞的 LL-37 mRNA 表达正常, 但是转录后蛋白质表达异常, 导致抗感染能力降低^[6-8]. 作为快速信号转导机制的离子通道 P2X7 出人意料地在白血病细胞表达有异常, 而且与病情和疗效相关, 提示参与发病机制^[9]. mM-CSF 由于选择性剪接, 产生不同的转录本, 其中膜结合型因子与受体形成兼有细胞因子和粘附分子性质的自家并置性刺激 (auto-juxtacrine), 并且与基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达密切相关^[10]; 在肿瘤等异常情况下形成的小分子质量 mM-CSF 可进入

* 国家教委博士点基金资助项目 (20020023015).

** 通讯联系人.

Tel: 022-27230400, Fax: 022-27306542

E-mail: kfwu@public.tpt.tj.cn

收稿日期: 2004-08-17, 接受日期: 2004-09-30

Table 1 Mechanisms of redundancy and antiredundancy at the cellular level

表 1 细胞水平的冗余性和抗冗余性机制	
冗余性	抗冗余性
基因复制	读码框交叉
无作用编码子	编码子非保守性倾向
多倍体	单倍体
n 个基因的多调节元件	n 个基因的单调节元件
检测点基因启动修复	检测点基因启动凋亡
诱导端粒酶	丢失端粒酶
显性	不完全显性
大量传递	传递瓶颈
多细胞器拷贝	单细胞器拷贝
平行代谢途径	连续代谢途径
相关基因表达	非相关基因表达
DNA 错配修复	丧失错配修复能力
兼职细胞	专职细胞
转分化	定向分化
干细胞可塑性	凋亡

注：大部分资料摘自参考文献 [4]。

核内，直接或间接调控基因表达，构成细胞内自激因子（intracrine）^[11]。我们实验室发现 IL-18 在白血病细胞中广泛表达，但是，对不同类型白血病的作用不同^[12]，在 AML 患者 IL-18 高表达与多项不利因素呈正相关，预后不良^[13]，反之，IL-18 对小鼠白血病 L1210 有明显的治疗作用^[14]。对 IL-23 亚基的研究表明，IL-23 与 IL-12 共有一个亚基，同时各自另有一个特异的亚基，形成二聚体，使这两个细胞因子的功能相似而又相异^[15]。上述实验结果表明：细胞因子或功能蛋白通过其多功能性或多态性，在细胞因子调控网络或不同信号转导途径中发挥类似于电子计算机和通讯网络中的冗余性作用，这类作用的异常可能与疾病相关。提示冗余性和抗冗余性是哺乳动物机体的普遍机制。若将细胞视为系统，细胞的冗余性和抗冗余性如何呢？近年来对专职吞噬细胞（巨噬细胞，中性粒细胞）、兼职吞噬细胞（成纤维细胞、内皮细胞、间充质细胞等）和干细胞可塑性的研究进展促使人们深入思考和研究细胞的功能冗余性^[16,17]。

2 细胞的冗余性和抗冗余性

哺乳动物在胚胎时期随着胎儿生长、发育出现大量的细胞凋亡。成年动物体内大多数细胞处于分化成熟和功能状态，不同的细胞、组织各尽其能，各司其职，除老化、损伤或转化细胞外很少凋亡。凋亡是细胞社会特有的现象，具有极其重要的生物学意义，可以说没有凋亡就没有多细胞生物。凋亡

是最强、最基本的细胞抗冗余机制。正常情况下，干细胞产生新的细胞，通过吞噬细胞清除凋亡的衰老细胞，维持组织的动态平衡。因此大多数成体细胞应该是冗余性不大，而抗冗余性很强的细胞。胚胎时期处于生长、发育阶段，细胞增殖旺盛，从胚胎组织衍生的细胞种类较多，提示胚胎细胞有较高的细胞冗余性。许多植物可以通过接枝、插枝繁殖；植物组织培养可使组织块或细胞培育成植株，表明植物细胞的可塑性强，提示其细胞冗余性高。

近年来动物和人类成体干细胞可塑性（plasticity）的发现引起关注^[18~21]。即成体干细胞移植可修复不同来源的组织。如骨髓干细胞移植可修复脑、神经、肝、心肌等组织损伤^[18,19]。不仅有理论意义，更有诱人的应用前景。因此，成体干细胞可塑性的研究已成为当前生命科学的热点之一^[19,20]。最近，实验证明成体干细胞修复损伤组织的机制很可能是通过细胞融合，引起了研究者的震惊，有的觉得迷惑不解^[20,21]。笔者认为，从冗余性角度考察，成体干细胞通过细胞融合修复损伤组织可能是顺理成章的。即通过细胞融合导致核融合，产生“基因重排”，细胞冗余性增加，因而细胞可塑性增加（图 1）。当然，这一推测有待实验研究证实。

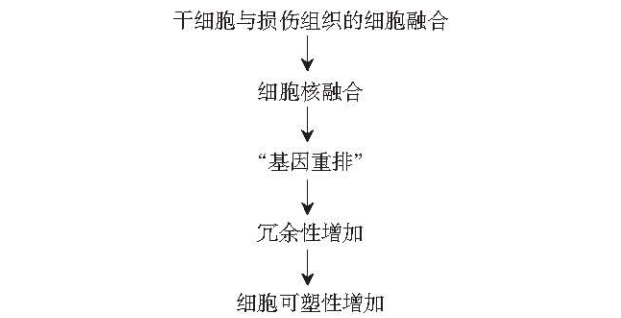


Fig. 1 Increased plasticity resulting from cell fusion
图 1 细胞融合导致细胞可塑性增加

已有的知识和实验依据有：体内、外都常见到细胞融合的发生，肿瘤和组织损伤时更多见，也可用病毒或化学试剂诱导产生细胞融合。用定时定格显微摄影已经清楚地观察到它的全过程。单克隆抗体技术就是利用细胞融合技术产生杂交瘤的，使两类不同细胞的基因重排，产生数量丰富的新基因，从中选择所需抗体。显然，杂交瘤细胞的冗余性高于其亲代细胞的冗余性。所谓细胞可塑性，其机制实际上是选择性，这种现象在生物界并不罕见。

20 世纪初就观察到：器官缩小时细胞的生理性

减少是由于死亡细胞被其邻近的细胞吞噬。这些细胞具有吞噬细胞的潜能, 包括成纤维细胞、内皮细胞、肾间质细胞和不成熟的树突状细胞等, 现已确认它们为“兼职”(非职业性)吞噬细胞。用缺乏巨噬细胞的小鼠(PU.1-缺失)证明了“兼职”吞噬细胞具有重要的后备功能。曾经假设小鼠的脚趾是由相邻的间充质细胞吞噬凋亡细胞形成的。可是, 缺少巨噬细胞小鼠的这类细胞吞噬作用弱、反应缓慢, 脚趾形成不佳。“兼职”吞噬细胞不像巨噬细胞那样活跃, 能浸润组织和有强吞噬功能。在巨噬细胞缺失时, “兼职”吞噬细胞只能代替巨噬细胞的部分功能。这是细胞冗余性的又一例证^[17]。

3 细胞冗余性研究的理论意义和应用前景

冗余性在较高等的有机体中普遍存在, 表现出低突变率和小群体。在突变率高的大群体中或多细胞生物的快速分裂细胞群体中冗余性不高, 甚至观察到相反的趋势: 变异的高敏感性——“抗冗余性”。大群体启动抗冗余性机制消除变异, 支持健康的基因组; 小群体启动冗余性机制保证所有个体有高生存率。Krakauer 和 Plotkin 认为抗冗余性和冗余性在发育中有同样的重要性, 是复杂的多细胞生物在组织水平保持稳定的主要机制。从理论推算和计算机模拟都可看出, 在小群体中平均适度(fitness)随着冗余性增加, 在大群体中则反之^[2]。冗余性是一个概念, 研究者们正在寻求衡量它的参数, 适度即属于这类参数, 但尚无严格的定义^[4]。“fitness”在日常英语中是减肥的指标, 最近在生命科学文献中也开始出现这一术语^[22]。我国自古以来受中庸之道的影响, 适中或适量观念很普遍, 是养身之道的精髓。笔者认为“适度”可能是衡量冗余性的重要参数, 关键是如何取得其严格定义。有待深入研究。

Krakauer 和 Plotkin 总结的已知细胞冗余性与机体冗余性的关系有 4 类: 1. 细胞冗余性提高机体冗余性, 如多倍体细胞; 2. 细胞冗余性提高机体反冗余性, 如丧失分子检测点; 3. 细胞反冗余性提高机体冗余性, 如检测点引导凋亡; 4. 细胞反冗余性提高机体反冗余性, 如细胞器传送“瓶颈”。具体关系取决于细胞和机体的性质和群体大小。肿瘤的细胞冗余性提高了, 但危害机体, 机体寻求反细胞冗余性机制(关系 3)。抗冗余性在肿瘤、线粒体病和病毒感染中的作用应予重视^[4]。对白血病和肿瘤干细胞的研究表明, 细胞癌变阶段

的早晚对白血病的性质和病程都有重要影响, 决定肿瘤干细胞的基本性质^[12,23]。推测不同的白血病或肿瘤干细胞的细胞冗余性和反冗余性有所不同, 值得研究。

炎症和前炎症状态^[24]是高等动物常见的状态。从理论上讲, 细胞冗余性和反冗余性在炎症和前炎症状态时的变化与遗传冗余性变化关系不大, 因为, 一般说获得性不遗传。但是, 细胞冗余性和反冗余性对炎症状态本身, 尤其是慢性炎症可能有意义, 因为慢性炎症时间长, 可能引起细胞遗传学变化, 值得研究。

生物多样性和复杂性的研究是 21 世纪生命科学的重要课题之一, 从机体到分子水平都有这类问题^[4,25], 冗余性和反冗余性是生物多样性和复杂性的基础之一, 已经有人用计算机模拟研究冗余性与生物进化的关系^[2]。

现在临床上通过 HLA 分型试验找出提供干细胞移植的合适供者, 一般测定 6 个位点, 力求 6 个全部匹配。不匹配移植会产生移植物抗宿主病(GVHD), 同时产生移植物抗白血病(肿瘤)(GVHL)效应。白血病有遗传背景, 患者的有些基因易于发生白血病, 应避免某些位点的组合, 近年来有人提出不全合(不完全配匹)移植, 发挥 GVHL 的治疗作用。如何掌握好 GVHD 与 GVHL 的分寸是临床医师的治疗技术。试想, 若能提供计算机模拟系统辅助分析, 可能会提高治疗效果。冗余性研究可能是定量研究的途径之一^[2]。

成体干细胞可塑性提供了治疗组织损伤的诱人前景。用脐血干细胞、骨髓干细胞、外周血干细胞、间充质干细胞、成肌细胞等可治疗心血管和外周血管疾病、脑和神经损伤、肝损伤等屡有报道。但是, 深入考察胚胎干细胞与不同来源的成体干细胞: 脐血干细胞、骨髓干细胞、外周血干细胞、间充质干细胞等的细胞冗余性很可能有所不同, 适合于不同治疗目的。组织工程适用的各种干细胞类型正在研究中^[26], 细胞冗余性研究可能提供合适干细胞类型的研究和应用的方法, 值得探讨。

本文探讨细胞冗余性时侧重其正面作用。正如有将冗余性(redundancy)译为丰余性, 即有其负面作用, 所以在生物进化过程中同时出现抗冗余性。推测细菌和细胞的耐药性, 病毒、细菌的易变性造成的危害, 都是其负面作用。对细胞冗余性和抗冗余性的研究将对这些生物医学难题的解决做出贡献。

参 考 文 献

- Nowak M A, Boerlijst M C, Cooke J, *et al.* Evolution of genetic redundancy. *Nature*, 1997, **388** (6638): 167 ~ 171
- Miglino O, Walker R. Genetic redundancy in evolving populations of simulated robots. *Artificial Life*, 2002, **8** (3): 265 ~ 277
- 吴克复. 细胞因子和转录因子的功能冗余性及其意义. *中国实验血液学杂志*, 2003, **11** (4): 434 ~ 436
Wu K F. *Chin J Exp Hematol*, 2003, **11** (4): 434 ~ 436
- Krakauer D C, Plotkin J B. Redundancy, antiredundancy, and the robustness of genomes. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2002, **99** (3): 1405 ~ 1409
- 杨应华, 马文儒, 郑国光, 等. 人源抗菌肽-37. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30** (6): 847 ~ 851
Yang Y H, Ma W R, Zheng G G, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30** (6): 847 ~ 851
- Yang Y H, Zheng G G, Li G, *et al.* Expression of LL-37/hCAP18 gene in human leukemia cells. *Leuk Res*, 2003, **27** (10): 947 ~ 950
- Yang Y H, Zheng G G, Li G, *et al.* Expression of bioactive recombinant GSLL-39, a variant of human antimicrobial peptide LL-37, in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*, 2004, **37** (1): 229 ~ 235
- An L L, Ma X T, Yang Y H, *et al.* Marked reduction of LL-37/hCAP-18, an antimicrobial peptide, in patient with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 2004, **80** (6): 603 ~ 605
- Zhang X J, Zheng G G, Ma X T, *et al.* Expression of P2X7 in human hematopoietic cell lines and leukemia patients. *Leuk Res*, 2004, **28** (12): 1313 ~ 1322
- Rao Q, Zheng G G, Li G, *et al.* Membrane-bound macrophage colony-stimulating factor mediated auto-juxtacrine downregulates matrix metalloproteinase-9 release on J6-1 leukemic cell. *Exp Med Biol*, 2004, **229** (9): 946 ~ 953
- Cao Z Y, Zhang B, Rao Q, *et al.* Effects of nuclear presenting macrophage colony-stimulating factor on the process of malignancy. *Int J Hematol*, 2003, **78** (1): 87 ~ 89
- 吴克复. 两类白血病和两类白血病干细胞. *白血病. 淋巴瘤*, 2004, **13** (3): 129 ~ 131
Wu K F. *Leuk Lymphoma*, 2004, **13** (3): 129 ~ 131
- Zhang B, Wang Y, Zhang G G, *et al.* Clinical significance of IL-18 gene over-expression in AML. *Leuk Res*, 2002, **26** (10): 887 ~ 892
- Zhang B, Wu K F, Lin Y M, *et al.* Gene transfer of pro-IL-18 and IL-1 β converting enzyme cDNA induces potent antitumor effects in L1210 leukemia. *Leukemia*, 2004, **18** (4): 817 ~ 825
- Ma X T, Zhang X J, Zhang B, *et al.* Expression and regulation of IL-23 subunits by human peripheral blood mononuclear cells and hematopoietic cell lines in response to various inducers. *Cell Biol Int*, 2004, **28** (10): 689 ~ 697
- 许铭炎, 徐小虎. 吞噬凋亡细胞的机制. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30** (6): 855 ~ 859
Xu M Y, Xu X H. *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30** (6): 855 ~ 859
- Fadeel B. Programmed cell clearance. *Cell Mol Life Sci*, 2003, **60** (12): 2575 ~ 2585
- Long Y, Yang K Y. Bone marrow derived cells for brain repair: recent findings current controversies. *Curr Mol Med*, 2003, **3** (8): 719 ~ 725
- Raff M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact?. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2003, **19**: 1 ~ 22
- Alison M R, Poulson R, Otto W R, *et al.* Recipes for adult stem cell plasticity: fusion cuisine or readymade?. *J Clin Pathol*, 2004, **57** (2): 113 ~ 120
- O'Malley K, Scott E W. Stem cell fusion confusion. *Exp Hematol*, 2004, **32** (2): 131 ~ 134
- Vargas K G, Srikantha R, Holke A, *et al.* *Candida albicans* switch phenotypes display differential levels of fitness. *Med Sci Monit*, 2004, **BR 198** ~ 206. http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_10/no_7/4925.pdf
- Tu S M, Lin S H, Logothetis C J. Stem cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumor. *Lancet Oncol*, 2002, **3** (8): 508 ~ 513
- 吴克复, 马小彤. 白血病的前炎症状态观. *科学通报*, 2003, **48** (21): 2295 ~ 2298
Wu K F, Ma X T. *Chin Sci Bulletin*, 2003, **48** (21): 2295 ~ 2298
- 吴克复. M-CSF 及其受体的生物多样性和复杂性观. *科学通报*, 2000, **45** (7): 780 ~ 782
Wu K F. *Chin Sci Bulletin*, 2000, **45** (7): 780 ~ 782
- Menasche P. Myoblast-based cell transplantation. *Heart Fail Rev*, 2003, **8** (3): 221 ~ 227

Functional Redundancy of Cells and Its Significance*

WU Ke-Fu**, MA Xiao-Tong, SONG Yu-Hua

(National Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology,
Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China)

Abstract Introduction of new concept may promote science development. In recent years, the concept of redundancy has gradually infiltrated into life science. Functional redundancy of cytokines and transcriptional factors has attracted much attention. However, cellular redundancy remains ill-characterized yet. Recent development in study of adult stem cell plasticity and professional and amateur phagocytes arouse exploration of cellular redundancy. Relevant information concerning cellular redundancy and antiredundancy are summarized, the function and significance of cellular redundancy are discussed from the angle of biomedicine, and active investigation in cellular redundancy is suggested.

Key words redundancy, cellular redundancy, stem cell plasticity, tumor, stem cell transplantation

* This work was supported by China Education Committee Doctor Program (20020023015).

** Corresponding author. Tel: 86-22-27230400, Fax: 86-22-27306542, E-mail: kfwu@public.tpt.tj.cn

Received: August 17, 2004 Accepted: September 30, 2004