

细胞状态与疾病防控

王海波

河北省农林科学院遗传生理研究所 050051

摘要 细胞是具有完整生命现象的最小单元。本文提出的细胞状态观点,用新的方式揭示和表现了生命的规律,解决了植物组织和细胞培养不可预见和无法推理的问题,为衰老和癌变的机理揭示与防控、环境评价、农业发展方向的开拓等提供了新的思路。

关键词 细胞状态 植物组织和细胞培养 衰老 癌变 环境评价 农业发展方向开拓

按照遗传学的观点,由一个细胞发育成的高等生物,其各个部位细胞的遗传基础都应是一样的,但实际上不同部位的细胞之间往往差别很大,而且这种差别远非生理差别所能覆盖。为解决遗传学的“粗漏”和生理学的“狭窄”,笔者提出“生物状态学”观点。由于细胞是生命的基本单位,故本文着重讨论“细胞状态”。

虽然我们已处在分子生物学时代,但具有完整“生命现象”的最小单元仍然是活细胞。离开了活细胞,人们只能看到部分的生命现象或与生命活动有关的一些生化过程。生命科学和生物技术的现实表明,人们虽可以将生物拆解为细胞,并可将细胞拆解为分子,但只能将细胞再生成生物,而不能将分子再生成细胞。这说明在将细胞拆解为分子时,破坏和丢失了很多重要的东西。严格来讲,目前要想从化学水平上人工合成生物,不仅在技术上还不可能,就连知识上也有很大的差距。也许将来人们会合成或发现比细胞还简单的“基本生命体”,但这种生命体与细胞之间只有进化程度上的差异,而不再有质的差别。揭示生命的本质,须跨越分子与细胞之间的巨大未知鸿沟。细胞是个复杂体系,需要从不同层次、不同尺度上,完整地、动态地去理解和把握。这是细胞状态观点在生命科学领域不可替代的意义。本文是笔者对自己 20 多年从事细胞生物学研究一些发现的归纳与总结,以及在分析、解释一些相关重大问题上的引申与推测。

1 7 种典型细胞——认识细胞状态的突破口

通过对大量的植物培养细胞进行观察,笔者发现多种多样的细胞类型其实表现的是一系列的“细胞状态”,并从中找出了 7 种有助于揭示细胞状态间变化规律的典型类型:即①胚性细胞(S_e);②保守型细胞(S_a);③亢进型细胞(S_b);④增生型细胞(S_l);⑤保守型衰败细胞(D_a);⑥亢进型衰败细胞(D_b);⑦强分裂型细胞(S_c)。进一步的研究表明,此 7 种典型细胞类型的确定不仅对探索细胞培养的规律有重要意义,对探究生物体变化的规律也同样有意义,而且不仅适合于植物,也适合于动物。

胚性、保守型、亢进型、增生型细胞,属正常细胞,是生物体得以存在和发展的基础,我们可以将其称为支撑生命的 4 类基本细胞。胚性细胞和受精卵的状态相近,具有全能性。以胚性细胞为参照,保守型、亢进型发生了一定程度的分化,增生型分裂能力增强。胚性、保守型、亢进型、增生型 4 类细胞状态可以自如地相互转变,并可以从保守型、亢进型两个方向分

别衰败成保守型和亢进型衰败细胞,也可以通过变异演化成强分裂型细胞,见图1。呈现为衰败型是细胞走向衰败的结果。不管是哪种类型的衰败,其基本特点是:细胞质降解,细胞变空。对生物体来讲,细胞衰败并不一定是坏事,组织的特化、器官的分化、功能的形成、细胞的代谢更新等都是细胞衰败机制的合理体现。而细胞死亡对生物体来说则一般都是不利的。强分裂型细胞和增生型细胞有些相似,但其分裂能力要比增生型细胞强得多,一般是导致组织畸形或肿瘤的形成。其他类型的细胞则都是这7种类型之间的过渡态。

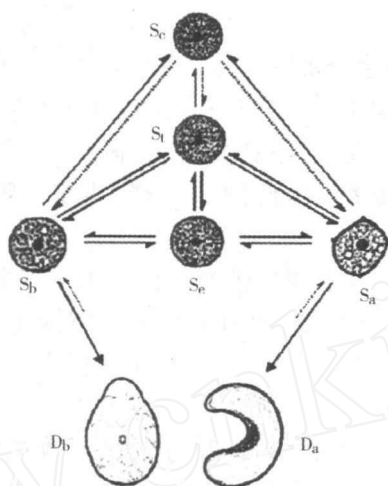


图1 7种典型的细胞类型及其相互间的关系

S_c: 胚性细胞, S_a: 保守型细胞, S_b: 亢进型细胞, S_f: 增生型细胞, D_a: 保守型衰败细胞, D_b: 亢进型衰败细胞, S_c: 强分裂型细胞。图中显示的样子大致反映了它们相应的状态。胚性细胞与受精卵的状态相当,通过有序的分裂,可发育为各种各样的细胞。保守型、亢进型细胞是在相反方向上发生一定程度的分化但仍有分裂能力的细胞,它们形成不同功能的组织。增生型细胞是分裂能力较强但其分裂能力可以为生物自身调节所控制的细胞,大的生长发育和创伤修复主要是由这类细胞完成。按照此图所示的关系,这四类细胞可自如地实现相互间的转换。但在不利因子的作用下,它们会不同程度地走向亢进型衰败或保守型衰败,成为衰老或死掉的衰败型细胞,也可以通过变异演化为分裂能力难以被生物自身调节所控制的强分裂型细胞。虚线所指的是使癌细胞逆转和返老还童的方向。

2 细胞状态的含义及理论模型

细胞状态指的是细胞在组成、形态、结构、功能、势能、潜能方面的综合状况。影响和决定细胞状态的因素,既有遗传的、生理的,也有化学的、物理的,还有组成的、结构的。过去,人们对遗传、生理方面的因素比较重视,但二者依托的则是化学、物理、组成、结构等元素。在生命体系中,“细胞状态”既是接受各种因素、因子作用的“受体”,也是反映各种因素、因子作用结果的“窗口”,决定着生命的状态或质量,见图2。

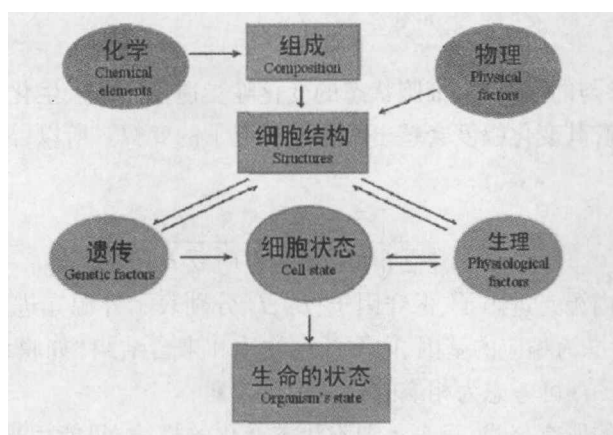


图2 细胞状态在生命及其物质体系中的地位与作用

生物和非生物的区别在于是否形成“细胞结构”，即在热力学第一、第二定律支配的物质世界中能够形成负熵和能自我走向繁荣的物质结构体系。生物的形成取决于其物质组成，以及在化学、物理水平上综合起来的各因素，能否形成这种独特的体系。在这种物质体系中，稳定而有规律的结构（包括网络化的信息传递）关系便是遗传的基础，表现为遗传效应；动态而有规律的变化和信息传递关系则表现为生理现象。当因生理变化引起体系中原有稳定而有规律的结构关系发生改变时，便在变异、选择的作用下形成进化效应，进而影响和改变遗传的基础。遗传因子、生理因子，影响、决定细胞状态；细胞状态，影响、决定生命的质量。

为了便于对细胞状态进行分析和调节控制，笔者将其抽象为：

(1) 细胞状态是由一系列“细胞状态因子”控制的。

(2) 细胞状态因子无论是化学的、物理的，还是遗传的、生理的，或组成的、结构的，其效应均可被想象和折合为生理、生化作用。

将细胞状态因子分门别类，可归纳为三大类——亢进因子（用 E 表示）、保守因子（用 I 表示）、衰败因子（用 D 表示）。

其中，“ E 因子”和“ I 因子”是生命的必须因子。 E 因子主要是使细胞进入或保持在亢进状态，常表现为：促使生命物质合成，促进细胞分裂，松弛细胞壁和改善膜透性等； I 因子主要是使细胞进入或停留在保守状态，多表现为：促使细胞分化，产生或强化某些功能，合成某些与生命活动有关联的物质或代谢物等。 E 、 I 两类因子及其效应同时具备时，才有生命活动的存在，而且二者的水平与比值决定细胞状态的类型与性质。 $[\sum E]$ 与 $[\sum I]$ 的比值为细胞状态值（用 S 表示）。细胞的 S 值越接近于 1 越易于分裂，否则越不易于分裂。

$$S = \frac{[\sum E]}{[\sum I]} \quad (1)$$

\sum 代表同类因子的总和， $[\]$ 表示综合作用的水平。

“ D 因子”的作用本质是对细胞内各层次物质的结构和功能（如膜系统、各种生命分子等）形成破坏或其他的不利作用，但在水平较低时，特别是当细胞活力较旺时，可表现出类似 I 因子的效应，而且不论水平高低其作用都是从细胞状态公式中分母的位置起始。

因此，自然状况下反映生物体组织及其细胞状况的细胞状态公式为：

$$S = \frac{[\sum E]}{[\sum I][\sum D]} \quad (2)$$

在有人为因素参与的情况下,细胞状态的变化除受遗传、生理、生化机制控制外,还明显地受人为作用的影响,其变化幅度会超出纯自然状况下的变幅。所以,深化认识后的细胞状态公式为:

$$S = \frac{[\sum E] + [\sum E_s]}{[\sum I_0] + [\sum I_s] + [\sum D]} \quad (3)$$

E_0 、 I_0 分别表示内源亢进因子、保守因子; E_s 、 I_s 分别表示外源亢进因子、保守因子。内源因子 E_0 和 I_0 可考虑为相应的基因、内源活性物质和来自结构(如膜系统等)及其变化的效应等;外源因子 E_s 、 I_s 可考虑为相应的外加理化因素。

不过,这里提出的所有公式,只表示细胞状态变化的规律,只能用来对细胞状态进行推理和分析,不能用于计算。

实际上,真实的细胞状态公式应该是多维的,本文之所以用二维公式表示细胞状态因子之间的关系,主要是为了用尽可能简单的方式说明复杂问题。但理解细胞状态时决不应停留在这样的水平。关于 E 、 I 因子,其构成、类型和表达方式是十分广泛和复杂的,它们二者之间存在的关系更是极其复杂,其中包括平衡、互补、增效,乃至相互抑制等。它们与 D 因子之间的作用关系也是很复杂的。

3 细胞状态的变化规律与调控

真实的细胞状态变化,并不像图 1 所示的那样简单,而是遵循一个海豚图式的分布,即:细胞状态的范围局限于一个海豚样子的图里,见图 3。图 1 所展示的线性关系,只是展示了细胞状态转变的大致方向。在海豚图中:胚性细胞及受精卵,位于海豚的腹部。位于海豚的腹部的细胞,既有分裂能力又能为生物自身的调节能力所控制。随着生物的发育,生物体中走向海豚图两极的细胞会越来越多,即走向两种性质的衰败——头部的亢进型衰败、尾部的保守型衰败。当 E 、 I 两类因子的水平都增高时,细胞的状态就会向海豚图的中部移动,细胞的分裂能力增强。当 D 因子水平增高时,绝大多数细胞会走向衰老或死亡。但当 D 因子的积累发生在进化能力强的细胞中时,细胞为活下来就会开启促进细胞分裂的基因而移动到海豚背部的状态位。被开启的基因,可以是 E_0 、 I_0 两类因子,但因要与 D 因子形成平衡多为 E_0 类因子。移动到海豚背部的细胞,其分裂能力大幅度增强,成为强分裂型的类型。细胞一旦成了强分裂型,就会变得难以被生物自身调节机制所控制,进而形成肿瘤。但是,按照公式(3)所示的规律,合理地调控 S 值及 E 、 I 因子的水平并清除 D 因子,包括借助使用 $-E$ 、 $-I$ 、 $-D$ 因子等,则可以使细胞状态朝海豚的中部和腹部(即健康、年轻的状态)移动。

所谓细胞状态调控,既包括对细胞自身状态的调控,也包括转变细胞群的组成。

笔者依据对细胞状态研究,成功解决了植物组织及细胞培养不可预见、无法推理的问题,并将植物培养基的主要成分及培养条件的主要因素等进行了 E 、 I 、 D 因子的定性与分类。离体培养体系中,人为可控性最强的因素是培养基的种类、培养基的成分和培养条件。培养基的作用并不仅是向培养物提供营养,从营养学角度来看,各种植物培养基的配方,无论其成分的种类还是数量水平,都能满足培养物的需求,不同培养基之间的差异,更主要的是反映了对培养物细胞状态的不同调控效应。**多种植物组织及细胞培养的试验结果表明,**

生长素扮演的是促使细胞进入亢进状态的因子——常表现为促进细胞分裂,细胞分裂素扮演的是促使细胞进入保守状态的因子——多表现为抑制细胞分裂;氮源除了供给培养物以氮素营养外,还原态氮表现为有利于细胞分裂,硝态氮则表现为不利于细胞分裂;光照具有类似于细胞分裂素的效应;低温的作用总体上是减慢细胞分裂的速度,但由于低温下各种生化过程受抑制的程度不同,经过一定时间后就会造成内源物质比率的不同,从而又以内源物质的方式发生作用^[1,2]。因此,生长素、还原态氮可列为 E_s 因子类物质,细胞分裂素、硝态氮可列为 I_s 因子类物质,那些对细胞有害的有机物、无机物等可列为 D 因子类物质。根据这些认识,基本上就可以对植物组织及细胞培养进行自如的调控。

个别情况下,上述结论可能会有些出入,比如 NH_4^+ , 一般情况下会对细胞膜产生毒害作用,当培养对象为单细胞时,特别是对于那些对 NH_4^+ 很敏感的细胞类型,不宜用 NH_4^+ 作 E_s 因子类物质,而应用有机还原态氮。再如 NO_3^- , 有些水稻基因型在用硝态氮做氮源的培养基上,细胞分裂不但不会受抑制,反而会表现得很旺盛,这可能与培养物有较强的硝酸还原能力有关。硝态氮之所以被列为 I_s 因子,主要是由于它不能被直接利用,而在将其还原为铵态氮时,硝酸还原过程成了一种限制因素。类似的情况在碳源上也有发生,如有些培养物用单糖(如葡萄糖)做碳源比用双糖(如蔗糖)长得好,可能就是因为将双糖分解为单糖的过程成了一种限制因素。

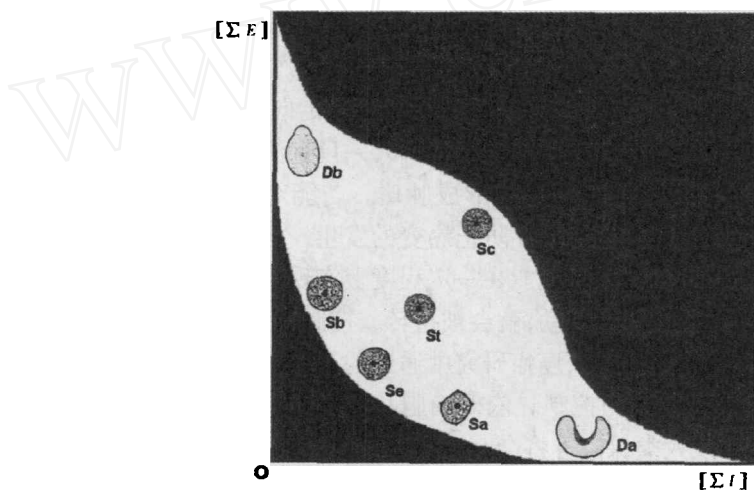


图3 不同状态细胞的海豚图式分布

生命活动中,细胞状态的变化规律不是线性的,而是形成一种海豚图式的分布。亢进型衰败细胞(D_b)、保守型衰败细胞(D_a)位于海豚头部和尾部(即两极),胚性细胞(S_e)位于海豚腹部,强分裂型细胞(S_c)位于海豚背部。依照细胞状态公式进行分析,细胞的 S 值越偏离 1,衰败程度越高,越不利于分裂;移向海豚图两极的细胞不再分裂;细胞的 S 值越接近于 1 越利于分裂,而且分子、分母的数值(即相应的细胞状态因子水平)与细胞的分裂能力有关,分子、分母的数值越低,细胞越靠近海豚腹部,分裂能力越容易被生物的自身机制控制,分子、分母的数值越大,细胞的位置越靠近海豚背部,其分裂能力越不容易被控制。

4 细胞状态观点对衰老与癌变的解释

依据公式(3)和海豚图所示的规律可知,生物的一切悲剧都是由于 D 因子的积累制造

的。 D 因子效应,多形成于生物体内难以排解的有害物质。这些物质,有的是在发育过程中从外部摄取的,有的是自身代谢产生的。在生物的某些特殊器官或组织内(如植物的生长点、形成层部分)和新生生物体内, D 因子类物质很少,可忽略不计。 D 因子类物质的逐渐累积导致了细胞和生物的衰老,其在单位时间内的累积量和速度与细胞及生物的状态质量和寿命呈反比。 D 因子类物质的积累,一般是导致细胞、组织的衰老或死亡。但当 D 因子物质在生物体内积聚,而相应部位的细胞又有较高的活力和较强的进化能力时,这些细胞为了生存下来就须发生增强分裂能力的变异,即通过分裂稀释衰败物质,使之处于较低的水平,以维持活细胞应有的细胞状态值。因此,当生物组织内的细胞具有较高的活力和较强的进化能力时, D 因子类物质的积累有时会迫使一些细胞开启促进细胞分裂的基因(多属于 E_0 因子范畴的基因)或使已表达的该类基因过量表达,导致细胞内原本平衡的 E 因子基因 / I 因子基因表达比率失衡,并在 $[\Sigma E] / \{[\Sigma I] + [\Sigma D]\}$ 的关系中表现分子、分母的综合水平上升,进而形成癌变。当然,癌变的发生也可以是因 E_0 、 I_0 两类基因都得到开启或表达水平上升所致,但由于 D 因子积累的作用,往往是从新的 E_0 类基因的开启或已表达 E_0 基因的表达水平上升开始。前不久报道的诱导型多功能干细胞(*iPS*)研究^[3,4],其实已经触犯了基因表达平衡的问题,由于借助反转录病毒改变了细胞的基因,若不能有效地解除反转录病毒的作用,将会给以后的工作带来巨大的“麻烦”和“隐患”。

生物体发育的基本方向是走向衰老,而衰老的根源则是由于 D 因子的积累所致。虽然癌变与衰老所表现的情形相反,但癌变的原因也是因为 D 因子的积累。其机理是:当 D 因子类物质增加和积累时,受其影响相关细胞就会走向衰老或死亡,细胞衰老或死亡后释放出的有害物质又会被周围的细胞吸收,如此反复,很多细胞就会走向衰老或死亡,进而导致生物的衰老;在这种衰老或死亡的过程中,随着时间的推移,一旦有活力、进化能力较强的细胞进一步开启了分裂基因,就会成为癌细胞,进而形成肿瘤。若能对 D 因子类物质的积累加以有效的限制,就能控制细胞和生物的衰老并防止癌变的发生。若能对生物体内的 D 因子类物质及其效应进行有效的清除和抑制,就能在一定程度上实现返老还童。对于癌细胞,若能使其状态向海豚图的腹部或头、尾部移动,就会被扭转或控制。

多年来,动物细胞培养、动物克隆、癌症研究中遇到的许多令人困惑的难题^[5-9],均可以用细胞状态观点进行合理的解释和控制。依据细胞状态方面的理论,干细胞培养、动物克隆、抗衰老与防癌研究,以及人类保健等将会有全新的发展空间被开拓出来。

5 细胞状态观点对人类生活的指导意义

虽然高等生物体要比细胞复杂得多,但二者之间有着根本的内在联系。由“细胞状态学”,上推可以推演出“生物状态学”,下推可推演出“分子状态学”。“随着生命(物)状态学的建立,我们对健康的认识、对衣食住行的认识、对环境的认识将有质的飞跃”^[10]。

解析人的一生,可分为三个阶段:健康、亚健康、疾病。审视人类的生活,健康阶段主要由衣食住行管理和承担,疾病阶段主要由医疗来管理,而对于亚健康二者均应承担责任。在衣食住行中,按照与人类健康关系的密切程度排序,应该是食、住、衣、行,且所有这些均与农业有关。用“生物状态学”观点指导人类生活,应把食、住、衣、行变成调控细胞状态和生命状态的因子。在人类健康与保健方面,食物是担负首要责任的因素,应成为“第一药物”。农业的发展,应走出传统的窠臼,应把单纯为人类吃饱、吃好所做的努力扩展为:保障健康,

维持健康,延长健康,压缩亚健康、疾病,乃至消灭亚健康和疾病。环境建设与评价、其他产业的设计与发展,也都应遵循“状态学”的理念而作出相应的调整。

参考文献

- [1] 王海波,范云六. 用“对话”试验探索植物组织培养机制并建立适用性广的小麦组织培养方法. 作物学报,2006,32(7):964-971.
- [2] 王海波,魏景芳,葛亚新等. 小麦愈伤组织状态调控及原生质体培养. 中国农业科学,1996,29(6):8-14.
- [3] TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131: 1-12.
- [4] YU J, VODYANIK M A, KIM S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science, 2007, 318:1917-1920.
- [5] SMITH AG, NICHOLS J, ROBERTSON M, et al. Differentiation inhibiting activity (DIA/LIF) and mouse developmen. Dev Bio.,1992, 151(2):339-351.
- [6] DEPLEWSK D, ROSENFELD R L. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology,1999; 140(9): 4089-4094.
- [7] METCALF D. The unsolved enigmas of Leukemia Inhibitory factor. Stem Cells, 2003, 21,5-14.
- [8] FERBEYRE G, LOWE S W. Aging: the price of tumor suppression? Nature, 2002, 415: 26-27.
- [9] MARX J. Mutant stem cells may seed cancer. Science, 2003, 301:1308-1310.
- [10] 王海波. 未来生命科学发展应关注的方向. 生命科学的思考与畅想(新观点新学说沙龙文集②), 中国科学技术协会学会学术部编,香港科学技术出版公司出版,2007,p. 200-207.