

來偷聽細菌們的對話吧！

細菌沒有眼睛，沒有鼻子，沒有耳朵，甚至連可以摸摸彼此的手都沒有，但它們卻找得到同伴，彼此扶持生活著，某些壞傢伙還能「揪團」在你我身體裡搗蛋！

細菌們彼此會對話嗎？

至少在讀大學前，我不知道這個問題的答案。這種單細胞的簡單生物彼此之間會聊天打屁？這情景有些難以想像，但倒也蠻可愛的。上了大學，我參與了一些關於微生物訊息傳導基因的研究，因而才瞭解了細菌之間確實是會相互溝通的秘密。原來這些肉眼看不見的小東西，一直都在你我耳邊竊竊私語！

微微微~你在哪裡？

自然界中，因為個體抵抗環境壓力的能力較弱，大多數的生物是傾向群體生活，藉由特定形式的溝通(例如鳥類利用聲音、螞蟻利用費洛蒙等等)，得以共同生存。但在細菌或其他微生物的世界中，牠們沒有一切我們想得到的感官，沒有視覺、聽覺、嗅覺，不會發出聲音，甚至連個腦袋都沒有，到底是怎麼找到同伴的呢？難道是透過心電感應來相互溝通？嗯，其實某種程度上來說，細菌用的方式還頗類似心電感應的呢！

細菌細胞與細胞間的溝通主要的機制包含合成、釋放與偵測一些特殊化學分子，這些化學分子統稱為可擴散訊息分子。當一個細菌個體附著到適合的物體表面上後，便開始持續產生可擴散的訊息分子，告知附近同伴們自己所在位置，進而吸引個體細胞的累積。就像我們使用語言一般，細菌藉由這種化學對話感知彼此的存在並偵測周遭細胞族群密度高低，像這樣細胞與細胞間的訊息溝通在細菌學上稱為「群聚感應」(quorum sensing)。

透過細胞與細胞間的訊息傳遞，細菌的群體得以協調表現，而用來調節群聚感應機制的化學分子更精確的名稱為自體誘導物(AI, autoinducer)。這些用來進行化學對話的分子結構非常多樣化(圖一)，且大部分的細菌都有其專屬的自體誘導物，就像我們使用中文、英語、日語等等，通常一種細菌間的對話其他種細菌是「聽不懂」的。

海洋中會發螢光的哈維氏弧菌 *Vibrio harveyi* 或是大部分的革蘭氏陰性細菌主要使用 AHL (N-acylhomoserine lactones)作為自體誘導物，而土壤中的鏈黴菌 *Streptomyces* spp.或是大部分的革蘭氏陽性細菌則使用胺基酸或修飾過的胜肽類分子，其他還包含吡啶類、植物病原細菌常見的 DSF 分子等等。由於細菌種類眾多，語言種類之多我們人類可能還遠遠比不上呢！

雖然大部分種類的細菌都有自己專屬的自體誘導物——牠們各自有各自的語言，有趣的是，細菌們居然也有共通的「國際語言」！AI-2(autoinducer-2)這個訊

息分子是至今唯一被發現的革蘭氏陽性與陰性細菌通用語言，舉例來說，海洋中的哈維氏弧菌(*Vibrio harveyi*)便同時能夠辨識 AHL 與 AI-2 兩種訊息分子(牠們具有外語能力!!)。就像英語之於我們，AI-2 能夠被許多革蘭氏陽性與陰性細菌共同辨識。雖然大部分的自體誘導物被細菌用於同種間的溝通，但目前發現 AI-2 普遍存在於超過五十種的細菌，因此科學家猜測，AI-2 可能在細菌的種間溝通扮演關鍵的角色。

這種不同種細菌相互溝通或是干擾的後果對於其他高等生物的健康影響十分值得我們關注。在人類健康方面，屬於革蘭氏陰性細菌的大腸桿菌(*Escherichia coli*)與腸道沙門氏菌(*Salmonella enterica*)雖然不分泌 AHL 作為訊息傳導分子，牠們卻擁有可以偵測其他細菌所產生的 AHL 分子的特殊受器，這些細菌藉由「竊聽」別種細菌的對話使自己的基因表現與其他族群的細菌能夠協調的進行。

另外，抗生素一般被用以抑制細菌的生長而使之無法生存，因此過去一直以為抗生素無法作為細菌群聚感應中的自體誘導物。但近來研究發現，抗生素也可能作為種間溝通工具。雖然不能作為其合成細菌的訊息傳遞分子，某些抗生素在低濃度時(通常是在自然環境中)卻可作為某些細菌基因表現過程中的訊號，增加牠們對抗生素的忍受能力。

當我們聚在一起！

這些不同細菌間相互影響的機制牽涉到很多現象與問題。微生物有許多特殊基因的表現非得要「眾菌團結」才能夠被啟動，例如發生物螢光，毒性因子或抗生素的產生，以及生物膜的形成等等。要啟動這些基因表現行為的首要條件便是產生群聚感應。以病原細菌為例，藉由各式各樣的化學分子，當同伴的數量聚集到某個程度後，細菌們會互相傳遞訊息通知同伴要分泌毒素、特定成分分解酵素例如蛋白質分解酵素或是植物病原細菌特有的細胞壁分解酵素等，或是在細胞外分泌多醣體等物質，進行對寄主細胞的破壞或生理的干擾。

群聚感應一開始是在海洋中的哈維氏弧菌被發現的。這種細菌能夠在黑暗中發出螢光，發光機制跟螢火蟲相同，先決條件是螢光素酶基因的合成要被啟動。若哈維氏弧菌只有單一個體被啟動螢光素酶基因，其螢光非常微小，甚至無法被肉眼看見。透過群聚感應，這些細菌會先聚積在一起，待族群到達一定密度後，啟動特定基因序列，才能有效的發光。

群聚效應也是生物膜形成的必要條件。細菌藉由群聚感應聚積成一層層薄薄滑滑的膜狀結構，我們稱之為生物膜(或是稱為生物薄膜)。日常生活中，到處都可見生物膜的蹤跡，例如牙齒表面的牙垢或是久未清洗的水管、水杯內等等都找到生物膜。不要小看這薄薄的膜狀構造，生物膜就像細菌的大家庭，牠們相互扶持，築起銅牆鐵壁，抵禦外在壓力的同時也共享營養。所謂「團結力量大」，游離狀態的細菌個體或許沒什麼，一旦形成生物膜所造成的問題卻使我們頭痛不

已。

舉個有名的例子：人類伺機性病原——綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，透過群聚感應調節自身生物膜的形成，控制胞外多醣體的產生，以及群體的泳動、聚集能力。這些菌體的聚集能夠分泌毒素或蛋白分解酵素，有效抵抗人體免疫系統的攻擊，甚至抵抗抗生素的能力也會提升，使病原菌存活增殖而造成嚴重感染，例如引發敗血症甚至是肺炎等等。另外，生物膜也常造成醫療器材管線的阻塞，增加病人併發敗血症的風險。

迎戰細菌新策略

其實細菌們聊天或是談八卦並不干我們的事，但如果牠們是要「胡作非為」一番的話，那醫生、獸醫和植物醫生們就統統要出動了。因為群聚感應牽涉到一些特殊基因的啟動，許多動物與植物病原細菌就是喜歡「揪團」在動植物體內，用一些破壞寄主細胞的酵素來搗蛋。這時，「偷聽」細菌們在講什麼對於人類與動植物的疾病防禦是具有一定的益處的。

目前在醫療上對付細菌感染一般仍以抗生素治療為主，但近來由於抗生素的濫用，具抵抗能力的細菌也不斷出現，必須尋找其他方法來因應這個問題。現在，我們手上有細菌的另一個把柄——牠們會進行化學溝通，而許多動植物病原細菌必須透過群聚感應才能製造出對寄主具危害性的物質，如果我們能夠干擾群聚感應是不是就可以阻止細菌的危害呢？

以先前提過的綠膿桿菌為例，這種細菌可以在不侵害寄主的情況下存活於生物體內，一旦細菌細胞聚積到一定濃度後，形成了生物膜，牠們便能夠抵抗寄主的免疫系統。一些科學家們利用酵素治療破壞這些病菌的訊息分子，藉由抑制群聚感應使之無法呼朋引伴，無法形成生物膜，發現確實能夠阻止菌體的累積，達到治療的效果。

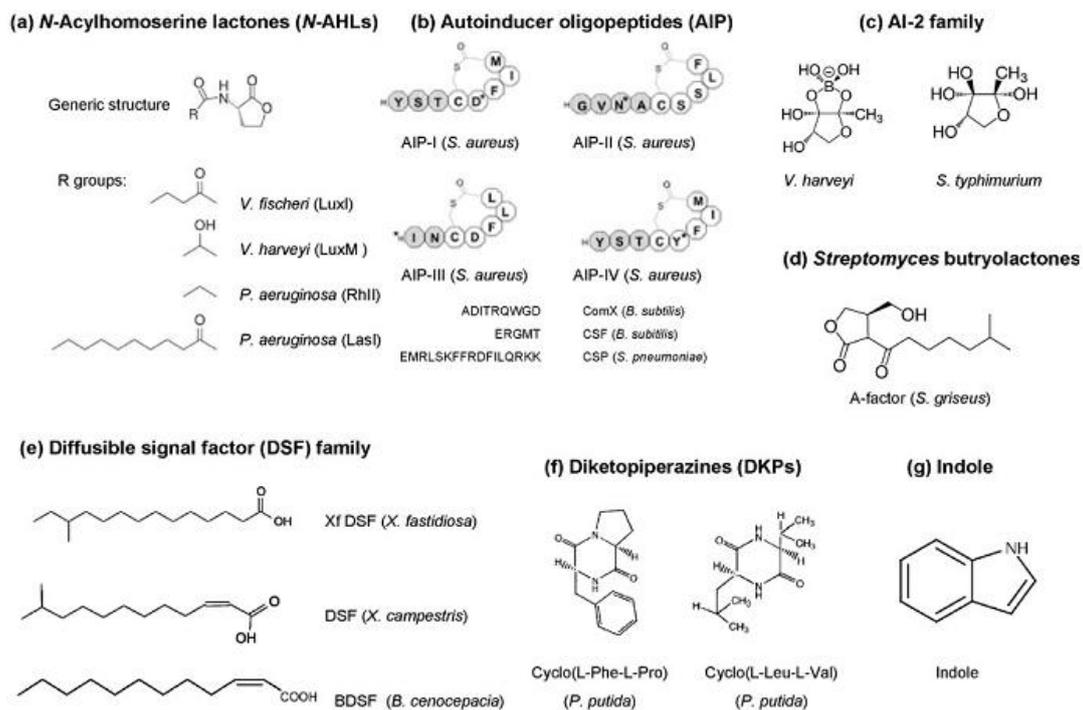
阻止群聚感應除了能夠應用於動物疾病的防治，農業上也可以應用於防治特定植物病原細菌的感染。農業害蟲防治上鼎鼎大名的蘇力菌(*Bacillus thuringiensis*)也能夠分泌一種 AHL 分解酵素，減少作物上由細菌性軟腐病菌(*Erwinia carotovora*)分泌的 AHL，使病原菌無法感知到周遭菌體的密度，讓牠們「誤會」自己勢單力薄，因而無法有效啟動蛋白與細胞壁分解酵素以造成植物病害。

這種新型的拮抗防治方法不同於抗生素，訊息干擾的結果只會讓細菌無法正確表現與造成病害有關的基因，並不影響菌體本身的生長。只是用這種防治方法必須要小心挑選干擾病原菌的菌株種類，謹慎測試後才能夠實際應用，以避免新病害的產生或是副作用等問題。

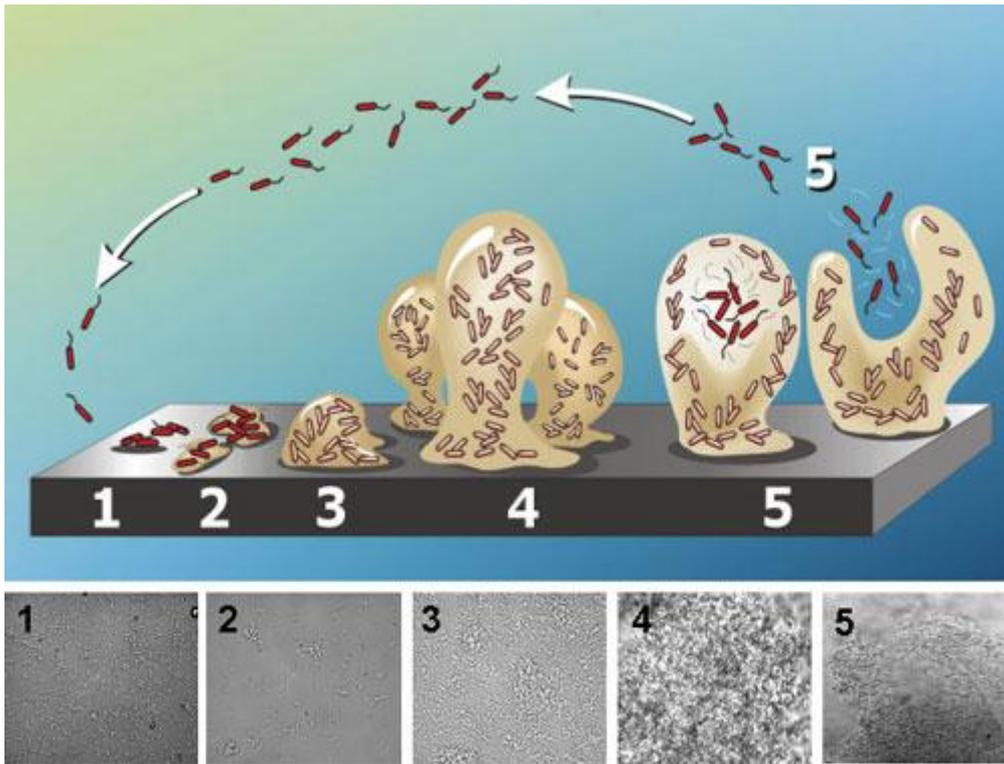
細菌其實沒那麼可怕啦！

一般人對於細菌總是存在著負面印象，但若把炭疽桿菌和出血性大腸桿菌等

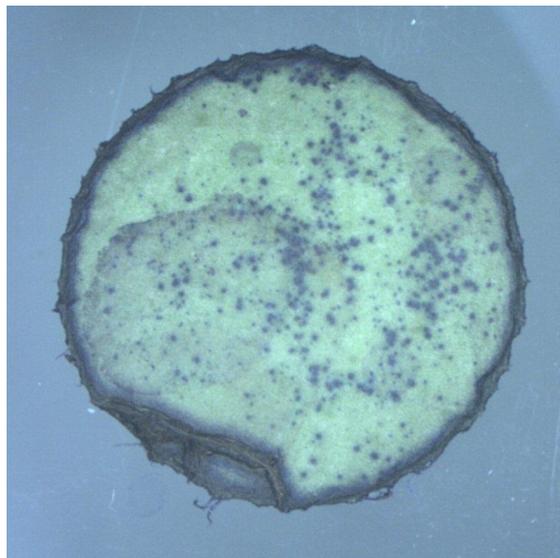
等惡名昭彰的通緝犯排除在外，其實細菌或其他微生物倒也沒那麼可怕，我們用不著「聞菌色變」，其實細菌的世界裡隱藏著許多我們不曾注意的有趣現象，除了細菌之間的化學對話外，還有最廣為人知的「接合生殖」，利用性線毛進行基因傳遞，也就是所謂的「好基因要與好朋友分享」。另外，與細菌致病能力密切相關的各種特殊體外分泌系統，更促使了現今分子生物學研究的蓬勃發展。例如植物遺傳工程常使用的農桿菌，便是利用第三型分泌系統做基因的傳遞，而這些細菌專屬的精密配備又是另一個有趣的故事了。



圖一、細菌用在訊息傳導的化學分子——自體誘導物。這些用來進行化學對話的分子結構非常多樣。(圖片來源：Diffusible signals and interspecies communication in bacteria，Ryan 等人於 2008 年發表)



圖二、細菌生物膜的形成過程。上圖是卡通示意圖，下圖則為該時期對應的電子顯微鏡觀察照片。
 (圖片來源：
http://mathbio.colorado.edu/mediawiki/index.php/MBW:Role_of_Biofilm_Matrix_in_Structural_Development)



圖三、細菌形成的生物膜。這是一塊刻意切成直徑 0.6 公分的墨西哥萊姆葉片組織，我們在這片葉上滴上了適當稀釋過的柑橘潰瘍病菌(一種會使柑橘類果樹生病的植物病原細菌)水溶液，放置

24 小時後，以染細菌專用紫色染劑看看細菌生物膜的形成情形。葉上的紫色斑點為細菌大量聚積處。(圖片來源：於中興大學植病系製作並自行拍攝)

延伸閱讀

1. Chen, X., S. Schauder, et al. (2002). Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 415(6871): 545-549.
2. Ryan, R. P. and J. M. Dow (2008). Diffusible signals and interspecies communication in bacteria. *Microbiology* 154(Pt 7): 1845-1858.
3. Say what? Bacterial conversation stoppers
http://www.eurekalert.org/pub_releases/2005-09/hhmi-swb092905.php