



# 细菌的“IQ”？

撰文·供图 钱韦

细菌“IQ”的研究是一个非常迷人的前沿领域。虽然科学家们已经兢兢业业地探索了近30年时间，而且已经获得了许多有价值的发现，但这还刚刚只是个开始。有很多更有趣的科学问题仍然等待人类去解决。

## 什么是细菌的“IQ”

对于单细胞生命的细菌而言，它们自然没有传统意义上的“IQ”，你大可不必拿着一份“细菌IQ测试表”请细菌们当场、限时填完，然后再给它们的聪明程度排个序。然而，如果从感知世界这个角度来看，细菌生命与周边环境仅仅只隔一层15~30纳米这么薄的细胞壁。当在寄主体内生活时，不时还会遭到动、植物免疫反应的攻击，它们的生存环境可比多细胞生物要险恶得多。如果细菌在这个激烈的生存斗争过程里稍有不慎，

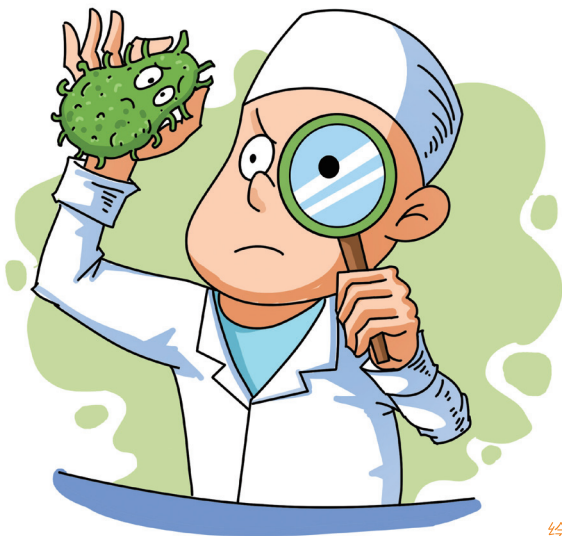
结果造成细胞损伤并死亡的话，也就意味着个体生命的终结。可是，正如人类已经发现的那样：细菌乃是地球上繁衍最为茂盛的生物门类，这表明它们必定具有强大的、感知周边世界并且作出快速反应的能力。那么，是否也可以有一个类似“IQ”的客观指标，来综合反映细菌细胞的这种能力呢？

答案是：“这个可以有！”

经过近30年的研究，科学家已经确定了在细菌当中，有一种被称之为“双组分信号转导系统”的信号感应和响应机制，

发挥着和动物神经系统类似的功能。双组分信号转导系统是在1985年，由麻省理工学院的Boris Magasanik和哈佛大学的Frederick Ausubel两位教授的实验室分别独立发现的。随着人类对细菌基因组研究的飞速进展，已经在细菌中鉴定出了成千上万个双组分信号转导系统。典型双组分信号转导系统的组成特别简单：由一个跨细胞膜的受体组氨酸激酶和一个胞质内的反应调节蛋白组成。受体组氨酸激酶的作用好比一座雷达，当它扫描监控到特定的环境刺激，比如营





绘图 / 小四

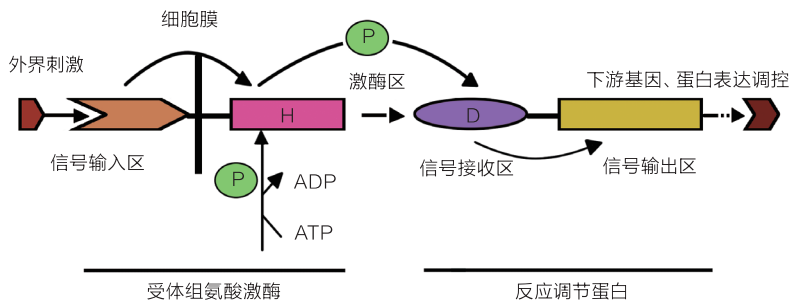
营养物质、酸碱度、离子浓度、抗生素、氧化还原电势等，就会通过自磷酸化过程，催化ATP的水解，并使自身的一个保守组氨酸残基被磷酸化，从而将外界信号转化为细胞内的化学信号，完成信号的翻译、解码和跨膜传递。随后，激酶能够把这个磷酸基团传递给下游的反应调节蛋白。反应调节蛋白扮演着参谋总部的作用，它接收到磷酸基团后，就能够通过基因表达调控、激活酶的活性等一系列的方式，控制细胞的适应性反应，趋利避害，达到正常生存的目的。

别看双组分信号转导系统仅仅由2个蛋白组成，它却能够调控十分精密的细胞代谢过程。以控制细菌运动的CheA-CheY双组分信号转导系统为例，就能充分地说明这套反应系统的精妙程度：细菌在液体中的游动主要依靠一种纳米级别的马达，即

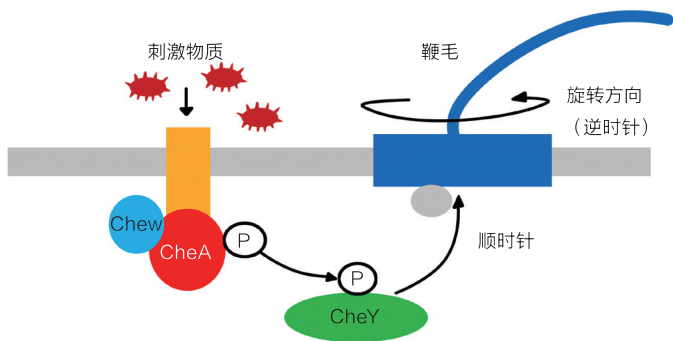
鞭毛。鞭毛如果朝逆时针方向旋转，细菌就能以一种平滑的方式向前游动；而如果朝顺时针方向旋转，细菌就会“翻筋斗”，改变运动的方向。鞭毛的运动主要由CheA-CheY控制。其中，CheA就是一个受体组氨酸激酶，当它感受到环境中的化学物质或营养时（比如葡萄糖），能够发生自磷酸化并把磷酸基团传递给反应调节蛋白CheY。CheY在未被磷酸化时处于“待命”状态，这时鞭毛向逆时针旋转，细菌平滑地向前游动。可当CheY被CheA磷酸化后，它就能与其他蛋白发

生相互作用，从而控制鞭毛向顺时针方向旋转，这时细菌开始翻着筋斗旋转，并且朝向自己有利的方向移动。通过这种方式，细菌的“IQ”就能不断调整细菌运动的方向和快慢，使自己避开有害化合物，而尽量游动到营养物质丰富的地方。老实说，这种纳米级别的精密控制系统，人类还从来没有发明过。如果能够在理解上述过程的基础上，人工创造出类似的运动控制系统，并且将其运用到特别微小的空间里，将会是人类在工程学上的一次革命！

细菌细胞能够编码数个到上百个像CheA-CheY这样的双组分信号转导系统蛋白，控制着细胞里几乎所有的生理、生化过程。正是由于该系统的数量高低直接反映了细菌细胞应对外界刺激的能力和水平，这些蛋白的总数就被科学家们形象地称为细菌的“IQ”。已发现“IQ”最高的细菌为黏细菌，它编码超过270个以上的双组分信号转导系统蛋白。而“IQ”值最低的细菌是支原体，这一类细菌是最小、最简单的微生物之一，其双组分信



细菌的“IQ”：双组分信号转导系统



细菌“IQ”调控运动方式

号转导系统蛋白为零 (“IQ”为零!)。动物病原细菌,特别是专性寄生病原细菌的“IQ”值一般都偏低。这是由于它们生活在理化环境相对单一的寄主体内,双组分信号转导系统在进化过程中发生大规模丢失所致。然而,正是这一类“IQ”值较低甚至为“零”的细菌能够感染人类,制造出消化道、呼吸道、皮肤组织感染、脑膜炎和败血症等等大麻烦,令患者和医院大夫头痛不已,有时甚至会夺去患者的生命。从这个意义上而言,如果人类和病原微生物的“IQ”来个一决高下的话,孰高?孰低?

### 细菌的“IQ”究竟监测哪些信号?

说来你可能不太相信,对于细菌“IQ”这个领域里最基本的科学问题之一,即特定受体组氨酸激酶到底感应哪种具体的外界信号,仍是不太清楚的。这个“坏消息”听起来非常离谱,毕竟细菌“IQ”的首要功能,就要区分清楚外面传来的信号到底是什么:水、火、高温,还是爽

“口”的美食。对此科学家们怎么能够长期视而不见呢?其实,之所以科学家们面临的境遇如此之糟,是因为从研究技术上来

说,鉴定受体组氨酸激酶的特定信号不是件唾手可得的事情。首先,绝大多数受体组氨酸激酶是溶解度很差的膜蛋白。正如分子生物学家都知道的那样,与可溶性的细胞质蛋白相比,膜蛋白在实验室里的表达、纯化和功能分析是一个世界性难题。在任何一个实验室里,如果交给某位博士研究生一个膜蛋白请他开展功能探索,就意味着给这位学生一个具有重大挑战性的课题,其中难度可想而知。另外,与真核细胞里

### 常见细菌的“IQ”

细菌名称	细菌简介	“IQ”值
黄色黏球菌	一种具有多细胞发育过程的“高级”细菌	274
耐辐射甲养菌	一种耐同位素辐射的环境微生物	172
铜绿假单胞菌	动物表皮感染、肺炎病原	135
野油菜黄单胞菌	十字花科植物黑腐病病原	106
水稻黄单胞菌	水稻白叶枯病病原	102
肠沙门氏菌	肠道感染病原微生物	64
大肠杆菌	模式细菌	63
金黄色葡萄球菌	动物表皮感染、肺炎病原	34
苜蓿中华根瘤菌	豆科植物固氮细菌	31
肺炎链球菌	动物肺炎病原	27
结核分枝杆菌	动物结核病病原	22
类球红细菌	一种光合细菌	2
立克次氏体	斑疹伤寒病原	7
支原体	尿道感染病原	0

同细菌种不同菌株数量会有一定差异,表中数值为代表性菌株数据来源: P2CS数据库 (<http://www.p2cs.org/>)

的受体激酶相比,细菌组氨酸激酶被磷酸化以后,化学性质特别不稳定。有些激酶蛋白被磷酸化后的半衰期只有短短几秒甚至几个毫秒的时间。要让科学家“抓住”这么短的时间开展研究,就像派人伸手去抓住一把从空中正在自由下落的尖锐匕首刀柄那样困难。不过,好消息是在最近几年,科学家们掌握的膜蛋白分析技术越来越强大,相信在不久的将来,在挑战受体组氨酸激酶如何感知外界信号这个领域,就会有越来越多的疑问被回答。

### 细菌的“IQ”如何统一调配,避免信号传递混乱?

也许大家都见过在像北京、广州、武汉这样的铁路枢纽里,许多条高速列车的轨道就像蜘蛛网一样交织在一起,密密麻麻,令人印象深刻。对这些铁道线的调配和控制绝对不能出现任何纰漏,否则就会造成车毁人亡的重大交通事故。细胞信号传递的过程和轨道线路的控制非常相似,并且难度和复杂程度要高出不止一个数量级。细菌细胞一般含有数十个至数百个双组分信号转导系统,考虑到细菌细胞一般比真核生物的细胞小很多(1/10甚至更小),也不像真核细胞那样,利用细胞骨架将胞内分隔成不同的区域。如此之多的信号系统“挤”在如此之小的空间里,并且这些信号系统还都是通过“磷酸基团

转移”这个共同的方式来传递信息。那么,细菌如何确保不同的双组分信号转导系统具有高度的特异性,使之既能够以某种方式隔离开而不“撞车”,并且还要以某种方式整合在一起,协同完成细菌生命活动的调节?这是当前细菌“IQ”研究的一个非常有意思的科学问题。

### 细菌的“IQ”是怎样进化的?

物种起源,或者说不同物种在形态学上发生的重大变异,是生命科学领域最令人困惑的“迷”,也是解释生命现象与物理、化学现象为何完全不同的最基本问题。随着人类对进化生物学的探索,目前已经发现在演化过程中,生物的基因并不需要全部“变一变”,才能导致一个新物种的诞生。令人惊讶的科学发现是,往往只需要某一些甚至某一个发挥调控功能的重要基因发生变异,就足以使得两个物种看上去完全不同。这里最明显的例子就是人类和黑猩猩之间的差异。基因组测序和对比的结果发现,人与黑猩猩的编码基因中,有高达98%以上的基因高度保守甚至是完全相同的。然而,控制大脑及中枢神经系统发育的基因却发生了非常快速的进化。脑的发育是一个非常复杂和具有挑战性的问题,由于可以想象的原因,科学家不可能为了研究而去对人类进行任何遗传学上的操纵,这使得我

们很难在分子生物学或生物化学这么精细的水平来研究“IQ”的起源与进化这个迷。可是,细菌的“IQ”系统在这个领域里具有成为研究模型系统的一切优点。比如:很多细菌可以进行单个碱基水平的精细遗传操作,细菌繁殖一代的时间很短,一般仅几十分钟,开展研究的效率很高,细菌细胞生物化学的研究基础远远好于动物生物化学,可以比较容易地将研究推进到更深入的层次。当然,细菌的“IQ”和人类的“IQ”确实是两码事,表面上看二者之间的区别之大不可以道里计。然而,正如诺贝尔奖获得者,分子生物学的先驱之一奎斯·莫诺之所言,“对大肠杆菌而言是正确的东西,对大象也是正确的”。在分子生物学水平,人类基因所经历的进化过程,比如突变、基因重复、基因融合、基因丢失与获得、外显子互换、正向选择等等,在遗传学上而言与细菌基因经历的进化过程别无二致。那么,谁又能说,如果我们研究清楚细菌“IQ”进化的过程,难道就不可以让我们对人类“IQ”进化的理解,产生哪怕仅只是一点点,但却是非常扎实的进步呢? ■

#### 作者简介

钱韦,中国科学院微生物所研究员,博士生导师。以细菌“IQ”为模式,开展细胞信号网络及其进化过程的分子机制研究。

(责编 桑新华)