

细菌会生病吗

——细菌和人类的免疫反应的区别和联系

【张锦程 材 84 2018012082】

细菌和人类，属于生物进化树上截然不同的两个分支，一个是星球上的新兴霸主，另一个则存在了上亿年，并在漫长的时间跨度上不断进化着。由细菌为代表的微生物，一方面在人类的生产生活中扮演了不可取代的作用，另一方面，部分致病菌所引起的疾病，则给人类带来极大的困扰。一般而言，我们更加熟悉我们自身免疫细菌侵扰的过程，然而，寄生着我们的细菌其实也受着外来寄生物的困扰，也拥有着一套我们难以想象的精巧抵御机制。研究细菌自带的这套抵御机制，对于推进前沿生物学的研究、抵御致病菌所导致的疾病都有很大的意义。现在，我们不妨将我们自己的眼光往下放，观察一下这种令我们又爱又恨的小生物是怎样抵御外来异物的侵袭的。

地球上的生物，千姿百态，变化万千，但是这些不同的生物都不是孤立的，而是经由各种各样不同的关系起来，连同它们所生活的环境，联系成一个有机的整体，我们把这个包含了环境和生物的体系叫做生态系统。生态系统中的各种生物，彼此作用，相互竞争又相互依存，在它们的演化过程中，也会相互影响，共同演变，我们把这样的演化叫做共同进化。

在免疫学的研究中，我们把可能对于生物本身有害的外来异物叫做抗原，而免疫便是生物对抗原刺激的反应，也是对抗原物质进行识别和排除的一种生物学过程。外来的异物，可能是无生命的硅尘，当然也有寄生物，而后者则是疾病的根源。

从演化的角度去考虑，我们说寄生物和被寄生的寄主之间的关系是寄生。寄生生物的神经系统和感觉器官大多退化，只留下和侵染和繁殖有关的结构。一方面来说，寄生物为了延续种群的生存、扩大自己在寄主中的影响范围，会增大自己的侵袭能力，同时保持适度的毒性；另一方面，寄生关系对于寄主显然是有害无利的，没有抵抗能力的寄主在漫长的生物进化过程中便会被淘汰，而留下那些具有一定抵抗机制的个体，这便是免疫的起源，而在不断演进的寄生物的威胁下，免疫系统也与时俱进，变得愈加精巧。

细菌和人类虽然结构差异巨大，但是从演化的观点来看，二者都同样面临着外来寄生物的威胁，对于人来说则是寄生虫、细菌等，对细菌自己来说则是更小的噬菌体、拟病毒等。噬菌体分为双链 DNA 噬菌体和单链 RNA 噬菌体，当噬菌体成功进入病毒复制晚期合成的一类胞壁质水解酶。具有底物特异性和高效性。细菌难以对裂解酶产生抗性，而在自然界中，几乎所有的细菌都有相应的噬菌体。^[1] 病毒是海洋中丰度最高的生物体，其中绝大多数为各种各样的噬菌体。它们是引起微生物死亡的最主要因素之一。^[2]

为了抵御外界多种多样病原寄生体的威胁，多细胞的真核生物演化出了复杂的免疫系统。几乎所有动植物都利用特定基因编码的受体来识别病原体。更加复杂的脊椎动物在先天自带受体基础上又增添了一组更为多样的受体，即所谓“适应性”免疫系统。这套系统的特异性更强，且有一定的获得性，在与自然界中多种多样的致病体的对抗中起到了很大作用。对七鳃鳗所含有的脊椎动物免疫系统的工作表明，在它们一种类似淋巴细胞的细胞上发现了新型可变受体，它们利用一种不寻常的基因重排过程来产生受体多样性。^[3]

当生物演化进行到哺乳动物时，这套免疫系统已经高度发展，展现出前所未有的复杂特征。现在以人类自身为例说明一下高等哺乳动物的免疫系统。

人的免疫系统含有两套非常不同的系统——非特异性免疫和特异性免疫。

人体对病原体侵害的共设置了三道防线。皮肤口腔、鼻腔、消化道与呼吸道中的黏膜及其分泌物等构成了第一道防线：皮肤能阻止大多数异物进入体内，皮肤腺体分泌的脂类物质和汗液中的酸性物质也能够抑制多种微生物的生长。另外，人类体表的汗液、泪液和唾液含有大量的溶菌酶，具有破坏细菌细胞壁的作用。第一道防线对病原体不具有选择性或特异性，因此称为非特异性免疫。^[4]

吞噬细胞、溶菌酶和炎症反应等构成了人体抵御病原体入侵的第二道防线，它们也属于非特异型免疫，特征是与生俱来、对多种病原体都有一定作用。

若寄生体突破了非特异性防御的第一和第二道防线，那么人体的特异性免疫便会发生作用，它的特征是后天获得、针对少数几种病原体。首先巨噬细胞启动免疫应答反应，对它所遇到的所有细胞表面都进行识别性检查。对于异己成分，则吞噬并消化之。寄生物被巨噬细胞吞噬后，病原体的一些抗原分子与巨噬细胞表面的 MHC 分子嵌合，MHC 分子嵌合了抗原的细胞又称为抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)。

MHC 是大多数哺乳动物和人类有核细胞的表面都具有一类糖蛋白，称为组织相容性复合体(major histocompatibility complex)。这些 MHC 蛋白又称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)，种类极多，可多达 170 多种。每个人的 MHC 由遗传物质决定，各不相同。人的 MHC 起着一种自我标记的作用，因此免疫系统能够将人体自身的细胞与外来入侵者或被感染的细胞区别开来。

APC 的主要作用是将外来抗原提交给助 T 细胞，并启动一系列的免疫应答反应。以细胞免疫为例：嵌合在巨噬细胞表面 MHC- II 型分子的抗原被助 T 细胞 CD4 受体识别并相互作用，结果分泌出一种被称为白细胞介素-1(interleukin-1)的淋巴细胞因子。白细胞介素-1 是一种信号分子，它又进一步助 T 细胞分泌白细胞介素-2。白细胞介素-2 可以通过直接刺激淋巴细胞通过分裂分化出更多的细胞毒性 T 细胞，这些胞毒 T 细胞可以分泌出一种被称为穿孔素(X-perforin)的蛋白质，使靶细胞解体死亡，细胞内的病原体失去藏身之所随之也被消灭。在细胞免疫中，T 细胞正是通过细胞表面 MHC 蛋白的这种自我与非我的识别，对入侵者进行防御和攻击，而不会伤害自身的细胞。在细胞免疫过程中，助 T 细胞活化时也能产生记忆细胞，这种记忆细胞，它们使得下一次免疫应答(次级免疫应答)发生的速度更快，效率更高，这也是细胞免疫特异性的体现。

在细胞免疫进行的同时，由 B 细胞主导的体液免疫也同步进行着。在体液免疫中，抗体是攻击病原体的武器，它是免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的一种。不同免疫球蛋白的组成有差异，但它们都有共同的四条肽链所组成的基本结构，其中两条相同的短链称为轻链，另两条相同的长链称为重链，形成一个“Y”形的四链分子。Y 形分子的末端有一段特异性很强的序列，正是这段序列使得抗体能够特异识别并结合多种多样的外来物质，此后病原体被抗体凝聚，失去感染性并被消灭。同样的，体液免疫也能形成记忆 B 细胞，具有获得性、特异性。^[4]

现在，让我们将目光投向细菌。借助于高倍显微镜或电子显微镜，我们可以看到，细菌的表面有一层厚实的荚膜，这层荚膜便能起到类似于人体中皮肤和黏膜的作用，构成了非特异性免疫中的第一道防线。

荚膜是大多数细菌所具有的表层结构，也被称作粘质物或细胞外聚合体。在生活状态下，细菌不断分泌粘液排出菌体外，包绕于菌体表面而形成荚膜。^[5] 和人体的皮肤类似，细菌的荚膜有着复杂的结构和组分，多数细菌的荚膜由多糖构成，而某些特定细菌另含多肽或其他物质，就算再同一种细菌内部，因其表面荚膜多糖的抗原性不同，也能分为不同的血清型，

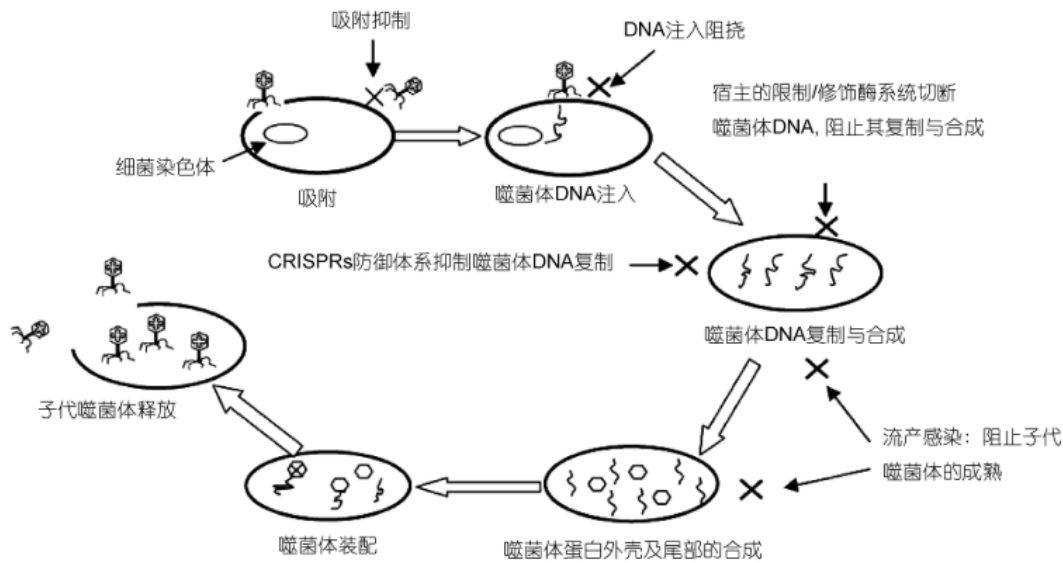
不同血清型细菌荚膜的化学组成和分子结构均不相同。^[6]

荚膜的保护作用最让人熟知的例子便是 1928 年英国细菌学家格里菲斯 (Griffith) 所做的肺炎双球菌的转化实验。实验中, 光滑型 (S 型) 的菌株产生荚膜, 在人体内它导致肺炎; 粗糙型 (R 型) 的菌株不产生荚膜, 无毒。二者的区别便是因为在 S 型菌株的细胞外有多糖荚膜起保护作用。^{[7][2]}在人体中, 细菌的荚膜可以帮助抵御巨噬细胞溶菌酶的分解。Rozenberg 的实验显示, 经有效的处理后, 小鼠细胞实验中无荚膜的大肠杆菌迅速被多形核白细胞摄入, 5 分钟内 99% 被杀灭, 15 分钟后电镜显示: 被吞入的无荚膜菌体结构发生改变。而有荚膜者被吞入 1h 后, 细菌仍无结构变化, 仍有厚的荚膜包绕。^[8]

可以想见, 在复杂多变的外部环境中, 荚膜对细菌本身而言就相当于一层防护罩。在防护外部有害物质和寄生物时起的作用不容小视。除此之外, 细菌的细胞膜在控制细胞物质进出及阻挡异物的方面也有重要作用。

然而, 细菌有着一层非特异性的荚膜及细胞膜还不够。对于细菌的宿敌噬菌体而言, 其内含的溶解酶可以轻易穿透细菌的荚膜和细胞膜; 有的时候, 细菌需要从外界吸收一些核酸以完成基因的横向转移, 这时一些致病的外源 DNA 或 RNA (拟病毒或类病毒) 也可能会乘虚而入。

为了抵抗噬菌体感染, 宿主细菌进化出一系列有效的可遗传的抗噬菌体感染机制。目前共研究发现五大抗感染机制——吸附抑制、噬菌体 DNA 注入阻挠、限制/修饰系统、流产感染、规律成簇的间隔短回文重复防御。^[2]



噬菌体感染细菌的全过程以及宿主在不同阶段的抗感染方式^[2]

吸附抑制和噬菌体 DNA 注入阻挠属于阻碍噬菌体感染的第一道防线, 针对噬菌体感染过程中需要特异性识别细菌表面受体这一特点。某些细菌可以通过调控相应的受体基因表达, 以改变受体空间结构、或对受体进行修饰 (主要是磷壁酸、脂多糖和糖蛋白复合物)^[9], 使噬菌体无法找到吸附位点, 从而阻止噬菌体的感染。噬菌体 DNA 注入阻挠则是指噬菌体吸附到细菌表面之后, 宿主细菌通过改变其细胞表面的通透性, 使得噬菌体无法将其 DNA 注入到宿主体内, 从而无法实现侵染过程。^[9-11]

当噬菌体 DNA 进入宿主胞内或细菌发现有外源的致病核酸后, 细菌可启动限制修饰系统。该系统的运行离不开两种主要的酶系: 甲基转移酶、限制性核酸内切酶。它们配合发

挥作用：甲基转移酶可以修饰自己本来就有的自源核酸，未被修饰的以及外源侵入的 DNA 则被限制酶酶切裂解。^[12]

流产性感染相当于人类的细胞免疫。流产性感染系统 (abortive infection, Abi) 会使得被感染的细胞死亡, 这样在成熟的病毒颗粒被释放出菌体前。Abi 系统具有高度复杂多样性, 但可以总结出的共性是流产性感染系统蛋白会在噬菌体侵入后被活化, 引起细胞水平的抑制并且干扰一些必要的代谢过程。某些 Abi 系统还和细菌体内的毒素-抗毒素系统(toxin-antitoxin system, TA)有关。TA 系统包含两类蛋白——毒素和抗毒素蛋白, 抗毒素蛋白不稳定。只有当编码抗毒素的基因能存在并表达时细胞生存才能得以保持。^[13] 噬菌体入侵后, 这些 Abi 系统便会启动 TA 系统导致宿主细胞自杀, 感染流产。从种群的角度考虑, 这种“自我牺牲”式的抗噬菌体方式能有效保护其他同类免遭或少遭该种噬菌体的感染, 从演化的角度上也解释了自杀性基因存在的合理性。

CRISPRs 机制是由近年来的研究所揭示的, 它是一种特异性的免疫机制。CRISPRs 在细菌与古细菌中广泛分布, 其结构主要包括不连续的重复序列和间隔其中的非重复间区序列两部分, 重复序列高度保守, 非重复间区序列则具有极高的多态性。CRISPRs 免疫系统抗性的特异性取决于插入到 CRISPRs 位点中的外源基因组序列, 当间隔序列与某种噬菌体的 DNA 序列较为相似时, 该细菌便可表现出对该种噬菌体的抗性。当噬菌体和类病毒等寄生物侵染细菌时, 细菌会俘获它们的 DNA, 这些被俘获的 DNA 就存储在 CRISPR 这段序列的间隔区中, 当这些外源 DNA 再次入侵时, CRISPR 就能识别它们并切断, 沉默这些基因的表达。^[14,15]

综上所述, 我们可以看到, 细菌的免疫机制和人类的免疫机制在很多方面展现出一定的相似性, 比方说机体的边界(皮肤、膜)对于非特异性地防御外来致病源有着不可替代的作用; 在细菌和人体内都有着相应的标识自体物质的分子(MHC、甲基化自体核酸), 并对于外源异物都有这自己的一套清除机制; 在个体的生命历程中, 免疫系统对于曾经发生的感染具有一定的记忆能力(记忆细胞、CRISPR); 而且当病原体的感染已经超出机体的控制时, 可以通过相关机制遏制该病原体在种群内部的传播(如个体的死亡、组成个体细胞的凋亡、细菌细胞的流产性感染系统); 二者对于外界的病原体既有与生俱来的非特异性抵抗机制, 也有后天获得的、具有特异性的特异性免疫机制。

但是我们也要看到, 作为真核多细胞的高等生物的人类和简单的、只发生在一个细胞中的细菌的免疫有着重大的区别。比方说人类的免疫反应需要多种细胞的相互配合(吞噬细胞、APC 细胞、T 细胞、B 细胞), 牵涉到机体的稳态调节, 当机体的内环境不稳定时, 人体的免疫系统也会受到影响。在二者的各种免疫系统中, 都涉及到分子的特异性结合和机体不同部分经由信号分子的联络, 相对于细菌仅在一个细胞中传递信息而言, 人类的信息传递不仅发生在一个细胞中, 还和细胞间的联络相关, 既有细胞内的信息分子, 也有细胞间的信息分子, 于是生物膜的信息传递作用在真核生物的免疫反应中扮演了非常重要的作用。

- [1] 朱丹 祝, 付玉荣,伊正君. 噬菌体裂解酶作用机制及用于细菌感染治疗的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38: 241-245.
- [2] 张永雨, 黄春晓, 杨军, et al. 海洋微生物与噬菌体间的相互关系[J]. 科学通报(14): 5-13.
- [3] Binz H K, Amstutz, P. & Plückthun, A. The oldest antibodies newly discovered[J]. Nat. Biotechnol, 2005, 23: 1257–1268.
- [4] 吴庆余. 基础生命科学 第二版[M]. 高等教育出版社. 2006.
- [5] 赵守亮. 细菌荚膜的生物学活性[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 1993(4).
- [6] 钟启平. 细菌的荚膜[J]. 生物学通报, 1992(12): 15-16.
- [7] Ryan KJ R C E. Sherris Medical Microbiology[M]. 4th ed. 2004.
- [8] Rozenberg. Infect, 1985, 50: 852.
- [9] Weinbauer.M.G. Ecology of prokaryotic viruses[J]. FEMS Microbiol Rev, 2004, 28: 127–181.
- [10] Allison G E K T R. Phage resistance mechanisms in lactic acid bacteria[J]. Inter Dairy, 1998, 8: 207-226.
- [11] Hill.C. Bacteriophage and bacteriophage resistance in lactic acid bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 1993, 12: 87–108.
- [12] 张庆, 商延, 朱见深, et al. 噬菌体与宿主细菌的攻防机制[J]. 山东农业科学, 2018(7).
- [13] Gerdes.K. Toxin-antitoxin modules may regulate synthesis of macromolecules during nutritional stress[J]. Journal of Bacteriology, 2000, 182: 561 – 572.
- [14] Deveau H B R, Garneau J E, Et Al. Phage response to CRISPR-encoded resistance in *Streptococcus thermophilus*[J]. Bacteriol, 2008, 190: 1390–1400.
- [15] Barrangou R F C, Deveau H, Et Al. . CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes.[J]. Science, 2007, 315: 1709–1712.