

Lecture 3: 生命為什麼如此複雜

Honor Biology學生 陳俊鴻

1. 本週課程中學到了什麼？

- (1) 原始細胞Luca的後代在面臨沒有岩石提供支撐細胞構造的情況下，演化出了一個策略來解決這個改變—自我製造的細胞壁用以抵抗細胞內外濃度梯度所造成的滲透壓。然而，以目前的現況看來，透過這個策略得以生存至今的生物顯然並非用完全相同的方法，也就是說演化上出現了複數個方法來達到相同策略的目的，目前已知的正是有bacteria及archaea兩種截然不同的細胞壁與細胞膜形式。
- (2) 在演化出複數個產生細胞壁的方法的生命形式後，下一個難題便是當所有生命已繁殖到超越環境負載力，個體間，甚至是物種間的競爭便開始出現，比方說抗生素的製造便是一例。抗生素阻斷的目標有千百種，有的會阻斷轉錄或轉譯的過程，有的會擾亂競爭對手體內的代謝系統，其中有一種會干預細胞壁的形成—這便是之後演化出eukaryote的契機。對於失去細胞壁的挑戰，大多數的prokaryote會因為無法抵抗滲透壓而萎縮或死亡，但有一種策略恰可對應這樣的挑戰—自我形成的細胞骨架以承受來自外界的壓力，而這時eukaryote的共祖便出現了。（這樣的演化過程也讓我終於明白一個問題，以前在高中生物中學到cytoskeletons是eukaryotes所特有，現在終於明白其中的原因。同時，我也才終於發現，如果沒有達爾文的演化論，生物學真的會變成單純的集郵般的學問。）
- (3) Eukaryotes的共祖其實是來自archaea，這樣的結論不僅是從ribosome的RNA序列，也是從一些DNA sequencing（比方說ribosome的蛋白質、ubiquitin system的蛋白質，甚至是一些cytoskeleton的蛋白質）的比對後所推論。而在當今所有的eukaryotes中發現他們都至少有mitochondria, hydrogenosome, mitosome...等其中一樣，並且也同時發現細胞所製造出的蛋白質上針對mitochondria的SRP可以被hydrogenosome, mitosome...等所辨識，因此可以推論hydrogenosome, mitosome...等其實是mitochondria在進行內共生時遺留下來的痕跡，並且eukaryote的共祖在出現的同時也與mitochondria進行了內共生。在內共生後，eukaryote的共祖首先要面對的便是來自mitochondria的transposable elements，從現今的結果看來，顯然

是透過將膜凹陷隔離自身的初始mRNA以進行切除避免了將transposable elements轉譯成蛋白質的危機，而這也為將來形成的內膜系統奠定了一個演化的方向。

- (4) Eukaryote演化出多細胞生物的關鍵是apoptosis相關基因的產生，其原因在於apoptosis相關基因的存在會使每個細胞都無法在脫離群體的生活，而這樣的演化不同於其他情況是個irreversible的過程。至於沒有apoptosis相關基因的黏菌，因為某些個體內有促進其在聚集時成為孢子的基因，因此整個黏菌的族群基因庫中，這種基因的頻率會不段地oscillate，原因在於當族群內擁有這個基因的個體太多時，便沒有足夠的個體作為柄支持孢子，導致一個族群的覆亡。

2. 在上課內容與指定閱讀中碰到或延伸出來的問題？

黏菌在聚集成為子實體時，是什麼樣的因素能讓如此大範圍的黏菌細胞聚於一點？

3. 自我探索答案的過程與結果

思考流程：

當想到這個問題時，我不由得提問是什麼樣的條件致使這麼大量的單細胞生命體彷彿有意識地認知到自己必須與同伴聚集並成為一個子實體？黏菌的子實體是作為釋放孢子的構造，是生物在環境惡劣時，不得不以孢子繁殖並使後代逃離原先不利的環境的選擇。因此我的第一個猜測是，在一個惡劣環境下生長的黏菌可能會釋放某種訊號通知周遭的同伴。然而訊號的傳遞有分電性及化性，電性傳遞並不太可能是因為黏菌群在聚集之前，每個黏菌都是單獨的個體，因此細胞間並沒有緊密的連結，顯然地，黏菌細胞間應該是以釋放化學物質彼此通知。

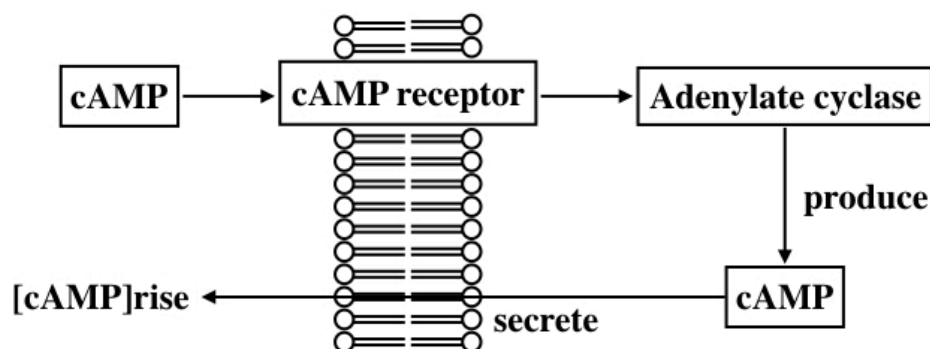
在推論出黏菌應該是以化學物質作為傳訊的媒介後，下一個要探討的問題是，黏菌個體是根據什麼移動的，為什麼黏菌群體的移動如此有方向性？在此我必須先打個岔，不知老師是否還記得我上週的自問自答「濃度梯度的形成是生命維持的必要條件嗎？」，在那之後我其實還有讀到大量的原生生物具有偵測食物分子或危險因子的膜蛋白，在偵測到某一方向的濃度較高時，自身的運動構造（鞭毛、纖毛、細胞骨架等）就會使身體往沿著濃度梯度移動，這令我聯想到了每個黏菌分子很可能具有類似的機制，只是受體不是偵

測食物而是偵測該化學物質。然而，假設在一大片均勻的黏菌群中，假設每隻黏菌的分泌量一樣，如此一來除了黏菌群的邊界附近外，就應該不會存在任何濃度梯度，並且邊界附近的黏菌並不會一直向中心移動，而是移動至一定的個體密度使化學物質的濃度恰與中央相等時，停止他們的移動。至於位於中央的黏菌群則會因為邊界的濃度升高而向邊界移動，最終的情況應該會成為一個環狀的黏菌群，而與現實不符（我原先非常想憑空想出一套數學模型來描述這個現象，但後來發現狀況極度複雜非我能力所及，所以只好以文字描述），顯然，黏菌群中並非每一個黏菌的分泌量都一樣，而是有多寡之分。至於有什麼樣的因素會造成黏菌的分泌量不一，我想有太多的可能性了，也許是環境因子的強弱，又或許是基因多樣性所致，因此我便不在這一點做過多的揣測。

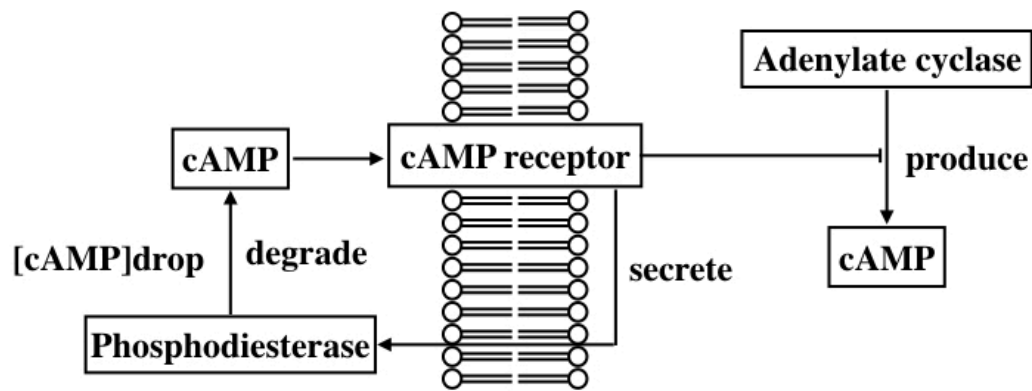
驗證：

黏菌在食物充足時是各自獨立生長，然而在食物缺乏時便會進入聚集的過程，黏菌個體會開始釋放化學訊息以吸引多達十萬隻黏菌成為一個小丘，與我的其中一個推論是一致的。小丘接著會移動至一個環境適合的地方分化為子實體，其中約有80%的個體會成為孢子而剩下的20%則成為柄。

在聚集過程中，黏菌細胞會趨向cAMP濃度較高的區域，而cAMP則是處於飢餓狀態的黏菌細胞所分泌。這些釋放於環境中的cAMP確實會與膜上的受體結合，並且觸發以下兩種反應，首先它會活化細胞內的腺苷酸環化酶，製造cAMP並將其釋放使化學訊號繼續傳遞下去。當達到一定濃度時，則會抑制腺苷酸環化酶來終止這個正回饋，並且還會分泌磷酸二脂酶分解環境中的cAMP，而當cAMP濃度又下降至一定值時，又會開啟第一種反應，這種調控機制如圖一及圖二。



圖一 當cAMP濃度未超過一定值時，cAMP receptor誘發細胞分泌更多cAMP



圖二 當cAMP濃度過高，cAMP receptor抑制細胞分泌更多cAMP並降解cAMP。黏菌細胞會一直趨向cAMP濃度高的地方，只要仍有濃度上升，細胞便會一直移動，直到濃度開始下降，因此黏菌細胞其實並沒有辦法精準地偵測哪一個方位的濃度較高，而是透過不斷移動的試誤行為來修正自身的爬行方向。除此之外，發訓中心的黏菌並非是一直持續不斷地分泌cAMP，而是會週期性地一陣一陣地發出化學訊息，此稱作cAMP waves，因此其他黏菌細胞只會在每一次的cAMP wave移動[1]。

在我實際查證後，驚訝地發現雖然有些基本的推論是正確的，但有不少細節與我原先的想法差距甚遠，令我對於演化的不可測有了新的體認，在數學、物理及化學，只要有合理的假設、具邏輯的推理，基本上沒有什麼是預測不出來的，但在這裡不論我做了多麼合理的推理，演化終究有出奇不意的機制來達到同樣的目的，原因正是在於生物的遺傳機制存在著變異的可能性，讓原先穩定的系統有了往各方向嘗試的可能，當得到一個最佳化的結果，原先的系統便可能因此淘汰或方向性演化，這樣的過程是我窮極一生都無法憑空模擬想像出來的，這樣的體認又令我對生物演化與機制更加敬佩。

4. 對take home quiz的回應

(1) 細菌為什麼不能像真核細胞一樣變大？

細胞變大同時必須面臨兩個問題，首先是細胞內的蛋白質濃度將會被稀釋，反應物的濃度降低進而使碰撞機率降低，這將會不利於細胞內代謝反應的進行，再者體積的變化與表面積的變化並非等比例，因為體積正比於邊長的三次方，而表面積則正比於邊長的二次方。

(2) 你知道什麼是mobile element嗎？

Mobile genetic elements(*abbr.* MEG)是一種遺傳物質，可以在基因組內移動，也可以從一個物種轉移到另一個物種。MGE在所有生物中都有被發現，比方說在人類中，大約50%的基因組被認為是MGE。MGE在進化中起著獨特的作用，基因複製事件也可以通過MGE的機制發生。MGEs還可在蛋白質編碼區引起突變，從而改變蛋白質功能。此外，它們還可以重排宿主基因組中的基因。

(3) Plasmid 是什麼？有什麼可能的功能？

Plasmid是細胞內的小片段環狀DNA，不但與染色體DNA完全分離，也可以獨立複製。他們通常在bacteria中發現，但偶爾也會在archaea及eukaryotic organism中表現。在bacteria中，由於他們所攜帶的基因有時會嵌入染色體DNA，而且他們又能獨立自行大量地複製，因此在遺傳工程上常作為基因載體。

(4) 人體中含有多少「原核細胞」？

估計有 $3.9 \cdot 10^{13}$ 個bacteria[2]。

(5) 簡單敘述mitosome是怎麼發現的？

Mitosome是在研究痢疾阿米巴時發現的，之後也有在許多單細胞真核生物中發現。它的結構與粒線體相異，卻存在粒線體相關的蛋白質，而科學家利用antibody追蹤這些蛋白質，便找到了mitosome。

(6) 為什麼多細胞生物都是真核生物？

因為多細胞生物的形成基礎在於擁有apoptosis的機制，然而apoptosis所牽涉到的不僅僅是細胞內的酶，還有胞器的分工在不同階段分泌用以計畫性自殺的物質，而這些過程中內膜系統扮演著很重要的角色，因此沒有內膜是無法達成apoptosis，而沒有apoptosis的機制及內膜系統是無法演化往多細胞生命的方向，因此不具有內膜系統的生物是無法達到多細胞生物分工、互相依賴的可能。

(7) 粒線體內為什麼還會保留自己的基因呢？

因為對於粒線體而言，最重要的並非是不斷地生產ATP，而是讓自身得以在細胞內的環境下存活並繁衍，因此倘若最基本的代謝系統的基因與繁衍相關的基因一旦失去，該粒線體將不復存在於該細胞的子代當中，而這些子代也將會因為缺乏ATP而死亡，因此演化的過程中，能存活且生生不息

的細胞中，其粒線體必定仍保有自身的基因序列。除此之外，從內質網運送至粒線體的蛋白質很可能受制於如何穿越粒線體的雙層膜，不過目前對於已知能穿過雙層膜的蛋白質運送機制尚不清楚，因此不做這方面過多的討論。

(8) 解釋phagocytosis、lysosome及autophagy的功能。

Phagocytosis: 於單細胞個體中，用以胞吞食物、獲取營養。於多細胞個體免疫系統中，用以胞吞病原體、細胞碎片等。

Lysosome: 降解來自胞吞作用囊泡內的物質與進行自噬消化。此外，lysosome也會參與細胞的分泌、修復細胞膜、能量代謝等。

Autophagy: 做為細胞內代謝重要的一環，它負責降解並回收細胞內部必要或功能障礙的物質。

(9) 為什麼lysosome內的pH要維持在4左右？

因為其內部的酶在酸鹼值四左右時能有效地分解生命所需的有機物質。

(10)解釋Ratcheting在生物演化過程中的解釋。

Ratcheting所代表的是，當一個性狀改變且趨於穩定存活在環境時，整個族群、或是分枝出的族群將會往這個方向演化，這個趨勢是不可逆且完全地受制於當時的性狀改變。

5. 參考資料

[1] <http://www.burningcutlery.com/derek/slime/>

[2] Ron Sender, Shai Fuchs, Ron Milo, “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body”, PLOS Biology, August 19, 2016