

Скритият език на най-малките: тайните на бактериалните съобщества

Доц. Данаил Таков, Д-р Петър Остоич**
(*ИБЕИ, Българска Академия на Науките)

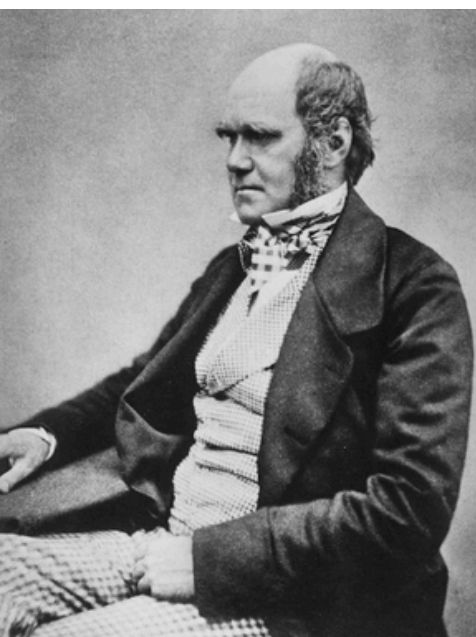


Вместо въведение: почивният ден на Дарвин

През 1859 г. Чарлз Дарвин публикува първото издание на своя труд „За произхода на видовете чрез естествения подбор или запазването на предпочитаните раси в борбата за живот“. Книгата е плод на дългогодишен труд. Дарвин казва, че по същия начин, по който ние селектираме различни породи домашни животни, „невидимата ръка“ на природата е създала всички животни и растения, оставяйки живи само индивидите, които са най-добре пригодени за живот в дадена среда. Светът на Дарвин е жестоко състезание, в което живите организми се борят за оцеляване в среда с ограничени ресурси. „Естественият подбор“ допуска само най-успешните състезатели да продължат напред в играта, наречена „Еволюция“ – само те оживяват достатъчно дълго, за да оставят потомство.

Живият свят според Дарвин е гладиаторска арена, в която оцеляват само най-успешните комбинации от гени. Борбата за ограничени ресурси е „невидимата ръка“ на природата, която дава бъдеще на най-силния.

Съвременната наука признава теорията на Дарвин за вярна като принцип и в общия случай. Разбира се, биолозите най-добре от всички учени разбират, че всяко правило има изключения и всеки закон има уточняващи клаузи. Всяко твърдение е вярно до доказване на противното. И по същия начин, по който в Библията пише, че Бог е създал света за шест дни, а на седмия си е дал почивка, жестокото Дарвиново състезание между различните организми понякога бива прекъснато. Някои организми си подават ръка сякаш за помирение и заживяват заедно. Науката нарича това явление *симбиоза* (термин, въведен от Антон де Бари (Anton de Bary) през 1879 г. Дълго разбирана само като

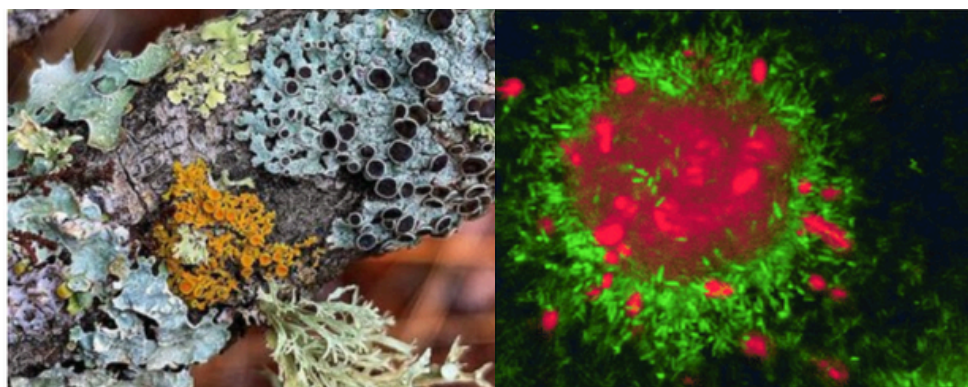


взаимно полезно взаимодействие, симбиозата може да приема най-различни форми. Тя може да бъде полезна и за двата вида организми – „мутуализъм“. Може да бъде полезна само за единия вид и безвредна за другия (коменсализъм), а може и да приема други форми, в някои от които единият организъм понася вреда (напр. паразитизъм). Разнообразието на живия свят е голямо, но ще изброим няколко примера за мутуализъм:

1. Опрашващите насекоми и цветята, от които те се хранят, са еволюирали така, че да зависят едни от други;
2. Бобовите растения (люцерна, грах, боб, соя и др.) най-често имат в корените си възли, съдържащи колонии от бактерии, които улавят атмосферния азот.
3. Преживните животни имат в търбусите си бактерии (най-често от родове *Prevotella*,

Butyrivibrio и *Ruminococcus*) които помагат на животните като разграждат целулозата и осигуряват източник на белтъчини и мастни киселини. В замяна на това бактериите получават топло и безопасно място да се развиват.

4. Лишеите са колония, състояща се от два вида организми (фотосинтезиращи микроводорасли или цианобактерии и носеща матрица от гъбни нишки (наречени в биологията „хифи“).
5. „Островите на живот“ в дълбокия океан често са се развили около подводни извори на сероводород и метан; тези екосистеми се базират на бактерии-симбионти, разграждащи метан („метанотрофи“, напр. *Methylocystaceae*) и такива, окисляващи сярата като енергиен източник: такива са родовете *Thiomicrospira*, *Thiothrix* и *Beggiatoa*.



Антон де Бари (вляво), автор на термина „симбиоза“ и два примера за симбиоза в света на микроорганизмите: лишеите (в центъра) са съвместна колония на фотосинтезиращ микроорганизъм и гъба; бактериалните биофилми (вдясно, снимка от флуоресцентен микроскоп) често съдържат повече от един организъм, като двата вида сякаш си комуникират.

Впрочем, лишеите са първите организми, дали на учените концепцията „симбиоза“ още през 1877 г. (под формата на по-старата дума „симбиотизъм“). А „хемоаутоτροφните“ (способни да получават енергия от разграждането на химични съединения) организми, скупчени около изворите на метан и сероводород, се считат за първите живи организми на Земята изобщо.

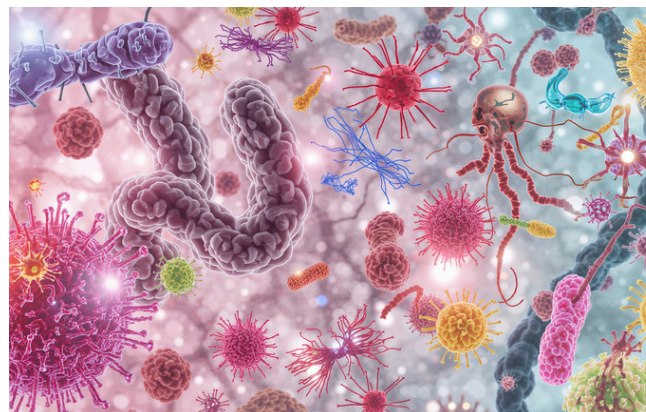
Виждаме, че понякога изключенията от „Дарвиновото състезание“ са твърде важни, за да бъдат игнорирани. Цели екосистеми се базират на взаимната зависимост между растенията и опрашващите насекоми. Първите форми на живот сякаш са се научили да живеят в синхрон, а лишеите – едни от най-устойчивите сухоземни организми, виреещи на всички континенти и в най-суровите условия, са всъщност неразделима съвместна колония на два или повече отделни биологични вида.

Бактериите и техните правила на взаимодействие

Бактериите и техните побратими, археите (Archaea) са може би най-старите и най-прости форми на живот, познати на науката. Едва ли може да се измисли по-проста биологична машина – една клетъчна мембрана, понякога придружавана от клетъчна стена. И обградено от мембраната – малкото същество, което се самоорганизира, отделено от външната среда, която се подчинява единствено на физичния

принцип на „нарастващата ентропия“. Бактерията притежава рибозоми, произвеждащи белтъци (протеини), сигнални молекули, реагиращи на околната среда, белтъчни машини, които могат да създадат или разрушат почти всяка биологична молекула, и плуваща свободно една-единствена бактериална хромозома, която съхранява наследствеността на това сякаш максимално опростено същество.

Бактериите и археите са „прокариоти“, те нямат истинско клетъчно ядро. Организмите с ядро са еволюирали много по-късно, а вирусите са често опасна останка от бактериален организъм, която обаче не може да се размножава самостоятелно и има нужда от клетка-гостоприемник. По отношение на размерите, бактериите са сякаш най-малките съществуващи пълноценни искрици живот; техният размер е обикновено от 0.5 до 5 микрометра (μm , хилядни от милиметъра). За сравнение, клетките на бозайниците са с размер 10 до 100 микрометра, като яйцеклетките достигат 120 и повече μm и се виждат с просто око.





В края на 19-ти век Роберт Кох (вляво) разработва метода за култивиране на бактерии върху агар, вид гел от водорасли, в панички на Петри. През 1876 г. той успява да изолира колонии от антраксовия бацил върху агар (в центъра). Днес знаем, че в природата coloniите са сложни съобщества, включващи често повече от един вид бактерии. Вдясно: микроскопско изображение на биофилм, включващ *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Отначало, в опитите си да култивират патогенните бактерии в края на 19-ти век, учените установяват, че една-единствена бактерия е достатъчна, за да създаде колония – съвкупност от множество индивиди от един и същи вид; това води първите микробиолози към грешната идея, че бактериите са „вълци-единаци“. Истината е, че тези малки организми общуват помежду си: най-често наблюдаваният „език за комуникация“ е обмен на химични сигнали известен като „кворумно

усещане“ („quorum sensing“). Бактериите обменят информация чрез сигнални молекули, наричани още „автоиндуктори“. Това са най-често малки полипептиди (последователни вериги от аминокиселини) ацил-хомосеринови лактони (AHL) и диалкилрезорсиноли (DAR). Наблюдавано е, че бактериите сигнализират помежду си за достигане на пределна плътност на колонията, присъствие на врагове, недостиг на хранителни вещества и наличие на стресови фактори, които принуждават някои микроби към оформяне на спори – капсулиране на клетките със защитна цел, което пази например, от замръзване или изсъхване. Други сигнални молекули карат бактериите да се движат в дадена посока; това движение се нарича „хемотаксис“. Учените до момента са идентифицирали над 20 бактериални химически сигнала, като се счита, че това е само „върхът на айсберга“. Възможно е някои видове бактерии да се развиват само в присъствието на други, които са техни „симбионти“

(спътници), което обяснява защо под 2% от видовете бактерии в околната среда могат да бъдат култивирани в лабораторни условия.

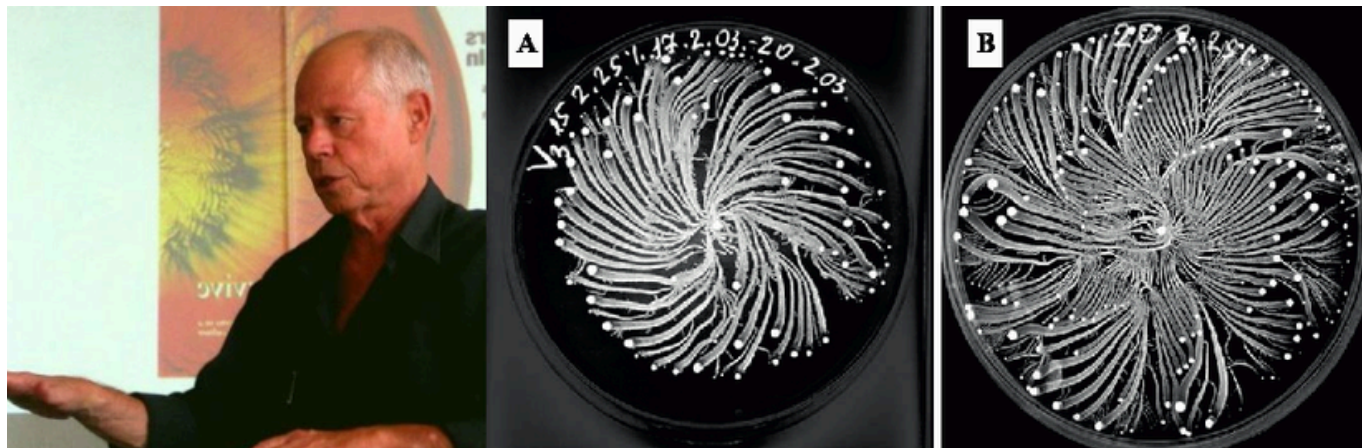
Динамика на колонии, биофилмите и бактериалните съобщества

През 90-те години на 20-ти век учените започват да преосмислят опростенческото схващане, че бактериалните колонии са просто съвкупности от еднакви бактерии. Заблудата е произлизала от първите открития в микробиологията, които са били насочени към медицината; наистина, Луи Пастър и Роберт Кох успяват да изолират чисти колонии от един бактериален щам с цел да произведат ваксини или лекарства срещу тези бацили. Но в природата бактериалните колонии са нещо съвсем различно; наречени „биофилми“, те често включват повече от един вид организми. Повече от всичко друго, биофилмите напомнят на лишеите – те са изградени не само от бактерии, но са организирани в извънклетъчна матрица, изградена от сложни въглехидратни нишки. Това донякъде предпазва малките организми от агресивната околна среда и стресови фактори като изсушаване, ултравиолетова светлина, озон и най-различни агресивни химикали.

В един естествено формиран биофилм бактериите реагират на

външни стресови фактори. Така например, при изчерпване на хранителните ресурси, засушаване или измръзване, някои от природните биофилми образуват спори, които лесно се разпространяват до нови места и действат като „семе“, от което се заражда нов биофилм. Бактериите се пазят и едни от други, като отделят антибиотици. Такъв е случаят със стрептомицина, молекула, изолирана от почвената бактерия *Streptomyces griseus*. Той е първият антибиотик, който успешно премахва (най-често в комбинация с други лекарства) туберкулозата. Впрочем, почвените микроорганизми са нелош източник на антибиотични молекули; някои от най-новите антибиотици, например „бацилен“ (bacillaene) са изолирани именно оттам. Бактериите имат и средства за защита от антибиотици: това са продуктите на така наречените „гени за антибиотична резистентност“.





Физикът Ешел Бен-Яков (1952-2015) е един от първите учени, които обясняват теоретично сигналния език на бактериите; Вдясно: черно-бели снимки на колонии от бактерията *Raenibacillus vortex*, растящи в панички на Петри по организиран начин, който позволява максимално усвояване на хранителната среда.

Ключов наблюдаван феномен е, че при химичен или топлинен стрес бактериите започват обмен на генетичен материал. Това се нарича „хоризонтален генен трансфер“. Парчета от бактериална хромозомна ДНК, наречени „плазмиди“ биват разменяни, често между коренно различни видове бактерии. Така се разпространява и бактериалната резистентност към антибиотици. Неотдавнашно немско проучване установява, че при анализирани общо над 600 карбапенем-резистентни Грам-отрицателни бактериални щамове от цяла Германия, един и същ плазмид, известен като IncN, е открит при единадесет различни вида патогенни бактерии от родовете *Klebsiella*, *Escherichia*, *Citrobacter*,

Enterobacter, *Raoultella* и *Serratia*. Плазмидът IncN очевидно произлиза от една-единствена бактерия, но е направил единадесет различни биологични вида резистентни към широкоспектърни антибиотици.

Войната на микробите: бактериите срещу околния свят

Оказва се, че миниатюрните бактерии са много по-сложни, отколкото се предполагаше само преди двайсет години. Комплексни, понякога йерархично организирани, са техните колонии и междувидови съобщества. Те живеят съвместно, понякога зависят едни от други, понякога воюват помежду си с антибиотици, и понякога си разменят средства за защита под формата на гени за антибиотична резистентност. Но най-вече говорят помежду си.

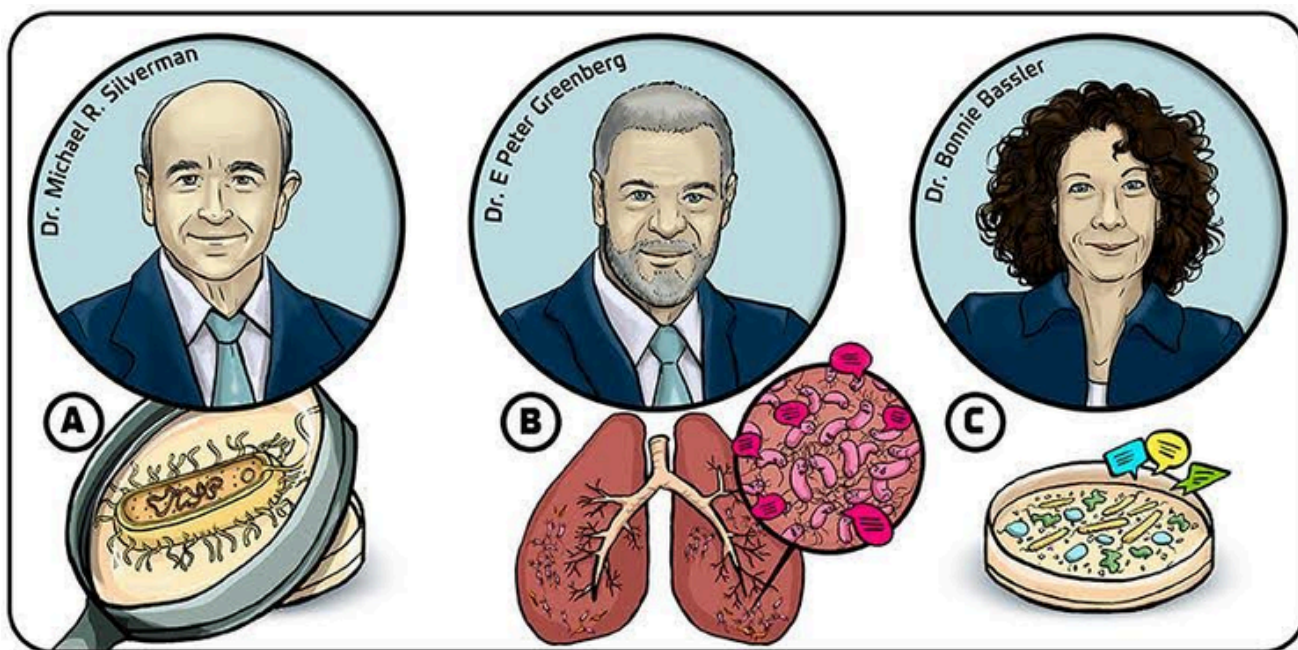
Цялата тази организация и комуникация е обусловена от една по-голяма борба: борбата на малката искрица живот срещу околния свят, управляван от

физичния принцип на хаоса (ентропията). Тази борба понякога отключва и рисковия потенциал на бактериите за хората и животните. Някои видове бактерии като *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus* могат да бъдат напълно безопасни за хората, но могат да се превърнат и в смъртоносни патогени под въздействието на генетични програми, управлявани от „кворумното усещане“ и придаващи инвазивност и вирулентност на иначе безвредните микроби от околната среда. Впрочем, това не е изолиран феномен: светещите морски бактерии от вида *Vibrio harveyi* са навсякъде в тропическия океан, но понякога, отново под въздействието на кворумни химични сигнали, се превръщат в смъртоносни патогени по коралите, стридите и някои видове риби. Явно е, че „комуникационният код“ на

бактериите е научна тема от първостепенно значение за разбирането на взаимовръзките между прокариотите и по-сложните организми.

Заключение: езикът, който трябва да научим

През 2021 г. наградата „Паул Ерлих и Лудвиг Дармщетер“, едно от най-висшите отличия в медицинските науки, е връчена на Бони Баслър и Майкъл Силвърман за тяхната научна работа, осветляваща „кворумното усещане“ при бактериите. По-късно двамата заедно с Еверет Питър Грийнберг получават международната награда „Герднер“ на Канада. Тримата работят върху светещите бактерии *Vibrio fischeri* и *Vibrio harveyi*, както и върху опортюнистичния белодробен патоген *Pseudomonas aeruginosa*.



Майкъл Силвърман, Еверет Питър Грийнберг и Бони Баслър, представени с бактериите, чиито химичен сигнален език те проучват.

В една съвместна статия за деца, те казват:

Бактериалното „кворумно усещане“ е най-древният език на земята. (...)

Бактериите имат до 5000 гена, от които до 600 са регулирани от сигналната система на „кворумното усещане“. И тъй като тези 600 гена често контролират други, излиза, че над ¼ от общия брой гени на бактериите са управлявани от химически сигнали. Някои от сигналите са специфични за определен вид микроорганизми, други са универсални.

Разкодирането на този език е ключът към бъдещото ни съжителство с бактериите.

Тримата са прави: езикът на бактериите е ключов не само за да се справим с нарастващия проблем на бактериалната резистентност към антибиотици. Този език на практика може да направи антибиотиците излишни, или дори да ни позволи да управляваме някои биогеохимични процеси. Едно е сигурно: веднъж установена, научната загадка на бактериалната комуникация не може да остане неразрешена.

Прочетете още:

1. Дарвин, Ч. (2011) „Произход на видовете“. София, изд. „Захарий Стоянов“.
2. Martin, B. D., & Schwab, E. (2012). *Symbiosis: “Living together” in chaos. Studies in the History of Biology*, 4(4), 7-25.
3. Frank, A. B. (1877). *Über die geologischen Verhältnisse des Thallus einiger Krustenflechten* (Cohn's). *Beitr. Zur Biol. Pflanz*, 2, 123-200.
4. Stewart E. J. (2012). *Growing unculturable bacteria. Journal of bacteriology*, 194(16), 4151-4160. <https://doi.org/10.1128/JB.00345-12>
5. Butcher, R. A., Schroeder, F. C., Fischbach, M. A., Straight, P. D., Kolter, R., Walsh, C. T., & Clardy, J. (2007). *The identification of bacillaene, the product of the PksX megacomplex in Bacillus subtilis. Proceedings of the national academy of sciences*, 104(5), 1506-1509.
6. Ben-Jacob, E. (2008). *Social behavior of bacteria: from physics to complex organization. The European Physical Journal B*, 65(3), 315-322.
7. Podbielski, A., & Kreikemeyer, B. (2004). *Cell density-dependent regulation: basic principles and effects on the virulence of Gram-positive cocci. International journal of infectious diseases*, 8(2), 81-95.
8. Yao, Y., Falgenhauer, L., Rezazadeh, Y., Falgenhauer, J., IncN Study Group, Imirzalioglu, C., & Chakraborty, T. (2024). *Predominant transmission of KPC-2 carbapenemase in Germany by a unique IncN plasmid variant harboring a novel non-transposable element (NTE KPC-Y). Microbiology Spectrum*, 12(1), e02564-23.
9. Bassler, B., Greenberg, E., & Silverman, M. (2023). *Bacterial Quorum Sensing: The Most Ancient Language on Earth. Frontiers for Young Minds*, 11.