

知識天地

淺談生物(必備的)雜訊

游淑婷TIGP博士生、呂俊毅研究員(分子生物研究所)

前言

「喂喂喂，聽得清楚嗎？」走在路上，是不是常常看到拿著手機的人，有著如此的困擾。這是因為信號傳遞的雜訊(Noise)，讓我們聽不清楚對方的訊息。然而你知道嗎？生物體內也存在著類似信號傳遞的雜訊，而且對生物的發育、疾病、甚至族群的存亡，都有深遠的影響。

在傳統想法中，一個族群內個體表現型的差異，主要是來自個體間的基因變異(可遺傳的)或不同生長環境的刺激(不可遺傳的)。若有一個個體在完全相同的生長環境下，以無性生殖的方式繁衍成群體，我們通常會認為，這些個體會展現出非常相似的特性。但事實上，我們總是能發現一些不一樣的個體。為什麼會這樣呢？這些另類的特性就是生物雜訊所造成的後果。換句話說，一個個體的特性(表現型)，其實是一連串基因表現與蛋白質作用的結果，它就像一個信號傳遞的過程。所以即便起始的信號是一樣的，如果有雜訊參與其中，最後的結果也可能不同。這和我們熟知，因內在基因的變異或外在環境的刺激所導致的個體差異，是相當不同的。正因為和基因及環境刺激無關，此現象常被歸類為隨機事件，其機制難以探索。但近幾年隨單細胞分析技術的發展，研究得以推進，也發現了這樣隨機的基因表現分化，其實在生物體內扮演非常重要的角色。

生物雜訊的發現

最早發現隨機事件會造成個體差異現象的，是研究病毒的諾貝爾獎得主Delbrück。在西元1945年，他就發現即便是一模一樣的病毒，在感染細菌時個體間的複製能力也有著極大的差異。當時他將此種個體繁殖的差異，歸因於病毒個體生長能力的隨機差異。而Novick和Weiner進一步指出隨機性會影響基因表現，他們在西元1957年發現大腸桿菌有一種「全有全無」(All-or-none)的基因表現特性。當施加低劑量的基因表現誘導劑時，同一族群中並不是所有細菌都有產生反應，展現了細菌個體間對誘導物反應性的差異。西元1976年，Spudich和Koshland在研究沙門氏菌游向營養源的行為時，發現個體行為差異並非源自於特定的細胞生理狀態。他們更利用數理計算，排除了基因突變為個體分化行為來源的可能性。在這些研究中，科學家雖沒有直接找出隨機事件如何造成個體差異的分子機制，但他們皆推測，這些個體的分化是源自於繁衍初期細菌內隨機事件的發生，這些事件會造成基因表現的差異，進而影響行為。

生物雜訊是怎麼來的呢？

我們都知道，生物體的特性主要是由細胞的基因表現來決定。基因表現過程中涉及許多分子間的交互作用。這些作用相當於工廠生產線上下游的各環節，在經過所有環節後，生產線的末端就是我們看到的生物表現型。而這些化學反應本質上都是分子相互的碰撞行為，碰撞與否最終可決定基因表現與否。這就是為何會說基因表現的過程含有隨機事件。試想，若兩個人往同一桌上撒了一把彈珠，這兩群彈珠可能有些會彼此碰撞，但也有些不會，這就是隨機事件。或許我們可以用外在力量去增加碰撞的產生，比如把桌子變小或彈珠數目增多，但我們仍無法控制，讓每次投擲都能有完全相同的碰撞次數：換句話說，如果在某種情況下，我們知道兩群彈珠碰撞的平均次數是50次，但是當我們仔細觀察每次碰撞結果，它們會是一個常態分布，有些是五十幾次，有些是四十幾次或六十幾次(圖一)。這些碰撞次數的差異(在相同的情況下)，就是生物雜訊的來源。另外，因為各個基因間可能有上下游的關係，進而影響了彼此的表現，上述的單一基因表現隨機性於是可擴及其他基因，決定其他基因的表現。這些單一或多重基因表現的差異，最終就有可能導致個體特性的差異。再回到彈珠碰撞的例子，如果某種生物特性需要至少40次彈珠碰撞才會產生，我們就會看到有些個體具備這種特性有些沒有(圖一)。西元2002年，Elowitz研究團隊利用大腸桿菌實驗，成功地證明了源自單一基因的生物雜訊的存在。他們將兩種顏色的螢光蛋白基因置放在相同的調控機制下，也就是讓他們的上游調控基因種類完全相同，但仍發現兩種螢光各自有各自的表現強度，時而相同時而相異。這就有點像掛在家裡客廳有著多個燈泡的吊燈，在開關打開的瞬間，總是先後亮

起。陸續的研究不僅在其他單細胞生物(比如酵母菌)，更在多細胞生物(比如老鼠胚胎)，及癌細胞皆有發現產生生物雜訊的分子機制。

用擲骰子決定你的命運嗎？

由之前所提的研究，我們可知生物雜訊會影響細胞命運的抉擇，使細胞個體間有不同的角色。在多細胞生物的發育過程，細胞的命運抉擇讓它們可以特化成各種功能的組織，進而組成一個完整的生物體。由於功能的高度分化對生物體的存活極為重要，我們普遍認為多細胞生物的分化調控，應該要盡量削減這些隨機事件的影響。

的確，在某些組織的分化過程，生物體會利用負回饋作用，減少下游基因表現的雜訊。然而，生物的複雜遠遠超過我們想像！在十多年前就陸續有科學家發現，在老鼠嗅覺感受細胞及果蠅眼球光線感受細胞的發育及血球細胞的分化過程，明顯地有生物雜訊的存在，其中果蠅的研究更證實隨機事件的重要性。為何此時生物又需要雜訊的隨機性來調控細胞分化呢？以老鼠嗅覺為例，數以千種的嗅覺細胞必須表現在不同的感覺神經元，如此才能形成精密的嗅覺。這些分化發生於大量的細胞內，若真要個個都具備特有的調控機制，形成這眾多的機制就會對生物個體產生極大的負荷。於是生物利用雜訊所造成的隨機性，如此可以不費力氣地最大化各事件發生的可能性，減低生物體的負荷。

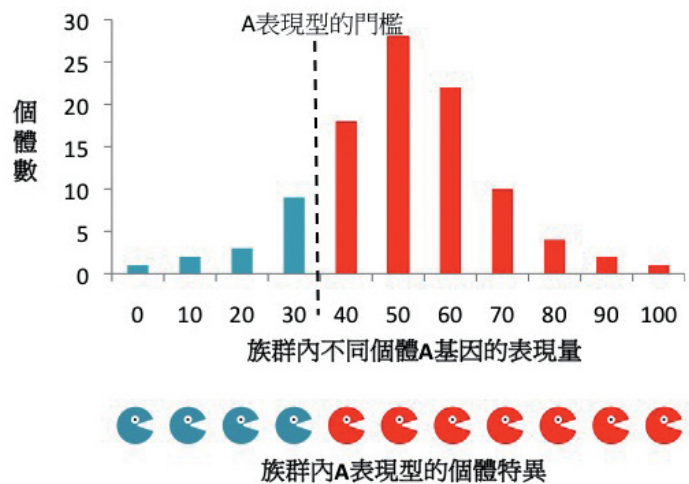
現在我們已經知道，生物可以很經濟地利用雜訊來處理複雜的問題。但你大概也會質疑，如果常常用這樣的方式，聽起來是不是有點不可靠呢。沒錯，在我們實驗室最近的研究發現，藉由細胞內熱休克蛋白90活性的調控，有些生物特性只有在遭遇到強烈環境壓力時，才轉換成依賴生物雜訊的隨機性。這就有點像當面對一個完全陌生的險峻環境時，用擲銅板來決定往哪兒走，很可能結果和仔細地思考再決定差不多。由於受熱休克蛋白90影響的蛋白質，在細胞中參與了許多重要調控路徑，且功能保留性極高，從酵母菌到人類皆具備。這也進一步暗示著，熱休克蛋白90可能是調控各種生物雜訊的一個重要分子機制。

結語

我們稱通話斷斷續續為訊號不良，那生物雜訊也是「不良」嗎？不可否認，在某些情況下，雜訊會讓基因表現的精準度打折扣；但在演化的淬鍊下，如此“失準”的行為卻可不假外力地為群體帶來多樣性。一個群體要能長久地存活於世，取決於此群體適應環境的能力；而一個群體對環境變化的適應與否，就取決於群體內是否有可克服該逆境的個體，進而繁衍，確保群體的存活。於是，生物雜訊賦予個體差異，給了此種群體多樣性的預設值。另一方面，若這樣的預設值是被癌細胞所組成的群體所利用，就使得醫治癌症更為棘手，已有研究發現癌細胞的抗藥性可能源自於這些生物雜訊。而生物雜訊更被發現和病毒感染的能力及潛伏與否相關。目前已有研究致力於如何有效地操控或監測生物雜訊，裨益於治病，增進人類的健康。

延伸閱讀

1. Brock, A., Chang, H., and Huang, S. (2009). Non-genetic heterogeneity—a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumors. *Nat Rev Genet* 10, 336-342.
2. Eldar, A., and Elowitz, M.B. (2010). Functional roles for noise in genetic circuits. *Nature* 467, 167-173.
3. Fraser, D., and Kaern, M. (2009). A chance at survival: gene expression noise and phenotypic diversification strategies. *Mol Microbiol* 71, 1333-1340.
4. Raser, J.M., and O'Shea, E.K. (2005). Noise in gene expression: origins, consequences, and control. *Science* 309, 2010-2013.



圖一 A基因表現量的多寡決定A表現型的產生。紅色個體代表A基因表現量高於或等於40(閾值)，足以產生A表現型；而藍色個體否。於是，雖然此族群A基因的平均表現量是50，族群內的有些個體可以產生A表現型，有些則否。