

细菌运动中的物理生物学

司铁岩 袁军华 吴艺林 唐建新

Physical biology of bacterial motility

Si Tie-Yan Yuan Jun-Hua Wu Yi-Lin Jay X. Tang

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 178703 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.178703

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.178703>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I17>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于描述函数方法的神经群自激振荡特性分析

Spontaneous oscillation analysis of neural mass model using describing function approach

物理学报.2014, 63(6): 068701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.068701>

P53 基因三周期性 与密码子偏好性的相关性

Relation between the 3-base periodicity of P53 gene and codon usage bias

物理学报.2014, 63(4): 048701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.048701>

专题: 软物质研究进展

细菌运动中的物理生物学*

司铁岩¹⁾ 袁军华²⁾ 吴艺林³⁾ 唐建新^{4)†}

1) (哈尔滨工业大学, 哈尔滨, 黑龙江 150001)

2) (中国科学技术大学, 合肥, 安徽 230026)

3) (香港中文大学及香港中文大学深圳研究院, 香港)

4) (布朗大学, 普罗维登斯, 罗德岛州 02912, 美国)

(2016年5月16日收到; 2016年8月1日收到修改稿)

细菌是一个包含从分子到宏观多尺度多系统强烈耦合的复杂生物体系. 细菌的运动行为在每一个时空尺度都蕴含着丰富的生物和物理学现象. 例如, 细菌对氧气和很多化合物有很强的应激反应; 细菌体内信号传感网络会影响细菌鞭毛马达的转动; 纳米尺度的细菌鞭毛马达转动会影响细菌在界面附近的游动、趋化性、积聚、黏附、飞速旋转; 单个细菌的活跃状态和环境的物理化学性质又会影响细菌部落的生长过程. 微生物膜在空间中的扩张会形成丰富多彩的宏观自组织斑图. 细菌运动的物理生物学涉及到力学、流体和统计物理等多个学科的研究范畴. 本文分别介绍细菌鞭毛马达、细菌微生物膜的集群运动、细菌在界面的运动以及细菌趋化性和生化信号传感等方面的若干最新研究进展.

关键词: 鞭毛马达, 生化信号传感, 细菌运动, 自组织斑图**PACS:** 87.17.-d, 87.18.Fx, 87.18.Gh, 87.10.-e**DOI:** 10.7498/aps.65.178703

1 引言

细菌对地球环境及人类健康有重要的影响. 细菌的种类从四十亿年前演化至今在地球上的分布越变越多. 这些微米大小的生命体适应环境的生存能力很强. 研究人员发现, 细菌可以在超高压、超冷、超热、极端缺氧的地球环境中生存^[1]. 细菌是地球生态系统中分布最广泛的物种. 它们可以依附在大气尘埃中存活, 也可以在冰冷黑暗的极深海底生存. 人类身体中细菌细胞的数量是普通细胞数量的十倍之多. 由于受到人体免疫系统的管制, 人体中大多数的细菌是无害的, 而且是人体生态系统正常运转不可或缺的一部分. 这些微生物帮助人体消化食物抵御病菌, 甚至能影响大脑的活动. 有害细

菌会引起人类疾病. 例如肠道内的大肠杆菌导致腹泻. 进入人类胃里的幽门螺杆菌能导致胃炎、胃溃疡. 人类持续地开发各种新型药物来对付有害细菌, 而有害细菌则能在一两年内迅速演化出新的种类, 使得一些原来有效药物很快失去效用.

细菌的游动能力是其成功生存和繁衍的关键功能. 细菌是微小的原核生物. 它体内的DNA分散在细胞质中. 外面由细胞膜和细胞壁包裹. 细菌的外表大多有鞭毛(flagellum)、菌毛(pilus)和一些脂多糖类长链分子形成的表面皮毛. 细菌体表面的鞭毛是由鞭毛蛋白形成的螺旋结构的细杆^[2-4], 通过其根部鞭毛马达与细菌体结合起来. 细菌体通过控制鞭毛马达的转动实现游动, 也通过对鞭毛马达转动的控制实现趋化、趋氧、趋光和其他定向运动. 细菌倾向于积聚(accumulation)于界面附近形

* 美国国家自然科学基金(批准号: CBET 1438033)、中国科学院理论物理研究所理论物理国家重点实验室基金(批准号: Y4KF161CJ1)、中国国家留学基金、国家自然科学基金(批准号: 11374282, 21573214, 21473152)和中国香港特区研究资助局(批准号: CUHK409713)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: jay_tang@brown.edu

成微生物膜 (biofilms) [5-9]. 微生物膜在微生物学和环境科学中专指在各种界面上彼此黏附在表面上的微生物群体. 微生物膜可以形成于活的或无生命的表面, 并且可以在天然、工业和医院环境中普遍存在. 微生物的游动能力对微生物膜的生长有决定性的作用. 但微生物膜里的细菌通常与相同物种的自由浮动的细菌有显著不同的性质. 微生物膜中的密排外层细胞和分泌物可以有效地保护群体内部. 这种环境有利于微生物膜内部的细菌合作并以各种集体反应模式应对周围的生存环境. 比如, 有些细菌在这种环境中提高了耐洗涤剂 and 耐抗生素的能力. 细菌分泌物也是微生物膜的重要组成部分. 微生物膜中含有大量的多糖和细胞外的 DNA. 有些微生物膜会通过体外 DNA 的横向基因转移机理 (lateral gene transfer) [10] 生成更稳定的结构, 大大增强对抗生素的抵抗性.

细菌物理生物学是现代微生物学与物理学的前沿交叉学科. 随着近几年纳米科学的迅速发展, 通过物理手段战胜细菌的方法也有了快速进展 [11]. 比如在人体内定点释放药物, 用微纳米机器人在人体内精确清除病变细胞和疏通血管, 用电磁波和超声等物理工具操纵微型医疗马达等. 一个不断运动生长的细菌通常是在黏滞系数很大的血液和体液中游动, 其驱动机理和运动方式都与宏观机械截然不同. 比如大肠杆菌的运动实际上涉及跨越细胞膜的多个蛋白质的组装及构型变化、信号的传递、能量的来源、速度和方向的控制以及对环境变化的响应和演化等. 从多科学角度出发对细菌生物学进行研究, 有助于制造能够在微观环境中长期稳定运转的微纳米机器. 细菌生物物理学涉及化学、物理、工程技术、流体力学等, 为基础物理学的多学科合作研究提出了新的课题.

细菌物理生物学研究的课题有重要的基础研究价值和前景. 研究细菌的分子马达运行机理为设计微观引擎、研制超灵敏的生物传感器、设计新型微纳米自我推进仿生器等奠定研究基础, 在微观医学、微纳米工程技术等方面有潜在的应用前景. 研究分子与复杂界面相互作用对于工业制造各种有特殊要求的薄膜材料有启迪作用, 例如透气、防毒、过滤、防水、防吸附、去污、医学防护等. 研究细菌运动行为和趋化性能及其调控机理过程, 有助于开发潜在的药物靶点和阻断细菌的交流渠道来杀死有害细菌. 研究细菌的微生物膜环境变化的集体

响应行为有助于了解微生物膜对人类健康的影响. 微生物膜本身就是一个微小的生态系统, 不仅其中的细菌个体之间相互影响 [12], 而且它们与周围的微观环境也相互影响. 研究微生物膜和环境的相互作用在工业应用方面也有很大潜力. 例如可以利用微生物膜来处理环境有机物和重金属污染, 制备生物能源电池, 治理环境污染等.

2 细菌鞭毛马达的转动机理

带鞭毛的细菌依靠其鞭毛的转动在溶液中游动. 细菌在溶液中游动不遵循无生命的粒子表现出的无规则随机行走. 由于细菌的表面生长着长短不一的鞭毛, 细菌控制这些鞭毛旋转来引导自己游向更适合其生存的区域. 细菌的鞭毛依靠镶嵌在细胞膜内的分子马达转动来驱动. 鞭毛马达 (motor) 直径大约 45 nm 宽 (图 1). 鞭毛根部是近十种蛋白形成的转子 (rotor), 包含 4 个环状结构 (C 环, MS 环, P 环, 和 L 环) 及 1 个杆状结构 (rod) [13-15]. 包围着转子的是一圈定子蛋白 (stator units). 它们一端结合在坚硬的细胞壁 (cell wall) 上, 另一端横跨细胞内膜 (inner membrane) 与转子 C 环相互作用 (图 1). 每个定子蛋白包含两个跨膜的质子通道, 当质子进入通道吸附在定子蛋白上时, 定子蛋白会发生构象变化. 变形后的定子蛋白与转子蛋白产生很强的局域静电相互作用, 从而推动转子转动. 当质子通过质子通道并脱离定子蛋白后, 定子会恢复原来构型. 转子 C 环的不同构象决定了转子带动的鞭毛是顺时针旋转还是逆时针旋转. 当马达逆时针旋转时, 众多鞭毛同步运动凝聚形成螺旋状, 推动细菌直线游动 [16]. 当马达顺时针旋转时, 众多鞭毛披散开, 细菌原地转动, 等待重新直线游动的时机. 细菌的微观马达工作原理完全不同于宏观热蒸汽马达和机电马达. 通常意义上的宏观马达是一个各种部件组合成的稳固不变的机械结构, 因此微观的马达也常常被假设为具有类似的静态构成. 然而, 最近的实验表明鞭毛马达的构成是动态的 (图 1). 首先, 定子在不地随机地与马达结合或脱离. 以往的马达复活实验间接地证明了这一点 [17]. 最近的单分子荧光标记定子实验直接证明了这点. 其次, 最近的实验表明转子 C 环的构成也是动态的. 转子 C 环蛋白 FliM 也在不停地与马达结合或脱离, 而且这种动态构成使马达自身具有适应性: 当细菌

内 CheY-P 浓度降低时, C 环 FliM 蛋白数增加, 从而使马达对 CheY-P 的感应更灵敏. 这使得细菌趋化信号转导系统输入 (受体蛋白组) 和输出 (鞭毛马达) 之间的耦合具有很强的鲁棒性 (robustness) [18]. 鞭毛马达作为分子机器的这种适应性重组机理可

能具有普遍性, 在其他分子机器也有类似现象. 鞭毛马达的定子构成的动态性也是一种适应性重组. 最近的实验表明马达定子的稳定性与外界负载相关. 当负载增加时, 定子与马达的结合更稳定, 马达的定子数目增加, 从而能产生更大的力矩 [19,20].

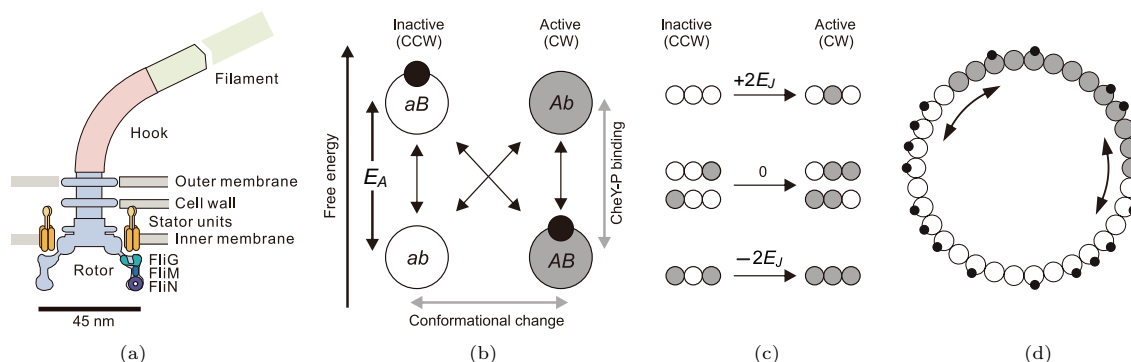


图 1 鞭毛马达微观结构和运作机理模型示意图 (图片来源: 文献 [46]) (a) 鞭毛马达微观结构示意图, 棕黄色的单元代表产生力矩的定子 (stator unit), 复杂蛋白 FliG (26 个), FliM (34 个), FliN (10 个) 组合在一起构成一个直径 45 nm 的环状的转子 (Rotor), CheY-P 分子与 FliM 结合产生形变, 直接影响 FliG 的形变, 从而与定子单元相互挤压, 产生力矩, 决定马达转动是顺时针 Clockwise [CW] 还是逆时针 (Counterclockwise [CCW]); (b) CheY-P 分子与 FliM 在一起有结合 (用 B 代表结合) 或不结合 (用 b 代表不结合) 两种状态; CheY-P 分子自身也有激活 (用 A 代表激活, 顺时针转) 或不激活 (用 a 代表不激活) 两种内部状态, 因此 CheY-P 分子与 FliM 作为一个组合有四种不同状态, 图示显示了这四种不同状态对应的自由能大小; (c) 转子环上最近邻的两个动力单元的相互作用 (与 CheY-P 分子是否结合上无关), 最近邻的两个动力单元可能构型相同也可能不同. 模型假设构型相同的一对比构型不同的一对的自由能要降低 E_J ; (d) 转子一开始随机性地尝试顺时针转动或逆时针转动, 随着环上动力单元构型的偏向随机行走传播, 整个环上的某一方向的动力单元数会大过其反向转动数目, 转子环开始定向转动

Fig. 1. Micro-structure and operation mechanism model of the bacterial flagellar motor [46]. (a) Schematic of the *E. coli* flagellar motor. The motor consists of multiple proteins, including FliG (~26 copies), FliM (~34 copies), and FliN (~136 copies). Anchored to the cell wall are the torque-generating stator units MotA4 MotB2 (~10 copies, orange). Conformational changes in FliM upon binding of the signaling molecule CheY-P are coupled indirectly to conformational changes in the FliG track, which interfaces with the torque generating units to determine rotation direction; (b) each protomer possesses a single binding site to which a CheY-P molecule can be bound (B) or not bound (b) and has two conformations, active (A, corresponding to CW rotation) or inactive (a, CCW rotation); (c) it is assumed that the free energy of interaction between adjacent protomers favors pairs with the same conformation, so the energy is lower by E_J than the pair with different conformation regardless of CheY-P binding; (d) the rotor stochastically switches between CCW and CW, independent of CheY-P binding. Switches typically occur by nucleation of a new domain, followed by conformational spread of the domain.

多鞭毛细菌和单鞭毛细菌运动方式遵循不同的物理机理. 自然界中很多细菌只有单个鞭毛如溶藻弧菌 (*Vibrio Alginolyticus*) [21–24], 绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) [25–28] 和新月柄杆菌 (*Caulobacter crescentus*) [29–31]. 单鞭毛的细菌和其他多鞭毛菌一样, 比如大肠杆菌 (*Escherichia coli*) [4,32–35], 都有趋化性 (chemotaxis) [36–38]. 单鞭毛的细菌采用一种叫“正反甩尾”的方式在水中游动 [39,40]. 这种运动模式与改变鞭毛马达转向及化学响应诱导能力结合起来之后, 导致其采用与跑停随机游走 (run-and-tumble) 不同的过程来实现其趋化机理 [13,41]. 细菌体表面其他附件对细菌运

动有辅助和调节作用. 细菌的外层膜的外表面生长着一层毛茸茸的脂多糖类长链分子形成的表面皮毛. 在这些表面皮毛中也会长出大约 2–3 μm 长的菌毛 (pilus) [27,42]. 有些细菌之间可以通过这些菌毛转移 DNA. 菌毛的数量远远多于长达 10 μm 左右的鞭毛. 因此在近界面处细菌其实大多是通过菌毛最先与界面接触的. 细菌可以利用菌毛在界面上爬行, 对于细菌在界面上的运动和黏附 (adhesion) 都起着决定性作用 [27,42–44].

通过 30 多年研究, 人们已经比较了解细菌鞭毛马达的基本结构. 电子显微镜已经能够重构出鞭毛根部转子的微观结构, 并对看到的每一蛋白部件进

行命名. 但是C环蛋白以及定子蛋白都是膜蛋白分子, 很难通过结晶来探测其完整结构. 即便是完全清楚其分子组成结构, 仍然需要研究这些蛋白分子在马达运转过程中的具体功能. 鞭毛马达并不像宏观的齿轮那样每一时刻与周围咬合的凹槽数目是固定的. 马达C环是以一个动态随机变化的方式与定子蛋白结合或脱离. 目前还没有超精细显微照相机来拍摄到纳米尺度的高达每秒300转的转动过程. 生物物理学家只能通过目前可以观测到的介观现象结合已知部件的微观结构来推测鞭毛马达的运作过程和原理. 目前转子上的FliG蛋白结构已经解析清楚. 物理学家提出了一种转子环的转换机理模型来解释马达力矩的转向^[45] (图1). 该模型认为转子蛋白FliG构像的变化导致力矩产生过程中的静电电荷产生逆转. 类型于统计物理中的Ising模型二态统计模型, 酶变构协调模型, 或者酶变构时序模型也用来解释围成环的定子蛋白分子是如何在酶的催化作用下相互合作并最终实现集体逆转马达转向^[46].

实验观测发现鞭毛马达顺时针和逆时针转向的概率几乎是随机的. 顺时针转动一段时间间隔后会转换到逆时针转向. 这个时间间隔长短不一. 每一个时间间隔出现的概率分布是什么引起了学术界争论. 有理论模型认为顺逆时针的转换率是个常数. 由此得出顺逆转换的时间间隔呈现指数衰减分布. 这意味着顺时针转动很长时间才逆转到逆时针转动的概率是指数衰减的. 转动时间间隔越短转向逆转的概率就越大. 然而最近在新月杆菌上的实验测量表明这个概率分布偏离指数衰减分布, 而且在某个时间段上取最大值. 马达转子上每个FliM蛋白都有在顺时针转动和逆时针转动两个状态之间相互变化的概率. 实验观测发现马达逆时针转动的平均角速度比顺时针转动的平均角速度快. 基于这些实验事实, 建立了鞭毛马达的偏向随机行走模型 (biased random walker)^[47]. 该模型的首次通过时间分布理论 (first passage time theory) 与实验测量的概率分布符合得很好 (图2).

鞭毛马达仍然有很多未知的问题. 马达顺时针转动的概率如何依赖于细菌体内的蛋白酶CheY-P的浓度、温度、溶液pH值、负载强度等仍然需要深入研究. 同一细菌上的多个鞭毛马达之间会相互协调同步成一束鞭毛. 它们之间是通过何种方式耦合在一起. 比如除了与流体力学耦合作用相关^[48] 是

否还有酶开关在两者之间通信等问题需要大量的实验和理论研究.

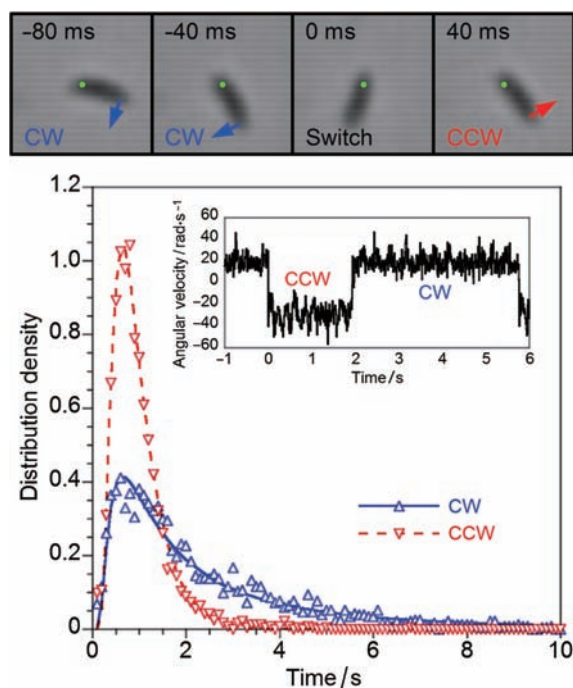


图2 鞭毛马达逆转时间间隔的密度分布 (图片来源: 文献^[47]) 棍状细胞体绕着绿点旋转 (顶部照片); 红色虚线和蓝色虚线曲线是首次通过时间分布理论曲线; 三角点是实验测量数据; CW代表顺时针转动 (Clockwise), CCW代表逆时针转动 (Counterclockwise).

Fig. 2. Distributions of motor rotation intervals for tethered cells^[47]. (Top panels) Cell body rotating around a fixed point (the green dot), with the direction of rotation noted by an arrow. A switch from CW to CCW rotation occurs at time 0 ms. (Bottom panel) Distribution density of motor rotation intervals for both directions plotted along with fit lines to first passage time theory. (Inset) The angular velocity of a rotating cell over a short duration, showing a pair of CW and CCW intervals. Angular velocity is nearly constant during the rotation intervals and quickly flips the sign when the motor switches direction. A total of 2338 CW and 2236 CCW intervals were recorded.

3 细菌在界面附近的运动

界面是细菌最常见的聚集和生存环境. 寄生于生命体中的细菌常常在由各种生物膜界面分隔开的有限空间中运动. 其生存特性受到固体界面、液体界面和生物隔膜的强烈影响. 界面附近的细菌需要面对一个严峻的挑战, 即如何在高度黏滞液体中迅速游动并有效地转变方向以寻找适合自己的生存环境.

首先界面附近的特异物理化学性质十分有利于细菌聚集. 在界面附近, 局域的电磁势能、化学势能和表面张力与远离界面的区域相比较常常显示出特殊分布. 这些局域的势场会束缚诸多大分子和各种离子. 而这些大分子是很多微生物的营养来源. 空气中的氧在空气和水的界面浓度最高. 有机分子也喜欢吸附在空气-水或水-固界面 [33,49]. 细菌的细胞膜表面也和空气-水或者固体界面之间存在很强的范德华相互作用 [50-52]. 以上各种物理化学因素的综合作用增强了细菌在表面附近聚积的倾向 [50,53]. 另一方面, 细菌与界面的流体力学相互作用一直被认为是游动的细菌在界面附近积累的另一个重要原因 [53,54]. 如果细菌与界面之间的距离缩小至鞭毛的长度范围之内, 流体力学相互作用则强烈依赖于细菌鞭毛的长度及细菌鞭毛的具体工作模式 (比如通过顺时针转动的“推进”或通过逆时针的转动“拉进”) [54,55]. 最近研究显示游动细菌与固体表面的碰撞旋转和布朗运动随机变化等都会对细菌在表面附近积累产生很大影响 [53,56,57]. 此外, 细菌与界面之间的流体力学相互作用使得细菌在液-固界面附近游动往往沿着圆形轨道运动 [24,58-60].

除了鞭毛, 细菌体表的其它附属生长物 (例如菌毛) 对细菌在界面附近的行为也起着至关重要的作用, 并且对细菌运动起到很大的辅助及调节作用. 有些细菌的菌毛, 例如绿脓杆菌, 可以黏附在界面, 依靠鞭毛的伸缩来爬行 [27]. 新月柄杆菌在与固体表面相互作用时, 也是先通过菌毛黏附表面和缩回, 继而导致细菌体永久黏附到固体表面上 [61]. 实验上会观察到吸附在界面上的棒状细菌能像风扇叶片一样飞速转动. 由于目前显微镜只能看到飞速转动的微米尺度的细菌体, 而无法看到纳米尺度的鞭毛的快速转动和摆动轨迹. 以往研究一直假设是尾部鞭毛黏附在界面, 鞭毛马达抡着棒状细菌体在界面上旋转. 最近研究表明实际情况恰恰相反, 细菌在旋转过程中, 细菌体靠着菌毛或者其他大分子黏附在界面上, 而尾部的鞭毛则自由旋转和摆动 [62]. 由于细胞体表菌毛黏附在界面上的黏附点距离尾部鞭毛根部有一段距离 (图 3(c) 中深色圆环点), 因此尾部鞭毛旋转产生的推进力也有可能产生使得细胞体转动的力矩, $r \times F$. 但是实验观测发现力臂长度 r 大约只有 100 nm, 因此这个力矩

不足以推动细胞体以 4—8 Hz 的频率转动. 因此细菌旋转的主要推动力可能来自于鞭毛的逆时针转动诱导的流体与界面的耦合相互作用 (图 3). 细菌在界面附近的其他复杂的动力学行为也值得进一步深入研究 [63].

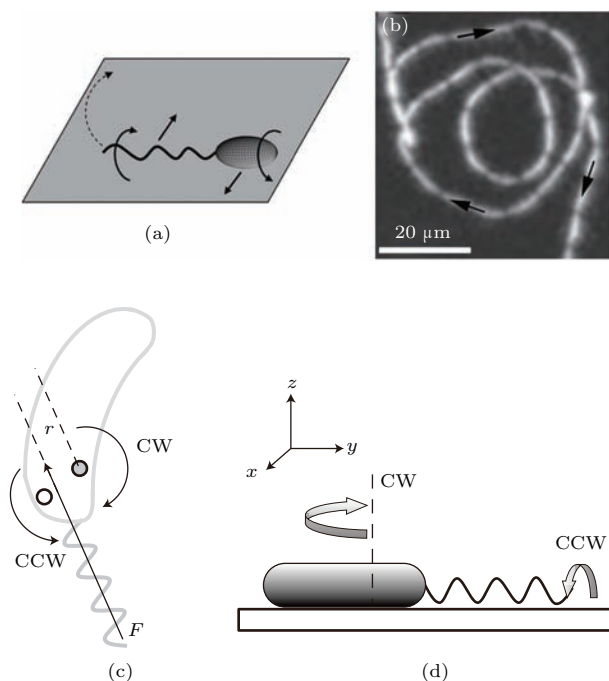


图 3 (a) *Caulobacter swarmer* 细胞的鞭毛转动方向及其细胞头部转动受力图分析示意; (b) *Caulobacter swarmer* 细胞在表面附近沿着环形轨迹游动. 图片来源: 文献 [60]; (c) 推动细菌体转动的戮力模型示意图. 图片来源: 文献 [62]; (d) 细胞转动模型: 鞭毛的逆时针转动通过流体与界面的耦合相互作用推动细胞身体的顺时针转动. 图片来源: 文献 [62].

Fig. 3. (a) A schematic drawing illustrating the backward swimming of a cell above a surface. The two solid curved arrows indicate the rotation directions of the cell body and flagellar filament, and the two straight arrows indicate the net lateral drag forces on them. The dashed arrow depicts the circular trajectory [60]; (b) an overlay of consecutive frames taken at 10 frames per second showing a typical swimming trajectory observed by dark-field microscopy with a 10 \times objective. The arrows indicate the swimming direction. The cell followed a circular trajectory while swimming [60]; (c) thrust-based mechanisms are unlikely to be correct. Depending on the relative position of the tethering point, the same force F can cause CCW cell rotation (in case of the white tethering point) or CW rotation (in case of the grey tethering point) [62]; (d) model for cell rotation: CCW rotation of the flagellum causes CW cell rotation through hydrodynamic coupling with the solid substrate [62].

4 细菌群体生长扩张中的自组织斑图

细菌在生态环境中常常集体生长运动. 在营养充足的条件下, 细菌快速生长到成熟尺寸之后, 就会分裂成两个同样的生命体. 这种无性倍增的繁殖方式可以让细菌在短短几小时内形成一个细菌群落. 地球上的大多数细菌以群落的形式生活在各种表面上, 形成覆盖在有机体或者无机体表面^[64]的微生物膜(biofilm)(图4)^[65]. 微生物学和临床医学

研究表明, 微生物膜对生态系统和人体健康起着重要的作用^[5-7,64,66]. 微生物膜也展现了很多形态各异的斑图(图5)^[67]. 非平衡态斑图动力学、自驱动系统和复杂流体的物理研究吸引了越来越多物理学家^[9,68-70]. 细菌的构造、功能和行为相对简单, 其运动行为具有很高的可控性, 而且又具有明显不同于无生命粒子的特殊性质, 因此为传统物理学中多体运动学和自组织现象的研究提供了新颖的研究对象.

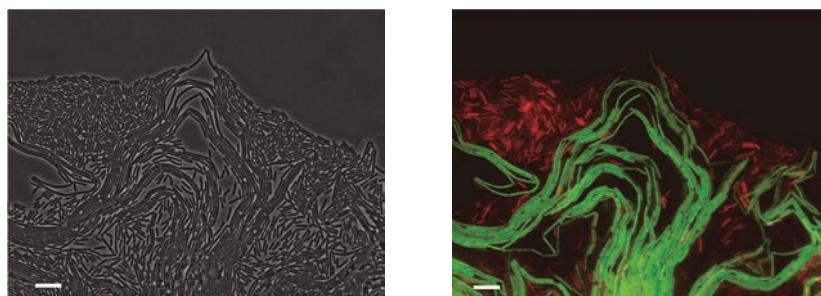


图4 形成初期的微生物膜(图片来源: 文献^[65]) 图片中的细菌是枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*), 在土壤中十分常见, 也是一种益生菌; 左图是相差显微照片, 右图是对应的荧光显微照片: 其中红色荧光标记的是分泌表面活性剂的细菌, 而绿色荧光标记的是分泌细胞基质的细菌; 图片显示了微生物膜中存在的空间序和行为分化

Fig. 4. An early stage biofilm of *Bacillus subtilis*^[65]. Left: a phase contrast image of a swarm front. Right: a fluorescence image showing two types of cells at the swarm front. The red and green labels represent, respectively, surfactin- and matrix-producing cells in the double-labeled PtapA-CFP PsrfA-YFP WT strain (CFP and YFP are artificially colored green and red, respectively).

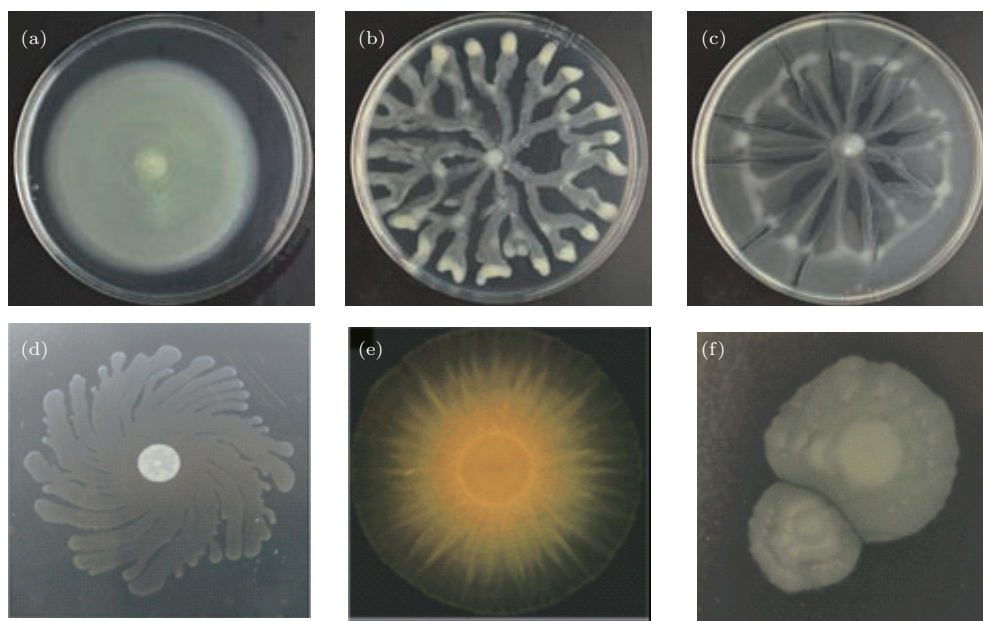


图5 细菌部落群体生长扩散过程中形成的自组织斑图 (a)–(c) 绿脓杆菌细菌部落形成均匀扩散、分形分岔构型、末端伸展构型等(图片来源: 美国布朗大学(Waishing Tang 2015 Brown University)); (d), (e) 细菌部落形成手征扩散流和毛细分支构型(图片来源: 文献^[67]); (f) 两个细菌部落互相排斥, 形成明显的边界分界线(图片来源: 美国布朗大学[Zidong Ma 2016 Master of Science Thesis, Brown University])

Fig. 5. The self-organized patterns formed by the spreading biofilm. (a)–(c) The expanding colony of *Pseudomonas aeruginosa* form a homogeneous disk, fractal branches, and expanding paddles [images taken by Waishing Tang, 2015, at Brown University]; (d), (e) the bacterial colonies form a chiral fan and a sun-flower pattern, respectively^[67]; (f) two colonies repel each other to generate a cell-free boundary between them (Zidong Ma, 2016, master of science thesis, Brown University).

微生物膜是细菌与胞外基质的集合体. 微生物膜中可以包含一种或多种细菌. 细菌分泌的多糖和蛋白质形成胶状胞外基质把细菌包裹在一起. 在实验室条件下, 微生物膜通常生长在液-固界面上(比如流体腔室的内表面)或者气体-半液半固体界面上(比如琼脂表面). 细菌通过细菌触觉感知这两种不同界面的表面环境, 其进行细胞分化和分裂生长表现出两种不同的行为. 1) 浮游定殖分化(planktonic-to-sessile differentiation). 当浮游状态的细菌接触到液-固界面, 它们的基因表达会发生显著变化, 分化成定殖状态进而形成微生物膜^[71]. 在这个分化过程中, 它们会抑制运动能力^[72], 表达菌毛^[36,71]和纤维^[36], 并产生胞外基质^[71,73]. 2) 集群运动分化(swarm-cell differentiation). 当带鞭毛的细菌, 例如大肠杆菌(*Escherichia coli*), 被接种到合适硬度的琼脂表面时, 它们会首先分化成能够在表面环境上活跃运动的状态, 然后转变为静止的定殖状态并产生胞外基质, 进而形成微生物膜^[74]. 尤其是在合适的湿度环境下, 这些细菌会长出更多的鞭毛^[75,76], 同时在琼脂表面诱导出一层几微米厚的液体. 然后它们在这层液体薄膜中做剧烈的集体运动. 这个过程被称为细菌集群(bacterial swarming). 形成的菌落被称为集群菌落(bacterial swarm). 相关的综述参见文献^[68,77-82]. 靠近集群菌落中心的细菌会逐渐失去运动活性, 转变为定殖状态, 并产生胞外基质进而形成微生物膜^[83].

细菌集群是大量细菌组成的自驱动活性多体系统. 细菌集群运动与微生物膜的形成^[8,82]、细菌子实体的发育^[84]、微生物的扩散和共生^[85]以及病菌的侵入^[86]等过程密切相关, 因而具有生态学和医学意义. 各种细菌的集群运动行为有很多相似点, 但也有各自的特殊行为. 集群菌落中细菌紧密排布, 以团簇、涡旋和束流等形式呈现高度有序的集体运动^[87-89]. 尽管集群中细菌之间碰撞频繁, 单个细菌的运动速度居然能接近它在不受限三维液体环境中的运动速度^[88]. 这是细菌集群的一个重要特征. 有趣的是, 细菌在集群中倾向于做往复运动^[88,90]. 例如, 大肠杆菌大约每隔1.5秒反转一次运动方向^[88]. 这种往复运动可能是棍状物体在高密度环境下的最自然的运动方式^[91]. 细菌

集群运动不需要趋化性, 只要鞭毛马达能够反转即可^[92]. 细菌集群动力学和自组织的主导因素之一是空间排斥作用^[35,93], 另一个重要因素是流体力学相互作用^[57,88]. 细菌通过渗透压梯度从基质中提取水份, 形成一层几微米厚的液体层包裹整个集群菌落^[89,94,95]. 细菌运动剧烈搅动这层液体薄膜, 产生每秒几十微米的流体运动; 流体运动进而影响细菌之间的相互作用^[91,94]. 除了带鞭毛的细菌, 使用其他运动机理的细菌也可以作集群运动, 比如一大类使用隐性运动器官的滑动菌^[84,96]. 这些滑动菌的集群行为与带鞭毛细菌类似, 特别是它们也倾向于做往复运动, 只不过周期长短不一^[84,96]. 比如黏菌(Myxobacteria)大约每8 min周期性往复运动一次^[96,97]. 基于单细菌的生物力学模型结果表明, 这种周期性往复运动对黏菌集群菌落的扩张是必要的, 而且有助于集群在拥挤的环境下建立取向序并维持有序流畅的运动^[97].

细菌集群生长扩张会形成多样的自组织图案(图5). 细菌集群集体行为不是单个细菌运动的线性叠加. 比如黏菌通过控制单个细菌往复运动的周期可以呈现多种截然不同的集体运动模式^[98,99]. 细菌群落在生长过程中有时会长出各种粗细不同的分支, 类似章鱼的爪向四面扩张. 有时候只是一圈一圈地扩散, 但是密度分布沿着半径呈现周期性分布. 即便在同样的半径圆环上, 细菌有时也聚合成一团一团的均匀间隔分布. 通常来说, 如果环境养分越少越不适合细菌的生存, 细菌集群生长形成的图案就越复杂多样. 这些复杂图案的形成与单体细菌之间如何相互作用紧密关联. 细菌的自组织扩张曾经被生物学家认为是发生了基因突变; 而实际上不少没有生命的自驱动粒子也表现出自组织的行为. 细菌集群中的个体之间会通过长链分子感知邻居细胞的行为. 目前已经有试验证据表明, 两个邻近的细菌群落之间存在竞争关系. 比如处在两个细菌群落之间的空白地带之间有化学分泌物, 可以杀死活的细菌^[100]. 目前大概有三种理论模型试图解释细菌群聚斑图动力学: 基因突变理论^[101], 反应扩散方程模型^[102]、元胞自动机理论模型^[103]. 元胞自动机理论主要研究水分在细菌集群运动形成斑图的过程中起到什么作用^[103]. 目前反应扩散方

程模型能够理论计算出大多数的斑图形状. 然而离实际观察的图像有一定距离. 反应扩散方程模型假设了细菌是受到食物的吸引向四周扩散. 有试验证据表明这个假设可能不成立, 即使在食物匮乏的情况下, 细菌仍然会活跃爬行^[104]. 斑图的形成似乎只与细菌本身的活跃状态和周边环境的状态相关^[104]. 这些理论模型都有各自的局限性, 例如, Marangoni 流模型虽然考虑了细菌群落的厚度和边缘几何却无法得出细菌生长的分支形状^[104].

物理原理有助于理解复杂斑图行为. 细菌细胞会分泌一些表面活性剂或者从琼脂衬底上吸取水分使得自己更容易移动. 细菌自我分泌的表面活

性剂使得细菌部落表面张力分布产生梯度. 这种不平衡的表面张力分布会在细菌群落内部诱导出 Marangoni 对流, 从而对细菌密度的空间分布造成明显影响^[105]. 最近的研究表明, 自分泌的表面活性剂会使流体中的咖啡环效应消失, 使得一滴细菌溶液蒸发干后最终形成中间厚边缘薄的数量分布(图 6)^[105]. 细菌群聚斑图背后仍然有很多的统计物理学和几何力学原理值得深入探讨. 细菌如何消耗溶液中的养分, 如何通过分泌化学物质应对环境的威胁和变化, 复杂生物化学调控网络如何控制细菌的集体行为等等都值得深入研究.

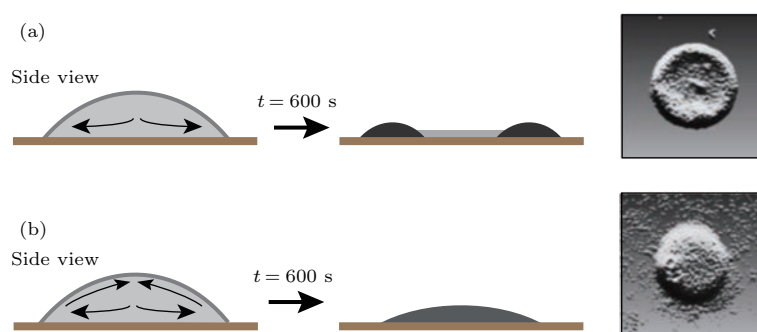


图 6 细菌系统自分泌表面活性剂逆转咖啡环效应(图片来源: 文献^[105]) (a) 取一滴由于基因变异无法自己分泌表面活性剂的绿脓杆菌的培养液, 自然蒸发干燥后, 大多数细菌都聚集到边界形成咖啡环效应; (b) 一滴野生绿脓杆菌的培养液, 它们可以自己分泌表面活性剂, 在液滴内部引发 Marangoni 对流, 经过自然蒸发干燥, 形成比较均匀的中间厚边缘薄构型

Fig. 6. *P. aeruginosa* produces a biosurfactant that induces a Marangoni flow and inhibits the coffee ring effect^[105]. Droplets of liquid culture of *P. aeruginosa* are spotted on agar plates of a rhamnolipid production deficient mutant (a) and a wild-type (b). The mutant undergoes the capillary flow, producing a coffee ring during drying, causing the bacteria to pile-up at the contact line. The wild type gives a more uniform distribution of cells after drying due to the Marangoni flow that inhibits the coffee ring effect^[105].

细菌群落的集体迁徙扩张、鸟群的运动和海洋中鱼群的游动都非常类似于液晶材料和铁电材料等软物质体系. 计算模拟结果表明这些活体系统里应该存在长程序, 但是实验系统尚未观察到. 活性多体系统中是否存在长程序仍然是一个目前无法确切回答的问题. 活性软物质体系是一个不停消耗能量的复杂体系, 已经超出了以往非平衡态统计物理学理论体系能够描述的范畴. 棒状细菌的集群也许是最接近于传统物理系统集体运动的生物体系^[106]. 关于细菌集群的研究为广义自驱动体系和活性物质的集体运动理论提供了丰富的实验基础^[55,69,106,107], 尤其是细菌集群的简单和高度可控性有助于验证理论模型的预测结果. 活性软物质物理领域已经制备了很多人工制造的自驱动粒子^[55],

比如螺旋形的微米粒子有磁性并可通过交流电磁场促成其运动^[108]. 也有材料科学家让纳米管一半镀金, 另一半镀铂, 把这样的纳米管放入掺加双氧水的溶液中, 它们就会像细菌一样地游动^[109-111]. 无论是人工自驱动粒子还是自然界存在的棒状细菌, 其运动速度都很低, 属于典型的低雷诺数流体运动. 流体力学研究表明, 在低雷诺数流体运动中不存在湍流或者涡旋等形态. 然而在研究动量守恒系统中长波稳定性的数值模拟结果中, 低雷诺数的涡旋结构可以在某些时刻出现. 一些实验图像表明, 细菌在水中集体运动时确实看到了类似湍流的图案^[112], 这些现象违背了经典的流体力学观念. 而活体细胞中成千上万的蛋白纤维丝构成的网络也表现出了和长链分子构成网络系统完全不同的

性质, 包括伤口愈合、细胞分裂等活体系统特有的现象. 活体软物质系统对于科学家重新考虑无生命粒子的多体系统的局限性提供了新的启示. 譬如, 湍流、长程序、稳定性理论、斑图动力学等, 在活体软物质系统中需要重新研究.

细菌集群的研究中, 一个关键问题是单个细菌的行为如何导致集体行为. 除了细菌运动本身, 细菌集群菌落和周围微观物理化学环境的相互作用也是一个重要问题. 细菌的生长和运动会使周围的物理化学环境变得非均一, 而非均一性的环境又会反过来影响细菌的行为. 细菌与环境之间的复杂相互作用有很多问题有待于进一步研究解答. 譬如: 在微生物膜形成过程中, 细菌的集体生长和集群运动如何改变周围的微观环境? 细菌的能量代谢模式如何适应这些变化? 当周围环境充满各种物质的浓度梯度时, 细菌如何调节运动模式以寻求最佳的生存条件? 细菌的集群运动如何影响微生物膜的扩张和三维结构? 要回答这些问题, 需要开展一系列的实验和理论分析, 实现对细菌的个体行为及它们所处的微观物理化学环境进行精确操控.

细菌的集体形态运动对于工程、医学、生物传感仿生材料方面也有诸多启示. 和大海中的鱼群一样, 微生物喜欢聚集在一起行动. 似乎群体的感知行为与单个个体有很大不同. 微生物膜形成机理的一个悬而未决的核心问题是在微生物膜形成初期细菌如何感知并适应表面环境. 科学家发现在界面上蠕动的动物细胞可以感知衬底界面的弹性强度和刚性, 而且会根据末端反馈回的界面的信息对细胞内部的很多生物特性进行生化调制和重新适应^[113]. 与此相似, 许多观察发现, 在与表面初始接触时, 细菌的基因表达和行为会发生显著变化, 这些变化直接导致微生物膜的形成. 这种表面感应现象可以称之为“细菌触觉”^[80]. 细菌触觉是许多细菌种属共有的一种动态反馈行为. 不同于多细胞生物依赖神经系统的触觉, 细菌触觉发生在单细胞层次上, 因此和细菌所处的微观物理化学环境有关. 尽管近年来报道了一系列的基因筛选结果^[48,114–117], 细菌触觉的分子生物学通路和激发这种触觉的物理化学信号都尚不明确. 理解细菌触觉的机理将有助于深入理解微生物膜的形成机理, 并为防治病菌感染提供新的思路. 大多数的人造水下航行器和无人航行器都需要严格防水, 细菌却只能在水里生存运动. 如何制造出微纳米尺度的水中

航行器, 是仿生工业未来需要突破的难题^[118]. 在基础理论研究方面, 需要把细菌分解成基本部件, 研究这些部件之间如何跨越不同的尺度相互合作, 然后进一步如何用更可靠的材料代替改进这些生物机器.

5 细菌的生物化学信号传感

细菌趋化性 (chemotaxis) 是现代生物学重要的研究课题之一^[119]. 生命科学 (尤其是系统生物学) 的核心问题之一是理解细胞如何探测外界物理及化学环境的改变并做出响应. 这通常是由细胞内各种信号传导系统完成的. 控制细菌运动的趋化信号转导系统由于其系统架构的简洁性, 以及它探测外界环境时展现的高灵敏度、宽动态范围、鲁棒的完美适应性, 被引为信号系统的一个经典范例^[120,121]. 对它的研究和理解有助于理解其他更复杂的信号系统.

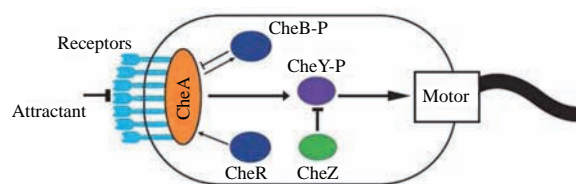


图7 细菌趋化网络示意图 (图片来源: 文献^[119])

Fig. 7. Schematic of chemotaxis network of *E. coli*.^[119]

大肠杆菌 (*E. coli*) 及相关的沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 被普遍用来研究细菌趋化信号传导系统, 其架构如图7所示. 当受体蛋白 (receptor) 探测到化学物质时, 将调节自己的活性, 与受体结合的蛋白酶 CheA 的活性也随即改变, 从而改变细菌内小信号蛋白 CheY 的磷酸化水平 (CheA 将 CheY 磷酸化). 磷酸化的 CheY (也即 CheY-P) 和鞭毛马达底部控制转向改变的蛋白 FliM 结合, 提高马达顺时针转向的概率. 另一种蛋白酶 CheZ 将 CheY-P 去磷酸化, 大大降低 CheY-P 的寿命, 从而加快这个系统的响应速度. 在稳定状态下, CheY 被 CheA 磷酸化的速度与 CheY-P 被 CheZ 去磷酸化的速度相同, CheY-P 的浓度从而保持在一个稳定水平. 受体蛋白的活性也受其甲基化水平控制, 两种蛋白酶 CheR 和 CheB 能分别增加和降低受体蛋白的甲基化水平, 同时 CheR 和 CheB 的活性又受受体蛋白和 CheA 的活性影响, 这形成一个反馈

网络. 这个反馈网络使细菌趋化系统具有鲁棒的完全自适应性 [38,121,122].

近年来对细菌趋化信号系统的研究积累了丰富的定量数据, 相继提出了基于这些数据的定量模型, 进而发现了这一系统的许多有代表性的系统特性相, 其中包括高灵敏度 [123–125]、宽动态范围 [37,125]、鲁棒的完全适应性, [38,121,122] 以及输出端自身的适应性 [18]. 关于细菌趋化系统的定量模型, 可参见近期的一篇比较全面的综述文章 [126]. 最近, 对细菌趋化系统鲁棒性的研究进一步发现此系统对温度的鲁棒性 [127]; 在对趋化信号转导系统定量理解的基础上, 基于信号通路的对细菌群体趋化运动的多尺度模型也被提出 [128].

细菌趋化信号系统通过控制其输出端 (鞭毛马达) 的转向来实现趋化运动, 马达转动方向的改变受趋化信号转导系统调控, 马达的行为在不同负载下很不一样. 由于实验手段的限制, 过去对细菌鞭毛马达行为的研究集中在中高负载范围, 这限制了对马达动力学性质的进一步探索. 近年来新技术的发展使得对马达在低负载下行为的系统研究成为可能 [18,129,130]. 近年来的实验发现, 鞭毛马达的转向改变的性质不仅取决于细胞内趋化信号系统中信号蛋白 (CheY-P) 的浓度, 也与负载有关 [94,130]. 这个发现揭示了细菌对力感应的一个可能机理.

细菌趋氧性 (aerotactic) 也是细菌趋化运动的一种方式. 新月柄杆菌是一种单鞭毛细菌, 它能够感知溶液中氧气浓度的梯度分布. 如果它感测到氧气浓度在某个方向增加, 就会让鞭毛马达在相同的方向上转动更长的时间 (图 8) [131]. 粗略地说, 在同一方向上的游动平均时间大致线性依赖于氧气的浓度梯度 [131]. 氧气是一种化学吸引物. 同样, 也存在化学排斥物, 其工作原理恰好相反. 细菌马达的顺时针和逆时针转动之间的相互转换与细菌体内的传感网络密切相关. 目前已经确认 CheY-P 会增强顺时针转动, 这种增强效果不是简单的线性依赖关系. 而在另外一种依靠质子推动的马达系统中, 氧气浓度梯度是用来调节马达转速的. 马达在趋近食物丰富的区域转动加快, 在趋近于食物贫乏区域时转速放慢 [132]. 这种机理与新月柄杆菌的趋氧性机理有很大不同.

多鞭毛与单鞭毛驱动细菌运动中受到化学浓度吸引而重新定向的过程也有很大不同. 多鞭毛细菌可以通过鞭毛合作运动成鞭毛束或者分散开

转动来实现转向. 而单鞭毛细菌则会通过鞭毛马达反转实现逆向游动. 经过一段时间后, 马达又恢复到原来的转向继续向前游动 [40]. 鞭毛根部的力学响应对鞭毛马达转向起关键性的作用, 通过一个叫欧拉屈曲 (Euler buckling) 的力学机理实现新的定向 [40]. 单鞭毛细菌这一独特的转向机理也造成其与多鞭毛细菌实现驱化性的方式迥异. 最近美国匹茨堡大学 (University of Pittsburg) 的吴小伦教授研究组在这个专题上发表了一系列的理论模型 [133–135].

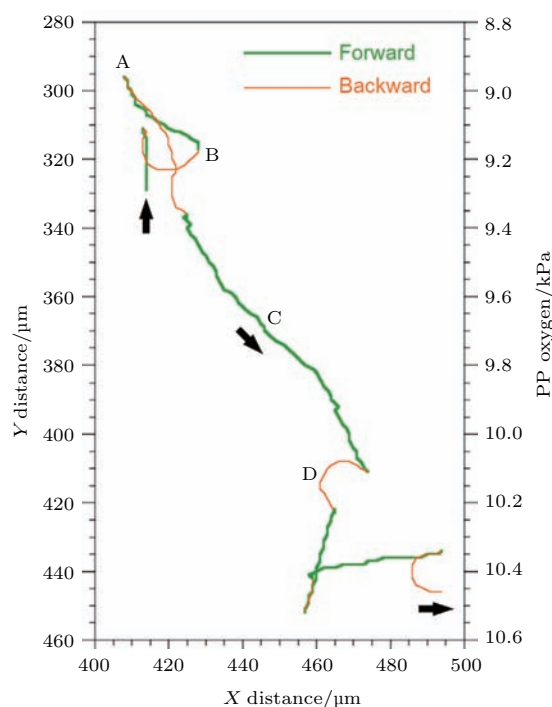


图 8 新月柄杆菌在微流装置里的运动轨迹实验记录 (图片来源: 文献 [131]) 空气通道位于图的底部, 沿着 X 轴方向流动, 因此氧气的浓度沿 Y 轴顶部往下逐步增高, 前进和后退的轨迹段落分别用绿色和橘色表示.

Fig. 8. Representative trajectory of a *Caulobacter crescentus* swimming in a microfluidic device. In this perspective, the air channel is located below the graph and runs along the X coordinate direction, such that the local pp O₂ increases as the cell moves down the image. Forward and backward swimming segments are marked as green and orange, respectively, and arrows indicate the swimming direction [131].

6 结论与展望

从 20 世纪 70 年代开始至今, 随着微观探测技术的高度发展, 科学家对于微纳米尺度的生物结构有了深入精细的研究. 很多重要的生物现象都是在微纳米尺度的液体、固体和气体的界面以及其他微

纳米尺度的大分子等组成的复杂环境中进行,包括DNA, RNA大分子的遗传信息转录, 100 nm尺度的分子马达驱动细胞游动等. 这些复杂系统中蕴含着丰富的物理学. 从事复杂系统和软物质凝聚态物理研究的物理学家们在无生命粒子的多体凝聚态系统中发现大量自组织斑图现象. 而生命系统中的斑图现象则更丰富多彩. 生物系统中的各种动力学现象和集体自组织的行为在最近几年内也成了物理学研究的新兴领域. 在未来十多年内, 在分子马达的仿生制造、细菌群落的集体运动行为、活性软物质物理研究、生物仿生材料和仿生机械等如下几个方面会有较大进展.

单个细菌马达的力学及统计物理机理将会有深入的了解. 鞭毛马达运转了上百亿年, 其工作效率远远超越了宏观引擎. 细菌马达究竟如何高效地把化学能转成机械转动呢? 由于每个细菌马达上的同种蛋白有30多个, 它们必须协调一致地旋转. 统计物理机理对理解细菌马达如何控制顺逆时针旋转至关重要. 新的成像技术和超分辨技术、马达标记技术、细菌荧光标记技术将会进一步发展起来, 有力推动分子马达领域的发展. 今后五到十年随着对马达蛋白结构和功能的了解越来越深入, 人们对其中的物理机理的理解将会有实质性进展.

细菌集群运动的自组织物理机理会有更清晰的物理理论描述. 细菌集群运动的物理机理有两个关键问题: 单个细菌的行为如何导致集体行为, 以及细菌集群菌落和周围微观物理化学环境如何相互作用. 需要对细菌的个体行为及它们所处的微观物理化学环境进行操控才能准确回答这些问题. 近年来, 基因工程和微流体控制技术的进步使得精确操控细菌的个体行为及它们所处的微观环境成为可能. 随着这些技术的应用, 我们预期将能更深刻地理解细菌集群运动的物理机理. 此外细菌的运动学行为也给活性软物质领域提供了新的研究对象. 最近活性软物质领域涌现了众多理论模型来描述广义自驱动体系和活性物质的非平衡性质^[55,69,106,107]. 这些模型结果表明个体的行为参数, 比如噪音^[136]、运动能力^[137]和记忆性^[138], 对自驱动体系和活性物质的整体行为至关重要^[139].

细菌动力学的研究也会启发一些仿生学及生物材料方面的应用. 科学家受到植物叶子的启发设计出了一种人造叶子. 这种人造叶子利用真氧产碱杆菌将二氧化碳加氢气转化成液体燃料异丙醇, 从

而将太阳能转化成液体燃料^[140]. 长有鞭毛的细菌也被设计用来推动直径约100 μm 的人造齿轮^[141]. 而在比细菌更小的尺度上, 一些生物分子马达也成功用来推动大分子公交车在约100 nm宽的沟槽内行进^[142]. 今后十多年里可能会涌现出更多的仿生微纳米航行器或者实现用细菌来治疗疑难疾病的成功例子.

最近十年, 法国国家科学院和德国马普学会等都建立了多个软物质或复杂体系研究中心. 美国国家健康基金会也于近几年资助建立了十多个用物理手段治疗癌症的研究中心 (*physics. cancer. gov*). 细菌生物物理学研究的尺度介于宏观和微观之间, 在大尺度上与宏观流体力学有关联, 在微观尺度与生物化学、微观力学、生物传感系统等有关联. 细菌物理生物学研究领域值得物理学家、工程领域的科学家、化学家、生物学家等各个学科的研究人员通力合作, 深入挖掘, 对环境保护、微观工业技术发展、人类健康发展都会起到积极的推动作用.

参考文献

- [1] Glud R N, Wenzhofer F, Middelboe M, Oguri K, Turnewitsch R, Canfield D E, Kitazato H 2013 *Nat. Geosci.* **6** 284
- [2] Bardy S L, Ng S Y, Jarrell K F 2004 *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **7** 41
- [3] Driks A, Bryan R, Shapiro L, de Rosier D J 1989 *J. Mol. Biol.* **206** 627
- [4] Turner L, Ryu W S, Berg H C 2000 *J. Bacteriol.* **182** 2793
- [5] Costerton J W, Stewart P S, Greenberg E P 1999 *Science* **284** 1318
- [6] Donlan R M 2002 *Emerg. Infect. Dis.* **8** 881
- [7] Hall-Stoodley L, Costerton J W, Stoodley P 2004 *Nat. Rev. Microbiol.* **2** 95
- [8] López D, Vlamakis H, Kolter R 2010 *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2** a000398
- [9] Wilking J N, Angelini T E, Seminaraa A, Brennera M P, Weitz D A 2011 *MRS Bulletin* **36** 385
- [10] Molin S, Tolker-Nielsen T 2003 *Curr. Opin. Biotechnol.* **14** 255
- [11] Kaewkamnerdpong B, Mongkut K 2009 *Innovations in Swarm Intelligence, the Series Studies in Computational Intelligence, Springer Berlin Heidelberg* **248** 175
- [12] Yang A 2015 *M.S. Thesis* (Brown University)
- [13] Berg H C 2003 *Annu. Rev. Biochem.* **72** 19
- [14] Kojima S, Blair D F 2001 *Biochemistry* **40** 13041
- [15] Thomas D R, Morgan D G, DeRosier D J 1999 *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **96** 10134

- [16] Turner L, Zhang R, Darnton N C, Berg H C 2010 *J. Bacteriol.* **192** 3259
- [17] Leake M C, Chandler J H, Wadhams G H, Bai F, Berry R M, Armitage J P 2006 *Nature* **443** 355
- [18] Yuan J, Branch R W, Hosu B G, Berg H C 2012 *Nature* **484** 233
- [19] Lele P P, Hosu B G, Berg H C 2013 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** 11839
- [20] Tipping M J, Dalelez N J, Berry R M, Armitage J P 2013 *mBio* **4** 00551
- [21] Atsumi T, Maekawa Y, Yamada T, Kawagishi I, Imae Y, Homma M 1996 *J. Bacteriol.* **178** 5024
- [22] Sowa Y, Hotta H, Homma M, Ishijima A 2003 *J. Mol. Biol.* **327** 1043
- [23] Kudo S, Imai N, Nishitoba M, Sugiyama S, Magariyama Y 2005 *FEMS Microbiol. Lett.* **242** 221
- [24] Goto T, Nakata K, Baba K, Nishimura M, Magariyama Y 2005 *Biophys. J.* **89** 3771
- [25] Carnazza S, Satriano C, Guglielmino S, Marletta G 2005 *J. Colloid Interface Sci.* **289** 386
- [26] Sauer K, Camper A K, Ehrlich G D, Costerton J W, Davies D G 2002 *J. Bacteriol.* **184** 1140
- [27] Skerker J M, Berg H C 2001 *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **98** 6901
- [28] O'Toole G A, Kolter R 1998 *Mol. Microbiol.* **30** 295
- [29] Brun Y V, Janakiraman R 2000 *Dimorphic Life Cycles of Caulobacter and Stalked Bacteria*. In: Yves V B, Larry S, Ed. *Prokaryotic Development* (ASM Press) p297
- [30] Li G L, Smith C S, Brun Y V, Tang J X 2005 *J. Bacteriol.* **187** 257
- [31] Poindexter J S 1964 *Bacteriol. Rev.* **28** 231
- [32] Wu M, Roberts J W, Kim S, Koch D L, DeLisa M P 2006 *Appl. Environ. Microbiol.* **72** 4987
- [33] Lemelle L, Palierne J F, Chatre E, Place C 2010 *J. Bacteriol.* **192** 6307
- [34] Hodges K, Hecht G 2013 *Curr. Opin. Gastroenterol.* **29** 159
- [35] Swiecicki J M, Sliusarenko O, Weibel D B 2013 *Integr. Biol.* **5** 1490
- [36] Pratt L A, Kolter R 1998 *Mol. Microbiol.* **30** 285
- [37] Mello B A, Tu Y 2007 *Biophys. J.* **92** 2329
- [38] Hansen C H, Endres R G, Wingreen N S 2008 *PLoS Comput. Biol.* **4** e1
- [39] Xie L, Altindal T, Chattopadhyay S, Wu X L 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** 2246
- [40] Son K, Guasto J S, Stocker R 2013 *Nat. Phys.* **9** 5
- [41] Locsei J T 2007 *J. Math. Biol.* **55** 41
- [42] Bodenmiller D, Toh E, Brun Y V 2004 *J. Bacteriol.* **186** 1438
- [43] An Y H, Friedman R J 1998 *J. Biomed. Mater. Res.* **43** 338
- [44] Busscher H J, van Der Mei H C 1995 *Use of Flow Chamber Devices and Image Analysis Methods to Study Microbial Adhesion* (Meth. Enzym: Academic Press) p455
- [45] Lee L K, Ginsburg M A, Crovace C, Donohoe M, Stock D 2010 *Nature* **466** 996
- [46] Bai F, Branch R W, Nicolau D V, Pilizota J T, Steel B C, Maini P K, Berry R M 2010 *Science* **327** 685
- [47] Morse M, Bell J, Li G, Tang J X 2015 *Phys. Rev. Lett.* **115** 198103
- [48] Kim M, Powers T R 2004 *Phys. Rev. E* **69** 061910
- [49] Morse M, Huang A, Li G, Maxey M R, Tang J X 2013 *Biophys. J.* **105** 21
- [50] Vigeant M A S, Ford R M 1997 *Appl. Environ. Microbiol.* **63** 3474
- [51] Vigeant M A S, Roseanne M F, Michael W, Tamm L K 2002 *Appl. Environ. Microbiol.* **68** 2794
- [52] Vigeant M A S, Wagner M, Tamm L K, Ford R M 2001 *Langmuir* **17** 2235
- [53] Li G, Tang J X 2009 *Phys. Rev. Lett.* **103** 078101
- [54] Berke A P, Turner L, Berg H C, Lauga E 2008 *Phys. Rev. Lett.* **101** 038102
- [55] Marchetti M C, Joanny J F, Ramaswamy S, Liverpool T B, Prost J, Rao M, Simha R A 2013 *Rev. Mod. Phys.* **85** 1143
- [56] Li G, Bensson J, Nisimova L, Munger D, Mahautmr P, Tang J X, Maxey M R, Brun Y V 2011 *Phys. Rev. E* **84** 041932
- [57] Drescher K, Dunkel J, Cisneros L H, Ganguly S, Goldstein R E 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** 10940
- [58] Frymier P D, Ford R M, Berg H C, Cummings P T 1995 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** 6195
- [59] Magariyama Y, Ichiba M, Nakata K, Baba K, Ohtani T, Kudo S, Goto T 2005 *Biophys. J.* **88** 3648
- [60] Li G L, Tam L K, Tang J X 2008 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105** 18355
- [61] Li G, Brown P J, Tang J X, Xu J, Quardokus E M, Fuqua C, Brun Y V 2012 *Mol. Microbiol.* **83** 41
- [62] Pushkar P L, Thibault R, Abhishek S, Chen Y, Berg H C 2016 *Nat. Phys.* **12** 175
- [63] Li G L, Tam L K, Tang J X 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105** 18355
- [64] Costerton J W, Cheng K J, Geesey G G, Ladd T I, Nickel J C, Dasgupta M, Marrie T J 1987 *Annu. Rev. Microbiol.* **41** 435
- [65] van Gestel J, Vlamakis H, Kolter R 2015 *PLoS Biol.* **13** e1002141
- [66] Parsek M, Singh P 2003 *Annu. Rev. Microbiol.* **57** 677
- [67] Wu Y L 2015 *Quant. Biol.* **3** 199
- [68] Copeland M F, Weibel D B 2009 *Soft Matter* **5** 1174
- [69] Ramaswamy S 2010 *Annu. Rev. Cond. Mat. Phys.* **1** 323
- [70] Jimenez P N, Koch G, Papaioannou E, Wahjudi M, Krzeslak J, Coenye T, et al. 2010 *Microbiology* **156** 49
- [71] Prigent-Combaret C, Prensier G, Le Thi T T, Vidal O, Lejeune P, Dorel C 2000 *Environ. Microbiol.* **2** 450
- [72] Wolfe A J, Visick K L 2008 *J. Bacteriol.* **190** 463
- [73] Danese P N, Pratt L A, Kolter R 2000 *J. Bacteriol.* **182** 3593

- [74] Vlamakis H, Aguilar C, Losick R, Kolter R 2008 *Genes. Dev.* **22** 945
- [75] Allison C, Lai H C, Gygi D, Hughes C 1993 *Mol. Microbiol.* **8** 53
- [76] Harshey R M, Matsuyama T 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91** 8631
- [77] Allison C, Hughes C 1991 *Sci. Prog.* **75** 403
- [78] Harshey R M 2003 *Annu. Rev. Microbiol.* **57** 249
- [79] Henrichsen J 1972 *Bacteriol. Rev.* **36** 478
- [80] Kearns D B 2010 *Nat. Rev. Microbiol.* **8** 634
- [81] McCarter L L 2004 *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **7** 18
- [82] Verstraeten N, Braeken K, Debkumari B, Favart M, Fransaer J, Vermant J, Michiels J 2008 *Trends Microbiol.* **16** 496
- [83] Hamze K, Autret S, Hinc K, Laalami S, Julkowska D, Briandet R, Renault M, Absalon C, Holland IB, Putzer H, S  ror SJ 2011 *Microbiology* **157** 2456
- [84] Kaiser D 2007 *Curr. Biol.* **17** R561
- [85] Kerr B, Riley M A, Feldman M W, Bohannan B J M 2002 *Nature* **418** 171
- [86] Struthers J K, Westran R P 2003 *Clinical Bacteriology* (CRC Boca Raton, FL: Press)
- [87] Zhang H P, Be'er A, Smith R S, Florin E L, Swinney H L 2009 *EPL* **87** 48011
- [88] Darnton N C, Turner L, Rojevsky S, Berg H C 2010 *Biophys. J.* **98** 2082
- [89] Zhang H P, Be'er A, Florin E L, Swinney H L 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** 13626
- [90] Be'er A, Strain S K, Hernández R A, Ben-Jacob E, Florin E L 2013 *J. Bacteriol.* **195** 2709
- [91] Wu Y, Hosu B G, Berg H C 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** 4147
- [92] Mariconda S, Wang Q, Harshey R M 2006 *Mol. Microbiol.* **60** 1590
- [93] Peruani F, Deutsch A, B  r M 2006 *Phys. Rev. E* **74** 030904
- [94] Bai F, Minamino T, Wu Z, Namba K, Xing J 2012 *Phys. Rev. Lett.* **108** 178105
- [95] Ping L, Wu Y, Hosu Basarab G, Tang Jay X, Berg Howard C 2014 *Biophys. J.* **107** 871
- [96] McBride M J 2004 *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **7** 63
- [97] Wu Y, Kaiser D, Jiang Y, Alber M 2009 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** 1222
- [98] Berleman J E, Scott J, Chumley T, Kirby J R 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105** 17127
- [99] Thutupalli S, Sun M, Bunyak F, Palaniappan K, Shae-vitz J W 2015 *J. Royal. Society Inter.* **12** 0049
- [100] Be'er A, Ariel G, Kalisman O, Helman Y, Sirota-Madi A, Zhang H P, Florin E L, Payne S M, Ben-Jacob E, Swinney H L 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** 6258
- [101] Davies D G, Parsek M R, Pearson J P, Iglewski B H, Costerton J W, Greenberg E P 1998 *Science* **280** 295
- [102] Matsushita M W J, Itoha H, Watanabea K, Araia T, Matsuyamab T S H, Mimura M 1999 *Physica A* **274** 10
- [103] Mezanges X, Regeard C, Gerin C, Deroulers C, Gram-maticos B, Badoual M 2012 *Phys. Rev. E* **85** 041913
- [104] Fauvart M, Phillips P, Bachaspatimayum D, Verstraeten N, Fransaer J, Michiels J, Vermant J 2012 *Soft Matter* **8** 70
- [105] Sempels W, de Dier R, Mizuno H, Hofkens J, Vermant J 2013 *Nat. Comm.* **4** 1757
- [106] Vicsek T, Zafeiris A 2012 *Phys. Rep.* **517** 71
- [107] Koch D L, Subramanian G 2010 *Annu. Rev. Fluid. Mech.* **43** 637
- [108] Ghosh P K, Li Y, Marchesoni F, Nori F 2015 *Phys. Rev. E* **92** 012114
- [109] Wang Y, Hernandez R M, Bartlett D J, Bingham J M, Kline T R, Sen A, Mallouk T E 2006 *Langmuir* **22** 10451
- [110] Wu Z, Lin X, Wu Y, Si T, Sun J, He Q 2014 *ACS Nano* **8** 9
- [111] Shao J, Xuan M, Dai L, Si T, Li J, He Q 2015 *Angew. Chem.* **54** 12782
- [112] Dombrowski C, Cisneros L, Chatkaew S, Goldstein R E, Kessler J O 2004 *Phys. Rev. Lett.* **93** 098103
- [113] Discher D E, Janmey P, Wang Y L 2005 *Science* **310** 1139
- [114] Prigent-Combaret C, Vidal O, Dorel C, Lejeune P 1999 *J. Bacteriol.* **181** 5993
- [115] Wang Q, Frye J G, McClelland M, Harshey R M 2004 *Mol. Microbiol.* **52** 169
- [116] Inoue T, Shingaki R, Hirose S, Waki K, Mori H, Fukui K 2007 *J. Bacteriol.* **189** 950
- [117] Girgis H S, Liu Y, Ryu W S, Tavazoie S 2007 *PLoS Genet.* **3** 1644
- [118] Vogel V 2012 *Nat. Mater.* **11** 841
- [119] Yuan J H 2014 **44** 5 (in Chinese) [袁军华 2014 中国科学技术大学学报 **44** 5]
- [120] Hazelbauer G L, Falke J J, Parkinson J S 2008 *Trends Biochem. Sci.* **33** 9
- [121] kollmann M, Lovdok L, Bartholome K, Timmer J, Sour-jik V 2005 *Nature* **438** 504
- [122] Alon U, Surette M G, Barkai N, Leibler S 1999 *Nature* **397** 168
- [123] Segall J E, Block S M, Berg H C 1986 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** 8987
- [124] Duke T A J, Bray D 1999 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96** 10104
- [125] Sourjik V, Berg H C 2002 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** 123
- [126] Tu Y 2013 *Annu. Rev. Biophys.* **42** 337
- [127] Oleksiuk O, Jakovljevic V, Vladimirov N, Carvalho R, Paster E 2011 *Cell* **145** 312
- [128] Si G, Wu T, Ouyang Q, Tu Y 2012 *Phys. Rev. Lett.* **109** 048101
- [129] Yuan J, Berg H C 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105** 1182
- [130] Yuan J, Fahrner K A, Berg H C 2009 *J. Mol. Biol.* **390** 394
- [131] Morse M, Colin R, Wilson L G, Tang J X 2016 *Biophys. J.* **110** 2076
- [132] Schnitzer M J 1993 *Phys. Rev. E* **48** 2553

- [133] Xie L, Wu X L 2014 *Biophys. J.* **107** 1712
- [134] Xie L, Lu C, Wu X L 2015 *Biophys. J.* **108** 766
- [135] Yang Y, He J, Altindal T, Xie L, Wu X L 2015 *Biophys. J.* **109** 1058
- [136] Chaté H, Ginelli F, Montagne R 2006 *Phys. Rev. Lett.* **96** 180602
- [137] McCandlish S R, Baskaran A, Hagan M F 2012 *Soft Matter* **8** 2527
- [138] Nagai K H, Sumino Y, Montagne R, Aranson I S, Chaté H 2015 *Phys. Rev. Lett.* **114** 168001
- [139] Berdahl A, Torney C J, Ioannou C C, Faria J, Couzin I D 2013 *Science* **339** 574
- [140] Torellaa J P, Gagliardib C J, Chena J S, Bediakob D K, Colóna B, Wayc J C, Silvera P A, Nocerab D G 2014 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112** 2337
- [141] Darnton N T L, Breuer K, Berg H C 2004 *Biophys. J.* **86** 1863
- [142] Vogel V, Hess H 2007 *Controlled Nanoscale Motion, Nobel Symposium 131* **711** 367

SPECIAL TOPIC — Progress in Soft Matter Research

Physical biology of bacterial motility*

Si Tie-Yan¹⁾ Yuan Jun-Hua²⁾ Wu Yi-Lin³⁾ Jay X. Tang⁴⁾†1) (*Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China*)2) (*University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China*)3) (*Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China*)4) (*Brown University, Providence, Rhode Island, 02912, USA*)

(Received 16 May 2016; revised manuscript received 1 August 2016)

Abstract

Bacteria form a complex system. It consists of many components that cover broad size scales, including ions, small molecules, DNA, polymers, sub-micrometer sized organelles and compartments, micrometer sized cells, packs of cells in films of a few micrometers in thickness, large swarms or populations spanning plates over several centimeters in diameter, etc. The mechanisms to be explored span a wide range of time scales from micro-second or shorter for molecular interaction, to milli-second or longer times for diffusion and transport, up to minutes and hours for cellular metabolism, growth, and reproduction. An invisible colony of bacteria can grow rapidly and becomes visible to the human eye in several hours. Novel phenomena or behaviors emerge across these broad size and time scales. For example, the rotation direction and speed of a flagella motor, about 50 nm in diameter, are both tightly regulated by a signaling pathway within the cell. The fast rotation of the helical flagellum driven by the rotary motor is a key to explaining the bacterial swimming trajectory, chemo-taxis, accumulation, adhesion, or anchored body rotation near or at a solid surface. The activities of individual bacteria in response to their physicochemical environment give rise to their collective response such as quorum sensing, swarming, and growth of biofilms.

The physical biology of bacteria is an interdisciplinary research covering micromechanics, micro-fluidics, non-equilibrium statistical physics, etc. This review covers several aspects of bacterial motility, including flagella motor behavior, bacterial swimming and accumulation near the surface, the self-organized patterns of bacterial swarms, and chemo-taxis regulated by the biochemical signaling network inside bacteria. Instead of presenting each aspect as a separate topic of microbiological study, we emphasize the strong relations among these topics, as well as the multidisciplinary perspective required to appreciate the strong relations among the topics covered. For instance, we point out the relevance of numerous phenomena in thin film fluid physics to bacterial swarming, such as capillary flow, surface tension reduction by surfactant, Marangoni flow, and viscous fingering. Another notable example is a recent application of a statistical mechanical theory called the first passage time theory to account for the intervals between the switches of bacterial motor rotation from clockwise to counter-clockwise, and vice versa.

In concluding remarks, we point out a few open questions in the field of bacterial motility and likely advances that might transform the field. The central view conveyed through this review article is that further progress in the field demands interdisciplinary efforts. Therefore, a collaborative approach among those with both in depth knowledge and broad perspectives in biological and physical sciences will prove to be the most successful one.

Keywords: flagella motor, chemotaxis, bacterial motility, self-organized patterns**PACS:** 87.17.-d, 87.18.Fx, 87.18.Gh, 87.10.-e**DOI:** 10.7498/aps.65.178703

* Project is supported by the US National Science Foundation (Grant No. CBET 1438033), the State Key Laboratory of Theoretical Physics in Institute of Theoretical Physics, Chinese Academy of Sciences (Grant No. Y4KF161CJ1), the China Scholarship Council, the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11374282, 21573214, 21473152), and the Research Grants Council of HKSAR (RGC Ref. No. CUHK 409713).

† Corresponding author. E-mail: jay_tang@brown.edu