

目 录

绪论	(1)
第一节 微生物学基本概念	(1)
一、微生物与微生物学	(1)
二、微生物的特征	(1)
三、三大细胞类型	(2)
四、微生物在生物分类学中的地位	(2)
第二节 微生物学发展的里程碑	(4)
一、微生物发现时期	(4)
二、微生物的黄金时代	(4)
三、现代微生物学发展时期	(5)
四、中国微生物学的发展	(8)

第一篇 微生物概论

第一章 细菌	(9)
第一节 细菌的大小与形态	(9)
一、细菌的大小	(9)
二、细菌的基本形态	(9)
三、细菌染色法	(11)
第二节 细菌细胞的结构与功能	(12)
一、细菌的基本结构	(12)
二、细菌的特殊结构	(20)
第三节 细菌的繁殖	(25)
一、细菌的菌落特征	(25)
二、细菌的繁殖方式	(26)
第四节 细菌与人类的关系	(27)
一、细菌在制药工业中的应用	(27)
二、细菌的致病性	(28)
第二章 放线菌	(30)
第一节 放线菌的形态与结构	(30)
一、菌丝	(30)
二、孢子	(31)
三、放线菌细胞的基本结构	(33)
四、放线菌在微生物中的分类地位	(33)

第二节 放线菌的繁殖	(34)
一、放线菌的培养条件	(34)
二、放线菌的菌落特征	(35)
三、放线菌的繁殖方式及生活史	(35)
第三节 重要的放线菌代表属	(36)
一、链霉菌属	(36)
二、诺卡氏菌属	(36)
三、小单孢菌属	(36)
四、链孢囊菌属	(37)
五、游动放线菌属	(37)
六、高温放线菌	(38)
七、放线菌属	(38)
第四节 放线菌与人类关系	(39)
一、极端环境中的放线菌	(39)
二、放线菌的致病性	(40)
三、放线菌生物资源的利用	(40)
第三章 其它原核生物	(43)
第一节 螺旋体	(43)
一、大小、形态与结构	(43)
二、培养和繁殖	(44)
三、致病性	(44)
第二节 立克次氏体	(44)
一、大小、形态与结构	(44)
二、培养和繁殖	(45)
三、致病性	(45)
第三节 支原体	(46)
一、大小、形态与结构	(46)
二、培养和繁殖	(46)
三、致病性	(47)
第四节 衣原体	(47)
一、大小、形态与结构	(48)
二、培养和繁殖	(48)
三、致病性	(49)
第四章 真菌	(50)
第一节 霉菌	(50)
一、菌丝体的形态与结构	(51)
二、霉菌细胞的基本结构	(52)
三、霉菌的人工培养	(53)
四、霉菌的繁殖方式及生活史	(53)

五、常见霉菌.....	(60)
第二节 酵母菌	(63)
一、酵母菌的形态与结构.....	(63)
二、酵母菌的繁殖.....	(65)
三、常见酵母菌.....	(66)
第三节 大型真菌	(66)
一、菌体的形态与结构.....	(66)
二、担子菌的繁殖方式及生活史.....	(68)
三、常见担子菌.....	(70)
第四节 真菌与人类关系	(70)
一、制造食品与药物.....	(70)
二、引起物品霉败变质.....	(71)
三、真菌的致病性.....	(71)
第五章 病毒	(74)
第一节 病毒的形态与结构	(74)
一、病毒的大小与形态.....	(74)
二、病毒的结构.....	(75)
第二节 病毒的增殖	(80)
一、病毒的增殖过程.....	(81)
二、病毒的人工培养.....	(84)
三、病毒侵染宿主细胞后的结果.....	(86)
第三节 病毒的主要类群和噬菌体	(87)
一、病毒的主要类群.....	(87)
二、噬菌体.....	(88)
三、类病毒.....	(97)
第四节 病毒与人类关系	(97)
一、干扰素.....	(97)
二、人类病毒病及其防治	(100)
三、病毒和肿瘤	(102)
四、艾滋病的研究发展概况	(103)
第六章 微生物的营养.....	(105)
第一节 微生物的营养物质.....	(105)
一、微生物细胞化学组成	(105)
二、营养物质	(105)
三、营养类型	(110)
第二节 培养基.....	(111)
一、培养基的配制原则	(111)
二、培养基类型	(113)
第三节 营养物质的运输.....	(117)

一、简单扩散	(117)
二、促进扩散	(117)
三、主动运输	(117)
四、基团转位	(118)
第七章 微生物的代谢	(120)
第一节 微生物的代谢类型	(120)
一、物质代谢	(120)
二、能量代谢	(120)
三、初级代谢与次级代谢	(125)
第二节 微生物的产能代谢	(126)
一、发酵	(126)
二、呼吸	(133)
三、无机物氧化	(138)
四、光能转换	(139)
第三节 微生物的分解代谢及有关鉴定反应	(141)
一、多糖分解	(141)
二、单糖分解及碳源利用	(144)
三、蛋白质与氨基酸的分解	(145)
第四节 微生物的合成代谢	(147)
一、合成代谢的三要素	(147)
二、肽聚糖的生物合成	(149)
三、合成代谢的特殊产物	(150)
第八章 微生物的生长	(153)
第一节 微生物的生长条件	(153)
一、营养物质	(153)
二、温度	(153)
三、pH	(154)
四、气体	(154)
第二节 微生物的纯培养	(156)
一、纯培养物的获得方法	(157)
二、微生物生长的测定	(158)
第三节 微生物的群体生长	(162)
一、代时和生长的数学表达	(162)
二、细菌群体生长的规律	(164)
三、同步生长	(167)
四、连续培养	(168)
第九章 微生物控制	(172)
第一节 微生物控制的意义	(172)
一、控制的重要性	(172)

二、基本概念	(172)
三、死亡曲线	(173)
第二节 控制微生物的物理方法	(176)
一、机械除菌法	(176)
二、热力灭菌法	(177)
三、紫外线	(181)
四、X-射线和其它离子辐射	(182)
五、超声波	(182)
六、微波炉	(182)
七、自然方法	(182)
八、渗透压	(183)
第三节 控制微生物的化学方法(一)——化学消毒剂	(183)
一、理想消毒剂的特性	(184)
二、化学消毒剂的选择	(184)
三、消毒剂的种类	(185)
第四节 药物制剂的消毒灭菌	(192)
一、药物消毒灭菌原则	(192)
二、微生物的敏感性	(192)
三、消毒灭菌方法	(193)
第五节 控制微生物的化学方法(二)——化学药剂	(194)
一、化学药剂的种类及其作用机制	(194)
二、耐药性问题	(197)
第十章 微生物的遗传与变异	(201)
第一节 遗传变异的物质基础	(201)
一、证明核酸是遗传变异物质基础的经典实验	(202)
二、DNA 的结构与复制	(203)
三、遗传物质的存在形式	(204)
第二节 基因突变	(206)
一、基因突变的类型	(206)
二、基因突变的规律	(207)
三、证明突变的结果与原因之间不对应性的经典实验	(207)
四、突变的分子机制	(209)
第三节 基因重组	(213)
一、转化	(213)
二、转导	(214)
三、接合	(216)
四、原生质体融合	(218)
第四节 微生物遗传学的应用	(219)
一、菌种选育	(219)

二、突变株应用于致癌物质的检测——Ames 试验法	(227)
三、基因工程	(228)
四、菌种保藏	(231)
第十一章 微生物的分类	(234)
第一节 微生物的分类单位与命名	(234)
一、微生物的分类单位	(234)
二、微生物的命名	(235)
第二节 微生物分类的依据	(236)
一、形态特征	(236)
二、生理特性及生化反应	(237)
三、血清反应	(237)
四、生态	(238)
五、细胞壁成分分析	(238)
六、核酸分析	(238)
七、红外光谱	(239)
第三节 微生物分类系统简介	(239)
一、细菌分类系统简介	(239)
二、放线菌分类系统简介	(240)
三、真菌分类系统简介	(240)
四、病毒分类简介	(241)

第二篇 免疫学基础

第十二章 传染与免疫	(243)
一、免疫防护	(243)
二、免疫自稳	(243)
三、免疫监督	(243)
第一节 传染的机理	(244)
一、细菌的毒力	(244)
二、细菌的侵入数量	(248)
三、细菌的侵入途径	(248)
四、细菌的感染类型	(248)
第二节 非特异性免疫	(249)
一、生理屏障	(249)
二、细胞防护	(250)
三、补体系统(正常体液因素)	(254)
第十三章 抗原	(260)
第一节 抗原的特性与分类	(260)
一、抗原的基本特性	(260)
二、抗原的分类	(263)

第二节 医学上重要的抗原·····	(264)
一、病原微生物·····	(265)
二、动物免疫血清·····	(265)
三、同种红细胞抗原·····	(265)
四、肿瘤抗原·····	(266)
五、自身抗原·····	(266)
第三节 佐剂·····	(267)
一、佐剂的种类·····	(267)
二、佐剂的作用原理·····	(268)
三、佐剂的应用·····	(269)
第十四章 特异性免疫·····	(270)
第一节 免疫系统·····	(270)
一、免疫器官·····	(270)
二、免疫细胞·····	(272)
第二节 免疫球蛋白·····	(277)
一、免疫球蛋白的结构·····	(277)
二、免疫球蛋白的分类及其特性·····	(280)
第三节 免疫应答·····	(282)
一、体液免疫·····	(283)
二、细胞免疫·····	(288)
三、细胞免疫与体液免疫的关系·····	(290)
第四节 单克隆抗体·····	(291)
一、单克隆抗体的制备原理·····	(291)
二、杂交瘤技术·····	(292)
三、单克隆抗体的应用·····	(293)
第十五章 变态反应·····	(295)
第一节 I型变态反应·····	(296)
一、参与I型变态反应的成分·····	(296)
二、I型变态反应的发生机理·····	(298)
三、I型变态反应的防治原则·····	(298)
第二节 II型变态反应·····	(300)
一、参与II型变态反应的成分·····	(300)
二、II型变态反应的发生机理·····	(301)
第三节 III型变态反应·····	(301)
一、参与III型变态反应的成分·····	(302)
二、III型变态反应的发生机理·····	(302)
第四节 IV型变态反应·····	(303)
一、参与IV型变态反应的成分·····	(303)
二、IV型变态反应的发生机理·····	(304)

第十六章 免疫学的实际应用	(307)
第一节 生物制品	(307)
一、人工自动免疫用制剂	(308)
二、人工被动免疫用制剂	(309)
第二节 血清学反应	(311)
一、血清学反应的一般特点	(312)
二、影响血清学反应的因素	(313)
三、血清学反应的类型及应用	(314)
第三节 细胞免疫功能的检测	(324)
一、T 细胞总数的测定	(324)
二、淋巴细胞转化试验	(324)
三、移动抑制试验	(324)

第三篇 微生物制药概述

第十七章 微生物污染	(326)
第一节 微生物生态学分布	(326)
一、空气	(326)
二、水	(326)
三、人体	(327)
四、原材料	(328)
五、包装物	(328)
六、厂房建筑与制药设备	(328)
第二节 药物的变质与防患	(329)
一、微生物引起的变质情况	(329)
二、药物变质的防患原则	(330)
第十八章 微生物制药工业	(332)
第一节 抗生素	(332)
一、抗生素的概述	(333)
二、抗生素生产过程及其特点	(334)
第二节 氨基酸	(337)
一、谷氨酸	(338)
二、赖氨酸	(339)
第三节 维生素	(340)
一、维生素 C	(340)
二、维生素 B ₂	(341)
第四节 甾体化合物	(341)
第五节 酶与酶抑制剂	(343)
一、酶制剂	(343)
二、酶抑制剂	(345)

第六节 菌体制剂与活菌制剂.....	(345)
一、药用酵母	(345)
二、活菌制剂	(346)
第七节 其他产物.....	(346)
一、核酸类药物	(346)
二、生物碱	(346)
三、微生物多糖	(347)
第十九章 生物制品的生产.....	(348)
第一节 疫苗.....	(348)
一、生产毒种系统	(348)
二、细菌疫苗(菌苗)成分的生产	(348)
三、病毒疫苗(疫苗)成分的生产	(349)
四、后处理	(349)
第二节 其它生物制品.....	(351)
一、免疫血清的生产	(351)
二、人免疫球蛋白的生产	(352)
第二十章 药物质量控制.....	(353)
第一节 药物的抗菌试验.....	(353)
一、体外抗菌试验	(353)
二、体内抗菌试验	(356)
第二节 药物的含量测定.....	(356)
一、抗生素的效价测定	(356)
二、维生素、氨基酸的含量测定.....	(359)
第三节 药物的卫生检验.....	(359)
一、无菌检查法	(359)
二、非灭菌制剂的微生物限量检查	(361)
第四节 消毒剂效力测定.....	(364)
一、酚系数法(石炭酸系数法)	(364)
二、杀菌等量浓度试验	(365)
三、其它	(366)
第五节 生物制品质量控制.....	(366)
一、疫苗的质量控制	(366)
二、免疫血清的质量控制	(367)
三、人免疫球蛋白的质量控制	(367)

绪 论

第一节 微生物学基本概念

微生物学是一门涉及面极广的基础学科,它关系到人类生活的各个领域,如人类疾病的发病机理,土壤的生态分布,抗生素的生产,机体的免疫状态,食品的制造,水的净化……。诸如此类,不一而足。实际上,没有微生物,自然界就没有生命可言。

一、微生物与微生物学

微生物(microorganisms, microbes)是指一类体积微小、结构简单,大多是单细胞的,必须用光学显微镜观察形态的微小生物的通称。

微生物学(microbiology)是研究微生物的一门生物学分枝学科,它的研究范围主要是研究微生物的形态结构、分类、生理代谢,遗传变异,生态分布,与人类和动植物关系等各个方面。我们研究微生物的目的是开发微生物资源,充分利用其有益于人类生活的方面,控制其有害方面,使之更好地为人类服务。

二、微生物的特征

1. 个体小,作用大

一般微生物的形态需要用光学显微镜放大 40~100 倍才能察见(如细菌、真菌),有些必须用电子显微镜放大几万倍才能观察清楚(如病毒)。

小小微生物在人类生活中却发挥很大作用。

(1)引起人及动植物病害,威胁人体健康和农牧业生产。

(2)破坏工农业产品和人类生活用品,造成腐败、侵蚀和霉烂。

(3)参于自然界物质循环(碳、氮、磷)。以碳素循环为例,微生物分解有机物,产生二氧化碳释放于大气之中。绿色植物生长进行光合作用所需的二氧化碳 90%来自于微生物对有机质的分解,少部分来自动植物的呼吸。有了绿色植物的繁茂生长才有了人类和动物生命的延续。

(4)微生物及其代谢产物用于生产食品、药物、化工原料、饲料等。

(5)其它:固氮增加土壤肥力;开采石油、天然气和煤;细菌冶矿;污水处理等。

2. 分布广,种类多

微生物在自然界广泛分布。土壤、湖泊、矿层、人体、动植物体表到处都有微生物的踪迹。

微生物种类多,包括细菌、放线菌、立克次氏体、衣原体、支原体、螺旋体、病毒、真菌、原虫、单细胞藻类共 10 大类。每一类都有许多种,如真菌已发现的有 10 万多种。

3. 繁殖快,代谢强

微生物生长繁殖速度快,一般细菌 20~30 分钟繁殖一代。

因微生物种类多,代谢类型多种多样;又因微生物繁殖快,个体小,表面积大、物质交换能力强则新陈代谢活力特强。利用这一特性可用来生产许多为人类所需要的工业产品。

4. 易变异

微生物象其它生物一样容易发生变异,由于变异的结果使子代的特性不同于亲代。这种特性可以使生产菌种或实验菌株退化,给我们的工作带来不利影响。但从另一方面来说,我们也可利用其易变异的特点,对生产菌种进行改造,使之增加产量,改进质量,从而获得优良的菌种。

三、三大细胞类型

按照细胞结构不同可将微生物分成三种类型。

(一)原核细胞型

原核细胞型即原核生物(procaryotes)。它们由单细胞组成,没有细胞器,核糖体游离在胞浆中,没有典型的核,无核仁和核膜,单个染色体,仅有裸露的DNA,没有有丝分裂,细胞壁由肽聚糖构成。属于这一类型的微生物有细菌、放线菌、螺旋体、支原体、衣原体、立克次氏体六类。

(二)真核细胞型

真核细胞型即真核生物(eucaryotes)。它们大多由多细胞组成,有细胞器(线粒体、内质网等),有典型的核结构(有核仁、核膜、多个染色体由DNA与组蛋白组成),通过有丝分裂进行繁殖。细胞壁由纤维素、几丁质构成。属于这类型的微生物有真菌、原虫和单细胞藻类。

原核微生物与真核微生物的主要区别见表绪-1和图绪-1。

表绪-1 原核微生物与真核微生物的主要区别

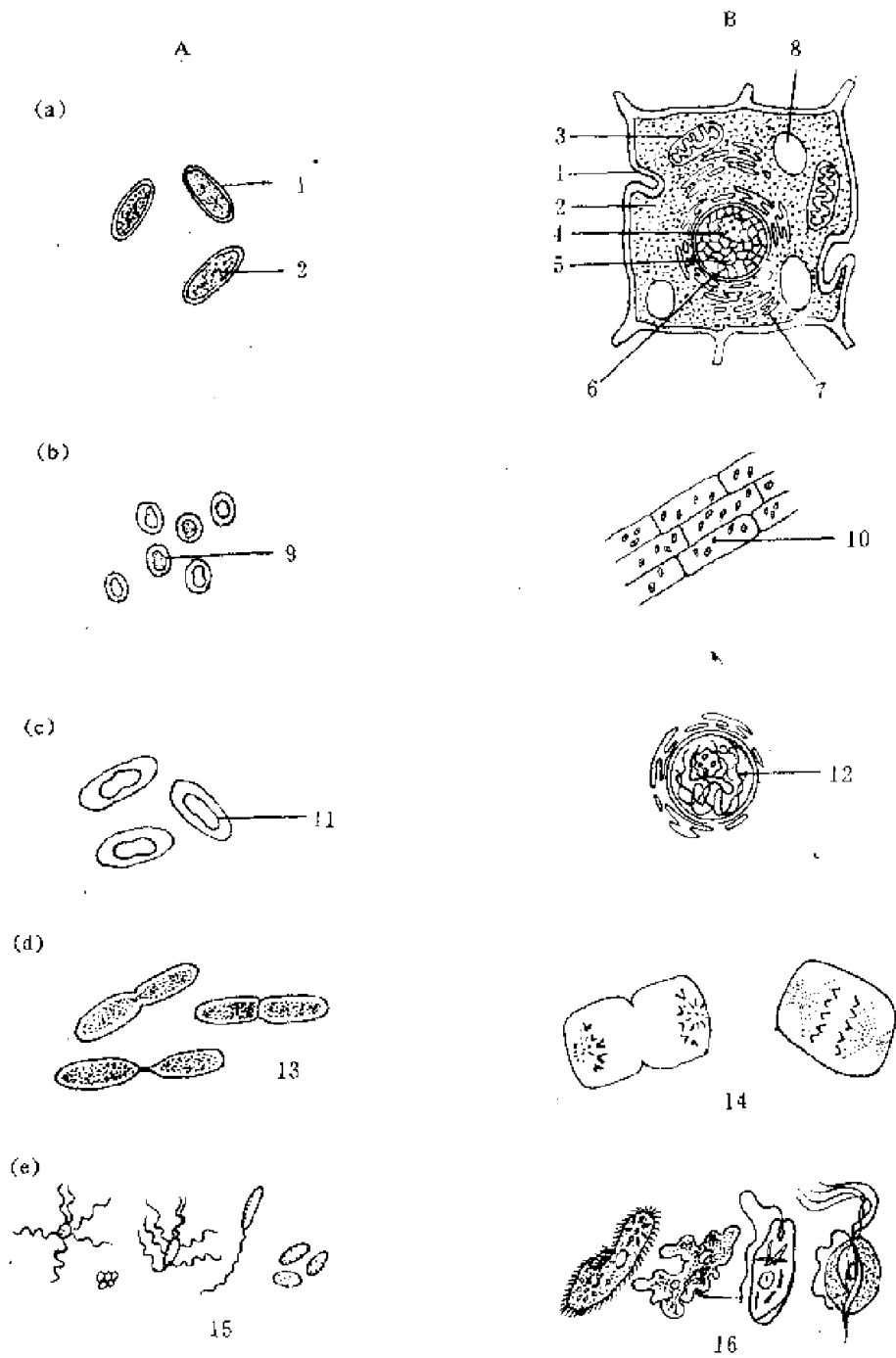
结 构	原 核 微 生 物	真 核 微 生 物
细胞壁	除少数外都含有肽聚糖	没有肽聚糖
细胞膜	一般没有固醇	常有固醇
内 膜	简单,有中体	复杂,有内质网等
细胞器	无	有液泡、溶酶体、微体、线粒体、叶绿体等
核糖体	70S(50S+30S)	80S(60S+40S),线粒体和叶绿体里面的为70S
细胞核	无核膜、核仁,单个染色体,DNA不与组蛋白结合,没有有丝分裂	有核膜,核仁,多条染色体,DNA与组蛋白结合。分裂通过有丝分裂
大 小	直径通常小于 $2\mu\text{m}$	直径从 $2\mu\text{m}$ 到大于 $100\mu\text{m}$

(三)非细胞型

无细胞结构,结构比原核生物更简单,病毒粒子由蛋白质外壳和中心部分的核酸组成。核酸仅有一种:DNA或RNA。自身酶系统不完全,不能进行生长繁殖,必须在活的细胞上营寄生生活。属于这类型的微生物迄今只有病毒一种。

四、微生物在生物分类学中的地位

生物学的分类系统是按界、门、纲、目、科、属、种依次排列的。种是最小的分类单位。表绪-2表示生物分类系统的沿革。



图绪-1 原核微生物与真核微生物的某些区别

A. 原核微生物; B. 真核微生物; (a) 细胞器; (b) 叶绿体; (c) 染色体; (d) 有丝分裂; (e) 动力; 1. 细胞壁和细胞膜; 2. 细胞浆; 3. 线粒体; 4. 核仁; 5. 核; 6. 核膜; 7. 内质网; 8. 液泡; 9. 可溶性叶绿素(蓝绿藻); 10. 叶绿体中叶绿素; 11. 单个染色体; 12. 多个染色体构成的核; 13. 没有有丝分裂; 14. 有丝分裂过程; 15. 个别有动力; 16. 普遍有动力

表绪-2 生物分类系统的沿革

Aristotle (公元前4世纪)	Ernst Haeckel (1866年)	Robert H. Whittaker (1969年)
I. 植物界 II. 动物界	I. 原生生物界(藻类真菌, 原虫细菌) II. 植物界 III. 动物界	I. 原核生物界(细菌, 蓝绿藻等) II. 真菌界(霉菌、酵母) III. 原生生物界(原虫、单细胞藻类) IV. 植物界 V. 动物界

在此表格中,病毒的位置尚未确定。这就是国际上有名的“五界系统”。目前我国学者认为应将病毒算是独立的一界,提出将生物分成六界:即病毒界、原核生物界、真菌界、原生生物界、植物界和动物界。原核生物界除细菌、蓝绿藻(蓝细菌)还应包括螺旋体、衣原体、支原体、立克次氏体和放线菌。

第二节 微生物学发展的里程碑

一、微生物发现时期

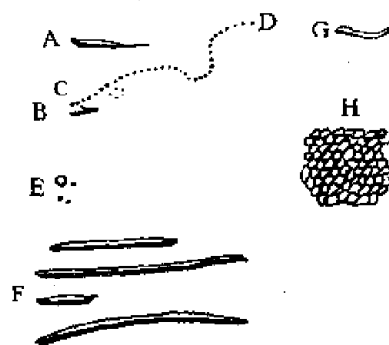
1675年,荷兰Leeuwenhock首先用自己研制的显微镜观察到微生物,并首次对细菌和原虫的形态作了精确的绘图和描述。他使用放大250倍的显微镜,看到了球形、杆形、螺旋形的细菌和原虫,为以后的微生物学研究奠定了基础(图绪-2)。

1748年,Needham提出“自然发生理论”(theory of spontaneous generation),认为无生命的物质可生长出有生命的生物体来,如生肉上长蛆的现象。因此提出了生命体是自然产生的。1767年Spallanzani否定了他的学说,用自己的实验证明生命决不是自然发生的,蛆之所以在生肉上长成,是因为苍蝇下卵的结果。

1796年,Jenner,英国外科医生发明了预防天花的现代免疫接种法,他从乡村的挤奶农妇经常接触牛痘因而获得了对天花的免疫力这一事实得到了启发,自感染前小脓疱中取出脓汁,接种另一男孩,从而避免了这一疾病的发生。

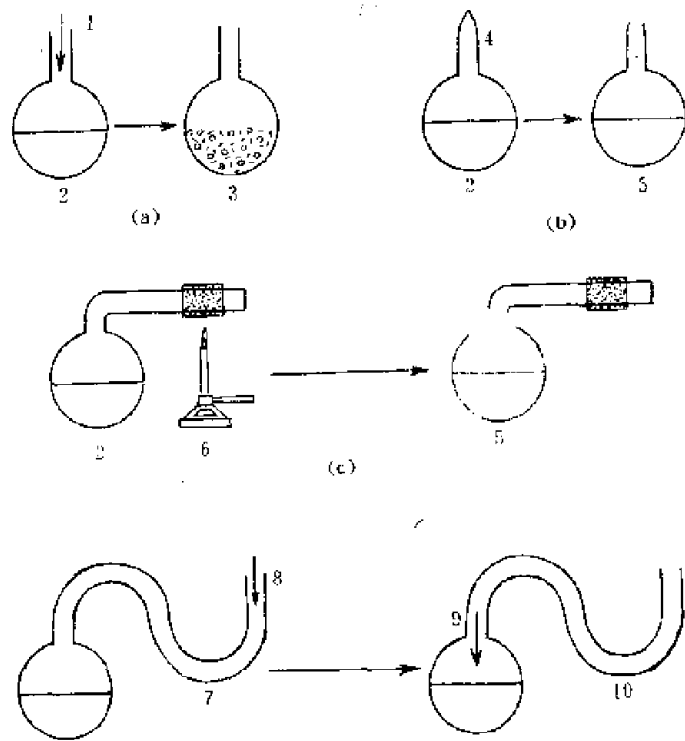
二、微生物的黄金时代

法国科学家Pasteur,1861~1885年的工作开创了微生物学研究的黄金时代,他为微生物学的发展建立了不朽的功勋,被誉之为“微生物学之父”(father of microbiology)。首先他否定了自然发生学说,他的著名的曲颈瓶(swan-necked flasks)试验,彻底打垮了自然发生说。图绪-3 实验表明以下几个要点:(a)当无菌肉汤暴露于空气中,有细菌生长,说明空气中有微生物存在;(b)当烧瓶封口时则无



图绪-2 Leeuwenhock 所发现的微生物
A、B. 杆形; C、D. 移动途径; E. 球形; F. 长杆形;
G. 螺旋形; H. 齿垢中发现的微生物团块

菌生长,表明细菌的生长并非自然产生的。(c)无菌肉汤与空气连通,但侧管用加热法封住,空气进入时经过侧管加热处理,则无菌生长。说明加热杀死了微生物。(d)曲颈瓶与空气连通,但结果无菌生长。因为曲颈瓶的颈管很长,空气中的微生物进入后在侧管被捕捉,不能进入烧瓶之故。在此基础上, Pasteur 继而提出巴斯德消毒法 (Pasteurization), 解决了当时困扰人们的牛奶、酒类的消毒问题。Pasteur 还做了酒类发酵的试验,发现酵母和细菌能引起基质重要的化学变化。酵母可以使葡萄汁发酵产生好酒(乙醇),而细菌使之产生酸味。Pasteur 的技术解决了当时酒类变酸的问题,从而奠定了初步的



图绪 3 曲颈瓶试验

1. 烧瓶暴露空气中; 2. 无菌肉汤; 3. 出现生命体; 4. 烧瓶封口;
5. 无生命出现; 6. 加热空气; 7. 侧管; 8. 空气和微生物进入; 9. 空气进入;
10. 微生物被捕获

发酵理论。在此期间 Pasteur 的三个女儿相继染病死去,一个死于败血症,两个死于伤寒,个人的不幸遭遇促使他转而研究疾病的起源。他发现微生物是发病的病因。除了研究家蚕的病原体外,他对人类疾病投注了大量精力,发明并使用了狂犬病疫苗。此外, Pasteur 还研究了炭疽杆菌的免疫方法。

另一位伟大的微生物学创始人是 Koch, 德国乡村医生。他分离和确定了微生物是一切疾病的根源。他从动物血液中分离到一种引起炭疽 (anthrax) 病的细菌,这种炭疽杆菌不时袭击着农民的牛羊群,构成很大的威胁。Koch 对炭疽杆菌深入进行研究(图绪-4),终于在 1876 年提出了疾病的微生物致病学说 (germ theory of diseases),震惊了医学界。他的经典实验被誉为 Koch 定理 (Koch's postulates)。1882 年他发现了结核杆菌 (*Tubercle bacilli*)。Z 以后的几年, Koch 又研究了细菌的染色方法和固体培养基的制备,建立了纯培养技术 (pure culture technique),为微生物的分离、研究开创了新纪元。除了有杰出贡献的 Pasteur 和 Koch 以外,其他科学家的贡献由表绪 3 简单加以介绍。

综上所述,微生物学研究已经从形态学、生理学、病原学扩展到免疫学和流行病学的领域,涉及到人类生活的各个重要方面。

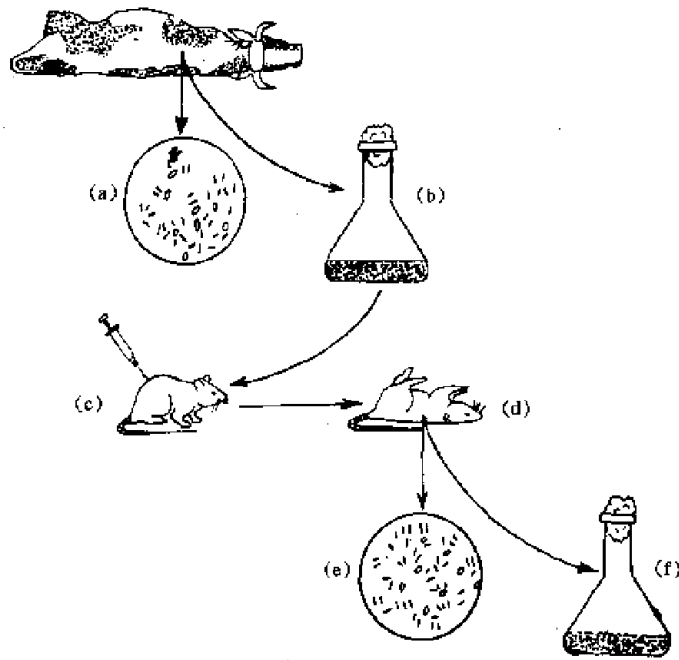
三、现代微生物学发展时期

20 世纪以来,由于电子显微镜和许多分子生物学技术(如同位素、超离心技术等)的应

用,大大推进了微生物学的进展。近代微生物遗传学、生物化学、生理学知识的积累和丰富不仅体现在理论上的突破,同时还带来了重大的生产效益。此外,人类对自身的疾病也从化疗药物开始有了控制的能力。下面从几个分支来介绍近代微生物学的进展情况。

(一)化学治疗剂领域

1929年 Fleming 从污染了霉菌的金黄色葡萄球菌平板上发现了青霉素,1940年 Florey 和 Chain 对 Fleming 的发现进行系统研究,提纯了青霉素,并及时投入生产,施用于临床,适应了第二次世界大战的战争需要。随后链霉素、氯霉素、四环素等抗生素陆续发现,解决了医疗上的种种难题。



图绪-4 Koch 定理

(a)组织切片上观察到的从死亡动物分离的微生物;(b)纯培养分离;
(c)纯培养物接种健康动物;(d)动物出现疾病症状;(e)从死亡动物分离微生物;(f)纯培养再分离

表绪-3 微生物学黄金时代(1860~1910年)重大事件一览表

研究者	国籍	功绩
Louis Pasteur	法国	发现发酵由活酵母引起;否定自然发生学说;发现免疫接种技术;发明狂犬疫苗
Robert Koch	德国	证明微生物致病学说;建立微生物纯培养技术;分离了结核杆菌和霍乱菌
Georg Gaffky	德国	分离了伤寒杆菌
Emile Roux	法国	发现白喉毒素
Emile von Behring	德国	发明白喉抗毒素
Shibasuro Kitasato	日本	分离了破伤风杆菌
Elie Mechnikoff	俄国	发现吞噬现象;提出细胞免疫学说
Christian Gram	丹麦	发明革兰氏染色技术
Charles Nicolle	法国	证明斑疹伤寒由虱传播
Albert Calmette	法国	发明结核病免疫接种法
Jules Bordet	法国	分离了百日咳杆菌
Richard Pfeiffer	德国	在免疫血清中霍乱弧菌的溶解
Raul Ehrlich	德国	发明治疗梅毒的化学药剂——神凡纳明;提出体液免疫学说
Alphonse Laveran	意大利	发现疟疾的病原体是原虫
Ronald Ross	英国	发现在疟疾传播中蚊的作用
David Bruce	英国	发现脑膜炎是由舌蝇传播的
Joseph Lister	英国	外科的防腐方法
Almroth Wright	英国	发现调理素
William Welch	美国	分离了气性坏疽杆菌
Theobald Smith	美国	发现得克萨斯热由蜱传播
Howard T. Ricketts	美国	发现立克次氏体
Walter Reed	美国	发现黄热病由蚊传播
Dmitri Iwanowski	俄国	发现烟草花叶病毒

1935年 Domagk 发现用含有 sulfonamide(磺胺基)的红色染料 prontosil(百浪多息)可治疗链球菌引起的感染。此时有人提出 prontosil 在体内分解成磺胺,有明显的抗菌活性。于是一大类磺胺药相继问世。随后磺胺类和抗生素在传染病的治疗和控制方面起了关键性的作用。

近年来科学家更进行了(结)构-效(应)关系的研究,力图寻找疗效更好,毒性更小的新药。如半合成的 β -内酰胺类药物,氟喹诺酮类药物等均已收到良好的临床效果。

(二)遗传学领域

1928年 Griffith 在研究肺炎球菌感染小白鼠时发现了转化现象,1944年 Avery 证明转化因子是脱氧核糖核酸(DNA),从而奠定了遗传的物质基础是 DNA 的理论,并第一次把 DNA 和基因概念联系在一起。

1941年 Beadle 和 Tatum 用 X 射线和紫外线诱变得营养缺陷型,对基因本质开始有所了解并提出“一个基因一个酶”学说。

1946年 Lederberg 发现 DNA 转移的另一种方式是接合,由此进一步发现了 F 因子和 H_r 菌株。

1952年 Zinder 发现了由噬菌体作媒介的 DNA 转导现象。

1953年 Watson 和 Crick 提出 DNA 分子的双螺旋结构模型和半保留复制的假设。导致分子遗传学的建立。

1952~1961年 Monod 和 Jacob 提出操纵子学说,同年 Nirenberg 提出遗传密码子理论,从而阐明蛋白质合成的关键步骤。

1953年 Maclintock 发现跳跃基因,表明基因能分离和转移遗传特性。

1953年 Monod 提出调节酶的变构理论,使分子生物学发展又提到一个新的高度。

1973年 Cohen 和 Boyer 将两个分别带有四环素和链霉素的耐药质粒体外重组后转入大肠杆菌,结果使原来敏感的大肠杆菌得到了双重耐药性。由此创立了划时代的 DNA 重组技术。

(三)病毒学领域

1935年 Stanley 首次得到烟草花叶病毒结晶, Bawden 证实该结晶为核蛋白(蛋白质和核酸组成),具有生物特有的繁殖能力。此后又证明只有其中的核酸具感染性。

1939年 Kausche 在电子显微镜发明后,第一个看到烟草花叶病颗粒呈棒状。

1957年 Issacs 和 1962年 Paucker 发现了干扰素。

1967~1971年美国病毒学家 Diener 在分离马铃薯纺锤形块茎病毒时发现了类病毒,它只具有 RNA,不含蛋白质,是最小的一种生命形式。

20世纪中叶,发现了逆转录酶,明确帕基特淋巴瘤的定义和分离了人类 T 细胞白细胞淋巴瘤病毒,进一步阐明了病毒和肿瘤的关系。

(四)免疫学领域

自从 19 世纪两大学派:以 Metchnikoff 为首的细胞免疫学说和以 Ehrlich 为首的体液免疫学说争执以来,现代免疫学获得飞跃进步。近年来免疫学的理论、技术和应用都取得大量的成果,突出的成就有以下几方面:

1957年 Burnet 提出著名的“细胞系选择学说”,使免疫学进入生物医学新领域。

1970年分离到澳大利亚抗原(HAA),发现与乙型肝炎病毒有关联,随后鉴别了完整的

病毒颗粒,并于1980年制备安全、有效的乙肝疫苗。

1975年 Milstein 和 Köhler 首次建立单克隆抗体技术。

(五)生产和应用领域

微生物广泛用来生产药物(如抗生素、氨基酸、维生素、甾体激素、菌体制剂、核苷酸等),食用及饲料蛋白(单细胞蛋白),农药(生长刺激素,抗生素,防虫制剂)和生物制品(菌苗、疫苗、抗毒血清、诊断制剂)。

环境保护方面用来处理废水、垃圾。

农业方面固氮的理论研究有了新的进展。

生物工程制药,基因工程菌生产的干扰素、胰岛素、人生长激素相继上市,单克隆抗体日益广泛研制和应用展现了微生物生产和应用的美好发展前景。

四、中国微生物学的发展

中国在利用微生物方面已有丰富的经验和悠久的历史。早在公元前3世纪人们就知道酿酒、制醋、做酱。古代中国人民就已认识到疾病具有传染性,华佗的“割腐肉,防传染”已是家喻户晓的故事。宋真宗时代,种人痘预防天花,更是我国古代人民对世界医学的重大贡献。

建国后,中国的微生物学象其它学科一样,出现飞跃发展的局面。现已形成微生物工业体系;微生物已广泛应用到食品、医药、皮革、纺织、石油、化工、冶金、三废处理,环保等各个领域。现在中国抗生素的产量在世界上名列前茅(品种尚不够理想);在氨基酸、有机酸、酶制剂、食用菌、农药、菌肥、酿酒、农业害虫的生物防治等方面的研究和生产都已有相当基础;沼气发酵正在研究和扩大使用,以便利用农作物的秸秆和人畜粪便产生沼气,早日解决农村能源问题。在单细胞蛋白生产,细菌冶金、采油,环保等方面,中国正在大力开展研究工作。

(中国药科大学 钱海伦)

主要参考书

- [1] Alcorn, J. E. : Fundamentals of Microbiology, Reading Massachusetts, Addison-Wesley Co. 1983.
- [2] Smith, A. L. : Principles of Microbiology 10th ed. st. Louis, Times Mirror/Mosby college Publishing, 1985.