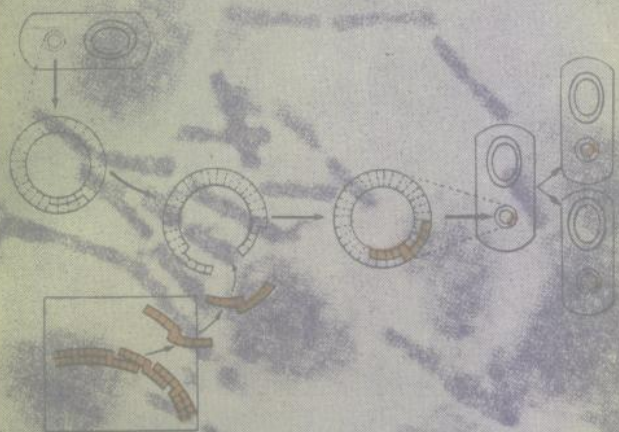




焦瑞身主编 丁正民 周德庆 陆德源 褚志义等编著

今日的微生物学

复旦大学出版社

今日的微生物学

焦瑞身 主编

丁正民 周德庆 陆德源 褚志义 等编著



复旦大学出版社
1987年

《内容简介》

微生物学是当前生物科学中发展最快、影响最广的学科之一。为满足广大微生物学工作者和有关教师更新知识的迫切愿望,为向大、中学生和广大微生物学爱好者介绍有关知识,现汇编出版上海市微生物学会近年来有关基础理论和应用微生物方面所作的十六篇报告。

本书中所有撰稿人都是活跃在微生物学教学、科研第一线的专家,这就保证了题目广泛、取材新颖、内容深入、信息密集和文字通俗等特点。

本书可供大专院校生物学系或其他有关系科师生、中学生物学教师、其他微生物学工作者和爱好者学习参考。

今日的微生物学

复旦大学出版社出版

新华书店上海发行所发行

江苏大丰印刷二厂印刷

字数217千 开本787×1092 1/32 印张9.375

1987年5月第一版 1987年5月第一次印刷

印数: 1-7,000

书号: 13253·038 定价: 1.60元

前 言

几年来,上海市微生物学会的同志在不同场合作了一系列的讲演,题目多半就是这些同志所从事的工作。

“滴水成渠”。历次印发的讲义居然也有了一定的篇幅。为迎接国庆三十五周年,为迎接新产业革命的到来,我们请各作者对原稿作了一些修改和补充后汇编成这本讲演集。希望本书能对高等院校生物系微生物学的教学提供新的信息,并可供广大的中学生物学教师和从事微生物学工作的中级以上科技人员作参考。

与高等动、植物相比,微生物的分布更加广泛,生理活动更为多样。它们在自然界物质转化过程中起着极为重要的作用,并给人类生活提供日益丰富的有用产品。今天,微生物已成为分子生物学研究中的宠儿,并在崭新的生物工程中充当着主角。当然,少数致病微生物的生命活动也会给人类带来疾病和痛苦。如何在分子水平上进一步认识和掌握微生物活动的规律,从而更有效地利用和控制它们,这正是我们微生物学工作者义不容辞的任务。

在本书的编写过程中,曾得到许多同志以各种形式所给予的帮助。另外,由于汪成琬同志为本书绘制了大部分插图,责任编辑徐士菊同志缜密的编辑加工,也使本书增色不少。在此,我代表作者向他们表示由衷的感谢。

本书并非微生物学全面性的论著,又由于是集体执笔,因

此,可能存在不少缺点。但是,为了不断交流有关信息,我们希望今后能继续编印这套文集以飨同行。

焦瑞身

1984年国庆节

目 录

前言	焦瑞身(1)
今日的微生物学	焦瑞身(1)
微生物学中四项基本技术的创建与发展	周德庆(4)
微生物学的发展及其对生命科学的贡献	周德庆(22)
微生物的“生物界之最”	周德庆(59)
细菌病毒——噬菌体	司 辉 东(76)
枝原体	丁正民(88)
细菌质粒	郑幼霞(113)
抗生素的过去、现在和将来	鲍竞雄(129)
微生物与药物生产	褚志义(146)
用微生物酶制糖	胡学智(163)
植物病毒研究概况	龚祖坝(192)
人类病原微生物概述	葛治华(215)
传染与免疫	陆德源(237)
腹泻肠道病原细菌研究的新进展	叶自儗(256)
肝炎病毒	葛治华(263)
细菌(生物)武器及其防护	范中善(278)

今日的微生物学

焦瑞身

(中国科学院上海植物生理研究所)

今天是上海微生物学会 (Shanghai Society for Microbiology, SSM) 1983 年年会,既然是微生物学会,我来谈谈“今日的微生物学”应该算是切题的。想提出的问题是:今日的微生物学是在迅速发展,继续在生物科学中起着带头作用,还是停步不前呢?答案是肯定的,今日的微生物学一如既往,仍然是生物科学中带头的学科。当然,在这个发展过程中,它也吸收了生物学、生物化学和物理学、化学等兄弟学科的内容 (包括仪器和方法等),从而大大地丰富了自己。

十九世纪后半世纪,巴斯德 (L. Pasteur) 从发酵和疾病两方面研究微生物学,后来的微生物学就沿这两个方向前进,而医学方面的研究对微生物学的发展起着更大的作用。在二十世纪的二十至四十年代,微生物学为生物科学作出了多方面的贡献,第一,证明了酿酒酵母的酒精发酵机制和脊椎动物肌肉的酵解十分相似,这就出人意料地为微生物学家、生物化学家和生理学家找到了共同语言;第二,证明了动物营养所需要的维生素和某些细菌所需要的生长因子实际上是相同的化学物质。通过微生物学方面的进一步研究,又证明了这些物质是许多辅酶的前体,对所有细胞代谢起着不可缺少的作用。随着生化突变种和

同位素示踪技术的应用,使许多氨基酸、核苷酸等的合成途径都通过微生物学的研究而搞清楚。情况就是这样,代谢途径往往首先是在微生物中发现,再从动物组织中找出,最后植物科学家又从植物中得到证明,而且出人意料的是许许多多的生化反应在不同细胞中是相同的。这就形成了微生物学家和生物化学家们常说的一个观点——“生物化学的统一性”(“unity of biochemistry”)。再一个贡献,就是微生物学对经典遗传学的冲击。1941年 G. Beadle 和 E. L. Tatum 成功地应用了粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa* 即链孢霉或“红色面包霉”)生化突变种,从而导致“一个基因一个酶”(“one gene-one enzyme”)理论的出现。1944年, O. Avery, C. M. Macleod 和 M. McCarty 在深入研究细菌转化中,发现遗传物质的化学本质就是 DNA。在 F. Chargaff 的大量工作基础上,1953年 J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 提出 DNA 的双螺旋结构理论。此后,微生物学家和生物化学家们的成就犹如原子弹爆炸一样出现,使生物科学发生了一次革命。重大的如,1956年 H. E. Umbarger 发现大肠杆菌合成氨基酸中的反馈阻遏,1961年 F. Jacob 和 J. Monod 提出操纵子学说,1961年 M. W. Nirenberg 和 J. H. Matthaei 以及 S. Ochoa 等对三联密码的证实,1963年 J. Monod 等提出调节酶的变构理论,这就使分子生物学成长壮大起来。今天,我们都认为这一新的学科引人入胜,回顾它的成长,微生物学家和生物化学家密切配合,可称为分子生物学的两个“亲代”。所以,我们说微生物学在过去是生物科学中的带头学科,当之无愧!

微生物世界是一个十分广阔的天地。微生物的已知种类很多,而且不断有新的类型在发现,如 1964 年的蛭弧菌,1972 年

的类病毒、肿瘤病毒,能在 100°C 以上甚至 250°C 高温下生长的细菌,以及厌氧的真菌等。微生物工作者大有用武之地。我们完全有理由认为,微生物学将在生物科学的发展中继续起带头作用。

微生物学不但对生物科学在基础理论上导致以上的变革,它的实验方法也是先进和独特的,一些方法已在生物科学的很多领域中被广泛采用,并推动了这些领域的发展。例如:

(1) 深层单细胞悬液培养广泛应用于动、植物细胞的培养,从而使人们深入研究这些细胞成为可能,并推动了细胞学、肿瘤学、体细胞遗传学、代谢产物研究等的发展。特别应指出的是植物细胞悬液培养已进入大型发酵罐的阶段,从中可以比较容易地获得难于合成的药物,如植物碱——萝夫木碱、长春碱、毛地黄毒苷等。

(2) 植物育种学家应用植物细胞悬液培养方法,采用微生物诱变技术,可以选育出抗病的品种,如抗病番茄等,这又是微生物学对生物科学和农业科学的另一个贡献。

作为微生物学工作者,我们应该感到自豪。微生物学是生物科学的带头学科,是为人民创造幸福生活大有作为的学科。

主要参考文献

- [1] 沃森 J. D.: 基因的分子生物学(《基因的分子生物学》翻译组译),科学出版社,1982。
- [2] Morrow, J.: Eukaryotic Cell Genetics, Academic Press, 1983.

微生物学中四项基本技术的创建与发展

周德庆

(复旦大学生物学系)

在我国的中学生中,“生盲”(生物学盲)已逐步扫除,而“微盲”(微生物知识盲)还普遍存在。鉴于当代微生物学的飞速发展及其在生物学理论研究、工农业生产、医疗卫生实践和生态环保中的重要性,我们认为,有必要呼吁生物学教师加强对微生物知识的宣传和普及。

微生物世界难以被认识的原因主要是:个体微小,外貌不显,杂居混生,因果难联。在微生物学发展历史中,克服这四道难关的主要代表人物是列文虎克(Antony van Leeuwenhoek)、巴斯德和科赫(R. Koch)等人。由他们所创建的显微镜技术、无菌技术、纯种分离和微生物培养技术,是微生物学中四项独特的基本技术,它不仅奠定了微生物学发展的基础,而且还有力地推动了现代生物科学研究和生产实践的发展。

以下我们对这四项基本技术的创建历史、基本原理、方法以及发展现状概括地加以介绍。

一、显微镜技术

光学显微镜的出现,使人眼的分辨率提高到微米(μm)水

平，而电子显微镜更使人眼达到纳米(nm)水平。从此，视而不见的微生物世界就原形毕露了。

1590年，荷兰的杨森父子(Hans Janssen 和 Zacharias Janssen) 首创了第一架复式显微镜。1610年，意大利物理学家伽里略制造过显微镜，并用它观察过昆虫。1664年，英国的虎克

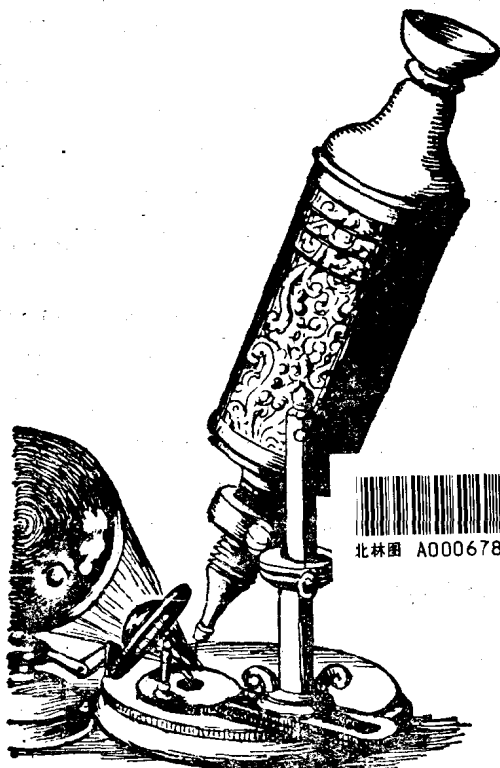


图1 1664年英人虎克用于观察霉菌形态的原始复式显微镜

379406

• 5 •

(R. Hooke) 曾用这种原始的复式显微镜(图 1) 观察过生长在皮革表面的一种蓝色霉菌的子实体结构, 还观察过生长在薔微枯叶上的一种霉菌, 并绘了图。因其显微镜的分辨率低, 无法仔细观察。1674~1695 年, 微生物学先驱者——荷兰的列文虎克利用业余时间制作过 400 多架单式显微镜和放大镜, 放大率一般为 50~200 倍, 分辨率优于当时的复式显微镜。同时他还观察了许多动、植物和微生物材料, 并有幸于 1676 年首次看到了细菌, 这是人类有史以来第一次亲眼目睹微生物世界的“小公民”。1981 年初, 有人用一架幸存的列文虎克显微镜(放大率为 266 倍, 图 2) 观察过在英国皇家学会档案中刚发现的一件软木切片标本, 这是列文虎克于 1674 年 6 月 1 日寄去的。1684 年, 在《伦敦皇家学会会报》第 14 卷 159 期 568 页上, 还刊登了列文虎克亲自绘制的各种形态的细菌图。

此后, 显微镜技术进展甚缓, 直至十九世纪才有长足的进步。1830 年前后, 著名的消毒外科创始人李斯特(J. Lister) 的父亲(J. J. Lister) 对显微镜光学部分的结构作了重大的改进。1866 年, 德人阿贝(E. Abbe) 进入著名的蔡司工厂工作, 对改进显微镜的结构作出了重大的贡献, 如发明了油浸物镜(1878 年), 设计了阿贝集光器等, 使光学显微镜放大率达到了一千倍。1880 年左右, 光学显微镜的外观、精密度和放大率已接近现代的显微镜。

1881 年前后, 科赫不但能对细菌进行鞭毛染色, 而且还把显微镜与摄影技术结合起来, 使显微镜技术更向前推进了一步。

到了二十世纪, 光学显微镜出现了相差、暗视野和荧光等新装置, 再加上良好的制片和染色等技术, 大大推动了微生物形

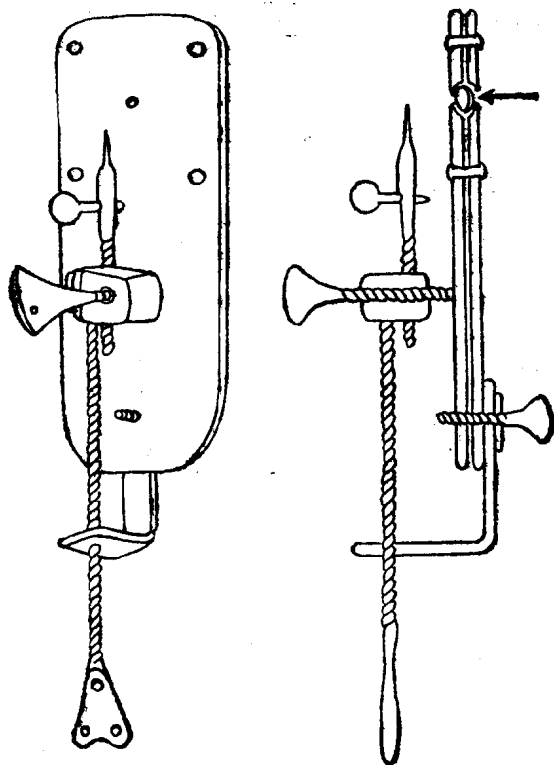


图2 列文虎克单式显微镜的构造
 箭号表示两块金属板的小孔夹住一个透
 镜，供观察的样品放在螺旋棒的尖端。

态、解剖和分类的研究。

本世纪三十年代初(1932年)出现的电子显微镜技术，以高速运动的电子束代替光线，波长仅为光线的十万分之一，因而大大提高了对微细物像的分辨率。从此，人眼的分辨率达到了纳

米(10^{-9}m)水平。目前,优良电镜的放大率已达几十万至上百万倍,分辨率达 $1.4\text{ \AA}$ 。1983年,日本大阪大学工学院制成一台“原子直视超高分辨率分析电子显微镜”,对非晶体试样的分辨率达 $1.6\text{ \AA}$,对晶体试样的分辨率达 $0.99\text{ \AA}$,观察氧化镁薄膜晶体时,可以清楚地看到镁原子和氧原子整齐地交错排列的状况。近年来,又把高分辨率的电镜与超薄切片、金属喷镀、冰冻刻蚀、立体扫描、免疫、酶标或同位素等技术结合起来,使微生物学研究从细胞水平提高到亚细胞水平和分子水平,为揭露微观世界的奥秘提供了强有力的武器。

当然,微生物学的历史告诉我们,仅仅观察微生物的形态而不深入研究它们的功能是远远不够的。形态只是入门的向导,功能才是问题的本质。人类为了把这两个问题联系起来,足足经历了将近两个世纪!花费那么长的时间是因为以下三项基本技术在当时还未突破。

二、无菌技术

在列文虎克亲眼看到细菌等微生物后,几乎经历了整整两个世纪,人们才逐渐体会到:要研究自然界中随处存在、数量庞大、杂居混生的微生物世界中的某一特定“公民”,首先要为它创造一个无任何杂菌干扰的无菌环境,这就涉及到所谓无菌技术了。

所谓无菌技术,根据其处理后所能达到的无菌程度可分为四类,即1)灭菌:指彻底、永久地消灭物体内外部的所有微生物;2)消毒:消除物体表面或内部的部分致病微生物;3)防腐:完全抑制物体内外部的所有微生物,但一旦将此因素去除,原有的微

生物仍可活动；4)化疗：即利用某种化学药剂对微生物和其宿主间的选择毒力的差别来抑制或杀死宿主体内的微生物，从而达到防治传染病的效果。如果从无菌技术对微生物作用的原理来分，则可把它分为制菌、杀菌和溶菌三种。

无菌技术在我国古代早就有之，只是当时还不知其原理而已。例如，公元六世纪贾思勰所著《齐民要术》中，就已提出浸曲酿酒的水要用“五沸汤”，即需把清水煮沸五遍并冷却后才可用。明代李时珍的《本草纲目》指出，病人穿过的衣服要蒸过再穿，以防传染。

国外的无菌技术，最初是在食物保藏中应用的。1804年前后，法国厨师阿贝特(Nicholas Appert, 1750~1841年)偶尔发现，如把一瓶密封的果汁煮沸，就能长期保存。1811年起，他的这一发明就在拿破仑军队中使用了，这就是罐头食品的起源。至1852年，罐头工厂已采用了加压蒸汽灭菌技术。在灭菌技术及其原理上作出重大突破的当推微生物学奠基人法国的巴斯德的工作。他在1860~1861年作了举世闻名的曲颈瓶试验，实验的成功不仅彻底否定了当时还在流行的“生命自然发生说”，而且还为微生物学中的消毒灭菌技术的创立和发展奠定了坚实的理论基础。此外，从1860年起，结合防治“酒病”，还发明了用“55~60℃的低温处理葡萄酒以延长其保藏期的方法，后人称此法为“巴斯德消毒法”(此法于1866年发表)。以后，被誉为细菌学奠基人的德国乡村医生科赫又发明了流动蒸汽灭菌法(1881年)；英人丁达尔(J. Tyndall)根据细菌芽孢萌发后会失去抗热性的原理，在1877年发明了间歇灭菌法。至此，现代的热力灭菌技术已建立起来了。

无菌技术尤其是加压蒸汽灭菌技术的建立，对推动微生物

学的研究作出了重大的贡献。在基本理论研究方面，由于配制的培养基可达到彻底灭菌，因而可用以培养纯种微生物，并能对此纯培养作一系列深入的研究。无菌技术对人类的经济活动和日常生活也是息息相关的。例如，人们对工农业产品遭受虫害或鼠害是体会深刻的，而且还有明确的数量概念，可是，对微生物引起的霉烂、腐败、变质、产毒或腐蚀等更严重的损失，则往往不加警惕或心中无数。事实上，全世界每年仅因霉变而损失的粮食就达2%。如果我们能更自觉地广泛应用无菌技术来防治有害微生物对工农业产品的霉腐或发酵过程的染菌，则经济效益将是很大的，而且，防治霉腐还关系到防癌和保护文物等工作。

微生物学在增强人类健康与拯救人类免遭传染病害方面，已经打到第五个大战役了，这五个战役是：1)外科消毒技术的发明，2)免疫血清疗法的应用，3)化学治疗剂的合成，4)抗生素的发现和广泛应用，以及5)用遗传工程和生物工程技术生产药物。其中第1)、3)和4)项均与无菌技术直接相关。

1865年，在巴斯德有关传染病及腐败的“胚种学说”的启发下，英国爱丁堡医院的外科医生李斯特发明了用石炭酸液对外科医生的双手、手术器械、包扎绷带和手术部位进行消毒，由此创立了外科消毒新技术。在该项技术发明后的短短几年内，就使原有的外科手术死亡率从45~80%下降到15%。至于全球范围内因使用化学治疗剂和抗生素而从死神手中夺回的生命，更是不计其数！

本世纪初，德国医药家欧立希(P. Ehrlich)最早提出了化学治疗的概念。1909年他和共同工作者合成了有史以来第一个化学治疗剂——对治疗梅毒有特效的洒尔佛散(salvarsan,

即砵凡纳明,编号为“606”)。1934年,德国化学家多马克(G. Domagk)筛选各种偶氮染料作抗菌试验,结果发现有一种叫“百浪多息”的红色染料(4-磺酰胺-2',4'-二氨基偶氮苯)给白鼠作静脉注射后,可治疗链球菌和葡萄球菌的感染,但在体外无作用。次年,发现百浪多息可治疗人的链球菌病及儿童的丹毒。此后,陆续有人对此药的作用机制进行了研究,了解到它在体内可转化为磺胺。至1940年,伍兹(D. D. Woods)等搞清了磺胺的作用机制,发现它是微生物生长因子——对氨基苯甲酸的代谢类似物,磺胺可与对氨基苯甲酸发生竞争性拮抗作用,使有关微生物因不能合成重要辅酶——四氢叶酸而受抑制。在青霉素问世前,磺胺药曾是药房中红极一时的“王牌”药,它挽救过许多濒临死亡的病人,例如,由链球菌引起的妇女产褥热,在磺胺发明前的死亡率为105/10万,至1941年已下降到20/10万,由此可见一斑。

抗生素的发现,是化学治疗剂发展过程中的一次革命。1929年,弗莱明(A. Fleming)报道了由他偶然发现的对金黄色葡萄球菌有强大抑制作用的青霉素。但在当时并没有引起学术界的重视。直至第二次世界大战期间(1938年),英国剑桥大学的弗洛里(H. Florey)和切因(E. B. Chain)才对青霉素进行系统的研究,并设法到美国进行一系列生产、提纯和临床试验,结果大获成功,从此开创了化学治疗史上的新纪元——抗生素治疗阶段。1944年,美国微生物学家瓦克斯曼(S. A. Waksman)首次报道了由放线菌产生的高效抗生素——链霉素,接着,在一系列放线菌中报道了大量的新抗生素。据1978年统计,报道过的抗生素已有5,128种,其中除有56种为地衣产生的外,其余均为各种微生物所产生,特别是放线菌(占61.7%)。至1984