现代微生物学

闻玉梅
陆德源 主编

R37
WYM

上海医科大学出版社

121382

121382

DZ09/16

现代微生物学

主　编

闻玉梅　陆德源

编写者

（按姓氏笔画为序）

王文风　任向东　杜佩英　李自力
余传霖　何丽芳　张　维　陆德源
闻玉梅　钱利生　唐之华　黄谷良
童善庆　葛治华

北京医科大学图书馆
1992 9 2 2
藏书

上海医科大学出版社

A1C00536190

(沪)新登字 207 号

封面设计　王大信

现代微生物学

主编　闻玉梅　陆德源

上海医科大学出版社出版
上海市医学院路 138 号
邮政编码 200032
新华书店上海发行所经销
常熟新华印刷厂印刷
开本 787×1092　1/16　印张 15　字数 365 000
1991 年 1 月第 1 版　1992 年 2 月第 2 次印刷
印数 3 001-9 000

ISBN 7-5627-0078-8/R·69

定价：5.00 元

前　　言

国家教委于1988年组团检查各校硕士研究生质量时，各医学院校缺少供研究生使用的二级课程——医学微生物学教材。为此，我们在本科生教材的基础上，选择了覆盖面为70%左右的医学微生物学内容，进一步编写了基本内容及近期进展，以供研究生使用。为此，本教材加深了分子生物学内容；并根据医学院校临床医学和卫生学的需要，加强了实用微生物学内容。同时，为更密切联系医学实际，本教材不求学科范围内面面俱到，而是有所侧重，又各论部分从微生物生物学特性分类改为根据传播途径分类。

本教材除供硕士研究生使用外，还可作为临床医师、卫生防疫人员、生物技术科研人员了解跨学科内容的参考书，也可作为本科生选修课及师资培训班用的教材。

由于我们编写这类教材尚属初次尝试，又限于我们的水平，且时间较紧，还望试用的同行们多多指正并提出宝贵意见。

编者

1990年1月

目　录

第一章　细菌的表面结构与功能……1
一、细胞壁……1
二、荚膜……7
三、鞭毛……9
四、菌毛……10

第二章　细菌的染色体与基因转移……14
一、细菌染色体的特点……14
二、细菌 DNA 的复制……15
三、细菌染色体的表达……16
四、细菌染色体的突变……17
五、细菌的基因转移……18

第三章　细菌质粒与转座子……21
一、质粒的基本特性……21
二、抗药性质粒……23
三、致病性质粒……24
四、细菌转座子的特性……25
五、质粒与转座子的实际应用……28

第四章　噬菌体……30
一、噬菌体的形态与结构……30
二、毒性噬菌体与溶菌周期……31
三、温和噬菌体的溶原性与免疫性……33
四、溶原性转换……34
五、噬菌体的应用……35

第五章　细菌的毒素……37
一、外毒素……37
二、内毒素……44

第六章　细菌L型……49
一、L 型的发现与命名……49

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

二、L 型的诱导与回复……………………………………………………50
三、L 型的生物学特性……………………………………………………52
四、L 型的免疫学……………………………………………………56
五、L 型的致病性……………………………………………………57

第七章　病毒的增殖与抗病毒治疗……………………………………61
一、病毒增殖的基本特点……………………………………………61
二、病毒的吸附、穿入与脱壳………………………………………63
三、病毒的转录……………………………………………………64
四、病毒核酸的复制………………………………………………65
五、病毒的装配与释放………………………………………………66
六、逆转录病毒的复制………………………………………………66
七、嗜肝 DNA 病毒的复制……………………………………………67
八、抗病毒药物的设计策略及常用药物(制剂)……………………68
九、抗病毒药物治疗存在的问题……………………………………70

第八章　持续性病毒感染……………………………………………71
一、分类……………………………………………………………71
二、细胞培养中的持续性病毒感染…………………………………71
三、动物或人体内的持续性病毒感染………………………………72
四、构成持续性病毒感染的因素……………………………………74
五、常见人类持续性病毒感染疾病及其机理………………………78

第九章　干扰素……………………………………………………80
一、IFN 的型别与命名……………………………………………80
二、IFN 的诱生与测定……………………………………………81
三、IFN 的基因工程………………………………………………82
四、IFN 的抗病毒作用……………………………………………83
五、IFN 的抗肿瘤作用……………………………………………85
六、IFN 的免疫调节功能…………………………………………85
七、IFN 与免疫相关性疾病………………………………………88

第十章　微生物感染的实验诊断……………………………………90
一、检测病原………………………………………………………91
二、检测病原成分…………………………………………………93
三、检测免疫反应…………………………………………………96

第十一章　微生物疫苗………………………………………………99
一、基因工程疫苗…………………………………………………99

二、合成疫苗……………………………………………………………………101
三、偶联菌苗……………………………………………………………………101
四、亚单位疫苗…………………………………………………………………102
五、独特型疫苗…………………………………………………………………104
六、减毒活疫苗…………………………………………………………………107
七、免疫佐剂……………………………………………………………………107

第十二章　真菌毒素……………………………………………………………109
一、主要真菌毒素………………………………………………………………110
二、真菌毒素的作用机理………………………………………………………113
三、真菌毒素中毒的预防………………………………………………………114
四、常见产毒真菌的分离与鉴定………………………………………………115
五、真菌毒素的检测方法………………………………………………………116

第十三章　呼吸道传播的微生物………………………………………………118
一、流行性感冒病毒……………………………………………………………119
二、呼吸道合胞病毒……………………………………………………………122
三、结核杆菌……………………………………………………………………123
四、军团病杆菌…………………………………………………………………125
五、脑膜炎球菌…………………………………………………………………128

第十四章　消化道传播的微生物………………………………………………132
一、沙门菌………………………………………………………………………132
二、志贺菌………………………………………………………………………135
三、埃希菌………………………………………………………………………137
四、弧菌…………………………………………………………………………141
五、肠道病毒……………………………………………………………………143
六、胃肠炎病毒…………………………………………………………………147
七、甲型肝炎病毒………………………………………………………………148
八、肠道传播的非甲非乙型肝炎病毒…………………………………………151

第十五章　虫媒微生物…………………………………………………………154
一、披膜病毒与黄病毒…………………………………………………………154
二、布尼亚病毒…………………………………………………………………159
三、立克次体……………………………………………………………………161
四、土拉弗朗丝菌………………………………………………………………164
五、回归热螺旋体………………………………………………………………165
六、Lyme 病螺旋体……………………………………………………………167

第十六章　性传播的微生物……………………………………………… 169
一、人类免疫缺陷病毒……………………………………………… 169
二、单纯疱疹病毒……………………………………………………… 175
三、人乳头瘤病毒……………………………………………………… 178
四、淋球菌……………………………………………………………… 181
五、梅毒螺旋体………………………………………………………… 182

第十七章　人兽共患病的微生物………………………………………… 184
一、狂犬病病毒………………………………………………………… 185
二、鼠疫杆菌…………………………………………………………… 187
三、弯曲菌……………………………………………………………… 190
四、钩端螺旋体………………………………………………………… 192
五、鹦鹉热衣原体……………………………………………………… 194

第十八章　条件致病性微生物…………………………………………… 196
一、绿脓杆菌…………………………………………………………… 197
二、产单核细胞李氏菌………………………………………………… 199
三、创伤弧菌…………………………………………………………… 200
四、黄杆菌……………………………………………………………… 202
五、白色念珠菌………………………………………………………… 202
六、新型隐球菌………………………………………………………… 204
七、污染真菌…………………………………………………………… 205

第十九章　输血及血制品传播的微生物………………………………… 207
一、乙型肝炎病毒……………………………………………………… 207
二、丙型肝炎病毒……………………………………………………… 211
三、丁型肝炎病毒……………………………………………………… 213
四、人类巨细胞病毒…………………………………………………… 214

第二十章　创伤感染的微生物…………………………………………… 220
一、葡萄球菌…………………………………………………………… 221
二、链球菌……………………………………………………………… 223
三、类杆菌……………………………………………………………… 225
四、梭杆菌……………………………………………………………… 227
五、消化球菌和消化链球菌…………………………………………… 227
六、破伤风杆菌………………………………………………………… 228
七、产气荚膜杆菌……………………………………………………… 229

第一章　细菌的表面结构与功能

细菌是单细胞原核型微生物。个体虽微小，仍具有一定的细胞结构和功能。细胞壁、细胞膜、细胞质、细胞核、核糖体、质粒等各种细菌都有，是细菌的基本结构。荚膜、鞭毛、菌毛、芽胞等仅某些细菌具有，为其特殊结构。直接和周围环境接触的有细胞壁、荚膜、鞭毛和菌毛，这些表面结构在宿主体内是引起机体致病和诱发免疫应答的重要物质基础，因而在诊断、治疗和预防等临床实际中有着重要的作用。

一、细　胞　壁

细胞壁位于细菌细胞最外层，包在细胞膜四周。是一种膜状结构，组成较复杂，并随不同细菌而异。其主要组分是肽聚糖，革兰阳性菌和阴性菌尚各有特殊组分，前者有磷壁酸等，后者是外膜蛋白等。

（一）肽聚糖

肽聚糖(peptidoglycan)，又称粘肽(mucopeptide)、糖肽(glycopeptide)或胞壁质(murein)。除甲烷菌和嗜盐菌外，所有细菌均具有。革兰阴性菌由聚糖支架和肽侧链两部分组成，革兰阳性菌尚有肽交联桥，分别形成二维和三维的坚韧而富有弹性的网络结构，尤以后者为甚。

肽聚糖的生物合成，革兰阴性菌有二步，革兰阳性菌有三步。以葡萄球菌为例：①N-乙酰葡糖胺和N-乙酰胞壁酸间隔交替排列并通过β-1，4糖苷键连结成聚糖支架；②在聚糖支架的N-乙酰胞壁酸上连结一个四肽侧链；③两个四肽侧链通过五肽桥交联连结成三维空间的完整肽聚糖分子。凡能破坏肽聚糖分子结构或抑制其合成的物质，都能损伤细胞壁而使菌体变形或崩裂。例如溶菌酶(lysozyme)和葡萄球菌溶素(lysostaphin)均是N-乙酰胞壁酸酶，能水解聚糖中的β-1，4糖苷键。不同抗生素作用于肽聚糖合成的不同阶段，抑制第一步的有磷霉素、环丝氨酸，第二步的万古霉素、杆菌肽，第三步的青霉素、头孢菌素等。人类细胞没有细胞壁，因此研究和发掘破坏或阻抑肽聚糖合成的新抗菌药物是方向之一。

作为细胞壁主体的肽聚糖，除维持各种细菌的固有形状外，在抵抗胞内高渗透压，保护细胞膜完整性方面亦极为重要。革兰阳性菌合成生存必需物质的能力很差，在生长繁殖时只能从周围环境中摄取和浓集较多量的氨基酸、核苷酸和其他低分子量物质，其胞内浓度可比胞外高400～500倍，故胞质内渗透压高达20～25个大气压。革兰阴性菌合成能力较强，胞内浓集物质较少，其渗透压约5～6个大气压；又因其肽聚糖外尚有外膜蛋白、脂蛋白和脂多糖(LPS)层。因此，当受到同样的肽聚糖层破坏时，革兰阴性菌较阳性菌不易崩裂死亡。

肽聚糖具有佐剂活性。例如分枝杆菌肽聚糖中的胞壁二肽(MDP)是呈现佐剂活性的最小结构，现已能人工合成。MDP能刺激T、B细胞，增强细胞免疫和体液免疫，激活吞噬

细胞活性，活化补体途径等。

肽聚糖还有内毒素样活性。例如将链球菌(不论致病与否)细胞壁肽聚糖注入实验动物，能引起宿主发热、溶解血小板，甚至导致心肌的局灶性坏死等病变。

(二) 革兰阳性菌细胞壁特殊组分

大多数革兰阳性菌尚含有磷壁酸，个别是磷壁醛酸。有些链球菌还含M蛋白。90%以上金黄色葡萄球菌菌株产生葡萄球菌A蛋白(SPA)。

1．磷壁酸和磷壁醛酸　多数革兰阳性菌细胞壁尚含有大量磷壁酸(teichoic acid)，系由核糖醇或甘油残基经磷酸二酯键互相连接而成的多聚物。根据结合部位不同，分为两种。壁磷壁酸(wall teichoic acid)的一端与肽聚糖上的胞壁酸共价结合，另端游离伸出于细胞壁外。膜磷壁酸(membrane teichoic acid)，或称脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)的一端与细胞膜外层上的糖脂共价连结，另端穿透肽聚糖层伸出细胞壁表面。

磷壁酸是革兰阳性菌的重要表面抗原，抗原性很强，与血清型分类有关。磷壁酸带有较多负电荷，能同Mg^{2+}等双价阳离子结合，有助于维持细胞内离子的平衡。

LTA除无致热原和致死性外，其他生物学活性与革兰阴性菌的LPS相似。LTA中的脂蛋白结构和LPS中的类脂A类同。A族链球菌的LTA介导菌与宿主多种细胞的粘附。人类口腔粘膜和皮肤细胞、淋巴细胞、血小板、红细胞、白细胞等细胞膜上均有LTA结合点。LTA的粘附性与酯连脂肪酸部分有关，若以氨水解去除脂质则粘附性丧失。Jackson等(1984)用杂交瘤技术制备出两种不同特异性决定簇的LTA单克隆抗体，一种可被脱酰心磷脂抑制，另一为曲二糖抑制。他们认为这将有利于对LTA的进一步分离纯化以及确定其生物学功能单位。

藤黄色微球菌、巨大杆菌等个别革兰阳性菌细胞壁中不含磷壁酸，只有由糖醛残基组成的磷壁醛酸(teichuronic acid)，一端与肽聚糖结合。磷壁醛酸的性状同磷壁酸。

2．M蛋白　A族链球菌细胞壁中有M蛋白(M protein)，是具有型特异性的重要表面组分，借此可将该族链球菌至少分成80个型。分子量32 000～180 000，可能因测定方法不一，或形成多聚体所致。

昔日认为M蛋白与菌粘附至宿主细胞有关，现已明确M蛋白有抗吞噬功能，而粘附是LTA的作用，但两者相互密切协同。研究表明，A族链球菌能持续地分泌LTA至外周，同M蛋白形成复合体后留存在菌体表面，组成链球菌体表的纤毛(fibrillae)结构，再与宿主上皮细胞膜上的LTA受体粘附一起。

3．SPA　极大多数金黄色葡萄球菌细胞壁中含有SPA，但不同株多寡不一，以Cowan I株最多。表皮葡萄球菌菌株产生者仅2%左右。

SPA是一种单链多肽，与细胞壁肽聚糖共价结合。分子量约13 000。对胰酶敏感。Cowan I株每个菌表面可多达80 000个SPA分子。

SPA可与人类及豚鼠、小鼠、狗、猪、貂等多种哺乳动物血清中IgG Fc片段结合，其中以猪血清的效价最高。鱼类、两栖类、爬行类及鸟类的IgG均不能与SPA结合。有报道，SPA还能和IgM及IgA发生反应。

SPA有抗吞噬作用。其机理可能是IgG对吞噬细胞的调理作用在其Fc片段，因SPA通过同吞噬细胞争夺Fc片段而呈现此拮抗作用。SPA的抗吞噬作用在金黄色葡萄球菌感染中起重要作用。

SPA是B细胞的一种良好多克隆促有丝分裂原，对T细胞也有致分裂作用。Marone等(1982)将SPA加入嗜碱粒细胞，在钙离子存在下，可使嗜碱粒细胞释放组胺，犹如细胞受到特异性过敏原或抗IgE抗体作用那样。SPA能损伤血小板，使离体豚鼠回肠产生类似过敏反应样收缩和家兔Arthus样坏死。

SPA对金黄色葡萄球菌噬菌体吸附有影响。用胰酶消化去除SPA后，取消了SPA对细胞壁磷壁酸上噬菌体受体的掩盖作用，利于噬菌体的吸附，增强了细菌对噬菌体的吸附现象。

此外，SPA与IgG结合的复合物也能固定补体，激活补体系统。又利用SPA同IgGFc片段结合后，IgG分子的Fab片段仍能同相应的抗原分子发生特异性结合。这种操作简便、特异敏感快速的协同凝集试验(co-agglutination)已广泛用于各种病原体抗原的检出。

（三）革兰阴性菌细胞壁特殊组分

革兰阴性菌细胞壁的厚度虽不如革兰阳性菌，但组成较后者复杂。在肽聚糖层外侧尚有脂质双层、脂蛋白和LPS三层多聚物，合称为外膜。

1. 外膜　外膜(outer membrane)系革兰阴性菌特有，是其细胞壁的主要组分，约占细胞壁干重的80%。外膜是典型的非对称性磷脂双层结构，由磷脂、LPS和一组特异蛋白质组成。外膜外叶大部分磷脂由LPS取代，LPS即细菌内毒素。脂蛋白由脂质和蛋白质构成，连接在脂质双层和肽聚糖层之间。其一端连接至肽聚糖肽侧链中的二氨基庚二酸残基上，另端由脂质非共价结合至脂质双层，使外膜和肽聚糖层构成一个整体。

SDS-PAGE是检测革兰阴性菌内膜(即细胞膜)和外膜蛋白质组分的重要技术。一般是外膜组成比细胞膜要简单些。细胞膜含40～100条明显的蛋白带，而外膜少得多，大多不超过10条。研究外膜蛋白最早最多的是大肠杆菌，起初命名相当混乱。经近年来深入研究，在大肠杆菌和鼠伤寒沙门菌中，已根据编码这些外膜蛋白的遗传位点而予以标准命名为OmpA～F。基于在外膜中含量多寡，外膜蛋白分为主要外膜蛋白和次要外膜蛋白。上述分类并非固定不变，在同一菌种不同菌株间，甚至同一菌株处于不同生长阶段或某种特定环境中，次要外膜蛋白含量可以增多成为主要外膜蛋白。

(1) 主要外膜蛋白　聚丙烯酰胺电泳图谱经简单染色后就能测出的称为主要外膜蛋白(major outer membrane proteins)。同种不同株，或同株菌生长于不同温度或营养不足时，其类型就可能变化。这些位于菌细胞表面的蛋白，常供作为噬菌体和细菌素等杀菌性蛋白抗菌物质的受体。一旦这些菌株具有噬菌体或细菌素抗性，或带有溶原性噬菌体，其外膜蛋白种类常发生改变。采用不同的膜分离技术、不同去垢剂-聚丙烯酰胺电泳系统，以及许多包括不同噬菌体和细菌素抗性的菌株，可将主要外膜蛋白予以鉴定。

大肠杆菌K12株的主要外膜蛋白有OmpA、OmpC、OmpF和蛋白A等(表1-1)。OmpA蛋白是对蛋白酶敏感的唯一已知主要外膜蛋白。OmpA蛋白是噬菌体K3和TuⅡ的受体；在与产生F型性菌毛雄菌接合时所必需，可能对两菌配合的建立和维持起促成作用。只是OmpA或lpp(无脂蛋白)缺失突变株的大肠杆菌，菌形仍为杆状，OmpA和lpp同时缺失突变株的菌形则呈球状，故认为OmpA和脂蛋白在决定菌的形状时有关。OmpC和OmpF蛋白与肽聚糖层紧密结合。因它们亦是噬菌体和细菌素的受体，必然在外膜层形成非特异孔道，故也称为微孔蛋白(porins)。OmpC和OmpF允许分子量<700的亲水性溶质通过。蛋白A是大肠杆菌K12株最大的主要外膜蛋白，只有当菌生长在37℃或以上时才形成一定的

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

量。蛋白A具有蛋白酶作用，并能调节荚膜多糖的生成。

表1-1 大肠杆菌K12株主要外膜蛋白的性状

组分	分子量	分子数/细胞	噬菌体或大肠菌素受体	功 能
脂蛋白	7 200	结合：2.5×10^5 游离：5×10^5	—	通过与肽聚糖连结，使外膜稳定
OmpA	35 160	10^5	K3，TuⅡ	接合中发挥作用，使两接合细菌稳定
OmpC	36 000	10^5	PA2，TuⅠb，T4	微孔蛋白，允许分子量<700的亲水溶质通过
OmpF	37 200	10^5	TuIa，T2	微孔蛋白，允许分子量<700的亲水溶质通过
蛋白a	40 000	4×10^4	LP81	蛋白酶，调节荚膜生物合成

鼠伤寒沙门菌主要外膜蛋白有四种，其中分子量各为34 000、35 000和36 000的OmpD、OmpF及 OmpC 是微孔蛋白。OmpD位点产生的多肽不存在于大肠杆菌中。遗传学分析，鼠伤寒菌的35 000 分子量多肽与大肠菌的 OmpF 蛋白同源。OmpD和 OmpC 缺失突变株的溶质渗透入周浆速度显著减低。OmpC、OmpD 和 OmpF 的表达受 OmpB 位点调节，此与大肠杆菌者相同。鼠伤寒菌的最小主要外膜蛋白分子量为33 000，热不稳定，与大肠杆菌中的OmpA类同。鼠伤寒菌 OmpA 蛋白是细菌素4-59的受体。

绿脓杆菌有四种主要外膜蛋白，均不耐热，分别命名为 D、F、G 和 H。蛋白 D 和 F 与葡萄糖穿越外膜有关，蛋白 F 与肠道杆菌的OmpF产物类似，但前者不耐热。

淋病奈氏菌的外膜蛋白与其毒力有关，有可能用以制备疫苗。不同菌株的外膜蛋白不全同，但一般其主要外膜蛋白是蛋白Ⅰ，分子量36 000；常伴有1～2种其他蛋白（蛋白Ⅱ），分子量24 000～36 000。蛋白Ⅰ作为亲水扩散孔，与大肠杆菌OmpF相同。淋球菌抗药后，其外膜通透性发生改变，而蛋白Ⅰ的分子量亦呈现增加。从临床分离出的淋球菌菌株，蛋白Ⅰ和蛋白Ⅱ都有多种抗原性变异。蛋白Ⅱ至少有五种，其中蛋白$Ⅱ_a$可能参与菌同白细胞的相互作用。

(2) 次要外膜蛋白　随着外膜分离方法的改进和应用高度精密的SDS-PAGE，外膜组分中一些次要的条带变得清晰可见。这些次要外膜蛋白 (minor outer membrane proteins) 的结构和功能均不同，共同点只是在外膜中拷贝数低。次要蛋白中属结构蛋白只是少数，大多为诱导或去阻遏蛋白。在适宜环境下，次要蛋白量大为增加，可接近主要外膜蛋白。次要蛋白大多参与特殊扩散过程，因一些重要物质常因分子过大而不能通过普通的微孔蛋白。

对大肠杆菌K12株的次要外膜蛋白研究较多，其性状见表1-2。

2. 周浆蛋白　革兰阴性菌的细胞膜和外膜间有一周浆间隙(periplasmic space)，约占整个菌细胞体积的20～40%。该间隙中含有多种蛋白质，在营养获得、解除有害物质毒性等方面起着重要作用（表1-3）。

降解蛋白质的酶类大多位于细胞膜外面，能将分子量较大、带电荷较多的营养物质分解

成小分子物质，使之通过细胞膜进入胞质内。

表1-2 大肠杆菌K_{12}株次要外膜蛋白的性状

组分	分子量	形成条件	噬菌体或大肠菌素受体	功能
Tsx	26 000	（结构蛋白）	T6，大肠菌素K	核苷孔
PhoE	40 000	限制磷酸盐	TC23，TC45	亲水溶质一般孔，尤其是多磷酸盐等阴电荷溶质
LamB	50 000	存在麦芽糖	λ，K10	麦芽糖及麦芽糊精识别的小亲水溶质孔
BtuB	60 000	限制维生素B_{12}	BF23，E组大肠菌素	吸收维生素B_{12}
Cir	74 000	限制铁质	大肠菌素I，V	吸收Fe^{3+}
TonA	78 000	限制铁质	T1，T5，ϕ80，大肠菌素M	吸收铁色素
FecA	80 500	限制铁质	—	吸收柠檬酸铁
FepA	81 000	限制铁质	大肠菌素B	吸收Fe^{3+}肠螯素
83K蛋白	83 000	限制铁质	—	吸收复合铁

表1-3 革兰阴性菌的周浆蛋白

酶	基质分子量	细菌
降解蛋白质		
天门酰胺酶	132	大肠杆菌
碱性磷酸酶	260	大肠杆菌
酸性己糖磷酸酶	260	大肠杆菌
非特异性酸性磷酸酶	260^{+}	大肠杆菌
5′核苷酸酶（UDP-葡萄糖水解酶）	350	大肠杆菌
3′-核苷酸酶（环磷酸二酯酶）	350	大肠杆菌
ADP葡萄糖水解酶	590	大肠杆菌
分解脱氧核苷酶		
脱氧核苷变位酶	214	大肠杆菌
脱氧核醛缩酶	214	大肠杆菌
嘌呤脱氧核苷磷酸化酶	276	大肠杆菌
脱氧胸腺嘧啶磷酸化酶	242	大肠杆菌
核酸酶		
核糖核酸酶1	1 200^{+}	大肠杆菌，鼠伤寒沙门菌
脱氧核酸酶1	1 200^{+}	大肠杆菌，鼠伤寒沙门菌
解毒酶		
β-内酰胺酶	380	大肠杆菌，鼠伤寒沙门菌
氨基糖苷-3′-磷酸转移酶	581	大肠杆菌，克雷伯菌
氨基糖苷-2′-乙酰酶	581	大肠杆菌，变形杆菌
氨基糖苷-2′-腺嘌呤酶	581	大肠杆菌，绿脓杆菌
烷基硫水解酶	166^{+}	假单胞杆菌

细菌抗药机理之一是产生降解或改变抗微生物药剂，从而使这些药物无害。例如产生β-内酰胺酶以降解青霉素和头孢菌素，这在革兰阴性菌和革兰阳性菌都是如此。但革兰阳性菌产生该酶后直接释放至周围环境中，而革兰阴性菌则积聚在周浆，能以高浓度迅速地破坏抗菌药物对菌细胞的杀伤，从而保障细菌的生存。

周浆中还有一组分子量为26 000～43 000的可溶性蛋白，它们虽无酶活性但能与某些特殊溶质结合（表1-4）。第一个分离得的是鼠伤寒沙门菌周浆中的硫结合蛋白。该蛋白是一单多肽，菌中含量很大，约占菌体总蛋白的1%（2×10^4 分子/菌）。用渗透休克法使80%的硫结合蛋白释放出后，菌的硫吸取率被抑制80%。cysA和cysB基因突变株的硫结合蛋白量及硫吸取率同时下降。这些观察结果强烈提示硫结合蛋白在鼠伤寒沙门菌的硫运载系统中是重要的一环。同样，磷结合蛋白在大肠杆菌的磷运载系统中也是一个重要成员。

许多氨基酸和糖亦具有特异的周浆结合蛋白。吸取溶质时常常周浆结合蛋白和外膜微孔蛋白相互协同。已证实麦芽糊精通过细胞壁进入胞膜过程中需周浆 MalE 结合蛋白和外膜LamB微孔蛋白的参与。大肠杆菌吸取维生素B_1和B_{12}都需相应的特异结合蛋白。

当重要营养物质穿透外膜后，迅速被周浆中有关结合蛋白结合并很快转至细胞膜上相应透性酶，再由后者运载进细胞质。这样，周浆中的游离重要物质的浓度快速下降，利于经外膜进入的物质通过扩散作用源源不断地补充。

表1-4 革兰阴性菌的特殊结合蛋白

配体	配体分子量	结合蛋白分子量	解离常数(μm)	细菌
阴离子				
硫酸盐	98	31 000	20	鼠伤寒沙门菌
磷酸盐	98	41 000	0.08	大肠杆菌
氨基酸				
亮氨酸	131	36 000	0.6	大肠杆菌
异亮氨酸	131		0.6	
缬氨酸	117		10	
谷氨酰胺	146	25 000	0.3	大肠杆菌
赖氨酸	146	27 000	3	大肠杆菌
精氨酸	174		1.5	
鸟氨酸	132		5	
组氨酸	155	26 000	1	鼠伤寒沙门菌
糖类				
阿拉伯糖	150	38 000	2	大肠杆菌
核糖	150	30 000	0.2	大肠杆菌
麦芽糖	342	37 000	160	大肠杆菌
半乳糖	180	35 000	1	大肠杆菌 肠炎沙门菌
葡萄糖	180		0.5	
核糖	150	31 000	0.3	鼠伤寒沙门菌
维生素				
B1	301	40 000	0.05	大肠杆菌
B12	1355	22 000	0.006	大肠杆菌

3．肠杆菌共同抗原　几乎所有的肠杆菌科细菌表面存在着肠杆菌共同抗原（enterobacterial common antigen, ECA），而非肠杆菌科菌一般不产生，故ECA在细菌分类和临床诊断上有重要意义。ECA 主要存在于菌细胞壁外膜和细胞膜附近，有报道谓细胞质中的核糖体也有。Mannel等（1978）从沙门菌分得一种溶于酚的抗原成分，其化学组分是一个线性氨基糖多聚体，由部分脂化的软脂酸 N-乙酰-D-葡萄糖胺（GlcNAc）和 N-乙酰-D-甘露醛酸（ManNAcA）重复单位组成。其中氨基酸和脂肪酸约占总量的 60～70%，另30%左右是脂质。后有人在ECA中鉴定出另一种4-乙酰氨基-4，6-双脱氢-D-半乳糖（4-FucNAc）的氨基糖。证实ECA是由亲水的氨基糖链和疏水的脂质组成。ECA的分子量约为2 700。ECA的抗原性由氨基糖链决定，而胶粒形成及细胞表面吸附等性质依赖于脂质部分。

ECA的免疫原特性不一，可有三种形式：①半抗原型，较普遍存在，带有一个 L-甘油磷脂残基；②免疫原型，只存在于一些特殊的粗糙（R）型突变株；③环型，或称无脂质型，为一环状多糖多聚体，从宋内志贺菌分出。同一种菌可同时存在两种形式的 ECA，例如大肠杆菌O14含有能溶于乙醇但不与LPS结合的半抗原型以及不溶于乙醇而与LPS结合的免疫原型。只有结合特定LPS R核心结构的ECA才有免疫原性。在大肠杆菌K12株的LPS中发现有R_1、R_2、R_3、R_4和K12五种不同的R核心型，其中R_1、R_2 和R_4在某些志贺菌中也曾发现。有人将无免疫原性的ECA分别与鱼精蛋白、甲基化牛血清白蛋白和两种不同野生型志贺菌外膜蛋白偶联结合，证明具有良好的免疫原性。以上提示只有当ECA和一个 LPS 或蛋白质载体结合后，才可获得免疫原性。

ECA的生物合成至少包括rfe、rff 和 rfb 三个基因。rfe基因作用于 ECA 的 O 抗原多糖合成，rff基因参与ECA合成。rfbA和rfbB在沙门菌的 dTDP 葡萄糖生物合成中所必需，而dTDP葡萄糖是EAC中4-FucNAc和 LPS O多糖中鼠李糖合成的前体。rfbA 和 rfbB 是rfb操纵子的组成部分。

4．糖萼　细菌分泌并附着于菌体表面的多糖统称为糖萼（glycocalyx），由纤维状多糖或糖蛋白组成，是高度水化多聚体基质，含水量达99%左右。糖萼可使细菌相互粘连一起形成微菌落（microcolony），粘附于外界活细胞表面或无生命的物体上。这样，受糖萼生物膜（biofilm）包围的细菌就能免受生物性伤害（阿米巴原虫或噬菌体等）和化学物品的杀灭作用。在生物体中，产糖萼细菌就能抵御机体的细胞（吞噬）及体液（抗体）免疫功能，同样亦不受有效抗生素的攻击。另一方面，由于这种生物膜形成，也限制了病菌向周围组织的扩散侵犯以及毒素等释放。具有糖萼生成的细菌易在骨髓炎、心内膜炎、肺炎、新生儿腹泻、膀胱炎和塑料或金属补修物导致的炎症中发现，尤其多见之于隐性感染（cryptic infection）。后者呈现非急性、非播散性和持续性，最久者可长达 20 年，纵然患者机体中有坚强的细胞和体液免疫应答以及足量的有效抗生素治疗。

产生糖萼的细菌主要是革兰阴性菌。

二、荚　膜

许多细菌在其细胞壁外包围有一层粘液性物质，用理化方法去除后并不影响菌细胞的生命活动。凡粘液性物质的厚度超过0.2μm，边界明显者称荚膜（capsule）或大荚膜（macrocapsule）。厚度小于0.2μm，称为微荚膜（microcapsule），化脓性链球菌的M蛋白、伤寒杆

菌的Vi抗原，以及大肠杆菌的K抗原等属之。如果粘液性物质的边界不明显，呈胶状粘附于菌细胞表面者称粘液层(slime layer)。粘液层较荚膜或微荚膜易被洗脱和溶解到培养基中。

(一) 荚膜的化学组成

革兰阳性菌荚膜的化学组成，除炭疽杆菌个别菌为多肽外，一般由多糖组成。荚膜多糖虽与细胞壁紧连，但并非共价结合。不同细菌的荚膜组分不一，甚至同菌中不同菌株者亦异。例如肺炎链球菌的荚膜多糖抗原至少可分成 85 个血清型，其中1～8和18型占所有肺炎球菌性肺炎病例的80%左右；成人中患肺炎球菌性菌血症者，50%以上为上述诸型。儿童病人中最常见的是6、14、19和23型。

革兰阳性菌的荚膜多糖多数是由一种以上的糖残基组成的杂多糖，其形状和溶解特性随糖残基种类和糖链结构而定。有的细菌荚膜是同多糖，即由单一糖形成的重复单位所组成。例如肠系膜样明串珠菌(Leuconostoc mesentroides)和变异链球菌(Streptococcus mutans)的荚膜多糖是葡聚糖，是由重复的葡萄糖单位组成的多聚体。肠系膜样明串珠菌的葡聚糖已用于医学临床作为血浆代替品，而变异链球菌产生的葡聚糖是该菌粘附至齿面导致龋洞形成的部分原因。变异链球菌的葡聚糖有两种类型：一为水不溶性，留在菌体上作为荚膜；另一水溶性，成为释放至周围的胞外粘液。这两者在形成龋齿菌斑中均属重要。

许多革兰阴性菌产生胞外多糖，这些物质或成为明显的荚膜，或呈一层粘液疏松地与菌体表面相连。荚膜比较稳定，需用剧烈震荡或碱提取法始能将之同菌体分离，其厚度自0.2～1.0μm不等。由多种单糖组成，主要是中性己糖，例如D-葡萄糖、D-半乳糖、D-麦芽糖、L-果糖、L-鼠李糖等。戊糖少见。氨基糖常见的有 N-乙酰-D-葡糖胺和 N-乙酰半乳糖胺。

革兰阴性菌荚膜同多糖的研究较少，但称为唾液酸的 N-乙酰-神经氨酸多聚体例外。大肠杆菌K1株和脑膜炎球菌B、C 群的荚膜是唾液酸多聚体，由于哺乳动物组织内亦含有唾液酸残基，故此种荚膜的免疫原性低弱，这也许是上述菌具有致病性的重要原因。大多数革兰阴性菌的荚膜是杂多糖，例如除K1株外，其他大肠杆菌的K抗原均属之。遗传研究揭示大肠杆菌控制胞外多糖合成有两种不同基因。O8、O9和O20血清型大肠杆菌K8、K9、K17和K57的K抗原合成与rfb-his基因群有关，而其他K抗原的产生则由另一个kpsA位点编码。大肠杆菌的许多K抗原，例如K1、K2、K5、K12和K13，分子量较低，而所带电荷颇高。K29等则耐热，煮沸2小时不被破坏。除K抗原外，大肠杆菌还具有胞外粘液层，在K12的粘液株尤为明显，专称为 M 抗原。沙门菌和气杆菌能产生类似 M 抗原的物质。

(二) 荚膜的功能

1. 抗吞噬作用　具有荚膜的细菌总是比其无荚膜株对宿主吞噬细胞有更大的抗吞噬作用，因而荚膜是胞外寄生病原菌的重要毒力因子。

吞噬现象可有两种类型，一为表面吞噬(surface phagocytosis)，另一为调理素介导的吞噬(opsonin-mediated phagocytosis)。表面吞噬是吞噬细胞直接摄取细菌等颗粒异物，被吞物并不被IgG和活化补体组分 C3b 包被。这种吞噬的强弱与被吞颗粒表面的理化性质关系极大。近来研究证实颗粒表面的疏水性与表面吞噬的强度密切相关，菌体表面越疏水，

细菌抗吞噬作用越差。荚膜多糖亲水且带阴电荷，故能阻滞表面吞噬活性。由调理素介导的吞噬，其吞噬效率大大超过表面吞噬。

在宿主体内，细菌被吞噬细胞清除主要依赖其表面有补体C3b沉积，否则很难引发调理吞噬作用。粗糙型细菌不需特异抗体即可经替代途径激活补体，即使无抗体时，C3b也可直接沉积于菌体表面。光滑型细菌则必须有特异抗体与之形成免疫复合物后，才能激活补体经典途径。经典途径激活的C3b较多；替代途径者较少，但可通过血清中B、D、P等因子的正反馈放大机能，使形成较多C3b进一步沉积于细菌表面，有效地发挥调理作用。血清中的抑制因子H和I，能同B、D因子争夺菌表面沉积的C3b而阻断其放大机能。又荚膜多糖中的唾液酸与H等抑制因子有高度亲和力，形成H-C3b复合物取代C3bBbp，亦能阻断此正反馈，使菌能抵抗C3b参与的调理吞噬作用。当有特异荚膜抗体存在，就可通过经典途径产生大量的C3b，通过与吞噬细胞膜上C3b受体结合，促进吞噬细胞对细菌的吞噬和杀灭。

2．抗有害物质的损伤作用　荚膜处于菌细胞的最外层，有保护菌细胞壁免受溶菌酶、补体以及其他有害物质的损伤作用。

3．抗干燥作用　荚膜多糖能贮留水分。有荚膜细菌在干燥环境中，能从荚膜中提供一定量的水分以维持菌体必须的新陈代谢使生命延续。此外，有不少菌的胞外多糖具有吸收空气中水分再移供菌体使用的作用。

三、鞭　　毛

有些细菌在其细胞壁外尚有表面附件，主要是鞭毛和菌毛。这些附件同荚膜一样，用理化等方法除去后，并不影响菌体的代谢和生存。同时，若环境条件改变或经一定时间，它们又可再生。

所有弧菌、螺菌，约半数杆菌以及少数球菌能形成鞭毛(flagellum)。

(一) 鞭毛的结构

鞭毛自细胞膜长出，游离于菌细胞外，呈细长的螺旋状结构。数量不一，从1～2根到数百根。长度随菌种不同而异，一般5～20μm，常超过菌体数倍。直径很细，仅10～20nm。按鞭毛数目多少和排列方式，分为单毛菌、双毛菌、丛毛菌和周毛菌四种类型。

细菌鞭毛由三个部分组成。

1．丝状体(filament)　纤丝状，伸出于细胞壁外，呈波形。由鞭毛蛋白(flagellin)构成。从变形杆菌研究表明，鞭毛蛋白呈楔形，相互间隔5.2nm，并与鞭毛轴平行螺旋状排行成线。8条线形成一个空心圆柱体，其直径约3nm。丝状体的抗原即为H抗原。

Nuijten等(1989)研究了空肠弯曲菌的鞭毛蛋白表达。发现无动力株在蛋白质印迹法检测时无鞭毛蛋白存在。将有鞭毛动力株和无鞭毛不动株的DNA进行Southern印迹分析，结果两者相同；而RNA印迹分析，无鞭毛株不呈现鞭毛蛋白mRNA。故认为鞭毛蛋白的表达是在转录水平上调控的；又以Southern印迹的结果，推测鞭毛株存在有一个以上的鞭毛蛋白基因。

2．钩状体(hook)　较短，轻度弯曲。直径较丝状体稍大，长度70～90 nm。由单一多肽组成，连结鞭毛丝状体及其基础小体。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com