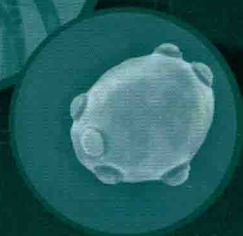
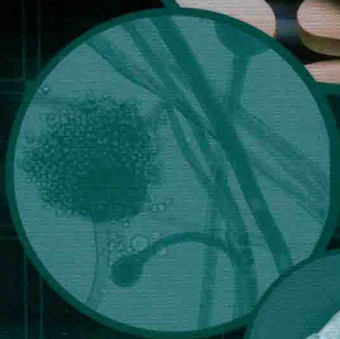
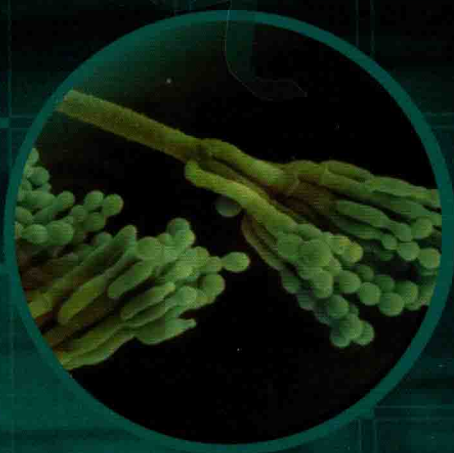


高职高专“十三五”规划教材

药学微生物

· 第二版 ·

刘春兰 主编



化学工业出版社

高职高专“十三五”规划教材

药学微生物

第二版

刘春兰 主编
盛贻林 支明玉 副主编
申 迎 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

《药学微生物》第二版的内容分成四大模块：模块一微生物的认识，介绍各类微生物的生物学特性及其与人类和药学的关系；模块二微生物基本操作技术，阐述微生物的营养、生长测定、育种及菌种保藏技术等，介绍了微生物的代谢与药物生产；模块三制药企业微生物控制技术，阐述 GMP 中的微生物学检测技术、制药过程中的微生物污染及防治、药物质量微生物检查等内容；模块四技术应用项目，针对各种微生物知识进行综合应用实训设计，通过综合训练强化知识的实践运用。本书密切联系药学专业特点，重点突出、实用性强，实训内容结合企业需求知识，强化技能培养，针对性强，使学生能更好地理论结合实践，从而达到学以致用。

本书除作为高职高专院校相关专业的教材，还可作为药品生产、科研或其他相关医药人员的参考资料。

图书在版编目 (CIP) 数据

药学微生物/刘春兰主编. —2 版. —北京：化学工业出版社，2016.8
高职高专“十三五”规划教材
ISBN 978-7-122-27455-7

I. ①药… II. ①刘… III. ①药理学-微生物学-高等职业教育-教材 IV. ①R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 145186 号

责任编辑：窦臻 李瑾

装帧设计：王晓宇

责任校对：宋玮

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印刷：北京永鑫印刷有限责任公司

装订：三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 17 字数 410 千字 2016 年 10 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：35.00 元

版权所有 违者必究

第二版前言

本教材根据最新版《中国药典》的内容等进行了修订，修改和增加了部分内容，使教材更科学、实用，适用的主要专业为生物制药技术、药物制剂技术、药品质量检测技术、药品经营与管理等与药学相关的制药技术类专业，以及生物技术专业等。在重点培养高职学生职业能力及技术应用能力等的前提下，本教材在第一版基础上，针对市场缺乏与培养目标结合较好的教材的现状，重在撰写或修改与企业本类人才知识需求结合相对紧密的内容，引导实践运用。

本教材内容与国内外先进教材接轨，在掌握基础的同时，体现理论与实践的有机融合。教材每一模块在各项目理论知识后直接设置实训内容（目录及正文中标题后标注“*”的为实训项目），边讲边练，学习及技术应用训练针对性强。

本书涵盖了与药学相关的微生物学内容，包括制药所需要的微生物资源及培养、制药过程中所要避免的微生物污染问题及防治微生物污染的措施、药物生产过程中的微生物监测，修订了药物产品的常用微生物检测技术及实训内容、综合训练项目的内容，新增微生物生态活菌制品及检定技术，加入了药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则、药品微生物实验室质量管理指导原则等附录。本教材内容分成四大模块：模块一微生物的认识，介绍各类微生物的生物学特性及其与人类和药学的关系；模块二微生物基本操作技术，阐述微生物的营养、生长测定、育种及菌种保藏技术等，介绍了微生物的代谢与药物生产；模块三制药企业微生物控制技术，阐述 GMP 中的微生物学检测技术、制药过程中的微生物污染及防治、药物质量微生物检查等内容；模块四技术应用项目，针对各种微生物知识进行综合应用实训设计，通过综合训练强化知识的实践运用。本书密切联系药学专业特点，重点突出、实用性强，实训内容结合企业需求知识，强化技能培养。本教材还配套提供了教学所需的针对本书内容的精美实用 PPT 课件，更加方便教师的教学展开，使用本教材的学校可以与化学工业出版社联系（cipedu@163.com），免费索取。

本教材由黑龙江农业经济职业学院刘春兰担任主编，金华职业技术学院盛贻林、杭州职业技术学院支明玉担任副主编，牡丹江友搏药业股份有限公司申迎担任主审。具体编写分工如下：黑龙江农业经济职业学院于玲玲负责编写模块一中的项目一、模块二中的项目五；黑龙江农业经济职业学院魏明斌负责编写模块一中的项目三、模块二中的项目三；金华职业技术学院陈旭峰负责编写模块二中的项目一；盛贻林负责编写模块二中的项目二、四；黑龙江农业经济职业学院卢洪生负责编写模块一中的项目二，模块三中的项目三、四，模块四中的项目一～三和附录二～四；支明玉负责编写模块一及模块二中部分内容；黑龙江农业经济职业学院赵立斐编写模块一中部分表格；黑龙江农业经济职业学院魏欣负责编写模块三中的项目一；刘春兰负责编写模块三中的项目二、五、六和附录一等。在本书编写过程中，得到了化学工业出版社、部分高职院校以及药品生产企业领导及相关人员的无私帮助和大力支持，在此表示感谢！

由于编者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者提出宝贵意见与建议。

编者

2016 年 5 月

第一版前言

本教材是高职高专教材,适用的主要专业为生物制药技术、药物制剂技术、药品质量检测技术、药品经营与管理等与药学相关的制药技术类专业,以及生物技术专业等。在重点培养高职学生职业能力及技术应用能力等的前提下,本教材针对目前市场上缺乏与培养目标结合较好的教材的现状,重在撰写与企业本类人才知识需求结合相对紧密的内容,使学生能够更好地理论联系实践应用,从而达到学以致用。

本教材针对高职学生的认知水平进行编写,学习内容即工作所需。内容与国内外先进教材接轨,在介绍基础知识的同时,尽量做到理论与实践的有机融合。教材每一模块在各项目理论知识后直接设置实训内容(目录及正文中标题后标注“*”的为实训项目),边讲边练,学习及技术应用训练针对性强,有利于学生职业能力的培养。

本书涵盖了与药学相关的微生物学内容,包括制药所需要的微生物资源及培养、制药过程中所要避免的微生物污染问题及其防治措施、药物生产过程中的微生物监测及其药物产品的常用微生物检测技术等。内容分成四大模块:模块一 微生物的认识,介绍各类微生物的生物学特性及其与人类和药学的关系;模块二 微生物基础控制技术,阐述微生物的营养、生长测定、育种及菌种保藏技术等,介绍了微生物的代谢与药物生产;模块三 制药企业微生物控制技术,阐述 GMP 中的微生物学监测技术、制药过程中的微生物污染及防治、药物质量微生物控制等内容;模块四 技术应用项目,针对各种微生物知识进行综合应用实训设计,通过综合训练强化知识的运用。本书密切联系药学专业特点,重点突出、实用性强,实训内容结合企业需求,以强化技能培养。各院校教学中可根据各专业的课程体系特点及专业培养目标有侧重地选学不同内容。教材还配套提供了教学所需的精美实用 PPT 课件及综合测试答案,更加方便教师的教学。使用本教材的学校可以与化学工业出版社联系(cipedu@163.com),免费索取。

本教材由黑龙江农业经济职业学院刘春兰、金华职业技术学院盛贻林担任主编,黑龙江农业经济职业学院张祥云、杭州职业技术学院支明玉担任副主编,大连民康科伦集团总经理赵小军担任主审。具体编写分工为:黑龙江农业经济职业学院于玲玲负责编写模块一中的项目一、模块二中的项目五,张祥云负责编写模块一中的项目二,黑龙江农业经济职业学院魏明斌负责编写模块一中的项目三、模块二中的项目三,金华职业技术学院陈旭峰负责编写模块二中的项目一,支明玉负责编写模块一及模块二中部分内容,盛贻林负责编写模块二中的项目二、四,黑龙江农业经济职业学院魏欣负责编写模块三中的项目一、附录,刘春兰负责编写模块三中的项目二、三、四和五、模块四中的项目一、二和三。在本书编写过程中,得到了化学工业出版社、部分高职院校以及药品生产企业领导及有关人员的无私帮助和大力支持,在此表示感谢!

由于我们水平有限,疏漏和不妥之处在所难免,恳请读者提出宝贵意见与建议。

编者

2011 年 5 月

目 录

模块一 微生物的认识

项目一 原核微生物 / 001

- 一、细菌 / 002
- 二、放线菌 / 014
- 三、显微镜的使用及细菌形态的观察*^① / 018
- 四、细菌染色技术* / 022
- 五、链霉菌的鉴定技术* / 025
- 拓展知识 生命源于海洋? / 027

项目二 真核微生物 / 028

- 一、酵母菌 / 028
- 二、霉菌 / 031
- 三、真菌的人工培养与代谢产物 / 035
- 四、几类常见真菌 / 036
- 五、酵母菌、霉菌的形态观察及大小的测定* / 038
- 六、血细胞计数板显微计数法* / 040
- 七、人民币等物品表面微生物检查* / 042
- 拓展知识 菌制剂药品能否与抗生素同服? / 043

项目三 非细胞型微生物 / 044

- 一、病毒 / 044
- 二、病毒的干扰现象与干扰素 / 050
- 三、病毒的致病性 / 051
- 四、噬菌体 / 054
- 五、病毒与实践 / 057
- 六、病毒的鸡胚培养技术* / 058
- 七、噬菌体的分离与纯化* / 060

模块一 目标综合测试 / 062

模块二 微生物基本操作技术

项目一 微生物的营养及消毒、灭菌 / 064

- 一、微生物的营养要素 / 064

① 目录及正文中标题后标注“*”的为实训项目。

- 二、培养基的配制 / 073
- 三、消毒与灭菌 / 077
- 四、常用培养基的配制及灭菌技术* / 083
- 五、紫外线杀菌试验* / 089
- 拓展知识 微生物培养基的故事 / 090

项目二 微生物的生长测定技术 / 091

- 一、微生物的培养 / 091
- 二、微生物生长的测定 / 093
- 三、影响微生物生长的主要因素 / 094
- 四、微生物的接种与纯培养技术* / 097
- 五、平板菌落计数法* / 104
- 拓展知识 流感病毒 / 106

项目三 微生物育种及菌种保藏技术 / 107

- 一、微生物的遗传与变异 / 107
- 二、微生物菌种选育技术 / 115
- 三、菌种的衰退与复壮技术 / 117
- 四、菌种的保藏技术 / 119
- 五、微生物的诱发突变操作技术* / 121
- 六、菌种保藏试验* / 125
- 拓展知识 人体各部位常见的正常菌群 / 129

项目四 传染与免疫 / 130

- 一、病原微生物的致病机制 / 130
- 二、免疫系统 / 132
- 三、非特异性免疫 / 133
- 四、特异性免疫 / 136
- 拓展知识 牛痘接种的发现 / 140

项目五 微生物的代谢与药物生产 / 141

- 一、微生物的产能代谢 / 141
- 二、微生物的耗能代谢 / 149
- 三、微生物药物 / 151

模块二 目标综合测试 / 152

模块三 制药企业微生物控制技术

项目一 GMP 的微生物学检测技术 / 154

- 一、GMP 的概述 / 154
- 二、空气洁净度标准 / 156

- 三、药品生产企业空气洁净度监测技术 / 158
- 四、药品生产企业环境消毒方法及效果的微生物验证 / 169
- 五、洁净室中微生物数测定技术* / 174
- 六、洁净室中尘埃粒子数测定技术* / 175
- 拓展知识 菌群失调在临床上的表现 / 177

项目二 制药过程中的微生物控制 / 178

- 一、制药工业微生物生态学及调控 / 178
- 二、微生物污染与预防控制 / 187
- 三、制药用水中微生物的检测技术* / 198
- 拓展知识 中国创新微生物药物研发获进展 / 200

项目三 药物的微生物检测技术 / 201

- 一、无菌检查法 / 201
- 二、非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法 / 204
- 三、非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法 / 206
- 四、培养基灵敏度检查技术* / 209
- 五、中药制剂含糖浆药品中霉菌、酵母菌总数的测定* / 210
- 拓展知识 传染病的克星——青霉素发现记 / 212

项目四 微生态活菌制品及检定技术 / 213

- 一、微生态活菌制品及制备 / 213
- 二、微生态活菌制品检定 / 215

项目五 药物抗菌性的测定技术 / 217

- 一、药物抗菌作用机制 / 217
- 二、药物抗菌作用试验方法 / 218
- 三、体外抗菌测定技术* / 222
- 拓展知识 我国微生物采油调控技术获重大突破 / 224

项目六 微生物在制药科学中的应用 / 225

- 一、主要生物制药产品 / 225
- 二、中国生物制药发展 / 228

模块三 目标综合测试 / 229

模块四 技术应用项目

项目一 抗生素微生物检定技术* / 231

项目二 非无菌药物微生物计数检查技术* / 235

项目三 注射剂的无菌检查技术* / 239

拓展知识 澳洲奇湖泛幽蓝荧光 / 242

附录一 染色液的配制

附录二 各模块目标综合测试参考答案

模块一 目标综合测试答案 / 245

模块二 目标综合测试答案 / 246

模块三 目标综合测试答案 / 247

附录三 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则

附录四 药品微生物实验室质量管理指导原则

参考文献

模块一

微生物的认识



有关岗位及主要任务

学习本部分知识并掌握相关技能，可以初步从事微生物菌种培养、微生物药物生产或检验、微生物食品生产或检验、农业制品微生物生产或检验、微生物研究等有关微生物的相关岗位。

本部分主要任务是掌握微生物基础知识，学会主要技能并尝试实践应用。

学习目标

1. 掌握原核微生物、真核微生物、非细胞型微生物的结构特征、生长及繁殖情况。
2. 掌握原核微生物、真核微生物、非细胞型微生物的识别特点及营养需求。
3. 学会微生物形态观察方法与显微镜操作技术，会描述微生物在显微镜下的形态与结构，并学会绘图。
4. 学会微生物染色标本制作技术、微生物大小及数量测定方法等。
5. 熟悉微生物的鉴别方法并练习将所学知识应用于生产生活实践。

项目

一 原核微生物

微生物种类繁多，形态各异，生物学特性差异很大，代谢途径繁多，其次是代谢产物的化学结构以及生物活性的多样性更是难以预计，其中不少已被用作为重要的临床使用药物。

在微生物分类系统中，按微生物的进化水平和各种性状上的显著差别，可将微生物分为原核微生物、真核微生物和非细胞微生物三大类群。从本项目起，将分别介绍它们的形态与结构、繁殖方式以及培养等内容。

原核微生物是指一大类细胞核无核膜包裹、无核仁，只存在称作核区的裸露的 DNA，

且缺乏完整细胞器的原始单细胞生物。原核微生物主要包括 6 种类型：细菌、放线菌、蓝细菌、支原体、立克次体和衣原体。

一、细菌

细菌是一类个体微小、结构简单的单细胞原核微生物，具有细胞壁，多以二分裂方式繁殖。

1. 细菌的形态与大小

细菌的个体很小，常以微米 (μm) 作为测量单位，在显微镜下才能观察到。细菌的大小测定受不同的生长阶段、环境条件以及染色方法等因素的影响，如培养温度，培养时间，培养基的成分、浓度和酸碱度，以及气体等都能引起细菌形态的变化。一般情况下，经干燥固定的菌体比活菌要小一些；幼龄细菌比成熟的或老龄的细菌大得多，这可能与代谢废物积累有关。细菌的形态也是多种多样的，特别是在生活条件发生改变时，常常引起细菌形态的改变，但在一定的环境条件下，细菌有其相对稳定的基本形态，常见的有球状、杆状和螺旋状，分别称为球菌、杆菌和螺旋菌，如图 1-1-1 所示。

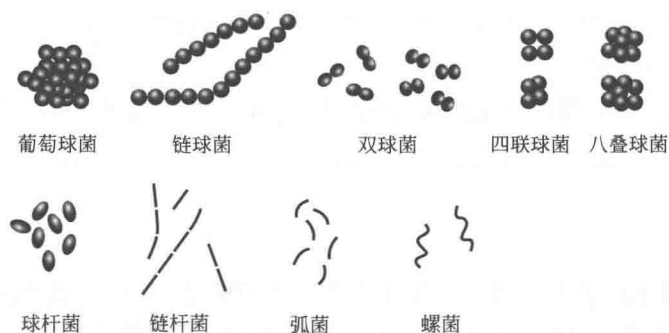


图 1-1-1 细菌的基本形态

(1) 球菌 球菌呈球形或近似球形，球菌的大小以直径表示，大多数球菌的直径为 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{m}$ 。球菌分裂后产生的新细胞保持一定的排列方式，根据分裂方向和分裂后的排列方式不同，又可分为单球菌、双球菌、四联球菌、八叠球菌、链球菌、葡萄球菌等。

① 单球菌。细胞分裂沿一个平面进行，分裂后的子细胞分散而单独存在，如尿素微球菌。

② 双球菌。细胞沿一个平面进行分裂，新细胞成对排列，如脑膜炎球菌。

③ 四联球菌。细胞沿两个互相垂直的平面进行分裂，分裂后的四个细胞呈田字形排列，如四联微球菌。

④ 八叠球菌。细胞的 3 次分裂是在三个互相垂直的平面上进行，分裂后形成的 8 个子细胞叠在一起呈立方体排列，如藤黄八叠球菌。

⑤ 链球菌。细胞沿一个平面进行分裂，分裂后的许多子细胞连接在一起成链状，如溶血性链球菌。

⑥ 葡萄球菌。细胞分裂没有一定的方向，分裂后的许多细胞堆积在一起成葡萄状，如金黄色葡萄球菌。

(2) 杆菌 杆菌呈杆状或棒状、梭状,大小以其长度 $\times$ 宽度表示,多数杆菌的大小为 $(2.0\sim 3.0)\mu\text{m}\times(0.5\sim 1.0)\mu\text{m}$ 。杆菌是种类最多、在现代生物技术工业生产中应用最广的一类微生物。杆菌的形态多样,在长短和粗细上变化较大,长而细呈圆柱形或丝状的称长杆菌,如乳杆菌;短而粗近似球形的称短杆菌(球杆菌),如布氏杆菌;末端膨大呈棒状,称为棒状杆菌,如白喉杆菌;有的两端平截,如炭疽芽孢杆菌;有的两端钝圆,如蜡状芽孢杆菌;有的两端略尖呈梭形,如鼠疫杆菌;有的一端分支呈叉状,称分枝杆菌,如双歧杆菌。杆菌一般分散存在,也有成链状排列的,称为链杆菌,如枯草杆菌;也有的呈“八”字状、栅状和成对排列。

(3) 螺旋菌 菌体弯曲呈螺旋状,又可分为弧菌和螺菌两类。弧菌一般长 $1\sim 5\mu\text{m}$,宽 $0.3\sim 0.5\mu\text{m}$;螺菌一般长 $1\sim 50\mu\text{m}$,宽 $0.3\sim 1\mu\text{m}$ 。

① 弧菌。菌体只有一个弯曲呈弧状或逗点状,螺旋不满一圈,如霍乱弧菌(逗号弧菌)。

② 螺菌。菌体有较坚硬的细胞壁,有数个弯曲,呈螺旋形,螺旋一般为 $2\sim 6$ 圈,如鼠咬热螺菌。



小知识

细菌个体较小,形状多样,是一种单细胞生物,没有细胞核,但有DNA集中区域,有的细菌还有鞭毛用于运动;在恶劣条件下细菌可形成特殊的结构以利于细菌的生存,如质粒变异产生抗药性,可形成内生孢子(芽孢)等休眠体增强不同条件下的抗逆性;细菌繁殖方式是分裂繁殖,繁殖速度较快;没有叶绿体,所以营养方式为异样(寄生、腐生);细菌不一定是有害的,如能分泌多种维生素、抗生素等,是人和动物体内重要的生态平衡菌,细菌还是生态系统中重要的分解者,并作为分解者参与物质循环;处于有利环境中时,细菌可以形成肉眼可见的集合体——菌落。

2. 细菌的结构

细菌的结构可分为基本结构和特殊结构。基本结构是一般细菌所共有的结构,包括细胞壁、细胞膜、细胞质、核物质等,特殊结构是某些细菌在一定条件下所特有的结构,包括荚膜、鞭毛、菌毛、芽孢等(图1-1-2)。

(1) 细菌的基本结构

① 细胞壁。细胞壁位于细菌细胞的最外层,是紧贴在细胞膜外的坚韧而厚实的复杂无色透明结构,占菌体干重的 $10\%\sim 25\%$ 。

a. 细胞壁的功能。细胞壁的主要功能为:④保护细胞及维持菌体固有形态,提高机械强度使其免受渗透压等外力的损伤;⑥阻碍大分子有害物质(如抗生素和溶菌酶等)进入细胞;③赋予细菌特定的抗原性、致病性、染色效果以及对噬菌体的敏感性;④是细胞生长、分裂所必需,并协助鞭毛运动。

b. 细胞壁的化学组成。细菌细胞壁的化学组成比较复杂,其构成的主要成分是肽聚糖,又称黏肽,是原核细胞所特有的成分。肽聚糖是由N-乙酰葡萄糖胺(以G表示)、N-乙酰

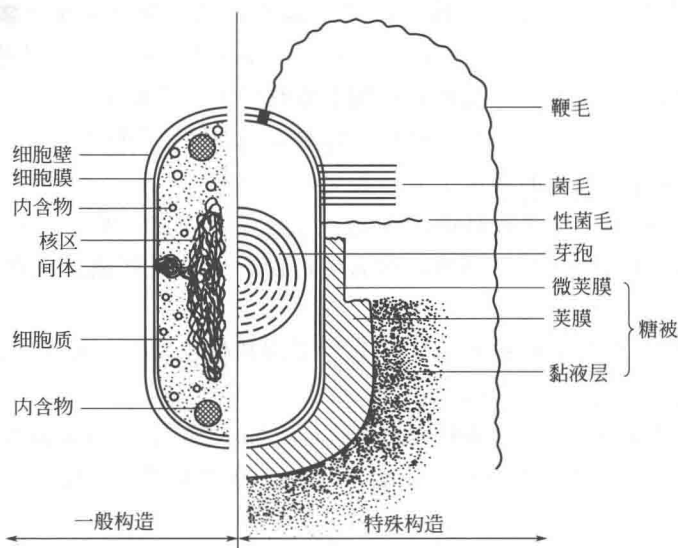


图 1-1-2 细菌细胞的模式构造

(周德庆. 微生物学教程. 北京: 高等教育出版社, 2002)

胞壁酸（以 M 表示）以及短肽聚合而成的多层网状结构的大分子化合物。通过革兰染色法可将细菌分为革兰阳性菌（ G^+ ）和革兰阴性菌（ G^- ）两大类，革兰染色法是由丹麦医生革兰姆（C. Gram）于 1884 年发明的，至今已有 100 多年的历史，是细菌学研究中最常用的染色方法。

其染色过程为：涂片→干燥→固定→草酸铵结晶紫初染→碘液媒染→95%乙醇脱色→石炭酸复红复染→水洗、干燥。

通过染色可将细菌分成两大类：一类不被乙醇脱色而保持紫色者为革兰阳性细菌（ G^+ ），如葡萄球菌、链球菌等；另一类被乙醇脱去紫色后复染成红色者，为革兰阴性细菌（ G^- ），如大肠杆菌、伤寒杆菌等。革兰染色法的原理可从以下几个方面解释：① G^+ 菌等电点（ $pH2\sim3$ ）比 G^- 菌等电点（ $pH4\sim5$ ）低，在同一 pH 条件下 G^+ 菌比 G^- 菌所带负电荷多，因此与带正电荷的碱性染料结合力强，不易脱色。② G^+ 菌体内含有大量核糖核酸镁盐，可与进入体内的结晶紫、碘液等牢固结合成大分子复合物。 G^- 菌含核糖核酸镁盐很少，故易被脱色。③ G^+ 菌细胞壁结构致密，肽聚糖层厚，含脂质少，乙醇不易渗入脱色； G^- 菌细胞壁结构疏松，肽聚糖层薄，含脂质多，乙醇容易溶解脂类而渗入使之脱色。这种细胞结构和组成上的差异是染色反应不同的主要原因。

④ G^+ 细菌细胞壁的化学组成： G^+ 细菌的细胞壁较厚，约 20~80nm，含有 90% 的肽聚糖以及 10% 的磷壁酸穿插于其中。肽聚糖是 G^+ 菌细胞壁的主要成分，肽聚糖层很厚，可达 50 层，质地致密，呈三维空间结构。如上所述，肽聚糖是由 N-乙酰葡萄糖胺（G）和 N-乙酰胞壁酸（M）以及短肽侧链（多数为四肽链）三部分组成。N-乙酰葡萄糖胺（G）和 N-乙酰胞壁酸（M）交替排列，以 β -1,4-糖苷键连接成聚糖骨架；在聚糖骨架的 N-乙酰胞壁酸（M）上形成四肽侧链，如金黄色葡萄球菌的四肽链依次由 L-丙氨酸、D-谷氨酸、L-赖氨酸、D-丙氨酸组成；再通过肽桥将两个相邻聚糖骨架上的四肽侧链连接在一起，从而形

成三维空间的网状结构,有很大的机械强度,在金黄色葡萄球菌中肽桥为由5个甘氨酸组成的五肽,交联时五肽桥端与侧链第三位上 L-赖氨酸连接,另一端与侧链第四位 D-丙氨酸连接,形成机械强度很大的三维立方体空间。各种细菌细胞壁的肽聚糖支架均相同,但不同种类的细菌其四肽侧链的氨基酸组成、肽桥组成以及二者的交联方式都有所不同,由此形成了“肽聚糖的多样性”(图 1-1-3)。

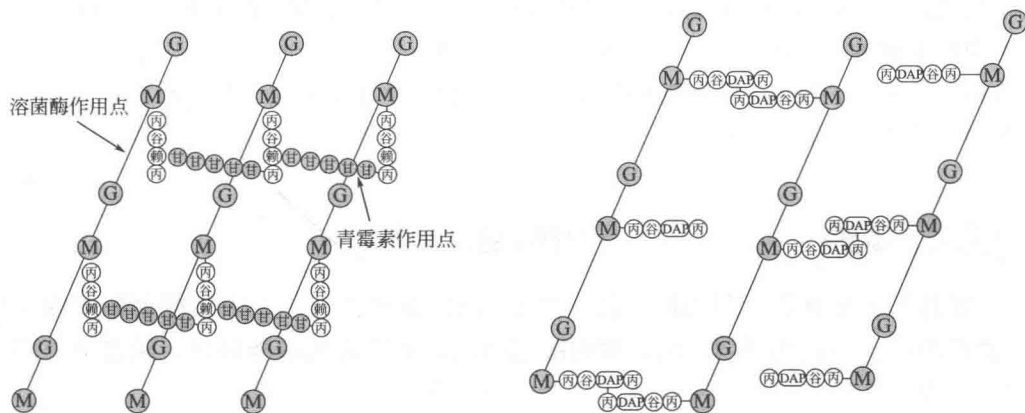


图 1-1-3 典型的 G^+ 菌(左)和 G^- 菌(右)细胞壁肽聚糖结构示意图

凡能破坏肽聚糖结构或抑制其合成的物质,都能损伤细胞壁使细菌破裂或变形,因而具有抑菌或杀菌作用。如溶菌酶能水解聚糖骨架中的 β -1,4-糖苷键,导致菌体崩解。又如环丝氨酸、磷霉素可抑制聚糖骨架的合成,万古霉素、杆菌肽可抑制四肽侧链的形成,青霉素、头孢霉素可抑制五肽桥的形成。由于人和动物细胞无细胞壁结构和肽聚糖,故这类抗菌药物对人和动物细胞均无毒性。

磷壁酸是 G^+ 菌细胞壁的特有成分,又称垣酸或菌壁酸,含量在有些细菌中可占细胞壁干重的 50%。磷壁酸是由多元醇和磷酸的聚合物组成的长链结构,穿插于肽聚糖中。按其结合部位不同,分壁磷壁酸和膜磷壁酸两种。壁磷壁酸结合在细胞壁肽聚糖的 N-乙酰胞壁酸上,膜磷壁酸结合在细胞膜的磷脂上,另一端均伸出到细胞壁的表面(图 1-1-4)。磷壁酸与细菌的表面抗原和致病性有关。

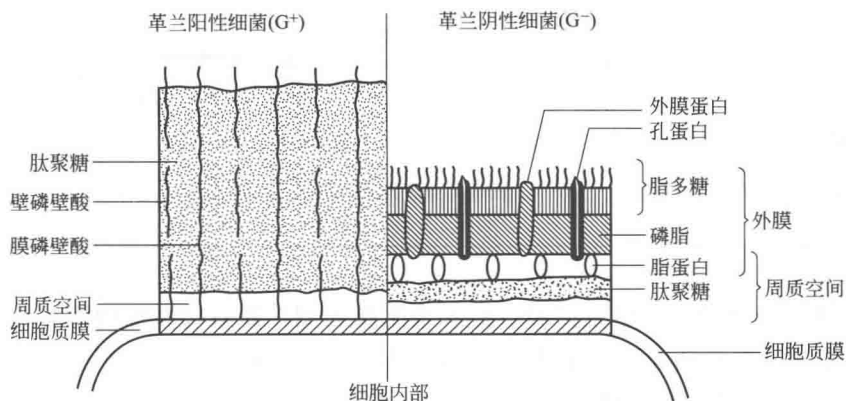


图 1-1-4 G^+ 菌和 G^- 菌细胞壁的构造比较

(李榆梅. 药学微生物实用技术. 北京: 中国医药科技出版社, 2008)

⑥ G^- 细菌细胞壁的化学组成。 G^- 细菌细胞壁是由肽聚糖和位于其外侧的外膜所组成，外膜层很厚，约占细胞壁干重的 80%。

肽聚糖在 G^- 细菌细胞壁中含量较少，仅 1~3 层，为 10~15nm，占细胞壁干重的 5%~10%。 G^- 菌的聚糖骨架与 G^+ 菌相似，但在其四肽侧链第三位的 L-赖氨酸被二氨基庚二酸（DAP）所取代，并且在四肽侧链之间没有五肽桥，由于没有肽桥，两个四肽侧链单体连接仅通过前位的第四位氨基酸羧基与后位四肽链的第三个氨基酸的氨基直接相连，因而仅形成单层平面的二维结构，故结构薄弱疏松（图 1-1-3）。

外膜又称外壁，是 G^- 细菌细胞壁所特有的结构，位于细胞壁外层。外膜由内向外依次由脂蛋白、脂质双层、脂多糖等成分组成。



小知识

注射剂中的热原质

热原质即细菌细胞壁的脂多糖，大多由 G^- 菌产生，注入人体或动物体内可引起发热反应，故名热原质，热原质耐高温高压，蒸汽灭菌不能破坏，除去的最好方法是蒸馏。

脂蛋白是由脂质和蛋白质所组成，其脂质部分连接在脂质双层的磷脂上，蛋白部分连接在肽聚糖的侧链上，使外膜和肽聚糖构成一个整体。

脂质双层位于脂蛋白外侧，与细胞膜的脂质双层相似，具有阻止大分子扩散的屏障作用。其内镶嵌一些跨膜的孔蛋白质，其功能是控制细胞内外物质的交换与运输。脂质双层通透屏障的作用，能阻止多种大分子物质和青霉素、溶菌酶等进入细胞体内，因而 G^- 细菌对许多抗生素比 G^+ 细菌有较大抵抗力。

由于 G^+ 细菌和 G^- 细菌细胞壁的结构和组成有着明显不同，从而导致两类细菌在染色性、毒性和对某些药物的敏感性等方面存在较大差异。 G^+ 菌和 G^- 菌细胞壁的差异见表 1-1-1。

表 1-1-1 G^+ 菌和 G^- 菌细胞壁的差异

结构	G^+ 菌	G^- 菌
坚韧度	较坚韧	较疏松
肽聚糖	较厚，可达 50 层，占细胞壁干重的 50% 以上，三维结构，具四肽链和五肽桥	较薄，1~3 层，占细胞壁干重的 5%~10%，二维结构，无五肽桥，四肽链的成分与 G^+ 菌不同
磷壁酸	有	无
外膜（脂蛋白、脂质双层、脂多糖）	无	有

② 细胞膜。又称质膜、细胞质膜，位于细胞壁内侧，是紧包在细胞质外面的一层柔软而富有弹性的具有半渗透性的生物膜。厚约 7~8nm。由磷脂（占 20%~30%）和蛋白质（占 50%~70%）以及少量多糖（约 2%）组成。

a. 细胞膜的结构。细胞膜的化学成分主要包括磷脂、蛋白质和少量多糖，其结构是脂质双层结构，蛋白质镶嵌于其中。磷脂分子亲水性极性基团头部朝向两侧表面，非极性的疏

水尾部向内而排列成双分子层。蛋白质则可以结合在脂质双层的表面，也可以是穿透脂质双层，还可以是一端伸入其中，另一端暴露。不同的内嵌蛋白和外周蛋白可在磷脂双分子层中做侧向运动。蛋白质多数是具有特殊功能的酶和载体，与膜的透性和酶的活性有关。

b. 细胞膜的功能。具有以下功能：④能够选择性控制菌体内外的物质交换，使细菌能吸取营养物质而排出代谢废物；⑤膜上有多种与能量代谢有关的屏障，参与细胞的呼吸过程，产生和储存能量；⑥细胞膜上还含有多种合成酶，参与肽聚糖、磷壁酸、脂多糖等的生物合成；⑦细胞膜是鞭毛的着生部位；⑧形成中介体（间体），中介体是细菌的细胞膜向内凹陷、折叠而成的层状、管状或囊状结构，中介体与细菌的呼吸、分裂、细胞壁的合成及芽孢的形成等功能有关。

③ 细胞质。细胞质是包绕在细胞膜以内，除细胞核物质以外的无色透明而又黏稠的胶状细胞物质。其主要成分为水、蛋白质、脂类、核酸及少量的糖和无机盐。细胞质是细菌的内环境，含丰富的酶系统，细菌吸收营养物质后的合成和分解代谢是在细胞质内完成的，因此细胞质是细菌合成蛋白质、核酸的重要场所。细胞质中还含有核蛋白体、胞质颗粒和质粒等超微结构。

a. 核蛋白体。也叫核糖体，是游离于细胞质中的微小颗粒，其直径约为 20nm，数量可达数万个，由 RNA 和蛋白质组成。多个核糖体串联在一起称为聚核糖体，聚核糖体为合成蛋白质的场所。核糖体的沉降系数为 70S，由大小不同的两个亚基（50S 和 30S）构成。细菌的核蛋白体是许多抗菌药物选择的靶位，如链霉素可与 30S 亚基结合、红霉素可与 50S 亚基结合，从而干扰细菌蛋白质的合成而导致死亡，但对人体细胞无影响。

b. 胞质颗粒。在细胞质中含有各种较大的颗粒状构造，又称内含物，多数为细胞储存的营养物质，包括多糖、脂类、多聚偏磷酸盐等。胞质颗粒的多少随菌龄及培养条件的不同有很大差异，较常见的有：①异染颗粒。异染颗粒的化学组成是磷酸通过酯键而聚合成的多聚物，可为细菌提供代谢所需的能源（ATP）和磷源。②脂肪颗粒。脂肪颗粒是由聚 β -羟丁酸所组成，是细菌碳源和能源性储藏物。③肝糖颗粒和淀粉粒。细菌碳源和能源性储藏物。

c. 质粒。质粒是细菌染色体外的遗传物质，为环状 DNA 分子。每个细菌可含有 1 个或多个质粒，每个质粒可以有几个甚至 100 个基因。质粒携带某些特殊基因，控制细菌的某些特殊生物学性状，如致育性（F 因子）、抗药性（R 因子）和产大肠菌素（Col 因子）等。

④ 核质。细菌是原核生物，其细胞核无核膜和核仁，没有固定的形态，结构简单，故称核质、核区或拟核。核区的化学成分是一个大型的环状双链 DNA 分子，反复折叠而成超螺旋结构，一般不含蛋白质，多呈球状、杆状或哑铃状。核质功能是储存和传递遗传信息，控制着细菌的生命活动，是细菌遗传变异的物质基础。

（2）细菌的特殊结构

① 荚膜。某些细菌在一定条件下向细胞壁表面分泌一层松散透明的黏液性多糖类物质即糖被，称为荚膜。可分为以下 3 种情况。

a. 荚膜。黏液性物质厚度超过 $0.2\mu\text{m}$ ，且具有一定的形态，相对稳定地附着于细胞壁外，与细胞壁结合比较紧密，有明显的边界者称荚膜。

b. 微荚膜。黏液性物质很薄，厚度小于 $0.2\mu\text{m}$ 的为微荚膜。

c. 黏液层。黏液性物质没有明显的边缘，可以扩散到周围环境中的称为黏液层。

有的菌种会产生有一定形状的大型黏胶物,使菌体连为一体称为菌胶团。

荚膜不易着色,在光学显微镜下呈发亮的透明圈,只有用墨汁作负染色或作特殊的荚膜染色时,才能观察到荚膜。

荚膜含有大量的水,约为90%以上,其化学成分大多数为多糖,如肺炎链球菌,少数为多肽或蛋白质,如炭疽杆菌荚膜为多肽,鼠疫耶尔森菌则为蛋白质。

荚膜的主要功能为:①具有保护细菌的作用,它能抵抗体内吞噬细胞的吞噬作用,还能保护细菌免受体内溶菌酶、补体以及其他化学杀菌物质的杀伤作用。②荚膜与致病力有关,其构成了某些病原菌的毒力因子,如具荚膜的S型肺炎链球菌毒力强,失去荚膜后,致病力明显降低或消失。③荚膜还能储留水分,具有抗干燥作用。④荚膜还能储藏养料,当营养缺乏时,可被细菌作为碳源与能源利用。⑤荚膜可以堆积某些代谢废物。⑥荚膜还是某些病原菌必需的黏附因子,如引起龋齿的唾液链球菌和变异链球菌等,是借助荚膜黏附于牙齿表面而引起龋齿。

② 鞭毛。某些细菌从细胞膜长出的细长而呈波浪形弯曲的丝状物,称为鞭毛。鞭毛很

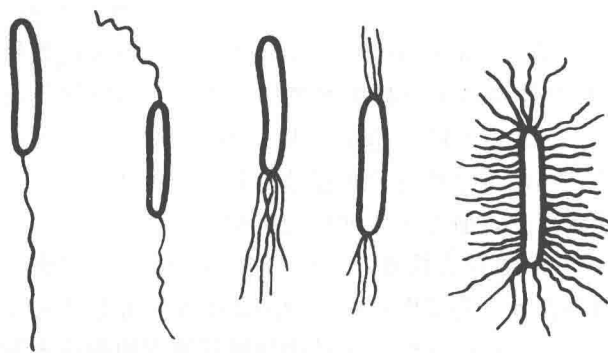


图 1-1-5 细菌的鞭毛

细,直径为10~20nm,但其长度可达菌体数倍,电镜下可直接观察到,经特殊染色法,使染料在鞭毛上沉积,加大其直径,也可在光学显微镜下进行观察。具有鞭毛的细菌大多是螺旋菌和弧菌,部分杆菌生鞭毛,大多数球菌不生鞭毛。

根据鞭毛数目和着生位置,可将有鞭毛的细菌分为以下四种类型(图1-1-5)。

- 偏端单生鞭毛菌。在菌体一端着生一根鞭毛,如霍乱弧菌。
- 两端单生鞭毛菌。菌体的两端各着生一根鞭毛,如鼠咬热螺旋菌。
- 丛生鞭毛菌。在菌体的一端或两端各着生一束鞭毛,如铜绿假单胞菌、红色螺菌等。
- 周生鞭毛菌。菌体周身生有许多鞭毛,如伤寒杆菌、普通变形杆菌等。

鞭毛的主要化学成分为蛋白质,有少量的多糖和脂类。

鞭毛的主要功能是推动细菌的运动,是细菌的运动器官。鞭毛的运动具有方向性,可以使菌体向目标物移动,也可以使菌体逃离有害物质。鞭毛还具有较强的抗原性,鞭毛抗原称为“H”抗原。鞭毛的着生位置和数目以及抗原性是细菌分类鉴定的重要指标。

③ 菌毛。某些细菌表面具有比鞭毛更纤细、短而直硬的丝状物,称为菌毛,也称纤毛。菌毛遍布菌体表面,数目很多,菌毛在电镜下方可见到,其主要成分是蛋白质。菌毛不具有运动功能,可分为普通菌毛和性菌毛两种。

a. 普通菌毛。普通菌毛短而直,且数量多,每个细胞有50~400根,周身分布。大肠杆菌、霍乱弧菌、铜绿假单胞菌、淋球菌等菌体表面有这类菌毛。普通菌毛具有黏附能力,通过普通菌毛细菌可以牢固地黏附于多种细胞上或呼吸道、消化道、泌尿生殖道等腔道黏膜的表面,由此获得立足点而侵入细胞内引起感染。因此普通菌毛与细菌致病力有关,失去菌毛后,其致病力随之消失。