

医学细菌分子

生物学进展

医学细菌分子生物学进展



R37
HCF

70286

医学细菌分子生物学进展

黄翠芬 主编

陈知本 童竞亚
张淑莲 陶新华

马清钧 编辑

科学出版社

1984

内 容 简 介

本书基本内容有细菌超微结构与功能,细菌生长、代谢,细菌毒素,细菌遗传和变异包括遗传工程,衣原体,立克次氏体,支原体和螺旋体的分子生物学及有关技术等,主要反映了近年细菌分子生物学的进展。本书可供综合性大专院校和医学院校生物学和微生物学专业师生及研究人员参考。

医学细菌分子生物学进展

黄翠芬 主 编

责任编辑 施兰卿

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984年5月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1984年5月第一次印刷 印张:14 1/2

印数:0001—5,000 字数:335,000

统一书号:14031·65

本社书号:3527·14

定 价: 2.30 元

前 言

1962 年张宽厚教授主编的细菌生理学,首次在国内系统介绍细菌生理学的进展,采用生物化学的理论和技術,阐明细菌的生化、生理活动及其规律,成为医学微生物学教学和研究的良好参考材料。

50—60 年代间,由于细菌遗传学研究的进展,初步认识到细菌基因转导、转化和融合现象,提出原核细胞中存在核外遗传物质的概念。70 年代出现了 DNA 体外重组技术,大大促进了分子遗传学的发展,并使分子生物学各领域呈现了崭新的面貌,对生物代谢、发育、繁殖、进化各方面的现象,得到了较深入的了解。分子遗传学理论和技术的应用,已成为分析、操纵微生物生命不可缺少的工具。在医学、农业、工业各领域的实际应用方面,将产生更为深远的影响。

为适应国内微生物学工作的需要,1981 年中国微生物学会医学微生物学专业委员会在哈尔滨市举办了医学细菌分子生物学讨论会。会议得到黑龙江省应用微生物研究所的大力支持。到会代表 70 人分别来自全国 16 个省、市、自治区的医学院校、科研机构、医疗卫生、情报出版部门。中国微生物学会常务理事、医学微生物学专业委员会主任委员谢少文教授亲自筹备并主持了学术讨论会。这次学术讨论会是首次以医学细菌分子生物学为内容的全国性学术讨论会,本书系以会议报告文章为基础加以整理而成,希望引起医学微生物学工作同志对分子生物学进展的注意,并在这个领域中开展更多的工作。

由于篇幅所限及时间匆促,本书只采用了部分会议文章,对所有供稿同志,在百忙中挤时间完成整理工作,特此表示感谢。

黄翠芬

1982.6月

目 录

前言	黄翠芬 (iii)
·细菌的表层结构与机能	周 勇 (1)
·细菌胞浆膜的结构与功能	陶新华 (12)
·细菌芽胞的超微结构	李 辉 (27)
细菌的生长繁殖	过祥豹 (36)
细菌的代谢调节	颜日祥 (44)
消毒剂的杀菌机理	涂 瀛 (55)
·内毒素的结构与功能	余 庆 (64)
·外毒素结构及其致病作用	童竞亚 (77)
真菌毒素分子生物学	孟昭赫 (89)
衣原体的分子生物学	朱关福 (100)
立克次氏体的分子生物学	张淑莲 (107)
支原体的分子生物学	叶自隽 (123)
钩端螺旋体的分子生物学	罗海波 (130)
·细菌的遗传性	陈小英 (139)
·细菌致病性的分子遗传学	黄翠芬 (149)
·质粒及其在病原菌遗传变异中的作用	包幼迪 (156)
细菌的耐药机制	陈知本 (165)
·遗传工程与基因表达	马贤凯 (174)
干扰素基因工程研究的进展	马清钧 (186)
细菌与噬菌体 DNA 的分离纯化技术	方继明 黄培堂 (194)
DNA 体外重组技术	刘传暄 (201)
·细菌 DNA 中 G + C Mol% 的测定及其在细菌分类鉴定上的应用	林万明 (209)
·气相色谱法在微生物学中的应用	周 方 (218)

细菌的表层结构与机能

周 勇

(北京中医学院中西医结合研究室)

细菌细胞表面存在一组复杂的结构,包围着细菌细胞胞浆膜,由于其中许多成分与外界环境相接触,所以称为细菌细胞表层结构,它包括细胞壁、鞭毛、荚膜及革兰氏阴性菌的菌毛和革兰氏阳性菌微毛结构(fibrillae),如金黄色葡萄球菌蛋白A及链球菌M蛋白等。

近年来,对细菌表层结构的化学组成及物理构造的认识有了较大的发展,随着对结构了解的深入,对其结构的机能和生物活性也有了比较深入的认识,特别是细菌表层结构与感染致病的关系有了许多新的认识,在感染性疾病的防治上,提出了一些新的有希望的措施。本文仅就细菌细胞壁、菌毛及鞭毛三个方面进行讨论。

一、细菌细胞壁的结构、机能和生物活性

细胞壁从构造上看,是维持细菌细胞完整外形的坚固结构;从机能上看,适应多样的环境及变化;从生物活性看,与宿主相互作用,给予宿主防御系统各种影响。细菌细胞壁化学组成复杂,在革兰氏阳性菌、阴性菌和抗酸菌之间,其化学组成虽有不同,但细胞壁皆有基本组成成分,现分述如下:

(一) 肽聚糖(peptidoglycan)的结构、机能和生物活性

肽聚糖又称粘肽(mucopeptide)、胞壁质(murein)、葡糖胺肽(glycosaminopeptide),但目前趋向使用肽聚糖这个名词。它是革兰氏阳性菌和阴性菌细胞壁共同成份,但阳性菌肽聚糖约占细胞壁重的50%,而阴性菌仅占细胞壁重的5—10%。至目前只发现少数细菌如枝原体、嗜盐杆菌等细胞壁中缺少肽聚糖成份。

1. 肽聚糖的化学组成及物理结构

肽聚糖由N-乙酰葡糖胺(N-acetylglucosamine)、N-乙酰胞壁酸(N-acetylmuramic acid)和一个连结到N-乙酰胞壁酸上的肽侧链(4—5个氨基酸)所组成,细菌细胞壁肽聚糖层由肽聚糖重复单位连结而成,第一步由N-乙酰葡糖胺和N-乙酰胞壁酸间隔交替排列并通过 $\beta(1-4)$ 键连成聚糖链。第二步,在聚糖链上的N-乙酰胞壁酸上连结一个肽侧链,金黄色葡萄球菌(简称金葡)肽侧链为五肽链,即L-丙氨酸-D-谷氨酸-L-赖氨酸-D-丙氨酸-D-丙氨酸。第三步,肽侧链与肽侧链之间通过肽桥键连结起来,金葡菌肽桥为甘

氨酸五肽,其一端与一聚糖链上的五肽侧链上的 L-赖氨酸的 ϵ -氨基相连,另一端与相邻聚糖链上五肽侧链上倒数第二个 D-丙氨酸相联结,通过转肽反应,将最后一个 D-丙氨酸解脱,因此金葡菌完整细胞壁肽聚糖层中,肽侧链只有四个氨基酸。这样,肽聚糖单位通过上述三步交联反应,构成三维空间的肽聚糖网状结构。

虽然肽聚糖为细菌共有的结构,但其中肽侧链的氨基酸种类和数目依细菌种类而不同,其次相邻肽侧链之间的连结方式也依细菌种类而不同,如大肠杆菌是直接相连,而金葡菌则是通过甘氨酸五肽相连^[1,2]。

2. 肽聚糖的功能和生物活性

(1) 维持细菌细胞外形与完整 肽聚糖构成三维空间网状结构,其机械强度相当大,使细胞壁非常坚韧,维持细菌外形和抵抗渗透压力。一些抗生素(如青霉素、杆菌肽、头孢菌素 C、环丝氨酸及万古霉素)和溶菌酶等通过抑制肽聚糖的合成或破坏肽聚糖而起杀菌作用。

(2) 肽聚糖的生物活性

(i) 佐剂活性 分枝杆菌及其细胞壁佐剂活性是早已为人们所知,近年来的进展,明确了佐剂活性与胞壁中肽聚糖成份有关,肯定了具有佐剂活性的最小结构为 N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸-D-异谷酰胺(N-acetyl muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine)称为 MDP(muramyl dipeptide),目前已人工合成。目前已知,不仅细胞的肽聚糖,而且 MDP 及其类似物不论在体外或体内,表现出刺激 B、T 淋巴细胞、增强体液免疫和细胞免疫,激活巨噬细胞及多核白细胞的吞噬活性,活化补体,通过血小板溶解释放多种药理活性物质^[3,4]。

BCG 活菌具有强的佐剂活性和抗肿瘤活性是众所周知的,近年的进展是活性的分子水平。活性部位为细胞壁,以 BCG 为首的分枝杆菌细胞壁基本结构为菌醇酸-阿拉伯-半乳糖-肽聚糖(mykol acid-arabinogalactan-peptidoglycan),其中菌醇酸和阿拉伯-半乳糖(分枝杆菌共同多糖抗原)为分枝杆菌的特殊成份,推测它们对肽聚糖的佐剂活性起质的修饰作用,其 MDP 具有佐剂活性,而没有抗肿瘤活性,但把从分枝杆菌及奴卡氏菌精制的菌醇酸以酯键结合到 MDP 的胞壁酸 6 位 OH 基上而得到的 6-O-菌醇酰-MDP(6-o-mycoloyl-MDP),就显示抗肿瘤活性。此外尚可合成多种 MDP 的同族体,其中发现 N-乙酰胞壁酰-L-丝氨酸-D-异谷酰胺和 N-乙酰胞壁酰-L-缬氨酸-D-异谷酰胺比 MDP 有更强的佐剂活性^[5]。

日本学者最近报告,完整的细胞壁、含有 MDP 肽聚糖碎片以及人工合成的 MDP 及类似体在动物实验中能促进淋巴细胞不介入的巨噬细胞的活化与分化;能增强利斯特氏菌感染的抵抗力,通过该途径活化巨噬细胞对机体防御功能起重要作用^[6]。

另有报告合成的 MDP 注入动物诱发对肺炎杆菌非特异的抵抗力^[7]。

(ii) 趋化作用 金葡球菌细胞壁肽聚糖能激活正常血清补体系统,产生趋化因子 C5a,引起趋化作用^[8]。

(iii) 调理作用 细菌的被吞噬是决定于该菌的调理过程,菌种不同,调理、被吞噬的表现也是不同的,这反映出其表层组成的差异。已有报告金葡球菌肽聚糖是介入调理作用的关键成份^[9]。

(二) 磷壁酸 (teichoic acid) 的结构和功能

磷壁酸是革兰氏阳性菌特有的成份,约占细胞壁干重的 50%。

1. 磷壁酸的类型、化学结构与分布

磷壁酸分为核糖醇 (ribitol) 型和甘油型 (glycerol), 前者是由磷脂键连结起来的五碳糖醇的聚合体;后者是通过磷脂键连结起来三碳糖醇的聚合体(图 1), 细胞壁所含磷壁酸的类型因菌种或菌株不同而异。

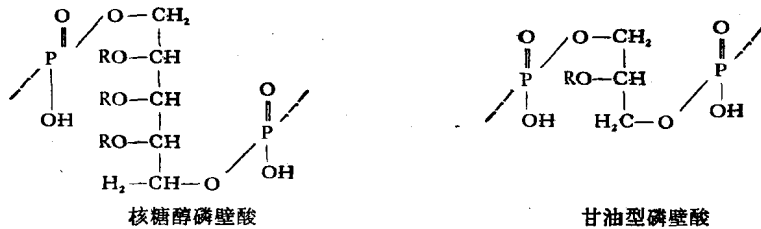


图 1 磷壁酸的类型与基本结构

磷壁酸中羧基可以被取代,甘油磷壁酸羧基多为 D-丙氨酸所取代,而核糖醇磷壁酸可被葡萄糖、半乳糖、N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰半乳糖及琥珀酸等取代,取代物按细菌种类而不同。磷壁酸按其结合部位分为壁磷壁酸和膜磷壁酸。壁磷壁酸可以是核糖醇磷壁酸也可以是甘油磷壁酸。它以共价键连接到肽聚糖 N-乙酰胞壁酸上,位于肽聚糖层的表面,构成革兰氏阳性菌重要的表面抗原;膜磷壁酸又称为脂磷壁酸,它是两端(amphopathic)分子,一端是类脂结合在胞浆膜上,另一端是甘油磷壁酸聚合体,它伸展通过细胞壁,达到细胞表层^[10],见(图 2)

2. 磷壁酸的功能

目前最为明确的功能是某些革兰氏阳性菌粘连到宿主细胞的结构(有关细菌粘连详见本文菌毛部分)。目前对 A 族链球菌脂磷壁酸粘连作用研究最为清楚,脂磷壁酸如前述是两端分子,现已证明粘连到宿主细胞受体部分是类脂端,即 A 族链球菌粘连作用是通过

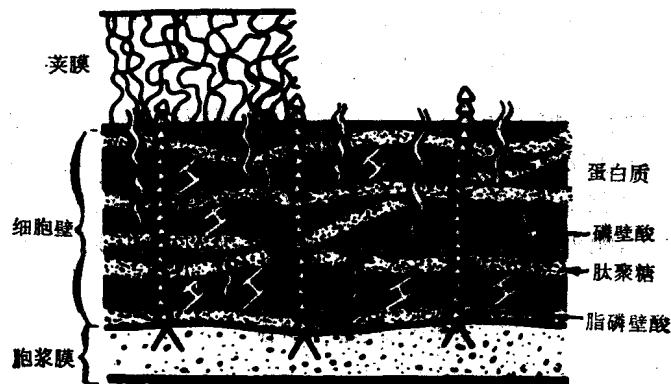


图 2 革兰氏阳性细菌表层结构模式图

脂磷壁酸分子类脂端粘连到宿主细胞受体上。脂磷壁酸分子类脂端本结合在细菌胞浆膜上,为什么又以它粘连到宿主细胞受体上呢? 研究证明因A族链球菌的脂磷壁酸是不断通过细胞壁分泌到外界,由于其分子的甘油磷壁酸部分带阴电,因此与细胞壁表层带阳电的M蛋白及其有关蛋白形成复合物,这样暴露出分子的游离类脂末端,它在细胞表层形成微毛结构,并通过它粘连到宿主细胞受体上。现已证明该宿主细胞的特异受体是类似白蛋白的膜蛋白或糖蛋白。脂磷壁酸粘连作用是细菌感染的最初步骤,对致病起重要作用^[11-14]。

此外有报告金葡球菌磷壁酸介入调理作用^[9]。

现将革兰氏阳性菌表层结构归纳于图2。

(三) 革兰氏阴性细菌细胞壁特殊成份——脂多糖、 外膜 (outer membrane) 和脂蛋白

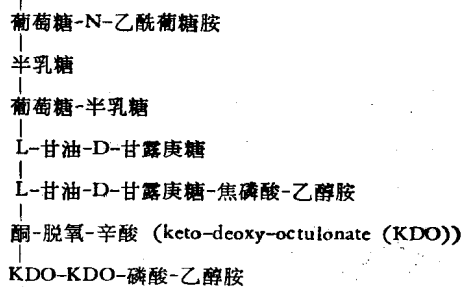
革兰氏阴性细菌细胞壁组成比革兰氏阳性菌复杂,在肽聚糖层上还有三种聚合物——脂多糖、外膜和脂蛋白(图4、5)。

1. 脂多糖的化学组成和生物活性

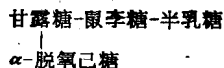
(1) 化学组成 脂多糖由类脂A、多糖核 (polysaccharide core) 及多糖O抗原三部分组成(图4、5)。

(i) 类脂A 由葡萄糖胺双糖 (glucosamine disaccharide) 单位通过焦磷酸键聚合成双糖链,多种长链脂肪酸结合到双糖链上,其中 β -羟基14烷酸 (β -hydromyristic acid)、14碳脂肪酸是所有革兰氏阴性细菌都存在的,但其它脂肪酸按细菌种类而不同。

(ii) 多糖核 所有革兰氏阴性细菌都有此结构,其组成如下:



(iii) 多糖O抗原 位于脂多糖分子的最外层,代表细菌细胞主要表面抗原,所以称O抗原。它可由呈直线排列三糖为一个单位,也可以是分枝排列的四糖或五糖为一个单位的重复排列,这种重复排列单位多至25个,多糖O抗原在细胞表面形成分子毛,由构成重复单位单糖种类、配列及结合方式,决定抗原的特异性。如沙门氏菌属重复单位骨架为:



根据重复单位中 α -脱氧己糖种类不同,构成沙门氏菌分组的特异抗原物质基础。重复单

位中甘露糖-鼠李糖-半乳糖的配列不同为决定型抗原的物质基础,如鸭沙门氏菌,其O抗原为3、10,其具体成分为甘露糖-鼠李糖-O-乙酰半乳糖。而纽因吞沙门氏菌,O抗原为3、15,其具体成分为甘露糖-鼠李糖-半乳糖,两者之差就是半乳糖的配列不同。*S. minneapolis* 菌,O抗原为3、15、34,其变化是在半乳糖残基上接上葡萄糖分子之故。这是抗原特异性分子水平的最好说明^[15,16]。

(2) 脂多糖的生物活性

(i) 内毒素作用 脂多糖是革兰氏阴性菌内毒素,现已明确类脂A部分与毒性相关。

(ii) 脂多糖的佐剂活性、抗肿瘤及诱导干扰素活性 最近对绿脓杆菌胞壁脂多糖生物活性引起重视,已有报告绿脓杆菌胞壁脂多糖具有诱发实验动物抗腹水瘤的作用。佐剂活性和体外诱导干扰素的产生。并对该脂多糖结构与上述活性的关系进行了研究,发现单独的多糖或类脂A均无抗肿瘤作用,只有完整的脂多糖才有此作用。其次发现单独的类脂A有佐剂活性及诱导干扰素的能力,除去多糖部分对此无影响。此外证明上述活性与类脂A中脂肪酸有密切关系,去除酯键结合的脂肪酸,抗肿瘤活性及佐剂活性消失,但诱导干扰素作用保持;若进一步将酰胺(amide)结合的脂肪酸也去除,则全部活性丧失。归纳如下:①类脂A和多糖两部分是抗肿瘤活性所必需。②具有酰胺结合脂肪酸不完全类脂A是诱导干扰素所必需。③具有酯键结合脂肪酸不完全的类脂A是佐剂活性所必需。此外完全的类脂A是内毒素作用所必需^[17-19]。

(iii) 脂多糖共同抗原 脂多糖中的多糖O抗原是因菌种不同而不同,而菌型不同也不同。但脂多糖中多糖核和类脂A在许多革兰氏阴性菌是相似的,现有研究证明核心糖脂(core glycolipid),即 α -酮-3-脱氧-辛酸-类脂A(2-keto-3-deoxyoctonate-lipid A)作为共同抗原刺激产生的抗体,对广范围革兰氏阴性菌的核心糖脂有活性,主要为中和内毒素作用,可以保护多种阴性菌内毒素所引起的动物死亡,阻止局部全身的施瓦兹曼反应。因此这样核心糖脂疫苗可以考虑用于防治人的革兰氏阴性菌毒血症^[20-22]。

(iv) 革兰氏阴性菌多糖O抗原是介入这类细菌调理作用的成份^[23]。

2. 外膜的结构与功能^[24-27]

外膜在细菌胞浆膜(内膜)和肽聚糖层的外侧,包围整个细菌,因此外膜成为细菌细胞与外部环境的分界屏障,是高特异性结构。

(1) 外膜的结构与化学组成 它是典型的非对称性磷脂双层结构。它由磷脂、脂多糖及一组特异蛋白质所组成。外膜外叶大部分磷脂由脂多糖所取代,外膜如胞浆膜一样是液态镶嵌体(fluid mosaic),在磷脂质中镶嵌一组特异蛋白质,它包括一组3或4个大蛋白分子和一组12或12个以上小蛋白分子组成。

(2) 外膜的主要功能 是细菌细胞对外界的物理性和功能性保护屏障。

(i) 阻止某些抗生素、去污剂和其它毒性化学物质进入体内,而允许营养物质进入。这一功能是由构成外膜特异蛋白质来完成,分为两种输入机制。①由贯穿外膜的通道——扩散孔来完成,它允许亲水性小分子物质通过,这是非特异性扩散。这种扩散孔是由二个大蛋白分子(穿通外膜内外两叶,通过非共价键结合在肽聚糖层上)和一个结合在肽聚糖层上的脂蛋白分子形成三分子聚合体而形成(见图3),这种形成扩散孔的蛋白称为孔蛋

白 (porin)。②对于扩散孔不易通过物质的摄取,是由外膜小蛋白分子特异性运输通过外膜。一类特异性较低的是负责麦芽糊精、核苷酸的运送蛋白。另一类特异性高的是负责铁离子复合物和维生素 B_{12} 的运送蛋白。

(ii) 防止胰蛋白酶、溶菌酶等进入,从而保护了位于外膜内侧的肽聚糖层。

3. 脂蛋白

它由类脂和蛋白所构成,连接在外膜和肽聚糖层之间,其一端由肽连接到肽聚糖肽侧链中的二氨基庚二酸残基上,另一端由类脂非共价键连接到外膜上,使外膜和肽聚糖层构成一整体,此外,还有游离的脂蛋白在外膜双层之间,与新生成肽聚糖结合,不断合成细胞壁。

综合革兰氏阴性菌细胞表层结构及细胞壁于图 4、5。

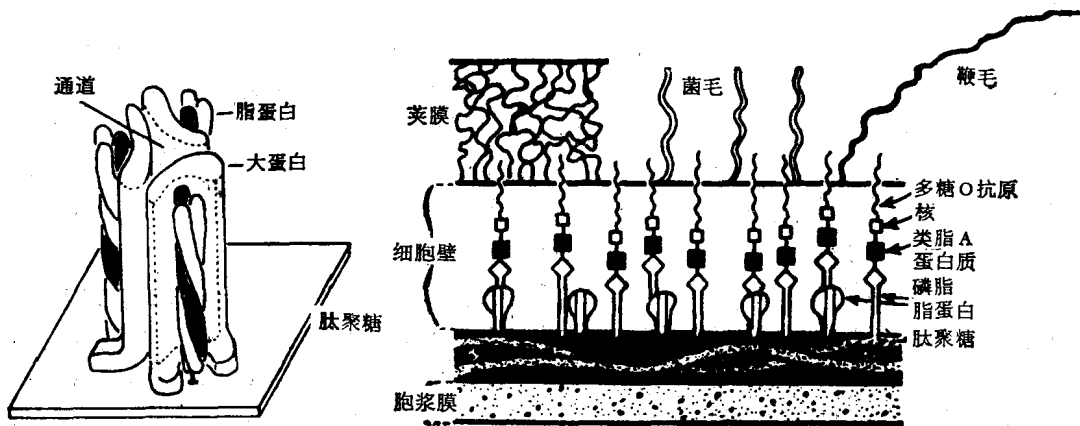


图 3 外膜通道的模式图

图 4 革兰氏阴性菌表层结构模式图

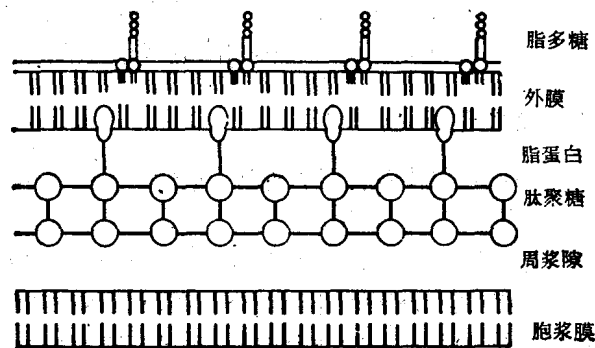


图 5 革兰氏阴性菌细胞壁模式图

二、细菌菌毛

(一) 细菌菌毛的一般性质

菌毛是某些革兰氏阴性菌表层丝状物,比鞭毛细、短和硬,不显波形,和运动没有关系。菌毛可分为普通菌毛和性菌毛两种。

普通菌毛,一个细菌可多达数百根,长度为 0.5—20 μm ,直径 80—250 Å。菌毛由菌毛蛋白 (pilin) 亚单位所构成,分为六型,其主要功能是粘连作用。

性菌毛,现已明确大肠杆菌 DNA 供体株,具有和普通菌毛不同的性菌毛存在,直径 85 Å,长度 1—2 μm ,每个细菌有 1—4 根,其主要功能是在 DNA 供体菌株与受体菌株之间,进行结合形成一座管道式的细胞间桥将控制毒力和耐药性的质粒直接传递到弱毒菌株或敏感菌株的胞浆内,以改变受体菌株的多种特性。此外,菌毛也是某些噬菌体感染宿主细胞的受体^[28-30]。

(二) 菌毛及其他菌体表面物质的粘连作用

近年来研究表明菌毛及某些细菌表层结构能使细菌粘连到宿主细胞的特异受体上。这是病原菌感染的最初步骤,即细菌使机体致病首先必需能粘连到宿主细胞受体上。

表 1 各种细菌特异的粘连结构和受体

细 菌	粘 连 结 构	受 体*
化脓性链球菌	脂磷壁酸 M 蛋白微毛	类白蛋白?
大肠杆菌、灵杆菌、克雷伯氏杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、肠杆菌及柠檬菌	I 型菌毛	D-甘露糖
泌尿道致病大肠杆菌	菌 毛	GalNac α 1-3GalNac β 1-3Gal α 1-4Gal β 1-4GlcCer
大肠杆菌 CFA/18&CFA/II	菌 毛	?GalNac β 1-4Gal α 1-4GlcCer
大肠杆菌 K88	菌 毛	? β -D-Gal or GalNac and GlcNac
大肠杆菌 K99 和 987	菌 毛	?GalNac β 1-4Gal β 1-4GlcCer
霍乱弧菌	菌 毛	岩藻糖和甘露糖
支 原 体	膜 蛋 白	唾液酸; 血型糖蛋白
淋病双球菌	菌 毛	Gal β 1-3GalNac β 1-4Gal
变形杆菌	菌 毛	不 知 道
百日咳杆菌	菌 毛	可能为甾醇 (sterol)
绿脓杆菌	菌 毛	不 知 道

* Gal-半乳糖; GalNac-N-乙酰半乳糖胺; Glc-葡萄糖 Cer-酰基鞘氨醇 (ceramide)

革兰氏阴性菌的表面粘连物为菌毛,如集落因子抗原 (colonization factor antigen 简称 CFA),革兰氏阳性菌则为菌体表面毛发状突出物称为微毛。如 A 族链球菌的脂磷壁酸。现已明确粘连过程为一特异识别过程,菌毛等物为特异配体 (ligand),与宿主细胞膜上的特异受体相互作用,导致细菌与宿主细胞的粘连,构成细菌感染的第一步。

至于宿主细胞膜上的特异受体一般认为:革兰氏阴性菌的受体为糖类,而革兰氏阳性菌如 A 族链球菌为类白蛋白的膜蛋白或糖蛋白。现将目前所研究的细菌粘连结构和宿主细胞的相应受体总结如表 1^[31-35]。

宿主细胞除对细菌固有受体外,尚可因病毒感染而产生新的粘连受体。如经流感病毒感染感染的细胞可对多种细菌易感^[36-40]。根据现有资料可以看出细菌的感染力与其粘连力

是平行的, 参见表 2。其中仅沙门氏菌稍有例外, 其体外粘连力弱而具有中等感染的能力^[41-43]。

表 2 体外细菌粘连到上皮细胞和体内感染性的相互关系

细 菌	细菌变株	体外粘连程度	体内感染性程度
淋 球 菌	T ₁ (有菌毛) T ₂ (无菌毛)	强 弱	高 低
肠毒性大肠杆菌	集落因子阳性 集落因子阴性	强 弱	高 低
链 球 菌	葡聚糖 阳性 葡聚糖 阴性	强 弱	高 低
沙门氏菌	有 菌 毛 无 菌 毛	强 弱	高 中
大肠杆菌	K ₈₈ 阳性 K ₈₈ 阴性	强 弱	高 低
变形杆菌	有 菌 毛 无 菌 毛	强 弱	高 低
百日咳杆菌	有 菌 毛 无 菌 毛	强 弱	高 低

此外, 发现大肠杆菌变异株, 虽能产生致人腹泻的肠毒素, 但不引起粘连, 因而该株不能使人腹泻^[44]。不粘连的菌株自大便排出时间, 也比粘连菌株明显增快。这说明病原菌首先必需粘连到小肠上皮细胞上释放肠毒素引起腹泻。其次只有当细菌与小肠粘膜上皮细胞粘连后, 二者密切相连, 使释出的毒素高度集中到细胞膜的毒素受体上, 以免毒素被细胞外液中的酶和化学物质所破坏。因此细菌粘连在感染致病中的作用有二, 其一是为使该菌固定于宿主细胞上不被人体防御机能(如咳嗽、纤毛运动、蠕动及分泌物)所清除, 其二将其毒素有效地散布于敏感组织上。根据细菌粘连的机理, 采用抗粘连的措施进行抗感染的设想, 有下述途径^[45]。

1. 竞争性抑制: 以分离、纯化的细菌粘连结构或膜受体作为抗粘连的抑制物。如甘露糖或其类似物甲基 α -D-吡喃甘露糖等, 能抑制大肠杆菌对人体组织的粘连^[35,46]。

2. 利用亚杀菌剂量的抗菌药物以阻止细菌粘连结构或物质的形成^[47-50]。

3. 抗粘连疫苗^[51-57]: 目前已制成数种动物大肠杆菌 (K₈₈、K₉₉ 和 K₉₈₇) 的菌毛疫苗, 此苗对预防怀孕猪和牛的腹泻症及肾盂肾炎等有效。尚有百日咳杆菌菌毛疫苗, 对预防由该菌引起的呼吸道感染有效。

这些动物实验为人类抗感染提供了新途径。近来研究了淋球菌抗粘连菌苗, 经志愿者的试用对淋球菌毒株的攻击具有一定保护作用。因此今后进一步对细菌粘连结构及宿主细胞膜受体的纯化和鉴定, 必将对感染过程的了解及感染性疾病的预防作出积极的贡献。

三、细菌鞭毛^[58-61]

最近十年对于鞭毛结构了解取得了较大的进展, 相对来讲对其功能了解不够, 本文仅就鞭毛结构作一简述。

细菌鞭毛从形态上及化学上区分为三个部分,分别定名为丝状体 (filament)、钩状体 (hook) 和基体 (basal body), 见图 6。

(一) 丝 状 体

丝状体是从钩状体伸出一根细纤维, 呈曲线状波形, 平均直径 20nm, 长度一般为 10—20 μ m。丝状体由鞭毛蛋白构成, 不同种细菌蛋白分子量不同, 其组成特征是缺少半胱氨酸和色氨酸, 从变形杆菌鞭毛研究证明, 鞭毛蛋白微粒呈楔形, 彼此的间隔为 52 Å, 并与轴平行螺旋状排列成线, 八条线形成一个空心圆柱体, 空心圆柱体的直径约 3nm。其抗原为 H 抗原。

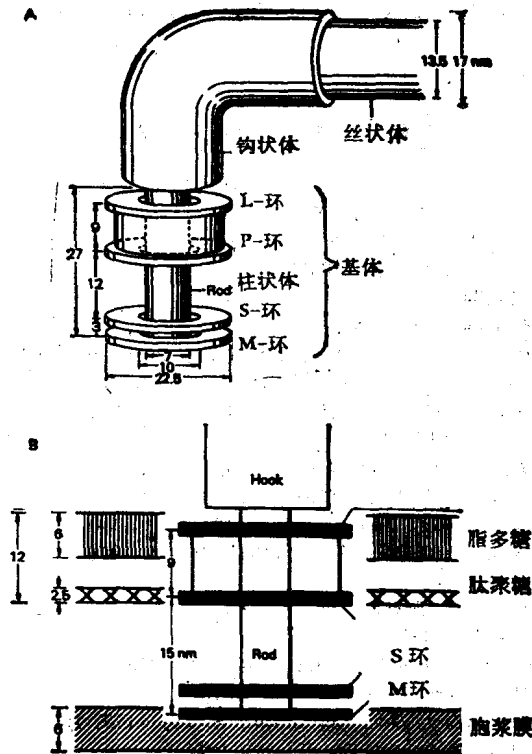


图 6 细菌鞭毛基本结构模式图

(二) 钩 状 体

位于丝状体和基体之间, 较短、轻度弯曲, 其直径比丝状体大, 长度为 70—90nm。钩状体由单一多肽亚单位组成, 称为钩状体蛋白, 具有共同抗原, 抗原性区别于鞭毛蛋白。钩状体的功能可能起鞭毛运动旋转轴的作用。

(三) 鞭 毛 基 体

是鞭毛组成最复杂的部分, 它贯穿细胞壁定基于胞浆膜。革兰氏阴性细菌, 如大肠杆

菌,基体由四个平行环和贯穿四个环的柱状体所组成,结合于菌体最外层(胞壁脂多糖层)的为L环,结合于肽聚糖层的为P环,结合于胞浆膜和肽聚糖层之间的为S环,结合于胞浆膜的为M环,L环和P环之间的柱状体部分为圆柱体(cylinder),革兰氏阳性细菌只有S和M二个环。基体功能可能是作为鞭毛运动的发动机。

鞭毛是细菌运动的器官,运动是为了更好地适应环境,通过趋化作用,寻找营养物质、逃避不利环境;此外,还可能对细菌粘连有关。

近十年研究的进展,随着对细菌表层结构化学组成及物理结构认识的深入,对其生物学意义的认识有了较大的进展,对许多现象的认识已发展到亚细胞或分子水平。主要是细菌表层结构与细菌致病机理的关系,如感染、细菌对机体产生损害以及与宿主防御关系等加深了认识,特别是表层结构生物功能认识的深入,提出新的进展——亚细胞或分子疫苗,并且引导出抗菌剂作用新概念,完全可以展望不久的将来在感染性疾病的防治方面有新的突破。

参 考 文 献

- [1] Jawtz, E., et al.: Review of Medical Microbiology 14th. Edition p. 12—17, 1980.
- [2] 户田忠雄等: 户田新细菌学, p. 19—20, 1979.
- [3] Chedid, L., et al.: Prog Allergy, 25: 63—105, 1978.
- [4] 小谷尚三と川田十三夫: 日本细菌学雜誌, 36(1):42, 1961.
- [5] 东市郎: 日本细菌学雜誌, 36(1):47, 1981.
- [6] 田中源: 日本细菌学雜誌, 36(1):46, 1981.
- [7] Chedid, L., et al.: Pro. Natl. Acad. Sci., USA, 74: 2089—93, 1977.
- [8] Schmeling, D. L., et al.: Infect. Immun., 26(1): 57—63, 1979.
- [9] Peterson, P. K., et al.: J. Clin. Invest., C1: 597—609, 1978.
- [10] Jawtz, E., et al.: 見 [1], p. 17—18.
- [11] Beachey, E. H.: J. Infect. Dis., 143(3): 328—332, 1981.
- [12] Simpson, W. A., et al.: J. Biol. Chem., 255: 6092—6097, 1980.
- [13] Simpson, W. A., et al.: Infect. Immun., 29: 119—122, 1980.
- [14] Beachey, E. H. and Ofek, I.: J. Exp. Med., 143: 759—71, 1976.
- [15] Jawtz, E. et al.: 見 [1] p. 18—21.
- [16] 户田忠雄等: 見 [2] p. 23—24; p. 337—339.
- [17] 本間遜: 日本细菌学雜誌, 36(1):48, 1981.
- [18] Tanamoto, K., et al.: Eur. J. Biochem., 97: 623—629, 1979.
- [19] Choe, Y. et al.: FEBS Letters, 105: 120—122, 1979.
- [20] Braude, A. I., et al.: J. Infect. Dis., 135(suppl.) S. 167—173, 1977.
- [21] Young, L. S., et al.: J. Clin. Invest., 56: 85—86, 1975.
- [22] ———: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 149: 389—391, 1975.
- [23] ———: Ann. Intern. Med., 86: 456—471, 1977.
- [24] Jawtz, E., et al.: 見 [1] p. 18—19.
- [25] 中江大治: 日本细菌学雜誌, 36(1):45, 1981.
- [26] Osborn, M. J. and Wu, H. C. P.: Ann. Rev. Microbiol., 34: 369—422, 1980.
- [27] Beveridge, T. J.: Cana. J. Micro., 26(6): 643—653, 1980.
- [28] 牟希亚, 郭雁群: 国外医学微生物学分册, 6:241—246, 1980.
- [29] Jawtz, E., et al.: 見 [1], p. 24.
- [30] 户田忠雄等: 見 [2], p. 33—34.
- [31] Beachey, E. H.: 見 [11], p. 332—334.
- [32] Ofek, I. et al.: Nature, 265: 623—625, 1977.
- [33] Keusch, G. T.: Rev. Infect. Dis., 1: 517—29, 1979.
- [34] Ofek, I. and Beachey, E. H.: Adv. Intern. Med., 25: 503—532, 1980.
- [35] Ofek, I. and Beachey, E. H.: Infect. Immun., 22(1): 247—254, 1978.
- [36] Beachey, E. H.: 見 [11], p. 333.

- [37] Sanferd, B. A., *et al.*: *J. Infect. Dis.*, **137**: 176—181, 1978.
- [38] ———: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **160**: 226—232, 1979.
- [39] ———: *J. Infect. Dis.*, **141**: 496—506, 1980.
- [40] Ramphal, R., *et al.*: *Infect. Immun.*, **27**: 614—619, 1980.
- [41] Beachey, E. H.: 見[11], p. 333—336.
- [42] Ramirez-Ronda, C. H.: *J. Clin. Invest.*, **62**: 805—811, 1978.
- [43] Silverblatt, F. and Ofek, I.; *J. Infect. Dis.*, **138**: 664—667, 1978.
- [44] Satterwhite, T. K., *et al.*: *Lancet*, **2**: 181—184, 1978.
- [45] Beachey, E. H.: 見[11], p. 336—340.
- [46] Aronson, M. *et al.*: *J. Infect. Dis.*, **139**: 329—332, 1979.
- [47] Alkan, M. L. and Beachey, E. H.: *J. Clin. Invest.*, **61**: 671—677, 1978.
- [48] Eisenstein, B. I. *et al.*: *J. Clin. Invest.*, **63**: 1219—1228, 1979.
- [49] ———: *Infect. Immun.*, **28**: 154—159, 1980.
- [50] ———: *Ibid.*, **31**: 792—797, 1981.
- [51] Beachey, E. H.: 見[11], p. 338—340.
- [52] Morgan, R. L., *et al.*: *Infect. Immun.*, **27**: 771—777, 1978.
- [53] Nagy, B., *et al.*: *Infect. Immun.*, **21**: 269—274, 1978.
- [54] Isaacson, R. E. *et al.*: *Infect. Immun.*, **29**: 824—826, 1980.
- [55] Acres, S. D., *et al.*: *Infect. Immun.*, **25**: 121—126, 1979.
- [56] Silverblatt, F. J. and Cohen, L. S.: *J. Clin. Invest.*, **64**: 333—336, 1979.
- [57] Mavx, J. L.: *Sci.*, **229**: 1103, 1980.
- [58] Doetsch, R. N. and Sjoblad, R. D.: *Ann. Rev. Microbiol.*, **34**: 69—108, 1980.
- [59] 飯野徹雄: 日本細菌学雑誌, **34**(3):477, 1979.
- [60] Jawtz, E., *et al.*: 見[1], p. 24.
- [61] 戸田忠雄: 見(2), p. 31—33.

细菌胞浆膜的结构与功能

陶新华

(中国人民解放军总后勤部军医学校微生物教研室)

一切生物活性物质所展现的功能,都是在生物膜上、膜内或通过膜而产生的。例如:物质运转、能量转换与信息传递等重要活动离开了膜则将无法进行。因此,膜的研究是生命问题中极为重要的课题。随着先进技术(如电镜、光谱学及遗传学等)的引用,极大地推动了生物膜分子水平的研究。近十余年来,进展甚为迅速,特别对哺乳类细胞膜的研究,尤为深入,并积累了丰富资料^[1,4,7,12,19],而微生物胞膜的知识仍感欠缺,近年来略有增加^[13-16]。本文将对细菌胞浆膜的现状,作一概述。

一、细菌胞浆膜的结构

在微生物中只有真菌属于真核细胞,它除含有胞浆膜外,还具备内质网、线粒体、溶酶体等质膜结构(图1A)其他微生物为原核细胞或亚细胞,结构更为简单,而细菌仅有胞浆膜及间体(又称中介体)等膜性结构。(图1B)

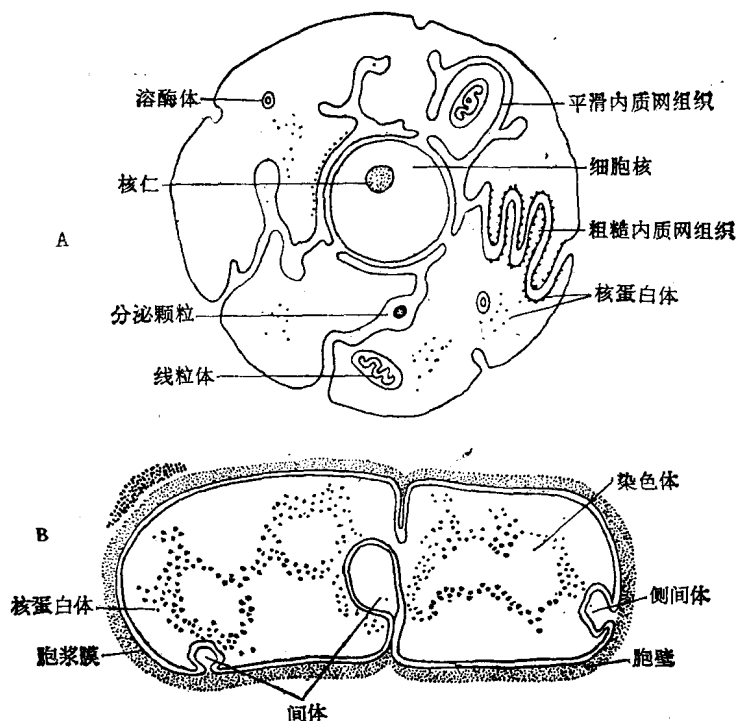


图1 真核细胞与原核细胞质膜示意图^[17] A. 真核细胞 B. 原核细胞