

国家重大出版工程项目

微生物学史

宋大康 著

及其对生命科学发展的贡献

And Its Contributions to the Development of Life Science

History of Microbiology



中国农业大学出版社

ZHONGGUONONGYEDAXUE CHUBANSHE

国家重大出版工程

微生物学史

王业治 著

微生物学史话

History of Microbiology

中国微生物学会

中国微生物学会

国家重大出版工程项目

History of Microbiology

And Its Contributions to the Development of Life Science

微生物学史

及其对生命科学发展的贡献

宋大康 著

中国农业大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

微生物学史及其对生命科学发展的贡献/宋大康著. —北京:中国农业大学出版社,2009.6

ISBN 978-7-81117-655-1

I. 微… II. 宋… III. 微生物学史 IV. Q93-09

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 205228 号

书 名 微生物学史及其对生命科学发展的贡献

作 者 宋大康 著

策划编辑 高 欣 李 颖

封面设计 郑 川

出版发行 中国农业大学出版社

社 址 北京市海淀区圆明园西路 2 号

电 话 发行部 010-62731190,2620

编辑部 010-62732617,2618

网 址 <http://www.cau.edu.cn/caup>

经 销 新华书店

印 刷 涿州市星河印刷有限公司

版 次 2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 次印刷

规 格 787×980 16 开本 20.5 印张 291 千字

印 数 1~2 000

定 价 60.00 元

责任编辑 高 欣 刘耀华

责任校对 王晓凤 陈 莹

邮政编码 100193

读者服务部 010-62732336

出 版 部 010-62733440

E-mail cbsszs@cau.edu.cn

图书如有质量问题本社发行部负责调换

序

由中国科学院微生物研究所前所长宋大康研究员撰写的这本《微生物学史及其对生命科学发展的贡献》，不仅向读者展示了微生物学的建立和发展的历程，而且还阐明了由于微生物学的建立和发展，促使现代生命科学和生物技术的兴起，从而引起了医药、农牧业、发酵工业、环境保护以及生物能源等行业的变革。

本书编写的特点是限于就事论事的编年史，而是围绕着微生物学建立和发展历程中的重大事件，生动地描写了众多先驱者们对自然界现象的敏锐观察和深入分析，通过逻辑推理和进行巧妙的实验验证，提出创新性的科学理论并推动了社会生产力的发展。因此，本书很有阅读价值。



2009年4月

前 言

李季伦先生在新千年来临前的不久向我说起他的一个设想,打算组织俞大绂先生的学生共同编写一本微生物学新书。我当时以一个未来读者的心情听了感到十分高兴。这因为一则是对俞先生的怀念和他编写“微生物学”的继承;二则是自从 20 世纪 70 年代初离开母校没有了来自教学任务的压力,特别是 90 年代起随着科研业务内容的变化,忙于补充其他有关学科的知识而对微生物学的进展未能顾及较全面的了解。将会有一本全面阐述基础微生物学的新书面世自然是我所殷切期盼的事。

进入新千年后,李先生考虑该书所涉及的分支学科和内容将会过于庞大,因而决定改以分册的形式进行编写和出版并指定由我编写其中的微生物学历史分册。这对我实在是一件颇为艰难的重任。但是校友中确实也未闻有人专门关注于微生物学的发展历史,经过犹豫最后终于壮胆从命,不过要求在写出初稿以后由李先生从中挑选、修改、补充和审定。

自 2001 年底开始的 3 年多时间里,我的主要工作便是阅读有关微生物学的历史资料,包括原始研究报告、文集、书籍以及传记等等,随时做出摘记并不断构思首先需要解决的有关编写的整体结构问题。在为此反复思索的过程中,大学二年级时汤佩松先生在生化课上有关“无论从事何种工作,人人都应该多少具备一点哲学意识”这句话不时浮现在我的脑海。我对汤先生此话的理解是教导我们不能单纯只知道一些具体的事实或知识,而应该更进一步去尽力思索和发掘其中所涉及的深层次的因果关系、机制、规律、趋向乃至影响。这使我想到微生物学历史的编写也需要避免仅只是按年记事罗列史实,而应该同时尽力从中显示人类对微生物乃至通过微生物对整个生物世界认识发展的连贯性主轴。微生物学历史上重要现象的发现和重要学说的创立是按照什么方向经历曲折而不断前进?这似乎是本书编写中应该尽可能遵循的主线。

微生物学史及其对生命科学发展的贡献

我入大学从农业化学转到植物病理,都不是专攻微生物学。但是在本科和研究生学习期间经老师推荐或提示后从阅读文献所得知的一些微生物学重大进展事例却曾经给我留下过深刻的记忆和思索。

1949年进清华不久,农学院便和北京大学、华北大学的农学院合并成立为北京农业大学。建校不久,校内便兴起了批判“资产阶级形而上学”乃至所谓“反动”的“旧”遗传学风潮,青年学生也或多或少主动或者被动地卷入其中。因为无法苟同某外系高班同学在强势宣扬李森科观点时信口开河地训斥质疑者说:“啥子染色体、基因?哪个看见过这些东西!”我便忍不住以高中生物学实验课上就曾经在显微镜下观察过染色体和有丝分裂的事实相回应而被视作为另类。因此,心中十分不解和郁闷,并从而盼望着那个作为科学探索中工作假设的基因有朝一日能够被解开谜团现出真相。

1951年暑假,俞大绂先生嘱咐我协助进行小米黑粉病菌的萌芽条件试验,我去向林传光先生请教。谈话间林先生递给我一本1946年冷泉港定量生物学讨论会的会议文集,指着Avery等人的报告并建议我不妨趁假期读一读该文。我从该文和他们发表于1944年的另一篇报道中得知,DNA已经被确证具有决定生物遗传性状的功能。他们的研究以事实否定了李森科对任何在细胞内寻找特定遗传物质的探索所持的专横和反唯物论的否定观点,并终于在揭开基因真面目的方向上迈进了一大步而使我感到暗自欣喜。

1956年,戴芳澜先生在给研究生讲授高级真菌学讲到链孢霉时曾经提及有人利用该类真菌进行过遗传学研究,但是并没有介绍具体人名和研究内容。后来我向其他老师请教,在得知所指的是Beadle有关维生素营养的生化遗传研究以后就设法阅读了他发表于1941年的报道。Beadle把酶和基因联系起来的学说,由此往前联系到1860年Pasteur有关酒精发酵与酵母菌生长繁殖之间的关系学说和1897年Buchner有关促成酒精发酵的直接原因是酿酶的学说,往后联系到1944年Avery有关DNA是生物体遗传物质基础的学说。从细胞群体到生物大分子的酶再到核酸由表及里微生物学在不同层次上研究成果的积累和发展,使我开始隐约感悟到其中所体现的人

类对生物体生命活动及其本质认识的科学追求这一历史发展的主轴。

在本书编写的准备过程中,通过阅读有关文献资料使我进一步延伸、丰富和加深了对这一主轴及其对生命科学贡献的认识。其中有些关键性环节,例如对 DNA 分子结构及其半复制机制的构思,人们尽管充分评价了此前核酸化学研究成果的积累所起到的重要基础作用,却时常容易忽略微生物学在其中的积极贡献。而事实是对噬菌体增殖机制的长期求索才使研究者明确意识到生物体的特定遗传物质所必须符合的限定条件,即必须具备能够承载遗传信息以及其本身能够被精确复制这两个关键功能,从而将前人化学研究的成果导向了正确的创新构思。又如遗传密码子的最终全部解读无疑主要是通过生物化学和有机合成化学相结合的研究而完成的。但是赖以设计进行上述解读研究所必须事前知晓的密码子的基本性质,诸如蛋白质的氨基酸序列与其相应基因的核苷酸序列之间的共线性关系,核苷酸长链上的密码子是按顺序连续解读而并不相互搭接,密码子是由前后相连的 3 个核苷酸构成的三联体,密码子不可能没有简并等,却都是通过巧妙设计的微生物遗传学研究而逐步被揭示的。

根据上述认识,因而在本书的编写中将涉及微生物及其在有机物质变化中的功能的发现到生命科学的融合和分子生物学的形成发展的第 1、2、3、5、6 共五章作为主线,以求在阐述微生物学历史的同时如实显示出它对整个生命科学形成和发展的贡献。有关化学治疗的阐述则是根据其所涉及的大体年代被列为第 4 章,而第 7、8 两章则是分别阐述建立在分子生物学基础上的两个方面的发展,即侧重实用意义的 DNA 重组技术以及侧重理论意义的生物系统分类,以便尽可能适应不同的读者。

包括准备阶段在内的整个编写过程对我是一个极好的学习和思索机会。因为这不但使我得以静下心来向那些为微生物学发展做出显著贡献的先驱们学习他们之所以能够取得卓越成就的正确认识论和方法论,尤其可贵的是还可以从他们为人处世所显示的价值观和人生观中通过与之对比和自我反思而得到教益。因而在编写某些重要学说的曲折形成过程时——例如蛋白质合成调控的操纵子学说,

阐述得比较详细,以期尤其是青年读者们将会从中获得比我更加深刻的启发和感受。

内容中谬误之处,还望读者们不吝赐教指正。

谨向李季伦先生给予我编写此书的机会和对文稿的尽心审定致以衷心感谢。同时也为李颖教授的多方面帮助以及中国农业大学出版社同仁们的大力支持向他们诚挚致谢。

宋大康

2008年11月25日

谨以此书献给母校
中国农业大学各位敬爱的师长

目 录

1 微生物的发现和人类对有机物质发酵现象的逐步认识	1
1.1 微生物的发现	1
1.2 发酵现象的逐步认识	3
2 疾病的生源学说——医学微生物学的建立	21
2.1 早期的认识发展	21
2.2 Pasteur 开始涉足疾病的微生物病因研究	27
2.3 Koch 和 Pasteur 对炭疽病病因的研究——人、畜疾病 生源学说的首次被确证	29
2.4 Pasteur 对鸡霍乱、狂犬病的研究以及对免疫学理论和 技术的发展	37
2.5 Koch 对创伤感染、结核病和霍乱病的病因研究,以及他 对微生物研究技术的发展和病因研究规范化的贡献	47
3 普通微生物学的形成和发展	69
3.1 细菌分类的初期研究	69
3.2 微生物的多样性	72
3.3 病毒的发现	89
4 化学治疗	99
4.1 化学治疗的开创	102
4.2 磺胺药的发现及其作用机理	105
4.3 青霉素的发现——抗生素时代的开始	110
5 微生物生理学、生物化学和遗传学的发展以及生命科学的 相互融合	121
5.1 导致酒精发酵的直接原因是酿酶	121
5.2 维生素的发现	124
5.3 异养微生物的二氧化碳固定	127
5.4 基因控制酶的学说	129

5.5	遗传的物质基础	136
5.6	细菌的变异机制	150
5.7	噬菌体的突变、遗传重组及其基因组的增殖模式	172
6	微生物学和分子生物学的形成和发展	176
6.1	DNA 的分子结构及其半保留复制	176
6.2	遗传基本单位和基因的细微结构	185
6.3	从诱导酶形成到转录水平上蛋白质合成调控的操纵子学说	190
6.4	遗传密码	218
7	微生物学和重组 DNA 技术	231
7.1	限制性内切酶	232
7.2	DNA 连接酶	241
7.3	重组 DNA 的早期工作	247
7.4	反转录酶	254
7.5	Ti-质粒和植物基因工程	258
7.6	DNA 聚合酶和聚合酶链式反应	263
7.7	代谢工程	268
8	微生物学和生物的系统分类以及基因组学	298
8.1	系统分类的根本性变化	298
8.2	基因组学的逐步形成	307

1 微生物的发现和人类对有机物质发酵现象的逐步认识

1.1 微生物的发现

微生物由于其个体的形状通常要小于肉眼所能观察到的限度,因此它们的存在只有到 17 世纪下半叶当显微镜的性能被提高到一定水平以后才开始被人们所觉察。其间,Robert Hooke 和 Antony van Leeuwenhoek 做出了最为显著的早期贡献。1644 年,Hooke 描述了他在显微镜下看到的一些微小物体(图 1-1),根据这些物体的形状和大小目前一般都判断认为它们最有可能就是真菌菌落的成熟子实体。稍后 Leeuwenhoek 依靠他本人制作的显微镜和他精湛的操作和聚焦技术所观察到的则显然是若干体形更为微小的细菌。Leeuwenhoek 是荷兰一个小城里的一名官吏^[1],他有自己动手制作显微镜的业余爱好并且十分精于此道。他是当时全欧洲最优秀的显微镜制作者。因此,尽管他对自己的制作技术守口如瓶,但是人们为了要一睹在他显微镜下所能观察到的事物往往不辞辛劳长途跋涉去造访他。

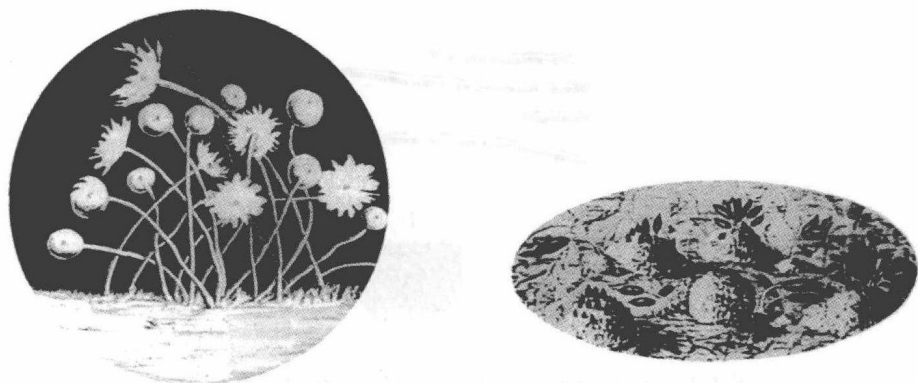


图 1-1 Robert Hooke 所绘的在显微镜下观察到的微小物体

Leeuwenhoek 在 1676 年 10 月写给伦敦英国皇家学会出版社的一封信中^[2], 讲述了他在用雨水浸泡胡椒碎末 1~2 h 后的一滴浸泡液中观察到若干种不同形状的“微小动物体”(little animals)。他曾经特别有意地提到在某次观察中, 他头天晚上见到的只有很少这类微小生命物体但是第二天就变得很多, 而且所采用的胡椒浸泡液也就好像是正在发酵的啤酒那样还在不停地冒泡。1683 年 9 月他再次写信给该出版社^[3], 详细描述并且画下了他在自己的涎液和牙垢中所发现的多种不同“微小动物体”的形状和它们的活动方式(图 1-2)。此外, 他还在两位牙齿保持得十分清洁的女士、一个年龄 8 岁的孩子、一位饮食有度的长者以及两位爱好饮酒和抽烟的男士的牙缝残留食物

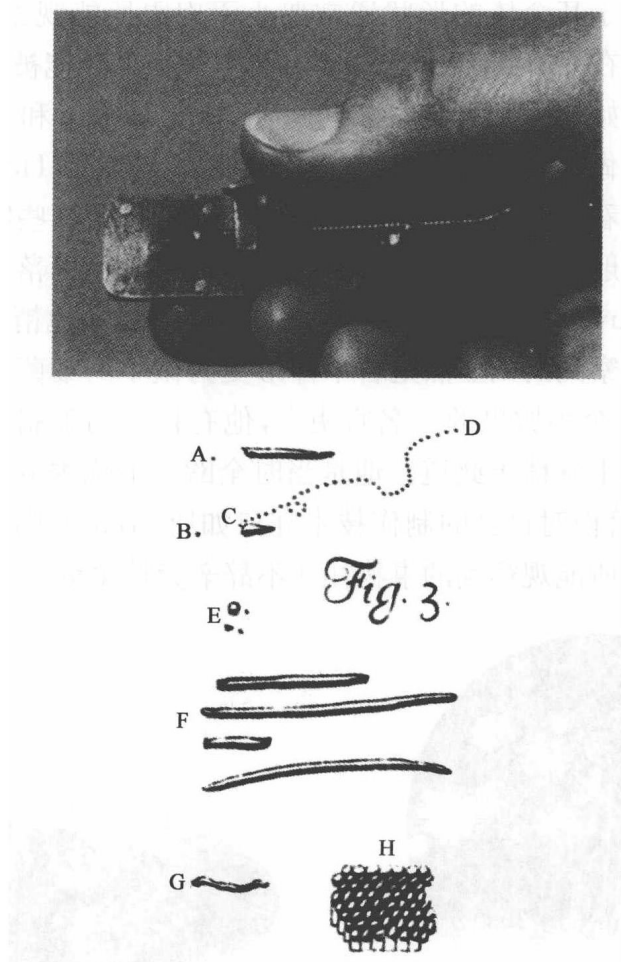


图 1-2 Antony van Leeuwenhoek 所采用的自制显微镜
和所绘的观察到的“微小动物体”

中同样观察到了这类物体。他试用很浓的酒醋漱口,结果证明醋液只能杀死牙垢表面而不能杀死藏在牙垢内部的这类微小生物。Leeuwenhoek 的信件登载在英国皇家学会的哲学会刊上以后,他的观察结果便被广为传布并因此带动了更多的观察和试验,从而使微生物存在的事实逐渐被人们所普遍承认。

参考文献

- [1] Collard, P. 1976. The Development of Microbiology. p. 1-201. Cambridge University Press. Cambridge.
- [2] Leeuwenhoek, A. 1677. Observations concerning little animals observed in rain, well, sea- and snow-water; as also in water wherein pepper had lain infused. Letter to the Publisher of Philosophical Transaction of the Royal Society of London, Vol. 11, 133:821-831.
- [3] Leeuwenhoek, A. 1684. Microscopical Observations about animals in the scurf of the teeth. Letter to the Publisher of Philosophical Transaction of the Royal Society of London, Vol. 14, 159:568-574.

1.2 发酵现象的逐步认识

生物有机物质,无论是鱼、肉、果、蔬或者是它们的汤液,在自然条件下放置日久便会发生腐烂或者发酵。人类对腐烂和发酵的早期认识只是变色、变味等感官上的变化,到化学知识发展到一定程度以后才知道这些变化的本质乃是有机物质发生了分解和转化,而到发现了微生物的存在以后则又进一步知道在这些变化过程中都会有微生物的出现。这种对腐烂和发酵认识上的发展引发人们去思考所出现的微生物的来源及其与腐烂和发酵的因果关系问题。微生物的来源和它与腐烂或发酵的因果关系是两个相互不同而又相互密切相关的问题。这两个问题的认识过程,主要表现为自生论和生源论之间的争论,一直延续了将近 200 年。直到 19 世纪 60 年代,通过 Louis Pasteur 一系列实验研究的澄清,生源学说才最终被人们所普遍承认和接受。在回顾 Louis Pasteur 一生的科学历程及其内在联系,重温

他在微生物学发展史上的伟大功勋之前,简短地回顾一下自生论和生源论双方拥护者的代表性工作必将会有助于我们理解人类对微生物认识发展的历史逻辑。

1.2.1 早期认识

自生论的拥护者们也并非是无根据地盲目拥赞这一观点。他们也曾设计进行过科学试验,企图揭示腐烂和发酵过程中微生物来源和作用的谜团。但是由于当时认识上的局限和所带来的设计上的缺陷或解释上的不当而陷入了自生论的泥潭。自生论拥护者的一个典型代表,英国皇家学会会员 Turbevill Needham 做出错误结论的原因就是如此。他在 1748 年写给当时皇家学会主席的信中^[1],详细地讲述了他的试验及由此所得出的结论。他从煮烧着的羊肉汤中取样放到一个小药瓶里,用软木塞塞住瓶口,然后再将药瓶放置在炉火灰烬中高温加热,意欲消灭瓶中可能存在的任何生物体的繁殖能力。他将这些小药瓶在夏天的温度下放置数日以后开瓶进行检查。他一共用了七八十种动植物材料的汤液重复了上述实验,结果发现,无论瓶口加塞或不加塞、瓶内的样液事先经过或不经煮热,放置数日之后都会有大量大小不等的微小的活生物体出现。因而认为这些结果明白地说明:构成动植物的所有点滴材料都具有一种自然的生长力,这种生长力能使不同的动植物材料逐渐转变恢复成为一种共同的本源或者宇宙间广泛存在的种质。Needham 在他的实验设计和结果分析中显然对采用灰烬加热能够消灭所有生物体的繁殖能力和软木塞能够保证没有任何生物进入瓶内这两点过于自信,从而导出了错误的结论。

半个世纪以后,意大利人 Lazaro Spallanzani 在实验设计上充分吸取了 Needham 的经验教训。他在 1799^[2] 年所报道的对 9 种植物种子浸泡液的观察试验中,首先认识到不同的“微小动物体”(animal-cula,指他所观察到的并认为是有生命的微小物体)对温度的敏感性彼此并不相同,其中体形较大的一类所谓高等微小动物体在经过沸水 30 s 处理以后便可以全部被杀死,而体形较小的所谓低等微小动

物体则需要大约 45 min;其次,在容器保持敞口的情况下尽管装有浸泡液的瓶子事先经过足够长时间的沸水处理,但是随后仍然可以发现在浸泡液内有高等微小动物体的生长,这说明在停止加热以后可能又有新的种质从空气中落入容器的缘故。为此,他使用了 4 种不同的瓶口处理设计来考验他的这一解释。这 4 种设计是瓶口彻底密封、用木塞塞住瓶口、用棉花塞住瓶口以及瓶口完全敞开。每一种设计的 4 个瓶中分别放入经过整整 1 h 煮沸的大麻、水稻、小扁豆或豌豆的浸泡液。放置 25 天以后他发现不同设计的瓶内微小动物体的数量正好和其通气程度成正比,密封瓶内只有极少数而敞口瓶内则数不胜数。Spallanzani 的实验结果几乎可以肯定空气中存在着微小生物体种质的事实,并因而成为推翻自生论的依据。但是这位追求真理态度十分严谨的科学家却同时指出还有另外一种可能的解释,即空气的作用也可能并不是带来了新的外源种质而只不过是促进了浸泡液内天然种质的生长而已。

Theodore Schwann, 这位 1801 年因为证实了动物体包括高等动物体在内也和植物体一样都是由细胞作为组成单位而著名的动物学家,在 1837 年发表了他关于有机物腐烂和酒精发酵的实验报告^[3]。他在一个烧瓶里放入一小块肉,加水到烧瓶容积的大约 1/3,用装有两根玻璃管的瓶塞严密塞住瓶口,两根玻璃管分别朝相反的两侧下方弯曲并各有大约 7.62 cm 长的一段浸于 375℃ 的熔合金浴中用以烧死流经玻璃管的空气中可能存在的有生命物体。他随后用火将烧瓶内的肉和水猛烈煮沸,使瓶内和玻璃管内的温度都在足够长的时间内保持在 100℃。待整个装置冷却以后,用气压计通过其中一侧玻璃管不断向瓶中的液体输入空气而从另一侧排出。由于连向瓶内的玻璃管都有 7.62 cm 长的一段是浸在 375℃ 的熔合金浴中,所以通入瓶内的空气都已经经过高温处理。Schwann 多次重复他的上述实验,结果都没有发现有肉块腐烂和任何霉菌及“微小生物体”(infusoria, 当时对动植物汁液中观察到的微小生物体的总称,包括后来所知的原虫、酵母菌和细菌等)的生长。即便是经过数周的培育,烧瓶内的肉汤仍然和配制当时同样清澈。此外,他又设计进行了酒精发酵的实验。他在 4 个烧瓶内装满了混有“啤酒

酵母”(指啤酒发酵中产生的沉淀物,当时已知它能引发啤酒发酵过程并认为有一种“啤酒发酵因素”ferment of beer 存在于其中)的蔗糖溶液,加塞塞住瓶口,放置在沸水浴中 10 min 使瓶内液体的温度与瓶外沸水达到平衡,将瓶取出倒置在水银浴中,冷却后通过玻璃管向瓶内输入空气使瓶内空气和液体的体积约为 1 : (3~4)。其中用以向两个瓶内输气的玻璃管很细并且加热烧至灼赤,另外两个瓶则通入未经加热处理的空气。分析表明,通过烧红玻璃管的空气中的氧气含量仍达 19.4%。通气达到预定体积以后,从水银浴中取出再次封严的烧瓶,瓶口向上置于 13~18℃ 的温度下培育 4~6 周。结果发现,通入未加热空气的两个瓶内都开始出现发酵现象,而另外两瓶则即使培育 2 倍长的时间也仍然保持不变。Schwann 据此得出结论:酒精发酵和肉块腐烂同样都不是由空气中所含氧气造成的结果,而是由空气中能够被加热破坏的物体造成的结果。他还对“啤酒酵母”进行了显微观察,首次见到了生长中的球形物体及其繁殖所形成的链状体,并认为从它们的繁殖过程来看它们应该是有生命的物体。Schwann 不但确证了 Spallanzani 的类似实验结果,否定了后者关于空气促成自然种质进行生长因而造成腐烂的第二种解释,他还特意提醒人们如果按自生论反对者的观点来看,他本人和 Spallanzani 的实验结果正好可以说明,发酵和腐烂都是空气中带来的微小生物体种质分解动植物组织或其浸液中的有机物质并利用它们作为营养进行生长的结果。他的这些在当时属于超前的观点,无疑进一步促使微生物来源及其与发酵和腐烂的因果关系问题走向它们的最后定论。

在 Schwann 关于酒精发酵和腐烂的研究报告发表的第二年,1838 年 Charles Cagniard-Latour 也在法文的化学和物理学年报上发表了酒精发酵研究^[4]。Cagniard-Latour 特别注意发酵过程中微生物情况的显微镜观察。结果证实,在进行发酵的麦芽汁或者其他植物汁液中所观察到的酵母,都不是无组织的有机物或其他化学物质而是能够进行生长和繁殖的生物体。它们一般呈单个的球形或长圆形,而在繁殖时则可以看到从原来的个体上生芽长出一个与母体相连的子代个体。待后者长大到一定程度以后便会从母体上脱落而