



普通高等教育“十三五”规划教材

# 微生物学

MICROBIOLOGY



关统伟 主编

非  
外  
借

# 微生物学

MICROBIOLOGY

上架建议：食品工业

了解更多...



中国轻工业出版社二维码

ISBN 978-7-5184-2047-



9 787518 420476 >

定价：48.00 元

普通高等教育“十三五”规划教材

# 微生物学

关统伟 主编

 中国轻工业出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

微生物学/关统伟主编. —北京:中国轻工业出版社,  
2018.9  
普通高等教育“十三五”规划教材  
ISBN 978-7-5184-2047-6

I. ①微… II. ①关… III. ①微生物学-高等学  
校-教材 IV. ①Q93

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 166098 号

责任编辑:马妍 王艳丽 责任终审:张乃东 整体设计:锋尚设计  
策划编辑:马妍 责任校对:晋洁 责任监印:张可

出版发行:中国轻工业出版社(北京东长安街6号,邮编:100740)

印刷:三河市万龙印装有限公司

经销:各地新华书店

版次:2018年9月第1版第1次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:18.25

字数:400千字

书号:ISBN 978-7-5184-2047-6 定价:48.00元

邮购电话:010-65241695

发行电话:010-85119835 传真:85113293

网址:<http://www.chlip.com.cn>

Email:[club@chlip.com.cn](mailto:club@chlip.com.cn)

如发现图书残缺请与我社邮购联系调换

KG933-180421

## 本书编委会

主 编 关统伟(西华大学)

副 主 编 辜运富(四川农业大学)  
江华明(四川职业技术学院)  
刘松青(成都师范学院)

参编人员 (按姓氏拼音排序)

陈 超(大连民族大学)  
范川文(四川大学)  
何 刚(南京师范大学)  
李光照(西华大学)  
刘 秋(大连民族大学)  
罗晓霞(塔里木大学)  
沙爱龙(西南医科大学)  
唐俊妮(西南民族大学)  
杨发龙(西南民族大学)  
张晓娟(成都师范学院)

本教材秉持“厚基础、宽口径、复合型”高素质人才本科教育的培养目标,与时俱进,更新了知识结构,改进了编写风格与特色;在内容上强调基础性、系统学、科学性、先进性与启发性,在内容框架上结合自身特色和国家发展需求,构建了以学生为中心的学科基础与能力平台。

在本教材的编写过程中,得到了很多方面的关心和支持。感谢广大同行和读者,由于他们对本教材的渴望,才有了我们编写的动力。本教材由西华大学食品与生物工程学院关统伟担任主编,由四川农业大学辜运富、四川职业技术学院江华明和成都师范学院刘松青担任副主编。具体编写分工如下:第一章由西南民族大学唐俊妮、杨发龙编写;第二章由四川农业大学辜运富和西华大学关统伟编写;第三章由四川职业技术学院江华明和西华大学关统伟编写;第四章由西华大学李光照和四川大学范川文编写;第五章由大连民族大学陈超和刘秋、西华大学关统伟以及南京师范大学何刚编写;第六章和第七章由四川农业大学辜运富编写;第八章由成都师范学院刘松青编写;第九章由成都师范学院张晓娟编写;第十章由塔里木大学罗晓霞编写;第十一章由成都师范学院刘松青编写;第十二章由西南医科大学沙爱龙编写。最后,我们对西华大学各级领导对本教材在编写和出版过程中给予的支持、关心和指导表示诚挚的谢意!

由于编写水平有限,书中不当、错漏之处在所难免,敬请广大同行和读者批评指正。

编者

2018年4月

<b>第一章</b>	绪论 .....	1
	第一节 微生物的概念、分类地位及生物学特性 .....	1
	第二节 微生物学的形成及发展历程 .....	4
	第三节 微生物学的研究方向及展望 .....	11
<b>第二章</b>	原核微生物 .....	14
	第一节 细菌 .....	14
	第二节 放线菌 .....	36
	第三节 古菌 .....	41
	第四节 缺壁细菌 .....	44
	第五节 蓝细菌 .....	45
<b>第三章</b>	真核微生物 .....	48
	第一节 酵母菌 .....	48
	第二节 霉菌 .....	53
	第三节 蕈菌 .....	61
<b>第四章</b>	病毒 .....	69
	第一节 概述 .....	69
	第二节 病毒的性质 .....	71
	第三节 病毒的增殖 .....	78
	第四节 病毒的进化 .....	85
	第五节 亚病毒因子 .....	86
	第六节 病毒感染的检测和防治原则 .....	89
	第七节 病毒的应用 .....	92
<b>第五章</b>	微生物的分类 .....	94
	第一节 微生物分类学概述 .....	94
	第二节 微生物分类系统 .....	94

第三节	微生物分类单元与分类等级	95
第四节	微生物的命名	96
第五节	微生物新种名称的合格发表	97
第六节	微生物新种的国际保藏	98
第七节	原核微生物的多相分类	98
第八节	真菌的分类方法	102
第九节	病毒的分类	105

<b>第六章</b>	<b>微生物的营养</b>	109
第一节	微生物的营养需求	109
第二节	培养基	117
第三节	营养物质运输	123

<b>第七章</b>	<b>微生物的生长繁殖与控制</b>	129
第一节	细菌的个体生长	129
第二节	微生物的生长测定	131
第三节	细菌的群体生长繁殖	133
第四节	真菌的生长繁殖	139
第五节	环境对微生物生长的影响	140
第六节	微生物生长繁殖的控制	143

<b>第八章</b>	<b>微生物的代谢</b>	152
第一节	微生物的能量代谢	152
第二节	微生物独特的合成代谢	157
第三节	微生物的分解代谢	162
第四节	微生物的代谢调节	170

<b>第九章</b>	<b>微生物遗传与育种</b>	175
第一节	遗传变异的物质基础	175
第二节	基因突变和诱变育种	184
第三节	基因重组和杂交育种	188
第四节	菌种的衰退、复壮和保藏	197

<b>第十章</b>	<b>微生物与基因工程</b>	202
第一节	基因工程概述	202
第二节	微生物与克隆载体	203
第三节	微生物与基因工程工具酶	207
第四节	基因工程的操作流程	210

第五节 微生物的基因组 .....	224
第六节 基因工程展望 .....	229
<b>第十一章 微生物生态</b> .....	231
第一节 生态环境中的微生物 .....	231
第二节 微生物分子生态学 .....	237
第三节 微生物之间的相互关系 .....	239
第四节 微生物在生态系统中的地位与作用 .....	242
第五节 微生物与环境保护 .....	247
<b>第十二章 感染与免疫</b> .....	252
第一节 微生物的感染途径和致病 .....	252
第二节 非特异性免疫 .....	255
第三节 特异性免疫 .....	258
第四节 免疫学技术与应用 .....	267
<b>参考文献</b> .....	273

## 第一节 微生物的概念、分类地位及生物学特性

### 一、微生物的概念

提起微生物，大家也许并不陌生，因为我们日常生活中的许多现象都与微生物有关，例如酿酒、烘焙、制作腐乳、腌制酸菜、剩饭剩菜变坏、衣物发霉、伤口化脓等。这些日常现象都是由于微生物作用的结果，但是我们肉眼却看不到微生物在发挥作用，原因是这些微生物是肉眼看不见的、形体微小、结构简单的单细胞或多细胞甚至没有细胞结构的一群低等生物。因此，微生物（microorganism，简称 microbe）的概念是指个体微小，必须借助普通光学显微镜或电子显微镜才可见，包括细菌、病毒、真菌以及一些小型的原生动物等在内的一大类生物群体（李新社等，2013）。但是也有例外，比如许多真菌的子实体（如常见的蘑菇、灵芝、冬虫夏草等）是肉眼可见的，某些藻类能生长数米长，也是肉眼可见的。因此，对微生物的概念要灵活掌握。

此外，我们还要弄清楚微生物学的概念，微生物学（microbiology）是生物学的分支学科之一，它是现代生物技术的理论与技术基础，是在分子、细胞或群体水平上研究自然界常见微生物的生物学规律，即形态与结构、营养需要、生长繁殖、遗传变异以及生态分布和分类进化等，并将其应用于医药卫生、工农业生产、环境污染治理和生物工程等领域的科学（董昌金，2016）。具体来讲，微生物学就是研究各类微小生物（包括细菌、放线菌、真菌、病毒、立克次氏体、支原体、衣原体、螺旋体、原生动物以及单细胞藻类等）的形态、生理、生物化学、分类和生态的一门科学。因此，归纳起来，我们认为微生物学的研究对象主要有：无细胞结构的病菌、亚病毒因子；具有原核细胞结构的细菌、古生菌；具有真核细胞结构的真菌；单细胞藻类以及原生动物等。微生物学是生命科学中最为重要的学科之一，也是迄今最活跃的研究领域之一。随着微生物与人类的关系日益密切，微生物学更加凸显其重要性。总的来说，微生物学的研究任务可以归纳为：在理论上主要研究微生物的形态结构、生理生化、生长繁殖、生态分布、遗传变异及分类鉴定等；在应用上主要探讨微生物同工、农、林、医、环保的关系，通过对这门学科的研究达到使微生物更好地为人类谋福利的目的。

## 二、微生物的分类地位

微生物是一个庞大的生物类群，但是，“微生物”一词本身是不是生物分类学概念仍旧比较模糊。既然微生物在生物领域里有着极其重要的地位，那么，到底微生物在生物中的分类地位如何呢？

从生物发展的历史来看，最初曾把所有的生物分为动物界和植物界两大类。而微生物，不仅形体微小、结构简单，而且它们中间有些类型像动物，有些类型像植物，还有些类型既有动物的某些特征，又具有植物的某些特征，因而归于动物或植物都不合适。于是，1866年，海克尔（E. Haeckel, 1834—1919）提出了有别于动物界与植物界的第三界——原生生物界（包括藻类、原生动、真菌和细菌）（Sander, 2002）。随着科学的发展、新的技术和新的研究方法的应用，尤其是电子显微镜和超显微结构研究技术的应用，人们发现生物的细胞核其实具有两种类型，一种是没有真正的核结构，称为原核，这类细胞不具有核膜，只有一团裸露的核物质；另一种是由核膜、核仁及染色体组成的真正具有核结构的细胞，称为真核，真核生物包括动物界、植物界及原生生物界中的大部分藻类、原生动和真菌等，而细菌和蓝细菌则属于原核生物。根据细胞核结构的不同，1969年，魏塔科（R. H. Whittaker）提出了五界系统，即动物界、植物界、原生生物界、真菌界和原核生物界。

五界系统的生物都具有细胞结构。而病毒作为一界被提出得则较晚，主要原因是病毒和类病毒是生物还是非生物，是原始类型还是次生类型，一直是争论未决的问题。但是，经过长期的研究发现，病毒和细胞型生物具有某些共同特性，如遗传物质是DNA（部分病毒是RNA），使用共同的遗传密码。1977年，我国学者王大相认为病毒是一类非细胞生物，应另立一个病毒界，于是，在前人基础上提出了六界系统，包括动物界、植物界、真菌界、原生生物界、原核生物界和病毒界。

20世纪70年代以后，随着分子生物学的研究深入，人们又发现了一类栖居于极端生态环境下的生物，这类生物的细胞具有原核生物学的细胞结构，但在分子生物学水平上，它们既不同于一般的原核生物，又区别于真核生物。沃斯（C·R·Woese）等在1977年提出了一个三界学说，他把这种“第三生物”称为古细菌原界，与真核生物原界和原核真细菌原界共称为“三元界分类系统”（Woese等，1990）。

1979年，我国昆虫学家陈世骧将生物分为三个总界，即：非细胞总界，包括病毒界；原核总界（包括细菌界及蓝藻界）；真核总界（包括植物界、真菌界及动物界），共六界，被称为六界系统。

目前，大多数生物学家比较接受五界系统或六界系统，但其内容各家又略有出入。总之，不同的生物独立成界都应有其客观的分界特征。从以上可以看出，微生物虽然本身不是生物分类学概念，但它所包含的生物类群却十分庞杂，加之，形体微小、结构简单、有着比较相近的生物学特征，因此，人们对它们的研究方法以及应用领域也十分相似，常将它们划归为一类，一并纳入微生物学的研究范畴。

## 三、微生物的生物学特性

前面也提及，自然界存在着各种各样、形形色色的微生物，这些微生物与其他生物一样具有某些共同特征。但是，微生物还具有其他生物所没有的特性，它们个体小，结构简单，数量

大,分布广泛,种类繁多,繁殖快,代谢能力强。这些特性是自然界中其他任何生物所不可比拟的(邱立友,王明道,2012)。那么,让我们来共同学习微生物生物学特性的几个独特的方面。

### 1. 个体小,数量大,分布广泛,种类繁多

微生物的个体非常小,结构简单,其大小的量度单位一般用微米( $\mu\text{m}$ )甚至纳米( $\text{nm}$ ),如病毒的长度在 $20\sim 1000\text{nm}$ ,绝大多数细菌的直径在 $0.2\sim 2.0\mu\text{m}$ ,长度在 $2\sim 8\mu\text{m}$ ,而真核生物的细胞直径一般是 $10\sim 100\mu\text{m}$ 。最小的细菌肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)的直径约 $250\text{nm}$ ,在光学显微镜下勉强可见,其基因组仅有 $816\text{kb}$ ,编码689个蛋白。然而,肺炎支原体却能够独立生活,基因组能够自我复制。肺炎支原体的全蛋白质组向人们展示了一个生命所需要的最小机器。微生物个体小,凡是有微生物存在的地方,其数量十分巨大,如生病患者的一次咳嗽含有约十万个细菌,两万个病毒。另外,微生物的分布也特别广泛,土壤、水域、大气几乎到处都有微生物的存在。可以这样说,凡是有高等生物存在的地方,就有微生物存在。即使在许多恶劣环境中同样有微生物在那里栖息,如极地、沙漠、温泉、岩石和深海等。有些微生物可以在极端环境中生存,称为极端环境微生物(extremophiles)。从微生物种类多、分布广这一特性可以看出,微生物的资源极其丰富。目前人类至多仅开发利用已发现微生物种类的1%。因此,在生产实践和生物学基本理论问题的研究中,微生物的利用前景十分广阔。

### 2. 代谢活力强

微生物体积虽小,但有着极大的表面积/体积比值,微生物能与环境之间迅速进行物质交换,吸收营养和排泄废物,而且有最大的代谢速率。从单位重量来看,微生物的代谢强度比高等生物大几千倍到几万倍。如发酵乳糖的细菌在1h内可分解其自重 $1000\sim 10000$ 倍的乳糖。微生物的生理代谢类型的多样性也是动植物所不及的,微生物有着多种产能方式,细菌可利用光合作用、自养细菌可利用化能合成作用、根际细菌的固氮作用等。可见,不同的微生物有着不同的代谢方式。微生物的代谢活力强的特性为它们的高速生长繁殖和产生大量代谢产物提供了充分的物质基础,从而使微生物更好地发挥“活的化工厂”作用。

### 3. 繁殖速度快

微生物的繁殖速度快,容易培养,也是其他生物所不能比的。如大肠埃希氏菌,简称大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*),其细胞在合适的生存条件下,每分裂一次的时间仅需 $12.5\sim 20.0\text{min}$ 。按照 $20\text{min}$ 分裂一次来计算,则每小时可分裂3次,每昼夜就可分裂72次,其后代数可达到 $4722366500$ 万亿个(重约 $4722\text{t}$ ),48h则为 $2.2\times 10^{43}$ (约等于4000个地球的重量)。当然,这是在理想的状态下计算的,事实上,通过后面的学习我们将会了解到微生物的生长受多种因素的限制,细菌的指数分裂速度只能维持几个小时,通常在液体培养中,细菌的浓度一般仅能达到 $10^8\sim 10^9$ 个/mL。微生物生长繁殖快这一特性在发酵工业上具有比较重要的实践意义,主要体现在生产效率高、发酵周期短。而且大多数微生物都能在常温常压下利用简单营养物质生长,并在生长过程中积累代谢产物,不受季节限制,这就为开发微生物资源提供了有利条件。另一方面,微生物繁殖速度快对缓和人类面临的人口增长与食物供应矛盾也有着重大意义。并且,微生物繁殖速度快的生物学特性对生物学基本理论的研究也带来极大的优越性——它使科学研究周期大大缩短、经费减少、效率提高。当然对于危害人、畜和植物等病原微生物或使物品发生霉腐的霉腐微生物来说,这个特性就会给人类带来极大的麻烦,甚至严重祸害,因而需要认真对待。

#### 4. 适应性强、易变异

为了适应多变的环境条件,微生物在其长期进化过程中产生了许多灵活的代谢调控机制。微生物的个体一般都是单细胞、简单的多细胞或非细胞。它们通常是单倍体,并且繁殖快、数量多,即使其变异频率十分低(一般为 $10^5 \sim 10^{10}$ ),也可以在短时间内产生大量变异后代。最常见的变异形式是基因突变,涉及到诸如形态构造、代谢途径、生理类型以及代谢产物的质或量的变异。人们利用微生物易变异的特点进行菌种选育,可以在短时间内获得优良菌种,提高产品质量。这在工业上已有许多成功的例子。但若保存不当,菌种的优良特性易发生退化,这种易变异的特点又是工业微生物应用中不可忽视的缺点。

## 第二节 微生物学的形成及发展历程

### 一、微生物的形成与发展

接下来我们来学习微生物的发现、形成与发展时期的背景知识。最初,人们对于微生物的运用处于盲目、无知状态,仅凭经验和感觉。如酿酒、制作腐乳、泡菜、盐腌腊肉等,人们也只知道要这样做才能达到目的,但不知道为什么要这样做。而微生物作为一门学科是从显微镜出现开始的,其间,经历了形态学发展时期、生理学发展时期和现代微生物学发展时期。

首先要提到的是英国学者罗伯特·胡克(Robert Hooke, 1635—1703),他于1665年使用复合显微镜第一次观察到了软木组织中的蜂房结构,并将其命名为“细胞”。随后,荷兰的显微镜专家安东·列文虎克(Antoni van Leeuwen Hoek, 1632—1723)在1676年又使用自制的单透镜显微镜第一次观察到了水滴中的“小动物”(little animals),开启了人类通往微生物研究的大门。列文虎克使用可以放大二百余倍的单透镜显微镜先后观察了霉菌、蜜蜂刺、动物的血液、植物的叶片以及人的胡须、口水和牙垢等,发现了一个梦幻般的微观宇宙,那里充满着各种各样的微生物。列文虎克和众多17世纪显微镜专家一样,虽然没有创建受众人拥护的理论,称不上是思想家,但他们通过不断收集新的事实、发现新的现象为人类打开了一幅新的令人激动的自然图景,并为人类加深对微生物世界的理解奠定了重要基础(周程, 2015)。

紧接着的18世纪是一个充满激情和活力的时代,先后涌现出一批科学巨人和科学巨著,但因光学显微镜制造技术没有取得实质性进步,所以有关微生物的研究进展比较缓慢。进入19世纪后,由于产业革命促进了机械制造技术的发展,加上光学理论的进步,显微镜的性能有了明显的改善,这个时期德国博物学家和动物学家埃伦伯格(Christian Gottfried Ehrenberg, 1795—1876)在1838年根据所观察到的细菌形态尝试着对细菌进行分类,他当时使用的“细菌”(Bacterium)和“螺旋菌”(Spirillum)等术语沿用至今(周程, 2015)。

随后,迎来了微生物学发展的第一个黄金时期,从19世纪中期到20世纪初(1857—1914),在这个阶段,微生物研究作为一门独立的学科已经形成,并因在传染病方面取得巨大成就而迅速发展(沈萍,陈向东, 2010)。在巴斯德提出疾病可以通过细菌传染这一论断之前,匈牙利医生森梅尔外斯(Ignaz Philipp Semmelweiss, 1818—1865)已经意识到这一问题,并采取一些措施减少医疗过程中的疾病传播。1847年,森梅尔外斯在奥地利的一家医院工作时就

注意到,在医院里分娩的妇女由于产褥热而成批死去,但在家分娩的妇女却很少得这种病。他认为有可能是医生加剧了这种疾病在病人之间的传播。于是,他要求手下医生在换下一个病人时,一定要用强化学溶液洗手。森梅尔外斯用实践证明了洗手对降低产褥热的发生率是有效的,但他不知道洗手之所以有效,是因为致病细菌在这一过程中被大量消灭。这一谜底后来是由巴斯德揭开的(周程,2015)。

巴斯德原本是学化学出身,因当地酿酒企业遇到了葡萄酒和啤酒变酸问题,应工业界请求,巴斯德开始从事发酵研究。当时法国和德国的一些学者已经意识到糖和酒精发酵有可能是由酵母引起,但遭到了很多学者质疑。其中最有影响的是德国著名化学家李比希(Justus von Liebig, 1803—1873),他认为发酵是纯粹的化学反应过程,无须有机体参与。巴斯德使用显微镜对发酵过程进行仔细观察后,发现发酵是微生物作用的结果,而且不同的发酵是由不同微生物引起的。1860年前后,巴斯德使用曲颈瓶和直颈瓶做了一系列对比实验,结果显示,虽然对两种瓶子中的肉汁都进行了高温加热处理,但因空气中的微生物很容易侵入直颈瓶中,直颈瓶中的肉汁很快就变质了,但曲颈瓶中的肉汁因空气中飘浮的微生物被卡在瓶颈的弯曲处,所以存放了较长一段时间都没有发生腐败。这就意味着只要把密封包装的酒液中的乳酸杆菌全部杀死,就可以有效防止葡萄酒和啤酒变酸。著名的“巴氏灭菌法”也是基于上述研究提出(周程,2015)。

受巴斯德研究的启发,英国的外科医师约瑟夫·李斯特(Joseph Lister, 1827—1912)认为,伤口化脓、术后感染很可能是由微生物从外界侵入引起的。因此,他除坚持洗手和清洗白大褂外,还从1867年开始使用一种称作石炭酸的防腐剂清洗手术器具,并往手术室的空气中和墙壁上喷洒这种防腐剂消毒。此外,李斯特还使用外层夹有胶布,并消过毒的纱布为创口进行包扎,以隔绝创口与空气中的微生物之间的联系。结果,李斯特所在的医院手术死亡率迅速从45%下降到15%。

19世纪晚期细菌致病学说已获得了许多证据支撑,而且人们还从不同的发酵由不同的微生物引起,进一步类推出不同的疾病由不同的微生物引起,但是谁也没有完全证实这一学说和推论。直至出生在德国的乡村医生,著名的细菌学家罗伯特·科赫(Robert Koch, 1843—1910)用事实给出了回答,某种特定的疾病是由某种特定的细菌引发的推论得到了严格的实证。当时,细菌研究热潮正在世界各地兴起,但由于有效培养纯种细菌的方法尚未确立,故很多有意义的研究根本无法付诸实施。因此,怎样才能把一个菌种从杂菌中分离出来?几乎成了科赫每天都在思考的问题。一天早上,科赫注意到实验室台子上有一块煮熟的马铃薯,其切口表面长满了五颜六色的霉斑。他将霉斑逐一挑出来,用纯水制成观察试样,然后用显微镜逐个检视,发现每一块霉斑所含的都是同类细菌。这意味着马铃薯上的这些颜色不同的霉斑应该是空气中的细菌掉下后长成的一个个纯种菌落。他马上意识到,分离纯种细菌,应该用固体培养基。经过不断试验,科赫和助手一起,终于在1881年找到了一种比煮熟的马铃薯更为理想的琼脂肉汤平板培养基,那是把从海藻中提取的琼脂和肉汤一起煮匀,再浇铸冷却后制成的。这种培养基的发明,被认为是细菌研究方法上的一次重大突破。科赫于1881年开始向当时危害人类健康的头号杀手肺结核发起了冲击。科赫基于多年的研究实践,于1884年总结出了确认某种特定细菌为某种特定疾病病原菌的四条原则,人们将它称为科赫法则(Koch postulates)。具体包括以下四个方面的内容:①在所有病例的发病部位都能发现这种细菌;②这种细菌可从病体中分离出来,并能在体外培养成纯菌种;③将这种纯菌种接种给健康动物后,能

引起相同的疾病；④在接种纯菌种而致病的动物身上，仍能分离、纯培养出同种细菌（周程，2015）。

微生物学发展的第二个黄金时期是从 20 世纪 40 年代到 70 年代末（1944—1977），在这个阶段微生物学走出了独自发展、以应用为主的研究范围，与生物学发展的主流汇合、交叉，获得全面、深入的发展，并形成了该领域的许多分支学科。微生物是最小、最顽强的生命，也是最易操作的生命体，生命科学由整体或细胞研究水平进入分子水平，许多重大理论问题（遗传密码、基因概念、遗传的物质基础等）的突破，微生物起了重要甚至关键作用；微生物中的许多新发现（转化、转导、接合、操纵子模型、质粒、转座子、限制性内切酶、逆转录酶、三域学说等）不仅使微生物学的理论和应用获得长足发展，而且极大地推动了现代生物学，特别是分子生物学的建立和发展，为基因工程、重组 DNA 技术的建立做出了巨大贡献（沈萍，陈向东，2010）。

## 二、微生物学发展史上的诺贝尔奖获得者

下面我们再来学习和了解微生物学发展进程中几位重要的诺贝尔奖获得者，他们在微生物学领域做出了卓越贡献，促进了微生物科学事业的发展。在这至高无上的荣誉背后，他们艰辛曲折的科研经历和为科学发展而献身的精神值得人们崇敬和学习，也希望这些伟人们取得的成就能够激励同学们更好地学习“微生物学”这门课程。

### 1. 埃米尔·阿道夫·冯·贝林——白喉抗毒素的发现和研制（1901 年）

贝林（Emil Adolf von Behring, 1854—1917），德国微生物学家，于 1889 年开始研发治疗白喉的药物。贝林经过多次实验，从各种动物的血液中分离出了抗白喉杆菌（*Corynebacterium diphtheriae*）的免疫血清，研发出了治疗白喉病的抗毒素。1891 年 12 月 24 日，贝林首次将白喉抗毒素应用到临床上，成功治愈了 1 例白喉患者，这一发明得到了全世界的认可。被誉为“传染病免疫治疗和疾病预防学创始人”的贝林与日本细菌学家北里柴三郎于 1901 年共同荣获首届诺贝尔生理学或医学奖。贝林不仅开启了免疫学的先河，并且由于抗毒素的发现，使人类在 20 世纪有效治愈了由细菌外毒素所引起的全部疾病，是病原微生物学发展起步的重要标志（杜琼等，2014）。

### 2. 罗伯特·科赫——肺结核病原菌的发现与结核菌素的发明（1905 年）

科赫（Robert Koch, 1843—1910），著名的德国医生和细菌学家，1881 年开始从事结核病研究。科赫运用显微镜及特殊染色技术在多种动物体内观察到了与人类患病部位的相同生理特征，并发现了一种只在结核病的病变组织中出现的棒状细菌，之后他在凝固的血清培养基上对这一病原菌进行大量的纯培养，制成菌悬液，注射到不同动物的腹腔内，最终发现肺部的病变反应，并确定了这就是导致肺结核的病原菌——结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）。此后，科赫通过多次实验阐明了它的传染途径，论证了其致病机制，并于 1890 年研制出有效治疗肺结核的结核菌素。这一重大发现将科赫推向了其一生科研事业的巅峰，成为 1905 年诺贝尔生理学或医学奖当之无愧的获得者（杜琼等，2014）。

### 3. 亚历山大·弗莱明——青霉素的发现及成功应用（1945 年）

弗莱明（Alexander Fleming, 1881—1955），英国细菌学家，1928 年，弗莱明无意中在培养金黄色葡萄球菌的培养皿中看到 1 个绿色霉菌菌落，在显微镜下经过进一步观察发现这种霉菌可以抑制葡萄球菌的活性并将其溶解，并且在纯培养基中的生长速度极快。经过反复验证，这

种霉菌对引起人类重大疾病感染的病菌具有强大杀伤力，而对人体正常细胞危害极小。弗莱明是首位发现青霉素及其治疗传染疾病效果的人，而进一步推动青霉素研制和生产工艺的则是在牛津工作的德国生化学家钱恩（E. B. Chain, 1906—1979）和澳大利亚病理学家弗洛里（H. W. Florey, 1898—1968）。他们进一步研究了细菌体内各种代谢产物的分离纯化技术，对青霉产生的活性物质进行提纯，于1940年研制出了可应用于临床上肌肉注射纯度的青霉素。弗莱明为微生物学的发展开辟出一条医药微生物学的新领域，与钱恩、弗洛里共享了1945年的诺贝尔生理学或医学奖，成为最具盛名的“抗生素之父”（杜琼等，2014）。

#### 4. 乔舒亚·莱德伯格——发现细菌的遗传重组（1958年）

莱德伯格（Joshua Lederberg, 1925—2008）是被誉为“细菌遗传学之父”的美国科学家，奠定了整个微生物遗传学的基础。1952年，莱德伯格与学生津德（N. Zinder）以鼠伤寒沙门杆菌（*Salmonella typhimurium*）作为研究材料，发现噬菌体可介导沙门菌的DNA转移。1952年莱德伯格将细菌基因的普遍性转导的成果发表在《细菌学杂志》上。紧接着，细菌的特异性转导也随之被发现。1953年后，通过更为系统的研究细菌的重组，莱德伯格又发现了F致育因子的存在，对细菌有了性别区分，而细菌的杂交过程则是遗传物质的单向传递，更加深入地解释了基因重组的本质。由于这一系列惊人的研究和发现，1958年莱德伯格与比德尔、泰特姆共同获得了该年度的诺贝尔生理学或医学奖，当时他年仅33岁（杜琼等，2014）。

#### 5. 雅克·吕西安·莫诺、弗朗索瓦·雅各布——微生物基因调控机制的发现（1965年）

真正阐明原核生物基因调控机制的是1961年巴斯德研究所的两名微生物学家莫诺与雅各布所提出的“操纵子学说”。1946年，莫诺（Jacques Monod, 1910—1976）在进行有关大肠杆菌中 $\beta$ -半乳糖苷酶适应性的研究中，发现了 $\beta$ -半乳糖苷透过酶和硫代半乳糖苷转乙酰酶的伴随产生。此后他与雅各布（Francois Jacob, 1920—2013）发现了表达这3种酶的基因处于同一功能水平上，并确定了启动区（P）、调节基因（I）和操纵基因（O）的作用，证实了3种结构基因的表现是受到同一机制的调节。莫诺和雅各布关于操纵子模型的研究揭示了生物体遗传信息间作用和交流的重要关系，开创了在分子水平认识基因调控的新领域，并因此荣获了1965年的诺贝尔生理学或医学奖（杜琼等，2014）。

#### 6. 罗纳托·杜尔贝克、霍华德·马丁·特明、大卫·巴尔迪摩——反转录病毒和反转录酶的发现（1975年）

意大利病毒学家杜尔贝克（Renato Dulbecco）在1959年对一种多瘤病毒感染性细胞进行研究，培养过程中发现感染细胞发生了生理和形态上的变化，并且也会使被植入感染细胞的动物发生肿瘤，证明了病毒可以不断地进行转化新细胞而无限繁殖下去，从而影响宿主体的变相调节和诱变，并且在被转化细胞中起着遗传要素的作用。这一重大成果成就了杜尔贝克肿瘤病毒学奠基人的荣誉地位。美国科学家特明（Howard Temin, 1934—1994）和巴尔迪摩（David Baltimore）于1970年5月先后报道了一种关键酶——逆转录酶，进一步完善了原有的“中心法则”，而且明确揭示了肿瘤病毒与细胞遗传物质之间的相互作用。1975年3人的伟大成就得到了科学界的一致认可，逆转录酶的发现是整个逆转录病毒研究的分水岭，为癌症起因的研究及攻克癌症的生物技术应用铺平了道路，成为病毒微生物发展史上的重大转折点，因此这3位科学家共同荣获诺贝尔生理学或医学奖（杜琼等，2014）。

#### 7. 沃纳·阿尔伯、汉密尔顿·史密斯、丹尼尔·内森斯——限制性核酸内切酶的发现及其在分子遗传学方面的应用（1978年）

阿尔伯 (Werner Arber), 瑞士遗传学家, 有关限制性内切酶理论的创建者。1960 年, 阿尔伯开始对  $\lambda$ -噬菌体的寄主控制修饰现象进行研究, 经过长达 6 年的实验证明了细菌中存在两种酶, 一种是可以降解外源 DNA 的酶, 以此保护自身遗传物质不受外来 DNA 的干扰, 另一种则是可通过甲基化的方式修饰自身 DNA 免受降解的修饰酶, 两种酶协调作用形成“限制-修饰系统”。1968 年美国微生物学家史密斯 (Hamilton Smith) 在流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) Rd 株回收噬菌体 P22 的标记 DNA 时发现该噬菌体的 DNA 居然降解了。由此他应用阿尔伯的理论基础及黏度计测定技术, 于 1970 年确定了流感嗜血杆菌内核酸酶的特异识别序列, 并命名为 Hind II 酶。此后不久, 另一位美国微生物学家内森斯 (Daniel Nathans, 1928—1999) 首次尝试将 Hind II 酶应用于分子生物学中, 成功地将肿瘤病毒 SV40DNA 酶切成片段, 并用聚丙烯酰胺凝胶电泳进行了分离和分析。阿尔伯、卢里亚、史密斯的开创性研究工作使得微生物学和分子生物学继续飞速发展, 很好地实现了两个生物学领域间的交叉融合, 为生物技术及基因工程的开拓应用奠定了基础。3 位科学家共同荣获 1978 年的诺贝尔生理学或医学奖 (杜琼等, 2014)。

#### 8. 斯坦利·普鲁辛纳——新型病原微生物“朊病毒”及其致病机制的发现 (1997 年)

朊病毒 (Prion) 的发现是传染病病毒史上的一个重要事件。1982 年, 美国病毒学和生物化学教授普鲁辛纳 (Stanley B. Prusiner) 从用于研究羊瘙痒症的实验模型仓鼠中分离了这种蛋白因子, 并且发现采用核酸灭活法对其致病性并无影响, 反而使用蛋白质变性剂却可以导致症状消失。普鲁辛纳首次为这种不含核酸的蛋白质病毒颗粒取名“朊病毒”。朊病毒的发现是对核酸作为各种病原体的传染性基础的重大挑战, 而且对揭示相关疾病的致病机制、进行有效的诊断和治疗具有重要作用, 对生物学遗传法则的完善和补充、探索生命的本质和生物的进化极具参考价值, 是微生物病毒发展史上的又一大革新 (杜琼等, 2014)。

#### 9. 弗朗索瓦丝·巴尔·西诺西、吕克·蒙塔尼——艾滋病毒 (HIV) 的发现及哈拉尔德·楚尔·豪森——子宫颈癌致病因子 [人乳头瘤病毒 (HPV)] 的发现 (2008 年)

艾滋病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 是目前全球对人类健康最具威胁力的可怕病毒。1983 年两名法国病毒学家西诺西 (Francoise Barré-Sinoussi) 和蒙塔尼 (Luc Montagnier) 从早期患者的淋巴细胞中成功分离出了这种病毒, 并发现了艾滋病病毒循环复制及与主体病毒相互作用的机制。宫颈癌是近年来全球危害女性健康仅次于乳腺癌的一种恶性肿瘤, 高危型 (16、18 亚型) 人乳头瘤病毒 (Human papilloma virus, HPV) 与肿瘤的启动、发生、发展及恶性表型的全过程都密切相关, 是与人类肿瘤关系最为密切的肿瘤病毒。从 20 世纪 70 年代开始, 豪森 (Harald zur Hausen) 利用分子技术对此病毒进行研究。1976 年, 豪森用 HBA 探针分子进行病毒杂交实验, 分析了其结构的 3 个功能区域。经过一系列研究和发现, 明确了该致病病因, 为研发出相应抗病毒疫苗提供了科学依据, 使得 HPV 成为了迄今为止人类认识最为清楚的一种恶性肿瘤病毒。

HIV 与 HPV 这两种危害性极高的病毒的发现成为了 20 世纪以来拯救人类健康的重要突破点, 因此, 这些成就将西诺西、蒙塔尼及豪森 3 人推上了科学界的巅峰荣誉——诺贝尔生理学或医学奖的领奖台。其中, 西诺西是近年少有的诺贝尔科学奖女性获得者之一, 而蒙塔尼自此后主要致力于寻找艾滋病疫苗和疗法, 豪森则攻克了有史以来第一大肿瘤病毒。这 3 位科学家对全球未知高危病毒的研究和防治工作起到了引领作用, 为微生物病毒学及医学领域做出了卓越贡献 (杜琼等, 2014)。