目　录

第一章　微生物概述 /1

一、认识微生物 /2

1　微生物的概念 /3

2　微生物在生物界的地位 /4

3　微生物的一般特点 /8

二、微生物学 /11

1　微生物学发展简史 /11

2　我国微生物学的发展 /17

3　21 世纪微生物学展望 /19

三、微生物与人类 /22

第二章　微生物与生命健康 /25

一、人体正常菌群与致病菌 /27

1　内源性感染 /27

2　外源性感染 /30

二、病毒 /32

1　病毒的生物学特性 /33

2　病毒的形态构造和化学组成 /34

三、微生物药物的主要类型 /36

1　微生物菌体医药 /37

2　微生物产生的多糖 /38

3 微生物次级代谢产物 /39
4 微生物转化药物 /40
四、微生物基因组 /41
1 基因组与基因组学 /41
2 微生物基因组研究目标 /43

第三章 微生物与生物制造 /47
一、基因工程与合成生物学 /48
1 基因工程 /48
2 合成生物学 /52
3 从基因工程到合成生物学 /55
二、微生物与能源开发 /57
1 燃料乙醇 /57
2 微生物油脂 /57
3 沼气 /58
4 微生物强化采油 /58
5 微生物制氢 /59
6 微生物燃料电池 /60
三、微生物冶金 /64
1 微生物浸出 /65
2 微生物氧化 /65
3 微生物吸附和微生物积累 /66

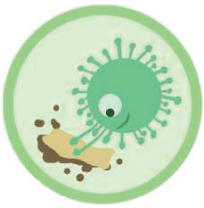
第四章 微生物与农业生产 /67
一、微生物肥料 /69
1 微生物肥料的种类 /69
2 微生物肥料的主要产品 /70
3 微生物肥料存在的问题及发展趋势 /76

二、微生物农药 /77
1 微生物杀虫剂 /77
2 微生物杀菌剂 /79
3 微生物除草剂 /80
4 微生物植物生长调节剂 /81
三、微生物饲料 /82
1 青贮饲料 /83
2 单细胞蛋白 /84
3 微生物酶制剂 /85
4 微生物在饲料中的其他用途 /86
四、食用菌 /87
1 栽培菌种和品种 /87
2 栽培原料 /88
3 制种 /89
4 栽培模式和栽培技术 /90

第五章 微生物与生态环保 /91
一、微生物生态系统 /93
1 生态系统概述 /93
2 微生物生态系统的特点 /94
3 微生物在生态系统中的重要作用 /94
二、生态环境中的微生物 /97
1 土壤中的微生物 /97
2 水中的微生物 /98
3 空气中的微生物 /98
三、微生物在自然界物质循环中的作用 /100
1 微生物在碳素循环中的作用 /100
2 微生物在氮素循环中的作用 /102
3 微生物在硫素循环中的作用 /104

四、微生物与环境保护 /107
1 微生物对污染物的降解与转化 /108
2 微生物与水污染 /109
3 微生物与大气污染 /111
4 微生物与环境监测 /115
5 微生物修复技术 /117

CONTENTS



第一章

微生物概述

Chapter 1



一、认识微生物

当你清晨起床后，深深吸一口清新的空气，喝一杯可口的酸奶，品尝着美味的面包或馒头的时候，你就已经开始享受微生物带给你的恩惠了；当你因患感冒或其他疾病而躺在医院的病床上，遭受病痛的折磨时，那便是有害的微生物侵蚀了你的身体；当白衣护士给你服用（或注射）抗生素类药物，使你很快恢复健康时，你应该感谢微生物给你带来的福音，因为抗生素是微生物的"奉献"。然而，当高剂量的某种抗生素注入你的体内后，效果甚微或者毫无效果，你可曾想到这也是微生物的恶作剧——病原微生物对药物产生了抗性。这时医生只好尝试使用其他药物对你进行治疗，这些药物又有待于微生物学家和其他科学家去研究开发。

可以说，微生物对人类的重要性怎么强调都不过分。微生物是一把十分锋利的"双刃剑"，它们在给人类带来巨大利益的同时也带来"残忍"的破坏。这些利益不仅仅是享受，更关系到人类的生存。微生物在许多重要产品中起到不可替代的作用，例如微生物对面包、奶酪、啤酒、抗生素、疫苗、维生素、酶等的生产起到重要作用。同时，微生物也是人类生存环境中必不可少的成员，有了它们地球上的物质才能进行循环，否则地球上的所有生命将无法繁衍下去。此外，以基因工程为代表的现代生物技术的发展及其美妙的前景也是微生物对人类作出的又一重大贡献。然而，这把双刃剑的另一面——微生物的"残忍"性给人类带来的灾难有时甚至是毁灭性的。1347 年，一场由鼠疫杆菌引起的瘟疫几乎摧毁了整个欧洲，欧洲 1/3 的人（约 2 500 万人）死于这场灾难。在此

后的 80 年间，这种疾病一再肆虐，使欧洲的人口减少了 75%，一些历史学家认为这场灾难甚至改变了欧洲文明的进程。中华人民共和国成立前，我国也曾多次流行鼠疫，死亡率极高。一种新的瘟疫——艾滋病（AIDS）正在全球蔓延。癌症也威胁着人类的健康和生命。许多已被征服的传染病，如肺结核、疟疾、霍乱等，也有"卷土重来"之势。据 1999 年 8 月世界卫生组织的统计，全世界有 18.6 亿人（相当于全球人口的 32%）患结核病。随着环境污染日趋严重，一些以前从未见过的新的疾病（如军团病、埃博拉出血热、O139 新菌型霍乱以及疯牛病等）又给人类带来了新的威胁。因此，未来的微生物学家或其他科学家任重道远。

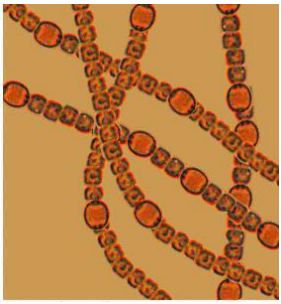
1 微生物的概念

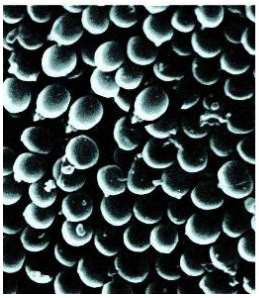
微生物和动物、植物一起构成了地球生物圈所有的生物。与动物和植物不同，微生物不是生物分类系统中的一个类群。动物和植物分别指生物分类中的动物界和植物界，其特征非常明显。微生物是个体微小、肉眼难以看清、需要通过显微镜才能进行观察的所有生物的总称（图 1-1），包括细菌、古菌、真菌、原生动物和藻类，还包括非细胞生物病毒。细菌包括球菌、杆菌、螺菌、放线菌、蓝细菌、支原体和立克次体等；古菌包括产甲烷菌、极端嗜盐菌和嗜热菌等；真菌包括霉菌、酵母菌和蕈菌等；原生动物包括变形虫、纤毛虫和鞭毛虫等；藻类（图 1-2）包括绿藻、褐藻和甲藻等。

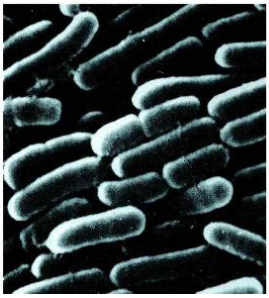
除个体微小这一共同特征外，微生物的生物学特性相当多样。既有原核生物，如细菌、古菌，也有真核生物，如真菌、原生动物和藻类。大多数微生物是单细胞生物，或有细胞壁，或异养型生物，少数是多细胞生物，或无细胞壁，或自养型生物。有些微生物具有鞭毛或纤毛，能够运动，有些微生物不能运动。少数微生物个体较大，肉眼可见，如一些藻类和真菌。


古菌（产甲烷菌）


细菌（鼠疫杆菌）


蓝细菌（鱼腥藻）


球菌


杆菌

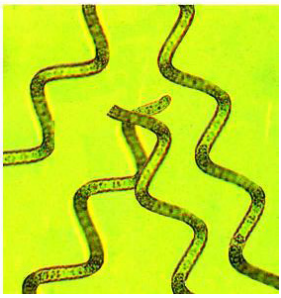

蓝细菌（螺旋藻）

图 1-1　各种各样的微生物

2　微生物在生物界的地位

地球是在大约 46 亿年前形成的。形成之初，由于高温、强辐射，其不适合生命生存。大约在 38 亿年前，地球变得可供生命生存。在地层中发现的最古老的化石生命可以追溯到 35 亿年前。这些最早的化石类似于蓝细菌和其他目前仍然存在的细菌（图 1-3）。地球年轻时的大气圈主要由甲烷、氢气、氨和水蒸气组成。通过蓝细菌的光合作用，在 22 亿 ~23 亿年前转变成含氧的大气圈。从 35 亿年的地层发现，细菌出现之后的 10 亿年中，地球上的生命仍是

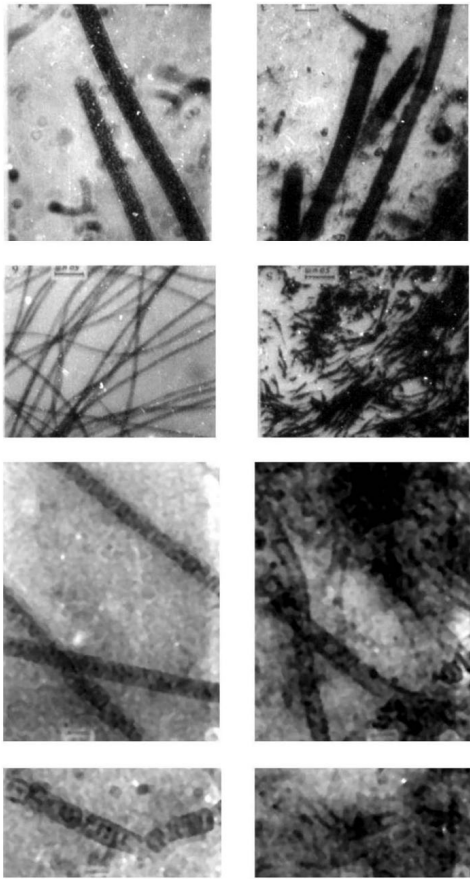


绿藻　　褐藻

红藻　　甲藻

图 1-2　不同的藻类

原核生物。大约在 27 亿年前，地球上出现了单细胞真核生物。从真核生物含有部分细菌和古菌的基因组可以推导出，最早的真核细胞是细菌和古菌共生而形成的嵌合体。在 12 亿 ~15 亿年前，也就是中元古代的延展纪和盖层纪时期，真核细胞又获得了各种共生体作为细胞器，比如线粒体和叶绿体，线粒体来自 α- 变形细菌，叶绿体则来自蓝细菌，单细胞的藻类由此形成。而细胞核的起源目前仍不清楚，在细胞核的起源过程中显然没有发生共生现象。随后，由于



现代蓝细菌　　古蓝细菌微体生物化石

图 1-3　蓝细菌化石

地球板块运动形成高山、海洋以及气候变化和大气化学成分的改变，生物的生存环境不断发生着剧烈变化，通过自然选择作用，地球上陆续出现了其他动植物和人类。

根据惠特克（Whittaker）提出的生物五界系统，地球上的生物分为原核

生物界、原生生物界、动物界、真菌界和植物界（图 1-4）。原生生物界包括原生动物和藻类。所以，微生物涵盖了五界中的三界。沃斯（Woese）根据细胞中核糖体 RNA（rRNA）的核酸序列以及膜脂的结构和对抗生素的敏感性，将生物分为三个域，即三域系统。三域分别是细菌域、古菌域和真核生物域。域是高于界的生物分类单位，真核生物域包括原生生物界、真菌界、植物界和动物界。三域系统的主要进展是将传统认为的原核生物细菌分为真细菌和古菌两个类群，但由于习惯使然，真细菌仍称为细菌。

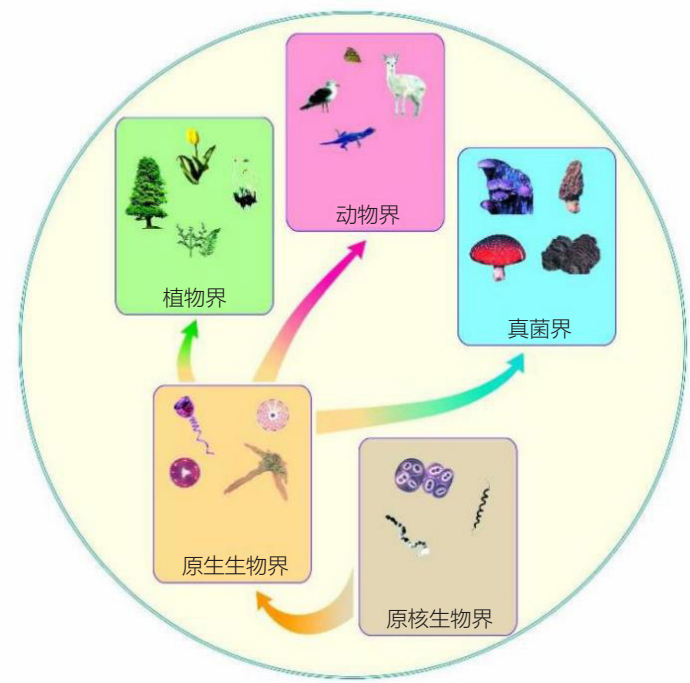


图 1-4　五界系统

3 微生物的一般特点

微生物作为生物的一大类，除了与其他生物共有的特点外，还有其本身的特点。正是因为微生物的体形都极其微小，才具有与之密切相关的以下五个重要共性。这五大共性不论在理论上还是在实践上都极其重要，使得这微不可见的生物类群引起了人们的高度重视。

1）体积小、比表面积大

微生物的大小以微米（μm）计（图 1-5），但其比表面积（表面积与体积的比值）大，这使得微生物必然有一个巨大的营养吸收、代谢废物排泄和环境信息接受面。这一特点也是微生物与一切大型生物相区别的关键所在。比如：乳酸杆菌的比表面积为 12 万 cm^2/g；鸡蛋的比表面积为 1.5 cm^2/g；而 90 kg 的人的比表面积为 0.3 cm^2/g。生物的比表面积越大，其代谢活性越强。

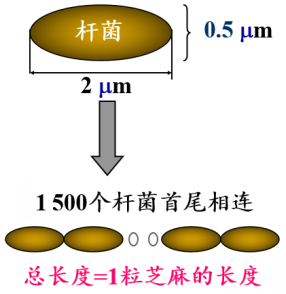


图 1-5　杆菌大小示意图

2）吸收多、转化快

这一特性为微生物高速生长繁殖和产生大量代谢物提供了充分的物质基础。例如：3 g 地鼠每天消耗与体重等重的粮食；1 g 闪绿蜂鸟每天消耗 2 倍于体重的粮食；大肠杆菌每小时消耗 2 000 倍于体重的糖；发酵乳糖的细菌在 1 h 内就可以分解相当于其自身质量 1 000~10 000 倍的乳糖，产生乳酸；1 kg

酵母菌在一天内可发酵几吨的糖，生成酒精。

3）生长旺、繁殖快

微生物有极高的生长繁殖速度，如大肠杆菌一般 20~30 min 分裂一次，若不停分裂，48 h 菌数增加 2.2×10^{43} 倍，但营养消耗、代谢物积累限制了生长速率。利用微生物的这一特性可在短时间内把大量基质转化为有用产品。但是，该特性也有不利的一面，如导致疾病、粮食霉变。大肠杆菌在最适宜的生长条件下，每 12.5~20 min 就能分裂一次；在液体培养基中，细菌细胞的浓度一般为 10^8~10^9 个 /mL；谷氨酸短杆菌摇瓶种子可制成 50 t 发酵罐，52 h 内细胞数目可增加 32 亿倍。利用微生物的这一特性就可以实现发酵工业的短周期、高效率生产，例如在生产鲜酵母菌（图 1-6）时，几乎 12 h 就可以收获一次，每年可以收获数百次。

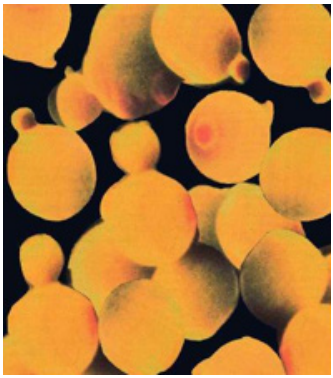


图 1-6　酵母菌

细菌比植物的繁殖快 530 倍，比动物快 2 000 倍。对有益微生物，可以进行人工培养，在很短的时间内就能获得大量的微生物个体，可以生产出对人类有用的产品，如食品、调味品、生物制品等。而有害微生物的大量繁殖导致病害的发生和流行，应注意抑制。

4）适应强、易变异

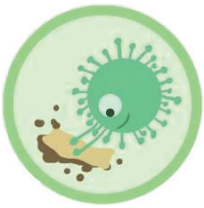
微生物具有极其灵活的适应性，对极端环境具有惊人的适应力，其遗传物质易变异。更重要的是，微生物的生理代谢类型多，代谢产物种类多。比如：万米深海、85 km 高空、地层下 128 m 和 427 m 沉积岩中都发现有微生物存在。

微生物因个体小、比表面积大等原因，容易受环境条件的影响。在紫外线、生物诱变剂以及环境中的某些营养因子改变的影响下，微生物个体自觉和被迫产生基因结构改变，从而产生变异体。据统计，自然条件下微生物个体变异的概率为百万分之一。由于微生物容易产生突变体，利用这一特性，可进行微生物诱变，然后筛选具有某种目标特性的微生物菌株，如提高产量的菌株、营养缺陷型菌株等。例如：青霉素生产菌——产黄青霉的产量 1943 年为每毫升发酵液中含 20 单位青霉素，历经 40 多年，在世界各国微生物遗传育种工作者的不懈努力下，该菌产量逐渐提高，加上发酵条件的改进，世界上先进国家该菌的发酵水平已超过每毫升 5 万单位，甚至接近 10 万单位。微生物的数量性状变异和育种使产量提高的幅度之大，是动植物育种工作中绝对不可能达到的。正因为如此，几乎所有微生物发酵工厂都十分重视菌种选育工作。

5）分布广、种类多

微生物分布区域广，分布环境广，生理代谢类型多，代谢产物种类多、总数多。其中最重要的是微生物的生理代谢类型多与代谢产物种类多。任何有其他生物生存的环境中，都能找到微生物，而在其他生物不可能生存的极端环境中也有微生物存在。

江、河、湖、海、土壤、大气、矿层以及动物及植物体内与体表都有微生物，1 g 土壤中有几亿至几十亿个微生物，上至 85 km 的高空，下到 1 000~2 000 m 的土层、11 km 的海底，都有微生物的存在。1 g 粪便中有 1 000 亿个微生物；1 mL 海水中有 870~1 200 个微生物；人的肠道中有百万亿个微生物。真菌约有 10 万种，细菌约有 2 000 种，放线菌约有 1 000 种。



二、微生物学

微生物学（microbiology）是研究微生物及其生命活动规律的学科。微生物学的主要研究内容是微生物的形态结构、营养特点、生理生化、生长繁殖、遗传变异、分类鉴定、生态分布，以及微生物在工业、农业、医疗卫生、环境保护等方面的应用。研究任务是发掘、利用、改善和保护有益微生物，控制、消灭或改造有害微生物。

1 微生物学发展简史

1）感性认识阶段

我国劳动人民很早就认识到微生物的存在和作用，我国也是最早应用微生物的少数国家之一。据考古学推测，我国在 8 000 年前已经出现了曲蘖酿酒。4 000 多年前我国酿酒已十分普遍，当时埃及人也已学会了烤制面包和酿制果酒。2 500 年前我国人民发明酿酱、醋，知道用曲治疗消化道疾病。公元 6 世纪（北魏时期），贾思勰的巨著《齐民要术》详细地记载了制曲、酿酒、制酱和酿醋等工艺。在农业上，虽然我国农民还不清楚根瘤菌的固氮作用，但已经在利用豆科植物轮作提高土壤肥力。这些事实说明，尽管人们还不知道微生物的存在，但是已经在同微生物打交道了。在应用有益微生物的同时，还对有害微生物进行预防和治疗。如为防止食物变质，采用盐渍、糖渍、干燥、酸化等方法；清朝就开始用人痘预防天花。人痘预防天花是我国对世界医学的一大贡

献，这种方法先后传到俄国、日本、朝鲜、土耳其及英国，至 1798 年英国医生詹纳（Jenner）才提出用牛痘预防天花。

2）形态学发展阶段

史前期虽然人们已经在利用微生物，但是并不认识它，直到显微镜发明后，人们才对微生物有了具体认识。最早的显微镜由一位荷兰眼镜商在 1600 年前后制造，它的结构简单，放大倍数不高，只有 10~30 倍，可以观察一些小昆虫，如跳蚤等，因而有人称它为"跳蚤镜"。这种显微镜是用光线照明的，属于光学显微镜。对微生物的形态观察是从安东尼·列文虎克（Antonie van Leeuwenhoek，1632—1723）（图 1-7）发明显微镜开始的，他是真正看见并描述微生物的第一人，他的显微镜在当时被认为是最精巧、最优良的单式显微镜。他利用能放大 50~300 倍的显微镜，清楚地看见了细菌和原生动物，而且还把观察结果报告给英国皇家学会，其中有详细的描述，并配有准确的插图。1695 年，列文虎克把自己积累的大量结果汇集在《安东尼·列文虎克所发现的自然界秘密》一书里。他的发现首次揭示了一个崭新的世界——微生物世界，这在微生物学的发展史上具有划时代的意义。



图 1-7　安东尼·列文虎克

3）生理学发展阶段

在列文虎克揭示微生物世界以后的 200 年间，微生物学的研究基本上停留在形态描述和分门别类阶段。直到 19 世纪中期，以法国的巴斯德（Louis Pasteur，1822—1895）和德国的柯赫（Robert Koch，1843—1910）为代表的科学家才将微生物的研究从形态描述推进到生理学研究阶段，揭露了微生物是腐败发酵和引起人畜疾病的原因，并建立了分离、培养、接种和灭菌等一系列独特的微生物技术，从而奠定了微生物学的基础，同时开辟了医学和工业微生物学等分支学科。巴斯德和柯赫是微生物学的奠基人。

巴斯德（图 1-8）原是化学家，曾在化学上作出过重要的贡献，后来转向微生物学研究领域，为微生物学的建立和发展作出了卓越的贡献。



图 1-8　巴斯德

（1）彻底否定了"自生说"。"自生说"是一个古老的学说，认为一切生物是自然产生的。到了 17 世纪，虽然对植物和动物的生长发育和循环的研究，使"自生说"逐渐削弱，但是由于技术问题，如何证实微生物不是自然产生的仍是一个难题，这不仅是"自生说"的一个顽固阵地，同时也是人们正确认识微生物生命活动的一大屏障。巴斯德在前人工作的基础上，进行了许多试验，其中

著名的曲颈瓶试验无可辩驳地证实空气中确实含有微生物，是它们引起有机质的腐败。巴斯德自制了一个具有细长而弯曲的颈的玻璃瓶（图 1-9），其中盛有有机物水浸液，经加热灭菌后，瓶内可一直保持无菌状态，有机物不发生腐败；一旦将瓶颈打断，瓶内浸液中有了微生物，有机质就会发生腐败。巴斯德的试验彻底否定了"自生说"，并从此建立了病原学说，推动了微生物学的发展。



图 1-9　曲颈瓶

（2）免疫学——预防接种。 詹纳虽然早在 1798 年就发明了可预防天花的种痘法，但他并不了解这个免疫过程的基本机制，因此，这个发现没能获得继续发展。1877 年，巴斯德研究了鸡霍乱，发现将病原菌减毒可诱发免疫性，以预防鸡霍乱病。其后他又研究了牛、羊炭疽病和狂犬病，并首次制成狂犬疫苗，证实其免疫学说，为人类防病、治病作出了重大贡献。

（3）证实发酵是由微生物引起的。 究竟发酵是一个由微生物引起的生物过程还是一个纯粹的化学反应过程，曾是化学家和微生物学家激烈争论的问题。巴斯德在否定"自生说"的基础上，认为一切发酵作用都可能与微生物的生长繁殖有关。经过不断的努力，巴斯德终于分离得到了许多引起发酵的微生物，并

证实酒精发酵是由酵母菌引起的，同时还研究了氧气对酵母菌的发育和酒精发酵的影响。此外，巴斯德还发现乳酸发酵、醋酸发酵和丁酸发酵是不同细菌所引起的，为进一步研究微生物的生理生化奠定了基础。

（4）其他贡献。 一直沿用至今的巴斯德消毒法（60~65 ℃短时间加热处理，杀死有害微生物）和家蚕软化病问题的解决也是巴斯德的重要贡献，这两项贡献不仅在实践上解决了当时法国酒变质和家蚕软化病的实际问题，而且也推动了微生物病原学说的发展，并深刻影响医学的发展。

柯赫（图 1-10）是著名的细菌学家，他曾经是一名医生，他对病原菌的研究作出了突出的贡献。



图 1-10　柯赫

①具体证实了炭疽病菌是炭疽病的病原菌。

②发现了肺结核病的病原菌。肺结核病是当时死亡率极高的传染性疾病，柯赫因此获得了诺贝尔奖。

③提出了证明某种微生物是否为某种疾病病原体的基本原则——柯赫

法则。

由于柯赫在病原菌研究方面的开创性工作，19 世纪 70 年代至 20 世纪 20 年代成为发现病原菌的黄金年代，科学家们所发现的各种病原微生物不下百余种，其中还包括植物病原菌。柯赫法则如下：病原微生物存在于患病动物中，而健康动物中没有；该微生物可在动物体外纯培养生长；当培养物接种易感动物时产生特定的疾病症状；该病原微生物可从患病的实验动物中重新分离得到，且在实验室能够再次培养，最终具有与原始菌株相同的性状。

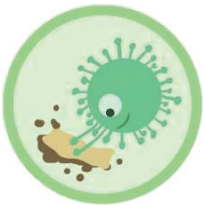
④柯赫除了在病原菌方面的伟大成就外，在微生物基本操作技术方面的贡献更是为微生物学的发展奠定了技术基础。

这些技术如下：用固体培养基分离纯化微生物的技术，这是进行微生物学研究的基本前提，这项技术一直沿用至今；配制培养基的技术，这也是当今微生物学研究的基本技术之一。这两项技术不仅是具有微生物研究特色的重要技术，而且也为当今动、植物细胞的培养作出了十分重要的贡献。

巴斯德和柯赫的杰出工作，使微生物学作为一门独立的学科开始形成，并出现以他们为代表而建立的各分支学科，例如细菌学（巴斯德、柯赫等）、消毒外科技术（利斯特）、免疫学（巴斯德、梅奇尼科夫、贝林、埃尔利希等）、土壤微生物学（贝哲林克、维诺格拉斯基等）、病毒学（伊凡诺夫斯基、贝哲林克等）、植物病理学和真菌学（巴里、贝克莱等）、酿造学（亨森、乔根森等）以及化学治疗学（埃利希等）。微生物学的研究内容日趋丰富，使微生物学发展更加迅速。

4）生化发展阶段

此阶段以 1897 年德国人希赫纳（E. Büchner）用无细胞的酵母菌裂解液中的混合酶对葡萄糖进行酒精发酵为起点。贝哲林克（Martinus Beijerinck，1851—1931）对微生物领域的最大贡献是提出了富集培养的概念。贝哲林克用富集培养技术从土壤和水中分离得到许多纯种微生物，包括好气的固氮菌、硫化细菌、固氮根瘤菌、乳酸菌、绿藻和许多其他微生物。在研究烟草花叶病



时，贝哲林克指出感染物（一种病毒）不是细菌，而是寄生在植物细胞中的一类微生物；实际上，贝哲林克描绘了病毒学的基本理论。维诺格拉斯基（Sergei Winogradsky，1856—1953）成功地分离了硝化细菌、硫化细菌等与氮、硫化合物循环有关的微生物，提出硝化过程是细菌作用的结果，提出无机化能自养和自养生物的概念；他还分离得到第一株厌氧固氮菌——巴氏固氮梭状芽孢杆菌，提出了细菌固氮作用的概念。

这个时期的特点包括：进入了微生物生化水平的研究；应用微生物的分支学科扩大，出现了抗生素等新的研究方向；开始出现微生物学史上的第二个"淘金热"——寻找各种有益微生物代谢产物的热潮；研究微生物基本生物学规律的综合学科——普通微生物开始形成；各相关学科和技术方法互相渗透，相互促进，加速了微生物学的发展。

5）分子生物学发展阶段

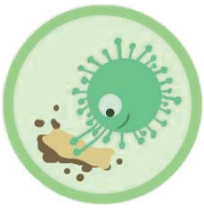
从 1953 年 4 月 25 日沃森（J. Watson）和克里克（F. Crick）在英国的《自然》杂志上发表关于 DNA（脱氧核糖核酸）的双螺旋结构模型起，整个生命科学就进入了分子生物学研究的新阶段，这同样也是微生物学发展史上成熟期到来的标志：微生物学从以应用为主的学科，迅速成长为一门十分热门的前沿基础学科。在基础理论的研究方面，微生物迅速成为分子生物学研究中最主要的对象；在应用研究方面，向着更自觉、更有效和可人为控制的方向发展。至 20 世纪 70 年代初，有关发酵工程的研究已与遗传工程、细胞工程和酶工程等紧密结合，微生物已成为新兴的生物工程中的主角。

2 我国微生物学的发展

我国是具有 5 000 年文明历史的古国，也是对微生物的认识和利用最早的国家之一，特别是在制造酒、酱油、醋等微生物产品以及用种痘、麦曲等进行防病治疗等方面具有卓越的成就。但在将微生物作为一门学科进行研究方面，

我国起步较晚。中国学者开始从事微生物学研究是在 20 世纪之初，那时一批到西方留学的中国科学家开始较系统地学习微生物知识，从事微生物学研究。1910—1921年，伍连德用近代微生物学知识对鼠疫和霍乱病原进行探索和防治，建立起中国最早的卫生防疫机构，培养了第一支预防鼠疫的专业队伍，这项工作在当时居国际先进地位。20 世纪 20—30 年代，我国学者开始对医学微生物学有了较多的试验研究，其中汤飞凡等在医学细菌学、病毒学和免疫学等方面的某些领域作出过较大贡献，例如沙眼病原体的分离和确认就是具有国际领先水平的开创性工作。20 世纪 30 年代，我国开始在高校设立酿造科目和农产品制造系，以酿造为主要课程，创建了一批与应用微生物学有关的研究机构。魏岩寿等在工业微生物学方面做出了开拓性工作，戴芳澜和俞大绂等是我国真菌学和植物病理学的奠基人，陈华癸和张宪武等对根瘤菌固氮作用的研究开创了我国农业微生物学，高尚荫创建了我国病毒学的基础理论研究和第一个微生物学专业。但总的来说，在中华人民共和国成立之前，我国微生物学的力量较弱且分散，未形成自己的队伍和研究体系，也没有自己的现代微生物工业。

中华人民共和国成立以后，我国的微生物学有了跨时代的发展，一批主要进行微生物学研究的单位建立起来了，一些重点大学创设了微生物学专业，培养了一大批微生物学人才，现代化的发酵工业、抗生素工业、生物农药和菌肥工作已经形成一定的规模。特别是改革开放以来，我国微生物学无论在应用还是基础理论研究方面都取得了重要的成果，例如我国抗生素的总产量已跃居世界首位，两步法生产维生素 C 的技术居世界先进水平。近年来，我国学者瞄准世界微生物学科发展前沿，进行微生物基因组学的研究，2000 年前后完成了痘苗病毒天坛株和辛德毕斯毒株（变异株）的全基因组测序。1999 年又启动了从我国云南省腾冲地区热海沸泉中分离得到的泉生热袍菌全基因组测序工作，取得可喜进展。我国微生物学进入了一个全面发展的新时期。但从总体来说，我国的微生物学发展水平除个别领域或研究课题达到国际先进水平，为国外同行承认外，绝大多数领域与国外先进水平相比，尚有相当大的差距。因此，



为发挥我国传统应用微生物技术的优势，紧跟国际发展前沿，赶超世界先进水平，还需更多艰苦的努力与付出。

3 21 世纪微生物学展望

20 世纪的微生物学走过了辉煌的历程，面对新的 21 世纪，展望它的未来，将是一幅更加绚丽多彩的立体画卷，在这画卷上也可能出现目前预想不到的闪光点。因此，我们在这里只能勾勒一下 21 世纪微生物学发展的趋势。

1）微生物基因组学研究将全面展开

基因组学于 1986 年由托马斯·罗德里克（Thomas Roderick）首创，至今已发展为一个专门的学科领域，包括全基因组的序列分析、功能分析和比较分析，是结构、功能和进化基因组学交织的学科。

如果说 20 世纪兴起的微生物基因组研究是给"长跑"中的人类基因组计划助一臂之力，那么 21 世纪微生物基因组学将继续作为人类基因组计划的主要模式生物，在后基因组研究（认识基因与基因组功能）中发挥不可取代的作用，此外还会进一步扩大到其他微生物，特别是与工农业及环境、资源有关的重要微生物。目前，已经完成基因组测序的微生物主要是模式微生物、特殊微生物及医用微生物。而随着基因组作图测序方法的不断进步与完善，基因组研究将成为一种常规的研究方法，从本质上认识微生物自身以及利用和改造微生物，产生质的飞跃，并将带动分子微生物学等基础研究学科的发展。

2）在基因组信息的基础上获得长足发展

以了解微生物之间、微生物与其他生物、微生物与环境的相互作用为研究内容的微生物生态学、环境微生物学、细胞微生物学等，将在基因组信息的基础上获得长足发展，为人类的生存和健康发挥积极的作用。

3）微生物生命现象的特性和共性将更加受到重视

微生物生命现象的特性和共性可概括为以下几个方面。

（1）微生物具有其他生物不具备的生物学特性。例如，微生物可在其他生物无法生存的极端环境下生存和繁殖，具有其他生物不具备的代谢途径和功能，如化能自养、厌氧生活、生物固氮和进行不释放氧的光合作用等，这反映了微生物的多样性。

（2）微生物具有其他生物共有的基本生物学特性。微生物的生长、繁殖、代谢与其他生物共用一套遗传密码，以及其基因组上含有与高等生物同源的基因，充分反映了生物的高度统一性。

（3）微生物具有易操作性。微生物具有个体小、结构简单、生长周期短、易大量培养、易变异、重复性强等优势，十分易于操作。

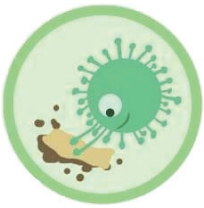
微生物具备生命现象的特性和共性，将是 21 世纪进一步解决生物学重大理论问题（如生命起源与进化、物质运动的基本规律等）和实际应用问题（如新的微生物资源的开发利用）的最理想的材料。

4）与其他学科实现更广泛的交叉，获得新的发展

20 世纪微生物学、生物化学和遗传学的交叉形成了分子生物学；而迈向 21 世纪的微生物基因组学则是数、理、化、信息等多种学科交叉的结果。随着各学科的迅速发展和人类社会的实际需求的提升，各学科之间的交叉和渗透将是必然的发展趋势。21 世纪的微生物学将进一步向地质、海洋、大气、太空渗透，使更多的边缘学科得到发展，如微生物地球化学、海洋微生物学、大气微生物学、太空（或宇宙）微生物学以及极端环境微生物学等。微生物与能源、信息、材料、计算机的结合也将开辟新的研究和应用领域。此外，微生物学的研究技术和方法也将会在吸收其他学科的先进技术的基础上，向自动化、定向化和定量化发展。

5）微生物产业将呈现全新的局面

微生物从发现到现在的 300 多年间，特别是 20 世纪中期以后，已在人类的生活和生产实践中得到广泛的应用，并形成了继动、植物两大生物产业后的第三大生物产业——这是以微生物的代谢产物和菌体本身为生产对象的生物



产业，所用的微生物主要是从自然界筛选或选育的自然菌种。21 世纪，在微生物产业方面，除了更广泛地利用和挖掘不同生境（包括极端环境）的自然资源微生物外，基因工程菌将形成一批强大的工业生产菌，生产外源基因表达的产物，特别是药物的生产将出现前所未有的新局面，结合基因组学在药物设计上的新策略，将出现以核酸（DNA 或 RNA）为靶标的新药物（如反义寡核苷酸、肽核酸、DNA 疫苗等）的大量生产，人类将完全征服癌症、艾滋病以及其他疾病。

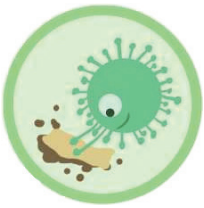
此外，微生物工业将生产各种各样的新产品，例如，降解性塑料、DNA 芯片、生物能源等，在 21 世纪将出现一批崭新的微生物工业，为全世界的经济和社会发展作出更大贡献。

三、微生物与人类

微生物与人类关系密切，既能造福人类，也能给人类造成毁灭性的灾难。微生物无处不在，它们通常不被肉眼所见，却广泛存在于空气中、土壤里、水中、人们的皮肤和头发上、人们的口腔和肠道里、人们吃的食物内外。微生物使土壤肥沃，使环境清洁，它们对人类的食物有重要影响（通常是积极的影响），其中有些保护人们免受有害微生物的侵犯。然而，大多数人几乎意识不到它们的存在，除非他们生了病。被人们叫作"细菌"的微生物常常被认为是肮脏的、不受欢迎的东西，因为它们中有少数会让人生病，有少数会使食物变质。总的来说，微生物把一个迷人的微小生物世界呈现在人们面前，这些微生物联合起来可以完成地球上生命所能实现的全部过程，给人们的生活和周围环境带来深远的影响。

有些微生物是有益的，给人类带来巨大的好处。自然界中 N、C、S 等元素的循环需要通过有关微生物的代谢活动来进行。例如土壤中的微生物能将死亡动物、植物所含的有机氮化合物转化为无机氮化合物，以供植物生长的需要，而植物又为人类和动物所利用。因此，微生物对人类和动植物的生存、自然界的物质循环是有益和必需的。没有微生物，植物就不能进行代谢，人类和动物也将难以生存。

在农业方面，微生物可以用来生产肥料、农药、食品、能源和环保剂等，如含根瘤菌的肥料、沼气能源以及采用木糠床微生态制剂处理禽畜排泄废物等。在工业方面，可通过微生物发酵途径生产抗生素、维生素 C、有机酸、氨基酸、



多元醇、多肽等。在石油工业中，可利用微生物进行石油勘探、开采、加工，以及处理被石油污染的土壤、海洋，这些方面都有很好的发展前景。例如在采油技术中，微生物发挥了令人难以想象的巨大作用。微生物可降低原油的黏度，增加原油的流动性，从而大大提高原油的采收率。此种技术成本低，设备简单，不伤害地层，不污染环境，而且效益显著。在环境保护方面，微生物可中和废水中的碱，氧化还原和分解水中的有机磷、氰化物、汞等，将其降解转化为无毒物质。在生命科学中，微生物被作为研究对象或模式生物，有关基因、遗传密码、转录、翻译和基因调控等都是在研究微生物的过程中发现和得到证实的。定向创建有益的工程菌，可为人类制造出多种多样的必需品。

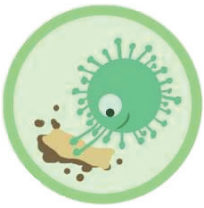
正常情况下，寄居在人和动物呼吸道、消化道中的微生物是无害的，有的还能拮抗病原微生物的入侵。比如定植在肠道中的大肠杆菌等能向宿主提供必需的维生素 B1、维生素 B2、烟酸、维生素 K 和多种氨基酸等营养物质。通常把这些在人体各部位经常寄居而对人体无害的细菌称为正常菌群。有些微生物在正常情况下不致病，而在特定情况下会导致疾病，这些微生物被称为条件致病菌或机会致病菌。例如大肠杆菌在肠道中一般不致病，在泌尿道或腹腔中却可引起感染。其中还有一小部分可引起人类与动植物的疾病，这些具有致病作用的微生物被称为病原微生物。它们可引起人类的伤寒、痢疾、结核、破伤风、麻疹、脊髓灰质炎、肝炎、艾滋病、禽流感等，以及植物的小麦赤霉病、大豆病毒病等。微生物对人类最重要的影响之一是导致传染病的流行。在人类疾病中有 50% 是由病毒引起的。世界卫生组织公布的资料显示，传染病的发病率和病死率在所有疾病中占据第一位。

在疾病的预防和治疗方面，人类取得了长足的进展，但是新现和再现的微生物感染还是不断发生。例如，大量的病毒性疾病一直缺乏有效的治疗药物；一些疾病的致病机制并不清楚；大量的广谱抗生素的滥用造成了强大的选择压力，使许多菌株发生变异，导致耐药性的产生，人类健康受到新的威胁。一些分节段的病毒之间可以通过重组或重配发生变异，最典型的例子就是流行性感

冒病毒。每次流感大流行，流感病毒都发生变异，这种快速的变异给疫苗的设计和疾病的治疗造成了很大的障碍。耐药性结核杆菌的出现使原本已基本控制住的结核感染又在世界范围内猖獗起来。病原微生物将长期与人类共存，人类自诞生以来就与微生物共存，一直到可预见的非常遥远的未来，都无法摆脱掉它们。

以人类基因组计划为代表的生物体基因组研究成为整个生命科学研究的前沿，而微生物基因组研究又是其中的重要分支，世界权威杂志《科学》曾将微生物基因组研究评为世界重大科学进展之一。通过基因组研究揭示微生物的遗传机制，发现重要的功能基因并在此基础上发展疫苗，开发新型抗病毒、抗细菌、抗真菌药物，将在传染病的诊断、治疗、预防等方面开创全新的理论及应用领域，将有效地控制新老传染病的流行，促进医疗健康事业的快速发展和壮大！

人们应该时刻意识到：在人类周围和机体内都有其他生命体与之共存。虽然人类与微生物的斗争会无止境地持续下去，但只要人们充分认识到自身所处的环境，认识到生态平衡对人类的好处，不要为了发展而牺牲环境，要坚持可持续发展战略，那么，人类就能够在这微生物的世界里更好地生存下去。由此可见，微生物与人类的关系非常密切，它不仅造福人类，也会伤害人类。人们应尽量减少或消除微生物对人类的消极影响，充分发挥微生物的积极作用，达到利用微生物为人类服务的最终目的。



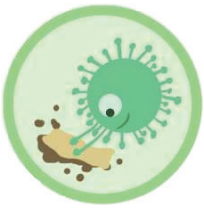
第二章

微生物与生命健康

Chapter 2

2

人类很早以前就知道用真菌产物来医治疾病。我们的祖先用豆腐上的"霉"治疗疮痛等感染，欧洲、墨西哥、南非等地，在数世纪前也用发霉的面包、玉米、旧鞋等治疗皮肤溃疡、创伤化脓和肠道感染等。在我国的传统药典中，从秦汉的《神农本草经》到明朝的《本草纲目》，更是详尽列举了民间流传的药用真菌，如灵芝、木耳、猪苓、马勃、茯苓、雷丸等，这些都是我国应用范围极广的药用真菌。灵芝更是被视为仙芝瑞草，但由于当时无法用微生物学的观点阐明，人们对这些真菌的作用原理并不清楚。微生物技术在医药中的理论研究与探索始于巴斯德时代，他研制的减毒疫苗或无毒疫苗开创了人类战胜传染病的新纪元，并奠定了现代免疫的基础。微生物代谢产物作为药物的开发应用始于20 世纪 40 年代青霉素的纯化与工业化生产，从此开启现代抗生素发酵工业；真正的抗生素时代是从发现链霉菌产生治疗肺结核的链霉素开始的，随后找到了治疗当时各种已知病原菌感染的抗生素。随着大量广谱抗生素投入临床使用，现在的细菌感染与抗生素使用初期比较已发生了明显的变化。



一、人体正常菌群与致病菌

人体正常微生物区系由微生物组成，多数为细菌，它们存在于与外部环境接触的体腔表面，如皮肤、口腔、呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道，它们的数量巨大，是哺乳动物细胞数的 10 倍。正常菌群的组成在个体中因不同部位而有巨大的差异。

1 内源性感染

一般情况下，人体正常菌群与人类之间的关系是和谐的，处于平衡状态，宿主为菌群提供一个温暖、湿润、营养丰富的环境，菌群的存在也可防止致病菌定居，还可合成许多可被宿主利用的维生素（如烟酸、硫胺素、核黄素及维生素 K 等）。但在有些情况下，正常菌群与宿主之间的平衡被打破，正常菌群中的一部分微生物能引起宿主患病，称为机会感染或内源性感染。内源性感染的原因包括以下几点。

1）正常菌群突破上皮屏障

人体正常菌群被一道上皮屏障与其下面的无菌组织分隔，在某些部位仅有一层细胞。当这一屏障被破坏时，许多微生物就会进入无菌组织引起疾病。例如：外伤和烧伤处被金黄色葡萄球菌感染；阑尾穿孔或肠道手术后脆弱拟杆菌引起的腹膜炎；穿刺损伤后很多细菌引起的败血症和产气荚膜梭菌污染伤口引起的坏疽；刷牙时如果损伤与牙齿相连的软组织，细菌进入组织，也会引起短

暂的菌血症。但是，对于多数健康人，细菌并不会轻易引起感染。

2）外源性生物体干扰了宿主的正常功能

人工心脏瓣膜和人造关节以及导管的使用有利于细菌聚集并形成生物膜，细菌生物膜对吞噬细胞的吞噬作用以及血液及血清的杀菌作用有抵抗性，宿主难以清除这些微生物（图 2-1）。



图 2-1　巨噬细胞捕捉细菌

3）正常菌群向不构成正常微生物区系的部位转移

20~40 岁的女性对结肠中正常微生物区系的细菌造成的泌尿生殖道感染特别敏感，这些细菌有大肠埃希菌、变形杆菌和克雷伯菌，其中大肠埃希菌是最常见的致病菌。此外，由吸入的食物、液体或胃内容物中的微生物进入上呼吸道所致的吸入性肺炎，也属于此情况。

4）使用抗肿瘤药物或放射治疗所致的免疫抑制

肿瘤治疗中应用的放射线或药物均可用来杀灭快速生长的细胞，包括部分免疫细胞，这些免疫细胞是人体防御细菌感染的主要成分之一（图 2-2），因

此这些治疗措施使患者易于遭受多种微生物的感染，如大肠埃希菌、克雷伯菌、假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白念珠菌。

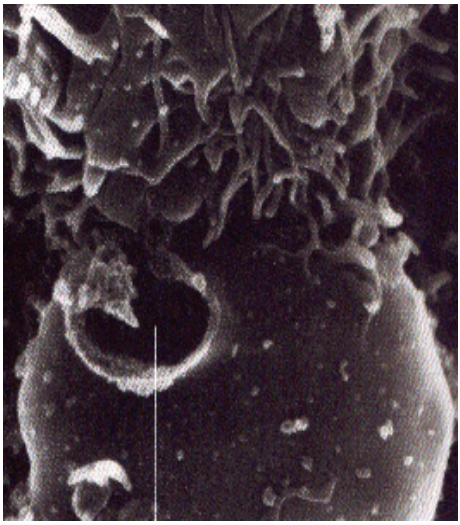


图 2-2　T 细胞攻击并杀死癌细胞

5）由于外源性病原体感染所导致的宿主免疫功能损害

人类免疫缺陷病毒（HIV）感染人体会严重损害宿主的免疫系统（图 2-3），这种情况下，正常微生物区系的成员如白念珠菌、卡氏肺囊虫、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、棒状杆菌等也会造成感染。曾经引发世界性流行的流感病毒，可破坏上、下呼吸道表面的上皮细胞，从而削弱上皮细胞消灭细菌的能力，同时，该病毒还抑制肺泡巨噬细胞对细菌的吞噬作用，使金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌等正常微生物区系成员可生存并使人体感染，导致致死性肺炎。

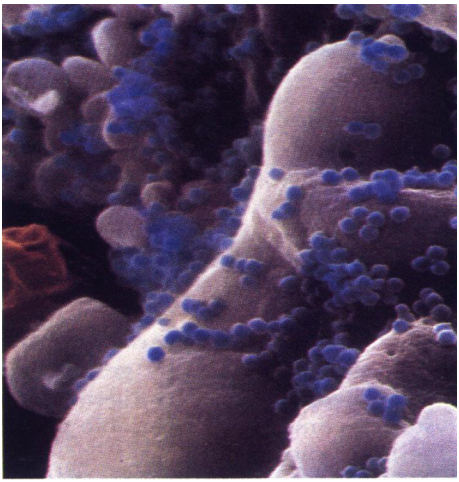


图 2-3　HIV 正在攻击辅助性 T 细胞

6）广谱抗生素对正常微生物区系成员的消除

多数部位的正常微生物区系，尤其是胃肠道和口腔部位的微生物区系非常复杂，通过对黏附部位和营养的竞争，微生物区系成员的数量维持在一个平衡状态。但这一平衡很容易被广谱抗生素（如四环素）所打破，造成耐药微生物如白念珠菌和艰难梭菌的过度生长，分别引起念珠菌病和假膜性结肠炎。

7）其他因素

人类常见的牙周疾病如牙龈炎（只感染牙龈）和牙周炎（感染牙齿的支持结构，如牙槽骨）就是由正常微生物区系成员引起的，某些因素的干扰可能有利于一种（或多种）引起牙周病的微生物繁殖达到致病数量。

2　外源性感染

能够在具有完整特异性和非特异性防御系统的个体中引起疾病的细菌一般称为致病菌（如图 2-4 所示的梭状芽孢杆菌）。虽然人类是强致病性微生物的

天然宿主，但强致病性微生物通常不是人类正常微生物区系的成员，如霍乱弧菌、结核分枝杆菌、志贺菌等；另一些是定居在其他动物体内的致病菌，如牛型分枝杆菌、炭疽芽孢杆菌、耶尔森菌等；还有存在于土壤（如破伤风梭菌）和水中（如假单胞菌）的种类；也有一些微生物可以定居于某些个体却不致病（这样的个体称为携带者），但是可被传播给易感的个体，如伤寒沙门菌和白喉棒状杆菌。

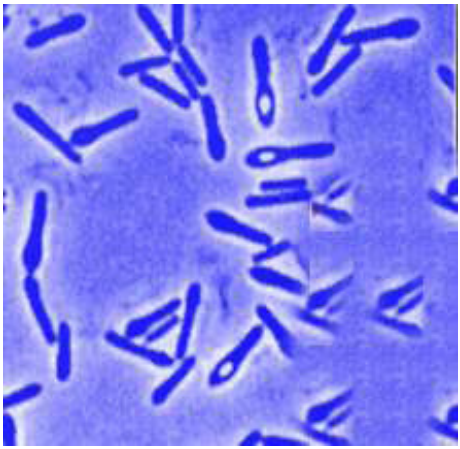


图 2-4　梭状芽孢杆菌

确定致病菌的复杂性在于从一个菌种中识别出不同的菌株，目前对这些菌株常依据它们的表型特征加以区别，而有些表型特征相似的菌株，在毒力方面有相当大的差异，环境因素也可明显影响微生物的表型，因此目前更加关注一个致病菌菌种中基因的变异。一种微生物的某些菌株可能构成正常微生物区系的一部分，而其他菌株可能有较高的毒力，常导致疾病。

二、病毒

1892 年，俄国植物生理学家伊万诺夫斯基发现，烟草花叶病原体比细菌还小（图 2-5），其能通过细菌过滤器，但在光学显微镜下不能观察到，故其被误认为细菌毒素。后来，贝哲林克独立重复了伊万诺夫斯基的实验，经研究确认烟草花叶病原体是一种比细菌更小的病原体，此后其被称为过滤性病毒。后来，相继发现了昆虫病毒、畜禽病毒、人的病毒、真菌病毒、细菌病毒（噬菌体）、支原体病毒等。自 1971 年起，人们又陆续发现了各种亚病毒，如类病毒、拟病毒、朊病毒等。以上类型的病毒、亚病毒统称为非细胞型微生物。

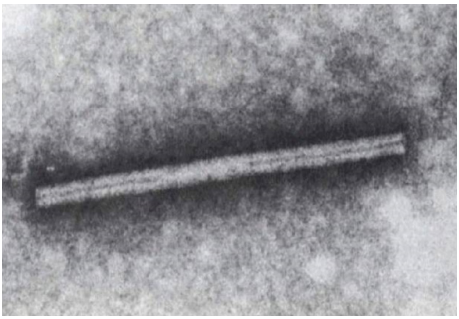


图 2-5　烟草花叶病毒（TMV）

病毒（virus）是介于生命和非生命之间的一种物质形式（图 2-6），当其处于活细胞之外时，没有任何生命特征，是一种能形成结晶的有机物分子，只有进入活细胞中，其才表现出生命的特征。病毒比细菌更微小，能通过细菌过

滤器，只含一种类型的核酸（DNA 或 RNA），是仅能在活细胞内繁殖的非细胞形态的微生物。

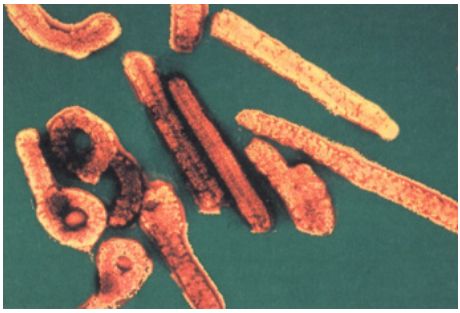


图 2-6　埃博拉病毒

1　病毒的生物学特性

作为一种特殊形态的生物，病毒区别于其他生物的主要特征如下。

（1）无细胞结构，仅为核酸被包于蛋白质外壳之内的粒子。由于无细胞结构，因此没有个体生长和二分裂现象，缺乏酶系统或不完整，同时只对干扰素敏感，对抗生素不敏感。

（2）化学组成简单，其主要成分为蛋白质和核酸，其中核酸为遗传物质，一种病毒只含一种核酸（DNA 或 RNA）。

（3）形态极其微小，一般能通过细菌过滤器，用电子显微镜才可观察到。

（4）严格活细胞内寄生，只能依赖寄主细胞进行自身的核酸复制，形成子代。

2 病毒的形态构造和化学组成

成熟的结构完整的单个病毒颗粒称为病毒粒子（virion）或毒粒。病毒粒子的形态多种多样（图 2-7），有球形（如腺病毒）、砖形（如痘病毒）、丝状（如麻疹病毒）、杆状（如烟草花叶病毒）、蝌蚪状（如 T4 噬菌体）、子弹状（如狂犬病毒）。病毒大小差别很大，以纳米（nm）为单位进行度量，最大的如痘病毒，直径可达 250 nm 以上，最小的如菜豆畸矮病毒，直径为 9~11 nm。一般病毒的直径约为 100 nm。

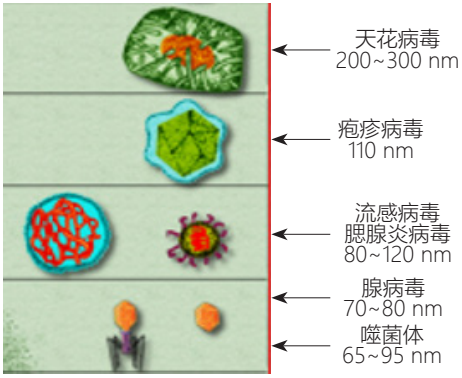


图 2-7　形态不同的病毒

一个完整的具有感染性的病毒粒子的主要成分是核酸和蛋白质（图 2-8）。核酸位于粒子的中心部分，构成病毒的核心，其外包围着由蛋白质构成的衣壳，核酸和蛋白质组成了病毒粒子的核衣壳。核酸包含病毒的遗传信息，控制着病毒的遗传、变异、复制和对寄主的感染性。一种病毒只含一种核酸，而且一个病毒粒子通常只含一个核酸分子。也有少数病毒含有两个或两个以上核酸分子，各个分子担负着不同的遗传功能，这些核酸称为分段基因组。动物病毒的核酸一部分为 DNA，一部分为 RNA；植物病毒的核酸一般为 RNA，少数为

DNA；真菌病毒的核酸大多为 RNA，细菌病毒的核酸普遍为 DNA，极少数为 RNA。核酸为 DNA 的病毒称为 DNA 病毒，核酸为 RNA 的病毒称为 RNA 病毒。DNA 大多为双链且有线状或环状两种形态，RNA 大多为单链且呈线状。失去衣壳保护的核酸称为传染性核酸。由许多蛋白质亚单位组成的壳粒构成了病毒的衣壳。衣壳蛋白的主要功能是：构成病毒的结构，保护病毒核酸免遭破坏，在病毒的感染和增殖过程中起作用（如与易感细胞表面的受体结合，使病毒核酸穿入寄主细胞，引起细胞感染），作为病毒粒子的主要抗原成分等。每个壳粒又由一条或多条肽链组成，多肽链分子呈对称排列。各个壳粒之间以非共价键连接，并对称地缠绕在一起，形成不同的对称形式。

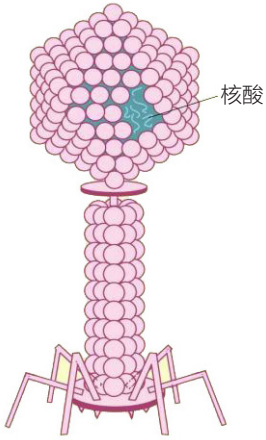


图 2-8　病毒结构示意图

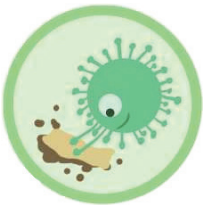
三、微生物药物的主要类型

目前普遍认为微生物是具有潜在治疗效用的新结构化合物的无穷源泉，这是因为微生物分布广、种类多、易变异，同时可产生新颖的和多样的代谢产物。微生物的代谢产物可分为初级代谢产物、次级代谢产物和转化产物。

初级代谢产物是与菌体生长密切相关的产物，主要是构成细胞高分子物质（蛋白质、核酸、多糖、脂质、维生素）的单体物质，如氨基酸、核苷酸、有机酸、脂肪酸等，这些小分子化合物是高分子物质合成的单体，一般不能过量积累，因为菌体对这些中间产物的合成有严密的反馈调节，若超过生长所需的浓度，合成就会停止。为了生产这些重要物质，可通过选育突变菌株或增加关键基因拷贝数，提高其合成效率。

次级代谢产物是以初级代谢产物如氨基酸、有机酸等为原料而合成的，并非微生物生长所必需的物质，生物功能不明确，其合成常因环境条件变动而停止，其结构比初级代谢产物复杂，如抗生素、色素、胞外多糖等。

转化产物与初级代谢产物、次级代谢产物的区别在于，转化反应的底物不是微生物细胞的产物而是外源物质，微生物仅在其分子上进行加工，如在特定位置引入羟基、还原双键、脱氧或切断链等。如类固醇转化反应为合成可的松类固醇药物提供了简便的途径，目前转化反应已扩展到植物碱、芳香烃及杂环化合物等。



1 微生物菌体医药

疫苗在控制传染病中起到了重要作用。早在 12 世纪，我国就已经使用人痘疫苗预防天花，这是人类使用疫苗预防疾病的最早记录。自英国医生琴纳证明给人接种牛痘病毒能有效预防天花，以及巴斯德发明减毒炭疽菌苗和狂犬疫苗以来，疫苗学的研究有了很大发展。至今，仅成功用于人类疾病预防的疫苗就有 20 多种，这些疫苗的广泛使用，使曾经严重危害人类健康的疾病，如天花、脊髓灰质炎、麻疹、白喉、百日咳、结核等疾病的流行得到有效控制。

传统疫苗主要包括减毒活疫苗、灭活疫苗和利用病毒某些成分制成的亚单位疫苗。传统疫苗发展的早期主要通过对人患传染病后可产生抵抗力现象的观察以及对病原微生物致病能力的认识，从患者或感染动物中分离相应的病原微生物，通过人体实验确定保护效果，随着病原学、免疫学及病毒组织培养技术的发展，大量传统疫苗相继出现。随着免疫学技术的发展，可通过人体是否产生中和抗体判断疫苗是否有保护作用。几乎所有免疫保护机制明确、可产生中和抗体且易于培养的疫苗都获得了成功，对一些新出现的病原体，只要满足上述条件，使用传统疫苗技术也可迅速成功研制其疫苗。但对于免疫保护机制不明确、有潜在致癌性或免疫病理作用以及病原微生物不能或很难培养的疫苗，采用传统疫苗技术则很难成功研制疫苗。

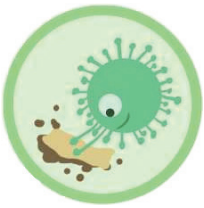
按菌苗所含的成分，目前人群使用的菌苗有三类，即减毒的活菌苗、灭活的死菌苗与纯化的多糖或蛋白成分苗。减毒活菌苗，如卡介苗、伤寒菌苗 Ty21a 等，主要用于预防胞内菌感染。灭活菌苗指通过加热处理或甲醛、戊二醛等化学处理方法杀死活的菌体而制备的菌苗，如霍乱死菌苗、百日咳死菌苗等。灭活菌苗的主要优点是稳定，缺点是需多次免疫才能得到较好的保护效果。由荚膜细菌纯化荚膜多糖制成的多糖菌苗或从产外毒素细菌培养液中提取有毒性外毒素并经脱毒处理的类毒素苗，为多糖或蛋白成分苗，如肺炎链球菌 23 型多糖苗可诱导机体产生 T 细胞非依赖性抗体反应，产生 IgM（免疫球蛋白

M）抗体。破伤风类毒素和白喉类毒素可诱导机体产生特异性抗体，保护效果达 95% 以上。

2 微生物产生的多糖

微生物产生的多糖分为胞内多糖、细胞壁多糖和胞外多糖三类。胞内多糖主要以糖原形式存在，起到贮存能量的作用。细胞壁多糖是维持细胞形态的结构性多糖，有些多糖与蛋白质或脂质物质结合，以糖蛋白或糖脂的形式存在。微生物荚膜含有的多糖称为荚膜多糖，荚膜多糖具有很强的生物学功能，可抵抗原生动物吞噬和噬菌体感染，增加细胞耐干燥的能力等。由于荚膜中的多糖在加热和搅拌下容易与细胞分离，所以荚膜多糖与胞外多糖很难区别。许多微生物都可产生胞外多糖，这些胞外多糖的生物学功能有很大不同。根据多糖结构和构成多糖的各种单糖的种类，多糖可以分为同多糖和杂多糖两大类。同多糖指由同一种单糖组成的多糖，杂多糖指由两种及以上单糖或衍生物通过糖苷键连接形成的多糖，常含有糖醛酸和糖的氨基酸、丙酮酸、硫酸等衍生物，因此杂多糖的结构比同多糖复杂。由于多糖类物质多数有良好的水溶性、增稠性、稳定性等，故其在医药领域有独特优点。还有一些微生物多糖具有免疫促进活性及抗肿瘤和抗病毒能力，在医药上也受到重视。

研究表明，多糖不仅能治疗使免疫系统受到抑制的癌症，以及多种免疫缺损疾病，如慢性病毒性肝炎和某些耐药细菌引发的慢性疾病，还可治疗诸如类风湿病之类的自身免疫病，有些能诱导产生干扰素。多糖药物的细胞毒性极小，其不是直接杀死肿瘤细胞，而是通过增强细胞和体液免疫反应达到抑制和消灭肿瘤的目的，故对正常细胞的影响很小。多糖在治疗肿瘤、代谢及感染性疾病方面的应用不断扩大，多糖的免疫疗法给近代肿瘤、艾滋病及其他疾病的治疗提供了思路。



3 微生物次级代谢产物

据估计，得到鉴定的微生物初级代谢产物有 100 多种，次生代谢产物有 50 000 种（相对分子质量在 2 500 以下）。到 1995 年为止，已发现的 12 000 种抗生素中，55% 来自放线菌，12% 来自细菌，22% 由丝状真菌产生。目前全球有多家制药公司参与微生物次级代谢产物的筛选。新的生物活性物质的发现速度逐年提高，20 世纪 70 年代后期，每年报道有 200~300 种，1997 年后则增加到每年 500 种。次级代谢产物的生物合成不同于初级代谢产物的生物合成，其具有如下特征。

（1）大多数抗生素的生物合成是在产生菌的生长后期开始的。抗生素产生菌的生命活动有两个时期，即营养生长期和次级代谢产物形成期。当培养基中营养物质缺乏，菌体生长受到限制时，抗生素产生菌启动抗生素的生物合成。

（2）抗生素产生菌从营养生长期向代谢产物形成期转变时，在形态和生理上会发生一些变化。如一些产芽孢的细菌此时会形成芽孢，真菌和放线菌会形成孢子等。此外，菌体的生长速度、分支形态和菌球的大小也是影响抗生素合成的重要因素。

（3）同一种微生物的不同菌株能产生多种在分子结构上完全不同的次级代谢产物，如灰色链霉菌不仅产生链霉素，而且还可以产生柱晶白霉素、吲哚霉素等。同时，不同种类的微生物也能产生同一种次级代谢产物，如能产生青霉素的微生物有点青霉、产黄青霉、土曲霉、构巢曲霉和某些链霉菌等。

（4）由于参与抗生素生物合成的酶对底物的特异选择性不强，因此一种微生物的次级代谢产物大多是一组具有相似结构的化合物，这种特异性受产生菌的遗传因素与培养条件的影响，因此可通过菌种选育与优化发酵条件提高抗生素的产量。

（5）抗生素的生物合成过程是多基因控制的代谢过程，这些基因可位于微生物的染色体中，也可位于染色体外的遗传物质（如质粒）中，并且在某些

抗生素生物合成过程中起主导作用。由于染色体外的遗传物质在外界条件的影响下易从细胞中丢失，因此产生的抗生素性状不稳定。

4 微生物转化药物

生物转化与初级代谢产物和次级代谢产物的生产不同，在技术上比较简单，传统的生物转化反应采用的微生物为细菌和真菌，一般真菌应用较多，可选择生长中的菌体、休止菌体、酶、固定化酶及固定化菌体进行转化反应。生物转化反应具有专一性：首先是反应专一性，指对底物和产物结构识别的专一性；其次是区域专一性，即在含有几个相同反应能力基团的底物分子中，仅在特定位点接受转化；此外，还有立体专一性，酶有区别消旋异构体的能力，仅对对映体之一起转化反应。应用生长菌体时，一般在菌体生长达到一定浓度时，将要转化的物质加入。为使转化反应迅速，底物需溶于发酵培养基，一般底物可配成浓溶液，经灭菌后，滴入发酵液中以获得最大转化率。如底物不易溶于发酵液，则需溶于乙醇、丙酮等对转化菌体无毒且可与水互溶的有机溶剂中，再加入发酵液。如果转化反应需要经历多个酶反应步骤或需要循环使用辅助因子，一般应用整体细胞进行转化。比较简单的转化反应，无须多个酶或辅助因子参与，一般采用酶制剂进行转化反应。应用休止菌体进行转化，若转化用酶属于诱导酶，在培养阶段需加入适宜的诱导物，如降胆固醇药物转化中，美伐他汀转化为普伐他汀需要底物诱导转化酶的存在。

四、微生物基因组

1 基因组与基因组学

基因组是一个物种中所有基因的整体组成（图 2-9）。基因组学是指对所有基因进行基因组作图、核苷酸序列分析、基因定位和基因功能分析的一门科学，包括结构基因组学、比较功能基因组学和功能基因组学。结构基因组学代表基因组分析的早期阶段，以建立生物体高分辨率遗传、物理和转录图谱为主；

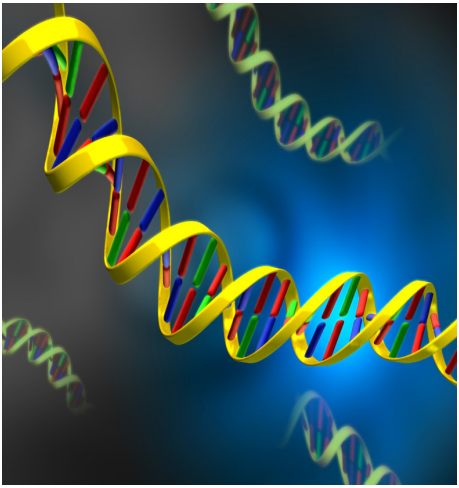
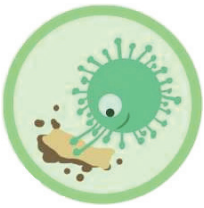


图 2-9 基因示意图

比较功能基因组学是在基因组图谱及序列测定的基础上，对已知的基因和基因组结构进行比较，以了解基因的功能、表达机理及物种进化的学科；功能基因组学往往又被称为后基因组学，它是利用结构基因组学提供的信息和产物，发展和应用新的实验手段，通过在基因组或系统水平上全面分析基因的功能，使得生物学研究从对单一基因或蛋白质的研究转向对多个基因或蛋白质同时进行系统研究的一门科学。

基因组学是在分子生物学发展的基础上建立起来的，分子生物学是从分子水平研究生物大分子的结构与功能从而阐明生命现象本质的科学，是生物学的前沿与生长点，其主要研究领域包括蛋白质体系、蛋白质 G 核酸体系和蛋白质 G 脂质体系。人类基因组计划（human genome project，HGP）是由美国科学家率先提出并于 1990 年正式启动的。美国、英国、法国、德国、日本和中国科学家共同实施了这一预算达 30 亿美元的项目，目标是要揭开组成人体 4 万个基因的 30 亿个碱基对的秘密。人类基因组计划与曼哈顿原子弹计划和阿波罗登月计划并称为三大科学计划。人类基因组计划的目的是解码生命，了解生命的起源，了解生命体生长发育的规律，认识种属之间和个体之间存在差异的起因，认识疾病产生的机制以及长寿与衰老等生命现象，为疾病的诊治提供科学依据。以人类基因组计划为代表的生物体基因组研究成为整个生命科学研究的前沿，而微生物基因组研究又是其中的重要分支。

微生物是包括细菌、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，它们个体微小，却与人类生活密切相关。微生物在自然界中可谓“无处不在，无处不有”，涵盖了众多种类，广泛涉及健康、医药、工农业、环保等诸多领域。从分子水平上对微生物进行基因组研究，为探索微生物个体以及群体间作用的奥秘提供了新的线索和思路，更能在此基础上发展一系列与人们的生活密切相关的基因工程产品，包括接种用的疫苗、治疗用的新药、诊断试剂和应用于工农业生产的各种酶制剂等。通过基因工程方法的改造，促进新型菌株的构建和传统菌株的改造，全面促进微生物工业时代的来临。鉴于微生



物在多领域发展中具有重要价值，因此许多国家纷纷制订了微生物基因组研究计划，对微生物基因资源的开发展开了激烈竞争。发达国家和一些发展中国家首先对人类重要病原微生物进行了大规模的序列测定，随后又对有益于能源生产、改善环境以及工业加工的细菌开展了基因组序列测定工作。我国是一个遗传资源大国，无论是在人群及其疾病，还是在动、植物及其病虫害方面，都有自己独特的资源优势。2009 年，我国科学家共同发起"万种微生物基因组计划"，预计在 3 年内完成 1 万种微生物物种全基因组序列图谱的构建，并以此为核心开展一系列基因组水平上的探索和研究。

2 微生物基因组研究目标

1）深化病原微生物致病机制的研究

对不同微生物进行基因组结构和功能基因的比较，促进对结构改变与功能变异之间的相关性研究，不断引导发现新的核心序列、特异序列及耐药位点，推动致病因子存在、发生、变异和调节规律的研究。结合生物信息学构建各种生理过程的数学模型进行研究，将深化对致病机制、耐药机制的认识，为防病治病奠定基础。

2）推动生命进化的研究

基因组遗传信息的解析推动了生命进化的研究。大量致病和非致病性微生物基因组的研究证明，基因的水平转移机制致使很多基因可在生物体中跨域分享，这对研究生物的系统发生很有意义。相信越来越多的基因组信息的积累和分析，将为研究生命进化提供更丰富的信息和更有力的证据。

3）开发诊断试剂，构建疫苗，筛选药物，为防病治病服务

以完整的基因组序列为基础，预测和筛选出新的、更特异的保护性抗原基因，在此基础上发展高效疫苗；鉴定新的毒力相关因子、调节因子，经过遗传学操作改造疫苗菌株、构建活疫苗以及发展基因工程菌载体的构建。以分子模

拟等生物信息学方法对小分子药物进行设计和筛选，以期获得针对性强、副作用小的良药。微生物的特异序列还可用于制备疾病的诊断试剂，结合大规模的检测方法，如基因芯片技术等，应用于疾病快速及时的诊断和分型，以及研究基因突变和多态性的存在。可以预见，这一领域的发展潜力巨大，前景广阔（图2-10）。

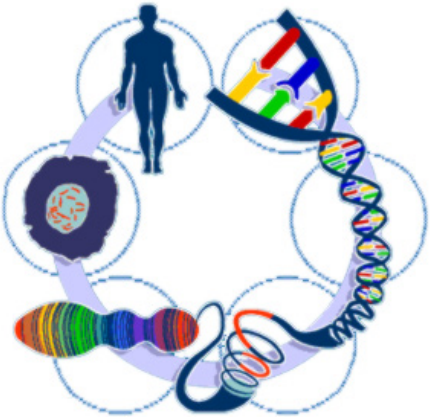
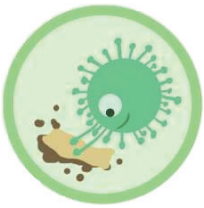


图 2-10　人类基因组示意图

4）促进传统工艺的改良和传统工农业的改造

基于微生物基因组的研究，将不断发现关键基因，明确关键基因的代谢机制尤其是相关酶基因及其蛋白产物，将蛋白制剂直接应用于生产过程或对基因进行遗传操作，改造菌株或构建新的基因工程菌，可扩大应用领域，改良或简化传统工艺步骤，提高生产效率，甚至以新的生物技术手段对传统工业进行现代化改造。对经济作物致病菌的基因组研究应逐渐加强，从分子水平上掌握致病规律，发展防治新对策；将微生物中抗冻、抗虫、耐盐碱、固氮等优良基因转入经济作物体内，减少化肥和农药的使用，同时发展生物杀虫剂，减少污染，不断提高农产品的产量和质量，促进传统农业的现代化改造。微生物基因组研



究成果，不仅可以极大推动理论科学的发展，还能以疫苗、新型药物、诊断试剂、极端酶等各种酶制剂、工程菌的多种形式广泛应用于生物医药、工农业生产、生物除污、传统工艺、工业的改良改造、新型生物技术的发生发展等诸多领域。以微生物为研究和开发主体的工业时代即将来临。其中，微生物基因组研究所开辟和发展的丰富资源，对这种新的微生物工业的形成和发展将产生巨大的推动作用。人们通过对基因组的研究，可以了解生物体的各种代谢过程、遗传机制和生命活动所需的基本条件以及生物特殊功能如致病性的遗传基础。微生物是地球上种类最多、分布最广、与人类关系最为密切的物种，也是工业生物技术的核心及重要的国际竞争战略资源。“万种微生物基因组计划”的研究领域涵盖工业微生物、农业微生物、医学微生物等，研究种类包括古菌、细菌、真菌、原生生物、藻类和病毒。该计划将推动我国微生物基因组学深入、系统研究，打造微生物全基因组的“百科全书”。完成“生命之树”计划的微生物分支，并带动相关学科及产业的发展。该计划的实施，将有力促进我国发酵业、制药业、食品加工业的升级换代，并推动新型生物能源、绿色制造、疫苗生产、环保产业发展，为解决“三农”问题，实现节能减排和生物安全，拉动内需提供重要支持。人类等生物的基因组研究结果表明，功能基因的数目远远少于原先的预测，就单纯新基因的筛选、克隆的研究而言，存在着争夺资源的问题。因此，争取发现新的功能基因和新的基因功能，获得相关的知识产权，已经成为当前生命科学领域世界各国竞相争夺的制高点。