

中国科学院研究生教学丛书

# 现代微生物学

(第二版)

刘志恒 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书在初版结构的基础上,跟踪微生物基因组学和相关分析技术的发展,以及微生物学革命性的变化,并结合作者近年来教学实践中的经验,本着“精简、更新、求全和实用”的原则,对初版内容进行调整、删节和添新。全书仍然为10章,内容包括微生物学概论、原核生物、极端微生物和古菌、真菌学、病毒学,以及微生物的生态学、生理学、生化代谢、遗传学和免疫学等。全书中的相关图表作了相应更新。

本书内容丰富、新颖,适合从事与微生物领域相关的广大研究生、教师和科技工作者参考使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

---

现代微生物学/刘志恒主编.—2版.—北京:科学出版社,2008  
(中国科学院研究生教学丛书)  
ISBN 978-7-03-020047-1

I. 现… II. 刘… III. 微生物学-研究生-教材 IV. Q93

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 021076 号

---

责任编辑:李 晓 霍春雁 刘 晶/责任校对:宋玲玲  
责任印制:钱玉芬/封面设计:福瑞来书装

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2002年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008年3月第 二 版 印张:50 1/2

2008年3月第三次印刷 字数:1 171 000

印数:6 001—9 000

定价:99.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《现代微生物学》（第二版）  
编辑委员会

主 编 刘志恒

编 委 （按姓氏笔画顺序排序）

门大鹏	东秀珠	白逢彦
江 宁	刘志培	刘志恒
杨德成	周培瑾	阎锡蕴

## 再版前言

《现代微生物学》(第一版)自从2002年作为研究生教材,由科学出版社出版发行以来,受到了广大读者的青睐,作者对此深感欣慰。同时,对初版在使用过程中逐渐显露的一些缺点,也甚表歉意。

随着21世纪科学技术的快速发展,微生物学的内容也不断更新和充实。尤其是近年微生物基因组学及相关分析技术的发展,使微生物学研究发生着革命性的变化。日益庞大的基因组信息,将有助于人们认识微生物的自然进化关系,并对微生物系统学有更加深刻的理解;基因组技术在环境中的应用,将推进微生物分子生态学的发展;后基因组时代对功能基因组的分析,以及蛋白质组学、代谢组学、生物信息学的出现和发展,将导致微生物药理学、免疫学、微生物法医学、工业化学、生物治理等诸多应用领域的创新。基于此,为了及时向读者介绍微生物学的进展,我们在《现代微生物学》(第一版)的基础上,结合教学实践中的经验,并吸收读者的意见,对该书进行了修订和再版。

第二版中,我们本着“精简、更新、求全和实用”的原则,对原有内容进行了调整、增删。全书仍然为10章:第1章中增加了“微生物基因组学”一节,调整了“生物多样性与天然产物筛选”的内容;第2章使用“放线菌门”取代了高(G+C) mol% 革兰氏阳性菌的论述,并在原核生物分类系统中参考了《伯杰氏系统细菌学手册》第二版的内容;第3章主要阐述极端微生物和古菌的基本概念、相关研究进展、在理论上的研究意义及在实际应用中的价值,从极端环境相关影响因子入手介绍极端环境微生物的主要类群,从系统发生的角度阐述古菌的主要类群;第4章增加了“黏菌”的内容;第5章增加了21世纪广受人类关注的SARS和禽流感病毒的内容;第6章增加了“微生物与污染物的相互作用”一节,删减了“自然界中的微生物及其进化与多样性”内容;第7章删除“微生物分化”一节,并对其他内容进行精简和更新;第8章着力以化学的视角研究微生物细胞,介绍了微生物细胞的化学物质和在细胞内发生的生化反应,生化反应过程中物质、能量、信息的传递和转换,生化反应的调节与网络的概念,并介绍了微生物育种的原理及最新的进展,增加有关代谢组学的内容,将代谢调控与微生物育种合并;第9章增加了如mRNA内含子剪接、内含子的选择性剪接、mRNA定位主动转运等基因操作内容,删除了转录因子的形态和功能、酵母线粒体等内容;第10章对内容进行了精简。同时,我们对全书中的相关图表作了相应更新。希望再版后的《现代微生物学》将是一本结构更加合理、内容更加全面、理论更加新颖,更适合研究生和科技工作者使用的教材。

再版工作基本上由第一版的编写人员承担,但也有年轻学者参与。第1章由中国科学院微生物研究所的刘志恒教授编写;第2章由中国科学院微生物研究所的东秀珠教授和刘志恒教授编写;第3章由中国科学院微生物研究所的周培瑾教授和徐毅博士、崔恒林博士编写;第4章由中国科学院微生物研究所的白逢彦教授编写;第5章由加拿大

British Columbia 大学的杨德成教授和张慧芳博士编写；第 6 章由中国科学院微生物研究所的刘志培副研究员编写；第 7 章由中国科学院微生物研究所的周培瑾教授、杨勇博士和北京师范大学的辛明秀副教授编写；第 8 章由中国科学院微生物研究所的江宁教授和王钦宏博士、韦平英博士编写；第 9 章由中国科学院微生物研究所的门大鹏和贾盘兴教授编写；第 10 章由中国科学院生物物理研究所的阎锡蕴教授和中国人民解放军总医院的袁玫教授编写。

在本书再版过程中，李文权、卓英为全书的图表和文字处理工作付出了大量的劳动，在此特别感谢。

尽管参加本书再版的所有作者都付出了大量的心血和时间，但由于编写水平所限，尤其是跟踪快速发展的微生物学步伐还有一定困难，所以书中出现错误仍在所难免，衷心希望广大读者批评指正。

作 者

2007 年 3 月 北京

## 初版前言

作为研究生教科书名的“现代微生物学”(current microbiology)并非生物学中的学科名称,而是作者藉此称谓强调该书以现代科学理论、知识和技术论述微生物基本原理为特征,以区别于大学教材书名“普通微生物学”。

当今微生物学作为基础生物科学,随着科学技术的迅速发展,它的研究领域已大大扩展。根据不同研究领域提出的问题,将微生物分成细菌、原生生物、藻类、真菌和病毒等类群,对它们分门别类地进行研究便构成了微生物学中的一些相对独立学科。甚至一些不仅仅以微生物为研究对象的学科,如研究人体对微生物反应的免疫学也成了独立的分支学科。随着对极端环境微生物——古菌(Archaea)研究所取得的进展,科学家认为微生物不仅是地球上最早的生命形式,而且也可能是地球以外生物存在的生命形式。以月球、火星以及其他星球岩石样品中的微生物为研究对象,探讨地球以外生命的外空生物学(exobiology)也应运而生。从而不难看出,当今微生物学各个研究领域之间的延伸和相互交叉,微生物学与其他学科间的相互交叉,是构成现代微生物学的显著特点。

为了适应微生物学领域的快速发展,充分反映微生物学新的研究技术和成果,特别是分子生物学技术在微生物学及其分支学科中的广泛应用所引起的许多新的突破、新的生长点的形成,我们汇集了各个微生物学研究领域的既有长期从事研究工作积累,又有研究生培养经验的专家,试图将研究人员的技术和知识带入课堂,编写这部以《现代微生物学》为书名的研究生教材,奉献给广大的研究生和教师及科研人员。

本书在内容和结构上采用基础科学和应用科学相结合,以基础科学为主的编排处理。对于普通微生物学中已有的基本概念和理论、传统微生物学技术等,本书只作引用而不再展开论述。本书强调新的技术,如多相分类技术、分子生态技术、分子表达及调控、基因重组技术等,新的理论,如分子系统学(molecular systematics)、多相分类(polyphasic taxonomy)、极端微生物(extremophiles)、分子生态学(molecular ecology)、真菌生物多样性(fungi biodiversity)、分子病毒学(molecular virology)、代谢分子表达与调控(molecular expression and regulation)、基因重组(gene recombination)、分子免疫学(molecular immunology)等。全书共十章,内容涵盖了当今微生物学迅速发展的原核微生物、极端微生物和古菌、真菌、病毒,以及它们的生态、生理、生化代谢、遗传、免疫等诸多领域。书中将重点介绍:原核生物系统进化研究的分子分类和多相分类理论与技术;被人们认为是生物进化第三生命形式的古菌分子生物学;物种丰富和最有应用潜力的真菌分子系统学;与基因工程和人类健康越来越密切相关的病毒学;在维持人类生存环境生态平衡中发挥重要作用的微生物分子生态学;探讨微生物生命活动规律的微生物生理学;介绍生化代谢过程分子表达及调控、代谢网络概念的微生物生物化学;论述遗传工程理论和应用中的原核生物基因表达,如对操纵子的调节蛋白调节、 $\sigma$ 因子调节、全局性调节及前导序列的内部终止子作用;转座因子的结构、功

能, 组成型转座和保守型转座机理及反转座子; 以噬菌体的双链 DNA、单链 DNA 和 RNA 噬菌体为代表, 讨论转录和翻译机制; 质粒的滚环式复制、 $\theta$  式复制、反义 RNA 对复制调节和分配及稳定性机制; 真核生物三种 RNA 聚合酶转录基因的方式及调节机理, 以及 mRNA 前体内含子加工方式、机理和翻译后加工等问题的微生物遗传学; 介绍免疫器官、免疫细胞和免疫分子结构与功能; 抗原诱导的免疫应答过程; 抗原的分子结构及淋巴细胞对抗原识别的分子机理; 噬菌体抗体文库和基因工程的研究应用; 抗感染免疫学和抗肿瘤免疫学在临床中的应用的免疫学。

为了减少书中过多文字的叙述, 增加直观教学的效果, 书中有大量的图表及说明。然而, 本书作为研究生教材, 书中有意保留了一些专业名词或术语的原文; 同时略去了一般大学教科书中的复习思考题, 而是将问题留给研究生自己去思考和总结。为了读者进一步阅读文献的需要, 每章最后均附有主要参考文献目录。

参加本书编写的主要作者有: 中国科学院微生物研究所的刘志恒教授(第 1、2 章), 东秀珠教授(第 2 章), 徐毅博士(第 3 章), 白逢彦教授(第 4 章); 加拿大 British Columbia 大学的杨德成博士和张慧芳博士(第 5 章), 刘志培博士(第 6 章); 北京师范大学的辛明秀博士(第 7 章), 江宁教授和王钦宏博士(第 8 章), 门大鹏和贾盘兴教授(第 9 章); 中国人民解放军总医院袁攻教授和中国科学院微生物研究所的阎锡蕴教授(第 10 章)。

在编写本书过程中, 中国科学院魏江春院士、田波院士给予了热情的鼓励和支持。李炜博士为全书的图表和文字处理付出了大量的劳动。科学出版社编辑们为本书顺利出版进行了辛勤的工作。在此编者特别感谢。

尽管参加本书编写的所有作者为写好本书付出了大量的艰辛劳作, 但由于编写水平所限, 书中出现错误仍在所难免, 热切欢迎读者批评指正。

中国科学院微生物研究所 刘志恒

2000 年 12 月 28 日 北京

# 目 录

再版前言

初版前言

第 1 章 概论	1
1.1 现代微生物学的意义	1
1.2 现代微生物学的主要研究领域	2
1.2.1 分子系统学	2
1.2.2 分子细胞学	3
1.2.3 分子生态学	6
1.2.4 分子遗传学	8
1.2.5 分子病毒学	9
1.2.6 分子免疫学	11
1.2.7 微生物基因组学	13
1.3 微生物多样性	15
1.3.1 微生物多样性	15
1.3.2 生物多样性与天然产物筛选	17
1.3.3 微生物多样性的保护和管理	19
主要参考文献	20
第 2 章 原核生物	21
2.1 引言	21
2.1.1 原核生物的描述和定义	21
2.1.2 原核生物的细胞分子生物学基础	23
2.1.3 原核生物的分类与命名	38
2.1.4 原核生物的多相分类	42
2.2 真细菌	63
2.2.1 放线菌门	63
2.2.2 厚壁菌门	80
2.2.3 支原体	106
2.2.4 蓝细菌	109
2.2.5 变型菌纲—— $\alpha$ 亚纲	116
2.2.6 变型菌纲—— $\beta$ 亚纲	124
2.2.7 变型菌纲—— $\gamma$ 亚纲	127
2.2.8 变型菌纲—— $\delta$ 亚纲	146
2.2.9 变型菌纲—— $\epsilon$ 亚纲	153
2.2.10 螺旋体属和钩端螺旋体属	154

2.2.11	拟杆菌-噬纤维菌群 .....	157
2.2.12	异常球菌科 .....	160
2.2.13	栖热菌属及相关细菌 .....	162
2.2.14	疣微菌属 .....	163
2.2.15	嗜热袍菌目 .....	163
	主要参考文献 .....	165
<b>第3章</b>	<b>极端微生物和古菌</b> .....	<b>170</b>
3.1	极端微生物 .....	170
3.1.1	概述 .....	170
3.1.2	极端微生物的主要类群 .....	171
3.2	古菌 .....	202
3.2.1	概述 .....	202
3.2.2	古菌类群 .....	206
3.2.3	古菌：早期的生命形式？ .....	221
	主要参考文献 .....	222
<b>第4章</b>	<b>真菌学</b> .....	<b>224</b>
4.1	真菌的特征和重要性 .....	224
4.1.1	真菌的一般特性 .....	224
4.1.2	真菌的重要性 .....	226
4.2	真菌的细胞结构与生长 .....	229
4.2.1	真菌的一般形态和生长环境 .....	229
4.2.2	菌丝形态和超微结构 .....	231
4.2.3	真菌细胞壁的组成与结构 .....	236
4.2.4	菌丝的生长 .....	240
4.2.5	酵母细胞 .....	242
4.2.6	真菌生长的营养和环境需求 .....	245
4.3	真菌的繁殖 .....	250
4.3.1	无性繁殖 .....	250
4.3.2	有性生殖 .....	252
4.3.3	异核现象与准性生殖 .....	253
4.3.4	真菌孢子的传播、休眠与萌发 .....	255
4.4	真菌的分类及主要类群 .....	261
4.4.1	真菌的个体、群体和种 .....	261
4.4.2	真菌分类的主要依据 .....	262
4.4.3	真菌界及其主要类群 .....	264
4.5	壶菌门 .....	267
4.5.1	生态及重要性 .....	267
4.5.2	营养体形态与结构 .....	268
4.5.3	无性繁殖 .....	269

---

4.5.4 有性生殖 .....	271
4.5.5 代表壶菌及其生活史 .....	272
4.6 接合菌门 .....	274
4.6.1 生态及重要性 .....	274
4.6.2 毛霉目 .....	275
4.6.3 球囊霉目 .....	280
4.7 子囊菌门 .....	282
4.7.1 生境与重要性 .....	282
4.7.2 营养体结构 .....	283
4.7.3 无性繁殖 .....	285
4.7.4 有性生殖 .....	289
4.8 担子菌门 .....	293
4.8.1 生境和重要性 .....	294
4.8.2 菌体结构及有性生殖 .....	294
4.8.3 无性繁殖 .....	301
4.8.4 担子菌的主要类群 .....	301
4.9 卵菌门 .....	310
4.9.1 生境与重要性 .....	310
4.9.2 营养体结构 .....	311
4.9.3 无性繁殖 .....	311
4.9.4 有性生殖 .....	313
4.9.5 生化特征 .....	314
主要参考文献 .....	314
<b>第5章 病毒学</b> .....	<b>317</b>
5.1 病毒的性质 .....	317
5.1.1 病毒的基本特点 .....	317
5.1.2 病毒的结构 .....	318
5.1.3 病毒的形状 .....	319
5.2 病毒的寄主 .....	321
5.3 病毒的酶类 .....	323
5.4 病毒的分类和命名 .....	324
5.4.1 分类的原理 .....	324
5.4.2 病毒的命名 .....	325
5.5 病毒的复制 .....	326
5.5.1 病毒的转录 .....	326
5.5.2 RNA 病毒的复制 .....	327
5.5.3 DNA 病毒的复制 .....	329
5.5.4 病毒的复制周期 .....	331
5.6 肝炎病毒 .....	335

5.6.1	A 型肝炎病毒	335
5.6.2	B 型肝炎病毒	336
5.6.3	C 型肝炎病毒	339
5.6.4	D 型肝炎病毒	341
5.6.5	E 型肝炎病毒	342
5.6.6	F 型肝炎病毒	343
5.6.7	G 型肝炎病毒	343
5.6.8	非典病毒	344
5.6.9	流感病毒	347
5.7	癌症病毒	349
5.7.1	疱疹病毒与癌症	349
5.7.2	肝癌与肝炎病毒	350
5.7.3	皮肤癌和乳头瘤病毒	350
5.7.4	白血病病毒	352
5.7.5	病毒性癌症的发病机制	353
5.7.6	病毒引发癌症的分子机制	354
5.8	反转录病毒	355
5.8.1	反转录病毒的特点	355
5.8.2	反转录病毒的结构	356
5.8.3	反转录病毒的复制	358
5.8.4	HIV 的致病性	360
5.9	噬菌体	361
5.9.1	RNA 噬菌体——MS2	361
5.9.2	单链多面体状 DNA 噬菌体—— $\Phi$ X174	362
5.9.3	单链丝状 DNA 噬菌体——M13	364
5.9.4	双链 DNA 噬菌体——T7	365
5.9.5	双链 DNA 噬菌体——T4	367
5.9.6	温和噬菌体：溶原性噬菌体和 $\lambda$ 噬菌体	368
5.9.7	可易位的噬菌体——Mu 噬菌体	374
5.9.8	古细菌噬菌体	376
5.10	病毒状感染因子	376
5.10.1	卫星病毒	376
5.10.2	类病毒	377
5.10.3	普里昂	378
	主要参考文献	380
<b>第 6 章</b>	<b>现代微生物生态学</b>	<b>382</b>
6.1	现代生态学概论	382
6.1.1	生态学的定义	382
6.1.2	现代生态学的研究领域	383

---

6.1.3	现代生态学的研究展望	385
6.1.4	微生物生态系统和微生物生态学	386
6.2	自然界中的微生物及其进化与多样性	386
6.2.1	微生物在自然界中的分布	386
6.2.2	微生物进化	387
6.2.3	微生物多样性	388
6.3	微生物生态学研究中的传统方法	390
6.3.1	样品的采集、富集培养和微生物纯培养分离	390
6.3.2	最大或然值法 (MPN 法)	391
6.3.3	活菌计数法 (CFU 法)	391
6.4	微生物生态学中的分子生物学方法	392
6.4.1	核酸探针杂交检测法	392
6.4.2	PCR 与 16S rRNA 序列分析	395
6.4.3	变性梯度凝胶电泳	398
6.5	微生物与物质循环	399
6.5.1	微生物在碳循环中的作用	400
6.5.2	微生物在氮和磷循环中的作用	401
6.5.3	微生物在硫元素循环中的作用	404
6.5.4	微生物在其他元素循环中的作用	405
6.5.5	微生物在生物成矿中的作用	405
6.6	微生物之间及其与动植物的相互作用	406
6.6.1	微生物之间的相互作用	406
6.6.2	微生物与植物的相互作用	409
6.6.3	微生物与动物的相互作用	410
6.7	微生物与污染物的相互作用	413
6.7.1	微生物与无机污染物的相互作用	413
6.7.2	微生物与有机污染物的相互作用	415
6.8	微生物在环境保护中的应用	418
6.8.1	生物处理	419
6.8.2	生物整治	422
	主要参考文献	424
<b>第 7 章</b>	<b>微生物生理学</b>	<b>425</b>
7.1	概述	425
7.2	微生物的营养	426
7.2.1	微生物的营养需求	426
7.2.2	微生物的营养类型	433
7.2.3	营养物质进入细胞的方式	434
7.3	微生物的生长与繁殖	437
7.3.1	微生物的个体生长	437

7.3.2	微生物的群体生长	441
7.4	微生物对环境的适应	443
7.4.1	环境因子对微生物生长的影响	443
7.4.2	微生物对环境的适应	444
	主要参考文献	450
<b>第8章</b>	<b>微生物生化代谢</b>	452
8.1	微生物细胞的化学	452
8.1.1	细胞的化学元素	453
8.1.2	生物溶剂——水	453
8.1.3	细胞干物质的组成	453
8.2	微生物代谢	456
8.2.1	代谢的热力学	456
8.2.2	ATP的产生	459
8.2.3	糖代谢	462
8.2.4	脂代谢	479
8.2.5	氨基酸代谢	489
8.2.6	核苷酸代谢	493
8.2.7	次级代谢	500
8.3	大分子的生物合成	512
8.3.1	核酸的合成	513
8.3.2	蛋白质的合成	519
8.3.3	多糖的合成	528
8.4	代谢调节	536
8.4.1	代谢调节概论	536
8.4.2	诱导与阻遏	540
8.4.3	反馈抑制	544
8.4.4	微生物育种	547
	主要参考文献	561
<b>第9章</b>	<b>微生物遗传学</b>	563
9.1	原核生物基因表达的调控	563
9.1.1	乳糖利用的调控	564
9.1.2	原核生物的启动子结构	564
9.1.3	操纵子及其调控	568
9.1.4	基因转录的时序调控	570
9.1.5	原核生物的全局性调控	573
9.1.6	转录终止及内部终止子	577
9.1.7	环境对基因表达的调控	585
9.1.8	<i>rpsO-pnp</i> 操纵子翻译的调控	588
9.2	噬菌体基因表达	591

9.2.1	噬菌体基因的表达调控	591
9.2.2	遗传重组	608
9.3	真核生物基因的转录	618
9.3.1	真核生物 RNA 聚合酶	618
9.3.2	第一类基因的转录	619
9.3.3	第三类基因的转录	620
9.3.4	第二类基因的转录	621
9.3.5	半乳糖利用的调控	628
9.3.6	葡萄糖利用的级联阻遏	629
9.3.7	核小体的全局性抑制作用	631
9.3.8	酵母基因转录的终止	632
9.4	真核生物基因转录后和翻译后加工	633
9.4.1	转录后加工	633
9.4.2	核酶及内含子剪接	634
9.4.3	Ⅱ型内含子核酶	639
9.4.4	锤头和发夹结构内含子	640
9.4.5	核 mRNA 内含子的剪接	641
9.4.6	内含子选择性剪接	645
9.4.7	真核生物外显子连接点复合物	646
9.4.8	RNA 编辑	648
9.4.9	mRNA 定位主动转运	651
9.4.10	酵母外激素翻译后加工	652
9.5	质粒	654
9.5.1	质粒是什么	654
9.5.2	质粒的复制	657
9.5.3	θ式复制	658
9.5.4	滚环式复制	658
9.5.5	反义 RNA 和不亲和性	662
9.5.6	质粒与抗药性	669
9.5.7	革兰氏阴性菌质粒接合转移	670
9.5.8	革兰氏阳性菌质粒接合转移	673
9.5.9	生物界之间交换基因	674
9.5.10	酵母质粒	677
9.6	转座因子	683
9.6.1	转座因子的发现	683
9.6.2	转座因子的种类	684
9.6.3	插入序列	684
9.6.4	转座子	684
9.6.5	Mu 噬菌体	692

---

9.6.6	影响转座的因子	692
9.6.7	酵母的逆转子 Ty	695
	主要参考文献	698
<b>第 10 章</b>	<b>免疫学</b>	<b>704</b>
10.1	免疫系统的器官、组织和细胞	704
10.1.1	免疫器官	705
10.1.2	免疫组织	705
10.1.3	免疫细胞	707
10.2	免疫球蛋白的结构与功能	714
10.2.1	免疫球蛋白的基本结构	714
10.2.2	抗体的多样性与基因调控	717
10.2.3	免疫球蛋白的类别及功能	720
10.3	主要组织相容复合物	721
10.3.1	MHC 的分类和分布	722
10.3.2	MHC 的分子结构	723
10.3.3	MHC 基因组	724
10.3.4	MHC 分子和抗原肽的相互作用	726
10.3.5	MHC 分子的主要功能	729
10.4	补体	730
10.4.1	补体的命名和特性	730
10.4.2	补体的活化	730
10.4.3	补体的受体	735
10.4.4	补体的基因家族	736
10.4.5	补体的功能	737
10.4.6	补体与其他酶系统的相互作用	739
10.5	细胞因子	739
10.5.1	细胞因子的来源和分类	739
10.5.2	细胞因子的共同特点	740
10.5.3	细胞因子的受体	740
10.5.4	细胞因子的拮抗剂	742
10.6	抗原及抗原识别	742
10.6.1	抗原	742
10.6.2	B 细胞识别抗原的特点	742
10.6.3	T 细胞识别抗原的特点	744
10.6.4	超抗原	751
10.7	免疫应答	751
10.7.1	B 细胞介导的体液免疫应答	751
10.7.2	T 细胞介导的细胞免疫应答	756
10.7.3	不依赖 T 细胞的细胞免疫应答	758

---

10.7.4	髓细胞的杀伤作用	760
10.8	免疫调节	760
10.8.1	细胞因子的调节作用	760
10.8.2	抗体的调节作用	761
10.8.3	补体的调节作用	761
10.8.4	独特型网络的调节作用	762
10.8.5	免疫细胞的调节作用	763
10.8.6	免疫调节的遗传控制	764
10.8.7	神经内分泌免疫调节	765
10.9	免疫耐受	766
10.9.1	概述	766
10.9.2	免疫耐受的形成	767
10.9.3	免疫耐受的维持和终止	767
10.9.4	免疫耐受的机制	767
10.9.5	T细胞的免疫耐受	768
10.9.6	B细胞的免疫耐受	769
10.9.7	人工诱发免疫耐受	770
10.10	超敏反应	771
10.10.1	I型超敏反应	771
10.10.2	II型超敏反应	772
10.10.3	III型超敏反应	773
10.10.4	IV型超敏反应	776
10.11	感染免疫	778
10.11.1	细菌感染免疫	779
10.11.2	病毒感染免疫	782
10.11.3	HIV感染引起的免疫缺陷	786
	主要参考文献	789

# 第 1 章 概 论

- 1.1 现代微生物学的意义
- 1.2 现代微生物学的主要研究领域
  - 1.2.1 分子系统学
  - 1.2.2 分子细胞学
  - 1.2.3 分子生态学
  - 1.2.4 分子遗传学
  - 1.2.5 分子病毒学
  - 1.2.6 分子免疫学
  - 1.2.7 微生物基因组学
- 1.3 微生物多样性
  - 1.3.1 微生物多样性
  - 1.3.2 生物多样性与天然产物筛选
  - 1.3.3 微生物多样性的保护和管理

## 1.1 现代微生物学的意义

“现代微生物学”（current microbiology）并非生物学中的学科名称，而是作者强调以现代科学理论、知识和技术论述微生物基本原理的书名之称谓。作为研究生教科书，它有别于大学教材书名“普通微生物学”。

许多年来，科学技术特别是微生物基因组（genome）测序及对基因组进行整体分析技术的发展，已使得微生物学的研究领域大大扩展。当今微生物学作为基础生物学科，为基于物理和化学原理探讨自然生命过程提供了一些重要的研究材料；而作为应用学科，它已涉及医学、工业、农业和环境中的许多实际问题。根据研究领域和细分角度的不同，可将微生物分成细菌、原生生物、藻类、真菌和病毒等类群，对它们分门别类地进行研究便构成了微生物学中的一些相对独立的学科。其中一些不仅仅以微生物为研究对象，如研究人和动物对微生物反应的免疫学也成了独立的分支学科。随着对极端环境微生物——古菌（Archaea）研究的不断进展，微生物学家认为微生物不仅是地球上最早的生命形式，而且也可能是地球以外生物存在的生命形式。人类以从月球、火星及其他星球采回的岩石样品中的微生物为研究对象，探讨地球以外生命的外空生物学（exobiology）也应运而生。不难看出，当今微生物学各个研究领域之间的延伸和相互交叉，微生物学与其他学科间的相互交叉，是构成现代微生物学的显著特点。

现代微生物学的基本概念包括：研究原核生物系统进化的分子分类及多相分类理论和技术；研究被人们认为是生物进化第三生命形式的古菌；研究物种丰富和最有应用潜力的真菌分子系统学；研究与基因工程和人类健康越来越密切相关的病毒学；研究在维持人类生存环境和生态平衡中发挥重要作用的微生物分子生态学；探讨微生物生命活动规律的微生物生理学；介绍生化代谢过程分子表达及调控、代谢网络概念的微生物生物化学；论述遗传工程理论和应用中的原核生物基因表达，转座因子的结构、功能和转座机制，噬菌体 DNA、RNA 的转录和翻译机制，质粒的复制、反义 RNA 对复制调节和分配及稳定性机制，真核生物三种 RNA 聚合酶转录基因的方式及调节机制，以及

mRNA前体内含子加工方式、机制和翻译后加工等问题的微生物遗传学；介绍免疫器官、免疫细胞和免疫分子结构与功能，抗原的分子结构及淋巴细胞对抗原识别的分子机制，噬菌体抗体文库和基因工程的研究应用，抗感染免疫学和抗肿瘤免疫学在临床中应用的免疫学。

微生物的转导（transduction）和转化（transformation）是两个经典的分子遗传学实验，证明了生物的遗传物质是核酸，微生物是核酸传递的载体。随后就产生了分子生物学和基因工程学，带来了一场新的生物学革命。今天，基因克隆技术已趋于成熟，人类几乎可以随心所欲地克隆出所需要的各种动植物品种，并生产出不同功能性状的产物。

1995年，美国基因组学研究所（TIGR）首次完成流感嗜血菌（*Haemophilus influenzae*）基因组测序；随后作为人类基因组计划中的模式生物，大肠杆菌（*Escherichia coli*）和酿酒酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）基因组测序也相继完成（Blattner 1996；Goffeau 1996），一场规模庞大的人类和其他生物的基因组测序研究工作也积极开展，后基因组（post-genome）时代随之到来。其结果意味着以分子生物学为核心的生命科学与生物技术将有新的重大突破，人类对生命本质将有更新的认识，将为工业、农业、医学研究带来全新的革命进展。现代微生物学作为知识的载体，也必将发挥更大的作用。

## 1.2 现代微生物学的主要研究领域

### 1.2.1 分子系统学

分子系统学（molecular systematic）是指在分子或基因水平上研究微生物系统进化和物种多样性的科学。

微生物丰富多样性（见1.3）的发生是微生物与微生物间、微生物与环境间的相互作用，并受遗传性状控制的进化结果。微生物作为地球上最早出现的生命形式，大约发生在35亿年前。在早期地球大气处于还原态的环境中自然生成了第一个非常原始的细胞，并开始了生物进化阶段。原始生物必须具备两种特性：①代谢，能够转化能量和营养；②遗传，能分配和传送它的遗传特性给子代。早期的代谢是厌氧的，而且可能是化学异养也可能是化学自养，或两者兼有。FeS<sub>2</sub>的生成可能是最早的代谢方式。随着时间的推移，突变和选择可能产生对化学环境变化有更好调节作用的代谢方式，最终是基于卟啉的光合作用的产生。光合作用首先是厌氧的，尔后是有氧光合作用并导致有氧大气的出现及其他高等生物的进化。原始生物细胞中的RNA是唯一的生物大分子，即所谓的“RNA生命世代”（图1-1）。可能最先使用RNA负责遗传信息储存和酶的组合功能，然而RNA对生物催化并非十分有效；随后蛋白质的出现和催化作用显著地改变了细胞生活。由于生物进化中储存更多遗传信息的需要，作为细胞基因的DNA开始建立。DNA由于其比RNA能够提供更为稳定的遗传信息形式和更精确的拷贝，从而在进化中取代了RNA作为遗传信息的储存形式。这样，DNA、RNA和蛋白质就成为生物进化系统的物质基础。漫长的生物进化岁月中，微生物生境的多变引起了由核酸构成的基因突变和重组的频繁发生，结果导致微生物生长、遗传变异和消失的进化和分化过

程。在这一过程中，地球上生存环境的物理和化学多样性越大，今天我们要看到的微生物多样性也越多。因此，使用化学、分子生物学等方法在分子水平上去分析今天活着的微生物系统进化关系乃是我们认识生物起源和物种多样性的必要途径。

rRNA 是发现于所有细胞生物中的古老生物大分子，可以很好地用来研究染色体的进化。比较 rRNA 分子核酸序列，可以分析微生物间的系统进化关系。结合对细胞结构与化学组成的研究（见 1.2.2），我们已经知道，地球上的细胞生物是沿着三个主要分子进化线（molecular evolutionary line）发生的，它们是原核（Prokaryotes）中的细菌域（Bacteria）、古菌域（Archaea）和真核生物域（Eukarya）。这些名称定义了三个生物最高分类单位的界元（Kingdom）。

今天微生物学家正是按照这种三域生物进化论，研究微生物物种多样性和分子系统进化关系的。

## 1.2.2 分子细胞学

今天人们要认知微生物，就必须研究发生在细胞中的化学过程。一些支配非生命物质的化学和物理原理也同样支配着细胞的各种代谢过程。然而，作为自身复制的生命本质，许多在非生物中难以发现的化学分子只存在于生活细胞中。这些细胞生物化学和生物大分子的化学特性将会在本书的原核生物、细胞代谢、遗传、病毒和免疫等有关章节中进行讨论。

大约有二十几种主要化学元素可以在细胞中发现，但只有氢、碳、氮、氧、磷、硫 6 种元素大量存在于生命系统中。化学元素通过化学键相结合构成了千变万化的分子，而仅仅那些通过氢键和其他弱键构成的分子材料才具有重要的生物分子功能（图 1-2）。

众所周知，水是最简单的化学极性分子，是细胞化学的溶剂，创造了一个良好的生物化学溶液系统。因此，无论是在地球上或是外空星球上，有水的存在，才有可能发现微生物这种生命形式。

生物大分子是以特异方式构成的细胞“建筑材料”。生物大分子是由许多化学单体（monomer）结合而成的多聚体（polymer），重要的生物大分子有核酸、蛋白质、多聚糖和类酯等。多糖几乎是所有原核生物和植物细胞壁的主要化学组分（图 1-3）。细胞中储存能量的一些化合物如淀粉、糖苷等也是多聚糖。

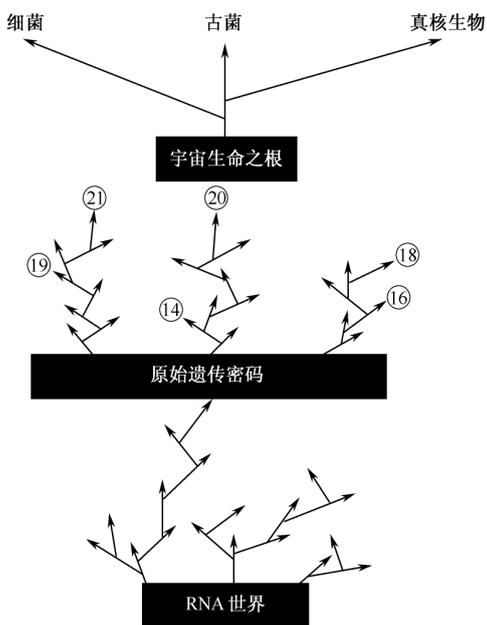


图 1-1 生命起源“RNA 生命世代”示意图  
(王子晖 2003)

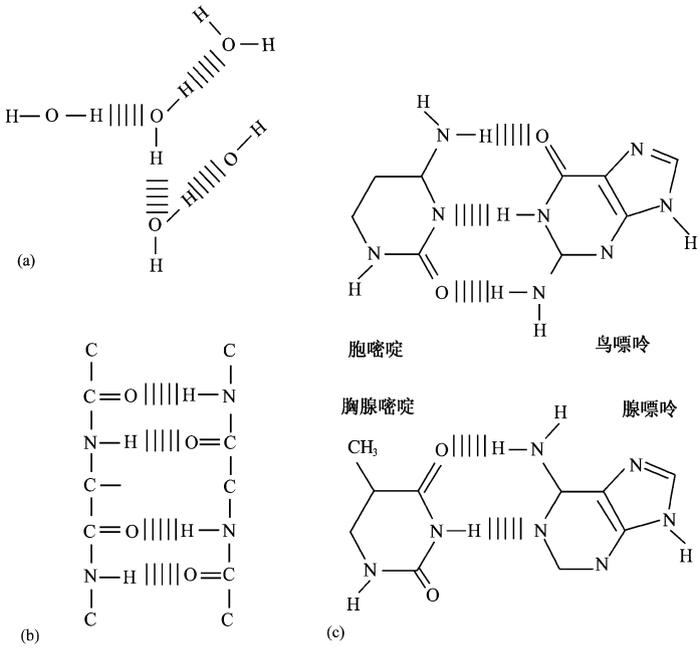


图 1-2 氢键结合的水和一些生物大分子

(a) 水分子中的氢键连接；(b) 蛋白质分子中氢键连接的氨基酸链；(c) 核酸分子中碱基间的氢键连接。|||为氢键

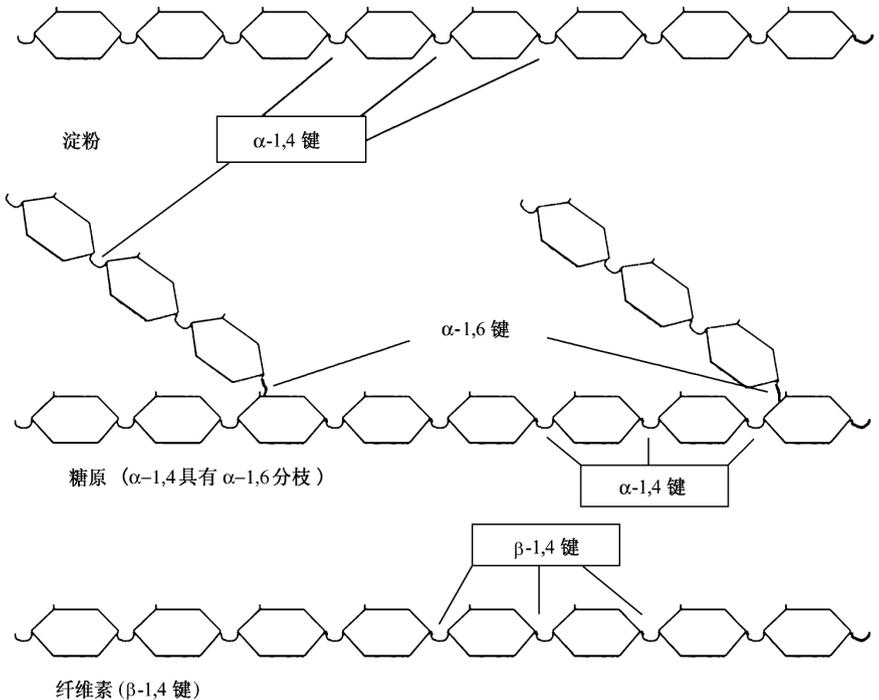


图 1-3 多聚糖分子结构

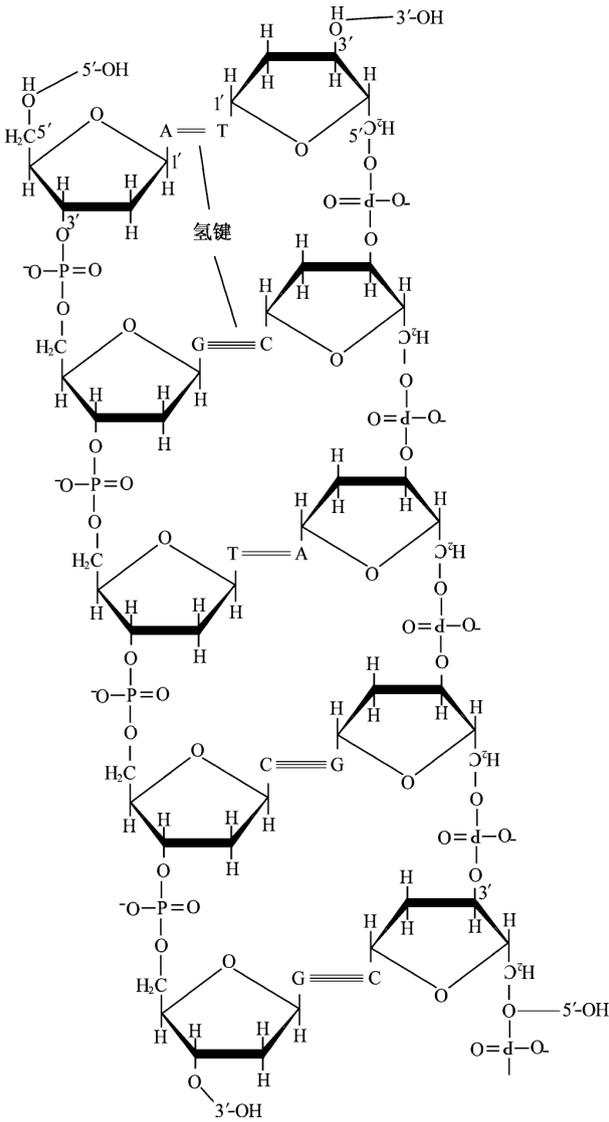


图 1-4 DNA 分子结构

A. 腺嘌呤; G. 鸟嘌呤; T. 胸腺嘧啶; C. 胞嘧啶

类脂 (lipid) 主要由脂肪酸组成。脂肪酸的高度亲水性 (hydrophilic) 和疏水性 (hydrophobic) 构成了具有特异生理功能的细胞膜。

核酸 DNA 和 RNA 是称作核苷酸 (nucleotide) 的聚合物 (图 1-4)。除了个别病毒 DNA 是单链结构外, 多数细胞的染色体 DNA 均是双链。一级结构是核酸序列, RNA 能常常折叠成不同类型的二级结构 (图 1-5), 二者均是遗传信息分子。

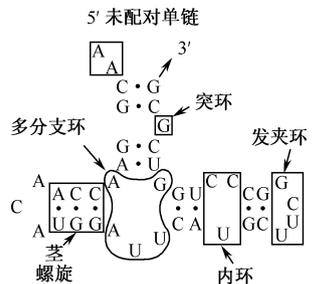


图 1-5 RNA 二级结构示意图

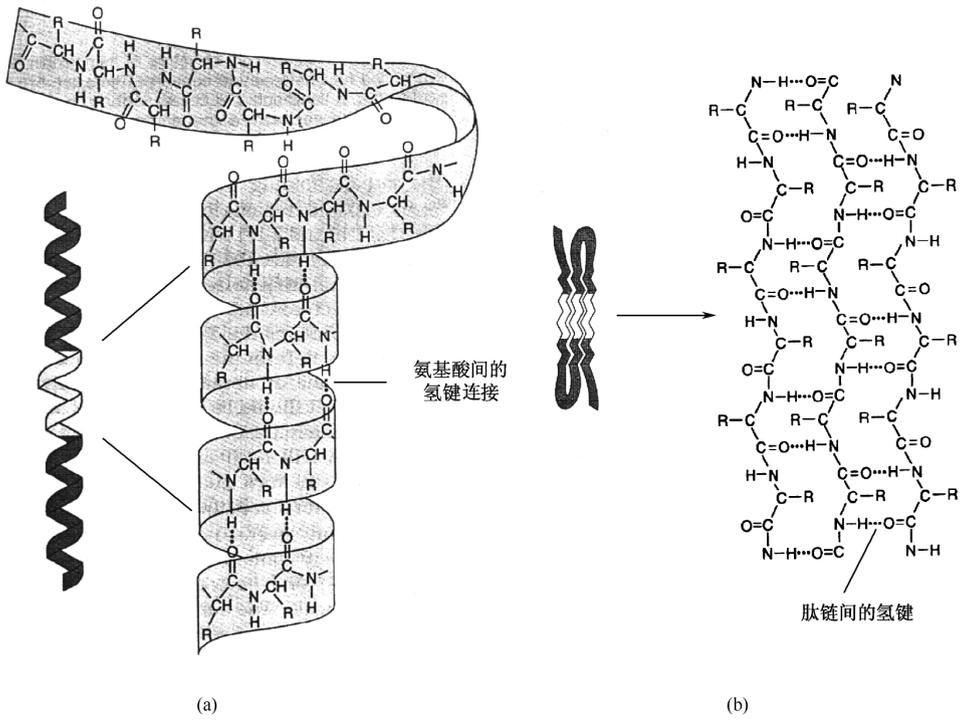


图 1-6 多肽和二级结构  
 (a) 氨基酸序列；(b) 聚合肽链

决定细胞性质的因素是构成细胞的蛋白质的种类和数量，因此要了解细胞的功能首先要了解组成细胞的蛋白质。蛋白质是以氨基酸分子结合形成的多肽 (polypeptide) (图 1-6)，一级结构是氨基酸序列，但多肽的折叠将决定其在细胞中的功能。

微生物学的奠基人 Louis Pasteur 首先认识到化学立体异构对生命的重要意义。他发现作为生命过程固有的不对称性与不具这一特性的非生命化学过程是完全不同的。自然界组成蛋白质的氨基酸既有 L 型也有 D 型，然而构成生活着的蛋白质的氨基酸除在极少数细菌的胞壁中发现有 D-氨基酸以外，只有 L-氨基酸。随着生物死亡时间的推移，部分 L-氨基酸会逐渐消旋化产生 D 型异构体，即形成 D 型和 L 型的混合异构体。生物死亡后大约经过 100 万年的矿化，会形成相等的 L 型和 D 型异构体。因此通过分析 L-氨基酸的消旋化比例可以推测生物的生存年龄。

### 1.2.3 分子生态学

在现代生态学中，微生物作为生态系统中具有一定生态结构与功能的最低级生态元 (ecological unit)，由于其个体小、种类多、分布广、代谢多样、特异性强及有效环境小等特点，能与环境充分作用，更好地适应和修饰环境，因而用于保护、净化和修饰被污染和破坏的环境。微生物分子生态学 (microbial molecular ecology) 是指利用现代微

生物学理论和技术，在分子水平上研究微生物生态系（microbial ecosystem）的结构及功能的科学。微生物的种群和数量组成了微观生态系的结构，微生物与环境间的相互作用过程所表现出的宏观效应构成了微生物生态系的功能。

目前微生物分子生态学主要探讨微生物与环境因子相互影响的分子机制和微生物对环境压力（特异信号）的响应与遗传适应，从分子水平揭示微生物进化的机制。如果要对微生物生态系多样性做出全面评价，如生态差异预测、种系发生预测、生态型自我周期性选择预测等，就要用到以基因组和序列为基础的技术方法。根据基因组中的基因和共享基因的表达水平，能发现生态多样性，也能证明负责入侵新生态位的基因，甚至可以追踪每个基因的供体菌株。应用基因组序列分析可以检测发现生态型。首先根据多基因组序列簇（multilocus sequence typing, MLST）设定物种生态型，然后检测其是否在生态、种系发生和基因组上真的独立存在。关于这一方面的验证，MLST 克隆的复合体和生态型已表现出很好的一致性。基因组能确证生态型概念，在科学上做出了几个重要贡献：用微阵列（microarray）方法（图 1-7）显示设定生态型间基因表达模式的差异；用小件杂交和微阵列来鉴定那些也许能说明设定生态型间差异本质的基因产物；通过基因组比较设定生态型历经自身的周期性选择。

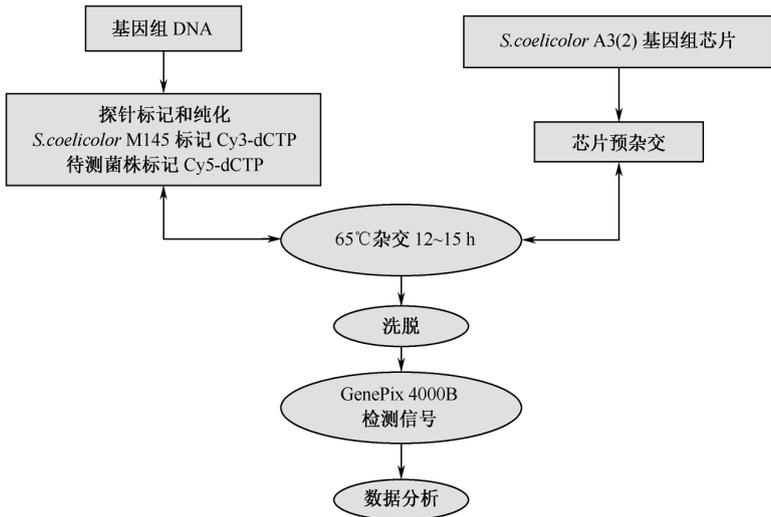


图 1-7 微阵列分析流程示意图

病毒常常作为分子生态学研究中的典型，因为它的生物学特性简单而特异（见第 5 章）。当它侵入细胞后，病毒颗粒解体释放出核酸分子，借助寄主细胞内的各种环境条件和特定的生命活动体系进行复制。这一过程以分子形式与寄主发生联系，也就是分子性的寄生现象。微生物与其他生物细胞间的信息交流则是微生物分子生态学的重要内容。例如，细菌信息素的研究显示细胞具有细胞间信息网络调控的功能，这为细菌和病毒性疾病的预防、诊断和治疗提供了理论依据。因此，微生物分子生态学对分子生态学乃至生命科学的发展将起到非常重要的作用，是人类健康和环境保护的理论基础。

### 1.2.4 分子遗传学

生命具有的两个重要特性是能量转化 (energy transformation) 和信息流 (information flow)。前者是生物的代谢，而后者则是生物的遗传。分子遗传学 (molecular genetic) 就是着重研究生物物种遗传变异和进化分子机制的科学。分子细胞学中已经提到细胞是由许多特异的生物大分子组成的集成系统，其关键的生物信息大分子是 DNA、RNA 和蛋白质。这些大分子合成的三个关键过程是：遗传信息分子 DNA 复制；DNA 信息分子转录成信息 RNA (mRNA)、转运 RNA (tRNA) 和核糖体 RNA (rRNA) 分子；以 mRNA 为模板合成特异蛋白质，以及蛋白质合成的基因调控、染色体突变。虽然这些过程在原核生物和真核生物中是基本相似的，但由于真核基因有明确的编码区 (外显子 exon) 和非编码区 (内含子 intron)，所以遗传信息的组织较原核更为复杂 (图 1-8)。

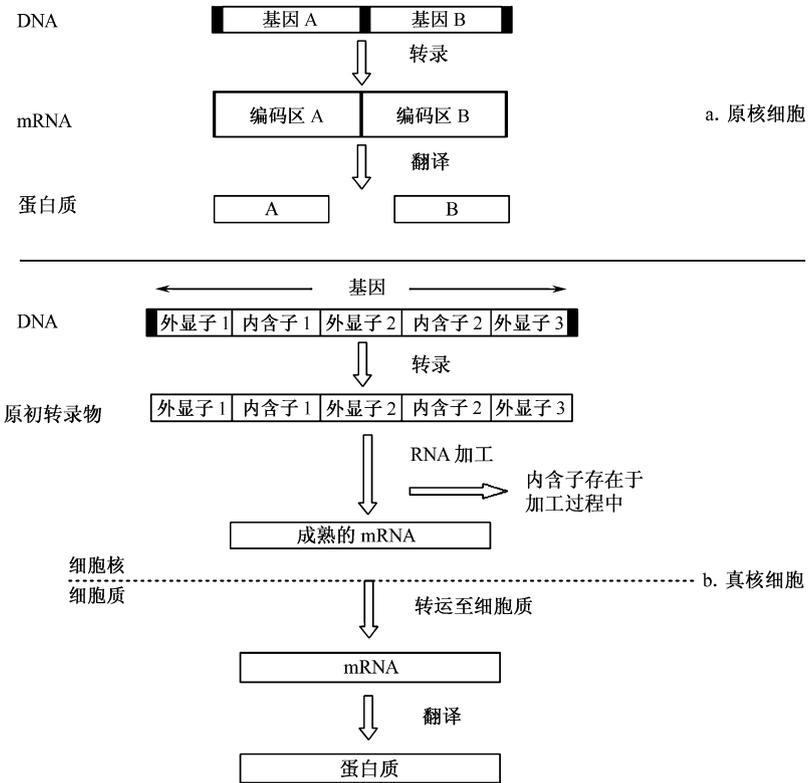


图 1-8 原核生物和真核生物遗传信息传递过程的比较 (Thoms et al. 1994)

并非所有细胞的蛋白质均是按同等比例合成的。蛋白质的合成受一个复杂的基因调节系统控制 (见 3.3.2 和第 9 章内容)。有些称作诱导蛋白 (enter protein) 的合成是在当小分子的诱导物 (enter substrate) 出现时才被合成。通常诱导物是一种底物或是化学上类似于酶的底物，一旦诱导物出现时酶蛋白分子才被合成。另一种称作阻遏酶

(repressible enzyme) 的蛋白质分子是当某种特异的生物小分子缺少时才被合成。酶的诱导和阻遏作用有基本类似的分子机制，它们均受 mRNA 信息分子的合成调控。

微生物的基因组天生就是动态的。一个基因 DNA 碱基的改变所引起的密码子的变化，将导致蛋白质分子中氨基酸的改变。这种变化也同样发生在其他 DNA 序列里，影响那些包括调控蛋白质的合成过程。任何 DNA 序列的改变（通常这种改变是有害的）均称为突变（mutation）。突变可能来自 DNA 复制的错误，也可能是 DNA 分子受到破坏所致。微生物发生的突变在遗传学研究中是不可缺少的。变异菌株的产生使得有关生物遗传和杂交成为可能，这对于绘制基因图谱的 DNA 特异定位是必要的。此外，研究突变菌株对于测定野生型正常基因（wild type）的功能也是必要的。

20 世纪最后 25 年微生物分子遗传学的发展及近期比较基因组学的出现，正在为我们提供着大量基因组变化的知识，使得我们可以构建出满足人类需要的诸多新物种。

### 1.2.5 分子病毒学

病毒是一种具有遗传特性、以寄主细胞的代谢功能进行自身复制的非细胞生物。分子病毒学主要研究病毒分子生物学及其与寄主细胞作用的分子机制。自然界中存活的病毒有胞外和胞内两种状态。在胞外状态下，病毒是由蛋白质包围着核酸的病毒粒子（virion），图 1-9 就是 21 世纪初震惊全球的突发性非典型性肺炎（SARS）冠状病毒粒子的扫描电镜（SEM）照片。病毒粒子不具有呼吸和生物合成功能，它可依赖寄主携带其基因组（genome）在细胞内进行复制增殖。病毒粒子一旦侵入新的细胞，就开始

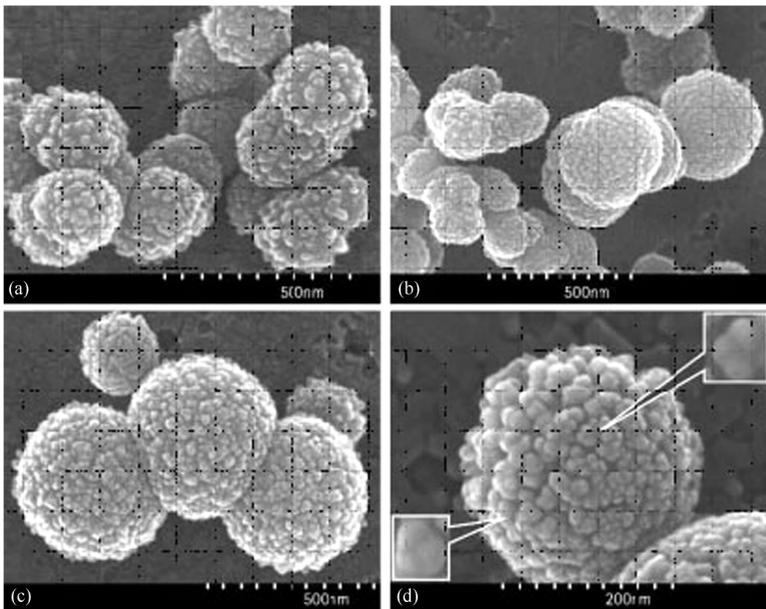


图 1-9 SARS 病毒粒子形态

(a) 病毒粒子  $\phi 200 \text{ nm}$ ; (b) 病毒粒子大小  $\phi 100$  和  $\phi 200 \text{ nm}$ ; (c) 病毒粒子  $\phi 400 \text{ nm}$ ;

(d) 病毒粒子超微结构显示两处刺突的三聚体 (Yun et al. 2004)

了胞内状态。在胞内，病毒除进行基因组的复制外，还要合成其蛋白质外衣 (protein coat)。病毒基因组分子大小是十分有限的，它最初尚不能编码那些由寄主细胞执行的功能。

病毒与细胞染色体一样，也是遗传性状的载体。当寄主细胞分裂时，病毒基因组所携带的遗传信息也遗传给新的细胞。然而，病毒的遗传学特性不同于质粒 (plasmid)。质粒只是将 DNA 由一个细胞转移给另一个细胞，而病毒却必须在特异寄主细胞中进行重组增殖，并在细胞裂解后释放出病毒粒子，再度侵染特异性细胞。病毒的这一生物学特性使得它具有致病性。在许多情况下，病毒是否致病或改变遗传特性还要取决于寄主细胞和环境条件的分子适宜性。

2005 年，首先由越南发现而后波及我国并蔓延全球的高致病禽流感再次引起人们的恐惧与关注。我国科学家高福等 (Liu 2005) 报道了 H5N1 AIV 于 2004 年在中国爆发期间，通过受感染的迁移鸟类传播至青海湖的流行路径 (图 1-10)。这一发现为制定 H5N1 AIV 病毒的防控策略提供了重要科学依据。

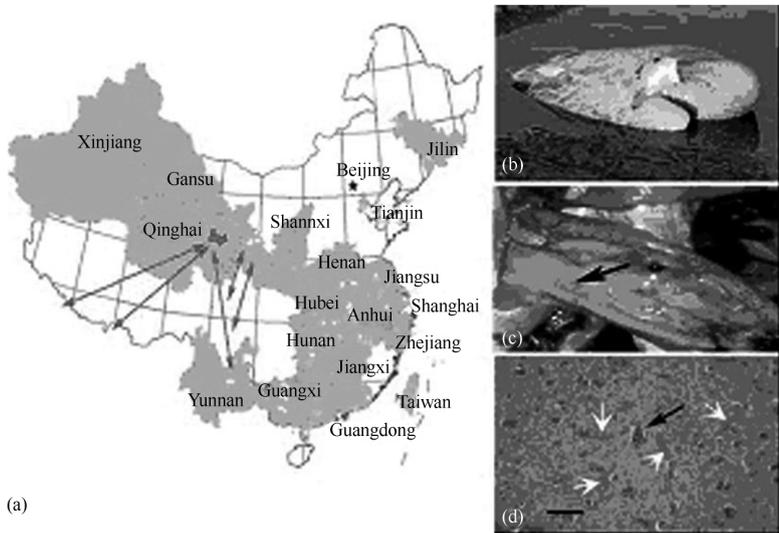


图 1-10 H5N1 AIV 传播路径

(a) 2004 年在中国报道的 H5N1 AIV，灰色标出流行地点，箭头所指的是感染 H5N1 AIV 病毒的天鹅迁移青海湖的路径；(b) 发病的天鹅；(c) 箭头所指的是具有坏死点的天鹅腺；(d) 脑组织显微切片，白色箭头指出血管充血，黑色箭头指出神经胶质渗透。照片为组织苏木素伊红 (hematoxylin/eosin) 染色，25 倍，  
bar=50 μm (Liu et al. 2005)

病毒不像细胞生物的遗传物质那样都是双链 DNA，它既有 DNA 也有 RNA，且既可以是双链也可以是单链结构。以 DNA 和 RNA 两种分子作为遗传物质的病毒，当处在不同的复制周期时，表现为 DNA-RNA 病毒结构 (图 1-11)。这种结构的病毒包括反转录病毒 (retrovirus)，其病毒粒子有一个 RNA 基因组，但它是通过一个 DNA 中间体 (DNA intermediate) 复制的。这类病毒是引起癌症和艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的重要病原体。这种反转录病毒粒子有一特异的反转录酶，它可以将 RNA 基因组拷贝成 DNA。DNA 装配在寄主细胞的染色体上进行复制。一定

条件下,反转录病毒的 DNA 又从染色体上释放,再反转录成为 RNA,并形成结合在细胞外膜上的成熟病毒粒子。经天然遗传工程修饰的无害反转录病毒,被认为也有可能用于基因治疗因子。人类肝炎病毒 B (hepatitis B) 的病毒粒子里有 DNA 基因组,复制时则有一个 RNA 中间体。

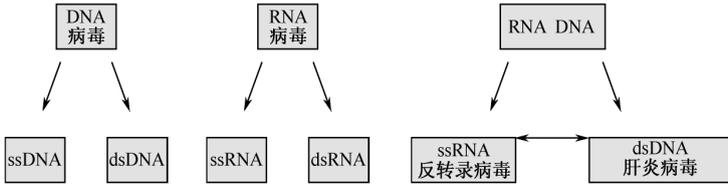


图 1-11 病毒粒子中的基因组

在分子病毒学中,对类病毒 (viroid) 和普里昂 (prion) 两类特殊的遗传元件 (genetic element) 的讨论见 5.12 节和 5.13 节。类病毒是一种不具有编码蛋白质的单链 RNA 分子,它完全依赖于寄主编码酶蛋白。它与病毒不同,其胞内和胞外状态均无蛋白质外衣,是已知最小的病原体。普里昂是一个无核酸分子的简单蛋白质分子,编码蛋白质的基因存在于寄主细胞内。它偶尔会修饰蛋白质分子使其发生功能结构的改变,从而成为致病因子。英国疯牛病就是普里昂所致,它同病毒、类病毒一样具有侵染性,并在细胞内进行复制。

## 1.2.6 分子免疫学

分子免疫学是研究免疫反应分子机制的科学。免疫反应 (immune response) 是由许多称为免疫元 (immunogen) 的外源分子引起的。这些外源分子通常是一些致病的大分子化合物,如细胞表面蛋白、多糖等。一旦这些外源分子被免疫系统识别时,它们作为抗原 (antigen) 分别作用于免疫细胞而产生特异抗体蛋白或免疫球蛋白 (immunoglobulin)。另外,生物肌体被激活的 T 细胞与特异抗原 (致病的细菌、病毒和真菌) 作用所引起的体液反应就是所谓的细胞免疫 (cellular immunity)。

抗原的实质是能与抗体或 T 细胞受体 (TCR) 反应的所有免疫元。但有些被免疫系统识别的抗原物质也并非真正的免疫元,例如,半抗原 (hapten) 就是低分子质量的物质,它可以与特异抗体结合但其自身并不诱导体液产生。半抗原包括糖、氨基酸和小分子的聚合物。在适当的条件下,许多大分子也可作为免疫元,包括几乎所有的蛋白质、脂蛋白,许多多聚糖苷、核酸,以及一些胞壁酸 (teichoic acid)。通常其分子质量必须大于 10 000 Da。

免疫反应中抗体或 TCR 并不直接对整个抗原大分子发生反应,而只是与抗原分子上的特定部位或抗原决定基 (epitope) 结合 (图 1-12)。从化学意义上讲,抗原决定基可以是糖、氨基酸侧链、有机酸和碱基,以及

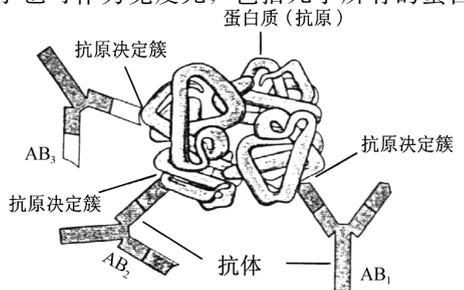


图 1-12 抗原和抗原决定簇

碳水化合物和芳香族基团等。细胞或病毒是一种蛋白质、多糖及其他大分子的镶嵌体，每种镶嵌分子均是一种潜在的抗原。

最常见的抗体是免疫球蛋白 (Ig)，其中免疫球蛋白 G (IgG) 更常存在于体液中。IgG 分子结构有多肽保守区和可变区，与抗原结合的位点处在可变区。IgG 分子有两个抗原结合位点，因此每个 IgG 分子可结合两个抗原分子，又称作双价抗体 (图 1-13)。

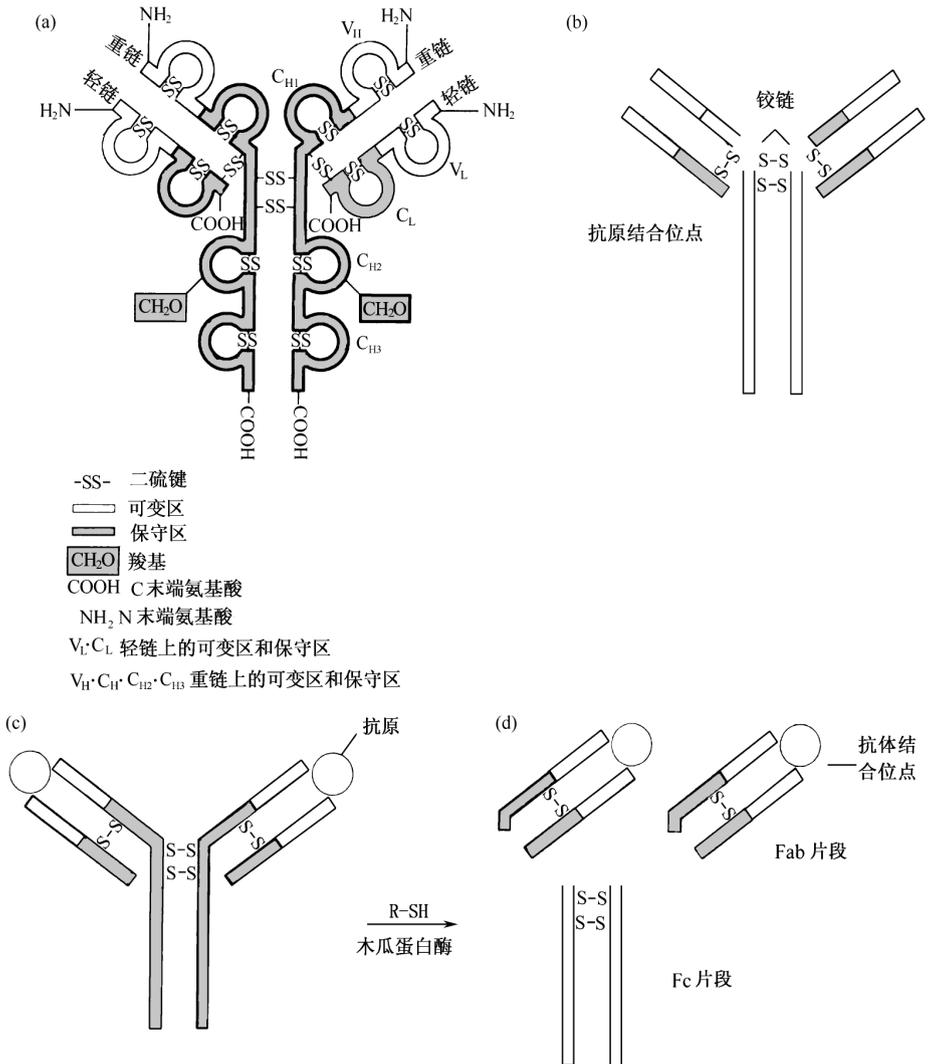


图 1-13 免疫球蛋白 G (Ig G) 的分子结构

(a) 链中和链间的二硫键结构；(b) 简化 IgG 分子结构上的抗原结合位点；(c) 抗原与 IgG 分子上的巯基作用；(d) 木瓜蛋白酶对 IgG 分子结构的影响

免疫反应具有特异性、记忆性和耐受性三种主要特性。反应的特征类型因抗原的定位和反应条件，以及存在的有关因子而不同。例如，中和反应 (neutralization) 是抗体与一种毒素或病毒外衣结合，并阻止其反应；沉淀反应 (precipitation) 是一种可溶性

抗原与二价 IgG 聚集形成沉淀；凝聚反应 (agglutination) 是免疫球蛋白与细胞或病毒粒子表面抗原相互作用，形成大的细胞团或粒子凝块。用荧光染料标记抗体或重金属连接抗体，通过荧光显微镜或电子显微镜可检测不同的免疫反应。

免疫反应对于肌体抵御感染疾病起着重要作用。人工制备抗原决定基、分子克隆抗原片段及使用抗体微化抗原等技术正在用于生产更为安全有效的疫苗。通过使 B 细胞和瘤细胞融合形成杂交瘤细胞生产单克隆抗体，可用于疾病诊断和免疫治疗。此外，单克隆抗体还可用作生物传感器的电子元件。

### 1.2.7 微生物基因组学

基因组学 (genomics) 是 1986 年由美国 Jackson 实验室的 Tom Roderick 提议，旨在进行全基因组测序及与之相关高通量 (high-throughput) 技术的学科。微生物基因组学的内容包括进化与种群生物学、基因表达分析、蛋白质组学及相关基因组技术的应用。

20 年前，美国马里兰 Rockville 的基因组学研究所 (TIGR) 率先使用鸟枪法首次完成流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*) 的全基因组测序；今天，微生物学领域已转向基因组学研究时代。截止 2006 年 3 月已完成微生物基因组测序 312 个 (<http://www.ncbi.nih.gov/genomes/complete.html>)，这一数字还不包括一些公司完成但未公布的基因组序列。大多数已公布的细菌基因组序列来自致病菌，其目的是希望提供筛选新抗生素的分子靶标和研制疫苗的潜在目标使用。

DNA 测序技术的快速发展促进了微生物基因组学的形成。DNA 测序方法历经碱性特异性化学消化测序 (Maxam and Gilbert 1976)、酶法测序 (Sanger 1978, 1982) 和 1986 年第一台自动 DNA 测序仪的诞生。现在由美国应用生物技术公司 (Applied Biosystem Inc.) 生产的毛细管测序仪，每台每天测序由原来的 1~20 000 个碱基发展到 500 000 个碱基对序列，从而导致了在 1990 年 10 月 1 日人类基因组计划的启动。微生物作为这一计划中的模式生物，相继完成了酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) (1996) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 全基因组测序。其结果不仅使微生物基因组学发展成为完整的、公认的前沿研究领域，也为人类基因组学的发展发挥了重要作用。

基因组序列的完成为生物信息学、功能基因组学和比较基因组学的研究奠定了基础。一个生命有机体的基因组不仅包含它的基因序列和调控信息，还应该包括有机体进化史的文字记录。应用搜寻、注释真细菌 (Eubacteria) 和古菌 (Archae) 基因，以及记录一些序列特征的计算机程序可帮助我们对基因信息的理解和认识。在比较基因组学中，比较两个基因或一个基因与大量基因数据库的基因时所需的有效工具已出现在 BLAST 和 FASTA 系统里。

基因组注释最主要的目的是尽可能准确地指出基因组中所有的基因功能，利用基因组序列的数据去发掘基因和蛋白质的功能，并阐明基因和产物间高层次的相互作用。用全基因组方法 (如微阵列分析、活体表达技术和蛋白质组等) 研究病原微生物的致病岛 (pathogenicity island, PAI) 就是研究致病功能基因的一个例子。很多与致病有关的基因都是成串排列的，且这些基因簇起源于基因的水平转移，从而使致病岛的概念发展到

基因组岛 (genomic island), 如次生代谢岛、抗生素抗性岛、分泌岛等。所有这些遗传组分可为生物提供功能优势, 致病岛中的致病基因能促使微生物成功地感染人和动植物机体。

基因组注释另外的任务是探讨那些功能未知的“孤儿基因”。研究发现在 *E. coli* 和酿酒酵母菌中有 15%~20% 的“孤儿基因”存在, 古菌——詹氏甲烷球菌的“孤儿基因”高达 56%。欧洲 50 个实验室联盟对功能基因组的研究发现, 在酿酒酵母菌的 600 个“孤儿基因”中有 13% 对生命是必需的。这些说明人类对研究了一个世纪之久的模式生物的了解仍处在前基因组学时期。

来自细菌基因组的序列正在改变着我们对细菌“种”的理解, 以及对水平基因的传递和细菌进化的认识。根据 DNA/RNA 分子数据, 特别是 16S rRNA 和全基因组数据构建不同基因序列进化树, 已成为进行微生物分类的有力工具。但实际操作中也常常遇到不同基因树的不一致性, 其原因可能是微生物进化中的水平基因转移 (horizontal gene transfer, HGT) 影响着生物进化的重建 (图 1-14)。研究发现这种 HGT 在生物界是广泛存在的, 几乎没有一组基因从来不进行水平转移。因此, 通过水平基因转移而获得的性状容易将物种归类在一起, 它区别于传统分类中的“排除法”归类, 因此分类研究中还应考虑到“相似性的起源”进化说。

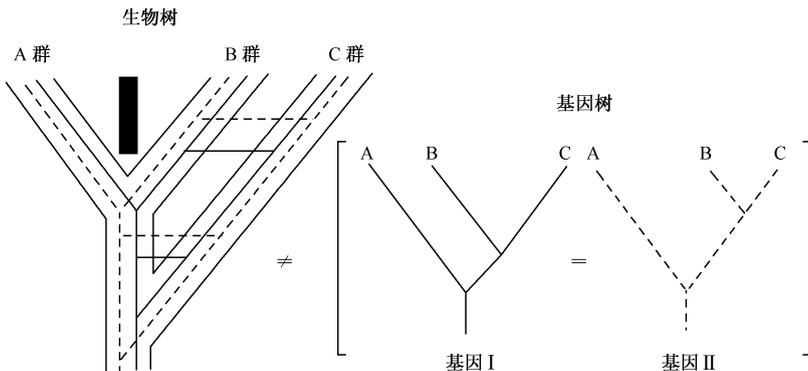


图 1-14 水平基因转移 (HGT) 影响生物进化的重建 (弗雷泽等 2006)

图中黑线条和虚线条代表两个基因树 I 和 II, 包括它们的实线条代表生物进化。A 群是 B 群的进化分枝, 是具有特异生理特征的独立分枝, 其与 B 群和 C 群相同基因的频率大大减少 (竖直的黑条)。另一方面, B 群和 C 群继续交换基因, 结果独立基因树 I 和 II 的分子种系发生关系与物种种系发生关系不同, 根据这种情况, 分子分类更多反映 HGT 的频率而不是纵向基因传递, 突变的积累和随后世代分离, 尤其是在基因树里的较长分枝世代 (A) 是因其参与水平基因转移频率较低而不是因其进化得更早

对非细胞 (噬菌体) 测序结果的注释也大大地提高对细菌基因组的注释, 因为多达 7% 的细菌基因组可能源于噬菌体。因而, 研究存在于自然界的大约  $10^{30}$  个噬菌体的基因组对于了解细菌生物多样性是十分重要的。

由于结构基因测序的突破性进展, 以功能基因鉴定为中心的“功能基因组学”应运而生。在考虑“功能基因组学”研究策略的过程中, 我国科学家逐渐形成了这样的理论认识: “功能基因组学”研究的关键是功能标志及其研究模型体系的确立。以人类