



中国科学院微生物研究所 40 年侧写

相 阳

(中国微生物学会 北京 100080)

微生物具有种类多、繁殖快、分布广、代谢类型多样化以及表面积与体积比最大等诸多特性;100 多年来,微生物以其非凡的特性和无穷的应用潜力,吸引着众多的科学家的关注。本世纪中叶,特别是自 DNA 双螺旋体模型问世以来,无数证据表明,微生物是研究生物学和生命科学的理想材料,遴选为试验新技术、验证新概念的最佳靶场,诸如转化、转导、接合、代谢阻遏、遗传密码、转录、翻译、mRNA、tRNA 等分子生物学中的许多基本概念,大部分是以微生物为研究材料发现和证实的。这些研究成果所产生的冲击波也使中国科学家怦然心动。

1955 年 10 月,中国科学院生物地学部常委会及时地作出了一项明智而又意义深远的抉择:将原中国科学院北京微生物研究室和中国科学院应用真菌研究所合并,这一报告迅速得到了党中央的批复。并于 1958 年 12 月组建为中国科学院微生物研究所。随即,以中国真菌学泰斗戴芳澜教授为主任委员的筹委会为处于襁褓中的研究所确定了分类、形态、生理生化、遗传变异及生态等四个研究方向;还要求着重研究与国家生产建设密切联系的一般微生物学上的基本理论问题,同时强调了微生物遗传学研究应作为这个在当时全国还是独一无二的微生物研究机构的重要方向。

纵观建所 40 年的风风雨雨,经过研究所广大科技人员的奋力拼搏,始终遵循了当年为这个研究所确定的方向,并获得了出色的学术成就和科研成果共计 300 余项,其中国家科技奖 26 项,院、省、部级科技奖 86 项及获国家发明专利 11 项,且每年在国内外刊物上发表约一、二百篇学术论文的丰硕业绩。

二

我国幅员辽阔,地理景观复杂,地跨寒、温、热三带,微生物资源极其丰富。40 年来,微生物所在真菌、

放线菌、细菌的系统分类和区系调查方面为国内同行奠定了雄厚的工作基础。其中《中国真菌总汇》和《中国的真菌》两部巨著被国内外学者视为研究中国真菌的典籍。《西藏真菌》和《西藏地衣》也为世人注目;《中国孢子植物志》编研工作中的真菌与地衣部分,在已出版的 18 卷中,微生物所主编 9 卷,参编 1 卷,这里面也投入了该领域院士的一份心血,其中与英国国际真菌研究所联合出版的 *Mycosystema* 被权威性的《真菌字典》引为主要参考文献。他们将为确立我国真菌系统学的国际地位而继续努力。

我国放线菌分类学的研究起始与微生物所的建立同步。这项工作由传统的表观描述分类发展到今天的化学和分子分类,加之通过国际合作与人员交流,且随着一批放线菌生物多样性研究项目的完成,放线菌分类学研究已接近国际水平。反映微生物所现代分类研究水平的论文开始在 *International Journal of Systematic Bacteriology* 和 *Journal of Actinomycetes* 上的发表,这些成果,与主持并参加 1997 年在北京举办的第 10 届国际放线菌生物学大会分类学专题讨论,一起形成了国内这一领域中一道亮丽的风景线。

同样,细菌分类学研究在传统分类的基础上,开始采用数值分类和细胞化学分类技术,从而完成了国家细菌区系调查等科研项目,解开了曾一度被认为繁琐和神秘的微生物系统分类学的纠结,成为令人振奋和迅速发展大有作为的学科。

概言之,加速微生物资源调查和系统分类的研究,是这一领域发展的基本趋势。现在微生物所的科技人员,在真菌、地衣、放线菌、细菌等系统分类学的研究中均已采用分子生物学手段,开展了高水平的系统分类研究,特别是“微生物资源前期开发国家重点实验室”和“中国科学院真菌地衣系统学开放实验室”的设置,无疑是加大了这方面的研究力度。微生物作为资源新

论点,即微生物有用基因资源的研究已经引起世人瞩目的潜在热点。

中国微生物菌种保藏管理委员会及下属的中国普通微生物菌种保藏中心设在微生物所,该中心还由中国专利局委托受理保藏专利菌种,又于1995年经世界知识产权组织批准,获得了布达佩斯条约“国际保藏单位”的资格。目前,设在微生物所的菌种保藏机构,其保藏的菌种覆盖408个属,1917个种的菌种11500株,居国内首位;同时拥有容纳10万号标本的亚洲最大的真菌标本馆。微生物所在我国微生物资源前期开发领域拥有强劲的综合实力和较高的学术地位,为发展微生物各分支学科和生物技术提供了重要的物质前提。

三

环境污染及损害已使环境保护成为全球性问题。利用微生物净化环境,消除有毒物质,是我们的主要任务。微生物所的科技工作者,依据自己的特长,特别是在开发极端环境微生物资源和古细菌在系统发育中地位的研究,始于60年代,可谓是这一领域中的“拓荒者”。

这其中有采用微生物法勘探石油及天然气,利用微生物提高油田采收率,开发多种的微生物采油工艺,并拓展其应用范围;分离选育了氧化力强的嗜酸细菌及嗜酸热细菌,并成功地应用于铜、锰、铀、钴、金、镍等矿物的浸出和提取,创立了致霉菌谱及研制了防霉药剂;研究了金属、非金属埋件上的腐蚀微生物及其防护等项目。工作涉及国民经济的钢铁、合金、建材、涂料、工业原料等部门,并在油田、天然气输送管道、核电站以及三峡工程中的广泛应用;此外选育出了一批高效降解污染物(包括酚、氰、丙烯腈、TNT、RDX、硫氰酸盐、石油等)的细菌,以及多种染料的脱色菌和重金属抗性菌,研究了合理的生物治理工艺并付诸应用;出色完成了京津地区生态系统特征调查与污染防治工作。

近年来,承担了“单甲脒农药微生物净化机理”的国家项目,进行着国家攻关项目“城市污水低耗简易实用处理”的子课题“微生物菌剂及絮凝剂的研究”;与俄罗斯科学院微生物研究所开展的“微生物提高原油采收率”等研究正在进行中;在我国西藏、青海、内蒙古闻名于世的盐碱湖区,以化学及分子生物学方法鉴定得到了7株古细菌新种,工作达到国际水平;并在南极长

城站进行了低温菌分布的调查,从舍得兰群岛海底沉积物中得到了低温菌等。这些工作反映出微生物所的科技工作者对提高资源与能源利用率及环保问题这些人类极其紧迫的要求的悟性,形成生物化工与农业间相互衔接的生态转化网,转化多余及废弃物质为有用物质,变废为宝,这些当前紧迫探索的战略性课题的执著信念。

四

微生物所的遗传学研究最初从酵母菌的遗传变异着手,工作始于50年代初;其后进行了酵母菌的诱变、杂交、原生质体融合及其分子生物学等方面的研究,数十年来构筑了坚实的酵母细胞学、遗传学及分子生物学的基础。而50年代末,Freese提出突变理论不久,他们就着手细菌、真菌的诱变机制研究,同时建立了自己的枯草芽孢杆菌转化系统。

当美国科学家S. Cohen和H. Boyer于1973年成功地实现了DNA重组的第二年,微生物所的科技人员开始步入近代遗传学的研究行列,他们以质粒的结构和抗药基因为切入点,对细菌、酵母菌、链霉菌质粒的分离、鉴定及分子生物学特性等进行了系统的研究。他们获得了生产肌苷的优良菌株,活性干酵母等系列产品的研究与开发均获得国内同行的好评。

90年代以来,在以往对灰色链霉菌,玫瑰红链霉菌、嗜热链霉菌等30多株链霉菌的质粒以及质粒与抗生素合成关系的深入探索基础上,又率先利用链霉菌的复杂发育分化过程,展开了原核生物发育分化的分子生物学研究,而被列入中国科学院“百人计划”支持的重点项目。近期取得两项突破:一是在国际上首次克隆了与链霉菌分化有关的两个发育控制启动子,被以发现者的名字命名定位于1996年刊在国际分子生物学杂志封面的链霉菌的基因组图谱上;二是发现了几个与链霉菌发育分化有关的新基因,得到了英国皇家学会K. Chater教授和法国巴斯德研究所Mazodier教授的重视和好评,建立了合作关系。

基因克隆和表达的其他研究项目以实际效益为探索前景,其中选育成功 α -乙酰乳酸脱羧酶基因工程菌株酶活高于原始菌株30倍,带有SOP基因色氨酸工程菌MIA60,重组质粒稳定性好,展示了实际应用的开发价值。

转座子研究紧随70年代国际热潮,1980年在Cell

上发表的“转座子 Tn2 在大肠杆菌中的转座特性”一文,取得了国际同行的共识,在国内也首先成功利用转座子进行了苏氨酸和脯氨酸操纵子及福氏 2a 菌抗原基因的克隆,利用转座子进行诱变也取得了可喜的进展。

在鼠伤寒沙门氏菌嘌呤合成基因的表达调控上研究深入,在国际上首次诱变分离到 *Pru* HD 和 *Pur* G 的 O^c 突变体和 *Pur* R 超阻遏突变体和 *amber* 突变体,为更深层次的研究提供了新证据,奠定了扎实基础。

五

微生物所是我国植物病毒学奠基单位之一。工作初期,主要从事植物病毒病害的调查和鉴定;对马铃薯的退化原因的研究结果,表明是不适宜的温度条件使植株失去对花叶病毒的耐毒力所致,这就为进一步解决马铃薯及若干植物病毒病害的防治问题,提供了理论依据,并开辟了预防新途径;而后马铃薯的无病毒种生产技术也得到了开发和广泛的应用。

在经过了史无前例众所周知的科研困难时期后,他们经历了从病毒病害的宏观描述深入到病毒致病的分子机理的研究;对植物病毒病害防治也从束手无策到对某些植物病毒能采用弱毒疫苗或基因工程手段得到控制的发展过程。

80 年代初,在国内首先利用 cDNA 分子杂交技术检测和鉴定类病毒等,继而开展了类病毒、病毒卫星 RNA 的研究;在国际上首先利用卫星 RNA 防治由黄瓜花叶病毒引起的植物病害获得成功,为病毒病的防治开辟了一条新途径,还对卫星 RNA 防病机理和病毒致病的分子机理进行了较为系统的研究。随后,以病毒基因组结构分析为主要内容的病毒分子生物学研究得到了蓬勃的发展。其中包括花椰菜花叶病毒 CaMV 新疆分离物基因组全长克隆和序列分析,这在当时为国内最大的一个基因组序列分析;克隆了黄地老虎颗粒体病毒 DNA,作了基因文库构建和物理图谱分析;完成了苹果锈果病类病毒的 cDNA 克隆和序列测定;为了深入开展对水稻的抗病毒病的基因组工作,进行了对水稻矮弹状病毒负链 RNA 基因组 14042 核苷酸的全序列分析;作了两种 CMV 卫星 RNA 的 cDNA 克隆和序列测定,以及二级结构分析;目前正开展中国双生病毒的分子生物学及其进化研究;类病毒、病毒卫星 RNA 及所含核酶(Ribozyme)的结构与功能的研究等。

1986 年美国 Roger N. Beachy 等通过基因工程方法为获得抗病毒的转基因植物开辟了一条新途径,该所的科技人员也适应了这一发展,获得了转外壳蛋白基因的抗 TMV 烟草;转卫星 RNA cDNA 的抗黄瓜花叶病毒的烟草和番茄;转 TMV 和 CMV 外壳蛋白基因的双抗基因工程烟草、辣椒及转 CMV 外壳蛋白基因和卫星 RNA cDNA 转双基因烟草,并都已进入了大面积试生产或田间试验;以马铃薯块茎类病毒 PSTV 和花椰菜花叶病毒 CaMV 35S RNA 为靶子设计了核酶序列,在国际上首次获得表达核酶的转基因马铃薯,有明显的抗 PSTV 和抗 CaMV 的作用。以病毒致病的分子机理及病毒与寄主相互作用的分子生物学研究,以及病毒侵染和复制相关的寄主蛋白质因子的研究均已开展;有关人病毒的分子生物学及抗体基因工程的研究,真核藻类病毒的研究也已起步,着手抗病毒和类病毒植物基因工程的开发、应用及新策略的探索。目前处于最佳发展势头的“抗体基因工程”是该所又一项获得中国科学院“百人计划”支持的项目。

在此领域内微生物所拥有“植物生物技术开放实验室”,是中国科学院植物生物技术开放实验室的一部分,同时又是国际科学和文化中心世界实验室中国生物技术中心的植物生物技术分部和新加坡中国生物技术合作项目北京研究室。还有以一名院士领衔主持的“分子病毒学与生物工程开放实验室”,参加了“中国和以色列蕃茄曲叶病毒基因组分析,传播和基因工程抗性”及洛氏基金会资助的“水稻生物技术”国际合作等项目的工作。

由上所述,微生物所的病毒学专业工作者承担了许多重要的国家任务和国际合作研究课题,他们阵容强大,科研梯队合理,在病毒学及其相关的领域中,有着很强的竞争实力。

六

微生物和微生物产生的酶、氨基酸、抗生素、多糖、寡糖、有机酸、维生素及其他代谢产物在工业、农业、医药、食品、环保等领域中有着广泛的用途,国内许多技术是由该所在国内率先研究和开发,或推出生物技术科研成果。并在我国经济中做出过重大贡献。诸如:

第二步发酵法生产维生素 C 新工艺,改变了多年的化学生产方法,降低了成本,减少了污染,该项技术

1975年用于工业生产,1986年转让国外,是我国对外技术转让的重要项目之一,是当初最大的一宗技术出国项目;

在酶制剂工业中,选育出一大批优良菌种用于工业生产,如淀粉酶、糖化酶、青霉素酰化酶、脂肪酶、蛋白酶、果胶酶、 α -淀粉酶、右旋糖苷酶等;其中糖化酶在工业上的应用,每年为国家创造1.9亿元经济效益,节粮0.8亿吨;

十二碳二元酸及其衍生产品的工业化生产项目,创造巨大经济效益已初见曙光,该专利技术水平处于国内领先、国际先进地位。十五碳二元酸的新工艺方法,其先进性属国际领先,可进行工业生产有极高的应用价值。甘露寡糖开发技术已在国内起到先锋作用,其生产的功能性食品已获卫生部批准证书。

在生物进化过程中,手性进化是关键。在生物体的手性环境中,分子之间的严格手性匹配是分子识别的基础。药物的手性对其生物应答关系有着重要影响。因此,手性药物的生物合成,是国际上一致认为的首选技术,被称为“绿色合成”。微生物所现今承担的这个项目,不仅是国际上新的研究热点,也是促进高新技术产业形成的一条新途径。

21世纪的生物学研究的新增长点,第三代生物产业的支柱——糖工程的研究工作,正由所内的一名院士领导的研究小组在奋力工作,并于1995年设立了“糖工程实验室”。

众所周知,细胞表面的糖分子起着信息识别和传递的作用;如它们作为信息物质与特异受体作用时,便能启动细胞膜内的应答系统,导致细胞的生长、分化、代谢、免疫反应等一系列的生物效应。但糖分子与核酸分子和蛋白质分子不同,它们不但具有多个羟基,而且具有 α 、 β 两种构型的糖苷键。这就使得糖分子在结构上远比核酸分子和蛋白质分子更复杂、更加多样化。例如两种氨基酸就只能构成1种二肽,3种氨基酸也只能组成6种不同的三肽,而3个不同的单糖理论上却能组成1000多种不同构型的三糖。其所携带的大量信息使它在生物进化中成为生物体的信息分子。据近年来的研究表明,在受精、发生、分化、神经系统和免疫系统恒态维持方面,这些糖分子都起着重要作用;在炎症及自身免疫病、癌细胞的特异增殖及转移、病原体感染过程,植物与病原菌相互作用,豆科植物与根瘤菌共生过

程中,都涉及了这些糖分子的介导。

糖工程的研究与开发,无疑是有着深远的理论意义和巨大的经济效益。但其研究难度也是不言而喻的。虽然目前技术的进步使我们可以对其结构组成的信息进行分析,但对糖链的功能知之甚少,而糖分子合成还需要解决两个关键的问题:一是羟基的区域性选择,二是糖苷键的立体选择性合成。微生物所的科技人员经过分析论证,认为用酶法合成则可能较少涉及这两个问题。而且目前的研究进度已初见端倪。微生物所凭借其40年来专门攻坚,善啃硬骨头的研究实力和公认的学术力量承担糖工程的实施,将不负众望。这就是微生物所在生物学科里不可替代地位之一例。

一滴水可以反映出太阳的光辉。一个科研项目的提出直到实施方案的出台,足以反映一个研究所的整体实力。细细品味微生物所走过的道路,可以直言不讳地讲,微生物所就是这样在不停顿地追寻、逼近当代学科前沿的课题,40年来一直保持着这种旺盛的生命活力,始终处于我国微生物学许多领域的率先地位。1997年经中国科学院院务会议决定,中国科学院微生物研究所被认定为高技术研究所与发展基地型研究所试点单位,这无疑是对微生物所的肯定、鼓励与鞭策。

七

微生物所的广大科技人员深知,学无止境,科海无边。微生物细胞犹如一座超微型的化工工厂,里面进行着3000多种生化反应。而我们人类迄今弄清楚的和正在研究的尚不足其中的三分之一。为此研究所的一位科技人员曾不无感慨地讲过:微生物可真是奥妙无穷,它吸引着我不仅今生今世要把全部精力投身于微生物细胞的探索;而且如果还有来生,我还要继续探索下去!这是多么执著的一种精神,正是这种精神,揭示了微生物所科研人员献身微生物学研究的风貌,它汇合为微生物所的整体风姿。

经过40年来的锤炼,洗礼,特别是改革开放20年来,邓小平“中国要发展,离开科学不行”的理论日渐深入人心,致使一茬又一茬的优秀年轻的科技人员陆续走上了领导岗位,主导着科技项目的进展。进入90年代以来,微生物所人在年富力强,知识渊博,精力充沛的领导班子的细心组织与策划下,组建“跨世纪重大项

(下转第350页)

(上接第344 页)

目策划小组”并得到中国科学院首肯,在当今科技事业面临新形势的挑战时期,使得每一个人都在不断完善自我,得以合理运作。现已在人员结构上更贴近“国家科技队”的建制,形成了45岁以下的科技人员占总数的62%,其中博士学位的占8.6%,硕士学位的占20%的梯队结构,近有从国外学成的近10名博士学位的科技人员的加盟,使得微生物所人更加富有时代气息。为迎接

即将到来的“生命科学世纪”而勤奋地耕耘着。

致谢 文中所引材料分别来自《奋斗的历程》——中国科学院微生物研究所所庆40周年纪念专集、1992~1996年《中国科学院微生物研究所年鉴》及《中国科学院微生物研究所1987~1996年成果汇编》等,借此谨向有关领导、作者、编者及其他提供资料的同志一并表示诚挚的谢意与衷心的感谢。