



微生物学发展的一些事件的启示

沈萍 陈向东 唐兵 彭珍荣

(武汉大学生命科学学院 武汉 430072)

关键词: 微生物学发展史, 微生物学教材

中图分类号: Q93 **文献标识码:** D **文章编号:** 0253-2654(2000)06-0464-03

我们在编写面向21世纪的“微生物学”教材中,对国内外微生物学教材进行了比较^[1],对我们编写的教材如何现代化也提出了一些看法^[2],而在重温微生物学发展史时,其中一些事件对我们科研、教学和开发都有所教益,对面向21世纪的微生物学的发展,也可借鉴。因而编写出几篇小文,发表我们的感想,请批评指正。

1 提出问题比解决问题更重要

1929年英国微生物学家弗莱明(Fleming)在培养金黄色葡萄球菌时,发现一种青霉菌能抑制金黄色葡萄球菌生长,经仔细观察研究,认为是由于这种霉菌产生的代谢产物作用之故,这种代谢产物英文名被叫做“Penicillin”,这就是青霉素的首次发现。弗莱明根据他多年研究化学药物实验的经验,使他认识到青霉素用于化学治疗的可能性,经过8个月的研究,他在一本科学刊物上表达了自己对此发现的重要意义的看法。生物学家约翰·丁道尔(J. Tyndall)早在1876年就观察到青霉菌类似的抑制菌生长现象,他认为此现象是自然发生的,没有看出这些现象的重要意义,就不可能提出“用于化学治疗”的概念。观察到现象,并不等于能产生提出问题的概念,概念的产生是属于那些认识到急需,富有实践经验,训练有素的胸有成竹的人,弗莱明就是这样人,其伟大不仅是观察到了抑菌现象,更重要的是形成了概念,提出了问题:青霉素可能用于化学治疗?正如伟大科学家阿·爱因斯坦(A. Einstein)指出的:“提出问题常常比解决问题更为重要。问题的解决可能仅仅是数学问题或实验技巧问题。提出新问题、新的可能性,从新的角度看待老问题,却需要创造性的思维,并标志着科学上真正的进展。”弗莱明创造性的思维,使科学进步取得了真正的进展。现已报道的抗生素

超过万种,几百种已进行中试和临床试验,一百多种已开发成功为商品。其治疗的人类疾病不仅仅只限于细菌传染病,也能治疗霉菌、酵母菌、病毒、原虫、寄生虫等引起的疾病,还有抗肿瘤、抗细胞毒性的抗生素,也扩展到农业、牧业、饲养业、林业和食品业等领域应用。并且被誉为将人类的平均寿命从40岁提高到65岁的“神药”,这也是再一次证实提出问题的更重要性。

2 “挖土”工作该结束了?

Fleming发现了青霉素的抑菌现象,并创造性的思维,提出了用于化学治疗的概念。1940年Floney和Chain解决了Fleming提出的问题,使青霉素用于人体治疗。1944年Waksman发明链霉素,拓宽了治疗范围,更显示这类物质大有作为科学工作者大受鼓舞,在以后20多年,纷纷研究开发抗生素这类比黄金还珍贵的新药,尤其是微生物学工作者,你追我赶地从土壤中分离、筛选产新抗生素的菌种,每年有关新抗生素的报道超过百种,发挥了救死扶伤的巨大作用,此时期也被称为微生物学工作者“挖土”找“黄金”的鼎盛年代。60年代后期,由于“挖土”筛选到的产新抗生素菌种的逐年递减,并且越来越难得到,但对已有抗生素的结构改造,则开创了半合成抗生素的年代,此后,大大丰富了抗生素的品种,获得了用途更广,效果更佳的抗生素,因而形成了“挖土”再找不到“黄金”,微生物的宝库已被挖尽,“挖土”工作该结束了的看法。果真如此吗?连许多微生物工作者也茫然。现今,对于从土样中挖掘出抗感染、抗肿瘤的新抗生素,确实很难,是半个世纪前难度的百倍以上,但微生物学工作的“挖土”找宝远没

有完。例如:近些年来掀起高潮的从微生物中分离、筛选除抗感染、抗肿瘤以外的其他生理活性物质的研究,如酶抑制剂、免疫调节剂、受体拮抗剂、抗氧化剂等,已取得了举世瞩目的成果,报道了 1200 多种,其中 30 多种已得到应用。美国默克公司研究开发的洛伐他丁(lavostatin)是一突出例证,该生理活性物质是 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,它能抑制胆固醇合成中的关键酶 HMG-CoA 还原酶,降低胆固醇浓度。有的医药界权威评价这种微生物新药对治疗高血脂症是一场革命,其深远影响如同青霉素的功效。该新药是二十世纪九十年代销售额第一位的降血脂药,1992 年销售额 15 亿美元。挖掘微生物的这类小分子生理活性物质的开创和奠基人是日本学者梅泽滨夫,1969 年首先报道从链霉菌中筛选到低分子量的酶抑制剂,也像 Fleming 那样,创造性的思维,形成了这类生理活性物质可药用的概念,提出了用于治疗的问题。研究开发微生物这类新药现在已是应用微生物学的重要研究热点,正在逐步形成微生物学的一个新的分支学科——微生物药理学。可见“挖土”工作不是该不该结束的问题,而是应该多多提出如何“挖土”找宝?找什么样的新宝?在什么地方找?即要创新筛选的技术、方法,特别要创建新的筛选模型,寻找创新的产品,下海洋上火山去一些极端环境创新地“挖土”。这些工作任重而道远,虽然征途艰难,但毕竟是充满希望的田野,勤奋耕耘,有志者事竟成。

3 “押送”病原菌赴“刑场”

随着抗生素的广泛使用,抗药性病原菌呈增长趋势,许多传染病(如肺结核、霍乱、腹泻、肺炎等)对现今使用的药物明显失去效果,连被医生们称为能够击败任何细菌感染的万古霉素对某些肠球菌菌株的感染也已不起作用,人类面临着病原菌的反扑和挑战。面对这一棘手的问题有些科学家开始考虑能否找到不使(或少使)病原菌产生抗药性的药物。随着分子生物学及免疫学的发展一些新的思路和途径开始出现,例如利用基因组技术对病原菌基因组顺序进行分析,以确定药物攻击的新目标,从而开发新的抗生素,或生物活性物质。此途径已进入早期研究阶段。但更为巧妙的设想也已开始实施,即所谓“双特异性抗体”(Bispecific antibodies)药物,这是一种嵌合分子,它的一个区域能够识别病原菌目标,而第二个区域能识别免疫系统的

吞噬细胞,因此,这些嵌合分子可以把病原体“押送”到刑场(吞噬细胞)而消灭之。该方法是利用了人体的免疫系统,应该是一种更自然的同传染病作斗争的方式,很可能成为避免细菌产生抗药物新药问世的重要途径。

4 从“以身试菌”到“吹口气查胃病”

所谓“吹口气查胃病”是指受检者口服少量 ^{13}C 标记的尿素,30min 后呼出的气用质谱仪检测是否有 $^{13}\text{CO}_2$,如果有,则表明肠胃被幽门螺杆菌(HP)感染,因为 HP 具有人体不具有的尿素酶能分解尿素产生 $^{13}\text{CO}_2$,而 HP 是引起胃病的罪魁祸首。证实这点的首功应归澳大利亚的医生马舍尔,他 1983 年首先发现胃炎、胃溃疡是 HP 感染所引起,当时人们不相信,因传统的病因学认为是胃酸过多引起。为了证实此发现,马舍尔“以身试菌”,吞食了自己培养的活 HP,一周内就患了严重胃炎,雄辩地证明了使胃致病的因子是细菌感染而不是胃酸过多。马舍尔为科学献身的精神深深感动了科学界,纷纷投入研究,进一步证实胃病是传染性疾病,HP 的传染与密切的生活接触相关,一人感染全家难免,而且还遵循“HP 感染-胃炎-癌前病变-胃癌”的发展过程。HP 可恶,但人们能制服它。首先,美国学者瑞海姆和克莱因创造了采用稳定同位素 ^{13}C 标记尿素呼气检测 HP,即安全准确,又无任何痛苦,而使 HP 无处遁迹。其次,医师们已能对症下药,联合使用抗生素,杀灭 HP,可以对 HP 引起的胃病进行有效的根治。

5 微生物向邻居“借”或“盗用”基因

微生物通过接合、转导和转化进行的水平方向的基因转移是早已知道的事实。但近年来的研究表明,微生物似乎还善长向邻居“借”或“盗用”(Appropriate)基因。这些邻居包括它们的“同类”——微生物,也包括它们的“异类”——高等动植物。

基因组序列分析表明,生活在意大利海底火山口附近的激烈热球菌(*Pyrococcus furiosus*)含有来自近邻但亲缘关系较远的 *Thermococcus litotralis* 的转运麦芽糖的基因,序列分析表明二者仅有 138bp 的差异,而生活在太平洋的同种激烈热球菌却没有这种基因。激烈热球菌的转运麦芽糖基因看来是向 *T. litotralis* “借来”的。此外,微生物还有向高等动、植物“盗用”(appropriate)基因的本领。例如,耐放射异常球菌(*Deinococcus radiodurans*)含有几个只有在植物中才

有的基因;结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的基因组上至少含有8个来自人的基因,而且这些基因编码的蛋白质能帮助细菌逃避宿主的防御系统,显然,这是结核分枝杆菌通过某种方式从宿主那儿“盗用”了这些基因为自己的生存服务。有关“借”或“盗用”的机制目前还不很清楚,但转座因子的普遍存在及其转座功能可能起了很大的作用^[3]。

6 最小和最大的细菌

一般细菌的直径通常都在1 μ m以上。而最近芬兰科学家E O Kajander等发现了一种能引起尿结石的纳米细菌(Nanobacteria),其细胞直径最小仅为50nm(1 μ m = 1000nm),甚至比最大的病毒还小一些。这种细菌分裂缓慢,3d才分裂一次,是目前所知最小的具有细胞壁的细菌。纳米细菌的发现,引起了科学界就独立生命个体到底能有多小的讨论,因为人们一般认为维持一个独立细胞生活的生物大分子所需的基本空间至少需要140nm,如果低于250nm的范围就没有足够的空间进行生命必需的生化活动了。病毒可以更小,但病毒是依赖寄主细胞进行复制的,通常并不把它们视为独立的生命个体。所以纳米细菌很可能是以一种特殊的生活规律维持生命的。有人认为,1996年在火星陨石中发现的一种直径10nm的微小化石成分,可能就是一种纳米细菌。而九十年代初期,从地下数公里发现的超微型细菌,则被认为是由于在地下深处营养的长期极度贫乏导致细菌细胞的萎缩所致,这些细菌的大小通常仅为正常细菌大小的千分之一,也是纳米级的细菌。用代谢产生的CO₂作指标,计算出这些超微菌的代谢速率仅为地上正常细菌的10⁻¹⁵,有人认为它们需要100年才能分裂一次^[4]。

迄今为止所知的个体最大的细菌,则是德国科学家H. N. Schulz等最近在纳米比亚海岸的海底沉积物中发现的一种硫磺细菌(Sulfur bacterium),其大小一般在0.1~0.3mm,但有些可达0.75mm,能够清楚地用肉眼看到。这些细菌生活在几乎没有氧气的大海环境,细胞基本上全部由液体组成,利用吸收到体内的硝酸盐和硫化物获得维持生命的能量。这些积累在细胞内的硫化物使细菌呈现出白色,像珍珠一样,研究者将这种细菌称为Thiomargarita namibiensis,即“纳米比亚硫磺

珍珠”^[5]。

7 不可培养的微生物与生物多样性

Koch等建立的在实验室人工条件下对微生物进行分离和培养的技术,100多年来一直是我们的研究、认识各种不同微生物的基本手段。但迄今为止,在自然界中存在的微生物,已为人们所认识的仅占很小一部分,目前得到定种的原核生物仅有5,000种,而昆虫目前已知的已超过50,000种,其中的原因就在于在自然界存在的大多数微生物,有人认为至少超过99%,在目前的条件下不能或很难在实验室进行人工培养,不可能得到其纯培养物并对其进行形态、生理、遗传等特性的研究。七十年代以来,随着DNA重组技术及基于对rRNA序列分析的生物分子系统进化理论的建立,使人们有可能在不进行培养的情况下研究微生物。在过去的十几年里,人们采用从环境中直接分离并克隆rRNA,并分析其序列和在分子进化树上的位置等方法,发现了大量的目前尚不能在人工条件下获得培养的不可培养微生物(Uncultured microorganisms),并利用特异性rRNA探针进行荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH),或进行原位PCR(In Situ PCR)后再进行荧光原位杂交的技术,对环境中的这些不可培养微生物进行定位、计数和进行形态观察。到1998年,在已建立的四十多个真细菌群(Group, division)中有13个全部由不可培养微生物组成^[6]。这表明,生物多样性的研究,尤其是微生物物种多样性的揭示,与研究方法、研究技术的发展和创新的紧密相关。也进一步证实,目前所知的微生物物种的多样性,确实是“九牛一毛”。

参 考 文 献

- [1] 沈 萍, 彭珍荣. 微生物学通报, 1996, 23(6): 380~381.
- [2] 沈 萍, 彭珍荣. 微生物学通报, 1998, 25(5): 306~308.
- [3] Penisi E. Science, 1999, 5418: 1305~1306.
- [4] Kajander E O. Proc Natl Acad Sci U S A 1998 Jul 7; 95(14): 8274~8279.
- [5] Schulz, H N. Science 1999, 284: 493~495.
- [6] Hugenholtz P, J. Bacteriol. 1998, 180: 4765~4774.