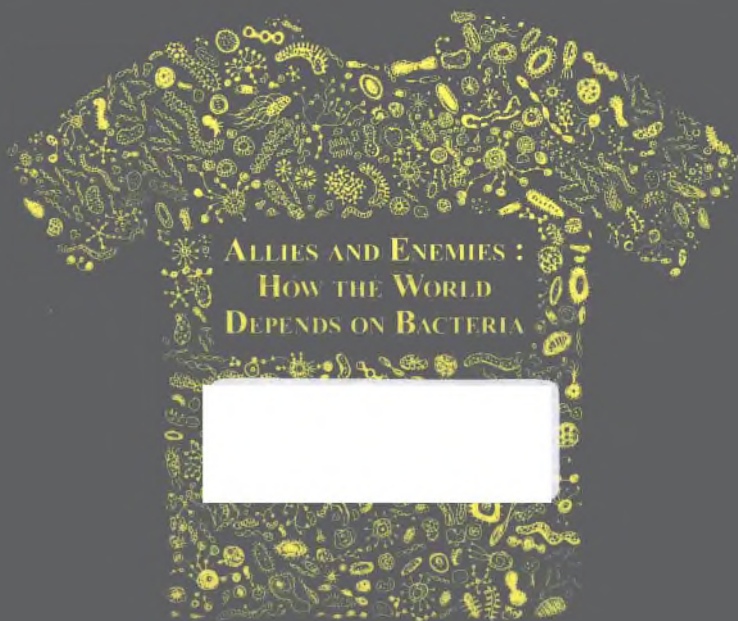


微观世界的博弈

细菌、文化与人类



|美|安妮·马克苏拉克 / 著 王洁 / 译



中国工信出版集团



电子工业出版社

NO. 13, JIANGSU ROAD, BEIJING 100013, CHINA
http://www.eip.com.cn

细菌神秘，致命，自给自足……

一切生命不可或缺！

地球的年龄是 46 亿年，细菌出现于 37 亿年前。啤酒、抗生素、《蒙娜丽莎》、生态系统……虽然从人类文明早期人类就一直在与细菌打交道，但关于细菌的重大发现也只是细胞遗传学兴盛的最近五十年。也许，人类文明仅是细菌历史的一个片段，也说不定呢！

细菌与人类息息相关，仅人体中的细菌就是人体细胞的十倍之多。细菌是地球上古老的生命形式，它们的代谢活动促进了地球上高等生物的诞生。形形色色的细菌伴随人类历史的发展，有的是人类的朋友，提供营养物质、抗生素，维持健康的生态环境等；有的是人类的敌人，导致传染病大流行。

这是一部不可多得的科普读物，是公众了解与人类共同生活的、不同类型细菌的习性和特征，以便取其利、避其害的入门读本。即使作为有 30 多年经验的微生物学研究者，我也被本书的内容所吸引。

——东秀珠

中国科学院微生物所研究员，微生物资源前期开发国家重点实验室主任、
微生物所副所长，中国微生物学会秘书长

作为一名与病原细菌打交道的临床医生，挽救病人的生命，战胜病原细菌是我的职责。我从来没有站在细菌的角度考虑过问题，从来没有像尊重我们的朋友一样尊重过细菌。感谢这本独树一帜、妙趣横生的书，作为地球的一个物种，人类有权利生活在这个地球上，细菌则更有权利，整个人类的发展都和细菌有千丝万缕的联系。人类永远不可能战胜细菌，为了人类更好地生存，向细菌学习，与细菌和平共处。

——曹彬

首都医科大学附属北京朝阳医院感染和临床微生物科主任、
教授，博士生导师，教育部长江学者特聘教授



策划统筹：余 恒 赵 静
策划编辑：孟 杨 责任编辑：杨 皓
责任美编：孙 莹 封面插图：韩莹莹

上架指南：科普读物

ISBN 978-7-121-25159-7

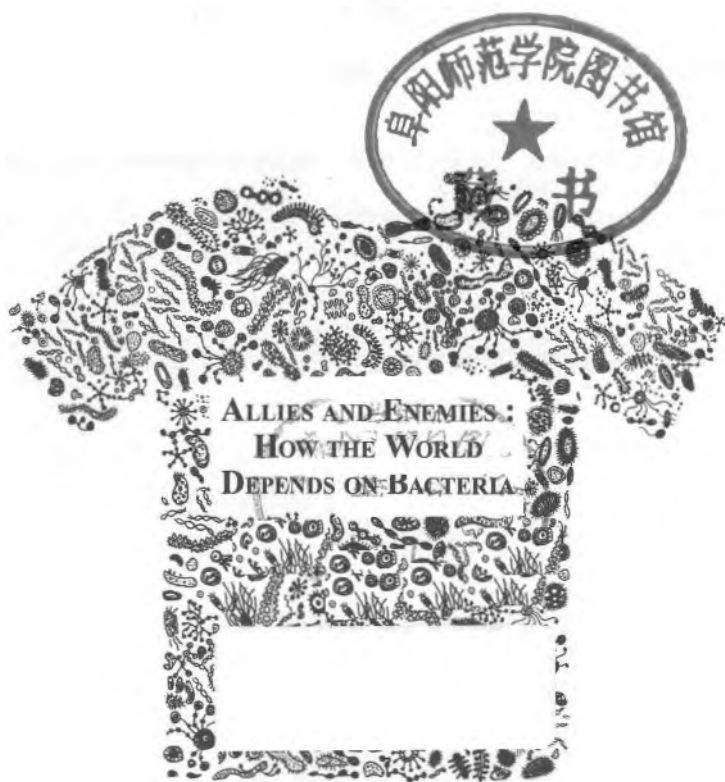


9 787121 251597 >

定价：38.00元

微观世界的博弈

细菌、文化与人类



[美] 安妮·马克苏拉克 / 著 王洁 / 译

电子工业出版社

Publishing House of Electronics Industry

北京·BEIJING

Authorized translation from the English language edition, entitled ALLIES AND ENEMIES: HOW THE WORLD DEPENDS ON BACTERIA, 1E, 9780137015467 by MACZULAK, ANNE, published by Pearson Education, Inc, publishing as FT Press, Copyright © 2011 Pearson Education, Inc.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

CHINESE SIMPLIFIED language edition published by PEARSON EDUCATION ASIA LTD., and PUBLISHING HOUSE OF ELECTRONICS INDUSTRY Copyright © 2015

本书中文简体版专有出版权由PEARSON EDUCATION ASIA LTD. 授予电子工业出版社。未经许可，不得以任何方式复制或抄袭本书之部分或全部内容。

版权贸易合同登记号 图字：01-2014-8529

图书在版编目（CIP）数据

微观世界的博弈：细菌、文化与人类 /（美）马克苏拉克（Marczulak,A.）著；王洁译.--北京：电子工业出版社，2015.7

书名原文：Allies and enemies:how the world depends on bacteria

ISBN 978-7-121-25159-7

I. ①微… II. ①马… ②王… III. ①细菌—普及读物 IV. ①Q939.1-49

中国版本图书馆CIP数据核字（2014）第295579号

感谢王山杉博士对本书中文版内容的详细审校。

策划统筹：余 恒 赵 静

策划编辑：孟 杨

责任编辑：杨 鸽

营销编辑：邱 烨 刘 玥

印 刷：北京嘉恒彩色印刷有限责任公司

装 订：北京嘉恒彩色印刷有限责任公司

出版发行：电子工业出版社

北京市海淀区万寿路173信箱 邮编：100036

开 本：889×1194 1/32 印张：7.125 字数：228千字

版 次：2015年7月第1版

印 次：2015年9月第2次印刷

定 价：38.00元

凡所购买电子工业出版社图书有缺损问题，请向购买书店调换。若书店售缺，请与本社发行部联系，联系及邮购电话：（010）88254888。

质量投诉请发邮件至zlts@phei.com.cn，盗版侵权举报请发邮件至tbqq@phei.com.cn。

服务热线：（010）88258888。

致谢

1978年，我成为了一名微生物学家，在伯克·德霍里蒂（Burk A. Dehority）的实验室研究牛、羊、马身上的厌氧菌。从那时起，我遇到了一些在厌氧菌、环境和水生微生物学领域里备受尊重的研究者，也有幸与他们中的一些人一起工作。这些研究者忘掉的微生物学知识，比我学过的还要多。无论是名望颇高的学者，还是初出茅庐的学生，我们彼此之间一致深信，细菌依然是一个未知的广阔世界。在此，我衷心感谢我在俄亥俄州立大学和肯塔基大学的所有微生物学教授。

这本书能够顺利出版，得益于众人的帮助与鼓励。我要特别感谢邦妮·德克拉克（Bonnie DeClark）、戴纳·约翰逊（Dana Johnson）、普利西拉·罗亚尔（Priscilla Royal）、谢尔登·西格尔（Sheldon Siegel）、梅格·斯蒂瓦特（Meg Stiefvater）和华莱士（Wallace），感谢他们审读本书内容并给予修正。我还要衷心感谢丹尼斯·孔克尔（Dennis Kunkel）和理查德·丹尼尔森（Richard Danielson），他们总是在我最需要的时候，给予我支持与帮助。同样，我也要感谢阿曼达·莫兰（Amanda Moran）和柯克·詹森（Kirk Jenson），他们给予我非常有价值的指导，感谢朱迪·罗兹（Jodie Rhodes）孜孜不倦的鼓励。

作者简介

安妮·马克苏拉克（Anne Maczulak）生于美国新泽西州的华强市（Watchung, New Jersey），梦想是成为一名作家或者微生物学家。她在俄亥俄州立大学完成本科和硕士阶段的学习，研究方向是动物营养学。之后，她在肯塔基大学获得营养学和微生物学博士学位，并在纽约州立卫生署（New York State Department of Health）进行博士后研究。她也是旧金山金门大学的MBA。

安妮的微生物学家之旅，始于对人类和动物消化道里的细菌和原生动物的研究。她也是一个微生物学家小组的一员，这些微生物家受过亨盖特培养厌氧微生物方法的训练（厌氧微生物若暴露在氧气下，就不能存活）。在工业界，安妮就职于一家世界500强公司的微生物学实验室，开发除头屑的洗发水、除臭剂、净水器、管道疏通剂、化粪池清洁剂和消毒剂——全部产品都和微生物相关。她还参与加州-旧金山大学皮肤病小组的研究，测试伤口愈合疗法、抗菌肥皂，还有脚部真菌的治疗。

安妮读研究生的时候，选课表里填了文学课程，当时其他学生和一些教授似乎对此有些困惑。安妮也同样吃惊的是，她了解到，有那么多同行觉得有对于人文的追求很蠢很蠢。1992年，她收拾行李，带着十多年来“错上加错”（growing bugs）的履历，驱车来到东海岸的加州，开始新的职业，就是把微生物学当作日常工作的同时，也当一名作家。是的，同时成为作家和科学家并不是不可能的。

无数个辛劳的夜晚，安妮与微生物实验室里的神奇的新设备共同度过，她持续进行了许多实验室项目，意在扬善除恶——利用有益菌，消灭致命菌。十年之后，安妮开始了崭新的职业生涯，担任独立的咨询顾问，成功地把写作和生物科学融合在一起。从那时候起，安妮已经出版了十本有关微生物学和环境科学的书，尽管还没开始写悬疑小说。她致力于让高科技主题通俗易懂。从她那独特的视角出发，安妮激发了读者们对微生物的兴趣，甚至让他们喜欢上了微生物。

Contents | 目 录

001 | 绪言

009 | 第一章
为什么这个世界需要细菌？

细菌生存的诀窍 / 12

细菌群落 / 16

显微镜下 / 20

生命的尺寸 / 26

人体上的细菌 / 32

细菌的起源 / 37

同一个星球 / 41

043 | **第二章**
历史上的细菌

古代人 / 46

细菌病原体的后遗症 / 48

瘟疫 / 52

微生物学家力挽狂澜 / 57

细菌学上默默无闻的英雄 / 62

在前线 / 72

077 | **第三章**
“人类大败细菌！”：短暂的胜利

什么是抗生素？ / 78

发明药物就像是制作香肠 / 83

突变体之战 / 89

细菌共享DNA / 95

条件致病菌 / 96

101 | **第四章**
大众文化里的细菌

细菌和艺术 / 102

表演艺术中的细菌 / 103

友与敌 / 109

细菌毁灭了艺术吗? / 113

123 | **第五章**
单个细胞撑起整个产业

大肠杆菌 / 129

克隆的力量 / 132

链式反应 / 137

细菌逛大街 / 140

炭疽 / 146

为什么我们会一直需要细菌? / 147

149 | **第六章**
看不见的微观世界

多功能性引发多样性 / 153

蓝细菌 / 158

细菌蛋白工厂 / 163

如何构建生态系统? / 167

反馈和生态环境维护 / 171

宏观生物学 / 175

179	第七章
	气候、细菌和一桶石油
	石油的故事 / 182
	细菌的力量 / 184
	奶牛和蟑螂有何相似之处? / 186
	微型发电厂 / 190
	废弃物问题 / 192
	火星上的细菌 / 197
塑造行星 / 200	

203	尾声
	微生物学家如何培养细菌
	连续稀释 / 204
	细菌计数 / 206
	对数 / 208
	厌氧微生物学 / 209
无菌操作 / 210	

213	附录
	学习资源
	网络资源 / 213
	图书资源 / 214
经典著作 / 215	

在17世纪中叶，300年来的淋巴腺鼠疫让欧洲的人口减少了十分之一。这个致命的病，也就是黑死病，仅在1347到1352年间，就杀死了当时欧洲三分之一的人口。每次黑死病流行的间隙，欧洲城市都会再次繁荣起来，并重建其商业帝国。在阿姆斯特丹，英国人取代了荷兰人的海洋优势，不过荷兰人依旧保持其作为欧洲金融中心和贸易航线枢纽的地位。在尼德兰港口上，成吨的玻璃、纺织品还有香料进进出出。

在阿姆斯特丹经过学徒训练，布匹商人安东尼·范·列文虎克（Antoni van Leeuwenhoek）回到出生地代尔夫特（Delft）开始自己的生意，在不断增长的经济环境中进行投资。他需要评定纺织品质量的好方法，以便和已有的布匹商竞争。列文虎克用不同厚度的玻璃镜片进行试验，以此来放大单根丝线。早在75年前，制造眼镜的扎卡莱雅斯·詹森（Zacharias Janssen）和他的父亲汉

斯（Hans），已把多个镜片排列在一起，以增强放大率，于是就发明了第一架复合型的显微镜。列文虎克主要使用单镜片，但是它们构造精密，这让他观察到前人所未见的微生物世界。

列文虎克继续摆弄新显微镜部件，这种灵巧新发明问世的消息也传开了。他研究自然界各种各样的事物，更多是出于兴趣，而非科学。列文虎克利用一架200倍的显微镜，观察雨水、融化的雪，还有牙斑里动来动去的细小东西。他对于球状微生物和杆状微生物的描述如此细致，以至于3个世纪后的科学家读到他的笔记，也能认出那些微生物。列文虎克把这些微小的生物称为“微生物”（animalcules），并介绍了对微生物世界开展的首次研究。“微生物”就是后来人们知道的细菌，创立微生物学这门科学，列文虎克功不可没。

细菌是自给自足的生命体，是地球上独立存活的最小生物。细菌群居生活，好处明显；不过，它们也能独立生活，这就是所谓的浮游细胞。细菌作为一个群体，并不是因为受到限制而结合在一起，原生动物在有水之地聚集，藻类聚在有阳光的地方，而真菌是在土壤里。

认识微生物的关键是认识细胞。细胞是能够存活的最小型的分子集聚。生命很难去定义。生命有开端，有逐渐的衰老，也有终点；生命的过程，包括繁殖、新陈代谢，以及对环境的响应。生物学家认为细胞是最基本的生命单位，就像原子是基本的化学单位。

微生物学包括所有小到裸眼看不见的生命体。这个世界上，霉菌的孢子、原生动物和藻类也加入细菌大家庭里来，每一种看

起来都有优于其他微生物的特性。比如说，霉菌孢子，它们是坚硬、带小刺的球，抗干旱，也抗冻，微风一吹，就能飞过好几里地。许多细菌也有类似的做法，形成厚壁的内生孢子，这能比霉菌孢子多存活几个世纪。与此同时，原生动物们也在寻找它们所需的营养，这营养通常由细菌提供。你一餐能吃下一个细菌细胞，为什么就能捕获上百种不同的营养物质呢？不过细菌的捕食术另有千秋。特定的细菌彼此协力配合，它们在自己的生活环境里徜徉，去搜寻其他可食的细菌，这样就保存了能量。归根结底，藻类显然是个一流高手，因为它们的食物自给自足，是通过吸收太阳的能量进行光合作用而产生的。但细菌于此也在奋力迎接挑战。有些细菌和藻类形影不离，生活在水面上，并且进行一样的光合作用。别的细菌则存在于较深的水底，利用透过表面水层的微弱的光线来生活。如果细菌能说话，它们可能会说：“你们能做的事，我都能做得更好！”

细菌群落无处不在，自我繁殖，毋需配偶，不依赖其他细胞存活。不像生物学里的其他形态的细胞，细菌乃是用生物学里最简单的细胞完成这些事情。病毒的情况如何呢？它们通常被描述为现存的最简单生物体。微生物学这门科学，囊括病毒，主要是因为病毒在显微镜下才能看到，也具有生物的特性。但是，病毒不具有使之成为生物的完整功能：生命周期、新陈代谢，以及与环境的交流。病毒完全依赖活的细胞而存活。病毒颗粒，如果单独存在，哪怕是在最舒适的环境里，也会成为没有生命的尘埃，一无所能。

关于病毒的起源和细菌的关系，有很多理论。病毒可能是

从原始的核酸发展而来，核酸是指脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）。RNA携带细胞里的信息，就像是DNA携带基因。RNA破解DNA基因密码，用这些信息来装配细胞的组分。病毒的起源更有可能是RNA，因为RNA的结构比DNA的简单；DNA分子包括两条长链，而RNA只有一条链。也许古代的RNA指导了较为复杂的分子的最初构建，比如包裹在蛋白质里的核酸，也就是病毒的基本结构。（蛋白质是折叠成特定形状的长的氨基酸链。）第二种截然不同的看法是，病毒是自我复制的RNA或DNA片段，被早期的细菌驱赶出来。这些片段，通过某种方式，被蛋白质包裹，从而变成初始的病毒。微生物学家也想过这样的场景，在这个场景里，进化过程出现反转，细菌细胞退化，它们有许多细胞结构从细胞上脱落下来，只有被蛋白质包裹的核酸留了下来。众说纷纭，莫衷一是，但有一件事确定无疑：在地球上，细菌和病毒共享着很长一段历史。

真菌、原生动、藻类、植物，以及所有的动物生命，包括人类，都属于真核生物域。构成真核生物的细胞，包含被称作细胞器的内部结构。细胞器让真核细胞整齐有序，而细菌就没这般整齐；细胞器也助于细化细胞的基本活动：合成化合物，分解化合物，与其他细胞进行交流。但管理许多基本细胞结构也需要额外的工作。细胞繁殖期间，每个细胞器一定会被分配给两个新的细胞。在有性繁殖过程中，真核生物需要另一个真核细胞来繁衍物种。细菌域的成员，还有古细菌域的细菌样微生物，它们通过二分分裂一分为二，并不存在细胞器管理的问题，细菌和古细菌都没有细胞器。（显微镜下无法区分古细菌和细菌，许多科学

家，甚至是微生物学家，把这两类微生物混为一谈。）

在认识到细菌的存在之前，人们就已经对细菌善加利用——制作或者保存食物、分解垃圾。尽管人类和细菌的关系可以追溯到人类历史的早期，但是研究细菌也是近200年才有的事，关于细菌的重大发现出现在过去的50年。细菌遗传学在1953年开始兴盛，那时候詹姆斯·沃森（James Watson）、弗朗西斯·克里克（Francis Crick）和罗莎琳德·富兰克林（Rosalind Franklin）研究来自大肠杆菌（*Escherichia coli*）的厚厚的黏液状物质，因此确定DNA的结构。

细菌生物学要发展，首先要有显微镜技术的提高。列文虎克是个起点，其他人改良了这种设备，特别是列文虎克同时代的英国人罗伯特·胡克（Robert Hooke）。胡克发明了一种把光聚焦在样本上的方法，使得放大的图像更容易被人研究。到19世纪，微生物占据着科学家的想象力。微生物学在19世纪50年代至20世纪初叶进入“微生物学的黄金时代”。到黄金时代结束的时候，微生物学家已经解决了许多与细菌有关的健康及工业问题。在微生物学里，声名显赫的路易·巴斯德（Louis Pasteur）突显了生物学家的重要性，提升了生物学家的形象与声望。电子显微镜出现于20世纪40年代，这让微生物学家能够看到单个细菌细胞的内部结构。这种技术成就，加上对DNA结构和复制的研究，开启又一个新的黄金时代，这个时代包括了细胞遗传学的发展。通过对细菌如何控制、分享基因的研究，基因学家已然超越了简单的杂交红花植物和白花植物的水准。遗传学到达了分子水平。有些电子显微镜如今能产生原子的图像，原子是构成物质的最小单位。有了

这些技术进展，科学家们揭开了细胞繁殖的细节。基因工程、生物技术和基因疗法的发展都要归功于最初显微镜下对细胞组织结构的研究。

微生物学家也透过细菌细胞来观察整个生态系统。生态学家在不毛之地发现了细菌。没人相信那种地方会有生命，而细菌不仅耐受这样的地方，它们还茁壮成长。嗜极生物给我们带来好多惊喜，以人类的标准来看，它们是生活在极端恶劣环境下的生物，几乎没有其他生物能在那种环境里存活。工业界对嗜极生物进行开发，得到一些酶，这些酶可以在极高温或者极低温的条件下发挥作用。比如说，聚合酶链式反应（PCR），就依赖来自嗜极生物的酶进行反应，反应温度是在67.78℃至93.33℃之间。PCR在数小时内把一小段DNA扩增出数百万个拷贝。通过使用来自嗜极生物的酶（所谓的限制性内切酶），微生物学家可以追踪疾病的发作，监测污染，并抓住罪犯。

细菌循环利用地球上的元素，因此为其他生物提供营养支持。细菌供养着我们，并清理我们的垃圾。它们帮助调节气候，让水达到饮用的标准。有些细菌甚至释放化合物到空气中，把水气里的微滴聚集到一起，形成云朵。不过，大多数人忽略细菌带来的益处，只看到所谓的“呕因子”（yuck factor），即讨厌的一面。“细菌真的无处不在吗？”“我身上现在有细菌在动来动去吗？”“门把手上有大肠杆菌吗？”答案是：是，是，是！对微生物学家来说，这是一件非常美妙的事。

细菌在地球表面的每一处蓬勃生长，几乎所有的细菌都拥有至少一套备用的能量生成系统，要是首选系统出麻烦，备用系统

就启动。即使某些细菌生长并不茁壮，至少它们发展出了安然度过大灾难的机制。细菌这种明显不可能被毁灭的性质，也许激起了无数人的恐惧。我们害怕传染病、耐受性强的超级细菌，还有细菌已在历史上引发过的高致死率。病原体实际上只占全部细菌的一小部分，只不过，如果要人在15秒内说出10种细菌的名字，几乎每个人说的都是病原体的名字。

在此，我要改善细菌的公众形象。细菌能够伤害人，也确实伤害过人，但是这几乎只发生在人们犯错，让有危险的细菌有机可乘的时候。细菌给予我们的益处远多于伤害。认识地球上多种多样、形形色色的细菌，人们可以放下恐惧，欣赏这些微生物必不可缺的贡献。不过，一瞥之下，细菌的宇宙似乎是无形的。如果了解了影响我们日常生活的细菌，我们会更容易“看到”它们，即便它们实际上依然不可见。细菌曾被称为“友善的敌人”，我认为这传递着错误的信息。细菌是我们强有力的朋友。我们永远战胜不了细菌，我们也不要想战胜细菌。与大多数非常有能力的的朋友一样，我们最好尊重它们，对它们好一点，和它们保持联系。

细菌是什么？细菌属于单细胞生物，长得太小，以致裸眼几乎看不到。不过，它们存在于地球上的每个角落。细菌微小、简单，长处甚多，它们不仅能够存活，还对这颗行星运作的各种机制发挥着作用。从地球表面之上几千米高山上的化学反应，到地幔深处的地质活动，细菌的影响无处不在。

细菌的形态大小不一，纳米比亚嗜硫珠菌（*Thiomargarita namibiensis*）首尾相连有750 μm ，裸眼可见；土拉弗朗西斯菌（*Francisella tularensis*）的直径只有0.2 μm 。自1988年以来，微生物学家开始探究“纳米细菌”（nanobacteria）的新领域。这些微生物的直径仅有0.05 μm ，其体积只有一般细菌细胞的千分之一。除了这些不同寻常的巨人和侏儒，绝大部分细菌的直径在0.5 ~ 1.5 μm 之间，或者说1 ~ 2 μm 长，或者说比这句话结尾的句号的二十分之一还要小。细菌细胞的体积从0.02 μm^3 至400 μm^3 不

等。体形小好处甚多，其中一个就是可以立即感知环境的变化，庞大的多细胞有机体就没这种能力。

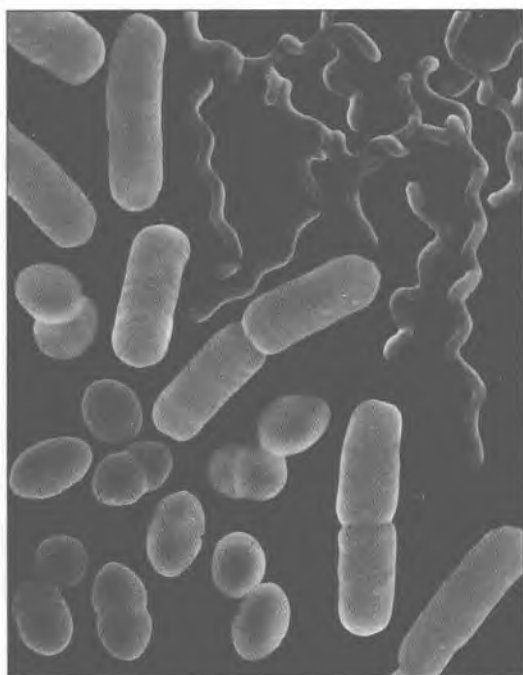


图1-1 细菌形态

在细菌的遗传学中细胞的形态总是保持一致。没有哪种动物，像细菌和硅藻属的藻类那样，严格固守标准的形态。

（图片承 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. 惠允。）

细菌的简单可能会蒙蔽人，给人一种一无是处的假象。它们那并不复杂的结构，实际担负着地球生态系统里每一种重要的生化反应。细菌外侧有细胞壁，细胞壁赋予了细菌独特的形态（参见图1-1），也有一层膜，膜维持细菌内部充满水的细胞质环境，选择性地吸收营养物质，防止有害物质的侵入，排出废物。这种

膜，与其他所有生物的细胞膜都相似。也就是说，是由双层的脂蛋白膜形成的，与水性的环境相接，并把细胞的内容物限定在细胞内部。在双层膜的内部，脂类和蛋白质的排列方式是，复合物的亲水端，或者说吸引水的一端，朝向膜的外侧，或者伸向细胞质，而疏水复合物则伸进膜的内侧。要是把形成膜的脂类，放到一杯水里，特性会让它们自发装配到一起。膜易于装配，这种特性可能有助地球上的第一个细胞的形成。

细菌的细胞质和细胞膜里面，拥有多种多样维持细胞存活的酶类。细菌的脱氧核糖核酸（DNA），储存着数千年来所形成的信息。它们出现在细胞质里，表面上看是混乱的一团（只能在电子显微镜下看到），而实际上包含着恰到好处的折叠、圈结，降低了受损伤的可能性，也有助于修复。细小的合成蛋白质的颗粒，叫作核糖体，它们星星点点地散布于细胞质的其余部分。

细菌还需要一些其他结构。有动力的细菌具有鞭状的尾巴，称为鞭毛，用于游动；进行光合作用的蓝细菌里具有吸收光的色素分子；还有趋磁性的菌种，比如趋磁性水螺菌（*Aquaspirillum magnetotacticum*），具有铁质的磁性颗粒，这让细胞向着地极运动。这些微小的罗盘，帮助水螺菌在栖身的水中迁移，游到营养丰富的沉积处。尽管细菌非常小，但是其分布广阔，遍布地球，而且数量庞大。微生物学家采集土壤、空气和水的样本，测定每种样本中的细菌数，再估算总数，然后在计算机程序的帮助下，推测地球上的总菌数。这种估测中也有猜测的成分。细菌存在于地球表面40 000米以上，洋面7 000米以下，这些地方人类大都遥不可及。细菌的总数达到 10^{30} 。科学家努力找出有意义的参

照，让人容易理解这个数：从地球上可见的星星的数目，估测是 7×10^{22} 。这些细菌细胞的质量有 2×10^{15} 磅，或者说，比地球上65亿人口的体重总和还要重2000多倍。这些细菌绝大多数生活在土壤里。

细菌体形微小、数量庞大，延展着我们想象力的极限。这两种特性都有利于细菌生存，而细菌所进行的生物作用，也保障着人类的生存。

细菌生存的诀窍

细菌和类细菌的古生菌都能在极具挑战性的环境下生存。毫无疑问，在进化过程中，它们的自然增长得益于对环境的适应。生存技巧可以是物理性的，也可以是生化性的。比如说，细菌的运动能力就是逃避危险的绝佳方式。除鞭毛可帮助细菌在充满水的环境里游动以外，有的细菌还可在物体表面滑行，还有些细菌进行激烈颤动，以此来推动自身前行。某些菌种发展出坚不可摧的外壳，就是所谓的内生孢子。其他菌种利用生物化学反应以拮抗酸、碱、盐、高温或者低温以及压力的作用而生存。

许多细菌利用修饰过的蛋白荚膜来保护自身。细胞构建出长长的黏性脂多糖，这是结合有脂类化合物的多糖类（糖链），其会伸展到细胞周围。细菌以自然界中罕见的糖类来制造这种附属物，即O抗原。结果，捕食细菌的原生动物就认不出这可能的大餐，就那么游过，去寻找“真正”的细菌了。古细菌似乎会成

为地球最后的幸存者，因为它们栖居在极端的环境下。古细菌和细菌都属于原核细胞生物，原核细胞是生物学里两种主要的细胞类型之一。另一种细胞就是更为复杂的真核细胞，藻类、原生动物、植物和动物都是真核细胞生物。由于古细菌能够栖息在绝大多数陆生动物和植物无法生存的极端环境，所以古细菌有时候就被认为是“嗜极生物”的同义词。生活在沸腾温泉里的古细菌，其外膜包括由30个或者更多的碳原子构成的类脂（类似脂肪）分子，比大多数天然的脂肪化合物都要长。这些类脂分子和连结它们的醚键，使外膜在极端高温下也很稳定。新闻报道里经常说，在海底烟柱的火山口、超过3600米的强压之下，发现了新细菌。这些滚烫的火山口，涌出近250℃的气体，释放出酸，还有着极高的压强，任何生物生活在那里确实都是条新闻。生活在海底黑烟柱附近的生物通常是古细菌，不是细菌；生活在高盐浓度环境——比如说盐湖——下的生物，也是古细菌；它们也会生活在完全缺乏氧气的环境里，比如说地下沉积物中。由于许多古细菌很难捕获，把它们转移到实验室的条件下培养也很困难，因此对于它们的研究要落后于细菌。

有些古细菌得天独厚的生活环境，也有细菌存活。被名副其实地命名为极地单胞菌（*Polaromonas*）的细菌，生活在南极海冰上，这里的温度范围在-12℃至-40℃，其新陈代谢速率缓慢，每7天才繁殖一次。相比之下，在实验室中的大肠杆菌，每20分钟就分裂一次。极地单胞菌是嗜冷生物，或者说就是喜欢低温。水生栖热菌（*Thermus aquaticus*）却正好相反，是嗜热生物，它通过合成耐热的酶类进行新陈代谢，得以在77℃高温的温泉里茁壮

生长。在4℃至54℃这样温和舒适的环境里生存的嗜温菌，在高温环境下，酶分子会去折叠，从而失去所有的活性。嗜温菌包括栖息在动物、植物、大部分土壤、浅水区、食物表面或者内部的细菌。生活在嗜温菌不能耐受的极端恶劣的环境里的细菌，就是地球上的嗜极微生物。

盐球菌属 (*Halococcus*)，一种嗜盐菌，拥有一种膜结合的泵，能不断排出盐，因此细胞能在像大盐湖或者盐矿这样高盐的环境里生存。嗜压细菌抗得住水里强大的流体静压，在3 800米深的大西洋底，它们无情地腐蚀着泰坦尼克号。这些嗜压菌的膜内含有不饱和脂肪，相较于其他细菌的膜，它们的内膜具有更好的流动性。其链状脂肪上的碳原子之间，有些是双键，不像饱和脂肪，主要都是单键。在深海的压力下，正常的液态的膜会发生改变，变成跟冷藏黄油一样的固态，膜就没用了；而嗜压菌特殊的膜结构能防止出现这样的结果，不让膜失去用处。后面的章节会讨论，为什么红肉动物主要是饱和脂肪，而猪肉和鸡肉的不饱和脂肪要更多一些。

嗜酸菌幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 生活在胃里，它们通过分泌能中和周围环境中的酸的化合物，耐受胃中相当于蓄电池酸液、pH值为1甚至更低的环境。即使生活在能灼伤人类皮肤的强酸环境下，嗜酸菌会被一种显微镜下可见的茧状物保护，在这里pH值大约为7。另外的嗜极菌包括嗜碱菌，它们生活在高碱的环境，比如氨水或碱湖中；嗜旱菌生活在无水之地；而抗辐射的细菌在足以于几分钟内杀死一个人的伽马射线下也能存活。比如说，奇异球菌 (*Deinococcus*)，利用一种高效的修复系统，能够

修复对人来说致死剂量的辐射所引起的DNA分子的损伤。这种系统修复速度极快，可以在奇异球菌下次细胞分裂前就搞定一切。

所有细菌的耐受性，都要归功于其坚固的细胞壁以及细胞壁的主要成分肽聚糖。这种大的多聚物由自然界中其他地方所没有的糖类和肽链（氨基酸链，比蛋白质短，缺少蛋白质的功能）重复连接所构成。

肽聚糖呈网格状，赋予了不同菌种不同的形态特征，从而保护细菌免受物理损伤。细菌的混悬液可以被置于搅拌机中搅动，而不会有损伤。

古细菌也构建由多聚物形成的细胞壁，但成分不是肽聚糖，不过它们的细胞壁能起到同样的保护作用。此外，由于古细菌的细胞壁成分和细菌的有所不同，所以它们能够抵御所有能攻击细菌的抗生素和酶类。这种生存策略，看起来会使古细菌成为对人类特别危险的致病原；然而，事实恰恰相反，没有一种人类疾病是由古细菌引起的。

在显微镜下，细菌就是毫不起眼的灰色的形状集合：球状、杆状、椭圆状、保龄球瓶状、螺旋状，还有飞去来器状。微生物学家用染料给细菌染色，使它们在光学显微镜下更显眼；或者会用到高级的显微技术，比如说暗视野或者相差显微镜。后面这两种方法，都能产生非常好的视野，细菌在暗淡的背景上闪闪发亮。

在细菌生长的时候，细胞壁会抑制细胞的增大，因此细菌的生长不同于多细胞有机体的生长。细菌通过二分裂法，即一个细胞分裂成两个新细胞来生长繁殖。随着细胞数目的增加，有些菌种会排列成串珠状，或者形成葡萄串状。有的细菌会在湿润的

表面群集成扁平的薄片状。细菌群集的现象说明，细菌并不总是毫无拘束地游来游去，也不都是浮游，它们是可以形成群落的生物。实际上，细菌群落不仅仅意味着一群细胞。群落里包含信息联结的系统，在这个系统内，相同或者无关的细胞彼此回应，并发生行为改变。这种适应，称为群体感应。

当细胞分泌一系列稳定的、类似于氨基酸的信号分子的时候，群体感应就开始了。分泌出的信号迁移大约 $1\mu\text{m}$ ，这样相邻的细胞就能够利用其表面特殊的蛋白识别出信号。受体分子被信号分子塞住的时候，细胞就接收到信息：别的细胞靠自己太近了，群体生长得太密集了。于是，蛋白就开启一套基因，诱导细菌改变其行为。不同的菌落类型，以各自的方式改变其行为，然而综观整部细菌学，群落都为细菌提供了一套卓越的生存机制。有的群落丛集在一起，另一些粘附在表面上，还有一些覆满整个池塘的水面，并控制整个池塘的生态系统。

细菌群落

在实验室备好的培养基中，群集细胞开始生长的阶段和其他任何细菌类似。（培养基是包含有凝胶状琼脂的液体或者固体，它们为细菌提供生长所需的营养物质。）它们先进行新陈代谢，然后一分为二，一直重复这个过程，直到营养物质逐渐不足。相对于其他细胞终止菌落的生长，群集细胞会相互传递信号，改变其繁殖的方式。当开始培养时，群集细菌变形杆菌（*Proteus*）生

长出规则的菌落，每个细胞约有 $3\ \mu\text{m}$ 长。几个小时之后，菌落外沿的细胞伸展到 $40\sim 80\ \mu\text{m}$ 长，生出许多鞭毛。10到12个鞭毛细胞一起，呈波纹状远离先前的菌落。这些细胞平行排列成一组，细胞鞭毛前行的力量是单个变形杆菌前行动力的50多倍。在距离主菌落几毫米的地方，群集细胞停止迁移，又开始进行正常的繁殖。随着子代细胞一代代的生长，它们在原先的菌落周围，构建起一个变形杆菌形成的环，如图1-2所示。这个环的细胞密度到达一定程度时，变形杆菌又开始进行其迁移的过程，一直到同心环状的超级菌落盖满培养基表面。两个群集的变形杆菌菌落相遇的时候，它们不会相互越界。这两个菌落的前沿边界，停在距离彼此不到几微米的地方，被它们各自的防御措施给挡住。变形杆菌产生一种抗菌的化学物质，称为细菌素。每一个群集的菌落都有其特定的细菌素，保护其菌丛免受侵袭。

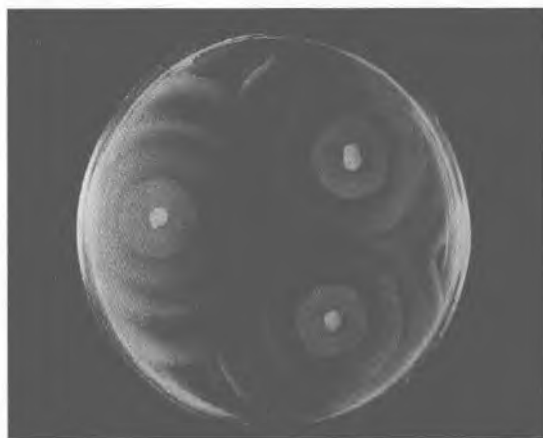


图1-2 群集的奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)
变形杆菌从一个单一的祖细胞向外聚集，一代代细胞，形成同心的生长环。
(图片承 CDC Public Health Image Library 的约翰·法默惠允。)

其他群集的细菌利用毛发样的纤丝，这被称为纤毛，不是鞭毛，它们把纤毛抛在前面，当系绳用。通过重复收缩，细胞能让自己一个小时前进多达3.8厘米。培养皿的直径只有约10厘米，其实即便有比萨饼那么大，群集细胞也能走完全程。

生物膜这样的菌落，生长在潮湿的表面上。饮用水管、流动溪水里的石头、植物的叶子、牙齿、某段消化道、食物生产线、医疗设备、下水道、抽水马桶、船身上都有生物膜的踪影。和群集菌落不一样，生物膜包含着数百种不同的细菌，但它们也通过群体感应彼此交流。（只是附着在毛皮这类东西表面的细菌，并不是真正的生物膜，因为它们不能融合形成集落，作为一个整体而发挥作用。）细菌通过黏多糖形成的外被而依附在某个表面上，然后其他细菌相继入伙，构建出各不相同的生物膜菌落。

生物膜有利于细菌的生存，其捕获并储存营养物质，分泌出更多的多糖，保护其所有成员抵御氯气这样的化学物质的袭击。最终，真菌、原生动、藻类，还有无生命的杂质都居留在尖峰和管道中的混合聚集集体里。在生物膜增厚的时候，信号也逐渐增多。但由于生物膜上生活着多种不同的细菌，信号也各有差别。有的细菌不再制造多糖，这样就不会有新的细胞加入群落。黏合物的减少，会促使相当大一部分细菌脱离生物膜，向下游迁移，开始形成新的生物膜。（生物膜一直在形成，也一直在瓦解，这恒常的动态的过程，能让自来水里的细菌数量产生巨大波动。几个小时内，每毫升自来水里的细菌数，能从数以十计，变成数以千计。）同时，其他细菌为确保自己的生存，分泌的多糖会增加，也会让其附近的微生物窒息而亡，减少生存竞争。

病原体可能也是以相似的策略来进行感染，它们不再分泌多糖。细菌周围的多糖减少，其繁殖速度会更快。然后，当感染区域的病原体数目达到临界水平的时候，细菌又会重新开始分泌多糖，以对付竞争者。

第二种包含有多个物种的群落，是微生物席（microbial mat），它们相处非常融洽，协调一致发挥作用。微生物席位于静水的表层，非常明显，它们呈现出一副绿色、红色、橙色和紫色相间的画面，这些来自彩色的细菌。微生物席以两种光合细菌为主：蓝绿色的蓝细菌（cyanobacteria），还有紫色的硫细菌。在白天的时候，蓝细菌繁殖，并让微生物席上层充满氧气。随着夜幕降临，蓝细菌的新陈代谢减慢，其余的细菌则来消耗氧气。紫色细菌喜好缺氧环境，所以它们生活在氧气耗尽的微生物席的深处。晚上，紫色细菌游动到上层，尽情享受来自蓝细菌的有机废料。当日光重临时，紫色细菌又沉下去，避开将会让上层微生物席充满氧气的光合作用。紫色细菌消化自己大餐的时候，会排出含硫的化合物，扩散到顶层。在顶层，需硫的光合细菌和蓝细菌（以及其他藻类）并肩作战，又开始一次新的循环。未受扰动的微生物席具有实质意义上的呼吸：每24小时呼吸一次，吸收并散发出氧气，排出二氧化碳并吸收二氧化碳。微生物席的昼夜循环，使其成为一种独一无二的微生物群落。

群落是一个生态系统内物种的混合物。在生态系统里，有生命的群落与其周围的无生命的东西进行交流，诸如空气、水、土壤，等等。生态系统运行的每一个环节，都有细菌的参与，但是为了解细菌，微生物学家必须把它们从环境中分离出来，在某

段时间某个实验室里，对某个菌种进行研究。细菌细胞的集合，里面全都是一种细菌的话，就被称为种群，或者套用实验室的说法，叫作纯培养物。

微生物学家们科研训练的初期，就学会了一种巧妙的做法，通过无菌技术，让无关的生物都远离纯培养物。

无菌技术——可大致理解为“没有污染”——要求微生物学家在对培养物进行操作的时候，不能让任何不需要的细菌侵入。要让培养物免受污染，可以利用本生灯的火苗，给试管口加热一小会儿；同样的原理，也可以烧一下金属接种环；与此同时，要避免已灭菌的器具接触未灭菌的表面。在手术之前，外科医生彻底清洗双手和胳膊之后，也遵循同样的原则。

显微镜下

在列文虎克之后的两百年间，显微镜技术逐步改进。但是，微生物学家仍然需要某种方法，能将细胞从样本中的无生命物质中区分开来。微生物学家测试五花八门的染料，来给细菌染色，结果都不如人意。1884年，丹麦医生革兰（Hans Christian Gram）经过反复试验，配制出一种染料，让人能看到来自呼吸道感染的病人的组织里的细菌。在载玻片上，革兰的配方让某些细菌呈暗紫色，其余呈粉红色。革兰本打算用这种新染色方法来诊断疾病，他万万没有料到，革兰氏染色在细菌学上影响深远。

革兰氏染色法把所有细菌分为两类：革兰氏阳性菌和革兰氏

阴性菌。这种操作方法很简单，是鉴定病人、食物、水和环境中细菌的基本方法。每一位学生，最初学习微生物学的时候，都是从革兰氏染色法开始。

带有厚厚的肽聚糖组成的细胞壁的细菌，会将结晶紫-碘复合物留在细胞壁内侧。这些细胞呈现出紫色，被命名为革兰氏阳性菌。其他的菌种，用酒精冲洗的时候，不能保留染料-碘复合物。这些革兰氏阴性细胞依然无色，所以革兰又加上最后一个步骤，把细菌浸在第二种染色剂番红里，这样所有无色的细胞就变成粉红色了。如今，所有的细菌学家都把革兰氏染色法作为细菌鉴定的第一步，用来监测食物和水的污染，诊断感染性疾病。

革兰发明这个技术的一百多年来，微生物学家仍然需要弄明白染色后有些细胞是革兰氏阳性，而另一些则是革兰氏阴性的具体原因。革兰氏阳性细胞壁上厚厚的肽聚糖层，形成错综复杂交联而成的网孔状结构。这种结构就像是一张网，留住了大的结晶紫-碘聚合物，防止酒精接触并冲洗掉染色剂。与此相比，革兰氏阴性细胞壁更为复杂。革兰氏阴性细胞上薄薄的肽聚糖位于细胞的质膜和外膜之间。肽聚糖层很薄，被认为是革兰氏阴性细胞留存不住染色剂的原因之一。

从革兰氏阳性和革兰氏阴性的种群，微生物学家几乎归纳不出什么严格的法则。有人曾经认为，革兰氏阴性菌的数目要比革兰氏阳性菌多许多，在病原菌里，革兰氏阴性菌占的比例也较大，但是这种简单的概括，很可能与真相相去甚远。即使如此，对于一些问题，革兰氏反应还是能给微生物学家提供线索。食物、水、洗发剂这样的日用消耗品，以及皮肤，如果带有高密度

革兰氏阴性菌，就可能意味着有粪便污染。这是因为大肠杆菌，还有肠杆菌科里别的革兰氏阴性菌，都来自动物的肠道。值得注意的是，革兰氏阳性菌也不完全都是良性。若革兰氏阳性菌来自人们的上呼吸道，可能意味着链球菌性喉炎（来自链球菌属），或者结核病。革兰氏阳性菌带来的皮肤伤口的感染，严重程度各异，从葡萄球菌属感染（来自葡萄球菌）到炭疽热都有可能。在自然环境下，已知的革兰氏阴性和阳性菌在土壤和水中基本均匀分布。

就在革兰设计出他的新操作流程的时候，德国医生海塞（Walther Hesse）放下了他十年来的工作，开始留心死于肺癌的萨克森的铀矿工人（虽然这个病当时还没有被鉴别出来）。在慕尼黑的公共卫生部门工作两年后，他成为罗伯特·科赫（Robert Koch）的助手。科赫是微生物学的世界知名权威，声名仅次于路易·巴斯德。科赫原本是德国一个小镇上的乡村医生，那时候他已经专注于在患病的实验动物身上进行炭疽热和结核病的研究。通过这些研究，他发展出一套方法，证明是特定的菌种引起特定的疾病。1876年，科赫建立了一套标准：某种细菌要被鉴别为是疾病的病因，必然存在于患病的实验动物的体内。这个标准一直沿用至今，就是众所周知的科赫法则，其奠定了感染性疾病诊断的基础。

医学史学家们质疑，这归在科赫名下的法则，是否应该被称为亨利-科赫法则。科赫早年在德国医生雅各·亨利（Jacob Henle）手下受训，1840年亨利发表了确定感染性疾病病因的一系列标准。科赫提出的标准和亨利的类似，不过科赫法则也很有可

能归纳于他的每一种新的病原体实验。科赫法则如下：

1. 某种疾病在每一例病人体内，一定存在同一种病原体；
2. 要证明病原体的活性，其一定可以从患病宿主体内分离，一定可在实验室环境下培养；
3. 应当检查病原体的培养物，确认其纯度，然后注射进健康宿主体内（实验动物）；
4. 注射之后，病原体一定能在新的宿主体内引发相同的疾病；
5. 新的宿主体内一定可以分离出病原体，并一定能再次在实验室里培养。

有些细菌不符合科赫法则。比如说，结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*），能引起结核病，除了肺，它也能感染皮肤和骨骼。化脓性链球菌（*Streptococcus pyogenes*）引发咽喉炎、猩红热、皮肤疾病和骨感染。引发若干不同疾病的病原体，很难符合单一疾病的诊断标准。

在提出这些标准的同时，科赫提出了一种获得纯培养物的方法，这又一次奠定了微生物学的根基。在运用科赫法则的时候，微生物学家需要潜在病原体的纯培养物。若细菌菌种不纯，没有人能把某一种细菌和某一种疾病对应起来，A菌引发A病，B菌引发B病，如此等等。科赫利用马铃薯切片来培养细菌菌落，在他自己的研究中，他只用到一种菌落，与其余所有菌落都分离开来。这种概念，今天看来比较初级，但却帮助了科赫同时代的微生物学家，让他们的实验远离杂质污染。直到现在，这样的事情还屡

见不鲜，著名学者发表研究结果，在几个月后做令人尴尬的撤回，就是因为数据全都是从杂质里收集而来的。

当海塞加入科赫实验室的时候，科赫已经不用马铃薯切片做培养了，明胶取而代之，因其表面用来生长纯菌落更为便利。很快，这两个人就开始埋怨明胶的缺陷了。在炎热的夏季，明胶变成液体。其他很多时候，降解蛋白的细菌会把明胶变成百无一用的黏糊糊的团状物。海塞的妻子安吉莉娜（Angelina），经常到实验室来帮忙——这个时代的德国，女性正初次步入职业领域。海塞叫她莉娜，她是一位业余画家，帮助科赫和海塞绘制实验室里生长的菌落的图谱。莉娜很快就认识到，这两位微生物学家需要某种比明胶更好的东西。她建议他们试试琼脂，在那个时代，这是用来使布丁和果冻凝固的常用配料。1992年，莉娜的孙子沃尔夫冈（Wolfgang）回忆道：“莉娜小时候住在纽约，有家荷兰邻居是从爪哇移民过来的，她是从他们那里知道这种材料的。”生活在温暖的东印度气候下的人，注意到鸟类从海藻里收集一种东西，用来把鸟巢粘合在一起。这种材料，不会融化，也不会腐化——细菌不能使之降解。

海塞把用琼脂代替明胶的想法跟科赫说了。科赫随即配制琼脂，把营养物质加到培养基里，在高温灭菌的时候，琼脂化成液体，而冷却的时候又凝成固体（参见图1-3）。针对这种方法，科赫发表了一份简短的操作说明，但只字未提海塞。海塞于1911年过世，莉娜继续生活了23年，她把自己所能找到的海塞的实验记录，都保存了下来。其中一些记录显示，是海塞和莉娜最早使用琼脂来做菌种生长的培养基，从此他们在微生物学领域里的贡献

为人所知。

科赫和海塞改用琼脂做基础培养基之后的3年，实验室的另一位助手陪替（Richard J. Petri），设计出一种浅玻璃皿，让已灭菌熔化的培养基更容易铺展开。这种玻璃皿不足1.3厘米深，直径为约10厘米。这种陪氏培养皿没再经过改进，一直沿用下来，如今是每个微生物学实验室的日常必需品。



图1-3 倒出熔化的琼脂

高温灭菌后的琼脂会熔化，而在低于43℃下冷却，琼脂又会凝固。这里的微生物学家是在进行无菌操作，把琼脂从灭菌的瓶子里倒到灭菌的培养皿里。

（图片承 BioVir Laboratories, Inc. 惠允。）

生命的尺寸

细菌仅仅需要足够的空间，来保存其至关重要的酶类、蛋白质和遗传机制。进化已清除细菌所有无关的结构。而且一种微小又简单的构造可允许快速繁殖，这有助于适应环境。细菌的新陈代谢是高效率的典范，因为细菌很小，产生的表面积-体积比率很大。在细菌细胞中，一切构成部分都与表面相距不远，经过表面，营养物质进入细胞而有毒废物排出。人类、藻类、红木、原生动物的真核细胞构成，它们的细胞里有各种各样的细胞器，每种细胞器上都有膜包裹。真核细胞的表面积-体积比率是细菌的十分之一，所以物质穿梭通过细胞器的膜、细胞质、外膜时，都消耗能量。相比之下，细菌结构耗能更少，效率更高。最后，更小的体积有利于规模宏大的细菌种群，这让其他所有的生物群体都相形见绌。

体积庞大的多细胞生物，孕育幼仔得要很长的生命周期——想想鲸、大象和人类——它们以漫长的时间改良基因组。昆虫进化得更快，它们可以在数年内发展出一种新的性状。在细菌，进化仅发生于一夜之间。通常，其子代就包含着某种新的性状，这为它们的生存奠定了更好的基础。

没人知道究竟有多少种细菌。人们已经描述了大约5 000种细菌的特征，还有10 000种已被部分地鉴别出来。生物多样性的权威爱德华·威尔逊（Edward O. Wilson）估测，生物学里已经被鉴定的物种，不超过所有物种的10%，可能才1%。根据威尔逊的推论，细菌菌种的总数是100 000种，而真正的菌种总数很有可能是这个推论的10倍。大多数环境微生物学家认为，在全部细菌的1%

里，当前只有不到十分之一的菌种能在实验室条件下培养。而只有培养了细菌，我们才能对它们进行鉴别。

致力于研究微生物多样性的微生物遗传学家克雷格·温特（J. Craig Venter）非常恰当地指出，细菌在地球生物圈里的多样性，以及其功能作用，要比它们物种的数目更重要。通过一个为时两年的海洋微生物的研究，温特得出结论说，通过测定细菌独有的基因序列，发现每间隔320千米的海域，有85%的细菌物种都发生了变化。海洋似乎包含着数百万种亚环境系统，而不是某个巨大的海洋环境系统，每一毫升海水里都包含着数百万个细菌。单单是海洋里细菌的真实数目，可能已经超过先前对整个地球上细菌物种总数的估计。在将来的地球微生物生态学的研究中，细菌物种的绝对数目可能依然无法确定。

微生物学家起初定义微生物世界，是通过从环境中采集样本，并确定其中的细菌类型来进行的。这种界定方式，首先要回答的一个问题是：这些细菌都是新的、从来没有被发现过的物种吗？为了回答这个问题，微生物学家必须认识在生物学中已经被鉴定、命名并得到认可的菌种，比如大肠杆菌。

分类学家根据生物的外在特征和遗传学，把现存的所有生物分成属和种。一直到20世纪70年代后期，微生物学家还是通过酶的活性、终产物、营养需求和显微镜下的外观来鉴定微生物。1977年，伊利诺伊大学的卡尔·伍斯（Carl Woese）提出用细胞合成蛋白的一个组分的片段——核糖体核糖核酸（rRNA）来进行鉴别。细胞的rRNA携带有基因的信息，并帮助把这种信息转换成具有特定结构和功能的蛋白质。因为每个物种的rRNA的遗传信息都

是独一无二的，其可以作为细菌指纹图谱的一种而发挥作用。伍斯提出的鉴别方法，具体来说，用的是被称为16S rRNA的组分，这和16S亚基有关，16S亚基是构成核糖体的亚基之一。这种分析方法，给现存的生物带来新的分类体系（这让传统的分类学家大为震惊），分成了细菌，古细菌和真核生物3个域，如图1-4所示。

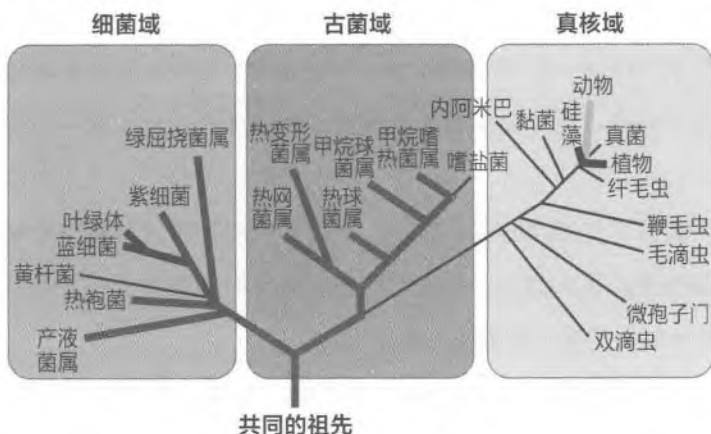


图1-4 三域分类

世界上生物的分类并不保持恒定；新的技术不断促使分类学家重新对物种进行评估和分类。

在新的rRNA分类出现之前，生物学的学生曾被教导，植物、动物和微生物被划分成5个、6个，甚至8个界。第一次上生物课的时候，课上教给我的五界系统是这样的：

- 原核生物界，包括细菌；
- 原生生物界，包括原生生物和藻类；
- 植物界，包括绿色植物，这是藻类的后代；
- 真菌，祖先是原生生物界的特定成员；
- 动物界，其祖先是原生生物界的特定成员。

当试图给世界上的生物群编组的时候，生物分类的新技术的产生，并没有能终止这种混淆，问题还是接踵而来，这其中是有原因的。分类学家和哲学家试着去确定生物彼此之间的亲缘关系，亚里士多德一马当先。还有，自从20世纪70年代DNA分析技术出现以来，遗传学家发现生物群具有更复杂的多样性，还有生物之间共享的基因非常之多，而细菌之间共享的尤为多。伍斯所引入的rRNA分析方法，表明了不同的物种之间的基因共享的程度。研究显示，物种之间具有大量的水平基因转移（horizontal gene transfer），即许多不相关的物种具有共同基因的现象。

我们都学过进化树，从树干上分出科、属和种的树枝来，这描绘的不是水平基因转移。进化树看起来可能更像是一个鸟巢，而非一株橡树。没有哪个物种比细菌更真实地反映了水平基因转移。如今人们知道，细菌中有基因共享，或者说基因转移；古细菌可能也有这种现象，数目之多超过人们之前的想象。在2002年，通过对特定蛋白相关基因的集中研究，16S rRNA系统被进一步细化。不过，随着生物学家对细菌的基因构成有更深入的了解，他们发现了更多的共享基因。有些微生物学家开始觉得，说到细菌的时候，“物种”这个词没有什么意义。当前，利用16S rRNA分析进行鉴定，如果两种不同的细胞株的基因相似性小于97%，就可以认为它们属于不同的物种。有的生物学家提出，基因差异性达到1%就属于不同的菌种，而不是3%。

微生物学家最初发展细菌分组的概念的时候，也就是我们今天所说的物种，他们是利用细菌的共同特征来做标志。革兰氏反应、营养需求、独特的酶类或者运动特性都能作为区分细菌的特

征，从而把细菌分为各不相同的物种。现代核酸分析已经说明，传统的分类系统是否还有意义。细菌之间共享基因的比例很高，而不同细胞之间的基因转移很容易，据此，有的微生物学家提出，以物种来给细菌分类是徒劳的。所有的细菌看起来都隶属于一个巨大的物种，在这个物种里，不同的株系的差异，乃是由于它们所表达和抑制的基因有所不同造成的。将细菌分成单独的菌种的时候，所有的细菌都应该符合1942年恩斯特·迈尔率先对物种进行的定义：同一个物种的成员之间可以进行杂交，不同的物种成员之间则不能。

基因分析模糊了细菌物种之间的界限，因此传统上用以给其他生物分类的标准，无法适用于细菌。为了保持头脑清醒，微生物学家需要某种分类学机制，这样他们在讨论微生物的时候，就有一种通用语言了。先不管DNA的结果，根据相似的性状来给细菌分类，事实证明这传统的方法方便易用。因此，微生物学家对细菌也使用同样的分类和命名系统，这和处理其他所有生物的方式一致。自19世纪中叶，植物学家们——卡尔·林奈（Carl Linnaeus）是其中最著名的一位——发展出这套系统以来，其几乎没有任何变化。物种的分类和命名使用双名法，即用一个特有的由两部分组成的拉丁名称来为每个物种命名。

同一个属的细菌共享着某些基因，如上所述，共享基因非常多，但是不同的物种各自都有一些独特的基因。比如说，芽孢杆菌属（*Bacillus*）是一类常见的土壤细菌的属名。这个属包括几个不同的种：枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*，缩写为*B. subtilis*）、炭疽芽孢杆菌（*B. anthracis*）、巨大芽孢杆菌（*B. megaterium*），

等等。如果我是一个细菌，我的名字就会是 *Maczulak anne*，或者 *M. anne*。

命名一种新的细菌，微生物学家有若干处理的方法。其中最要紧的是，新的名字要不同于生物学上的所有其他名字。表1-1显示了一般的命名方式。

不管科学上物种分类和再分类方法如何发展，细菌的命名不太可能会有更替。医学、环境科学、食品质量、制造业和生物技术，有赖于对引起某种疾病或感染的细菌物种的鉴别，生产有用的新产品也需要认识细菌物种。随着微生物学上的焦点从生物圈转移到人体，物种鉴定将变得愈发重要。

表 1-1 细菌名字的来源

命名方法	示例	命名的原因
某个历史事件	嗜肺军团菌	1976年，这个细菌在美国退伍军人协会大会期间引发新的病症
颜色	蓝细菌	蓝绿色
细胞的形状和排列方式	化脓性链球菌	球状（-coccus）细胞组成的弯曲的长链（strepto-）
发现地	纳米比亚嗜硫珠菌	在纳米比亚海岸上发现
发现者	大肠埃希菌（大肠杆菌）	1885年，西奥多·冯·埃舍利希发现
纪念著名的微生物学家	多杀巴斯德菌	菌属以路易·巴斯德命名
独一无二的特征	趋磁螺旋菌	螺旋状细菌，细胞内有具有磁性的磁小体
极端的生长环境	水生栖热菌	生长于非常热的水中，比如说温泉

人体上的细菌

人体由十万亿个细胞组成，但是人的皮肤、呼吸道、口腔，还有肠道上栖居的细菌就是人体细胞数目的十倍之多。微生物学家喜欢说，如果把一个人所有DNA和其身体上全部的细菌DNA相混合，那么从遗传学上看，这个人更多是细菌，而非人类。

在人体表面，而不是身体内部，栖居着大约分属于200个属、1000种不同的细菌。动物的身体就是个管道。皮肤构成管道的外表面，从口腔到肛门的胃肠道形成内表面。人体里面的血液、淋巴和器官正常情况下都不含有细菌，这些地方是无菌的。人体排出的尿液和汗液，也是无菌的液体。植物的情况与此不同，细菌既居住在植物上，也栖息在它们的内部。

人体皮肤包含湿度、油脂和盐分含量以及通气情况不同的细菌栖息地。头皮、面部、胸背部、四肢、腋下、生殖器，还有足部，这些都是细菌在皮肤上的主要栖息地，而这每一个地方，都包含有更小而不同的生存空间。人体整个皮肤表面，每平方厘米大约有一百万个细菌，它们在这些栖息地的分布并不均匀；干燥的前臂上，约为每平方厘米1000个，而腋下则是每平方厘米数百万个。

微生物学家取皮肤细菌的样品，是把一个烈酒杯（shot glass）那么大、两端开口的小圆筒按压在皮肤上形成杯状，然后倒入一点水；再用一根无菌的塑料棒，搅一搅水，轻轻地在皮肤上刮一刮，这样就能取到许多细菌。不过，没有什么方法，也没有强效除菌剂，能彻底消灭掉皮肤上所有的细菌：皮肤并非是无

菌的。皮肤菌群里主要含有葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、丙酸杆菌属 (*Propionibacterium*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、棒状杆菌属 (*Corynebacterium*)、奈瑟氏菌属 (*Neisseria*)，以及假单胞菌属 (*Pseudomonas*)。

其中，有些名字我们耳熟能详，因为它们引起过疾病。不过，人体上正常的细菌不会给未破损的健康皮肤带来任何问题。实际上，皮肤“土著”菌群整天都在抑制各种各样的“暂居”细菌。有些暂居细菌可能是病原体，但是它们不会永久居住在皮肤上，因为固有的菌群占地为王，独享着空间和营养物质，并产生抗生素及被称为细菌素的类似抗生素化合物——这些都挡住了入侵者。这一场场无声无息的战争一直在持续，而人们对此却不知不觉。只有当皮肤这防护屏障因割伤、擦伤或者烧伤而破损的时候，细菌感染才会居于上风。即便是无害的固有菌群，也会在身体环境发生变化时成为条件致病菌，引发感染。化疗、器官移植或者慢性病引起的免疫系统功能降低，会增加这些条件性感染的风险：

- 葡萄球菌（见图1-5）——创口感染
- 丙酸杆菌——痤疮
- 芽孢杆菌——食源性疾病
- 链球菌——咽喉痛
- 棒状杆菌——心内膜炎
- 假单胞菌——烧伤感染

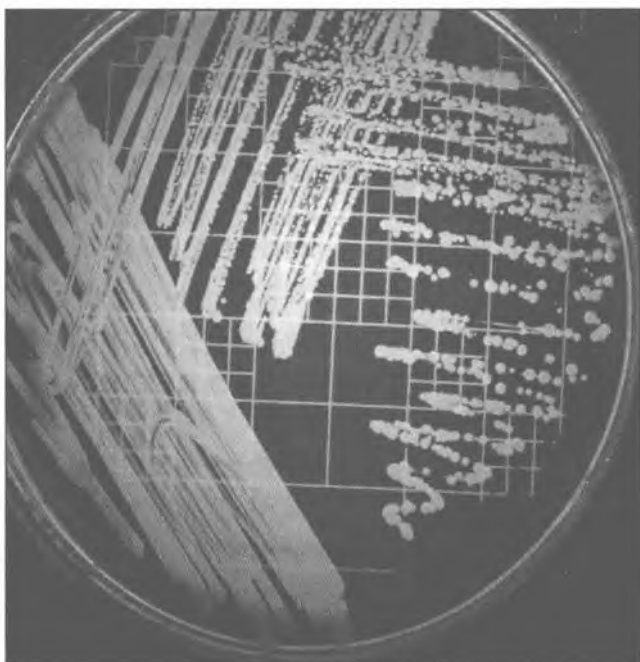


图1-5 金黄色葡萄球菌

一种常见细菌，通常无害，栖居在皮肤上。要是有机可乘，金黄色葡萄球菌会变成有害细菌。该菌种能感染皮肤伤口，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）菌株具有抗生素耐药性，给人类带来重大的健康风险。

（图片承 BioVir Laboratories, Inc 惠允）

厌氧菌不能在有氧的环境下生存，但皮肤菌群大部分都是厌氧菌。虽然皮肤一直都沐浴在空气里，但是厌氧菌在缺氧的方寸之地，所谓的微生境里蓬勃生长。皴裂以及鳞片状的皮肤，还有小创口，都能形成厌氧的微生境。伴随大伤口而来的坏死组织，也会吸引厌氧菌，这就解释了为什么伤口处理不当，可能会引发坏疽〔由厌氧菌产气荚膜梭菌（*Clostridium perfringens*）引起〕和破伤风（破伤风杆菌引起）。常见的栖息在皮肤上的厌氧菌，主

要有痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acne*, 引发痤疮)、棒状杆菌 (*Corynebacterium*)、消化链球菌 (*Peptostreptococcus*)、拟杆菌 (*Bacteroides*)，另外还有梭状芽孢杆菌 (*Clostridium*)。

口腔里的营养物质、水，还有微生物，产生了丰富的细菌群落。刷牙还有牙线清除了牙缝中的大部分食物，但清除不了全部。牙齿和牙龈之间的牙周袋、牙齿表面的菌斑生物膜，存在有蛋白质、人类细胞和细菌细胞的混合物。厌氧菌和需氧菌各得其所，它们的相对数量，从白天到夜间各有不同，随着通风状况、饮料的冲洗，以及唾液生成的变化而变化。在白天，口腔表面接触的空气较多，需氧菌繁盛。在夜间或者长时间禁食的时候，需氧菌耗尽氧气，厌氧菌开始兴旺发达。根据其发酵性质的不同，厌氧菌消化分解食物，其终产物很臭。这些难闻的含硫分子蒸发到空气里，就形成口臭。

除了螺旋状细菌幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)，食道和胃中几乎没有细菌居留。患有消化性溃疡的人群中，有一半人身上都有这种细菌。1975年，胃里的幽门螺杆菌被发现，破除了人们长期以来的信念：没有微生物能经受得住胃液里的消化酶和盐酸。绝大多数细菌藏身在食物颗粒组成的“保护套”中，穿过pH为2的半加仑的胃液，去往小肠。然而，幽门螺杆菌，它们在胃部茁壮生长；胃的表面上覆盖有黏液，能保护胃这个器官免受其本身的酸液的腐蚀，幽门螺杆菌就栖身在黏液里。在黏液的内部，细菌分泌出脲酶，把唾液里的尿素分解成碳酸盐和氨。这两种化合物都能在幽门螺杆菌细胞周围形成碱性的防护层，可以中和酸液。

每克胃容器里有1000个细菌，这对微生物学家来说还是个小数目，而随着肠里的pH值升高，细菌的数量就有百万倍的增长。

人类、奶牛、猪、白蚁、蟑螂，还有几乎所有其他动物，它们对食物进行酶消化，都依赖肠内细菌的参与。每克消化物里的细菌数量达到 10^{12} 。单胃动物，比如说人类，还有猪，身体吸收的营养物质，既有自身的酶分解所得，也有细菌代谢产生。细菌死后，在肠中分解的时候，身体就会吸收细菌的糖类、氨基酸和维生素（维生素B复合物以及维生素K），这和吸收食物中的营养物质毫无二致。与此相比，牛、羊、兔子、马、蟑螂和白蚁，它们吃的是纤维性的食物，富含纤维素和木质素，它们的细菌就必须分解这种食物，而分解产生的化合物被称为挥发性脂肪酸。葡萄糖是人类主要的能量化合物，而挥发性脂肪酸为反刍动物（牛、绵羊、山羊、大象、长颈鹿）及拥有发达的盲肠的动物（马和兔子）提供能量。

瘤胃中的细菌进行厌氧发酵。几乎每一种有机化合物，在瘤胃里都被发酵细菌变成饱和的化合物，然后饱和化合物继续前行进入肠道。因此，肉牛这样的反刍动物身体组织里就堆积着饱和脂肪。非反刍动物，比如猪和鸡，进行发酵的程度较低，它们的肉中含有的饱和脂肪也较少。

所有这些细菌，对动物的生存起着怎样的重要作用呢？无菌的豚鼠比正常豚鼠长得小，皮毛也更稀疏，而且与具有正常菌群的豚鼠相比，还出现维生素缺乏的症状。无菌动物也比有菌群栖居的动物更容易感染。也有好的方面，就是无菌动物永远不会长蛀牙！

人类肠道里的拟杆菌、真杆菌、消化链球菌、双歧杆菌、梭菌、链球菌、乳杆菌和大肠杆菌也能产生热量，这与葡萄酒发酵时产生热量的方式是一样的。对细菌来说，这种热量散失是没有效率的——在被利用之前，任何能量的耗散，都是种永远的损

耗——不过人体却利用这种热量维持体温。数量巨大的正常肠道细菌，也能够竞争过少量存在的食源性疾病细菌，比如说沙门氏菌、梭菌、芽孢杆菌、弯曲菌、志贺氏菌、李斯特菌和大肠杆菌。

在食源性致病菌里，大肠杆菌是最臭名昭著的，也是生物学研究最为深入全面的物种。实际上，大肠杆菌在消化道里只是个小角色；其他细菌远比它多，几乎是1000：1的样子。大肠杆菌成为微生物学领域首屈一指的研究工具，有两个原因。第一个理由是，这种微生物很适合实验室操作。大肠杆菌是兼性厌氧微生物，也就是说，不管有没有氧气，它都能生长。它们不需要有外来的营养素，也不需要特别的培养条件，而且它的数目能迅速成倍增加，这样微生物学家就可以早上在营养肉汤里接种，下午就有成百上千万细菌细胞。生物学上利用大肠杆菌的第二个理由则是，它们在自然界里非常常见：人类以及其他许多哺乳动物的肠中，提供了源源不断的大肠杆菌。

细菌的起源

刚出生时婴儿身上没细菌，但是几分钟内就开始建立皮肤菌群，稍后开始形成消化道菌群。大肠杆菌、乳杆菌、肠球菌，在分娩过程中就依附在婴儿身上，是第一批栖息在消化道里的定植菌。婴儿身上突然多了这么些细菌，个中原因会让恐惧细菌的人大惊失色：粪便细菌和非粪便细菌无处不在，人们每天都摄入许多。粪便细菌四处播散，从浴室到厨房工作台、书桌、冰箱把

手、键盘、遥控器和复印机的按钮，都有它们的踪迹。不管什么东西，要是一再被不同的人触摸，就会含有粪便细菌。新生儿每次抓着玩具玩，或者是在地板上爬的时候，都会沾上这些细菌，然后他们还会咬自己的手或者其他东西。无独有偶，成人也会沾上粪便细菌，这被称为自体接种，就是在手触摸自己的嘴巴、眼睛或者鼻子的时候沾染上的。成年人一天之中双手会上百次摸到自己的脸，而孩子摸到自己脸的次数则更加频繁。

婴儿的消化道里有点氧气，所以最先在其中安居乐业的是需氧菌和兼性厌氧菌。大肠杆菌很早就寄居在肠道里，它们用光氧气；而后大量的厌氧菌开始称王称霸，常见的有类杆菌、双歧杆菌、肠球菌和链球菌。从口腔到消化道的远端，一个成人最终会容纳500~1000种不同种类的细菌，以及较少量的原生动物。

在所有细菌当中，病原菌只是一小撮，但“病菌”这个词只会带来不好的意味。即便如此，越来越多的微生物学家开始认识到，暴露在病菌环境下可能会有益处。20世纪80年代，德国儿科医生埃里卡·冯·穆蒂乌斯（Erika von Mutius）调查了发达国家哮喘和过敏发病率明显高于发展中地区的现象。她比较了生活在家务较差与定期清洁、家务较好的家庭中儿童的健康状况，结果发现，暴露在脏乱差环境下的孩子比干净的环境里的孩子更少出现呼吸问题。因此，冯·穆蒂乌斯提出，经常接触病菌也许能帮助孩子发育出更强大的免疫系统。

穆蒂乌斯的“卫生假说”遭到微生物学家的批评，也不出意料地被清洁用品制造商所指摘。儿科变态反应专家马克·麦克莫里斯（Marc McMorris）支持这个假说，他说：“因为我们一直努

力保护我们的孩子避免接触脏东西和病菌，所以天然免疫系统已经不像50年前那么有用了。”

持续使用消毒剂和抗菌香皂，是否会在基因的层面改变微生物，这个问题尚未有定论。医学微生物学家斯图亚特·利维（Stuart Levy）提出，对抗生素和杀菌剂的过度使用，会让细菌对那些拟用来杀死它们的化学品产生抵抗能力。这些细菌也发展出对抗生素的耐药性。细菌借助一种类似泵的机制，从细胞内部排出有害的化学物质，也排出抗生素。如果细菌利用和排出抗生素一样的泵来排出化学消毒剂，那么就有可能诞生具有超级抗药性的新一代细菌。想象一下，在医院里，没有抗生素能阻止病原体，也几乎没有任何化学消毒剂能杀死它们。医生和微生物学家们警告说，医学正在一点点地步入这个场景。

人体帮助天然菌群来抗击接近皮肤的病原菌。泪水和唾液里的溶菌酶能杀死细菌，而含有脂肪酸的皮肤油脂对革兰氏阳性菌有抑制作用。要是这些防御都不见效，那么免疫系统就开动防御体系，寻找并破坏血管里的任何异物。

龋齿能引起更严重的牙齿和牙龈疾病，要是口腔病变严重，还会造成血液感染。在牙菌斑上，变形链球菌、远缘链球菌，还有形形色色的乳酸杆菌（产生乳酸的细菌），通过生成酸启动龋齿的形成。乳酸、乙酸（醋中也有）、丙酸、甲酸分散在牙釉质上，通过脱矿作用，即移除钙这样的矿物质，来破坏牙釉质。脱矿作用一天发生好几次，构成一个循环，在这个循环里，新的膳食钙质以及牙膏中的磷酸盐和氟化物，取代了失去的矿物质。天然菌群一般不会引发感染，但龋齿是个例外。

在人体皮肤上，有的细菌会带来麻烦。皮肤细菌消耗外泌汗腺分泌的氨基酸、盐和水。这些腺体位于身体各处，产生大量的汗水，用以给身体降温。腋下、耳道、乳房和外生殖器里的顶浆分泌腺分泌更浓厚的汗水，滋养着细菌。人受到压力，或者接受性刺激的时候，这些腺体可能会更加激活。这些地方的皮肤细菌把汗水中的皮脂降解成微小的脂肪酸以及含氮和含硫的化合物，这些化合物，都会蒸发到空气里，引起体臭。

像葡萄球菌这样的细菌，大家身上都会有，但是每个人身上的天然菌群都是独一无二的，会产生独特的气味。科学家长期以来都在寻找所谓的信息素（pheromone）这种难以捉摸的分泌物，这种激素可以借助气味而促进人与人之间的交流。不过，我猜想，天然菌群的分泌物将会被证明是群体感应的人类版本。2009年，人类学家斯特凡诺·瓦里奥（Stefano Vaglio）分析了刚刚分娩妇女汗水里的挥发性化合物，发现了独有的气味复合物，这可能有助于母婴识别。

除臭剂和肥皂产业花大笔的钱说服人们去阻止皮肤上细菌带来的自然产物。每周都有成百上千的除臭剂测试志愿者，成群结队地挺进除臭剂公司的气味室。志愿者们像警察列队那样，站成一排，举起胳膊。一队受过培训的嗅探员会全力给结果“打分”。专业的嗅探人员大多数都是妇女；2009年，莫内尔化学科学中心证实，相对于男人，妇女的嗅觉系统可以从体味中收集更多的信息。（嗅探员曾起誓说，即使蒙上眼睛，她们也能识别出自己的伴侣。）嗅探员根据腋下气味的评分，来评估最佳和最差的新型除臭剂；0分相当于没有气味，而10分则能把一屋子人熏走。

同一个星球

在微生物学的黄金时代，细菌被看成是互不关联的个体。巴斯德研究了通过发酵糖生成乳酸的细菌。约瑟夫·李斯特（Joseph Lister）着力研究引起住院病人感染的细菌。罗伯特·科赫发现了炭疽病原体——炭疽芽孢杆菌（*Bacillus anthracis*），并探究了细菌致病的过程。他发展出一套标准（科赫法则），这孕育出今天诊断感染性疾病的方法。一直到微生物生态学有了发展，生物学家才对细菌那相互关联的世界有了认识，同时也对环境细菌与人类之间的关系有了认识。

表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）会带来体臭，人类很容易检测出来这种细菌。事实上，有成千上万种隐秘难见的细菌活动，塑造着这颗星球非凡的生态系统。在土壤中，固氮菌（*Azotobacter*）从空气里吸收氮气，对其重新进行化学排列，然后把其交给亚硝化单胞菌（*Nitrosomonas*），它又一次改变氮的结构，然后再把氮交给硝化杆菌（*Nitrobacter*）。接着，硝化杆菌以硝酸盐的形式分泌出氮，硝酸盐在土壤里四处播散。有的硝酸盐来到豆类植物，如苜蓿或者大豆的根部。这些植物的根里面，居住着厌氧菌根瘤菌（*Rhizobium*）。根瘤菌吸收硝酸盐，把硝酸盐转化成植物可以利用的形式。这个过程对于补充更高级生物所需的氮素至关重要。

为使碳也能借助地球上的有机物和无机物进行类似的循环，进行腐解的细菌会帮助分解地球上死去的树木、植物和动物。常见的土壤细菌芽孢杆菌通过分泌出蛋白酶、脂肪酶和淀

粉酶，来相应地分解蛋白质、脂肪和碳水化合物。成千上万的其他菌种也是通过类似的方法来分解有机物。例如，纤维单胞菌（*Cellulomonas*）可以产生纤维素酶——这种酶在细菌非常罕见——来分解消化植物的纤维素纤维。细菌分解产生二氧化碳，作为终产物释放进入大气。地球表面的水域里，栖息着大量光合细菌，它们捕捉二氧化碳，让碳重新进入细菌细胞、原生动物、无脊椎动物等的新食物链之中，这个链条以某餐厅菜单上的金枪鱼生鱼片而告终。

人在享用生鱼片午餐时，如果天空里开始有云层堆积，那这也有细菌参与其中。海洋里进行光合作用的细菌和藻类的正常新陈代谢的废物，是二甲基硫气体。它们每年可产生5 000万吨二甲基硫。这些气体产生并进入大气的时候，它们的化学结构重排，形成硫酸盐，硫酸盐吸引着水蒸气；然后水蒸气变成小水滴，形成云朵。在全球范围内，云层抑制着光合细菌的活动，减少着二甲基硫的形成。而当云层变薄，这个循环又重新开始。

在代尔夫特，也就是1677年列文虎克发现细菌的那个地方，来自代尔夫特技术学院的阿尔伯特·克鲁维尔（Albert Kluyver）盛赞微生物的“统一性和多样性”（university and diversity），这是对拥有95%相同基因而又各不相同的微生物的完美描述。人体拥有自身独特的统一又多样化的微生物，在绝大多数时候，它们维持着人体的最佳新陈代谢状态。不过，研究人员和医生更多的关注病原体而非好细菌。因此，流行病扩充了我们关于细菌的知识。微生物学上的许多发现，都是天才和机遇碰撞的结果，这个说法在各个学科都适用。

第二章 历史上的细菌

043

除了感染性疾病，人类最早和细菌打交道，主要来自于食物生产。惠顿学院（Wheaton College）的生物学家贝齐·德克斯特·戴尔（Betsey Dexter Dyer）曾注意到：一餐饭，可以完全由细菌生产的食物所组成，如下所示：

- 奶酪——瑞士奶酪来自丙酸杆菌（*Propionibacterium*），林堡干酪来自短杆菌（*Brevibacterium*）
- 腌制橄榄——明串珠菌（*Leuconostoc*）、乳酸杆菌（*Lactobacillus*）、片球菌（*Pediococcus*）
- 干腊肠——片球菌
- 酵母面包——多种产生乳酸的细菌
- 黄油——乳酸杆菌
- 农家干酪——链球菌

一块牛排或一杯牛奶，都源自牛的瘤胃里厌氧菌对草料的消化。瘤胃里的发酵，是从糖向微生物能量的无氧转化过程，同时也产生酸或者乙醇作为副产品。

橄榄也许是一种专门被发酵成新食物的最古老的食物。公元前1600年，腓尼基人就已经运输橄榄，他们的足迹遍及希腊群岛。发酵过程中产生的酸，有助于在漫长的航海旅程中保存食物。没有人知道是谁发现了这种方法。食品历史学家认为，发酵食品的发现出于偶然，或者，也有可能是遍尝其他各种食物的探险家的必然发现。

细菌引起的食物变质，表现为产酸、蛋白质凝结、产生气体或毒素，以及腐败分解等形式。后两种情形分别会引起食源性疾病或食物营养价值的损失，并使食物无法食用。不过，适当地控制酸的产生，可以保存新鲜蔬菜、水果和果汁里大部分的营养；而对乳制品来说，蛋白凝结也能保存营养。

有据可查的利用产生乙醇的细菌酿造葡萄酒，可追溯到公元前6000年的美索不达米亚。毫无疑问，这门技术真正的起源会更早。接下来的两千年里，希伯来人、中国人还有印加人，把酵母发酵技术发展成熟，用以酿葡萄酒和啤酒；他们保留菌种来进行谷物发酵，制造酸菜、腌菜、葡萄酒、酱油、青贮还有其他食物，添加有酸性防腐剂的发酵食物，比新鲜食物储存的时间更长。历史上，是谁勇于率先品尝变质的食物，其名不可考。但是，无论是出于必然，还是出于冒险，他们发明了食物贮藏技术。

制作乳制品的细菌可追溯到公元前3000年以前。人们利用来自奶牛、牦牛、山羊、绵羊、马、骆驼甚至驯鹿的乳汁来加工

乳制品。发酵的乳制品，被18世纪的诗人亚历山大·蒲柏描述为“纯粹的驴乳的白色凝块”，其可能起源于多个地方。商人用洗干净的动物脏器制成的袋子在不同村庄间运输牛奶，并未意识到在袋子的内衬中，胃里的凝乳酵素（也被称为凝乳酶）依然具有活性。这种酶帮助吃奶的娃娃消化乳汁，它们让乳汁中的蛋白凝结核，延长其在消化道里的驻留时间，从而促进消化吸收。就在马尾上挂着的袋子里，凝乳酶造出了奶酪。

如今，加工奶酪、酸奶、黄油、酪乳，还有酸奶油的时候，用到的细菌主要是产生乳酸的细菌，比如乳杆菌、乳球菌、链球菌和明串珠菌，这和几百年前一样。制作色拉调料、凉拌菜配料，还有蛋黄酱的厂家，现在都努力促进乳酸细菌的生长，以产生浓郁的酸味和贮藏食物。

若由于细菌的“污染”而没有能产出美味可口的食物的时候，古代人就把食物冷冻、烟熏，或者干燥，或者加上食盐、糖、蜂蜜。这些贮藏方法，让细胞反应没有可用的水分子，因而抑制住细菌的生长。食物生产中仍然会用到这些古老的方法，不过现在也利用化学制品来抑制食物中微生物的生长。

细菌也会耍耍花招，逃离水分缺乏这样物理性的损伤，或者是来自化学物的伤害。当水分变得稀缺时，许多细菌进入休眠的状态；而在环境里再次有水的时候，细菌会重新生长。常见的土壤栖息菌梭菌和芽孢杆菌都进化出一种比休眠更好的适应机制——形成内生孢子。内生孢子比生物学中任何其他细胞类型都更能耐受冷冻、高温加热、煮沸、化学物质和辐射。微生物学家只要把一点点土壤放进营养肉汤里，然后培育，就可以让内生

孢子萌发成为生长活跃的细胞。（有时候，顽固的内生孢子萌发前，需要在54℃下热激5分钟。）

1993年，美国微生物学家劳尔·卡诺（Raúl Cano）和莫妮卡·博鲁茨基（Monica Borucki）在约有2500到4000万年历史的琥珀中保存的已经灭绝的蜜蜂的肠道，发现类似球形芽孢杆菌的内生孢子。遵循科学上每有革命性新发现问世时的惯例，质疑者们也提出质疑，认为细菌是来自较晚期的污染物；批评者们也争论说，不会有生命体能存活那么久。但是，在2000年，生物学家罗塞尔·弗里兰（Russell Vreeland）发现2亿5年前的盐类矿床中埋藏有芽孢杆菌的内生孢子，而且这些孢子还活着，可以在他的实验室里萌发生长。然后，弗里兰和他的小组完成这种微生物的16S rRNA分析，鉴定出它们是现代芽孢杆菌的祖先。可能是预料到会面临和卡诺所遭遇过的一样的批评，弗里兰还计算出，污染物侵入灭菌设备或者破坏无菌操作的比率是十亿分之一。如果这些细菌不是污染物，那么这样的研究就证明了细菌内生孢子所具有的惊人的耐受性，同时也提示了保护食物免受可形成内生孢子病原体侵害所面临的重重挑战。

古代人

古生物病理学研究的是古代器物，以寻找历史上的疾病的线索（参见图2-1）。古生物病理学家利用纤维光学、X线显影和计算机断层扫描技术探看棺材内部，无需破坏里面装的东西。只

有找到受损组织的证据，他们才打开棺材，从一点点组织、骨骼或者牙髓上收集细菌的DNA。通过对古代细菌DNA与当今的病原体进行比较，科学家可以鉴定出已经困扰人类社会几千年的主要的细菌性疾病：炭疽、淋巴腺鼠疫（鼠疫耶尔森菌）、霍乱（霍乱弧菌）、白喉（白喉棒状杆菌）、麻风病（麻风分枝杆菌）、梅毒（梅毒螺旋体）、结核病（TB）（结核分枝杆菌）以及伤寒（伤寒沙门菌）。从古代著作里一点点收集起来的资料证据，是古生物病理学技术的重要补充。小普林尼描写了公元79年到109年的罗马社会，其中有一篇文章写到一种传染给亲近朋友的疾病：

她持续发热，咳嗽一天比一天严重，非常虚弱单薄。但她心里依然警觉，她的灵魂热情未衰，那灵魂配得上她的丈夫赫尔维丢斯（Helvidius）……其他各样事情上，她都未能有这般的警觉和热情，我不仅有担心，还有悲伤。



图2-1 麻风病

麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*) 会优先攻击身体上温度较低的四肢，主要是皮肤和周围神经。这个疾病能侵蚀骨骼，比如这些脚，可追溯到1350年的一位麻风患者。

（图片承Science and Society Picture Library, Science Museum, London 惠允。）

无论是否有发热和谵妄的症状，文中提及了咳嗽、虚弱，这告诉医学史学者，普林尼写的是结核病。人们已经了解到，癌症和心脏病在古时候非常罕见；大多数因病致死的病例，都能归因于感染性疾病。这有助于研究疾病的出现。

有些人觉得，在微生物学家发现细菌和疾病的联系之前，卫生水平影响人们生活质量达1000年之久。美索不达米亚的萨尔贡一世，在公元前3世纪，颁布命令为统治阶层建造厕所。希腊人和埃及人也设计出类似于马桶的器具，以保护饮用水和食物免受人类排泄物的污染。罗马帝国最大的城市建造了淡水引水渠、公共浴室和下水道，这是卫生基础设施的原型，仅供富人享用。（罗马的穷人生活在肮脏污秽的环境中，那里容易引发慢性感染，因此他们的寿命都不长。）为了保持体味芬芳，罗马人在浴池中加入香料和香草油。现在我们知道，这些物质浓度较低的时候，可以杀菌。

罗马帝国衰落了，卫生习惯也变了。罗马天主教在公众舆论和科学方面的影响力更大。教会教导人们说，疾病是上帝对人的罪恶的惩罚。时至今日，还有些教士秉持着这种信念。毫无疑问，人类的行为影响着疾病的传播，而罪恶与此毫无关系。

细菌病原体的后遗症

第一次世界大战期间，德国和英国的科学家互相较劲，都要找到某种“魔术子弹（万灵丹）”。他们找的不是武器，而是

药品，以阻止因战场受伤感染而带来的不必要的死亡。在“万灵丹”出现之前，草药是抗击感染性疾病的主要方式，但治疗结果褒贬不一。

结核病历史悠久，其存在的证据，可追溯到有文字记录之前。公元前8000年至公元前4000年之间，牛逐渐被驯化成家畜，可能在这个时候，牛分枝杆菌传播入人群之中。来自公元前3700年的埃及木乃伊脊柱的样本表明，其身体已有受到结核病侵害的迹象，但是没有人能确定，那感染是来自牛分枝杆菌，还是来自现代结核病的病原——结核分枝杆菌。其中的差别甚微，因为这两种细菌的基因相似度超过99.5%。

公元前400年，希波克拉底认为当时希腊最为流行的疾病是肺癆，故而描述了这一消耗性疾病或者说结核病的典型特征。他在《格言集》（*Aphorisms*）里提醒说，“感染上肺癆的人，如果咳出的痰在丢到炭火里时味道很重，或者病人头发脱落，这一病例就将是致命的。”感染上结核病的人，咳嗽、喷嚏甚或只是呼吸，都会传播结核病原菌。而人口密集的中心城镇，更容易滋生病菌。如今，世界上有三分之一的人口感染上结核；病原菌的宿主是人类，而不是牛。

黑死病、梅毒、炭疽开始有规律地出现，是在公元前2000年左右。历史学家讨论过历史学者伊浦耳记录的信息，他曾记录了埃及的瘟疫，写于公元前1640年至公元前1550年之间。提到第五次埃及瘟疫的时候，他写道：“所有的动物，它们的心都在哭泣。牛在呜咽。”这段话似乎是在描述炭疽，一种致死性的人畜共患疾病。

社会的流动让感染性疾病传播得更为广泛。公元前2800年至公元前300年，感染原随着埃及人、随着在地中海地区来回穿梭的腓尼基商人一起旅行。这两种文明都派船出红海、去波斯，腓尼基人还沿着欧洲海岸向北航行。即便当地的居民能躲过感染梅毒的水手，他们也可能因一些买卖的货物而感染上疾病。在那些货物上，寄生虫和病原菌都颇为猖獗。比如说，炭疽的内生孢子，藏在脏的带着土的生皮、毛皮还有羊毛里。一有船靠岸，肯定就会有老鼠爬出舷梯，把淋巴腺鼠疫带到岸上。

炭疽成为一种劳工病。总是将双手伸入泥土劳作的人，他们吸入炭疽芽孢杆菌内生孢子，伤口感染的几率大大提高。剪羊毛匠、制革匠、屠夫也比社会上其他人染病的几率高。既然活牲口也能从泥土里感染细菌，因此炭疽也时不时地引发一场畜牧业流行病。17世纪欧洲的“黑祸”带走了100 000头牲畜的性命。人与人之间不会传播炭疽，其感染主要来自于吸入环境里的内生孢子。炭疽芽孢杆菌在肺部萌发的时候，受感染个体的死亡率高达75%。如今，美国的炭疽病例平均一年也不到一例。在发展中国家，炭疽的发病率略高。

侵袭人体并引发梅毒的密螺旋体，可能也源于动物，也许来自热带非洲的动物。1962年，人们从几内亚的狒狒身上分离出一种类似于人类梅毒（“大水痘”）致病菌的细菌。不过，有关梅毒起源的其他线索，少之又少。古代的探险家把梅毒带到地中海和欧洲各地。梅毒的迁移映射出了大多数黑死病的传播，黑死病先是沿着从亚洲到欧洲的西行贸易之路播散，后来是沿着从非洲去往西半球的奴隶贸易播散。此外，历史上的每一次武装侵略，

都有梅毒如影随形。

疾病历史学家诊断骨骼里的梅毒，是通过查看头骨里是否有干性骨疽（骨骼破坏）的方式。干性骨疽让骨头看起来像是被虫蛀了，同时长骨会有特征性的增厚。螺旋形的苍白密螺旋体（*T. palladium*）蠕动进入到睾丸，它们在里面繁殖；然后以相似的方式，钻进性伴侣的皮肤里，从而感染性伴侣。接着，这种细菌进入淋巴系统和血管。随着梅毒病程的进展，皮肤、主动脉、骨骼和中枢神经系统都会受到影响。疾病早期阶段的症状并不明显，因此数世纪以来，梅毒一直被误诊，医生都分不清梅毒和麻风病。直到1493年至1495年间在那不勒斯，欧洲第一次大规模的梅毒爆发，这是历史上最猖獗的梅毒感染之一。那不勒斯城的长期攻防战，也被认为是新大陆的梅毒的源头，关于这一说法的争论一直持续至今。

1493年，法国的查理八世宣称那不勒斯是自己所有，因为他有长子继承权。他派遣军队从西班牙手中夺取该城。两军相争之际，梅毒从那不勒斯传到欧洲其他地方。围攻那不勒斯和克里斯托弗·哥伦布从西班牙扬帆远航的时间，让有些历史学家相信，是哥伦布的人把梅毒带到了美洲。1492年8月，哥伦布带领3条船约150个人，离开西班牙帕罗斯的港口。他们于1493年3月返回，把几十名船员留在伊斯帕尼奥拉岛上。接下来的两次航海是从加的斯岛到伊斯帕尼奥拉岛之间航行，一共动用30条船，至少2000个人，于1494年和1495年间来回横渡。每次航行之后，哥伦布的人大多数都不再向往开阔的大洋，而是入伍参军来赚钱，加入抗击法国人的那不勒斯军队。最终，在1496年，那不勒斯挫败侵略

者，查理的军队回到老家，梅毒也跟着他们一起来到法国。

在1497年至1500年间，欧洲医生的记录表明，他们从未见过这种病。那不勒斯是这种病的第一个牺牲品。法国人称呼梅毒是“那不勒斯病”，但意大利人同样相信这病来自法国。1500年，西班牙医生加斯帕·托雷拉（Gaspar Torella）写道：“出于这个原因，意大利人把这病称为高卢病（*morbus Gallicus*），他们认为这病是法国人特有的。”这个争论从未得到解决，互相指责持续多年。

事实真如许多历史学家相信的那样，是哥伦布的船队把梅毒带到了美洲？在哥伦布第一次远航期间，马丁·阿隆索·平松（Martín Alonso Pinzón）是平塔号（Pinta）的船长。在他们的航海生涯里，他是哥伦布的死对头。1493年，在回到西班牙后不久，平松死于梅毒。虽然梅毒症状出现得很早，但是其致死期可能在感染后的10~20年才出现，这说明平松可能在1492年之前很久就感染上了梅毒。在与哥伦布一起航海之前，平松曾沿着非洲海岸线航行，到过亚速尔群岛，他很可能是在那里染上梅毒的。哥伦布是否把性病带到了美洲，虽然是一个老生常谈的问题，不过，不可否认的是，移民殖民地的兴建确实增加了疾病传播的机会。即便不是哥伦布，肯定也是其他追随他的人，把这个传染病带给了美洲人。

瘟疫

查士丁尼一世是6世纪拜占庭的统治者。在当政期间，他致

力于传播拜占庭式的建筑，从君士坦丁堡开始，沿着地中海的边缘，上到尼罗河地区，深入欧洲腹地，处处可见拜占庭文化的影响。为了舰队顺利出航，查士丁尼兴建大量谷仓，遍布君士坦丁堡的郊区。谷物供养着他的船队，同时也喂饱了数量激增的老鼠。

公元540年，查士丁尼成功地扩展了君士坦丁堡的影响力。但是，每当军队到一座新港口，当地居民都会恶心想吐，然后会打寒颤、发热，还伴随头痛。有的人在舰队来之后，仅仅两天就疾病发作。他们会出现腹胀、腹痛，然后是血性腹泻；他们的淋巴结里满是坏死的组织，并且在第一次不适之后的6天内，许多人就死了。死者皮肤上覆满暗紫色的病痕。君士坦丁堡也出现同样的状况，那里的死亡人数增加到每天一万人。许多初次出现疾病症状的人，吓得惊慌失措，逃往乡间。没几天，那些乡下地方也开始死人。

查士丁尼对这样的惨剧视而不见，不止一次有人想要行刺他，他也视而不见。他为完成自己的梦想榨干了国库，面对逐渐减少的劳动力，可能还怂恿新人去当水手。到公元590年，查士丁尼瘟疫终于结束，它已杀死帝国60%的人口，或者说一亿人。查士丁尼自己躲过了这场瘟疫，在38岁的时候自然死亡。

是否因为某种因素的突然出现，导致历史上第一场有记录的鼠疫？那时候的啮齿类和现在一样，肠道都携带有鼠疫菌（学名为鼠疫耶尔森菌）。这种细菌可以感染动物的毛皮或者皮肤。跳蚤每次叮咬的时候，都会摄入鼠疫菌，而它们又如此贪食以至于消化道里充满细菌。为维持生存，跳蚤必须让一些细菌回流入口中。而当跳蚤叮咬未被感染的啮齿类动物时，它就传播了鼠疫

菌，并为鼠疫提供了一座不断膨胀的病原储藏库。恶劣的卫生状况，让君士坦丁堡这样的大城市繁殖出大量的老鼠，这又增加了老鼠被跳蚤叮咬的几率。查士丁尼修建大量粮仓，进一步推动了瘟疫的蔓延，毫无疑问，庞大的鼠群充当了疾病的病原库。

在查士丁尼统治之后的700年里，鼠疫神秘地消失了。随着最后残留的一点罗马遗风的消退，疾病的控制水平也在下降，并且矛盾百出。一些人相信，在家里保留垃圾甚至是动物的尸体，可以抗击邪魔，因此也能抵抗疾病；而另一些人则认为，是坏的味道带来疾患——起居室里的尸体肯定非常难闻。在中世纪的初期，哪怕已经开始设立中心医院，但医学领域依然是用水蛭去除身体疼痛的治疗师的天下。错误的接生方法，造成精神疾病高发，而这又对良好的个人卫生形成威胁。

14世纪初，有4种瘟疫在很大程度上可以毁灭欧洲，其中最厉害的是黑死病，它得名于皮下血管出血形成的黑紫色病痕。在1346年至1352年之间，黑死病杀死了欧洲2 500万人口，大概占欧洲总人口的三分之一。另外，瘟疫在欧洲爆发之前，黑死病在13世纪沿着贸易之路，从亚洲传播到北非和克里米亚半岛，其在全球范围内总共杀死了两亿人。

和查士丁尼时代一样，幸存者埋葬死者的速度总是不够迅速。幸存者用长杆抬着尸体——“我要是没有10英尺的杆子，我不会碰尸体”——到城外的巨大坟墓。这肆虐的流行病，只有在到达阿尔卑斯地区的时候，传播的速度才慢了下来。那里的天气更为寒冷，挡住了老鼠，而病原菌也很可能变异成了毒性更小的菌株。

在不到十年的时间里，这场流行病夺去了一亿条性命，让欧

洲人口减少了三分之一。如同瘟疫蔓延一样，黑死病又波及社会生活的各个层面，影响了一代又一代人。艺术和音乐甚至也反映着隐隐逼近的死亡，死亡也常常战胜肉体凡胎（参见图2-2）。有的城市失去了75%的孩子，整个家族就剩下孤零零的一个人——瘟疫造成了无父无母的一代。工匠、艺术家、农民和神职人员都消失不见了。经济活力骤减，导致出生率下降。



图2-2 死亡之舞

在中世纪的欧洲，某些城镇每天都有成百上千的人死去。艺术家、作家和作曲家描述了死亡战胜生命的暗淡未来。

在瘟疫流行期间，教士坚持他们数世纪来的看法，认为疾病是来自神的惩罚。他们把信仰和魔法结合起来去应对死亡，这样做毫无效果，并让教会失去了其在社会上原有的特权地位。不过，基于两种原因，银行业得到发展。瘟疫的幸存者认识到，有必要保护好

留给下一代的财产，特别是当死亡猝不及防地袭来之时。同时，农奴放弃了封建领主控制的耕地，为了货币工资来到城市填补劳力短缺。与此相应，这也促进了一个足迹遍布欧洲的流动劳力大军的产生，他们在劳力匮乏的市镇上寻找最高的薪水。青年人留了下来，他们成为唯一的当家人，掌管家中的财产，不再选择到传统意义上的中心城市去学习，诸如巴黎、维也纳、博洛尼亚。因此，到14世纪，牛津、剑桥、爱丁堡、阿姆斯特丹、哥本哈根、斯德哥尔摩发展成为新的教育中心。欧洲大陆的人口减少，也为文明的发展开辟了新的空间，并奠定了今日欧洲各工业中心的基础。

在瘟疫流行期间，人们认为外科医生和教士一样都很没用。外科医生的地位下降，一直到19世纪中期，约瑟夫·李斯特提出医院需要无菌环境的时候，外科医生的地位才有所回升。理发师脱颖而出，他们成为更值得信赖的医学执业者，尽管他们喜欢放血，把放血当成是万能疗法。不过，西方医学被认为正是从这里起步。医学院得到发展，医学生第一次学了解剖学和生理学。于是，医学团体开始去学习感染性疾病对内脏器官都有什么样的影响。

历史上的每一场瘟疫，幸存者都学会更好的预防感染的方法。鼠疫不是接触性传染的疾病，但是街上满是死人和濒死之人。毫无疑问，这是在宣告任何人都可能是受害者。瘟疫的幸存者小心地移开那些尸体，带到乡下去火葬。在整个中世纪，火葬都是最为常见的处置尸体的方法，不过偶尔人们也会用更富有想象力的方法。

在1344年至1347年之间，鞑靼人三番五次围攻港口城市卡法（现在乌克兰的费奥多西亚），这里会聚了不同的民族与政治信仰。瘟疫已经践踏了鞑靼人的东亚老家，哪怕在他们围城的时候

候，死人也是越来越多。随着尸体数目的增多，鞑靼人简单权宜之下，用弹射器把尸体射过卡法的城墙，丢弃他们亡故的战友。卡法的健康居民收集尸体埋葬的时候便被感染了。故而，细菌和人类之间，逐步发展出错综复杂的联系：疾病、营养、恶魔和上帝。

微生物学家力挽狂澜

1822年，巴斯德出生在一个世代以鞣革为生的家庭里。他学业平平，只对化学有兴趣。到上大学的时候，巴斯德花很多时间去了解有机化合物的结构，而这种爱好可能激发了他对生物学的兴趣。不过，巴斯德认为自己首先是个化学家。

拿破仑·波拿巴三世赢得了1848年法国的总统选举之后，制定了国家优先发展交通、建筑和农业的战略。新法令迫使大学里的科学家去从事商业。作为里尔大学的教授，巴斯德不情愿地藏起自己的化学实验装置，带着一架显微镜到自己实验室，不过对于如何使用它，他却并没有明确的计划。巴斯德决定教授学生生物学和农业的关系，一直到他可以重新做自己的化学实验。

巴斯德“暂时”涉猎生物学，开启了微生物学历史上最有成就的职业生涯。他发表的著述目录越来越长，在科学界内外，都树立了良好的声望。19世纪50年代，巴斯德受聘于法国酒精制造厂，去改善他们的发酵工艺。他一开始去研究了酵母的发酵，可能是因为啤酒商没有对其进行详细的研究。巴斯德用显微镜观察一滴来自发酵瓶里的液体，发现奇怪的现象。他把玻璃盖玻片盖

在液滴上面，边缘处的液滴暴露在空气里，有的微生物就避开盖玻片的边缘。于是，巴斯德把厌氧菌的概念引入了生物学。

通过对发酵过程的描述，巴斯德帮助葡萄酒和啤酒酿造业对生产步骤能够进行更好的掌控。他还诊断出一种病，这种病曾几乎毁掉法国的丝绸工业，此事让他的声望陡增，到19世纪60年代，巴斯德已然是国家英雄。（巴斯德把蚕病变的原因误认为是细菌。那时候还没有电子显微镜可用，无法帮助他找出真正的元凶，即一种病毒。尽管如此，巴斯德依然在微生物和感染之间建立了关键性与前瞻性的相互关联。）

公众敬慕巴斯德。拿破仑三世曾邀请微生物学家来到他的座前，听取有关微生物的最新的理论，巴斯德欣然应邀。实际上，他形成一种习惯，对于任何质疑他工作的人，他都予以驳斥。巴斯德也培养出得出科学结论的能力（对另一些人来说这是缺点），即便支持这些结论的数据少得可怜。路易·巴斯德对生物学拥有一种罕见而敏锐的洞见，他的结论通常被证明是正确的。1865年，巴黎霍乱爆发期间，他犯下一个有名的错误。巴斯德认为病原菌霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）通过空气传播，尽管它是一种水生病原体。即便如此，法国人知道巴斯德在努力工作，试图把他们从霍乱中拯救出来，公众依然大感宽慰。巴黎的流行病也自生自灭了。

在1885年的狂犬病恐慌期间，巴斯德创造出一种疗法，并把未经检验的药物给一位9岁的男孩服用。这个男孩叫约瑟夫·迈斯特（Joseph Meister），他被杂货店主的狗咬伤了。3周后，迈斯特几乎完全康复了。巴斯德的传奇相当程度上得益于来自阿尔萨斯的迈斯特，这个地区受德国的控制，但法国宣布对此地的所有

权。三色旗昭示着法国科学的胜利，昭示着巴斯德的胜利，他曾打击过德国人罗伯特·科赫。科赫和巴斯德一样，都曾致力于开发疫苗。成年后的约瑟夫·迈斯特，在巴斯德过世之后，去巴斯德研究所当了看门人。1940年，德国军队入侵巴黎，他们涌向研究所的院子，命令打开巴斯德的墓穴。迈斯特可能是守卫墓穴、抵抗纳粹并阻止他们玷污墓穴的几个人之一。不久，迈斯特莫名其妙地用枪击穿了自己的头。即使是这件事，也参与成就了巴斯德的声望。历史学家会说，迈斯特宁可在德国人面前自杀，也不惊扰法国的英雄，路易·巴斯德。

巴斯德在微生物学上的影响，几页纸是写不尽的。在职业生涯的早期，他反驳了长期以来的自然发生学说，这种学说认为微生物和所有其他生命都起源于非生命的物体：石头、水或者土壤。在巴斯德之前，生物学家已经开始就这一问题表明立场。随着科学的发展成熟，许多微生物学家怀疑自然发生学说背后的逻辑——科学逐渐与心中的信条分道扬镳，泾渭分明。巴斯德设计出一个实验，明确地显示出一烧瓶已灭菌的肉汤，不可能自发产生生命。巴斯德改进了烧瓶，瓶颈弯成了S形。这种构造使得空气可以进来，空气里的微粒却进不去。第二个灭菌的烧瓶敞开在空气里，很快就充满细菌，但是S颈的烧瓶依然是无菌的。巴斯德的实验简单漂亮，为他赢得了同时代人的尊重。在巴斯德的研究中，他也区别开厌氧代谢和好氧代谢，发明了一种防腐的方法，就是众所周知的巴氏灭菌法。狂犬病和炭疽的疫苗，也是他首次研发出来的（参见图2-3）。还有，最初的那个S颈烧瓶现在陈列在巴斯德研究所里，依然是无菌的。

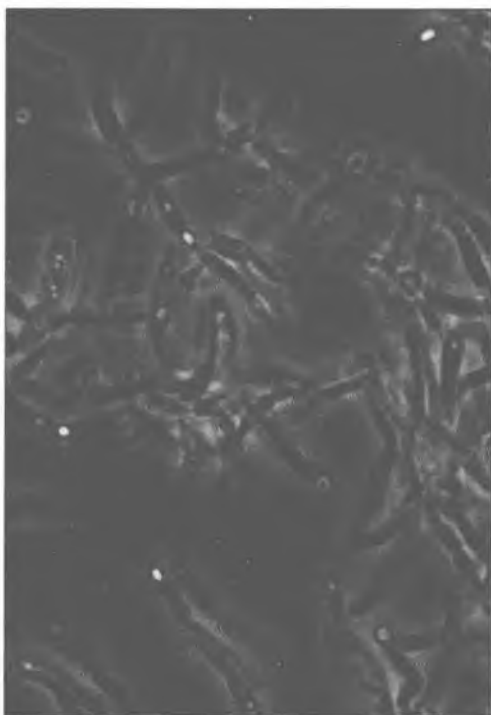


图2-3 炭疽芽孢杆菌，炭疽病的病原体

炭疽芽孢杆菌和其他所有的芽孢杆菌都形成一种坚硬的具有防护作用的内生孢子。在这幅相差显微镜下的照片上，内生孢子看起来像明亮的卵形的球，位于长长的细胞的里面。

（图片承Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory惠允。）

19世纪后期，鼠疫在亚洲肆虐的时候，巴斯德派法国殖民地卫生服务机构（French Colonial Health Service）的亚历山大·耶尔森去调查。那个时候，微生物学家所使用的显微镜已经经过百年的持续改进；他们善于通过检测病人标本中的病原菌来诊断疾病。1894年，耶尔森和日本政府派遣的细菌学家北里柴三郎（Shibasaburo Kitasato），还有其他公共卫生官员，匆匆赶往香港，那里有瘟疫

爆发。一周之内，耶尔森从瘟疫病患身上分离出一种棒状细菌。北里也发现了类似的微生物。但是因为这两个人只能用生硬的德语交谈，他们对各自的发现交流甚少。耶尔森把他的报告发送给巴黎的巴斯德研究所；北里把他的结果发给柏林的罗伯特·科赫。绝大多数时候，两位已取得像巴斯德和科赫那样学术威望的科学家，会彼此分享数据，以得出彼此认可的结论。只不过，耶尔森和北里的历史地位，取决于巴斯德和科赫之间的竞争，这场竞争12年前就开始了。

巴斯德和科赫对细菌持有不同的看法。巴斯德主要着眼于身体免疫系统和细菌病原体之间的相互作用，他认为病原体的毒力随着时间而变化，病原体会受环境的影响，产生或强或弱的有毒菌株。科赫认为病原体变化较少，如果感染机会上升，通常就能释放出毒力因子。如果不是巴斯德在1882年日内瓦的一次会议上，不小心地骂科赫“德国人的自大”，他们之间的争执将会是生动而和善的切磋。实际上，巴斯德在听众面前称赞了科赫在炭疽和肺结核菌上所做的大部分工作。只不过，还有一位坐在科赫旁边的科学家，又要努力跟上巴斯德的演讲，又要把它译成德语讲给科赫。巴斯德或者科赫都不知道，那翻译在把法语译成德语的时候出了错。在一个缺乏通信设备的年代，那错误被留存下来。科赫回到柏林，毫不掩饰对巴斯德的轻蔑。1885年，巴斯德发表了他成功研制狂犬疫苗的细况，这个时候，科赫对此予以驳斥，认为用减毒病毒制成的疫苗会对病人带来不必要的危害。他们之间隐含的敌意可能是出自于每个人的爱国情怀，还有法国和德国在阿尔萨斯和洛林地区的边界之争。科赫肯定记得，巴斯德曾于1868年获得过波恩大学的荣誉学位，后来法德相争的时候，巴斯德把那个学位退还了

回去。“如今这张文凭令我生厌，”巴斯德写信给大学的教务长，“看到自己名字的时候觉得受到冒犯，您用*virum clarissimum**来作修饰，放在一个今后会被我的国家所憎恶的名字Guillemus Rex的下面。”德国人的回信也一样地尖刻，这两封信最后都刊登在当地的报纸上。

历史背景就是这样，耶尔森和北里几乎没有希望就谁发现了那场瘟疫的病原体而达成共识。北里为自己接下来的职业生涯进行辩护，认为自己和耶尔森的发现同等重要，他的辩护并不成功，是耶尔森摘取了桂冠。为向他的老板致敬，耶尔森把这种微生物命名为鼠疫巴斯德菌（*Pasteurella pestis*）。[时至今日，微生物学家依然十分珍重这种赞美，即用他们的名字来命名致命的病原菌。这个菌种在1944年被重新命名为鼠疫耶尔森菌（*Yersinia pestis*）。]历史学家没有能在北里的笔记中找到证据，以确认是他发现的瘟疫细菌。新一代的微生物学家试图抚平痛楚，承认北里在显微镜下看到的细菌，很有可能与耶尔森认出的细菌是一样的。

巴斯德和科赫从未解决他们之间的分歧。巴斯德也始终热爱法国。1895年，柏林科学院向巴斯德伸出橄榄枝，邀请他接受普鲁士最高荣誉勋章（Prussian Order of Extreme Merit）。这位法国人拒绝任何前往德国的邀请，只要德国还占据着阿尔萨斯和洛林。

细菌学上默默无闻的英雄

巴斯德、李斯特和弗莱明这些名字代表了细菌学上的重大进步，但如同现在的科技领域，声名的崛起，既因为人格的魅力，

*：拉丁语“可敬的、光荣的”之意。

——译者注

也归结于科学的价值。从列文虎克时代以来，一代又一代的科学家，和那些更有名的微生物学家一样，倾尽全力探寻细菌的奥秘。他们中很多人的故事几近失传，因为他们的发现，要么被疏忽、被误解，有时候甚至被人妒忌。

罗伯特·胡克（Robert Hooke）

17世纪，罗伯特·胡克和列文虎克通信，讨论镜片的装配，目的是在微观领域观看自然世界。这两个人研发出相似的设备，然而列文虎克以微生物学之父而闻名于世，胡克的名字则消褪得几近无闻。纵观胡克漫长的职业生涯，他是一位才华横溢的生物学家和工程师，也精通物理学、艺术、建筑学、地质学和古生物学。在胡克小时候，天花损毁了他的相貌，但喜好社交的性情弥补了相貌的不足。当他从牛津毕业的时候，英国的科学家觉得一颗新星冉冉升起。他们认为，胡克能够吸引公众更多地关注科学。1662年，伦敦皇家学会选举27岁的胡克为实验管理员（Curator of Experiments），这个职位很适合他的才智和对创新的热爱。对于皇家学会来说，胡克作为一名管理员，他在生物学、化学和物理学上进行了一系列令人印象深刻的证明。一个月又一个月，他沉浸在诸多细节问题上，辛苦工作的时间是越来越长。他常常上一个题目还没做完，就匆匆开始下一个，结果就把完成研究的苦差事留给了皇家学会其他成员。

胡克改进了列文虎克显微镜的设计，开始对镜头下的世界进行精细的研究。胡克描绘了昆虫、羽毛、植物和叶子，还有雪花、矿物晶体的形状，并于1665年出版了《显微图谱》这本书。

（书的全名是《显微图谱：关于使用放大镜进行观察并研究微小实体的生理学描述》。）在这本书里，他创造出了“细胞”这个词，用来描述组成软木塞薄切片的形态相似而彼此分离的单元。那时候人们并未意识到，这种描述奠定了一切生物学的基础：细胞是地球上所有生物最简单的基本单元，没有细胞就没有生命。

胡克在建筑学和工程学上的广泛成就也毫不逊色。只不过，皇家学会的记录里对这个人和他的工作都鲜有提及。1672年，出身于剑桥的数学家艾萨克·牛顿加入皇家学会。当牛顿来到皇家学会时，胡克正在推导描述地球围绕太阳运行的椭圆轨道的重力方程，而牛顿正是这一领域的专家。在思考行星运动的数学问题时，脆弱内向的牛顿和活泼外向的胡克之间建立了友好而融洽的关系。1672年，胡克公开批评了牛顿呈交给皇家学会的一份有关光和颜色性质的研究报告，他们的友好关系便不可挽回地结束了。接下来的十年里，二人之间的敌意与日俱增。胡克觉得一些理论是自己已经发现了，但牛顿却窃取了这些成果。1687年，牛顿出版了关于行星轨道的论文，丝毫未提及胡克，他们之间的罅隙看起来是没法修补了。

在后来的岁月里，胡克的情绪崩溃了，原因不为人知。胡克对很多人有敌意，其中包括艾萨克·牛顿。1703年胡克过世不久，牛顿就接替了实验员的职位，并且几乎立即在皇家学会的文件里删除了胡克的名字。在一种诡异的情境下，胡克的画像消失了，同时他的许多实验笔记也都没有了。一些历史学家认为，那些丢失的笔记里有胡克而非列文虎克发明复合显微镜的证据，也有一直存疑的问题的答案：胡克是否在牛顿之前就发展出了重

力理论。令人悲哀的是，胡克为人所知，既因为他对于科学的贡献，也由于他和牛顿之间的竞争。

约翰·斯诺 (John Snow)

流行病学的发端，归功于一位伦敦医生，因为他对19世纪伦敦爆发的好几场摧残城市的霍乱的顽强抗击。医师约翰·斯诺在1854年9月的日记中写道：“这个国家最为恐怖的霍乱爆发，很有可能就是几周前，发生在布罗德大街、黄金广场及其毗邻街区的那一次。”斯诺那些摸不着头脑的同事都知道，他到苏活区疫情爆发中心那里，挨家挨户去做乏味的家庭健康和日常习惯评估工作。只不过，他从访问中收集而来的详细信息，看起来和许多患者自诉的使人虚脱的腹泻症状毫无关联。

斯诺坚持访视，并对他的大量笔记进行筛分。他发现，在疫情发生的时候，83例死亡中的73例，都发生在共用一个抽水机的两个街区里（参见图2-4），抽水机为公众免费提供水。腹泻的发病率和家庭使用抽水机的频率相关。仅仅是通过拆掉抽水机手柄使其无法使用，斯诺便遏制住了1854年苏活区的霍乱。他以流行病学之父闻名于世。今天的流行病学走的是斯诺的路子。流行病学家追踪疾病发生率最高的地方，探寻病人之间的共性。他们还收集其他的线索，比如说医院的相同症状的报告增多。流行病学家甚至可以通过某个社区里厕纸销售量的上升而确定出现一种水传播的感染性疾病。

斯诺进行这些研究的时候，对来自抽水机的病原体一无所知。他那个时代的人，没有把水和当时的许多疾病联系起来。苏

活区传染病爆发之后的30年，德国微生物学家罗伯特·科赫鉴定出霍乱弧菌是这种水传播疾病的元凶。



图2-4 布罗德大街上的抽水机

伦敦市保留了布罗德大街上的抽水机，作为约翰·斯诺阻止了致命霍乱爆发的历史遗址。在斯诺取得这个成绩之前，大多数医生都认为水不会传播疾病。

(图片承Peter Vinten-Johansen, et al., *Cholera, Chloroform, and the Science of Medicine: A Life of John Snow*, 2003, 289; and http://johnsnow.matrix.msu.edu/images/online_companion/chapter_images/fig11-2.jpg惠允。)

乔治·索珀 (George Soper)

1883年，爱尔兰移民玛丽·马伦来到纽约市，找到一份为富有家庭做饭的工作。1906年夏天，玛丽为了躲避城市的炎热，到银行家查尔斯·沃伦在长岛蚝湾租住的别墅里做工。不久，沃伦的家人和佣人都出现头痛、嗜睡、腹泻、虚弱发热的症状。他的家庭医生认为这是伤寒病的症状，但是觉得郊区的富人会感染上城里平民区的疾病太蹊跷了。

夏天结束的时候，沃伦身体恢复健康，他回到城里。屋舍的主人乔治·汤普逊听说了病情，作出高明的假设，他怀疑自家屋子里已经栖息了一种危险的细菌。汤普逊拜访了公共卫生官员——做事一丝不苟、条理分明、毫无幽默感的乔治·索珀 (George Soper)。索珀直奔汤普逊的家，趴在地上，搜寻脏东西。图2-5所示的漫画描绘的就是这件事。他一坐几个小时，仔细阅读汤普逊的家庭记录，还有佣人及访客往来的信息。索珀仔细研究了一些细节，以往的流行病学家很少有人注意到这些。在一份饮食记录上，索珀注意到沃伦喜欢吃冰激凌，还有切片的新鲜水果，这些都很容易携带细菌。他还注意到，记录里玛丽名字的出现和沃伦患病是同时发生的。索珀匆匆赶回纽约，查阅卫生记录，发现雇佣玛丽做厨子的8家之中有7家都出现过伤寒病，总共有28人发病，3人死亡。



图2-5 卫生监督员对新闻报道说“霍乱肇始于腹泻”

(图片承 Wellcome Library, London; The John Snow Archive and Research Companion, Center for the Humane Arts, Letters, and Social Sciences online at Michigan State University 惠允。)

索珀追踪到，第二年玛丽在公园大道的公寓里工作。他不客气地指控她传播死亡和疾病，并要她当场交出粪样、尿样和血样。身体强壮、脾气急躁的厨娘猛推索珀，把他从门里推到大街上。索珀不为所动，向城市健康部门出示了自己的证据，要求采取行动控制住厨娘。当局觉得，公园大道不太可能像长岛那样有伤寒热，但是索珀细致的笔记改变了他们的看法。警察在公寓外面拘捕了玛丽，带她到威拉德·帕克医院（Willard Parker Hospital），这是个主要的传染病治疗中心。在那里，医生发现，玛丽粪便里伤寒沙门氏菌的浓度异乎寻常地高，“伤寒玛丽”的传说就此诞生。

索珀几乎把玛丽·马伦说成是恶魔瘟神，同时也谴责那些上流阶层的妇女，抨击她们把像玛丽这样的人带进她们家。他毫

不讲理地说她们都是谋杀犯。1928年，他跟《纽约世界报》说：“她知道，只要她做饭，她就会致人死命，但她仍然蓄意地去谋取厨娘的职位。”事实上，玛丽·马伦根本不相信自己已经令人染病。索珀力战当时的主流观念，终止了伤寒玛丽的爆发。他还带头对纽约下水道、供水系统，还有垃圾收集进行检查，并成为将良好个人卫生和社区卫生建设作为中断病原菌传播最好方法的倡导者。

我想起1998年在旧金山的一次工艺品节上看到的“玛丽·马伦”的事情。排队买午餐的时候，我注意到，在拌沙拉酱的台子后面，有位年轻的妇女。在劳动的间隙，她把手指放到嘴里东掏西摸，还用手指清洁牙齿。然后，她把那没有洗过也没戴手套的手，伸进莴苣槽里，搅拌那些菜叶，舀起沙拉酱。我从排队的人群里走出来，跟她说：“你那双手多不干净啊，弄脏了所有的沙拉酱！”她先是有点困惑，然后看看莴苣。“这样很好，”我觉得，“教会某个人要讲卫生，可以避免疾病的流行。”

1909年，纽约当局把马伦隔离在东河的一个小岛上。她坚信自己与伤寒症并无干系，愤怒而悲伤，哀叹自己的角色是“为众人上演的西洋景”。隔离结束后，玛丽改了名字，重新开始做厨娘，这次是在斯隆妇产医院（Sloane Maternity Hospital）工作。1915年，一位卫生监督员在医院厨房里认出了她，那个时候，她已经引起了25例新发伤寒病例。警察带玛丽重新回到了小岛，1938年她在岛上过世。

与其他的病原体不同，伤寒沙门氏菌没有毒力不同的多个菌株，全世界的这个菌种都相当一致。伤寒沙门氏菌的生存，依赖

于无症状的携带者，他们可以有效地在人群中传播病原体。科学研究尚未揭晓那些无症状携带者对于伤寒易感性的全部秘密。在携带者身上，细菌在胆囊、胆管和肠道里繁殖，然后通过微乎其微的一点点粪便对饮用水和食物的污染，传播出去。这种情况比大多数人想象的会更频繁地发生。我没能成功说服沙拉小贩改变卫生习惯，就和索珀劝说马伦一样，因为没有人会相信自己在传播污染。

由于粪便细菌无处不在，人们若能秉持一种世界以细菌为中心的观点，将会十分明智。“看见”细菌所在之处的细菌，哪怕它们并不可见。可疑的食物，脏兮兮的地板，或是混浊的水都大声宣告：这儿有细菌！不洗手的人身上也有细菌。20世纪70年代，细菌中心论（bacteriocentricity）帮助解决了现代流行病学上最让人困惑的一个疫情爆发问题。

约瑟夫·麦克达德（Joseph McDade）

1976年7月中旬的费城潮湿闷热，人们汗流浹背，到处弥漫着混凝土里的气味。南宽街（South Broad Street）上有70年历史的贝尔维·斯特拉特福德（Bellevue Stratford）旅馆开门迎接美国退伍军人协会的4000名二战军人，他们来到费城开年会。一场流感爆发，新泽西州迪克斯堡附近的一名军人丧生，那个夏天让许多游客心情紧张，特别是因为类似的病毒在1918年到1919年间，带走了4000万人的性命，那是历史上最为悲惨的单一流感疫情爆发。退伍军人协会的会员和旅馆工作人员在洗手的时候可能都分外小心，打喷嚏或者咳嗽都尽力不弄出声来。然而灾难却从另一个方

向袭来。

在贝尔维旅馆的空调系统中，冷却塔内形成了一层厚厚的生物膜。在那里潮湿的环境中，原生动物阿米巴滋生繁殖。它们生存就需要这种潮湿的环境，并且以那些生物膜为食。阿米巴的体内还隐藏着一种细菌，那时候大多数微生物学家都不知道这种细菌的存在。由于这些生物膜，空调的通风口开始逸出满是微生物的小液滴。

没有人知道他们正在吸入被污染的空气。旅馆的客人，甚至那些闲逛时经过敞开的旅馆大门的路人，都呼吸道充血、虚弱，然后是肌肉痛、头痛，还有腹泻。显然是可怕的流感病毒回来了，而且恐慌随之而来。美国国会立即启动了紧急疫苗接种项目，但是临到年终，人们对这种神秘的疾病几乎还是无以应对。

在假日期间，疾病控制预防中心（CDC）的约瑟夫·麦克达德注视着自己的显微镜，在旅馆客人的血液样品中寻找立克次体（*Rickettsia*）。立克次体非常容易被人忽略，因为它们只生活在其他细胞的内部，比如说人类细胞。眼睛疲劳而身体倦怠，麦克达德便到一个假日庆典上去散心。但是，对麦克达德来说，细菌比聚会更有吸引力。他又回到实验室，重新检查退伍军人协会会员的血液样品。接下来的几个小时里，他在白细胞的内部发现了一群杆菌。这种细菌不像立克次体，它们不是 $1\mu\text{m}$ 长的短粗棒状，而是长长的细杆，伸展开有 $10\mu\text{m}$ 或者更长。

麦克达德发现了一个新的菌种，嗜肺军团菌（*Legionella pneumophila*）。CDC解释了这种细菌的病理学。嗜肺军团菌进入肺部，然后感染血液。免疫系统释放巨噬细胞，以完成摧毁像细

菌这样感染原的特定目的。不过，与立克次体一样，军团菌也是一种“隐形病原体”。嗜肺军团菌进入巨噬细胞的内部，并在巨噬细胞的细胞质内繁殖。如此一来，新一代的细菌无拘无束地从巨噬细胞中释放出来，进入下一个感染周期，周而复始。微生物学家在早些年已经注意到符合嗜肺军团菌描述的细菌。不过，这种微生物对环境条件要求甚是挑剔，以至于几乎没法进行实验室研究。

除了立克次体和军团菌，临床微生物学家还列出一个“隐形病原体”的小清单，其中包括食源性致病菌单核细胞增多性李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）、福氏志贺菌（*Shigella flexeri*），还有肠道沙门氏菌（*Salmonella enterica*）和支原体（*mycoplasmas*）。单核细胞增多性李斯特菌侵入消化道内的上皮细胞，在随血液流动时，它们是为数不多的能穿过血脑屏障的细菌之一。因此，在严重的李斯特菌感染病例中会损伤中枢神经系统。沙门氏菌和志贺氏菌通常栖息在消化道内。

在前线

在鞑靼人使用他们那独一无二的生物武器之前，微生物就已经在战争中占据一席之地。在开始使用抗生素之前，战时丧生的士兵，大约有一半都是死于小伤口。食物匮乏、睡眠缺乏、精神压力大，这些都降低了士兵的抗感染能力。若对伤口不加治疗，病原体就会进入血液，并繁殖增多——这就是所谓的败血症。然

后，细菌就会感染主要的器官。一些病原体会停留在伤口处，在那里引发严重的感染。受伤严重的皮肤组织中会含有小的无氧空间，这会促进厌氧菌的生长，比如产气荚膜梭菌，它就是气性坏疽的罪魁祸首。第二次世界大战以前，不加治疗且沾满厚厚泥土的小擦伤，都会让人面临着截肢或者死亡的风险。

毒力因子协助感染过程的进行。有些细菌只靠一招走天下，比如说支原体，它们生成过氧化氢和氨，这两种物质都对人体细胞有毒。在这两种化合物损伤了呼吸道的表皮细胞后，支原体会进入肺组织。与一招制敌相比，金黄色葡萄球菌拥有成套的武器：

- 凝固酶，让伤口周围的血液凝结，保护细菌不受身体免疫系统的抵抗；
- 核酸酶，分解伤口里的渗出物，有助于细菌迁移；
- 溶血素，溶解红细胞，造成贫血，并削弱机体的防御；
- 透明质酸酶，降解人体细胞之间的黏合物，从而有助于病原菌在人体内穿行；
- 蛋白A与体内的抗体结合，使抗体失活；
- 链激酶激活血栓溶解的一系列步骤，从而让细菌逃出凝血区域。

两位适当医疗护理的倡导者，在第一次世界大战爆发前几年就过世了。英国护士弗洛伦斯·南丁格尔呼吁改进战伤的救治方法。在克里米亚战争期间，她到战场服务。在此期间，她报告了

医院里的疾病发生状况、食物匮乏以及不良卫生条件。这份长达1000页的报告编写于1858年，试图说服她的上司：由于可治愈伤口未得到及时护理，英国军队蒙受了不必要的人员损失。同一时期，英国外科医生约瑟夫·李斯特提出，外科手术需要无菌的环境，必须使用杀菌剂来清洁伤口。李斯特用石炭酸（苯酚）来做杀菌剂。几年之后，才有刺激性更小的化学制品投入使用。

1914年，在第一次世界大战打响之时，无菌和杀菌剂都还是新观念。不是所有的外科医生都想把化学制品用在病人皮肤上，他们起初还拒绝使用杀菌剂。于是，一种更具有创新性的抗感染方法问世了。微生物学家费利克斯·代列耳（Felix d'Herelle）试图通过用细菌感染昆虫的方法来对抗蝗灾。他设想，如果有同样的东西来攻击病原菌，那么这种东西就能对抗传染病。代列耳得知，有的微生物学家已经在细菌培养物中发现了一种物质，这种物质可以感染并杀死其他细菌。在对这种物质的特性知之甚少的情況下，他开始从受感染的培养物中收集液体培养基，并自制出“拮抗性微生物”。到1917年，通过给病人注射液体培养基，代列耳治好了数百人的痢疾。直到1939年出现了电子显微镜，噬菌体才开始进入微生物学的视野。噬菌体是种病毒，只感染细菌。这种被称为噬菌体疗法的治疗，在10年后被抗生素取而代之。不过在抗生素出现之前，历史上有那么一段短暂的时期，噬菌体简直就是万灵仙丹。

战争造成家庭生活的动荡以及大量难民的迁移，这都不利于公共卫生和个人健康。第一次世界大战期间，常见的体虱“人虱”在几乎每个人身上乱窜。这种虱子携带着斑疹伤寒细菌普氏

立克次体。这种微生物生活方式与病毒很相似，它们都是寄生在其他细胞内部。虱子叮咬感染了普氏立克次体的人的时候，就会摄入这种细菌，经过6天的大量增殖，这些虱子就能传染别人了。这和鼠疫还不一样，鼠疫是通过跳蚤叮咬传播；而斑疹伤寒则是由于虱子在人皮肤上排便，虱粪中的细菌通过伤口进入到人体而传播的。

斑疹伤寒席卷欧洲，成为致死性仅次于黑死病的传染性疾病。塞尔维亚有20%的人感染了斑疹伤寒，其中有60%~70%的人死于感染。在澳大利亚、巴尔干半岛、俄国还有希腊，这种疾病都极具毁灭性，以至于德同盟国延迟了一些军事演习，因为他们担心这种疾病会把军队扫荡一空。在战争接近尾声的时候，一场为时4年的流行病扑向俄国，有2000万人感染上了斑疹伤寒，这些病人一半殒命。

在德军入侵波兰掀开第二次世界大战序幕之际，他们中有许多人都还对斑疹伤寒记忆犹新。波兰被占领后的第三年，波兰医生尤金·拉佐斯基（Eugene Lazowski）和斯坦尼斯拉夫·玛突来维切（Stanislaw Matulewicz）想出了一种免于被屠杀、免于被送进集中营的方法。他们知道对身体的免疫系统来说，变形杆菌菌株OX19看起来与普氏立克次体非常相似。因此，他们开始给罗兹瓦多夫（Rozwadow）镇上的健康居民注射失活的OX19细胞。这种高仿疫苗诱导人体产生防御斑疹伤寒菌的抗体。拉佐斯基和玛突来维切伪造了斑疹伤寒大流行的状况。

德国人可能对这场孤立发生的传染病大流行起过疑心。1942年，一个德国医疗队抵达罗兹瓦多夫镇来评估事态，但是他们的

医生非常害怕感染，因此他们略过身体测试的环节，只是收集血样，然后匆匆回到柏林。样品里的抗体让德军相信，要避开斑疹伤寒肆虐的罗兹瓦多夫。这场人工制造的斑疹伤寒大流行拯救了差不多8 000条性命，其中大多数是犹太人。

人类与病原体的交锋，胜败风水轮流转。有时候细菌赢了，比如鼠疫和梅毒曾经肆虐猖獗；有时候人类的计谋生效，比如说代列耳的噬菌体疗法。那么，人类到底能不能打败细菌呢？当一位羞涩的微生物学家发现“特效药”盘尼西林时，人们就不再去寻找任何“万灵丹”了。人们认为自己找到了战胜细菌的“万灵丹”，至少当时他们是这样认为的。

“人类大败细菌！”：短暂的胜利

细菌中，突变型细胞产生的几率大约是一亿分之一，一亿个细胞中会有一个。因为有的细胞增殖速度飞快，每20分钟就增殖一次，所以一夜之间就会出现突变的新种群，这毫不夸张。对于细胞来说，大多数突变没有明显的好处或者坏处。而不利的突变会让细菌容易受到其他微生物或者环境的伤害，然后这些细菌细胞和它们的基因就永远地消失了。偶尔，一次突变会赋予细菌细胞有利的性状，这会让突变细菌拥有优于其他细菌的特质。

许多人会想起生物课上所学的知识，即有利突变的产生只是由于一个随机事件。“适者生存”并非来自于计划，而是出于运气。细菌DNA偶然的突变带来单个基因随机的微小变化，有利突变让细胞比其他同胞长得更快，游得更远，吸收更多营养，或者更耐受高温。这个特殊的细胞会分裂成两个一模一样的细胞，这子代细胞也包含了有利的突变，会在与别的细菌细胞的生存竞争

中胜出，一直到整个新近进化的种群都拥有这种新基因。

1988年，约翰·凯恩斯（John Cairns）发现大肠杆菌的基因突变策略颠覆了随机突变观念。这些大肠杆菌采取适应性突变，当专门的增变基因（mutator gene）检测到环境刺激的时候，适应性突变随之发生。增变基因加快细胞的突变速度，从而增加大肠杆菌的4377个基因中某一个基因向着有利方向突变的几率。目前，大肠杆菌里已经定位的增变基因有30多个，铜绿假单胞菌里也有类似的基因。铜绿假单胞菌是一类喜爱潮湿环境的微生物，常常会侵入烧伤创面和介入器械（静脉置入导管、导尿管等）。细菌会选择突变的方式和时间吗？如果真是这样，那么曾经属于科幻小说的想象也许会成为现实。

什么是抗生素？

抗生素的意思是“抵抗生命”。它分为两类：真正的抗生素和细菌素。真正的抗生素是微生物合成的，用以杀死与自身没有亲缘关系的微生物。青霉菌产生青霉素，以杀死太逼近自己地盘的细菌。细菌素来源于细菌，用来杀死其他细菌。比如说，大肠杆菌就产生细菌素——大肠杆菌素，这种细菌素可以杀死肠道微生物中大肠杆菌家族里的细菌。有些细菌素杀死同一菌种中的不同菌株。这一切都是为了减少对空间、食物、光线和水分的竞争。

彻底杀死细菌的抗生素是灭菌剂，或者说杀菌剂。较弱的抗生素只减慢细菌的生长速度，称为抑菌剂。青霉素是一种杀菌

剂，因为它能阻止敏感细菌形成坚硬的细胞壁，从而迫使细菌被环境中的毒素杀死。与之相比，四环素类则干扰蛋白的合成，并不一定会杀死细胞。细菌细胞可能会启动替代的合成途径，不过这样做必然会降低其繁殖速度，因此四环素可起到抑菌作用。图3-1是个简单的实验室试验，检测细菌对不同抗生素的敏感性。

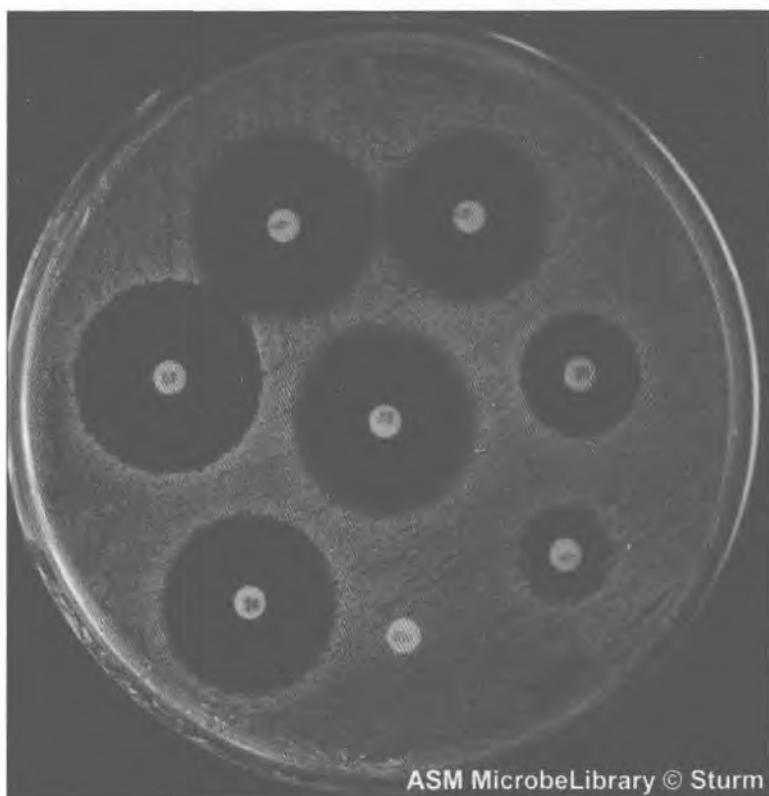


图3-1 Kirby-Bauer法药敏试验

浸渍不同抗生素的小纸片引起不同水平的细菌抑制。这种测试是在弗莱明发现基础上的改良，弗莱明发现霉菌孢子能通过分泌抗生素杀死细菌。

(图片承the American Society for Microbiology MicrobeLibrary 惠允，
网址：www.microbelibrary.org)

抗生素是由几个碳原子和氢原子以及让分子看起来变得复杂的碳环和支链构成。大自然中发展出了多种复杂的结构，让抗生素更难被细菌的酶识别和降解。然而，人类干扰了自然的计划。人们加大抗生素的用量，让细菌更加频繁地暴露在这些化合物面前。青霉素首次商用之后20年，抗生素耐药的细菌出现。各种天然的抗生素，如今都存在相应的耐受菌，见表3-1。时至今日，化学家想方设法走在细菌前面，他们合成新的复杂程度更高的抗生素分子，以期智胜病原菌。

表 3-1 主要的天然抗菌抗生素

产生菌	抗生素
霉菌	
枝顶孢霉	头孢菌素
青霉	灰黄霉素和青霉素
细菌	
芽孢杆菌	杆菌肽和多黏菌素
小单孢菌	庆大霉素
链霉菌	两性霉素B、氯霉素、红霉素、新霉素、链霉素和四环素

美国每年生产25 000吨抗生素，主要用在医学和农业领域。其中70%用于肉用牛、猪、绵羊、山羊和家禽，目的是促进牲畜快速成长、防治工业化农场里快速传播的传染病。其余的则施用到狗、猫、马和其他家养动物，还有毛皮动物、鱼类、庄稼和树木。

肉类生产商因为不断给饲养动物摄入抗生素而遭到尖锐的批

评。我大学的专业是动物科学，那时候我们理所当然地觉得，给肉用动物使用抗生素有利无害。牛、猪、禽类都注射了预防剂量的抗生素，而且还不止一种；这么做也没什么特别的理由，无非是想让这些动物尽可能多产肉。这种做法带来的问题越来越多，鞭策研究人员对使用抗生素的健康反刍动物和非反刍动物消化道中的细菌进行研究。他们在这些动物身上发现了抗生素耐药菌，只不过，人们很难证明耐药性是抗生素造成的。

多年来，食物生产商一直强调，抗生素对于提高肉类产业生产率的必要性。肉类生产商将这些药物用于动物，以防止传染病在动物中蔓延。这些动物从出生到屠宰，都生活在逼仄拥挤的环境里——这就是“工厂化农业”这个词的真正含义。“工厂化农业”增加了环境的不确定性，我们称之为压力，而在工厂化农场里，动物终其一生都挤在一起生活，压力会削弱免疫力。个体密度越大，感染风险也越高。也许，工厂化农业与牲畜注射抗生素二者背后没有任何逻辑关系，不过不可否认，停止二者将会是一个更好的选择。

农业产业界说，农业采用高效的大规模生产，保证了食物的低成本。研究人员发现，在抗生素饲育的动物身上，肠道菌群的比例发生改变。然而，肠道菌群的变化和动物快速生长之间的联系，是一个更加复杂的问题。

大规模农业生产商不愿意公开其抗生素的使用信息，因此，如果公众购买的肉中含有抗生素的话，他们很难知道会是哪一种。

肉用动物里预防剂量的抗生素对环境有何影响，在很大程度上依然无从得知。事实上，这种情况可能会有两种后果。首先，

抗生素耐药菌随着动物粪便流入自然环境，它们给生态系统带来一系列有害影响。其次，吃半生不熟的肉类或者溏心蛋，会增加人们摄入耐药菌的几率。食物并非无菌；烹饪也不能确保清除一切潜在的病原菌，它只是把细菌数量降低到安全水平。整整一周，我们在这里或那里摄入病原体而安然无恙，只是因为接触到的微生物剂量小，还不致引发感染。同时，我们身上的土著细菌（native bacteria）和免疫系统也保护机体免受少量病原体的侵害。

欧盟和加拿大禁止给肉用动物施用抗生素；世界卫生组织的态度是关注农业生产中的抗生素应用；美国则仍然在使用抗生素，那些生产肉类的州一直声称，没有无可辩驳的证据表明肉制品内的抗生素让人产生耐药性。任何科学领域都难以拿出“无可辩驳的证据”，因此消费者不得不对肉制品的安全性作出自己的判断。

畜牧场粪便堆里流出的抗生素，通过径流融入到地表水中。在一个理想的世界里，废水会被引入废水治理厂，而不是去污染环境。事实证明，这是一个不切实际的理想，想一想单单是美国，每天都有大量的粪便产生。在清除抗生素方面，废水治理和饮用水消毒起不了太大作用。2005年，威斯康星大学的研究人员在治理后的废水中检测出6种抗生素。

- 四环素——治疗皮肤、尿路还有些性传播的疾病；
- 甲氧苄啶——儿童耳部感染、尿路感染；
- 磺胺甲恶唑——与甲氧苄啶结合使用，治疗耳部、支气管或者尿路感染；

- 红霉素——治疗呼吸道感染；
- 环丙沙星——下呼吸道、尿路以及其他感染；
- 磺胺二甲嘧啶——动物的呼吸道以及其他感染。

我认为，经过处理的水并不是在所有社区都会成为危险之源，水中的抗生素也不一定会带来害处。另外，这里所提到的这些抗生素，在水中也就是十亿分之几的浓度，相当于9英尺（约2.74米）高的筒仓里的一粒玉米。

一年又一年，进入到环境中的抗生素正在影响着生态系统，但是科学家还未了解所有细节情况。因此公众也无法知道情况。不过，可以想象一下，某种抗生素注射给一匹生病的马，经过水循环，它会出现在千里之外的一杯自来水里，或者一盘洛克菲勒牡蛎里。

抗生素对人类的健康产生直接而深远的影响，人们最初使用抗生素的时候，几乎没有人预见到后来的麻烦。麻烦会到来，而最早的警告来源出乎意料。不幸的是，就抗生素耐药性来说，世人忽略了这条消息，等到发现的时候为时已晚。

发明药物就像是制作香肠

1897年，23岁的医科学生欧内斯特·杜谢恩（Ernest Duchesne）向巴斯德研究所提交了他的毕业论文，论文中提到有一种新的药物可能有助于对抗细菌感染。这篇文章描述了一种青霉，这种青

霉能够杀死培养皿中的大肠杆菌，并且治好了注射过活性斑疹伤寒菌的实验动物。论文评审团成员觉得杜谢恩工作缺乏创见，不过还是授予他文凭，算是对其科学生涯略加鼓励。他应募进入法国军队。在启程之前，杜谢恩丢弃了他的实验记录，他的论文也消失在研究所的某个角落里。

与之前所有战争毫无二致，第一次世界大战之中感染夺去了数百万条生命，而许多感染只是战时轻伤引发的。在前线，护士用稀释的漂白水杀菌，直至其失去杀菌效力为止。战争中丧命的1000万人，大约有一半都是源于感染。而杜谢恩没有机会把他的抗感染药物昭告世人。在加入法国军队后不久，他得了肺结核，1912年过世，时年37岁。

与此同时，另一位德国医科学生已经开始了寻找“万灵丹”的征程，即那种杀灭病菌又对病人无害的药物。保罗·埃尔利希试验了605种不同的物质，试图找到能够杀死多种不同类型病原体而又不会在病人体内引发有害副作用的药物。在试验含砷化合物洒尔佛散（salvarsan）的时候，他发现它能抑制密螺旋体，而密螺旋体能引发梅毒。这种大有前途的新药，就是众所周知的化合物606。在发现洒尔佛散的抗生素效用之前，西方医学界依靠的是一种西班牙征服者从南美人那里学习来的抗菌物质。

秘鲁的克丘亚族印第安人使用一种金鸡纳树的提取物来治疗“寒颤”。17世纪中叶，耶稣会士把秘鲁的药粉带回欧洲。这就是后来众所周知的奎宁，它起先在医学界寂寂无闻，直到一鸣惊人地治好了英国查理二世的寒颤，也就是现在的疟疾。新药激励医生、生物学家和化学家都去寻找隐匿在自然界中的可以治疗其

他疾病的化合物。

化学家很快迎头赶上绰号为606医生的埃尔利希，他们试验了数百种合成化合物来抗菌。然而，在20世纪初期，化学公司极少进行药物研究。他们贮存的化学物资，仅限于用来保护丝线免受细菌分解的织物染料。同时，在实验室杀死细菌培养物的实验中，这些化合物表现平平。另外，在接下来的年头里，其中绝大多数被发现具有致癌作用。因此，埃尔利希没有实现他的梦想——发现一种消灭所有传染病的“万灵丹”。

在杜谢恩死后16年，苏格兰微生物学家亚历山大·弗莱明准备从伦敦圣玛丽医院实验室的工作中抽身，去度个9月份短假。历史学家构想了接下来发生的故事。弗莱明是个专注的科学家，却是个糟糕的管家。他实验室里的细菌培养皿、培养管和烧杯堆积如山——这种情况必然会对试验造成污染。在弗莱明外出的时候，淘气的霉菌孢子污染了长满葡萄球菌的培养皿。弗莱明度假归来，他注意到在葡萄球菌形成的薄膜上出现透明的区域，那正是孢子着落的地方。弗莱明推论是霉菌分解了细菌。没人知道霉菌从何而来，孢子可能是从楼下飘来，楼下是真菌学家图什（C. J. La Touche）的实验室，那里到处是霉菌。何况弗莱明又十分邈远，这个习惯给了孢子众多栖身之地，供它们着落、生长。

弗莱明十分幸运，多种机缘巧合，让他成了历史名人。初秋的温度，对细菌生长来说足够暖；而对青霉菌这样的霉菌污染物来说，却也足够凉。葡萄球菌细胞适合在体温下生长，而霉菌喜欢室温。弗莱明一直在研究葡萄球菌培养物，其对青霉菌的活动尤为敏感。也许最幸运的一刻，是实验室助理梅林·普莱斯路过

来打招呼，他发现了培养物里被青霉所抑制的葡萄球菌细胞。

值得赞扬的是，弗莱明研究了偶然的事件，换作其他人也许把这个当成反常不予考虑。他继续研究着青霉菌。弗莱明认为，当孢子落在细菌膜上时，霉菌溶解了细菌。直到后来，微生物学家才认识到青霉菌是作用于菌龄较小、正在生长的细菌。在弗莱明动身度假之前，霉菌孢子可能已经污染了弗莱明的葡萄球菌培养物。

1929年，弗莱明发表了自己的研究结果，并就新物质进行演讲，他把这种物质叫作青霉素。只不过，由于弗莱明极为羞怯，他把最引人入胜的演讲题目简化成单调乏味的絮絮叨叨，因此没能激发出同行对青霉素的热情。他在圣玛丽医院的同事、病理学家阿尔姆罗思·赖特（Almroth Wright）公开非难弗莱明的工作。弗莱明回到实验室，又重新投入到自己的重要兴趣中去——一种被称为溶菌酶的新化合物，他是从人类眼泪中发现的溶菌酶。（现代生物学家知晓的溶菌酶知识，大部分都是弗莱明的发现。这种酶是皮肤或者眼睛周围防御病原体的第一道防线。弗莱明的这个重要发现，都被他研究青霉素的光芒给掩盖了。）

在英国加入第二次世界大战的时候，德国细菌学家格哈德·多马克（Gerhard Domagk）已经发现磺胺制剂。英国医生目睹了这种药物在治疗伤口方面给德国步兵带来的优势。然而，英国人自己的实验室里拿不出任何与之相匹的东西。

1938年，牛津大学的病理学家霍华德·弗洛里（Howard Florey）与一位来自德国的新难民恩斯特·钱恩（Ernst Chain）合作，一起为英国寻找抗感染的药物。钱恩发掘出弗莱明发表于1929年有关

霉菌对葡萄球菌效用的论文，这两人都觉得他们发现了尚未雕琢的宝石。弗洛里和钱恩从霉菌中提取出青霉素，然后开始漫长而枯燥的工作——纯化和扩大生产规模以期达到可用的数量。回到伦敦之后，弗莱明把溶菌酶的研究换成青霉素试验。在伦敦闪电战期间，他发现了更多对青霉素敏感的细菌，并设计出非常巧妙的试验，将轻度敏感的细菌和高度敏感的细菌区分开来。

1940年末，弗洛里和钱恩在一本医学杂志上发表一篇简短的论文。论文说，就杀死气性坏疽致病菌梭菌的效力而言，青霉提取物比多马克的磺胺制剂强数百倍。一直到1942年8月，伦敦《泰晤士报》才报道这件事，不过没有提及任何科学家的名字。13年前曾严厉批评过弗莱明工作的阿尔姆罗思·赖特抓住机会，他写信给《泰晤士报》，告诉他们青霉素的发现者是亚历山大·弗莱明，殊荣归于圣玛丽医院。之后，报纸上开始出现“教授伟大的治疗发现”、“发霉的乳酪诞生的奇迹”、“苏格兰教授的发现”这样的标题。圣玛丽医院分享了这个赞誉，得到了伦敦其他医院梦寐以求的声誉（也得到了更多的捐赠）。

公众从未听说过弗洛里或者钱恩的名字，但是弗莱明和科学团体都了解他们扩大青霉素生产的热情。8月份，弗莱明请求弗洛里给他一些药物，用来治疗他朋友哈利·兰伯特（Harry Lambert）严重的链球菌感染，要知道，弗莱明可从未开发出规模生产青霉素的工艺。弗洛里匆匆赶往伦敦，倾其所有，把自己积存的全部纯青霉素都带上。他向弗莱明演示如何注射。虽然弗莱明按照弗洛里示范操作的时候笨手笨脚，也还是救了兰伯特一命，否则兰伯特必死无疑。

现在人人都想了解这种新药，弗莱明也觉得有义务为公众奉上振奋人心的新闻。他暗示青霉素有望拯救英国军人的性命。弗洛里的头脑很清楚。英国已经到达了其生产能力的极限。在他看来，弗莱明和圣玛丽医院收获了公众关注和捐赠，但是这些是基于虚幻的希望。伦敦空袭期间，弗洛里和同事诺曼·希特里（Norman Heatley）到处搜寻瓶瓶罐罐，甚至连便盆都不放过，以满足人们对新生产的青霉素的需求。1941年，两人得到令人垂涎的泛美航空狄克西飞剪号（Pan Am's Dixie Clipper）横跨大西洋的机票。在旅程中，弗洛里带着一个公事包，里面装满霉菌培养物，还有几小瓶纯化的青霉素，他期望能获得一家美国大药厂的帮助。两人拜访了默克、辉瑞、施贵宝，还有立达药厂（这4家都是大型制药公司。——译者注），目的是大规模生产青霉素。直至1942年，英国对大规模生产青霉素的描述，就是从浴缸里收集青霉提取物，装配挤奶设备用于青霉素的纯化步骤。

弗洛里为大规模生产青霉素到处奔走。在美国的第二年，他拜会了耶鲁大学的医学研究人员约翰·富尔顿（John Fulton），幸运的转机到来了。富尔顿告诉弗洛里说，一位名叫安妮·米勒（Anne Miller）的当地妇女生命垂危，患上似乎是无药可治的链球菌感染。富尔顿从新泽西的默克公司讨到几克青霉素，这家默克公司弗洛里曾于前一年拜访过。1942年3月的一天，天气寒冷。下午3点半，米勒高烧超过38摄氏度，已经放弃治疗，只等一死。此时，她得到了第一针青霉素。第二天凌晨4点钟的时候，她体温恢复正常。米勒的痊愈让富尔顿也感到震撼。他保存了她的住院病历，其如今属于史密森学会（Smithsonian Institution）。在战

争接近尾声的时候，美国药厂一年生产30磅（约13.6千克）青霉素，足够为25万名病人进行一个月的治疗。

弗莱明、弗洛里和钱恩共享了1945年的诺贝尔医学奖。在获奖演讲中，弗莱明就抗生素药物的未来发表看法。弗莱明若有所思地说道，也许，一个任何真正生病或感觉自己正在生病的人都能获得青霉素的时代将要来临。但他警告人们说：“如果没有科学常识，人们很容易吃药吃得不够，这样会将微生物置于非致死性的药物剂量之下，使其产生耐药性。”弗莱明描述了一个耐药菌渗透到家庭，然后进入社区的假想场景。只不过，在那一年的12月，青霉素被发现的故事远比未来耐药菌的奇异更能掳获公众的想象力。

突变体之战

弗莱明对于抗生素滥用和误用的担忧很快变为现实。医生开始为小伤口、头痛、伤风、流感还有其他毛病，通通开抗生素。即使是富有洞察力、对滥用抗生素非常担忧的医生，也经常会被感觉不舒服的病人软磨硬泡地要求开药。病人并不知道，或者也许并不关心，抗生素其实对伤风、流感或者其他病毒性感染无效。

20世纪60年代，农业界没有放慢脚步，对抗生素进行更深入的研究，而是对其加速使用来对付想象中的感染，让家畜或者肉禽多点分量，再上市出售。与此同时，除了医院，耐药菌也开始在多处出现。微生物学家若从人消化道、皮肤、口腔，还有自然水

体和土壤采集细菌样本，就会有很大机会发现不止一种的耐药菌。

如今，耐受抗生素的细菌栖身在厨房的灶台上、健身房的设备上，还有衣帽间里，几乎随处可见。2003年，弗朗茨·赖因塔勒（Franz Reinthaler）指出，在污水处理的每一个阶段，都存在有抗生素耐受的大肠杆菌，而且绝大多数受测菌株对多种抗生素有耐受。微生物的世界已几乎充满了抗生素，因此也充满了抗生素耐受的微生物。

细菌的适应性非常强。细菌的抗生素耐药基因，不仅携带于染色体上大的DNA分子，也携带于质粒中。质粒是小的环状DNA，位于细胞质，和染色体彼此独立。耐药基因能让细菌以5种方式来耐受抗生素：（1）把抗生素切成片段；（2）改变药物正常的进入位点，阻止抗生素侵入细胞；（3）抗生素一进入细胞，就把抗生素泵到外面；（4）修复药物在细胞内部造成的任何损伤；（5）改变新陈代谢，以降低抗生素的损伤效应。换句话说，细菌耐受抗生素的策略，一点都不比抗生素的作用机制少。

青霉素、磺胺制剂还有其他20世纪四五十年代问世的新抗生素，都表现出非比寻常的治疗效果。治疗危重病人的医生，极有可能禁不住诱惑，将抗生素用到非细菌引起的疾病上，期望抗生素能帮助消灭继发感染，即使医生知道原发感染是由病毒引起的。如果一位医生发现某种抗生素开始不见效，他可能只是简单地开出一种新抗生素。有时候，他们给病人同时用两种抗生素。两种抗生素一起使用，暂时抵御了细菌，但这个办法也带来问题。并不是随意任何两种抗生素都能成对使用，也别期望其疗效比单独一种抗生素更好。有些抗生素会降低其他抗生素的活性：

链霉素抑制氯霉素的活性；红霉素阻断青霉素的活性。举个例子，四环素作用于葡萄球菌时，成熟的葡萄球菌细胞的蛋白合成会受到抑制。而青霉素要发挥其阻碍细菌细胞壁合成的活性，需要有菌龄较新、正在成长的细胞。四环素能阻碍细菌的生长，让青霉素的作用模式失去效力。

多种抗生素，即使正确配合使用，也会引发多药耐药。现在细菌可以同时逃避多种抗生素的作用。这种能力说不上有多么特别，因为大自然已经让细菌一次就接触多种抗生素或细菌素了，少数细菌很可能已经对多种药物耐药。土壤细菌面对的是产生抗生素的真菌和细菌组成的密集群落，因此，抗生素抗性是不可或缺的生存之道。从20世纪50年代到80年代，抗生素使用的激增，只不过是加速了细菌对抗生素进行防御的进化。

有的细菌开始携带额外的抗性基因，以抵抗多种抗生素。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）对青霉素类抗生素的耐受，是有专门基因的调控；不仅如此，它同时还携带着抵抗四环素、克林霉素、氨基糖苷类和红霉素的基因。

一旦抗生素穿过细胞壁和细胞膜，具有泵机制的细菌能够迅速排出这些药物。这些细菌发展出更为巧妙的系统抵御多种药物，这种适应性结构称为ABC转运体，指的是“ATP结合盒转运体”（ATP-binding cassette transporter）。（一个盒子就是一组像团队那样相互协作的基因。）ABC转运体存在于细菌、古细菌和真核生物中，它们是帮助把特定有害分子泵出到细胞外的蛋白质。（化学疗法对肿瘤疗效不佳，部分是因为通过ABC转运体把药物泵出了肿瘤细胞。）

ABC转运体由两个跨膜蛋白组成，其从包围细胞质的内表面，穿到细菌细胞膜的外表面。两个蛋白形成了一个孔，贯穿过膜。许多化学物质经过这个小孔排出细胞，其中就包括众多抗生素，这个排出过程需要消耗能量。细菌大概有30种不同的ABC转运体，它们会把环境中多种对其有害的化学物质排出细胞。除了抗生素和细菌素，ABC转运体还运输胆盐、免疫因子、激素，也输送被称为离子的化学物质。近来研究表明，它们也能应付人造的抗生素，并将其排出细胞。

如今，细菌的多药抗性比单抗生素抗性更为普遍。有的细菌携带防御措施是如此之多，好像它们就是为了专门对抗竭尽全力的制药公司而量身打造。结核菌结核分枝杆菌包含有30种不同的ABC转运体，它们是其他防御系统的后备力量。首先，这个微生物独特的细胞壁成分把对其他细菌起效的多种抗生素拒之门外。ABC转运体系统作用于任何试图通过细胞壁的抗生素。其次，结核分枝杆菌能够藏身于免疫系统的细胞中，从而躲过随着血液循环而流动的抗生素。再次，这些细菌的生长速度与大肠杆菌相较，就像是龟兔赛跑。缓慢的生长速度对于它自身来说可能并不是一种防御策略，但是这一特征会迫使医生加长结核病抗生素治疗的用药期。大多数抗生素对正在分裂的活跃细菌最有效，结核分枝杆菌的生长速度缓慢，故而降低了抗生素的杀伤效率。典型的结核病治疗期要持续6个月甚至更久，仅仅这一点就对病原体非常有利，因为哪怕是最勤快的病人要坚持这么长治疗时间，也是困难重重。

结核分枝杆菌有多种防御策略，必然得用到不止一种抗生素，而20世纪40年代，医生开始用抗生素来治疗结核病时，一种

就够了。同时使用两种抗生素多年来都效果良好，但是如今要杀死结核杆菌，得用4种不同的药物，并且有多个菌株已经对这4种抗生素全都耐受。医生一直在与结核病作斗争，这样一来，可供选择的抗生素越来越少了。与其他细菌一样，结核分枝杆菌演化出有利性状时，它就在DNA里保留这个性状的基因。不仅如此，在皮肤感染、性传播疾病和肺炎的治疗中，多药耐药现象也变得越来越普遍。

在1936年德国使用磺胺药物治疗淋病之后，到1942年，淋病奈瑟氏菌的耐药菌株就遍布德国。在美国制药公司刚刚大量生产青霉素的时候，医生马上改用青霉素治疗淋病。20世纪60年代到来之前，能把青霉素切成片段的淋病奈瑟氏菌耐药菌株已遍布全球。20世纪末，几乎全部葡萄球菌的菌种都对青霉素有抗性。细菌建立并分享耐受性的效率非常之高，它们已经迅速适应变化，不再需要数月或数年之久。比如肾脏感染的治疗，使用链霉素4天之后，病人尿样里耐受抗生素的细菌数量比对链霉素敏感的还要多。

细菌拥有对付抗生素的高效武器：质粒。质粒在相同菌种之间来回传递，有时候也在相异菌种之间传递，于是它们彼此都获得通常情况下不具备的有利性状。有时候，细菌把质粒传给其他细胞之前，它会把染色体里的抗性基因插入到质粒。细胞也分享来自染色体的整段DNA，既可以吸收其他细胞死亡分解所产生的碎片，也可以通过细胞-细胞间的连结来分享DNA，后者可看成是细菌的性行为。

微生物学家巧计频出，试图智破细菌对抗生素的防御。有一种计谋叫木马计，它利用自然界生物间对铁元素的竞争。在许多

细菌的生存环境里，铁都非常稀少，细菌合成一种被称为铁载体的化合物捕捉铁分子，并通过特定的孔道把铁运入细胞。微生物学家设计出与抗生素相结合而非摄取铁分子的铁载体。当细菌识别出铁载体，它会打开孔道，让铁载体进入细胞，而抗生素也跟着进来。

要是抗生素走私运入细胞的计谋，有些细菌不中招，那么微生物学家就试着把铁载体上的铁换成镓。在细菌看来，这两种金属极为相似，镓代替铁进入细胞，细菌则失去生存必需的铁元素。

微生物学家手上还有另一种武器，即细菌噬菌体或者噬菌体，它们是只攻击细菌的病毒。在微生物世界里，细菌看起来是母舰，噬菌体是舰上的战斗机。噬菌体最远的两端相连不超过225nm长；一个典型的细菌细胞体积是噬菌体的1300倍。

微生物学家将百年前代列耳的想法发扬光大，他们设计出能够进入细菌内部使细菌的修复装置失活或关闭抗生素泵的噬菌体。这种基因治疗已经在人类身上试验，微生物学家希望以此新兴科学疗法纠正遗传疾病。基因治疗里，分子生物学家设计含有特定基因的病毒，病毒感染人类，那段特定基因修复人类DNA上的缺陷。他们将病毒灭活，这样病毒不会导致疾病，但仍然可以感染人类宿主。当改造过的病毒接管细胞的DNA复制功能时，它会把新基因插入受损的DNA中。

能运输抗生素或者避开抗性细菌防御的噬菌体尚在实验室试验阶段。不过，细菌一直在不断进化以避免药物的伤害，因此生物学必须跟上细菌新防御武器的发展。

细菌共享DNA

基因转移赋予细菌一种能力，使其能从其他微生物获取有用基因。在真核生物之中，从藻类到人类，基因转移都只有一种机制，那就是配子的融合。一个来自雌性的配子，一个来自雄性的配子，二者相互结合形成合子，合子携带着父母双方的DNA。细菌和古细菌的基因交流，主要有3种途径：转化、转导和接合。三者全都被称为水平基因转移，因为其发生在两个或者多个成熟细胞之间，而不是通过产生子代细胞来均分基因。

转化是指细菌直接从环境中获得DNA。DNA分子可来自拟核，也可来自质粒。无论是哪种情况，细胞死亡或者溶解的时候，DNA都溶在水性环境里。在细菌的栖生环境下，活的细菌细胞遇到DNA的时候，粘连住DNA分子，并用酶来拆散这些生物大分子。酶切开DNA双链之间的梯状横档，把两条链分开。一条链降解，另一条则进入细胞内部，这条DNA链会被整合到细胞本身的DNA里。

转导是指噬菌体感染细菌细胞，并将其他微生物的DNA带给细菌细胞。如果噬菌体霸占了细胞的DNA复制环节，但却并未杀死细菌，那么细菌细胞产生的新子代细胞就会包含某些外源DNA。毫无疑问，自然界里前所未有的新细菌诞生了。

细菌通过接合作用来进行质粒在细胞间的转移。接合曾被称为细菌版的有性生殖，因为要借助一个管状结构，即所谓的性菌毛，两个细胞彼此之间就有了物理上的连接。DNA通过这个管状结构，从一个细胞到另一个之后，菌毛就断裂了。接合的结果

是，受体细胞把新的基因整合进其已有的DNA之中。细胞分裂的时候，子代细胞，还有接下来的每一代细胞，都会携带这些基因。

细菌的基因转移所具有的最为深远的意义，就是使抗生素耐药基因传遍整个菌群。细菌不需要密切联系就能进行基因转移，只要它们能利用上述3种方式的一种，把DNA来回传递就可以了。由于研究显示质粒携带多个抗生素耐药基因，质粒转移可能是过去几十年中抗生素耐药性传播的主要途径。关于细菌基因转移的演化进程，生物学家目前并未弄清楚所有问题，不过毫无疑问，这些转移系统给细菌带来生存优势。

条件致病菌

医院是抗生素耐药细菌感染的高危地带。医院使用大量抗生素，而病人又因为疾病、外伤或手术，身体十分虚弱。这些环境让细菌感染有了可乘之机。医院感染就是在医院内获得的感染。其中大多数感染来自病人就诊期间，未正确洗手的医生、护士、医技人员以及其他医院工作人员。有人对医院人员进行秘密观察，结果显示，医疗专业人员正确洗手的次数，只比不足50%的普通公众略微频繁。绝大多数情况下，这些坏习惯（洗手时间不够，肥皂使用不足，或者不用肥皂，或者干脆就不洗手）都出现在公共洗手间！如今，多数医院都有一定比例在其他地方没有的常驻细菌，这些菌群存在多药耐药的几率非常高。这也难怪人们认为任何细菌都是危险的！这种想法不仅带来抗生素的滥用，同

样还有消毒剂及其他抗微生物产品的过度使用。

医学微生物学家斯图尔特·利维（Stuart Levy）提醒，过分热衷于使用消毒剂作清洁，只会徒增细菌发展出耐药性的机会。耐受消毒剂和抗生素的超级细菌彼此交换基因以共享它们最厉害的防御武器吗？这种共享令人难以置信，因为清洁产品（漂白剂、季胺类化合物）中的化学物质和抗生素大分子并不一样。但是细菌排出这些化学物质的方式与排出抗生素的大为相似：它们都用类似于泵的机制。“泵”这个词容易令人产生误解，其实细菌的抗生素排出泵是使用细胞内部的转运体。当抗生素通过细菌外膜上的接受孔道进入细胞的时候，转运体就朝着抗生素进发，并锁定抗生素。接下来，某种细菌蛋白（被称为融合蛋白）识别出转运体，转运体的构象已因抗生素而产生了变化，并且迅速把这复合体从另一个孔道运送出细胞。细菌只要有构建转运体和融合蛋白所需的营养物质，它们就能排出抗生素，从而对抗生素有抗性。这种系统的运行有赖于转运体对抗生素整体或者部分的识别，因此化学家试着制造独特的抗生素，生物学家则去寻找新的能够破坏抗生素排出泵的天然物质。如果分子生物学家发现化学物质排出泵和抗生素排出泵根本就是同一个，那么一种新的超级细菌就诞生了——既耐受消毒剂，又耐受抗生素。没人知道胜利属于哪一方：是更完善的耐受性呢，还是更完美的药物？

无疑，抗生素耐药性的增强让一直与宿主相安无事的细菌也蠢蠢欲动了。如果身体上的有益菌引起了感染，是因为环境发生了变化，让细菌趁虚而入。这种环境，通常和身体虚弱或者免疫系统不成熟有关，主要出现在所谓的“高危”人群中：

- 让人衰弱的慢性疾病
- 滥用药物或者酒精
- 营养不良
- 怀孕
- 老人
- 儿童（婴儿和12岁以下儿童）
- HIV/AIDS
- 器官移植
- 癌症化疗或放疗

抗生素耐受引发感染，感染需要抗生素，抗生素带来更多耐受性，这是一个危险的循环，这里所列的每一种应激源，都让这个循环变得更危险。金黄色葡萄球菌是一种人体上常见的细菌，其已成为人类已知多药耐药性最强的微生物之一。由于金黄色葡萄球菌既带来健康风险，同时又是人体正常菌群里的重要一员，所以良好的个人卫生是不二法门，这比抗微生物军械库里的抗生素、消毒剂和其他武器都强大（参见图3-2）。

过去10年来，制药公司推介的新抗生素越来越少，因为“一切易得的抗生素已被发现”，研究新的天然化合物或者合成化合物变得越来越困难，代价也越来越昂贵。曾经引领抗生素生产的公司，如今也削减了在新抗生素研究上的投入。研究成本和专利费用飙升，限制了药物未来的盈利空间，进而导致医生们用来抗击感染性疾病的医学装备日渐缩减。

企业家试过胶体银、铜、锌、镁、药草（丁香、紫锥花、大蒜、

牛至、姜黄、百里香)、柠檬油、茶树以及葡萄籽提取物。我曾经在实验室里用细菌培养物测试过上述的大多数物质，它们确实也表现出抗菌活性。只不过，在实验室里抑制细菌，远比在自然界或者人体上要容易得多。在实验室里，细菌极易被杀伤，因为抗生素对快速增殖的细胞最有效。而在自然环境下，细菌启动防御性机制，同时降低生长速率，这两种措施都会降低抗菌制剂的部分效力。



图 3-2 1890年前后，巴克斯街24号的一个院子
摄影师雅各布·里斯（Jacob Riis）记录了纽约贫民区一户人家的生活。今天，类似的生活条件仍存在于世界各地。在整个人类历史的进程中，营养匮乏和卫生状况不良为病菌传播做了很大“贡献”。
（图片承Museum of the City of New York, Jacob A. Riis Collection 惠允。）

新一代抗生素尚未出现。如果真的出现，那么它们很有可能来自海洋。过去10年以来，科学家重新发现可以生成新抗生素的海洋细菌、藻类、海绵、珊瑚以及微小的无脊椎动物。新的海洋抗生素可能很快就取代当前的抗生素，因为当前的抗生素在对抗葡萄球菌感染、淋病、链球菌感染、结核病还有医院感染的战斗之中节节败退。

医学的历史

公元前2000年——这时，吃个树根。

公元1000年——吃树根是野蛮行为。这时，念段祈祷。

公元1850年——祈祷是迷信。这时，喝点饮料。

公元1920年——饮料是骗人的万灵药。这时，咽下某个药片。

公元1945年——药片无效。这时，来支青霉素。

公元1955年——哇哦……细菌突变了。这时，来个四环素。

公元1960—1999年——再来39声“哇哦”。这时，用更强效的抗生素吧。

公元2000年——细菌赢了！这时，吃个树根吧。

——无名氏（2000）

细菌和病毒都沉默无息，隐形难见，默默地在人体内繁衍不息。有时候，它们突变进化；有时候，它们杀死敌人。也正因如此，没人会嫌弃小说家这样的构思：微生物是某位英雄的对手，而英雄则最终战胜对手。几十年来，细菌的观念不断渗透到大众文化，而人文艺术中涉及疾病与地球生态学的教训之多，不胜枚举。更重要的是，人文艺术传达了人们对于细菌的认识与恐惧；特别是电影和小说之中对于细菌的误解，揭示了人们看待病菌的态度。认识细菌有助于人们理解其对社会和历史上的事件所带来的影响。

进入大众文化视线的细菌，不管是在哪个世纪，更多是致死的病原体，很少是那些让地球变得更宜居的环境微生物，这是可以理解的。在人文领域，关于病原体的夸张和谬误，启发我们去看那业已流传多年的有关细菌的认识。

细菌和艺术

欧洲黑死病影响了艺术，艺术则像一面镜子，反映了人们对疾病和死亡态度的变化。黑死病疫情发生之前，14世纪早期的绘画作品描绘着宁静的乡村生活、狩猎活动和上流社会。绘画通常受教会的影响——天堂和地狱得到的关注基本是一样的——但是艺术家极少以暴力或者残忍的方式来呈现死亡。

黑死病的流行桎梏了各阶层的生活，一视同仁，不分贵贱。此时的艺术作品表现出这种阴郁的氛围。瘟疫蔓延，丧钟一次次响起，这种望不见尽头的日子一直持续着。欧洲艺术家承载了社会面临悲哀与痛苦的后果。天堂和地狱不再享有同样的关注，地狱之门大开，简直无处不在。实际上，欧洲14世纪中后期的绘画作品呈现更多的是临终情景。

藏身于诸多意象之后的，乃是鼠疫耶尔森菌带给欧洲大陆的沉重的黑暗。鼠疫并没有什么显著的性状，也正因为如此，在欧洲500年间，它经久不绝，时常出现，肆行于世。拥挤的城市、贫穷、错误的情报，也许还有人们对无能的神职人员和医学专家的过度信赖，一场场鼠疫成为苦难的根源。鼠疫改变了历史。同样的因由，今天或多或少也还存在。

黑死病也以意想不到的方式，影响着艺术家的生活。疾病中断了野蛮部落对欧洲的侵袭，欧洲那些大大小小的城镇才得以在流行病发作的间隙发展创造性活动。艺术家、熟练的工匠、建筑师精通了自己的手艺，并成为行家。他们提升了专业技能的重要性，促进了社会对专业技能的尊重。

没人知道黑死病因何爆发。过了300年，安东尼·列文虎克才在显微镜下看到细菌。历史学家从艺术作品中收集了点滴鼠疫耶尔森菌造成的惨状。绘画描绘苍白、虚弱的病人倒在曾经站立的土地上的情景。常见的情景是一群病人还有濒死之人混迹在尸体之间。自查士丁尼以来，直到1665年的伦敦大瘟疫，几乎每一场瘟疫的报告都描述街上堆积拥塞的尸体。这些报告与当时的艺术一起，不仅刻画着幸存者的绝望，也展现着他们所面临的挑战。绘画和文学作品描画了人们用长棍或者长竿来运送死人，把尸体拖到远处火葬用的柴堆上，因为他们不想和死者有亲密的接触，以避免感染。

表演艺术中的细菌

一首广泛流传的童谣，被认为是源自1665年伦敦大瘟疫。随着时间流逝，童谣在不同的语言和文化里发展出不同的版本，不过所有的版本都传递了相同的信息。

玫瑰色的环，（Ring around the rosey）

满满一袋花。（A pocketful of posies）

灰烬，灰烬。（Ashes, ashes）

我们都倒下！（We all fall down!）

一位生活在中世纪却拥有当今鼠疫知识的微生物家，可能会把这首童谣改得不那么押韵：

红色的疹子包围着皮肤上的球状疙瘩，

一袋药草。

在火葬的柴堆里焚烧亡者。

我们迟早都会死于瘟疫。

瘟疫在几个小时之内就击垮了患者。健康的人早上感染鼠疫耶尔森菌，可能傍晚就死了。奇怪的是，在15世纪到19世纪之间，鼠疫蔓延的情况并不多见。对此，至今尚未有令人信服的解释。随着鼠疫的消失，另一种疾病开始作祟，因而进入艺术的视野。它就是肺结核（TB），20世纪初期著名的痨病，被认为是人类最古老的疾病。肺结核病程漫长，病人身体日渐衰弱，许多未接受治疗的人，渐渐耗尽了生命。一个结核分枝杆菌分裂成两个，需要24个小时，因此肺结核在受感染的人身上，病情发展得非常缓慢。

结核分枝杆菌弯曲的杆状细胞，最多就4 μm 长、0.3 μm 宽。感染上结核的病人，咳嗽出的小液滴里有这种细菌，细菌通过小液滴在空气里传播。这种小液滴被称为生物气溶胶（bioaerosol），在被新的宿主吸入之前，其能在空气里漂移数英尺。一旦被人吸入，哪怕只有5个结核分枝杆菌细胞渗入肺泡，也能开始感染。宿主的免疫系统会对异物产生响应，派遣巨噬细胞到感染的部位应敌。巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌，这是它们对待异物的常规做法，借此想要分解异物。但是，巨噬细胞杀不死结核分枝杆菌。它们有些藏身于巨噬细胞内部，搭乘巨噬细胞穿越淋巴系统，去往其他器官。其他结核分枝杆菌细胞留在肺部进行繁殖。感染逐渐增强，这会刺激免疫系统使出双倍的力气去杀敌，从而炎症反应增加，因为要竭尽全力消除感染。结果，免疫系统给人体带来的伤害，比细菌引发的还严重。

免疫系统徒劳地对抗着肺结核，让病情越来越严重。大多数细菌会受到健康人的免疫反应的破坏，结核分枝杆菌是个例外，其会把免疫细胞集聚在其周围，直到肺部形成团块状的结节。每一小簇结核分枝杆菌细胞都在肺里形成结节，大量结节充满整个肺部。淋巴液开始在肺里蓄积，炎症带来组织损伤。被感染的人逐渐出现肺结核的典型症状——长期咳嗽。

染上肺结核的人，身体渐渐衰弱。这样的病症帮助作家创作出《茶花女》和《波希米亚人》里的情节。健康的歌剧女主角生病了，她虚弱憔悴，无法再出演了。18世纪初期，英国医生本杰明·马腾进行了敏锐的观察，提出“极其微小的生物”可能是痨病的起因。在他的文章里，马腾讨论了健康个体密切接触已经感染的人所具有的潜在风险。这些观念超前于他的时代。有的医生提出，已染病的人要避免和他人密切接触，但是病人家属通常拒绝这种观念，把这当成是残忍的惩罚手段而非预防措施。到20世纪40年代，医学上仍然没有可靠的方法治疗肺结核，也没有大家普遍接受的预防措施。

在接下来的20年，卫生团体推进了疗养院制度，为了让肺结核患者在与世隔绝的环境下逐渐康复，不把病菌传染给其他人。患者与家人分居数月到一年。（医生处方要求完全静养，甚至病人洗澡也被限制到一天一次。）想象一下，让某个病人远离家人、爱人甚至债主，这真是剧作家们灵感的沃土！1945年有部电影《圣母玛丽的钟声》（*The Bells of St. Mary's*），在戏剧性的结尾中，编剧达德利·尼科尔斯（Dudley Nichols）让英格丽·褒曼扮演的玛丽·本尼迪克（Mary Benedict）修女，去了肺结核疗养院。

人们对疾病如何在人群中传播进行全面的评估，发现肺结核与鼠疫的表现全然相反。高毒性的鼠疫细菌让病人很快丧命。历史上爆发得最厉害的一次鼠疫，差不多要了所有人的命，迫使病原菌暂时又重新回到原始宿主啮齿类动物身上。肺结核在人群中传播进展缓慢而病程漫长，这样肺结核就长期留存在人群里，比急性病留存的时间更长。肺结核并不总是杀死宿主，而常常只是让人虚弱不堪，如此更有利于肺结核在整个社会中渗透播散。

疗养院被说成是对病人的不公平的隔离，实际上它是阻断传染性疾病的最好方式，这种方式保留至今。肺结核是一种社会性疾病。人们之间交往密切，生活和工作区拥挤，肺结核病人频繁动身去往其他地区，这些都有助于结核病在社群里阴魂不散。整个社会倾向于把社会性疾病与贫穷、教育缺乏和社会地位低等同起来，这已经不是第一次。公众很难动摇这样的想法：出于某种原因，肺结核是个人的缺陷。直至如今，人们对其他细菌和病毒性疾病的看法依然如此，没有什么变化。尽管微生物学在各方面取得了长足的技术进步，但是许多人还是从精神意义上来看待传染病，而不是从生物学上的事实角度出发。

除了到肺结核疗养院去静养，很多生活在东部寒冷、拥挤的城市里的肺结核病人，希望找个温暖的地方待上一年或者更长时间，以便让身体从衰弱中复原。美国加州电影产业的发展，部分是由于越来越多的人受到“气候宜人，让病人康复，让健康人更有活力”的诱惑前来，20世纪初商会的宣传册上就是这样说的。家人感染上肺结核或是想要避开肺结核的家庭，横跨大陆来到阳光普照的南加州。

肺结核夺去艺术家的生命，同样地也夺去其他各个行业人的生命。有许多名人死于肺结核，如表4-1所示，许多人在青壮年时期就不幸离世。这个名单也说明了20世纪来临之际，肺结核遍布全球，无所不在。

表 4-1 著名的肺结核患者

姓名	卒年	贡献
亚历山大·蒲柏 (Alexander Pope)	1744	英国诗人，讽刺作家，卒年56岁
约翰·济慈 (John Keats)	1821	英国浪漫诗人，写过《夜莺颂》(1819)，卒年26岁
珀西·比希·雪莱 (Percy Bysshe Shelley)	1822	英国浪漫诗人，写过《被缚的普罗米修斯》(1820)，卒年30岁
约翰·沃尔夫冈·冯·歌德 (Johann Wolfgang von Goethe)	1832	德国文学家，《浮士德》(1808)的作者，卒年83岁
艾米莉·勃朗特 (Emily Brontë)	1848	英国文学家，《呼啸山庄》(1847)的作者，卒年30岁
弗雷德里克·肖邦 (Frédéric Chopin)	1849	波兰钢琴家，作曲家，卒年39岁
埃德加·爱伦·坡 (Edgar Allan Poe)	1849	美国诗人，短篇小说作家，写过《莫格街凶杀案》(1841)，卒年40岁
夏洛特·勃朗特 (Charlotte Brontë)	1855	英国文学家，《简爱》的作者(1847)，卒年39岁
伊丽莎白·巴雷特·勃朗宁 (Elizabeth Barrett Browning)	1861	英国维多利亚时代的诗人，写过《葡萄牙十四行诗集》(1850)，卒年55岁

(续表)

姓名	卒年	贡献
亨利·戴维·梭罗 (Henry David Thoreau)	1862	美国作家, 哲学家, 《瓦尔登湖》(1854)的作者, 卒年45岁
斯蒂芬·福斯特 (Stephen Foster)	1864	美国作曲家, 《我的肯塔基故乡》(1853)的作者, 卒年38岁
费奥多尔·陀思妥耶夫斯基 (Fyodor Dostoyevsky)	1881	俄国文学家, 《卡拉马佐夫兄弟》(1880)的作者, 卒年60岁
罗伯特·路易斯·史蒂文森 (Robert Louis Stevenson)	1894	苏格兰文学家, 《化身博士与海德先生》(1886)的作者, 卒年44岁
安东·契诃夫 (Anton Chekhov)	1904	俄国剧作家, 短篇小说作家, 《海鸥》(1896)的作者, 卒年44岁
弗兰兹·卡夫卡 (Franz Kafka)	1924	奥匈帝国时期的捷克文学家, 《变形记》(1915)的作者, 卒年41岁
D.H.劳伦斯 (D. H. Lawrence)	1930	英国文学家, 《查特莱夫人的情人》(1928)的作者, 卒年45岁
托马斯·沃尔夫 (Thomas Wolfe)	1938	美国文学家, 《天使望故乡》(1929)的作者, 卒年38岁
乔治·奥威尔 (George Orwell)	1950	英国文学家, 《1984》(1949)的作者, 卒年47岁
费雯丽 (Vivien Leigh)	1967	英国演员, 饰演过电影《乱世佳人》(1939)中的郝思嘉, 卒年54岁
伊戈尔·斯特拉文斯基 (Igor Stravinsky)	1971	俄国钢琴家, 作曲家, 卒年89岁

除了这些人文艺术界人士，爱德华六世国王（16岁）、霍利德医生（Doc Holliday, 36岁）、埃莉诺·罗斯福（Eleanor Roosevelt, 78岁）都是死于肺结核，听诊器的发明者勒内·雷奈克（Rene Laennec, 45岁）也一样。有历史学家指出，乔治·华盛顿（George Washington）死于肺结核——他的哥哥劳伦斯得过这个病——但从未有确切证据表明华盛顿也感染此病。在华盛顿的一生里，他有许多时候都身体虚弱，可能感染了两次肺结核。1799年12月14日，华盛顿溘然长逝，死因据他的医生说是呼吸道上的“扁桃腺炎”。华盛顿的死因，令一代代的医学研究者困惑。亨利·利文斯顿·特鲁多（Henry Livingston Trudeau），美国疗养院制度的首倡者，他的死因并无争议。特鲁多反复接触他想要拯救的人，可能因此染病，67岁的时候与世长辞。

现代诗人迪伦·托马斯（Dylan Thomas）并非死于肺结核，不过按照医学史学家H·D·查尔克（H. D. Chalke）的看法，肺结核让托马斯有过深深的困扰，他也有可能感染了肺结核。他反复地提及渐渐逼近的死亡，这可以说明，诗人对这种疾病存有恐惧。

友与敌

文学家曾用细菌性疾病来象征人类精神和身体的各种状态，勃朗特姐妹、简·奥斯汀（Jane Austen）和查尔斯·狄更斯（Charles Dickens）都在他们的小说里影射肺结核，尤其是某个角色将要经受痛苦的时候。约翰·斯坦贝克（John Steinbeck）在情

节阴郁的作品《愤怒的葡萄》（*The Grapes of Wrath*, 1939）和其序章《血染的故事》（*Their Blood Is Story*, 1938）里正是运用了这样的手法。

在19世纪和20世纪，肺结核是致死率最高的传染性疾病；霍乱紧随其后，霍乱通过水传播。在中篇小说《威尼斯之死》（*Death in Venice*, 1912）中，托马斯·曼（Thomas Mann）写死了他的主角——衰老的艺术家古斯塔夫·冯·阿申巴赫（Gustav von Aschenbach），用霍乱把主角从沉溺于性的痛苦中解脱出来。W·萨默塞特·毛姆（W. Somerset Maugham）的《面纱》（*The Painted Veil*, 1925）和加夫列尔·加西亚·马尔克斯（Gabriel García Márquez）的《霍乱时期的爱情》（*Love in the Time of Cholera*, 1985）也利用这种迅速致死的疾病来展开他们的故事。霍乱、肺结核还有其他各种难以治愈的疾病，都可以作为无可避免的死亡、衰弱、失败的隐喻，而这些情感通常会促进文学、音乐和视觉艺术的发展。

1938年，一幕出自纽约水星剧院（New York City's Mercury Theatre）的广播剧，创造出罕见的细菌英雄角色。万圣节前夜的八点钟，演员奥逊·威尔斯（Orson Welles）一步步来到麦克风前。在接下来的一个小时里，广播前的听众越来越多。威尔斯在广播里说，地球上主要的城市都被外星人接管了。科学家、军队还有谈判人员都没能阻止这场入侵。人类似乎要被清除出地球。在广播剧收尾的地方，剧中主角发现火星“僵硬而沉默”，有秃鹫啄食他们的尸体。那一晚，听众里的微生物学家知道，拯救人类的英雄很可能是“（火星人的）系统尚未准备好去对抗的腐

败细菌和致病菌……这是人类的一切防御失效之后，智慧的神安放在地球上最卑微的生物所执行的杀戮。”威尔斯说细菌是引发腐败和疾病的起因，考虑到人家刚刚拯救了地球，这种说法有点忘恩负义。不过，这部名为《世界大战》的广播剧传播了有关细菌的基本知识：若免疫系统变弱，所有细菌都能令宿主致命。

自1938年的广播剧以来，微生物学家已经对地球上菌群的整体适应能力有了更多研究。有些菌种能承受得住高温、严寒、辐射、高压、沙漠里的干燥环境、紫外光和缺氧的环境，这些菌种已经被分离、研究，并用于生产。在人类最惧怕的病原菌之中，大多数已经具有抗生素抗性。也许将来的某天，细菌可能会用与消灭奥逊·威尔斯的火星一模一样的方法，让地球人口越来越少。

我总是特别感激广播剧《世界大战》里让地球化险为夷的细菌。奥逊·威尔斯没有犯常见的错误，把细菌和病毒混为一谈，这真是让我倍加欢欣。

1987年，小说家迈克尔·克莱顿（Michael Crichton），又让细菌回归到那较为规范的角色——坚不可摧的人类之敌。一种突变的生物从太空来到地球，它们想要毁灭人类，这种噱头由来已久。《天外来菌》（*The Andromeda Strain*）提供了微生物学中一个具体并基本正确且不为很多人所知的观察视角：培养致命的病原体所使用的技术。

克莱顿准确地描绘了微生物学家在处理地球上毒性最强的病原菌时，采用了哪些精细的防护措施。这些实验室被称为4级生物安全水平实验室（Biosafety Level 4），或者BSL-4实验室。BSL-4实验室具有特殊的空气循环和过滤系统、防止经空气传播微生物

逃逸的多重气锁、防护服的使用以及任何人出入实验室所用的去污染措施。作者说，“消毒剂”，比如紫外线、红外线、超声波或者闪蒸法，均能祛除小说人物身体上的细菌。实际上，这些方法对人体的伤害比它们对细菌的伤害大；人体不可能完全无菌。消毒剂只对无生命的物件有效。杀菌剂，而不是消毒剂，能祛除皮肤上的部分细菌，但不能消灭全部。

尽管这本书犯了些小错，《天外来菌》依然传递了许多有关细菌生命形式的出色看法。作者克莱顿准确地描述了嗜极菌和细菌芽孢。他使用了科赫法则的一个例子。按照科赫法则，人们把某种微生物从患病的生物中提取出来，注射到健康个体中，若健康个体患上这种疾病，那么就可以证明，是这种微生物引起了这种疾病。

克莱顿小说里的菌株，只在二氧化碳、氧气和阳光下生长，要求的pH范围很窄，pH表示的是菌株环境里酸和碱的相对值。这些天外来菌能吃掉密封舱室里的橡胶垫圈以获取营养；而小说里的科学家，本来是希望利用密封舱来限制病原菌的。克莱顿描述了微生物学家如何称呼光合自养生物（photoautotroph），这种菌类能在只有阳光和二氧化碳的环境下存活，它们从阳光中获得能量，从二氧化碳中获得碳，几乎不需要其他营养。在地球的生命进化过程中，大气里最初的氧气是从光合自养生物而来。其次是那些光合作用菌，它们为大气制造了更多的氧气，这为无脊椎动物、鱼类、哺乳动物还有其他需氧生物的进化铺平了道路。

吃橡胶的细菌并不罕见。已经鉴定出来的分解橡胶的细菌各有不同，最起码也有100种，还有更多未鉴定出来的菌株。细

菌和真菌都能降解含有5个碳、8个氢的异戊二烯，这是构成天然橡胶的基质，就像是乳胶手套里的橡胶。2008年，德雷塞尔大学（Drexel University）医学院的莫希特·古普塔（Mohit Gupta）发现*Gordonia polyisoprenivorans**在住院病人之间引发肺炎，这个发现令人不安。在正常情况下，这种细菌生长在废弃轮胎的积水里，慢慢地、一点点地吃掉坚硬的黑色橡胶。美国各地到处都有废弃轮胎堆得如大山一般，这也许会给科幻惊悚小说带来新的创作灵感。

《天外来菌》里的科学家从未发现对付入侵者的万灵丹。小说的结尾最平常不过：病原菌突变成毒性较小的形式，杀死太多的宿主之后，它们自己消失了。书中的结局颇有似曾相识之感：医学从未击败鼠疫，因为鼠疫自生自灭了。

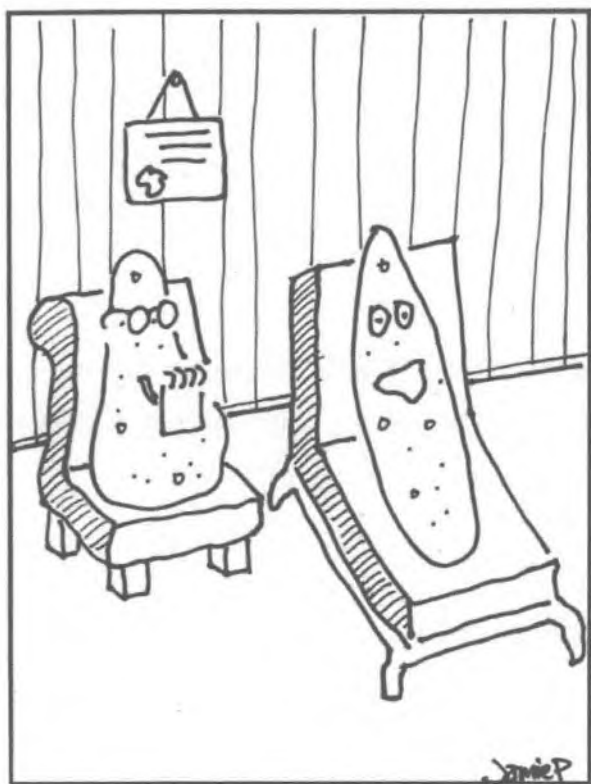
细菌毁灭了艺术吗？

谁曾想到，研究古代的艺术作品会是了解细菌新陈代谢的绝佳机会？细菌分解有机物，它们也以同样的方式分解艺术和历史瑰宝。细菌的酶类——脂肪酶和蛋白酶，分别分解色素分子里的脂肪和肽链，而分解碳水化合物和纤维的各种酶则会侵袭画布和木头。这些酶与动物消化食物的酶其实是一样的。不同的是，更特殊的细菌会从无机盐参与的化学反应中得到能量。所有这些微

*：该菌目前无中文通用译名，意为“食聚异戊二烯戈登氏菌”。

——译者注

生物活动，都促成了世界上最伟大的艺术品的缓慢分解，主要是因为，在一个生态群落内，细菌总是共同行动的（参见图4-1）。



“我真不能再随波逐流了。我一直想着去加入一个生物膜。”

图4-1 生物膜细菌

（图片承Center for Biofilm Engineering, Montana State University惠允。）

艺术品的分解，只是细菌所参与的地球上营养物质循环过程中的一小部分。细菌促使元素在大气、水、土壤、动植物生命中循环，这些过程就是所谓的营养循环或者生物地球化学循环。这

些循环在海洋、森林和山地都有发生。细菌分解橡胶、塑料瓶、颜料以及数不胜数的人工制品的时候，也会产生营养循环，而这些人工制品曾被人们认为是不易毁坏的。细菌腐蚀金属、石头、大理石和混凝土，它们也降解颜料、纸、画布、皮革、色素和木头。细菌引发的化学反应，让现代的基础设施越来越不结实，比如桥梁、道路和油轮。利用一模一样的招数，细菌也一直在分解艺术品中见到的各种成分，不管这些艺术品是由金属、纤维、皮革或颜料所构成。

铜是文明社会里最早使用的金属之一。在青铜时代（公元前3000—公元前1300年），工匠利用金属的延展性，把黄铜和青铜制成合金，锻造成劳动工具、武器、家用物件（碗、盘、酒杯等），还有首饰。微生物学家在最近几年已经了解到，硫酸盐还原菌也一直在腐蚀青铜器具，比如可追溯到公元前9世纪伊特鲁里亚的遗物。说细菌“还原”某种元素的时候，意思就是细菌的酶补充电子给某些元素。在金属腐蚀的过程中，硫酸盐还原菌把硫酸根转化成硫元素，硫酸根是连接有氧的硫原子。生物膜在含铁的古物上形成的时候，膜底层的厌氧菌把硫变成二硫化亚铁，就是一个铁原子上连接有两个硫。图4-2说明了金属结构可以支撑的坚实的生物膜的生长。



图4-2 生物膜腐蚀

这根管子已几乎被生物膜完全堵塞，生物膜已经变干变硬。现有技术也几乎无法将生物膜从活体或者非活体表面清除。

(图片承Center for Biofilm Engineering, Montana State University惠允。)

还原硫酸盐的脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 和氧化铁的纤毛菌属 (*Leptothrix*) 会合伙腐蚀铁；有时候，它们的诨名就是“食铁”菌。纤毛菌从金属表面的铁原子中夺走电子，几微米之外的脱硫弧菌接收多余的电子。即便铁在接触到空气后会被腐蚀，但实际上，生物膜会构建出微小的厌氧处所，就是所谓的微环境，这些反应都发生在微环境里。1885年到1889年间，谢尔盖·维诺格拉茨基 (Sergei Winogradsky)* 发现了铁-硫代谢的一般步骤。

*：谢尔盖·尼古拉耶维奇·维诺格拉茨基 (俄文：Сергей Николаевич Виноградский, 1856年9月1日 - 1953年2月25日) 是俄国著名微生物学家、生态学家和土壤科学家。他首创生命的循环概念，是土壤微生物学的创立者之一 (引自维基百科)。——译者注

在大西洋底部，3900米深的地方，金属的细菌性劣变每天都在发生。泰坦尼克号经受着不可思议的静水压力，已逾百年之久。无氧的深层海水也能使船只不受锈蚀。然而泰坦尼克号上有幽灵一般的锈锥体（rusticles）*。这些附体，长度从几英寸到几英尺不等，数以千计，在船体上几乎俯拾皆是。有的像薄纸一样脆弱，另一些则在科考船把它们拉到水面上时，还能维持原来的形状。锈锥体证明了，泰坦尼克号势不可挡地回归大地，主要的原因就是细菌。

1912年4月15日之后，泰坦尼克号沉到了冰冷幽深的海底，锈锥体中包含有多种能在这里茁壮成长的细菌。每平方厘米沉船，每天有0.3克铁被细菌消灭。每天失去的铁，会让沉船丧失300千克左右的钢。厌氧的“食铁”菌，正在一个铁原子一个铁原子地分解泰坦尼克号，可能在100年内，或者从现在开始40年内，就会让船壳塌陷。船上的有机物主要是木板和固定装置，这是细菌的营养来源，不过随着金属被锈蚀，会有更多的有机物暴露出来。于是，泰坦尼克号的腐坏也会越来越快。

岩石和混凝土也会经历类似的地表风化。古希腊和古罗马石像受到腐蚀，说明在地球上，一切生物地球化学循环中最为缓慢的岩石循环或沉积物循环过程中，细菌也占有一席之地。和氮素循环不一样，氮能在一天之内从土壤中进入大气里，再回到植物中；而岩石循环要历经无数的世代，才会得以完成。岩石循环由

*：“rusticle”是外形类似于冰柱或钟乳石的一种锈，是铸铁在水下经氧化后的产物。该词是“rust”和“icicle”的合成词。罗伯特·巴拉德首次在泰坦尼克号残骸上观察到这种物质后创造了这个词。亦有“锈柱”或“柱状铁锈”的译法。——译者注

细菌腐蚀石头，使石头变得松散开始。由于侵蚀作用，小块的石头从大岩石上脱落下来，并向下滑落。侵蚀作用下剥落的岩石物质沉入水体，成为沉积物的一部分。沉积物，特别是海底的沉积物，都在高强度的水压下变得坚实紧密。随着板块漂移，沉积物成为地幔中变质岩的一部分，慢慢升高到地球表面。有的变质岩没入了地球内部，那里有炽热的地核把沉积物加热，将它们变成岩浆。火山爆发时，岩浆会突然冲上地表。不管它们是逐渐向上迁移至地表，还是从火山口一下子迸发出来，新的岩石都能为细菌所用，并再次开始降解。

现在已经应用分子方法研究细菌如何作用于石头，以及细菌如何影响潮湿山洞里的史前壁画。在西班牙奥尔塔米拉和法国拉斯科岩洞中两万年之久的洞穴壁画，可能一直都遭受着能够降解颜料与石头的细菌的联合作用。许多惹是生非的细菌还没有被鉴定出来，但是微生物学家已经注意到，放线菌（*Actinobacteria*）占据着西班牙和法国岩洞里菌群的优势地位。放线菌形成触手，也就是菌丝，菌丝生长并进入岩石表面的孔隙里，使得岩石的表面之下也会受到细菌的破坏。岩洞壁画的分子分析，也发现了需氧菌（假单胞菌）和厌氧菌（卵硫菌）、利用硫酸盐的（脱硫弧菌）和利用铁的（希瓦氏菌）细菌、利用多种营养物质的细菌（梭菌），以及营养需求范围非常狭窄的菌种（硫杆菌）。拉斯科洞窟的600多幅壁画，是由矿物颜料和动物脂肪绘制而成的，这简直就是岩洞里细菌们的盛宴。

在美术馆里，虽然环境的湿度和温度可以控制，但要保护

珍贵的作品免受细菌腐蚀，其面临的境况也是一样的艰难。真菌和类似真菌的细菌放线菌把菌丝伸到了画作的表面，从而给画作带来了物理性的损坏。其他的微生物通过化学性的方法来分解色素分子。发明于20世纪80年代的聚合酶链式反应（PCR）技术，能让微生物学家们通过扩增在奥地利、德国、法国的城堡里壁画上发现的细菌的DNA片段，来研究细菌的种类和菌群规模。目前的分析发现，在奥地利施蒂里亚州赫伯施泰恩城堡的天花板绘画上，存在有梭菌、弗兰克氏菌和盐单胞菌。每一种菌都用自己的方式对绘画造成破坏：

- 梭菌——一种形成芽孢的厌氧菌，在多种化学物质上都能生长良好。
- 弗兰克氏菌——一种形成芽孢的菌，生长出可以刺穿画作表面的长长的、分支状的菌丝。
- 盐单胞菌——一种万能的嗜盐菌，不管有氧无氧，都能存活，可以分解乙醇、酸，以及有机溶剂。

前去参观世界名作的游人们络绎不绝，这也加速了作品的腐坏。人类的身体和呼吸改变了美术馆里的温度和湿度，甚至也改变了绘有古代画作的洞窟里的温度和湿度。1940年，拉斯科洞窟刚被发现的时候，状况还非常好。当人们开始参观洞窟后，岩画就开始快速腐坏。到了1965年，拉斯科洞窟关闭了，为的是防止更进一步的破坏。

生物膜和蓝细菌都以各自的方式，使露天的石头雕像、建筑和墓碑受到侵蚀。某些情况下，生长在历史建筑物上的细菌带来的问题，不过是个外表问题，因为细菌色素让石头变了颜色。还有些情况，生物膜中的细菌产生酸，酸分解石头中的碳酸钙，这和龋齿形成过程中细菌分解牙釉质是一样的。真菌、生物膜细菌还有游离细菌，其新陈代谢类型各有不同，它们的作用加速了历史建筑物的分解，而且也已经毁了大多数混凝土结构——不仅有古时候的建筑，也有20世纪以来的建筑。

地衣在古老的石质结构上形成墨绿色的斑块。地衣是一种真菌与细菌或者藻类以协作关系形成的生命体。在细菌中，以蓝细菌与真菌的结合最为常见。蓝细菌的光合作用，能帮助维持地衣的存活，也可以提供有机营养物质，从而有助于其他细菌的生长。在奇琴伊察（Chichen-Itza）玛雅遗址里受损的石灰岩的表面，就有细菌和其他微生物的生长。能照到阳光的石头，其表面的细菌菌群较为密集，也更具有多样性；而神庙和走廊内部的石头上，其表面菌群则较为稀疏，种类也更稀少。

为了防止艺术品进一步的毁坏，微生物学家采用了独特的策略，用其他细菌来对付分解艺术品的菌种造成的后果。第一步工作是清洗目标建筑物，去除积累了几百年的大量岩屑。特定的细菌去除硫酸盐和硝酸盐结皮、动物胶质，还有霉菌和昆虫的遗体。把营养物质注入构成艺术品的材料的微孔中，细菌可以生长并形成结晶，这样就不让有害东西通过疏松多孔的表面而渗透到材料内部。类似的细菌，可用来清理某块碎片里非常微细

的裂缝。

研究人员詹卡洛·拉纳利（Giancarlo Ranalli）在意大利佩斯凯（Pesche）市工作，他已经成为用细菌对艺术品进行清理的专家。他利用充满细菌的泥敷剂来清理米开朗基罗的大理石作品：隆达尼尼的圣殇（*Pieta Rondanini*）。2007年，他的团队对用在米兰大教堂的大理石表面的细菌和碳酸铵、洗涤剂 and 磨蚀剂组成的清洁合剂进行了比较，并发表了文章。普通脱硫弧菌（*Desulfovibrio vulgaris*）清理大理石的时候，不会损伤材料的光泽；而清洁合剂清除不够彻底，并留有沉积物。拉纳利的团队使用施氏假单胞菌（*Pseudomonas stutzeri*）来分解覆盖在比萨公墓壁画上二十多年的防护罩残留在壁画表面的胶质。这种情况下，利用施氏假单胞菌那独特的蛋白分解酶，清除了那些纤维，但不会对纤维下的壁画造成破坏。

欧洲美术馆的文物修复人员曾经对于让微生物学家把细菌布满他们那珍贵的艺术品很是犹豫。尽管像拉纳利所使用的细菌已经应用于处理石头，但是以同样的方法处理美术馆馆藏的艺术品，也只是不久前才开始的。清理300年历史的绘画，和用细菌来溶解饭店隔油池里的、化粪池里的、海军军舰上污水收集池里的渣滓，可是两回事！这些时候，都会用到芽孢杆菌、假单胞菌和其他细菌。

清洁艺术品的细菌需要能进行精细的调节，以确保它们消化无用的脏东西，但同时也得让艺术品本身状态良好。

利用细菌来清理整修艺术品，生物技术也许能为这个新领域

提供一些帮助。可以通过基因工程改造细菌，让它们分泌出专门针对嗜好艺术品的菌类的抗生素。有朝一日，也许有望用转基因生物（Genetically modified organisms, GMOs）来对付集聚在艺术品上的特定的成分，然后，待目标成分被清理干净，激活其关闭基因，转基因生物就能停止作用。而与此同时，细菌仍会啃噬古罗马竞技场，也许还有《蒙娜丽莎》。

生物技术产业出现于20世纪70年代后期，那时候具有商业头脑的生物学家，开始利用微生物去赚钱。一家新公司——基因技术公司（Genentech），通过推出以大肠杆菌生产的生长抑素，于1977年率先进入商业市场。他们对大肠杆菌进行基因工程改造，使它们携带有编码这种生长调节激素的基因。在利用大肠杆菌发酵之前，生长抑素只能从屠宰后的牛身上提取。

1972年，斯坦福大学保罗·伯格（Paul Berg）实验室第一次成功地把基因从一种生物身上转移给另一种不同的、没有关联的生物体上。伯格把提取自两种不同病毒的DNA分子组成了一个杂交DNA。第二年，赫伯特·博耶（Herbert Boyer）和斯坦利·科恩（Stanley Cohen）进一步扩展了基因转移的范围，把来自蟾蜍的基因转移到了大肠杆菌上。最重要的是，这人工改造的大肠杆菌的后代里，每一代都保留了新的基因，并且只要大肠杆菌完成新

的基因拷贝，这个新基因也会被复制。博耶和科恩开发出了重组DNA，于是，世界上有了第一个人造的转基因生物。

生物科学技术是从何时开始的？有的专家视野很广阔，说从人类第一次享受到利用细菌或者酵母好处的时候就开始了。根据这个标准，生物技术在公元前6000年就问世了，那时候，人们首次利用酵母的发酵来酿造饮料。当科学家出于实际的需要，第一次切割DNA，然后把来自无亲属关系的生物的基因插入到DNA中，操纵微生物、植物和动物基因的科学就诞生了。而当公司让转基因生物大量生长，利用重组DNA制造出第一个商用产品时，生物技术产业就出现了。

要是没有遗传学上前人的成就，伯格、博耶和科恩就不可能开创出基因工程这种新科学。1869年，华尔瑟·弗莱明（Walther Flemming）从真核细胞中收集到一种黏性的物质，他称之为染色体，后来人们把它连同相关的蛋白一起鉴定，命名为染色体。大多数细菌中，染色体就是包装到了细胞的致密区里的单个的DNA分子（称为DNA包装）。细菌中没有名为组蛋白的蛋白质，真核细胞利用组蛋白让大的DNA分子排列得井井有条。真核生物携带有一至多条染色体。真核细胞的染色体加上位于线粒体内的DNA组成了真核生物的基因组。细菌的基因组由DNA和质粒构成。

20世纪早期，哥伦比亚大学的基因学家托马斯·亨特·摩根用果蝇证明了染色体（也就是DNA）携带着生物的基因。再过了不到50年，两位分子生物学家——美国人詹姆斯·沃森和英国人弗朗西斯·克里克描述了DNA分子的结构。

DNA的结构，就像是个扭成螺旋状的梯子。长长的骨架，或

者说主链，是由脱氧核糖组成的；每个脱氧核糖，都与一个磷酸基团（一个磷连接着4个氧）相连接，磷酸基团伸到了梯子的外部。脱氧核糖上也连接有含氮的碱基，位置与磷酸基团相对。每个碱基都位于DNA分子的内侧，这样可使结构互补的两条链上的不同碱基通过化学键相连。这些键被称为氢键，和其他类型的化学键相比，它们是用较弱的连接把原子维系在一起。

天然的DNA上只有4种碱基，这就好像是一个只有4个字母的字母表。它们是腺嘌呤（adenine）、胸腺嘧啶（thymine）、胞嘧啶（cytosine）和鸟嘌呤（guanine），生物学家把其分别缩写为A、T、C和G。DNA的碱基序列决定了基因的组成，基因就是小段碱基。而每个活体中的A、T、C和G的精确次序，包含了全部的遗传信息。遗传信息界定了物种，同时使得每一个生物个体都与众不同。每一种DNA组成都是独一无二的。

保罗·伯格和其他领头的分子生物学家，通过以一种被称为限制性内切酶的酶切断DNA链，首先创造出杂交DNA。（细菌中进化出限制性内切酶，是为了破坏侵入的噬菌体带到细胞里来的外源DNA。）可以从切开的DNA分子的缺口，插入一个或者多个来自其他生物的基因。

一个只有4个字母的字母表，要携带地球上每一种生物的遗传特征信息，看起来似乎不太够。大自然解决了这个潜在问题，她命令碱基3个一组，作为承载遗传信息的基本单元，人们称其为遗传密码。碱基三联体构成了一个密码子，而每一种密码子可以翻译为一种天然氨基酸。一切蛋白质都由氨基酸构成，不管这蛋白是动物蛋白、植物蛋白还是微生物蛋白。仅仅20种不同的氨基

酸，就构成了天然存在的一切蛋白质，蛋白质的长度各不相同，从100个氨基酸到10 000个，应有尽有，不一而足。3个字母组成的密码子，提高了自然界的信 息编码和存储能力，它可以把一切遗传信息储存进不超过4个字母组成的基因。蛋白长度各有不同，让我们更有可能来定义自然界里每一种生物：从简单的微生物到复杂的人类。此外，遗传密码还能定义那些现在已经灭绝，但曾经在地球上生活过的生物。

想象一下，如果只有一种碱基来编码一个氨基酸。蛋白质最多就只能有4种不同的氨基酸，由两个碱基组成的密码子，最多能有 4^2 种氨基酸，也就是16种。再多一个碱基来编码，字母表能够界定清楚的，最多就有 4^3 种，也就是64种了。这样，DNA的三联体密码子就能够对应全部必需氨基酸，同时还有些密码子备用。因为自然界想要尽可能用最简单的方式来行事，利用三联体密码子就能完成的事，就不需要设计出四联、五联或者更多联的碱基密码子。

其余44种不能直接翻译为氨基酸的密码子，大自然也把它们加以利用，会给其中一些赋予特定的含义，比如说“基因从这里开始”还有“基因在这里终止”。遗传密码不同于英语中26个字母的字母表，它包含冗余，但绝无歧义。冗余使得一些氨基酸能够有不止一种密码子来编码。举个例子，DNA利用两个密码子中的任一个来编码精氨酸（AGA和AGG），但丝氨酸有6个不同的密码子。不管怎么说，遗传密码不会发生歧义，因为任何一个密码子，都不可能编码一种以上的氨基酸。对比一下遗传密码和英语字母表：英语里有6个字母组成的同形异义词“spring”，这既

可以是用在床垫里的机械装置，也可以是淡水的源头、跳跃的动作，还可以表示春季。

冗余能让生物系统的运行具有某种多能性，这样，即便碱基序列有微小的错误发生，也照样能翻译成构建蛋白质所需的正确的氨基酸。细胞也有修复系统来校对编码。修复系统的酶类，切除错误的碱基，修正梯子横档上错配的碱基，重新构建受损的DNA片段。

遗传编码使一切生物体相互关联。无论是单细胞的细菌，还是最为复杂的——自负的人类认定，最复杂的生物是人类——都用同一套遗传字母表，来决定氨基酸和蛋白质。遗传密码的普适性，使得科学家可以通过研究大肠杆菌来了解人类基因。此外，生物的统一性给基因工程带来几乎无限的机会，因为每一种生物都用同一套基本方法来构造其细胞成分。

基因工程并未取代化学工业，虽然欧洲的工业领袖计划把化学制造过程变成生物过程。这种新的商业模式，被称为白色生物技术（white biotechnology），即利用细菌或它们的酶来完成那些当前需要高温或者危险催化剂的工业步骤。相对于传统制造业，白色生物技术不产生有害废物，所需的能量输入也更少。大多数人所熟悉的、负责制造转基因生物的美国生物技术产业，被称为绿色生物技术。现在，生物技术产业中，特定的领域有着不同的颜色代码：

绿色——生物工程微生物、粮食作物和树木

白色——应用于工业生产过程的微生物酶类

蓝色——定向于海洋生物学的生物技术

橙色——酵母工程菌

红色——医学基因疗法，组织疗法和干细胞应用

20世纪50年代，厂商重建了自身的业务以应对和平时期的经济。自30年代以来，化学工业一直在发展壮大，又在50年代“便捷产品”新准则的伴随下迎来繁荣时期。杜邦公司的广告语“用化学……改善产品，改善生活（Better Things for Better Living...Through Chemistry）”，展示了企业与客户的光明前景。到了1964年的纽约世界博览会，杜邦推出了呈现化学之力量的华丽夸张的歌舞表演。化学行业的新药物、杀虫剂和塑料向人们应允了一种更好的生活品质，但是必须在生产的层面对这些产品进行有效的质量控制。战时专门的物理和化学技术，转而用于制造新的分析设备，以检测化合物的结构，测定其纯度。诸如惠普（Hewlett-Packard）、瓦里安（Varian Associates）还有铂金埃尔蒙（Perkin-Elmer）这样的公司，填补了这个空白。

40年代，亚历山大·弗莱明留下的遗产，激发了人们对生物学的新兴趣，但是另一个突破的到来，比大多数人所希望的要慢一些。抗生素的发现，离不开艰巨的手工检测工作，微生物学家铲起土壤样本，重新获得土壤里的真菌和细菌，然后寻找来自培养物里的提取物进行测试，再去对付成百上千种细菌。这些工作不仅单调沉闷，而且微生物学家的实验室试验结果也常不稳定。如果微生物学家给10管培养基接种同样的葡萄球菌，可能8管会生长，有1管不长，而第10管受到污染。制药公司的化学家通过以已知天然抗生素的结构为基础来进行新抗生素的人工合成，加速了试验进程。到了20世纪50年代，化学工业提供了更快捷的发明

新药的方法。为了跟上化学家的步伐，微生物学家需要一种可靠的、容易生长且能快速大量繁殖的微生物。

大肠杆菌

19世纪80年代，欧洲各个城市里，婴儿腹泻突然迅速蔓延，夺走了几百个孩子的生命。和其他医生一样，奥地利的儿科医生西奥多·冯·埃舍利希（Theodore von Escherich）奋力救治他的病人，并尽力寻找感染的原因。他从采集的粪便样本里找到了多种细菌，但对这些菌在腹泻病情中的作用一无所知，如果它们真和发病有关的话。1885年，埃舍利希发表了一篇医学论文，描述了婴儿肠道里19种主要的细菌。特别是其中有一种细菌似乎长期存在，并且数目也很多。他把这种细菌命名为大肠杆菌（*Bacterium coli commune*）（实在是严重缺少创意），意思是“普通的结肠菌”。1958年，这种微生物被重新命名为大肠埃希菌（*Escherichia coli*），以纪念它的发现者。

大肠杆菌的生理学并没有什么特别之处。它不会把多余的有用或独一无二的酶类泵出，也不会制造抗生素。它在新生儿的肠道中占有主要地位，但是，会逐渐由其他细菌所取代，这些细菌会进行消化过程中重要的微生物反应。比如说，严格厌氧菌能产生出大量的消化酶，帮助分解蛋白质、脂肪和碳水化合物。这些细菌也消化一部分纤维，合成一些宿主的新陈代谢中所需要的蛋白质和维生素。大肠杆菌对于消化能力的贡献，没有严格厌氧菌

那么多，但是它是兼性厌氧菌，有氧气的时候就利用氧气，而无氧的环境下也能生存，所以大肠杆菌的主要作用就是消耗氧气，以使厌氧菌能够在无氧环境下活跃生长。

埃舍利希很可能注意到了，大肠杆菌在实验室培养中能够很快大量繁殖。这个菌种在多种营养条件下都能生长茂盛而不需要孵育。实验台上放一瓶大肠杆菌，过上一夜，第二天早上就有浓密的培养物在等着微生物学家了。大肠杆菌生长10小时所能达到的浓度，需要消化道里的严格厌氧菌花上3天或者更久才能赶得上。

到了世纪之交，医生们还没有解决婴儿腹泻的问题——它仍然是世界范围内婴儿死亡的重要原因。然而，他们认为大肠杆菌也许能在治疗成人的肠胃疾病中发挥作用。在德国的弗赖堡，阿尔弗雷德·尼斯勒（Alfred Nissle）医生计划利用大肠杆菌来治疗肠胃不适，比如说腹泻、腹部痉挛还有恶心。在这所谓的“细菌疗法”中，尼斯勒相信，把活的大肠杆菌给病人服用，就能把致病菌从消化道里赶走。

从1915年到1917年，为了对付引起伤寒的沙门氏菌，尼斯勒在培养皿里测试了大肠杆菌菌株的各种混合物。当混合物显示出对抗沙门氏菌的能力，他就试着把这混合物用于对付别的病原菌。尼斯勒最终用他所认为的最强大的大肠杆菌菌株调制出一种“鸡尾酒”，并且相当勇敢地喝掉了这鸡尾酒。接下来没有发生什么不良反应，尼斯勒认为在前方迎接他的将会是一个重要的医学发现。

尼斯勒进行他的大肠杆菌试验时，德国军队遇到了严重的痢

疾，和第一次世界大战期间欧洲其他国家的病情一样。饮水不干净，食物劣质，还有身体疲惫，让散兵坑里的士兵和平民都变得很虚弱。1917年，尼斯勒到两所野战医院去寻找某种超级大肠杆菌，这细菌要比他实验室里的菌株更有效力。在一个帐篷里，他发现有一位军士身上多处受伤，但却从未腹泻，即使他周围的人都在腹泻。尼斯勒培养了一些得自这位士兵的大肠杆菌，回到了弗赖堡。

阿尔弗雷德·尼斯勒在瓶中培育这种特别的大肠杆菌，然后把其注入到胶囊里。后来他得为整个军队提供这种胶囊，因任务繁重他难以承担，就委托位于但泽（Danzig）的一家公司来生产。这种新的止泻胶囊被称为Mutaflor。一直到1945年，欧洲战时的动荡迫使尼斯勒的生产公司多次搬迁，但Mutaflor的生产从未停止。直到今天，市场上依然买得到Mutaflor，它是作为治疗消化道失调的益生菌制剂。这个药中，含有“尼氏大肠杆菌1917”，是从尼斯勒于1917年从战场上分离得到的超级细菌的直系克隆中制成的。尼斯勒最初递交给德国微生物菌种保藏中心（German Collection of Microorganisms）的菌株，依旧在布伦瑞克市的贮藏处保存。

1922年，斯坦福大学的微生物学家注意到另一种快速生长的大肠杆菌菌株，具有奇特的性质：不会让人类致病。实验室鉴定这个菌株为“K-12”。K-12成为教学和科研实验室的标准菌株，并很快被斯坦福与其他大学进行了分享。最后，诺贝尔奖的获得者乔舒亚·莱德伯格（Joshua Lederberg）和爱德华·塔特姆（Edward Tatum）开始研究基因怎样携带信息，以及生物信息交

流的机制时，他们非常合理地选择K-12作为试验工具。于是，大肠杆菌总是和遗传学及生物技术上的进步息息相关。

从第一个K-12试验开始，这个菌株有超过3 000种突变体用在了细胞代谢、细胞生理和基因研究上。第一个测序的细菌基因组就是K-12的基因组；1997年，K-12的4 377个基因的完整序列发表了。最近50年来，14个诺贝尔奖都授予了基于大肠杆菌的研究，主要是基于K-12菌株。

克隆的力量

到了20世纪70年代，微生物学家通常用大肠杆菌来研究它的繁殖、酶和毒力。每发现一种新的环境污染物，化学工业的光芒都会更暗淡一些，生物学再次成为科学的未来之星：清洁、安静、无污染。

生物技术发展的早期，“克隆”成了描述这新的技术力量的流行行话：选取单个基因，产生出成百上千万个一模一样拷贝的能力。大肠杆菌成了一个活的集合区，在这里，基因克隆的一般方案如下：

1. 从具有一个目标性状（一个基因）的生物体中提取DNA。
2. 用专门的酶，即所谓限制性内切酶（restriction endonuclease, RE），把DNA切割成多个更小的片段。

3. 提取大肠杆菌的质粒，并用另一种限制性内切酶打开其环状结构。
4. 把多种DNA片段插入到多个质粒中去。
5. 让质粒回到其细菌细胞。
6. 培养所有的细菌，通过筛查过程来鉴别携带有目标基因的细胞。
7. 培养携带目标基因的细胞，使其大量增殖，这就是克隆。
8. 收获基因调控的产物。

生物技术发展的早期，科学家们煞费苦心发展出了前述步骤（参见图5-1）。分子生物学家完善了提取细胞DNA的艺术，在提取的过程中不会出现大分子断裂为碎片的情况。他们设计出了把一种类型的DNA剪切成新的片段并插入到另一种DNA分子中去的技术，也开发出了检测新的转基因生物活性的方法。但是科学家们也注意到，大肠杆菌——他们最喜欢的细菌，拒绝让质粒进入它们的细胞，而质粒进入细胞是基因工程中的一个关键步骤，被称为转化（transformation）。要是没有一种简易的方法让DNA进入大肠杆菌里，许多遗传试验就无法开展。1970年，莫顿·曼德尔（Morton Mandel）和Akiko Higa解决了这左右为难的问题，他们揭示出钙会增加细胞膜对DNA的通透性。把大肠杆菌在冰浴的氯化钙溶液里浸泡24个小时，接着，生物学家就可以把这种细菌吸收质粒的敏感性提高20~30倍。摄入环境中质粒的细菌，被称为感受态细胞，现在，生物技术学家通过这种简单的浸泡操作，就能用大肠杆菌来做转化了。

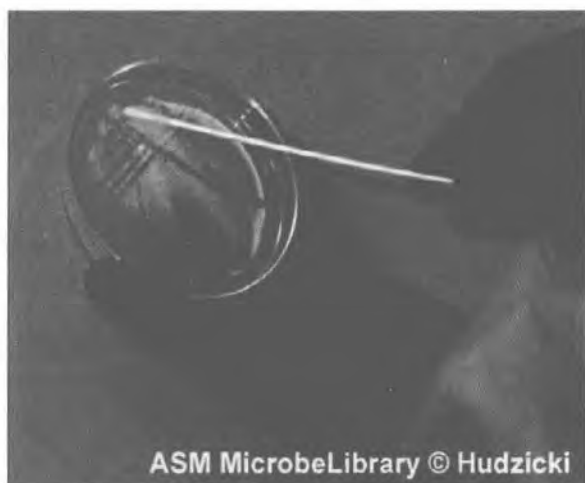


图5-1 环境研究、医学、工业和学术界的微生物学家，
使用同样的无菌操作技术

这些学科利用了改造自生物技术中用以操纵细菌基因组成的方法。
(美国微生物学会，微生物图书馆授权复制使用，<http://www.microbelibrary.org>。)

生物技术研究的初期，细菌克隆——以前被叫作基因剪接——是唯一产生大量基因和基因产物的方法。细菌产生成百上千万个目标基因的拷贝。细胞从中间一分为二，变成两个新的细胞，这个过程被称为二分裂，而每分裂一次，基因就被复制一次。科学家们及时地开发出了用细菌噬菌体将基因直接插入细菌DNA的方法。病毒的一贯伎俩就是盗用细胞的DNA复制系统，这是一种完美的传输外源基因进入细菌DNA的机制。接着一种更迅速的DNA扩增方式，PCR（Polyase Chain Reaction，聚合酶链式反应）登场了。

大肠杆菌依然是生物技术的主要工具，但是还有一些微生物，比如酵母菌酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）和细菌枯草

芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 也对重组DNA技术颇有贡献。通过前述的基因克隆基本方案, 生物技术公司利用酵母和细菌制造药物, 如表5-1所示。

表 5-1 生物技术的主要产品

利用大肠杆菌制造	利用其他微生物制造
干扰素类, 抗病毒和抗肿瘤的药物	抗胰蛋白酶, 治疗肺气肿
集落刺激因子, 消除化疗的反应, 治疗白血病	第Ⅷ因子, 治疗血友病
生长激素	成骨蛋白, 促进新的骨骼形成
胰岛素, 治疗糖尿病	降钙素, 调节血钙水平
白介素, 治疗肿瘤和免疫失调	促红细胞生成素, 治疗贫血
松弛素, 用于助产	生长因子, 促进伤口愈合
生长抑素, 治疗肢端肥大症, 一种骨骼生长失调	乙肝疫苗
链激酶, 抗凝剂, 减少血栓	巨噬细胞集落刺激因子, 癌症治疗
紫杉醇, 卵巢癌化疗药物	阿法链道酶, 分解囊性纤维化患者分泌的黏液
肿瘤坏死因子, 促使肿瘤细胞分解	血清白蛋白, 补充血液

生物技术公司生产产品, 用的是300~3 000加仑的发酵罐。生物技术公司的技术人员, 把小体积的发酵罐里的细菌培养物按比例放大, 再进行生产, 小发酵罐体积从不到一加仑到几个加仑都有。培养工艺适度放大之后, 生产车间的工人再进一步扩大生产规模, 在300~3 000加仑的发酵罐里培育转基因生物。所有这

些做法都为大规模生产奠定了基础，上游处理也是大规模生产的一部分。另一个技术团队监督下游处理，包括从发酵到清洁、纯粹终产物的包装的全部步骤。基因技术（Genentech）公司和安进（Amgen）公司都位于美国加州，是两家率先实现这样大规模生产水平的公司。

1996年，苏格兰罗斯林研究所（Roslin Institute）的科学家创造了多利（Dolly），这是第一只用成年动物的DNA克隆成功的哺乳动物（绵羊）。公众和许多科学家对这条新闻的反应，是担心人类会成为下一个被克隆的生物。蕾妮·蕾霍·佩拉（Renee Reijo Pera）是美国加州大学旧金山分校的干细胞研究人员，她说，“你差不多可以把整个科学分成两部分：多利之前的科学和多利之后的科学”。不过，克隆高等生物和为了造出转基因生物而进行的细菌克隆几无共同之处。克隆多利，是把来自成年绵羊细胞的细胞核——这包含了动物完整的基因组——转移到乳腺组织中去，随着组织的再生，基因组被不断复制。奶牛、山羊、猪、大鼠、小鼠、猫、狗、马，还有骡子也都被用相似的方式克隆过。

动物克隆，是为了造出一只尽可能和原来的动物一模一样的新动物。因此，动物克隆是想在新动物身上重现原来动物完整的基因组。相比之下，细菌的基因克隆是一种在短时间内制造一个或多个基因大量拷贝的简单方法。简而言之，动物克隆创造新的动物拷贝，而细菌克隆创造新的基因拷贝。把一个或者多个基因插入到细菌细胞的DNA中去，然后把细胞培养数代，因为细菌的生长速度很快，微生物学家便可以在一夜之间制造出“新”DNA的成千上万个拷贝。

链式反应

1983年春天的一个傍晚，位于旧金山附近鲸鱼座（Cetus）公司的生物化学家凯利·穆利斯（Kary Mullis）下班后开车回家，他家在加州静谧的安德森峡谷。旧金山湾区正开始埋下一门新科学的种子，那就是生物技术。分子生物学家已经知道，如何利用酶来打开DNA分子，以及如何把来自无关生物的基因插入DNA分子。但是克隆细菌来制造新一批基因，要求可观的人力，而细菌培养只能产生少量的目标DNA。穆利斯开车走在128号公路上的时候，反复地考虑这个问题。他想起曾经读到过一种生活在温泉里的细菌，它体内的酶在高温下仍有活性，而其他大部分酶在那种温度下都熔化了。回到自家小屋之前，凯利·穆利斯已经有了一个想法，这一想法将给生物学带来彻底的变革。

1966年，著名的微生物生态学家托马斯·布罗克（Thomas Brock）和助教哈德森·弗里兹（Hudson Freeze）在黄石国家公园滚热的蘑菇泉泉水中发现了一种细菌。他们把这个菌种命名为水生栖热菌（*Thermus aquaticus*），简称Taq，并送了一份细菌培养物到华盛顿附近的国家微生物保藏中心。不少微生物学家研究了这种嗜热菌和它的酶类，但Taq似乎也没什么用。穆利斯觉得，Taq实际上具有至关重要的特性。

在接近93℃时，DNA就变得不稳定了，双链会分开，或者说DNA变性了，分成了两条单链，不再是通常见到的那种标准形态的双螺旋。回到实验室，穆利斯加热DNA混合物，让分子变性，然后加入被称为引物的DNA片段，还加上了他从Taq菌里提取出

来的DNA聚合酶。接着，穆里斯把混合物温度降到大约68℃，这个温度下，DNA聚合酶开始利用原有的DNA链和引物来合成新的DNA拷贝。通过反复给混合物加热、降温，穆里斯能在20分钟里合成出一百万个新DNA的拷贝，在30分钟里合成出十亿个。分子生物学家把这种从较小的、单个的DNA片段来合成数百万个DNA拷贝的过程叫作扩增。Taq菌的DNA聚合酶是穆里斯发明的关键，因为这个酶能耐受反复加热到极高的温度，然后在降低温度（其实仍然是高温）后还能执行DNA合成的步骤。

这个新的过程被称为聚合酶链式反应（PCR）。PCR让人们能分析研究零星的微生物DNA碎片。迈克尔·克莱顿（Michael Crichton）在他1990年出版的小说《侏罗纪公园》里，把握住了PCR的非凡潜力。在这部小说里，科学家扩增了保存在古代琥珀里的恐龙DNA。虽然PCR能够扩增已经在自然界休眠若干年的DNA片段，但是《侏罗纪公园》电影演的，重新构建出一套完整的已灭绝的基因组看起来不太真实，因为克隆缺失部分的DNA很容易出错。如今，计算机程序能计算出所缺失的DNA片段的可能的碱基序列，来填补受损DNA上的缺口。随着这些程序能力的提升，科学家们在重建已灭绝生物的DNA时将具有越来越高的准确性。

电视罪案剧里的角色说，“我们需要加急检测DNA”，苦恼的实验室技术人员几分钟内就在电脑屏幕上通过DNA比对获得了坏人的名字（同时还有近照）。这些场景描述了PCR在分析生物材料上的力量，但事实上，完整的PCR操作花的时间更长。技术人员得先准备DNA-引物-聚合酶的混合物。要有一台可进行加热、冷却的机器，也就是热循环仪。扩增DNA片段至少需要两个小时。接下来，科学家必

须测定DNA亚单位或者说碱基的序列，若是用到自动测序仪，就还得再用上24个小时。如果没有这种仪器，人工测序会需要3周的时间。

食品药品监督管理局（FDA）和其他政府机构已将PCR用于案件侦破。2009年初，FDA开始进行一次食物产品的召回，这次召回包含了3900种花生酱产品，它们被怀疑是造成全国范围内沙门氏菌爆发、并导致700人生病和9人死亡的元凶。微生物学家利用PCR来扩增产品中细菌的DNA，并测定了病原体的独特序列。这种所谓的DNA指纹图谱，带领疾控中心（CDC）的调查员来到了佐治亚州布莱克利的一个制造厂。工厂屋顶有渗漏，这会使被带有沙门氏菌的鸟粪污染的雨水直接落到食物生产设备上，还可能直接就落到了花生酱里。现在，微生物学家就可以追踪来自人粪便样本的单个病原体菌株，可以定位到某个特殊的农场，包装线上的某个班次，甚至具体某块农田。

实时PCR出现了，这是一种更快捷的分析样本的方式，以避免罪案变得陈旧，线索难觅。进行实时PCR的过程中，监测器可检测到在热循环仪中扩增DNA时越来越多DNA的形成。这和传统PCR不一样，传统PCR还需要另外几天来分析热循环仪步骤的终产物。实时PCR已在对抗全球性偷猎行业的行动中发挥协助作用，这一行业会对濒危动物的兽皮、毛皮、内脏、角、羽毛和外壳还有鱼子酱进行交易。偷猎嫌犯衣服上极小的动物血滴，就能帮助解决一个案件。检测黑市上贩卖的象牙，已能将象牙定位到非洲的特定象群里，有时候还能定位到特定的家系里。

凯利·穆利斯因为开发出PCR技术，获得了1993年的诺贝尔化学奖。过了不久，这位不可思议的穆利斯先生，参加了一场运动，质疑HIV引发艾滋病的观点。

细菌逛大街

生物技术已经发展成为一门充满矛盾的科学。比如，几乎没有哪位微生物专业的研究生没做过一些基因测序或者遗传工程的实验。除了培养大肠杆菌，这些学生中的绝大多数一点都没有接触到培养完整细菌细胞的实验，他们把更多的时间花在了细菌碎片而不是完整的活细胞上。生物技术的商业也存在类似的分歧。最早的技术倡导者宣扬基因克隆可作为治疗人类最险恶疾病的一个步骤，同时，反对生物技术的团体预言了自然的终结，如我们所知的那般。政府的领导人们意识到了美国作为这项新兴技术世界领袖的优势，但是他们对于有需要对即将出现的令人恐惧的生物进行控制也感到担心。

意见不统一的华尔街对新产业略有信心，但也没有完全跳进生物技术这池子里去。公众对于安全问题的担心，不利于吸引投资。同时，生物技术中的蛋白和细胞，并非一些不知名的小玩意，提供了一种新的商业模式。生物技术公司的哪种产品会更具销路？是生产激素的细胞，编码该激素的基因，还是激素本身呢？美国最高法院帮人们澄清了一些困惑，在1980年，他们裁决：生物工程细菌可以申请专利。

20世纪90年代初，华尔街的生物技术股票赶上了高科技的风潮。然而，到了90年代中期，微薄的收益重挫了投资者的信心，他们对生物科技的热情冷淡了。利用生物技术来生产药物并非易事。哪怕是老练的微生物学家，构造遗传修饰生物也会有意外。突变细胞、污染以及细菌转换代谢途径的能力，都让初生的产业

进程缓慢。生物技术最大的缺陷在于：人们无法认定新技术是要拯救他们，还是来毁灭他们。

沃伦·巴菲特描述了完美的产品——香烟，他说道：“成本一便士。售价一美元。让人上瘾。”互联网行业的发展，也同样基于这一哲学。生物技术跟巴菲特的这3条准则并不太相符。和传统药物一样，生物技术产品需要大量的研究经费，要在人类受试者身上进行长期的临床试验。有的药物，比如说新抗生素，由于开发成本过高而无法继续下去。如果说人们无法想象没有了计算机技术，他们会怎样生活，但他们一定能够想象没有生物技术产品的世界。实际上，越来越多的美国人都更喜欢没有转基因生物的世界。我们需要转基因生物吗？基因工程制造的西红柿尝起来味道不错，但是许多有机非转基因的品种吃起来也不错啊。生物工程改造的细菌能清除海上溢油，但是被石油污染的波浪和沙子里本来就有的细菌也能干这个。

1989年3月24日，生物科技得到了一个极好的机会，向世界展示了专门用于环境中的转基因生物的价值。那一天，埃克森·瓦尔迪兹号（Exxon Valdez）油轮在阿拉斯加威廉王子湾（Prince William Sound）触礁，溢出的原油估计有1 100万加仑。溢油随风飘荡，大约400万加仑的泡沫状原油冲到了岸边，覆满了1 300英里（约2 000千米）的海岸线，这里本是海洋生物、陆生动物和鸟类的栖息地。海洋细菌在溢油中急剧增长，这是对大量涌入的营养物的回应；原油为细菌提供了精炼油无法提供的可消化碳源。美国不允许让转基因生物不受控制地进入环境中去，所以微生物学家不能让经过基因工程改造的能分解石油并可快速生长的细菌

去处理溢油污染。他们转而把生物强化技术用在了历史上最大的以微生物为基础的污染清除项目上。

溢油之后，环保署的约翰·斯金纳（John Skinner）很快就指出：“基本上，分解石油所需的一切微生物都已经在海滩上了。”微生物学家把氮和磷加入到土壤中，提升了细菌的生长速率。和实验室试管中以营养丰盛的培养基培养的细菌一样，海里的土著菌也会对在环境中增加营养物质的强化措施作出回应。人们认为，海岸上的土著菌（主要是芽孢杆菌）的生物强化作用，让原油分解速率至少提高了6倍。

世界各地的微生物实验室已经在开发转基因生物，把土著菌中能分解燃料、杀虫剂、工业溶剂和有毒金属化合物的基因装备到转基因生物里去。政府机构通过将转基因生物限制于实验室研究，而不是应用于现实的生态灾难，来延缓这种开发的速度。美国环保署用“生物修复”（bioremediation）这个词特指利用未经改造的土著菌和未经基因工程处理的菌株来清除污染。大众可能正在接近某个临界点，在那个时刻，他们必须在环境中的有害物质和用于清理那些有害物质的转基因生物之间做出抉择。

生物技术的批评家们发出了对未来的警告，他们说到那时食物会通过一罐又一罐3 000加仑大罐中的细菌来制造。经济和技术咨询顾问杰里米·里夫金（Jeremy Rifkin）告诫说，细菌将会让土壤和农田荒废。我不确定这种情形会怎样发生。我猜想里夫金是在用比喻的说法来告诫我们转基因生物生产的食物可能会取代传统农业。里夫金的网站也警告说“成千上万种基因工程改造过的生物大量涌入环境，（将会）引发灾难性的基因污染，以及对生

态圈不可逆转的损伤”。今天，生物技术必须经受强烈的非难，即便生物技术开发出了拯救生命的新药，发明了清洁环境的新工艺。

为人类发展微生物食物的观念主要与单细胞蛋白有关，或者说，与把微生物细胞作为膳食蛋白质的补充有关。这个想法诞生至今已有至少20年，提出的初衷是以此作为缓解全球饥饿和蛋白缺乏的一条途径。来源于细菌的单细胞蛋白从未达到实际应用的水平，有两个原因。首先，以大量生长的细菌作为食物，必须要清除掉它们可能产生的各种毒素和抗生素，这就让生产过程变得复杂，生产成本也随之增加。其次，作为高蛋白食物包装起来的微生物产品，可能会引起许多消费者严重的过敏反应。即使未来的科学家找到了利用细菌生产食物的方法，细菌也不能替代传统农业。地球需要细菌，同样也需要绿色植物。

生物技术的评论家们对于转基因生物入侵自然生态系统的警告不绝于耳。细菌会存活下来，是因为它们有极强的适应力。转基因生物在自然界中完成其本职工作所需要的适应能力，也能使微生物接管生态系统吗？自然生态系统拥有精巧的机制来确保从细菌到高等生物中相互竞争的物种之间的平衡。动力、群体感应、孢子的形成，以及抗生素的生成，都是细菌用来确保自己获得足够栖息地、营养物质和水分的众多策略之中的例证。转基因生物必须战胜所有的竞争对手方能接管生态系统，然而大自然很久以前就发展出了保护物种平衡、抵御剧烈变化的多种机制。还有，要谨记，自存在之初起，细菌就一直在进行基因交换，这有助于它们的生存。绝大多数以基因转移或突变的方式加入细胞DNA的新基因，对细胞本身并无有益之处。因为转基因生物的基

因，是要来完成特定的任务，所以转基因生物支配自然群落的几率微乎其微，几乎没可能。

美国国立卫生研究院（NIH）已经出版了数百页的有关转基因生物的规定，旨在降低某种转基因生物意外逃逸到环境中的几率。这些条款涵盖了以物理、化学和生物手段对重组微生物进行控制的多种方法。目前的物理控制方法包含了转基因生物的安全操作和销毁，这样，活细胞就不会意外逃逸出实验室，进入生态系统中。微生物学家使用以BSL-4安全柜的原则为基础的特殊安全柜。他们也会在丢弃所有的废弃物之前先对其消毒。化学方法包括杀菌剂和辐射，从而杀灭可能被污染之处的细菌。但是细菌躲开化学制剂时的灵巧——想象一下，某种转基因生物居住在生物膜中的后果——凸显了化学控制的弱点。迄今为止，生物方法能为环境中转基因生物的安全性提供最大的保证。

微生物学家能在重组细菌DNA的时候，加上自杀基因，从而让细菌能够自我毁灭。自杀基因会在转基因微生物完成任务之后对它进行控制。安全机制通过正调控或负调控生效。这两种情况下，另一个化合物，或者激活物，会阻止自杀基因的活动，直到环境条件发生改变。正调控时，化学物质或其他刺激因素，比如特定的温度，会刺激激活物，然后激活物解除对自杀基因的控制。现在，活化的自杀基因启动了细胞内一系列的反应过程，引起细胞死亡，这个过程叫细胞凋亡。假设说，如果前面说到的装合成生长激素的生物工程大肠杆菌的3 000加仑大罐，在里氏7.0级地震中破裂并漏损——这在成百上千家生物技术公司所在的加州很有可能发生，大肠杆菌就可能跑到附近的土壤和溪流里去，

生产激素，伤害生态环境。但是细菌体内安置自杀基因，当细菌暴露在22℃或者更低温度的时候，自杀基因就启动——发酵罐的温度通常是38℃上下——这保证了只要大肠杆菌一进入环境，就会进行自我毁灭。负调控是在环境中的刺激因子消失的时候启动的。比如说，生物修复细菌是设计来分解污染物的，在污染物消失的时候，细胞凋亡机制就会启动。

大肠杆菌是世界上被基因工程改造最多的微生物，同时也为其他转基因生物提供自杀基因。大肠杆菌的gef基因编码一种50个氨基酸的蛋白质，按蛋白的标准，这是个小分子，它可以在若干不同的细菌菌种中启动凋亡机制。已经有人研究用gef基因来对付黑色素瘤细胞和乳腺癌，也用来调控基因工程改造的假单胞菌。生物工程改造的恶臭假单胞菌（*P. putida*）能分解化妆品和药物里的增稠剂烷基苯甲酸酯（alkyl benzoate）。只要这种污染物在环境中存留，装备上大肠杆菌gef基因的恶臭假单胞菌就会不断去破坏这种分子。污染物的浓度下降时，恶臭假单胞菌膜上的gef蛋白就会干扰正常的电子流，电子流生成能量。生物工程改造过的假单胞菌就会自杀。

生物防范系统从细胞内部来控制转基因生物，因此有望成为防范转基因生物事故最好的方法。但是每一代恶臭假单胞菌细胞里，有1/100 000到1/1 000 000的细胞突变，突变株可以耐受gef基因的活动。克隆体能获胜呢？还是突变体能获胜？生物技术学家曾把两个gef基因插入到恶臭假单胞菌细胞里，帮助提高“好”克隆体战胜“坏”突变体的机率，这就把耐受几率变成了1/100 000 000。

炭疽

如果说大肠杆菌是世界上被基因工程改造最多的细菌，炭疽杆菌就是世界上最让人恐惧的细菌，因为它会引发炭疽病。在潜在生物恐怖主义威胁的名单上，炭疽杆菌与各种不同的病毒、寄生虫、其他细菌，以及毒素（由细菌或真菌产生）一并在列。不仅炭疽杆菌毒素对于人类有致死效应，炭疽杆菌还具有形成内生孢子的能力，这使它能比别的病原菌更易存活。内生孢子的形成使细胞在保持活性的同时，也能抵抗化学品、辐射和抗生素的影响。

和其他细菌一样，炭疽杆菌最初是作为实验室的培养物。为了形成内生孢子，微生物学家给培养基加热，刺激细胞。热应激几分钟内，细胞就开始形成内生孢子了。微生物学家可以冷冻干燥孢子，制成棕色至米色的粉末；颜色取决于生长细胞所用的培养基的类型。

干燥、无臭、致死性的粉末已在美国引起强烈关注，特别是从2001年炭疽成为邮件武器以后。现在，机场和公共建筑里的安全小组都会搜查无法辨识的粉末，视其为可能的炭疽。

当生物武器用，其他病原体比炭疽菌更有效。如果病原体通过皮肤伤口、摄食或者呼吸进入身体，就会引发疾病。呼吸被认为是生物武器感染的合适途径。对恐怖分子来说，皮肤途径不现实，而由于被称作稀释效应的现象存在，把炭疽加入食物或者饮水中，也会让武器失去效力。社区的供水量和食品量都如此之大，以至于恐怖分子会发现污染水或者食物不可能用到足以致死的剂量。很大剂量的内生孢子才会致人感染，所以食物和水，特别是水，会把它们稀释到

无害的浓度。此外，恐怖分子要制造大量内生孢子，需要耗时费力的培养和冷冻干燥步骤，完成这些步骤也是困难重重，麻烦多多。

呼吸引起的疾病，引发了较多的关注，因为大多数炭疽病例就是这样引起的，比如2001年的邮件污染。但不是每个被感染的人都会发展成疾病。生病的人不能把炭疽传染给别人，因为炭疽是非接触传染的疾病。即使炭疽杆菌很容易在实验室里生长，这种微生物的其他各个特征，也让它出落成一种拙劣的生物武器。因此，这种最让人恐慌的细菌并不像很多人所认为的那样，是对庞大人群的严重威胁。

为什么我们会一直需要细菌？

把细菌整合进工业生产，产生对环境有利的影响，白色生物技术最有希望。让细菌来承担现在用强酸和有机溶剂进行的工作，将会极大地减少流进河流、土壤和地下水里的化学废物。有许多工业过程，只能在几百度的高温下进行，这消耗了大量的能源。细菌能以生物可降解的酶类来代替腐蚀性的化学物质，在温和的温度下安静地发挥作用。微生物发酵也产生热量，可以重设线路，将这些热量导入生产设备中，从而降低总能耗。

细菌是白色生物技术的原料。要是你和白色生物技术公司是邻居，就不会看到载有化学品的卡车或者火车驶向制造工厂，可能只会看到一个人带来一小瓶冷冻干燥的细菌。从那时开始，细菌就可以再生了。实际上，古代社会也许想知道，为什么现代工业要为原料与废物所形成的有害混合物烦扰。细菌已

能制造出几乎所有人类发现的重要化合物，甚至塑料也位列其中。假单胞菌用天然的糖类或脂类来制造被称为聚羟基脂肪酸酯（polyhydroxyalkanoates, PHAs）的聚酯纤维。细菌将大分子化合物作为碳源和能量的储存形式，也作为生物膜里的黏合剂。

工业界对聚羟基脂肪酸酯的兴趣，随着油价的涨跌而起落，因为石油是制造大多数塑料的廉价前体。随着油价上涨，用聚羟基脂肪酸酯来制造洗发水瓶子这样的柔性容器，越来越有吸引力。不过聚羟基脂肪酸酯的生产并不便宜，这是因为细菌培养所需的养料，还有收获多聚体的工艺，都耗费甚大。

天然存在的绝大多数聚羟基脂肪酸酯，还有聚羟基丁酸酯（polyhydroxybutyrate, PHB）主要是巨大芽孢杆菌（*Bacillus megaterium*）和真养产碱杆菌（*Alcaligenes eutrophus*），以及其他种类繁多的细菌生成的。细菌在应激状态下，分泌出来的聚羟基丁酸酯较多，这很可能是用作围护细胞的防护层。有限的环境条件促使细菌开启PHB基因，制造出这种与衍生自化石燃料的塑料相比异常昂贵的天然产物。PHB与人类组织相容，因为其不会引发过敏反应，并且具有柔性。这些特点使PHB成为制造医疗器械的良好选择，比如制造软管和静脉输液袋。为了让生物降解塑料这光辉的前景成为现实，白色生物技术要去探索细菌新陈代谢的秘密，从而让PHA的生产成本更划算。

工业革命发生以来，有的生产工艺几乎没什么变化。在社会各方面由传统工艺向更可持续的方法进行转化的过程中，制造生产总是远远地落在最后。为使这种重要的变化出现，很可能需要地球上最为自给自足的生物一马当先，冲锋在前。

微生物生态学这个领域，着眼于微生物在整个自然界中所扮演的角色。微生物生态学家既研究只有若干菌种的微小生境中的细菌，也研究涉及大陆和海洋元素循环的全球系统中的细菌。这样的全球系统被称为生物地球化学循环或营养循环，它们可以使碳、氮、磷、硫还有金属元素为人类及其他生物所利用。现在，微生物生态学还包括旨在扭转全球变暖、污染和生物多样性丧失状况的各项技术。

微生物生态学家不断揭示出新的地球—人类—细菌之间的相互关系。尽管有益细菌在环境中的地位举足轻重，但与食品微生物学及医学微生物学相比，微生物生态学还是一门新兴的科学。

在微生物学的黄金时代，与疾病作战，比去查明一团泥污中长了些什么，更能激发微生物学家的灵感。约瑟夫·李斯特（Joseph Lister）在外科手术操作中引入了无菌技术，爱德华·詹

纳（Edward Jenner）开发出了天花疫苗，而弗洛伦斯·南丁格尔（Florence Nightingale）提倡卫生习惯以预防感染。看起来似乎是这样：只有死细菌才是好细菌。

黄金时代的晚期，植物学家马丁乌斯·拜耶林克（Martinus Beijerinck）和谢尔盖·维诺格拉茨基（Sergei Winogradsky）通过研究土壤和水中的有益细菌，走上了这少有人行的路。在荷兰，拜耶林克研究了植物和细菌之间的共生关系。来自俄国的维诺格拉茨基探索了土壤和水中的细菌代谢。

拜耶林克出生于1851年，作为一个种植烟草的农民的儿子，在简朴的家境中长大。在完成植物学和农学的学习之后，他成为荷兰第一个研究工业微生物学的实验室的负责人。负责这个实验室的时候，拜耶林克研究了让烟草染病的感染性病毒，也研究了和豆科植物有关的代谢氮的细菌。

1888年，拜耶林克发现了生活在蚕豆属和山豆属（黄豌豆）植物根部的小瘤块或结节中的细菌。为了从根瘤上分离出这些细菌，并在实验室里培养，拜耶林克进行了艰苦的工作。他费了很大工夫，配制出营养混合物，帮助根瘤菌的生长，同时抑制土壤里上千种的其他细菌。这就是被称为富集培养基的方法，它至今仍是环境微生物学中的一个关键部分。拜耶林克用了好几年，把这些细菌〔后来被命名为根瘤菌属（*Rhizobium*）〕的代谢和其在自然界里的作用，连缀到了一起。

马丁乌斯·拜耶林克的发现，目前已经知道是地球氮循环中的关键一步：根瘤菌从空气中收集氮，这个过程称为固氮作用，并把氮元素转化为豆科植物（豌豆、大豆、花生和苜蓿）可以利

用的形式。这些植物把氮整合进蛋白质、核酸和维生素，然后就可被多种动物吸收利用，为动物提供营养。根瘤菌-豆科植物的联合体现了共生关系，在这种关系中两种不相关的生物体紧密地生存在一起。既然如此，这种共生就被命名为互惠共生，因为两种生物彼此合作，互有助益。植物根部给予细菌一个安全的港湾，而根瘤菌为植物提供了其所必需的营养。并不是所有的共生作用都像互惠共生这样可以相互受益：

- 偏利共生——一种生物获益，而另一方既未得益，也未受害。
- 偏害共生——一种生物通过对另一方施加有害作用而获益。
- 寄生——一种生物生存于宿主的身上或体内，以损害宿主的健康作为代价而获益。

拜耶林克也研究了土壤细菌的硫循环。拜耶林克设计出了培养对营养苛求的硫酸盐还原菌的多种方法，这是一项其他微生物学家曾认为难度太大，甚至不可能完成的伟绩。

维诺格拉茨基，比拜耶林克晚5年出生，接受的是富家子弟的教育。年轻的维诺格拉茨基发现希腊文和拉丁文课程“不仅乏味、令人生厌，还让人身体和精神都很郁闷”。随着他年纪渐长，他先是学过法律，接着是音乐，但这两个专业都没能激起他的兴趣，之后他转向了自然科学。1885年，维诺格拉茨基在斯特拉斯堡大学（University of Strasbourg）谋得一个植物学的职位，立即开始研究使用硫的细菌贝氏硫细菌（*Beggiatoa*），这种细菌会在微生物席（microbial mat）里的光亮层和黑暗层之间来回穿梭。

路易·巴斯德邀请维诺格拉茨基来巴黎著名的巴斯德研究所工作，但这位俄国人谢绝了，他更想回到自己的祖国，在那里发展微生物学的专长。第一次世界大战中断了绝大多数专业的进步。

维诺格拉茨基在贝尔格莱德大学（University of Belgrade）找到了工作，那所大学没有科学实验室，甚至连图书馆都没有，但是，这至少能让他的家人稍感安心。他把所能得到的唯一一本期刊读得滚瓜烂熟，就是《Centralblatt für Bakteriologie》（细菌学核心期刊），从而跟上了欧洲的细菌学研究。当时很少有微生物学家对自然环境里的细菌进行深入考察。他一头扎进了他最了解的贝氏硫细菌的研究中，探查微生物用铁化合物获取能量的现象。巴斯德研究所又来邀请维诺格拉茨基，这次他接受了，也许是被巴黎经费充裕和设备齐全的实验室所吸引。

纵观维诺格拉茨基的职业生涯，除了贝氏硫细菌，还有至少8个新菌种都是他发现的：可形成内生孢子的巴斯德梭菌（*Clostridium pasterianum*）；能滑行，栖生于淡水湖、河口与海洋，可消化纤维素的噬纤维菌（*Cytophaga*）；以及代谢氮的亚硝化球菌（*Nitrosococcus*）、亚硝化囊菌（*Nitrosocystis*）、亚硝化单胞菌（*Nitrosomonas*）、亚硝化螺菌（*Nitrosospira*）和硝化杆菌（*Nitrobacter*）。上述5种利用氮的细菌不同于拜耶林克发现的那些：这些细菌单独生活在土壤里，并且在氮循环过程中完成和根瘤菌相互独立、互不相关的步骤。

和拜耶林克一样，维诺格拉茨基研究了硫细菌，成为第一位从土壤中分离出硫氧化细菌纯培养的微生物学家。这些微生物把硫元素转变为可用的无机形式，然后接着，拜耶林克发现的细菌

可进一步将其转变为可供高等生物利用的分子。维诺格拉茨基在微生物学上多才多艺，他也是第一位研究水生境中生物膜的细菌学家，同时还激发起了微生物学同行们对生活在深水沉积物中铁代谢细菌的兴趣。

维诺格拉茨基坚持著述微生物生态学直至90岁。他的女儿海伦（Helen）也到研究所参加了他的工作，并且在他于97岁过世之后，继续进行他对氮利用细菌的研究工作。

多能性引发多样性

像生物膜和微生物席这样的群落使它们的成员能够比以作为单个细胞的形式独自生存更容易存活。但是各个菌种，都会有部分游离于微生物群落之外的存在形态。当菌群密度过高时，细胞就脱离群落。游动细胞能通过借助鞭毛、纤毛或者蹭行运动（twitching movement）使自身避开毒素或向营养素迁移。在生长期內，细胞离开微生物菌群独立谋生，它们常会遭遇对自身最为严峻的生存挑战。

实验室里生长的细菌，很少遇到自然界里的诸般困苦。富含营养的培养基，设定为最适温度的培养箱，以及沐浴在细菌喜欢的气体中的培养瓶……与土壤或者水中的细菌相比，实验室的细菌可以说是过着奢华的生活。实验室里，细菌比在自然环境下生长得更大、更迅速。

现实世界里的细菌，会遭遇营养短缺、黏附位置不佳、有毒

化学物质等状况，还有捕食者。不过多能性伴随多样性而来，细菌发展出了多种策略，确保它们能在恶劣环境中存活。

自然环境下，细菌要不断地和原生动物、藻类、植物、昆虫及蠕虫竞争土壤或者天然水体中的营养物质。和这些真核生物不一样，细菌会进入休眠状态，构建内生孢子，或者选择一种替代代谢途径来安然度过恶劣的环境。当营养物稀缺时，细菌就会维持最小的细胞尺寸；在实验室里能长到直径三四微米的细胞，到自然界里可能只有1~2微米。缩小身形减少了细胞的营养需求量，增加了表面上避难所的数目，同时可以帮助细菌通过空气传播迁移到更好的生存环境。小尺寸也加速繁殖，这样一来，某种程度上，菌种通过大量繁殖后代让菌种存续，生生不息。

单个的细菌细胞能在恶劣的环境状况下存活，只要一有可能，还会再重新加入一个群落。部分菌落构建，涉及到表面黏附的能力。病原菌和非致病菌都要依靠黏附，这是它们生存机制的一个重要部分。和病原菌一样，环境细菌利用被称为菌毛的微小附属物，来黏附住石头、土壤颗粒、树叶或者腐解物这类东西。要是表面上没有适合粘连的地方，细菌就靠电荷帮忙，来完成粘连。

细菌的外部带少量负电荷，这是由它们的蛋白质中的碳和磷，以及细胞壁酸性部分的化学结构决定的。在大多数细菌所生存的水性环境中，带负电荷的细胞会吸引带正电荷的分子。因此，负电性的细胞就能裹着正电外套在环境里散播。岩石和土壤中的矿物质也带有正电荷。自然界中的有机物和细菌一样携带负电荷，同样也会吸引正电颗粒，最后各自都穿上了正电外套。所以细菌就没机会黏在有机物表面了，因为正电-正电相斥。但是物

质在纳米级的特征表现，和它们在肉眼可见的尺度或者在以微米衡量的显微镜可见的尺度下，是不一样的。

一定的纳米（nm）距离下，正电-正电排斥作用，让细菌没法黏附住带正电荷的物体。以卵石为例，在距离它的表面约有10nm的时候，细菌会探测到表面上一种微弱的电荷吸引，但是如果细胞再靠近卵石一点，斥力就增强了。斥力的变化，是因为在距离表面10nm到2nm之间处有其他的化学力存在。如果细胞能设法到达距离卵石不足1nm处，引力就取得了最后的胜利，细胞就能黏附上去。

细菌不仅得战胜出现于10nm到2nm之间的竞争性的化学力，它们还必须找到一个尚未被其他细胞占据、能远离分泌抗生素的微生物，并且能提供营养、光线和空气的地方安家落户。

避开天然抗生素的作用，得采用其他招数。如今所用的绝大多数天然抗生素，都来源于土壤微生物。土壤微生物必须既能抵抗环境里自然产生的抗生素，又能抵抗来自居民区污水里的合成抗生素。含氯污染物、有毒金属（比如说汞、镉、银和铜），还有放射性化学物质也对细菌带来危害，除了少数对这些物质有所适应的菌种。随着土壤中污染物总量的增加，菌种的数目和多样性都会降低。实际上，适应，乃是细菌最强大的生存机制。因为细菌繁殖速率很快，就能够比其他任何生物都更有效地在基因水平上保留像抗生素耐药性这样至为关键的适应机制。

在克服饥饿、无地可居，还有毒性物质之后，细菌还必须应付天敌的捕食。原生动物像在瘤胃里面一样地在自然界里的水体环境中漫游，吞食并消化细菌。每次细胞分裂，一个原生动物细胞可吞掉一千到一万个细菌。为了避免灭绝，细菌最好的防

御措施就是保证其繁殖速率快于原生动动物。细菌的大小千差万别，这也有助于防御。较大的原生动动物（长度100~1000 μm ）捕食较大的细菌，把大部分小的细菌留给小的原生动动物了（长度5~100 μm ）。在自然界的许多其他区域，相似类型的生物会区分开它们的目标猎物。狼捕食麋鹿，把长耳大野兔这样较小的猎物留给了郊狼。猎物和捕食者的分层，确保了生物多样性的延续。在微生物的世界里，原生动动物的体积大概是被食菌大小的10倍。然而，在十分罕见的情形下，原生动动物也会设法攫取比它们自己体形还大的食物，这会带来致命的后果。

自然界里，某些细菌捕食其他细菌，它们各有妙招。蛭弧菌（*Bdellovibrio*）的栖居范围很广，从土壤，到淡水，到咸水，还有污水都可以生存。这种革兰氏阴性菌捕食其他革兰氏阴性菌，它们黏附到猎物的细胞上，分泌出酶，酶在细胞壁上钻出孔。然后这捕食者就挤进猎物细胞壁和膜之间的空隙。猎物的细胞死亡，但蛭弧菌还在，藏身在猎物细胞里像穿了个外套，多多少少抵挡了新的捕食者。

被贴切地命名为吸噬球菌（*Vampirococcus*）的细菌，黏附其所要捕食的细菌，但并不会穿透猎物细胞。其分泌的酶能部分降解猎物细胞。它们偏好捕食进行光合作用的菌种。吸干了猎物细菌全部的细胞质之后，吸噬球菌就丢下空空的细胞壁，扬长而去。

黏细菌（*Myxobacteria*）也有自己独特的捕食方式。几十个到几百个能动的黏细菌细胞形成“狼群”（wolf packs），在土壤里穿行，寻找猎物。瘦长的杆一样的细胞并排在一起，与几个略微有点出列、打前阵的领头细胞平行。黏细菌的阵列优雅地游弋于

水中，找寻食物。一个地方的细菌全被吃掉之后，黏细菌细胞聚集成庞大的蘑菇状结构，称为子实体，可长到75毫米高。这个子实体，在细菌世界里独一无二，它含有色素分子，能把菌落染成红、橙、黄或者棕色。土壤表面之上，子实体的柄（stalk）托举起细胞囊。刮风下雨能把黏细菌解放出来，带它们去到新的地方。要是新据点的环境还不错，黏细菌就又会开始一个新的生命周期。子实体容易在腐烂的有机体上定居，特别是在山毛榉和一些老树上。

微生物世界里，捕食扮演了什么样的角色，微生物生态学家还不是很确定。无疑，营养短缺的地方，捕食对捕食菌有好处。猎物菌完成了吸收富集营养的工作，然后捕食者吞下了这整桌大餐。有的捕食者捕捉细菌，但却不消化它们。以白蚁的消化道为例，细菌待在原生动物体内，原生动物在白蚁体内，细菌消化白蚁吞下的木头纤维。

细菌的多能性受益于它的3个特征。首先，细菌菌群成员数目庞大，产生具有一个或多个新有利性状的突变株的机会也随之增加了。其次，繁殖一代所需时间很短，这有利于使新性状成为菌种基因组成的一部分。第三，由于细菌结构紧凑，于是它们自身的酶类，就具有了多种功能。比如说，降解自然界里普通有机化合物的酶，也可以分解污染物。生物修复的原则就是，使用那些即使存在其他可用食物，也优先分解污染物的细菌。

可以预期，数目众多，营养需求、能量生成、适应性能都不同的生物，可以形成一个多姿多彩的种群，就如同我们在微生物当中所看到的。微生物的多样性使其他生命形态相形见绌，微生物生态学家认为，在环绕地球赤道及赤道附近的地带里，生物多

样性是最丰富的。在赤道热带，植物和动物这样的高等生物的多样性，超过了地球上其他地区。赤道光照充足，可以使光合细菌数量增多，光合细菌是陆地上和水中食物链的源头。由于热带地区整体上生物多样性较高，这个地区的生态环境就颇为稳定。这让不计其数特殊的小种群得以生存。相应地，多样化的种群，为细菌建立共生关系提供了更多的选择。最后，与具有季节变化的温带地区相比，热带地区气候稳定，这给细菌提供了更好的进化和发展有效适应机制的机会。

微生物生态学向微生物学家提出了挑战，因为实验室里研究的细菌不一定是最丰富的。这是因为VBNC，意思是能够存活但不能培养（viable but not culturable）。克雷格·文特尔（Craig Venter）对海洋微生物的基因分析，证实了生物学家一直以来的猜测，微生物的多样性远远高于人们估测的最高水平。VBNC细菌不能在实验室环境里生长，微生物学家也还没有发现这些菌种生长所需的条件。结果是，微生物学的绝大部分理论，肯定是以地球上细菌的一小部分在实验室里的行为表现为基础的。基因检测，例如文特尔的检测，将有助于解决这个问题，因为实验研究不再需要以完整细菌细胞作为焦点。通过分析基因多样性，微生物学家将会对微生物的多样性了解更多。

蓝细菌

人们不会认为哪个单独的细菌要比其他的细菌更重要，但是

要选出一个鹤立鸡群的，我投蓝细菌一票。这些微生物，最初被生物学家们误认成蓝绿藻，单单这一种细菌，几乎就代表了细菌的多样性。

3亿5千万年前，细菌开始为地球提供氧气，不管是陆地、淡水或者海水这样的水生环境，它都表现出了奇妙的多能性。蓝细菌（参见图6-1）的生存，几乎不受地域限制，只要有光能进行光合作用就行。在陆地上，蓝细菌通常和真菌组成一对，形成地衣，生长在无机表面。在水中，鱼腥藻属的蓝细菌和满江红也形成了类似的关系，满江红是一种小的漂浮在水面上的蕨类植物。这种结合里，植物提供了大约90%的光合作用，而鱼腥藻属的蓝细菌则负责从空气中吸引氮，满足自己还有满江红的氮需求。

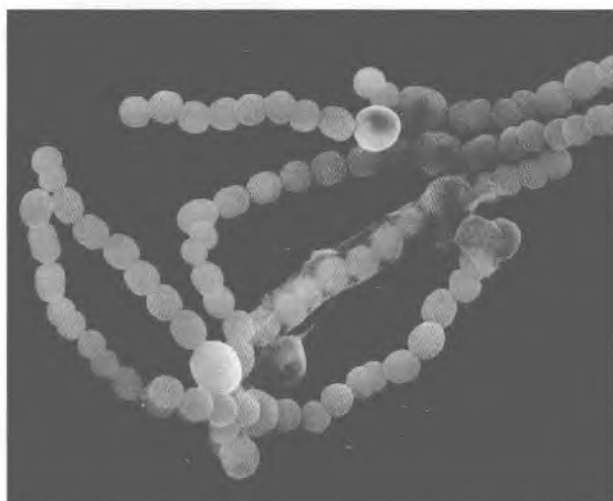


图6-1 蓝细菌

蓝细菌具有种类和生命活动的多样性，它们的共同之处是都能进行光合作用。这一串鱼腥藻细胞含有较大的囊状固氮细胞。

（图片承Dennis Kunkel Microscopy, Inc惠允。）

蓝细菌统治着微生物席，并且附着在陆地表面（周丛生物的形式）。然而，它们最主要的生存方式，是自由地生活在水生环境下。海洋浮游生物里，大部分都是蓝细菌，如表6-1所示。通常每一毫升海水里，约有100 000个细胞，微生物是肉眼不可见的，但是在较大、较密集的被称为水华（blooms）的细胞群里，蓝细菌可以让海水变成红色，可能红海得名就是受此启发。海洋表面所受的光照充足，但是光至多能照到100米深处。因此，蓝细菌和世界上所有的海洋光合作用，都出现在这层海水里，这被称为透光层。

表 6-1 海洋浮游生物的主要组分

生物	每毫升海水里的细胞数
磷虾	小于1
藻类	3 000
原生动动物	4 000
光合细菌	100 000
异养菌	1 000 000
病毒	10 000 000

绿色植物、藻类和蓝细菌是地球上把太阳能转化成可供动物利用的能量的主要途径。太阳能的转化过程中，海洋的贡献首屈一指。蓝细菌提供的能量是微生物席新陈代谢的动力，和这一样，它们在海洋食物链的构建上也起到了类似的关键作用。能量从海水或者淡水里的蓝细菌身上，转移到了小型生物的身上，又

逐渐一步步转移到较大的动物身上，直到食物链抵达被认为是“食物链顶端”的最高级别的捕食者。

作为地球上现存的最古老的细菌，在藻类、原始植物还有今天的高等植物的形成过程中，蓝细菌都占了一席之地。已知最古老的化石来自太古代的蓝细菌，那时候氧气还没有在大气中积聚。这些化石可追溯到3亿5千万年前，几乎和最古老的岩石一样年代久远，那些岩石可追溯到3亿8千万年前。

在太古代和原生代，蓝细菌的光合作用改变了大气的成分，从无氧变成了有氧的。在从原生代到寒武纪的转变过程中，一些依赖于氧气的大细胞有时会吞食少量的蓝细菌细胞。有一部分被吞食的蓝细菌，会设法不在捕食者体内被消化掉，于是它们随着捕食者一代代的繁殖，进化成为宿主细胞里面的一个细胞器。起源于这种原始的细胞的植物，进化出了更复杂的结构，而古时候蓝细菌的遗存，变成了叶绿体。叶绿体是植物细胞里太阳能转化为化学能的场所，生成化学能会以糖的形式储存起来。

蓝细菌比其他大多数微生物都生长缓慢，大约每天繁殖一代，不过尽管如此，因为它们在几乎没有营养时的耐受能力和生存能力，所以在和其他细菌的竞争中，它们依然处于优势：蓝细菌只需要阳光作为能量，二氧化碳作为碳源，以及少量的盐。这些细菌比普通细菌的体型大，直径可达数微米，它们还有比其他细菌更复杂一些的内部结构。细胞质里包含了构成网络的膜结构，附着有光合作用所需的酶类和色素。蓝细菌的细胞形态颇为独特，是块状、链状或者长长的细丝状细胞聚集在一起，在显微镜下看，更像是藻类而非细菌。

在16世纪，瑞士医师帕拉塞尔苏斯（Paracelsus，他原名为Aureolus Phillipus Theostratus Bombastus von Hohenheim!）成为最早观察到蓝细菌的人之一。他注意到植物上有黏液状的菌落生长，并把这生长物命名为念珠菌（*Nostoc*），这个词一般是指鼻涕。如果念珠菌是人类研究的第一个蓝细菌，那么海洋里的海洋原绿球藻（*Prochlorococcus marinus*）则是最新研究的蓝细菌之一。海洋原绿球藻发现于1986年，可能是地球上含量最为丰富的生物。海洋原绿球藻也是最小的蓝细菌和已知最小的细菌之一，直径0.6 μm。这个菌种的作用就是进行光合作用，其他的生态效应几乎微不足道。它只有1 716个基因。因为海洋环境变化缓慢，所以海洋原绿球藻能存活下来——它对周遭环境进行回应，只要用到寥寥几个基因。

自然界中，观察蓝细菌的最佳去处是岩石海岸，还有贝壳的上面。微生物生态学家贝齐·德克斯特·戴尔（Betsey Dexter Dyer）描述了海岸上的蓝细菌，说其是覆在岩石上的滑腻的、天鹅绒般柔软的棕黑色外套。在水性环境中，蓝细菌很显眼，因为它含有色素，有蓝绿色、绿色、黄红、橙色或者蓝紫色。

各种各样的蓝细菌，是地球上极为丰富的碳和氮的储藏库。光合作用把二氧化碳转化成糖，植物用糖来制造结构纤维和淀粉。大海里，陆地上，一切分解有机质的细菌都为地球上的碳储藏添砖加瓦。

细菌蛋白工厂

反刍动物，以及在较小程度上，人类和其他单胃动物所获取所需的氨基酸，大都是通过细菌得来的。动物肠道里的酶类消化细菌，然后由被称为蛋白酶的特有的酶，分解细菌的蛋白质以释放出单个氨基酸，氨基酸可以被动物吸收。这些氨基酸或者它们所包含的氮，是动物自身蛋白质合成的基础。

这个过程，虽然看起来很复杂，但它只不过是地球氮的再循环系统里的一小步骤。氮循环也许是人们研究最为广泛深入的营养物循环了，因为其对农业、人类及其他动物的健康都具有重要意义。大多数人的饮食都不会缺乏碳。而以蛋白形式存在的氮，却完全是另一回事了。在多种环境下，氮的供应都很有有限，这就使得氮循环对地球生物而言至关重要。

一顿牛排大餐里的蛋白，是地球氮利用和再利用循环的结果。不夸张地说，牛排里的氮可能来自于遥远海洋中的蓝细菌或者另一块大陆的土壤。大气里氮气占了78%，几乎是大气里含量第二丰富的氧气的4倍。虽然氮的含量这么丰富，但是相对于吸收氧，生物耗费了更多能量去摄取氮进入身体。除了细菌，没有哪种生物的身体可以直接吸收氮气，而氧气就能直接被生物利用。细菌，包括蓝细菌，通过吸收氮气，并把氮转化为植物可用形式的固氮过程，让其他生物也可以利用氮。食草动物，比如说兔子，就把植物氮（主要储存在维生素和核酸中，比如DNA）转变成动物氮（主要储存在肌肉的蛋白质中）。

有些菌种，比如固氮菌（*Azotobacter*）和拜耶林克氏菌（*Beijerinckia*），单独生活在土壤中，并在那里进行氮固定。这些细菌把氢原子加到氮原子上，让氮气变成氨。根瘤菌（*Rhizobium*，由拜耶林克发现）和慢生根瘤菌（*Bradyrhizobium*）也从空气中吸收氮，不过它们是在被称为根瘤的由植物根部细胞形成的瘤块内部吸收氮的。1888年，马丁乌斯·拜耶林克发现了这种细菌-植物间的氮固定过程。氮固定过程中的细菌-植物关系代表了共生现象，即两种近距离生存的生物之间的协作联合。人类，其他动物，还有昆虫的肠道细菌，都表明了共生关系的存在。

在氮气变成氨之后，氮会经过一系列的反应，每一个反应都是由细菌进行的，一百多年以前，谢尔盖·维诺格拉茨基发现了这些细菌。亚硝化单胞菌（*Nitrosomonas*）把氨转化成亚硝酸盐化合物（两个氧连着一个氮），硝化杆菌（*Nitrobacter*）把亚硝酸盐转化为硝酸盐（3个氧连着一个氮），然后硝酸盐被植物的根吸收，以满足植物自身的氮需求。另一组完全不同的细菌从土壤中攫取过量的硝酸盐，把硝酸盐变成一氧化二氮气体，然后将这种气体释放回大气中。

进入植物中的氮，被植物用来合成其维生素、核酸和蛋白质。牛吃草和苜蓿，摄入植物氮，然后牛的瘤胃细菌开始工作，合成微生物的蛋白。人类也受益于这整个的过程，就在他们消化牛肉中的蛋白的时候。当植物死亡、腐烂（通过土壤细菌，例如芽孢杆菌的作用），把氮释放进土壤以及养牛场中的粪便渗入土壤和地表水时，环境也会分得一杯羹，得到一份氮。

一切生物都必不可缺的氮循环，占据了很多的空间。肉用牛羊占据了世界各地成千上万平方千米的土地。像美国或加拿大这样幅员辽阔的国家，尚能应付这个问题；但是水资源紧张和地处热带的地区，就会发现其自然环境简直难以满足肉类生产的需要。世界上有越来越多的地方，肉用动物和人类在争夺水。与此同时，在热带地区，农民们正在砍伐或者烧掉丛林，为牛腾出地方。热带地区越来越小，生物多样性也随之丧失。

许多环保主义者觉得大规模肉类生产对环境造成威胁，鼓励科学家去研究细菌，把其作为直接的蛋白源。当然，氮循环会一直运转，不过人类可以通过使用替代的蛋白源来减少对肉类生产的需求。蓝细菌螺旋藻（*Spirulina*）（参见图6-2）作为潜在的微生物蛋白源，吸引了人们的兴趣。干燥的螺旋藻粉末可以提供维生素和蛋白质。螺旋藻细胞里，70%都是蛋白质。其他大多数细菌，约含有50%的蛋白质。此外，螺旋藻蛋白是高质量的蛋白质，也就是说它含有人类全部的必需氨基酸。螺旋藻和其他光合作用的生物一样，都能提供多种维生素和矿物质。进行光合作用的酶类，需要维生素和矿物质的持续供给以作为辅因子，辅因子即参与化学反应的辅助分子。螺旋藻作为食物，可有如下的优点：

- 比胡萝卜更多的 β -胡萝卜素，身体可将其转化成维生素A。
- 铁的含量是牛肝的28倍。
- 维生素B₁₂的含量比其他所有食物都高。



图6-2 太平洋螺旋藻 (*Spirulina pacifica*)

这种丝状蓝细菌作为食物已有几百年历史。从水中收集大量的螺旋藻，晒干，拍成扁平饼状烹饪或直接食用。

(图片承Dennis Kunkel Microscopy公司惠允。)

螺旋藻将来有可能作为世界上营养缺乏地区的一种新的蛋白源吗？每英亩蓝细菌所能提供的蛋白质是牛肉的200倍，而消耗的水是1/315。NASA已经尝试利用螺旋藻——他们把它错认为藻类——作为太空航程中的食物。世界上的螺旋藻养殖场数在增加，泰国、印度、美国都在养殖。这些养殖场里有用于细菌生长的大池塘，池塘处在一个连续的流动系统中，接收营养物质，排出终产物。微生物学家把生长条件维持在一个较窄的范围内，这样可以促进蓝细菌的生长，同时抑制污染菌的生长。

当前环境不确定的情况，要求人们就他们所消费的原料做出艰难的抉择。螺旋藻可能是可持续发展的一个重要的方向，不过时机尚未成熟。

如何构建生态系统？

池塘、牧场或者潮水坑都是生态系统的实例。每一个生态系统都包含有多细胞植物和动物，微小的无脊椎动物，微生物，像土壤、水、石头和空气这样无生命物体组成的互作网络。细菌通过与别的微生物以及由液体或固体表面构成的直接微观环境之间相互作用，参与生态系统的运转。

在液体中，细菌需要与带正电或负电、溶解或者悬浮于微环境中的物质相抗衡。有的细胞开启了趋化机制，游向有利环境，或者远离有害的环境。其他细菌漂浮在环境中，吸收它们遇到的任何营养物质；或者被冲到多个菌种混居的群落里，并在那儿安营扎寨。

在富含有机质的液体环境中，细菌聚集形成薄薄的被膜，覆盖在液体表面。处在这个位置上，细胞可以从空气里摄取氧，也可以从下方吸收营养物质。表面被膜上的细菌必须调节气液界面上的表面张力，以稳定被膜的结构，尽量不令其瓦解。

有的细菌，比如说假单胞菌，分泌出表面活性剂来帮助调节表面张力。这些类似于洗涤剂物质，让落在被膜上的疏水化合物变得容易和水混合，这为被膜提供了潜在的新营养源。表面活性剂也帮助营养物质进入微生物细胞，因此就有利于细胞停留在脆弱的表面被膜上。对土壤中附着在根表面的细菌，表面活性剂也起到类似的作用。

土壤细菌生活的微环境主要由硅组成，硅是地球上含量最丰富的元素。土壤里也含有大量的铝、铁、钙、钠、钾和镁。这些元素大多都以带正电荷的形式出现，这种形式会影响细胞对土壤颗粒的附着。有时候，细菌生活在附着在无机颗粒上的菌落里，但是其他的例子里，它们却居住在潮湿的微孔中，微孔大小从几微米到几毫米不等。这些细小的微环境，通常是营养物质循环的起始之地，营养物质的循环会从地球、大气、海洋直至贯穿每一个生命。

所有已知的营养物质循环中，硫循环所经历的化学变化最多。当二氧化硫经火山活动被释放出时，硫以这种形式进入大气，含硫温泉也属于火山活动。化石燃料的燃烧也会释放大量的二氧化硫进入大气。地球上的硫绝大部分都储存在地核里，生物物质中含量较少。地壳里含有将近 2×10^{16} 吨硫；陆地和海洋的生物物质保存了大约 1×10^{10} 吨硫。

两组因所含色素的种类而被别称为绿色硫细菌和紫色硫细菌的细菌，能把硫元素转化为硫酸盐化合物。硫元素——这是纯粹的硫，没有掺入其他任何元素——是固态的，附着于土壤颗粒及细菌细胞的表面。黄色的硫颗粒覆在这些细菌上，这些细菌分泌酶，把硫颗粒转换成溶解性更好的硫酸盐化合物。然后硫酸盐就可供多种土壤微生物利用。

死水潭或者沼泽，会散发出臭鸡蛋味，这是硫化氢的特征，说明地面下有活跃的硫循环。因为这种循环依赖于厌氧菌，所以它出现在缺乏氧气的沉积物中和水底。如果把一盏灯放入沼泽深处并打开它，硫细菌就会呈现出绿色和粉紫色。

除了研究氮细菌和硫细菌，维诺格拉茨基还仔细观察了能通过氧化或者还原铁而产生能量的细菌。铁循环发生在从沼泽和池塘这样缓慢流动的水体排出的水中，这其中涉及到元素化学形式的不断变化，这些变化是通过释放或者接收其他原子的电子而实现的。疑似富含铁的土壤里，土壤颜色呈橙色至淡红色，指示此处主要发生氧化反应（释放电子），而非还原反应（接收电子）。一般有3种细菌来进行氧化作用，它们是在酸性条件下工作的氧化亚铁硫杆菌（*Thiobacillus ferrooxidans*），喜欢中性环境的嘉利翁氏菌（*Gallionella*），以及在酸性和高温环境下生长情况最好的硫化叶菌（*Sulfolobus*）。微生物学家在含有来自采矿作业废水的区域发现了氧化亚铁硫杆菌，而硫化叶菌出现在含硫温泉里。富含铁的土壤，若呈现深绿色或者黑色，那么其主要进行还原反应而不是氧化反应。厌氧的地杆菌（*Geobacter*）、脱硫单胞菌（*Desulfuromonas*）和高铁杆菌（*Ferribacterium*）都进行这种反应。

维诺格拉茨基的遗产保存在了一个简单的实验里，这个实验把所有这些代谢作用都汇集在一起，并模拟了自然环境下的细菌活动。“维诺格拉茨基柱”是个高高的圆柱或者罐子，装满了来自池塘、湖泊或者海滩里的湿乎乎的泥巴，用水封顶。业余科学家给其中加入报纸碎片（作为碳源）和蛋黄（硫），然后把这个玻璃器皿放到光照充足的地方。6周之后，来自泥巴的细菌分层定居，这种分层是根据氧气的浓度界定的，无氧的泥巴在下面，而富含空气的水层在上面。细菌数目一开始较低，但是柱子里出现不同颜色条纹的时候，就说明菌群已经长得很密集了。颜色提供了柱子里细菌组成的线索：

- 蓝绿色的蓝细菌在顶部接收阳光
- 利用硫化物的细菌贝氏硫菌 (*Beggiatoa*) 和硫杆菌 (*Thiobacillus*) 处在淡棕色的层带上。
- 能进行光合作用的红螺菌 (*Rhodospirillum*) 处在较大而富含营养的赤褐色层带上。
- 红色的着色菌 (*Chromatium*) 处在低氧的层带上，利用漏下来的光进行光合作用。
- 绿色的绿菌 (*Chlorobium*) 吸收泥巴里产生的硫化氢气体。
- 棕色的无氧的泥巴充满了产生硫化氢的脱硫弧菌 (*Desulfovibrio*) 和分解纤维素 (报纸) 的梭菌。

还原铁的细菌如果出现，就会生活在柱子底部无氧的沉积物里，而氧化铁的细菌会在沉积物的上面形成锈红色的区带。

在单个玻璃容器里，可以看到细菌在自然环境下的真实活动。维诺格拉茨基柱也创建了一个简化的关于进化的微观世界：在无氧环境下，厌氧活动开启了生命，然后发展出光合作用和呼吸氧的生物。

维诺格拉茨基柱里的新陈代谢，能进行数月至数年甚至几十年。微生物学家如今已经开发出了改良柱，用以加强某种特定类型的新陈代谢。比如说，装有来自含铁沼泽或含铁泉眼里沉积物的柱子，铁的新陈代谢要比标准的维诺格拉茨基柱更活跃。

反馈和生态系统维护

拜耶林克和维诺格拉茨基做出了关键的抉择：研究细菌的混合种群，它们在自然环境里就是混居的。借此，他们帮助界定了生态系统的概念。维诺格拉茨基柱中包含了细菌之间诸多的相互依存关系，然而这只是更大的自然生态系统中一个简单的例子。

一个正常运行的生态系统不会保持静止，而是以一种被称为演替（*succession*）的过程进化。被大规模砍伐森林的土地是最显而易见的演替的例子。当蓝细菌开始大量生长的时候，新的生命占据了光秃秃的土地。有些蓝细菌和新进入环境的真菌合作，形成地衣，开始来覆盖营养贫瘠的土地。

苔藓随之而来，接下来是小型植物。几个月后，灌木这样较高等的植物也安定了下来。再过上几年，小型树种，以及越来越大、生存期越来越长的树种也扎根生长。伴随着这种演替的过程，有的物种消失，而新的更复杂的物种出现。微观的生态系统里也有类似的演替。

细菌进入一个原始生境的时候，可能营养物质非常丰富，竞争很少。（自然界里没有完全的原始生境，但是一些像洪水和大火这样的自然事件能够创建生境，这样的生境已经失去了其中多种生物，对于其他生物的再定殖则条件成熟。）最初在生境中定殖的细菌通常是一开始就数目最多的微生物，或者是比其他微生物生长迅速的微生物。同样重要的是，这些细菌已经适应了环境状况。它们会根据自己特定的新陈代谢类型来改变生境。有的细

菌改变pH，有的把氧都清除掉，还有些排出简单的有机化合物。

改变的环境条件可能更有利于其他细菌，而胜过对于原有的菌种。比如说，一种产酸的细菌最终因为酸的累积而受到了抑制。但是另一种使用有机酸作为碳源的菌种，会把这个生境视作营养丰富、适合定殖的地方。罕见的情形是，最初的定殖者改造环境很彻底，以至于其他生物都无法在此存活。比如说，接触矿山污水的地区，当氧化亚铁硫杆菌（*T. ferrooxidans*）在那里生长并产生作为铁硫化合物二硫化铁副产品的硫酸时，这一地区的酸度会越来越高。一个由多种生物构成的生态系统无法在这样的环境下发展，于是这个地区就变为了极端环境，只有热爱酸的极端微生物才能生存。

在健康的生态系统的发展过程中，细菌是食物链的基础。尔后是越来越复杂的生物逐渐定居。在健康的生态系统里，新的食物链发展出多种联系，不同的生物之间既有横向的连结，同时也有纵向的连结，也就是说，形成了食物网络。

生态系统越复杂，越能经受住环境的变化。简单生态系统中食物链数目稀少，所有的成员都依赖相对少许的物种。要是一两个物种消失了，整个生态系统就崩溃了。相比之下，拥有多条替代性能量与营养分配途径的复杂生态系统，具有多能性，并能进行调节以适应变化。丰富的生物多样性有益于所有的生物，而这种生物多样性也会延伸至微观生命。

生态系统具有调控其所包含物种数量和种类的固有能力。有两种调控过程在运行：自下而上的（bottom-up）和自上而下的（top-down）。自下而上的调控把微生物作为决定生态系统健康

程度的首要因素。如果细菌开始消失，这个生态系统食物链的基础也就消失了。自上而下的生态系统调控理论认为，食肉动物控制着一个生态系统的健康。通过调节猎物的数量，一个生态系统内部的每一种成员都可以防止另一种成员数量激增。大自然很少墨守成规，总会因地制宜，所以生态系统经常会同时应用这两种调控机制。

任何生态系统中，生物都依靠反馈来帮助调节自身的活动。最容易理解的反馈机制就是食物供应：人饱足的时候，就停止进食了（希望如此）。细菌对环境有高度的适应，它们不断地对当前环境进行分析，并利用反馈系统做出回应。例如，在饥饿的条件下，芽孢杆菌变成内生孢子，而黏细菌产生子实体。而当生态系统经受剧变，那时候，即便是反馈也不足以拯救系统里的所有成员。

微生物的水华（bloom）是生态系统失去平衡的实例。水华是因微生物的快速过度增长而使环境发生剧烈改变，以至于不利于其他物种生存的现象。水华是由于水生藻类、原生动物或者细菌数目的激增而形成的。大多数细菌水华都是由蓝细菌和紫色的硫代谢细菌形成的，但是细菌在藻类的水华中也起到了一定作用。当淡水或者海水环境里突然涌入大量氮和/或磷的时候，蓝细菌和藻类会形成水华。来自农田的携带有化肥或者粪肥的径流，是水华的主要成因。氮和磷冲入通常只含有较低含量这些营养物质的水体中。营养物质的突然极大丰富引起了微生物同样的爆增。随着微生物的菌群越来越浓密，细胞向水中释放氧气和以死亡细胞为形式的营养物质。异养细菌（利用糖、纤维、氨基酸和脂肪的

细菌)开始饕餮无度,而它们形成了二次水华。

二次水华中的细菌不是光合细菌,所以它们不会制造氧气。相反,迅速增长的异养生物耗光了它们周围水中的氧。无氧的环境很快就让其他生命消失;鱼类,甲壳动物,还有小型无脊椎动物,它们都会窒息而死。营养物质的涌入引发的生态系统失衡,被称为富营养化(eutrophication)。蓝细菌鱼腥藻和念珠藻是水华的两种常见成因。

如今,每年在世界各地沿海区域和特定河流里发生的蓝细菌水华,不仅危害水生生物,更是威胁人类健康,罪魁祸首是蓝藻毒素。蓝藻毒素是蓝细菌释放的毒素,细菌消退后仍然留存在水域里。1993年,巴西发生了一场严重的蓝藻毒素污染。50名在医院进行透析的病人死亡,因为他们治疗所用的水源被来自蓝细菌微囊藻(*Microcystis*)的微囊藻毒素所污染。(水处理技术已经发展到可以清除致病菌,但是其在清除抗生素、激素、化学物质和毒素时,技术依然薄弱。)

当紫色的硫代谢细菌着色菌(*Chromatium*)、荚硫菌(*Thiocapsa*)或者硫螺旋菌(*Thiospirillum*)生长失控时,就会发生厌氧菌引起的水华。这些水华通常在泥塘或潟湖这些氧耗竭的水域中产生,水面上呈现出明显的粉紫色光泽。

当季节变化和光照时间缩短时,许多水华会自生自灭。但从世界范围来看,有些地方每年都会发生一次蓝细菌水华。难以对付的水华每年都会来光顾五大湖、美国西部、太平洋的多个岛屿,以及欧洲的河流湖泊。

湖泊水华也可以来源于生长在黑暗之地的厌氧的紫色细菌。

带有深层湖底沉积物的养料丰富的湖泊，会产生大量厌氧菌菌群，这些厌氧菌菌群供养着正好位于沉积层上方的着色菌和绿菌菌落。这两个菌种拥有异乎寻常的能力，可以捕捉穿过透光层漏进湖底的阳光。随着厌氧菌的增殖，它们能让湖泊中的环境变得不适于其他生物生存。

20世纪70年代西班牙的Ciso湖（Lake Ciso）成为研究的课题，因为这个湖里有一种由硫代谢细菌形成的厌氧菌水华。沉积物释放出大量的硫化氢，以至于湖水里全是这种气体，形成了厌氧湖泊的罕见类型。这时，富含硫酸盐的水流进了Ciso湖的底部，而富含细菌的水也从上层流了下来。其他大多数的厌氧湖，上层会有蓝细菌层，下面接着就是着色菌层，着色菌层位于更黑暗的、富含硫的水的上部。这种生态系统不适合鱼类和其他动物生存。

宏观生物学

在最佳状况下，生态系统不会偏离平衡。不管是在湖泊、土壤、瘤胃中，还是在昆虫体内，生态系统的成员都倾向于对其种群进行自我调节。上述生态系统受到了广泛的研究，是微生物学学生常用的研究模型。其他生态系统能提供的有关自身如何运行的线索很少。

20世纪70年代，人们从某些深海生物（灯笼鱼、琵琶鱼、某些海蜇以及鳗鱼）的特殊腺体中发现了会发光的细菌发光弧菌（*Vibrio phosphoreum*），那之后，人们又在阿拉斯加鲑鱼中发现

了这种细菌。它们在水域生态系统中有什么作用，让科学家们困惑不已。细菌发出由色素分子荧光素所产生的蓝绿色的光，这种化合物也点亮了萤火虫，产生了水手们夜间在船的尾流中所见到的磷光。发光弧菌会有益于鱼类吗？或者，其宿主有益于这细菌吗？也许，即便宿主和细菌成双成对地生活在一起，它们两个也互不关心——这种关系叫作无关共栖（neutralism）。

微生物生态学家仅仅了解细菌与地球生态学之间相互关系的皮毛。如果考虑到那些深达地幔或者在海面数千米以下难以接近的细菌栖居地，微生物生态学家们面临的挑战就更上一层楼，难上加难了。

只有到了大约近十年，微生物学家的研究范围，才开始延伸至地球内部大约3千米深处，或者极地冰原接近1.6千米深处。生态学家用以描述地球上细菌功能的资料，完全都是从接近地球表面或者地球表面上的菌种得来的。地表下的微生物学试图回答这些问题：深处的细菌如何作用于地球表面的生物？这些身处黑暗之中的细菌，它们吃些什么？它们和地表的生物进化有着怎样的关联？它们和其他星球上的生物有关联吗？

1986年，美国能源部启动了一个研究地表下微生物学的项目。在钻井钻到约200米深处的蓄水层时，发现了复杂的新菌群。在地质学家和水文学家的帮助下，研究人员要么钻深深的井，要么通过已有的矿井进入地表下深处，来进行地表下微生物学的研究。随着微生物学家的探查越来越深，他们发现，越是向下，细菌的生存对无机物质的依赖越来越多，对有机化合物的依赖则越来越少。

天体物理学家，NASA的顾问托马斯·戈尔德（Thomas Gold，于2004年逝世）在他的著作《地底高热生物圈》（*The Deep Hot Biosphere*, 1999）中设想，海洋的食物链不是起源于海水里那些微小的海洋生物，而是起源于岩石圈深处。戈尔德提出，这些地表下的嗜热菌，生活在大量未被开发的石油储备（oil reserves）里的甲烷和烃类物质中，和生命的始祖的亲缘关系最近。和大多数微生物学家日常关注的问题不一样，关于生命是起源于地表，还是起源于地下深处然后向外生长来到地表的争论之声不绝于耳。生活在深海热液喷口（hydrothermal vent）处的细菌，成了这个争辩的焦点，因为还没有人能确定它们的起源。

有人计划在美国南达科他州的霍姆斯特克金矿（Homestake gold mine）地下2.4千米深的地方建立一所地表下物理实验室。研究微生物和地质结构之间相互作用的地质微生物学家望眼欲穿。首先，实验室的建设得克服水的纯化、设备安装的问题，可能还有高于正常水平的放射性轰击问题。其次，微生物学家将要面临如何使这些特殊的细菌在实验室条件生长的问题。

微生物学家继续在认识地球上的石油和地表下微生物的关系。一些微生物生活在充满烃类物质的地方，这里有地下4千米深处的高压，并且温度达85℃——地球的油藏。最早对从油藏里收集来的菌种的研究揭示出，许多菌种和地表菌种有关，这个结果很是出人意料，因为这些石油细菌与其他生物相隔绝，已有2~5亿年之久。针对这个发现，必然有怀疑论者会指责说这结果是污染所致。为了消弭指责，科学家组装了小型的取样容器，这些容器只有在到达油藏的时候才打开，并且在返回地表之前就把样本

封装起来了。

一门有关石油微生物学的新科学开始产生了。细菌将在炼油、化石燃料替代产品的开发以及溢油污染的清理上起到关键的作用。微生物学已经着手研究生活于石油中的细菌。分析收集来自石油里的细菌的基因，把它们的基因和地表土壤菌种进行对比，借此，生物学家也许就能找出新的油藏地点。两组细菌之间相似的基因排列可能表明，地表微生物生活在油苗上，油苗是从它们下面的油藏中渗漏而来。

石油和全球生态学，或者说，石油和宏观生物学的关系错综复杂。不过，细菌是石油的核心，石油生成的时候是这样，将来还是这样。

从拉布拉多西部一直到格陵兰西南部，沿着内陆冰帽的边缘，有条岩石带，称为伊苏阿地层（Isua formation）。这个地层里有迄今已知地球上最古老的岩石，其有38亿年的历史了。追踪伊苏阿地层里的化石生物，分析其碳含量，结果表明其中有能进行光合作用的蓝细菌的祖先。

伊苏阿地层形成期间，地球的大气层里没有氧气。原始的光合微生物利用阳光、二氧化碳和地球元素（氮、硫、磷、盐和金属）来维持生命。它们的光合反应尚未进化完全，但也释放出少许的氧。大气里化学性质不稳定的化合物迅速攫取微生物释放出来的这一点点氧，其余部分就被海洋给吸收了。然而，到了22亿年前，溶解在海水的氧已经积累得足够多了，这样一来，大气里的氧气含量就越来越丰富。大约20亿年前，大气中氧的浓度开始稳定下来。

进化是种群层面的变化，是因着有利于物种存活的微小而不连续的适应而产生的。地球上氧逐渐积累，标志着稳定光合微生物种群的发展进化，我们现在称这一种群为原始蓝细菌。在至少20亿年前，蓝细菌分出了两条进化通路。一个分支上进化出了植物。（基因分析表明，古细菌也是从这条通路上分支的。）另一条分支上演变出了现代蓝细菌和其他细菌。

科学家们分析了细菌的DNA，发现几乎所有细菌都含有某些遗留自早期进化路径的DNA碱基序列。换句话说，细菌进行基因交换已有这么长的时间，它们的进化轨迹更像是一张网，而不是一条直线。有些微生物学家半开玩笑地说，我们不用去估测，认为世界上有成千上万个细菌菌种，而应当认为一切细菌都属于一个巨型的物种，它亲戚众多，家谱庞大。

不管是通过多么复杂的路径，光合作用的进化促进了其他生物群的发展。微生物生态学家帕特里克·杰姆巴（Patrick Jjemba）言之有理：“光合作用的进化是地球生物历史上最重要的代谢上的创造。”随着氧气浓度从千分之一（28亿年前）提高到百分之一（20亿年前）再到十分之一（17.5亿年前），细菌的种类也越来越丰富。一直到5.43—4.90亿年前的寒武纪，氧气浓度才到达了现在的水平。这时生物多样性猛增，于是科学家把其称为寒武纪大爆发（Cambrian Explosion）。如今高等植物和动物的进化，比地球上第一个细菌细胞进化用的时间要少。

虽然生命发展出了上亿种不同的形态，但是细胞内部，需氧

或者厌氧的能量生成方式却依然只有屈指可数的几种。糖酵解是一条普遍的代谢途径，因为其存在于每一种生物中。细菌和人类或者其他动物一样，会利用糖酵解获取一部分能量，葡萄糖分解产生丙酮酸的同时，会产生能量。糖酵解之后，不同细菌所选择的代谢方式各种各样，却也万变不离其宗。除了光合作用和糖酵解，细菌利用厌氧发酵，无氧或者需氧呼吸，还有少数几种特定的代谢，是这几种主要代谢途径的分支途径。

氧气在大气里积累，供需氧生物呼吸的时候，石油的历史就开始了。大陆和海洋里生物多样性越来越丰富，食物链就发展出来了。细菌、原生动物、藻类、蠕虫还有甲壳类构造出了一种由猎物和捕食者组成的层级结构。死去的细菌、无脊椎动物、浮游生物，还有史前多细胞生物的遗体都进到了海洋里。大多数死亡的体型巨大或微小的生物从未触及海底；当它们死亡后有机质在海水里下沉的时候，其他动物就以之为食。数千年过去了，海洋生物的数量增加了，更多的有机质漂落下来，积聚在海洋深处的沉积物里。

最终落到有机沉积物上的物种形形色色，这使得沉积物上碳的形式多种多样。据估计，目前地球拥有140万个已知的物种，而那些尚未被发现、尚未被描述的物种，至少是已知物种的10倍之多。已经灭绝的物种，是现存物种数量的许多倍。然而今天的生物多样性是寒武纪大爆发的直接结果，在地球历史中的寒武纪阶段，有氧系统迅速扩张，比厌氧系统发展更快。

石油的故事

植物和动物的有机质由于细菌的活动而腐烂，几百万年前如此，今天依然如此。海底的每一层有机质都对下面的那层形成挤压，这种压力把水分子给赶了出去。不同的碳化合物在沉积物上积累，它们密密麻麻混在一起，其中大多数是烃类物质，烃分子长长的碳链上，每一个碳原子都由氢原子所饱和。几百万年过去了，强压把烃类物质挤到了地球内部更深的地方，让它们变得坚硬，形成了棕黑色的固体。把这样一块棕黑色固体材料放到显微镜下面，你会看到细菌化石——因此这材料的名字是化石燃料——也会有其他一些植物、海洋无脊椎动物和贝类的化石。

从那坚硬的、黑乎乎的材质中形成石油，需要有机物、压力、时间和周围岩石特性的精确结合。从上而来的压力把一块块的有机质推向地球中心。如果有足够的时间，高温和高压会把黑色岩石变成液态，其中的烃链断裂成了不同种类的较短的链，这些短链混杂在一起。然后，压力把液体推压进周围岩石的孔隙中。液体被推压着通过岩石上的网孔，来自细菌的膜成分和这液体混在一起，提高了液体的疏水性。这个过程中，就形成了原油。

在大约5.5千米深的地方，石油是液态。而到了更深的地方，强压和高温会把烃类进一步分解成气态的甲烷或者天然气。地下较浅的地方，烃类保持固态，会形成煤。

微生物学家知道，化石燃料的形成中，细菌不可或缺，但

是他们还是不清楚，细菌代谢究竟怎样让石油里的烃类组分在各处都有所不同。油页岩，一种在孔隙的网状结构里含有原油的岩石，它所含有的叶绿素色素分子与现代光合细菌的相似。已故微生物生态学家克劳德·佐贝尔（Claude ZoBell）补充说，要是没有细菌，就根本不会形成石油。佐贝尔提出一种学说，认为地下的细菌作用于极长的烃链，把其变成较短（但依然很长）的烃链。原油包含的烃链，从8个碳到80个碳不等；不同的油藏之间，以及同一个油藏里，相对的组分都各有不同。数百年来，消化烃类的厌氧菌给碳原子连上了氢，让其变成饱和碳。这些厌氧菌也帮助形成天然气，而反刍动物和白蚁的体内也会产生一模一样的甲烷气体。

化石燃料可以被认为是可再生资源，因为沉积过程一直在进行。有机质一直都在下沉，而细菌最终会生产出更多的石油。但是这个进程发生的时间跨度是如此之长，简直超越了人类的理解力。

到如今，大多数人应该认识到，现在世界上可用的石油，赶不上石油消耗的速度。2000年的时候，沙特阿拉伯的石油专家侯赛尼（Sadad I. Al Husseini）推算说，世界上的石油储藏，到2004年左右将呈平稳状态，这个平台期的持续，可能不超过15年。在平台期之后，提取剩下的石油，要么过于艰难，要么过于昂贵，或者又艰难又昂贵。美国在20世纪70年代就已经超过了这个界限。在那个年代，已有迹象表明石油短缺的状况正在发生：越来越多的油轮，环绕半个地球把石油运到美国，运输途中常常会有溢油。

细菌能帮助构建第二代或者第三代的替代能源。可以把细菌用基因工程改造成生产烃类燃料，用来满足世界人口的能源需求吗？

细菌的力量

海洋或者陆地动物，如果摄入未提炼的原油，就会受到毒害。石油中的芳香烃类化合物，带有碳环结构（苯、甲苯、二甲苯，等等），能损害组织、酶类和神经系统。细菌把原油看成是富含碳、易消化的食物。生物工程师已经开始彻底改变这个过程了。

创业公司，比如说美国加州的L59公司，已经利用生物工程改造过的大肠杆菌和其他细菌来生产烃类，然后炼油厂会把烃类变成燃料，这种生产过程不会排出含硫气体。传统的精炼厂会形成含硫气体。微生物学家知道如何去对细菌的脂肪酸合成做些微小的改变，这样就可以让细胞生产汽油而不是脂肪。生物工程改造过的菌种可能很快就可以大量制造出具有特定链长的烃分子，用以调节辛烷值。

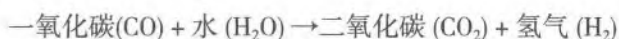
重的、难于提取的石油，占石油储备的比例在上升，因为石油巨头抽走了较轻、较干净的原油。现在，地质微生物学家正在寻找能把重油变成优质内燃机燃料的细菌。今天石油的开采速度，哪怕只提高5个百分点，也会对世界的石油供应产生重大的影响。

固定氮的细菌，也就是说，直接捕捉空气中氮气的细菌，它们释放出氢气，氢气曾被吹捧为化石燃料的一种替代产品。对异养菌、某些光合细菌以及厌氧菌来说，氢是它们正常新陈代谢的一部分。为了让细菌产生烃类成为将来的燃料，就需要设计出大发酵罐，能让光合作用所需的阳光照进来，可能还要能让多个菌种相互协作。比如说，某个产生氢气的厌氧菌，可能要和厌氧的光合细菌配合工作，靠后者来吸收阳光给整个系统提供能量。

目前，制造氢气的化学方法中，包括以代价昂贵且富有挑战性的技术工艺来分裂水分子。细菌能用氢化酶来把水分子裂解成氢和氧，相对于生产车间里进行的同样的反应，这个裂解过程所需能量较少。一些细菌的氢化酶只需要有一点点硒、铁和镍来稳定反应过程。生物化学家已在开发一种嗜热的梭菌（*Clostridium*），这种梭菌能在60℃左右完成反应，而且不需要再加入额外的金属。

牛津大学的化学家也把氢化酶和一种光敏染料连结到一种很小的二氧化钛颗粒上。在这个系统里，光合微生物通过捕捉太阳能来供应自身能量。没有一家传统的化学公司敢夸下海口，说能做到同样的事。

类似的非光照系统包括了大肠杆菌的氢化酶与来自生氢氧化碳嗜热菌（*Carboxydothemus hydrogenoformans*）的一氧化碳脱氢酶（carbon monoxide dehydrogenase, CMD）。CMD分解一氧化碳。整个反应过程如下：



催化这个反应的生氢氧化碳嗜热菌是一种厌氧菌，1991年从日本海国后岛（Kunashir Island）的淡水温泉里分离出来。位于布伦瑞克的德国菌种保藏中心拥有这种罕见微生物在全球为数不多的培养物之一。

聪明的读者会注意到，前面提到的反应虽然消除了温室气体一氧化碳，但却带来了全球变暖的另一个祸首——二氧化碳。科学家已经构思出多种方法要把二氧化碳从空气中拽出来。这些想法包括在地面布满巨大的过滤器，让其吸收二氧化碳，然后把二

氧化碳泵进地底深处。其他人则提出说，向海洋里播散些营养物，这样藻类和蓝细菌的数目会增加，就可以消耗更多的二氧化碳。

细菌世界里，消耗二氧化碳的细菌占据着特殊的位置。化能无机营养菌（只在无机盐和二氧化碳中生长）和光能无机营养菌（在阳光和二氧化碳的环境下生长）从大气中吸收二氧化碳气体。其他重要的消耗二氧化碳的细菌，生活在暗处，在那儿，它们能消化有机质，同时防止废弃物占据地球。

奶牛和蟑螂有何相似之处？

从污水处理厂、垃圾填埋场，还有沼泽底部的淤泥里释放出的甲烷气体，主要来自产甲烷的古细菌。这些所谓的产甲烷菌通过某种方式和细菌相互作用，然后二者都生长茁壮，同时维持了生态系统的运行。

产甲烷菌供养着牛、山羊、绵羊、鹿、大象还有其他所有的反刍动物，以及蟑螂、白蚁、甲虫和马陆——总共有成千上万种的节肢动物。它们的消化道包含了异源微生物，这些微生物横跨生物3界：古细菌、细菌和真核生物。细菌和古细菌附着在瘤胃的胃壁上，也附着在进入瘤胃的饲料上，而原生动物的则喜欢待在液体里。

牛分成4部分的消化器官——瘤胃、蜂巢胃、重瓣胃和皱胃——为发酵而进化。反刍动物在把食物从土里刨出来再咽下去后，很少咀嚼；它们的咀嚼充其量也足够把草和唾液混在一起，然后把这些食团送进食道，食道通向瘤胃。牛的瘤胃容量大约是

75升，其内部就像是永动的洗衣机，内壁上有微小的隆起，被称为乳头状突起。这些结构增加了瘤胃内表面的面积，使吸收更有效，也增加了微生物的附着位点。瘤胃液的颜色从鲜黄绿色到橄榄绿色都有，不一而足，它吃青草时，是鲜黄绿色，而以干草料为主的时候，是橄榄绿色。大约每分钟，食道都会把鱼雷状的食团咽进瘤胃的混合物里去。液体让食团变软，然后就会被动物反刍，重新咀嚼。在“咀嚼过反刍食物”之后，食团又回到了瘤胃里，在这儿，细菌和原生动物继续来消化纤维。随着瘤胃里的内容物晃来晃去，动物继续反刍较大的团块，并把较小、较紧密的团块送进肠道里去，肠道里有不同的菌群继续进行消化。

在显微镜下观察载有一滴瘤胃胃液或者一小块蟑螂内脏的载玻片，就会看到微生物熙熙攘攘、来来去去。球菌和杆菌会在液体里上下快速摆动。大约每一秒钟，螺菌就会在显微镜视野下绕一圈；一眨眼的功夫，你就找不到它了。原生动物来来去去，看起来比邻近的细菌个头大得多。这些真核生物的体积，比细菌大20~100多倍。有的长有鞭毛的原生动物不时从液体中露出，而其他原生动物裹在纤毛里嗖嗖地就过去了。

消化液里的大多数厌氧菌都不同于大肠杆菌，因为它们连一点点的氧气都不能忍受。这些超级厌氧菌（对微生物学家来说是专性厌氧菌）包括拟杆菌（*Bacteroides*）、丁酸弧菌（*Butyrivibrio*）、梭菌（*Clostridium*）、真细菌（*Eubacterium*）、乳酸杆菌（*Lactobacillus*）、消化链球菌（*Peptostreptococcus*）、瘤胃球菌（*Ruminococcus*）、月形单胞菌（*Selenomonas*）、链球菌（*Streptococcus*）、琥珀酸单胞菌（*Succinimonas*）、琥珀酸弧

菌 (*Succinivibrio*) 和韦荣球菌 (*Veillonella*)。牛也庇护着乳酸杆菌、梭菌和大肠杆菌——农场废物污染食物的时候，致死性的大肠杆菌0157主要来自牛。其消化道里还至少栖居了20种古细菌和50种原生动物。

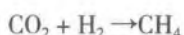
纤维（纤维素、半纤维素）和多糖进到瘤胃的时候，细菌就把这些化合物的大分子分解成较小的糖分子，用以提供能量。原生动物靠糖存活，同时吞噬多种细菌和古细菌。产甲烷菌这种古细菌靠二氧化碳以及瘤胃胃液里可用的维生素和矿物质存活。

青草和谷物里的营养物质，牛能直接利用的相对较少。反刍动物主要靠细菌释放的挥发性化合物生存。这些所谓的挥发性脂肪酸（VFAs）包括乙酸（两个碳）、丙酸（3个碳）还有丁酸（4个碳），这些化合物能穿过动物的肠道内层，进入到血液循环中。新鲜牛奶里的脂肪和香味，来自乳腺利用短小的挥发性脂肪酸合成的长长的脂肪分子。山羊也利用同样3种挥发性脂肪酸，但产生一系列不同的脂肪，所以羊奶制品具有独特的香味。

牛吸收的大多数氨基酸和维生素，都来自被动物的消化酶分解的细菌。和人类不一样，反刍动物靠品质很差的蛋白质就能存活了，也就是只含有限的几种氨基酸的蛋白质，因为细菌增加了吸收过程中可用的氨基酸的种类。

牛的一生，有三分之一的时间都在吃，三分之一的时候在反刍或者说咀嚼反流的食物，三分之一的时间在休息。休息的时候，细菌的活动到达顶点：发酵过程中，大分子被分解成挥发性脂肪酸、二氧化碳，还有点氢气。如果二氧化碳在肠道里积聚，这些反应很快就停止了。在二氧化碳产生以后，产甲烷的古细菌

在吸收二氧化碳和把二氧化碳转变成甲烷的过程中，起到了关键的作用：



一头瘤胃体积为57升的奶牛，每天暖气产生的甲烷有246~492升，或者说152~304米³。世界上，家养的和野生的反刍动物产生的甲烷，大约占到大气甲烷含量的22%，每年会有一百万吨甲烷进入大气。

在大气变暖过程中，甲烷的加温效应是二氧化碳的20倍，所以全球变暖，反刍动物难辞其咎。媒体含糊其辞地提到反刍动物的肠胃胀气是全球变暖的主要原因之一时，他们真应该去谴责暖气。

微生物学家利用瘻管来研究牛的瘤胃内部所发生的事情。瘻管是个从动物体外引到瘤胃内部的孔道，其直径约有橘子那么大。让牛瘤胃的左边胃壁靠着其身体左侧，控制内外之间的距离不超过7.6厘米。兽医做完外科手术把瘻管安置在动物身体左侧后，牛很快就能恢复，手术后几个小时内就重新开始吃东西了。（人没有食物还能维持好几天，但是反刍动物没有食物，撑不过24小时，就生命垂危了。）这个瘻管，就像是涂了橡胶的甜甜圈，可以用一个贴身的塑料塞子给封上。打开瘻管塞的时候，就有一股甲烷从里面喷薄而出。

蟑螂消化食物的方法和反刍动物的差不多，但是原生动物的作用更为积极。细菌和古细菌生活在原生动物体内，负责进行化学消化；而原生动物生活在昆虫的肠道里。原生动物很可能吸收了原核生物赖以生存的营养物质，并保护它们不被其他原生动物给吃掉。因此，（美国）蟑螂释放的甲烷，有80%来自其体内的

原生动物。

反刍动物、蟑螂和白蚁体内的原生动物，和宿主是互惠共生的关系。白蚁身体里，共生生物体内还生活着共生生物。这个昆虫缺少消化纤维的酶，所以它依靠肠道的原生动物来消化木材纤维。但是原生动物，比如球形披发虫（*Trichonympha sphaerica*），消化木材纤维的能力依然欠佳。球形披发虫是靠其体内的螺旋体（螺旋状的）来消化木材纤维。这种细菌产生分解纤维素的纤维素酶，这样，白蚁、球形披发虫和细菌都会受益。

第二类细菌生活在原生动物的体外，它们都居于白蚁体内。有些螺旋体和其他的杆状细胞在原生动物的纤毛之间的凹槽里精确地排成行。电子显微镜已经揭示出弯弯曲曲的螺旋菌头尾相接排在一起，一起波动起伏。原生动物依其纤毛的联合行动而活动，成千上万个螺旋体的鞭毛以协调一致的运动节奏，形成了一种平滑的推进波动。没有人知道，是原生动物告诉细菌游到哪儿，还是细菌调控着原生动物的去向。不管答案是什么，原生动物需要这些细菌；如果细菌消失了，水中的原生动物就会突然停止运动。

微型发电厂

20世纪90年代，阿尔·戈尔（Al Gore）孜孜不倦地进行全球变暖的演说，推动科学家去鉴别地球上甲烷的主要来源。甲烷加温大气的活性是二氧化碳的20倍，于是它就成了全球变暖运动的战略靶标。科学家估计，反刍动物和昆虫肠内发酵产生的甲烷占

到了大气甲烷的25%。牛粪提供了另外的7.5%。

垃圾填埋和污水处理等人工构造的甲烷，其大部分融合进了以甲烷为能源的系统。沼泽、死水塘、粪肥堆、家养和野生的反刍动物产生的甲烷会进入大气。一头成年的牛，每天产生的固体废物约有12.2千克，而美国的1 000万头牛，每天大概能给粪肥堆里增加14 000吨肥料。佛蒙州公共服务中心公司（Central Vermont Public Service）为3 000多个家庭和商业机构供应产自粪肥的甲烷，或者说“牛能量”。州里的奶牛牧场提供粪肥，粪肥产生沼气，再由这家公司将气体能源转变成电能，并对电力进行调配。

自然界中的或者试管里的细菌，总能通过最有效的途径来寻找、吸收并代谢营养物质。异养菌喜欢利用糖类、纤维、氨基酸和脂肪来获取能量，并构造新的细胞。其他被称为自养生物的细菌，可以在营养物质种类不那么丰富的地方旺盛生长，也就是说，它们用水和二氧化碳来构造细胞，利用阳光和金属来获取能量。自养生物（也被称为无机营养生物）能够在—块缺乏有机质的岩石上，或者生产半导体时用到的不含任何营养物质的超纯水中生长。地表下微生物学中所发现的细菌，全都是自养生物。它们从水和玄武岩的化学反应中得到一点能量，从细小的气孔里得到一些氮和硫。

异养生物和自养生物的能量都产生于细胞膜，细胞膜是紧贴于细胞壁内侧的多层膜。细菌的能量生成与人类的相似，是通过化合物和化合物之间逐步传递电子而产生的。每一步电子传递，都有少量能量产生。人类利用被称为细胞色素的膜结合蛋白，来完成电子传递的大部分步骤。细菌则是靠色素来完成。海洋和湖

水呈现出蓝绿色，这是蓝细菌的功劳，而温泉那惹眼的颜色则是因为有硫代谢和铁代谢菌，绿色和紫色的潮滩里会聚集大量光合细菌，所有的这些现象表明：细菌在努力工作。

我们可以利用细菌直接生成能量，而不是让细菌先产生燃料，再去利用燃料获取能量。麻省大学（University of Massachusetts）的微生物学家德里克·洛夫利（Derek Lovley）和吉玛·雷格拉（Gemma Reguera）展示了生物膜在细胞间生长出的细小纤丝。这些纤丝能传递电流，起到了“纳米电线”的作用，当电子穿过膜的时候，细胞聚生体能把这电流放大10倍。也许有朝一日，能源公司可以把糖和氧气投入给大范围的生物膜养殖场，从而生成电力以及干净的水——水是光合作用的副产品。藻类和蓝细菌都能进行光合作用。生物技术也能对微生物加以基因改造，产生氢或者乙醇。

废弃物问题

细菌分解土壤、地表水和地下水里的污染物。这些污染物包括农药、汽车和喷气燃料、涂料、有机溶剂和埋入地下的弹药等。生物修复的科学家提取了能够代谢这些污染物的细菌的基因，并把这些基因插入到自然环境条件下生长更为迅速的细菌中。如今，生物修复实验室收集了许多细菌，有分解化学污染物的，有清除汞这样的有毒金属的，还有分解放射性化合物的。特殊的生物反应器能在其内表面生长生物膜（参见图7-1），并在水

流经生物反应器时，清除水中的污染物。生物修复也在搜寻生活在来自矿石矿和煤矿的酸性废水里的细菌，这些矿山污水一天24小时永不间断地流向美国一万千米多长的河道和溪流中去。让细菌能在酸性下水道里生长繁茂的性状，也使它们将会是完美的基因供体，用以制造可以清理矿山污染的生物工程细菌。

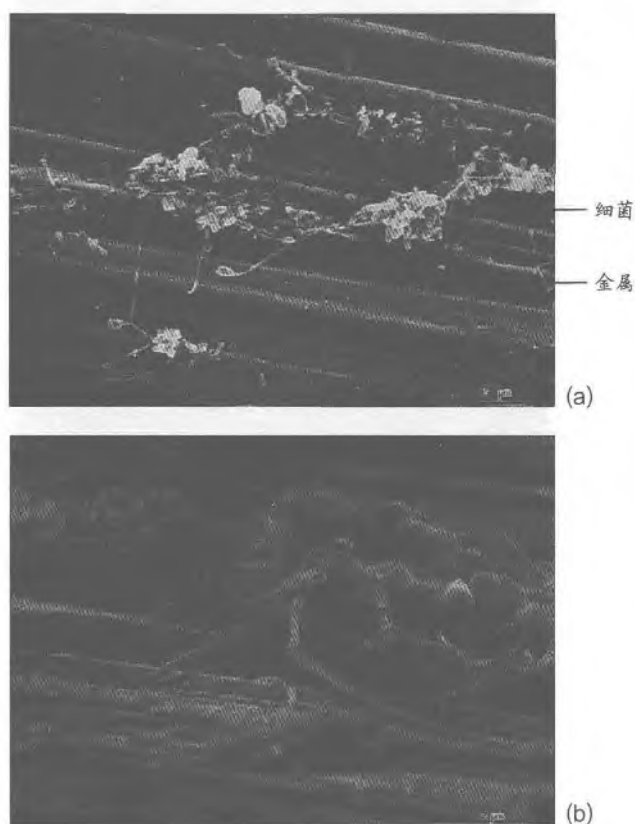
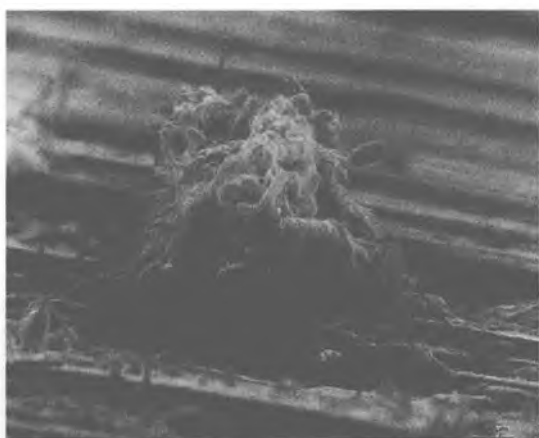
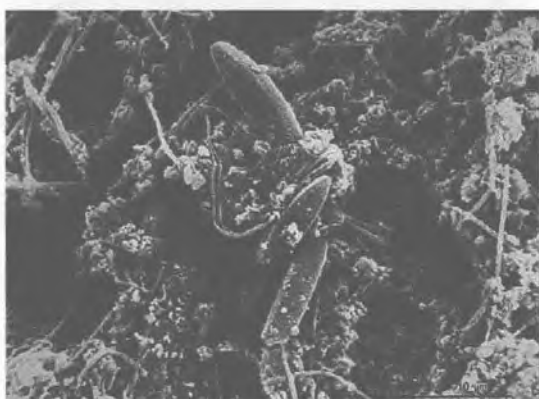


图7-1 菌落形成

在这一系列的照片中，细菌在一个制冷系统冷凝器的金属表面定殖，这个过程叫作结垢。(a) 稀疏的细菌附着于一个铜镍表面；(b) 细胞和胞外物质积聚；



(c)



菌丝

硅藻

(d)

图7-1 菌落形成 (续)

(c) 菌丝伸展，困住更多的细胞；以及 (d) 细菌、淡水硅藻（一种藻类）、锈蚀的产物和嵌进交织的菌丝中的黏土颗粒。

(美国微生物学会微生物图书馆授权复制 (<http://www.microbelibrary.org>))。

污水处理厂把好几种需氧菌混合在一起，依靠它们来降解流进来的水里的成分。这一步是在工厂露天的大池子里进行的，池子里满是黑色的液体。污水厂用大的旋桨混合悬浮液，不断在水里形成气泡，从而维持细菌生长。给处理过的污水加入一定剂量

的氯，杀死病原体和有益菌，然后这水才回到环境中去。而沉淀在污水池底部的稠乎乎的污泥，会在充满厌氧菌的密封罐里另行消化。

处理污水的厌氧菌可分解像植物纤维和纸这样结实的东西，不过它们和瘤胃细菌一样，也释放甲烷气体。许多年来，污水处理厂都是把来自污泥消化罐里的甲烷烧掉。现在，大多数厂都把甲烷留存，用作能源。

甲烷的生成是一柄双刃剑，它是免费的能源，同时也是温室气体。进入大气的甲烷过多的时候，甲烷就可被看作是和一氧化碳及硫化氢一样的废气。被称为甲烷氧化菌的一类细菌，不仅把甲烷用作碳源和能源，也因此能清除掉地球上一些过量的甲烷。许多有产甲烷菌生活的地方，同时也生活着甲基杆菌（*Methylobacteria*）、甲基球菌（*Methylococcus*）和黄色杆菌（*Xanthobacter*），甲烷气体生成的时候，就被这些细菌给吸收了。比如说，静止的沼泽里有些小甲烷气泡，这些气泡来自沼泽底部厌氧沉积物中的产甲烷菌。甲烷氧化菌正好生活在厌氧沉积物的上方，在甲烷气体上升时，会捕捉到一些甲烷。黄色杆菌还有一种额外的能力，就是能在某种爆炸反应中把氧和氢结合到一起，氢气也是产甲烷菌生成的，这个爆炸反应被称为克纳尔格斯反应（knallgas reaction, $O_2 + 2 H_2 \rightarrow H_2O$ ）。克纳尔格斯菌拥有控制这个反应的系统，能生成细胞所需的能量而不会爆炸！

甲烷单加氧酶参与了甲烷氧化菌的代谢。这种酶也能分解三氯乙烯（TCE），这是一种有毒的氯化溶剂。TCE是土壤和地下水里的污染物，几乎会损害身体内每一个系统。电镀、金属

脱脂、生产半导体、制造钢和橡胶、制浆造纸，还有干洗都会用到TCE。甲烷氧化菌可能很快就会被用来清除污染的含水层和土地里的TCE。如果微生物学家想把甲烷氧化菌放到实验室里工作，他们不会选用黄色杆菌；克纳尔格斯菌需要有爆炸性的氢氧混合物。

牵涉到污染，氧化亚铁硫杆菌同样也很重要，但更为复杂。氧化亚铁硫杆菌在酸性非常高的环境下生长茂盛，它们从含铁、含硫的无机化合物中获取能量。矿山尾矿中从矿石和煤山中流出的液体符合这所有的特征。尾矿给溪流及河流生态系统带来相当大的伤害。氧化亚铁硫杆菌和黄铁矿发生反应，让尾矿的酸性更强，对环境的腐蚀性也更大。

现在采用化学物质来吸收或者中和酸对矿场进行修复，不过硫酸盐还原细菌也可作为备选，因为这些细菌改变了氧化亚铁硫杆菌生成酸的反应。硫酸盐还原细菌的名字，用“脱硫”（Desulfo-）作前缀——脱硫球菌（*Desulfococcus*）、脱硫弧菌（*Desulfovibrio*）和脱硫杆菌（*Desulfobacter*）。

虽然氧化亚铁硫杆菌喜欢把恶劣环境变得更恶劣，但这个菌种也可以得到很好的利用。氧化亚铁硫杆菌从矿床里复原金属，也还原煤里面的硫，制造低硫或者“洁净煤”就得经过这一步。传统的燃煤过程中，黄铁矿释放出温室气体二氧化硫，促成大气中硫酸的形成，这是酸雨的起因。

美国优质金属矿石的耗竭，让低品质矿石重新焕发生机，变成了金属工业的关键材料。但是普通的冶炼过程成本高昂，有碍于从低品质矿石中提取金属。氧化亚铁硫杆菌及其类似的菌种氧

化硫硫杆菌（*T. thiooxidans*）能提取金属，比如说从充满铁硫化化合物的矿石中提取铜和铀。举个例子，这些菌种，无论是哪个，都能从混有铜、铁、硫的黄铜矿中还原铜。细菌专门用酶来复原金属，这是白色生物技术的一个实例。细菌的生物浸矿在复原铜的时候，也能复原一些铁，这两种金属都能被金属工业回收利用，加工成新产品。

相似的机制也被用以从金矿中提取铀。生物浸矿能从低品质矿石里回收90%的目标金属，并减少了冶炼过程中大量的能源消耗。

火星上的细菌

像氧化亚铁硫杆菌这样的细菌，能在充满腐蚀性化学物质的环境里生活，或者，地下细菌能以岩石为食，所以，一直都有人相信：细菌可能会存在于其他星球。火星上的生命，不只代表了一种学术追求。潜在的火星菌产生的酶，也许会拥有出色的回收金属的能力，或者从地球上的温室气体里获取能量的能力。火星的大气含有超过95%的二氧化碳，大约3%的氮气，以及更少量的氧气、氩气和一氧化碳。除了氩气，这些气体地球上的细菌都会用到。地球上的自养生物赖以生存的能量来源，和火星上的元素非常接近，也就是：硅、铁、镁、钙、硫、铝、钾、钠和氯。

最近，微生物学家提出一种理论，认为地球上最早的细菌可以分解岩石，所以就在岩石上凿刻出了细小的孔洞，作为细菌保

护性的栖居地。27.5亿年前，据估计这些孔洞的历史就这么久，那时的大气里没有臭氧层来保护大分子免受紫外辐射造成的断裂。孔洞可以掩护细菌，保护它们的DNA不被破坏，并提供一个水凝结的可能场所。古老的厌氧菌可能利用了它们所附着的岩石中的矿物质，并吸收从沉积物里渗出的甲烷。了解一下我们是怎样处理嗜极生物的，就不难想象这个场景了。

澳大利亚约翰科廷大学（John Curtin University）的比格·拉斯穆森（Birger Rasmussen）开始了一个全球性的讨论：有细菌生活在孔洞里，是否说明类似的细菌可能也生活在火星上。通过分析附着在孔洞顶部的古代微生物的沉积物，他推测早期的细菌利用硫和甲烷，很有可能也利用水，也许就生活在生物膜的群落里。

许多科学家不愿意从地球上的细菌一下子跳跃到其他星球的细菌上去。假定外星生命和地球生命遵循的是一样的生物化学原理，那么火星上的细菌很有可能存在于地表下，和地球上穴居者形成的缘由一样。

遥远的太阳系里的其他行星，或者火星上生命存在可能性的理论，非常之多。天文学中研究的行星间的三大主题是水、甲烷和矿物质。

1996年，NASA宣布，一颗13 000年前撞击在南极附近的陨石上有细菌生长的痕迹，这无疑是在火上浇油，让“火星细菌”的观念越发兴旺。这颗陨石被科学家命名为ALH84001，是在1984年找到的。90年代初，NASA的科学家相信陨石是从火星上落下来的，它在行星际空间里漫游了160亿年。与此同时，天体生物学家的注意力集中到了嵌入岩石中的细微的蠕虫样结构，和微生物化石颇

为类似。这些结构的元素分析表明，这更有可能来源于生物，而非地质学因素。结合之前人们在火星表面发现的远古的河流和海洋，科学家似乎掌握了间接证据，证明这个红色行星上存在水和生命。

火星的大气分析也表明有甲烷存在。考虑到地球上来源于生物的甲烷几乎占到了95%，于是火星上有甲烷，就被某些天体生物学家看成是火星上存在生命的又一项证据。地球大气中的甲烷的体积浓度是1750ppb（10亿分之1750），但是火星上只有10ppb。没有人知道，为什么这两颗行星的甲烷浓度相差悬殊，也没人知道，火星的甲烷是否都来自生物。

另一个研究小组检测了陨石的矿物含量，发现磁晶和地球上趋磁水螺菌（*Aquaspirillum magnetotacticum*）的磁小体很像。内华达大学拉斯维加斯分校（University of Nevada-Las Vegas）的丹尼斯·巴兹林斯基（Dennis Bazylinsky）二十多年来一直在研究趋磁细菌。检查陨石数据的时候，他发现陨石中的磁晶和地球上磁性细菌制造出来的一模一样。科学家手上又多了一条旁证，但是比较地球磁性细菌和外星结晶的工作并不容易。全世界的实验室中，只有很少几种磁性细菌的培养物。人们已经知道自然界中的新菌株，但是它们生活在人类几乎够不着的海洋沉积物里。

认为火星不存在生命的人们已经指出，甲烷及无机物质可能和地球上的状况类似，但这能以非生物学的说法加以解释。确实如此。微生物学家质疑陨石上的“蠕虫洞”，因为它们比最小的地球细菌还要小，因此就不可能装得下生命必需的各种分子。当然，那些科学家正在讨论的只是地球生命，这可能有点太以自我

为中心了，毕竟宇宙浩瀚。然而，到了2000年，大多数天体生物学家得出结论，认为蠕虫洞很可能是变成化石的碎屑，有可能是有机物的碎屑，但不是微生物的。

有关地球上纳米细菌的盖棺定论性的研究，可能让火星是否存在生命的争论再起硝烟。1988年，芬兰的研究人员奥拉维·卡扬德（Olavi Kajander）发现了纳米细菌，但是大多数微生物学家不接受有纳米细菌这种观念。（要注意，本书中提到的每一个新的发现，都是如何捱过了那被否定的时期？）人们研究纳米细菌已有十多年了，结果表明，这些微生物会引起动脉钙化和肾钙化的疾病。

到了2005年，有关纳米细菌（*Nanobacterium sanguineum*）的文献已经积累了不少，这是一种革兰氏阴性菌，能运动，带有钙包被的外壳。其直径只有20~200nm，但是已经够容纳16S rRNA了。纳米细菌的研究路径，和微生物学黄金时代的研究差不多：微生物医学上重要性的研究取代了环境相关的研究。但是纳米生物学很快就会成为行星际生物学（interplanetary biology）中日益壮大的学科。

塑造行星

地球的生物圈由无数个生态系统组成。生态系统相互关联，它们形成了大的生态系统群落。因此地球就有草原、雨林、极地群落，等等。虽然生态系统成员之间在被称为边缘（edge）的边

界（boundary）——比如说海洋生物和海岸生物之间的界面——上相互作用，但是很多地球群落由于距离而保持了独立。迁徙的牧群和鸟类把某些群落联系到了一起，但不会立刻把所有群落都联系起来。只有细菌能通过土壤、海洋和大气之间进行持续不断的营养物质循环，把地球上所有群落都联系起来。

不需要微生物学的学位，人们也能发现细菌无所不在，它们活力四射，带来生机。乡村里，留意一下生长在岩石上的地衣，正在脚下分解的枯萎的叶子，还有涟漪泛起时的湖光水色。你要是住在城市，周围到处都会有细菌。生物膜盖满排洪管，代谢金属的细菌让桥梁和大楼面露疮痍。从一个街区到另一个街区，空气里的煤烟带有细菌。想要发现哪里没有细菌，比探测肉眼不可见的微观世界还要难。

你可能不会再用同样的方式检视周围的环境，这是件好事。欣赏细菌是认识地球上更为宏阔的群落的最好方式。20世纪70年代，我还在学校读书的时候，意识到微生物学是一门艰深的学科。微生物学囊括了细胞生物学的基础，涵盖了化学和生物化学反应，略微涉及一点地球科学，还和遗传学亲密无间。微生物学征募的科学家，是那种只想研究自己看不到的生物的科学家。但是如果没看到是细菌在让这颗行星有序运转，就不可能对微生物世界有更为深入的探究。丢弃垃圾，避免感染（回想下皮肤上的有益细菌），甚至只是简单地呼吸一下，人们都在享受细菌的活动成果。

细菌不应是疾病的同义词。用牛奶来制奶酪都还小瞧了这些微生物。因为有细菌，我们的生命更为丰富，更加健康，更有希

望。更有希望，是因为人类不管身处何种困境，都会有某处细菌解决问题的绝好机会。

不要再担心病菌了，开始欣赏细菌吧！只要正确地洗手，正确地调配食物，并避免接触那些明显染病的人，几乎能阻挡全部的病原菌了。至于充满环境的有益细菌，不需要我们给它们营养，因为它们长得刚刚好，不需要人去帮忙。在这个过程中，细菌为我们奉上了我们所需的营养物质。细菌塑造了地球，也塑造了我们。

出于安全考量，抱着细菌偶尔是敌人而永远是盟友的念头，将有助于维护你的健康。然而，在更宏阔的图景里，细菌是你最好的朋友。几万年前，它们欢迎人类来到它们的家园，它们会随你直到永远。细菌在幕后工作，保护我们，喂养我们，分解我们的废弃物。我觉得没有比细菌更好的盟友了。

微生物学家如何培养细菌

把整个职业生涯奉献给看不到的东西，这足可挑战一个人的耐心。某个菌种在繁殖出大量细菌之前，微生物学家得等上好几个小时，等个通宵，甚至等上好几天。需要耗上3周，分枝杆菌（*Mycobacterium*）的数目才能满足研究这个菌种所需。最后，一个人要是没有熟练掌握无菌操作艺术，就根本不能说自己是微生物学家。这项技术真的是一门艺术，因为没有哪两种细菌培养物的表现会一模一样，但引起污染的途径却无穷无尽。这里所描述的标准操作避免了一些微生物学初学者在培养细菌时常见的易犯错误。

微生物学样本可以是病人的标本（血液、痰液、粪便，等等）、食物、消费品、土壤、饮用水、未经处理的地表水或者废水。微生物学家经常采集100毫升的液体标本，或者10克固体标本，拿到实验室里去“加工处理”，这是确定标本里是否有细

菌，有多少，以及是什么种类所需要的一系列步骤。

微生物学采取两种方式来处理这个领域内常见的巨大数量。首先，微生物学家通过一种被称为连续稀释的技术，稀释含有几百万或者几十亿个细胞的标本。其次，微生物学家把这巨大的数字转换成对数。

连续稀释

每毫升或者每克样本里含有的细胞数，要是超过一百万，对打算研究这菌种的科学家来说，浓度就太高了，没办法得出有意义的结论。于是，微生物学家就对每个样本进行连续稀释，把细胞浓度降低到每毫升30和300个细胞，而不是在巨大的量级上去处理数字。

这种被称为连续稀释的方法，需要用到一套试管，每个试管里都有9.0毫升的无菌缓冲液（给水里加少量的盐，从而维持恒定的pH范围）。取1毫升样本，加入一个装有9毫升缓冲液的试管中，微生物学家就完成了 $1/10$ 的稀释，或者说 $1:10$ 的稀释。通过这一步，每毫升含有300万个细胞的样本，就变成了每毫升30万个。取1毫升新的稀释液，转移到另一个无菌的加了9毫升缓冲液的试管中，浓度就降低到了每毫升3万个细胞。微生物学家继续稀释每一管稀释液，一直到他设想的细胞浓度，其比原始样本要低得多。这是种巧妙的做法，因为完成这个过程是基于推测。当微生物学家从病人、食物或者环境中取得样本，他们对样本里含有

多少细菌，丝毫没有概念，不知道是几百万个，还是只有几个。连续稀释有助于扩大可能的浓度范围，从而确定样本里细胞的真实浓度。

连续稀释之后，微生物学家面前的这套试管，每个试管里的细胞数目，都是前一个试管里的1/10。接下来的步骤，就是从每管稀释液里取出一点，给琼脂平板接种，这叫作等分试样。微生物学家可能从每管稀释液里各取出0.1毫升，分别加到无菌的琼脂平板中去。比如说，1:10稀释液的0.1毫升加到一个平板上（每个稀释液，微生物学家通常会用两个或者3个平板），1:100稀释液也一样取0.1毫升，以此类推。稀释液的转移全都完成之后，微生物学家就有了一套接种平板，每个平板上分别含有来自1:10、1:100、1:1000、1:10000和1:100000稀释液里的子样本（等份）。

下一步，微生物学家把等分液涂布开，让其完全盖住琼脂表面，不论那儿有什么样的细菌，都给分散开了——记住，它们是看不见的。这个涂布的步骤，需要用到无菌的玻璃棒或者塑料棒，它大概18厘米长，一端有弯曲，而从弯头到棒身约有2.5厘米。可以想象下曲棍球棒的样子。这些涂布的器具，实际上就被微生物学家叫作“曲棍球棒”。那一小份稀释液被涂开，成为覆在琼脂表面一层薄薄的透明膜，这个时候，琼脂就被称为涂布平板。每一个平板都配有一个盖子，现在会将其盖在已接种的涂布平板上。

科学家把一整摞的涂布平板放到培养箱里，调到较适宜的温度。一个培养箱里一摞琼脂平板显然是个节省空间的安排，德国细菌学家J·R·佩特里（J. R. Petri）在1887年做出的这项创新，

改变了微生物学。可堆叠的、紧凑的培养皿，和先前的试验设计相比，可以让微生物学家进行更多的平行研究，同时微生物的研究品种也更丰富。

大多数从温和环境中收集而来的细菌能够在体温下生长，所以在培养的阶段，培养箱温度可以设定在37°C上下。许多食源性污染物，几乎所有的病原体和天然菌群都喜欢这个温度。土壤和水中的微生物，以及某些食源性的嗜冷菌则在较低的温度下生长更佳。

培养是过夜、一两天，还是几天到几周，都取决于细菌。在对平板进行培养之后，微生物学家就能看到肉眼可见的菌落了，其直径通常不大于八分之一英寸，每个菌落里包含了数百万个细菌。

细菌计数

在琼脂上生长的一个菌落，其中的细胞都一样，都来自同一个母细胞。微生物学家给琼脂接种的时候，单个的细菌分散到了培养基中。培养期间，大约每隔半小时，来自接种菌的每个细胞的数目就会加倍一次，加倍所需的时间取决于菌种，一直到它们形成肉眼可见的细菌团，也就是菌落。微生物学家把菌落称为CFUs，也就是菌落形成单位（colony forming unit），并对它们进行计数，可以在放大镜下手工计数，也可以用激光束扫描琼脂平板，电子计数。

含有几千到几百万个细胞的样本，会形成几乎连续成片的菌落，除非微生物学家在接种平板前，对样本进行连续稀释。连续稀释液形成的平板，包含的CFU在30到300个之间，它们大多数在空间上彼此分离，容易计数。微生物学家更希望平板上CFU就这么多，因为数目少于30的话，就给不出稳定精确的结果，而平板上有300或者更多CFU的时候，菌落太密，又难以数清。在菌群密集的平板上，细菌通过耗尽营养物或者分泌抗菌物质，开始抑制邻近菌落的生长。

测定液体培养物里的细菌数目，微生物学家会选用两块一模一样的平板，每个有30到300个菌落。这个例子中，接种有0.1毫升的1:10 000稀释液的平板，看似有30到300个菌落。对每块平板上的CFU计数之后，微生物学家发现一块平板上有98个菌落，另一块上有138个。两块平板的平均数是118。现在，微生物学家必须通过稀释度来计算原始样本里的细菌数目了。

第一步，微生物学家用118乘以稀释度，这个例子里，是1:10 000:

$$118 \times 10\,000 = 1\,180\,000 \text{ 或者 } 1.18 \times 10^6$$

接种量只有0.1毫升，这就相当于把1毫升稀释到了1:10。校正这个稀释度，微生物学家用10乘以上面的结果：

$$10 \times 1\,180\,000 = 11\,800\,000 \text{ 或者 } 1.18 \times 10^7$$

因此，原始的培养物里含有大概120亿个细菌。微生物学里，这么大数量的微生物颇为常见。土壤、海水、地表淡水，还有动物消化道里的细菌浓度，差不多也都能达到这个数量。

对数

数字到了几百万或者几十亿，计算起来很不方便。还有，当一个数有 1.18×10^6 这么大的时候，翻一番是 2.36×10^6 ，就算是翻两番，这些数字之间的差异，在微生物学中也意义不大。变化的本质，能让以完全相同的方式制备的平行培养物，产生出不同的细菌浓度。因此，微生物学家利用对数，来让非常大的数字便于计算，同时对数也有助于分辨出大数字之间的显著差异。

理解对数的定义（缩写为log）可能很难，但是举个例子你就能有所领会。对数字 1.0×10^5 来说，它的常用对数是5.00，而 1.0×10^6 的常用对数等于6.00。整数之间的数，也都能转换成某个常用对数值。比如说， 5.0×10^5 的常用对数等于5.699。所有的常用对数都被称为以10为底的对数，它们都是10的倍数。表示成 \log_{10} ，整数和分数都能在对数表中查到，或者用计算尺来计算，或者用计算器来生成。用计算器！

把巨大的数字转换成以10为底的对数值，看看这些数值，说明对微生物的庞大数量来说，加倍，增至3倍，甚至增至4倍，在微生物学上都没有什么意义， 1.18×10^7 的常用对数等于7.07。 1.18×10^7 加倍是 2.36×10^7 ，常用对数是7.37，而不是14.14（7.07的2倍）。 1.18×10^7 的3倍是 3.54×10^7 ，其常用对数是7.55；这个数乘到4倍，常用对数是7.67。这表明，哪怕细菌数目相差几倍，仍可以认为其数量级大致相同。只有当细菌数目至少变化100倍时，微生物学家才视其为真正超出自然界里正常变异性的变化。

厌氧微生物学

厌氧菌稀释和计数的步骤都和需氧菌类似，只有厌氧菌需要使用排除所有空气的密封容器这一点不同。厌氧微生物学研究，下的功夫要比处理需氧菌深，就是说，微生物学家不仅要进行无菌操作，而且不能让细菌接触空气。

厌氧菌只能在置于密封罐内的琼脂平板上生长，罐子里放有化学物质，一旦罐子密封，该物质会除尽氧气。还有一种方案，就是微生物学家也可以用厌氧培养箱，这是个大的塑胶圆形罩，里面充满了惰性气体，没有氧气。培养箱的一侧有直接打在塑胶上的臂孔，这样，微生物学家就能坐在培养箱的外面，把胳膊伸进臂孔里，来对培养箱里的厌氧菌进行稀释和其他操作。有的厌氧培养箱中放有小的培养箱，这样一来，实验中，平板就不需离开厌氧的环境。

我通过以罗伯特·亨盖特（Robert Hungate）命名的第三种方法学习厌氧微生物学，他在20世纪五六十年代改进了严格厌氧菌的培养技术。亨盖特发展出来的方法，几乎专门用来研究牛、绵羊和山羊消化道里的厌氧菌。这些细菌需要更严格的无氧环境——它们通常被说成是苛养厌氧菌（fastidious anaerobe）。因此，亨盖特的方法，是用试管而非平板来培养细菌，平板在密闭环境下不太实用。

亨盖特试管是这样准备的：把熔化的无菌琼脂倒进每个试管，然后在琼脂还是液态的时候，就进行接种。接种期间，微生物

物学家通过把惰性气体的平缓气流注入试管，把空气从开口的试管排出。他们必须迅速给琼脂接种，然后立即收回充气软管，再用橡皮塞封上试管。苛养厌氧菌需要用特殊橡胶制成的橡皮塞，以免培养期间有空气分子渗入试管。一位优秀的厌氧微生物学操作者，眨眼间就能完成收回软管并塞住试管这合二为一的步骤。然后，微生物学家在水平面上滚动接种试管，直到琼脂在试管内壁凝固，形成均一的一层。培养之后，微生物学家计数琼脂上的CFU。

无菌操作

微生物学的所有规程，都需要无菌操作，这指的是微生物学家进行的一切活动，都不能让闲杂微生物污染纯培养物，或者污染无菌器具。无菌的意思是免受病菌侵袭，败血症是个医学名词，指的是有病菌存在。

培养基、玻璃器皿，还有其他一切接触活的培养物的东西，都必须在高压灭菌锅里进行灭菌。这件设备在处理液体和固体时，利用高压水蒸汽来杀灭所有微生物。已灭菌并封装好的器具可以无限期地储存起来。

除已灭菌的实验室材料之外，微生物学家处理细菌培养物前，也会用本生灯“烧”一下器具。对于金属或玻璃器具，比如接种环、镊子和开口的试管，灼烧十分有效。

所有这些操作，都需要微生物学家去设想细菌存在于何处，同时也要预测哪些地方最可能受到污染。为了降低被看不到的或者不需要的微生物污染的几率，无菌操作就要求，在实验室表面使用之前、之后，都要对其进行消毒。微生物学家也得避免对着开放的培养皿咳嗽、打喷嚏、呼吸。

手术室就是个无菌操作的例子，因为每一步操作，都要以防止感染病人的方式来完成。虽然无菌操作不需要尖端的高科技，但是也走不了什么捷径。不管将来微生物学如何进步，无菌操作规程，还是会和今天的大致相同。

网络资源

Bacteria World: <http://www.bacteria-world.com/>

Cells Alive: <http://www.cellsalive.com/>

Dennis Kunkel Microscopy: <http://www.denniskunkel.com/>

Infectious Diseases in History: <http://urbanrim.org.uk/diseases.htm>

Microbe World: <http://www.microbeworld.org/>

Todar's Online Textbook of Bacteriology: <http://www.textbook-ofbacteriology.net/>

The Microbial World: http://www.microbiologytext.com/index.php?module=Book&func=toc&book_id=4

University of California Museum of Paleontology: <http://www.ucmp.berkeley.edu/bacteria/bacteria.html>

The Virtual Museum of Bacteria: <http://www.bacteriamuseum.org/cms/>

图书资源

Biddle, Wayne. *A Field Guide to Germs*, 2002, Anchor Books, New York.

Dyer, Betsey Dexter. *A Field Guide to the Bacteria*, 2003, Cornell University Press, Ithaca, NY.

Lax, Alistair. *Toxin: The Cunning of Bacterial Poisons*, 2005, Oxford University Press, Oxford.

Maczulak, Anne E. *The Five-Second Rule and Other Myths about Germs*, 2007, Thunder's Mouth Press/Perseus Books, Philadelphia.

Meinesz, Alexandre. *How Life Began, Evolution's Three Geneses*, 2008, University of Chicago Press.

Sachs, Jessica Snyder. *Good Germs, Bad Germs: Health and Survival in a Bacterial World*, 2007, Hill and Wang, New York.

Schaechter, Moselio, John L. Ingraham, and Frederick C. Neidhardt. *Microbe*, 2006, American Society for Microbiology Press, Washington, DC.

Spellberg, Brad. *Rising Plague: The Global Threat from Deadly Bacteria and Our Dwindling Arsenal to Fight Them*, 2009, Prometheus Books, New York.

Zimmer, Carl. *Microcosm: E. coli and the New Science of Life*, 2008, Vintage Books, New York.

经典著作

De Kruif, Paul. *Microbe Hunters*, 1926, Harcourt, Orlando, Fla.
通过最伟大的微生物学家的传记展现的细菌学历史。

Garrett, Laurie. *The Coming Plague: Newly Emerging Diseases in a World Out of Balance*, 1994, Farrar, Straus and Giroux, New York.
主要讲述病毒但也有关于细菌的永远的教训。

Karlen, Arlo. *Biography of a Germ*, 2000, Pantheon Books, New York.
通过追踪莱姆病病原体伯氏疏螺旋体的活动，对细菌进行独一无二的介绍。

MacFarlane, Gwyn. *Alexander Fleming: The Man and the Myth*, 1985, Oxford University Press, Oxford.
隐藏在历史性的科学发现背后的故事与阴谋。

Thomas, Lewis. *The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher*, 1974, Viking Press, New York.
给非生物学家的生物学鉴赏书。

反侵权盗版声明

电子工业出版社依法对本作品享有专有出版权。任何未经权利人书面许可，复制、销售或通过信息网络传播本作品的行为；歪曲、篡改、剽窃本作品的行为，均违反《中华人民共和国著作权法》，其为人应承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。

为了维护市场秩序，保护权利人的合法权益，我社将依法查处和打击侵权盗版的单位和个人。欢迎社会各界人士积极举报侵权盗版行为，本社将奖励举报有功人员，并保证举报人的信息不被泄露。

举报电话：（010）88254396；（010）88258888

传 真：（010）88254397

E - m a i l: dbqq@phei.com.cn

通信地址：北京市万寿路173信箱

电子工业出版社总编办公室

邮 编：100036