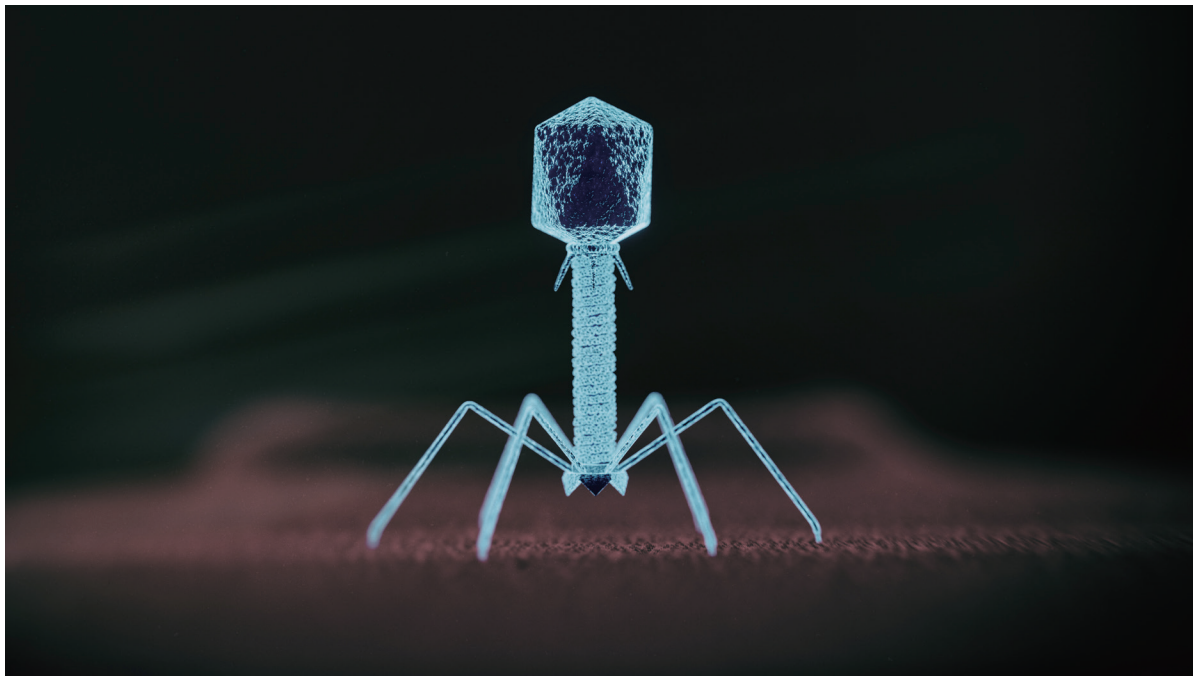
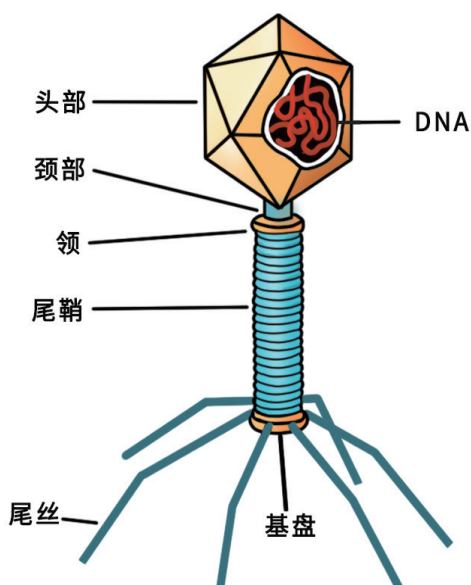


噬菌体示意图 供图 / 汇图网



噬菌体： 科学研究中的主角

撰文·供图 李志鹏 刘杨百合 吴志强



噬菌体的结构模式图 绘图 / 赵春秀

噬菌体 (bacteriophage) 是地球上数量众多的、无所不在的生物,其在地球上保持生物平衡方面具有关键作用。它是专门感染细菌的一类病毒,其中以T2噬菌体感染大肠杆菌最为广泛。与其他病毒一样,噬菌体是由蛋白质外壳包裹着遗传物质所构成的。

噬菌体的结构和增殖

噬菌体通常具有一种管状的“尾巴”结构,用于注入遗传物质至宿主细胞内。体型上,噬菌体是一种非常小的病毒,一般直径在20~200纳米之间。结构上,噬菌体由一个核酸基因组和一个外壳蛋白组成,基因组为DNA或RNA,可以是双链或单链。噬菌体有三种基本结构,带尾

部的二十面体头（大部分噬菌体都属于这种类型）、不带尾部的二十面体头和丝状结构。

繁殖上，噬菌体具有不同的复制方式。噬菌体可以通过感染宿主细胞来复制自己的基因组，并用宿主细胞的细胞器制造新的病毒颗粒。当噬菌体感染宿主细胞时，它首先通过尾部上的配体与宿主细胞表面特定的受体结合，实现吸附。随后，噬菌体利用尾鞘或针状结构穿透宿主细胞的细胞壁或细胞膜，将自己的基因组注入宿主细胞内部，完成侵入过程。一旦在宿主细胞内，噬菌体的基因组开始复制，利用宿主细胞的合成机制来制造新的噬菌体基因组和结构蛋白。随着复制的进行，新合成的基因组和蛋白质逐渐组装成完整的噬菌体颗粒。最后，成熟的噬菌体通过宿主细胞的溶解、细胞爆破或释放酶等方式离开宿主细胞，完成释放过程。

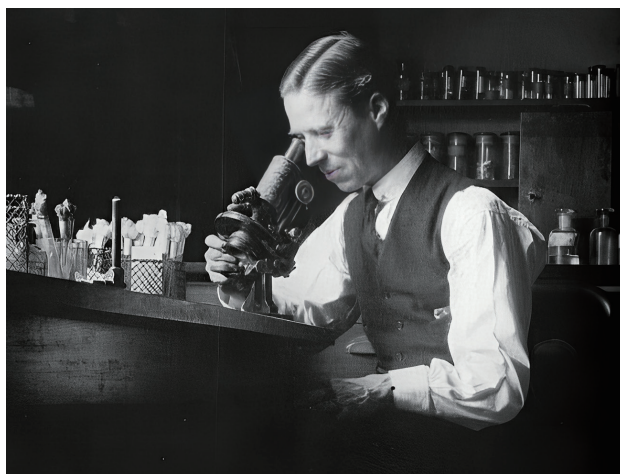
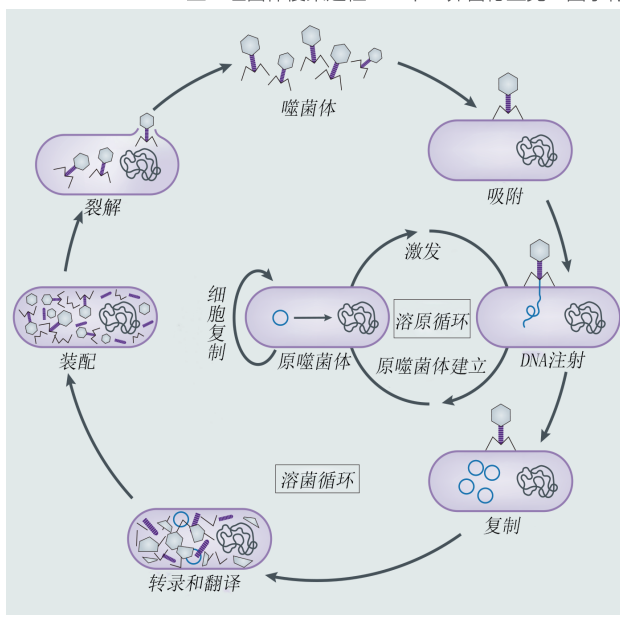
噬菌体的发现历程

最早关于噬菌体的发现可以追溯到20世纪初。当时，人们已经知道了细菌可以相互感染，但是对于这种感染机制的具体原理仍然存在许多疑问。

1915年，英国微生物学家弗雷德里克·图尔特（Frederick Twort）在研究葡萄球菌时，发现了一种能够破坏葡萄球菌的未知微生物。他把这种微生物称为“梭状杆菌溶解菌”，但他并没有深入研究它的性质和生命周期。

直到1917年，第一次世界大战期间，法国微生物学家费利克斯·德埃雷尔（Félix d'Hérelle）在调查第一次世界大战期间法国士兵中爆发的痢疾时，通过研究痢疾病人的粪便样本，发现了一种能够破坏细菌的未知微生物。由于当时还没有电子显微镜等现代科学工具，他无法观察到这种微生物的形态和结构，但在观察噬菌体的过程中发现，这种病毒能够感染细菌并将其杀死，就像一种“噬食”细菌的“病毒”。因此，他将这种病毒命名为“bacteriophage”，也就是“噬菌体”的意思，这个名字一直沿用至今。在随后的研究中他意识

上：噬菌体侵染过程 下：弗雷德里克·图尔特

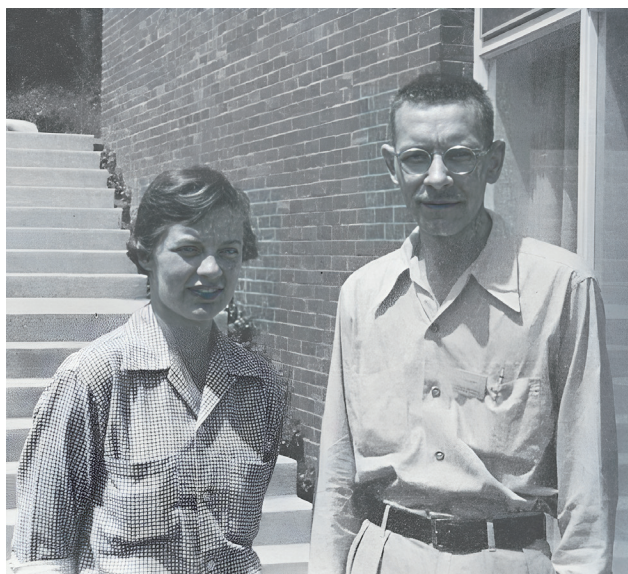


到噬菌体的重要性，认为噬菌体是一种能杀死细菌的天然杀菌剂，可以用于治疗感染疾病。而他的发现也引起了人们的广泛关注，随之噬菌体的研究也逐渐得到了深入。

噬菌体与生命起源

随着时间的推移，噬菌体研究的重点和深度也在不断发展。噬菌体由于其具有高度选择性、容易培养、可以快速繁殖、多样性丰富、不会引起抗药性等优势，在科学研究中发挥着举足轻重的作用。噬菌体研究主要分以下四个时期：

初期研究（1915—1940年）：在噬菌体被发现



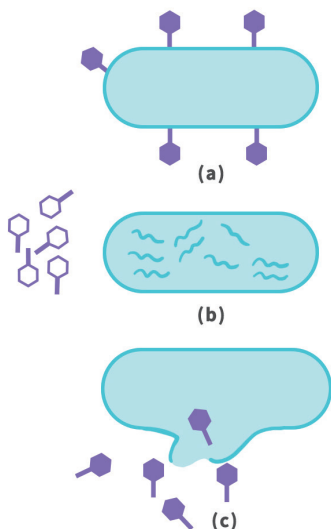
后的前几十年中,科学家们主要集中在噬菌体的发现、特性和基本生物学特征的研究上。这一时期的研究成果为后来的噬菌体研究奠定了基础。

遗传学时期(1940—1960年):在20世纪40年代末和50年代初,分子遗传学的发展为噬菌体研究注入新的活力。美国遗传学家阿尔弗雷德·赫尔希(Alfred Hershey)与玛莎·蔡斯(Martha Chase)在1952年的实验中,揭示了噬菌体利用DNA作为遗传物质的性质,即DNA是遗传物质。这一发现被认为是分子遗传学的重大突破,为后来基因工程和分子生物学的发展提供了基础。

分子生物学时期(1960—1990年):随着分子生物学的发展,噬菌体研究的重点逐渐从基本生物学特征转向了噬菌体与宿主细胞之间的相互作用、基因调控、遗传修饰等方面。这一时期,噬菌体被广泛应用于基因工程、疫苗制备、细胞工程等领域。

现代研究时期(1990年代至今):随着生物技术的飞速发展,噬菌体研究的范围和深度不断扩大。如今,噬菌体在生物医学、食品工业、环境科学等领域都得到了广泛的应用。同时,随着对噬菌体与宿主细胞相互作用和噬菌体的遗传修饰机制等方面的深入研究,噬菌体的应用前景也在不断拓展。

CRISPR/Cas系统是存在于原核生物中的一种获得性免疫系统,该系统最早在古菌中被



上: 费利克斯·德埃雷尔

中: 阿尔弗雷德·赫尔希(右)与玛莎·蔡斯(左)

下: 阿尔弗雷德·赫尔希与玛莎·蔡斯证明DNA是遗传物质的实验 绘图/赵春秀

- (a) 用分别以 ^{32}P 标记DNA和 ^{35}S 标记蛋白质的噬菌体感染细菌
- (b) 分离噬菌体外壳和被感染的细菌,噬菌体外壳含有80%的 ^{35}S 标记,被感染的细菌含有70% ^{32}P 标记
- (c) 分离子代噬菌体粒子,子代噬菌体有30%的 ^{32}P 标记,只有1%以下的 ^{35}S 标记

发现,在细菌中也有广泛的分布,用于抵抗噬菌体或质粒等外源遗传元件的入侵。它能够识别并切割匹配的外源DNA,从而消除病原体或质粒的入侵。2020年发表在国际知名刊物《自然》上的一篇文章Clades of huge phages from across Earth's ecosystems有了一项新的发现:巨型噬菌体的遗传物质中携带有CRISPR/Cas系统和核糖体翻译相关基因。通常认为,生命与非生命的区别之一在于蛋白质的翻译能力,而这项研究表明,一些噬菌体也具备了类似生命体细胞的遗传物质,这与我们过去对病毒的认识有所不同。这项发现不仅可能引发人们对病毒的定义和生命起源的讨论,同时也为我们打开了一扇探索未知领域的大门,并为了解生命起源的关键环节提供新的线索。

噬菌体的潜在能力

20世纪初期,德埃雷尔发现了噬菌体,并利用噬菌体治疗了一些疾病,如禽伤寒等。

1917年,他发表了一篇题为An invisible microbe that is antagonistic to the dysentery bacillus的论文,详细描述了噬菌体的发现和特性,随后他提出了噬菌体可以用作治疗细菌感染病的方法。1919年,德埃雷尔从鸡粪中分离出噬菌体,并成功地用它们治疗了禽类伤寒的流行。受到这一成果的鼓舞,德埃雷尔决定在人类身上尝试一下,同年,他设法治愈了一名痢疾患者。这些工作为噬菌体的应用开辟了新的方向。1928年,德埃雷尔获得了法国科学院的路易斯·巴斯图尔奖,以表彰他对噬菌体的发现和研究所做出的贡献。

20世纪30年代,英国医学家莫里森·约翰(Morison John)受德埃雷尔的启发在印度通过霍乱特异性噬菌体阻止了霍乱疾病的流行。他的工作再次表明,噬菌体可以作为一种有效的生物防治手段来控制疾病的传播。1952年,赫尔希和蔡斯利用噬菌体证明了DNA是主要的遗传物质,这一发现对于遗传学领域的发展有着重要的意义。



乔舒亚·莱德伯格



西摩·本泽

噬菌体助力诺贝尔奖级别研究

美国遗传学家乔舒亚·莱德伯格(Joshua Lederberg),细菌遗传学的创始人,被誉为“细菌遗传学之父”,利用噬菌体进行转化实验,证明了基因可以在细菌种群之间进行水平转移。他在1952年的论文Genetic exchange in *Salmonella*中利用噬菌体进行转化实验,证明了基因可以在细菌种群之间进行水平转移,提出了“噬菌体转导”的概念,即噬菌体通过感染细菌将其遗传物质传递给其他细菌的现象。他的工作对于基因转移和细菌遗传学的研究有着重要的意义,为后来的基因工程研究奠定了基础。莱德伯格因为他在遗传学上的贡献获得了1958年的诺贝尔生理学或医学奖。

20世纪60年代,美国遗传学家西摩·本泽(Seymour Benzer)利用T4噬菌体作为实验模型,通过遗传学实验揭示了三联密码子在基因组中的作用。具体来说,本泽利用T4噬菌体中的r II基因进行研究。他发现,这个基因由两个部

分组成,每个部分都包含了许多三联密码子,这些密码子编码了蛋白质中的氨基酸。通过对r II基因的突变体进行研究,本泽发现不同的突变体会导致不同的氨基酸序列改变,从而导致蛋白质功能的改变。这表明,三联密码子在基因组中的作用是编码蛋白质的氨基酸序列,从而决定了蛋白质的结构和功能。本泽通过对T4噬菌体的遗传学实验,揭示了三联密码子在基因组中的作用和特征,为后来基因组研究提供了重要的理论和实验基础。

20世纪80年代,美国生物化学家乔治·P.史密斯(George P. Smith)开发了一种名为噬菌体展示(phage display)的新技术。该技术利用噬菌体表面的蛋白质来展示外来蛋白质或多肽,从而使科学家能够研究它们的功能和相互作用。这种技术的应用非常广泛,包括用于筛选药物、开发疫苗、研究蛋白质之间相互作用等。

英国生物化学家格雷戈里·P.温特(Gregory P. Winter)随后改进了噬菌体展示技术,进一步扩展了该技术的应用范围。他们使用噬菌体展示技术成功地筛选出了许多具有重要医学和生物学意义的抗体和酶,如人体抗体蛋白。该技术的改进包括将噬菌体表面展示的蛋白质与人体抗体重链和轻链基因连接,从而能够产生完整的人体抗体蛋白。这些抗体和酶已经被广泛应用于疾病的治疗和诊断等领域。这些改进使噬菌体展示技术成为现代生物医学研究中不可或缺的工具之一。2018年,史密斯和温特因其在噬菌体展示技术方面的开创性工作共同获得了诺贝尔化学奖。

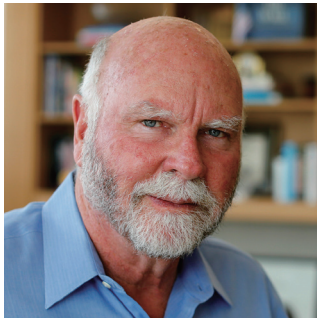
21世纪初期,美国科学家克雷格·文特(Craig Venter)领导的团队利用T7噬菌体进行基因组测序,他们首次采用了快速、高通量的自动化测序技术。这项技术被称为“基因组测序的革命”,使得基因组测序速度和精度大幅提高,为以后的基因组学研究打下了坚实的基础。文特还利用噬菌体的基因导入技术,成功地合成了一条完整的基因组,并将其植入细胞中,从而创造了世界上第一个人工合成生命体。文特利用噬菌体技术在基因组测序、人类基因组计划和合成生物学等



乔治·P. 史密斯



格雷戈里·P. 温特



克雷格·文特

领域做出了重要的贡献,他的研究成果对于推动现代生物学和医学的发展具有重要的意义。

噬菌体在生物医学领域的应用

近年来,噬菌体的研究逐渐向更广泛的应用方向发展。除了抗菌治疗,研究人员还开始探索噬菌体在食品安全、环境污染治理、生物材料等领域的应用。噬菌体在生物医学领域中被广泛用于控制和治疗细菌感染。噬菌体可以针对特定细菌进行靶向感染,因此可以使用特定噬菌体来感染细菌,并通过破坏其细胞壁来治疗细菌感染。此外,噬菌体还可以用于控制耐药菌株和预防细菌感染。

2018年,复旦大学的科研团队在通过伦理委员会的噬菌体治疗临床实验的批准后,成功治愈一例感染多重耐药的肺炎克雷伯菌的超

级细菌感染患者。研究团队利用噬菌体靶向感染菌株，最终成功治愈该患者。2020年，来自美国国立犹太健康中心的杰里·尼克（Jerry Nick）博士领导的研究团队利用噬菌体成功治疗了一名肺部感染耐药性分枝杆菌的男性。该患者被一种名为痲疽分枝杆菌的多重耐药菌感染，经过多种抗生素治疗后未能奏效。研究团队利用噬菌体疗法成功治疗了耐药性分枝杆菌肺部感染，从而成功挽救了这名等待肺移植的年轻的囊性纤维化患者的生命。

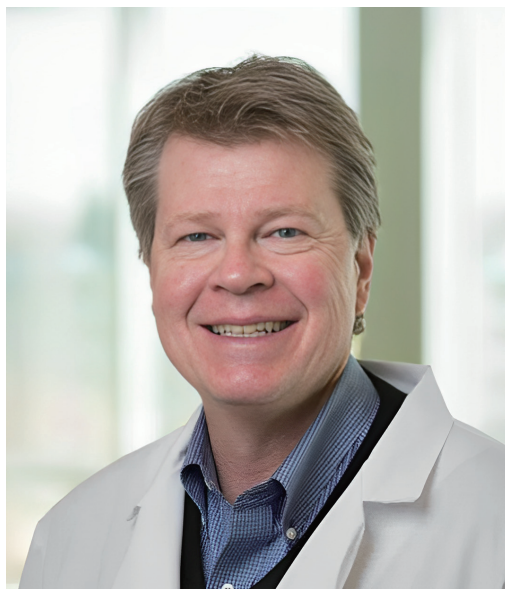
噬菌体在食品工业领域的应用

噬菌体用于控制和预防食品中的致病菌，例如大肠杆菌、沙门菌和葡萄球菌等。食品加工过程中添加噬菌体到食品中，可以控制和降低食品中的细菌数量，从而提高食品安全性和保质期。

目前噬菌体已被用于食品的快速检测，通过检测食品中特定的噬菌体，可以判断该食品是否存在致病细菌。该检测方法具有快速、简便、准确等特点，可以提高食品安全监管的效率。噬菌体作为一种天然的生物控制剂，可以针对食品中的病原菌进行控制。由于噬菌体具有高度的特异性，它可以选择性地杀灭某些细菌，比如食品中常见的沙门菌、大肠杆菌等致病菌。利用噬菌体对食品进行处理，例如通过喷雾、浸泡等方式应用于食品表面，可以避免化学杀菌剂对食品的残留污染，同时也能提高食品的安全性和质量。

噬菌体在环境科学领域的应用

噬菌体用于控制和降解环境中的细菌和细菌感染。例如，噬菌体可以通过控制水中的细菌数量来清除污染物。此外，噬菌体还可以用于控制和降低动物和植物体内的细菌感染，以提高农业生产效率。噬菌体被作为生物处理剂应用于污水处理厂。通过添加噬菌体到处理池中，可以针对污水中的特定细菌进行控制。相比传统的化学处理方法，噬菌体具有高度的特异性和



杰里·尼克

选择性，可以避免破坏污水中的有益微生物，同时还能降低化学处理剂对环境的污染和危害。

这些应用表明，噬菌体在中国乃至全球的农业、医学和食品工业等领域中应用广泛，并取得了一定的成效。在未来，噬菌体技术将有望继续发挥重要作用，为解决中国乃至全球面临的生物医学、食品安全和环境保护等问题提供新的方案。

在科学进步的道路上，科学家们利用自己过硬的专业知识和通过无数次的实验才有了许多重大发现，并为人类的进步做出了巨大的贡献。然而，在噬菌体的研究中，仍然存在着许多未解之谜。这些未知的领域正等待着我们这些年轻的科学家去探索和发掘。

作者简介

李志鹏，安徽师范大学生命科学学院硕士研究生。

刘杨百合，上海市实验学校西校教师。

吴志强，安徽省芜湖市教育科学研究所生物学教研员，安徽师范大学硕士生导师，安徽省植物学会常务理事，芜湖市生物学会秘书长。

（责编 桑新华）