

## 微生物学复兴的机遇、挑战和趋势

沈萍, 陈向东

(武汉大学生命科学院, 武汉 430072)

**摘要:**历史上,微生物学的发展曾经历了两个辉煌的黄金时代,也经历了其发展的低谷时期。近20年来,随着基因组学、结构生物学、生物信息学、PCR技术、高分率荧光显微镜及其它物理化学理论和技术等的应用,使微生物学的研究取得了一系列突破性进展,微生物学已走出其低谷,开始进入它的第三个黄金时代。本文就下列几个方面谈谈自己对当今微生物学发展的机遇、挑战和趋势的一些认识,供读者参考:(1)历史上微生物学发展的两个黄金时代;(2)微生物学复兴的机遇和挑战;(3)当前微生物学发展的特点和趋势;(4)整合微生物学——第三个黄金时代的重要特征。

**关键词:**微生物学;黄金时代;机遇、挑战和趋势

由我们主编的我国第一部全彩色新版“微生物学”教材已在2009年8月份出版。教材的编写促使我们对微生物学的未来和发展趋势予以特别的关注,除了教材上已有的相关内容外,在这里我们将作进一步论述,在当前形势下微生物学的发展所面临的机遇和挑战、以及发展趋势,供广大“微生物学”工作者及相关学生参考。

微生物学的发展曾经历了两个辉煌的黄金时代,即:从19世纪中期到20世纪初的第一个黄金时代和从20世纪40年代到70年代末的第二个黄金时代,其后走入低谷。但是近20年来,随着基因组学、结构生物学、生物信息学、PCR技术、高分率荧光显微镜及其它物理化学理论和技术等的应用,使微生物学的研究取得了一系列突破性进展,揭示了许多令人惊奇的生命现象,从微观(细胞结构和功能、基因和基因组、生物大分子)到宏观(微生物生态、环境微生物学)研究微生物获得的成果,开始或正在改变许多传统的概念和观点;微生物学家开始从传统的实验室纯培养物的研究走向自然环境,研究自然环境(包括浩瀚海洋海底黑烟囱和沉积物、

以及其它极端环境)中微生物的生理、遗传及其群体间的相互作用,使人们对微生物的生物多样性、巨大的生物量及其对整个地球物质循环重要性的理解翻开了新的一页。微生物学已走出低谷,开始进入它的第三个黄金时代。

### 1 历史上微生物学发展的两个黄金时代

历史上,微生物学的发展曾经历了两个黄金时代<sup>[1-3]</sup>,虽然具体的年代划分有所差异,但其内容和观点是趋向一致的。

第一个黄金时代是从19世纪中期到20世纪初(约1857—1914),在这个阶段,微生物研究作为一门独立的学科已经形成,并因在传染病方面取得的巨大成就而迅速发展,当时,接连不断地发现人和动植物疾病的致病因子,如:引起炭疽病、疟疾病、肺结核、肺炎、鼠疫、烟草花叶病、梅毒等重大疾病的致病因子以及新的诊断和预防方法,如:用肥达氏试验(Widal test)来检查伤寒病、用华塞曼氏试验(Wassermann test)来检查梅毒等,研制出了炭疽疫

**作者简介:**沈萍(1940-),女,湖北武汉人,教授,博导,首批国家级精品教材“微生物学”主编,国家“973项目”课题负责人,微生物资源前期开发国家重点实验室学术委员会委员,多次担任国家自然科学基金委员会二评专家,主要从事细菌及古菌的分子遗传学研究。

Tel: 86-27-68754533; E-mail: pingshen@whu.edu.cn

收稿日期:2009-12-01

苗、狂犬疫苗。此外,在微生物的纯培养、分类等技术方面也获得重大突破,出现了微生物学发展的第一个黄金时代。这个时期的微生物学,只是进行着自身的独立发展,还未与当时生物学的主流相汇合。

第二个黄金时代是从 20 世纪 40 年代到 70 年代末(约 1944 - 1977),在这个阶段微生物学走出了独自发展、以应用为主的研究范围,与生物学发展的主流汇合、交叉,获得全面、深入的发展,形成了该领域的许多分支学科。微生物是最小、最顽强的生命,也是最易操作的生命体,生命科学由整体或细胞研究水平进入分子水平,取决于许多重大理论问题(遗传密码、基因概念、遗传的物质基础等)的突破,其中微生物学起了重要甚至关键的作用;微生物中的许多新发现(转化、转导、接合、操纵子模型、质粒、转座子、限制性内切酶、逆转录酶、三域学说等)不仅使微生物学的理论和应用获得长足发展,而且极大地推动了现代生物学,特别是分子生物学的建立和发展,为基因工程、重组 DNA 技术的建立做出了巨大贡献<sup>[4]</sup>。那时,任何想从事现代生物科学研究的人,无论是有意还是无意,都不得不成为微生物学家。微生物学再一次被推到了整个生命科学发展的前沿,这就形成了微生物学发展的第二个黄金时代。

## 2 微生物学复兴的机遇和挑战

### 2.1 微生物学发展的低谷<sup>[3,5]</sup>

20 世纪 70 年代末期到 90 年代初,这一段时间,从事真核生物研究的科学家很快将微生物研究中获得的新发现和 related 技术用于自己的研究领域,使高等动植物、包括人类的分子生物学研究及其应用迅速发展。微生物学的发展却处于低谷,微生物中的模式菌(如大肠杆菌等)只是作为克隆、表达、研究真核生物基因的受体,或用于生产疫苗(如 1986 年第一个遗传工程生产的乙肝疫苗批准用于人类)等。1990 年首次开始的人类基因治疗试验,更昭示着高等真核生物的研究得到了蓬勃发展。这一时期微生物学本身的研究成果并不突出,从微生物学教科书中,以表格形式列举的“微生物学发展中的一些重要事件”(Some Important Events in the Development of Microbiology)可看出,1979 - 1995 年这段时期,除了分离和鉴定人免疫缺陷病毒这一项重大微生物学成果外,几乎没有其它重要进展。在生命科学的发展中,微生物学的研究似乎是处于一种尴尬的副手地位,许多从事微生物学研究的人纷

纷转行,甚至有的微生物学实验室更换了门牌。

### 2.2 微生物学复兴和发展的机遇

从历史上的两个黄金时代可以看出,微生物学的研究使其能够征服重大疾病(特别是传染病),这是微生物学对人类社会健康发展、甚至人类的生存所做的首要贡献;其次,利用微生物的特性和共性,发展自身、并推动整个生命科学乃至社会的进步和发展,是微生物学展示其独特魅力的平台。微生物学发展的这两大特点,将在新的机遇和挑战面前重新展现其辉煌。1995 年,第一个自由生活的微生物(流感嗜血杆菌)基因组测序完成<sup>[6]</sup>,这是所有生物中最先完成全序列测定的生物,标志着微生物学最先进入基因组学的领域。而伴随人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)而崛起的微生物基因组学将微生物学带出低谷,为其复兴和发展、甚至为其进入第三个黄金时代带来机遇和挑战。

### 2.3 微生物在推动 HGP 实施的过程中发展自己

**2.3.1 微生物推动 HGP 的实施:**微生物作为模式生物及其提供的载体(如: bacterial artificial chromosome, BAC 和 yeast artificial chromosome, YAC)为人类基因组测序、诠释以及提前完成做出了重大贡献。在进入后基因组时代的今天,微生物仍将为认识庞大的人类基因组及其功能(包括人类的疾病)提供简便的模式。微生物的特性和共性在 HGP 的实施中又一次被推向了生命科学发展的前沿。

**2.3.2 HGP 促进微生物学迅速发展:**在为 HGP 做出贡献的同时,微生物学也发展了自己。完成测序的微生物数已超过所有其它生物(截止到 2009 年 11 月,已完成测序的微生物达 1100 余个,正在测序中的接近 4000 种),基因组知识推动了微生物学中某些分支学科的复苏和发展,如分类学、生态学、环境微生物学等,对微生物的多样性、系统发育和进化有了更深的认识;在微生物基因组基础上发展起来的元基因组学(metagenomics),不仅对了解和利用环境中占 99% 以上的未培养微生物开创了一个新的途径,而且对人类许多疾病以及能源和环境问题具有推动作用。利用微生物基因组挖掘新的有用基因或药物靶基因,已经展现了微生物在其应用领域的独特作用。随着古菌基因组研究的深入(已有 70 种古菌基因组被测序,近百种正在测序中),适应极端环境的机理及特殊的生命特征将被进一步阐明,有关生命起源的问题更接近其真谛,具有特殊应用价值的新基因将被开发利用。微生物学对生命科学

及社会进步和发展的影响必然将出现新的辉煌, 微生物学进入了其发展的第三个黄金时代。

### 3 当前微生物学发展的特点和趋势

从近年来发表在国际权威杂志 *Proceedings of the National Academy of Sciences*、*Science*、*Nature*、*Current Opinion in Microbiology* 等上的有关微生物学的文章来看, 有下列几方面的特点。

#### 3.1 与人的健康和疾病相关的研究颇受重视, 研究成果突出

**3.1.1 对人体正常微生物的新认识:** 可以说, 所有科学研究的最终目的都是为了人类的生存、健康; 社会的发展和进步, 人是第一位的。微生物与人的关系最为密切, 这不仅反映在我们人类是生活在微生物的包围圈中(微生物无处不在), 而且在人体的表面(皮肤)、体内(鼻腔、口腔、消化道、阴道等)均生活着 10 倍于人体细胞的微生物, 占人体重量的 2% 左右, 其总基因数是人体的 100 倍<sup>[7]</sup>。近年的研究表明, 这些生活在人体内和体表的正常微生物与人的生理代谢、免疫机能、疾病等有着密切的相关性, 人被认为是由微生物细胞和人体细胞组成, 人的遗传特征和代谢特征也是二者的混合, 人是超级有机体 (superorganisms)<sup>[8]</sup>。

**3.1.2 人体微生物组计划 (HMP) 的实施:** 目前在欧美许多国家以及日本等国正在开展的人体微生物组计划 (human microbiome project, HMP) 是 HGP 的继续<sup>[9-10]</sup>, 因为 HGP 测定的人体 2 万多个基因并不能完全揭示人类生老病死之谜, 而人体内又生活着大量的“亲密的陌生者”——微生物。该计划的宗旨是将人体内 600 多种正常微生物的基因组进行测序, 研究存在于人体中的微生物群落的类型、特征和功能, 揭示影响人体健康和疾病的微生物群落的复杂性及其与人体的相互作用。

**3.1.3 致病机理的研究获得重大突破:** 对重大传染病的病理病因及抗药性的基因或基因组学水平的研究获得新的进展。特别是近年来, 对病原微生物致病机理的研究获得重大突破: 病原菌利用其 III 型分泌系统, 将分泌的毒素蛋白直接“注入”宿主细胞, 而且这种机制为所有致病菌所共有, 无论其宿主是动物、昆虫, 还是植物<sup>[11-12]</sup>。这些发现不仅为针对性地筛选靶向药物提供了新的信息和途径, 而且也将为细菌-宿主、细胞-细胞间的相互作用机制获得新的认识。更值得一提的是, 许多过去认为只具遗传、生理、环境、甚至个人习惯有关的疾病(如胃病、

肥胖症等), 现在已被证实是因微生物引起或与微生物有关<sup>[13-14]</sup>。

#### 3.2 微生物生态学的研究进入最好时期

由于高通量的全基因组测序和分析、元基因组学以及其它相关技术的发展和运用, 使原来发展比较缓慢的微生物生态学的研究发展迅速。2008 年的 *Nature Reviews Microbiology* 发表了一篇题为“微生物生态学的黄金时代”(A golden age for microbial ecology) 的编辑点评 (Editorial), 指出“微生物与它们环境之间的相互关系对星球和所有的居住者的健康至关重要”<sup>[15]</sup>。

**3.2.1 生物地球化学循环颇受关注:** 所谓生物地球化学循环 (biogeochemical cycling) 是指生物圈中的各种化学元素经生物化学作用, 在生物圈中的转化和运动, 是推动地球向更有利于生物生存繁衍方向演化的巨大动力。微生物在此过程中起着重要作用, 地球上 90% 以上的有机物的矿化都是由细菌和真菌完成的, 如果没有它们的作用, 生态平衡就会破坏, 人类将无法生存。近年来由于 CO<sub>2</sub>、CH<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>O 等温室气体在大气圈中的增加直接和间接地引起了全球气候的变化, 有关生物地球化学循环的问题已受到特别关注。随着微生物基因组序列资料的积累和详细的结构分析, 其相关研究正日趋深入, 对微生物如何成为地球生命的生物地球化学工程师也有了新的认识, 同时也提出了许多具有挑战性的科学问题, 如: 这些微生物是如何演化的? 它们如何工作? 如何相互作用? 我们如何在分子和星球这两个级别上控制它们的活性? 更特别强调了共进化的观点<sup>[16]</sup>, 即: 对人类生存而言, 其关键是要理解生物地球化学的共进化, 微生物可以没有我们而生存, 而如果没有微生物提供的全球催化作用和环境转化, 人类将无法生存。生物地球化学循环的研究已被推向了一个新的阶段。

**3.2.2 从传统纯培养物的研究走向自然环境:** 如今微生物学家有条件和技术去探讨那些 99% 以上的、目前被认为是未培养的微生物, 以及浩瀚海洋(包括海底黑烟卤和沉积物)及其它极端环境中的微生物, 并开始从传统的实验室纯培养物的研究走向自然环境, 研究自然环境下微生物的生理、遗传及其群体间的相互作用, 包括生物膜的形成、群体感应、抗生素抗性等。这些研究完全冲击了我们原来对微生物生物多样性、生物量及其对我们所居住的星球所起作用的传统认识。目前的研究表明, 地球上微生物群 (biota) 被认为在重量上超过了所有其它生物的

总合,仅细菌就占有 50% 的炭生物量、90% 以上的氮和磷的生物量;仅海洋微生物完成的光合作用就与陆生植物一样多<sup>[17]</sup>。有人估计,如果微生物停止氮循环,那么供植物可利用的氮大约只能维持一周。自然环境中发生的基因水平转移 (Horizontal gene transfer) 也越来越引起人们的关注<sup>[18-19]</sup>,我们实验室的研究还进一步揭示了其转移的机理<sup>[20-22]</sup>。

此外,利用现代生物学技术,分离新功能菌株或利用新的基因或基因簇降解环境中的污染物、获得可再生能源、回收贵重金属等越来越受到重视。

### 3.3 嗜极微生物和古菌成为新的研究亮点

**3.3.1 独特的生命特征及功能:**直到近 10 年人们才开始认识的微生物新成员——古菌 (Archaea), 并已成为新的研究亮点,这是一类极其特殊的生命体,主要生活在极端环境 (高温、高盐、高酸等) 中,具有独特的生命特征,被称为生命的第三城或第三生命形式<sup>[4,23]</sup>,广泛吸引着人们的注意。这些极端环境微生物为重新界定生物圈的边界提供了探索生命极限的途径,也为揭示生命的起源,全面了解和利用生物的多样性提供了重要信息。更有意义的发现是,古菌遗传信息传递 (包括转录、翻译、复制) 与真核生物的极其相似,因而古菌很可能成为了解真核生物,甚至我们人类的遗传信息传递系统的有效模型<sup>[24]</sup>。另外,我们的研究还发现,嗜盐古菌转录系统的启动子在结构和功能上不只是与真核生物相似,而且还具有二域或三域的共同特征和功能<sup>[25-26]</sup>。极端环境微生物的特殊代谢产物和途径则预示着巨大的生物技术开发前景,它们所具有的普通生物不可比拟的优点,表明这些生物有可能 (并且已经) 为人类提供不可替代的资源,如:第一个用于 PCR 技术的高温聚合酶 *Taq* 来自高温细菌水生栖热菌 (*Thermus aquaticus*); 既耐高温同时又具有 3'→5'核酸外切酶活性的 DNA 聚合酶是由嗜热古菌 *Pyrococcus furiosus* 所产生的<sup>[27-28]</sup>。其它嗜极酶、嗜盐菌素、视紫红质等均是重要的特殊生物资源<sup>[29-30]</sup>。我们在嗜盐古菌中还分离到一种具有特殊性质的蛋白酶<sup>[31]</sup>,具有很好的潜在应用价值。

**3.3.2 嗜极微生物的研究:**目前对嗜极微生物的研究主要集中在以下几个方面:(1)对极端环境的适应机理;(2)作为研究真核生物复杂系统 (如复制、转录等)的极好模式;(3)作为探索生命起源、进化、界定生命极限及探究其它星球生命形式的最好材料;(4)通过比较基因组学和功能基因组学发掘古菌特殊的生命机理和新的基因,进一步完善系统发

育树;(5)发掘嗜极微生物中有特殊应用价值的代谢产物,如嗜极酶、嗜盐菌素、视紫红质等;(6)进一步建立完善遗传操作系统;(7)与其它学科交叉,从物理、化学角度揭示一些生物学难以观察到的生命特征;(8)分离获得古菌病毒,探讨其生命特征 (如复制、与宿主的特殊关系等)。

### 3.4 微生物细胞生物学的研究进入新的阶段

微生物细胞小而简单,因此人们一直认为在这通常仅有一立方微米的小空间里,没有类似于真核细胞骨架支撑的空间布局,其结构和功能呈无序性。微生物细胞类似一个“酶袋子”或“多面手作坊”。但近年的研究发现,在细菌中也有微管蛋白 (tubulin) 和肌动蛋白 (actin),并能自装配成骨架纤维在细胞中行使功能,这两种蛋白以往被认为是仅存在于真核细胞中的骨架组织关键成份,这一发现打破了细胞骨架是真核生物独有的概念。研究表明,这两种蛋白与细菌的分裂和在分裂中 DNA (包括染色体 DNA 和质粒 DNA) 的分离 (segregation)、以及维系细胞的形态有关,例如 FtsZ (微管蛋白的同系物) 和 MreB (肌动蛋白同系物) 分别与细胞分裂和 DNA 的分离有关,MreB 由于紧邻细胞内表面形成螺旋纤维而直接维系着细胞的形态<sup>[32]</sup>。近年的研究也证实,原核细胞的 DNA 复制是发生在细胞内特定的区域,一些复制蛋白和特殊的 DNA 序列被定位在细菌特殊的亚细胞区,说明细菌细胞内存在复制分区<sup>[33-34]</sup>。

蛋白质糖基化作用在真核生物中普遍存在,但在细菌中却很罕见,但是近年的研究表明,原核生物细胞也具有糖基化功能。最近还发现一种肠道优势菌——拟杆菌 (*Bacteroides*),该菌能够从宿主黏膜的多糖中搜集海藻糖,并将这种外源海藻糖整合到自己的荚膜多糖和糖蛋白中。进一步的研究表明,该菌可将这种海藻糖蛋白质糖基化,而这种普通 O-糖基化体系很可能与该菌在人肠道中保持优势有关<sup>[35]</sup>。

细菌 (特别是病原菌) 与宿主细胞的相互作用是微生物细胞生物学的一个重要研究领域,对其侵染过程和机制的研究已获得新的进展<sup>[36-37]</sup>,这些进展不仅为病原菌致病机理提供了新的观点,而且也理解真核细胞的结构和功能提供了工具。也将为解决日益增长的抗生素抗性问题和突发性传染疾病的防控提供快速检测、有效阻止传播的新途径和方法<sup>[38]</sup>。

## 4 整合微生物学——第三个黄金时代的重要特征

1995年第一个自由生活的微生物流感嗜血杆菌的全基因组序列测定完成, 标志着微生物学的发展进入了一个新的时期, 如前所述, 随着基因组学、结构生物学、生物信息学、PCR技术、高分率荧光显微镜及其它物理化学理论和技术等的应用, 为微生物学的发展带来了新的武器、新的契机。另一方面, 微生物是极其多样性的, 其研究也是多方面的, 包括基因水平、基因组水平、细胞水平、群体水平, 其内容涉及生长、代谢、遗传、生理、分类、生态等。同时微生物学又是一门应用性很强的学科, 涉及的面十分广泛。因此, 作为一门学科的发展, 如何将微生物的基础研究和应用研究、分子水平和细胞水平乃至群体水平(或宏观水平)的研究有序地结合起来, 已是现代微生物发展的趋势, 因此, 已有学者提出“整合微生物学(Integrative microbiology)”的概念<sup>[39]</sup>, 认为微生物学已成为一个统一体(unified), 微生物生理学、微生物遗传学、微生物生态学以及微生物病原学已不再是拥有自己的工具和“方言”的独立王国。如今, 海洋微生物学家很容易与研究人类病原体的微生物学家对话; 食品微生物学家可与研究微生物进化的微生物学家进行轻松的交谈。可以说, 微生物学发展的第三个黄金时代的重要特征就是整合微生物学。

### 参考文献

- [1] Pelczar MJ. Microbiology. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 1993: 25.
- [2] Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiology: An Introduction. 8<sup>th</sup> ed. San Francisco: The Benjamin/Cummings, 2003: 7-12.
- [3] Stanley M. The era of microbiology: a Golden Phoenix. *International Microbiology*, 2006, 9: 1-7.
- [4] 沈萍, 陈向东. 微生物学. 北京: 高等教育出版社, 2009: 8-12.
- [5] Prescott LM. 微生物学. 沈萍, 彭珍荣, 主译. 第五版. 北京: 高等教育出版社, 2003: 3-5.
- [6] Fleischmann RD, Adams MD, White O, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*, 1995, 269(5223): 496-512.
- [7] Mullard A. Microbiology: The inside story. *Nature*, 2008, 453(7195): 578-580.
- [8] Pennisi E. Bacteria are picky about their homes, on human skin. *Science*, 2008, 320: 1001.
- [9] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. Human Microbiome Project. *Nature*, 2007, 449: 804-810.
- [10] Grice EA, Kong HH, Seun C, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009, 324: 1190-1192.
- [11] Mota LJ, Cornelis GR. The bacteriophage injection kit: type III secretion systems. *Annals of Medicine*, 2005, 37: 234-249.
- [12] Buttner D, Bonas U. Common infection strategies of plant and animal pathogenic bacteria. *Current Opinion in plant Biology*, 2003, 6: 312-319.
- [13] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027-1031.
- [14] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*, 1984, 323(8390): 1311-1315.
- [15] s. n. A golden age for microbial ecology (Editorial), *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6: 566.
- [16] Falkowski PG, Fenchel T, Delong EF. The microbial engines that drive earth's biogeochemical cycles. *Science*, 2008, 320(5879): 1034-1039.
- [17] Shively JM, Samuel English R, Baker SH, et al. Carbon cycling: the prokaryotic contribution. *Current Opinion in Microbiology*, 2001, 4: 301-306.
- [18] Broothaerts W, Mitchell HJ, Weir B, et al. Gene transfer to plant by diverse species of Bacteria. *Nature*, 2005, 433: 629-633.
- [19] Hotopp JC, Clark MC, Oliveira DCSG, et al. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science*, 2007, 317(5845): 1753-1756.
- [20] Sun DC, Zhang YM, Mei YJ, et al. *Escherichia coli* is naturally transformable in a novel transformation system. *FEMS Microbiology Letters*, 2006, 265: 249-255.
- [21] Sun DC, Zhang XW, Wang LY, et al. Transforming DNA uptake gene orthologs do not mediate spontaneous plasmid transformation in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191(3): 713-719.
- [22] Liu HH, Yang YR, Shen XC, et al. Role of DNA in bacterial aggregation. *Current Microbiology*, 2008, 57: 139-144.
- [23] Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87: 4576-4579.
- [24] Olsen GJ, Woese CR. Archaeal genomes: an Overview. *Cell*, 1997, 89: 991-994.

- [25] Zeng C, Zhao YZ, Cui CZ, et al. Characterization of the *Haloarcula hispanica* amyH gene promoter, an archaeal promoter that confers promoter activity in *Escherichia coli*. *Gene*, 2009, 442: 1-7.
- [26] Yang Y, Huang YP, Shen P. The 492bp RM07 DNA fragment from the Halophilic Archaea confers promoter activity in all three domains life. *Current Microbiology*, 2003, 47: 388-394.
- [27] Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988, 239: 487-491.
- [28] Lundberg KS, Shoemaker DD, Adams MW, et al. High-fidelity amplification using a thermostable DNA polymerase isolated from *Pyrococcus furiosus*. *Gene*, 1991, 108: 1-6.
- [29] Rosana ED, Julie AM, María Inés Giménez, et al. Haloarchaeal proteases and proteolytic Systems. *FEMS Microbiology Reviews*, 2006, 30: 17-35.
- [30] 曹军卫, 沈萍. 嗜极微生物. 武汉: 武汉大学出版社, 2005, p. 33-45.
- [31] Shi WL, Tang XF, Gan F, et al. An extracellular halophilic protease SptA from a halophilic archaeon *Natrinema* sp. J7: gene cloning, expression and characterization. *Extremophiles*, 2006, 10: 599-606.
- [32] Shih YL, Rothfield L. The bacterial cytoskeleton. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2006, 70: 729-754.
- [33] Bravo A, Serrano-Heras G, Salas M, et al. Compartmentalization of prokaryotic DNA Replication. *FEMS Microbiology Reviews*, 2005, 29: 25-47.
- [34] Daniel PH, Levin PA. The great divide: coordinating cell cycle events during bacteria growth and division. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 11: 94-99.
- [35] Fletcher CM, Coyne MJ, Villa OF, et al. A general O-glycosylation system important to the physiology of a major human intestinal symbiont. *Cell*, 2009, 137: 321-331.
- [36] Gouin E, Welch MD, Cossart P. Actin-based motility of intracellular pathogens. *Current Opinion in Microbiology*, 2005, 8: 35-45.
- [37] Selbach M, Backert S. Cortactin: an Achilles, heel of the actin cytoskeleton targeted by pathogens. *Trends in Microbiology*, 2005, 13: 181-189.
- [38] Resistance, Couralin P. Antimicrobial drug resistance: "Prediction is very difficult, especially about the future". *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11: 1503-1506.
- [39] Schaechter M. Integrative Microbiology--The Third Golden Age. *Journal of Biosciences*, 2003, 28: 149-154.

## The opportunities, challenges and trends in the rejuvenation of microbiology

Ping Shen<sup>\*</sup>, Xiangdong Chen

(College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract:** In history, the development of microbiology had undergone two golden ages and some depression time as well. In the last two decades, the application of many physiochemical technologies including genomics, structural biology, bioinformatics, PCR, and high-resolution microscopy has led to a series of breakthroughs in microbiology. Microbiology has now awakened and entered its third golden age for development. This review discusses our view of the opportunities, challenges, and trends in the current advancement of microbiology. The topics include: (1) The two golden ages for microbiology in history. (2) The opportunities and challenges in the rejuvenation of microbiology. (3) The characteristics and trends of the current development of microbiology. (4) Integral microbiology – the hallmark of the third golden age.

**Keywords:** Microbiology; Golden age; Opportunity, challenge and trend

(本文责编:王晋芳)