

Mn²⁺ 对必特螺旋霉素产生菌代谢和必特螺旋霉素合成的影响

康 源 王永红 庄英萍* 储 炬 张嗣良

(华东理工大学 生物反应器工程国家重点实验室 国家生化工程技术研究中心(上海) 上海 200237)

摘 要 通过在必特螺旋霉素产生菌 WSJ-1-195 发酵过程中添加金属离子 Mn²⁺ 发现 : 发酵前期(24h 左右) 添加 Mn²⁺ 可以明显提高生物效价 , 加入的 Mn²⁺ 浓度以 5mmol/L 为最佳。实验显示添加 Mn²⁺ 后发酵液 pH 逐渐下降 , 整个产素期间 pH 一直低于对照 , 与对照相比添加 Mn²⁺ 摇瓶菌体浓度也较低。通过研究必特螺旋霉素发酵过程有机酸的变化趋势发现 : 24h 添加 5mmol/L Mn²⁺ 后发酵过程中有机酸含量已经发生变化 , 其中丙酸浓度的增长最为显著 , 84h 时其浓度为对照的 6 倍。通过丙酸盐的添加实验证实了发酵前期添加 Mn²⁺ 可以促进产物合成的原因之一是促进了丙酸等前体酸的合成 , 丰富了大环内酯合成的前体库。

关键词 : Mn²⁺ , 必特螺旋霉素 , 发酵 , 有机酸

中图分类号 : Q815 **文献标识码** : A **文章编号** : 1001-6209 (2005) 01-0081-05

中国医学科学院医药生物技术研究所王以光教授等人运用同源重组技术将碳霉素产生菌中 4' 位异戊酰基转移酶基因(*ist*) 克隆至螺旋霉素链霉菌(*Streptomyces spiramyceticus*) F21 染色体上得到了稳定的生产必特螺旋霉素的基因工程菌。必特螺旋霉素是一种新型大环内酯类抗生素^[1] , 其母核与螺旋霉素相同 , 都是一个十六元大环内酯环 , 该内酯环的生物合成需要八个前体 : 5 个乙酸 , 1 个丙酸 , 1 个丁酸和 1 个未知前体 (二碳单位)^[2]。

过去对生二素链霉菌(*S. ambofaciens*) 的实验研究已证明短链脂肪酸可以促进螺旋霉素的生物合成。Lebrihi 等^[3]在研究生二素链霉菌缬氨酸分解代谢的一些代谢产物 (脂肪酸) 与螺旋霉素生物合成之间的关系时发现缬氨酸可促进短链脂肪酸的分泌 ; 较高浓度的短链脂肪酸可刺激螺旋霉素的生物合成 , 高浓度的铵离子可能会导致用于螺旋霉素合成所需短链脂肪酸转向 TCA 循环 , 为菌体细胞生长提供物质和能量 , 促进菌体生长 , 以致螺旋霉素合成所需的前体量减少。Khaoua 等^[4]在研究短链脂肪酸对生二素链霉菌螺旋霉素生物合成的影响时指出酰基激酶和酰基磷酸转移酶等参与螺旋霉素生物合成的酶受短链脂肪酸的诱导 , 在过量铵离子存在的条件下 , 这些酶系统的合成和螺旋霉素合成受到强烈抑制 , 加入短链脂肪酸可降低此负效应 ; 另外铵离子还可能抑制了氨基酸如缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的

分解代谢 , 而这些氨基酸的分解代谢为螺旋霉素生物合成供应所需前体。

金属离子是微生物正常代谢必不可少的一类物质 , 工业发酵中应用的微生物在生长繁殖和产物合成中都需要微量元素 , 或作为酶的组成部分以维持酶的活性或作为酶的活性调节剂^[5]。此外 , 微量金属离子在次级代谢中也具有不可缺少的作用 , 很多情况下在一定浓度范围内它们是次级代谢合成酶的活化因子。因此 , 近年来利用金属离子调节微生物代谢引起了越来越广泛的关注。本文研究了 Mn²⁺ 对必特螺旋霉素产生菌代谢及必特螺旋霉素生物合成的影响。

1 材料和方法

1.1 菌种、培养基和培养条件

1.1.1 菌株 : 必特螺旋霉素基因工程菌 WSJ-1-195 为含 *ist* 基因的整合型的螺旋霉素链霉菌 (*Streptomyces spiramyceticus*) F21 , 由中国医学科学院中国协和医科大学医药生物技术研究所提供。

1.1.2 培养基 : 斜面培养基、种子培养基、发酵培养基、生物检定培养基均按文献 [6] 配制。

1.1.3 含 Mn²⁺ 母液的制备 : 5g MnCl₂ · 4H₂O 溶于 100mL 的双蒸水中 , Mn²⁺ 的终浓度为 0.25mol/L , 121℃ 灭菌 20min 保存备用。

基金项目 : 国家 863 计划 (2002AA217021) ; 国家重大科技专项 (2002AA2Z3451)

* 通讯作者。Tel : 86-21-64253658 ; Fax : 86-21-64253702 ; E-mail : ypz@nc-bio.com

作者简介 : 康 源 (1979-) , 女 , 湖北宜昌人 , 硕士研究生 , 主要从事微生物代谢调控。E-mail : kangyuan123@sina.com.cn

收稿日期 : 2004-04-21 , 修回日期 : 2004-07-06

1.1.4 培养条件:将斜面挖块接种于一级摇瓶, 28℃培养 48~56h 后,按 10% 接种量接种于二级种子摇瓶中,28℃培养 24~26h。按 4% 接种量接种于发酵摇瓶(装液量 50mL/500mL)中,220r/min,28℃旋转式摇床培养 96h。每天定时取样测定各种发酵代谢参数,测定结果为 3 个样的平均值。

1.2 试剂和仪器

实验室所用试剂均是国产化学纯或分析纯试剂。乙酸、柠檬酸、琥珀酸、丙酸皆为分析纯,α-酮戊二酸为生化试剂,TGL-16 型高速台式离心机;色谱仪为 HP 1100 Agilent (检测器:G1314A 紫外可见波长检测器;进样器:G1328A)色谱柱为 AquaSep, Particle Size 5μm,250mm×4.6mm。

1.3 测定方法

1.3.1 菌浓测定:用 PMV(Packed Mass Volume)法测定。离心条件:取 10mL 发酵液,于 TGL-16 型高速台式离心机 3000r/min 离心 10min。

1.3.2 效价生物检定:以短小芽孢杆菌为检定菌,按文献 6 进行。

1.3.3 组分测定:薄板层析法,按文献 6 进行。

1.3.4 有机酸测定(1)有机酸标准液:标准有机酸溶液采用双蒸水配制,标准有机酸包括乙酸、柠檬酸、α-酮戊二酸、琥珀酸、丙酸。0.22μm 微孔滤膜过滤后备用。(2)高效液相色谱:流动相 0.01mol/L 磷酸水溶液(用 NaH₂PO₄ 调节 pH 至 2.24),流速 0.6mL/min,进样量 20μL,UV 210nm,柱温 30℃。(3)HPLC 分析发酵样品:取必特螺旋霉素发酵摇瓶的发酵液于 3000r/min 离心 10min 后,取上清液于 -20℃冷冻保存备用。分析时取 1mL 上清液以 10000r/min 的速率离心 10min,上清液用 0.45μm 合成纤维素酯膜进行真空过滤后,取 20μL 进样。按照文献 7,8 对发酵液中的有机酸(乙酸、柠檬酸、α-酮戊二酸、琥珀酸和丙酸)定性,并对照有机酸标准曲线对有机酸进行定量。

2 结果

2.1 添加 Mn²⁺ 对必特螺旋霉素发酵的影响

以发酵培养基为基础,在 0、24、48、72 和 80h 分别添加适量的经灭菌处理的 Mn²⁺ 的母液,使发酵摇瓶内 Mn²⁺ 的终浓度分别为 3、5、7.5 和 10mmol/L,进行必特螺旋霉素的发酵实验。结果如表 1 所示。就添加 Mn²⁺ 的浓度而言,5mmol/L 浓度的 Mn²⁺ 对产物的促进效果最好;就添加时间而言,添加效果前期好于后期,其中以 24h 为最佳。表中显示在 24h 添加

5mmol/L 的 Mn²⁺ 对必特螺旋霉素合成的促进效果最好。以下的实验均在 24h 添加 5mmol/L 浓度的 Mn²⁺ 的条件下进行。

表 1 Mn²⁺ 的添加对必特螺旋霉素发酵效价的影响
Table 1 The effect of Mn²⁺ on the biosynthesis of biotechnycin

c(Mn ²⁺)(mmol/L)	Relative titer/%				
	0h	24h	48h	72h	80h
3.0	104	131	112	118	90
5.0	130	136	108	115	120
7.5	123	134	115	107	121
10.0	118	134	120	118	117

To set the TITRE of control sample as 100% .

2.2 添加 Mn²⁺ 后发酵液 pH、菌浓和效价变化趋势

图 1、2 显示 24h 添加 5mmol/L 浓度的 Mn²⁺ 后 pH、菌浓和效价随时间的变化曲线。由图 1 可见加 Mn²⁺ 后发酵液 pH 开始缓慢下降,经过 24h 后加 Mn²⁺ 摇瓶的 pH 一直比对照低 0.5 左右;加 Mn²⁺ 的条件下菌体浓度比对照低 5%~7%。从图 2 效价变化曲线可以看出,发酵前中期,对照条件下的效价一直高于加 Mn²⁺ 条件,但到中后期,后者效价逐渐高于对照,96h 放瓶时加 Mn²⁺ 摇瓶的效价是对照的

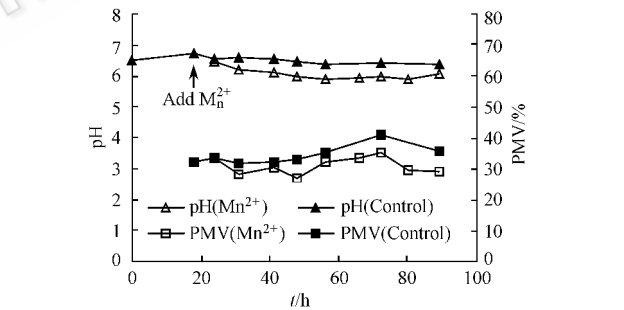


图 1 24h 添加 5mmol/L Mn²⁺ 对 pH 和菌浓的影响
Fig.1 Profile of pH and PMV in biotechnycin fermentation with 5mmol/L Mn²⁺ supplemented at 24h

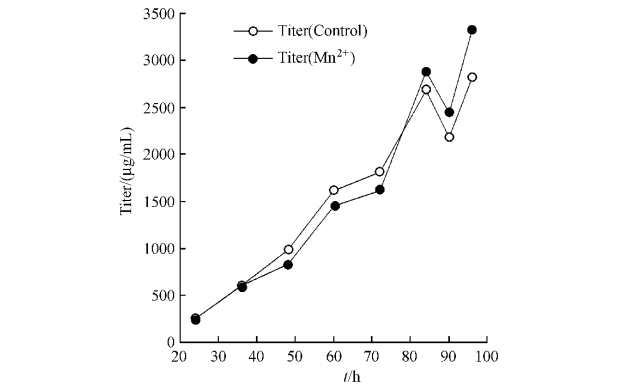


图 2 24h 添加 5mmol/L Mn²⁺ 对效价的影响
Fig.2 Profile of potency in biotechnycin fermentation with 5mmol/L Mn²⁺ supplemented at 24h

1.2 倍。在发酵后期,无论是加 Mn²⁺ 的还是未加 Mn²⁺ 的摇瓶效价都出现一个下降,估计 60~80h 时菌体的部分自溶导致效价紧随着出现下降。

2.3 Mn²⁺ 对必特螺旋霉素发酵过程中有机酸浓度的影响

图 3 所示为 24h 添加 5mmol/L 浓度的 Mn²⁺ 后必特螺旋发酵过程中各种有机酸的浓度变化曲线。图 3 显示未添加 Mn²⁺ 情况下 TCA 循环中的有机酸浓度波动范围不大,其中 α-酮戊二酸的浓度范围为 0.2~0.9g/L;柠檬酸的浓度范围为 0.3~1.6g/L;琥珀酸的浓度范围为 0.1~1.0g/L。但十六元大环内酯环合成前体酸如丙酸和乙酸浓度的波动范围较大,其中乙酸浓度的波动范围为 0.4~3.7g/L;丙酸浓度的波动范围为 0.8~6.0g/L。与对照相比,加 Mn²⁺ 条件下,除乙酸外,其他有机酸类物质浓度均有不同程度的增长,其中丙酸浓度的增长最为显著,84h 时丙酸浓度为对照时的 6 倍。以上实验结果表明 24h 添加 5mmol/L Mn²⁺ 后必特螺旋发酵过程中有机酸含量已经发生明显改变,也说明 Mn²⁺ 影响了整个发酵过程菌体代谢。

2.4 C-3 前体的添加

2.4.1 添加丙酸盐对必特螺旋霉素生物合成的影响:为了验证丙酸浓度增加和产物合成提高之间的关系,我们进行丙酸钠添加实验。

参照加 Mn²⁺ 后丙酸浓度增长幅度最大的时间,设计丙酸钠添加时间分别为 30h 与 60h,终浓度为 0.5~20mmol/L,并且 60h 添加的丙酸钠浓度大于 30h 添加浓度,以未加 Mn²⁺ 和丙酸钠的发酵摇瓶为对照。实验结果(表 2)显示,在 30h 添加丙酸钠对产物合成有明显的促进作用,其中以 1~5mmol/L 浓度最好;而分次加入前体实验中,以在 30h 添加 1mmol/L 丙酸钠浓度、60h 添加 1~5mmol/L 浓度时对产物合成有较好的促进作用,此时的发酵单位为

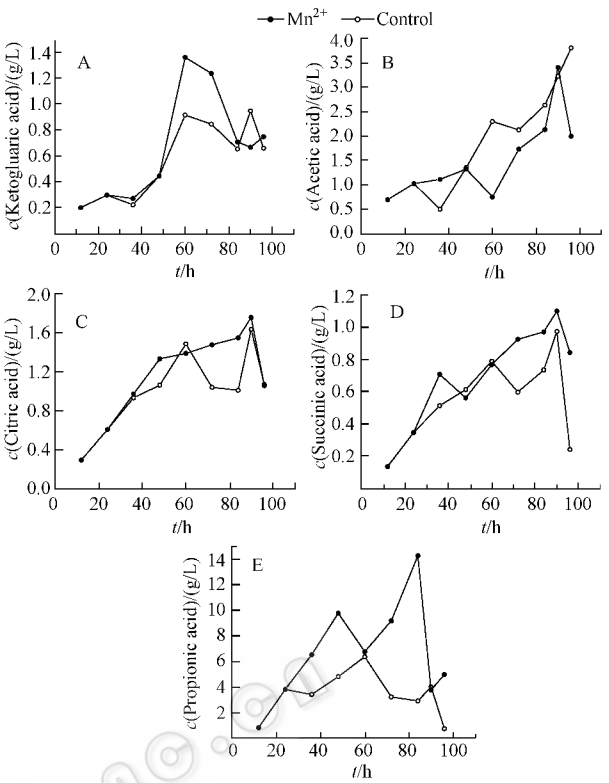


图 3 24h 添加 5mmol/L Mn²⁺ 后必特螺旋发酵过程中各种有机酸的变化曲线

Fig. 3 Profile of organic acids in biotechnycin fermentation with 5mmol/L Mn²⁺ supplemented at 24h
A :α-Ketoglutaric acid ; B :Acetic acid ; C :Citric acid ; D : Succinic acid ; E : Propionic acid .

对照的 130%~134%。从表 2 还可以看出:前期丙酸的加入对最终效价的提高具有明显作用;在 30h 加入的丙酸钠浓度一定时,后期补加使相对效价进一步提高了 3%~8%。结合上面实验的结果和加 Mn²⁺ 后有机酸浓度的变化趋势可以得知,添加 Mn²⁺ 后 C-3 前体浓度的大幅度增长是造成效价上升的一个直接原因。表 2 结果也与前文 Mn²⁺ 在前期加入效果好于中后期相一致。

表 2 丙酸盐对必特螺旋霉素生物合成的影响

Add CH ₃ CH ₂ COONa time			Add CH ₃ CH ₂ COONa time			Add CH ₃ CH ₂ COONa time		
30h	60h	Relative titer/%	30h	60h	Relative titer/%	30h	60h	Relative titer/%
c(CH ₃ CH ₂ COONa)(mmol/L)			c(CH ₃ CH ₂ COONa)(mmol/L)			c(CH ₃ CH ₂ COONa)(mmol/L)		
0.5	/	119	1	/	128	5	/	127
0.5	0.5	122	1	1	134	5	5	123
0.5	1.0	127	1	5	130	5	10	104
0.5	5.0	125	1	10	116	5	20	92

To set the TITER of control sample as 100% .

2.4.2 混合添加丙酸盐与 Mn^{2+} 对必特螺旋霉素生物合成的影响 :从表 2 可以看出丙酸浓度的增长的确是 Mn^{2+} 促进效价升高的一个主要原因。但是 ,丙酸盐浓度的增加是否为 Mn^{2+} 促进产物合成的唯一原因 ? 因此 ,我们继续研究混合添加丙酸钠与 Mn^{2+} 时对必特螺旋生物合成造成的影响。

从表 3 可以看出 ,在 24h 添加 1mmol/L、60h 添加

1 ~ 5mmol/L 丙酸钠浓度的基础上 ,在 30h 添加 5mmol/L Mn^{2+} 时效价有很大的提高 :分别为对照时的 177% ~ 217% ,并且高于 30h 添加 1mmol/L、60h 添加 1 ~ 5mmol/L 丙酸钠时的效价。说明丙酸浓度的增加不是 Mn^{2+} 促进产物合成的唯一原因。 Mn^{2+} 促进产物合成可能还存在其他原因。

表 3 混合添加丙酸钠与 Mn^{2+} 对必特螺旋生物合成的影响
Table 3 The effect of CH_3CH_2COONa and Mn^{2+} on biosynthesis of biotechnycin

Add CH_3CH_2COONa and Mn^{2+} time			Add CH_3CH_2COONa and Mn^{2+} time		
30h	60h	Relative titer/%	30h	60h	Relative titer/%
$\alpha(CH_3CH_2COONa)(mmol/L)$	$\alpha(CH_3CH_2COONa)(mmol/L)$		$\alpha(Mn^{2+})(mmol/L)$	$\alpha(CH_3CH_2COONa)(mmol/L)$	
1	/	128	5	1	177
1	1	134	5	1	217
1	5	130	5	5	167

To set the TITER of control sample as 100% .

3 讨论

上述实验结果显示发酵前期添加 5mmol/L 浓度的 Mn^{2+} 后 ,发酵液 pH 逐渐下降 ,并且整个产素期间发酵液 pH 菌浓 ,有机酸特别是乙酸、丙酸的含量都发生了明显变化 ,96h 放瓶效价也有较大的提高。

由于 Mn^{2+} 本身对菌体代谢的影响 ,可能会促进有机酸的生成。这些有机酸的生成引起此后菌体生长过程中发酵液 pH 缓慢下降。并且有机酸的大量积累可能会对糖代谢产生反馈作用 ,导致糖代谢速率减慢 ,使菌体生长受到抑制 ,尤其在发酵中后期这些酸类物质浓度进一步积累时 ,菌体浓度与未加 Mn^{2+} 条件下的菌体浓度差别更大。较低的 pH 值改变了胞外营养物质的解离度和细胞膜的通透性 ,可能干扰了菌体的初级代谢 ,进而可能影响菌体的生长^[9]。以上诸多原因导致了菌浓显著降低。

加 Mn^{2+} 条件下 ,乙酸浓度下降。胞外乙酸浓度的降低可能由于 Mn^{2+} 提高了参与次级代谢的酰基激酶和酰基 CoA 合成酶的活性 ,导致形成更多的乙酰 CoA 并流向次级代谢形成更多的产物。加 Mn^{2+} 条件下 ,柠檬酸浓度增加。柠檬酸浓度直接与长链脂肪酸的生物合成相关^[11] ,柠檬酸浓度增加可能会导致一部分乙酰 CoA 流向脂肪合成。由于内酯环合成酶系与合成长链脂肪酸的酶系十分相似^[12] ,因此柠檬酸也可能对内酯环合成中的部分酶具有激活作用 ,导致乙酰 CoA 转向内酯环的生物合成中 ,从而降低了胞外乙酸的积累。

加 Mn^{2+} 条件下 ,除乙酸外的其他酸类物质的积

累量增多 ,其中以丙酸浓度的增长最为显著。从添加 Mn^{2+} 开始丙酸浓度逐渐高于对照 ,丙酸出现浓度高峰的时期主要集中在发酵中后期 ,分别为 48h 和 84h ,而未加 Mn^{2+} 条件下丙酸浓度出现高峰的时期主要集中在发酵前中期 ,分别是 24h 和 60h。从效价变化可以看出 ,前中期未加 Mn^{2+} 条件下的效价高于加 Mn^{2+} 条件 ,而在中后期正好相反 ,开始低于加 Mn^{2+} 条件下的效价。结合效价和丙酸浓度的变化曲线 ,可以看出发酵后期对照条件下较低的丙酸浓度可能是产量进一步提高的限制因素。在微生物细胞内 ,丙酸可由琥珀酸、缬氨酸或异亮氨酸形成^[13]。图 3-D 显示加 Mn^{2+} 条件下琥珀酸含量明显增加 ,说明 Mn^{2+} 可能通过促进丙酸类前体酸的供体代谢 ,增加胞内可利用的丙酸类短链脂肪酸 ;另一方面由于酰基激酶和酰基磷酸转移酶等参与螺旋霉素生物合成的酶受短链脂肪酸的诱导^[4] ,高浓度的丙酸会促进酰基 CoA 大量形成。 Mn^{2+} 本身可能直接作为酶的组成部分或作为酶的激活剂使酰基激酶和酰基 CoA 合成酶的活性有很大提高^[13] ,导致丙酸大量流向大环内酯的合成中 ,促进产物合成。

由上述分析可知 , Mn^{2+} 的加入促进必特螺旋霉素合成的原因是 ,一方面导致丙酸等大环内酯环合成所必需前体库的增加 ,另一方面直接或间接地激活了与前体形成相关的酶的活性。

致谢 本研究项目得到中国医学科学院、中国协和医科大学医药生物技术研究所的王以光、戴剑滢二位老师的帮助 ,在此表示衷心感谢。
© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

参 考 文 献

- [1] 尚广东,戴剑澹,王以光. 生技霉素稳定型基因工程菌的构建. 生物工程学报, 1999, 15(2):171-175.
- [2] Omura S, Takeshima H, Nakagawa A, et al. Studies on biosynthesis of 16-membered macrolide antibiotics using carbon-13 magnetic resonance spectroscopy. J Biochemistry, 1977, 16:2860-2866.
- [3] Anissa L, Lebrihi A, Chouki B, et al. Regulation of valine catabolism by ammonium in *Streptomyces ambofaciens*, producer of Spiramycin. Can J Microbiol, 1995, 41:800-808.
- [4] Khaoua S, Lebrihi A, Laakel M, et al. Influence of short-chain fatty acids on the production of spiramycin by *Streptomyces ambofaciens*. Appl Microbiol Biotechnol, 1992, 36:763-767.
- [5] 陈天寿,严德喜,李根生,等. 微生物培养基的制造和应用. 北京:中国农业出版社, 1995, 18-20.
- [6] 王以光,金莲舫,金文藻,等. 麦迪霉素 4' 酰化酶基因的克隆及在螺旋霉素产生菌中的表达. 生物工程学报, 1992, 8(1):1-14.
- [7] 李友元,陈长华,陶 萍. 高效液相色谱法测定螺旋霉素发酵液中的有机酸. 色谱, 2002, 20(1):46-48.
- [8] 金海如,诸葛健. 产甘油假丝酵母在丙三醇发酵过程中的有机酸种类及其变化. 无锡轻工大学学报, 2000, 19(3):205-208.
- [9] 郑梦杰,白秀峰. 铵离子抑制 avermectin 生物合成的机理. 中国抗生素杂志, 2001, 26(3):171-175.
- [10] 储 炬,李友荣. 现代工业发酵调控学. 北京:化学工业出版社, 2002.
- [11] Mohamed L, Lebrihi A, Khaoua S, et al. Relationship between valine, fatty acids, and spiramycin biosynthesis in *Streptomyces ambofaciens*. Can J Microbiol, 1994, 40:672-676.
- [12] Omura S, Nakagawa A. Chemical and biological studies on 16-membered macrolide antibiotics. J Antibiotics, 1981, 34(6):401-432.
- [13] 李友元,陈长华,李永东,等. 酰基激酶和酰基 CoA 合成酶对螺旋霉素合成的影响. 华东理工大学学报, 2001, 27(3):251-253.

Influence of Mn^{2+} on the biotechmycin fermentation

KANG Yuan WANG Yong-hong ZHUANG Ying-ping* CHU Ju ZHANG Si-liang

[State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, National Engineering Centre for Biotechnology(Shanghai),
East China University Of Science & Technology, Shanghai 200237, China]

Abstract: The effect of Mn^{2+} on the biotechmycin fermentation by Bioengineered strain WSJ-1-195 was studied. In the fermentation process, Mn^{2+} could improve the biological potency significantly, especially when Mn^{2+} concentration was 5mmol/L added at 24h. The pH profile of fermentation broth decreased gradually after 5mmol/L Mn^{2+} supplemented at 24h, and PMV was lower than that of the control sample. Further research about the influence of Mn^{2+} on the biosynthesis of biotechmycin was carried out in the aspect of organic acids. The results showed that concentrations of organic acids in a fermentation with 5mmol/L Mn^{2+} supplemented at 24h had been changed greatly, especially the concentration of propionic acid, of which the highest value was about 6 times as that in the control sample at 84h. In addition, it was found that the yield of biotechmycin could be improved significantly with tiny amount of propionic acid added. Therefore, it can be concluded that Mn^{2+} has profound influence on the biosynthesis of biotechmycin: it enriches the biotechmycin precursor pool such as propionic acid and thus improves the yield of biotechmycin.

Key words: Biotechmycin, Mn^{2+} , Fermentation, Organic acids

Foundation item: Chinese National Program for High Technology Research and Development(2002AA217021); Key Technologies R&D Program (2002AA223451)

* Corresponding author. Tel 86-21-64253658; Fax 86-21-64253702; E-mail: ypz@nc-bio.com

Received date: 04-21-2004

致 作 者

近年《微生物学报》的投稿激增,由于有些作者对本刊不甚了解,将不适宜本刊的稿件也投向本刊,由此延误了您的论文发表。另外,投稿时提供的材料也不符合本刊要求。鉴于此种情况,本刊编辑部特此提醒投稿本刊的作者,在投稿之前请注意本刊的特点。

办刊宗旨《微生物学报》是以微生物学基础研究、应用基础研究以及高技术创新为主的综合性学术刊物,主要报道国内外微生物学研究领域中的最新研究成果和研究动态,促进学术交流。

报道内容:普通微生物学、工业、农业、医学、兽医微生物学、病毒学、免疫学以及与微生物学有关的生物工程等方面的研究成果。应用机理的研究涉及到农业、食品、医药、化工轻工和能源环保等领域。

栏目设置:设有研究报告、研究简报和小型综述等3个栏目。本刊主要刊登微型综述(Mini review),来稿字数最好控制在5000字以内,作者一定要结合自己的工作,要求文献新,观点明,有评论,有展望,切忌堆砌资料只述不评。

单位介绍信《微生物学报》是我国微生物领域中很有影响力的刊物,已交换发行到海外40多个国家和地区。为了维护我国科学研究成果的知识产权,本刊编辑部在“投稿要求”和“收稿通知”中向所有作者一再强调“投稿时务必附有‘研究内容所属单位’的介绍信”。

另外,与国外作者合写的论文,应出示国外作者同意以中文形式发表及署名顺序的说明。

《微生物学报》编辑部

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 http://journals.im.ac.cn