

头状轮生链霉菌中丝裂霉素 C 抗性基因的 克隆及功能研究*

黄健强 陆小燕 毛应清 杨蕴刘** 焦瑞身

(中国科学院上海 植物生理研究所微生物次生代谢分子调控开放实验室 上海 200032)

摘 要 头状轮生链霉菌(*Streptoverticillium caespitosus*) ATCC27422 是抗肿瘤药物丝裂霉素的主要产生菌,实验通过诱变筛选获得不产生丝裂霉素同时对丝裂霉素 C 敏感的阻断变种 S-6,并以它为受体宿主,以质粒 pIJ699 为载体,建立野生型头状轮生链霉菌菌株 ATCC27422 的基因库。采用鸟枪法克隆技术,从库中筛选获得含有丝裂霉素 C 抗性基因的 6.2kb 外源片段的克隆子。将含此外源片段的质粒 pLX5 导入变铅青链霉菌(*Streptomyces lividans*) 获得表达。并且首次成功地运用电穿孔法将 pLX5 导入野生型菌株中,使其对丝裂霉素 C 的抗性大幅度提高:最低抑制浓度(MIC)由原来的 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上升至 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。摇瓶发酵实验表明:单位菌量的 ATCC27422(pLX5) 的丝裂霉素产量高于野生菌株 ATCC27422,因此丝裂霉素 C 抗性与产量之间存在一定的相关性。

关键词 头状轮生链霉菌,丝裂霉素 C,抗性基因,电穿孔,丝裂霉素 C 产量

分类号 Q78 **文献标识码** A **文章编号** 0001-6209(1999)06-0495-02

丝裂霉素 C 是一种抗肿瘤抗生素,激活态的丝裂霉素通过与 DNA 的交链来阻碍 DNA 的复制,从而抑制癌细胞的分裂,临床上用于治疗包括消化道癌,肝癌,颈部肿瘤,慢性白血病在内的人体多种恶性肿瘤^[1]。自从 1956 年 Hata 第一个从头状链霉菌的培养液中分离到丝裂霉素类抗生素开始^[2],由于它的特殊的抗肿瘤功能引起了人们广泛的重视。以往的研究着重于丝裂霉素的临床效用,而有关抗生素合成的分子生物学的报道尚不多见。丝裂霉素的产生菌头状轮生链霉菌 *Streptoverticillium caespitosum* 属轮生链霉菌属,该属菌的分类特征,特别是细胞壁的组份与已广泛研究的链霉菌属(*Streptomyces*) 有着明显的差别^[3],无法运用链霉菌中最常用的转化方法——PEG 介导的原生质体转化法进行导入外源 DNA^[4-5]。为了实现头状轮生链霉菌基因库的构建,本实验室通过诱变筛选获得丝裂霉素阻断突变种 S-6,在合适的条件下能被有效制备原生质体,另一方面采用高浓度 DNA 转化方法,克服了该菌株对质粒 pIJ699 的限制修饰作用。对于产丝裂霉素的野生菌株 ATCC27422,实验选用电脉冲穿孔法进行转化并得以成功。

1 材料和方法

1.1 菌株与质粒

实验所用的菌种和质粒见表 1。

* 863 计划资助项目(No. 102-19-8) 国家自然科学基金资助项目(No. 39630010)

**通讯联系人

收稿日期:1998-03-09,修回日期:1998-05-04

表 1 菌种与质粒

Table 1 Strains and plasmids used in this study

菌种与质粒 Strains and plasmids	相关遗传特性 Genotype and characteristics	来源 Sources
菌种 Strains		
<i>E. coli</i> DH5 α	F ⁻ 80 Φ dlacZ DM15 Δ (lacZYA ⁻ argF) U169 deoR recA1 endA1 hsdR17 (rk ⁻ mk ⁺) supE44 λ ⁻ thi-1 gyrA96 relA1	GIBCO-BRL
<i>S. caesepitosum</i> ATCC27422	MC ⁺ MC ^r	ATCC
<i>S. caesepitosum</i> S-6	MC ⁻ MC ^s	This work
<i>S. lividans</i> TK54	his-2 leu-2 spc-1	Hopwood D A
<i>Candida tropicalis</i> Y 17	Rf ^r	This lab.
质粒 Plasmids		
pIJ699	tsr neo ori pIJ101 ori p15A	[7]
pLX5	pIJ699 containing 6.2kb mcr gene fragment from ATCC27422, MC ^r Thio ^r	This work
pMY6	pUC18 containing 6.2kb mcr gene fragment from ATCC27422, MC ^s Ap ^r	This work

1.2 培养基

YEME 液体培养基, R2YE 原生质体再生培养基及本氏培养基见 Hopwood 的链霉菌实验手册^[6]。液体种子培养基:葡萄糖 30g, 蛋白胨 1.0g, (NH₄)₂SO₄ 3g, MgSO₄·7H₂O 0.5g, (NH₄)₂HPO₄ 1g, NaCl 2g, 麦芽糖 10g, 黄豆粉 15g(制成浸出液), pH7.5 液体发酵培养基:葡萄糖 40g, 蛋白胨 3g, MgSO₄·7H₂O 0.5g, NaCl 4g, 黄豆粉 10g(制成浸出液), 可溶性淀粉 10g, 酵母粉 10g, 玉米浆 10g, CaCO₃ 6g, pH7.0, 鉴定菌培养基葡萄糖 30g, 酵母粉 10, 蛋白胨 10g, 固体培养基加 1.5g 琼脂粉, 半固体培养基加 9g 琼脂粉。所有培养基均定容至 1L。

1.3 材料

限制性内切酶, T4 DNA 连接酶和碱性磷酸脂酶为 Promega 公司产品, 溶菌酶, 蛋白酶 K 和 RNase 为 Sigma 公司产品, 电脉冲仪为 Bio-Rad 公司产品。

1.4 方法

1.4.1 DNA 的操作 染色体 DNA 的提取纯化, 蔗糖密度梯度离心和质粒 DNA 的提取, CsCl 密度梯度离心纯化, DNA 酶切、连接、转化、Southern 杂交均参考《分子克隆手册》^[8] 和《链霉菌遗传操作手册》^[6]。

1.4.2 丝裂霉素阻断突变株 S-6 的诱变筛选 运用紫外诱变的方法对头状轮生链霉菌 ATCC27422 进行诱变筛选, 获得不产丝裂霉素且对丝裂霉素 C 敏感的阻断变种 S-6。

1.4.3 原生质体的制备 接种孢子悬液于 30mL YEME 培养基的 250mL 带弹簧圈的三角瓶中(使用前加入终浓度为 0.5% 的甘氨酸) 28 $^{\circ}$ C 摇床培养 36~48h 至 OD₆₀₀ 为 0.6~0.8。600 r/min 收集菌体, 用 PWP 缓冲液(蔗糖 0.5mol/L, MgCl₂ 1 mmol/L, Tris-Cl 0.025 mol/L, pH7.2) 洗涤两次。菌体悬浮于 10mL 含 2 mg/mL 溶菌酶的 P3 缓冲液(蔗糖 0.5mol/L, NaCl 70mmol/L, MgCl₂ 5mmol/L, CaCl₂ 5mmol/L, Tris-Cl 0.025 mol/L, pH7.2) 中, 30 $^{\circ}$ C 保温 30~60min 至悬液变浑浊, 加入 10mL PWP 缓冲液, 用装有脱脂棉的

试管过滤,将滤液移入一新的离心管中,4000 r/min 离心 5min,弃上清,将原生质体悬浮于 5mL PWP 缓冲液中。用血球计数板计数,并将原生质体以 $2\sim 4\times 10^8$ 分装,及时用于转化或于 -70°C 贮存备用。

1.4.4 PEG 介导的原生质体转化:取新鲜制备的 $2\sim 4\times 10^8$ 个原生质体于 4000 r/min 离心弃上清,使原生质体悬浮于残留液中,加入 $5\mu\text{L}$ 质粒 DNA 溶液和 0.5mL T 转化缓冲液^[6](含 25% PEG1000)吹吸混匀,加入 5mL PWP 缓冲液,3000r/min 离心 7min,弃上清,将沉淀重悬于 1mL PWP 缓冲液中,涂布于 R5 原生质体再生培养基平板。28 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24h 后,覆盖 2.5mL 含一定浓度相关抗生素的半固体 R5 培养基。一周后检测转化子。

1.4.5 电穿孔转化野生菌株 ATCC27422 的菌丝体:接种新鲜的链霉菌孢子悬液于含 0.5% 甘氨酸的 YEME 培养基中,28 $^{\circ}\text{C}$ 摇床 200r/min 培养 36~48h 至 OD_{600} 为 0.6~0.8。PWP 缓冲液洗涤两次。76W 5~10s 超声波处理后,再用 5mg/mL 溶菌酶于 P3 缓冲液中 37 $^{\circ}\text{C}$ 处理 1h。用 0.5mol/L 蔗糖,1 mmol/L MgCl_2 溶液洗涤并悬浮两次,取 $50\mu\text{L}$ 与 $0.5\sim 3\mu\text{g}$ 质粒 DNA 混和均匀,转入预冷的 1mm 规格的电穿孔小杯中,置 12.5kV/cm 的场强,400 Ω 25 μF 电击,脉冲时间为 7.0~9.0ms。脉冲结束后,加入 $400\mu\text{L}$ PWP 缓冲液,混匀后吸 $100\mu\text{L}$ 涂布 R2YE 原生质体再生平板,24h 后铺 2.5mL 含 $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 硫链丝菌素的上层 R2YE 半固体培养基,28 $^{\circ}\text{C}$ 培养 5~7d 后检测长出的转化子。

1.4.6 丝裂霉素 C 发酵产量的测定:接种链霉菌孢子悬液于液体种子培养基中,28 $^{\circ}\text{C}$ 转床 200 r/min 培养 48h,以 10% 的接种量转接到液体发酵培养基中,28 $^{\circ}\text{C}$ 转床培养 4~7d。

接种 *Candida tropicalis* Y 17 于鉴定菌培养基斜面,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养过夜,用 5mL 无菌水洗下斜面上的指示菌,取 0.5mL 加到 100mL 融化并保温于 56 $^{\circ}\text{C}$ 的鉴定菌半固体培养基中,混匀后各取 5mL 铺于鉴定菌固体培养基平板上,待凝固后作为指示菌平板备用。

1000r/min 离心 8min 收集链霉菌发酵上清液,用杯碟法在指示菌平板上测定丝裂霉素 C 的效价,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 8h 后检测抑菌圈的大小,称得发酵液中菌体的干重并根据其效价计算单位菌体的丝裂霉素产量。

2 结果

2.1 头状轮生链霉菌基因克隆载体的发展

轮生链霉菌是一类细胞壁组份特殊且存在很强限制修饰系统的菌,迄今,仍缺乏这类菌自身的克隆系统,在对轮生链霉菌属的一些菌株进行筛选后,未能找到可供构建克隆载体用的内源性质粒。转而实验考察了链霉菌属中的常用质粒载体被导入丝裂霉素 C 阻断变种及丝裂霉素产生菌细胞并在细胞内复制的可能性。实验结果表明,不论是原生质体转化法还是电穿孔转化法,对头状轮生链霉菌的首次转化的频率都极低,但是一当导入并在该菌中制备质粒 DNA,随后的转化频率明显提高。通过系统地对菌体培养、原生质体制备、转化反应以及再生等过程中的相关条件进行比较、优化,从每微克的 pIJ702 或 pIJ699 DNA 中可获得 $10^5\sim 10^6$ 转化子,可作为合适的基因克隆载体之用(待发表)。

2.2 ATCC27422 文库的构建和丝裂霉素 C 抗性基因的克隆

本研究按图 1 的流程进行丝裂霉素 C 抗性基因的克隆。

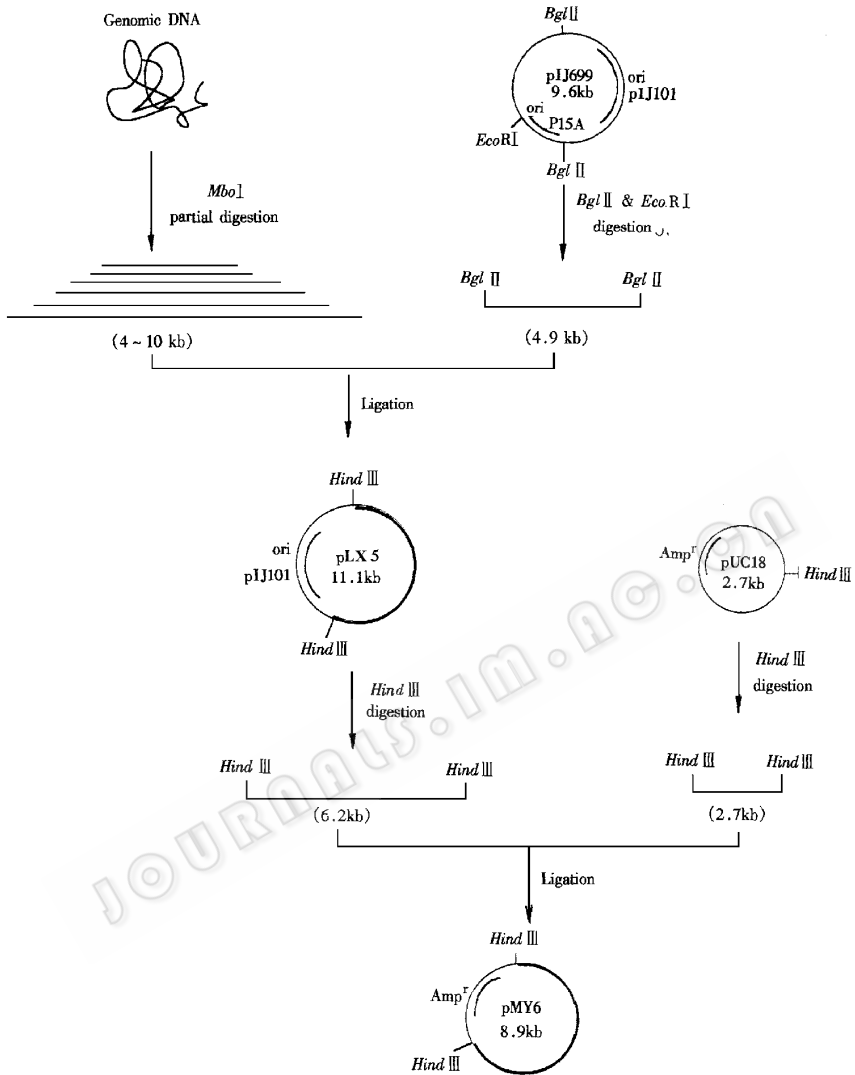


图 1 重组质粒 pLX5 和 pMY6 的构建

Fig. 1 Construction of the recombinant plasmids pLX5 and pMY6

首先从野生型头状轮生链霉菌 ATCC27422 提取总 DNA, 用 *Mbo*I 部分酶切, 蔗糖密度梯度离心收集 4~10kb 大小的片段。提取载体质粒 pIJ699DNA 并经 $CsCl$ 梯度离心纯化, *Bgl*II 和 *Eco*RI 双酶切, 回收 4.9kb 的 DNA 片段与 4~10kb 的染色体 DNA 片段连接, 转化阻断变种 S-6 的原生质体, 涂布转化液于 R_2 YE 平板, 28°C 培养 22h 后, 加含硫链丝菌素 160 μ g/mL 的上层培养基, 经四天培养获得 2200 个转化子。以含 80 μ g/mL 硫链丝菌素, 10 μ g/mL 丝裂霉素 C 的培养基初筛, 以含 80 μ g/mL 硫链丝菌素, 80 μ g/mL 丝裂霉素 C 的培养基复筛获得一抗性转化子。对抽提的重组质粒 DNA 进行酶切, 发现插入的外源片段大小为 6.2kb, 命名此质粒为 pLX5。为了鉴定该外源片段的来源于 ATCC27422, 将质粒 pLX5 与 ATCC27422 的总染色体 DNA 分别由 *Dpn* II 完全酶切后做 Southern 转

移,以质粒 pLX5 经 *Hind*III 酶切后的片段为探针杂交,结果表明两者在 5.8kb 处均有相同的杂交带,因此,可以确证质粒 pLX5 上的 6.2kb 外源片段来源于 ATCC27422(图 2)。

2.3 pLX5 酶切图谱的分析

经对重组质粒 pLX5 DNA 进行限制性内切酶的酶切分析表明,来源于头状轮生链霉菌 ATCC27422 的丝裂霉素抗性基因片段上有 3 个 *Xho*I 切点,3 个 *Bam*HI 点,2 个 *Pvu*II 切点,但不存在 *Eco*RI, *Kpn*I 和 *Pst*I 等酶切切点。同时,通过单酶切和不同组合的双酶切比较,初步确定了各酶切位点在 pLX5 上的相对位置(见图 3)。

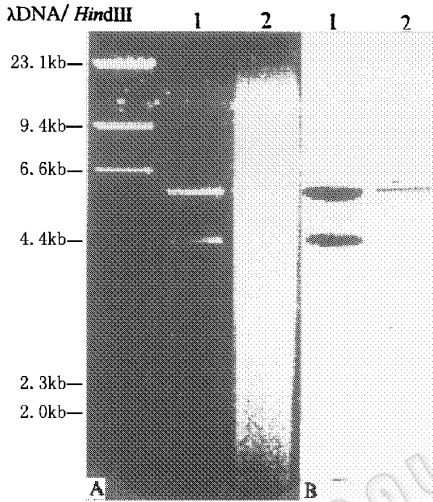


图 2 质粒 pLX5 DNA 与 ATCC27422 总染色 DNA 经 *Pvu*II 酶切的电泳图谱(A)及 Southern 杂交图(B)

Fig.2 Electrophoresis and Southern hybridization of the plasmid pLX5 and ATCC27422 total DNA digested with *Pvu*II using the fragments of pLX5 digested by *Hind*III as probe

1. pLX5 plasmid DNA ; 2. ATCC27422 total DNA.

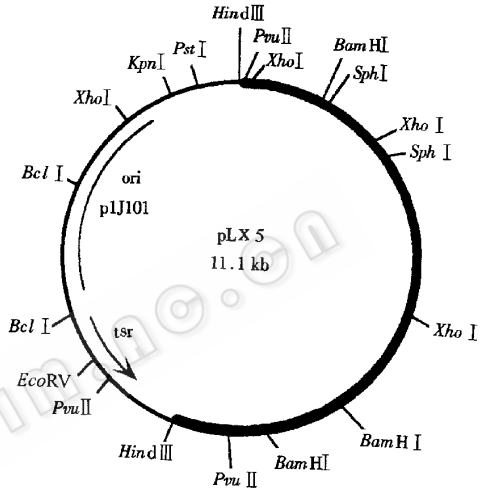


图 3 质粒 pLX5 的限制性酶切图谱

Fig.3 Restriction endonuclease map of the plasmid pLX5

—— insert 外源片段;
—— vector 质粒载体.

2.4 丝裂霉素抗性基因在不同宿主中的表达

为了检查重组质粒 pLX5 中 6.2kb 的外源片段上的丝裂霉素抗性基因能否在大肠杆菌中表达,实验进一步将该片段重组到可在大肠杆菌中复制的载体质粒 pUC18 中,所得质粒 pMY6(见图 1)转化进入大肠杆菌 DH5 α ,同时也将 pLX5 转化导入 *S. lividans* TK54,分别测定丝裂霉素 C 对携带丝裂霉素抗性基因片段的各菌株的最低抑制浓度(MIC)并与不带质粒的宿主菌相比较(见表 2),结果表明由于 pLX5 的存在,丝裂霉素 C 对头状轮生链霉菌 ATCC27422 的阻断变种 S-6 和 *S. lividans* TK54 的最低抑制浓度分别提高了 40 倍和 20 倍,而对于 *E. coli* DH5 α ,不论是否带有丝裂霉素 C 抗性基因片段, MIC 值均小于 5 μ g/mL,重组质粒 pMY6 未能使 DH5 α 对丝裂霉素的抗性水平有升高。因此,来源于革兰氏阳性菌 ATCC27422 染色体上的丝裂霉素 C 抗性基因可在链霉菌中复制表达,而难于在革兰氏阴性的大肠杆菌中表达。

2.5 丝裂霉素 C 抗性与抗生素产量的相关性

野生型的丝裂霉素 C 产生菌 ATCC27422 用常规方法难于制备原生质体,故直接用菌丝体经超声波和溶菌酶作用后进行电穿孔,质粒 pLX5 转入 ATCC27422 后,使它由对硫链丝菌素敏感变为对硫链丝菌素有抗性,从电穿孔转化子中重新抽提得到的质粒 DNA 分子量与 pLX5 相同,同时随着 pLX5 的导入,带有丝裂霉素 C 抗性基因的这些转化子对丝裂霉素 C 的抗性有了大幅度的提高。当它们在无抗生素的培养基中连续转接 6 次,质粒的保存率在 60% 左右,说明质粒尚存在一定程度的不稳定性。质粒 pLX5 上的丝裂霉素抗性基因在变铅青链霉菌和 ATCC27422 的阻断变种 S-6 中都能表达,使抗性水平升高,丝裂霉素 C 最低抑制浓度(MIC)的比较见表 2。实验进一步考察了 ATCC27422 (pLX5) 的产丝裂霉素能力并与不带质粒的野生菌株进行比较(见图 4),发现前者的产丝裂霉素水平升高,单位菌体的丝裂霉素产量为后者的 136%。

表 2 丝裂霉素 C 对不同菌株和转化子的最低抑制浓度的比较

Table 2 Comparation of mitomycinC MIC's among the different strains and transformants

菌株 Strains	最低抑制浓度 MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Streptoverticillium caespitosus</i> S-6	5
<i>Streptoverticillium caespitosus</i> S-6(pLX5)	200
<i>Streptomyces lividans</i> TK54	20
<i>Streptomyces lividans</i> TK54(pLX5)	400
<i>E. coli</i> DH5 α	<5
<i>E. coli</i> DH5 α (pLX5)	<5
<i>Streptoverticillium caespitosus</i> ATCC27422	200
<i>Streptoverticillium caespitosus</i> ATCC27422(pLX5)	>1000

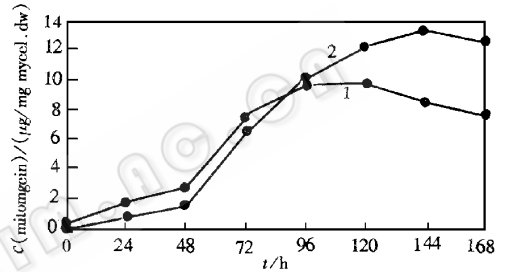


图 4 头状轮生链霉菌 ATCC27422 和 ATCC27422(pLX5) 的丝裂霉素产量曲线

Fig. 4 The course of mitomycin production during the fermentation of ATCC27422 and ATCC27422(pLX5)

1. ATCC27422 2. ATCC27422(pLX5).

3 讨论

本项工作首次从头状轮生链霉菌中克隆

到丝裂霉素 C 抗性基因,并证明该抗性基因能在链霉菌属的 *S. lividans* TK54 和丝裂霉素阻断变种 S-6 中获得表达。但是将该丝裂霉素 C 抗性基因片段克隆到 pUC18 载体质粒上并引入 *E. coli* DH5 α 时,未见抗性水平得到提高。造成这一现象的原因可能是由于来源于格兰氏阳性菌的丝裂霉素 C 抗性基因中的启动子难以被革兰氏阴性菌的 RNA 聚合酶所识别。

PEG 介导的原生质体转化和电穿孔转化是目前用于革兰氏阳性菌转化的两种主要的方法,但野生型的头状轮生链霉菌 ATCC27422 难于形成原生质体,因此,本工作对电击转化技术进行了摸索,由于不同的细胞的敏感度并不一样,大多数的菌可以用完整菌体作为受体细胞,但有的只能用去除细胞壁的原生质体来转化^[9],也有文献报导电脉冲可以提高 PEG 介导的原生质体转化频率^[10]。自从 MacNeil^[11]曾用电穿孔转化法把质粒导入变铅青链霉菌的原生质体以来,电穿孔转化在其它链霉菌中的成功应用的报道并不多见。本研究无疑为头状轮生链霉菌的遗传操作开辟了一条新的途径。然而仍需对实验作

进一步的优化以提高其转化率。

早在五十年代初,人们就发现抗生素的抗性水平与抗生素的产量之间有一定的联系,并把提高抗性水平作为获得抗生素高产菌株的途径之一^[12]。以后多年的实验中也不断有这方面的报导^[13~14],我们发现带有丝裂霉素 C 抗性基因的重组质粒导入野生型原种 ATCC27422 后,随着抗性基因拷贝数的增加,抗性水平和单位菌体的抗生素产量都有不同程度的提高,但是,该菌的阻断变种 S-6 携带重组质粒 pLX5 后,尽管重新获得了对丝裂霉素的抗性,却未能恢复丝裂霉素的生物合成能力。由于对 S-6 突变株的性质并不清楚,目前尚难推断所克隆得到的丝裂霉素抗性基因与合成基因簇是否连锁。有关丝裂霉素抗性基因的序列分析及其与丝裂霉素合成基因簇的关系正在研究之中。

致谢 本实验过程中受到赵国屏、姜卫红老师的多方指导和帮助,在此表示感谢。

参 考 文 献

- [1] Dulhanty A M, Whitmore G F. *Cancer Res*, 1991 **51**(5):1860~1865.
- [2] Hata T, Sano Y, Sugawara R *et al.* *J Antibiot*, 1956, **9**(2):141~146.
- [3] Witt G D, Burns A, Palmer J O *et al.* *Syst Appl Microbiol*, 1990, **13**(4):361~371.
- [4] Lampel J S, Strohl W R. *Appl Environ Microbiol*, 1986 **51**(2):126~131.
- [5] Matsushima P, Mchenney M A, Baltz R H *et al.* *J Bacteriol*, 1987, **169**:2298~2300.
- [6] Hopwood D A, Bibb M J, Chater K F *et al.* Genetic Manipulation of Streptomyces. A Laboratory Manual. England: The John Innes Foundation Press, 1985.
- [7] Kieser T, Melton R E. *Gene*, 1988 **65**:83~91.
- [8] Sambrook J, Frisch E F, Maniatis T. *Molecular Cloning: a laboratory manual*. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989.
- [9] Sutherland J C, Lin B, Breslauer K J *et al.* *Photochem Photobiol*, 1986 **44**(3):295~301.
- [10] Shivarova N, Hausler A. *Z Allg Microbiol*, 1983 **23**:595~599.
- [11] MacNeil C. *J FEMS Microbiol Lett*, 1987 **42**(4):239~244.
- [12] Katagiri K. *J Antibiotic Series A*, 1954, **7**(2):45~52.
- [13] Borowy-Borowski H, Lipman R, Tomasz M *et al.* *Biochemistry*, 1990 **29**:2999~3006.
- [14] McGuinness B F, Lipman R, Nakanishi K *et al.* *J Org Chem*, 1991 **56**:4826~4829.

CLONING OF MITOMYCIN C RESISTANCE GENE FROM *STREPTOVERTICILLIUM CAESPITOSUM* ATCC27422 AND STUDYING ITS FUNCTION*

Huang Jianqiang Lu Xiaoyan Mao Yingqing Yang Yunliu Jiao Ruishen

(Laboratory of Molecular Regulation for Microbial Secondary Metabolism, Shanghai Institute of Plant Physiology, Chinese Academy of Science, Shanghai 200032)

Abstract *Streptoverticillium caespitosum* is the major producer of anti-cancer drug mitomycin. It demonstrated that there exists a strong restriction system for the transformation of foreign DNA in this strain. Using the blocked mutant S-6 which is sensitive to mitomycin C (MC) and does not pro-

duce mitomycin as a recipient and plamid pIJ699 as vector, the gene library of the strain ATCC27422 was constructed. A clone of mitomycin C resistance gene (mc^r) was obtained by screening from this library. The mitomycin C resistance gene cloned on the 6.2 kb fragment of plasmid pLX5 could be expressed in the *Streptomyces lividans* TK54. It was the first time to introduce successfully the plasmid pLX5 into the wild type strain ATCC27422 by electroporation technique. And the transformant's resistance to mitomycin C has risen greatly: the MIC has gone up from 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to more than 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The result of fermentation showed that the yield of mitomycin of ATCC27422 harboring plasmic pLX5 was more than the wild strain ATCC27422's. It suggested that there is some relationship between the level of the resistance to mitomycin C and its biosynthesis.

Key words *Streptoverticillium caespitosus*, Mitomycin C, Resistance gene, Electroporation, Yield of mitomycin C

* Supported by Chinese National Programs for High Technology Research and Development(No. 102-19-8)and Chinese National Science Found(No. 39630010)

《微生物学报》

欢迎订阅 欢迎刊登广告

《微生物学报》创刊于 1953 年,双月刊,112 页,双月 4 日出版。是以微生物学基础研究和应用基础研究以及高新技术创新为主的综合性学术刊物,反映我国微生物学研究领域中最新成果,促进国内外学术交流,为我国的经济建设服务。

报道内容 我国普通微生物学,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高水平的研究成果。设有研究论文、研究简报和小型综述等栏目。

读者对象 国内外从事微生物学研究以及与微生物学有关的科研、教学及相关企业科技人员。

《微生物学报》历史悠久,发行量大,内容涵盖面广,是中国自然科学核心期刊,被国内外一些著名的文摘刊物和数据库收录。该刊发行和交换到 40 多个国家和地区。多次被评为优秀科技期刊,深受国内外广大读者的好评。

主办单位 中国微生物学会,中国科学院微生物研究所

编 辑 《微生物学报》编辑委员会

地 址 :100080 北京市海淀区中关村北一条 13 号 电话 (010) 62630422

出 版 科学出版社(北京)

国内统一刊号 :CN11—1995 **国际刊号** :ISSN 0001—6209

订 购 处 :全国各地邮局 邮发代号 2—504 定价 :17 元/册

国外发行 :中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱)国外发行代号 :BM67

广告经营许可证 :京东工商广字第 0706 号