

L-精氨酸生物合成的代谢流量分析

朱进伟 陈青山 张伟国*

(江南大学工业生物技术教育部重点实验室 无锡 214122)

摘要: 建立并完善了谷氨酸棒杆菌 GWY020 及其 2 个逐步叠加不同遗传标记的突变株 HUI821 和 GUI089 合成 L-精氨酸的中心代谢网络。分别测定了它们在特定培养时段(50 h~52 h)L-精氨酸等代谢物的胞外浓度,由此计算这一时段这些代谢物在发酵液中积累(或消耗)的速率,分别作出这 3 株菌在拟稳态下的代谢流量分布图,进而研究育种过程中不同遗传标记的叠加对代谢网络中 L-精氨酸合成流量分布的影响。结果表明遗传标记的引入使流量分配发生了重大变化,节点处的流量分配朝着有利于 L-精氨酸合成的方向改变。从代谢流量分析角度上,证明结构类似物抗性和敏感性突变是代谢流导向和设计育种的有效手段,代谢流量分析将成为设计育种的提供新思路。
关键词: L-精氨酸, 谷氨酸棒杆菌, 代谢流量分析

Metabolic Flux Analysis of L-Arginine Fermentation in *Corynebacterium glutamicum*

ZHU Jin-Wei CHEN Qing-Shan ZHANG Wei-Guo*

(The Key Laboratory of Industrial Biotechnology, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122)

Abstract: In this paper, metabolic networks of the *Corynebacterium glutamicum* GWY020 and the two derivatives carrying additional mutations HUI821 and GUI089 were established and modified. The concentrations of extra-cellular metabolites were determined under sub-steady-state (50 h~52 h) of the batch culture. The metabolic flux distribution maps of the three strains were obtained, compared and analyzed. These results indicate that the introduction of analog supersensitive marker or analog resistant marker skew the metabolic flux towards the formation of L-Arginine. This study revealed the usefulness of the metabolic flux analysis as a tool for verification of existing production strains. The analysis may play an important role in helping us to rationally re-design metabolism for further improvement of fermentation process.

Keywords: L-Arginine, *Corynebacterium glutamicum*, Metabolic flux analysis

L-精氨酸是合成蛋白质和肌酸的重要原料,是人和动物体内的半必需氨基酸。由于L-精氨酸具有众多生理功能,现已广泛应用于医药和食品等领域。因此早在 20 世纪 70 年代国外就开始研究发酵

法生产L-精氨酸。日本在这方面的研究处于领先水平,他们对黄色棒杆菌进行诱变,突变株产酸可达 40 g/L^[1]。目前国内有少量采用水解法生产L-精氨酸,发酵法生产仅限于实验室水平,是我国药用氨基酸

* 通讯作者: Tel: 0510-85329312; 信箱: zhangwg168@126.com
收稿日期: 2007-07-12; 接受日期: 2007-09-06

生产的“瓶颈”品种。目前我国L-精氨酸产量在30 g/L~40 g/L^[2-4]，但由于产酸水平不稳定等原因，未能应用于工业化生产。

1991年Bailey等正式提出代谢工程的概念，利用代谢工程的原理研究、改进和拓展细胞的代谢特性，已成为生物领域研究的热点之一。代谢流量分析(metabolic flux analysis, MFA)^[5]是代谢工程中用以指导遗传操作的重要工作，是代谢网络分析的基本方法。这种分析方法根据胞内主要反应的化学计量模型和胞内代谢产物的质量平衡来计算胞内的代谢流量。它的基础是拟稳态假设：假设在产物形成速率最快的阶段各种中间代谢物的胞内浓度变化速率为0。根据质量平衡由n个中间代谢物即可得到n个关于速率的方程，通过测定胞外代谢产物的浓度，计算未知途径的流量^[6-8]，从而得到胞内代谢流的分布模式。本文通过对菌种选育过程中所得到的不同突变株发酵过程的研究，测定遗传标记不同的3株菌GWY020及其突变株HUI821和GUI089在L-精氨酸形成阶段的相关代谢物的胞外浓度，得到它们在L-精氨酸形成阶段的代谢流量分布图，并对它们的代谢流量分布进行比较和分析，研究了育种过程中遗传标记的叠加对L-精氨酸合成网络中流量分布的影响。目前很少有关于L-精氨酸合成代谢流分析这方面的报道。

1 材料与方法

1.1 菌株

谷氨酸棒杆菌(*Corynebacterium glutamicum*) GWY020(SG^f, AE^f)及其突变株HUI821(SG^f, AE^f, Suc^g, D-Arg^f)和GUI089(SG^f, AE^f, Suc^g, D-Arg^f, Pro^s)，实验室筛选保藏。

1.2 培养基

1.2.1 基本培养基：葡萄糖 20 g/L, (NH₄)₂SO₄ 1.5 g/L, 尿素 1.5 g/L, KH₂PO₄ 1 g/L, MgSO₄·7H₂O 0.5 g/L, FeSO₄·7H₂O 0.02 g/L, MnSO₄·4H₂O 0.02 g/L, 生物素 50 μg/L, 硫胺素 200 μg/L, 琼脂条 20 μL, pH7.0, 0.1 MPa压力下灭菌 20 min。

1.2.2 完全培养基：葡萄糖 10 g/L, 蛋白胨 10 g/L, 酵母膏 10 g/L, NaCl 5 g/L, 琼脂条 20 g/L, pH7.0, 0.1 MPa压力下灭菌 20 min。

1.2.3 种子培养基：玉米浆 25 g/L, 葡萄糖 25 g/L,

(NH₄)₂SO₄ 5 g/L, KH₂PO₄ 1 g/L, MgSO₄·7H₂O 0.5 g/L, CaCO₃ 10 g/L, pH7.0, 0.1 MPa压力下灭菌 20 min。

1.2.4 发酵培养基：葡萄糖 90 g/L, (NH₄)₂SO₄ 20 g/L, 玉米浆 20 g/L, KH₂PO₄ 1.5 g/L, MgSO₄·7H₂O 0.5 g/L, 生物素 80 μg/L, CaCO₃ 30 g/L, pH7.0, 0.07 MPa压力下灭菌 7 min。

1.3 分析方法

1.3.1 还原糖测定：菲林试剂法^[9]。

1.3.2 pH 测定：pHS-2C型精密数显酸度计测定。

1.3.3 菌浓测定参见文献^[10]：

1.3.4 L-精氨酸含量测定：采用坂口改良法和氨基酸自动分析仪。

1.3.5 有机酸测定：发酵液离心取上清液，用3%的活性炭脱色，同时用终浓度70%的乙醇沉淀蛋白质，再离心取上清液，进样测定有机酸含量，柱条件为：色谱仪：HP1100；色谱柱：ZORBAX SB C₁₈ 4.6 mm×150 mm；流动相：0.1 mol/L 磷酸二氢钾缓冲溶液+5%甲醇(磷酸调pH至2.5)；流速：1 mL/min；柱温：25℃；进样量：5 μL；检测器：紫外检测器；检测波长：210 nm。

1.3.6 氨基酸测定：氨基酸自动分析仪。

2 结果和讨论

2.1 L-精氨酸合成的化学计量式

分析L-精氨酸的生物合成途径可知，首先，L-精氨酸的合成需要碳源，碳源由葡萄糖(Glc)提供，然后葡萄糖经EMP途径(部分葡萄糖经HMP途径)降解为L-精氨酸合成所需的前体碳单位丙酮酸(PYR)；氮源由谷氨酸(Glu)和α-酮戊二酸(α-KG)通过转氨基反应提供。假定葡萄糖经EMP途径降解，列出与L-精氨酸合成相关的主要代谢途径的总化学计量关系如下：

磷酸转移酶系统(PTS)：



EMP途径：



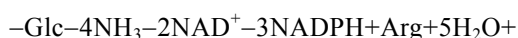
L-Arg的合成：

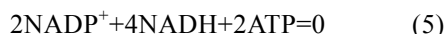


转氨酶：

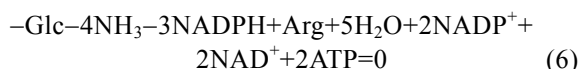


将上述反应式求和可初步得到L-精氨酸生物合成的总化学计量式：





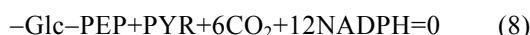
对于包括 L-精氨酸在内的一般代谢产物的合成, 如果胞内存在转氨酶, 由于转氨酶可逆催化 NADH 和 NADPH 之间氢的转移反应($\text{NADPH} + \text{NAD} = \text{NADP} + \text{NADH}$), 可将 L-精氨酸合成总反应所净得的 NADH 转化为还原力 NADPH, 则合成 L-精氨酸就不再需要另外供应 NADPH, 那么 L-精氨酸生物合成的总化学计量式应为:



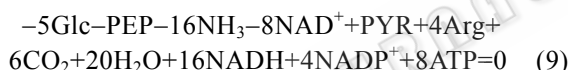
如果胞内不存在转氨酶, 即便是反应过程中能够额外生成 NADH, 它还是无法转化为还原力 NADPH, 那么就需要由额外的葡萄糖经磷酸戊糖(HMP)途径氧化以提供更多的还原力, HMP 途径总化学计量关系:



而由以上所得到的 L-精氨酸合成总反应可见, 如果不存在转氨酶, 则还需要 1/4 mol 的 Glc 进入 HMP 途径以提供还原力。(1)与(7)相加得:



(8)乘以 1/4 再与(5)相加得到在考虑辅因子同时不存在转氨酶的条件下, L-精氨酸生物合成的总化学计量式:



由式(9)可得出, 每消耗 5/4 mol 葡萄糖可以生成 1 mol 的 L-精氨酸, 即 L-精氨酸的最大化学计量摩尔转化率为 $4/5 = 0.8 \text{ mol/mol}$ 。

2.2 L-精氨酸形成阶段各菌株的胞外代谢产物浓度的测定

从 L-精氨酸的生物合成的代谢网络(图 2A)分析可知, L-精氨酸的碳架物质、能量及还原力主要由葡萄糖经中心代谢途径后提供, 所以, 本研究主要考虑了与 L-精氨酸合成相关的途径, 除 HMP 途径(主要用来提供还原力 NADPH)、EMP 途径和 TCA 环所组成的中心代谢途径外, 还包括甘氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸及赖氨酸的合成途径。同时, 考虑了有机酸的合成途径, 丙酮酸(PYR)是磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)转化而来的, 为了考察葡萄糖经 EMP 途径降解后, PEP 和 PYR 在代谢过程中的流量分配, 所以考虑丙酮酸的代谢途径; 乳酸和乙酸在有机酸合成网络中与丙酮酸直接相关,

所以也对乳酸和乙酸的合成途径进行了考察。

将菌体接入种子培养基和发酵培养基进行发酵, 绘制出谷氨酸棒杆菌 GWY020 及其突变株的发酵过程曲线, 如图 1 所示。由发酵过程曲线可知, 发酵进

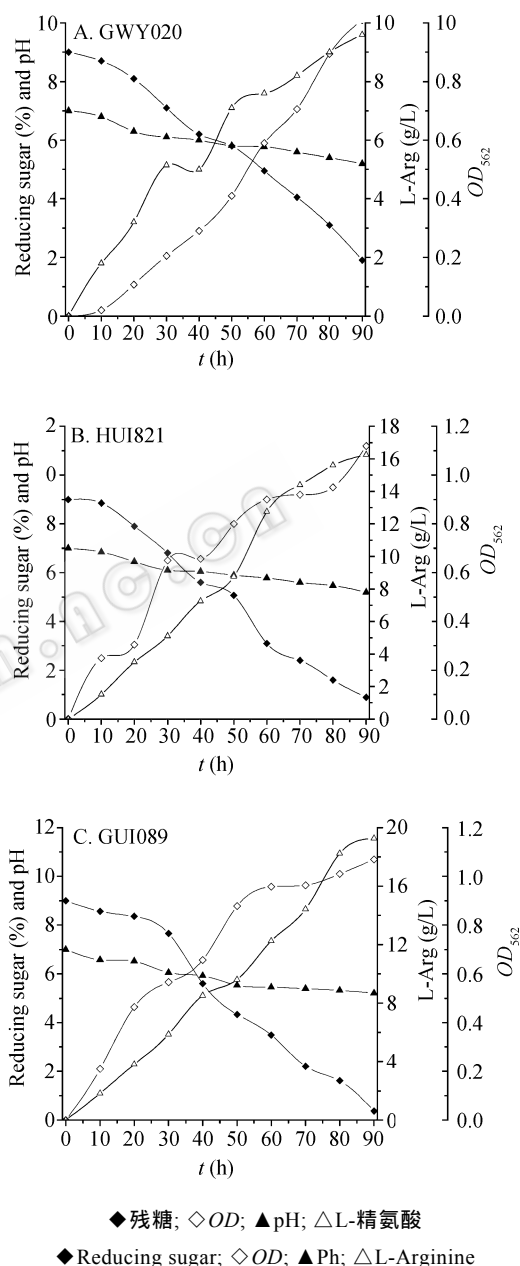


图1 GWY020及其突变株的发酵过程曲线

Fig.1 Fermentation time courses of GUI089 and its mutants

行到 50 h~60 h 这一阶段的 L-精氨酸的积累速率最快, 可以假设此阶段处于拟稳态, 各种代谢物的胞内积累速率为 0^[8]。因此, 分别测定发酵进行到 50 h 和 52 h 的出发菌株及其突变株的胞外代谢产物浓度,

研究它们在L-精氨酸形成阶段的代谢流量分布情况。

表 1 列出了出发菌株 GWY020 及其突变株分别发酵到 50h 和 52h 发酵液中的还原糖、氨基酸和有机酸等的胞外浓度。根据表 1 所示数据,按下式计算代谢产物积累速率,结果见表 2。

$$V=(C_{52}-C_{50}) \times 1000/2MW$$

其中, V 为底物消耗速率或代谢产物积累速率, 单位为mmol/L·h; C_{50h}, C_{52h} 分别为发酵进行到 50 h 和 52 h 时代谢产物的胞外浓度; MW 为对应代谢产

物的分子量。

2.3 L-精氨酸形成阶段各菌株的代谢流量分配的计算

设V₁、V₂、V₃.....分别为图 2A所示途径的代谢流量,假定L-精氨酸形成阶段代谢处于拟稳态,此时各种中间代谢产物的累积速率为 0,由质量平衡得:

$$V_1=V_2+V_3+V_4+V_5+V_6+V_7+V_8+V_9+V_{10}+V_{11}+V_{12}+V_{13}+V_{PYR}$$

根据图 2A 中的数量关系可以计算出谷氨酸棒

表 1 菌株 GWY020 及其突变株发酵到 50 h 和 52 h (L-精氨酸形成阶段)时各代谢产物浓度 Table 1 Concentration of the exocellular metabolites of GWY020 and its mutants				
代谢物(Metabolite)	Time(h)	GWY020(g/L)	HUI821(g/L)	GUI089(g/L)
葡萄糖(Glucose)(180.00)	50	54.000	47.503	45.704
	52	48.100	43.103	41.724
精氨酸(Arginine)(174.19)	50	4.310	9.100	9.500
	52	4.630	9.910	10.100
甘氨酸(Glycine)(75.05)	50	1.010	1.120	1.031
	52	1.019	1.129	1.039
异亮氨酸(Isoleucine)(131.16)	50	0.900	0.822	0.903
	52	1.2201	0.929	1.023
缬氨酸(Valine)(117.13)	50	3.011	2.740	2.803
	52	3.130	2.822	2.883
丙氨酸(Alanine)(89.08)	50	0.682	0.206	0.106
	52	1.055	0.239	0.127
苯丙氨酸(Phenylalanine)(165.18)	50	0.506	0.293	0.123
	52	0.536	0.323	0.126
亮氨酸(Leucine)(131.16)	50	0.700	0.127	0.107
	52	1.299	0.243	0.115
赖氨酸(Lysine)(146.17)	50	0.206	0.607	0.758
	52	0.637	0.702	0.851
丙酮酸(Pyruvic acid)(88.06)	50	0.190	0.052	3.200×10 ⁻³
	52	0.219	0.097	3.300×10 ⁻³
脯氨酸(Proline)(115.13)	50	4.001	4.192	1.014
	52	4.236	4.399	1.015
谷氨酰胺(Glutamine)(146.15)	50	5.002	5.132	7.230
	52	5.139	5.273	7.506
乳 酸(Lactic acid)(90.08)	50	3.880	3.683	2.877
	52	4.160	3.913	3.107
乙 酸(Acetic acid)(60.05)	50	0.255	0.052	0.030
	52	0.345	0.188	0.170

注：括号内数字表示代谢产物的分子量。
Note: The moleculer weight of compounds mark in bracket.

表 2 菌株 GWY020 及其突变株发酵至 52 h (L-精氨酸形成阶段) 时各代谢产物的速率
Table 2 Accumulating/consuming velocity of the exocellular metabolites of GWY020 and its mutants

代谢物(Metabolite)	GWY020	GWY02*	HUI821	HUI82*	GUI089	GUI08*
葡萄糖(Glucose)	16.100	100.000	12.200	100.000	11.100	100.000
精氨酸(Arginine)	0.918	5.710	2.325	19.065	4.306	38.750
甘氨酸(Glycine)	0.120	0.745	0.133	1.090	0.053	0.477
异亮氨酸(Isoleucine)	1.220	7.570	0.400	3.280	0.457	4.113
缬氨酸(Valine)	0.512	3.180	0.350	2.870	0.340	3.063
丙氨酸(Alanine)	2.090	13.000	0.185	1.520	0.118	1.062
苯丙氨酸(Phenylalanine)	0.091	0.564	0.091	0.563	0.009	0.081
亮氨酸(Leucine)	2.280	14.200	0.442	3.620	0.030	0.270
赖氨酸(Lysine)	1.470	9.150	0.328	2.690	0.318	2.862
丙酮酸(Pyruvic acid)	0.165	1.020	1.70×10^{-3}	0.014	0.0006	0.005
脯氨酸(Proline)	1.020	6.330	0.900	7.380	0.90×10^{-3}	0.008
谷氨酰胺(Glutamine)	0.470	2.910	0.483	3.950	0.944	8.500
乳酸(Lactic acid)	1.550	9.650	1.281	10.500	1.277	11.490
乙酸(Acetic acid)	0.749	4.650	1.130	9.280	1.166	10.190

注：表中所有代谢物的速率为 mmol/L·h，葡萄糖代谢速率为消耗速率。

Note: Unit of velocity of the exocellular metabolites is mmol/L·h. *: Assuming that consuming velocity of the glucose is 100 mmol/L·h.

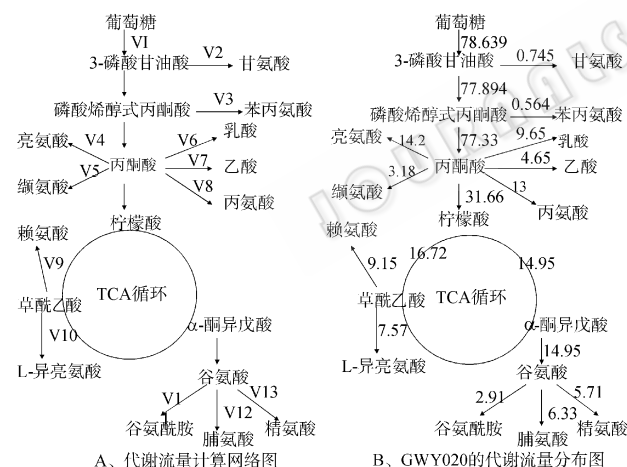


图 2 代谢流量的计算网络图和 GWY020 的代谢流量

Fig.2 Calculation of metabolic flux map and metabolic flux distribution map of GWY020

杆菌 GWY020 及其突变株的代谢流量分布图, 将葡萄糖的消耗速率计为 100(表 2 所示), 从而得到各菌株的流量分布图, 如图 2B 和图 3 所示。

2.4 出发菌株 GWY020 与其突变株代谢流分析结果比较

人们通常认为目的产物的产率偏低是由于相关

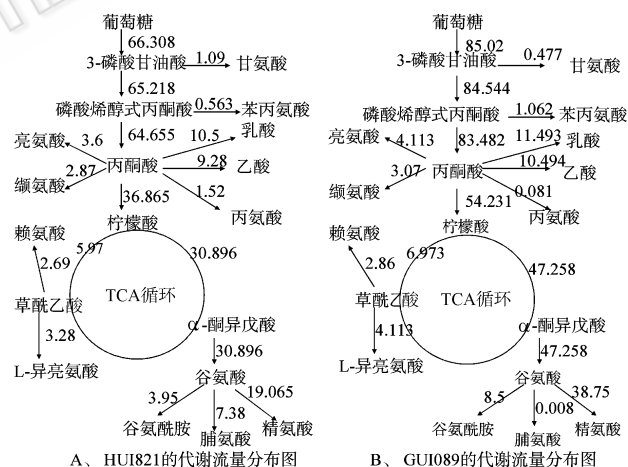


图 3 HUI821 和 GUI089 的代谢流量分布图

Fig.3 Metabolic flux distribution maps of HUI821 and GUI089

酶系或酶级联反应限制了产物的合成能力。但有研究表明, 尽管产物的合成速率被特定产物合成途径相匹配的全部酶活所控制着, 但产物的最终产量却是各种中间代谢物分支点处流量分配的综合结果。在代谢网络中, 将两个或多个不同途径的分支汇合点称为节点。细胞内某种产物的产量与代谢物

的流量分配状况密切相关,这种流量分配在构成代谢网络的所有可能的节点处均会涉及并产生不同程度的影响。其中,对目的产物的形成具有重要影响的节点称为主要节点。根据 L-精氨酸合成的代谢网络,对影响 L-精氨酸合成的主要节点丙酮酸和谷氨酸处的流量进行分析,研究出发菌株及突变株对节点处的流量分配产生的变化以及对 L-精氨酸合成的影响。

2.4.1 丙酮酸节点处的流量分析:丙酮酸节点处的流量分布比较复杂,它的流向比较多。从 3 株菌的流量分布图可看到流入丙酮酸的流量分别是 78.639、66.308 和 85.013。分析出现这种情况的原因主要是菌株 HUI821 的耐高糖浓度的能力较出发菌株 GWY020 下降,而菌株 GUI089 在定向选育中提高了糖浓度,使菌株 GUI089 的耐高糖浓度的能力提高,使葡萄糖流向 EMP 途径的流量有所提高。另外在丙酮酸节点处菌株 HUI821 较出发菌株 GWY020 流向亮氨酸和丙氨酸的流量减小幅度较大。除出菌株自身的调节外,主要是在发酵过程中向菌株 HUI821 的培养基中加入了适量的氨基酸(注:在计算氨基酸量已减去),通过数次对比实验发现添加适量的亮氨酸和丙氨酸,菌体就不用过量合成,故其流量有不同程度的减少。

2.4.2 谷氨酸节点处的流量分析:谷氨酸是精氨酸和合成的前提物质,是合成精氨酸 9 步直链反应的第一反应物,它的流量分配直接关系到积累精氨酸的量。从图 3 中可看出菌株 HUI821 和菌株 GUI089 流入谷氨酸的流量都有所增加,其原因是菌株 HUI821 和菌株 GUI089 都分别以不同浓度的琥珀酸(Suc)为唯一碳源进行定向选育。选育以琥珀酸(Suc)为唯一碳源的突变株,可使其羧化支路加强而使草酰乙酸的供应大幅度增加,从而提高谷氨酸对糖的转化率,更多地积累 L-精氨酸的前提物谷氨酸。另外,菌株 GUI089 较出发菌株 GWY020 的谷氨酸流向 L-精氨酸流量变化较明显,其原因有二。一是菌株 GUI089 的 L-精氨酸的前提物质谷氨酸流量增加,势必 L-精氨酸的流量增加也有所增加;二是菌株 GUI089 是 D-精氨酸抗性突变株。D-精氨酸可部分解除精氨酸对乙酰谷氨酸激酶等关键酶的抑制和阻遏,使精氨酸合成酶系的酶活性增强,从而使从谷氨酸到精氨酸的代谢途径较为通畅。而菌株 HUI821 较菌株 GUI089 的谷氨酸流向 L-精氨酸流量变化也显著,

原因除了前面所讲的 L-精氨酸的前提物质谷氨酸流量增加外,主要是菌株 HUI821 还具备脯氨酸敏感型(Pro^s)标记,当脯氨酸生成量达到突变株 HUI821 对脯氨酸的敏感浓度时,谷氨酸流向脯氨酸的途径将会大大的削弱,使谷氨酸由原来 3 个主要流出方向变成主要两个方向,进而 L-精氨酸的流量有了显著的提高。

2.5 代谢育种策略

根据突变株 GUI089 的代谢流量分布图,对该菌下一步选育高产菌提出如下策略:

1) 副产有机酸、氨基酸的代谢流量仍较大,在突变株 GUI089 中占总流量的 54.4%,尤其是乳酸、乙酸占有份额较大,可从遗传角度和发酵控制方面使这些副产有机酸、氨基酸的生成较少,达到代谢流迁移的目的,从而增大精氨酸合成前体物谷氨酸的代谢流。

2) 通过选育结构类似物抗性突变株,进一步解除精氨酸对关键酶乙酰谷氨酸激酶等关键酶的反馈抑制和阻遏,增加从谷氨酸到精氨酸代谢途径的通畅性,从而大量积累精氨酸。

3) 进一步提高 EMP 途径的通量,如抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性从而达到削弱 HMP 途径的目的,选育耐高糖浓度的能力菌株。

4) 强化丙酮酸到 α -酮戊二酸途径,可继续选育以琥珀酸(Suc)为唯一碳源的突变株提高菌株对 CO₂的固定能力,同时削弱 α -酮戊二酸向琥珀酸的进一步代谢,可考虑添加某些表面活性剂等达到削弱此途径不影响 α -酮戊二酸生成的目的。

3 结论

建立并完善了菌株 GWY020 及其突变株合成 L-精氨酸的中心代谢网络。根据胞内主要反应的化学计量模型和胞内代谢产物的质量平衡计算出了代谢流量并对 3 株菌的代谢流量主要变化节点进行了相关的分析比较,结果表明遗传标记 SG^r、AE^r、Suc^s、D-Arg^r和 Pro^s的引入使流量分配发生了重大变化,节点处的流量分配朝着有利于 L-精氨酸合成的方向改变。菌株 GWY020 及其突变株 HUI821 和 GUI089 流向 L-精氨酸的流量分别为 5.710 mmol/L·h、19.065 mmol/L·h 和 38.75 mmol/L·h,分别占总流量的 7.26%、28.75%和 44.56%。代谢流量分布的变化趋势与 L-精氨酸产量的变化趋势是互

相吻合的。在代谢流量分析的层面上, 证明通过设计育种结构类似物抗性突变和结构类似物敏感性突变定向引导代谢流量是微生物育种的一种有效手段。

参 考 文 献

- [1] Hajime Y, Kazumi A, Kivoshi N. L-Arginine Production by Arginine Analog-resistant Mutants of Microorganisms. *Agric Biol Chem*, 1981, **45**(4): 959-963.
- [2] 路志强, 龚建华, 丁久元. L-精氨酸诱变育种的研究. *微生物学报*, 1988, **28**(2): 131-135.
- [3] 王 霞, 陶文沂. L-精氨酸研究进展. *工业微生物*, 2000, **30**(4): 50-54.
- [4] 钱 和, 郝 刚. L-精氨酸产生菌诱变育种的研究. *微生物学通报*, 2005, **32**(3): 46-50.
- [5] Bonarius HPJ, Schmid G, Tramper J. Flux analysis of underdetermined metabolic networks: the quest for the missing constraints. *Trends Biotechnol*, 1997, **15**: 308-314.
- [6] Wolfgang W. ^{13}C Metabolic Flux Analysis. *Metabolic Engineering*, 2001, **3**: 195-206.
- [7] Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, et al. Metabolic flux analysis; a powerful tool for monitoring tissue function. *Tissue Eng*, 1999, **5**(4): 347-68.
- [8] Stephanopoulos GN, Aristidou AA, Nielsen J. *Metabolic Engineering*. New York: Academic Press, 1998, pp. 105-132.
- [9] 无锡轻工业学院, 大连轻工业学院, 天津轻工业学院, 等. *工业发酵分析*. 北京: 中国轻工业出版社, 1980, pp. 6-22.
- [10] 张伟国. L-脯氨酸产生菌的选育. *无锡轻工业大学学报*, 1996, **15**(1): 44-48.

编辑部公告

关于《微生物学通报》2008 年度开始专题刊申请的通知

当前, 随着生物技术的飞速发展, 微生物学涵盖的领域越来越广, 交叉学科的研究也越来越受到关注。除了已有的微生物学、病毒学、基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程之外, 基因组学、代谢工程、纳米科学、生物炼制、生物质能等也逐步成为微生物学研究的热门领域。为了更加系统、集中地反映各个领域的研究成果, 以及该领域学科的热点难点问题, 充分发挥《微生物学通报》的学科引领和导向作用, 促进学科发展, 为某个领域的科研人员提供一个交流的平台, 《微生物学通报》编委会决定自 2008 年起, 每年出版一定数量的专题刊。专题刊将系统地反映微生物学相关领域或新学科生长点的最新进展, 及时介绍国内外微生物相关前沿领域的突破性成果, 以及面向国家和社会发展需要并具有重大应用前景的研究成果。真诚欢迎本领域各学科的学术带头人, 申请并组织专题刊。申请得到编委会批准后, 申请人将被邀请担任本专题刊的特约编辑, 负责组织稿件、确定审稿专家, 并撰写专题刊序言。

根据专刊工作计划, 编辑部已开始接受 2008 年度专题刊申请, 现将有关事项通知如下:

1. 专刊申请的有关规定附在通知的下面, 请申请者仔细阅读;
2. 提交形式: 请到我刊主页(<http://journals.im.ac.cn>)的“下载专区”下载专题刊申请表; 填写好之后, 以 E-mail 附件的形式发送到编辑部信箱: tongbao@im.ac.cn, 并在邮件主题中注明: “专题刊申请”字样;
3. 申请者如有疑问, 请咨询编辑部, 联系方式: 邮箱 tongbao@im.ac.cn 或电话 010-64807511。

《微生物学通报》编辑部

2007 年 8 月 29 日