

## 多胺与细菌病原的致病性

张艳霏<sup>1</sup> 马翠萍<sup>1</sup> 谭训刚<sup>2</sup> 邹玉霞<sup>2\*</sup>

(1. 青岛科技大学 化学与分子工程学院 山东 青岛 266042)

(2. 中国科学院海洋研究所 实验海洋生物学重点实验室 山东 青岛 266071)

**摘要:** 多胺是一类具有两个以上氨基的脂肪族化合物, 它们在生物体内含量的动态平衡受合成、转运、降解及互换等过程的影响, 多胺及其合成和转运系统与病原菌的致病性相关。本文综述了多胺在细菌毒力因子的转录和翻译、细菌生物膜的合成、细菌对抗生素的抗性、细菌对抗宿主的酸性胁迫和氧化胁迫、细菌对抗宿主的先天免疫防御机制、细菌致病性生物分子的合成等方面的重要作用。

**关键词:** 多胺, 细菌病原, 致病性

## The roles of polyamines on pathogenesis of bacterial pathogens

ZHANG Yan-Fei<sup>1</sup> MA Cui-Ping<sup>1</sup> TAN Xun-Gang<sup>2</sup> ZOU Yu-Xia<sup>2\*</sup>

(1. College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao, Shandong 266042, China)

(2. Key Laboratory of Marine Biology, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao, Shandong 266071, China)

**Abstract:** Polyamines are aliphatic compounds with two or more amino groups. The intracellular content of polyamines is regulated by the biosynthesis, transport, degradation and inter-conversion processes. The polyamines and their biosynthesis and transport mechanisms have important roles on the pathogenesis of bacterial pathogens. This review focuses on the roles of

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 30972270)

\*通讯作者: Tel: 86-532-82898559; 信箱: zouyuxia@ms.qdio.ac.cn

收稿日期: 2012-04-11; 接受日期: 2012-06-08

polyamines on the transcription and translation of virulence factors of bacteria, the formation of biofilm, the resistance to antibiotics, the resistance to the acid stress and oxidative stress in host, the biosynthesis of molecules involved in pathogenesis and the resistance to the host.

**Keywords:** Polyamine, Bacterial pathogen, Pathogenesis

多胺是正常细胞生长必需的一类以碳为骨架的天然脂肪族胺类物质, 它们在所有的细胞中均普遍存在。在生理 pH 下, 带正电荷的多胺主要通过 ATP、酶和核酸等的相互作用参与多种生理过程, 如基因的转录和翻译、DNA 的稳定性、信号传导、细胞生长和繁殖、膜的稳定性等<sup>[1]</sup>。近年来随着对病原菌研究的深入, 越来越多的研究表明多胺对细菌病原的致病性也有重要的作用。

细菌中常见的多胺有腐胺、亚精胺和精胺, 多胺在胞内含量的动态平衡受到严格调控, 绝大多数细菌利用合成和转运来满足对多胺的需求。

## 1 多胺的合成、降解、转运和互换

胞内多胺分为游离态及结合态(主要是与带负电荷的 DNA、RNA 结合), 其中游离态的多胺只占多胺总量的 7%–10%, 并受到合成、转运、降解及互换的严格调控。最近研究表明, 肺炎链球菌合成途径或转运途径的失活均能影响到胞内多胺的含量及毒力因子的表达<sup>[2]</sup>。

### 1.1 多胺的合成

如图 1<sup>[3]</sup>所示, 胞内腐胺、亚精胺和精胺等合成的前体是 L-鸟氨酸和 L-蛋氨酸, L-鸟氨酸在鸟氨酸脱羧酶(ODC)催化下脱羧生成腐胺, L-蛋氨酸经 L-蛋氨酸腺苷转移酶催化生成 S-腺苷蛋氨酸(SAM), 后者再经 S-腺苷蛋氨酸脱羧酶(SAMDC)生成脱羧的 S-腺苷蛋氨酸(dcSAM), 为亚精胺和精胺的合成提供丙胺基, 腐胺在亚精胺合成酶的作用下经过一次丙胺基的转移反应生

成亚精胺, 亚精胺在精胺合成酶的作用下再经过一次丙胺基的转移反应生成精胺; 其中鸟氨酸是精氨酸经精氨酸酶水解掉一分子尿素后的产物<sup>[4]</sup>。大肠杆菌多胺合成途径受 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶和鸟氨酸脱羧酶调控, 其中 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶尤其重要。

鳗弧菌属于弧菌属, 是鱼类弧菌病的重要病原, 曾给水产养殖带来巨大损失。鳗弧菌及弧菌的其他属细菌中, 没有大肠杆菌多胺合成途径中 S-腺苷蛋氨酸脱羧酶及亚精胺合成酶这两种重要的酶。最近在霍乱弧菌中发现了另一种合成亚精胺的途径, 这个合成途径中天冬氨酸  $\beta$ -半甲醛提供丙胺基, 有 L-2,4-二氨基丁酸氨基转移酶和 L-2,4-二氨基丁酸氨基脱羧酶等参与的合成过程<sup>[5]</sup>。

### 1.2 多胺转运系统

不同的细菌合成多胺的能力有所不同<sup>[6]</sup>, 因

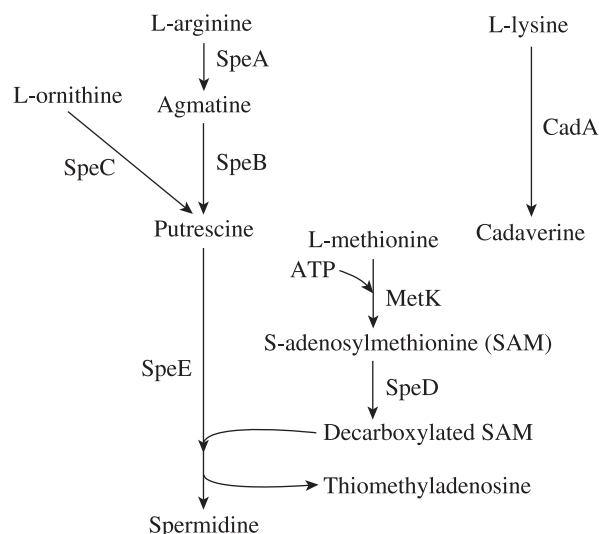


图 1 多胺合成途径

Fig. 1 Biosynthetic pathway of polyamines

此细菌经常依赖于外源多胺的转运以满足对胞内多胺的需要。对多胺转运系统研究最多的是大肠杆菌的多胺转运系统。大肠杆菌的多胺转运系统包括: (1) ABC 转运系统: 一种是优先转运亚精胺的 PotABCD 系统, 也可以吸收腐胺; 另一种是特异转运腐胺的 PotFGHI 系统; (2) 逆向转运载体: PotE 转运载体, 可吸收和排出腐胺, 并摄入鸟氨酸; CadB 转运载体, 排出尸胺, 摄入赖氨酸<sup>[7]</sup>; (3) 新发现的单转运载体 PuuP, 能够特异运输腐胺<sup>[8]</sup>。

PotABCD 转运系统由 PotA、PotB、PotC 和 PotD 4 个蛋白组成。其中 PotA 是胞质 ATP 酶, 水解 ATP 为转运过程提供能量; PotB 和 PotC 是胞质膜渗透酶, 在细胞质膜上形成一个多胺特异性的通道; PotD 是一种周质结合蛋白, 带有一个多胺识别域, 可以选择性地结合亚精胺或腐胺。多胺转运活性与 PotD 结合多胺的活性成正向相关<sup>[9]</sup>。在多胺转运过程中, 亚精胺与 PotD 蛋白结合后使 PotD 蛋白构象发生改变, 这种构象的改变引起 PotB 和 PotC 的构象变化, 从而导致 PotA 的结构变化, 最终 ATP 降解, 摄入亚精胺。PotFGHI 系统与 PotABCD 系统相似, 其中 PotG 是 ATP 酶, PotF 是一个特异结合腐胺的周质蛋白<sup>[10]</sup>。

逆向多胺转运载体 PotE 和 CadB 的氨基和羧基都位于细胞质中, 它们是一类与 PotABCD 转运系统不同的转运载体。实际上 PotE 不但可以作为逆向多胺转运载体排出多胺, 也可以吸收多胺, 但吸收多胺的功能可被胞内高浓度鸟氨酸抑制<sup>[11]</sup>。大肠杆菌中赖氨酸-腐胺转运载体基因(*cadB*)和赖氨酸脱羧酶基因(*cadA*)形成 *cadBA* 操纵子, 该操纵子被酸性 pH 诱导, 由 CadA 合成尸胺, 随后尸胺被 CadB 排出, 并摄入赖氨酸, 同时使培养基呈中性<sup>[12]</sup>。

在人的细菌病原中, 分布最广的是 PotABCD 多胺转运系统<sup>[3]</sup>, 其次是 PotFGHI 系统。多胺转

运系统 PotABCD 或 PotFGHI 中任何一个蛋白功能缺失都会阻止生物体对多胺的摄取, 从而降低胞内可利用的多胺。缺失 *potABCD* 的肺炎链球菌与生长、复制及毒力相关的基因的表达量均下降<sup>[2]</sup>, *potD* 基因的缺失能够大大降低肺炎链球菌对小鼠的毒性<sup>[13]</sup>, 表明多胺转运系统与肺炎链球菌的致病性相关。

与大肠杆菌 *potABCD* 操纵子中只有一个 *potD* 不同, 鱼类病原鳗弧菌的 *potABCD* 操纵子含有两个推定的 *potD*, 而且在 *potABCD* 之外还存在另外一个推定的 *potD* 基因, 本课题组构建了 3 个推定的 *potD* 基因的突变株, 利用高压液相色谱测定了这些突变株胞内多胺水平, 从而鉴定了鳗弧菌亚精胺结合蛋白基因; 利用突变株攻毒蓝曼龙, 突变株对鱼的毒力均有不同程度的下降, 表明多胺与水产动物病原鳗弧菌的致病性也是相关的(尚未发表)。

### 1.3 多胺的相互转化

多胺在一定含量内可以相互转换, 例如经鸟氨酸脱羧酶催化鸟氨酸脱去羧基后形成的腐胺, 经过一次丙胺基转移反应生成亚精胺, 亚精胺再经过一次丙胺基转移反应生成精胺; 精胺或亚精胺也可以通过精胺-亚精胺乙酰转移酶将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移至精胺或亚精胺的 N 原子上形成乙酰化物, 然后再在多胺氧化酶作用下脱去一分子乙酰氨基丙醛, 分别形成亚精胺或腐胺<sup>[4]</sup>。

### 1.4 多胺的降解

精胺和亚精胺经乙酰转移酶和多胺氧化酶等催化, 经一系列反应逐步降解为亚精胺和腐胺, 腐胺由氧化酶生成氨基丁酸, 最后生成氨离子和二氧化碳排出生物体外<sup>[4]</sup>。

## 2 多胺和细菌病原的致病性

近年来的研究表明, 带正电荷的多胺不仅与带负电荷的核酸之间相互作用, 从而直接影响毒

力基因的转录和翻译,多胺还在细菌生物膜的合成、细菌对抗生素的抗性、细菌对抗宿主的酸性胁迫和氧化胁迫、细菌致病性生物分子的合成和细菌抗宿主的先天免疫防御机制等均有重要作用。

### 2.1 多胺影响毒力因子的转录和翻译

正常生理状态下,多胺带有阳性电荷能与带负电荷的 DNA、RNA 相互作用,从而促进毒力基因有效地转录和翻译。福氏志贺菌的突变株在基本培养基中生长时,毒力的正调控因子 VirF 在翻译水平上比野生株的低很多,毒力基因的表达水平比野生菌低 10 倍;当加入腐胺后,毒力基因的表达得以恢复;这可能是由于腐胺和 VirF 的 mRNA 直接相互作用使 VirF 的翻译得到恢复,从而导致毒力基因的表达得以恢复<sup>[14]</sup>。肺炎链球菌的亚精胺转运系统突变后,毒力因子的表达也下降<sup>[2]</sup>。三型分泌系统是铜绿假单胞菌的重要的毒力因子,亚精胺转运系统的失活降低了三型分泌系统几乎所有基因的转录及其细胞毒性,而外源多胺的加入则增强了野生株三型分泌系统效应因子及其主要调控因子 ExsA 的表达<sup>[15]</sup>。

### 2.2 多胺影响生物膜合成

生物膜是存在于微生物外周的保护性组织,使细胞既能够独立于环境稳定存在,又能够通过与环境进行有选择的物质和能量交换而维持细胞的正常生命活动,生物膜对一些细菌病原的毒力有重要作用。

多胺通过增强细菌的黏附、定殖及对抗生素的抗性来影响生物膜。加入外源多胺能够增强霍乱弧菌生物膜的形成,这是由周质蛋白 NspS 介导的,NspS 是 *E. coli* 亚精胺/腐胺转运系统 PotABCD 的底物结合蛋白 PotD 的同源蛋白<sup>[16]</sup>。鼠疫杆菌缺失合成腐胺的酶或者霍乱弧菌缺失合成 Norospermidine (一种和亚精胺结构类似的多胺)的酶均会抑制生物膜的形成;但是加入外

源腐胺则可以恢复鼠疫杆菌生物膜的形成<sup>[15,18]</sup>,而且恢复的程度呈剂量依赖型<sup>[15]</sup>,这是由于鼠疫杆菌生物膜的形成需要 Hms 蛋白,而 Hms 蛋白的表达需要多胺<sup>[19]</sup>。因此多胺可以作为外部信号或者胞内因子来影响病原菌生物膜的形成。

### 2.3 多胺能够增强细菌对抗生素的抗性

多胺增强细菌对抗生素抗性的机制尚不清楚,推测是人的体液中含有丰富的多胺,这些多胺通过改变细菌表面的结构,从而改变了细菌对抗生素的抗性。多胺除了能通过孔蛋白 OmpF 和 OmpC 控制离子流,还能阻断某些含  $\beta$ -内酰胺的抗生素通过这个孔蛋白<sup>[20]</sup>,从而提高了大肠杆菌对这些抗生素的抗性。

另外,细菌表面的多胺能提高淋球菌对阳离子抗菌肽及人的固有免疫反应介导因子的抗性<sup>[21]</sup>,其原因可能是多胺掩盖了这些分子在细菌表面的结合位点。外源多胺还能提高铜绿假单胞菌对阳离子抗生素,如氨基糖苷类、喹诺酮类的抗性,可能是通过诱导那些参与修饰 LPS 结构的基因的表达来实现的<sup>[22]</sup>。

### 2.4 多胺协助细菌对抗宿主体内的氧化胁迫和酸性胁迫

在宿主体内,微生物病原会面临氧化胁迫,活性氧自由基会使 GC 含量高的双链 DNA 断裂,并发生碱基修饰。超氧化物歧化酶是一个保护细胞内核酸不受氧化伤害的关键酶,精胺和亚精胺作为自由基的清除者,与超氧化物歧化酶一起减少 DNA 链的断裂。对于野生型大肠杆菌来说无毒的氧浓度对于多胺缺陷型的大肠杆菌来说则是致死的<sup>[23]</sup>。在氧化胁迫下,肺炎链球菌亚精胺转运系统的底物结合蛋白 PotD 的 mRNA 的表达量升高<sup>[24]</sup>。因此,多胺在保护细胞免受活性氧自由基的毒性作用方面起着主要的辅助作用。

能够在酸性环境中生存是肠道病原菌及其共生菌的主要需求,多胺似乎是细菌应对酸性环境

的主要调解者。在大肠杆菌中,有3个抗酸机制,其中的 ARG 系统利用多胺途径相关的酶,并依赖于培养基中的精氨酸及 *adiA* 基因的表达。在大肠杆菌中, *adiA* 是 *adi* 操作子的一部分, *adi* 操作子中的 *adiC* 编码一个精氨酸-鲱精胺反向转运体, *adiY* 编码一个调控子,该调控子激活 *adiA* 的表达,在 pH 2.5 时,这个系统能够通过二聚体提高细胞内部的 pH<sup>[25]</sup>。在大肠杆菌中 *gadA* 和 *gadB* 基因编码谷氨酸脱羧酶,谷氨酸脱羧酶在酸性环境中被诱导,并有助于对抗酸性,而多胺通过减少胞内 cAMP 的水平来调控 *gadA* 和 *gadB* 的表达,多胺缺陷的菌株不能产生谷氨酸脱羧酶,并且在酸性培养基中的存活大幅下降<sup>[26]</sup>。

### 2.5 多胺参与致病性生物分子的合成

哺乳动物宿主体内属于低铁环境,铁的螯合能力对于细菌的存活与毒力至关重要,在许多致病性细菌中,铁载体是重要的毒力因子。炭疽杆菌利用亚精胺来合成一种在铁离子摄取和毒力中起重要作用的铁载体<sup>[27]</sup>;霍乱弧菌的霍乱素及创伤弧菌的创伤素均含有 Norspermidine,表明这种多胺在铁受限环境中的重要作用<sup>[28]</sup>;大肠杆菌毒素是一种由大肠杆菌产生的蛋白毒素,多胺能够刺激大肠杆菌素的合成<sup>[29]</sup>。

### 2.6 多胺与宿主的先天防御机制

一氧化氮是宿主先天免疫反应的一个关键效应因子,由一氧化氮合成酶(iNOS)催化合成,胃黏膜中幽门螺旋杆菌能上调 iNOS 的表达。该菌的精氨酸酶与宿主的 iNOS 竞争共同的底物 L-精氨酸,从而减少 NO 的水平<sup>[30]</sup>;在感染的巨噬细胞中,该菌诱导精氨酸酶 II 及鸟氨酸脱羧酶的活性,精氨酸酶 II 将 L-精氨酸转化为 L-鸟氨酸, L-鸟氨酸可被转化为精胺和亚精胺,产生的精胺抑制 iNOS 的翻译<sup>[31]</sup>,同时外源的精胺可减弱宿主 iNOS 的转录从而减少 NO 的产生,降低宿主的杀菌能力。

一些微生物致病菌在感染过程中通过破坏宿主体内多胺的代谢来加速宿主细胞的凋亡。在程序性或生理性细胞死亡发生的机制中,细胞凋亡为清除不需要的细胞提供了一种机制;但过早死亡的防御细胞能够引起感染、炎症和随之而来的疾病。多形核中性粒细胞(PMN)在阻止牙齿周围的细菌入侵方面起关键作用,精胺、亚精胺及腐胺都能加速 PMN 的凋亡<sup>[32]</sup>。

## 3 结论

以往对于多胺在细菌病原中的作用往往被忽略,然而越来越多的研究表明,多胺在细菌病原的致病性方面起着重要作用。多胺的转运系统和合成系统影响了胞内多胺的含量,从而影响了病原菌的致病性。由于多胺在细菌病原中代谢的信息还在继续增多,细菌病原的致病机制将得到进一步的阐明,并且会出现对感染性疾病阻断和治疗的新靶点。

## 参考文献

- [1] Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines[J]. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2010, 42(1): 39-51.
- [2] Shah P, Nanduri B, Swiatlo E, et al. Polyamine biosynthesis and transport mechanisms are crucial for fitness and pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*[J]. Microbiology, 2011, 157(Pt2): 504-515.
- [3] 王猛. 多胺的研究进展及在仔猪生产中的应用前景[J]. 中国饲料添加剂, 2006(7): 5-8.
- [4] Shah P, Swiatlo E. A multifaceted role for polyamines in bacterial pathogens[J]. Molecular Microbiology, 2008, 68(1): 4-16.
- [5] Lee J, Sperandio V, Frantz DE, et al. An alternative polyamine biosynthetic pathway is widespread in bacteria and essential for biofilm formation in *Vibrio cholerae*[J]. The Journal of Biological

- Chemistry, 2009, 284 (15): 9899–9907.
- [6] Watson N, Dunyak DS, Rosey EL, et al. Identification of elements involved in transcriptional regulation of the *Escherichia coli* *cad* operon by external pH[J]. Journal of Bacteriology, 1992, 174(2): 530–540.
- [7] Kashiwagi K, Kobayashi H, Igarashi K. Apparently unidirectional polyamine transport by proton motive force in polyamine-deficient *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 1986, 165(3): 972–977.
- [8] Kurihara S, Tsuboi Y, Oda S, et al. The putrescine importer PuuP of *Escherichia coli* K-12[J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(8): 2776–2782.
- [9] Igarashi K, Ito K, Kashiwagi K. Polyamine uptake systems in *Escherichia coli*[J]. Research in Microbiology, 2001, 152(3/4): 271–278.
- [10] Kashiwagi K, Hosokawa N, Furuchi T, et al. Isolation of polyamine transport-deficient mutants of *Escherichia coli* and cloning of the genes for polyamine transport proteins[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1990, 265(34): 20893–20897.
- [11] Kashiwagi K, Shibuya S, Tomitori H, et al. Excretion and uptake of putrescine by the PotE protein in *Escherichia coli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(10): 6318–6323.
- [12] Soksawatmaekhin W, Kuraishi A, Sakata K, et al. Excretion and uptake of cadaverine by CadB and its physiological functions in *Escherichia coli*[J]. Molecular Microbiology, 2004, 51(5): 1401–1412.
- [13] Ware D, Jiang Y, Lin W, et al. Involvement of *PotD* in *Streptococcus pneumoniae* polyamine transport and pathogenesis[J]. Infection and Immunity, 2006, 74(1): 352–361.
- [14] Patel CN, Wortham BW, Lines JL, et al. Polyamines are essential for the formation of plague biofilm[J]. Journal of Bacteriology, 2006, 188(7): 2355–2363.
- [15] Zhou L, Wang J, Zhang LH. Modulation of Bacterial Type III Secretion System by a Spermidine Transporter Dependent Signaling Pathway[J]. Public Library of Science One, 2007, 2(12): e1291.
- [16] Karatan E, Duncan TR, Watnick PI. NspS, a predicted polyamine sensor, mediates activation of *Vibrio cholerae* biofilm formation by norspermidine[J]. Journal of Bacteriology, 2005, 187(21): 7434–7443.
- [17] McGinnis MW, Parker ZM, Walter NE, et al. Spermidine regulates *Vibrio cholerae* biofilm formation via transport and signaling pathways[J]. FEMS Microbiology Letters, 2009, 299(2): 166–174.
- [18] Patel CN, Wortham BW, Lines JL, et al. Polyamines are essential for the formation of plague biofilm[J]. Journal of Bacteriology, 2006, 188(7): 2355–2363.
- [19] Wortham BW, Oliveira MA, Fetherston JD, et al. Polyamines are required for the expression of key Hms proteins important for *Yersinia pestis* biofilm formation[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(7): 2034–2047.
- [20] DelaVega AL, Delcour AH. Cadaverine induces closing of *E. coli* porins[J]. The EMBO Journal, 1995, 14(23): 6058–6065.
- [21] Goytia M, Shafer WM. Polyamines can increase resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to mediators of the innate human host defense[J]. Infection and Immunity, 2010, 78(7): 3187–3195.
- [22] Kwon DH, Lu CD. Polyamines induce resistance to cationic peptide, aminoglycoside, and quinolone antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* PAOI[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(5): 1615–1622.
- [23] Chattopadhyay MK, Tabor CW, Tabor H. Polyamines protect *Escherichia coli* cells from the toxic effect of oxygen[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(5): 2261–2265.
- [24] Shah P, Romero DG, Swiatlo E. Role of polyamine transport in *Streptococcus pneumoniae* response to physiological stress and murine septicemia[J]. Microbial Pathogenesis, 2008, 45(3): 167–172.
- [25] Stim-Herndon KP, Florest TM, Bennett GN. Molecular characterization of *adiY*, a regulatory gene which affects expression of the biodegradative acid-induced arginine decarboxylase gene (*adiA*) of *Escherichia coli*[J]. Microbiology, 1996, 142(5): 1311–1320.
- [26] Kang GH, Lee HJ, Hwang KS, et al. Aberrant CpG

- island hypermethylation of chronic gastritis, in relation to aging, gender, intestinal metaplasia, and chronic inflammation[J]. American Journal of Pathology, 2003, 163(4): 519–526.
- [27] Oves-Costales D, Kadi N, Fogg MJ, et al. Enzymatic logic of anthrax stealth siderophore biosynthesis: AsbA catalyzes ATP dependent condensation of citric acid and spermidine[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(27): 8416–8417.
- [28] Okujo N, Saito M, Yamamoto S, et al. Structure of vulnibactin, a new polyamine-containing siderophore from *Vibrio vulnificus*[J]. BioMetals, 1994, 7(2): 109–116.
- [29] Pan YH, Liao CC, Kuo CC, et al. The critical roles of polyamines in regulating ColE7 production and restricting ColE7 uptake of the colicin-producing *Escherichia coli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2006, 281(19): 13083–13091.
- [30] Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(24): 13844–13849.
- [31] Gobert AP, Cheng YL, Wang JY, et al. *Helicobacter pylori* induces macrophage apoptosis by activation of arginase II[J]. Journal of Immunology, 2002, 168(9): 4692–4700.
- [32] Mariggiò MA, Vinella A, Pasquetto N, et al. *In vitro* effects of polyamines on polymorphonuclear cell apoptosis and implications in the pathogenesis of periodontal disease[J]. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 2004, 26(1): 93–101.

## 征订启事

### 欢迎订阅《微生物学通报》

《微生物学通报》创刊于 1974 年, 是中国科学院微生物研究所和中国微生物学会主办, 国内外公开发行人, 以微生物学应用基础研究及技术创新与应用为主的综合性学术期刊。刊登内容包括: 基础微生物学研究, 农业微生物学研究, 工业微生物学研究, 医学微生物学研究, 食品微生物学研究, 环境微生物学研究, 微生物功能基因组研究, 微生物蛋白组学研究, 微生物模式菌株研究, 微生物工程与药物研究, 微生物技术成果产业化及微生物教学研究改革等。

本刊为中国自然科学核心期刊。曾获国家级优秀科技期刊三等奖, 中国科学院优秀科技期刊三等奖, 北京优秀科技期刊奖, 被选入新闻出版总署设立的“中国期刊方阵”并被列为“双效”期刊。

自 2008 年本刊已经全新改版, 由双月刊改为月刊, 发表周期缩短, 内容更加丰富详实。欢迎广大读者到邮局订阅或直接与本刊编辑部联系购买, 2013 年每册定价 58 元, 全年 696 元, 我们将免邮费寄刊。

邮购地址: (100101)北京朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部

Tel: 010-64807511; E-mail: bjb@im.ac.cn, tongbao@im.ac.cn

网址: <http://journals.im.ac.cn/WSWXTBCN>

国内邮发代号: 2-817; 国外发行代号: BM413