微生物学通报
Microbiology
tongbao@im.ac.cn

DEC 20, 2008, 35(12): 1932~1937
© 2008 by Institute of Microbiology, CAS

专论与综述

大肠杆菌的 AcrAB-TolC 多药外排泵及其调控研究进展

侯进慧

(徐州工程学院食品工程学院　徐州　221008)

摘　要: 多药外排泵造成了细菌的多种药物的耐药现象, 这对感染性疾病的防治提出了挑战。对于多药外排泵的研究不仅使人们认识细菌耐药性机制, 而且为细菌耐药性的防治提供思路。大肠杆菌 AcrAB-TolC 外排泵系统的结构和调控机制研究取得了一些新进展, 这为病原菌的相关研究提供了参考, 本文对其进行了综述。

关键词: 多药耐药性, 大肠杆菌, AcrAB-TolC 外排泵, 基因调控

Progress on *Escherichia coli* AcrAB-TolC Multidrug Efflux Pump and Its Regulation

HOU Jin-Hui

(*Food Engineering Department*, *Xuzhou Institute of Technology*, *Xuzhou* 221008)

Abstract: Multidrug efflux pump is the main reason for bacterial multidrug resistance, and it's a challenge for the treatment of infectious diseases. Analysis of multidrug efflux pump offers us the mechanism and treatment ideas of bacterial multidrug resistance. New advances have been made in the study of *Escherichia coli* AcrAB-TolC efflux pump structure and its regulation, which provides data for the multidrug resistance research in pathogenic bacterium. Progress in this area is reviewed here.

Keywords: Multidrug resistance, *Escherichia coli*, AcrAB-TolC efflux pump, Gene regulation

由于抗菌素的广泛使用, 细菌耐药现象以惊人的速度增长着, 并且有很多细菌对多种抗生素都产生了耐药性, 这就导致许多药剂已经不能有效地治疗感染性疾病了。细菌耐药性的出现和广泛传播对人和动物健康造成了很大的威胁, 给临床医疗提出了新的课题, 对于其机理的研究就显得非常迫切。

1　细菌多药耐药现象

细菌耐药性有很多种, 大体可归纳为特异性耐药性和多药耐药性(multidrug resistance, MDR)两大类。前者常见的耐药机制有：通过降解酶或修饰酶使药物失活, 改变药物靶位(靶位的突变、过量表达药物靶位、出现新的不被药物抑制的代谢途径); 后者常见的耐药机制有：降低细胞膜对药物的通透性(减少摄入), 将药物外排出细胞(增加排出), 细菌形成生物膜[1,2]。

多药耐药性是指细菌同时获得对多种化学性质不相关的化合物的耐受性, 有些化合物甚至是细菌

通讯作者：Tel: 0516-83798633; ✉ houjinhui0@126.com
收稿日期：2008-05-03; 接受日期：2008-07-07

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

从未接触过的。其主要机制是细胞利用外排泵(efflux pump)将药物主动外排到体外。在长期演化过程中, 细菌暴露在有害化合物存在的环境当中, 为了保护自己, 更好地适应多变的环境, 它们利用外排泵主动地排出有害物质, 降低其在体内含量, 从而降低或消除药物的杀菌或抑菌作用。

细菌多药耐药性可以使其对几种不同药物的耐受性同时增长, 这就大大增加了病害防治和疾病治疗的难度。因此, 人们必须要尽快弄清楚外排泵系统的结构和功能, 设计出有效的抑制物以阻止药物外排作用, 达到防治有害病菌的目的。

2 外排泵

细菌利用外排泵主动地将化合物由细胞质向外环境排出, 一些外排泵的作用底物是单一的, 另一些的底物则是多样的。整体而言, 细菌外排泵的底物很广泛, 它们是金属离子或结构上没有什么直接联系的化合物, 如一些染料、脂类、抗生素、去污剂和表面活性剂等等。

研究外排泵的关键在于, 确定有代表性的外排泵结构和阐明与药物外排过程相伴随的外排泵构象变化。人们对于外排泵结构的认识大多来自于蛋白一级结构序列及其基础上的二级结构预测, 包括通过扫描一级结构中 20 个或更多的疏水氨基酸来寻找那些足够可能形成α-螺旋的跨膜结构等等。随后用生物物理、生物化学和遗传分析的手段对创建的结构模型进行检测。生物物理学技术包括圆二色谱和傅里叶变换红外光谱分析, 这些技术可用来估计蛋白的α-螺旋参数。生物化学方法包括利用蛋白酶切分析膜的拓扑结构, 利用单克隆抗体识别暴露膜外的多肽结构域, 利用半胱氨酸扫描诱变产生包含巯基的半胱氨酸残基来标记和测试氨基酸在结构中的暴露情况。遗传学分析包括将β-半乳糖苷酶(*lacZα*)或碱性磷酸酶(*phoA*)融合在膜蛋白中, 研究连接跨膜螺旋的胞内或胞外环行结构。将这些膜蛋白过量表达、提纯并保持其功能构建到人工膜载体脂质体上以后, 人们可以获得蛋白的瞬间动力学分析数据, 对其进行细化的结构和功能分析, 也可以利用X射线衍射和低温电子显微镜获得蛋白二维和三维晶体结构信息[3,4]。

已报道的细菌外排泵蛋白根据序列相似性可总结为以下几种[5,6]：易化扩散载体超家族(major facilitator superfamily, MFS)、小多重耐药性(small multidrug resistance, SMR)家族、ATP结合盒(the ATP-binding cassette, ABC)家族、耐药节结化细胞分化 (resistence nodulation-cell division, RND) 家族、多药和有毒化合物排出 (multidrug and toxic compound extrusion, MATE) 家族。每个超家族的泵蛋白在氨基酸序列、结构和演化起源上是相互关联的。在能量供给方面, ABC家族以ATP为能量, 其它家族以质子驱动力(proton motive force, PMF)供能。外排泵的多样性表明了细菌多药耐药性机制的多样性。对外排泵结构、功能和调控的研究将有助于人们认识和防治细菌的多药耐药现象。

3 大肠杆菌的多药外排泵 AcrAB-TolC 系统

大肠杆菌的多药外排泵 AcrAB-TolC 系统是目前研究比较清楚的一种细菌外排泵。AcrAB-TolC 系统主要有三个部分：膜融合蛋白(AcrA)、外排转运蛋白(AcrB)和外膜通道蛋白(TolC)。

AcrA是一个由 398 个氨基酸残基组成的蛋白质, 相对分子质量为 41 kD, 属膜融合蛋白(membrane fusion protein, MFP)超家族成员, 其脂质化的N端锚钉在内膜上, C端伸展到周质[7,8]。AcrA被认为是在膜融合中起到一定的作用, 在AcrAB-TolC系统中它的C端与内膜上的AcrB相互作用, 而N端肽链则在C端的协助下与外膜通道蛋白TolC相互作用, 将两者联系到一起[9,10]。在*E. coli*中除AcrB外, AcrA可以与AcrD, AcrF和YhiV等多个RND家族蛋白作用。AcrA的C端区域 290~357 间的氨基酸残基对于它和AcrB间作用是必需的, 这段区域的局部序列特征对决定AcrA与AcrB的作用是重要的[9]。

AcrB由 1048 个氨基酸残基组成, 相对分子质量为 110 kD, 是一个十二跨膜并带有两个大的外周胞质环的内膜泵蛋白, 属RND家族[11,12]。X-射线衍射分析显示, AcrB以同三聚体形式横跨细胞内膜, 在内膜的外侧形成漏斗形结构, 开口于细胞周质, 能直接摄取细胞周质间隙中的药物, 在内膜的内侧形成一个直径为 30Å的中央腔, 开口向细胞质。漏斗形结构和中央腔相连的部分是个狭窄或关闭的孔道[12]。在对AcrB氨基酸残基的分析中, 研究人员发

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

现了与底物结合以及质子转移供能相关的位点。在T(tight)状态时，*E.coli* AcrB两个周质结构域上的F136、178、610、615、617和628; V139、612; I277、626和位于孔洞结构域的Y327构成的疏水区域，一些化学性质不同的物质如罗丹明6G和溴化乙锭等可以进入结合洞穴，通过疏水键与中央洞穴结合[11,13]。D407、D408和K940被认为与*E.coli* AcrB的质子转移有关系，而外排泵的运转是靠质子转移来提供能量的，如果这3个氨基酸残基发生突变，会导致细菌完全失去耐药性[11,13]。笔者认为像这样一类重要的序列对于分析其它细菌新获得的相应基因有重要意义。因为若是其发生突变导致氨基酸残基的性质改变，那么新发现的基因很可能是无功能的。

TolC包括一个100Å的位于细胞周质的α-螺旋孔道和一个40Å跨越外膜的β-筒状结构。它是一个多功能的外膜通道蛋白，可以与多种不同的转运蛋白相耦合，在转运过程中几乎不决定转运的特异性和方向[1]。AcrB和TolC的大部分都伸出各自所在膜的外面，伸向膜周质，由AcrA帮助它们联系到一起，形成一个连续的蛋白通路，一些化合物由此被排出细胞外。

外排泵帮助细菌排出有害物质，使其适应生存环境的变化。但是，这类蛋白的过量表达会破坏细胞膜的完整性，而多药外排泵把必需的代谢物无端地排出体外也会危害细菌的生存。因此，必然存在着对外排泵的精密调控机制。在转录水平上，外排泵受到局部和全局两个层次上的调控。局部水平的调控常常是在紧邻其基因的位置上表达出转录抑制或激活蛋白，以调控该泵蛋白的表达[14]。大肠杆菌AcrR对于多药外排泵AcrAB-TolC系统的调控就属于局部水平的调控。全局性的调控则往往是由细胞内一些整体性调控因子参加的与细胞整体代谢变化相关联的调控机制。

4 大肠杆菌 *acrAB* 操纵元的调控

大肠杆菌多药外排泵AcrAB-TolC系统中，AcrA和AcrB蛋白的基因位于同一个操纵元上，*acrA*上游存在着一个调控基因*acrR*[15−19]。*acrR*位于*acrAB*操纵元上游141 bp，与*acrAB*转录方向相反。*acrR*编码具有215个氨基酸残基的调控蛋白AcrR，而AcrR可以结合到*acrR*与*acrA*之间的启动子位点上，阻遏其自身和*acrAB*的表达。同时，整体调控因子对*acrAB*操纵元具有正调控作用。

4.1 AcrR 对 *acrAB* 操纵元的负调控

大肠杆菌*acrAB*操纵元的抑制蛋白AcrR是TetR转录因子家族的成员[15]。已知TetR家族成员调控的生理过程有多药耐药性、不同途径酶类的代谢、抗生素的生物合成、渗透压调节和致病性等。TetR家族调控蛋白有两个结构域：DNA结合结构域和诱导物结合结构域，它们一般分别位于调控蛋白的N端和C端。TetR家族成员的DNA结合结构域具有很高的序列相似性：螺旋-转角-螺旋形(helix- turn-helix, HTH)的DNA结合结构域及其三维结构上邻近区域的47个氨基酸决定了该家族的序列特点。诱导物结合结构域的保守性相对要差一些，这与不同细菌对环境的适应性有关，不同的结构特征决定了其各自的诱导底物存在着差异。调控蛋白可以形成同二聚体，其中的诱导物结合结构域形成的空间结构可以识别和容纳诱导物。诱导物与调控蛋白结合后，使调控蛋白发生构象的改变。变构的调控蛋白会从结合的DNA位点上脱落下来，从而导致外排泵结构基因的表达。

在AcrR的结构研究方面，Li等[16]对AcrR晶体结构进行分析后发现，AcrR是个由HTH结构域和配体结合结构域两部分组成的全α-螺旋结构的转录调控因子。AcrR的N端结构域中α2和α3螺旋构成DNA结合基序(motif)，它以二聚体的形式采取2∶1的比例结合到其识别的回文序列(palindrome) 5′-TACATACATTTGTGAATGTATGTA-3′上。AcrR的C端结构域由α4到α9构成，这些螺旋结构形成了一个大的内部空腔。空腔很像是配体的结合位点，它整体上是疏水的，但在E67区域显示出负电位。这说明AcrR也许更倾向于结合中性和带正电荷的配体。事实上，AcrR的一些配体比如溴化乙锭和罗丹明6G(rhodamine 6G)都是带正电荷的分子。

关于AcrR功能的文献报道有很多，既有对临床分离突变株的研究，也有实验室人工突变研究。这些研究都发现，AcrR的过量表达可以降低*acrAB*的表达，它突变可导致*acrAB*转录增加，同时AcrR也可以抑制自身的启动子而调控自己的表达。

在临床分离的八株对氟喹诺酮高耐的*E. coli*中，没有*marA*和*soxS* RNA超表达，但AcrR蛋白有随机

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

分布的氨基酸缺失、替代或重叠突变; 将携带野生型*acrR*基因的质粒转移至*acrA*超表达的耐药株后, 其*acrA*的表达水平下降, 对多种抗生素的耐药水平也明显下降, 这说明AcrR对*acrAB*的表达起抑制作用[17]。Webber等[18]对于不同来源的抗氟喹诺酮(fluoroquinolone)大肠杆菌突变型进行了分析发现, 它们的*acrB*过量表达并且AcrR第 45 位氨基酸有突变, 利用野生型*acrR*对此种突变型进行互补实验发现, 互补会导致菌株对环丙沙星(ciprofloxacin)和溴化乙锭(ethidium bromide)敏感性增加。这说明AcrR第 45 位的精氨酸是保守的, 该位点突变会增加*acrAB*的表达。

在人工突变研究中, Ma等[19]将大肠杆菌*acrR*插入失活后, *acrAB*的转录水平随之提高; 将*acrR*连接到pACYC177 上让其过量表达, 会抑制*acrAB*的转录; 凝胶迁移滞缓分析(gel mobility shift assay)表明AcrR可以与*acrAB*的启动子区域直接结合; 但是缺失*acrR*的菌株暴露于压力环境下, *acrAB*的转录也增加, 这提示AcrR是*acrAB*表达的次级调控蛋白。AcrR转录分析表明它是自我调控的, 可以抑制自身的合成。

4.2 整体调控因子对 *acrAB* 操纵元的正调控

AcrR的二聚体作为负调控蛋白防止AcrAB泵的过量表达, 而整体调控因子则负责诱导这个外排泵系统, 增加*acrAB*和*tolC* 的转录, 属于正调控。目前发现, 参与正调控的因子有MarA、Rob、SoxS和Fis(图 1)[20]。

MarA 是多重抗生素耐性(multiple antibiotic resistance, *mar*)操纵元的转录激活蛋白, 可结合到*acrAB* 启动子附近, 增强 RNA 聚合酶与该启动子的亲合力, 促进 *acrAB* 的转录。它也能以同样的方式提高 TolC 的表达。而 MarR 则通过抑制 *marRAB* 的表达而调控细胞内 MarA 的水平, MarR 也是 *marRAB* 操纵元的第一个表达产物。MarR 与诱导物结合或是通过一个有 MppA 参与的信号传导途径而导致 MarR 可能的磷酸化形式, 都会使 MarR 失去活性, 诱导 *marRAB* 操纵元的表达。MarA 可以单体的形式与 *marRAB* 启动子上游的 *mar* box 结合促进 *marRAB* 的转录, 进而增加其自身的表达。MarA 的高表达会激活 *mar* 调控子基因的表达, 这包括编码 AcrAB-TolC 多药外排泵复合体的基因。MarA 的类似物 SoxS 和 Rob 也能与 *mar* box 结合促进 *marRAB* 转

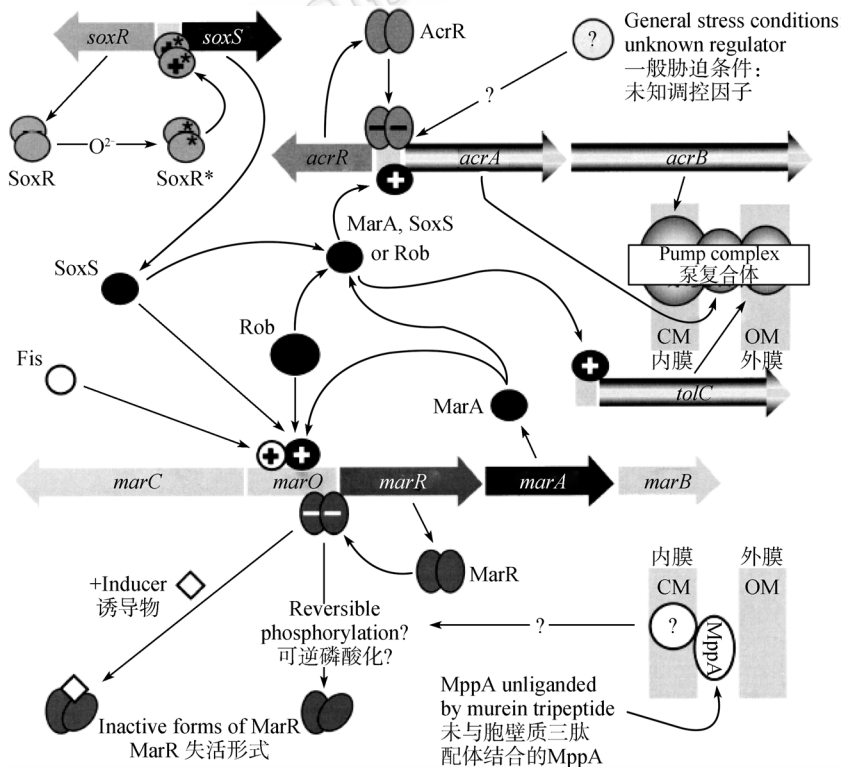

图 1 *E. coli* AcrAB-TolC 多药外排泵基因调控示意图(引自文献[20])

Fig. 1 Schematic representation of the regulatory controls that act on *E. coli* AcrAB-TolC multidrug efflux pump (From[20])

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

录。SoxS是整体超氧化反应(superoxide response, *sox*)调控元*soxRS*的效应蛋白，Rob可以结合到大肠杆菌染色体复制起点，两者在DNA结合区的氨基酸序列与MarA保守性很强。MarA、SoxS和Rob都能直接与*acrAB*的启动子结合，提高*acrAB*的转录，也能通过增加*marA*的表达间接促进*acrAB*转录。过氧化剂(O^{2-})可以使SoxR效应蛋白转变成它的活化形式(SoxR*)，活化的SoxR进而会促进SoxS的产生，这一途径同样能促进像*acrAB*那样一系列的*mar*调控子基因的表达。Fis蛋白参与到重组和DNA修复过程，它也可以促进*acrAB*转录。该蛋白能结合*marRAB*上游位点，作为辅助的转录激活因子，促进MarA、Rob、SoxS介导的对*marRAB*启动子的转录激活。大肠杆菌中这些整体调控因子的分析，为其它物种的分析提供了借鉴，同时它们也可能成为防治病原菌多药耐药性的靶位点。

5 展望

多药耐药现象是细菌为适应不良环境，需要外排出代谢产物或有毒物质而产生的。细菌的多药耐药性是目前临床感染和养殖病害防治中非常棘手的问题，其常见的原因是细菌的外排泵系统对多种药物的外排作用。研究大肠杆菌的 AcrAB–TolC 多药外排泵结构、功能和调控过程，加深了人们对细菌多药耐药性机理的认识。对这一领域研究的及时归纳，使人们对于细菌外排泵有了整体把握，有关研究方法、实验数据和结论对不同细菌的多药耐药性研究也提供了有益参考。在结合文献资料和自己研究工作的基础上，笔者认为，今后对于不同细菌多药耐药外排泵的研究需要关注以下方面：

1) 多药耐药外排泵广泛存在于许多种细菌中，并且其序列具有保守性，这种保守性为研究人员分析不同物种外排泵的结构和功能有重要的帮助。作者对肠杆菌科不同物种中已获得的 AcrA、AcrB 和 AcrR 蛋白序列进行比较分析后发现：①AcrA、AcrB 两蛋白序列保守性较高，且其保守序列在蛋白序列中呈散在的多个区域；②调控蛋白 AcrR 序列的整体保守性较低，但 AcrR 在 N 端 HTH 结构域部分的保守性很高，在 C 端也有几个较集中的保守性区域。这可能是因为 AcrA、AcrB 是泵结构的关键蛋白，其保守性对泵的功能是重要的；而 AcrR 作为调控蛋白，其与 DNA 直接作用的 HTH 结构域的保守性时是调控作用所必需，但由于不同细菌适应不同的生存环境，面临的有害药物有差异，而造成其 C 端药物结合结构域的差异较大，其中散在的几个保守区域推测应与 AcrR 形成同二聚体有关。当然在不同细菌中，这些推测都需要诸如定点或缺失突变的实验分析来进一步证明。

2) 外排泵的结构蛋白位于细胞膜上，它们很可能是具有免疫保护效应的抗原。这在病原菌外排泵研究中很有意义，因为保护性抗原蛋白对于基因工程疫苗的开发将有所帮助。

3) 对于外排泵调控因子的研究为防治病原菌外排泵造成的多药耐药性提供了药物靶位点，而且外排泵系统的一些调控蛋白是病原菌重要毒力因子，这方面的分析有助于揭示其与病原菌毒力之间的关系。在动物病害的防治中，可以将这些毒力因子敲除，构建减毒株以生产减毒疫苗。

参 考 文 献

[1] Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature*, 2007, **446**: 749–757.

[2] Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol*, 2002, **92**(suppl 1): 55S–64S.

[3] Borges-Walmsley MI, Walmsley AR. The structure and function of drug pumps. *Trends Microbiol*, 2001, **9**: 71–79.

[4] Borges-Walmsley MI, Mckeegan KS, Walmsly AR. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J*, 2003, **376**: 313–338.

[5] Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria. *J Bacteriol*, 1996, **178**(20): 5853–5859.

[6] Krulwich TA, Lewinson O, Padan E, *et al*. Do physiological roles foster persistence of drug/multidrug-efflux transporters? A case study. *Nat Rev Microbiol*, 2005, **3**: 566–572.

[7] Nikaido H. AcrA is a highly asymmetric protein capable of spanning the periplasm. *J Mol Biol*, 1999, **285**(1): 409–420.

[8] Mikolosko J, Bobyk K, Zgurskaya HI, *et al*. Conformational flexibility in the multidrug efflux system protein AcrA. *Structure*, 2006 , **14** (3): 577–587.

[9] Elkins CA, Nikaido H. Chimeric analysis of AcrA function reveals the importance of its C-Terminal domain in its interaction with the AcrB multidrug efflux pump. *J Bacteriol*, 2003, **185**(18): 5349–5356.

[10] Husain F, Humbard M, Misra R. Interaction between the

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

TolC and AcrA proteins of a multidrug efflux system of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 2004, **186**(2): 8533–8536.

[11] Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, *et al*. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. *Nature*, 2002, **419**(6907): 587–593.

[12] Yu EW, McDermott G, Zgurskaya HI, *et al*. Structural basis of multiple drug-binding capacity of the AcrB multidrug efflux pump. *Science*, 2003, **300**(5621): 976–980.

[13] Seeger MA, Schiefner A, Eicher T, *et al*. Structural asymmetry of AcrB trimer suggests a peristaltic pump mechanism. *Science*, 2006, **313**: 1295–1298.

[14] Grkovic S, Brown MH, Skurray RA. Transcriptional regulation of multidrug efflux pumps in bacteria. *Semin Cell dev biol*, 2001, **12**: 225–237.

[15] Ramos JL, Martı´nez-Bueno M, Molina-Henares AJ, *et al*. The TetR family of transcriptional repressors. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2005, **69**(2): 326–356.

[16] Li M, Gu R, Su CC, *et al*. Crystal structure of the transcriptional regulator AcrR from *Escherichia coli*. *J Mol Biol*, 2007, **373**: 591–603.

[17] Wang H, Dzink-fox JL, Chen MJ, *et al*. Genetic characterization of highly fluoroquinolone resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of *acrR* mutations. *Antimicrob Agents Ch*, 2001, **45**(5): 1515–1521.

[18] Webber MA, Talukder A, Piddock LJV. Contribution of mutation at amino acid 45 of acrR to *acrB* expression and ciprofloxacin resistance in clinical and veterinary *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob Agents Ch*, 2005, **49**(10): 4390–4392.

[19] Ma D, Alberti M, Lynch C, *et al*. The local repressor AcrR plays a modulating role in the regulation of *acrAB* genes of *Escherichia coli* by global stress signals. *Mol Biol*, 1996, **19**(1): 101–112.

[20] Grkovic S, Brown MH, Skurray RA. Transcriptional regulation of multidrug efflux pumps in bacteria. *Semin Cell dev biol*, 2001, **12**: 225–237.

(上接 p.1914)

征 稿 简 则

3.4 摘要写作注意事项

3.4.1 英文摘要:

1) 建议使用第一人称, 以此可区分研究结果是引用文献还是作者得出的; 2) 建议用主动语态, 被动语态表达拖拉模糊, 尽量不用, 这样可以避免好多长句, 以求简单清晰; 3) 建议使用过去时态, 要求语法正确, 句子通顺; 4) 英文摘要的内容应与中文摘要一致, 但可比中文摘要更详尽, 写完后务必请英文较好且专业知识强的专家审阅定稿后再返回编辑部。5) 摘要中不要使用缩写语, 除非是人人皆知的, 如：DNA, ATP 等; 6) 在英文摘要中, 不要使用中文字体标点符号。

3.4.2 关键词：应明确、具体, 一些模糊、笼统的词语最好不用, 如基因、表达……

4 特别说明

4.1 关于测序类论文

凡涉及测定 DNA、RNA 或蛋白质序列的论文, 请先通过国际基因库 EMBL (欧洲)或 GenBank (美国)或 DDBJ(日本), 申请得到国际基因库登录号 (Accession No.)后再投来。

4.2 关于版权

4.2.1 本刊只接受未公开发表的文章, 请勿一稿两投。

4.2.2 凡在本刊通过审稿、同意刊出的文章, 所有形式的 (即各种文字、各种介质的)版权均属本刊编辑部所有。作者如有异议, 敬请事先声明。

4.2.3 对录用的稿件编辑部有权进行文字加工, 但如涉及内容的大量改动, 将请作者过目同意。

4.2.4 文责自负。作者必须保证论文的真实性, 因抄袭剽窃、弄虚作假等行为引发的一切后果, 由作者自负。

4.3 审稿程序及提前发表

4.3.1 来稿刊登与否由编委会最后审定。凡被录用的稿件将及时发出录用通知, 对不录用的稿件, 一般在收稿 1 个月之内通过 E-mail 说明原因, 打印稿不退。稿件经过初审、终审通过后, 作者根据编辑部返回的退修意见进行修改补充, 然后以投稿时的用户名和密码登陆我刊网址上传电子版修改稿, 待编辑部复审后将给作者发送稿件录用通知单, 请作者将修改稿纸稿和签字盖章后的承诺书一并寄回编辑部, 按照稿号顺序进入排队发表阶段。

4.3.2 对投稿的个人和单位一视同仁。坚持文稿质量为唯一标准, 对稿件采取择优先登的原则。如作者要求提前发表, 请在投稿的同时提出书面报告, 说明该研究成果的重要性、创新性、竞争性和提前发表的必要性, 经过我刊的严格审查并通过后, 可予提前刊出。

5 发表费及稿费

论文一经录用, 将在发表前根据版面收取一定的发表费, 并酌付稿酬、赠送样刊及单行本。

6 联系我们

地址: 北京市朝阳区大屯路中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部 (100101)
Tel: 010-64807511
E-mail: tongbao@im.ac.cn
网址: http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn

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