

后基因组时代微生物遗传学教学的探讨

黄鹰

(南京师范大学 生命科学学院 江苏省功能微生物与功能基因组学重点实验室 江苏 南京 210023)

摘要: 对后基因组时代“微生物遗传学”课程教学进行探讨。提出以故事化课堂和形象化讲解增加学生的学习乐趣。为了更好地帮助学生理解后基因组学方法, 将后基因组学与微生物遗传学融合教学(包括正向遗传学方法与快速正向遗传学方法、单基因敲除和表型分析与全基因组规模基因敲除和表型分析、传统的遗传相互作用与全基因组的遗传相互作用融合讲授)。此外, 生物信息学网络资源的介绍延伸了课堂教学并提高了课堂教学质量。

关键词: 微生物遗传学, 后基因组学, 生物信息学数据库, 故事化课堂, 形象化讲解, 教学质量

Tips and ideas for the teaching of Microbial Genetics in the post-genome era

HUANG Ying

(*Jiangsu Key Laboratory for Microbes and Genomics, School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing, Jiangsu 210023, China*)

Abstract: In this article, I share my teaching experiences, and explore ideas on teaching Microbial Genetics in the post-genome era. To increase student interest in this course, I propose the use of story-telling and visualization as two teaching strategies. In addition, to help students better understand post-genomic approaches, I suggest integration of traditional genetics and related post-genomics (examples of integration include traditional forward genetics and fast forward genetics, phenotypic analysis of single-gene deletion and genome-wide deletion mutant analy-

sis, and traditional genetic interactions and genome-wide genetic interactions). Also, introducing online bioinformatics resources extends the classroom teaching, and improves teaching quality.

Keywords: Microbial Genetics, Post-genomics, Bioinformatics databases, Storytelling in teaching, Visualized teaching, Teaching quality

微生物遗传学是研究微生物遗传和变异的科学。它是生命科学一个重要的、探索性极强的前沿学科。伴随着生命科学研究的发展,微生物遗传学领域发生了翻天覆地的变化^[1]。微生物遗传学研究的里程碑包括:1928年, Frederick Griffith发现了肺炎双球菌(*Diplococcus pneumoniae*)的转化现象;1941年, George W. Beadle和 Edward L. Tatum根据对粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*)营养缺陷型的研究,提出了“一个基因一种酶”学说;1944年, Oswald T. Avery等通过肺炎双球菌的转化实验首次证明了DNA是遗传信息携带者;1946年, Joshua Lederberg和 Edward L. Tatum发现了细菌的接合现象;1952年, Alfred D. Hershey和 Martha Chase进一步证实了DNA是遗传物质, Joshua Lederberg和 Norton Zinder在研究鼠伤寒沙门氏(*Salmonella typhimurium*)的重组时发现了细菌的转导现象;1953年, James D. Watson和 Francis H. C. Crick构建了DNA双螺旋结构模型;1958年, Francis H. C. Crick提出了遗传信息传递的“中心法则”;1961年, François Jacob和 Jacques Monod提出了操纵子学说;1966年, Marshall W. Nirenberg等破译了遗传密码;1972年, Herbert Boyer和 Stanley Cohen建立了DNA的重组技术;1977年, Frederick Sanger, Allan Maxam和 Walter Gilbert发明了DNA测序技术;1983年, Kary B. Mullis发明了PCR技术;1995年, John C. Venter团队完成了第一个细菌流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)全基因组测定;1997年, 欧洲、美国、加拿大和日本共96个实验室共同完成了第一个

真核生物酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)完整基因组的测序。

随着生命科学研究步入了后基因组时代(Post-genome era),微生物遗传学的教学面临新的问题与挑战。如果依旧沿袭传统的教学方法,则无法展示微生物遗传学研究过程中极强的探索性特征,学生往往会感到枯燥无味,难以认识到遗传学研究手段的强有力。本文结合笔者多年来从事微生物遗传学研究与教学的经验,对如何适应后基因组时代发展的需要,讲好微生物遗传学课略陈管见。

1 微生物遗传学可以讲得更精彩

微生物遗传学该如何授课?照本宣科,孤立、单调地讲解概念与知识,都不是好方法。微生物遗传学具有一定的理论深奥性、抽象性,直接讲述不易激发学生学习兴趣。笔者不断努力和尝试,发现以讲故事的方式讲课和形象化的讲解可以增加学生的学习乐趣,原来微生物遗传学可讲得更精彩。

1.1 故事化课堂

一篇好的科研论文可以写得像故事一样引人入胜。同样,一节好的微生物遗传学课也可以讲得像故事一样令人着迷。笔者在授课时,围绕微生物遗传学的一个主题,采用类似讲故事的方式,以环环相扣的问题引出各种涉及到的微生物遗传学基本概念与研究方法。同时,尽可能把每节课中,乃至不同节课中所讲授的微生物遗传学内容有机地结合在一起。通常在每节课开始前回

顾上一节课的内容,同时提出这节课需要解答的一个主要问题,并围绕这个问题讲解相关的遗传学知识。每节课结束时,提出一个能承上启下的问题,从而为下一节课的讲解做好准备。这些问题犹如一个个悬念,使学生听起来有所期待,并激发他们的思考。这种围绕一个主题,不断提问、引发思考、循序深入的授课方式,不仅增加了课堂互动,缓解了以往灌输式教学造成的学生课堂注意力无法持续集中、易疲倦的心理状态,还有助于培养学生不畏艰难、勇于探索的精神。下面主要举例说明如何像讲故事一样讲解微生物遗传学中有关“酵母菌遗传”一章的内容。

笔者主要围绕“基因突变与表型”这个主题来讲解酵母菌遗传,并将如何阐明基因的功能这个问题贯穿整个讲解过程。在讲解该主题时,通过反复提出“如何阐明基因的功能”这个问题牢牢吸引学生的注意力。同时,也指出阐明基因的功能这个过程,可能会历经千辛万苦。让我们开始踏上这个征途吧,我们无所畏惧。首先向同学提问:研究基因功能的两种主要方法是什么?接着介绍正向遗传学方法(Forward genetics)与反向遗传学方法(Reverse genetics)。正向遗传学方法是先通过突变体的筛选和表型分析,获得感兴趣表型的突变体,然后通过遗传学手段找到相关突变的基因。反向遗传学方法则是先寻找到感兴趣的基因,然后通过对该基因突变寻找相关表型。两者显著的差别是:前者通过表型确定相关突变的基因,而后者通过特定基因突变寻找表型。通过介绍正向遗传学与反向遗传学研究方法,并对它们的异同点做出总结,使学生深刻地理解并掌握这两个抽象的概念。

有关反向遗传学方法,主要介绍基因点突变或基因敲除(Gene deletion)后表型分析的方法。在讲解基因敲除后的表型分析时,首先提问:研究未知基因的功能首先要解决的问题是什么?解

决问题的方法是什么?答案是通过基因敲除来分析基因对生命是否是必需的。如果基因敲除产生致死(Lethality)表型,表明基因对生命是必需的。否则是非必需基因。如果基因敲除导致生长缓慢的表型,称为致病(Sickness)表型。在分析了基因对生命是否必需后,进一步指出必需基因与非必需基因功能的研究方法是不同的,并且结合本实验室开展的研究,着重介绍研究必需基因功能的方法^[2]。

在讲解完“基因敲除后致死/致病表型分析”后提问,如果没有致死/致病表型应该怎么办?答案当然是不放弃。接着介绍如何进一步进行表型研究。例如检测被敲除的基因是否影响碳、氮、磷和硫的分解代谢,细胞内小分子和大分子的合成,细胞呼吸,细胞应激和细胞损伤修复。有关寻找表型,介绍了一个有趣的研究实例^[3]:赵国屏和姚玉峰实验组通过对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) H37 有毒株与无毒株全基因组测序,并进行比较分析后发现结核分枝杆菌无毒株基因组中核苷三磷酸焦磷酸水解酶(Nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase)基因(*mazG*)发生了点突变。*mazG* 基因敲除后没有产生致死/致病表型,但进一步表型研究发现该酶参与了氧化应激反应,并且其活性与结核分枝杆菌的毒力有关。另外,还专门介绍了利用美国 Biolog 公司的表型芯片分析设备 OmniLog™ 对基因敲除突变体进行高通量表型测定的方法。

在讲完高通量表型测定后继续提问:假如基因单敲后大规模的表型分析也没有获得任何结果是不是应该放弃了?笔者指出应该继续探索。首先,鼓励学生讨论还有哪些因素可能掩盖基因单敲后的表型,给学生思考、讨论的时间,再引出可能是由于存在其他基因能执行与被敲掉基因相同的功能或存在冗余途径而造成单基因敲除后缺乏表型。那么如何进一步研究获得表型

呢? 继而引出了双基因/多基因敲除的话题。有关这部分内容, 详细介绍了基于列阵分析手段的全基因组规模合成致死分析方法(Global synthetic lethality analysis)。通过双基因敲除获得的致死/致病表型, 则称为合成致死/致病作用(Synthetic lethal/Sick interaction)。这些现象反映了这两个基因间存在遗传相互作用(Genetic interaction)。接下来, 顺理成章地介绍遗传相互作用理论, 如何定量分析遗传相互作用^[4]和比较遗传相互作用与物理相互作用(Physical interaction)的异同。最后介绍酿酒酵母菌^[5]与裂殖酵母菌(*Schizosaccharomyces pombe*)^[6]全基因组规模遗传相互作用图谱的构建及这两种图谱的比较^[6]。

1.2 形象化讲解

笔者授课时, 将一些深奥难懂的微生物遗传学概念比拟为日常生活中具体而易于理解的事物, 以便学生掌握。例如, 在讲解分子条形码时, 把分子条形码比作“商品条形码”。分子条形码(Molecular bar code)也称为DNA条形码(DNA bar code), 是指标准的、易PCR扩增且相对较短的DNA片段。由于分子条形码能将菌株进行如商品条形码一样的扫描识别, 因此能满足大规模高通量的筛选要求。目前, 分子条形码广泛应用于“全基因组规模的基因删除”^[7-8]和“全局性合成致死分析”^[9]。又如, 在讲解葡萄糖阻遏效应(也称葡萄糖分解代谢产生阻遏作用)及乳糖操纵子调控时, 将葡萄糖阻遏效应比作“葡萄糖霸道效应”。这是由于葡萄糖和其他碳源(如乳糖)同时存在时, 在葡萄糖没有被利用完前, 葡萄糖通过其分解产物阻遏某些诱导酶体系编码的基因转录, 不让细胞利用其他碳源。又如, 将全基因组规模的遗传相互作用图谱和蛋白质相互作用图谱比作航班飞行路线图, 并将不同基因/蛋白比作各个城市。在分析单基因敲除后没有表型的原因时, 借用西方谚语“条条大道通罗马”来比喻细胞内可以有多种

不同的途径(Pathway)。此外, 还借助大量有关微生物遗传学的图片(包括一些有趣的图片)提高学生的学习兴趣, 帮助学生理解抽象概念。形象化的说明和有趣的图片使同学们既愉快地接受了知识, 又对本课程产生浓厚的兴趣。

2 后基因组学与微生物遗传学融合教学

微生物遗传学研究已经步入了后基因组时代。大规模微生物基因组测序的完成和后基因组时代新技术的发展, 为微生物遗传学的研究提供了全新的视角并开辟了广阔的空间^[10]。为了适应微生物遗传学发展的需要, 一些微生物遗传学教材增加了后基因组学方法, 包括功能基因组学、比较基因组学、药物基因组学、转录组学、代谢组学、生物信息学技术与生物芯片技术等。笔者在进行微生物遗传学授课时, 注重将传统遗传学方法与后基因组学方法融合讲授。下面举例说明。

2.1 正向遗传学方法与快速正向遗传学方法融合讲授

正向遗传学方法在基因功能鉴定中发挥了重要作用, 但传统的正向遗传学方法有工作量大、方法繁琐、耗时长等缺点。而在后基因组时代, 随着高通量测序技术在正向遗传学方法中的应用, 基因功能鉴定更为快速便捷。这种基于基因组测序的正向遗传学方法称为快速正向遗传学方法(Fast forward genetics)^[11]。将传统的正向遗传学与快速正向遗传学方法融合讲授, 不但有利于学生认识快速正向遗传学方法的来龙去脉, 也便于学生理解这种新的遗传学研究方法。

为了更好地阐述快速正向遗传学方法, 还介绍了通过全基因组测序来鉴定突变基因的两个实例: (1) 有关发酵木质纤维素水解液生产乙醇的研究^[12]。Smith 等通过化学诱变获得一株高产酒精的树干毕赤酵母(*Pichia stipitis*)菌株。通过全

基因组测序和分析比较野生型与突变型菌株在 DNA 序列上的差别, Smith 等发现可能引起高产酒精的突变基因。(2) 有关裂殖酵母菌中人着丝粒蛋白 B (CENP-B)同源蛋白功能的研究^[13]。Zaratiegui 等发现同时删除裂殖酵母菌中 *CENP-B* 同源基因 *abp1* 和 *cbh1* 导致菌落生长极慢, 并意外发现其中有个别菌落生长很快。通过全基因组测序和功能研究, Zaratiegui 等鉴定了抑制 *abp1* 和 *cbh1* 双突变菌落生长缓慢的基因^[13]。

2.2 单基因敲除和表型分析与全基因组规模基因敲除和表型分析融合讲授

随着越来越多全基因组序列测定的顺利完成, 全基因组规模基因敲除得以实现。将传统的基因敲除和表型分析与全基因组规模基因敲除和表型分析结合起来讲, 便于学生理解全基因组规模基因敲除和表型分析的方法。在讲解基因敲除和表型分析时, 首先介绍单基因敲除^[14], 然后介绍已完成的大肠杆菌(*Escherichia coli*)^[15]、酿酒酵母菌^[8]和裂殖酵母菌^[9]全基因组的基因敲除 (Genome-wide gene deletion)。此外, 还举例介绍了全基因组的基因敲除在基因功能鉴定、药物研发、合成生物学研究中的应用^[15]。

2.3 传统的遗传相互作用与全基因组规模的遗传相互作用融合讲授

在基因组学技术诞生前, 通过传统的遗传相互作用方法来研究基因功能的困难是令人难以想象的。为了更好地让学生理解基因组学技术方法是阐明基因功能的强有力手段, 采用了将传统的遗传相互作用与全基因组规模的遗传相互作用融合讲授的方法。在讲解全基因组的遗传相互作用时, 着重介绍了合成遗传阵列分析 (Synthetic genetic array, SGA) 和基于基因芯片的合成致死阵列分析 (Synthetic-lethality analysis by microarray, SLAM)^[9]。这两种方法都是将感兴趣基因的敲除突变株与全基因组的基因敲除文库杂交, 然后检

测合成致死表型。两者不同之处在于 SGA 是定性分析合成致死表型, 而 SLAM 可以定量分析合成致死表型。由于这两种方法在酵母菌中广泛使用, 因此, 主要讲解了在酵母菌中开展 SGA 研究的具体方法^[16-17]。

为了让学生进一步感受 SGA 方法的强有力, 还举了两个例子说明 SGA 的应用, 一个是利用 SGA 方法构建酵母菌中庞大的遗传相互作用网络, 并通过这个网络预测未鉴定基因的生物学功能及帮助认识复杂人类疾病 (Complex human diseases) 的机制^[9]。另一个是利用 SGA 方法发现酵母菌衰老因子 SIR2 与细胞骨架系统和细胞极性之间的相互作用^[18]。除了介绍上述非必需基因间 SGA 的例子, 还介绍了一个必需基因之间 SGA 的研究实例^[19]。通过这些研究实例, 变抽象的知识为形象的理解, 使学生感悟到遗传学的奇妙, 强烈地唤起其好奇心, 为进一步利用微生物遗传学知识探究生命的奥秘奠定必要的情感基础。

2.4 应用生物信息学网络数据库延伸课堂教学

后基因组时代, 各种生物信息学数据库几乎涵盖了生命科学的各个领域, 成为生命科学研究的重要资源。因此, 生物信息学网络资源的介绍也是一项重要的教学内容。笔者结合遗传学研究常用方法的讲授, 介绍相关的生物信息学数据库。例如, 在讲解单基因敲除时, 同时介绍了天津大学生物信息学研究中心的必需基因数据库 [Database of essential genes, DEG (<http://tubic.tju.edu.cn/deg/>)]。在讲反向遗传学方法时, 介绍了如何通过美国国立生物技术信息中心 [National Center for Biotechnology Information, NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)] 的 BLAST 搜索引擎查找感兴趣的基因和蛋白。在讲授基因表达调控时, 介绍了如何通过欧洲生物信息学研究所 [European Bioinformatics Institute, EBI

(<http://www.ebi.ac.uk/pride/>)查找感兴趣的基因芯片和基因表达谱信息。在介绍遗传相互作用的方法时,也介绍了遗传相互作用数据库[<http://interactome-cmp.ucsf.edu/pombe2012/>]^[20]和物理相互作用数据库[The Biological general Repository for Interaction Datasets, BioGRID (<http://thebiogrid.org/>)]。笔者还让学生在课后上网查找相关资料。网络资源的充分利用,起到了延伸课堂教学、增强师生交流互动的作用,同时能充分发挥学生的主体意识,培养学生的自主学习能力,开阔学生的学习思路,帮助学生了解国际上微生物遗传学研究最新进展。

总之,在授课时,通过故事化课堂及形象化教学的方式,将微生物遗传学知识讲得生动有趣,并且把后基因组学方法融入到微生物遗传学的教学中,以便讲清这些新方法的来龙去脉。此外,介绍了网络生物信息学数据库,将微生物遗传学教学从教室拓展到网络空间。在教学过程中,还介绍了后基因组时代微生物遗传学领域的研究热点和最新前沿研究成果。通过采取这些教学改革措施,活跃了课堂气氛,调动了学生的学习兴趣 and 积极性,培养了学生的参与意识,启迪了学生创新思维,培养了学生探究精神,从而有效地达到了提高教学效率和教学效果的目的。令人鼓舞的是,有不少学生反映笔者的教学内容提高了他们的微生物遗传学素养,对其课题研究也很有帮助。

致谢: 感谢商中杰、张怡君、张晓洁、王笑咪、梁雪飞和刘金玉对本文提出宝贵意见。

参 考 文 献

- [1] Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, et al. A vision for the future of genomics research[J]. *Nature*, 2003, 422(6934): 835–847.
- [2] Zhao Z, Su WC, Yuan S, et al. Functional conservation of tRNase Z^L among *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* and humans[J]. *Biochemical Journal*, 2009, 422(3): 483–492.
- [3] Lu L, Sun Q, Fan XY, et al. Mycobacterial MazG is a novel NTP pyrophosphohydrolase involved in oxidative stress response[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(36): 28076–28085.
- [4] Beltrao P, Cagney G, Krogan N. Quantitative genetic interactions reveal biological modularity[J]. *Cell*, 2010, 141(5): 739–745.
- [5] Costanzo M, Baryshnikova A, Bellay J, et al. The genetic landscape of a cell[J]. *Science*, 2010, 327(5964): 425–431.
- [6] Ryan CJ, Roguev A, Patrick K, et al. Hierarchical Modularity and the evolution of genetic interactomes across species[J]. *Molecular Cell*, 2012, 46(5): 691–704.
- [7] Giaever G, Chu AM, Ni L, Connelly C, et al. Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome[J]. *Nature*, 2002, 418(6896): 387–391.
- [8] Kim DU, Hayles J, Kim D, et al. Analysis of a genome-wide set of gene deletions in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*[J]. *Nature Biotechnology*, 2010, 28(6): 617–623.
- [9] Ooi SL, Pan X, Peyser BD, et al. Global synthetic-lethality analysis and yeast functional profiling[J]. *Trends in Genetics*, 2006, 22(1): 56–63.
- [10] 刘刚. 后基因组时代的微生物遗传学[J]. *遗传*, 2011, 33(10): 1027–1028.
- [11] Darby AC, Hall N. Fast forward genetics[J]. *Nature Biotechnology*, 2008, 26(11): 1248–1249.
- [12] Smith DR, Quinlan AR, Peckham HE, et al. Rapid whole-genome mutational profiling using next-generation sequencing technologies[J]. *Genome Research*, 2008, 18(10): 1638–1642.
- [13] Zaratiegui M, Vaughn MW, Irvine DV, et al. CENP-B preserves genome integrity at replication forks paused by retrotransposon LTR[J]. *Nature*, 2011, 469(7328): 112–115.
- [14] Bähler J, Wu JQ, Longtine MS, et al. Heterologous modules for efficient and versatile PCR-based gene targeting in *Schizosaccharomyces pombe*[J]. *Yeast*,

- 1998, 14(10): 943-951.
- [15] Nichols RJ, Sen S, Choo YJ, et al. Phenotypic landscape of a bacterial cell[J]. *Cell*, 2011, 144(1): 143-156.
- [16] Tong AH, Lesage G, Bader GD, et al. Global mapping of the yeast genetic interaction network[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 808-813.
- [17] Roguev A, Wiren M, Weissman JS, et al. High-throughput genetic interaction mapping in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*[J]. *Nature Methods*, 2007, 4(10): 861-866.
- [18] Liu B, Larsson L, Caballero A, et al. The polarisome is required for segregation and retrograde transport of protein aggregates[J]. *Cell*, 2011, 140(2): 257-267.
- [19] Davierwala AP, Haynes J, Li ZJ, et al. The synthetic genetic interaction spectrum of essential genes[J]. *Nature Genetics*, 2005, 37(10): 1147-1152.
- [20] Ryan CJ, Roguev A, Patrick K, et al. Hierarchical modularity and the evolution of genetic interactomes across species[J]. *Molecular Cell*, 2012, 46(5): 691-704.

~~~~~  
(上接 p.1686)

## 征 稿 简 则

### 3.3 摘要写作注意事项

3.3.1 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。

3.3.2 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。对不录用的稿件, 一般在收稿 2 个月之内通过 E-mail 说明原因, 作者登陆我刊系统也可查看。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系统上传修改稿, 待编辑部复审后将给作者发稿件录用通知单, 稿件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。

### 6 联系我们

地址: 北京市朝阳区北辰西路 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(100101)

Tel: 010-64807511

E-mail: tongbao@im.ac.cn

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