

# 基于动力学模型的法夫酵母发酵生产虾青素的补料策略优化

鲁明波<sup>1</sup>, 纪磊<sup>1</sup>, 刘永胜<sup>2</sup>, 周蓬蓬<sup>1</sup>, 余龙江<sup>1</sup>

1 华中科技大学生命科学与技术学院生物技术系 资源生物学与生物技术研究所, 武汉 430074

2 浙江海翔药业股份有限公司, 台州 318000

**摘要:** 对法夫酵母的不同补料发酵方式进行了研究。基于底物抑制模型, 提出了一种优化的两阶段补料策略, 用于法夫酵母产虾青素的高密度发酵。在发酵的延迟期和对数生长期早期, 糖浓度控制在 25 g/L 左右, 在此条件下, 生物量可以达到最大, 且时间缩短。在对数生长期后期及稳定期, 糖浓度控制在 5 g/L, 虾青素的合成时间可以有效延长。与传统的补料方式相比, 采用此补料策略取得了较好的发酵效果。发酵终点细胞干重达到 23.8 g/L, 虾青素产量达到 29.05 mg/L, 分别比批发酵提高了 52.8%和 109%。

**关键词:** 补料发酵, 虾青素, 动力学模型, 两阶段发酵

## Kinetic Model for Optimal Feeding Strategy in Astaxanthin Production by *Xanthophyllomyces dendrorhous*

Mingbo Lu<sup>1</sup>, Lei Ji<sup>1</sup>, Yongsheng Liu<sup>2</sup>, Pengpeng Zhou<sup>1</sup>, and Longjiang Yu<sup>1</sup>

1 Department of Biotechnology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

2 Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., LTD, Taizhou 318000, China

**Abstract:** Astaxanthin is a useful pigmentation source in fish aquaculture. It has strong antioxidative activity and therefore has potential application in delaying aging and degenerative diseases in human and animals. In recent years, there is a growing demand for astaxanthin. The red yeast *Xanthophyllomyces dendrorhous* (called *Phaffia rhodozyma* before) is one of the most promising microorganisms for the commercial production of astaxanthin. During fermentation, *X. dendrorhous* shows the Crabtree effect. Higher glucose concentration will cause significant reductions in biomass and astaxanthin production. Therefore, fed-batch processes are particularly useful. In this paper, effects of glucose-feeding strategies on astaxanthin production by *X. dendrorhous* were studied. Based on the substrate inhibition model, an optimized two-stage feeding strategy for astaxanthin production of high-cell-density fermentation was proposed. Glucose concentration was first controlled at about 25 g/L during the lag phase and the early exponential phase. In such case, biomass could reach its maximum value in relatively short time. Then the glucose concentration was controlled at about 5 g/L in the later exponential phase and stationary phase. The synthesis of astaxanthin could be effectively prolonged. The results showed that the optimized two-stage feeding strategy was the best among all the feeding strategies, and could obtain the highest biomass (23.8 g/L) and astaxanthin production (29.05 mg/L), which was a significant increase (52.8% and 109% respectively) compared with a batch process.

**Keywords:** fed-batch fermentation, astaxanthin, kinetic model, two-stage fermentation

Received: April 23, 2008; Accepted: June 14, 2008

Corresponding author: Longjiang Yu. Tel: +86-27-87792264; Fax: +86-27-87792265; E-mail: yulongjiang@hust.edu.cn

虾青素(Astaxanthin)是一种红色的天然类胡萝卜素,化学名称为3,3'-二羟基- $\beta$ , $\beta'$ -胡萝卜素-4,4'-二酮,分子式为 $C_{40}H_{52}O_4$ ,广泛存在于鲑鱼、虾、蟹、观赏鱼和鱼卵中,以及植物叶、花和水果中。动物实验表明,虾青素可以清除 $NO_2$ 、硫化物、二硫化物,也可以降低脂质过氧化。近年来的研究证实,天然虾青素具有强烈的抗氧化活性,被誉为“超级维生素E”,作为人类的高级保健食品、药品和水产动物、家禽、家畜的饲料添加剂,市场非常广阔<sup>[1]</sup>。化学合成的虾青素价格昂贵,且应用范围受到限制。虾青素的生物合成是另一条重要途径。

法夫酵母(*Xanthophyllomyces dendrorhous*)被认为是最有可能实现工业化发酵法生产虾青素的优良菌种,法夫酵母在发酵过程中呈现克雷布特里效应(Crabtree effect)<sup>[2]</sup>,因此,对法夫酵母而言,目前主要采用补料分批发酵,能在一定程度上提高生物量和虾青素的含量<sup>[3-6]</sup>。

法夫酵母虾青素的合成是与其生长密切关联的<sup>[7-9]</sup>。虾青素的合成主要集中在酵母细胞的指数生长期,在生长稳定期的前期也有合成。因此,为了获得虾青素的最大生产率,对法夫酵母的生长和合成进行条件优化很有必要。本研究通过建立发酵动力学模型,提出了一种基于模型参数的两阶段补料优化策略,取得了较好的发酵结果,以期对工业化生产起一定的指导作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌种

本实验室保藏的法夫酵母,经连续的诱变获得的高产菌株<sup>[10]</sup>。

### 1.2 培养基

葡萄糖(30 g/L),酵母粉(5 g/L), $KH_2PO_4$ (3 g/L), $Na_2HPO_4$ (1 g/L), $MgSO_4$ (3 g/L);pH为5.0。

### 1.3 种子制备方法

接一环斜面种子于250 mL三角瓶(装液量35 mL),20°C 200 r/min培养24 h,再将此发酵液接于2 L三角瓶(装液量350 mL),20°C 200 r/min培养48 h;最后将此种子液接于5 L发酵罐(装液量3.5 L)。

### 1.4 反应器发酵

采用全自动发酵罐-5L(B. Braun Biotech, 德国),配备DO、pH电极。温度自动控制在20°C $\pm$ 0.5°C。

消泡控制:灭菌前加入0.1%的泡敌,并在发酵后期泡沫严重时流加适量10%的泡敌。

溶氧控制:通过调节通气量、搅拌器转速及罐压来控制溶解氧在40%以上。

取样:每间隔8 h取样1次,持续到发酵结束。

#### 1.4.1 分批发酵

起始葡萄糖为60 g/L,发酵至稳定期,时间约90 h。

#### 1.4.2 补料分批发酵

分别采用脉冲、恒速、指数、恒 $pO_2$ 、恒pH-葡萄糖-氨水、两阶段补料及其优化策略,所有补料方式总糖相等。

脉冲流加:起始葡萄糖30 g/L,分别在第16 h、40 h、48 h三次补糖,补料葡萄糖浓度为250 g/L;恒速流加:基于分批发酵的菌体葡萄糖消耗速率,采用如下的恒速流加策略:第23 h~27 h流加,补料葡萄糖浓度为250 g/L,流加速率 $F$ 为120 mL/h;

指数流加:基于如下的指数流加模型<sup>[11]</sup>:

$$F = \frac{\mu V_0 X_0}{Y_{X/S}(S_m - S)} \exp(\mu t), \text{ 第23 h开始流加, 每2 h}$$

改变一次流速,依次为:15.81 mL/h、19.32 mL/h、23.60 mL/h、28.81 mL/h、35.2 mL/h、43 mL/h,补料葡萄糖浓度为250 g/L;

恒 $pO_2$ 发酵:控制溶解氧在48%<sup>[12]</sup>;

恒pH葡萄糖-氨水流加发酵<sup>[7,8]</sup>:控制pH为4.8。

### 1.5 测定方法

#### 1.5.1 生物量测定

干重法:取5 mL发酵液离心后,用蒸馏水洗2次,再离心,60°C烘箱内烘干至恒重后称重。

#### 1.5.2 虾青素测定

用DMSO破壁法提取类胡萝卜素,HPLC方法测定虾青素含量<sup>[13]</sup>。

#### 1.5.3 残糖测定

DNS法<sup>[14]</sup>。

### 1.6 动力学参数求解与估计

模型参数的求解用matlab软件7.0自编程序,最优化方法为simplex(单形体)法,利用ode45(四-五阶龙格-库塔法)求解微分方程组<sup>[15]</sup>。其中优化过程中的目标函数为:

$$\text{fmin}(\mu_{\max}, X_{\max}, K_i, \alpha, \beta, m_x, Y_{x/s}, Y_{p/s})=$$

$\text{Min}\{(X_i - X_i')^2 + (S_i - S_i')^2 + (P_i - P_i')^2 + (S_i - S_i')^2\}$ 。  $X_i, X_i'$ 表示不同时刻的菌体浓度,  $S_i, S_i'$ 表示不同时刻的底物浓度,  $P_i, P_i'$ 表示不同时刻的产物浓度。

## 2 结果与讨论

### 2.1 分批发酵

从图1可以看出, 发酵48 h, 细胞生长进入稳定期, 干重为15.58 g/L, 虾青素含量在72 h达到最大, 为13.91 mg/L。法夫酵母细胞生长和虾青素合成是密切相关的, 虾青素合成主要集中在指数期, 在稳定期也有部分合成。同时由于虾青素是胞内产物, 提高细胞密度有利于增加虾青素的产率。因而分阶段对细胞生长和虾青素合成进行优化很有必要。基于此目的, 可以在指数期优化细胞生长, 以获得较高的细胞密度, 同时在后期, 通过碳源流加控制促进虾青素合成。

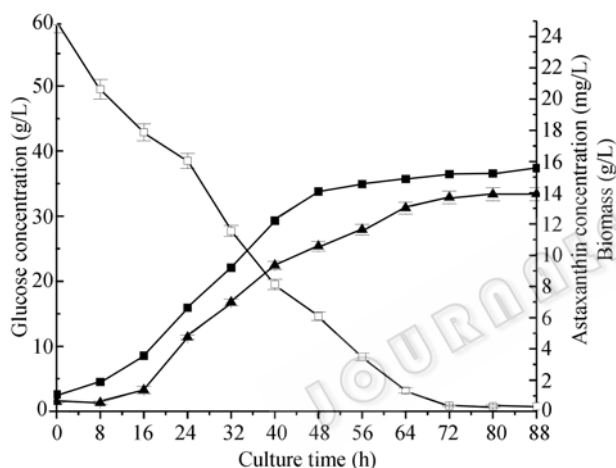


图1 分批发酵结果

Fig. 1 Time-course of batch fermentation

□: Glucose; ■: Biomass; ▲: Astaxanthin

## 2.2 法夫酵母合成虾青素过程模型及参数估计

### 2.2.1 细胞生长动力学模型

微生物细胞生长动力学可由很多模型来进行描述, 考虑到已有实验表明较高浓度葡萄糖对法夫酵母生长有一定抑制作用, 本文采用下述模型进行描述<sup>[16]</sup>:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_{\max} X S}{K_S + S + \frac{S^2}{K_i}} \quad (1)$$

其中,  $\mu_{\max}$ 为最大比生长速率,  $K_S$ 为底物饱和常数,  $K_i$ 为抑制常数。

### 2.2.2 产物合成动力学模型

结合前人研究, 可以初步判断虾青素发酵属于部分生长偶联型。本研究选用由 Luedeking 和 Piret 提出的经典模型, 描述虾青素的形成规律, 即

$$\frac{dP}{dt} = \alpha \frac{dX}{dt} + \beta X \quad (2)$$

式中  $\alpha$ 为与菌体生长相关的产物生成系数,  $\beta$ 为与菌体浓度相关的常数系数。

### 2.2.3 底物消耗动力学模型

底物消耗可用下式所示的动力学模型表示, 主要反映关键底物葡萄糖的消耗与菌体生长、产物形成的关系:

$$-\frac{dS}{dt} = \frac{dX}{dt} \times \frac{1}{Y_{x/s}} + m_x X + \frac{1}{Y_{p/s}} \times \frac{dP}{dt} \quad (3)$$

式中  $Y_{x/s}$ : 碳源用于菌体生长的得率常数, g/g;  $Y_{p/s}$ : 碳源用于产物合成的得率常数, g/g;  $m_x$ : 细胞的维持消耗常数, 1/h。

### 2.2.4 模型的参数估计和适用性

对上述模型进行拟合计算, 结果如表1、图2。在相同的分批发酵控制条件下, 重新实验并采集数据, 经上述模型预测, 除了后期的残糖浓度外, 细胞生长和虾青素合成拟合良好。说明该模型具备较好的适用性。

表1 分批发酵动力学模型参数

Table 1 Parameter values of the kinetics model of batch culture

Parameter	Value	Unit
$\mu_{\max}$	0.0767	1/h
$K_S$	0.7020	g/L
$K_i$	836.2630	g/L
$\alpha$	0.3422	mg/g
$\beta$	0.5807	mg/(g·h)
$Y_{x/s}$	0.7838	g/g
$Y_{p/s}$	0.0199	mg/g
$m_x$	0.0106	1/h

## 2.3 补料优化方法的建立

### 2.3.1 基于模型的最佳细胞生长糖浓度的确定

基于上述的底物抑制模型, 即式(1), 当  $S = (K_i \times K_S)^{0.5}$  时,  $\mu$ 取最大值。因而可以将基质浓度控制在“最优浓度”  $S = (K_i \times K_S)^{0.5}$  处, 此浓度下菌体比生长速率最大。

由以上分批发酵的模型参数, 即  $K_i = 836.2630$ 、

$K_s = 0.7020$ , 计算出在一定的发酵条件(转速、通气、温度)下, 最适菌体生长的底物浓度为:

$$S = (K_i \times K_s)^{0.5} = 24.2 \text{ g/L}$$

因此, 模型分析结果表明, 在发酵前期, 通过补料使糖浓度控制在 25 g/L 左右, 可以获得最大菌体密度。对此糖浓度控制策略进行验证, 发酵初糖浓度为 30 g/L, 接种后每 8 h 取样测定葡萄糖浓度, 然后通过流加适量的葡萄糖浓缩液, 将葡萄糖浓度控制在  $25 \text{ g/L} \pm 2 \text{ g/L}$ , 直到对数生长期结束。结果表明, 生物量在 48 h 达到最大, 约为  $23 \text{ g/L} \sim 25 \text{ g/L}$ 。在总糖耗相等的前提下, 生物量比分批发酵提高了约 50%, 实现了在指数期优化细胞生长的目的。

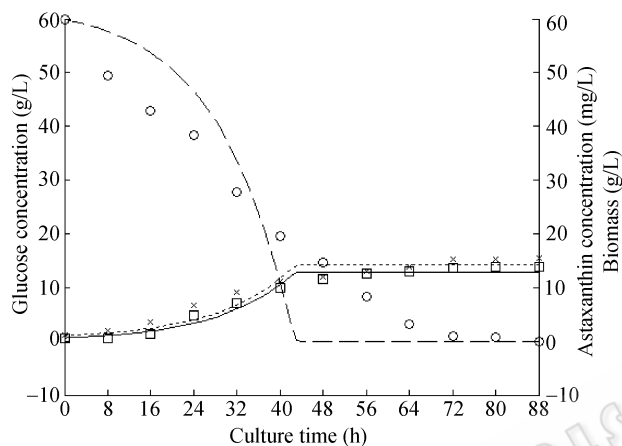


图 2 分批发酵细胞生长、虾青素、残糖模型值与实验数据的比较

Fig. 2 Comparison of calculated values with experimental data of biomass, astaxanthin concentration and glucose concentration of batch culture

○: experimental data of glucose concentration; □: experimental data of biomass; ×: experimental data of astaxanthin concentration; ---: calculated value

### 2.3.2 最佳产物合成糖浓度的确定

同样, 发夫酵母发酵产虾青素这一合成过程, 也有其最适底物浓度。在发酵后期(48 h~88 h)将底物分别控制在 5 g/L、10 g/L、15 g/L, 发酵结果如表 2, 可以看出: 后期糖浓度控制在 5 g/L 时, 虾青素产量为 29.05 mg/L, 比分批发酵提高了 109%, 也远远高于后期糖浓度控制在 10 g/L、15 g/L 条件下的 21.05 mg/L、22.85 mg/L, 可能原因是较高的底物糖浓度对虾青素的合成有抑制作用。且以上 3 种控制策略下, 虾青素产量都明显高于分批发酵的虾青素产量(13.91 mg/L), 达到了产物合成最优化的目标。

因而, 我们得出结论, 发酵后期虾青素合成的

最适底物浓度为 5 g/L, 与文献[17]报道一致。

基于以上理论和数据支持, 两阶段补料优化策略如下: 在发酵前期(0 h~48 h)通过实时流加控制葡萄糖浓度在  $25 \text{ g/L} \pm 2 \text{ g/L}$ , 发酵后期(48 h~88 h)控制葡萄糖浓度在  $5 \text{ g/L} \pm 2 \text{ g/L}$ 。该控制策略得到了比较好的发酵结果, 如图 3 所示。采用这种发酵方式, 法夫酵母的生长期和虾青素的合成期得到有效延长, 产量大幅度提高。

表 2 两阶段补料策略下发酵过程参数比较  
Table 2 Comparison of parameters within the different two-stage fed-batch fermentation

Mode	Biomass (g/L)	Astaxanthin (mg/L)	$\Delta P/\Delta X$ (mg/g)
Control	15.58	13.91	0.89
5 g/L between 48 h and 88 h	23.80	29.05	1.22
10 g/L between 48 h and 88 h	23.09	21.05	0.91
15 g/L between 48 h and 88 h	23.21	22.85	0.98

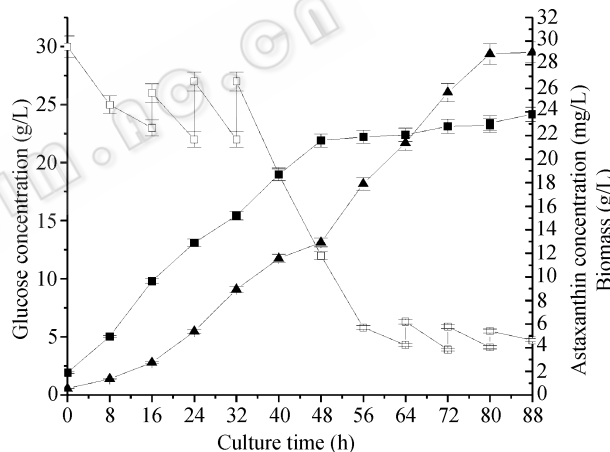


图 3 两阶段补料优化策略发酵结果

Fig. 3 Time-course of fed-batch culture under the two-stage controlled fermentation

□: Glucose; ■: Biomass; ▲: Astaxanthin

### 2.4 优化策略与常规补料发酵结果比较

分批及脉冲流加、恒速流加、指数流加、恒  $pO_2$ 、恒 pH 葡萄糖-氨水、两阶段补料优化策略下细胞生长和虾青素合成如表 3 所示。

从表中可以看出: 两阶段补料优化策略控制条件下虾青素产量最大, 达到 29.05 mg/L, 是分批发酵的 2.09 倍。虾青素质量分数  $\Delta P/\Delta X$  达到最大, 为 1.22。脉冲流加和 pH-stat 也获得了较大的细胞生物量, 分别为 22.60 g/L、21.6 g/L, 但是虾青素产量相对较低。

表 3 不同补料策略下发酵过程参数比较  
Table 3 Comparison of parameters within the different fed-batch fermentation

Mode	Biomass (g/L)	Astaxanthin (mg/L)	$\Delta P/\Delta X$ (mg/g)
Batch	15.58	13.91	0.89
pH-stat	21.60	19.98	0.93
DO-stat	15.60	12.98	0.83
Constant	17.24	14.65	0.85
Exponential	20.60	17.45	0.85
Pulse	22.60	24.83	1.10
Two-stage	23.80	29.05	1.22

该两阶段补料优化控制方式基本达到产物合成最优化的目标, 得到最大的产物合成效率。

## 2.5 讨论

目前国内外对发夫酵母进行两阶段发酵的研究较多, 朱明军等<sup>[18]</sup>利用经过优化的简单培养基在 5 L 机械搅拌式生物反应器中对产虾青素红发夫酵母进行高密度发酵, 初始阶段以细胞生长为主, 在发酵中后期流加尿素, 促进细胞内虾青素合成。发酵结果为细胞干重 30.8 g/L, 虾青素产量为 28.1 mg/L。Yamane 等<sup>[4]</sup>在前期采用流加葡萄糖和氨水的 pH-stat 方式, 以获得较大的细胞生长量, 然后采用流加乙醇的 DO-stat 法以促进虾青素的合成。该两阶段补料策略结果为: 生物量 30 g/L, 虾青素含量达 0.72 mg/g (比不流加乙醇高 2.2 倍), 虾青素产量为 20.6 mg/L (比不流加乙醇高 2.4 倍)。Yamane 等<sup>[3]</sup>提出了基于碳氮化学计量组成分析的两阶段补料策略: 低碳氮比促进细胞生长, 高碳氮比更适宜虾青素合成。原因在于虾青素合成需要大量的 NADPH, 高碳氮比不利于初级代谢中蛋白合成, 因而有大量的 NADPH 用于虾青素的合成, 在此发酵体系中, 虾青素产量最高达 16.0 mg/L。

然而利用生化动力学模型来优化法夫酵母的生长方法未见报道。本研究通过建立底物抑制模型, 计算出最适细胞生长底物糖浓度, 进而优化细胞生长, 生物量比分批发酵提高了 52.8%。同时优化了发酵进入稳定期后的糖控制浓度, 后期将葡萄糖控制在 5 g/L 能显著延长虾青素的合成时间, 虾青素产量比分批发酵提高了 109%。通过对比实验, 两者增幅均高于本文中提到的其他补料方式。该补料优化方法的建立, 可以为工业化生产中补料控制提供了一

些有益的启示和参考。

## REFERENCES

- [1] Wei D, Yan XJ. Super-antioxidant activity of natural astaxanthin and its application. *Chin J Marine Drugs*, 2001, **4**: 45–50.  
魏东, 严小军. 天然虾青素的超级抗氧化活性及其应用. *中国海洋药物杂志*, 2001, **4**: 45–50.
- [2] Reynders MB, Rawlings DE, Harrison STL. Demonstration of the Crabtree effect in *Phaffia rhodozyma* during continuous and fed-batch cultivation. *Biotechnol Lett*, 1997, **19**(6): 549–552.
- [3] Yamane Y, Higashida K, Nakashimada Y, et al. Influence of oxygen and glucose on primary metabolism and astaxanthin production by *Phaffia rhodozyma* in batch and fed-batch cultures: kinetic and stoichiometric analysis. *Appl Environ Microbiol*, 1997, **63**(1): 4471–4478.
- [4] Yamane Y, Higashida K, Nakashimada Y, et al. Astaxanthin production by *Phaffia rhodozyma* enhanced in fed-batch culture with glucose and ethanol feeding. *Biotechnol Lett*, 1997, **19**(11): 109–111.
- [5] Xu XM, Jin ZY, Liu DH. Fed-batch culture of astaxanthin producing strain *Phaffia rhodozyma*. *J Food Sci Biotechnol*, 2002, **21**(1): 5–9.  
徐学明, 金征宇, 刘当慧. 法夫酵母产虾青素的补料发酵. *食品与生物技术*, 2002, **21**(1): 5–9.
- [6] Wang HT, Xu XM, Jin ZY. Influence of different fed-batch culture methods on the produce of astaxanthin with *Phaffia rhodozyma*. *Biotechnology*, 2003, **13**(5): 28–30.  
汪洪涛, 徐学明, 金征宇. 不同的补料发酵方式对发夫酵母产虾青素的影响. *生物技术*, 2003, **13**(5): 28–30.
- [7] Lang XL, Xin CP, Zhang H, et al. Study on high-cell-density fermentation and astaxanthin high production of *Phaffia rhodozyma*. *Mycosystema*, 2001, **20**(4): 508–514.  
梁新乐, 岑沛霖, 张虹, 等. 法夫酵母高密度培养及虾青素的高产研究. *菌物系统*, 2001, **20**(4): 508–514.
- [8] Liang XL, Cen PL, Li JR, et al. High cell density fermentation of *Xanthophyllomyces dendrorhous* and its overproducing of astaxanthin by means of pH-stat with glucose and ammonia fed-batch. *J Shanghai Jiaotong Univ (Agri Sci)*, 2001, **19**(2): 89–89.  
梁新乐, 岑沛霖, 励建荣, 等. 法夫酵母响应 pH-stat 的底物流加促进虾青素合成的研究. *上海交通大学学报 (农业科学版)*, 2001, **19**(2): 89–89.
- [9] Domínguez-Bocanegra AR, Torres-Muñoz JA. Astaxanthin hyperproduction by *Phaffia rhodozyma* (now

- Xanthophyllomyces dendrorhous*) with raw coconut milk as sole source of energy. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004, **66**: 249–252.
- [10] Wang WJ, Zhou PP, He P, *et al.* Screening of Astaxanthin-hyperproducing mutant of *Phaffia rhodozyma* by  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  irradiation. *Acta Laser Biol Sin*, 2005, **14**(3): 208–212.  
汪文俊, 周蓬蓬, 何璞, 等.  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ 射线诱变选育高产虾青素红发夫酵母突变株. *激光生物学报*, 2005, **14**(3): 208–212.
- [11] Xu GZ, Yuan C, Chang C. Study on kinetics of fed batch in ADY culture. *J Henan Agri Univ*, 2005, **39**(3): 287–289.  
徐桂转, 袁超, 常春. 活性干酵母流加培养的动力学研究. *河南农业大学学报*, 2005, **39**(3): 287–289.
- [12] Ho KP, Tam CY, Zhou B. Growth and carotenoid production of *Phaffia Rhodozyma* in fed-batch cultures with different feeding methods. *Biotechnol Lett*, 1999, **21**: 175–178.
- [13] Sedmak JJ, Weerasinghe DK, Jolly SO. Extraction and quantitation of astaxanthin from *Phaffia rhodozyma*. *Biotechnol Tech*, 1990, **4**(2): 107–112.
- [14] Zhang JX, Zhang TF, Li LY. *Biochemistry Experiment Methods and Technology*, 2<sup>nd</sup> edition. Beijing: Higher Education Press, 1997, 1–2.  
张龙翔, 张庭芳, 李令媛. 生化实验方法和技术(第二版). 北京: 高等教育出版社, 1997, 1–2.
- [15] Huang HJ. *Practical computer simulation of chemical processes—MATLAB's application in chemical engineering*. Beijing: Chemical Industry Press, 2004, 219–221.  
黄华江. 实用化工计算机模拟—MATLAB 在化学工程中的应用. 北京: 化学工业出版社, 2004, 219–221.
- [16] Shi ZP, Pan F. *Analysis, Control and Detecting Technology of Fermentation Process*. Beijing: Chemical Industry Press, 2005, 80–82.  
史仲平, 潘丰. 发酵过程解析、控制与检测技术. 北京: 化学工业出版社, 2005, 80–82.
- [17] Hu ZC, Zheng YG, Wang Z, *et al.* Effect of sugar-feeding strategies on astaxanthin production by *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *World J Microbiol Biotechnol*, 2005, **21**(5): 771–775.
- [18] Zhu MJ, Du ST, Wang JF, *et al.* Production of astaxanthin by *Phaffia rhodozyma* in bioreactor. *J South China Univ Technol (Nat Sci Edi)*, 2005, **33**(12): 25–28.  
朱明军, 杜顺堂, 王菊芳, 等. 产虾青素红发夫酵母 *Phaffia rhodozyma* 的反应器培养. *华南理工大学学报(自然科学版)*, 2005, **33**(12): 25–28.

#### 我单位《生物工程学报》等4种期刊论文数据库制作完成并上网

为提高期刊的显示度, 加强对历史文档的整理、保护和利用, 更好地为科研人员提供信息服务, 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部历时近1年, 将包括《生物工程学报》、《微生物学报》、《菌物学报》、《微生物学通报》等4种期刊自第1卷第1期开始, 全部逐页扫描、分类检索, 进行数字化制作, 建成了回溯文档全文数据库, 共计130卷620余期, 约1万多篇论文。由于年代久远, 很多版本已成孤本, 搜集整理及制作工作耗时半年多, 目前已全部完成, 并已上传至各编辑部网页供所有读者免费浏览下载。读者只要输入题目、关键词、年卷期、作者、单位等信息, 就可以方便地检索出四刊发表过的全部相关文章。

此外, 2008年起, 我所四刊将采用 Open Access(开放存取)模式出版, 各刊当期新发表的文章将先于印刷版在网上全文发布, 以利信息的更快传播, 提高文章的阅读量和被引频次。

欢迎浏览下载, 欢迎投稿。请登录期刊联合编辑部网址: <http://journals.im.ac.cn>