

低能离子束修饰蛹虫草菌株高产虫草素

李文¹, 赵世光², 陈宏伟¹, 袁航³, 王陶¹, 黄献¹

1 徐州工程学院食品(生物)工程学院, 徐州 221008

2 安徽工程科技学院生物化学工程系, 芜湖 241000

3 中国科学院离子束生物工程学重点实验室, 合肥 230031

摘要: 虫草素具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎等多种功效。为了更好地开发蛹虫草资源, 选择合适剂量的低能离子束注入蛹虫草, 优化虫草素的提取工艺条件, 采用紫外分光光度法检测注入前后菌株中虫草素的含量。结果表明: 最佳注入剂量为 2.60×10^{15} ions/cm², 虫草素最佳的微波-超声波提取工艺为: 乙醇浓度 70%, 提取功率 200 W, 提取时间 110 s, 料液比 1:240。选育出虫草素含量较高的 15 株菌株, 最高含量达 (11.924 ± 0.063) mg/g, 比原始菌株增长了近 30%。

关键词: 蛹虫草, 虫草素, 低能离子束, 修饰

High-yielding cordycepin in *Cordyceps militaris* modified by low-energy ion beam

Wen Li¹, Shiguang Zhao², Hongwei Chen¹, Hang Yuan³, Tao Wang¹, and Xian Huang¹

1 College of Food Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou 221008, China

2 Department of Biochemistry and Engineering, Anhui University of Technology and Science, Wuhu 241000, China

3 Key Laboratory of Ion Beam Bio-engineering, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Abstract: Cordycepin has the effect of anti-tumor, immunomodulation, anti-inflammation and so on. In order to make use of *Cordyceps militaris* better, we implanted different doses of low-energy ion beam into *C. militaris*, chose best cordycepin extracting technology, and determined cordycepin content in strains before and after ion beam implantation by UV spectrophotometry. Results showed that the best dose of low-energy ion beam was 2.60×10^{15} ions/cm², the best conditions of microwave assisted ultrasonic extraction technology were as follows: 70% ethanol as the solvent, microwave power as 200 W, extraction time as 110 s, Material - liquid ratio as 1: 240. We chose 15 strains with high-yielding cordycepin, of which cordycepin content was up to (11.924 ± 0.063) mg/g, which was a nearly 30% increase compared with the original strain.

Keywords: *Cordyceps militaris*, cordycepin, low-energy ion beam, modification

蛹虫草又名北冬虫夏草、北虫草等, 与冬虫夏草同属异种, 属于子囊菌类的肉座菌目麦角菌科虫草属真菌^[1-3]。近年来的研究表明, 蛹虫草的药理作用与冬虫夏草相似, 对神经系统及心血管等疾病具

有治疗效果, 并有抗肿瘤和抗衰老等作用^[4]。虫草素是第一个从真菌中分离出来的核苷类抗菌素, 具有免疫调节的作用、抗肿瘤、抗炎作用等生物活性, 近年来已成为研究的热点^[5-8]。

Received: August 25, 2009; **Accepted:** October 9, 2009

Supported by: Key Program of Xuzhou Institute of Technology (No. XKY2007103).

Corresponding author: Tao Wang. Tel: +86-516-83897959; Fax: +86-516-83105519; E-mail: wangtaohf@126.com

徐州工程学院校级重点课题(No. XKY2007103)资助。

余增亮于 1995 年发现了低能离子束注入生物体, 可以对受体生物产生遗传学效应^[9], 如染色体畸变与基因突变。离子注入生物体时同时存在能量沉积、质量沉积及电荷交换效应, 对生物体的诱变作用具有损伤小、突变率高、突变谱广等特点^[10], 已成功地应用到多种农作物、工业微生物的诱变育种中。虞龙、许安等使维生素 C 的发酵水平创国内外新高, 糖-酸克分子转化率达 97%^[11-12]; 花生四烯酸(AA)新菌株在 50 吨罐上发酵比国际上水平最好的美国德国还高 20%^[13-14]; 离子束在酵母、米根霉、柠檬酸生产菌等方面也有重要的研究成果^[15-17]。但是尚未见到利用低能离子束注入蛹虫草菌株选育高产虫草素的报道。因此, 本研究拟通过离子注入修饰蛹虫草菌株, 从注入菌种的存活率曲线入手, 找到最佳注入剂量, 并在虫草素最佳提取工艺条件下, 大量筛选突变菌株, 以期找到虫草素高产菌株, 从而提高蛹虫草的综合利用价值。

1 材料与方法

1.1 供试菌株

蛹虫草(*Cordyceps militaris*)13 号菌株, 由徐州工程学院食品工程学院实验室保存, 通过反复优化培养, 其生物量是实验室现有菌株中最多的。

1.2 培养基

1.2.1 固体培养基

SDAY 培养基(葡萄糖 4%, 蛋白胨 1%, 酵母浸膏 1%, 琼脂 2%)。

1.2.2 液体培养基

SDY 培养基(去掉琼脂的 SDAY 培养基)。

1.2.3 筛选培养基

去皮马铃薯 150 g, 葡萄糖 20 g, 蛋白胨 10 g, 硫酸锌 1 g, 琼脂 30 g, 磷酸二氢钾 1 g, 硫酸镁 1 g, 蒸馏水 1000 mL。

1.3 主要仪器设备

离子注入机: 中国科学院离子束生物工程学重点实验室, 中国科学院等离子体物理研究所研制。

1.4 培养方法

1.4.1 斜面培养

将接种后的斜面于 22°C 培养 7 d。

1.4.2 液体培养

22°C、200 r/min 培养 3 d。装液量: 250 mL 三角瓶装入 50 mL 液体培养基。

1.4.3 发酵培养

接种量 5%, 22°C、200 r/min 振荡培养 5~7 d。

1.5 诱变方法

1.5.1 样品的制备

在含玻璃珠的三角瓶内放置 50 mL 生理盐水, 再装入由斜面上刮取的孢子块, 摇匀、打散, 后经双层灭菌纱布滤过 2 次, 再在振荡器上振荡混匀, 即成单孢子悬液。孢子浓度的计算采取血球计数板法。

将孢子悬液, 按照 10^{-1} 稀释后取 0.1 mL 菌液均匀涂布于无菌平皿上, 以在显微镜下观察无相互重叠的细胞为宜, 于超净台风干后进行离子注入。

1.5.2 离子注入条件

注入靶室的真空度为 10^{-3} Pa, 束流量为 1 mA。注入能量: 10 keV, 注入剂量: (10、40、70、100、130、160、190) $\times 2.6 \times 10^{13}$ ions/cm²。注入离子种类: N⁺。

1.5.3 突变菌株的筛选

经离子注入处理后的靶样用无菌水冲洗, 10 倍稀释法稀释后涂布于筛选培养基上分离, 于恒温培养箱 22°C 培养 7 d。挑取长势较好的单菌落中心附近直径 0.6 cm 同等大小菌丝体接种于斜面培养基上培养 7 d, 种子液中培养 5 d, 再接种于摇瓶发酵液中培养 7 d。测定虫草素的含量, 筛选高产菌株。

1.6 分析检测方法

1.6.1 生物量的测定

通过低温离心分离收集菌体, 将菌体冷冻干燥至恒重, 称量得生物量。

1.6.2 诱变菌株存活率的测定

经离子注入诱变处理后的靶样放入无菌水冲洗, 稀释 10 倍后涂布于筛选培养基上分离, 于恒温培养箱 22°C 培养 7 d 后进行菌落计数, 每个剂量做 3 次平行, 统计其平均存活率, 已注入菌株的存活率为其在固定平板培养基生长的菌落数与同样条件下生长的对照菌株菌落数的比值。

1.6.3 虫草素的提取

精确称取 0.1250 g 蛹虫草菌粉溶于 50 mL 50% 的乙醇, 选用微波-超声波协同提取虫草素。微波时间为 60 s, 功率为 200 W, 提取后离心过滤, 稀释定

容至 250 mL。

1.6.4 虫草素的检测

精确称取 10 mg 虫草素标准品，加入超纯水，并用超声波清洗机加速溶解，稀释定容至 100 mL，制备成 100 mg/L 标准储备液。利用 100 mg/L 的虫草素母液，分别配制 0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mg/L 的虫草素溶液，紫外分光光度计全波段扫描 1.0 mg/L 的虫草素标准品，在 259 nm 处有最大吸收峰。以虫草素浓度(mg/L)为横坐标 X ， OD_{259} 吸光值为纵坐标 Y 制作虫草素标准曲线(图 1)，得

$y=0.0688x+0.0128 \quad R=0.9977$

将提取好的样品测定其吸光度，根据标准曲线，计算虫草素的浓度。

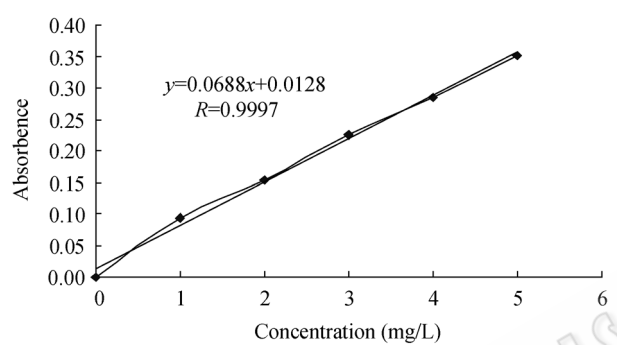


图 1 虫草素标准曲线
Fig. 1 Standard curve of cordycepin.

2 结果与讨论

2.1 离子注入对菌株的真空效应

离子注入必须在真空状态下进行，而蛹虫草菌株是需氧真菌，其孢子在离子束注入过程中会处于严重缺氧的状态，并且无大气压，因此考查离子注入对菌株存活率的影响之前，研究了菌株的真空效

应，其结果见表 1。

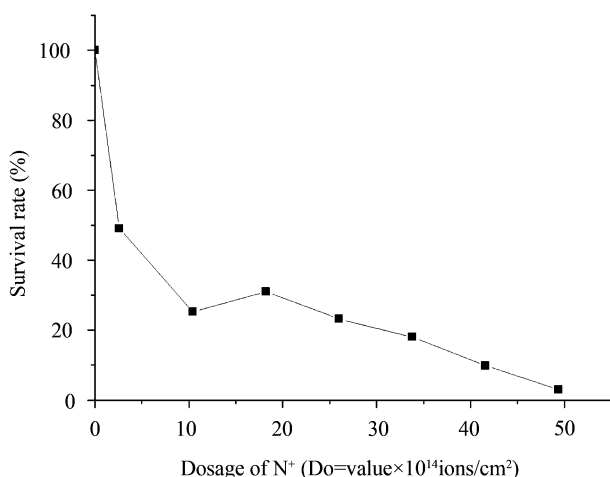
由表 1 可以看出，真空条件下，菌株的死亡率都在 10%以下，并且在真空中存放时间越久，死亡率越高，说明真空效应在离子束注入效应中不是主要效应。同时，汤明礼研究发现真空干燥组的突变率是自发突变的突变率 1.7 倍左右，说明真空干燥不仅对大肠杆菌的存活有影响，也引起一定的突变，但与离子注入相比，其对突变的贡献仍然不大^[18]。为了使整个注入过程保持在相对低的温度环境中，同时避免时间效应对离子注入生物效应的影响，采取间歇式注入，即每注入一定剂量间隔 5~10 s。

2.2 离子注入合适剂量的选择

忽略真空效应，10 keV 不同剂量氮离子注入后，蛹虫草菌株孢子存活率曲线见图 2，可以看出，以 0 剂量即真空干燥对照的存活为 100%，注入剂量达 2.60×10^{14} ions/cm² 时，存活率急剧下降。可能是由于大部分离子到达细胞膜，膜上离子的能量和质量的沉积可能直接导致了细胞骨架的破坏，间接诱导了核仁的损伤，细胞死亡；随着离子注入剂量的提高，当注入剂量为 1.82×10^{15} ions/cm² 时，存活率相应提高，可能激活了细胞修复系统；而当离子注入剂量达 2.60×10^{15} ions/cm² 时，存活率又开始缓慢下降，可能是由于过多的离子能量和质量沉积破坏了细胞的修复系统，菌种的修复出错使得其突变率大大提高。由此可以看出，随着剂量的增加，存活率呈现先减小、后增大、再下降的趋势，这为典型的“马鞍型”剂量-效应曲线，与黄卫东等^[19]利用小分子研究质量沉积效应时得到的“马鞍型”剂量效应曲线大致相同，与一般电离辐射造成的“指数型”剂量-效应曲线明显不同。现代育种理论认为：被诱变的微生物致死率在 75%左右即存活率在 25%左右时

表 1 离子注入对菌株的真空效应
Table 1 Effect of vacuum on strain during ion beam implanting

Group	Concertraion of viable spores (number/mL)	Vacuum pressure (Pa)	Vacuum time (min)	Death rate (%)
1	5.43×10^3	1.0×10^{-3}	5	3.04
2	5.36×10^3	1.0×10^{-3}	10	4.39
3	5.24×10^3	1.0×10^{-3}	15	6.43
4	5.16×10^3	1.0×10^{-3}	20	7.96
5	5.09×10^3	1.0×10^{-3}	25	9.11
CK	5.60×10^3			

图2 N⁺离子注入菌株的存活率曲线Fig. 2 Surviving curve of strains after N⁺ ion beam implanting.

产量性状的正突变率较高, 当在更高的致死率下, 虽然突变率可能较高, 但是负突变往往很高, 而正突变却很低^[20]。因此, 本研究选择最佳注入剂量为: 2.60×10^{15} ions/cm² 峰值间的剂量, 这样既保证一定的存活率, 又有一定的突变率。

2.3 离子注入后部分突变子照片

在最佳注入剂量下, 利用 10 keV 的 N⁺ 进行了大批量的诱变实验, 在 PDA 筛选培养基上得到了大量的单菌落, 见图 3。并对长势较好、菌落大的单菌落进行纯培养, 进而发酵培养, 测定其生物量, 提取虫草素。



图3 离子束注入后得到的单菌落

Fig. 3 Colonies after N⁺ implantation.

2.4 正交实验确定虫草素最佳提取条件

结合单因素实验结果, 选择不同乙醇浓度、微波功率、微波超声波协同作用时间及料液比为影响因素, 选用 L₉ (3⁴) 正交表进行实验, 以确定虫草素最佳提取条件。因素水平表如表 2 所示, 正交实验结果如表 3 所示。由表 3 可知, 各因素对虫草素含量的影响次序为 D>C>B>A, 即料液比>微波时间>微波功率>乙醇浓度, 其最优方案为 D₃C₂B₂A₂, 即蛹虫草菌丝体以 70% 乙醇溶液为提取溶剂、料液比 1: 240 (W/V)、微波功率 200 W 的条件下提取 110 s。但是由于最佳组合不在实验设计中, 需做验证实验。

按照正交实验优选工艺 D₃C₂B₂A₂ 和实验设计中的最优组合 D₃C₂B₁A₂, 平行 3 次, 进行验证, D₃C₂B₂A₂ 工艺的虫草素含量平均达 9.228 mg/g, 而 D₃C₂B₁A₂ 工艺才 8.759 mg/g。通过差异显著分析, $T = 4.554 > t_{0.05/2}(4) = 2.776$, 表明在 $\alpha = 0.05$ 水平 2 种提取工艺有显著性差异, 因此, 最优提取工艺为 D₃C₂B₂A₂。

2.5 离子束注入前后生物量的测定

对离子束修饰后在筛选培养基上生长的单菌落进行纯培养, 后发酵培养, 每个平皿取 5 个单菌落, 分别测定其生物量, 取平均, 部分结果见图 4。可以看出, 经离子束诱变后大多数菌株的生物量比对照多, 最高多 1.0154 g。可见离子束对微生物的诱变作用可首先表现在对菌株生长方面的影响, 可能是注入的离子激活了细胞的快速分裂。

2.6 虫草素含量的测定

按照优化后的虫草素提取工艺条件, 对近 200 个离子束修饰后的单菌落进行虫草素提取, 利用紫外分光光度法测定其含量, 虫草素含量较多的 15 株菌株及增长比例见表 4。

可以看出, 通过离子束这种新诱变源修饰蛹虫草菌株后, 筛选得到了虫草素含量较高的菌株, 最长达 (11.924 ± 0.063) mg/g, 比对照高了近 30%。这可能是由于离子束的质量沉积、能量交换和电荷转移三因子效应的综合作用^[21], 使得蛹虫草中相关遗传物质发生了变异, 从而刺激菌体的生长, 有利于虫草素的积累。对高产虫草素的菌株在斜面培养基上进行了 6 次传代培养, 每次检测得到的虫草素含量

表 2 正交实验因素水平表

Table 2 Factors and levels of orthogonal test

Level	Factor			
	Ethyl alcohol concentration (%)	Microwave power (W)	Exacting time (s)	Material - liquid ratio (W/V)
	A	B	C	D
1	50	150	50	1:160
2	70	200	110	1:200
3	90	250	130	1:240

表 3 正交实验结果与分析

Table 3 Results and analysis of orthogonal test

Number of test	A	B	C	D	Cordycepin content (mg/g)
1	1	1	1	1	7.455
2	1	2	2	2	7.787
3	1	3	3	3	7.896
4	2	1	2	3	8.757
5	2	2	3	2	8.004
6	2	3	1	1	7.069
7	3	1	3	2	7.350
8	3	2	2	3	7.851
9	3	3	1	1	7.491
K ₁	7.713	7.854	7.458	7.650	
K ₂	7.943	7.881	8.012	7.402	
K ₃	7.564	7.485	7.750	8.168	
R	0.379	0.396	0.554	0.766	
Importance of factors	D>C>B>A				
Best combination	D ₃ C ₂ B ₂ A ₂				

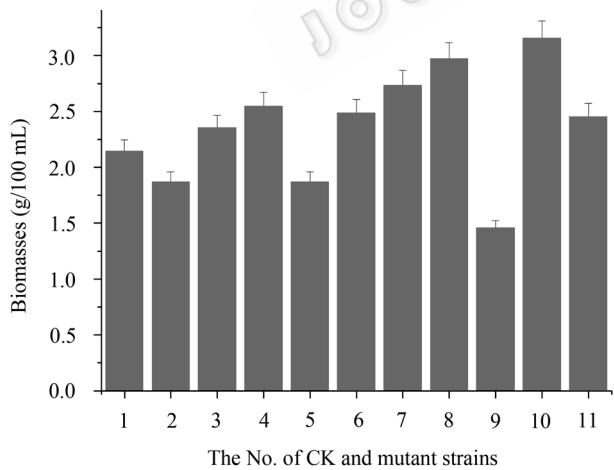


图 4 离子束注入前后菌丝体生物量

Fig. 4 Biomass of mycelia before and after ion beam implantaion. 1: CK; 2: selective plate 1; 3: selective plate 2; 4: selective plate 3; 5: selective plate 4; 6: selective plate 5; 7: selective plate 6; 8: selective plate 7; 9: selective plate 8; 10: selective plate 9; 11: selective plate 10.

表 4 离子束注入前后菌丝体虫草素含量

Table 4 Cordycepin content before and after ion beam implantaion

Group	Cordycepin content (mg/g)	Increase percentage (%)
CK	9.220±0.026	
1	11.896±0.037	29.0
2	10.888±0.281	18.1
3	9.576±0.333	3.9
4	9.546±0.200	3.5
5	10.024±0.601	8.7
6	10.634±0.307	15.3
7	10.43±0.410	13.1
8	11.05±0.226	19.8
9	10.11±0.321	9.7
10	9.994±0.063	8.4
11	10.11±0.142	9.7
12	11.924±0.063	29.3
13	10.604±0.231	15.0
14	10.314±0.387	11.9
15	9.546±0.117	3.5

均在 11.80 mg/g, 与对照相比, 增幅均在 27%左右, 见表 5。可以看出这些菌株的遗传稳定性较好, 可以进行下一步的研究。

表 5 传代后虫草素的含量比较

Table 5 Comparison of cordycepin content between different generation

Generation	Cordycepin content (mg/g)	Increase percentage (%)
F ₁	11.784±0.062	27.6
F ₂	11.901±0.059	28.8
F ₃	11.872±0.149	26.9
F ₄	11.769±0.093	27.5
F ₅	11.836±0.059	28.4
F ₆	11.803±0.075	27.7

3 结论

采用能量为 10 keV 的 N⁺注入蛹虫草, 真空效应在离子束注入效应中不是主要效应, 可以忽略不计; N⁺对菌株的存活率呈比较典型的马鞍型曲线, 最佳注入剂量为: 2.60×10^{15} ions/cm², 这样既保证一定的存活率, 又有一定的突变率。优化微波-超声波提取虫草素的工艺条件: 乙醇浓度 70%, 提取功率 200 W, 提取时间 110 s, 料液比 1:240。经过大量的离子注入发现: 低能离子束对生物体的诱变效应首先表现在对菌体生长上, 生物量比对照提高。筛选得到了几株虫草素含量较高的菌株, 最多达 (11.924±0.063) mg/g, 比对照提高近 30%。对高产虫草素的菌株在斜面培养基上进行了 6 次传代, 每次检测得到的虫草素含量均在 11.80 mg/g 左右, 可以看出这些菌株的遗传稳定性较好, 为生产综合开发利用蛹虫草资源奠定了一定的基础。离子注入微生物体内所发生的反应有物理、化学、生物等反应, 作用过程十分复杂, 因此, 离子束修饰蛹虫草菌株的诱变机理以及注入后其他生物活性物质的变化还有待于进一步的研究。

REFERENCES

- [1] Ng TB, Wang HX. Pharmacological actions of Cordyceps, a prized folk medicine. UK: Journal of Pharmacy and Pharmacology. Wallingford: Pharmaceutical Press, 2005: 1509–1519.
- [2] Masuda M, Urabe E, Sakurai A, *et al.* Production of cordycepin by surface culture using the medicinal mushroom. *Enzyme Microbial Technol*, 2006, **39**(4): 641–646.
- [3] Wei HP, Xiao B, Hu KZ. The medicinal values of *Cordyceps militaris*. *J Chin Med Mater*, 2004, **27**(3): 215–216.
韦会平, 肖波, 胡开治. 蛹虫草药用价值. *中药材*, 2004, **27**(3): 215–216.
- [4] Kodama EN, McCaffrey RP, Yusa K, *et al.* Antileukemic activity and mechanism of action of cordycepin against terminal deoxynucleotidyl transferase-positive(TdT⁺) leukemic cells. *Biochem Pharmacol*, 2000, **59**(3): 273–281.
- [5] Suger AM, McCaffrey RP. Antifungal activity of 3'-deoxyadenosine (Cordycepin). *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**(6): 1424–1427.
- [6] Kim HG, Shrestha B, Lim SY, *et al.* Cordycepin inhibits lipopolysaccharide induced inflammation by the suppression of NF- κ B through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells. *Eur J Pharmacol*, 2006, **545** (223): 192–199.
- [7] Li J, Jiang Y, Ma CR, *et al.* Effect of cordycepin on inhibiting delayed type hypersensitivity. *Chin J Immunol*, 2006, **22**(5): 17–19.
- [8] Rottenberg ME, Masocha W, Ferella M. Treatment of african trypanosomiasis with cordycepin and adenosine deaminase inhibitors in a mouse model. *J Infect Dis*, 2005, **192**(9): 1658–1665.
- [9] Yu ZL. Introduction to Ion Beam Biotechnology. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 1998.
余增亮. 离子束生物技术引论. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998.
- [10] Yu ZL. Ion beam application in genetic modification. *IEEE Trans Plasma Sci*, 2000, **28**(1): 128–132.
- [11] Yu L, Xu A, Wang J, *et al.* The application of low energy ion implantation in breeding of high yield Vc strains. *Acta Laser Bio Sin*, 1999, **8**(3): 217–222.
虞龙, 许安, 王纪, 等. 低能离子束注入在 VC 高产菌株选育中的应用. *激光生物学报*, 1999, **8**(3): 217–222.
- [12] Xu A, Yao JM, Yu ZL. Improvement of mangle strains in the fermentation of 2-Keto-L-gulonic acid-precursor of Vc by ion implantation(I) screening of strain IPPM-1028 for high-yielding 2-Keto-L-gulonic acid. *Ind Microb*, 1998, **28**(4): 21–24.
许安, 姚建铭, 余增亮. 离子注入改良维生素 C 二步发酵混合菌研究: (I)2-酮基-L-古龙酸高产菌系 IPPM-1028 的选育. *工业微生物*, 1998, **28**(4): 21–24.
- [13] Yao JM, Wang J, Wang XQ, *et al.* Breeding of arachidonic acid producing strain by ion implantation. *Chin J Biotech*, 2000, **16**(4): 478–481.
姚建铭, 王纪, 王相琴, 等. 离子注入花生四烯酸产生

- 菌诱变选育. 生物工程学报, 2000, 16(4): 478–481.
- [14] Yuan CL, Yao JM, Wang J, *et al.* Breeding of arachidonic acid-producing strain by low energy ion implantation. *J Radiat Res Radiat Pro*, 2003, 21(4): 237–242.
- 袁成凌, 姚建铭, 王纪, 等. 低能离子注入在花生四烯酸(AA)高产菌株选育中的研究. 辐射研究与辐射工艺学报, 2003, 21(4): 237–242.
- [15] Jiang HB, Wang J, Yao JM, *et al.* A study on producing ergosterol yeast induced by ions implantation. *Ind Microb*, 2000, 30(2): 1–3.
- 蒋海波, 王纪, 姚建铭, 等. 离子注入麦角甾醇酵母选育研究. 工业微生物, 2000, 30(2): 1–3.
- [16] Yang YG, Li W, Liu D, *et al.* Breeding L(+)-lactic acid high productive mutant from xylose by nitrogen ions. *J Radiat Res Radiat Process*, 2007, 25(2): 80–84.
- 杨英歌, 李文, 柳丹, 等. 氮离子注入选育高效发酵木糖生产 L(+)-乳酸的米根霉. 辐射研究与辐射工艺学报, 2007, 25(2): 80–84.
- [17] Yu L, Pan T, Zhou J, *et al.* Breeding of citric acid-producing bacteria by 15 keV N^+ ion implantation. *J Radiat Res Radiat Process*, 2005, 23(4): 233–236.
- 虞龙, 潘涛, 周剑, 等. 氮离子注入柠檬酸生产菌的诱变选育. 辐射研究与辐射工艺学报, 2005, 23(4): 233–236.
- [18] Tang ML. The mutational mechanisms of the *lac I* gene in *Escherichia coli* K12 induced by low-energy N^+ ions and their desiccation and vacuum control. Hefei: Institute of Plasma Physics, Chinese Academy of Sciences, 2006.
- 汤明礼. 氮离子注入及其真空环境诱发大肠杆菌 *lacI* 基因突变机理的研究. 合肥: 中科院等离子体物理研究所, 2006.
- [19] Huang WD, Xiao BJ, Shao CL, *et al.* A study of mass deposit pattern in threonine irradiated by low-energy ions. *Nuclear Tech*, 1996, 19(12): 746–749.
- 黄卫东, 肖炳甲, 邵春林, 等. 低能离子辐照苏氨酸质量沉积方式的研究. 核技术, 1996, 19(12): 746–749.
- [20] Qian HL. Microbiology. Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 1990.
- 钱海伦. 微生物学. 北京: 中国医药科技出版社, 1990.
- [21] Yu ZL. Introduction to Ion Beam Biotechnology. New York: Springer Press, 2006.

科学出版社科学出版中心生命科学分社新书推介

医学遗传学

(生命科学专论)

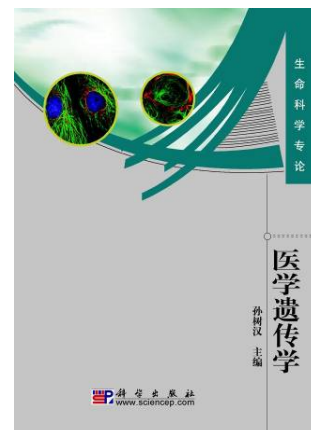
孙树汉 主编

978-7-0-025768-0 ¥60.00 2009年9月 出版

内容简介

本书提炼了当前医学遗传学教学内容的精华, 同时引入了医学遗传学理论和相关研究的最新进展。书中染色体病、单基因病、多基因遗传、线粒体遗传及免疫遗传等章节在保留基本原理要点的同时, 力求做到深入浅出, 从新的角度启发读者认识医学遗传学的基本问题; 表观遗传学、疾病相关基因克隆策略及连锁、关联分析等章节注重对前沿领域的介绍; 而遗传学理论在医学上的应用是本书意图强化的内容要点, 这在临床遗传学和各种遗传病的介绍中都有体现。

本书主要用作医学院校各专业本科生教材, 也可供生命科学研究人员或临床医生参考。



欢迎各界人士邮购科学出版社各类图书(免邮费)

邮购地址: 北京东黄城根北街16号 科学出版社 科学出版中心 生命科学分社 邮编: 100717

联系人: 李韶文(010-64000849) 周文宇(010-64031535)

更多精彩图书请登陆网站 <http://www.lifescience.com.cn>, 欢迎致电索要书目