

研究报告

不同启动子在昆虫杆状病毒表达系统中的活性分析

王煜^{1,2}, 高辉¹, 陈川¹, 赵和平¹, 李森¹, 孙元¹, 仇华吉¹

1 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所兽医生物技术国家重点实验室猪传染病研究室, 哈尔滨 150001

2 内蒙古农业大学动物科学与医学学院, 呼和浩特 010018

摘要: 为了比较不同启动子在杆状病毒/昆虫细胞中的活性, 利用对虾白斑综合症病毒(White spot syndrome virus, WSSV)的 ie1 启动子及其截短的 mie1 启动子、杆状病毒 ETL 启动子及其加长的 mETL 启动子以及杆状病毒多角体启动子 P_{PH}, 构建了含有不同启动子控制下的 EGFP 报告基因的重组杆状病毒, 分别感染 Sf9 昆虫细胞, 利用流式细胞术检测报告基因的表达水平。结果表明, WSSV 的 ie1 启动子和杆状病毒的 mETL 启动子在昆虫细胞 Sf9 细胞中都具有较强而早的启动子活性, 能够控制报告基因早期高效表达, 而 P_{PH} 在感染后期才表现较强活性。并且研究中发现, 杆状病毒同源重复区(hr1)可以增强 ETL 启动子的活性。

关键词: 重组杆状病毒, 启动子活性, 流式细胞术

Promoter Activity of Different Promoters in Recombinant Baculovirus-infected Sf9 Cells

Yu Wang^{1,2}, Hui Gao¹, Chuan Chen¹, Heping Zhao¹, Miao Li¹, Yuan Sun¹, and Huaji Qiu¹

1 Division of Swine Infectious Diseases, National Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, China

2 College of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Inner Mongolian Agricultural University, Hohhot 010018, China

Abstract: To compare the activity of different promoter in baculovirus-insect system, a series of recombinant baculoviruses were generated harboring the E-GFP reporter gene under the control of one of 5 promoters, including the ie1 promoter of shrimp white spot syndrome virus (WSSV), the truncated ie1 (mie1) promoter, the ETL promoter of the baculovirus, the elongated ETL (mETL) promoter, and the polyhedron promoter (P_{PH}) of the baculovirus. The expression efficiency of the E-GFP reporter gene in the recombinant baculovirus-infected Sf9 cells was determined by flow cytometry. The results showed that both ie1 and mETL promoters had a strong promoter activity at early phase, while P_{PH} showed a strong promoter activity at late phase. The ie1 promoter suggested the strongest promoter activity. The homologous region 1 (hr1) was also found to enhance the ETL promoter activity.

Keywords: recombinant baculoviruses, promoter activity, flow cytometry

昆虫杆状病毒表达系统具有安全性高、对外源基因克隆容量大、重组病毒易于筛选、具有完备的翻译后加工修饰系统和高效表达外源基因的能力等

特点^[1], 广泛用于表达外源蛋白。目前已开发了一系列新型昆虫杆状病毒转移载体和高水平表达重组蛋白的昆虫细胞系。随着杆状病毒载体的不断改进,

Received: November 10, 2007; **Accepted:** December 26, 2007

Supported by: the National 973 Projects of China (No. 2005CB523202).

Corresponding author: Huaji Qiu. Tel: +86-451-85935041; E-mail: huajiqiu@hvri.ac.cn

国家自然科学基金(No. 2005CB523202) 资助。

该系统获得重组病毒的几率已从最初的 0.1%~1% 提高到目前的 80%~90% 以上, 杆状病毒载体在药物研发、疫苗生产、基因治疗、重组杆状病毒杀虫剂等领域得到广泛应用。尽管如此, 杆状病毒表达系统仍存在一些问題, 如杆状病毒的基因组学研究相对薄弱, 有关病毒晚期基因的表达和调控机制等还不十分清楚, 表达产物的纯化比较困难, 多元表达等方面的技术还不够成熟等, 均有待进一步解决。

最近, 台湾学者 Liu 等(2005)研究发现, 对虾白斑综合症病毒(White spot syndrome virus, WSSV)的极早期基因 ie1 启动子在昆虫细胞中显示出很强的启动子活性, 其活性甚至强于花旗松毒蛾核型多角体病毒(OPMNPV)(一种昆虫杆状病毒)的极早期基因 ie2 启动子^[5,6]。为了比较 WSSV ie1 启动子、杆状病毒 ETL 启动子以及杆状病毒多角体启动子在昆虫细胞 Sf9 中的启动子活性, 我们构建了一系列含有不同启动子控制的 EGFP 报告基因表达盒的重组杆状病毒, 通过感染昆虫细胞 Sf9 来检测和比较其启动子活性, 以期寻找一种在昆虫细胞中有较强活性的启动子, 为构建新型高效表达载体奠定基础。

杆状病毒同源区(hr1)序列是分散在杆状病毒基因组中的重复序列, 已有实验证明 hr1 序列既是杆状病毒复制原点, 又具有增强子作用^[21], 本研究将 hr1 序列和 ETL 启动子顺式连接, 在昆虫细胞 Sf9 中进行表达分析, 探讨 hr1 对杆状病毒早晚期基因 ETL 启动子是否也具有增强子功能。

1 材料与方 法

1.1 质粒、菌株和细胞

杆状病毒转移载体 pFastBacHTb 和大肠杆菌 DH10Bac 感受态菌株购自 Invitrogen 公司。昆虫细胞株 Sf9 由本实验室保存, 用于重组杆粒的转染和重组杆状病毒的增殖, 用含 10% 胎牛血清(FBS)的 Grace's 培养基(Invitrogen 公司)进行培养。

1.2 不同启动子

多角体启动子(P_{PH})是杆状病毒转移载体 pFastBacHTb 携带的启动子; WSSV ie1 启动子位于 ie1 基因-945~+52 bp 处, mie1 启动子位于-94~+52 bp 处; ETL 启动子是位于杆状病毒 ETL 基因-280~-1 bp 处, mETL 启动子位于-302~-1 bp 处。

1.3 转移载体的构建

用 BamH I 和 Not I 从质粒 pEGFP-N1(Invitrogen 公司)中切下含 EGFP 基因的 740 bp 片段, 插入到杆状病毒转移载体 pFastBacHTb 的 BamH I 和 Not I 位点之间(位于多角体启动子下游), 获得重组转移载体 pFB- P_{PH} -EGFP。将含 AcMNPV ETL 启动子(285 bp)或 mETL 启动子(308 bp)^[10]的 Sma I-BamH I 片段、含 EGFP 基因的 BamH I-Not I 片段与 SnaB I/Not I 双酶切后得到的转移载体 pFastBacHTb 三个片段按一定比例连接, 得到重组转移载体 pFB-ETL-EGFP 和 pFB-mETL-EGFP。将 AcMNPV hr1^[21]插入到 pFB-ETL-EGFP 的 BlnI 位点, 得到 pFB-ETL-EGFP-hr1。同样, 将含 WSSV ie1 启动子(1143 bp)或 mie1 启动子(146 bp)^[12]的 Sma I-BamH I 片段、含 EGFP 基因的 BamH I-Not I 片段与 SnaB I/Not I 双酶切后得到的转移载体 pFastBacHTb 三个片段按一定比例连接, 得到重组转移载体 pFB-ie1-EGFP 和 pFB-mie1-EGFP。

1.4 重组杆粒的获得及其鉴定

用获得的重组转移载体分别转化大肠杆菌 DH10Bac 感受态细胞, 37°C 震荡培养 5 h 后, 涂布于含 X-gal、IPTG、庆大霉素、卡那霉素和四环素的 LB 平板, 进行蓝白菌落筛选, 挑选白色菌落, 用含有上述 3 种不同抗生素的液体 LB 培养基, 37°C 震荡培养过夜, 用碱裂解法小量提取重组杆粒, 用通用引物 M13 进行 PCR 鉴定。

1.5 细胞培养与转染

用含 10%FBS 的 Grace's 培养基将 Sf9 细胞培养于 50 mL 培养瓶中, 当细胞生长至约 80% 单层, 用弯头滴管吹下细胞, 按 1:2 的分种比例铺于 6 孔板中, 28°C 培养 12 h 时, 将无菌提取的重组杆粒用转染试剂 Cellfectin(Invitrogen 公司)按其操作说明书转染 Sf9 细胞, 5 d 后收集转染细胞上清, 再进行传代培养, 4 d 后收集第二代病毒液, 接种于正常 Sf9 细胞中, 2 d 后置于倒置荧光显微镜(Nikon TE200)下观察, 3 d 后收集培养上清, 以获得滴度更高的重组病毒。

1.6 病毒滴定与细胞感染

将 Sf9 细胞以 80% 覆盖率铺于 24 孔板中, 置 28°C 培养箱培养过夜, 将收集的重组杆状病毒上清以 10 倍梯度稀释后接种 Sf9 细胞, 感染 1 h 后加入 2 mL 用 $2 \times$ Grace's 培养基配制的低熔点琼脂糖(0.8 g/mL), 置于室温 30 min 至凝胶固化, 置 28°C

培养 5 d, 每种重组病毒做 2 个重复, 每天进行蚀斑计数直至连续 2 d 不变为止, 用中性红染色后计算蚀斑数量。本研究在感染后第 4 d 收集含病毒的细胞培养上清, 用蚀斑试验测定病毒的滴度(蚀斑形成单位, plaque forming unit, PFU)。

1.7 流式细胞术

分别于 12、24、36、48 和 60 h 收集上述感染重组杆状病毒的 Sf9 细胞。吸去 24 孔板中细胞上清, 用 500 μ L 的 PBS(pH7.4)吹打 Sf9 细胞至悬浮成单个细胞, 1000 r/min 离心 5 min, 重复洗细胞沉淀两次至无细胞碎片, 用 400 μ L 的 PBS 溶解细胞沉淀, 转到流式细胞检测专用管中, 用流式细胞仪检测荧光数和荧光强度。

2 结果

2.1 不同启动子在昆虫细胞中的活性

用获得的重组杆粒转染 Sf9 细胞并进行传代, 获得了含有不同启动子(P_{PH} 、ETL、mETL、ie1 和 mie1)的高滴度重组杆状病毒 rBac/ P_{PH} -EGFP、

rBac/ETL-EGFP、rBac/mETL-EGFP、rBac/ie1-EGFP、rBac/mie1-EGFP 和 rBac/ETL-EGFP-hr1。用上述重组病毒感染 Sf9 细胞, 分别以不同感染复数(MOI=10、20 或 50)于感染后 12、24、36、48 和 60 h 收集细胞, 用流式细胞仪进行检测, 结果表明, 报告基因 EGFP 均能在其中得到高效表达。当 MOI=10 时, WSSV 的 ie1 启动子细胞荧光数从感染后 12 h 的 47.7% 升高到感染后 60 h 的 69.9%, 表明 WSSV 的 ie1 启动子在昆虫细胞中具有早期启动子特征, 能够较早地启动外源基因在昆虫细胞中的表达, ETL 启动子随着感染时间的延长表达效率也随之逐渐增强, 但增强的幅度没有 P_{PH} 启动子的快; 而 P_{PH} 启动子在感染后 24 h 之前仅显示微弱活性, 在 48 h 之前其活性明显弱于其它启动子, 呈现晚期启动子特征, 在感染后 60 h 达到最大值, 此时几乎高于其它所有启动子(图 1A)。当 MOI=20 时, 不同启动子活性随时间的变化趋势与 MOI=10 时几乎相同, 但达到最高表达效率的时间明显缩短, 几乎在感染 48 h 后便接近最大值(图 1B)。当 MOI=50 时, ie1、mie1、mETL

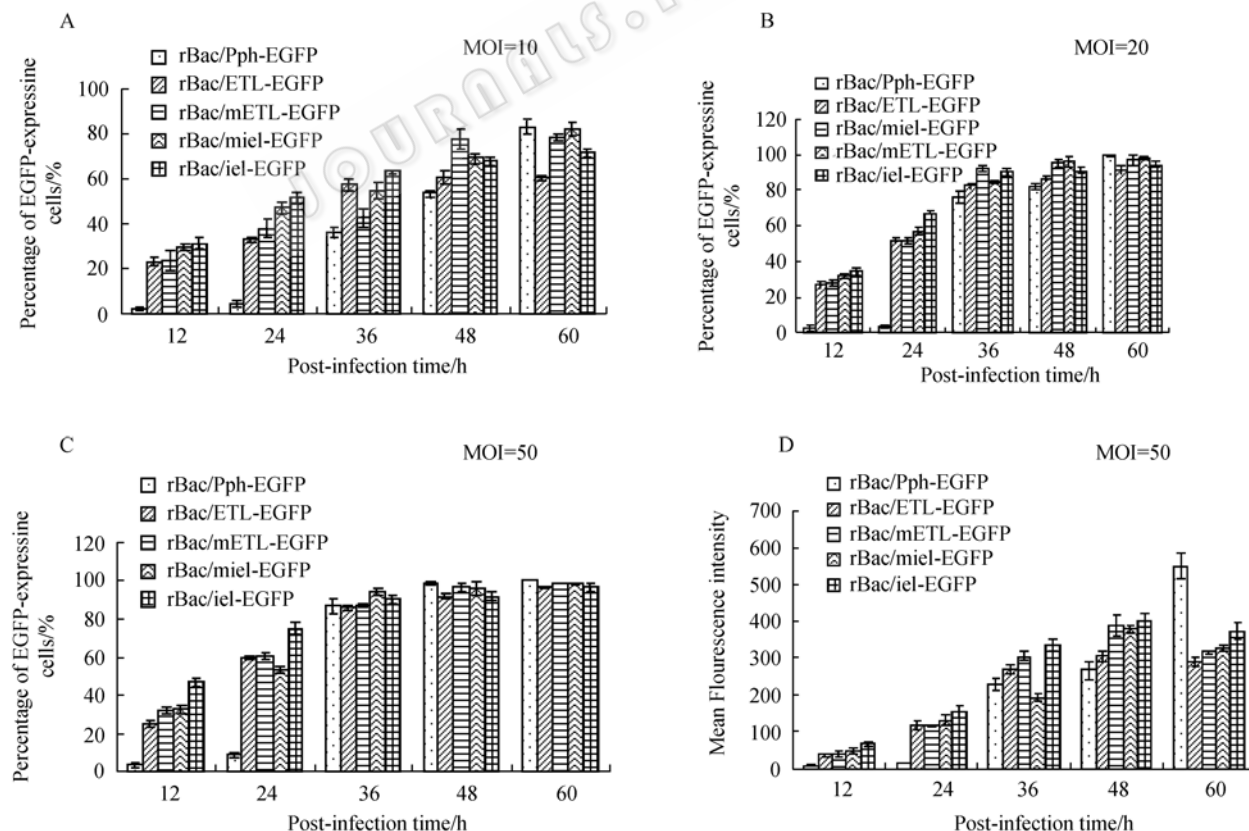


图 1 感染后不同时间各启动子控制的 EGFP 表达水平比较

Fig. 1 Expression levels of EGFP under the control of different promoters at different post-infection time

A~C: the mean percentage of EGFP-expressing cells (MOI=10, 20 or 50); D: the mean fluorescence intensity (MOI=50)

和 ETL 启动子控制的 EGFP 表达水平在感染后 12 h 分别达到 46.9% 和 32.5%、32.0% 和 24.5%，而此时 P_{PH} (晚期启动子) 控制的 EGFP 表达效率还不到 3.3%，到感染后 60 h 几种不同启动子的表达效率都达到了 90% 左右，而 P_{PH} 表达的 EGFP 甚至可以达到 100%，此时 P_{PH} 控制表达的 EGFP 的荧光强度 (绿色荧光蛋白表达量) 要比其它几种启动子控制的 EGFP 荧光强度高近 1 倍 (图 1C 和 D)。

2.2 不同感染复数与表达效率的关系

将重组杆状病毒 rBac/ P_{PH} -EGFP、rBac/ETL-EGFP、rBac/mETL-EGFP、rBac/ie1-EGFP 和 rBac/mie1-EGFP 分别以不同感染复数 (MOI=10、20 或 50) 接种于 Sf9 细胞中，24 h 后收集细胞，使用流式细胞仪检测 EGFP 基因表达细胞比例和荧光强度，结果显示，MOI=10 时，EGFP 表达水平为 20%~48%，

MOI=20 时，表达水平升至 21%~63%，MOI=50 时，表达水平则提高到 40%~65%，表明对不同启动子来说，报告基因的表达效率均与 MOI 呈正相关 (图 2A 和 B)。

2.3 hr1 对 ETL 启动子的增强作用

分别将 rBac/ETL-EGFP 和 rBac/ETL-EGFP-hr1 按 MOI=20 接种于 Sf9 细胞中，分别于感染后 12、24、36、48、60 h 收集细胞，使用流式细胞仪检测表达 EGFP 细胞的百分比和荧光强度，结果表明，40 h 之前 hr1 对报告基因的表达无增强作用，甚至影响报告基因的表达，但 40 h 之后对报告基因的表达逐渐表现出了增强作用；48 h 后 rBac/ETL-EGFP 报告基因表达的荧光强度出现了下降趋势，而 rBac/ETL-EGFP-hr1 的荧光强度仍呈现上升趋势 (图 3A 和 B)，显示出 hr1 在晚期对杆状病毒 ETL 启动子具有增强作用。

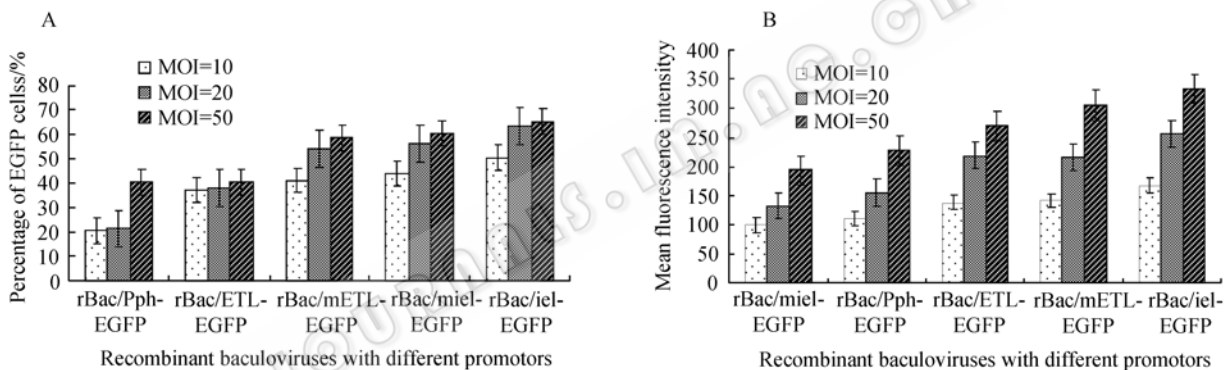


图 2 感染复数对不同启动子控制的 EGFP 表达水平的影响

Fig. 2 Effects of different MOIs on the expression of EGFP under the control of different promoters

A: the mean percentage of EGFP-expressing cells; B: the mean fluorescence intensity of expressed EGFP

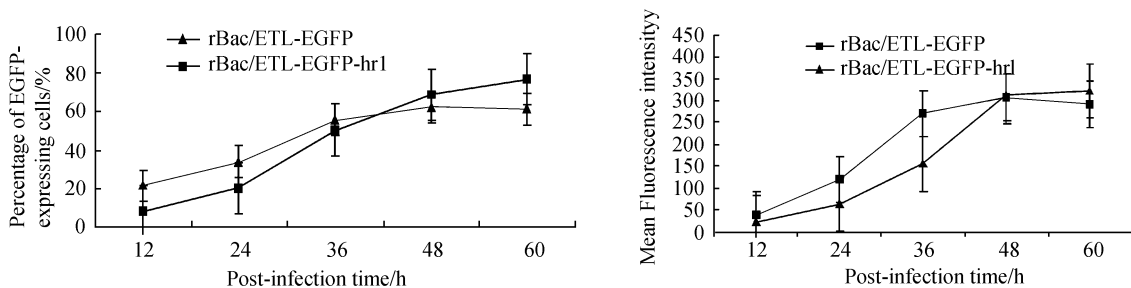


图 3 hr1 对 ETL 启动子活性的增强作用

Fig. 3 Enhancement of hr1 on ETL promoter activity

A: the mean percentage of EGFP-expressing cells of ETL promoter with or without hr1;

B: the mean fluorescence intensity of expressed EGFP under the control of ETL with or without hr1

3 讨论

长期以来，昆虫杆状病毒作为一种高效表达系统在蛋白表达和基因功能研究中得到广泛应用。近

年来，研究还发现，含有哺乳动物活性启动子的重组杆状病毒可以转导哺乳动物细胞并表达外源基因^[2-4]，杆状病毒作为基因转移载体在基因治疗和非复制型载体疫苗研究上展示了广阔应用前景。该

表达系统通常使用晚期启动子, 重组杆状病毒外源蛋白表达受病毒晚期启动子的控制, 表达效率很高, 但也会带来一些问题, 例如当蛋白产量出现峰值时, 细胞却由于病毒感染而即将死亡。

在本研究中, 我们利用 WSSV 的 *ie1* 和 *mie1* 启动子、杆状病毒 ETL 和 mETL 启动子以及杆状病毒多角体启动子 P_{PH} , 分别构建了含有不同启动子控制下的 EGFP 报告基因表达盒的重组杆状病毒, 然后感染 Sf9 昆虫细胞, 结果显示, 这 5 种不同启动子在 Sf9 细胞中都有较强的活性, 均能高效表达报告基因 EGFP, 这与前人的研究是一致的^[17-19], 但 5 种不同启动子在 Sf9 细胞中的活性跟感染时间有很大关系。在 MOI=50 时, 重组杆状病毒感染后 12 h, *ie1* 和 ETL 等早期启动子控制的 EGFP 的表达水平达到 24.5%~46.9%, 而此时 P_{PH} (晚期启动子)控制的 EGFP 表达效率还不到 4%, 到感染后 60 h 几种不同启动子控制的 EGFP 的表达水平都达到了 90%左右, 而 P_{PH} 控制的 EGFP 甚至可以达到 100%, 此时 P_{PH} 控制的 EGFP 的荧光强度(绿色荧光蛋白表达量)要比其它几种启动子控制的 EGFP 荧光强度高 1 倍 (图 1D)。

据报道, 用 MOI=1 的重组杆状病毒感染细胞时, 即能检测到报告基因的表达^[15]。在本研究中, 我们发现, 重组杆状病毒 MOI=10 时, 感染后 24h 报告基因的表达效率能达到 20%~48%, 同时也发现, 杆状病毒感染复数的增加可显著提高外源基因的表达效率(图 2A 和 B), 这与前人的研究结果是一致的^[16]。

杆状病毒同源重复区(hr1)序列是分散在杆状病毒基因组中的重复序列, 已有研究证明 hr1 既是杆状病毒复制原点, 又具有增强子的作用^[21]。本研究证实 hr1 对 ETL 启动子具有一定的增强作用, 尽管在感染初期不明显, 但在感染后期, 增强作用变得比较显著(图 3)。这说明 hr1 是与极晚期启动子相互作用的, 同时还需要其它病毒因子的参与。hr1 增强子作用机制目前尚不很清楚。增强子作用机制有以下几种假说: ①增强子为转录因子提供进入启动子区的位点; ②增强子可改变染色质或 DNA 的构象, 即增强子作用机制的拓扑模型; ③增强子模块化作用模型。

杆状病毒基因组的复制表达是一个级联事件, 晚期和极晚期基因的表达均需要早期基因表达产物的参与。一些病毒反式激活因子, 如在病毒复制的

级联事件中起着重要作用的立刻早期基因产物 IE-1, 能够影响晚期表达基因的转录, 并为病毒复制所必需^[20]。杆状病毒极晚期多角体启动子虽具有极强的启动子活性, 但其启动外源基因表达的时间较晚, 蛋白产量出现峰值时, 细胞却由于病毒感染而即将死亡。WSSV 的 *ie1* 启动子在昆虫细胞 Sf9 中具有早而强的启动子活性, 能够控制报告基因早期高效表达。最近我们的研究表明, *ie1* 启动子的转录起始与真核启动子的相似, 不需要重组杆状病毒立即早期基因的激活而能够在哺乳动物细胞中直接启动外源基因的表达^[22], 这对于重组杆状病毒外源基因的早期表达及开发基于重组杆状病毒的哺乳动物细胞转移载体是十分有价值的, 可用于构建高效基因转移载体, 应用于基因表达和基因治疗以及非复制型载体疫苗和亚单位疫苗的研究。

REFERENCES

- [1] Possee RD. Baculoviruses as expression vectors. *Curr Opin Biotech*, 1997, **8**(5): 569-572.
- [2] Hofmann C, Sandig V, Jennins G, *et al.* Efficient gene transfer into human hepatocytes by baculovirus vectors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(22): 10099-10103.
- [3] Boyce FM, Bucher NR. Baculovirus mediated gene transfer into mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(6): 2348-2352.
- [4] Condreay JP, Witherspoon SM, Clay WC, *et al.* Transient and stable gene expression in mammalian cells transduced with a recombinant baculovirus vector. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(1): 127-132.
- [5] Liu WJ, Chang YS, Wang CH, *et al.* Microarray and RT-PCR screening for white spot syndrome virus immediate-early genes in cycloheximide-treated shrimp. *Virology*, 2005, **334**(2): 327-341.
- [6] Liu WJ, Chang YS, Wang AH, *et al.* White spot syndrome virus annexes a shrimp STAT to enhance expression of the immediate-early gene *ie1*. *J Virol*, 2007, **81**(3): 1461-1471.
- [7] Hu YC, Bentley WE, Edwards GH, *et al.* Chimeric infectious bursal disease virus-like particles expressed in insect cells and purified by immobilized metal affinity chromatography. *Biotechnol Bioeng*, 1999, **63**(6): 721-729.
- [8] O'Reilly DR, Miler LK, Luckow VA. Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory manual. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1992.
- [9] Hu YC, Bentley WE, Edwards GH, *et al.* Chimeric infectious bursal disease virus-like particles expressed in insect cells and purified by immobilized metal affinity chromatography. *Biotechnol Bioeng*, 1999, **63**(6): 721-729.
- [10] Ikononou L, Schneider YJ, Agathos SN. Insect cell culture for industrial production of recombinant proteins.

- Appl Microbiol Biotechnol*, 2003, **62**(1): 1–20.
- [11] Ho Y, Lin PH, Liu CY, *et al.* Assembly of human severe acute respiratory syndrome coronavirus-like particles. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **318**(4): 833–838.
- [12] Mortola E, Roy P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particle by a heterologous expression system. *FEBS Lett*, 2004, **576**(1-2): 174–178.
- [13] Airene KJ, Hiltunen MO, Turunen MP, *et al.* Baculovirus-mediated periaventral gene transfer to rabbit carotid artery. *Gene Ther*, 2000, **7**(17): 1499–15.
- [14] Liu X, Li K, Song J, *et al.* Efficient and stable gene expression in rabbit intervertebral disc cells transduced with a recombinant baculovirus vector. *Spine*, 2006, **31**(7): 732–735.
- [15] Kost TA, Condrea JP. Recombinant baculovirus as mammalian cell gene-delivery vector. *Trends Biotechnol*, 2002, **20**(4): 173–180.
- [16] Wagle M, Jesuthasan S. Baculovirus-mediated gene expression in zebrafish. *Mar Biotechnol (NY)*, 2003, **5**(1): 58–63.
- [17] Liu YK, Chu CC, Wu TY. Baculovirus ETL promoter acts as a shuttle promoter between insect cells and mammalian cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, **27**(3): 321–327.
- [18] Liu WJ, Chang YS, Wang CH, *et al.* Microarray and RT-PCR screening for white spot syndrome virus immediate-early genes in cycloheximide-treated shrimp. *Virology*, 2005, **334**(2): 327–341.
- [19] Liu WJ, Chang YS, Wang AH, *et al.* White spot syndrome virus annexes a shrimp STAT to enhance expression of the immediate-early gene iel. *J Virol*, 2007, **81**(3): 1461–1471.
- [20] Crawford AM, Miller LK. Characterization of an early gene accelerating expression of late genes of the baculovirus *autographa californica* nuclear polyhedrosis virus. *J Virol*, 1988, **62**(8): 2773–2781.
- [21] Viswanathan P, Venkaiah B, Kumar MS, *et al.* The homologous region sequence (hr1) of *Autographa californica* multinucleocapsid polyhedrosis virus can enhance transcription from non-baculoviral promoters in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2003, **278**(52): 52564–52571.
- [22] Gao H, Wang Y, Li N, *et al.* Efficient gene delivery into mammalian cells mediated by a recombinant baculovirus containing a whispovirus iel promoter, a novel shuttle promoter between insect cells and mammalian cells. *J Biotechnol*, 2007, **131**(2): 138–143.

科学出版社科学出版中心生命科学分社新书推介

自然科技资源共享平台建设的理论与实践

杜占元 刘旭等 编著

978-7-03-020567-4/X.0257 ¥148.00 2008年1月4日出版

本书在重点研究课题“国家自然科技资源共享平台建设理论研究”成果的基础上加工凝练而成。全书分上下两篇,共17章,内容丰富,资料翔实。上篇是理论篇,论述了自然科技资源共享平台标准体系、资源保护和利用体系、信息管理和服务体系,以及保障体系建设的概念和范畴、重要性和必要性,提出了平台建设的思路、原则、理论、技术和方法;下篇是实践篇,论述了各类自然科技资源平台建设的概念和范畴、重要性和必要性、国外现状和发展趋势、国内现状和存在问题、总体思路、目标和重点任务,总结平台建设的成效和经验,展望了平台未来的建设和发展。

本书可供从事植物种质资源、动物种质资源、微生物菌种资源、人类遗传资源、生物标本资源、岩矿化石标本资源、实验材料资源和标准物质资源研究的科研和管理人员,以及大专院校相关专业的师生阅读和参考。

猪带绦虫囊尾蚴的发育生物学

李庆章等 著

978-7-03-020068-6 ¥58.00 (含光盘) 2008年1月3日出版

针对目前猪带绦虫囊尾蚴病防治过程中存在的基础理论研究薄弱、早期治疗效果不佳等实际问题,本书着重介绍了猪带绦虫六钩蚴的发育生物学、猪带绦虫囊尾蚴的发育生物学、猪带绦虫囊尾蚴的药效生物学等最新研究成果,从寄生虫生物化学方面深入揭示了猪带绦虫囊尾蚴发育过程中的物质代谢和能量代谢规律、苯并咪唑氨基甲酸酯类药物的作用靶点和作用机理,为筛选有效抗囊药物以及为药物治疗、新药开发及临床应用提供了重要的理论和实验依据。

本书的读者对象为人兽共患疾病特别是人兽共患寄生虫病的基础研究人员和临床工作人员、卫生防疫和兽医卫生防疫的工作人员、医科大学基础医学和农业大学基础兽医学教学和教学辅助人员,本书也可作为相关学科有关研究领域广大研究生和本科生的参考用书。



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: 阮芯 联系电话: 010-64034622(带传真)

更多精彩图书请登陆网站 <http://www.lifescience.com.cn>