

研究报告

整合猪繁殖与呼吸综合征病毒 GP5 蛋白的重组鼠白血病毒特性

党占国¹, 夏平安¹, 周斌², 尹彦涛¹, 王建举¹, 柴春霞¹, 崔保安¹, 陈溥言²

1 河南农业大学 牧医工程学院微生物实验室, 郑州 450002

2 南京农业大学 农业部动物疫病诊断与免疫重点开放实验室, 南京 210095

摘要: 通过反转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)扩增了猪繁殖与呼吸综合征病毒完整的 GP5 基因并进行了克隆与鉴定。序列测定结果与已经登陆 GenBank 的 EF488048 高致病性江西株比对分析表明碱基同源性达 98.7%。构建含 GP5 基因的真核表达载体 pcDNA-GP5, 通过与鼠白血病毒(MuLV)假病毒构建体系的两种质粒 pHIT60 和 pHIT111 共转染人胚肾细胞 293T, 48 h 后收集假病毒上清, 超离后通过 Western-blot 证明 GP5 蛋白在假型病毒颗粒表面存在, 表明 GP5 蛋白被整合到此假型病毒粒子表面。通过感染 293T、Mark-145 不同的靶细胞, 证实所构建的假型病毒粒子具有感染性。成功构建了具有感染性的 MuLV-GP5 假病毒体系, 为研究猪繁殖与呼吸综合征病毒侵入细胞的机理及其组织嗜性的变异提供一种新方法。

关键词: 鼠白血病毒, 猪繁殖与呼吸综合征病毒, GP5 基因, 假病毒

Characterization of Murine Leukemia Virus Recombinants Bearing prrsv GP5 Glycoproteins

Zhanguo Dang¹, Ping'an Xia¹, Bin Zhou², Yantao Yin¹, Jianju Wang¹, Chunxia Chai¹, Bao'an Cui¹, and Puyan Chen²

1 The College of Animal Husbandry and Veterinary, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China

2 Key Laboratory of Animal Diseases Diagnostic and Immunology, Ministry of Agriculture, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China

Abstract: The highly virulent PRRSV isolate strain HN-1/06 was cultivated on Marc-145. To study the viral entry mechanisms, the GP5 gene of PRRSV isolate was amplified by RT-PCR and cloned into pcDNA3.0 to generate the expressing plasmid pcDNA-GP5. pcDNA-GP5 was transfected into 293T by the calcium phosphate precipitation method. Analysis of flow cytometry confirmed that the GP5 proteins were expressed in surface of the 293T cells. Then 293T cells were transfected with pcDNA-GP5, pHIT60 and pHIT111 plasmids to generate pseudotyping virus. The pseudotyping virus supernatant was harvested 48 hours post-transfection and was detected by Western blotting and infection assay. Western blotting indicated that the GP5 glycoproteins were incorporated into the retroviral pseudotyped virus. Infection assay showed that the pseudotyped virus infected 293T and Mark-145 cell. The pseudotyped virus could be used to further study infectious mechanism of PRRSV.

Keywords: murine leukemia virus, prrsv, GP5 gene, pseudotypes

Received: September 29, 2007; **Accepted:** November 29, 2007

Supported by: the Doctor Foundation of China (No. 20060390944).

Corresponding author: Ping'an Xia. Tel: +86-371-63558516; E-mail: xpa-88@sohu.com

中国博士后基金项目(No. 20060390944)资助。

假型病毒(pseudotype virus)是人们利用现代生物技术手段合成的一种病毒,是指一种病毒拥有自己的遗传物质,而遗传物质却由另一种病毒的囊膜糖蛋白包被,因而具有了另一种病毒的感染特征,既安全又能模拟真病毒的感染特征,它的应用减少了活病毒在实验室的使用,可以用来研究病毒感染分子机理及病毒药理方面等^[1]。目前,成功研制病毒假型系统很多,但主要是以鼠白血病毒(MuLV)或人的免疫缺陷病毒-1 型载体(HIV-1)为基础所构建的反转录病毒假型系统。该系统含有复制不完全的基因组,其编码病毒囊膜糖蛋白的基因(env)可以被异源病毒的 env 基因所取代,在包装细胞系中被包装成假型病毒,这些假型病毒可获得异源病毒的宿主范围。因为在感染的早期,例如受体结合,细胞膜融合、侵入都是由病毒的囊膜蛋白质单一确定的^[2]。

猪繁殖与呼吸综合征(PRRS)是由猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)引起的一种以母猪繁殖障碍和新生仔猪呼吸道症状为特征的传染病。该病首先爆发于美国,现已传播到世界各地,给世界养猪业造成了巨大的经济损失^[3,4]。PRRS 现已成为危害我国养猪业发展的重要疫病之一。PRRS 流行病学非常复杂,PRRSV 急性感染后可引起长期的持续性感染,猪场一旦污染该病后很难净化。PRRSV 是一种含有囊膜的 RNA 病毒,在分类上属于动脉炎病毒科(Arteriviridae)动脉炎病毒属(Arterivirus),其 RNA 是单股正链,约 15 kb,基因组含有 8 个开放阅读框(ORF),ORF1(ORF1a、ORF1b)编码病毒 RNA 复制酶,ORF2、3、4、5 分别编码病毒 GP2、GP3、GP4 和 GP5 囊膜蛋白,ORF6、7 分别编码病毒主要结构蛋白 M 蛋白和 N 蛋白^[5,6]。囊膜糖蛋白 GP5 是 PRRSV 诱导产生保护性中和抗体的主要结构蛋白,其编码基因长度约 603 bp,编码约 201 个氨基酸残基。在 PRRSV 感染的巨噬细胞中,GP5 可以诱导细胞凋亡。此外,该蛋白可能引起 PRRSV 的抗体依赖性增强作用(ADE)。但是它和体内发病机制的相关性还不明确。目前,利用病毒假型技术研究高危险病毒(如 SARS 冠状病毒,埃博拉病毒,禽流感病毒等)囊膜糖蛋白的功能作用的报道很多^[7-9],但还未见利用病毒假型技术研究 PRRSV 囊膜糖蛋白的功能作用的报道,所以用假型病毒来研究 PRRSV 囊膜糖蛋白与病毒的组织嗜性的关系及糖蛋白结合受体的特性,

无疑是一种良好的方法。因此本研究通过扩增 PRRSV 的 GP5 基因,构建具有感染性的整合 GP5 蛋白的重组鼠白血病毒 MuLV-GP5 假病毒体系,为研究 PRRSV 侵入细胞的机理奠定了基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病毒

强毒分离株 PRRSV Hn-1/06 由本实验室分离保存。

1.1.2 质粒和试剂

MuLV 假型病毒构建体系的两种质粒 pHIT60 (主要包括 MuLV 的 gag 和 pol 结构基因)和 pHIT111 (为 MuLV 的基因组,还含有 LacZ 报告基因)、表达 SV40 大 T 抗原的人胚肾细胞 293T 均由美国 UIC 荣立军教授惠赠,真核表达质粒 pcDNA3.0、Mark-145 细胞由南京农业大学动物传染病实验室保存。禽白血病毒反转录酶(AMV)、Taq DNA 聚合酶、pGEM[®]-T vector 和 LacZ 检测试剂盒 β -Galac-tosidase Enzyme Assay System 等购自 Promega 公司。PCR 产物回收试剂盒 QIAquick Gel Extraction Kit 购自 QIAGEN 公司,Taq DNA 聚合酶、限制酶等购自 TaKaRa 公司。DMEM 培养基为 Gibco 公司产品。羊抗猪酶标二抗、Polybrene 为 Sigma 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 PRRSV GP5 基因的扩增

参照 GenBank 中发表的 GP5 基因序列设计一对特异性引物(P1: 5' -CGGGAATTCATGTTGGGG AAATGC-3' 和 P2: 5' -ATACTCGAGCTAGAGACG ACCCCATTG-3', 引物两端分别引入了 *EcoR* I 和 *Xho* I 酶切位点)。引物由上海英俊生物工程有限公司合成。参照 Promega 公司的 RNAGents[®] Total RNA Isolation System 的说明书提取病毒 RNA 后进行反转录和 PCR 反应。其中 PCR 反应条件参数: 95°C 预变性 5 min; 94°C 变性 1 min、54°C 退火 1 min、72°C 延伸 1 min, 30 个循环; 72°C 延伸 10 min。取 PCR 产物 10 μ L, 0.8% 琼脂糖凝胶电泳, 鉴定所扩增片段的大小。

1.2.2 GP5 基因的克隆与序列测定

将 PCR 产物回收纯化后,按 pGEM[®]-T 载体操作手册进行连接和转化。常规方法提取质粒,用

EcoR I 和 *Xho* I 进行双酶切鉴定重组质粒。将经酶切鉴定为阳性的重组质粒进行序列测定。序列测定由上海英俊生物工程有限公司完成。

1.2.3 GP5 基因真核表达载体 pcDNA-GP5 的构建

用 *EcoR* I 和 *Xho* I 进行双酶切 pGEM-GP5 和载体 pcDNA3.0, 分别切胶回收目的片段, 按照常规方法进行连接、转化, 挑取重组质粒进行双酶切鉴定。

1.2.4 pcDNA-GP5 瞬时转染 293T 细胞

转染前 24 h 细胞以 2×10^6 接种于 24 孔细胞板, 24 h 后, 采用磷酸钙共沉淀法^[10]将重组质粒转染 293T 细胞, 转染前 1 h 换液(不含 FCS DMEM 培养液)。在 1.5 mL 灭菌塑料管中混合 10 μ L 2.5 mol/L CaCl_2 和 2 μ g 重组质粒, 用 $0.1 \times \text{TE}$ (pH 7.6)将体积补充至 100 μ L, 然后与等体积 $2 \times \text{HEPES}$ (pH 6.95)混合室温静置 1 min 后, 取混合物均匀、迅速地加入培养皿细胞中, 转染的细胞在标准条件下培养 6 h 后除去培养液和 DNA 沉淀, 每孔加入新鲜的预热培养基, 置 37°C 继续培养 48 h。同时以未转染 293T 细胞做阴性对照。

1.2.5 流式细胞仪检测

转染 48 h 后, 转染和未转染的 293T 细胞用 PBS-3% FCS 洗涤 2 次, 再用 PBS-3% FCS 重悬细胞, 与 GP5 多抗(1:50)一起 4°C 孵育 1 h, PBS-3% FCS 洗涤 3 次, 与 FITC 标记的兔抗猪 IgG 4°C 孵育 1 h, PBS-3% FCS 洗涤 3 次, 流式细胞仪检测。

1.2.6 假型病毒获得

取质粒 pHIT60、pHIT111 和 pcDNA-GP5 各 10 μ g, 用磷酸钙沉淀法共转染人胚肾 293T 细胞, 同时用 pHIT60 和 pHIT111 两种质粒共转染作为阴性对照。转染 48 h 后, 取转染细胞培养上清, 3000 r/min 低速离心 5 min 去除细胞碎片, $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤, -80°C 冻存备用。

1.2.7 GP5 在 MuLV-GP5 假型病毒颗粒表面的表达

取处理过的假型病毒上清, 20% 蔗糖垫底, 50 000 r/min 超速离心 2 h, 用 PBS 悬浮沉淀后加等量的 2 倍裂解缓冲液煮沸裂解 5 min, 用 GP5 多抗和羊抗鼠酶标抗作 Western blot, 检测 GP5 在假型病毒颗粒表面的表达。

1.2.8 MuLV-GP5 假型病毒感染性测定

感染前 24 h 在 6 孔板上分别接种 293T、Mark-145 细胞, 感染时每孔取 1 mL 处理过的假型

病毒上清, 加入 Poly-breene (终浓度为 8 $\mu\text{g/mL}$), 吸附 2 h 后加入含 10% 血清的 DMEM 完全培养基, 16 h 后换新鲜完全培养基, 48 h 后每孔加入 200 μL 报告基因裂解缓冲液(RLB)室温充分裂解细胞, 按照 Promega 公司 Lac Z 检测试剂盒说明书进行 Lac Z 基因表达的检测。

2 结果

2.1 PRRSV GP5 基因的 RT-PCR 扩增与克隆

对 PRRSV HN-1/06 分离株经病毒增殖、纯化后, 提取 RNA 模板, 应用引物 P1、P2 进行 RT-PCR 扩增其 GP5 基因, 结果出现 603 左右的特异性条带, 与预期设计的扩增片段大小相符(见图 1)。PCR 产物纯化后按照常规方法与 pGEM[®]-T 载体进行连接、转化, 经 *EcoR* I 和 *Xho* I 双酶切鉴定重组质粒, 取阳性重组质粒进行序列测定。序列测定结果与已经登陆 GenBank 的 EF488048 高致病性江西株比对分析表明碱基同源性达 98.7%。所扩增的 GP5 基因长度为 603 个核苷酸, 包括自起始密码子 ATG 到终止密码子 TAA 完整的阅读框, 共编码 201 个氨基酸, 其中信号肽为前 31 氨基酸。

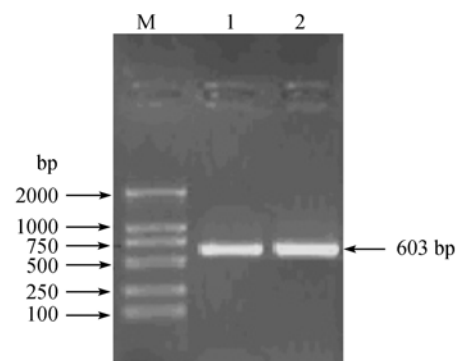


图 1 PRRSV RT-PCR 扩增结果

Fig. 1 Results of RT-PCR amplification

M: DL 2000 marker; 1, 2: RT-PCR product of disease sample

2.2 pcDNA-GP5 表达载体的构建

分别用 *EcoR* I 和 *Xho* I 进行双酶切 pcDNA3.0 和 pGEM-GP5, 分别回收目的片段, 按照常规方法进行连接、转化, 挑取重组质粒进行 *EcoR* I 和 *Xho* I 双酶切鉴定, 结果出现 5.4 kb 和 603 bp 左右的条带, 分别与 pcDNA3.0 载体和 GP5 基因大小相符, 说明获得了阳性重组质粒, 命名为 pcDNA-GP5(见图 2)。

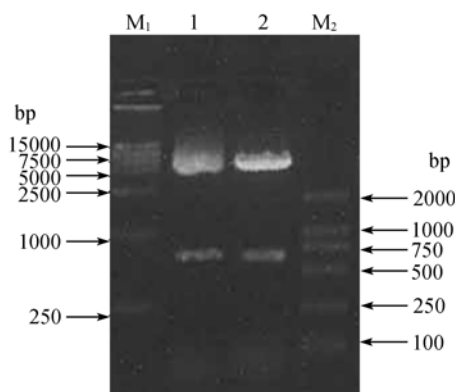


图2 重组质粒 pcDNA-GP5 酶切鉴定

Fig. 2 Identify of recombinant plasmid pcDNA-GP5

M2: DL 2000 marker; M1: DL 15000 marker; 1, 2: pcDNA-GP5/*EcoRI* and *XhoI*

2.3 GP5 蛋白在 293T 细胞表达

将重组质粒瞬时转染 293T 细胞, 48 h 后收获转染细胞和未转染细胞, 与 PRRSV 特异性多抗及荧光素标记二抗反应, 通过流式细胞仪检测, 与阴性对照对比能检测到 GP5 蛋白在 293T 细胞表达(见图 3), 达到 33%。

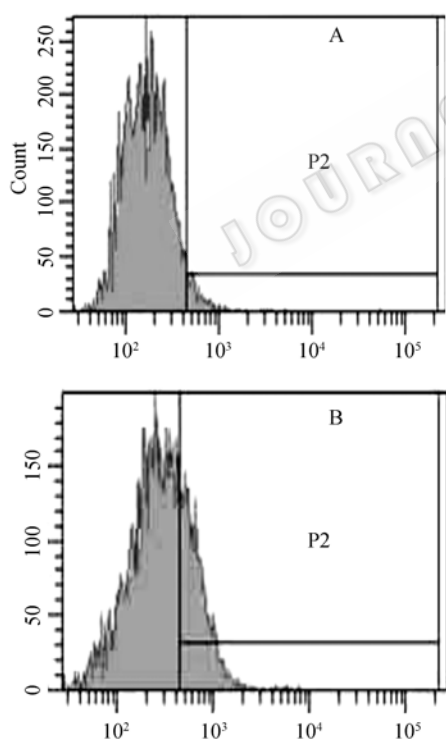


图3 pcDNA-GP5 在 293T 细胞上表达

Fig. 3 Expression of pcDNA-GP5 in 293T cells
A: negative control(4% fluorescent cells); B: expression of pcDNA-GP5 in 293T cells(33% fluorescent cells)

2.4 GP5 蛋白在 MuLV-GP5 假型病毒颗粒表面的表达

将质粒 pHIT60、pHIT111 和 pcDNA-GP5 共转染 293T 细胞 48 h 后, 取假型病毒上清, 低速离心去除大的细胞碎片, 然后以 20%蔗糖垫底进行超速离心, 用 PBS 悬浮沉淀。裂解病毒沉淀, 用 GP5 多抗和羊抗鼠酶标二抗进行 SDS-PAGE 和 Western blotting (图 4), 结果具有特异性的一条带, 大小为 25 kD, 分别与 GP5 蛋白大小相符, 说明 GP5 蛋白在假型病毒颗粒表面得到了表达。

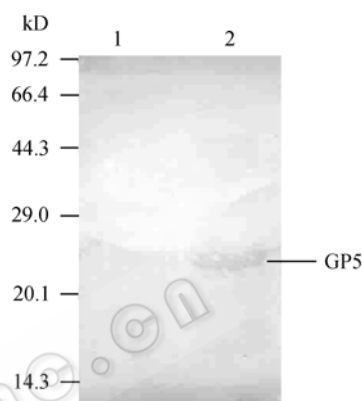


图4 免疫印记分析 MuLV-GP5 假病毒

Fig. 4 Analysis of MuLV-GP5 pseudotyping by Western blotting

1: negative control; 2: MuLV-GP5

2.5 MuLV-GP5 假型病毒感染性测定

取处理过的假型病毒上清, 分别感染 293T、Mark-145 细胞, 按照 Promega 公司 Lac Z 检测试剂盒说明书进行裂解细胞, 检测报告基因 Lac Z 的表达。结果证明 MuLV-GP5 假型病毒均能感染 293T、Mark-145 细胞, 表明所构建的假型病毒具有感染性(见图 5)。

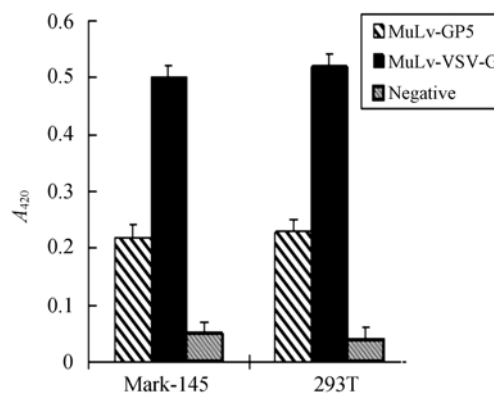


图5 假病毒感染性测定结果

Fig. 5 Infectivity of the pseudotype virus as determined by the LacZ reporter gene

3 讨论

目前最常用的假型病毒构建体系为 MuLV 基础上构建的反转录病毒的载体和包装组分。在本研究中所采用的质粒 pHIT60 主要包括 MuLV 的结构蛋白基因,即编码核心蛋白的 *gag* 基因和编码聚合酶的 *pol* 基因,带有 CMV 启动子,含 SV40 的复制子, pHIT111 主要包括 MuLV 的包装信号 ψ 、3' 长末端重复序列 3' -LTR、CMV 启动子和 SV40 的复制子以及标记基因 *LacZ*。由于 pHIT60、pHIT111 和 pcDNA3.0 所构建的真核表达载体都具有 CMV 启动子和 SV40 复制子,而 293T 细胞带有 SV40 大 T 抗原,能够增加包含 SV40 复制子质粒的拷贝数,所以当这三种质粒转染到 293T 细胞时会大大增加其基因的表达水平^[11]。当将三种质粒 pHIT60, pHIT111 和外源囊膜表达质粒共转染 293T 细胞时,上清当中就会产生假型病毒样颗粒,但这些假型病毒颗粒不一定都具有感染靶细胞的特性,只有在靶细胞中检测到 *LacZ* 基因的表达,才能证明这种假型病毒具有感染性。而对于成功构建一个假型病毒体系来说,就是指所插入的目的外源蛋白能够在所形成的假型病毒颗粒表面得到表达和所形成的假型病毒必须具有感染性。

虽然决定病毒毒力的因素是多方面的,但普遍认为 PRRSV 的囊膜蛋白在病毒毒力的构成中起关键作用,而 PRRSV 的 GP5 基因编码的糖基化的囊膜蛋白具有较好的免疫原性,能够诱导产生中和抗体,且中和抗体出现之后,抗血清主要识别 GP5 蛋白,这说明囊膜蛋白的抗原表位与病毒的毒力有一定的关系。此外,GP5 蛋白还具有诱导细胞凋亡,可能与病毒的致病性相关。而 GP5 蛋白参与病毒粒子结合病毒受体的过程,表明 GP5 蛋白与组织细胞嗜性的有关系。资料表明作为动脉炎病毒原型的马动脉炎病毒产生的中和抗体就有很强的保护力,当血清中出现中和抗体后,在循环系统中病毒都得到了清除,同时也能有效阻止新的马动脉炎病毒的感染,其中和抗体的产生是由马动脉炎病毒糖蛋白 GL 诱导产生,而 GL 蛋白和 PRRSV GP5 蛋白却具有基因的同源性。因此,GP5 蛋白在 PRRSV 的致病性、诊断、预防与控制等方面具有重要意义,是研究 PRRSV 感染分子机理最有力的候选基因。

本研究显示 PRRSV 囊膜蛋白能有效的整合到 MLV 假型病毒体系中产生具有感染性的假型病毒,这种假型病毒和真的 PRRSV 病毒有非常相似的细胞嗜性。但细胞原位染色观测统计,包装的假型病毒低度很低,这可能与运用该病毒囊膜的不完全及转染过程中的试剂材料等相关。因为一个长的病毒细胞糖蛋白能干扰粒子形成^[2],虽然 GP5 蛋白不是很长,但是太短也有可能影响其包装效率;还有转染过程中偏离优化条件十分之一 pH 值都会大大降低转染的效率。还有在 GP5 蛋白的 N 端有 31 个氨基酸被定位其是信号肽序列,一般而言决定蛋白质分泌和转运的是蛋白质 N 端一段额外的称谓信号肽氨基酸序列^[12],而蛋白质自细胞中高效的分泌和适宜的信号肽序列密切相关^[13],如果给 GP5 蛋白换一个高效的外源性信号肽及加一个分泌增强子,可能会增加其在宿主细胞的表达。因此还需要改进囊膜蛋白基因和严格按照优化条件进行。

本研究经过 Western blotting 发现 GP5 蛋白在形成的假型病毒颗粒表面得到了表达。通过感染性实验发现,其形成的假型病毒具有感染性,能够感染其宿主细胞,说明在细胞表面有 PRRSV GP5 蛋白的受体。经过 Western blotting 和感染性试验证明我们已经成功构建了 PRRSV 的 MuLV 假型病毒体系,为研究 PRRSV 侵入细胞的机理提供了一个手段,为研究其在受体特性和组织嗜性上的变异提供了一个技术平台。

REFERENCES

- [1] Lagging LM, Meyer K, Owens RJ. Functional role of hepatitis C virus himeric glycoproteins in the infectivity of pseudotyped virus. *Journal of Virology*, 1998, **72**(5): 3539-3546.
- [2] Tsanan Giroglou. Retroviral vectors pseudotyped with severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein. *Journal of virology*, 2004, **78**(17): 9007-9015.
- [3] Perez M, Watanabe M, Whitt M A. N Terminal domain of borna disease virus G (p56) Protein is sufficient for virus receptor recognition and cell entry. *J Virol*, 2001, **75**: 7078-7085.
- [4] Schnierle BS, Stitz J, Bosch V. Pseudotyping of murine leukemia virus with the envelope glycoproteins of HIV generates a retroviral vector with specificity of infection for CD4 expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 8640-8645.
- [5] Wootton SK, Yoo D. Homo-oligomerization of the porcine

- reproductive and respiratory syndrome virus nucleocapsid protein and the role of disulfide linkages. *J Virol*, 2003, **77**: 4546–4557.
- [6] Meulenberg JJ, Petersen-denBesten A, De Kluyver EP, *et al.* Characterization of proteins encoded by ORFs 2 to 7 of Lelystad virus. *Virology*, 1995, **206**: 155–163.
- [7] Wang ZG, Li LJ, Luo Y, *et al.* Molecular biological analysis of genotyping and phylogeny of severe acute respiratory syndrome associated coronavirus. *Chinese Medical Journal*, 2004, **117**(1): 42–48.
- [8] Schnierle BS, Stitz J, Bosch V. Pseudotyping of murine leukemia virus with the envelope glycoproteins of HIV generates a retroviral vector with specificity of infection for CD4expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 8640–8645.
- [9] Liu HL, Rong LJ, Wei JC, *et al.* Efficient pseudotyping of murine leukemia virus particles with avian influenza virus hemagglutinin glycoproteins. *Virologica Sinica*, 2005, **2**: 145–148.
- 刘华雷, 荣立军, 魏建超, 等. H5 亚型禽流感病毒核蛋白基因重组质粒的构建及其在 Hela 细胞的瞬时表达. *中国病毒学*, 2005, **2**: 145–148.
- [10] Sambrook J, Frisch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd. Jin DY, Li MF, Translated. Beijing: Science Publishing Company, 1996, 343–345, 787–790.
- [11] Liu HL, Rong LJ, Zhou B, *et al.* Characterization of murine leukemia virus recombinants that express H5N1 subtype avian influenza virus hemagglutinin glycoproteins. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2005, **1**: 47–50.
- 刘华雷, 荣立军, 周斌, 等. 表达 H5N1 亚型禽流感病毒 HA 蛋白的重组鼠白血病毒的特性. *生物工程学报*, 2005, **1**: 47–50.
- [12] Heijne GV. Life and death of a signal peptide. *Nature*, 1998, **396**(12): 111–112.
- [13] Zhao H. The signal peptide make foreign protein excretion efficiency to influence. *Chemistry of Life*, 2003, **23**(3): 177–11life.
- 赵慧, 郑文岭, 马文丽. 信号肽对外源蛋白分泌效率的影响. *生命的化学*, 2003, **23**(3): 177–179.



爱思唯尔生物医学工程专业图书推荐

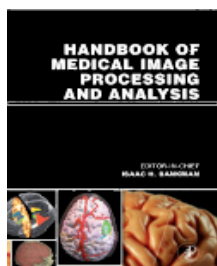
Handbook of Medical Image Processing and Analysis, 2nd Edition
By Bankman

Product Type: Hardcover

Price: \$175.00

Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering

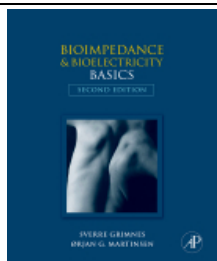
When *Handbook of Medical Imaging* first published in 2001 as part of the Academic Press Series in Biomedical Engineering, the structure and the contents of the book were carefully selected to provide a valuable reference for a growing market. Five years later, biotechnology has grown exponentially and advances in medical imaging have enhanced research and development in a number of different studies including biomechanics, biosensors, anatomy, oncology, biostatics, bioinformatics and radiology. For those looking to explore advanced concepts and access essential information, this second edition of *Handbook of Medical Imaging* is an invaluable resource. Including 35 updated chapters reflecting new technology and research, this edition also includes five new chapters on important topics including Nonlinear 3D Boundary Detection, Adaptive Algorithms for Cancer Cytological Diagnosis, Dynamic Mammogram Retrieval from Web-Based Image Libraries, Imaging and Communication in Health Informatics and Tumor Growth Modeling in Oncological Image Analysis. The first edition of the book was the most widely used reference in the field - its well-deserved reputation second to none. This updated second edition continues this tradition of quality, featuring contributions from internationally renowned authors from leading institutions.



ISBN: 0123739047

ISBN-13: 9780123739049

Publication Date: 05/01/2008



ISBN: 0123740045

ISBN-13: 9780123740045

Publication Date: 04/07/2008

Bioimpedance and Bioelectricity Basics, 2nd Edition

By Grimnes and Martinsen

Product Type: Hardcover

Price: \$120.00

Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering

Bioimpedance and Bioelectricity Basics 2nd edition is a complete introduction to the use and effects of electrical fields in tissue. Written for senior undergraduate and graduate students of biomedical engineering and related engineering subjects, biological and medical sciences and physics, it introduces the electrical engineering concepts of network theory and develops the appropriate supporting mathematics.

以上为爱思唯尔经典生物医学工程图书信息, 如果对您的研究工作有所帮助, 请向所在图书馆推荐。谢谢!