

格尔德霉素生物合成基因功能的验证

赫卫清, 刘玉瑛, 孙桂芝, 王以光

中国医学科学院/中国协和医科大学医药生物技术研究所 卫生部抗生素生物工程重点实验室, 北京 100050

摘要: 格尔德霉素(Geldanamycin, Gdm)作为热休克蛋白 90 的特异性抑制剂, 是非常有前景的抗肿瘤和抗病毒的药物, 我们已从吸水链霉菌 17997(*Streptomyces hygroscopicus* 17997)的基因文库中获得了 Gdm 大部分生物合成基因。为了研究主要基因的功能, 选择了聚酮合酶基因(Polyketide synthase gene, *pks*)的第六模块、单加氧酶基因(Mono-oxygenase gene, *gdmM*)和氨甲酰基转移酶基因(Carbamoyltransferase gene, *gdmN*)3 个基因作为靶点分别进行基因阻断, 获得了基因同源双交换的阻断变株 Δpks 、 $\Delta gdmM$ 和 $\Delta gdmN$ 。经 HPLC 检测证实这些基因的阻断变株均不产生 Gdm, 基因回复实验排除了基因阻断所可能造成的极性效应对其它基因表达的影响, 说明所克隆的 *pks*、*gdmM* 和 *gdmN* 基因确实是 Gdm 生物合成所必需的基因。

关键词: 吸水链霉菌 17997, 格尔德霉素(Gdm), 基因阻断, 基因回复

Roles of Geldanamycin Biosynthetic Genes in *Streptomyces hygroscopicus* 17997

Wei Qing He, Yuying Liu, Guizhi Sun, and Yiguang Wang

Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Biotechnology of Antibiotics of Ministry of Health, Beijing 100050, China

Abstract: Geldanamycin (Gdm), an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90), shows antitumor and antiviral bioactivity. Most Geldanamycin biosynthetic genes have been cloned from the genome library of *Streptomyces hygroscopicus* 17997. In this report, polyketide synthase (*pks*) gene, mono-oxygenase (*gdmM*) gene and carbamoyltransferase gene (*gdmN*) were subjected to inactivation. Three gene disrupted mutants (Δpks , $\Delta gdmM$ and $\Delta gdmN$) were obtained by double crossover. No Geldanamycin production was detected in three mutant strains cultured in fermentation broth. Gene complementation experiments excluded the possible polar effect of gene disruption on other genes. These results confirmed that *pks*, *gdmM* and *gdmN* genes were essential for Geldanamycin biosynthesis.

Keywords: *Streptomyces hygroscopicus* 17997, geldanamycin (Gdm), gene disruption, gene complementation

格尔德霉素(Geldanamycin, Gdm)是分子伴侣热休克蛋白 90(Heat shock protein 90, Hsp90)的特异性抑制剂^[1], 具有抗原虫、抗肿瘤、抗病毒以及免疫调节等多种生物活性^[2-4]。但是 Gdm 还存在毒性大、

Received: October 22, 2007; **Accepted:** December 15, 2007

Supported by: the National Dept. of Sciences and Technology under Preliminary Basic Research 973 project (No. 2001CCA00500).

Corresponding author: Yiguang Wang. Tel: +86-10-63038137, Fax: +86-10-63176489; E-mail: wangyh456@yahoo.com.cn

基础研究重大项目前期研究专项(973 项目)(No. 2001CCA00500)。

水溶性不好等缺点,限制其开发成为药物,因此寻找其低毒可溶性好的衍生物成为当前研究的主要目标。为了实现通过生物学方法的改造 Gdm,需要获得其生物合成基因。本实验室从 Gdm 产生菌 *S. hygrosopicus* 17997 基因组文库中克隆了与 Gdm 生物合成相关的基因簇^[5,6],为了验证这些基因与 Gdm 生物合成的关系,本研究通过阻断此基因簇中 3 个通过生物信息学推知的合成酶基因,检测其对 Gdm 生物合成的影响,再通过基因回复实验排除基因阻断中极性效应的影响。为今后深入研究 Gdm 生物合成基因的功能和组合生物合成改造 Gdm 提供了参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌种、文库和载体 吸水链霉菌 17997(*S. hygrosopicus* 17997)

格尔德霉素产生菌,本所分离并保存。大肠杆菌 ET12567/pUZ8002,为接合转移的供体菌。吸水链霉菌 17997 基因组文库由本实验室高群杰博士构建^[5]。Am 抗性基因 *aac*(3) IV(1.5 kb *Xba* I 片段),来源于柯斯质粒 pKC505,由本实验室亚克隆获得。pGH112 (*Amp*^R 和 *Tsr*^R),为大肠杆菌-链霉菌穿梭载体,用于接合转移,由中科院微生物所杨克迁教授赠送。pKC1139-km,用于基因突变株回复实验,本实验室构建。

1.1.2 主要试剂和仪器

硫链丝菌素(Tiostrepton, Tsr)由美国 Squibb & Sons 公司赠送。氨苄青霉素(Ampicillin, Amp)为华美公司产品,阿泊拉霉素(Apramycin, Am)由沈阳药科大学夏焕章教授赠送。卡那霉素(Kanamycin, Km)购自中国药品生物制品检定所。萘啶酮酸(Nalidixic acid),购自 Amresco 公司。氯霉素(Chloramphenicol, Cm),购自北京市医药公司制药厂。限制性内切酶、LA-Taq 酶、连接酶、去磷酸化酶 (CIAP) 均购自 TaKaRa 公司。日本岛津高效液相色谱,型号为 Shimadzu CLASS-VP V6.10。

1.1.3 培养基

R₂YE 培养基按参考文献[11]配制,*S. hygrosopicus* 17997 接合转移培养基(MS)和 *S. hygrosopicus* 17997 及其变株的发酵培养基按参考文献[9]配制。

1.2 实验方法

1.2.1 基因酶切、连接等操作

按照参考文献[7]进行

1.2.2 PCR 反应条件

采用 LA-Taq 酶,针对高 GC 序列的 GC-I 缓冲液体系。程序:40°C 预热 1 min, 96°C 预解链 2 min, 解链 96°C 40 s; 退火 60°C 40 s; 延伸 72°C 1.5 min, 30 个循环, 72°C 延伸 5 min。

1.2.3 大肠杆菌 ET12567/pUZ8002 与 *S. hygrosopicus* 17997 接合转移,同源双交换获得基因阻断株的方法

按照参考文献[8]的方法。

1.2.4 基因阻断株的回复

将包含完整的 *gdmN* 和 *gdmM* 基因的 *Bgl* II 和 *Sac* I 片段分别克隆到含有 Km 抗性的 pKC1139 载体上,重组质粒再通过接合转移转化到相应的基因阻断变株中,阳性克隆经抗性和 PCR 鉴定后进行发酵,利用 HPLC 检测 Gdm 的产生情况。

1.2.5 发酵培养和发酵液的提取和分析

按照参考文献[9]方法进行。

2 结果与讨论

2.1 *pks*、*gdmM* 和 *gdmN* 基因阻断变株的构建、筛选和鉴定

2.1.1 *pks*、*gdmM* 和 *gdmN* 基因阻断重组质粒的构建

我们选择了 3 个基因作为靶点进行基因阻断,分别是 *pks* 基因的第六模块,单加氧酶基因(*gdmM*), 氨甲酰基转移酶基因(*gdmN*), (GenBank Accession No. DQ914285)。对于 *pks* 和 *gdmN* 的阻断,通过 PCR 扩增出 *pks* (P1-P4) 和 *gdmN* (P5-P8) 的两段同源基因片段,在 2 个片段之间加入 Am 抗性基因片段作为筛选标记,载体选择大肠杆菌-链霉菌穿梭载体 pGH112,采用 4 片段同时连接的方法构建基因阻断重组质粒(见表 1 和图 1)。

gdmM 基因阻断重组质粒的构建与前 2 个不同,是先将 *gdmM* 所在的外源片段克隆在 pGH112 载体上,在 *gdmM* 基因上选择 *Bgl* II 酶切位点,将 *Bam* HI 和 *Pst* I 双酶切的 Am^R 基因半平末端化(Semi-blunt ended) 后,克隆至此位点,构建成基因阻断重组质粒 pGEX-*gdmM*(见图 2)。

将重组质粒通过 *E. coli* ET12567/pUZ8002 基因

接合转移系统转化到 *S. hygroscopicus* 17997 中, 再通过抗性筛选, 获得 3 种表型为 $Am^R Tsr^S$ 的变株。其中 *pks* 基因阻断株 (Δpks)16 株, *gdmM* 基因阻断株 ($\Delta gdmM$)20 株, *gdmN* 基因阻断株 ($\Delta gdmN$) 8 株, 抗性表型初步证实为同源双交换而形成的 Am^R 的基因阻断菌株。

2.1.2 Δpks , $\Delta gdmM$ 和 $\Delta gdmN$ 变株的分子鉴定

选取用于基因阻断质粒构建的同源片段外侧序列设计的引物 (表 1), 以原株和 3 种变株的基因组为模板进行 PCR, PCR 产物电泳结果见图 3 和表 2。PCR 产物电泳结果表明, 3 种变株中相关基因组扩增的片段都比原株扩增的片段大 1.5 kb 左右, 与预期结果相符。这些变株在传代中 Am^R 的表型很稳定, 说明在其染色体基因组中确实发生了同源双交换, 使得 *gdmN*、*gdmM* 和 *pks* 基因的部分片段均被重组载体上的 Am^R 基因所替换而失活。

表 1 用于基因阻断的重组质粒构建和阻断株验证的引物
Table 1 Primers used in construction of the gene disruption vector and identification of the mutants

Name	Primer sequence (5'-3')
P1	CCGGAATTCCTGAGGCGTCGGGTGGTC(<i>EcoR</i> I)
P2	CGCGGATCCTGTTCTCCGGCTCGTTCG(<i>Bam</i> H I)
P3	AAAACCTGCAGATGCCACGACCGCTGCTC(<i>Pst</i> I)
P4	CTAGTCTAGACCTCGACGGTGTCCGCAC(<i>Xba</i> I)
P5	CCGGAATTCACGGCCTTGGCCAGATCC(<i>EcoR</i> I)
P6	CGCGGATCCATCCACCCGCTCGCAC(<i>Bam</i> H I)
P7	AAAACCTGCAGGCCGTTGAGGCTGGAGTT(<i>Pst</i> I)
P8	CTAGTCTAGACCGACTGGTTTGGGTGAT(<i>Xba</i> I)
Δpks (F)	CGCGGATCCGGACTTCTACCGTTCGCTCGTGGAC(<i>Bam</i> H I)
Δpks (R)	CTAGTCTAGACAGGGACCAGCCGATGT(<i>Xba</i> I)
$\Delta gdmM$ (F)	CGCGGATCCCCGAGAAGCGGCGGAAGACGAC(<i>Bam</i> H I)
$\Delta gdmM$ (R)	CTAGTCTAGACGTCGGGGTGAGTTGTT(<i>Xba</i> I)
$\Delta gdmN$ (F)	CCCAAGCTTCTCGTGGACGGGTGCT(<i>Hind</i> III)
$\Delta gdmN$ (R)	CTAGTCTAGATCGAACGCCTCCACCTC(<i>Xba</i> I)

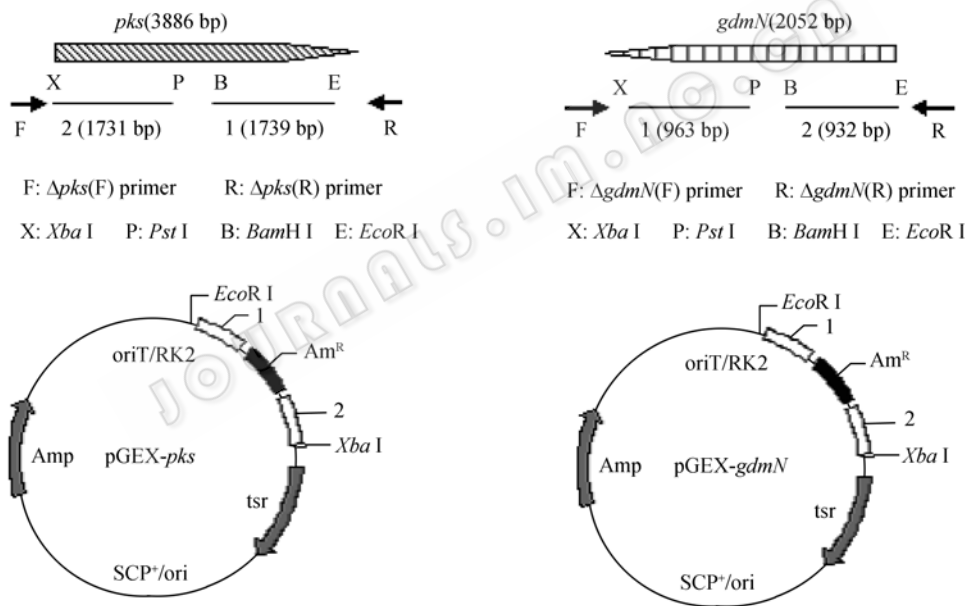


图 1 *pks* 和 *gdmN* 基因阻断重组质粒的构建
Fig. 1 Construction of the *pks* and *gdmN* gene disruption plasmids

2.1.3 变株发酵产物的 HPLC 鉴定

对原株和 3 种基因阻断变株的发酵提取物进行了 HPLC 检测, 结果见图 4。

图 4 中可以看到, Gdm 吸收峰的保留时间 (Retention time, Rt) 是 24.863 min, 而在 $\Delta gdmN$ 基因阻断株中出现了 2 种主产物, 一个是 Rt 12.925 min (主产物 1), 另一个是 Rt 25.866 min (主产物 2), 主产物 2 的保留时间比 Gdm 的要长, 而且它们的紫外吸收谱型不同 (表 3, 图 5), 可能由于 $\Delta gdmN$ 中氨甲

酰基转移酶基因的缺失, 而形成在 C7 缺少氨甲酰基的 Gdm 前体物, 而主产物 1 还不清楚如何形成, 其化学鉴定工作正在进行中。 $\Delta gdmM$ 基因阻断株产物中没有 Gdm 的吸收峰, 只出现了一个 Rt14.732 min 的主产物, 说明此变株也不能产生 Gdm。根据生物信息学分析推测 *gdmM* 是单加氧酶基因, Andreas Rascher 等^[10]报道它可能参与 Gdm C17 或 C21 位的氧化。该基因的阻断可能导致 C18 位形成羟基, 而在 C21 和 C17 位没有取代基的 Gdm 前体物, 其化学

鉴定工作正在进行。*pks* 基因阻断株的产物中也没有 Gdm 的特征吸收峰,说明此 *pks* 基因确实是参与 Gdm 的聚酮链的生物合成。

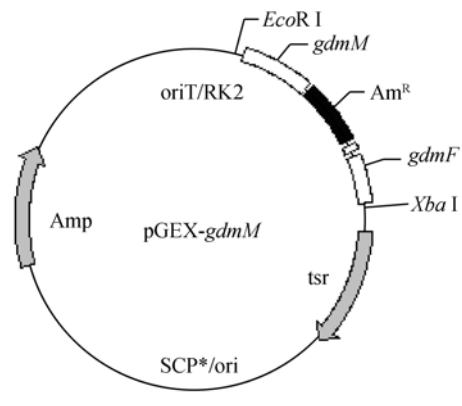


图 2 *gdmM* 基因阻断重组质粒的构建

Fig. 2 Construction of the *gdmM* gene disruption plasmid

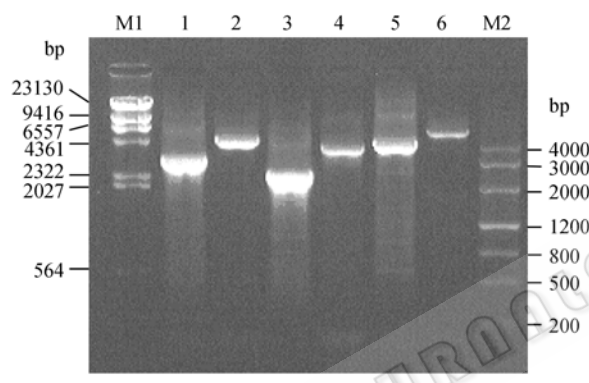


图 3 PCR 产物电泳

Fig. 3 Electrophoresis of PCR products

M1: λ /Hind III; M2: marker III
1, 3, 5: parent strain; 2: $\Delta gdmN$; 4: $\Delta gdmM$; 6: Δpks

表 2 原株和基因阻断变株基因组的扩增产物

Table 2 Amplification products from the genomes of parent strain and gene disruptants

Strains	$\Delta gdmN$ (F-R)	$\Delta gdmM$ (F-R)	Δpks (F-R)
<i>S. hygroscopicus</i> 17997	3.1 kb	2.5 kb	4.4 kb
Gene disruptants	4.5 kb	4.0 kb	6.0 kb

2.2 基因阻断株的回复实验

为了证实阻断变株丧失产生 Gdm 的能力确实是由于 3 种目标基因破坏的结果,而不是极性效应导致其它基因的失活。为此,分别将含有完整 *gdmN* 基因的 *Bgl* II 片段和包含 *gdmM* 基因的 *Sac* I 片段克隆至携带卡那抗性的 pKC1139 质粒上,构建重组质粒。

通过接合转移实验,导入 $\Delta gdmN$ 和 $\Delta gdmM$ 基因阻断变株,并利用 PCR 验证回复株中包含完整的 $\Delta gdmN$ 和 $\Delta gdmM$ 基因。

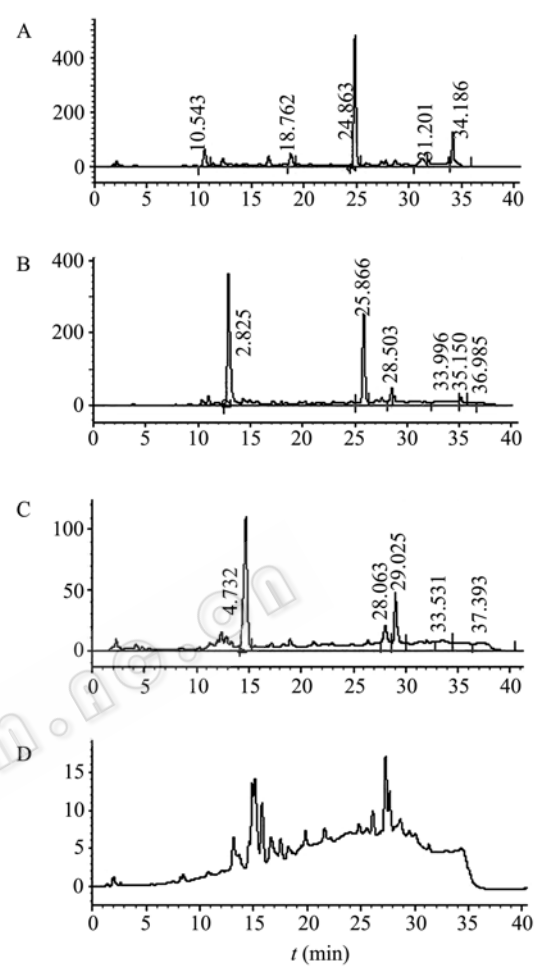


图 4 变株发酵提取物 HPLC 检测图

Fig. 4 HPLC result of the disruptants fermentation broth

A: *S. hygroscopicus* 17997; B: $\Delta gdmN$; C: $\Delta gdmM$; D: Δpks

将回复株在含有 Am 和 Km 各 50 μ g/mL 条件下进行发酵培养,并对其发酵产物进行 HPLC 分析(检测波长 304 nm),结果表明 $\Delta gdmN$ 和 $\Delta gdmM$ 基因回复株都可以重新产生 Gdm,虽然从峰面积上看 $\Delta gdmN$ 回复株的发酵液中 Gdm 含量达到了原株的三分之一左右, $\Delta gdmM$ 回复株的产量只有原株的九分之一左右(图 6, 表 4), (可能是游离状态的 *gdmN* 和 *gdmM* 基因与处于整个基因簇结构上的不同所致),但回复实验结果排除了 *gdmN* 和 *gdmM* 基因阻断可能产生的极性效应的影响,最终确认 2 个基因都参与 Gdm 的生物合成。

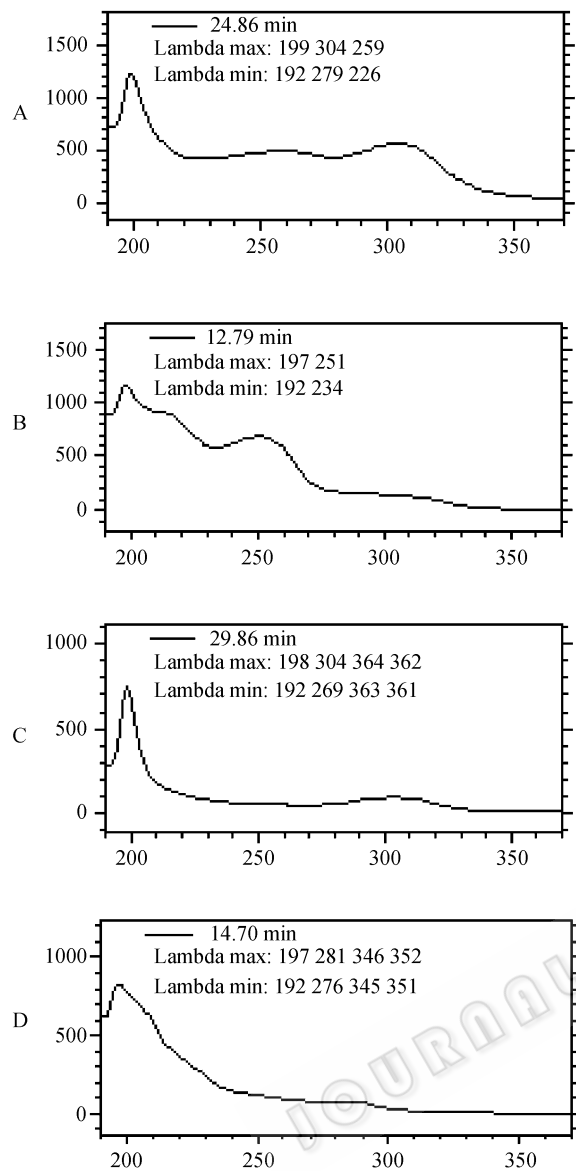


图 5 变株中相关主产物的 UV 检测图
Fig. 5 UV spectrum of main products of mutants
A: Gdm; B: $\Delta gdmN$ -1; C: $\Delta gdmN$ -2; D: $\Delta gdmM$

表 3 主产物的保留时间和峰面积

Table 3 Retention time and peak area of the main products in the mutants

Product	Retention time	Peak area
geldanamycin	24.863	6944101
$\Delta gdmN$ -1	12.925	10271416
$\Delta gdmN$ -2	25.866	4027986
$\Delta gdmM$	14.732	9874614

2.3 变株之间的共培养

为了验证阻断株之间是否可以互补, 将 $\Delta gdmN$

和 Δpks 变株共培养, 发现二者混合培养可以产生三种主要产物, 除了 $\Delta gdmN$ 变株产生的两种主产物 1 和 2 以外, 还出现了与 Gdm 一样的特征吸收峰(图 7-D), 表明两个变株混合培养可以产生 Gdm。把 $\Delta gdmM$ 和 Δpks 变株共培养后, 有少量的 Rt 14.7min 的物质出现, 也产生了 Gdm, 但产量较低。在 Δpks 和 $\Delta gdmM$ 变株培养过程中添加 $\Delta gdmN$ 变株产生的主产物 2, 都能产生 Gdm, 说明 Δpks 和 $\Delta gdmM$ 变株中完整的 *gdmN* 基因编码的氨甲酰基转移酶可以催化主产物 2 形成 Gdm, 因此主产物 2 很可能是 C7 位缺少氨甲酰基的 Gdm 前体物。同时也表明 $\Delta gdmN$ 和 $\Delta gdmM$ 变株中完整的 *pks* 基因也可能互补 Δpks 变株中聚酮合酶基因的缺陷产生 Gdm, 说明所克隆的 *pks* 确实参与 Gdm 的生物合成。

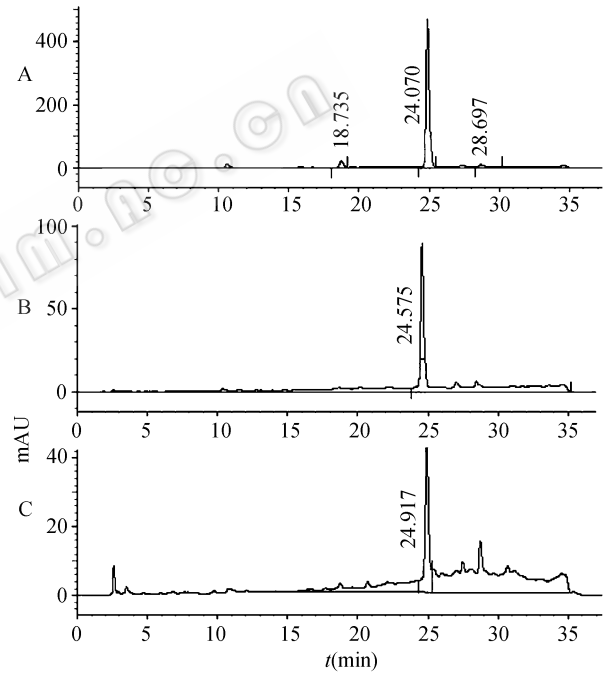


图 6 HPLC 检测 $\Delta gdmN$ 和 $\Delta gdmM$ 基因株的回复结果
Fig. 6 Identification the fermentation broth of $\Delta gdmN$ and $\Delta gdmM$ complementation strains by HPLC
A: *S. hygroscopicus* 17997, B: $\Delta gdmN$ complementation, C: $\Delta gdmN$ complementation

表 4 基因回复株产生 Gdm 的保留时间和峰面积

Table 4 Retention time and peak area of geldanamycin of mutant complementation strains

Strains	Retention time	Peak area
<i>S. hygroscopicus</i> 17997	24.873	7614330
$\Delta gdmN$ -complementation	24.575	2386700
$\Delta gdmM$ -complementation	24.917	831014

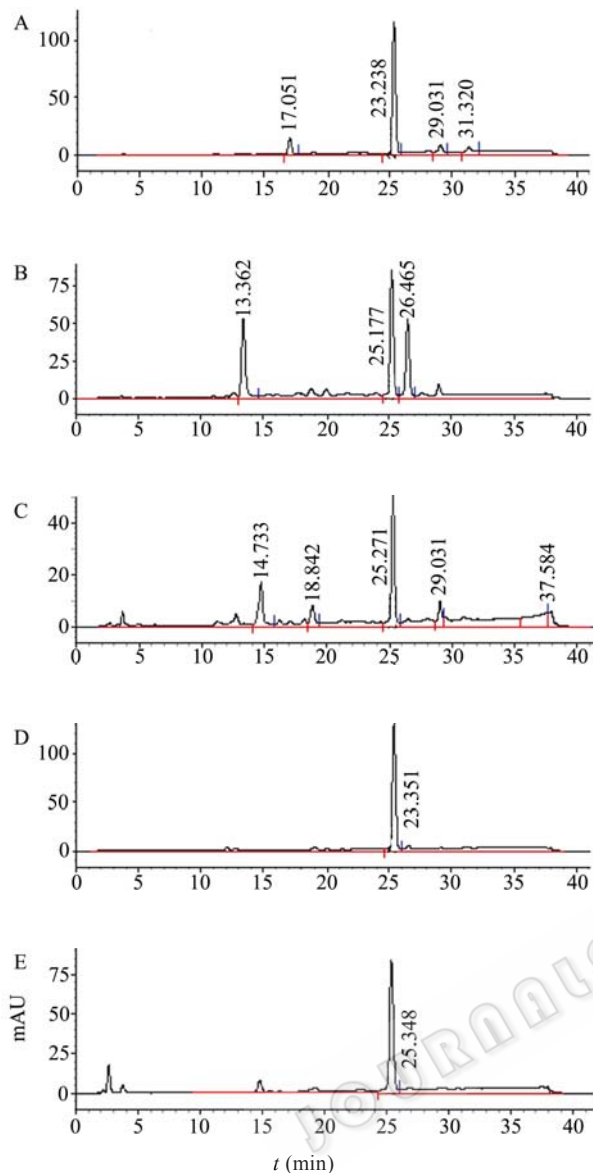


图7 HPLC 鉴定基因阻断变株的混合培养物

Fig. 7 Identification the broth of the disruptants co-culture by HPLC

A: *S. hygroscopicus* 17997; B: Δpks and $\Delta gdmN$; C: Δpks and $\Delta gdmM$; D: add $\Delta gdmN-2$ to Δpks ; E: add $\Delta gdmN-2$ to $\Delta gdmM$

本研究通过基因阻断和回复实验, 证实在吸水链霉菌 17997 中克隆的 *pks*、*gdmM* 和 *gdmN* 基因, 确实参与 Gdm 的生物合成。 Δpks 变株有可能用于对 Gdm 聚酮体的改造。*gdmM* 和 *gdmN* 基因可能与 Gdm 聚酮体的 C7、C17、C21 位后修饰有关, 有望用于对 Gdm 前体物进行这些位点的改造。因此本研究为通过组合生物合成的方法产生新 Gdm 衍生物奠定了基础。

REFERENCES

- [1] Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, *et al.* Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone. *Cell*, 1997, **90**(1): 65–75.
- [2] Sasaki K, Yasuda H, Onodera K. Growth inhibition of virus transformed cells *in vitro* and antitumor activity *in vivo* of geldanamycin and its derivatives. *J Antibiot* (Tokyo), 1979, **32**(8): 849–851.
- [3] Tao PJ, Lou ZX, Yao TJ, *et al.* Antiviral study on the broad spectrum antiviral antibiotic 17997 *in vitro* and *in vivo*. *Chinese J Antibiot*, 1997, **22**: 368–372.
陶佩珍, 娄志贤, 姚天爵, 等. 广谱抗病毒抗生素 17997, 体内外抗病毒活性研究. 中国抗生素杂志, 1997, **22**: 368–372.
- [4] Murphy P, Sharp A, Shin J, *et al.* Suppressive effects of ansamycin on inducible nitric oxide synthase expression and the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research*, 2002, **67**(4): 461–470.
- [5] Gao QJ, Shang GD, Yang Y, *et al.* Cloning and molecular analysis of geldanamycin biosynthetic genes from *Streptomyces hygroscopicus*. *Chinese J Antibiot*, 2002, **27** (1): 13–27.
高群杰, 尚广东, 杨樱, 等. Geldanamycin 产生菌生物合成相关基因的克隆与分析. 中国抗生素杂志, 2002, **27**(1): 13–27.
- [6] He WQ, Wang YG. Cloning and analysis of geldanamycin partial biosynthetic gene cluster of *Streptomyces hygroscopicus* 17997. *Chin J Biotech*, 2006, **22**: 902–906.
赫卫清, 王以光. 吸水链霉菌 17997 格尔德霉素部分生物合成基因簇的克隆和分析. 生物工程学报, 2006, **22**: 902–906.
- [7] Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 2nd ed, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989.
- [8] Kieser T, Bibb MJ, Buttner MJ, *et al.* *Practical Streptomyces genetics*, the John Innes Foundation, Norwich 2000.
- [9] He WQ, Li JY, Sun GZ, *et al.* Application of RP-HPLC pattern analysis to detect new products of *Streptomyces hygroscopicus* 17997 mutants. *Chin J Antibiot*, 2006, **31**(3): 168–171.
赫卫清, 李京艳, 孙桂芝, 等. 反相高效液相色谱型分析检测吸水链霉菌 17997 变株发酵新产物. 中国抗生素杂志, 2006, **31**(3): 168–171.
- [10] Rascher A, Hu Z, Buchanan GO, *et al.* Insights into the

biosynthesis of the benzoquinone ansamycins geldanamycin and herbimycin, obtained by gene sequencing and disruption.

Appl Environ Microbiol, 2005, **71**(8): 4862–4871.

[11] Hong YS, Lee D, Kim W, *et al.* Inactivation of the

carbamoyltransferase gene refines post-polyketide synthase modification steps in the biosynthesis of the antitumor agent geldanamycin. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(36): 11142–11143.

爱思唯尔生物医学工程专业图书推荐

 <p>ISBN: 0121860310 ISBN-13: 9780121860318 Publication Date: 11/07/2005</p>	<p>Numerical Methods in Biomedical Engineering By Dunn <i>et al</i> Product Type: Hardcover Price: \$97.95 Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering</p> <p>Computing has become ubiquitous, moving from the domain of the computer scientist or engineer to become a general problem-solving tool for all engineering disciplines. <i>Numerical Modeling in Biomedical Engineering</i> brings together the integrative set of computational problem solving tools important to biomedical engineers. Through the use of comprehensive homework exercises, relevant examples and extensive case studies, this book integrates principles and techniques of numerical analysis. Covering biomechanical phenomena and physiologic, cell and molecular systems, this is an essential tool for students and all those studying biomedical transport, biomedical thermodynamics & kinetics and biomechanics.</p>
 <p>ISBN: 0750678763 ISBN-13: 9780750678766 Publication Date: 07/06/2005</p>	<p>The Environmental Science of Drinking Water By Sullivan <i>et al</i> Product Type: Hardcover Price: \$65.95 Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering</p> <p>In today's chemically dependent society, environmental studies demonstrate that drinking water in developed countries contains numerous industrial chemicals, pesticides, pharmaceuticals and chemicals from water treatment processes. This poses a real threat. As a result of the ever-expanding list of chemical and biochemical products industry, current drinking water standards that serves the US and Europe as the guardian of drinking water quality is grossly out of date. <i>Environmental Science of Drinking Water</i> demonstrates why we need to make a fundamental change in our approach toward protecting our drinking water. Factual and circumstantial evidence showing the failure of current drinking water standards to adequately protect human health is presented along with analysis of the extent of pollution in our water resources and drinking water. The authors also present detail of the currently available state-of-the-art technologies which are not currently being fully employed. Drawing on their technical background, the authors complete the book with a presentation of the technical means by which we can attain the goal of minimizing the pollution of our drinking water and move toward a healthier future.</p>
 <p>ISBN: 0124375529 ISBN-13: 9780124375529 Publication Date: 06/15/2005</p>	<p>Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications By Sörnmo and Laguna Product Type: Hardcover Price: \$97.95 Subject Area: Engineering / Electronics - Biomedical Engineering</p> <p>The analysis of bioelectrical signals continues to receive wide attention in research as well as commercially because novel signal processing techniques have helped to uncover valuable information for improved diagnosis and therapy. This book takes a unique problem-driven approach to biomedical signal processing by considering a wide range of problems in cardiac and neurological applications. The interdisciplinary nature of the topic is reflected in how the text interweaves physiological issues with related methodological considerations. <i>Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications</i> is suitable for a final year undergraduate or graduate course as well as for use as an authoritative reference for practicing engineers, physicians, and researchers. Solutions Manual available online at http://www.textbooks.elsevier.com</p>

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