

· 主编导读 ·

本期主要选择动物及兽医生物技术、植物对非生物胁迫的反应及机制、植物转录因子功能研究、细菌生物被膜、基因编辑技术以及 DNA 甲基化测序等文章进行导读。

动物及兽医生物技术

生物技术的概念最早由一位匈牙利工程师于 1917 年提出,最初是指用甜菜作为饲料进行大规模养猪,即利用生物将原料转变成产品。现代生物技术是指以现代生命科学的理论和方法为基础,针对生物体系进行遗传改造或利用生物体系生产产品的技术,主要包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程、蛋白质工程、代谢工程、糖工程、胚胎工程等领域。在畜牧兽医领域,动物及兽医生物技术被广泛应用于动物品种的改良与选育、动物病原致病及免疫机制的探索、动物药物及疫苗的精准设计、动物疾病诊断产品的研发和创制等领域的研究,为保障畜禽产业健康发展、保障动物和人类健康作出了重要贡献。

随着经济社会的发展和生活水平的不断提高,人们对绿色健康的生活方式越来越重视,对肉制品的需求也发生很大的转变。在众多的肉制品中,山羊肉因肉质鲜美、营养丰富、低胆固醇等特点受到越来越多消费者的青睐。肌肉脂肪作为脂肪沉积的一种主要形式,其含量是评价肉质的一项重要指标。因此,开展山羊肌肉脂肪形成和积累关键过程的研究具有重要的意义。王瑞龙等^[1]发现肿瘤抑制基因 13 (*ST13*) 在山羊臂三头肌和皮下脂肪中的表达量显著高

于其他组织 ($P<0.01$);进一步的研究发现 *ST13* 在诱导分化后的脂肪细胞中表达上调且在诱导分化第 108 小时表达量最高;作者推测该基因在山羊皮下脂肪分化过程中发挥作用。王重洋等^[2]则报道了山羊转录激活因子 3 (*ATF3*) 对肌肉前体细胞的分化作用;作者发现过表达山羊 *ATF3* 抑制肌肉前体脂肪细胞脂滴积聚,且这种作用通过 *PPAR γ* 、*C/EBP α* 和 *AP2* 实现,为阐明山羊 *ATF3* 调控肌肉前体脂肪细胞分化机制提供了重要的基础数据。

畜禽健康是保障生产性能及获取美味肉质的前提。然而,我国畜牧业的发展长期以来饱受各种疫病的困扰。深入开展“病原-宿主”间的互作规律,摸清病原致病机制对于疫病的综合防控至关重要。钟桂芳等^[3]以当前危害我国养猪业的“头号杀手”——非洲猪瘟病毒为研究对象,通过免疫沉淀技术联合蛋白质组分析,初步筛选出与非洲猪瘟病毒内囊膜蛋白 p17 潜在的宿主互作蛋白,进一步通过免疫共沉淀技术和激光共聚焦实验确认了 p17 与线粒体膜蛋白及热休克蛋白的互作,为进一步探索 p17 在非洲猪瘟病毒感染过程中的功能提供了重要信息。段滇宁等^[4]则以另一种重要的猪病病毒——猪圆环病毒 2 型 (PCV2) 为对象,研究了 miR-125a-5p 在 PCV2 诱导淋巴细胞凋亡中的作用及机制,发现病毒通过外泌体诱导淋巴细胞上调 miR-125a-5p

的表达,进而抑制淋巴细胞线粒体凋亡信号通路相关蛋白 Bcl-2 的表达,激活淋巴细胞线粒体凋亡通路诱导细胞凋亡。

疫苗接种是防控疫病保障畜禽健康最为有效的手段之一。除了传统的灭活疫苗和减毒活疫苗等传统疫苗外,新型疫苗如亚单位疫苗、DNA 疫苗、病毒样颗粒疫苗等由于其具有传统疫苗所不具备的优点,近年来亦成为研发的热点。在新型疫苗研发中,保护性抗原的筛选是关键。钟代浪等^[5]就疫苗研发过程中保护性抗原的筛选策略及其在新型疫苗研发中的应用进行了综述;作者分别从病毒和宿主入手,论述了基于病毒感染机制的筛选策略以及基于感染病毒后宿主细胞的筛选策略(包括基因组学、转录组学、蛋白质组学多种策略)的优缺点,同时列举了一系列基于真核细胞开发的可能用于保护性抗原筛选的生物信息学方法,总结了应用保护性抗原进行亚单位疫苗、病毒活载体疫苗、核酸疫苗等新型疫苗设计的案例。于瑞明等^[6]则选取编码乙脑病毒样颗粒的主要抗原成分的 prM-E 基因表达盒构建的 prM-E-pVAX1 重组颗粒作为 DNA 疫苗进行首免,并选用 prM 和 EIII 融合抗原作为亚单位疫苗进行加强免疫,发现 DNA 疫苗初免-蛋白加强免疫策略诱导小鼠产生体液免疫和细胞免疫的水平均高于蛋白免疫策略,该研究为预防流行性乙型脑炎提供了新的免疫策略和理论参考依据。如何针对疫苗进行有效评价是当前疫苗研发中的一个难题。徐嫄等^[7]建立了基于高效体积排阻色谱偶联多角度激光散射仪的 PCV2 疫苗抗原检测方法,并基于该方法检测了两种商业化的 PCV2 灭活疫苗以及两种病毒样颗粒疫苗,发现该方法的准确性、重复性、检测峰面积与蛋白浓度的线性相关

性均良好,可实现快速定量分析 PCV2 灭活疫苗以及病毒样颗粒疫苗中的完整抗原粒子,亦可快速定量分析 PCV2 病毒样颗粒疫苗中的组装体和聚集体的组成,该方法有望成为一种准确、高校的 PCV2 疫苗的体外评价方法,作为现有方法的补充,在疫苗质量监管及提升中发挥作用。

植物对非生物胁迫的反应及机制

植物生长过程中会面临一系列复杂的生物胁迫和非生物胁迫,其中干旱、水淹、冷、金属离子以及高盐等非生物胁迫对植物的危害尤为严重。为了适应和抵抗各种非生物胁迫,植物进化了一系列的机制,其中之一就是信号转导蛋白的激活,小 GTP 结合蛋白是许多信号转导过程的调节器,广泛存在于真核生物中。杜国宁等^[8]从花生中克隆了一个小 GTP 结合蛋白基因 *AhRabG3f*;研究发现该基因受低温、干旱、盐和脱落酸的诱导表达,过量表达 *AhRabG3f* 基因提高了转基因花生对于干旱和盐胁迫的耐受性;同时,发现 *AhRabG3f* 基因可以调控乙烯响应的 AP2、MYB、RING-H2 型锌指蛋白等转录因子,以及大量的耐盐相关基因的表达。

酸铝胁迫是限制植物正常生长发育的重要非生物胁迫因子,严重制约了我国酸性土壤地区的农业生产水平。邓晓霞等^[9]对国内外植物适应酸铝胁迫机制的相关研究进行了综述,从酸铝胁迫对植物生长于生理代谢的影响、植物适应酸铝胁迫的生理机制以及分子水平上调控相关耐铝基因进行了归纳。该研究为深入揭示植物适应酸铝胁迫的机理以及挖掘适于酸土生长的优质作物资源提供了理论基础。

铁 (Fe) 是生物必需的微量营养物质、参与植物的许多基本功能,如光合作用、呼吸作

用和氮代谢。植物体的铁代谢受到严格的调控,铁调节转录因子和铁转运蛋白构成了植物吸收、运输铁的调控网络,贮铁蛋白和铁转运蛋白共同调节植物高铁反应。脱落酸 (abscisic acid, ABA) 在参与植物胚胎发育、侧根发生、花芽分化、器官衰老、气孔关闭和抵御胁迫等方面有较多报道。张森等^[10]从植物的铁吸收转运机制和代谢网络、ABA 参与植物铁代谢及其介导的铁代谢调控机制等方面进行了综述;重点分析了 ABA 与 FER 样缺铁诱导转录因子、铁转运蛋白 1 以及缺铁氧化应激之间的关系,为 ABA 调节植物铁代谢的研究提出了新的思路。

植物转录因子功能研究

转录因子是控制基因表达的重要分子,直接控制基因表达的时间、地点和程度。它们结合特定的 DNA 序列,并控制 DNA 转录成 mRNA。基因表达通过转录因子的激活或抑制来调节,转录因子对于一系列关键的细胞过程是必不可少的。芥菜是十字花科芸薹属一年或二年生蔬菜,其产品器官的产量和品质会受到开花时间的影响。WRKY75 属于 WRKY 蛋白家族,已被证实在诱导植物开花中具有重要作用,并参与胁迫反应。冯俊杰等^[11]克隆了芥菜 *BjuWRKY75* 基因,发现其定位于细胞核,能够与开花整合子 *BjuFT* 的启动子相互作用,转录激活下游基因表达。同时,*BjuWRKY75* 转入拟南芥可显著提早开花。综合说明了 *BjuWRKY75* 能够直接靶向 *BjuFT* 从而促进开花,对深入研究 *BjuWRKY75* 开花分子调控奠定了基础。

GLK (GOLDEN 2-LIKE) 是一类植物特有的转录因子,沈淑容等^[12]针对其生物学功能及分子作用机理撰写了综述文章;文中全面阐述

了 *GLKs* 基因的生物学功能、分子机制及其育种实践,并构建了 *GLKs* 介导的信号网络模型,为后期 *GLKs* 的理论与应用研究提供了借鉴。

NAC (NAM, ATAF1/2, CUC1/2) 转录因子家族是植物中最大的转录因子家族之一,在植物的生长、侧根形成、叶片衰老、果实成熟和软化以及对干旱、低温等非生物胁迫的响应方面发挥着重要作用。王佳丽等^[13]对 NAC 转录因子的发现、结构及其对花药发育、其他花器官发育、开花时间的调控作用等方面进行了总结,为解析 NAC 转录因子在植物花发育中的调控机制及其完善调控网络提供了理论依据。

细菌生物被膜

细菌生物被膜是细菌为了增强防御能力、适应生存环境的一种微生物群落状态,由聚集黏附于非生物或生物表面的多个细菌胞体分泌胞外基质聚合物而形成。生物被膜的形成与病原菌的致病性、耐药性密切相关。因此,研究解析生物被膜形成过程及机制对临床应对细菌耐药和感染具有重要意义。致病性大肠杆菌可以广泛定植于多种肠内和肠外组织,导致人和动物患病,且临床菌株的耐药性十分普遍。何云江等^[14]阐述了大肠杆菌在不同介质表面形成生物被膜的过程及机制,并从广泛存在于细菌中的第二信使——环二鸟苷酸 (c-di-GMP) 的角度出发,介绍了 c-di-GMP 对大肠杆菌生物被膜形成过程中菌体运动、黏附以及胞外基质聚合物产生的调控机制。c-di-GMP 对生物膜的调控发生在早期附着阶段,因此以该机制作为基础,研究药物和清除方案将有效抑制生物膜的产生,并减少大肠杆菌耐药性和感染致病,具有重要的应用前景。

在研究细菌生物被膜过程中,动物模型是一种强有力的科学工具,是研究病原菌致病机制及耐受性不可缺少的体内模型。徐欢等^[15]系统阐述了鼠、兔、猪等哺乳类动物及黑腹果蝇、斑马鱼、秀丽隐杆线虫等非哺乳类动物模型在细菌生物被膜研究中的应用。该综述针对不同动物模型的特点,介绍了不同的适用性研究疾病模型,对研究细菌生物被膜具有较好的实用性。

除研究病原菌的生物被膜形成机制外,也有部分研究利用细菌生物被膜的优势展开应用研究。近期非常“火爆”的半人工光合作用最新研究中,通过改造大肠杆菌生物被膜来固定半导体材料,发挥“防护网”的功能,显著降低光照条件下半导体材料对工程菌细胞膜的破坏,最终提高半人工光合作用体系的稳定性和可持续性。廖才江等^[16]也提出利用生物被膜来促进益生菌的体内定植。益生菌在生物被膜状态下具有增强抗病菌效果和提高抗逆能力的优势,还能参与肠道免疫调节,增强宿主的防御能力。内源性活性物质、含甘油的组合、糖类物质、植物源活性物等均可以促进不同益生菌生物被膜的形成。作者还详细阐述了已知的介导益生菌被膜形成机制的信号因子,包括细菌个体胞内调控通路的双组分系统、细菌胞间信号调节途径的群体感应。但针对益生菌安全性的研究还有待深入。益生菌的有效性很大程度依赖于口服制剂在胃肠道中的抗逆能力和定植能力,因此生物被膜对增强益生菌研发具有很好的潜在应用前景。

基因编辑技术

生物的性状由基因决定,通过基因编辑技术可以实现对靶基因片段的定向敲除或敲入,从而达到改变宿主细胞表型的目的。基因编辑

技术的不断发展对生物技术在医学研究和农业领域的应用产生了重大影响。同源重组技术是最早的基因编辑技术,虽然因自然重组率较低而受到一定限制,但目前仍被广泛应用。彭新亮等^[17]采用同源重组技术成功构建溶藻弧菌缺失株 $\Delta VcrV$,研究了溶藻弧菌III型分泌系统 $VcrV$ 基因的功能和生物学特性。基于同源重组技术,为了提高定向基因编辑效率,一系列基于重组和核酸酶的基因编辑技术得到开发和应用,包括 $Cre-lox$ 系统、锌指核酸酶技术(ZFN)系统、转录激活因子效应物核酸酶(TALENs)系统及CRISPR/Cas9系统。在 $Cre-lox$ 系统中, Cre 重组酶会特异性识别插入的 Lox 回文DNA位点,通过 Cre 酶的DNA重组活性进行操作。利用 $Cre-lox$ 系统可以在小鼠体内实现对基因的时空特异性表达或敲除。杨仕赛等^[18]基于 $Cre/loxP$ 系统,构建了睾丸组织中 $Elovl4$ 基因特异性敲除的基因缺失小鼠。通过敲除效率检测,发现无论是杂合子还是纯合子基因敲除小鼠,其睾丸组织中 $Elovl4$ 的表达在mRNA和蛋白水平都显著下调,但其他组织未受影响,为研究基因功能提供了可靠的动物模型。CRISPR/Cas9系统由于其特异性、简便性和高效性已经成为当今最主流的基因编辑系统。CRISPR-Cas9系统可以广泛应用于基因敲除或敲入、基因抑制或激活、多重基因编辑以及功能基因组筛选等方面。丁霄等^[19]对CRISPR-Cas9系统在基因激活方面的应用进行了总结,介绍了CRISPR-Cas9激活系统组成及不同激活策略。CRISPR-Cas9激活系统由突变失去内切核酸酶活性的dCas9蛋白、gRNA以及转录激活因子组成。基于转录激活因子与dCas9融合的策略,已有SunTag系统、dCas9-VPR系统、dCas9-TV系统等激活系

统；基于改造 gRNA 成为招募转录激活效应子支架的策略，已有 scRNA 系统、SAM 系统、CRISPR-Act2.0 系统、CRISPR-Act3.0 系统等激活系统。基因编辑技术作为研究基因及其调控元件功能的有力工具，仍在不断更新升级中。以上文章基于不同的基因编辑技术展开了研究和论述，具有非常实用的参考意义。

DNA 甲基化测序

DNA 甲基化是基因的一种重要表观遗传修饰方法，在维持正常细胞功能、基因组结构稳定、遗传印记、胚胎发育及肿瘤和疾病发生发展中起着重要作用，是目前的研究热点。真核生物中的甲基化仅发生于胞嘧啶。随着高通量测序技术的发展，已经开发出多种 DNA 甲基化测序方法，使研究人员可以从全基因组水平来分析 5' 甲基胞嘧啶事件。目前表观遗传学 DNA 甲基化研究方法常见的有：全基因组 DNA 甲基化测序 (WGBS)、简化基因组甲基化测序 (RRBS/dRRBS/XRBS)、高通量单细胞甲基化测序 (sc-RBS)、靶基因 DNA 甲基化测序 (Target-BS/LHC-BS/Capture-BS)、精准 DNA 甲基化/羟甲基化测序 (oxBS-seq)、单细胞及微量样本 DNA 甲基化测序 (Micro DNA-BS)、微量 cfDNA 基因组甲基化测序 (cfDNA-BS)、(羟) 甲基化 DNA 免疫沉淀测序 ((h)MeDIP-seq/5hmC-Seal) 等，适用于不同 DNA 甲基化研究方向。WGBS 可以在全基因组范围内精确检测所有单个胞嘧啶碱基的甲基化水平，是各物种甲基化图谱研究的首选方法，但价格也较为昂贵。在特异性位点甲基化检测中，重亚硫酸盐测序法 (bisulfite sequencing PCR, BSP) 是应用最为广泛的方法。李慧颖等^[20]在 Hi-TOM 平台的高通量测序方法基础上，建立了

甲基化检测平台 Hi-Meth，使用重亚硫酸盐处理后的 DNA，通过两轮 PCR 构建测序文库，在进行 NGS 测序后，通过 Hi-Meth 网站进行数据分析，即可获得基因甲基化水平情况。并以水稻启动子区域的 DNA 甲基化为例，比较 Hi-Meth 平台测序结果与 BSP 测序结果，发现两者基本一致。开发有效的研究工具和平台是促进生物技术的重要方面，Hi-Meth 平台为甲基化研究提供了一种新的选择，具有非常广阔的应用前景。

REFERENCES

- [1] 王瑞龙, 李艳艳, 林亚秋, 等. 山羊 *ST13* 基因的克隆及表达特性分析. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2959-2973.
Wang RL, Li YY, Lin YQ, et al. Cloning and expression characteristic analysis of goat *ST13* gene. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2959-2973 (in Chinese).
- [2] 王重洋, 罗成, 张浩, 等. 过表达山羊 *ATF3* 抑制肌内前体脂肪细胞分化. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2939-2947.
Wang CY, Luo C, Zhang H, et al. Overexpression of *ATF3* inhibits the differentiation of goat intramuscular preadipocytes. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2939-2947 (in Chinese).
- [3] 钟桂芳, 邓婷娟, 徐康, 等. 非洲猪瘟病毒内囊膜蛋白 p17 与宿主互作蛋白的初步鉴定. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2883-2890.
Zhong GF, Deng TJ, Xu K, et al. Identification of host proteins interacting with African swine fever virus inner envelope protein p17. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2883-2890 (in Chinese).
- [4] 段滇宁, 沈华伟, 潘艳敏, 等. 猪圆环病毒 2 型通过外泌体 miR-125a-5p 靶向 *Bcl-2* 诱导淋巴细胞凋亡. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2891-2901.
Duan DN, Shen HW, Pan YM, et al. Porcine circovirus type 2 induces apoptosis by exosomal miR-125a-5p targeting *Bcl-2* in porcine lymphocytes. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2891-2901 (in Chinese).
- [5] 钟代浪, 王涛, 罗瑞, 等. 保护性病毒抗原的筛选策略及其在新型疫苗研发中的应用. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2857-2871.
Zhong DL, Wang T, Luo R, et al. Strategies for screening protective viral antigens and their applications in the development of novel vaccines. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2857-2871 (in Chinese).

- [6] 于瑞明, 田占成, 高闪电, 等. 乙型脑炎病毒 DNA 初免-蛋白加强策略在小鼠模型上的免疫效应评价. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2902-2911.
Yu RM, Tian ZC, Gao SD, et al. Using mouse model to evaluate the immune effect of DNA prime-protein boost strategies targeting Japanese encephalitis virus. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2902-2911 (in Chinese).
- [7] 徐嫻, 杨延丽, 邹兴启, 等. 应用高效体积排阻色谱偶联多角度激光散射鉴定猪圆环病毒 2 型灭活疫苗及病毒样颗粒疫苗抗原. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2948-2958.
Xu Y, Yang YL, Zou XQ, et al. Characterization of the antigens in inactivated porcine circovirus type 2 vaccines and virus-like particle vaccines by high-performance size-exclusion chromatography coupled with multi-angle laser light scattering. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2948-2958 (in Chinese).
- [8] 杜国宁, 相杰, 林顺钰, 等. 花生小 GTP 结合蛋白基因 *AhRabG3f* 启动子的盐胁迫响应元件分析. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2989-2998.
Du GN, Xiang J, Lin SY, et al. Analysis of the salt-stress responsive element of the promoter of peanut small GTP binding protein gene *AhRabG3f*. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2989-2998 (in Chinese).
- [9] 邓晓霞, 李月明, 姚姝妹, 等. 植物适应酸铝胁迫机理的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2754-2766.
Deng XX, Li YM, Yao KS, et al. Advances in the mechanism of plant adaptation to acid aluminum stress. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2754-2766 (in Chinese).
- [10] 张森, 高嘉璐, 邓国伟, 等. 脱落酸调节植物铁代谢的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2725-2737.
Zhang M, Gao JL, Deng GW, et al. Regulation of plant iron homeostasis by abscisic acid: a review. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2725-2737 (in Chinese).
- [11] 冯俊杰, 王远达, 邓琴霖, 等. 芥菜 *BjuWRKY75* 基因表达及其与开花整合子 *BjuFT* 互作. 生物工程学报, 2022, 38(8): 3029-3040.
Feng JJ, Wang YD, Deng QL, et al. Expression of *Brassica juncea BjuWRKY75* and its interactions with flowering integrator *BjuFT*. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 3029-3040 (in Chinese).
- [12] 沈淑容, 袁俊杰, 许以灵, 等. 植物 GLKs 生物学功能及分子作用机理研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2700-2712.
Shen SR, Yuan JJ, Xu YL, et al. Biological function and molecular mechanism of the transcription factor GLKs in plants: a review. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2700-2712 (in Chinese).
- [13] 王佳丽, 王鹤冰, 杨慧勤, 等. NAC 转录因子在植物花发育中的作用. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2687-2699.
Wang JL, Wang HB, Yang HQ, et al. The role of NAC transcription factors in flower development in plants. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2687-2699 (in Chinese).
- [14] 何云江, 贾伟娟, 郝珊珊, 等. c-di-GMP 对大肠杆菌生物膜调控的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2811-2820.
He YJ, Jia WJ, Chi SS, et al. Research progress of c-di-GMP in the regulation of *Escherichia coli* biofilm. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2811-2820 (in Chinese).
- [15] 徐欢, 刘静, 张昭寰, 等. 动物模型在细菌生物被膜研究中的应用与展望. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2840-2856.
Xu H, Liu J, Zhang ZH, et al. Animal models in bacterial biofilm research: a review. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2840-2856 (in Chinese).
- [16] 廖才江, 李会, 王士源, 等. 生物被膜: 益生菌肠道定植的新策略. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2821-2839.
Liao CJ, Li H, Wang SY, et al. Bacterial biofilms: novel strategies for intestinal colonization by probiotics. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2821-2839 (in Chinese).
- [17] 彭新亮, 简纪常, 丁燊. 溶藻弧菌 *VcrV* 基因缺失株的构建及生物学特性. 生物工程学报, 2022, 38(8): 3062-3075.
Peng XL, Jian JC, Ding Y. Construction of *VcrV*-deleted mutant of *Vibrio alginolyticus* and its biological characteristics. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 3062-3075 (in Chinese).
- [18] 杨仕赛, 赵瑄, 王雨虹, 等. 基于 *Cre/loxP* 系统的睾丸组织特异性敲除 *Elovl4* 基因小鼠模型的构建及敲除效率检测. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2912-2927.
Yang SS, Zhao X, Wang YH, et al. Construction of a testis *Elovl4* gene knockout mouse model based on *Cre/loxP* system. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2912-2927 (in Chinese).
- [19] 丁霄, 潘转霞, 杨六六, 等. 基于 CRISPR/Cas9 的激活系统研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2713-2724.
Ding X, Pan ZX, Yang LL, et al. Advances of CRISPR/Cas9 activation system. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 2713-2724 (in Chinese).
- [20] 李慧颖, 刘庆, 郭旻, 等. Hi-Meth: 特定位点 DNA 甲基化高通量检测平台. 生物工程学报, 2022, 38(8): 3049-3061.
Li HY, Liu Q, Guo M, et al. Hi-Meth: a platform for high-throughput detection of site-specific DNA methylation. Chin J Biotech, 2022, 38(8): 3049-3061 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)