

本期选择动物模型和类器官模型的构建及其应用、重要蛋白质生理功能的表征、活性小分子化合物及其生物合成、基于人工智能和生物信息学技术的蛋白功能预测、组学技术在生物医药领域的运用和细菌耐药机制的研究进展等方面的文章予以简单推介。

孔建强 《生物工程学报》编委

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

## 动物模型和类器官模型的构建及其应用

动物模型是指在生物医学研究中建立的, 具有人类疾病模拟表现的动物。这些动物往往是模式动物, 如小鼠、大鼠、线虫和果蝇等。动物模型被广泛地用于药物活性评估和疾病发生机制等生物医药领域的研究, 具有非常重要的价值。高阳等通过尾静脉注射人源外周血单核细胞的方法, 成功构建人源化小鼠嵌合模型, 该模型为研究 HIV 病毒感染的免疫学机制和抗病毒治疗效果评价提供了有力工具<sup>[1]</sup>。

类器官(organoids)是指组织干细胞通过体外 3D 培养分化形成的, 在组织结构、细胞类型和功能等方面与来源组织高度相似的三维组织。不同于传统的细胞系模型和动物模型, 类器官模型不仅保留了来源组织的组织结构和功能, 而且操作简单, 在高通量筛选方面也具有优势。因此, 自 2009 年肠道类器官成功“问世”以来, 类器官技术获得了广泛关注。小肠、结肠、胃、心脏、大脑、膀胱、肝脏、肺、肾脏、胰腺等多种类器官模型先后被构建, 并被广泛地应用到药物筛选、精准医学和基因组编辑等

领域。肾盂癌是一种较为常见的上尿路上皮癌, 但由于缺乏针对肾盂癌研究的体外模型, 阻碍了肾盂癌有效治疗策略的发展。在本期论文中, 刘晓青等基于临床收集的肾盂癌患者肿瘤组织样本, 成功建立了肾盂癌类器官模型, 并进行了初步体外药敏试验, 为以肾盂癌为代表的上尿路上皮癌的个体化诊疗提供了新的体外实验模型<sup>[2]</sup>。

## 重要蛋白质生理功能的表征

蛋白质是生命活动的物质基础和主要承担者, 许多生理活动都是由蛋白质来完成的。在不同生物中可以作为受体、酶和抗体等发挥作用, 深入剖析不同蛋白的结构和生理功能, 有助于我们了解疾病的发生机制, 加深对生命内在规律的理解。本期有多篇论文详细介绍了重要蛋白质在机体中的不同生理功能。郭金洪等考察了雌激素受体 1 (Esr1) 在红耳龟早期卵巢分化中的作用, 结果表明在红耳龟中, 单独激活 Esr1 能够充分启动早期性腺的雌性分化过程, 提示雌激素可能是通过 Esr1 诱导早期卵巢分化, 为进一步解析雌激素的调控机制提供了基础<sup>[3]</sup>。唐明钰等详细介绍了几种葡萄糖转运蛋白家族成员在淋巴细胞中的重要功能, 有助于人们更

好地了解淋巴细胞在疾病中的作用机制,以期能够为淋巴细胞相关疾病的临床治疗提供更好的策略,促进针对性靶向治疗药物的研发<sup>[4]</sup>。张扬易等探讨了上皮膜蛋白 3 (epithelial membrane protein 3, EMP3)在调节自然杀伤细胞-肝癌细胞形成异质性细胞叠套(heterotypic cell-in-cell, heCIC)结构中的作用,结果表明,EMP3 是 heCIC 结构形成的负调控因子,通过调节肿瘤细胞的黏附能力和细胞骨架来抑制肝癌细胞 heCIC 结构的形成,为靶向 EMP3 促进肝癌细胞 heCICs 介导的肿瘤免疫增强提供了研究基础<sup>[5]</sup>。

## 活性小分子化合物及其生物合成

小分子化合物是创新药物的重要来源,如青蒿素和紫杉醇等,具有广泛的药理活性。小分子化合物种类繁多,可以分为萜类、黄酮、生物碱、木脂素、甾体和单糖等不同结构特点的化合物。针对小分子化合物的分离提取、合成、活性评价、生物合成途径解析及合成生物学研究一直是相关领域的热点。本期有 3 篇论文围绕小分子化合物进行了深入的研究和述评。张敏等全面评述了稀有单糖 D-阿洛糖(D-allose)的理化性质、合成方法、体内代谢、生理功能以及其在食品和医疗领域的应用,为 D-阿洛糖的更广泛应用提供了借鉴<sup>[6]</sup>。张小强等的研究表明,DNA 损伤修复酶 OGG1/MTH1 的小分子抑制剂 O8、S-克唑替尼和 TH588 对非洲猪瘟病毒(African swine fever virus, ASFV)具有显著的抑制作用,促进了 ASFV 抑制剂的研发<sup>[7]</sup>。木脂素是一类重要的小分子化合物,具有很好的活性。李蓉蓉等对木脂素生物合成关键酶进行了功能表征,从菘蓝(*Isatis indigotica*)中挖掘得到 1 个松脂醇-落叶松脂素还原酶(pinoresinol-lariciresinol reductase, PLR)基因

*liPLR2*,其编码蛋白参与了木脂素的生物合成,能连续催化松脂醇分别生成落叶松脂素和开环异落叶松脂素,这一工作为木脂素的合成生物学研究提供了有效的元器件<sup>[8]</sup>。

## 基于人工智能和生物信息学技术的蛋白功能预测

随着计算技术的发展和生物学数据的快速积累,生物信息学技术取得了迅猛的发展。基于人工智能(artificial intelligence, AI)的生物信息学技术在蛋白功能预测、蛋白和小分子化合物互作以及药物靶点预测等方面发挥着重要的作用。在本期论文中,何新媛等对利用生物信息学预测蛋白质功能的方法进行了归纳总结,重点介绍了基于蛋白质序列、蛋白质结构以及蛋白质互作网络进行功能预测的 3 种方法,并分析了相关方法的特点和局限性,为深入揭示蛋白质功能提供了重要的技术和工具<sup>[9]</sup>。云轶楠等全面介绍了人工智能在蛋白质-配体结合亲和力预测中的研究进展,重点介绍了 AI 预测模型的建立流程及相关资源,并结合案例介绍不同应用场景下的蛋白质-配体结合亲和力(protein-ligand binding affinity, PLBA)预测模型的研究进展,还探讨了现存挑战和可能的解决思路,为酶作用机制解析、蛋白和小分子化合物互作以及靶点预测等研究提供了新的技术和方法<sup>[10]</sup>。

## 组学技术在生物医药领域的运用

随着高通量测序技术和质谱技术的发展,以基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学技术为代表的单组学技术得到了迅速普及和广泛应用。与传统的对单一基因、蛋白和代谢物进行的孤立研究不同,这些组学技术能够从 DNA、RNA、蛋白质和代谢产物等不同层次对生物系

统进行整体水平的研究,加深了对生物系统本质的理解。因此,组学技术被广泛应用于生物医药领域的各个方面。在本文中,廉令航等将患者的生物分子特征与药物反应联系起来,建立了一种基于基因组学特征分布对齐和药物结构信息的预测方法,该方法能够较为准确地预测患者对癌症药物的敏感性,从而为精准医学在肿瘤治疗中更广泛的运用提供技术和方法。

随着单组学技术的进一步发展,融合多种单组学技术对生命系统进行多组学分析就成为一种必然的趋势。多组学融合技术可以实现对生命系统的多维度、多层次的整合分析,达到对生命系统更为全面的了解。黑线姬鼠是危害我国农作物生产的重要害鼠之一,雄性黑线姬鼠在繁殖季节会发生睾丸下降,提高繁殖成功率。为了阐明睾丸下降的分子机制和功能,李强等联合运用转录组学和代谢组学对黑线姬鼠下降期和正常期睾丸进行了整合分析,发现睾丸下降带来的是基因和代谢产物多层次的整体性变化,从基因及代谢物水平上揭示了黑线姬鼠睾丸下降对其功能的影响机制<sup>[12]</sup>。

## 细菌耐药机制的研究进展

细菌耐药是指细菌获得了对抗抗菌药物的能力,逃避被杀灭的风险。具有耐药能力的“耐药细菌”在自然界广泛存在。随着抗生素的大量使用和滥用,耐药菌株逐渐发展成优势菌群,产生了多个能对抗不同抗菌药物的“超级细菌”。这些“超级细菌”对抗菌药物的敏感性显著下降,导致治疗困难、病死率上升,严重危害人类的生命健康。细菌耐药性已经发展成一个非常严重的公共卫生问题。

细菌产生耐药的机制复杂多样。耐药细菌可以发生基因组突变,改变抗菌药物与靶点的亲和力,从而起到耐药的效果;也可以利用外

排泵将抗菌药物排出细菌外,阻碍抗菌药物与靶点结合而达到耐药的目的;还能产生灭活抗菌药物的蛋白酶,直接破坏抗菌药物的结构,或者对抗菌药物进行诸如糖基化、乙酰化和磷酸化等结构修饰,使抗菌药物失活,从而产生耐药性。此外,耐药细菌还可以通过改变细菌外膜孔蛋白的结构,限制抗生素到达靶点的浓度;或形成生物被膜,阻碍抗生素的渗透,从而产生耐药性。复杂多样的耐药机制给细菌耐药的临床治疗和抗菌药物的研发带来了挑战。

近年来,多种耐药机制的解析取得了长足的进展,给细菌耐药临床治疗提供了新的方向与策略。汪宗林等对多重耐药金黄色葡萄球菌生物被膜的形成过程、基质的结构、生物被膜生物合成调控及耐药机理,以及近年来国内外对多重耐药金黄色葡萄球菌生物被膜抑制和清除的研究进展进行了全面的阐述<sup>[13]</sup>。谢雪钦等全面梳理了细菌包膜应激感应蛋白 CpxA 的结构、参与细菌耐药性形成和毒力调控的机制,以及当前针对该靶点研发抗菌药物的最新进展,以期严重耐药菌治疗提供新策略<sup>[14]</sup>。

## REFERENCES

- [1] 高阳,刘嘉睿,王长俊,马妍,周颖,董廷,王涛,孙语璐,顾潮江. HIV-1 感染小鼠动物模型建立及体内整合前病毒定量分析[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2195-2210.  
GAO Y, LIU JR, WANG CJ, MA Y, ZHOU Y, DONG T, WANG T, SUN YL, GU CJ. Establishment of a humanized mouse model of HIV-1 infection and quantification of integrated HIV proviral DNA *in vivo*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2195-2210 (in Chinese).
- [2] 刘晓青,李学超,马洁,张继泉,朱云平. 患者来源肾盂癌类器官模型的构建及其在化疗药敏反应中的应用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2211-2222.  
LIU XQ, LI XC, MA J, ZHANG JQ, ZHU YP. Patient-derived renal pelvic carcinoma organoids: establishment and sensitivity to chemotherapeutic drugs[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2211-2222 (in Chinese).

- [3] 郭金洪, 杨洪哲, 时翔, 胡颖, 王圣云, 汪思凡, 孙伟, 葛楚天. 雌激素受体 *Esr1* 诱导红耳龟早期卵巢分化[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2308-2321.  
GUO JH, YANG HZ, SHI X, HU Y, WANG SY, WANG SF, SUN W, GE CT. Estrogen receptor *Esr1* induces early ovarian differentiation in *Trachemys scripta*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2308-2321 (in Chinese).
- [4] 唐明钰, 张玉明, 邓清华, 李岩松, 张月, 赵俊康, 杜立银. 葡萄糖转运蛋白在淋巴细胞中的表达及对淋巴细胞功能的影响[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 1997-2009.  
TANG MY, ZHANG YM, DENG QH, LI YS, ZHANG Y, ZHAO JK, DU LY. Glucose transporters in lymphocytes: expression and effects on lymphocyte functions[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 1997-2009 (in Chinese).
- [5] 张扬易, 王晨曦, 冯鹏飞, 刘辰瑜, 任禾, 杨亚蓝, 黄一诺, 孙强, 黄红艳. EMP3 抑制肝癌细胞异质性细胞叠套结构的形成[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2223-2234.  
ZHANG YY, WANG CX, FENG PF, LIU CY, REN H, YANG YL, HUANG YN, SUN Q, HUANG HY. EMP3 inhibits the formation of heterotypic cell-in-cell structures in hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2223-2234 (in Chinese).
- [6] 张敏, 杨舒雅, 高大宽. 稀有糖 D-阿洛糖的生理功能研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2010-2021.  
ZHANG M, YANG SY, GAO DK. Research progress in physiological function of the rare sugar D-allose[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2010-2021 (in Chinese).
- [7] 张小强, 樊洁, 杨吉飞, 付竞生, 吴梦丽, 邵程祥, 关贵全, 殷宏, 刘志杰, 牛庆丽. DNA 损伤修复酶 OGG1/MTH1 抑制剂对非洲猪瘟病毒复制的影响[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2136-2149.  
ZHANG XQ, FAN J, YANG JF, FU JS, WU ML, SHAO CX, GUAN GQ, YIN H, LIU ZJ, NIU QL. Effects of inhibitors of DNA repair enzymes OGG1 and MTH1 on the replication of African swine fever virus[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2136-2149 (in Chinese).
- [8] 李蓉蓉, 马雪祺, 肖莹. 菘蓝中松脂醇-落叶松脂素还原酶编码基因 *liPLR2* 的克隆与功能分析[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2270-2281.  
LI RR, MA XQ, XIAO Y. Cloning and functional characterization of the pinoresinol-lariciresinol reductase gene *liPLR2* in *Isatis indigotica*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2270-2281 (in Chinese).
- [9] 何新媛, 刘杨, 曾祥荷, 高荣凤, 田真, 樊祥宇. 基于生物信息学的蛋白质功能预测方法研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2087-2099.  
HE XY, LIU Y, ZENG XH, GAO RF, TIAN Z, FAN XY. Advances in bioinformatics-based protein function prediction[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2087-2099 (in Chinese).
- [10] 云轶楠, 刘诗梦, 代琦, 张瑾, 王筱. 人工智能在蛋白质-配体结合亲和力预测中的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2070-2086.  
YUN YN, LIU SM, DAI Q, ZHANG J, WANG X. Advances in using artificial intelligence for predicting protein-ligand binding affinity[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2070-2086 (in Chinese).
- [11] 廉令航, 杨旭华. 基于基因组学特征分布对齐和药物结构信息的癌症药物敏感性预测方法[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2235-2245.  
LIAN LH, YANG XH. Prediction of cancer drug sensitivity based on genomic feature distribution alignment and drug structure information[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2235-2245 (in Chinese).
- [12] 李强, 王再山, 王迎新, 任占辰, 万祥旭, 鲁思含, 孙悦, 贾修歧, 金志民. 基于转录组学和代谢组学联合分析黑线姬鼠睾丸下降的功能与机制[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2178-2194.  
LI Q, WANG ZS, WANG YX, REN ZC, WAN XX, LU SH, SUN Y, JIA XQ, JIN ZM. Functions and mechanisms of testicular descent in *Apodemus agrarius* based on transcriptomics and metabolomics[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2178-2194 (in Chinese).
- [13] 汪宗林, 陈建荣, 尤忠毓, 刘晓侠, 张瑾. 金黄色葡萄球菌生物被膜形成与耐药机制的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2038-2051.  
WANG ZL, CHEN JR, YOU ZY, LIU XX, ZHANG J. Advances in mechanisms of biofilm formation and drug resistance of *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2038-2051 (in Chinese).
- [14] 谢雪钦, 李心瑶, 黄婧妍, 许速能, 陈怡伶, 邱宇航, 汤闽晨, 谢慧琳, 邓旗旗, 黄静涵. 包膜应激响应蛋白 CpxA 突变及其对细菌耐药性和毒力的调控[J]. 生物工程学报, 2024, 40(7): 2022-2037.  
XIE XQ, LI XY, HUANG JY, XU SN, CHEN YL, QIU YH, TANG MC, XIE HL, DENG QQ, HUANG JH. Mutation of the envelope stress-responsive protein CpxA capable of regulating the antimicrobial resistance and virulence of bacteria[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(7): 2022-2037 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)