

· 主编导读 ·

本期主编导读主题：动物冠状病毒疫苗研制、肝癌干细胞、植物脂质信号转导、抗体纳米颗粒用于哮喘治疗、微生物降解塑料和猪育种的分子标记等技术与方法。

一场新型冠状病毒的世界大流行将大家的注意力重新集中到冠状病毒和冠状病毒疫苗上。今天不仅病毒学的行家里手，就是市井凡夫也对灭活疫苗、群体免疫和保护性免疫等专业词汇耳熟能详。新冠病毒感染人类传染性及致病性俱强，与以往发现的 6 种人类冠状病毒有所不同。但动物病毒学者早就知道多种在经济动物中肆虐的冠状病毒，包括猪流行性腹泻病毒(Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)、猪传染性胃肠炎病毒(Transmissible gastroenteritis virus, TGEV)和禽传染性支气管炎病毒(Infectious bronchitis virus, IBV)。此外，1998 年我国学者还在广东省发现了猪急性腹泻综合征冠状病毒(SADS-CoV)。这些动物冠状病毒都在经济动物中引起传染性和致病性均强的消化道或呼吸道疾病，甚至造成巨大的经济损失。回顾对这些病毒的传播特点、致病机理以及感染与免疫，特别是疫苗研制等方面的研究经验与成果，不但本身有重要的现实意义，对新冠病毒的认识以及新一代新冠疫苗的研发也有借鉴作用。董世娟等作者<sup>[1]</sup> (2603-2613 页) 就 PEDV 免疫及疫苗研制的综述，把 PEDV 的流行特点、仔猪被动免疫、初乳的功效，以及肠道-乳腺-分泌性 IgA 轴的重要意义都介绍得很到位，特别点出了分泌性 IgA 在阻断病毒感染方面的关键作用。在此基础上，他们又对灭活疫苗、减毒活疫苗(文中称为弱毒苗)和基因工程疫苗方面的主要

进展进行了扼要的概括。全文思路清晰，条理性较强。从事冠状病毒研究的同行可以从中得到有用的信息，对其他领域的读者也会有所启迪。比较新冠病毒疫苗的研制，尽管 mRNA 疫苗创新性强，也在刺激中和抗体产生方面取得了意想不到的巨大成功，但由于不能激发分泌性 IgA 的产生，所以仍然无法通过黏膜免疫更有效地阻断病毒感染。灭活疫苗以及腺病毒载体疫苗也面临同样的问题。最近在美国和以色列发现不少已完成 mRNA 疫苗接种的人士仍然受到新冠病毒  $\delta$  毒株的感染，正从一个侧面反映了现有新冠疫苗的缺陷。从这个角度分析比较，在疫苗研制方面，PEDV 和新冠病毒确有相似一面。PEDV 的口服减毒活疫苗可以刺激怀孕母猪肠道的黏膜免疫，能产生分泌性 IgA 的效应性 B 细胞和浆母细胞从肠系膜淋巴结迁移至乳腺，再通过母猪初乳中的分泌性 IgA 为仔猪提供被动免疫，保护其肠黏膜免受感染。与之相似，新冠病毒的减毒活疫苗也有机会更有效地刺激黏膜免疫，从而完全阻断病毒感染，可能在新冠疫苗的更新换代中发挥更重要的作用。

在本期有关 PEDV 的另一篇研究论著中，聂民财等作者<sup>[2]</sup> (2779-2785 页) 构建了可表达 PEDV S1 基因的植物乳酸杆菌工程菌并进行了免疫原性分析。这项工作是利用基因工程构建可表达 PEDV S1 抗原的重组细菌的有益尝试。他们的

结果表明工程菌可刺激豚鼠产生分泌性 IgA 和特异性中和抗体, 为后续口服疫苗的研究奠定了基础。类似的思路也可应用于新冠病毒疫苗的研究, 例如利用流感病毒为载体表达新冠病毒 S 蛋白, 制成喷鼻式活疫苗, 就可能更有效地刺激黏膜免疫。需要进一步探讨的是, 口服或喷鼻式疫苗在刺激全身性体液免疫方面能否同样有效。在上述 PEDV 研究论著中, 工程菌刺激中和抗体产生的能力只有商用疫苗的一半。因此如何提高中和抗体滴度, 是一个重要的课题。对此, 序贯接种不同种类的疫苗也许是个好办法。这个观点应该对 PEDV 和新冠病毒都同样适用。由此可见, 研制新一代的新冠病毒疫苗需要温故知新, 积极借鉴以往其他病毒疫苗的经验。

肿瘤干细胞是现代肿瘤研究的重要概念。肿瘤干细胞具有自我更新能力, 并可产生肿瘤中的所有其他非肿瘤干细胞, 从而维持肿瘤的存续。抗肿瘤治疗如果能够针对肿瘤干细胞, 肿瘤可以得到根治, 不会出现复发。反之, 不能特异性针对肿瘤干细胞的治疗方案即使在短期内有效, 只要肿瘤干细胞不被杀灭, 残存的肿瘤干细胞可以重新生成肿瘤中的所有其他各种细胞, 造成复发。张楠等作者<sup>[3]</sup> (2719-2736 页) 撰写的综述解释了肝癌干细胞的基本概念及其主要的分子标志物, 包括 CD133、ALDH、CD90、CD44、CD13 和 EpCAM 等。结合这些标志物的特性, 他们又对 TGF- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -catenin、Hippo-YAP/TAZ、Hedgehog、Notch 和 Nanog 等多条信号转导通路在肝癌干细胞干性维持机制方面的作用作出深入浅出的介绍。同时, 他们以 5-氟尿嘧啶和 CD13 抑制剂联用的方案为例, 进一步说明针对肿瘤干细胞的靶向治疗在肝癌根治方面的应用。值得一提的是, CD13 就是氨肽酶 N, 是 PEDV 及其他  $\alpha$

冠状病毒的细胞受体。此外, CD13 也是细胞因子受体, 在炎症反应中有重要功能。因此, CD13 的抑制剂不仅有抗肿瘤活性和抗炎活性, 也可能有抗冠状病毒活性。也可以说, 冠状病毒感染、炎症反应和肿瘤干细胞的干性维持这 3 个生物学过程是相关的, CD13 就是它们的关联点, 它们通过 CD13 建立起某种联系。

脂质是生物膜的重要组成部分, 在生物体能量代谢和信号转导过程中也起到关键的调节作用。近年脂质组学技术的发展为脂质研究创造了前所未有的新机遇。刘俊羽等作者<sup>[4]</sup> (2658-2667 页) 从植物胁迫应答的独特角度评述了脂质的作用, 分别说明了在盐胁迫、干旱胁迫和温度胁迫条件下植物利用脂质参与胁迫信号调控的一些实例, 也显示了脂质组学技术的进步对本领域发展的重大影响。谈到脂质在植物胁迫应答中的作用, 不能不对植物激素茉莉酸多说两句。茉莉酸来自多不饱和脂肪酸, 其前体和衍生物也是重要的植物激素。茉莉酸参与多个信号通路, 是植物应答盐胁迫、干旱胁迫、冰冻胁迫以及重金属中毒的重要信号分子。本综述没有着墨于脂质类的植物激素, 应该是其中一项遗漏。

抗体工程是医学生物工程的其中一个发展特别快并屡有惊喜的领域。针对表皮生长因子受体 (EGFR) 类癌基因产物的单克隆抗体 Herceptin 就是最早批准用于乳腺癌靶向治疗的药物, 主要通过阻止 EGFR 的二聚化而起作用。多克隆抗体、单克隆抗体及其他多种抗体类药物, 也成为抗新冠病毒治疗方面的一个亮点。将抗体工程与纳米生物技术结合起来, 制成纳米颗粒抗体, 更可收到如虎添翼的效果。值得注意的是, 纳米生物技术也是取得巨大成功的新冠病毒 mRNA 疫苗的其中一个技术关键。陈慧等作者<sup>[5]</sup> (2870-2877 页) 有

关抗 EGFR 单链抗体纳米颗粒的制备及其在哮喘的实验治疗中的应用一文,在以下两方面都带来些许新意。首先,EGFR 是受体酪氨酸激酶,也是重要的癌基因,针对 EGFR 的抗体和小分子化合物是精准肿瘤治疗的主要试验场,已积累了丰富的经验。新近的研究表明 EGFR 在哮喘发病中也有重要作用,为哮喘的精准治疗开辟了一片新天地。同时,EGFR 在肿瘤和过敏性疾病的病理作用也再次提示我们,不同类型疾病之间有着重要的联系,从发病机理研究到治疗方案都有值得互相借鉴之处。其次,以该文工作为例,利用铁蛋白重链亚基构建而成的纳米颗粒,适合作为多种药物分子的载体,具有很好的应用前景。应该说,该文思路和研究方法对于其他过敏性疾病及肿瘤也有一定的新颖性和可行性。

利用微生物降解塑料是一个关注度高又极富创新性和挑战性的研究领域。刘彤瑶等作者<sup>[6]</sup> (2688-2702 页) 对此领域的综述归纳性强,信息量也比较大,不仅将降解塑料的微生物及其降解机理讲得比较透彻,也明确指出了存在的问题以及以解决这些问题为目标的后续研究方向。发现更多的塑料解聚酶并研究清楚其作用机制是一大挑战,如何提高塑料酶解的效率则是另一大难点。在酶解之前采用机械或放射方法对塑料进行预处理,或者依靠蛋白质工程或定向进化等方法增强解聚酶的活性和稳定性,都是值得考虑的方向。利用合成生物学组建降解塑料的微生物细胞工厂,也许是本领域发展的另一个充满机遇的新方向。

生物体基因组中含有大量的反转录转座子,其中一些是其种系生殖细胞在远古时代受外来反转录病毒感染而留下的残迹。反转录转座子和其他转座元件占到人类基因组的将近一半,反转录

转座子可以以不同方式插入不同的基因,对其表达调控及功能发生重大影响。通过反转录转座子的插入多态性研究动植物基因组的进化,生物多样性和分子育种,是一个进展快也饶有趣味的领域。迟诚林等作者<sup>[7]</sup> (2794-2802 页) 在本领域有一定的积淀,他们关于利用雌激素受体 *esr* 基因的反转录转座子插入多态性作为辅助选育大白猪生产性状的分子标志的研究论著,可以说是这方面的一个有益的探索。经过关联分析,他们确定其中一个 *esr1*-SINE-RIP1 位点与大白猪的背膘厚性状确有显著相关。同样的方法可以用于动植物分子育种,对于人类疾病的遗传学研究也有帮助。这个例子再次说明,分子生物学和生物工程的许多新技术新方法,往往可以广泛用于不同领域以解决不同的科学问题。

## REFERENCES

- [1] 董世娟, 谢春芳, 司伏生, 等. 猪流行性腹泻病毒免疫及疫苗研制. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2603-2613.  
Dong SJ, Xie CF, Si FS, et al. Immunization against porcine epidemic diarrhea virus and vaccine development. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2603-2613 (in Chinese).
- [2] 聂民财, 岳健国, 邓益超, 等. 表达猪流行性腹泻病毒 S1 基因植物乳酸杆菌工程菌的免疫原性分析. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2779-2785.  
Nie MC, Yue JG, Deng YC, et al. Immunogenicity of engineered *Lactobacillus plantarum* expressing porcine epidemic diarrhea virus S1 gene. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2779-2785 (in Chinese).
- [3] 张楠, 白素杭, 张富涵, 等. 肝癌干细胞分子标志物和干性维持机制研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2719-2736.  
Zhang N, Bai SH, Zhang FH, et al. Molecular markers and mechanisms for stemness maintenance

- of liver cancer stem cells: a review. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2719-2736 (in Chinese).
- [4] 刘俊羽, 杨帆, 毛爽, 等. 植物脂质应答逆境胁迫生理功能的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2658-2667.
- Liu JY, Yang F, Mao S, et al. Advances in the physiological functions of plant lipids in response to stresses. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2658-2667 (in Chinese).
- [5] 陈慧, 高宗林, 曹旭妮. Anti EGFR scFv::FTH1/FTH1 纳米粒子的制备及其在哮喘治疗中的应用. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2870-2877.
- Chen H, Gao ZL, Cao XN. Preparation of Anti EGFR scFv::FTH1/FTH1 nanoparticles for in asthma treatment. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2870-2877 (in Chinese).
- [6] 刘彤瑶, 辛艺, 刘杏忠, 等. 微生物降解塑料的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2688-2702.
- Liu TY, Xin Y, Liu XZ, et al. Advances in microbial degradation of plastics. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2688-2702 (in Chinese).
- [7] 迟诚林, 安亚龙, 李凯媛, 等. 猪 *esr* 基因反转录转座子插入多态性及其与大白猪生产性能的关联性分析. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2794-2802.
- Chi CL, An YL, Li KY, et al. Retrotransposon insertion polymorphism of the porcine *esr* gene and its association with production performances of Large White pigs. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2794-2802 (in Chinese).