

本期论文涵盖了纳米技术开发及在生物医学中的应用、重要单克隆抗体的制备、药用天然产物的合成与应用、新型核酸药物开发以及生物技术工具的升级等研究领域的相关文章。特别针对 mRNA 纳米递送系统、人 tau 蛋白单克隆抗体制备、AKAV N 蛋白单克隆抗体制备、基因编辑系统升级、AlphaFold2 开发等论文予以简要推介。

瞿旭东 《生物工程学报》编委

(上海交通大学, 上海 200240)

## 纳米技术的开发与应用

纳米技术因为其巨大的发展潜力, 在生物医学领域中具有广泛的应用前景。mRNA 纳米递送系统以纳米颗粒包裹肿瘤免疫治疗相关抗原的 mRNA, 一方面能直接靶向于 T 细胞生成 CAR-T 细胞, 作用于相应肿瘤细胞; 另一方面可以通过靶向递送至抗原提呈细胞, 辅助性增强 CAR-T 细胞功能, 进一步诱导对肿瘤细胞产生特异性免疫反应, 因而在 CAR-T 肿瘤免疫治疗中展现出巨大的潜力。曾毅等<sup>[1]</sup>就 mRNA 纳米递送系统的合成及其在 CAR-T 肿瘤免疫治疗中的研究和应用进行了综述, 系统介绍了 mRNA 纳米递送系统的优势、mRNA 纳米递送系统的结构与合成、mRNA 纳米递送系统的递送策略以及 mRNA 纳米递送系统在 CAR-T 治疗方面的临床应用进展。同时也指出目前 mRNA 纳米递送系统在 CAR-T 细胞治疗应用过程中面临的难题和挑战, 该综述为 mRNA 纳米递送系统能更好地用于临床肿瘤治疗提供了有效参考。

纳米颗粒容易触发宿主免疫清除系统, 导致其无法达到预期治疗效果甚至产生毒副作用。近年来, 使用细胞膜包裹纳米颗粒被证明具有免疫逃逸、长循环、药物靶向释放和调节免疫等独特能力, 具有传统药物难以企及的优势。李冬雪等<sup>[2]</sup>总结了细胞膜包裹的纳米颗粒在疾病治疗中的应用。作者在介绍细胞膜包裹的纳米颗粒制备的基础上, 着重阐述该技术在不同疾病治疗中的应用现状及取得的重要成果。未来多样化天然细胞膜和基因编辑细胞膜的应用、体外细胞规模化培养及纳米颗粒与细胞膜的高效整合技术的开发, 将极大提升细胞膜包裹的纳米颗粒在生物医学中的应用。该综述分析了这一新平台潜在的巨大应用前景, 为细胞膜包裹纳米颗粒的开发和应用等提供了理论指导。

纳米粒子在生物环境中会自发地吸附蛋白质, 数十甚至几百种蛋白质在纳米粒子表面会形成蛋白冠(protein corona, PC), 从而影响其稳定性、生物相容性、靶向性以及药物释放性能。

解析蛋白冠的复杂形成机制和影响因素将有助于理解蛋白冠的形成过程并针对特定需求来控制特定蛋白冠的形成。关桦楠等<sup>[3]</sup>综述了近年来蛋白冠在纳米粒子表面形成机制和影响因素的研究进展,从蛋白冠的形成机制及研究方法、蛋白冠形成的影响因素以及蛋白冠的预防措施及利用方法 3 个方面进行了详细总结,为蛋白冠的深入研究提供理论依据和重要参考价值。目前对 PC 的认识仍处于起步阶段,未来如何利用高分辨率的成像技术以及基于计算机模拟和机器学习的技术,来进一步探究蛋白冠形成机制以及预测蛋白质突变对 PC 结构的影响是蛋白冠研究的重要方向。

## 单克隆抗体的制备与应用

单克隆抗体是由 B 细胞产生并能特异性靶向抗原的免疫球蛋白,是生物化学、分子生物学和医学研究中必不可少的工具。随着杂交瘤技术的出现,单克隆抗体的应用日趋广泛,其在临床治疗上也以革命性的速度改进了多种疑难杂症的治疗方法。单抗药物作为一种有独特功能的靶向性生物治疗药物,有着高安全性、高特异性和高有效性等优势,其治疗方向包括肿瘤、心血管疾病、自身免疫病、神经性疾病和抗感染等领域,已经成为近年来治疗性药物研发的热点。顾光磊等<sup>[4]</sup>对单克隆抗体的研究进展及上市药物分析进行了系统综述,重点阐述了单克隆抗体的类型、全人源单克隆抗体的制备技术以及抗体片段及抗体类似物的研究。在此基础上,从抗体类型、适应症及针对靶点、研发地区及企业 3 个方面,对 FDA 批准的 163 种单抗药物进行了综合分析,为国内单克隆抗体

及其相关药物的研发及生产提供了新的思路。

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是引起下呼吸道急性感染的主要原因。RSV 利用其非结构蛋白(nonstructural protein, NS)来抑制宿主抗病毒反应,促进 RSV 感染。但 NS1 抑制的确切分子机制尚未明确,且目前尚无商品化抗 RSV NS1 单克隆抗体,从而限制了对 NS1 蛋白功能和调控机制的深入研究。陈娇等<sup>[5]</sup>经原核表达系统成功获得 RSV 非结构蛋白 NS1,并进一步制备出特异性强、反应性好的抗 RSV NS1 单克隆抗体 1B1 4D4,该抗体效价可达 1:15 360 000;并利用该抗体分析了在转染和感染过程中 NS1 蛋白的表达和分布情况,评估了该单抗在免疫沉淀反应中的应用价值。该研究为解析 RSV 感染过程中非结构蛋白 NS1 与宿主蛋白互作机制提供了有利工具,有助于系统性了解 RSV 感染及其免疫逃逸的分子机制。

微管相关蛋白 tau 蛋白异常代谢及过度磷酸化修饰是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要病例特征之一,因此微管相关蛋白 tau 抗体在 AD 及其他 tau 蛋白病的基础和临床研究中发挥重要作用。闫子迪等<sup>[6]</sup>以重组人 tau441 蛋白作为免疫原,通过杂交瘤技术获得了人 tau 蛋白 N 端结构域特异性单克隆抗体 ZD8F7,同时建立了灵敏度较高的人 tau 蛋白定量检测方法,适合于血液检测的线性范围在 7.8–500.0 pg/mL,有望用于 AD 的早期诊断。该研究为我国老龄人群健康体检、AD 及 tau 蛋白病的血液样本早诊早筛提供了技术支撑。

赤羽病(akabane disease, AKAD)是由赤羽病病毒(akabane AKAV)引起的一种虫媒性传染病,在我国被列为二类进境动物疫病。其发病

率和致死率极高,目前世界范围内也暂时没有疫苗防控,给畜牧业造成严重的经济损失。AKAV N 蛋白是诊断和防控赤羽病的重要靶标,大多数 AKAV 特异性单克隆抗体针对其他蛋白,而不是 N 蛋白。为制备 AKAV N 蛋白的单克隆抗体,林永玉等<sup>[7]</sup>利用原核表达系统表达了 AKAV N 蛋白后免疫小鼠,对效价最高的小鼠加强免疫后进行细胞融合,成功筛选到两株特异性针对 AKAV N 蛋白的杂交瘤细胞株 2C9 与 5E9,间接免疫荧光法分析发现其与 AKAV N 蛋白具有良好的反应性,ELISA 检测 2C9 与 5E9 的效价均为 1:4 096 000。该研究为赤羽病诊断方法的开发、疾病的防控以及 AKAV N 蛋白功能的研究奠定了基础。

## 生物技术工具的升级与应用

基于可编程核酸酶的基因编辑工具表现出编辑高效、产物纯度高、编辑副产物少的优势,已广泛应用于生物医药研发和作物育种。鉴于研究和应用的需求多样化,开发功能特异的碱基编辑器成为基因编辑领域的研究热点。三种基因编辑工具 ZFNs、TALENs 和 CRISPR-Cas 中,CRISPR-Cas 因其系统设计简单、可操作性强、具有精准的靶向性等优势得到广泛应用。钟静丽等<sup>[8]</sup>全面梳理了 CRISPR-Cas 和 TALE 碱基编辑系统的开发和优化,并梳理了碱基编辑的发展历程,总结了各类碱基编辑器的特点、脱靶效应、优化和改良策略等。此外,作者就未来 CRISPR 的筛选应用、碱基编辑系统的饱和和突变以及编辑器的递送方面面临的挑战机遇提出了独特的见解。该综述为基因编辑系统的进一步改进和应用提供了参考,对拓宽基因编

辑工具的靶向和应用范围具有较强的指导意义。

蛋白质结构预测是生命科学和医学的重要研究领域,也是人工智能在科学研究中的重要应用场景。随着深度学习(deep learning, DL)算法的不断优化和提升,基于 DL 的蛋白质结构预测算法(AlphaFold2、RoseTTAFold、ESMFold 等)具有更准确的预测结果,已逐步取代同源建模和从头建模。其中 AlphaFold2 是由 DeepMind 开发的一种基于深度学习的蛋白质结构预测系统,可以从氨基酸序列中高效地生成原子级精度的蛋白质空间结构。由于 AlphaFold2 优越的性能,自问世以来对蛋白质结构预测方面的研究提供前所未有的助力,因此备受关注和研究。张弘等<sup>[9]</sup>总结了 1967 年至今蛋白质结构预测方法的发展历程,着重介绍 AlphaFold2 的模型架构、亮点、局限性以及在不同领域的应用现状,展示了 AlphaFold2 在解决一些重要的生物学和医学问题方面的潜力。此外,作者列举了几种其他类型的蛋白质结构预测模型,从而讨论其能力、优势及局限性并思考该蛋白质结构预测模型的未来发展方向;指出未来 AlphaFold2 的开发方向可聚焦在优化和改进的架构,尝试多种模型联合运用,以实现预测能力的提升和预测功能的多元化。该综述为开发更加精准高效的蛋白质结构预测模型以满足生物医学中更广泛的应用场景提供了理论支撑和重要借鉴。

## REFERENCES

- [1] 曾毅,魏诗瑶,孙健红,许娜. mRNA 纳米递送系统在 CAR-T 肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1338-1351.  
ZENG Y, WEI SY, SUN JH, XU N. Application of mRNA nano-delivery system in CAR-T tumor

- immunotherapy[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1338-1351 (in Chinese).
- [2] 李冬雪, 徐靖淋, 康琳, 赵宝华, 王景林, 辛文文. 细胞膜包裹的纳米颗粒在疾病治疗中的应用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1323-1337.
- LI DX, XU JL, KANG L, ZHAO BH, WANG JL, XIN WW. Cell membrane-coated nanoparticles in disease therapy[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1323-1337 (in Chinese).
- [3] 关桦楠, 迟振东. 蛋白冠在纳米粒子表面形成机制和影响因素的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1448-1468.
- GUAN HN, CHI ZD. Progress in the mechanism and influencing factors of the formation of protein corona on nanoparticle surfaces[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1448-1468 (in Chinese).
- [4] 顾光磊, 方敏. 单克隆抗体的研究进展及上市药物分析[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1431-1447.
- GU GL, FANG M. Advances of monoclonal antibodies and analysis of marketed antibody drugs[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1431-1447 (in Chinese).
- [5] 陈娇, 王亚娟, 陈志华, 茹毅, 郑海学, 裴晶晶. 呼吸道合胞病毒 NS1 蛋白鼠单克隆抗体的制备[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1536-1547.
- CHEN J, WANG YJ, CHEN ZH, RU Y, ZHENG HX, PEI JJ. Preparation of a mouse monoclonal antibody against the NS1 protein of respiratory syncytial virus[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1536-1547 (in Chinese).
- [6] 闫子迪, 张译文, 姜家龙, 刘振武, 王荷, 张莹, 何金生, 洪涛. 人 tau 蛋白 N 端结构域特异性单克隆抗体筛选及在血液检测中的应用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1571-1583.
- YAN ZD, ZHANG YW, JIANG JL, LIU ZW, WANG H, ZHANG Y, HE JS, HONG T. Human tau N-terminal domain-specific monoclonal antibodies: screening and application in blood detection[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1571-1583 (in Chinese).
- [7] 林永玉, 石正旺, 罗俊聪, 朱昱茜, 席韬, 周静, 张帆, 石鑫泰, 王川, 田宏. 赤羽病病毒 N 蛋白原核表达及单克隆抗体的制备[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1548-1558.
- LIN YY, SHI ZW, LUO JC, ZHU YQ, XI T, ZHOU J, ZHANG F, SHI XT, WANG C, TIAN H. Prokaryotic expression of N protein of akabane disease virus and preparation of monoclonal antibody[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1548-1558 (in Chinese).
- [8] 钟静丽, 林健香, 周建奎, 乔云波. 碱基编辑系统的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1271-1292.
- ZHONG JL, LIN JX, ZHOU JK, QIAO YB. Advances in base editing systems[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1271-1292 (in Chinese).
- [9] 张弘, 王慧洁, 鲁睿捷, 兰家靖, 陈林洁, 何小柏. 蛋白质结构预测模型 AlphaFold2 的应用进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1406-1420.
- ZHANG H, WANG HJ, LU RJ, LAN JJ, CHEN LJ, HE XB. Advances in the application of AlphaFold2: a protein structure prediction model[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(5): 1406-1420 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)