

# 2022年生命科学热点回眸

朱芳<sup>1,2</sup>, 杨昱鸽<sup>2</sup>, 蒋嘉彦<sup>3</sup>, 李聪<sup>3</sup>, 王呈呈<sup>1\*</sup>, 胡荣贵<sup>1,2,3\*</sup>

1. 贵州大学医学院, 贵阳 550025
2. 中国科学院大学分子细胞科学卓越创新研究中心, 上海 200032
3. 中国科学院大学杭州高等研究院, 杭州 310024

**摘要** 2022年,为应对全球新冠疫情和其他各种严重疾病,病毒疫苗开发和基因治疗领域的研究都取得了突破性进展,对于粮食作物种植和人类基因组学的研究也有了振奋人心的发现。选取了Omicron变异株、猴痘、呼吸道合胞病毒疫苗、EBV可能导致多发性硬化症、猪器官移植到人体、猪心停跳后恢复全身多器官功能、持续生产的多年生水稻、小麦条锈病分子机制、提高玉米蛋白含量和氮利用率、基因编辑技术和疗法、人类基因组无间隙序列、古基因组学等方面的研究成果进行解读。

**关键词** 生命科学;Omicron变异株;RSV疫苗;猴痘;器官移植;基因组学;作物种植;基因编辑技术

生命科学已经发展成为21世纪自然科学领域最具潜力、最前沿的学科之一。《Science》近几年评选的全球10大科学进展中,几乎1/2以上成果都来自生命科学领域,这得益于包括中国学者在内的全球科学家的努力,以及不断发展的研究技术和研究手段,与材料科学、计算机科学等其他学科的交叉应用。生命科学是研究生命现象,揭示生命活动规

律和生命本质的科学。目前要解决人类面临的一系列紧迫的重大社会及医学问题,如新冠疫情、粮食问题、癌症、能源危机及其他各种疾病危害等,很大程度上将依赖于生命科学和生物技术的进步与发展。回顾2022年,生命科学研究在新冠病毒新的变异株、呼吸道合胞病毒疫苗开发、猴痘、猪器官移植到人体、持续生产的多年生水稻、提高氮肥利

收稿日期:2022-12-30;修回日期:2023-01-05

基金项目:科技部脑科学重大项目科技创新2030项目(2021ZD0203900);贵州省科技计划项目黔科合基础项目([2020]1Y086);贵州省卫健委科学技术基金项目(gzskj2022-219);国家自然科学基金项目(92253302)

作者简介:朱芳,博士研究生,研究方向为蛋白质降解调控与分子识别,电子信箱:gs.fzhu21@gzu.edu.cn;杨昱鸽(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为蛋白质稳态与疾病,电子信箱:yangyuge2021@sibcb.ac.cn;蒋嘉彦(共同第一作者),博士研究生,研究方向为蛋白质稳态与疾病,电子信箱:jiangjiayan20@mails.ucas.ac.cn;李聪(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为蛋白质稳态与疾病,电子信箱:lc13161726107@163.com;王呈呈(通信作者),讲师,研究方向为肿瘤药理,电子信箱:cewang@gzu.edu.cn;胡荣贵(共同通信作者),研究员,研究方向为蛋白质降解调控与分子识别,电子信箱:coryhu@sibcb.ac.cn

引用格式:朱芳,杨昱鸽,蒋嘉彦,等. 2022年生命科学热点回眸[J]. 科技导报, 2023, 41(1): 103-123; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.

01.006

用率和玉米蛋白质量、小麦条锈病发病机制、基因编辑技术和基因编辑疗法,古基因组学和人类基因组无间隙序列等方面迎来许多成就,本文将对其中值得关注的若干成果进行梳理回顾。

## 1 病毒相关研究

### 1.1 奥密克戎“后代”大流行

#### 1.1.1 Omicron 变异株类型

自新冠疫情暴发以来,出现了几种值得关注的

新冠病毒变异株(variants of concern, VOC),并在全球范围内迅速传播<sup>[1]</sup>。Omicron(B.1.1.529)是目前流行的主要变异株,与早先发现的变异株在进化上关系较远<sup>[2]</sup>,主要包括5种亚型BA.1, BA.2, BA.3, BA.4/5及其后代谱系,且持续变异,不断出现新的亚型<sup>[3]</sup>。BA.1、BA.2、BA.3几乎同时发现,属于不同的进化分支,BA.4和BA.5是在BA.2的基础上进化而来,与BA.2相比增加了L452R、F486V和R493Q突变<sup>[4]</sup>,如图1所示<sup>[3]</sup>。

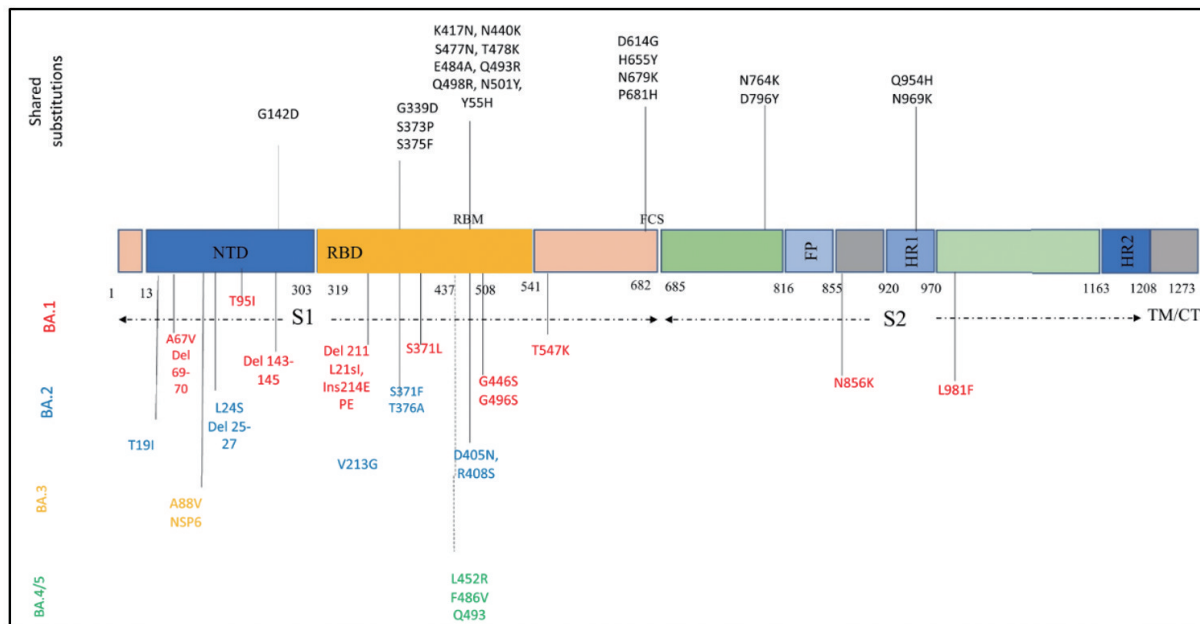


图1 Omicron 变异株的氨基酸突变

Omicron 刺突蛋白上发生了35个点突变,其中15个位于其受体结合域(receptor binding domain, RBD),RBD是病毒与宿主细胞的结合位点,也是中和抗体(neutralizing antibody, NAb)的主要靶标,因此Omicron大量的点突变与其增强的免疫逃逸能力之间呈显著相关<sup>[3,5-6]</sup>。研究显示,BA.1和BA.2由于其RBD上增加N440K、T478K和N501Y3个点突变,导致其传染力和复制能力大幅增加,不会引起严重的下呼吸道疾病,但免疫逃逸能力增强<sup>[7]</sup>。与早期变异株相比,BA.2的致病性进一步减弱,在康复者与疫苗接种者血浆中和活性显著降低,现有的一些治疗性单克隆抗体和抗病毒药物可以抑制

BA.2对呼吸器官的感染<sup>[8]</sup>。BA.4/5相较于BA.1增加了69—70位氨基酸删除和L452R、F486V突变,导致其免疫逃逸能力、RBD亲和力、毒力和复制能力增加。研究发现,BA.5感染仓鼠3d后,其肺部病毒是BA.2感染仓鼠的5.7倍,且上呼吸道和肺部的症状更为严重<sup>[9]</sup>,在人心肌细胞中的复制能力以及对心肌细胞的损伤程度大于BA.1<sup>[10]</sup>。

Omicron的持续进化使许多比BA.5更具生长优势的变异株陆续出现,以BQ.1.1.10、BA.4.6.3、XBB和CH.1.1毒株为代表,它们呈现趋同进化的特点,即变异株RBD上的突变都集中在几个突变热点上,趋同突变可以引起对中和抗体药物和疫苗

接种者或康复者血浆的显著逃逸<sup>[11]</sup>。尽管这些新突变株免疫逃逸能力和传播速度不断增加,但毒性弱、重症率低,大多数感染者只会出现类似于普通感冒的轻症,一般不会出现肺部炎症等更严重的症状,因此,中国国家卫健委正式宣布将新型冠状病毒肺炎更名为新型冠状病毒感染,并对其实施“乙类乙管”的应对策略有相当强的科学合理性。

### 1.1.2 针对 Omicron 感染的疫苗

对接种新冠病毒疫苗后的所有时间间隔及对不同首针和加强针组合的调查发现, Omicron 变体的疫苗有效性均低于其他变体。此外, (1) 疫苗的保护效果随时间变化。接种 2 针剂辉瑞疫苗 BNT162b2 的患者中, 接种完 2~4 周疫苗有效性为 65.5%, 4~15 周下降至 15.4%, 25 周后降至 8.8%; 接种 2 针剂阿斯利康 ChAdOx1 疫苗的 20 周后, 对 Omicron 变体几乎无效, 2 针剂 mRNA-1273 疫苗的有效性随着时间推移也呈下降趋势。(2) 加强免疫可提高机体免疫应答水平, 序贯加强免疫优于同源加强免疫。首针+第二针的组合为 ChAdOx1+BNT162b2 时, 疫苗有效性增加到 62.4%; 为 ChAdOx1+mRNA-1273 时, 增加到 70.1%; 为 BNT162b2+mRNA-1273, 增加到 73.9%<sup>[12]</sup>。国产灭活疫苗以北京科兴中维公司的 CoronaVac 和北京生物制品研究所的 BBIBP-CorV 为代表, 接种 2 针剂 CoronaVac 或 BBIBP-CorV 对 Omicron 变异株的中和抗体滴度都很低, 完成第 3 剂 CoronaVac 加强免疫后, 才能诱导广泛有效的体液免疫和细胞免疫。使用 mRNA 疫苗、重组亚单位疫苗加强免疫后, 对病毒的中和活性更优, 第 3 剂与第 2 剂疫苗接种间隔延长能显著增加中和抗体滴度<sup>[13-15]</sup>。(3) 疫苗与既往感染有叠加保护效果。感染过其他 VOC 的患者机体内可诱导产生广谱特异性抗体, 对 Omicron 的免疫能力增强, 联合接种疫苗, 可达到 1+1>2 的效果<sup>[16]</sup>。原因可能与免疫次数有关, 研究显示个体免疫的次数越多, 机体引发的中和抗体应答水平及广谱程度越高, 保护效果越好<sup>[17]</sup>。

TAFFIX 是生物制药公司 Nasus Pharma 推出的一种鼻腔喷雾剂, 可立即在鼻腔上形成酸性保护屏障, 阻断包括冠状病毒在内的呼吸道病毒进入鼻

腔, 将 SARS-CoV-2 感染率降低 78%<sup>[18]</sup>。同样, 武汉生物制品研究所推出的重组全人源抗新冠病毒单克隆抗体鼻用喷雾剂 F61 对 SARS-CoV-2 所有变异株包括 Omicron BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5 等均保持较高中和活性, 与另一种单抗 H121 联用对 Omicron 感染表现出明显的联合效应, 无论高低剂量给药, 均获得理想的预防保护效果<sup>[19]</sup>。

鼻喷疫苗比肌肉注射更加便捷, 不仅可以模拟病毒通过呼吸道的自然传播, 还能诱发黏膜免疫, 在呼吸系统特别是肺组织诱导 T 细胞免疫应答, 在肺部形成预防新冠病毒入侵的第一道免疫屏障<sup>[20]</sup>。全球首个鼻喷新冠疫苗 CA4-dNS1-nCoV-RBD 由厦门万泰生物推出, 即将完成 II 期临床试验, 通过在双重减毒的流感病毒载体内插入 RBD 基因研制而成, 然后模拟呼吸道病毒天然感染途径, 激活局部和全身性免疫应答, 对 Omicron 等各种 VOC 均有广谱作用, 该疫苗接种 3 个月和 6 个月后的绝对保护效力分别为 55% 和 82%<sup>[21-22]</sup>。芬兰赫尔辛基大学也研发了一款鼻喷疫苗, 利用腺病毒载体在鼻咽细胞中产生病毒蛋白, 经过动物实验证明有效。除了上述 2 款, 印度、英国、古巴、伊朗、荷兰和美国也在研发鼻喷新冠疫苗, 且已进入临床试验阶段。

## 1.2 猴痘走向全球

### 1.2.1 猴痘病毒感染特性

猴痘病毒 (monkeypox virus, MPXV) 是痘病毒科 (Poxviridae) 正痘病毒属 (Orthopoxvirus) 的一种双链 DNA 病毒, 该属还包含天花病毒 (variola virus, VARV)、牛痘病毒 (variola virus, VARV) 和痘苗病毒 (variola virus, VARV) 等<sup>[23]</sup>。MPXV 外形呈圆角砖形, 病毒颗粒大小约 200~250 nm, 内部为线性双链 DNA, 外部由脂蛋白包裹, 基因组全长 197 kb, 末端包含一段反向重复序列<sup>[24]</sup>, 依赖宿主细胞进行转录、翻译、病毒颗粒组装和释放<sup>[25]</sup>。MPXV 于 1958 年在丹麦实验用猴子的囊泡—脓包病变中首次发现, 1970 年在刚果确诊首例猴痘病例, 根据其临床差异和流行区域将 MPXV 分为刚果毒株和西非毒株, 西非分支致死率较低, 约 1%; 刚果分支致死率约 10%<sup>[26]</sup>。1981 年至 1986 年刚果毒株在非洲地区流行, 2003—2017 年分别在美国西部地区

和尼日利亚爆发较大规模的猴痘疫情<sup>[27]</sup>。2022年5月至12月,全球有110个国家8万多人确诊猴痘,欧洲国家报告了大多数病例,其他国家也有少数确诊,中国重庆、香港、台湾共出现3例输入性确诊病例,患者多见于年轻男性同性恋者<sup>[28]</sup>,引起人们的广泛关注和警惕。

猴痘是一种人畜共患病,可从动物传给人类,包括松鼠、猴子、刺猬、猪在内的野生动物群体都是猴痘的宿主。这也意味着,通过疫苗接种可以在人群中消灭天花,而人们却无法给野生动物打疫苗,这使猴痘比天花更难灭绝,可能跟人类长期共存。MPXV主要通过皮肤接触和性接触传播,与患者的病变物、污染物、体液和呼吸道飞沫密切接触就可实现人传人<sup>[29]</sup>。猴痘症状与天花相似,但没有天花严重,早期症状包括发烧、肌肉疼痛、淋巴肿大、发冷和疲劳等;病情加重时,会出现始于生殖器或肛周区域的特征性皮炎,一旦出现皮疹,患者就被认定为有传染性,直到病变部位结痂和脱落<sup>[30]</sup>。大多数猴痘症状较轻且自限性强,病情持续几周后会自行消退,如严重病变或免疫功能低下者、儿童、孕妇和哺乳期妇女患病,可考虑使用 tecovirimat、brincidofovir、cidofovir 等抗病毒药物进行治疗<sup>[31]</sup>。

### 1.2.2 猴痘病毒疫苗

目前可用于猴痘的疫苗有2种:美国 Emergent Bio Solutions 生产的天花疫苗 ACAM2000 和丹麦巴伐利亚北欧公司(Bavarian Nordic)生产的改良减毒非复制型牛痘病毒疫苗 JYNNEOS。JYNNEOS 可以作为预防接种,在暴露后接种也能有效减轻症状,是目前唯一获 FDA 批准的猴痘疫苗<sup>[32]</sup>。天花疫苗对猴痘有交叉保护作用,但 1981 年天花被消灭后,其接种工作就停止了<sup>[33]</sup>,这使我国“80后”群体对 MPXV 缺乏免疫防护能力。即使接种过天花疫苗的人也不能放松警惕,研究者通过非洲睡鼠模型和食蟹猴模型评价了天花疫苗对猴痘的保护效力,发现天花疫苗并不能完全避免重症,还需要在此基础上进行减毒疫苗的研发,提高疫苗安全性<sup>[34]</sup>。此外,鉴于 mRNA 疫苗能同时诱导体液免疫和细胞免疫,对预防重大传染病有主要作用,MPXV mRNA 疫苗的研发也在如火如荼的进行中。

## 1.3 呼吸道合胞病毒(RSV)疫苗取得突破进展

### 1.3.1 呼吸道合胞病毒的流行特征和传播特征

每年有大量呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染造成的重症和死亡病例,婴幼儿、老年人及免疫功能缺陷者是 RSV 的易感人群,2岁以下儿童感染率高达90%。患者常表现哮喘和气道损伤,严重者还会出现细支气管炎和肺炎<sup>[35]</sup>。RSV 病毒可通过接触传播,还可突破胎盘屏障由母亲传给胎儿,导致新生儿哮喘,且感染 RSV 后不能维持长久的免疫力,会出现反复感染。为了预防 RSV 感染的严重疾病,降低住院率和死亡率,保护脆弱婴幼儿,WHO 将 RSV 疫苗研发列为优先发展的疫苗计划之一。

RSV 一种丝状的反式单链 RNA 病毒,基因组全长 15.2kb,共编码 11 种蛋白,病毒核心由及基因组 RNA 和 N、P、L 等非结构蛋白组成,病毒包膜表面镶嵌着 G、F、SH 和 M2 4 种跨膜糖蛋白<sup>[36]</sup>。RSV 主要通过膜融合进入胞内,G 蛋白吸附和识别病毒受体,F 蛋白促进 RSV 与宿主细胞膜融合,F 蛋白相对 G 蛋白更加保守,是疫苗开发的主要靶点<sup>[37]</sup>。F 蛋白的结构是动态变化的,在宿主细胞中需要经历翻译、蛋白酶切割成单体、单体组装成亚稳态的 F 前融合蛋白、构象重排形成稳定融合后 F 蛋白等过程,融合前跟融合后 F 蛋白上的抗原表位有所不同,融合前抗原表位更多,如图 2<sup>[38]</sup>所示。一些特异性抗原表位如 Site  $\emptyset$ 、Site V 只在融合前存在,因此

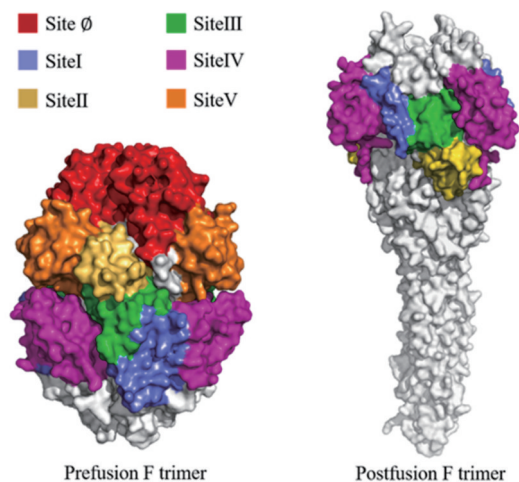


图2 RSV 病毒结构

针对不稳定的融合前 F 蛋白开发 RSV 疫苗是疫苗研发的重点。

### 1.3.2 针对 RSV 感染的抗体和疫苗

目前临床上尚无针对 RSV 的特异性治疗手段,只能通过接种疫苗和使用抗体药物来预防感染,避免重症和死亡。帕利珠单抗(palivizumab)是 FDA 第一个批准用于防治 RSV 感染的单克隆抗体药物,靶向 F 蛋白 site II 表位,可有效降低患者体内 RSV 载量<sup>[39]</sup>,但靶向单一的抗原表位可能诱导免疫逃逸突变毒株。尼司维单抗 MEDI8897 (nirsevimab)靶向融合前 F 蛋白抗原表位,中和活性比帕利珠单抗高 50 倍,单次注射后可在 5 个月内有效预防 RSV 感染<sup>[40]</sup>。

现有 RS 疫苗包括减毒活疫苗、病毒载体疫苗、mRNA 疫苗、重组亚单位疫苗和病毒样颗粒疫苗(VLPs)等。减毒活疫苗具有良好的免疫原性,能有效阻止 RSV 上呼吸道感染,但由于减毒不足,容易造成儿童上呼吸道堵塞。GSK 针对老年人开发的 RSV-PreF /AS01b 腺病毒载体疫苗可以诱导高达 8 倍的中和抗体水平增长<sup>[41]</sup>。Pfizer 开发的 RSV 重组蛋白疫苗包含了融合前构象的 RSV-A 和 RSV-B 型 Pre-F 蛋白,II 期临床结果显示疫苗免疫后在孕妇体内诱导的中和抗体增长倍数有高达 9~17 倍。J&J 基于 Ad26 腺病毒载体平台开发的 RSV 疫苗 Ad26.RSV.preF 单次免疫可诱导约 6 倍的中和抗体水平基线增长,但攻毒后有效率最高 55.1%。Bavarian Nordic 生产的 MVA-BN-RSV 是一款基于痘病毒载体的 RSV-A/B 双价疫苗,抗原包含了 G、F、N、M2 4 种蛋白,诱导中和抗体基线增长倍数较低,但可以刺激 T 细胞免疫反应<sup>[42-43]</sup>。NIAID 团队开发的 F 蛋白融合前构象的 RSV 疫苗是为孕妇和老年人提供的,经过 I 期临床试验验证,DS-Cav1 接种后血清中和抗体活性可增加 10 倍以上,并且抗体水平可维持几个月<sup>[44]</sup>,但 DS-Cav1 以液体形式存在,长期保存后有效性降低。病毒颗粒疫苗 IVX-121 和 V306-VLP 在小鼠和兔子体内可以引起强烈持久的免疫反应,同时保护小鼠免受 RSV 感染<sup>[45]</sup>,临床试验显示其安全性和免疫原性良好,但却未达到降低 RSV 相关疾病发病率的目标。

脂质纳米颗粒(LNP)是 mRNA 药物常用的载体,LNP 可将 mRNA 包裹在结构内部空腔中,这种结构可以提高 mRNA 体内稳定性,有利于 mRNA 发挥作用。2022 年,Moderna 公司开发了 3 种编码病毒稳定融合前 F 糖蛋白的 mRNA 疫苗,其中 mRNA-1777 和 mRNA-1172 用于成人,mRNA-1345 用于小孩。I 期临床试验显示,mRNA-1777 可显著增加体液免疫应答,安全性和耐受性好,接种后无严重不良反应<sup>[46]</sup>。经过进一步设计和密码子优化,mRNA-1345 疫苗显示出增强的免疫原性,目前已通过 I 期和 II 期试验,老年人接种 mRNA-1345 后产生的中和抗体滴度是 mRNA-1777 的 7 倍<sup>[46]</sup>,mRNA-1345 已被美国 FDA 批准用于预防 60 岁以上人群的 RSV 感染,由此可见,mRNA 疫苗在防治 RSV 感染方面应用前景广阔。

### 1.4 可能导致多发性硬化的病毒

多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是一种中枢神经系统(CNS)的慢性炎症性疾病,表现免疫细胞过度激活,攻击保护大脑和神经元的髓鞘<sup>[47]</sup>,病因尚不清楚。MS 的主要病理特征为脱髓鞘,患者脑中多发的脱髓鞘会造成神经炎症反复发生,导致残疾甚至死亡。根据病程将 MS 分为以下 4 型:复发缓解型(relapsing remitting MS, RRMS)、继发进展型(secondary-progressive MS, SPMS)、原发进展型(primary-progressive MS, PPMS)和进展复发型(progressive-relapsing MS, PRMS)。EBV (Epstein-Barr virus, EBV)是一种人类疱疹病毒,感染后潜伏在 B 淋巴细胞中,贯穿宿主的整个生命周期。在 EBV 和 MS 之间建立因果关系一直很困难,因为 EBV 感染了大约 95% 的成年人,具有普遍性,而 MS 是一种相对罕见的疾病,且多发性硬化症的症状是在 EBV 感染大约 10 年后才出现。

哈佛大学的研究人员于 2022 年 1 月 12 日在《Science》上发表相关研究<sup>[48]</sup>,首次确认 MS 与 EBV 感染有关。他们分析了美国军队每 2 年采集的血清样本,确定士兵在第 1 次取样时的 EBV 状态以及 EBV 感染与 MS 发病的联系。确认了 955 名在军队服役期间被诊断出 MS 的人,发现在 35 名最初未感染 EBV 的人中,34 人在 MS 发病前感染了 EBV,感

染率为97%,未患MS的对照组感染率为57%,感染EBV后MS患病风险增加了32倍,但感染其他病毒后则没有变化。神经丝轻链(neurofilament light chain)是神经病变的标志,它的蛋白水平仅在感染EBV后继续发展为MS时增加,这提示EBV是导致多发性硬化症的主要原因。

斯坦福大学医学院 William H Robinson 团队<sup>[49]</sup>发现EB病毒通过激发免疫系统攻击人体自身的神经系统而引发了多发性硬化症,研究结果于2022年3月发表在《Nature》上。他们在9名MS患者的脊髓液中发现一种抗体能与EBV蛋白EBNA1和脊髓蛋白Glial CAM紧密结合,EBV感染时,免疫系统靶向清除EBV的同时也会攻击神经元表面髓鞘上的Glial CAM蛋白,髓鞘形成了神经细胞周围的保护层,当它遭到损坏,电脉冲就不能在神经元之间传导,从而导致麻木、肌肉无力和严重疲劳的症状。研究者使用实验性自身免疫性脑脊髓炎MS小鼠模型进一步评估了抗EBNA1免疫反应的重要性,在接受EBNA1蛋白片段的注射后,与注射对照蛋白片段的小鼠相比,这些小鼠表现更严重瘫痪,中枢神经系统免疫细胞增多,神经细胞保护层损害加重。以上2项研究均证明了EBV与多发性硬化症之间的紧密联系,对进一步探索多发性硬化症有启示作用。

## 2 猪器官移植到人体

2022年1月7日,美国马里兰大学的Bartley Griffith团队成功地将一颗转基因猪的心脏移植到了一名心脏病患者的体内,移植后的心脏立即开始跳动,而且没有被免疫排斥<sup>[50]</sup>,尽管只维持了18 d患者就去世了,没能成为人类历史上第1个成功的动物器官移植案例,但依然有着非凡的意义。2021年10月20日,纽约大学的蒙哥马利博士团队将1名为Galsafe的转基因猪的肾脏,连接到了1名肾功能不全患者的大腿血管上,成功过滤了血液中废物并产生尿液。器官移植一直面临着免疫排斥的阻力,随着基因编辑技术的发展和免疫学知识的完善,以及2个猪器官移植手术案例给了我们极大信心。

从免疫学角度上讲,供体与受体的基因差别越小,产生排异反应的严重程度理论上也就越小,器官移植成功概率就越大。人类历史上第一次成功的器官移植发生在1954年1对同卵双胞胎兄弟身上,然而大多数人无法拥有同卵双胞胎兄弟姐妹,为了降低排异反应,1962年第1个免疫抑制剂硫唑嘌呤(Azathioprine)应运而生,使异种移植成果随之增加。1960年至1993年间,以黑猩猩为供体进行肾脏异种移植、以狒狒为供体进行肝脏异种移植、以猪为供体进行胰岛异种移植的手术都进行过,但效果不尽人意。早期的临床器官异种移植大多采用灵长类动物作为器官来源,有少数尝试使用猪和其他非灵长类哺乳动物,但都没有取得显著成功。随着基因编辑技术的成熟,猪作为器官移植供体的优势则开始显现。(1)猪在进化上与人类亲缘关系较近;(2)猪器官大小和功能与人类接近,且操作经验丰富,数量充足;(3)猪生长速度快,饲养成本低,可建立起适用于医疗的洁净饲养体系。

然而,免疫排斥和病毒传播风险是器官移植不可忽视的2个问题<sup>[51]</sup>。为了应对免疫排斥反映,研究人员利用基因编辑系统CRISPR-Cas9在猪中进行多个基因的改造,包括敲除GTA1、B4GALNT2和CMAH 3个基因消除猪细胞糖表位和降低体液排斥反应,通过表达人源DAF与CD46抑制补体通路,表达人源LEA29Y抗体降低急性细胞排斥反应,降低猪源MHC并表达人类MHC,表达人源CD47抑制巨噬细胞活性,表达人源HO1抑制炎症反应,表达人源TBM抑制血栓形成等<sup>[52]</sup>。

3月8日去世的猪心脏移植患者,目前研究认为可能是由于猪巨细胞病毒的感染而去世的<sup>[53]</sup>。所以,防范猪器官移植过程中的跨物种间的病原体传播是非常必要的。构建不携带绝大多数的病原体的SPF或DPF猪,可用于医疗用途。猪内源逆转录病毒PERV(Porcine endogenous retroviruses)是一种逆转录病毒,可整合到猪细胞的基因组中,并存在于包括生殖细胞在内的所有细胞中,而且拷贝多<sup>[54]</sup>。为了防止PERV感染,George Church与杨璐茵在《Science》上报道了相关工作<sup>[55]</sup>,通过CRISPR-Cas9工具将猪细胞中的25个拷贝的PERV全部消

除,再通过细胞核移植技术培育出不带有 PERV 病毒的转基因猪。此后,他们又合作开发了更适于用于猪器官移植的 pig 3.0,在去除 PERV 的基础上又做了 13 处基因改造,以减小免疫排斥反应<sup>[52]</sup>。

综上,物种间病原体传播问题已经被基本消除,加上降低免疫排斥相关的基因改造,转基因猪的器官移植产业前景良好。相信未来会有更多的实验研究被展开,而相关的市场化产品也将不久后面世,从而彻底解决目前存在的移植器官短缺问题。

### 3 短暂但是意义重大的成功:体外灌注在猪“死亡”后恢复心脏等全身多器官功能

哺乳动物细胞需要氧气来维持细胞和组织的活力。缺血后几分钟内,细胞内酸中毒和水肿发生,并引发膜和细胞器的继发性损伤,通常导致细胞死亡<sup>[56]</sup>。在全身范围内,有激素和细胞因子的全身释放,随后是自主神经、免疫和凝血系统的激活,导致终末器官损伤,最终导致全身性代谢性酸中毒和高钾血症<sup>[57]</sup>。过去的研究认为血液循环停止后难以维持细胞活性。而耶鲁大学研究团队提出了一种方案,可以从多个器官收集活细胞,并在长时间缺血后使用体外培养维持细胞活性,并通过体外灌注分离的整个器官,包括心脏、肝脏、肾脏和肺,可以促进细胞恢复<sup>[58]</sup>。首先,研究人员选取了年龄 10~12 周,体重 30~35 kg 的雌猪作为实验样本。在心室颤动而引起的热缺血 1 h 后,将猪的身体连接到泵送营养液的系统上进行灌注。6 h 后,猪器官又开始恢复生命特征,猪的心脏也开始传输电信号,肾脏、肝脏和肺也开始运转并有自我修复的迹象,甚至当研究人员用电流去刺激一些神经元时,它们还能产生一些典型的电脉冲。这个能让细胞复活的系统叫 OrganEx,通过营养液进行灌注,不仅能够维持脑细胞的活性,还能让猪体内其他器官中的细胞避免死亡,重新恢复功能。如图 3<sup>[58]</sup>所示,OrganEx 主要由 2 部分组成:灌注系统和合成的灌注液。灌注系统类似心肺复苏机器,由离心泵、传感器、加热器和过滤器组成,用于控制血在体内的

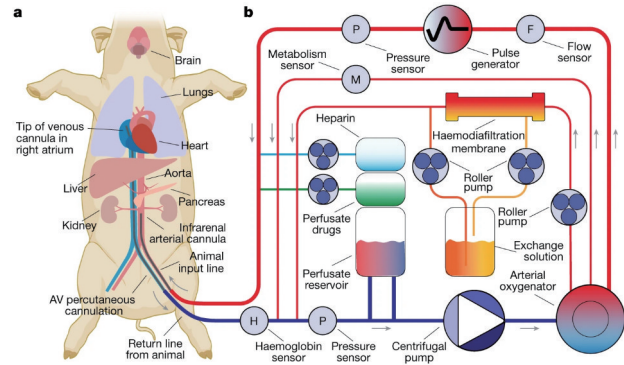


图3 猪体与 OrganEx 灌注系统连接示意

流量和温度。灌注液由电解质、维生素、氨基酸和其他营养物质组成,还有 13 种药物的混合物,它能够改善因长时间缺血出现的电解质和代谢失衡。研究发现,经过 OrganEx 处理后,猪肝脏和肾脏细胞功能得到了恢复。为了评估 OrganEx 在大型哺乳动物中的应用,作者将热缺血的猪模型通过股动脉/静脉方法连接到灌注系统以恢复全身循环。研究包含 5 个组别:分别是 3 个不同热缺血时间 (warm ischaemia time, WIT) 的对照组 (0、1、7 h), 2 个灌注干预组 (临床标准的心肺置换灌注装置体外膜氧合系统 ECMO)。相较于 ECMO 的低流量或无流量状态,OrganEx 组的全身灌注强劲,系统传感器显示出生理流速和动脉压的恢复,静脉血的氧饱和度数据也提示能向全身输送足够水平的氧气。此外,ECMO 组中观察到的死后僵硬和苍白不存在,组织学分析也显示对氧敏感的脑区、外周组织器官等没有明显损伤。这些发现说明在热缺血 1 h 后,OrganEx 可以恢复循环并恢复观察到的全身生理和代谢参数。为了研究对不同缺血暴露的转录组反应和 OrganEx 干预的影响,作者进行了 snRNA-seq。OrganEx 组和其他组之间的比较揭示了促进细胞骨架组装、DNA 修复、ATP 代谢,以及细胞凋亡和其他主要细胞死亡途径的抑制途径方面的显著富集,证明了 OrganEx 既能抑制细胞损伤的进展,又能通过在转录组水平上调节细胞通路来促进修复。就不同组织简单来将,OrganEx 组中不存在海马小胶质细胞促炎转录增强,表明此干预调节了胶质细胞炎症反应;此外,心肌细胞表现出丰富

的协调动作电位形成的基因和缺血后向糖酵解代谢的转变,表明心肌细胞的活力等。

总的来说,这项工作证明了 OrganEx 技术及其在长期全身热缺血后支持多个猪器官中关键分子和细胞过程恢复的潜力,也证明了大型哺乳动物身体在循环停止或其他严重缺血性应激后恢复血流动力学和代谢参数的能力在先前研究中被严重低估。该技术增加了死后器官捐赠的可能性,挑战了心源性死亡不可逆转的观点,同时重新提出了关于死亡定义的伦理问题。

## 4 粮食作物种植的重要突破

“民以食为天”是中国人和地球人的生存铁律。然而,在全球气候变化、区域冲突、疫情持续等多重打击下,全球出现粮食价格快速上涨、粮食供应短缺、国际供应链中断等重大问题。根据世界粮食计划署的数据,截至 2022 年 6 月,在 82 个国家中,严重缺乏粮食保障人口的数量增加到 3.45 亿,全球粮食安全危机或将来临。因此,提高粮食作物生产力、优化种植过程、增加农业系统可持续性成为重要议题。2022 年研究者在粮食作物种植领域实现许多重要突破,为源头部分解决世界粮食问题做出了潜在的根本性技术方案。

### 4.1 持续生产的多年生水稻

自新石器时代以来,谷物就在多个大陆上被独立驯化,人类将粮食作物从野生品种驯化为一年生栽培种<sup>[59]</sup>,目前一年生谷物在全球 60%~80% 的农田上种植,满足了 80% 全球粮食需求<sup>[60]</sup>。但是一年生作物间歇性覆盖土壤,会导致土壤养分流失、水体污染等一系列环境问题<sup>[61]</sup>。多年生作物通常有较长的光合季节,可以提高生产力,长期保持土壤覆盖,在维持生态系统功能方面优于一年生作物<sup>[62]</sup>。因此,作物多年生化,为解决粮食安全和环境问题提供了新的思路。

2022 年 11 月 7 日,云南大学胡凤益团队在《Nature Sustainability》上发表文章,报道成功利用种间远缘杂交策略育成多个多年生水稻品种,包括多年生稻 23(PR23)、云大 25、云大 107 等<sup>[63]</sup>。多年

生水稻种植后,连续 4 年收获 8 次粮食,平均每次产量为 6.8 t/hm<sup>2</sup>,与一年生水稻的产量(6.7 t/hm<sup>2</sup>)几乎持平。多年生水稻的种植显著改善土壤结构,在 0~40 cm 的土壤层中,有机质每年以 0.95 t/hm<sup>2</sup> 的速率增加,总氮量的增速为 0.11 t/hm<sup>2</sup>。多年生水稻种植的第 5 年,受害虫、疾病和杂草的影响,产量明显下降,说明需要在种植四年后进行重新栽培或加强田间管理<sup>[63]</sup>。但就目前而言,多年生水稻对粮食增产、生态保护和减轻农民负担都具有重要意义。其中 PR23 在多年试验中表现出高而稳定的粮食产量,多年生性强,在 2018 年通过品种审定<sup>[64]</sup>。多年生水稻也已经在部分东南亚和非洲国家进行推广,是种间杂交多年生谷物商业化的重大突破。研究团队还分析了该作物的利用前景以及对其他多年生谷物的影响,在全球多年生粮食作物育种领域具有里程碑意义,同时该研究入选 2022 年《Science》年度十大科学突破。

### 4.2 玉米和水稻同源趋同选择基因增加籽粒产量

谷物大约一万年 before 被独立驯化,是人类热量的主要来源<sup>[65]</sup>。全基因组分析表明,谷物的驯化和改良经历了独立且复杂的过程,但是不同种类的谷物却在形态、生理和生化性状有趋同选择的现象<sup>[66]</sup>。玉米和水稻是 2 种重要的谷物,但是只有少数基因被确定是在玉米和水稻的进化过程中趋同选择<sup>[67]</sup>。2022 年 3 月 25 日,《Science》在线发表了中国农业大学和华中农业大学团队的联合科研成果,利用玉米和水稻全基因组数据集,鉴定趋同选择的基因,并且发现玉米和水稻的关键同源基因受到趋同选择并通过相似的途径调控产量。

如图 4<sup>[68]</sup>所示,在全基因组范围内,鉴定 490 对玉米和水稻发生了趋同选择的同源基因,其中包括调控玉米产量的基因 *KRN2* 及水稻中的同源基因 *OsKRN2*。*KRN2* 基因负调控玉米穗行数,上游非编码区受到选择导致 *KRN2* 表达降低,植株通过增加穗行数使玉米籽粒量增加。水稻同源基因 *OsKRN2* 也经历了类似选择,通过控制次生穗分枝负调控籽粒量。上述同源基因均编码 WD40 蛋白,并与基因 DUF1644 协同作用,说明玉米和水稻通过一个保守的蛋白相互作用以控制籽粒量。在田间

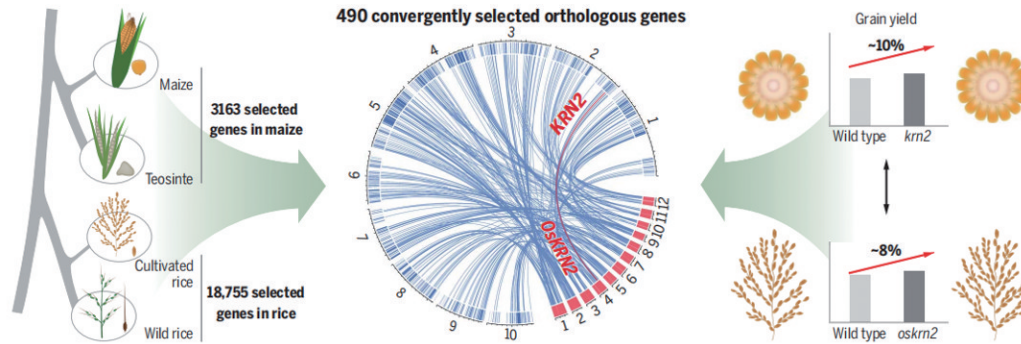


图4 玉米和水稻直系同源基因的趋同选择示意

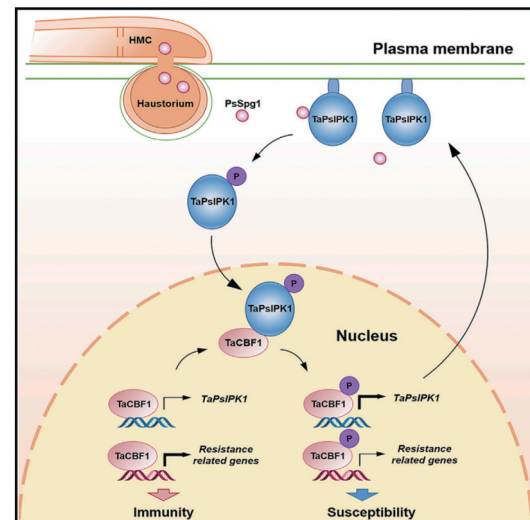
试验中,敲除玉米 *KRN2* 基因和水稻 *OsKRN2* 基因后,籽粒量分别提高了10%和8%,且农艺性状没有受到损失,这表明 *KRN2* 及其同源基因在谷物中的作用可以为小麦等其他农作物的增产提供新的机会。本研究对在玉米和水稻中经历了趋同选择的基因进行全基因组鉴定,有助于阐明物种遗传规律及进化方向,同时为未来作物育种奠定重要理论基础。

#### 4.3 揭示小麦条锈病分子机制

小麦条锈病(Wheat stripe rust)也称为黄锈病,该病是由条形柄锈菌小麦专化型 *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* (*Pst*)引起,大多数小麦产区都容易受到这种疾病的影响,该疾病已严重威胁到小麦生产和全球粮食供应<sup>[69]</sup>。种植和繁殖抗病小麦品种是控制条锈病有效方法。常规培育抗病作物是利用抗病性(R)基因,但如果病原体突变导致免疫受体逃避检测,该抗病性就易丢失<sup>[70]</sup>。另一种培育持久抗性的新方法是破坏疾病易感性(S)基因,S基因是病原体的毒力或致病性所必需的宿主基因,S基因的产物可能被病原菌利用,用于宿主识别、渗透、营养获取、增殖和传播或抑制宿主免疫反应<sup>[71]</sup>。因此对S基因进行修饰编辑成为培育抗病作物的新途径。

2022年8月4日,西北农林科技大学植物免疫团队在《Cell》上发表文章,鉴定小麦中疾病易感性基因 *TaPsIPK1* (*Puccinia striiformis*-Induced Protein Kinase 1),并揭示了 *PsSpg1*-*TaPsIPK1*-*TaCBF1* 磷酸化—转录调控级联反应介导的小麦感条锈病机制。如图5<sup>[72]</sup>所示,*PsSpg1*是一种对 *Pst* 毒力至关重要的真菌分泌效应物,*TaCBF1* 是小麦抗锈病正调

控因子。*PsSpg1*与 *TaPsIPK1*结合,增强 *TaPsIPK1* 自磷酸化及其激酶活性,并促进 *TaPsIPK1* 进入细胞核,*TaPsIPK1*与转录因子 *TaCBF1* 相互作用并使 *TaCBF1* 磷酸化。*TaCBF1* 磷酸化将抑制抗病相关基因的转录,同时形成正反馈增强 *TaPsIPK1* 的转录,促进小麦感病。此外,该团队使用 CRISPR—Cas9 技术获得 *TaPsIPK1* 敲除突变体,该突变体在田间试验中表现出对 *Pst* 广谱抗性,并保留了野生型关键农艺性状,不影响小麦产量。该研究打破了小麦抗病育种中主要利用抗病性基因的传统思路,对易感病基因进行基因编辑得到的抗病植株也极具理论和应用价值,开辟了现代生物育种新思路,是病原菌与植物互作领域的开创性成果。

图5 *TaPsIPK1* 基因导致小麦感病的分子机理

#### 4.4 提高玉米蛋白质含量和氮利用效率

古往今来,人们通过改造农作物基因,提高作

物的产量及营养价值,保障饲料和食物供给,其中著名例子之一就是玉米的野生亲缘植物大刍草向现代玉米的转化<sup>[73]</sup>。由于玉米被用作粮食及牲畜饲料,人们更多是关注淀粉含量或产量,对其蛋白质含量关注较少。现代玉米杂交品种仅含有5%~10%的蛋白质,相比之下,大刍草的蛋白质含量为20%~30%<sup>[74]</sup>。但植物蛋白在人类饮食中发挥巨大作用,因此,作为现代重要粮食作物,玉米的蛋白质含量和质量需要得到提升。同时,氮肥在玉米种植中被广泛使用,氮肥的过度使用会造成河流和其他水体富营养化,导致环境污染。基于诸多因素,人们对玉米的蛋白质含量和氮素利用效率都提出了更高要求<sup>[75]</sup>。然而,大刍草高蛋白形成的机理是长期以来未解决的难题,控制玉米蛋白质含量和氮素高效利用的关键基因的报道较少。

2022年11月16日,中国科学院分子植物科学卓越创新中心巫永睿研究团队与上海师范大学王文琴研究团队合作在《Nature》杂志上发表了《THP9 enhances seed protein content and nitrogen-use efficiency in maize》。2个团队合作开展为期10年的研究,最终从玉米的野生亲缘植物大刍草中发现了一个可以控制玉米高蛋白品质形成和氮素高效利用的关键变异基因 *TEOSINTE HIGH PROTEIN 9 (THP9)*<sup>[76]</sup>。*THP9* 编码天冬酰胺合成酶4 (ASN4), ASN4 是氮代谢的中心,负责合成天冬酰胺,在整个植物的氨基酸积累中发挥核心作用,与植物中蛋白质含量密切相关。研究团队通过三代测序技术和三维基因组相结合的策略,成功创建大刍草的连续单倍型DNA序列,用图位克隆法在9号染色体上鉴定到该基因<sup>[77]</sup>。研究发现大刍草中优良基因 *THP9-T* 显著高表达,而现代玉米和一些玉米自交系中 *THP9-T* 则突变为 *THP9-B*, 导致ASN4的表达量较低。随后,研究者在现代玉米自交系和杂交种中表达 *THP9-T*, 根、茎、叶和种子中的氨基酸和蛋白质含量显著升高;植株在低氮环境中,氮利用效率也显著升高。表明该基因在培育高蛋白玉米中极具应用潜能,并且对减少氮肥使用和保护生态环境具有重要意义。

## 5 基因编辑技术及基因治疗的发展

### 5.1 基因编辑技术

基因编辑技术是指在基因组水平上对目的基因序列甚至单个核苷酸进行替换、切除,增加或插入外源DNA序列的基因工程技术。早期基因编辑技术包括归巢内切酶(homing endonuclease, HEs)、锌指核酸内切酶(zinc finger endonuclease, ZFN)和类转录激活因子效应物(transcription activator-like effector nucleases, TALENs),但由于较高的脱靶效应及较高的组装难度,使编辑成功率低下,限制了基因编辑技术的应用。2013年CRISPR-Cas9基因编辑系统的问世大大提高了基因编辑的效率及精准度。经过多年的发展,该技术也在不断的进步。利用这项技术,研究人员可以极其精确地改变动物、植物和微生物的DNA。这对生命科学产生了革命性的影响,正在为新的癌症疗法做出贡献,并可能使治愈遗传性疾病的梦想成真。

2020年10月7日,诺贝尔委员会宣布2020年诺贝尔化学奖被授予给Emmanuelle Charpentier和Jennifer A. Doudna,以表彰她们“开发出一种基因组编辑方法”——CRISPR-Cas9。这也预示着,基因编辑技术是生物研究的热点之一。CRISPR-Cas9历经多年,已经发展的较为成熟,是目前应用最为广泛的基因编辑技术。然而,科学是不断发展的,由于该技术仍存在较高的脱靶风险,不利于临床应用;同时,该技术更擅长于基因的删除而不是修复。而对于大多数遗传疾病,需要精确的对靶基因的校正才能使患者受益,而不是对靶基因的干扰。近些年,科学界出现了一些新的编辑技术,以弥补CRISPR-Cas9的不足。刘如谦团队开发了2个非常有前景的基因编辑技术:base editing和prime editing。《Nature》上《Seven technologies to watch in 2022》一文中,对这2项技术给予了肯定。

Base editing是一种不需要双链DNA断裂、通用且精确的基因编辑技术<sup>[78-79]</sup>。Base editors使用可编程DNA接合蛋白的靶向机制来结合目标DNA序列,但是他们没有切割DNA,而是利用特殊的脱

氨酶,直接将一个目标碱基转化为另一个目标碱基,然后他们引导细胞通过DNA修复过程,将这种基因的转换永久的保持下去。由于base editing不切断DNA双链,因此不会引发DNA双链断裂修复机制,保护了基因组的完整性,因此更加安全。碱基编辑器分为两种,一种是胞嘧啶碱基编辑器(CBE),可将C转换为T,或G转换为A,而腺嘌呤碱基编辑器(ABE)将A转换为G,或将T转换为C(图6<sup>[80]</sup>)。以CBE为例,碱基编辑器是由3种蛋白质融合组成:(1)催化能力受损的Cas9蛋白:缺失切开DNA双链的能力,但是保留了以RNA引导结合DNA的能力。(2)胞嘧啶脱氨酶:催化DNA单链中C水解脱氨为U。(3)尿嘧啶糖基化酶抑制结构域,可保护尿嘧啶不被细胞去除。在存在目标的情况下,Cas9打开目标DNA位点,并将一条DNA链与sgRNA配对,未配对的DNA形成单链结构,5个碱基窗口内的胞嘧啶脱氨形成尿嘧啶,产生U-G错配,接下来尿嘧啶糖基化酶抑制结构域保护尿嘧啶免受碱基切除修复,诱导细胞用A替换相反链上的G,以含有U的链为模板,刺激细胞重建该链,结果就是将目标C-G转化为T-A碱基对。

自2016年,最初代的base editing被开发,经过多年的发展,Base editing技术已经趋于成熟,ABE8e相较于最初的ABE效率提高了1000倍<sup>[81]</sup>,

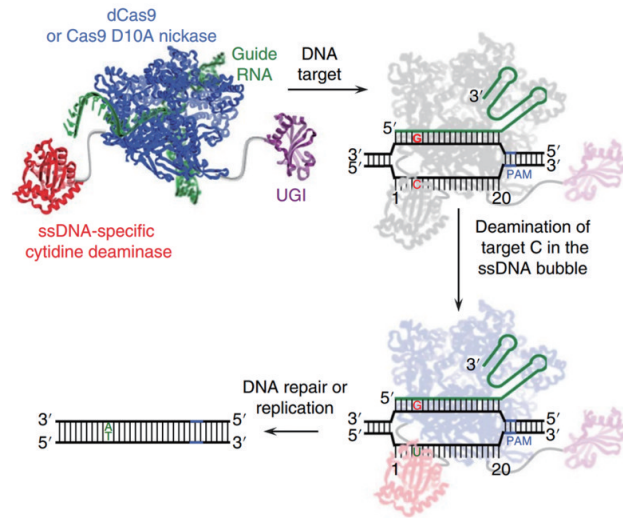


图6 2种碱基编辑器示意

并且编辑位点也不再严格依赖于PAM序列的存在,大大提高了其适用范围。2022年,base editing技术从研究走向应用的里程碑事件发生了:第一个base editing基因编辑药物VERVE-101已经开启了临床试验,并向美国FDA提交申请。VERVE-101是由Verve Therapeutics公司研发的新型基因编辑药物,旨在永久关闭肝脏中的PCSK9基因,以减少疾病驱动的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。VERVE-101目前正在新西兰和英国的心脏I期临床试验中进行评估。除此之外,多项药物开发也在研究开发中(表1)。

表1 开发中的base editing药物

Drug (sponsor)	Mechanism	Indication	Delivery	Status
VERVE-101 (Verve)	PCSK9 silencing	Heterozygous familial hypercholesterolaemia	In vivo LNP	Phase Ib
BEAM-101 (Beam)	Activation of fetal haemoglobin	Sickle cell disease; $\beta$ -thalassaemia	Ex vivo HSCs	IND approved
BEAM-102 (Beam)	Correction of HbS mutation	Sickle cell disease	Ex vivo HSCs	IND-enabling studies
BEAM-201 (Beam)	Multiplexed silenced CD7 CAR-T	T cell ALL; CD7 AML+	Ex vivo T cells	IND-enabling studies
Unnamed candidate (Verve)	ANGPTL3 silencing	Familial hypercholesterol-aemia	In vivo LNP	Preclinical
BEAM-301 (Beam)	Correction of R83C mutation	Glycogen storage disease 1a	In vivo LNP	Preclinical
Unnamed candidate (Beam)	Correction of G1961E mutations	Stargardt disease	In vivo AAV	Preclinical
Unnamed candidatea (Wave)	Correction of mutation in SERPINA1 mRNA	$\alpha$ -1 antitrypsin deficiency	Subcutaneous	Preclinical

虽然 base editing 相较于 CRISPR-Cas9 其安全性大大提高,但是该技术也有一定的局限性。首先,由于 base editor 通常在 4—5 个核苷酸的小窗口内脱氨基,非常接近目标 C 的其他 C 也可以发生转换,从而导致“旁观者编辑”,因此限制了编辑位点的选择。其次,base editing 擅长单核苷酸的编辑却无法对一段序列进行编辑。不仅如此,base editing 仅能实现 4 种单碱基编辑(C→T, G→A, A→G, T→C)。这些方面的局限性,使得科学家不得不开发一种适用性更好的基因编辑技术。prime editing (PE) 应运而生,它是一种能够实现任意碱基替换、DNA 片段插入和缺失的基因编辑技术<sup>[82]</sup>。PE 系统由 3 部分组成(图 7<sup>[82]</sup>):改造的 Cas9 蛋白,反转录酶,pegRNA。pegRNA 具有两方面的功能,既能够将编辑蛋白引导到编辑位点,同时也作为“修改模板”。Cas9-反转录酶融合蛋白会在 pegRNA 的引导下,精准地切开一条 DNA 链,然后根据 pegRNA 提供的模板,利用反转录酶的活性合成含有正确序列的 DNA。细胞内的 DNA 修复机制会自动把这段新合成的序列整合进基因组。而原有序列则被修复机制去除。相较于 base editing 及 CRISPR-Cas9, prime editing 具有多项优势:(1) 对 PAM 序列的依赖性小。prime editing 编辑位点距离 PAM 序列可以超过 30bp,所以在基因组上有更强的适应性。(2) 碱基编辑更加灵活。prime editing 依赖于反转录酶活性,因此不受碱基种类的限制,更加灵活。(3) 不断裂 DNA 双链,较少的副产物。(4) 安全性高。Prime editing 很少在脱靶基因组位点诱导 DNA 改变。

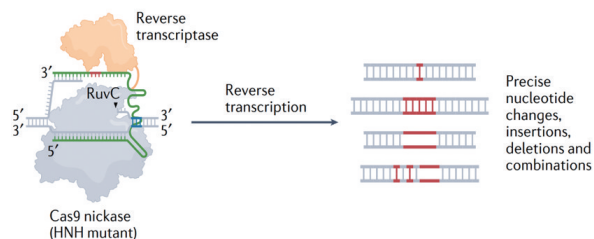


图7 Prime editing 示意

与 base editing 类似,prime editing 自发布以后,对其改进的工作从未停歇。在 2022 年的多项研究

也让 prime editing 技术可以适应更多方面的需求。多位科学家利用同时使用 2 条 pegRNA 的思路对该技术进行改进,产生了多个变种以满足不同的需要,包括: Dual-pegRNA (小片段插入/删除)、PRIME-Del (10Kd 以下片段删除和 0–30bp 插入)和 TwinPE (10Kd 以下片段删除和 30–250bp 插入)等。此外,Jonathan S. Gootenberg 团队开发的 PASTE 技术<sup>[83]</sup>实现基因大小的插入——首先使用 prime editing 将一个 attB 位点安装到基因组中,然后使用 Bxb1 重组酶介导供体 DNA 整合到该位点。图 8<sup>[84]</sup>是利用两条 pegRNA 的 prime editing 技术变体。除了技术手段的提高外,该技术的应用研究也从未停歇。在细胞水平,PEs 已被证明可以直接纠正 HEXA 中导致 Tay-Sachs 病的 4 碱基插入,导致镰状细胞病的 HBB E6V 突变。在个体水平上,多个研究小组通过微注射编码 PE2 的 mRNA、pegRNA 和 sgRNA 的受精卵,证明了在小鼠胚胎中有效的编辑<sup>[84]</sup>。虽然 prime editing 还处于研究阶段,其应用还停留于科学研究,但是其高效,适用性强的优点预示着其广阔的应用前景。

## 5.2 基因编辑疗法

基因治疗是基因编辑技术应用于人类疾病健康的最直接方式。2022 年,FDA 批准了包括血友病 B 型、输血依赖性  $\beta$ -地中海贫血、膀胱癌和活动性脑肾上腺脑白质营养不良在内的多项基因疗法。最初审批的基因疗法进入市场,得到了强烈反响,在 2022 年涌现了更多基因治疗研发的工作。面对这种情况,为了使对临床试验设计和执行的标准同质化,FDA 于 2022 年发布了 3 份单独的指导文件,重点关注基因编辑、神经退行性疾病的基因治疗和基因治疗伞形试验。目前有 26 种疗法获得 FDA 批准,仅今年就批准了 3 种新的基因疗法。接下来,介绍几个 FDA 2022 年审批通过的基因疗法。

2022 年 10 月,Nanoscope Therapeutics 宣布,其在光遗传学腺相关病毒(AAV)基因疗法候选产品 MCO-010 获得 FDA 快速通道资格认定,用于治疗色素性视网膜炎(RP)。RP 是一种进行性、遗传性、营养不良性退行性病变,主要表现为慢性进行

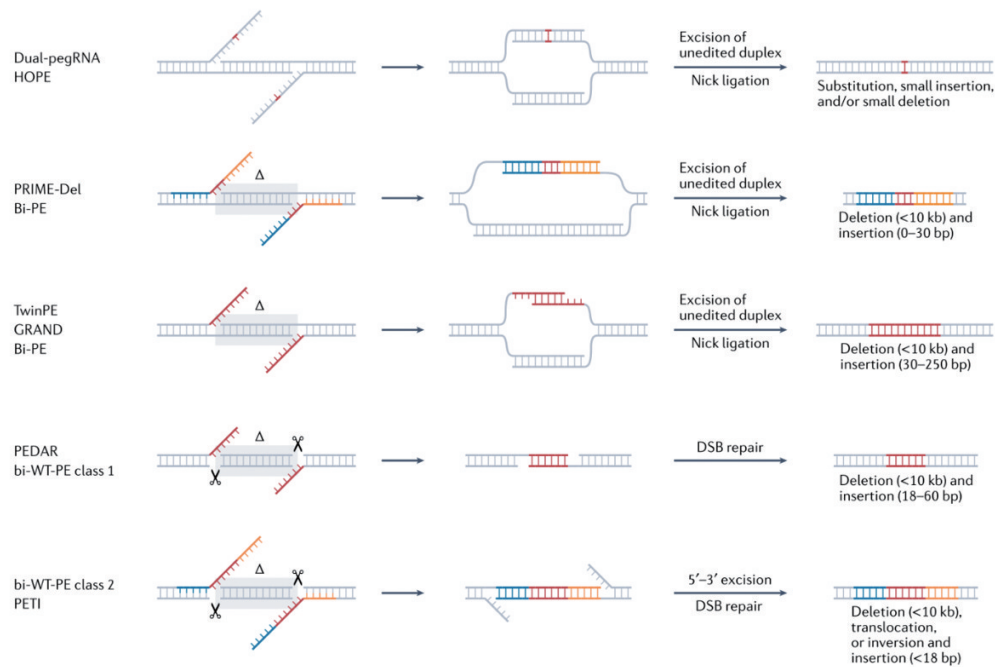


图8 利用2条pegRNA的prime editing技术变体

性视野缺失,夜盲,色素性视网膜病变和视网膜电图异常,最终可导致视力下降,全球患病率大约为1:5000~1:3000,目前无有效的治疗方法。Nanoscope的光遗传学基因疗法是通过向玻璃体中注射表达MCO基因的AAV2载体,使双极细胞承担受损光感受器的部分功能<sup>[85-86]</sup>。该疗法以单眼注射的形式进行,无需任何其他设备或干预。根据1/2a期研究的证据,无论基因突变如何,MCO-010适用于视网膜变性疾病的视力恢复。

第2个通过审批的基因治疗方法为ATA-100。ATA-100旨在通过AAV载体递送人类FKRP转基因(疾病靶向基因)的功能拷贝。它以单剂量给药。此前于2022年2月宣布,ATA-100已获得FDA颁发的治疗LGMD/R9的孤儿药称号,以及欧洲药品管理局颁发的LGMD治疗孤儿药称号。第一阶段是开放标签剂量递增阶段,将治疗6名患者。在第二阶段,22名患者将被随机分配到实验组,而11名患者将被随机分配到安慰剂对照组。实验组中的患者将从第1阶段开始接受选定剂量的ATA-100,并将在1年后接受安慰剂。安慰剂对照组的患者将在第0天接受安慰剂,并将在一年后接受选定剂量的ATA-100<sup>[87-88]</sup>。该研究的主要终点是1年用力

肺活量与基线相比的百分比变化。次要终点包括一些其他的生理健康评估手段。该研究将在丹麦,法国和英国的地点招募患者。它的估计主要完成日期为2025年10月,预计完成日期为2030年10月。

最后一个提到的基因治疗方法为PBGMO1(PassageBio的研究性基因疗法),其用于治疗GM1神经节苷脂贮积症。GM1神经节苷脂贮积症(LGDM)是遗传缺陷疾病,病人体内3种酸性 $\beta$ -半乳糖酶同工酶A、B和C在身体各组织中明显缺乏是该病的主要病因。在临床上的表现为严重的脑变形,多于2岁内死亡,伴有骨骼畸形、精神和运动障碍等症状。Imagine-1(NCT04713475)临床试验中给药的2名患者的数据在ASGCT 2022的后期休息会议上公布。PassageBio临床开发高级副总裁Weinstein分别报告了患者1和2长达13个月和7个月的随访<sup>[89]</sup>。截至当前,尚未报告严重不良事件,所有可能与治疗相关的不良事件均为1级,2级事件被认为与治疗无关。未观察到肝或背根神经节毒性的证据。值得注意的是,患者1在治疗时15个月大,在随访的前12个月中,Vineland适应性行为量表II的发育增加了12个月,达到了24个月的

发育里程碑。韦恩斯坦报告说,患者现在正在跑步,跳跃,表现出良好的精细运动技能,并且正在形成基本句子。患者2在30个月大时在病程后期被诊断出来,并且在研究入组之前表现出运动和语言技能的退化,在7个月的随访中,在Vineland量表上进展了6个月,并且已经恢复了一些失去的技能,包括语言技能。基因治疗的未来是光明的,也是充满风险的。感谢基因治疗,让患者的治疗变得无痛。基因治疗有很多好处,但也有其局限性。(1) 基因治疗引发的免疫反应。以病毒为载体的基因治疗手段,在注入体内后,人体的免疫反应可能会对注入的病毒产生不同的免疫反应,可能会导致炎症、头痛等问题。对于身体状况较差的患者,需要慎用。(2) 基因治疗后果不可逆。基因治疗往往编辑了患者的基因,将永久伴随着患者。如果编辑产生了副作用,后果不堪设想。(3) 基因编辑的脱靶效应。目前的基因编辑技术并不能完全克服脱靶现象,编辑脱靶会使正常基因序列收到损害。(4) 价格昂贵。由于基因治疗研发周期长、资金耗费大,所以治疗费用十分昂贵,目前无法普及使用。

综上所述,2022年,是基因编辑技术发展迅速的一年,这一年里刘如谦博士所带领的base editing和prime editing编辑技术得到了长足进步,逐渐走向临床应用,多项基因治疗方法通过了FDA审批,进入到临床试验,在不久的将来成为遗传疾病的救星。

## 6 基因组学的重大突破

基因组学是一门研究基因组的科学,主要包括两方面的内容:以全基因组测序为目标的结构基因组学和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学。随着人类基因组计划的实施并取得巨大成就,对基因结构和功能的理解成为现代生物学的核心研究内容。随着测序技术的不断发展,绘制完整的人类基因组图谱成为可能,2022年人类完整基因组图谱的问世标志着结构基因组领域的又一里程碑。与此同时,高通量测序技术的发展和日益成熟推动了古基因组学的发展。通过古基因技术研究已经

灭绝的物种,对于揭示物种的进化和起源具有重要的意义。2022年诺贝尔生理学或医学奖对于古人类基因组这一领域的授奖也向世人展示古基因组学在生命科学和进化研究上的重要地位。此外,2022年研究者将古DNA研究的时间追溯到200万年前,比此前100万年前的记录翻了一倍,被Science评选为年度十大突破之一。可以预见,随着基因组学研究的不断深入,人类有望揭示生命物质世界的各种前所未有的规律,完全揭开生命之谜。

### 6.1 首个完整无间隙人类基因组图谱问世

人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)是一项规模宏大,跨国跨学科的科学探索工程,其宗旨在于测定组成人类染色体中所包含的30亿个碱基对组成的核苷酸序列,从而绘制人类基因组图谱,并且辨识其载有的基因及其序列,达到破译人类遗传信息的最终目的。2001年2月12日,由6个国家的科学家共同参与的国际人类基因组计划首次公布人类基因组图谱及初步分析结果;2003年4月15日,人类基因组序列草图公布。由于技术限制,此次测序大约测出了92.1%的基因组,即常染色质部分,而剩余的7.9%未测出的部分则位于异染色质部分,这部分很难被测序,由高度重复、复杂的DNA块组成,其中包含功能基因以及位于染色体中间和末端的着丝粒和端粒。2022年,人类基因组测序取得重大进展:2022年3月31日,国际科学团队端粒到端粒联盟(T2T)在《Science》连续发表了6篇相关特刊,公布了第一个完整的、无间隙的人类基因组序列,首次揭示了高度相同的节段重复基因组区域及其在人类基因组中的变异<sup>[90-95]</sup>。这是对标准人类参考基因组,即2013年发布的参考基因组序列(GRCh38)的“重大升级”。新的完整人类基因组图谱被称为T2T-CHM13,由30.55亿个碱基对组成,其中包括19969个蛋白质编码基因和除Y外所有染色体的无间隙组装(测序新增碱基在人类染色体上的分布如图9所示)。此外,近2亿碱基对的新DNA序列被添加,包括99个预测可能编码蛋白质的基因和近2000个需要进一步研究的候选基因。此外,GRCh38中的数千个结构错误也被纠正过来。

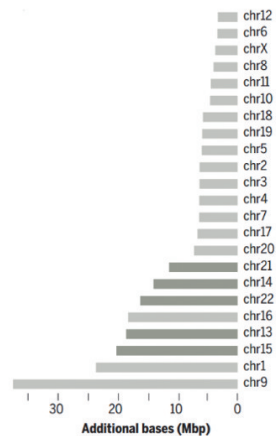


图9 T2T-CHM13新增碱基在人类染色体上的分布

人类完整基因组测序的成功离不开方法学的突破。首先,此次测序主要利用葡萄胎衍生的单倍体细胞株——由于正常发育中罕见的障碍,细胞最终有2个父亲的DNA拷贝,而没有母亲DNA拷贝。这种只有一个基因组的细胞系使得研究单倍体基因组成为可能。此外,传统的测序通常采用鸟枪法或者细菌染色体组装测序的方法,前者的测序通量较高,但精度较低;后者的测序精度很高,但测序的难度较大。近年来发展的长读测序技术为绘制人类完整基因组的提高了有利的手段。其中,Oxford Nanopore DNA(牛津纳米孔)测序技术可以一次读取长达1000 Kb的碱基序列,精度适中;PacBio公司开发的HiFi测序技术单次可以读取超过20 Kb的碱基序列,并且准确度在99.9%以上。两者优势互补,共同推进了剩余8%人类基因组的完整测序,使其能够跨越DNA重复区域并确保序列的高度准确。具体而言,新序列填补的空白包括人类5条染色体的整个短臂,并覆盖了基因组中一些最复杂的区域。其中包括在重要的染色体结构中及其周围发现的高度重复的DNA序列,如染色体末端的端粒和在细胞分裂过程中协调复制染色体分离的着丝粒。新序列还揭示了以前未被发现的节段重复,即在基因组中复制的长DNA片段,已知其在进化和疾病中发挥重要作用。新序列还在识别和解释遗传变异方面具有重要改进,并揭示了关于着丝粒周围区域的前所未见的细节。这一区域内的变异性可能为人类祖先如何进化提供

新证据。研究人员称,这一完整的、无间隙的序列对于了解人类基因组变异的全谱和了解某些疾病的遗传贡献至关重要,下一阶段的研究将对不同人的基因组进行测序,以充分掌握人类基因的多样性、作用以及我们与近亲、其它灵长类动物的关系。2022年4月,人类泛基因组参考联盟(Human Pangenome Reference Consortium, HPRC)将下一阶段的测序目标,即建立尽可能高质量的人类参考泛基因组的设想发表在《Nature》<sup>[96]</sup>。HPRC正在构建一个包含3个互补部分的参考泛基因组:(1)单倍型,即输入序列集内的序列;(2)全基因组比对,可以有效地将每个输入单倍型作为参考嵌入到该序列图;(3)参考坐标系,这是一个可兼容的坐标系和序列集,可用于后续的补充和更新。可以展望,通过构建更具包容性、完整性、准确性的人类基因组资源,用来更好地体现人类基因组的多样性,最终更好地为人类服务。

## 6.2 古基因组学的突破

20世纪80年代,PCR技术的出现使得DNA测序成为可能,通过获取的小的古DNA片段,分子古生物学家对古DNA有了初步认识,但对古人类DNA进行测序还存在样品污染及降解等难题。21世纪初期,受益于人类全基因组的发表和高通量测序技术的发展,古DNA领域开始蓬勃发展。2010年,以人类全基因组为参考序列,分子古生物学家发表了3个古人类的基因组草图:尼安德特人、丹尼索瓦人,以及古爱斯基摩人。至此,古基因组研究新纪元正式开启。古人类基因组学研究得到广泛关注,吸引了越来越多优秀科学家加入,人类进化进程和关键节点也日渐清晰。人类祖先并非独善其身,而是与其他人种发生了广泛的基因交流,获得其他人种有益的基因馈赠,得以让走出非洲、初来乍到的现代人类祖先快速适应非洲以外的环境,进而开枝散叶,踏过冰川,登上高原,游上海岛,开辟新大陆,最终遍布全球。2022年诺贝尔生理学或医学奖授予了开创古人类基因组学这一全新领域的Svante Pääbo教授,以表彰其在已灭绝的人类基因组和人类进化方面的发现,彰显了古生物学的重要意义。2022年,这一领域取得了长足的进

展,其中古DNA研究年限的突破对于研究还原已灭绝生态系统的愿景给与了极大的振奋,说明了生物研究充满了尚待挖掘的诸多可能。

由于DNA存在一定的半衰期,科学界普遍认为DNA只能保存大约100万年,超过该年限DNA即被降解到不能测序的程度。但这一观点在今年12月份被打破了。2022年12月7日,丹麦哥本哈根大学的研究人员在《Nature》发表研究论文报告了对格陵兰岛最北端的永冻土中发现的迄今最古老的DNA进行了测序<sup>[97]</sup>。这些DNA已经有200万年的历史了,比之前最古老的DNA记录还要早100万年。研究团队通过分析迄今恢复的最古老的环境DNA(eDNA),绘制了格陵兰北部约200万年前生态系统的样貌,包括曾存在的动物和植物物种,图10<sup>[97]</sup>为格陵兰岛北部更新世早期的动物。这项研究使我们能以前所未有的程度探究并理解一个古代生态系统,同时揭示了一个没有现代等同物的生态系统。

当时居住在北极区的生物群落不甚了解。利用这些提取的环境DNA,科学家们重现了古代生态系统的样貌:一片生长着杨树、桦树和崖柏以及各种北极和北方灌木、草本植物的开阔北方林。DNA记录证实了野兔的存在,来自遗址的线粒体DNA还揭示了其他动物存在的痕迹,包括乳齿象、驯鹿、啮齿动物和雁类。研究团队还恢复了海洋生物的古DNA,这些古DNA提示曾存在一个大西洋鲨种群。这或许意味着该地区在更新世早期有着更温暖的地表水环境,与之前的预测一致。这项研究结果证明了利用古代环境DNA追溯200万年前生物群落演化的潜力,为我们对这个独特的、与北极物种混合的古代北方开放森林群落的了解增加了大量细节,这个群落的组成没有现代类似物,包括乳齿象和驯鹿等。类似详细的植物群和脊椎动物DNA记录可能在其他地方保存下来。如果这些化石被发现,将有助于我们了解北极地区温暖的更早更新世时期的气候变化和生物相互作用。

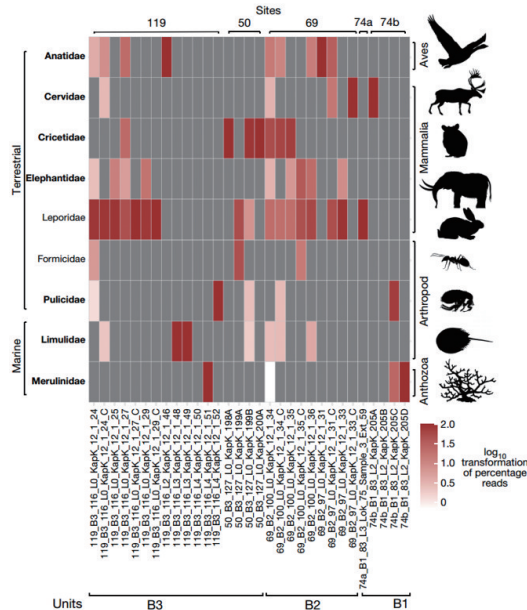


图10 格陵兰岛北部更新世早期的动物

研究团队对位于北格陵兰的皮里地(Peary Land)的Kap København Formation的5个不同遗址采集的41例有机质富集沉积物样本进行了DNA提取和测序。这里在200万~300万年前的气候要比现在温暖很多,然而,由于脊椎动物化石的稀缺,对

## 7 结论

生命科学本身的发展规律之外,社会经济发展和不断出现的重大疾病是推动生命科学研究发展的重要因素。新冠疫情使人类社会生活和健康面临重大挑战,也给生命科学研究带来了新的机遇和驱动力,公众对相关生物学知识的储备和兴趣空前。从这种意义上来说,“21世纪是生物学世纪”似乎已经实现。新冠病毒的社会大面积感染造成人们严重的心理和健康负担,这也推动了新冠mRNA疫苗和治疗性药物的研发进程,人类对病毒的认知也由此更进一步。基于mRNA设计的RSV疫苗取得重要突破,发现可能引起多发性硬化症的病毒、对来势汹汹的猴痘迅速反应、找到能提高粮食产量关键基因、基因编辑疗法正式进入临床、动物器官移植到人体初现曙光、成功解析人类基因组无间隙序列,2022年生命科学领域的研究进展可谓精彩纷呈。然而,我们也应该清醒地意识到我们对很多重大生命科学及医学领域的问题依旧缺乏足够的机制性理解,有效的解决方案甚至未见雏

形。相信未来年度里通过包括中国科学家在内的全球研究人员的持续努力,我们会看到更多关于重大疾病和重要生物学过程的原创研究成果出现,在人类与重大疾病斗争的历史上谱写新的胜利篇章。

### 参考文献(References)

- [1] Wu J, Nie J, Zhang L, et al. The antigenicity of SARS-CoV-2 Delta variants aggregated 10 high-frequency mutations in RBD has not changed sufficiently to replace the current vaccine strain[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 18.
- [2] Hadfield J, Megill C, Bell S M, et al. Nextstrain: Real-time tracking of pathogen evolution[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(23): 4121-4123.
- [3] Berkhout B, Herrera-Carrillo E. SARS-CoV-2 evolution: On the sudden appearance of the Omicron variant[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(7): e0009022.
- [4] Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa [J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(9): 1785-1790.
- [5] Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(6): 1297-1302.
- [6] Garcia-Beltran W F, St Denis K J, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *Cell*, 2022, 185(3): 457-466.
- [7] Chen J, Wang R, Gilby N B, et al. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance [J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2022, 62(2): 412-422.
- [8] Uraki R, Kiso M, Iida S, et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 119-127.
- [9] Uraki R, Halfmann P J, Iida S, et al. Characterization of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 isolates in rodents [J]. *Nature*, 2022, 612(7940): 540-545.
- [10] Nchioua R, Diofano F, Noettger S, et al. Strong attenuation of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and increased replication of the BA.5 subvariant in human cardiomyocytes [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 395.
- [11] Cao Y, Jian F, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution[J]. *Nature*, 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05644-7.
- [12] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(16): 1532-1546.
- [13] Lu L, Mok B W Y, Chen L L, et al. Neutralization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or coronaVac vaccine recipients [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 75(1): e822-e826.
- [14] Zeng B, Gao L, Zhou Q, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 200.
- [15] Zou L, Zhang H, Zheng Z, et al. Serosurvey in SARS-CoV-2 inactivated vaccine-elicited neutralizing antibodies against authentic SARS-CoV-2 and its viral variants [J]. *Journal of Medical Virology*, 2022, 94(12): 6065-6072.
- [16] Zhang B, Huo J, Huang Y, et al. mRNA booster vaccination enhances antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron variant in individuals primed with mRNA or inactivated virus vaccines[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(7): 1057.
- [17] Cohen I R, Efroni S. The immune system computes the state of the body: Crowd wisdom, machine learning, and immune cell reference repertoires help manage inflammation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 10.
- [18] Shmuel K, Dalia M, Tair L, et al. Low pH Hypromellose (Taffix) nasal powder spray could reduce SARS-CoV-2 infection rate post mass-gathering event at a highly endemic community: An observational prospective open label user survey[J]. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2021, 19(10): 1325-1330.
- [19] Lu J, Yin Q, Pei R, et al. Nasal delivery of broadly neutralizing antibodies protects mice from lethal challenge with SARS-CoV-2 delta and omicron variants[J]. *Virologica Sinica*, 2022, 37(2): 238-247.
- [20] Russell M W, Moldoveanu Z, Ogra P L, et al. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 611337.
- [21] Chen J, Wang P, Yuan L, et al. A live attenuated virus-based intranasal COVID-19 vaccine provides rapid, pro-

- longed, and broad protection against SARS-CoV-2[J]. *Science Bulletin*, 2022, 67(13): 1372–1387.
- [22] Zhu F, Zhuang C, Chu K, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza virus vector-based intranasal SARS-CoV-2 vaccine in adults: Randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials [J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2022, 10(8): 749–760.
- [23] Realegeno S, Puschnik A S, Kumar A, et al. Monkeypox virus host factor screen using haploid cells identifies essential role of GARP complex in extracellular virus formation[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(11), doi:10.1128/JVI.00011–17.
- [24] Alakunle E, Moens U, Nchinda G, et al. Monkeypox virus in nigeria: Infection biology, epidemiology, and evolution[J]. *Viruses*, 2020, 12(11):1257.
- [25] Kugelman J R, Johnston S C, Mulembakani P M, et al. Genomic variability of monkeypox virus among humans, Democratic Republic of the Congo[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(2): 232–239.
- [26] Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human monkeypox: Epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention[J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019, 33(4): 1027–1043.
- [27] Petersen B W, Kabamba J, Mccollum A M, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo[J]. *Antiviral Research*, 2019, 162: 171–177.
- [28] Zhao H, Wang W, Zhao L, et al. The first imported case of monkeypox in the Mainland of China—Chongqing unicapitality, China, September 16, 2022[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(38): 853–854.
- [29] Kaler J, Hussain A, Flores G, et al. Monkeypox: A comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26531.
- [30] Lim C K, Roberts J, Moso M, et al. Mpox diagnostics: Review of current and emerging technologies[J]. *Journal of Medical Virology*, 2022, doi: 10.1002/jmv.28429.
- [31] Rizk J G, Lippi G, Henry B M, et al. Prevention and treatment of monkeypox[J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 957–963.
- [32] Pittman P R, Hahn M, Lee H S, et al. Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(20): 1897–1908.
- [33] Brown K, Leggat P A. Human monkeypox: Current state of knowledge and implications for the future[J]. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2016, 1(1): 8.
- [34] Hatch G J, Graham V A, Bewley K R, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(14): 7805–7815.
- [35] Neilson K A, Yunis E J. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series[J]. *Pediatr Pathol*, 1990, 10(4): 491–502.
- [36] Griffiths C, Drews S J, Marchant D J. Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, 30(1): 277–319.
- [37] Battles M B, Mclellan J S. Respiratory syncytial virus entry and how to block it[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(4): 233–245.
- [38] Qiu X, Xu S, Lu Y, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV)[J]. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2022, 68: 37–53.
- [39] Huang K, Incognito L, Cheng X, et al. Respiratory syncytial virus-neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(16): 8132–8140.
- [40] Griffin M P, Yuan Y, Takas T, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(5): 415–425.
- [41] Schwarz T F, Johnson C, Grigat C, et al. Three dose levels of a maternal respiratory syncytial virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in nonpregnant women[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2022, 225(12): 2067–2076.
- [42] Pierantoni A, Esposito M L, Ammendola V, et al. Mucosal delivery of a vectored RSV vaccine is safe and elicits protective immunity in rodents and nonhuman primates[J]. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 2015, 2: 15018.
- [43] Cicconi P, Jones C, Sarkar E, et al. First-in-human randomized study to assess the safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus (RSV) vaccine based on chimpanzee-adenovirus-155 viral vector-expressing RSV fusion, nucleocapsid, and antitermination viral proteins in healthy adults[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 70(10): 2073–2081.
- [44] Crank M C, Ruckwardt T J, Chen M, et al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans[J]. *Science*, 2019, 365(6452): 505–509.
- [45] Hervé P L, Dhelft V, Zuniga A, et al. Epicutaneous im-

- munization using synthetic virus-like particles efficiently boosts protective immunity to respiratory syncytial virus[J]. *Vaccine*, 2021, 39(32): 4555–4563.
- [46] Aliprantis A O, Shaw C A, Griffin P, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV pre-fusion F protein vaccine in healthy younger and older adult[J]. *Human Vaccines Immunotherapeutics*, 2021, 17(5): 1248–1261.
- [47] Díaz C, Zarco L A, Rivera D M. Highly active multiple sclerosis: An update[J]. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2019, 30: 215–224.
- [48] Bjornevik K, Cortese M, Healy B C, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis[J]. *Science*, 2022, 375(6578): 296–301.
- [49] Lanz T V, Brewer R C, Ho P P, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlicAM[J]. *Nature*, 2022, 603(7900): 321–327.
- [50] Porrett P M, Orandi B J, Kumar V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model[J]. *American Journal Transplantation*, 2022, 22(4): 1037–1053.
- [51] Niu D, Ma X, Yuan T, et al. Porcine genome engineering for xenotransplantation[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 168: 229–245.
- [52] Yue Y, Xu W, Kan Y, et al. Extensive germline genome engineering in pigs[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(2): 134–143.
- [53] Griffith B P, Goerlich C E, Singh A K, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387(1): 35–44.
- [54] Łopata K, Wojdas E, Nowak R, et al. Porcine endogenous retrovirus (PERV) – molecular structure and replication strategy in the context of retroviral infection risk of human cells [J]. *Frontiers Microbiology*, 2018, 9: 730.
- [55] Niu D, Wei H J, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9[J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1303–1307.
- [56] Lee P, Chandel N S, Simon M C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(5): 268–283.
- [57] Vrselja Z, Daniele S G, Silbereis J, et al. Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem[J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 336–343.
- [58] Andrijevic D, Vrselja Z, Lysy T, et al. Cellular recovery after prolonged warm ischaemia of the whole body [J]. *Nature*, 2022, 608(7922): 405–412.
- [59] Callaway E. Domestication: The birth of rice[J]. *Nature*, 2014, 514(7524): 58–59.
- [60] Pimentel D, Cerasale D, Stanley R C, et al. Annual vs. perennial grain production[J]. *Agriculture Ecosystems & Environment*, 2012, 161: 1–9.
- [61] Jungers J M, Dehaan L H, Mulla D J, et al. Reduced nitrate leaching in a perennial grain crop compared to maize in the Upper Midwest, USA[J]. *Agriculture Ecosystems & Environment*, 2019, 272: 63–73.
- [62] Glover J D, Reganold J P, Bell L W, et al. Increased food and ecosystem security via perennial grains[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1638–1639.
- [63] Zhang S L, Huang G F, Zhang Y J, et al. Sustained productivity and agronomic potential of perennial rice[J]. *Nature Sustainability*, 2022, doi: 10.1038/s41893-022-00997-3.
- [64] Huang G F, Qin S W, Zhang S L, et al. Performance, economics and potential impact of perennial rice PR23 relative to annual rice cultivars at multiple locations in Yunnan Province of China[J]. *Sustainability*, 2018, 10(4), doi: 10.3390/su10041086.
- [65] Doebley J F, Gaut B S, Smith B D. The molecular genetics of crop domestication[J]. *Cell*, 2006, 127(7): 1309–1321.
- [66] Liang Y M, Liu H J, Yan J B, et al. Natural variation in crops: Realized understanding, continuing promise[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2021, 72: 357–385.
- [67] Woodhouse M R, Hufford M B. Parallelism and convergence in post-domestication adaptation in cereal grasses [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2019, 374(1777): 20180245.
- [68] Chen W K, Chen L, Zhang X, et al. Convergent selection of a WD40 protein that enhances grain yield in maize and rice[J]. *Science*, 2022, 375(6587): 1371–1372.
- [69] Schwessinger B. Fundamental wheat stripe rust research in the 21st century[J]. *New Phytologist*, 2017, 213(4): 1625–1631.
- [70] Chen W Q, Wellings C, Chen X M, et al. Wheat stripe (yellow) rust caused by *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* [J]. *Molecular Plant Pathology*, 2014, 15(5): 433–446.
- [71] Zaidi S, Mukhtar M S, Mansoor S. Genome editing: Targeting susceptibility genes for plant Disease Resistance

- [J]. *Trends in Biotechnology*, 2018, 36(9): 898–906.
- [72] Wang N, Tang C L, Fan X, et al. Inactivation of a wheat protein kinase gene confers broad-spectrum resistance to rust fungi[J]. *Cell*, 2022, 185(16): 2961–2974.
- [73] Palacios-Rojas N, McCulley L, Kaeppler M, et al. Mining maize diversity and improving its nutritional aspects within agro-food systems[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020, 19(4): 1809–1834.
- [74] Flint-Garcia S A, Bodnar A L, Scott M P. Wide variability in kernel composition, seed characteristics, and zein profiles among diverse maize inbreds, landraces, and teosinte[J]. *Theoretical and Applied Genetics*, 2009, 119(6): 1129–1142.
- [75] Ciampitti I A, Lemaire G. From use efficiency to effective use of nitrogen: A dilemma for maize breeding improvement[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 826(58): 154125.
- [76] Huang Y C, Wang H H, Zhu Y D, et al. THP9 enhances seed protein content and nitrogen-use efficiency in maize[J]. *Nature*, 2022, 612: 292–300.
- [77] Koren S, Rhie A, Walenz B P, et al. De novo assembly of haplotype-resolved genomes with trio binning[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(12): 1174–1182.
- [78] Gaudelli N M, Komor A C, Rees H A, et al. Programmable base editing of A.T to G.C in genomic DNA without DNA cleavage[J]. *Nature*, 2017, 551(7681): 464–471.
- [79] Komor A C, Kim Y B, Packer M S, et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage[J]. *Nature*, 2016, 533(7603): 420–424.
- [80] Thuronyi B W, Koblan L W, Levy J M, et al. Continuous evolution of base editors with expanded target compatibility and improved activity[J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(9): 1070–1079.
- [81] Lapinaite A, Knott G J, Palumbo C M, et al. DNA capture by a CRISPR-Cas9-guided adenine base editor[J]. *Science*, 2020, 369(6503): 566–571.
- [82] Anzalone A V, Randolph P B, Davis J R, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 149–157.
- [83] Yarnall M T N, Ioannidi E I, Schmitt-Ulms C, et al. Drag-and-drop genome insertion of large sequences without double-strand DNA cleavage using CRISPR-directed integrases [J]. *Nature Biotechnology*, 2022, 11, doi: 10.1038/s41587-022-01527-4.
- [84] Chen P J, Liu D R. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2022, 11, doi: 10.1038/s41576-022-00541-1.
- [85] Berry M H, Holt A, Salari A, et al. Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1221.
- [86] Nanoscope therapeutics announces FDA clearance of IND for MCO-010 gene therapy in stargardt macular degeneration patients[EB/OL]. [2022-11-12]. <https://nanos-therapeutics.com/2022/01/25/nanoscope-therapeutics-announces-fda-clearance-of-ind-for-mco-010-gene-therapy-in-stargardt-macular-degeneration-patients/>.
- [87] Atamy Therapeutics reaches significant regulatory and financial milestones for ATA-100, its gene therapy to treat limb-girdle muscular dystrophy type 2I/R9[EB/OL]. [2022-10-20]. <https://www.businesswire.com/news/home/20220224005275/en/Atamy-Therapeutics-Reach-es-Significant-Regulatory-and-Financial-Milestones-for-ATA-100-its-Gene-Therapy-to-Treat-Limb-Girdle-Muscular-Dystrophy-Type-2I-R9>.
- [88] Atamy Therapeutics announces first patient dosed with ATA-100 gene therapy in LGMD-R9 clinical trial[EB/OL]. [2022-10-30]. <https://www.biospace.com/article/releases/atamy-therapeutics-announces-first-patient-dosed-with-ata-100-gene-therapy-in-lgmd-r9-clinical-trial/#:~:text=Atamy%20Therapeutics%20Announces%20First%20Patient%20Dosed%20with%20ATA-100,study%20evaluating%20safety%2C%20pharmacodynamic%20and%20efficacy%20of%20ATA-100>.
- [89] Weinstein D A, Hastings C A, Day-Salvatore D L, et al. Interim safety, biomarker, and efficacy data from imagine-1: A phase 1/2 open-label, multicenter study to assess the safety, tolerability, and efficacy of a single dose, ICM administration of PBGM01 in subjects with type I (Early Onset) and 10. type IIa (Late Onset) infantile GM1 gangliosidosis (GM1) [J]. *Molecular Therapy*, 2022, 30(5): 5–6.
- [90] Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome[J]. *Science*, 2022, 376(6588): 44–53.
- [91] Vollger M R, Guitart X, Dishuck P C, et al. Segmental duplications and their variation in a complete human genome[J]. *Science*, 2022, 376(6588): eabj6965.
- [92] Gershman A, Sauria M E G, Guitart X, et al. Epigenetic patterns in a complete human genome[J]. *Science*, 2022, 376(6588): eabj5089.
- [93] Hoyt S J, Storer J M, Hartley G A, et al. From telomere

- to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements[J]. *Science*, 2022, 376(6588): eabk3112.
- [94] Altemose N, Logsdon G A, Bzikadze A V, et al. Complete genomic and epigenetic maps of human centromeres[J]. *Science*, 2022, 376(6588): eabl4178.
- [95] Aganezov S, Yan S M, Soto D C, et al. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation[J]. *Science*, 2022, 376(6588): eabl3533.
- [96] Wang T, Antonacci-Fulton L, Howe K, et al. The human pangenome project: A global resource to map genomic diversity[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 437-446.
- [97] Kjær K H, Winther Pedersen M, De Sanctis B, et al. A 2-million-year-old ecosystem in Greenland uncovered by environmental DNA[J]. *Nature*, 2022, 612(7939): 283-291.

## Research highlights of bioscience in the year of 2022

ZHU Fang<sup>1,2</sup>, YANG Yuge<sup>2</sup>, JIANG Jiayan<sup>3</sup>, LI Cong<sup>3</sup>, WANG Chengcheng<sup>1\*</sup>, HU Ronggui<sup>1,2,3\*</sup>

1. Medical School, Guizhou University, Guiyang 550025, China
2. Center for Excellence in Molecular Cell Science, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China
3. Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China

**Abstract** Through exploration, innovation and engineering, life science research is enriching our understanding of the nature both outside and inside us, with the ultimate goal to better serve and benefit mankind. In the past 2022, breakthroughs were made in the field of many areas which include viral vaccine development in response to the COVID-19 pandemic, trans-species organ transplant, crop optimization, the complete sequencing of a human genome, gene editing and therapy, and so on. Herein, we highlight a few breakthroughs that could either significantly enrich our knowledge of the problem or have the great potential to immediately transform our conditions and change our medical and social practice in the related area.

**Keywords** life sciences; Omicron variants; RSV vaccines; monkeypox; organ transplantation; genomics; crop planting; gene editing technology ●



(责任编辑 祝叶华)