

2023 年生命科学热点回眸

张文阳¹, 杨昱鸽¹, 朱恒乐¹, 朱芳², 王呈呈^{2*}, 胡荣贵^{1,2*}

1. 中国科学院大学分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200032

2. 贵州大学医学院, 贵阳 550025

摘要 2023年, 生命科学多个领域的研究取得突破性进展。重点回顾其中一部分已经、正在和未来非常可能改变人类对生命科学研究的前沿热点: 人工智能正越来越成为生命科学和医学应用的有力且重要工具; 基于GLP-1激动剂的出现和空前的广泛应用; 相分离、体外胚胎模型、神经科学、发育生物学等领域新的技术的进一步优化和应用; 针对 β -淀粉样蛋白的抗体疗法、干细胞及免疫疗法、mRNA疫苗、CRISPR基因编辑疗法等新的临床治疗手段的出现和初步临床应用。这些研究进展不但进一步拓展人类对生命本质奥秘的理解, 也正在为阿尔兹海默症、肿瘤、病毒感染等一系列重大人类疾病的患者带来福音。

关键词 人工智能; GLP-1; 神经科学; 疫苗研发; 胚胎发育; CRISPR基因编辑; 相分离

生命科学是一门探索生命奥秘的学科, 对人类社会各个方面都产生深远而积极的影响, 为人类的健康、生产和科学认知提供支持。生命科学涉及从微观分子层面到宏观生态系统层面的各种研究, 通过对生命科学的不断探索, 人类能全面、系统地认识生命的奇妙之处, 为解决人类面临的各种挑战提供科学依据及解决方案。2023年人类依旧面对诸多重大生命科学及医学问题, 如传染性疾病、精神疾病和

癌症等。2023年也涌现出很多精彩且意义非凡的科学研究, 例如人工智能逐渐进入科研领域、更多新的治疗手段诊断和攻克疾病。本文回顾了2023年生命科学领域的热点事件及重大突破, 讨论人工智能技术在生命科学领域的应用、减肥药GLP-1有望战胜肥胖、神经科学领域进展、疫苗研发领域的热点及突破、胚胎发育研究进展、首款CRISPR基因编辑疗法获批上市和液液相分离技术的兴起。

收稿日期: 2023-12-30; 修回日期: 2024-01-05

基金项目: 科学技术部脑科学重大项目科技创新 2030(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(gzkwj2022-219); 国家自然科学基金项目(92253302)

作者简介: 张文阳, 硕士研究生, 研究方向为蛋白质稳态与蛋白质降解调控与分子识别, 电子信箱: zhangwenyang2022@sibcb.ac.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蛋白质降解调控与分子识别, 电子信箱: yangyuge2021@sibcb.ac.cn; 朱恒乐(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为蛋白质降解调控与分子识别, 电子信箱: zhuhengle2023@sibcb.ac.cn; 王呈呈(共同通信作者), 讲师, 研究方向为肿瘤药理学, 电子信箱: cewang@gzu.edu.cn; 胡荣贵(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: 张文阳, 杨昱鸽, 朱恒乐, 等. 2023年生命科学热点回眸[J]. 科技导报, 2024, 42(1): 150-173; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.01.

1 人工智能技术在生命科学领域的应用

10年前,机器学习算法的发展对识别处理复杂的科学数据提供了巨大帮助,近几年则迎来了人工智能(artificial intelligence, AI)工具的新时代。AI跨越生物学、物理学、数学和社会科学等不同学科,正改变科学格局,为科学探索提供新的方向。本文聚焦AI在生物学中的应用,从ChatGPT正在助力生命科学发展、通过AI创造蛋白,借助AI诊断癌症3个方面介绍AI正在影响生命科学研究的发展进程。

1.1 ChatGPT助力生命科学发展

ChatGPT(chat generative pre-trained transformer)是由OpenAI开发的聊天机器人,以大型语言模型(large language model, LLM)为基础,用户可以引导它用不同的长度、格式和语言风格进行对话^[1]。如今越来越多的人将ChatGPT作为高效实用的搜索引擎,也利用它来处理数据、编写代码与撰写论文^[2]。但是,科学界对ChatGPT的使用出现了不同的声音,2023年1月,《Science》发布文章《ChatGPT is fun, but not an author》,指出人们在与ChatGPT对话时,它犯了明显的科学性错误,还引用了不存在的科学研究理论。并且在科学期刊中出现大量AI生成的文本会被认为是抄袭行为,因此《Science》系列期刊的作者呼吁签订许可并且出台一系列政策,规定不能在论文中使用AI生成的文本和图片,AI也不能成为作者^[3]。此外,ChatGPT类似于一个“黑匣子”,底层代码和培训过程不公开,内部流程不透明,导致对评估文本可靠性和及时掌握AI发展动态变得更加复杂。尽管目前对ChatGPT有许多争议,但不可否认的是,ChatGPT为科学研究注入了新鲜血液,AI参与科学事业的变革已经拉开帷幕,因此ChatGPT也入选了《Nature》年度十大人物,这是首次非人类的计算机程序进入榜单,可见ChatGPT已经为科学发展带来巨大改变。

ChatGPT具有强大应用潜力的一个例证就是:《Nature Biotechnology》评选出的“2023年度十大生物科技新闻”,“ChatGPT助力药物研发”成功入选。

ChatGPT可以预测药物相互作用,在药物开发中,考察药物和靶点的亲和力非常重要,AI的预测结果可以为药物结构调整做出指导;ChatGPT在药物剂量优化中也可以发挥重要作用,根据药代动力学数据,ChatGPT可以模拟药物反应过程,对优化用药给出意见;ChatGPT还可以用来预测潜在药物分子,如通过疾病发病机制、药物靶点和药物分子结构等数据,评估新的分子是否具有成为有效药物的可能性。目前,已经有公司和研究团队在利用ChatGPT开发药物^[4],Insilico Medicine就是一家利用AI平台寻找潜在药物靶点的公司,正在利用ChatGPT作为发现靶标的新方式研发药物;Bioexcel Therapeutics是一家使用AI来评估在2期或3期临床实验中被淘汰的药物是否有重新利用可能的公司。任何一个接触ChatGPT的人都无法忽视其强大的信息总结、对话和写作等呈现出的潜力。随着ChatGPT的底层模型的不断扩大、系统计算和机器学习能力的快速更新,不断迭代的ChatGPT的几乎不可能停歇的更新和不断拓展的功能正在且未来都将在生产力、生产关系、思维认知等一系列人类社会的方方面面发挥巨大持久的影响力,成为人类社会发展的关键甚至决定性的力量之一。

1.2 AI设计蛋白

蛋白质是生命活动的执行者,在所有活细胞中发挥至关重要的作用。蛋白质不但广泛被用于工业过程和产品以及我们的日常生活中,很多多肽和蛋白质也是临床治疗中不可或缺的药物,如治疗糖尿病的胰岛素、免疫治疗相关的因子、很多种昂贵但是必须的抗癌药物的抗体药。如果想改造自然界存在的蛋白质或酶得到新的蛋白质,目前主要通过蛋白质工程实现,将随机突变引入目标氨基酸序列,但是,引入一个随机突变,蛋白质活性可能会下降。针对特定的蛋白质功能进行定向的筛选即所谓的定向进化(directed evolution)。最先提出这项技术的加州理工教授Francis Arnold因此获得诺贝尔化学奖。然而相关实验过程复杂耗时费力,最终获得增强特定功能的目标蛋白需要大量的前期投入。

为此,瑞典查尔姆斯理工大学等单位的研究人员开发了一个名为ProteinGAN的程序,利用AI的

生成式深度学习方法,产生新型有活性的蛋白质,整个过程周期短,仅需几周就能完成从计算机设计到获得具有完整功能的蛋白质^[5]。生成式对抗网络(generative adversarial networks, GAN)是一种深度学习模型,该模型之前因用于生成以假乱真的照片和视频而闻名。在这项研究中,研究团队用GAN产生具有类似天然蛋白质的物理特性且高度多样化的蛋白质变体,经检测很多蛋白质都具有较高活性。通过向AI输入已有蛋白质的结构数据,实现创造新的蛋白质,同时AI也被尝试用于验证创造出的蛋白质是否可靠,蛋白质在系统中多次循环检测,直到AI无法区分其是天然蛋白质还是合成蛋白质为止。

在使用深度学习(deep learning, DL)方法从头设计蛋白质方面取得了相当大的进展。但仍然缺少用来蛋白质设计的通用深度学习框架以解决蛋白质设计上遇到的各种问题。

扩散模型(diffusion model)是一种生成式模拟算法,已在图像和文本生成建模方面取得一些成果,最近讨论激烈的AI绘画,就是基于扩散模型,而且扩散模型也适用于蛋白质设计。然而,扩散模型在应用于蛋白质建模时成功率却不高,产生的序列难以折叠为正确的蛋白质结构,这可能是由于蛋白质主干几何形状和序列结构关系的复杂性。

2023年7月11日,华盛顿大学医学院David Baker团队开发了一种能从头设计全新蛋白质的深度学习方法——RoseTTAFold Diffusion,简称RFdiffusion^[6]。该方法能生成各种结构复杂的功能性蛋白质,包括在天然蛋白质中从未见过的拓扑结构。该模型(RFdiffusion)能测试拥有不同结构元素的设计组合,并从头开始产生全新蛋白质。RFdiffusion能执行不同的任务,设计单体(蛋白质的基本组成单位)、寡聚体(多亚基聚体)和有治疗或工业应用前景的复杂结构,例如结合位点。该研究团队对数百个设计出的对称聚体、结合蛋白的结构和功能进行了实验检验,证明该方法的有效性和通用性。研究团队还生成了设计的一种结合蛋白与其底物(此处为流感血凝素——在流感病毒表面发现的蛋白)的复合物,并使用冷冻电镜解析其结构,

结果显示,冷冻电镜解析的结构与设计的模型几乎一模一样,从而证明了该模型准确可靠。RFdiffusion是对目前蛋白质设计方法的一次综合改进,能产生总长度达600个氨基酸残基的结构,复杂性和准确度都优于以往的蛋白设计程序。

许多肽类激素(peptide hormone),例如甲状旁腺激素(PTH)、神经肽Y(NPY)、胰高血糖素(GCG)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、分泌素(SCT)等,在与受体结合时 α 螺旋结构发挥着关键作用,是临床护理和生物医学研究中公认的生物标志物。定量检测它们的灵敏性和特异性对于疾病的诊断和药物开发具有重要意义,想要实现这一点,目前还依赖于生产成本高,稳定性较差的抗体,但从头设计的蛋白质可以在大肠杆菌中以高产量和低成本的方式生产,并且具有很高的稳定性。虽然目前可以从头设计生成具有高亲和力和特异性的结合蛋白,但设计具有高亲和力和特异性的结合螺旋肽的蛋白质,仍然面临一些挑战。

2023年12月18日,David Baker展示了AI驱动的蛋白质从头设计的最新进展,从头设计和生成具有皮摩尔量级亲和力的螺旋肽靶标的结合蛋白,实现了直接通过计算生成、无需实验优化得到最高亲和力蛋白的目标^[7]。该研究从头设计的高亲和力和特异性的蛋白质,使得甲状旁腺激素和胰高血糖素富集后可直接通过质谱进行检测,并构建可以作为生物传感器的发光蛋白质。这些从头设计的结合蛋白,可与各种复杂生物标志物结合,还能用于开发成本更低的抗体替代品,对于药物开发、疾病检测和环境监测等领域具有重要意义。

1.3 AI与癌症诊断

早期癌症不可怕,大多数早期癌症患者可以通过手术摘除肿瘤以延长患者寿命。例如:早期胃癌5年生存率在91%以上,早期宫颈癌10年生存率可达94%,早期乳腺癌治愈率达95%以上,有的“小肝癌”患者手术后20余年仍健在。但是,难点在于能否早期发现并得到及时的治疗手段,绝大多数的癌症患者其实并不知道自已已经患有癌症。究其原因,首先,人们常常忽视癌症早期的临床症状,导致病情逐渐恶化。另外由于生存等各方面的压力较

大,身体偶尔出现的小毛病往往被忽视,从而错过了早期诊断的机会。其次,癌症筛查费用较高,且需要专业的医疗人员。针对不同癌症的每项筛查都很专业和复杂,且检查精度也不够,而我国在这方面的医疗配备尚不健全。目前我国的医疗资源现状是,顶尖的医生仅占1%,他们主要集中在城市中的三甲医院。AI的诊断系统则没有局限性,可以连续高强度、重复地工作,并且容错率极高。根据数据显示,AI诊断系统在许多医院的测试中已经达到了95%,甚至97%以上的准确率。

以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为例,它是全球主要癌症之一,并且全球范围的HCC发病率呈上升趋势。HCC的病因独特,可通过手术切除、射频消融和肝移植等方法进行治疗,癌症早期患者有可能治愈。目前,最广泛接受的HCC分类是巴塞罗那肝癌分期标准(barcelona classification of liver cancer, BCLC),该标准基于结节的数量和大小来描述HCC,并由次要参数如肝功能指标作为辅助。但HCC的症状通常仅在中期或晚期出现,治疗方法有限且疗效不佳。因此,及时和准确的诊断方法对疾病的治疗和预后至关重要。目前的一线诊断方法包括:生化检查(甲胎蛋白)和成像技术(肝脏超声)等。近年来,AI的最新进展开启了与现有诊断工具结合的新应用。其中经过优化的DL和神经网络模型在诊断疾病方面与医生具有可比性,甚至在某些情况下取得了更好的结果。

AI对HCC的诊疗方面优势显著,主要包括:减少诊断的异质性、重新分配医疗资源和优化数据分析。首先,由于放射学诊断的非侵入性,其仍然是HCC诊断的首选方法,但由于放射科医生的经验、患者个体差异和 workflow 可变性等因素,它的结果存在很大的异质性。而AI的实证分析能够对图像进行客观的解释,而其非生物性质有助于确保分析的一致性,避免了医生经验、患者个体差异等复杂因素的干扰。其次,AI在成像中的第二个作用是重新分配医疗资源。AI的非生物学特性确保了对患者数据的一致、实证分析,研究表明,AI对HCC的诊断能力显著高于非放射科医生。最后是优化数据分析,医疗保健信息系统的整合为临床医生提

供了非常全面的患者信息,从而能够进行更准确和特异的诊断。然而,这种信息数量的增加也需要最佳的集成,从而确保最佳的回报。比如, Kim 等^[8]研究了一组关于HCC疾病的信息收集框架,包括:患者病史(如乙型肝炎和肝硬化)、患者特征(如年龄和性别)、诊疗过程、成像数据和实验室指标,以生成慢性肝炎患者发生HCC的风险评分。

影像组学是一个新兴领域,涉及使用AI模型提取定量特征并对放射学图像进行分析。训练影像组学模型的流程可概括为5个步骤:图像申请和预处理、分割、特征提取、模型训练和模型验证。其中图像申请涉及选择成像数据并确定训练AI模型时可能引发差异的特征。重要的是,制定图像申请协议需要在标准化(以减少噪声和混淆因素)和变异性(以确保模型在临床环境中的通用性)之间取得平衡。然后,将成像数据分割为重点关注区,勾勒出肿瘤及其周围区域并将其输入选定的AI模型中以进行特征提取,随后通过验证数据集(通常从原始数据的子集中获得)进行准确性、复杂性和效率的改进,对模型进行细化。最后,在“盲”训练数据集上测试模型以确定其性能^[9]。

目前的研究结果显示AI模型在解释超声、CT和MRI方面优于临床医生。然而,AI系统不应取代临床医生的角色,而应被视为支持临床医生(特别是经验不足或未经放射学培训的临床医生)诊断癌症的工具。尽管目前关于AI对癌症诊疗的研究结果表现出优势,但继续将AI应用于医疗保健仍然面临新的挑战,例如:财务可行性、使用的标准化和数据系统的安全性。总之,AI在诊断癌症方面具有潜力,但仍需要进行大规模的前瞻性研究来验证不同的AI模型。

2 GLP-1 受体激动剂的开发与应用

2.1 GLP-1 受体激动剂的功能与机制

2.1.1 GLP-1 受体激动剂的功能

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种由肠道L细胞分泌的激素,胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)广泛分布于中枢神经

系统、心血管系统、肌肉和消化系统。GLP-1具有葡萄糖浓度依赖的降糖作用,其受体激动剂(GLP-1 receptor agonists, GLP-1RAs)能模拟GLP-1的生理作用,现已作为一种降糖药广泛用于2型糖尿病患者(T2D)临床治疗,它能降低约1%糖化血红蛋白(HbA1c)水平,该指标用于评估糖尿病患者的血糖水平^[10]。此外,GLP-1RAs与胰岛素相比,除了发挥降糖功能还能防止低血糖和体重降低。因此,目前GLP-1RAs在临床治疗中已经逐渐代替胰岛素^[11-12]。GLP-1RAs功能(图1)如下。

白(HbA1c)水平,该指标用于评估糖尿病患者的血糖水平^[10]。此外,GLP-1RAs与胰岛素相比,除了发挥降糖功能还能防止低血糖和体重降低。因此,目前GLP-1RAs在临床治疗中已经逐渐代替胰岛素^[11-12]。GLP-1RAs功能(图1)如下。

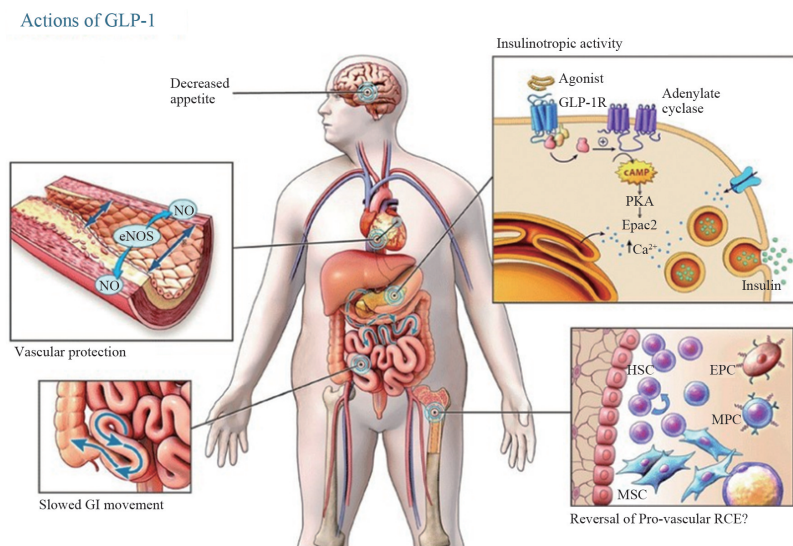


图1 GLP-1RAs的功能示意

- 1) 刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,降低血糖;
- 2) 抑制胰高血糖素分泌,抑制血糖升高;
- 3) 减缓胃肠动力,延缓食物的消化和吸收,有助于控制餐后血糖升高;
- 4) 降低食欲:GLP-1RAs影响大脑中的食欲中枢,降低食欲帮助体重控制,因此它们也被用于肥胖症的治疗。

有数据表明,HbA1c表达水平每降低1%,不良心血管事件的发生概率降低25%。血糖降低同样会导致尿白蛋白排泄降低。如预测一般,GLP-1RAs临床使用降低了患者的血糖,这导致了不良心血管事件以及肾脏损伤的改善,但是,当采用其他手段达到同样水平的降糖效果时,GLP-1RAs给患者带来的整体益处却更多。一种解释是,GLP-1RAs给患者带来的益处只有一部分体现在HbA1c水平。GLP-1RAs还能促进餐后血糖控制,这也能给患者带来益处,但是否促进了心血管的改善还有待研究。

GLP-1RAs对心血管的改善作用还有一部分是通过降低体重来间接达成的,另外,GLP-1RAs

还能有效抑制肠内乳糜颗粒(chylomicrons)的分泌,减少餐后高脂血症的发生。GLP-1RAs也能促进血流动力学平衡、降低血栓形成效率、降低内皮细胞氧化应激、降低炎症以及促进肠道菌群平衡,这些作用最终都促进了T2D患者的整体改善^[13]。

总之,除了降糖以及降低体重之外,GLP-1RAs还通过多种方式给T2D患者带来了整体益处,促进了心血管和肾脏功能的改善。然而,最近一些研究表明,除了降糖以及控制体重^[14-15],GLP-1RAs还可以治疗肾病综合征2型糖尿病患者^[16]。

2.1.2 GLP-1RA的作用机制

进入人体内的GLP-1RA要想发挥作用,首先要和GLP-1R通过“two-domain model”进行结合:GLP-1RA的C端先同GLP-1R的胞外域结合,使GLP-1R的空间构象发生改变,暴露出核心域的结合位点,然后其N端同GLP-1R的核心域结合,激活GLP-1R。如图2^[17]所示。一般来说,GLP-1R胞外域的主要作用是识别特异性的配体,而核心域则在信号特异性传导中发挥重要作用。

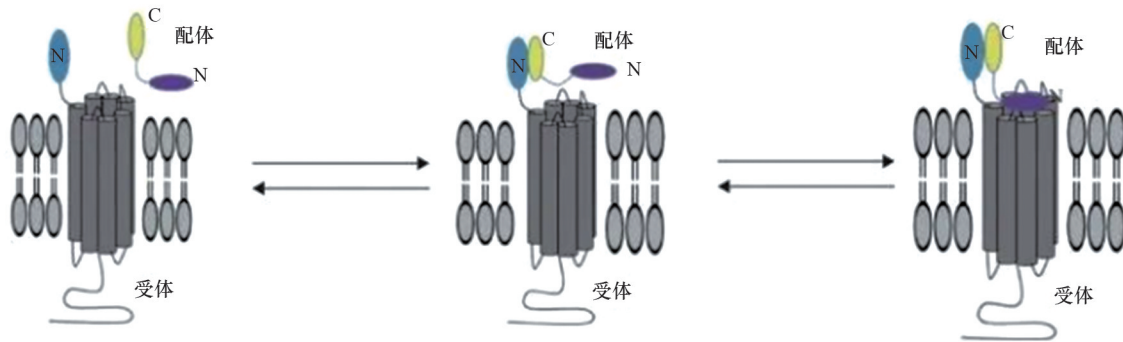
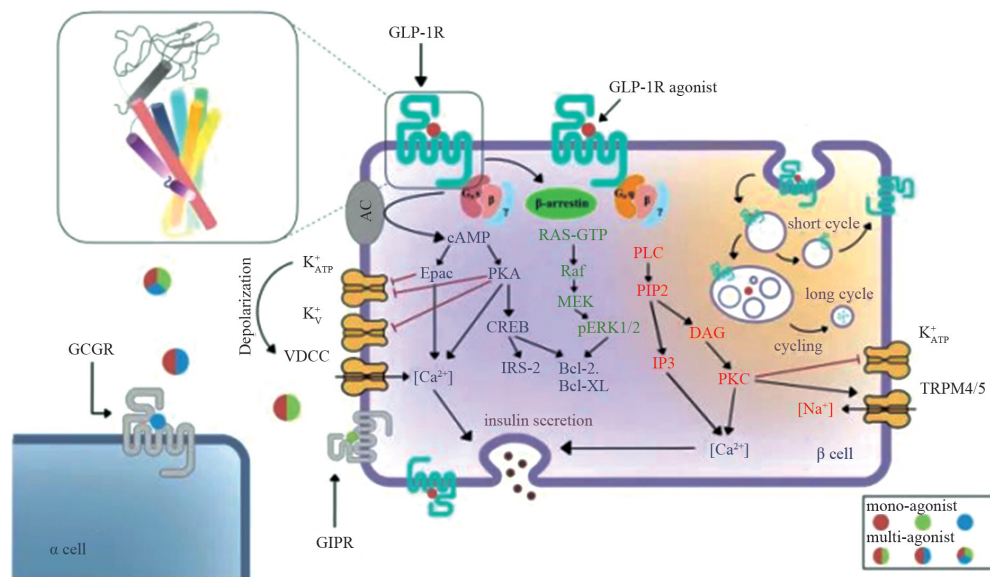


图2 GLP-1R与配体结合的模式图

图3展示了胰岛 β 细胞中GLP-1R调控的信号通路^[18],当与GLP-1结合后,GLP-1R在胰岛 β 细胞中偶联 $G_{\alpha s}$ 蛋白,激活腺苷环化酶,促使cAMP在细胞内含量升高,引起钙离子内流,胰岛素原基因转录增加,刺激血糖依赖性胰岛素的分泌^[19]。除

此之外,GLP-1R还可以通过激活PI3K、MAPK和Ras/MAPK信号通路来促进胰岛 β 细胞的增殖和分化。不仅如此,GLP-1R还能够通过调控cAMP反应元件结合蛋白(CREB)和蛋白复活因子Bcl-2、Bcl-XL等来抑制细胞凋亡^[20]。

图3 胰岛 β 细胞中GLP-1R调控的信号通路

2.2 GLP-1RA药物发展历史

1985年,天然GLP-1首次被发现,由31个氨基酸组成的肽链,通过进食反应分泌(直接腔内刺激和间接神经刺激),其以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素分泌的机理可改善目前糖尿病治疗方案造成的低血糖事件。然而,GLP-1的半衰期短,分泌2 min后就会被二肽基肽酶4(DPP-4)降解,因此人们设计了DPP-4抑制剂。1990年,Exendin-4被发现,它是一种在希拉毒蜥唾液中发现的激素,具有

促胰岛素分泌和抗高血糖活性,相比GLP-1具有更长的半衰期。2005年,Exendin-4人工合成产品艾塞那肽作为首款GLP-1RA药物获批上市。

2009—2010年,诺和诺德生产的药物利拉鲁肽在欧美获批治疗2型糖尿病,成为首个每天给药一次的GLP-1RA注射液,半衰期长达13 h。之后礼来公司基于融合蛋白技术开发了首个1周1次给药的GLP-1RA药物度拉糖肽,并在2014年获得FDA批准上市。2017年诺和诺德在利拉鲁肽基础

上推出新产品司美格鲁肽,也是迄今为止最成功的长效GLP-1RA产品,在降糖和减重的同时兼具保护心血管的功能。2022年,礼来公司也推出了全球首款GLP-1/GIP双激动剂替尔泊肽。

2.3 GLP-1行业技术发展趋势

纵观GLP-1药物的发展史,提高患者的依从性和提升产品疗效这两条主线贯穿了其升级和迭代的历程。早期的GLP-1RA药物如艾塞那肽和贝那鲁肽需每日注射2~3次,较高的给药频次和采用注射给药方式给患者在临床使用上带来了较为不佳的体验。

目前提高GLP-1RA药物患者依从性的开发思路主要包括:(1)长效化,将给药频次从每日2~3次降低到每日1次、每周1次甚至更低;(2)口服化,将注射给药方式改为口服给药。在提升GLP-1产品疗效方面,考虑GLP-1受体在体内多个组织和器官广泛分布,且疗效与安全性已得到充分验证,可与其他受体协同调节关键靶组织的代谢;目前主要通过:(1)多靶点协同,设计以GLP-1为核心的多靶点激动或拮抗剂;(2)复方制剂,将GLP-1受体激动剂与长效人胰淀素(IAPP)类似物等其他具备协同作用的药物组合成为复方剂型,实现对GLP-1产品的升级迭代。

2.4 基于GLP-1RA的新兴疗法

GIP-GLP1R协同激动剂tirzepatide是迄今为止针对2型糖尿病和肥胖研发的最有效的GLP-1药物。正在进行的SURPASS心血管结局试验纳入13299例年龄>40岁、确诊为ASCVD的2型糖尿病患者,旨在评估tirzepatide和度拉糖肽的安全性。SURMOUNT-MMO试验正在评估tirzepatide用于肥胖患者的心血管安全性。正在研究中的小分子GLP-1RA,如danuglipron、PF-07081532和orforglipron,也正在进行临床开发。GLP1-胰高血糖素双受体激动剂(如cotadutide, mazdutide和pemvidutide)和胰高血糖素-GLP1-GIP三重激动剂用于代谢紊乱(主要是肥胖和NASH)的研究也在进行中。

临床试验以及作用机制相关的研究,支持T2DM患者使用GLP-1RA预防心血管事件,这类药物在心血管疾病的一级预防方面也很有前景。正

在正在进行的研究将揭示GLP-1RA对HFpEF或外周动脉疾病患者的影响。未来研究或可在无T2DM或肥胖的ASCVD患者中进行探究,以确定GLP-1RA治疗能否改善此类患者的残余心血管风险。

3 神经科学领域进展

全球老龄化的速度正在加快,阿尔兹海默症、帕金森病等老龄化相关的神经退行性疾病的患病人数也在急剧攀升,随着这些疾病背后的致病机理逐渐清晰,抗体疗法、干细胞疗法等多种新兴治疗手段也为患者带来新的希望,同时抑郁症高发也是当今世界一大问题,严重影响了患者的身心健康。

3.1 抗体免疫疗法治疗阿尔兹海默症

超过10%的65岁以上的老人和超过30%的85岁以上老人会患有阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD),并且数量还在急剧增加,AD在临床上的症状主要表现为记忆力与其他认知能力下降^[21],极大地影响了老年人的生活质量。AD的典型病理特征是细胞外会出现 β -淀粉样蛋白(abnormal β -amyloid, $A\beta$)错误聚集而形成的斑块,同时细胞内Tau蛋白出现异常聚集而最终造成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[22-23]。AD的发病机制是一个慢性且复杂的过程,可长达数年至数十年,具体可以概括为2个阶段:前期的 $A\beta$ 异常聚集阶段与后期的神经退行明显发病阶段^[24]。目前的研究认为,AD始于 $A\beta$ 异常聚集。 $A\beta$ 来自于主要存在于神经突触的膜蛋白前淀粉样蛋白(amyloid precursor protein, APP),APP能够被 β 分泌酶与 γ 分泌酶(β - γ -secretases)剪切为 $A\beta$ 单体^[23]。 $A\beta$ 单体会倾向于类似于朊病毒增殖的方式聚集,并形成 $A\beta$ 聚集体^[25],同时APP, PSEN1/PSEN2, APOE等基因的突变,干扰素蛋白诱导蛋白(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)等丰度的增加也可能是 $A\beta$ 单体聚集的重要因素^[21,26-27]。神经胶质细胞可能是 $A\beta$ 异常聚集与NFTs的重要纽带^[23,28],比如小胶质细胞受到 $A\beta$ 聚集体的刺激后会激活并发挥清除作用,激活的小胶质细胞会通过分泌多种炎症因子等方式刺激神经元中(尤其是轴突

中)高度富集的微管相关的Tau蛋白过度磷酸化, Tau蛋白过度磷酸化会造成微管稳定性与轴突中物质运输功能受损,同时会增加Tau蛋白单体多聚化形成纤维,并最终导致NFTs的形成^[29-30]。功能异常的神经元会产生S100蛋白、ATP等,与A β 聚集体共同组成损伤相关的分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)持续刺激小胶质细

胞等免疫细胞^[31],最终使免疫细胞处于一种慢性激活的状态并持续释放炎症因子与活性氧(reactive oxygen species, ROS),造成神经元细胞的凋亡^[32]。当神经元大量损伤后,AD会进入神经退行性疾病明显发病的第二阶段,患者会出现血管病变,炎症等复杂的继发性疾病^[24]。AD的病理过程如图4^[23]所示。

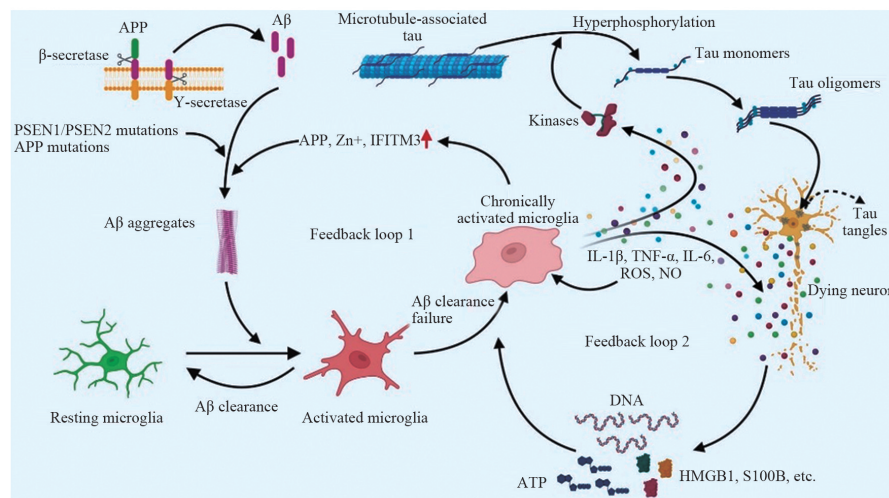


图4 阿尔兹海默症的致病机制

可见,A β 早期在脑中的聚集以及小胶质细胞等脑中的免疫细胞功能异常在AD的发生过程中具有重要作用,针对A β 的免疫疗法或许能为AD的治疗带来新的希望,通过抗体靶向A β 的免疫治疗也成为《Science》杂志评选出的2023年十大科学进展之一^[33]。Aducanumab、lecanemab以及 donanemab无疑是抗体免疫疗法中最具代表性的3种抗体。Aducanumab于2021年6月通过了美国食药监局(Food and Drug Administration, FDA)的快速批准成为首款治疗AD的抗体类药物,随后 lecanemab于2023年2月被FDA快速批准并于7月完全批准。Donanemab也已经完成三期临床实验正在接受FDA的审查^[34]。Aducanumab、lecanemab对A β 聚集体具有较强的亲和力,而 donanemab主要靶向A β 沉积物中焦谷氨酰胺修饰,抗体与A β 聚集体结合后,能够诱导激活小胶质细胞发挥清除作用^[35]。3种药物具有相似的疗效,经过18个月的临床治疗后,3种药物对A β 聚集体的清除效率高于

60%,并减少了血浆与脑脊液中磷酸化的Tau蛋白浓度,相比于使用安慰剂的对照组,药物组的患者认识能力下降减缓了25%~30%^[24,33,35]。尽管抗体疗法在AD相关的指标中取得了较好的实验结果,但依然还有许多亟待解决的问题:首先,抗体的安全性如何?包括局灶性脑水肿或脑出血等病症在内的积累淀粉样蛋白相关影像学异常(amyloid-related imaging abnormalities, ARIAs)是抗体疗法的常见副作用^[24]。而目前ARIAs等副作用产生机理还未完全清楚。其次,筛选出更高效、更准确的AD生物标志物能够更有效地对疾病做出诊断^[36]。更精准的诊断AD病理过程后,通过临床实验大量积累实验数据,确定抗体药物的最佳给药时期、剂量、次数与方式,不断调整,优化抗体药物的作用靶点^[24],抗体药物才能真正安全可靠地应用于AD的治疗。

3.2 精准医疗给帕金森病患者带来希望

仅次于AD的全球第二大神经退行性疾病:帕金森病(Parkinson's disease, PD)同样也值得关注。

全球有超过 600 万人患有 PD^[37], PD 的临床表现主要为运动能力障碍^[21], 患者会表现出动作迟缓, 肌肉僵硬, 静止性震颤或姿势不稳^[38]。PD 的典型病理特征主要为大脑皮下结构的广泛退化, 尤其是中脑黑质脑区中的多巴胺能神经元。同时, 退化的神经元中往往还含有被称为路易小体(Lewy bodies)的蛋白质包涵体^[21]。PD 的致病机理如图 5^[38]所示, 目前研究普遍认为基因与环境因素共同作用会造成 α 突触核蛋白的异常, 比如 S129 位点磷酸化水平增加。异常的 α 突触核蛋白会出现聚集的倾向, 这可能是 PD 的开始, 异常聚集的 α 突触核蛋白可能会像朊病毒一样增殖并转移到其他脑区^[21, 23], 对

脑中神经元产生广泛影响。神经元内, 异常 α 突触核蛋白会阻碍蛋白降解途径, 造成神经元的功能异常^[38]。异常的神经元会产生 ROS 与细胞外异常 α 突触核蛋白共同组成 DAMP 诱导脑中小胶质细胞等免疫细胞激活, 并可能导致神经元细胞的损伤^[38-40]。线粒体损伤也可能是 PD 的重要诱因^[41]。能够分别编码 parkin 与 PINK1 蛋白的 *PRKN* 和 *PINK1* 等 PD 风险基因突变也可能通过造成线粒体功能异常与自噬缺陷, 最终导致神经毒性的产生^[23]。实验室中也会经常使用会导致线粒体功能障碍的多巴胺羟基化衍生物 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)来构建 PD 动物模型^[42]。

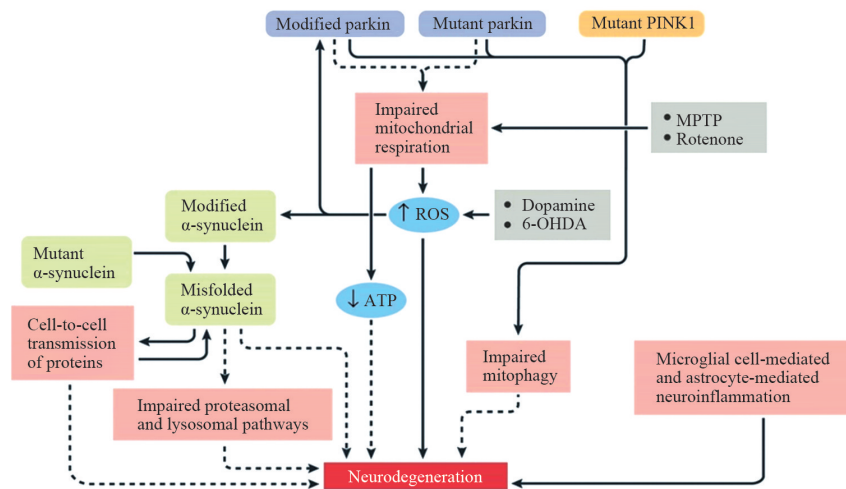


图5 帕金森病的致病机理

目前 PD 的主要治疗方法还是通过服用左旋多巴(L-Dopa)或多巴胺受体激动剂来恢复控制运动通路的基底神经节, 但由于多巴胺受体遍布全身, 药物作用缺少特异性, 会干扰其他的多巴胺系统, 产生许多副作用^[37, 43]。相比于其他神经退行性疾病, PD 异常主要聚集在中脑黑质脑区的多巴胺能神经元(midbrain dopaminergic, mDA), 具有一定特异性。对这类神经元的精准治疗, 或许可以为 PD 患者提供科学有效的干预策略。移植由人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)分化而来的 mDA 能够很好地整合到宿主的大脑中, 并成熟为具有功能性的 mDA 神经元, 从而显著改善患者的运动能力^[44]。但依然面临 mDA 数量较少的问题。近年来, 干细胞疗法正在逐步完善, 来自丹

麦的一个研究团队通过敲除 hPSCs 中 *GBX2* 和 *CDX1/2/4* 转录因子, 实现了非多巴胺谱系表达的谱系决定基因功能缺失, 构建了可在未分化多能状态下扩增并且分化潜力受限的谱系限制未分化干细胞(lineage-restricted undifferentiated stem cells, LR-USCs), 这一类细胞能够在体外或体内中脑等特定环境下更多地分化为 mDA^[45], 提升了 mDA 细胞产生的效率与纯度。而另一个来自韩国的研究团队在严格遵循生产规范(good manufacturing practice, GMP)并符合临床应用标准的条件下, 优化了 mDA 的制备方法, 并在符合 GMP 的设施中证明了优化后产生的 mDA 具有安全性^[46]。可见, 利用干细胞疗法治疗 PD 正在逐步从理论走向现实^[47]。同时, 中国科学家也在 PD 的精准治疗领域

有较大进展:中脑黑质脑区中的多巴胺能神经元能够通过调控纹状体脑区中表达D1型多巴胺受体的D1中棘神经元(D1 dopamine receptor-expressing medium spiny neurons, D1-MSNs)等关键神经元来实现运动控制,而在PD患者中由于中脑黑质脑区中的多巴胺能神经元大量死亡,D1-MSNs长期处于抑制状态。路中华研究团队开发了能够高效逆向标记D1-MSNs的腺病毒相关病毒(adeno-associated virus, AAV)的新型核衣壳AAV8R12以及驱动D1-MSNs广泛表达的新型启动子G88P2/3/7。借助AAV感染并标记D1-MSNs,并辅以化学遗传学介导的神经元调控,或许可以实现对PD运动症状的靶向干预^[37]。几乎所有神经系统疾病都会出现特定的神经环路功能异常,但过往尚未实现灵长类动物脑中矫正神经环路以达到干预疾病表型的目的。本项研究为PD的治疗提供了新的思路,具有创新性和很高的临床应用价值,也被评选为2023中国神经科学学会十大进展。

3.3 重度抑郁症研究新进展

除AD与PD外,重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)也同样需要关注。MDD会严重影响患者的生活质量与社会心理^[48]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计全球有超过3.74亿人可能患有抑郁症^[49]。调查显示MDD终生患病率约为10%^[50],在人群中12个月的总体发病率大约为6%,其中高收入国家大约为5.5%,中

低收入国家大约为5.9%,可见MDD可能不易受到生活方式与发达程度的影响^[51]。女性MDD的发病率是男性的2倍,造成这种差异的原因可能来自生物的社会心理因素与环境因素、遗传因素共同作用^[52-53]。MDD典型的特征是至少会持续2周的情绪低落、快感缺乏、睡眠障碍、思维迟缓,还会反复想到死亡^[52]。MDD会严重损害教育、工作、人际交往能力的的能力,并且还与自杀或其他疾病造成过早死亡相关联^[54],与未患MDD的人相比,MDD患者的自杀率升高近20倍^[55]。MDD患者患有心血管疾病、肥胖与2型糖尿病等并发症的概率也会提升^[56]。目前MDD的发病机理尚未完全明确,细胞因素与环境因素都参与了MDD的病理过程(图6^[52])。比如血清素、多巴胺等单胺类神经递质在中枢神经系统中缺陷可能是MDD的原因之一^[48]。通过GWAS分析能够发现与MDD相关的风险基因主要为DRD2与CELF4等涉及突触结构,神经生长,神经递质以及炎症生理过程的基因^[57]。通过光遗传学、化学遗传学等研究手段能够细化脑中涉及MDD的神经环路来进行研究^[58]。研究发现激活内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)-中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)具有抗抑郁作用,而激活外侧缰核(mPFC-lateral habenula, LHb)具有促进抑郁的作用^[59]。MDD的发生可能会涉及DNA甲基化等表观遗传的改变造成这些神经环路的异常生长并破坏突触的可塑性^[60]。研

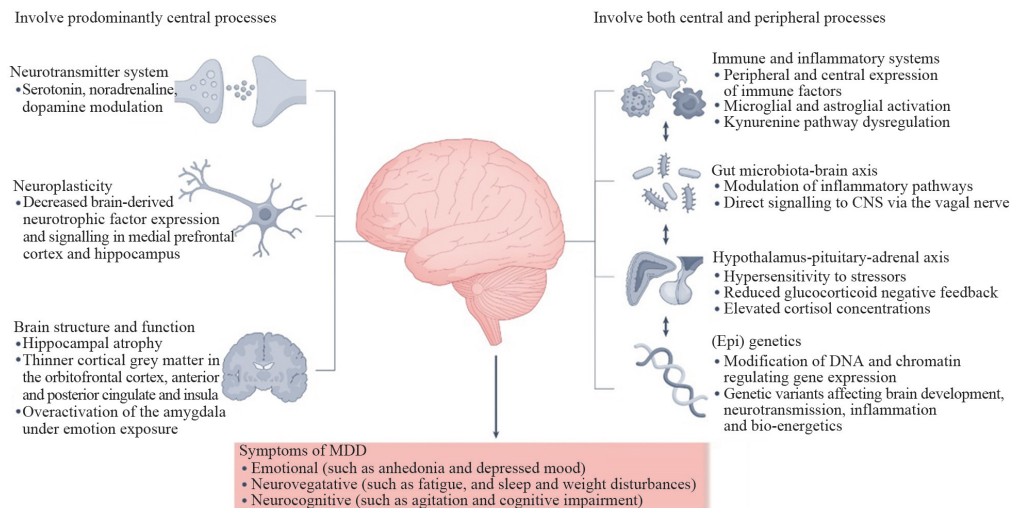


图6 重度抑郁症的症状与影响因素

究还发现MDD患者下丘脑活动与免疫活动异常,表现为血清中激素水平异常以及炎症因子水平增加^[61-62],同时MDD还可能会涉及肠道微生物群落的改变^[63]。不过目前已经发现众多因素对MDD的影响都比较小^[48],MDD背后的致病机理还有待进一步研究。

浙江大学胡海岚等中国科学家长期从事MDD相关疾病的研究,为MDD的致病机理与治疗做出了重要贡献。胡海岚团队早期研究发现,LHb脑区能够进行特殊的放电形式:簇状放电,这种放电形式能使LHb神经元更强烈地抑制奖赏相关的中脑单胺核团。神经元细胞会被星形胶质细胞包裹,星形胶质细胞能够特异性地表达内向整流型钾离子通道蛋白Kir4.1。在MDD小鼠模型LHb脑区星形胶质细胞Kir4.1表达量会上调,LHb神经元释放到细胞外的钾离子会被加速清除,从而导致LHb神经元超极化,促进簇状放电的产生。而在LHb神经元内部这种簇状放电主要依赖于大脑中最主要的兴奋性神经递质谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR),这种受体的抑制剂氯胺酮(Ketamine)能够完全阻断LHb神经元的簇状放电^[64-66]。这一研究成果首次报道了只改变一个脑区的放电模式,就能诱发MDD相关的行为,同时解释了氯胺酮快速抗抑郁的机制。2023年,胡海岚团队又对氯胺酮持续抗抑郁的机制做出了解释,氯胺酮注射入人体后,会被NMDAR捕获,部分氯胺酮并没有进入细胞内部,而是滞留在了细胞膜上的离子通道内,免于被快速代谢,从而被缓慢释放,持续阻断簇状放电,实现持续抗MDD效果。氯胺酮的长效抗MDD机制也被评选为2023中国神经科学学会十大进展^[67]。

目前抑郁症的主要治疗方式主要有心理疗法、药物疗法以及物理疗法。以认知行为疗法(cognitive behavioural therapy, CBT)为代表的心理疗法主要通过识别出消极的思维模式,并用积极与更加现实的思维模式进行替换以实现治疗。CBT对治疗轻度与中等程度的MDD具有较好的效果^[52]。MDD的治疗药物以增强单胺能神经元的传递为基础为主^[68],不同药物改善抑郁症状的方式不同,其分子

机制也尚未研究清楚。药物疗法对MDD症状的缓解率能够达到50%^[69],但药物起效有数周的延迟同时具有较强的副作用^[48]。虽然抗抑郁药物具有一定疗效,但会有1/3以上的MDD患者即使使用多种抗抑郁药物都无法被有效治疗^[70],这类患者具有严重的伤害自己或他人的倾向,身体与精神严重受损,被归类为MDD中最为严重的难治性抑郁症(Treatment-resistant depression, TRD)^[52,70]。目前TRD患者的治疗主要以电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)、深脑刺激(Deep brain stimulation, DBS)等物理疗法为主,其中ECT已有近80年的应用历史^[71],以电流通过麻醉后患者头皮的方式促使患者产生癫痫对患者进行治疗,治愈率可达80%^[72],但其确切的机制与安全性仍然有待研究,并可能会造成认知障碍^[71]。DBS主要以神经外科手术的方式将电极植入脑中特定区域,并通过电流进行刺激^[73]。DBS对TRD具有较好的治疗效果,但也存在手术相关的副作用^[71]。目前社会普遍对TRD的物理疗法较为抵触,物理疗法治疗TRD的普及率也并不高。氯胺酮抗MDD机制的揭示为治疗MDD的新型药物的开发提供了理论基础,同时氯胺酮对TRD具有十分显著的治疗效果,可成为物理疗法的重要替代^[74]。不过氯胺酮由于其成瘾性等问题距离广泛应用于MDD的治疗还有很多问题需要探究^[75]。

3.4 通用型嫁接策略开发神经肽荧光探针工具包

神经肽(neuropeptides)是内分泌系统中的激素调节因子,在中枢和外周组织中作为高效信号分子发挥重要作用。神经肽调节多种生理过程,例如新陈代谢、睡眠和昼夜节律、生殖和高级认知等。神经肽信号通路主要由G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)介导,该信号传导异常可能导致失眠、糖尿病、抑郁症等疾病。因此,针对不同的神经肽开发特定荧光探针可以高时空分辨地监测其在体内的动态变化,有助于了解神经肽释放模式和在不同生理状态下的功能,揭示神经肽对各种生理过程或疾病的调节机制。

北京大学李毓龙团队致力于开发神经肽成像探针,用于在时间和空间尺度上解析神经系统的复

杂网络。此前,李毓龙团队已先后开发了胆碱类、单胺类、嘌呤类和脂类神经递质的基于GPCR激活(GPCR activation-based, GRAB)的荧光探针,每种探针的开发思路比较相似,以催产素(Oxytocin, OT)荧光探针为例,如图7^[76]所示,将GPCR受体家族的催产素受体(oxytocin receptor, OTR)与环状排列绿色荧光蛋白(circularly permuted green fluorescent protein, cpGFP)用linker连接,其中cpGFP模块是插入到OTR的第3个胞内环(third intracellular loop, ICL3),当该嵌合蛋白与催产素结合时,荧光强度发生变化,可指示催产素浓度的动态变化。

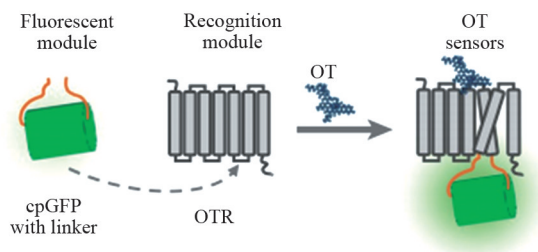


图7 催产素荧光探针结构

2023年11月17日,李毓龙团队在《Science》发表论文,报道了一种利用ICL3嫁接的策略,高效地开发了一系列神经肽荧光探针工具包^[77]。该工具包中包含生长激素抑制素(somatostatin, SST)、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、神经紧张素(neurotensin, NTS)和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)6种神经肽的荧光探针。研究人员首先发现去甲肾上腺素(NE)探针GRAB_{NE}的ICL3具有较好的移植适配性,将每个新神经肽GPCR中的ICL3替换为优化后的GRAB_{NE}的ICL3,再对ICL3替换位点、linker连接处和cpGFP进行优化,即可获得在纳摩尔浓度下检测神经肽动力学的荧光探针,经验证上述6种探针均具有良好的灵敏度、选择性和时空分辨率。为了进一步展示神经肽探针的效果和应用价值,该团队使用SST探针检测小鼠胰岛中SST和大鼠体外培养的皮质神经元的SST释放过程,观察到了小鼠在条件学习过程中大脑SST的动态变化。该团队还使用CRF探针检测小鼠急性脑

切片中电刺激诱导CRF释放,监测下丘脑CRF水平,并通过双光子显微镜可视化小鼠皮层在应激刺激下CRF的时空变化。这种灵活的嫁接策略和神经肽工具包为研究神经肽功能及解析其调控机制提供了有效方法,该研究入选2023年中国神经科学学会重大科学进展之一。

4 疫苗研发领域的热点及突破

4.1 抗击疟疾新希望

4.1.1 疟疾流行现状及传播特征

疟疾(Malaria)是全球重大卫生问题,主要分布在热带国家,每年有超过2.4亿人感染,其中约60万人死亡,轻微症状是发烧、发冷和头痛,但幼儿更容易发生严重感染,表现为意识模糊、癫痫发作和呼吸困难,仅在撒哈拉以南非洲地区每年就有近47万儿童死于该疾病。因此,开发并推出有效的抗疟疫苗可以降低严重疟疾造成的死亡风险,保护更多风险地区的儿童,并且能够缓解疟疾给非洲地区带来的巨大经济负担。

人类疟疾主要由5种疟原虫(plasmodia)引起,恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫和诺氏疟原虫,其中恶性疟原虫和间日疟原虫最常见且最致命^[78]。疟原虫是一类单细胞真核生物,能寄生在多种昆虫和脊椎动物上,雌性按蚊是疟原虫的宿主之一^[79]。当雌性按蚊叮咬人类后,唾液中的疟原虫孢子会进入人体,通过血液运输到肝脏,在肝细胞中分裂,发育成裂殖子,裂殖子破坏肝细胞进入血液感染红细胞导致红细胞破裂,细胞因子增加,引起发烧、头痛、出汗和呕吐等不适症状,一部分裂殖子在红细胞中依次发育为环状体、滋养体、裂殖体,产生更多的裂殖子;一部分发育形成配子细胞,当按蚊叮咬时,配子细胞随着血液进入按蚊体内完成有性生殖,释放出孢子,下一次叮咬时将孢子送入人体内,完成一个生活史循环,疟疾则通过这种方式完成感染并在人群中传播^[80]。

4.1.2 疟疾疫苗RTS,S

RTS,S(Mosquirix)是葛兰素史克(GlaxoSmith-Kline, GSK)生产的一种基于重组蛋白的疟疾疫苗,

也是世界上第一种疟疾疫苗。如图 8^[81]所示,RTS,S 包含疟原虫环孢子蛋白(circumsporozoite protein, CSP)截短体,它是疟原虫发育的子孢子阶段的主要表面抗原,CSP的截短体由C端和中央重复区形成,其包含天冬酰胺-丙氨酸-天冬酰胺-脯氨酸(NANP)的重复氨基酸序列。该抗原和乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)融合,并与过量的 HBsAg 共表达为病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),再与 AS01B 佐剂配制而成。RTS,S 疫苗主要诱导免疫球蛋白 G(IgG)对 NANP 重复表位产生强烈的抗体反应,该表位被认为是保护性免疫的关键介质。初次接种疫苗包含

3 剂次,每剂次间隔 1 个月,20 个月后接种加强针。2019 年 RTS,S 进入试点阶段,在加纳、肯尼亚和马拉维给 200 万名婴儿和幼儿接种了疫苗,2021 年获批广泛使用。根据 2023 年 10 月 WHO 报告,儿童接受 3 针疫苗后,严重疟疾的发病率降低了 22%,并且该疫苗在 4 年内将幼儿死亡率降低了 13%。尽管 RTS,S 疫苗表现出了一定的疫苗功效,但是它的功效有限且短暂,5 至 17 个月的儿童在接种 3 剂疫苗后的前 12 个月内,疫苗的有效性为 55%,到 18 个月时接近于 0,注射加强针后,RTS,S 疫苗对症状性疟疾的疫苗效力为 36%,对严重疟疾的疫苗效力为 29%^[82]。

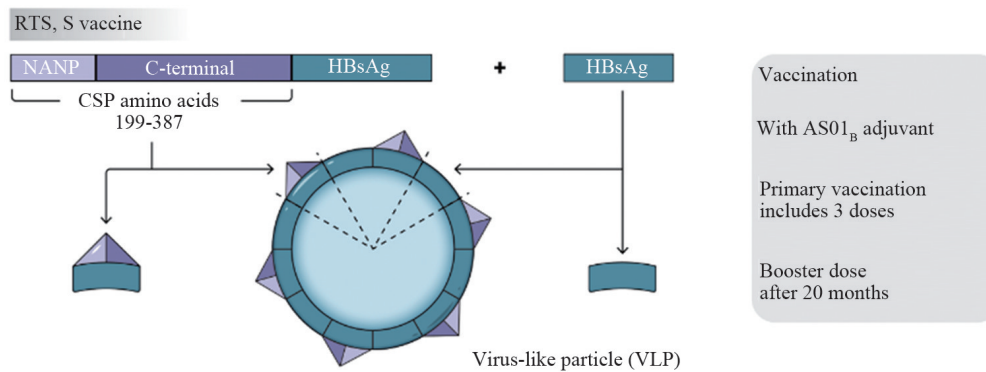


图8 抗疟疾疫苗 RTS,S

4.1.3 WHO 批准第二种抗疟疾疫苗 R21/Matrix-M

2023 年 10 月,由牛津大学开发的第二种抗疟疾疫苗 R21/Matrix-M 获得 WHO 批准,用于预防儿童疟疾,并且将在 2024 年得到广泛使用。R21/Matrix-M 在 RTS,S 的基础上改良,R21/Matrix-M 使用一种基于皂苷的佐剂 Matrix-M,可以刺激抗原提呈细胞进入注射部位,增加局部淋巴结抗原递呈功能,疫苗效力会更强且更持久。在一项对 4800 名儿童进行的试验中,R21/Matrix-M 实现了 WHO 设定的预防疟疾效力 75% 的目标^[83],负责 R21/Matrix-M 疫苗临床试验的 Halidou Tinto 医生被《Nature》评选为年度十大人物。抗疟疾疫苗的重大进展入选《Science》年度十大科学突破,同时 R21/Matrix-M 疫苗被《Nature Medicine》评选为可能改变 2024 年医学格局的临床研究。

4.2 T 细胞疫苗用于预防艾滋病毒

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)艾滋病毒,是一种逆转录病毒,主要感染人体免疫细胞,例如:CD4+T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞,HIV 可以直接和间接破坏 CD4+T 细胞^[84],削弱免疫反应,可能导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),或称为艾滋病^[85]。艾滋病患者极易受到许多其他微生物感染,例如真菌感染、细菌感染、寄生虫感染和病毒感染^[86],并且有较高风险患病毒诱发的癌症,例如卡波西肉瘤、淋巴瘤和宫颈癌等^[87]。根据 WHO 的报道,艾滋病毒在全球所有国家持续传播,至今已导致大约 4040 万人死亡,截至 2022 年底,尚存在大约 3900 万艾滋病毒感染者。艾滋病仍然是重大的全球公共卫生问题,因此,开发 HIV 疫苗对

艾滋病防治以及清除具有重大意义。

2023年9月,美国 Biotech 公司 Vir Biotechnology 宣布,用于预防 HIV 感染的新型 T 细胞疫苗 VIR-1388 已经进入临床试验阶段。VIR-1388 是一种人类巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 载体疫苗, HCMV 是一种普遍存在人群中的病毒,在疫苗制备过程中,首先将 HCMV 减活,尽可能降低其致病性,然后再将 HIV 蛋白搭载到 HCMV 载体上。注射到体内后,可以诱导 T 细胞识别 HIV 蛋白,激活免疫反应,预防 HIV 感染。目前, VIR-1388 临床试验已在美国和南非开展,试验计划招募年龄在 18 至 55 岁之间、未患 HIV、具有特定 HCMV 抗体且整体健康状况良好的受试者,评估 3 种不同剂量 VIR-1388 与安慰剂相比较的安全性、反应原性和免疫原性。先导阶段主要招募非育龄人群并进行安全监测,后续扩大招募范围,包括育龄人群,并进行长期随访,预计在 2024 年下半年获得第一期临床试验的初步数据。VIR-1388 为全球抗击 HIV 提供了新的希望,被《Nature Medicine》评选为可能改变 2024 年医学格局的临床研究。

4.3 核苷碱基修饰的发现助力 mRNA 疫苗开发

2023 年 10 月 2 日,瑞典卡罗琳医学院宣布,将 2023 年诺贝尔生理学或医学奖授予科学家 Katalin Karikó 和 Drew Weissman,以表彰他们关于核苷碱基修饰的发现,这一发现使开发出针对新冠病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的有效信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 疫苗成为可能。

4.3.1 mRNA 疫苗的发展

在 mRNA 疫苗问世前,基于灭活或减毒病毒的疫苗早已被开发并投入使用,例如针对脊髓灰质炎、麻疹和黄热病疫苗等。随着分子生物学的发展,针对病毒个体组分的疫苗也随之出现,通常病毒表面的蛋白质可以用来刺激机体产生抗体,例如针对乙型肝炎病毒和人类乳头瘤病毒的疫苗。但是生产整个病毒或病毒组分的疫苗都需要大规模的细胞培养,导致疫苗不能快速大量生产。根据中心法则,生物体内 DNA 通过转录将遗传信息转移到 mRNA 上, mRNA 作为模版翻译生产蛋白质。如

果能将编码病毒特定蛋白的 mRNA 注射到体内,利用体内细胞合成目标抗原蛋白,激活免疫反应,就可以成为开发疫苗的新思路。

20 世纪 80 年代,哈佛大学 Paul Krieg 和 Douglas Melton 证实,借助噬菌体 SP6 RNA 聚合酶和含有 SP6 启动子的 cDNA 克隆可以体外合成 mRNA^[88],他们将体外合成的 SP6 mRNA 注射到青蛙卵母细胞中,发现 SP6 mRNA 可以翻译出相应的有效蛋白质^[89]。不久后, T7 RNA 聚合酶被 William Studier 团队克隆^[90],他们构建了体外高效转录 RNA 的无细胞系统^[91],至此,体外大规模生产 mRNA 得以实现。体外转录的 mRNA 稳定性较差,可以包装进脂质纳米颗粒传递到体内,来提高稳定性。但是 Katalin Karikó 和 Drew Weissman 发现在树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 中,体外转录的 mRNA 会被 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 识别为外来物质,激活 DCs 分泌细胞因子导致炎症反应^[92],因此这成为开发 mRNA 疫苗的新阻碍。

4.3.2 mRNA 碱基修饰领域的重大突破

面对体外转录的 mRNA 被认为是外来物质激活免疫反应导致炎症的现象, Katalin Karikó 和 Drew Weissman 进行了深入探究,并在 2005 年取得了重大突破并在《Immunity》上发表论文,描述了 mRNA 碱基修饰对激活 DCs 分泌细胞因子的影响^[93]。相比于体外转录的 mRNA,体内的 mRNA 碱基上通常会被化学修饰, RNA 修饰有助于 RNA 的稳定、碱基特异性配对及正确折叠。Karikó 和 Weissman 合成带有各种修饰的 mRNA 变种,再传递给 DCs,发现当 mRNA 中包含假尿嘧啶 (Ψ), m5C, m6A, m5U 和 s2U 碱基修饰时,促炎细胞因子分泌显著降低,其中 Ψ 、m5U 和 s2U 甚至消除了 DCs 激活。其中 Ψ 是最丰富的 RNA 修饰之一,结构如图 9^[94]所示,这一修饰除了可减少炎症反应,还可以通过募集更多的核糖体提升蛋白质产量^[95]。这一发现扫除了 mRNA 疫苗开发及临床应用中的关键障碍,因此 Ψ 修饰成为 mRNA 疫苗生产中最常用的修饰方式,也应用在了 2 种获得批准的 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗。

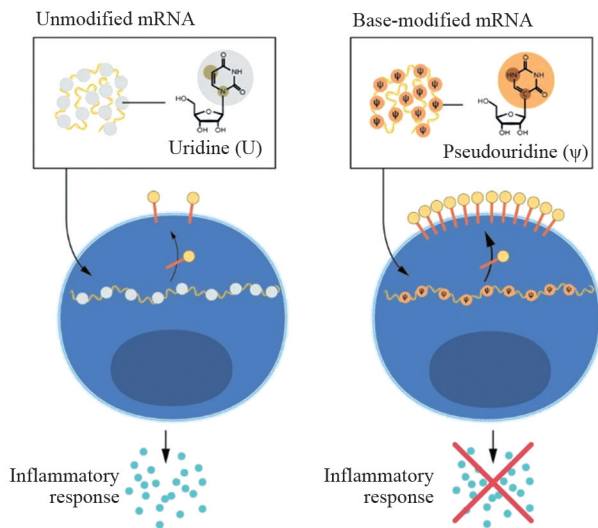


图9 假尿嘧啶(Ψ)修饰

4.3.3 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗

新冠肺炎疫情 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 暴发后, Moderna 公司和 Pfizer BioNTech 公司分别开发 SARS-CoV-2 碱基修饰的 mRNA 疫苗 mRNA-1273、BNT162b2, 2 种疫苗的开发思路都是将编码 SARS-CoV-2 特有的刺突蛋白的 mRNA 注射到体内, 机体接收到 mRNA 后翻译出刺突蛋白, 激活免疫反应形成免疫记忆, 达到预防感染的效果。据报道 2 种疫苗的保护效果均在 95% 以上, 并且都在 2020 年 12 月获批使用。新冠肺炎疫情中, mRNA 疫苗可以如此迅速地生产投入使用, 在预防新冠肺炎中做出突出贡献, 都得益于 mRNA 碱基修饰的发现和机制解析, 在未来还会有更多的 mRNA 疫苗用于解决人类健康危机, 例如预防其他病原微生物感染或向体内输送治疗性蛋白攻克癌症等疾病。

5 胚胎发育研究新进展

5.1 利用雄性小鼠细胞体外培育卵细胞

在自然条件下, 哺乳动物的生殖依赖于雄性和雌性的精卵结合, 完成繁殖过程。精子的形成在男性生殖器官睾丸中完成, 精原细胞经过分裂形成精母细胞, 再通过 2 次减数分裂形成精子。卵子在女性生殖器官卵巢中发育形成, 卵母细胞经过减数分裂形成卵子。在女性的输卵管中完成精子与卵子

结合, 经过快速分裂逐渐形成胚胎和囊胚, 囊胚到达子宫后, 胚胎在子宫内生长发育, 最后生成胎儿。近年来, 科学家思考是否存在只需要 1 种性别就可以进行繁殖的可能性, 实现“单亲生殖”, 这将为了解哺乳动物生殖过程、拯救濒危动物和治疗不孕症等提供新的思路。

Katsuhiko Hayashi 致力于研究生殖细胞, 解析哺乳动物生殖发育过程, 并已取得很多突破性成果。2016 年 10 月, Katsuhiko Hayashi 团队将小鼠皮肤细胞诱导成卵子, 受精后发育成健康小鼠, 实现世界上首次完全体外诱导人工卵子^[96]。2020 年 12 月, 该团队发现仅需要激活 8 个转录因子就可以将小鼠多能干细胞转化为卵母细胞样细胞, 卵母细胞样细胞在成熟后可以像卵细胞一样完成受精, 实现人造卵细胞^[97]。2021 年 7 月, 该团队诱导雌性小鼠胚胎干细胞 (mouse embryonic stem cell, mESC) 逐步分化为胎儿卵巢体细胞样细胞 (fetal ovarian somatic cell-like cell, FOSLC), 当 FOSLC 与 mESCs 来源的原始生殖细胞样细胞 (primordial germ cell-like cell, PGCLCs) 聚集时, FOSLC 产生了卵巢卵泡结构, PGCLCs 进入减数分裂产生能够受精并发育成存活后代的功能性卵母细胞, FOSLC 体外重建卵泡结构为卵子在体外发育提供条件^[98]。有了上述研究基础, Katsuhiko Hayashi 尝试使用雄性小鼠的细胞制造卵子, 2023 年 3 月在《Nature》上发表论文《Generation of functional oocytes from male mice *in vitro*》, 讲述他们从雄性细胞中培育出了可存活的小鼠卵子, 并且产下健康小鼠幼崽^[99]。

如图 10^[99]所示, 该团队首先从雄性小鼠的尾巴提取同时含有 X 和 Y 染色体的细胞, 对它们进行重编程构建诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC), 并敲入 X 染色体标记基因, 在这个过程中, 一部分细胞会自发丢失 Y 染色体, 将这些没有 Y 染色体的细胞分离出来并用 Reversine 处理, 这种化合物会在细胞分裂过程中促进染色体错误分配, 因此导致一部分细胞具有重复的 X 染色体, 彻底完成“性转”。再通过此前开发的技术, 将这些多能干细胞分化为成熟的卵子, 与精子完成体外受精, 发育为胚胎, 将胚胎移植到小鼠子宫中, 最

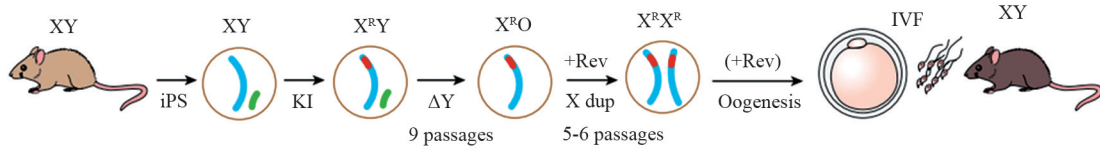


图10 从雄性细胞培育出卵子示意

终产下幼崽,据统计,在630次胚胎移植中有7只幼崽存活。尽管最终幼崽的存活率低,离实际应用还有很长的距离,但该研究成功实现干细胞“性转”形成可受精的卵子,提出了“单亲生殖”概念,是生殖生物学历史上一个里程碑,该研究的负责人Katsuhiko Hayashi也被《Nature》评为年度十大人物之一。

5.2 体外胚胎模型助力胚胎发育研究

生命起源于受精卵,经过复杂的生长发育过程形成胚胎,最终成长为复杂的机体^[100]。由于受到

技术与伦理的限制^[101],妊娠期受精卵发育的调控机制依然充满神秘与未知,而hPSCs等干细胞为人类研究早期发育提供了宝贵材料^[102],但相比于真正胚胎,简单的hPSCs培养系统依然相差甚远^[103]。近几年来,体外胚胎模型(stem cell-based embryo models, SEMs)构建技术的逐渐成熟为胚胎发育研究带来了新希望(图11^[104]),这一项技术也被《Nature》评选为2023年的年度技术方法^[100]。

Stage of development / lineages recapitulated	Pre-implantation	Post-implantation			Post-gastrulation	
Species						
Integrated models	Blastoids		ETS	ETX/ETX	EpiTS	sEmbryo ETX/ETX
Cells used	mESCs or mEPSCs + mTSCs mEPSCs only mTotipotent-like stem cells	Naive hPSCs hiPSCs hEPSCs h 8-cell-like cells Naive nhPSCs Bovine EPSCs + TSCs	mESCs + mTSCs	mESCs + mTSCs + mXEN cells or imXEN cells	mESCs + mTSCs	mESCs + genetically reprogrammed mXEN cells and mTSCs or mESCs + mTSCs + genetically reprogrammed mXEN cells
Approach		1- or 2-step aggregation				
Developmental hallmarks	Spatially organized development of three blastocyst lineages (epiblast-like, trophoctoderm-like, and primitive endoderm-like or hypoblast-like)		Spatially organized development of proamniotic-like cavity, EMT, nascent mesoderm, definitive endoderm specification, and axial morphogenesis			Spatially organized development of features of the brain, neural tube, heart, foregut, somites, allantois, primordial germ cells and yolk sac
Limitations	-Low efficiency -Limited ExEm lineage formation	-Transcriptional differences in ExEm tissues -Differences in lineage proportions	-Low efficiency -Partial ExEm modelling -Limited developmental capacity	-Low efficiency (<25%) -Stochastic formation of patterned structure	-Partial ExEm modelling -Restricted development	-Low efficiency (<10%) -Stochastic occurrence of patterned structure formation

图11 不同物种中的体外胚胎模型

近年来,SEMs逐渐完善。2021年,Jose Polo团队与吴军团均成功用hPSCs分化诱导人类早期胚胎样结构(Blastoid),通过单细胞转录组学分析等方式,确定了Blastoid具有与人类胚胎细胞相似的转录特征,奠定了SEMs构建的基础^[103-105]。之

后Zernicka Goetz研究团队通过组合胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、滋养外胚层干细胞(trophoblast stem cells, TSCs)和胚外内胚层干细胞(extraembryonic endoderm cells, XENCs)等细胞,并通过转录因子介导等方式创造特殊生长环境,体外

重建了相当于正常状态下受精发育的小鼠胚胎^[106-108]。2023年,SEMs在人类胚胎研究上也有较大进展,多个研究团队通过过表达GATA6等调节胚胎外基因程序表达的转录因子的方式诱导hPSCs,成功培育出来目前最为先进的、完全由人类干细胞制成的胚胎结构^[109-110]。虽然这类胚胎与真正的人类胚胎还有较大差异,但还能反映体内胚胎前14天的发育情况^[100],同时不会受到“人类胚胎不应在实验室中培养超过14天”等伦理的约束^[111],也为发育调控机制的深入研究提供新思路,相关疾病的药物开发提供良好模型。

6 首款CRISPR基因编辑疗法 Casgevy 获批上市

2023年12月,FDA批准Vertex Pharmaceuticals和CRISPR Therapeutics联合开发的CRISPR-Cas9基因编辑疗法Casgevy上市,用于治疗12岁及以上患有复发性血管闭塞危险的镰刀型细胞症(Sickle cell disease, SCD)患者。这是FDA批准的首款CRISPR基因编辑疗法,标志着CRISPR基因编辑疗法正式进入临床应用于患者,这是基因编辑领域的重大进展,为基因编辑疗法攻克更多疾病开辟道路。

镰刀型细胞症是最常见单基因遗传病,每年大约有30万人被确诊,该疾病由血红蛋白 β 亚基基因(Hemoglobin Beta, HBB)突变引起,导致血红蛋白(Hemoglobin, Hb)的 α 样球蛋白和 β 样球蛋白链不平衡,形成异常的血红蛋白,红细胞呈现出镰刀状,可能会出现贫血、溶血、血管闭塞和疼痛发作等一系列症状。在胎儿出生时体内天然存在携带氧气的血红蛋白,称为胎儿血红蛋白(Fetal Hemoglobin, HbF),具有更强的氧气输送能力,随着婴儿长大,血液中胎儿血红蛋白逐渐转换成人类型血红蛋白^[112]。根据全基因组关联研究发现,转录因子BCL11A在红细胞中抑制HbF表达,下调BCL11A可以增加HbF表达^[113]。

因此,将BCL11A作为靶点,通过降低BCL11A的表达增加体内HbF的含量,生成更多正常有效的红细胞是基因编辑治疗的策略。CRISPR-Cas9核

酸酶是细菌免疫系统,用来裂解噬菌体或外来DNA,可以在特定的DNA位点进行切割^[114],破坏基因结构。如图12^[115]所示,研究者在造血干细胞中应用CRISPR-Cas9技术,将改造后的造血干细胞移植回患者体内,定向编辑BCL11A基因红细胞特异性增强子区域,使其在红细胞中表达降低,提高HbF含量。在临床试验中,29名符合资格的受试者有28名都消除了严重血管闭塞,并且没有出现移植失败或移植排斥,在随访中发现,最常见的副作用是血小板和白细胞水平低、口腔溃疡、恶心等。从长远看,这种疗法是否对延长寿命有效果还有待观察,同时,该疗法的安全性还需要进一步评估,比如CRISPR技术引入DNA双链断裂而造成的基因损伤是否会有不良反应等。

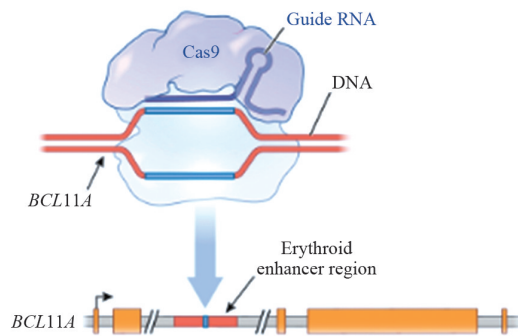


图12 SCD基因编辑治疗示意

7 液液相分离技术的兴起与广泛应用

2009年,Hyman团队通过P颗粒液体的特性(liquid-liquid phase separation, LLPS),证明了相分离的形成。随后,Michael Rosen和Steven McNight团队分别研究了蛋白质和RNA分子在细胞内的相分离现象^[116-117],并且通过生化手段实现了体外重现体内相分离现象。相分离是认识蛋白功能的新角度,在细胞信号转导、细胞周期调控、RNA转录、代谢调控、染色质结构调控等重要基础生命活动中发挥重要功能。

7.1 液液相分离的定义

LLPS是解释活细胞中精确时空调节的新原理,将蛋白质和核酸分隔成具有特定功能的微米级无膜体(最近被称为生物分子凝聚体)。生物分子

凝聚体由生物聚合物(例如,蛋白质、RNA、DNA)之间的多价相互作用来定义,具有与细胞环境不同的成分,是各种生物活动的细胞内时空协调的参与者,这些细胞过程的失调也是癌症发生和/或演变的关键。

最近的研究表明,其他分子也可以通过 LLPS 产生生物分子凝聚物,并表现出自身的致癌作用,如积累的糖原可以进行 LLPS,导致肝脏肿瘤中形成 Laforin-Mst1/2 复合物。

7.2 液液相分离的调控

蛋白质和核酸之间微弱的多价相互作用对于触发 LLPS 是必不可少的,可以由含有多个折叠结构域、内在无序区(intrinsically disordered regions, IDRs)、核酸链的蛋白质实现。蛋白质通过串联结合模块以及重复基序实现多价性。另外,头尾聚合被证明是多价的新机制,如 DIX 和 SAM 域是两个不同的域,能够自发组装动态头尾聚合物,凝结成细丝,然后交联形成三维缩合物,并将 Wnt 信号传导到细胞核中。

多价会产生低聚复合物,其增长降低了溶解度,同时促进了额外的相互作用,这种正反馈回路驱动临界阈值浓度下发生类似开关的相变,因此赋予了 LLPS 的浓度依赖性(图 13^[18])。随着相互作用密度的增加,尤其是富含 IDR 的成分,凝聚物可

以从液态“成熟”为凝胶或固态材料。这些特性可以通过翻译/转录后修饰,添加或删除相互作用位点或改变表面电荷,从而改变化价、溶解度和凝聚动力学。

7.3 异常相分离与神经退行性疾病、癌症和感染性疾病的联系

神经退行性疾病给全球医疗系统带来负担不断增加。这些疾病包括 AD、PD、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、弗氏共济失调(Friedreich ataxia, FA)、额颞叶痴呆(frontotemporal lobar dementia, FTD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)。在过去几十年中,大量证据表明蛋白质异常聚集是其中一些疾病的标志性特征,涉及蛋白质如 TDP-43、FUS、Tau、hnRNP A1、hnRNP A2B1、富含多谷氨酸(polyQ)的蛋白质和 TIA1 等,这些蛋白质通过异常相分离导致的生物物理性质发生不可逆地改变。在目前神经退行性疾病在基础研究领域内机制尚未十分清楚的大背景下,迫切需要深入了解这些疾病的发生和发展机制,以及寻找革新式的干预手段。其中,异常相分离的研究为我们提供了一个全新的视角。研究者可以进一步探讨蛋白质异常相分离的分子机制、生物学效应以及与疾病进展的关联。这种全面的探索不仅有助于解锁神经退行性疾病的谜团,还为未来研究提供了深入挖掘的方向。在这一过程中,可以加强与神经退行性疾病相关的蛋白质异常相分离的详细研究,特别是关注这些现象如何与其他细胞过程相互作用,以促使疾病的发展。此外,还可以深入研究这些相分离事件的时空动态,了解它们在疾病进展的不同阶段的变化。通过这些细致入微的研究,建立更全面、精准的神经退行性疾病模型,有助于更好地理解它们的发生和发展机制^[19]。

癌症相关的复杂基因突变导致了从分子水平到生物体水平的严重功能紊乱。尽管癌症具有遗传异质性,但它表现出诸如异常细胞增殖、侵袭、转移和代谢等共同特征。然而,在癌症治疗方面仍存局限性。相分离的概念可以提供一种新的视角,以理解癌症的复杂特征。例如,白血病蛋白(eleven nineteen leukemia, ENL)作为组蛋白乙酰化的“读

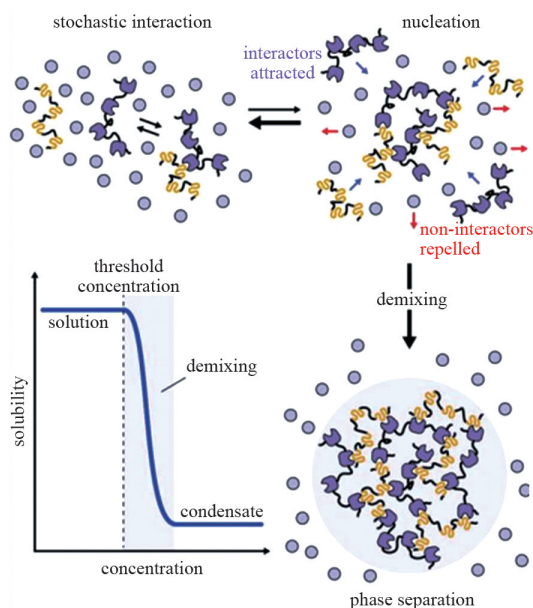


图 13 LLPS 的浓度依赖性

取器”,与肿瘤相关的突变导致了微米级凝聚体的形成,增强了转录活性进而促发肿瘤。此外,无序结构域与DNA结合结构域的融合导致相分离获得类型的融合基因,包括尤文肉瘤(Ewing sarcoma)中尤文肉瘤断裂区域1(EWSR1)的N末端无序区域和转录因子FLI-1的DNA结合结构域,以及脂肪肉瘤中融合肉瘤(FUS)的N-末端无序区域和转录因子CHOP,致使下游基因调控发生巨大变化,促发恶性肿瘤发生。另一重要例子,肿瘤抑制基因SPOP(speckle-type POZ protein)的肿瘤相关突变通常发生在底物结合meprin和TRAF同源结构域中。Mit-tag及同事发现SPOP和底物的相分离依赖于多价相互作用,这些相互作用被癌症突变破坏,SPOP的异常相分离提供了理解遗传变异的全新视角。

传染性疾病领域中,生物分子凝聚体在塑造细胞组分的时空组织中发挥着重要作用。病原体常常利用这些凝聚体的形成来增强它们的传染性,而宿主防御机制则利用这些结构来检测和中和病原体。由病毒蛋白协调的凝聚体的一个功能上重要的表现是形成通常被称为“复制区”(RCs)或“包涵体”的结构。RCs是专门的站点,用于进行病毒复制和组装过程,促进特定病毒和细胞蛋白质以及核酸的浓缩。这些区域充当平台,通过选择性包含或排除组分并保护免受宿主免疫防御,优化病毒复制。此外,先天免疫响应方面,当细胞表面或细胞内模式识别受体识别外源的与病原相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)时,先天免疫信号被启动,从而触发免疫应答。一个突出的例子是细胞质DNA传感器,环状GMP-AMP合酶(cGAS),在识别PAMPs时表现出形成液滴状结构的趋势。这种相分离现象不仅有助于cGAMP的产生,还促进了先天免疫信号传导。干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs),包括PKR, ADAR1, RNA感知的RIG-I类受体(RIG-I, MDA5, LGP2), RNase L和OAS,在病毒感染期间已被报告与应激颗粒共定位。此外,最近的研究表明应激颗粒的功能可以超越免疫调节,比如通过抑制病毒复制。这些发现突显了应激颗粒作为细胞“缓冲区”的适应性角色,通过减轻有害的免疫应答

和病毒复制来维持细胞稳态。因此,相分离在此表现为一种复杂的适应机制,协调着动态应答,包括检测外源分子以及在感染期间激活或缓冲先天免疫防御。

尽管现已发现LLPS可能调控癌症的多个过程,然而,对凝聚物如何影响各种生化反应的理解尚不完全,凝聚物与癌细胞病理生理学之间的精确功能联系仍未完全明确。尽管最近已经通过异源表达的蛋白质实现了LLPS的光控诱导,但依旧缺乏通过特定的内源表达的蛋白质选择性扰乱LLPS的方案,阻碍了LLPS调节癌细胞的相关研究进展,有关生物分子凝聚物的工具需要进一步探索与完善,对LLPS与癌症病理机制研究亦是如此。

7.4 LLPS用于药物研发

LLPS在药物开发中的应用主要体现在以下方面。

1) 药物靶点的识别。LLPS在药物靶点的识别中被广泛应用。例如,在癌症研究中,研究人员发现癌细胞中存在特殊的LLPS结构,这些结构可以作为潜在的药物靶点,通过药物靶向干扰与癌变相关的特定蛋白等大分子的相分离的形成来抑制癌症发生^[120]。

2) 药物聚集体的研究。LLPS-DA(liquid-liquid phase separation drug aggregate)是一种药物聚集体,它在药物开发中具有独特的应用优势。例如,研究人员已经开发出了一种基于LLPS的药物聚集体,它能够在体内稳定地保持药物的聚集状态,并在需要时释放药物,以延长药物作用时间,提高药物的口服生物利用度,减少副作用,并且可以根据需要进行剂量调整。此外,LLPS-DA还可以通过控制药物的释放速率来延长药物的作用时间,从而提高疗效^[121]。

8 结论

在科学时代,人类追溯生命科学热点,并思考它们将会对人类生活、社会和未来的深远影响。人工智能更好地应用在生命科学研究中,拓宽了人类科学研究的视野提供了新的方向和思路;GLP-1受

体激动剂疗法重塑了人们对肥胖的理解;抗体免疫治疗阿尔兹海默症、干细胞和精准医疗干预帕金森病和揭示抑郁症的脑区特点及氯胺酮抗抑郁机制等神经科学研究的突破为精神类疾病患者带来福音;抗疟疾疫苗的批准、T细胞疫苗治疗艾滋病、核苷碱基修饰助力 mRNA 疫苗开发和新冠 mRNA 疫苗问世投入应用都展现了人类在疫苗免疫研发领域的进步;利用雄性小鼠体细胞体外培育卵细胞和体外胚胎模型的建立为胚胎发育机制解析提供了理论基础;首款 CRISPR 基因编辑疗法获批上市无疑是基因编辑领域的突破性进展;液相分离技术的兴起为探究各种重要生命活动调控、揭示疾病机制提供理论支持。生命科学的飞速发展让我们看到了人类攻克更多疾病的曙光,相信在未来,生命科学领域可以更加蓬勃地发展,帮助我们更好地应对未来的挑战、为人类社会的可持续发展保驾护航。

参考文献 (References)

- [1] Lock S. What is AI chatbot phenomenon ChatGPT and could it replace humans[N]. The Guardian, 2022, 5.
- [2] Van N R, Perkel J M. AI and science: What 1,600 researchers think[J]. Nature, 2023, 621(7980): 672-675.
- [3] Thorp H H. ChatGPT is fun, but not an author[J]. American Association for the Advancement of Science, 2023, 379(6630): 313.
- [4] Savage N. Drug discovery companies are customizing ChatGPT: Here's how[J]. Nature Biotechnology, 2023, 41: 585-586.
- [5] Wang F, Feng X, Kong R, et al. Generating new protein sequences by using dense network and attention mechanism[J]. Mathematical Biosciences and Engineering, 2023, 20(2): 4178-4197.
- [6] Watson J L, Juergens D, Bennett N R, et al. De novo design of protein structure and function with RFdiffusion[J]. Nature, 2023, 620(7976): 1089-1100.
- [7] Torres S V, Leung P J Y, Venkatesh P, et al. De novo design of high-affinity binders of bioactive helical peptides [J]. Nature, 2023, 12, doi: s41586-023-06953-1.
- [8] Kim H Y, Lampertico P, Nam J Y, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B [J]. Journal of Hepatology, 2022, 76(2): 311-318.
- [9] Martinino A, Aloulou M, Chatterjee S, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(21): 6368.
- [10] Nauck M A, Quast D R, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art[J]. Molecular Metabolism, 2021, 46: 101102.
- [11] Alexopoulos A S, Buse J B. Initial injectable therapy in type 2 diabetes: Key considerations when choosing between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and insulin[J]. Metabolism, 2019, 98: 104-111.
- [12] Davies M J, Aroda V R, Collins S, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2022, 65(12): 1925-1966.
- [13] Ussher J R, Drucker D J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. Nature Reviews Cardiology, 2023, 20(7): 463-474.
- [14] Arastu N, Cummins O, Uribe W, et al. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: A systematic review & meta-analysis[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2022, 44(4): 852-859.
- [15] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The step 4 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(14): 1414-1425.
- [16] Tushuizen M E, Diamant M, Heine R J. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. Postgraduate Medical Journal, 2005, 81(951): 1-6.
- [17] Yin Y, Zhou X E, Hou L, et al. An intrinsic agonist mechanism for activation of glucagon-like peptide-1 receptor by its extracellular domain[J]. Cell Discovery, 2016, 2: 16042.
- [18] Ghosh P, Fontanella R A, Scisciola L, et al. Targeting redox imbalance in neurodegeneration: Characterizing the role of GLP-1 receptor agonists[J]. Theranostics, 2023, 13(14): 4872-4884.
- [19] Dalle S, Ravier M A, Bertrand G. Emerging roles for β -arrestin-1 in the control of the pancreatic β -cell function and mass: New therapeutic strategies and consequences for drug screening[J]. Cell Signal, 2011, 23(3): 522-528.
- [20] Gros R, You X, Baggio L L, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor[J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2242-2252.
- [21] Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -

- synuclein[J]. *Science*, 2015, 349(6248): 601.
- [22] Stefanoska K, Gajwani M, Tan A R P, et al. Alzheimer's disease: Ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation[J]. *Science Advances*, 2022, 8(27): eabl-8809.
- [23] Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 267.
- [24] Jucker M, Walker L C. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention[J]. *Cell*, 2023, 186(20): 4260–4270.
- [25] Jucker M, Walker L C. Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases [J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(10): 1341–1349.
- [26] Hur J Y, Frost G R, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735–740.
- [27] Mahley R W, Huang Y. Apolipoprotein E sets the stage: Response to injury triggers neuropathology[J]. *Neuron*, 2012, 76(5): 871–885.
- [28] Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model[J]. *Neuron*, 2007, 53(3): 337–351.
- [29] Nisbet R M, Polanco J C, Ittner L M, et al. Tau aggregation and its interplay with amyloid- β [J]. *Acta Neuropathologica*, 2014, 129(2): 207–220.
- [30] Maphis N, Xu G, Kokiko-cochran O N, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain[J]. *Brain*, 2015, 138(6): 1738–1755.
- [31] Venegas C, Heneka M T. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2017, 101(1): 87–98.
- [32] Onyango I G, Jauregui G V, ČARNÁ M, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 524.
- [33] Couzin-Frankel J, Hand E, Langin K, et al. Runners-Up [J]. *Science*, 2023, 382(6676): 1228–1233.
- [34] Cummings J, Osse A M L, Cammann D, et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *BioDrugs*, 2024, 38: 5–22.
- [35] Golde T E, Levey A I. Immunotherapies for Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2023, 382(6676): 1242–1244.
- [36] Teunissen C E, Verberk I M W, Thijssen E H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Towards clinical implementation[J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(1): 66–77.
- [37] Chen Y, Hong Z, Wang J, et al. Circuit-specific gene therapy reverses core symptoms in a primate Parkinson's disease model[J]. *Cell*, 2023, 186(24): 5394–410.e18.
- [38] Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(4): 251–259.
- [39] Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 359.
- [40] Duffy M F, Collier T J, Patterson J R, et al. Lewy body-like alpha-synuclein inclusions trigger reactive microgliosis prior to nigral degeneration[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 129.
- [41] Chatzi C, Brade T, Duester G. Retinoic acid functions as a key GABAergic differentiation signal in the basal ganglia[J]. *PLoS Biology*, 2011, 9(4): e1000609.
- [42] Blum D, Torch S, Lambeng N, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: Contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease[J]. *Progress in Neurobiology*, 2001, 65(2): 135–172.
- [43] Poewe W, Seppi K, Tanner C M, et al. Parkinson disease [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3: 17013.
- [44] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model[J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 592–596.
- [45] Maimaitili M, Chen M, Febraro F, et al. Enhanced production of mesencephalic dopaminergic neurons from lineage-restricted human undifferentiated stem cells[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 7871.
- [46] Park S, Park C W, Eom J H, et al. Preclinical and dose-ranging assessment of hESC-derived dopaminergic progenitors for a clinical trial on Parkinson's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(1): 25–38.e8.
- [47] Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(12): 2964–2968.
- [48] Malhi G S, Mann J J. Depression[J]. *The Lancet*, 2018, 392(10161): 2299–2312.
- [49] Santomauro D F, Mantilla H A M, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. *The Lancet*, 2021, 398(10312): 1700–1712.
- [50] Hologues C. Mental disorders around the world: Facts and figures from the WHO world mental health surveys [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2018, 175(9): 911–912.
- [51] Vos T, Barber R M, Bell B, et al. Global, regional, and

- national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *The Lancet*, 2015, 386(9995): 743–800.
- [52] Marx W, Penninx B W J H, Solmi M, et al. Major depressive disorder[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2023, 9(1): 44.
- [53] Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? [J]. *The Lancet Psychiatry*, 2017, 4(2): 146–158.
- [54] Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: Molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 309.
- [55] Chesney E, Goodwin G M, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review [J]. *World Psychiatry*, 2014, 13(2): 153–160.
- [56] Whooley M A, Wong J M. Depression and cardiovascular disorders[J]. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2013, 9(1): 327–354.
- [57] Howard D M, Adams M J, Clarke T K, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(3): 343–352.
- [58] Guo B, Zhang M, Hao W, et al. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression[J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13(1): 5.
- [59] Knowland D, Lim B K. Circuit-based frameworks of depressive behaviors: The role of reward circuitry and beyond[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2018, 174: 42–52.
- [60] Fries G R, Saldana A V A, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 28(1): 284–297.
- [61] Burke H M, Davis M C, Otte C, et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(9): 846–856.
- [62] Osimo E F, Pillinger T, Rodriguez I M, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 87: 901–909.
- [63] Cryan J F, O’riordan K J, Cowan C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiological Reviews*, 2019, 99(4): 1877–2013.
- [64] Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression[J]. *Science*, 2013, 341(6149): 1016–1020.
- [65] Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 323–327.
- [66] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317–322.
- [67] Ma S, Chen M, Jiang Y, et al. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHB [J]. *Nature*, 2023, 622(7984): 802–809.
- [68] Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013, 37(10): 2331–2371.
- [69] Malhi G S, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders[J]. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2015, 49(12): 1087–1206.
- [70] Marwaha S, Palmer E, Suppes T, et al. Novel and emerging treatments for major depression[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 141–153.
- [71] Papp M, Cubala W J, Swiecicki L, et al. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2022, 179(17): 4181–4200.
- [72] Espinoza R T, Kellner C H. Electroconvulsive therapy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(7): 667–672.
- [73] Runia N, Mol G J J, Hillenius T, et al. Effects of deep brain stimulation on cognitive functioning in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis[J]. *Molecular Psychiatry*, 2023, 9, doi: 10.1038/s41380-023-02262-1.
- [74] Anand A, Mathew S J, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 388(25): 2315–2325.
- [75] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms[J]. *Pharmacological Reviews*, 2018, 70(3): 621–660.
- [76] Qian T, Wang H, Wang P, et al. A genetically encoded sensor measures temporal oxytocin release from different neuronal compartments[J]. *Nature Biotechnology*, 2023, 41(7): 1–14.
- [77] Wang H, Qian T, Zhao Y, et al. A tool kit of highly selective and sensitive genetically encoded neuropeptide sensors[J]. *Science*, 2023, 382(6672): eabq8173.
- [78] Mueller I, Zimmerman P A, Reeder J C. Plasmodium malariae and plasmodium ovale—the ‘bashful’ malaria para-

- sites[J]. Trends in Parasitology, 2007, 23(6): 278–283.
- [79] Yam X Y, Preiser P R. Host immune evasion strategies of malaria blood stage parasite[J]. Molecular BioSystems, 2017, 13(12): 2498–2508.
- [80] Cowman A F, Berry D, Baum J. The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell[J]. Journal of Cell Biology, 2012, 198(6): 961–971.
- [81] Beeson J G, Kurtovic L, Valim C, et al. The RTS,S malaria vaccine: Current impact and foundation for the future[J]. Science Translational Medicine, 2022, 14(671): eabo6646.
- [82] Rts S. Efficacy and safety of RTS, S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9988): 31–45.
- [83] Datoo M S, Natama H M, Somé A, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: A phase 1/2b randomised controlled trial[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2022, 22(12): 1728–1736.
- [84] Alimonti J B, Ball T B, Fowke K R. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS[J]. Journal of General Virology, 2003, 84(7): 1649–1661.
- [85] Sepkowitz K A. AIDS—the first 20 years[J]. New England Journal of Medicine, 2001, 344(23): 1764–1772.
- [86] Holmes C B, Losina E, Walensky R P, et al. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa[J]. Clinical Infectious Diseases, 2003, 36(5): 652–662.
- [87] Vogel M, Schwarze-Zander C, Wasmuth J C, et al. The treatment of patients with HIV[J]. Deutsches Ärzteblatt International, 2010, 107(28/29): 507.
- [88] Butler E T, Chamberlin M. Bacteriophage SP6-specific RNA polymerase. I. Isolation and characterization of the enzyme[J]. Journal of Biological Chemistry, 1982, 257(10): 5772–5778.
- [89] Krieg P A, Melton D. Functional messenger RNAs are produced by SP6 *in vitro* transcription of cloned cDNAs [J]. Nucleic Acids Research, 1984, 12(18): 7057–7070.
- [90] Dunn J J, Studier F W, Gottesman M. Complete nucleotide sequence of bacteriophage T7 DNA and the locations of T7 genetic elements[J]. Journal of Molecular Biology, 1983, 166(4): 477–535.
- [91] Studier F W, Moffatt B A. Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of cloned genes[J]. Journal of Molecular Biology, 1986, 189(1): 113–130.
- [92] Karikó K, Ni H, Capodici J, et al. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3[J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(13): 12542–12550.
- [93] Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. Immunity, 2005, 23(2): 165–175.
- [94] Nobel Committee for Physiology or Medicine 2023[N/OL]. [2023-12-12]. <https://www.nobelprize.org/about/the-nobel-committee-for-physiology-or-medicine/>.
- [95] Svitkin Y V, Cheng Y M, Chakraborty T, et al. N1-methyl-pseudouridine in mRNA enhances translation through eIF2 α -dependent and independent mechanisms by increasing ribosome density[J]. Nucleic Acids Research, 2017, 45(10): 6023–6036.
- [96] Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution *in vitro* of the entire cycle of the mouse female germ line[J]. Nature, 2016, 539(7628): 299–303.
- [97] Hamazaki N, Kyogoku H, Araki H, et al. Reconstitution of the oocyte transcriptional network with transcription factors[J]. Nature, 2021, 589(7841): 264–269.
- [98] Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells[J]. Science, 2021, 373(6552): eabe0237.
- [99] Murakami K, Hamazaki N, Hamada N, et al. Generation of functional oocytes from male mice *in vitro*[J]. Nature, 2023, 615(7954): 900–906.
- [100] Method of the Year 2023: Methods for modeling development[J]. Nature Methods, 2023, 20(12): 1831–1832.
- [101] Rossant J, Tam P P L. Opportunities and challenges with stem cell-based embryo models[J]. Stem Cell Reports, 2021, 16(5): 1031–1038.
- [102] Rossant J, Tam P P L. New insights into early human development: Lessons for stem cell derivation and differentiation[J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(1): 18–28.
- [103] Liu X, Tan J P, Schröder J, et al. Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids [J]. Nature, 2021, 591(7851): 627–632.
- [104] Abel A, Sozen B. Shifting early embryology paradigms: Applications of stem cell-based embryo models in bioengineering[J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2023, 81: 102069.
- [105] Yu L, Wei Y, Duan J, et al. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells[J]. Nature, 2021, 591(7851): 620–626.
- [106] Amadei G, Handford C E, Qiu C, et al. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis [J]. Nature, 2022, 610(7930): 143–153.
- [107] Lau K Y C, Rubinstein H, Gantner C W, et al. Mouse

- embryo model derived exclusively from embryonic stem cells undergoes neurulation and heart development[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(10): 1445–1458.
- [108] Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2023[J]. *Nature*, 2023, 613(7945): 794–797.
- [109] Weatherbee B A T, Gantner C W, Iwamoto–Stohl L K, et al. Pluripotent stem cell–derived model of the post-implantation human embryo[J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 584–593.
- [110] Oldak B, Wildschutz E, Bondarenko V, et al. Complete human day 14 post-implantation embryo models from naive ES cells[J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 562–573.
- [111] De G N, De P L, Munsie M. 'Ceci n'est pas un embryo?' The ethics of human embryo model research[J]. *Nature Methods*, 2023, 20(12): 1863–1867.
- [112] Pasricha S R, Darkesmith H. Hemoglobinopathies in the fetal position[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(17): 1675–1677.
- [113] Bauer D E, Orkin S H. Hemoglobin switching's surprise: The versatile transcription factor BCL11A is a master repressor of fetal hemoglobin[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2015, 33: 62–70.
- [114] Bak R O, Dever D P, Porteus M H. CRISPR/Cas9 genome editing in human hematopoietic stem cells[J]. *Nature Protocols*, 2018, 13(2): 358–376.
- [115] Frangoul H, Ho T W, Corbacioglu S. CRISPR–Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(23): 252–260.
- [116] Gibson B A, Doolittle L K, Schneider M W G, et al. Organization of chromatin by intrinsic and regulated phase separation[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 470–484.
- [117] Murray D T, Kato M, Lin Y, et al. Structure of FUS rotein fibrils and its relevance to self-assembly and phase separation of low-complexity domains[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 615–627.
- [118] Mehta S, Zhang J. Liquid–liquid phase separation drives cellular function and dysfunction in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2022, 22(4): 239–252.
- [119] Ding M, Xu W, Pei G, et al. Long way up: Rethink diseases in light of phase separation and phase transition [J]. *Protein Cell*, 2023, doi: org/10.1093/procel/pwad057.
- [120] Li P, Banjade E S, Cheng H C, et al. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 336–340.
- [121] Zhao P, Han W, Shu Y, et al. Liquid–liquid phase separation drug aggregate: Merit for oral delivery of amorphous solid dispersions[J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 353: 42–50.

Research highlights of bioscience in 2023

ZHANG Wenyang¹, YANG Yuge¹, ZHU Hengle¹, ZHU Fang², WANG Chengcheng^{2*}, HU Ronggui^{1,2*}

1. Center for Excellence in Molecular Cell Science, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

2. Medical School, Guizhou University, Guiyang 550025, China

Abstract In 2023, breakthrough advancements were made in various fields of life sciences. This article mainly reviews some of those developments that have changed and will likely continue to change our technological, perspective, and investigative approaches to life sciences: The artificial intelligence as an increasingly powerful and important tool for applications in life sciences and medicine; The emergence and unprecedentedly widespread use of GLP-1 agonists; the further optimization and application of new technologies in areas such as phase separation, *in vitro* embryo models, neuroscience, and developmental biology; and the advent and initial clinical application of new clinical treatments like antibody therapy against beta-amyloid, stem cell and immunotherapy, mRNA vaccines, and CRISPR gene-editing therapies. These research advancements are not only further expanding our understanding of the mysteries of life itself but also bringing hope to patients suffering from a series of significant human diseases such as Alzheimer's, cancer, viral infections, and more.

Keywords artificial intelligence; GLP-1; neuroscience; vaccine research; embryonic development; CRISPR gene editing; phase separation ●



(责任编辑 祝叶华)