

吴玥, 向志光, 高蓐, 等. 冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 92-99.
Wu Y, Xiang ZG, Gao R, et al. Establishment of a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models [J].
Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 92-99.
Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.012

冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库的建立

吴玥, 向志光, 高蓐, 孔琪*

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的 构建冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库, 从基因表达水平比较冠状病毒感染人和动物模型后的异同, 为动物实验与临床研究提供数据支撑。**方法** 从 GEO、ArrayExpress 等数据库中下载冠状病毒 (以 SARS-CoV、SARS-CoV-2、MERS-CoV 为主) 感染动物模型与人的转录组数据, 对测序数据进行质控、标准化、去除批次效应, 分析不同病毒株在感染不同物种、细胞或组织后所引起的基因表达变化, 构建基于 Django 网络应用框架的数据库, 建立检索界面, 提供数据分析与可视化展示功能。**结果** 本研究系统性整理了 43 套测序数据集, 建立了冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库。数据库包含 3 种冠状病毒、4 个物种、14 种组织/细胞、2373 个样本。数据库展示不同基因在不同物种、不同病毒株、不同感染时间、不同滴度、不同细胞或组织中的表达差异。同时嵌入生物信息学分析工具可挖掘基因表达差异, 富集差异基因的分子功能、信号通路, 并预测对细胞的潜在影响。**结论** 本文建立了冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库。可为冠状病毒感染动物模型基因表达水平研究提供数据资源和分析工具。

【关键词】 冠状病毒; 数据库; SARS-CoV-2; 动物模型; 基因表达; 比较分析

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022) 01-0092-08

Establishment of a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models

WU Yue, XIANG Zhiguang, GAO Ran, KONG Qi*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Key Laboratory of Human Diseases Animal Model, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

Corresponding author: KONG Qi. E-mail: infor@cnilas.org

【Abstract】 Objective To establish a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models, explain the similarities and differences between human and animal models of coronavirus infection at the gene expression level, and provide evidence-based support for animal experiments and clinical research. **Methods** We downloaded coronavirus (mainly severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2 and middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) infected animal models and human gene expression profiles from the Gene Expression Omnibus (GEO) and ArrayExpress databases, performed quality control, standardization, and removal of the batch-effect, analyzed differential gene expression of different species, cells, or tissues

【基金项目】北京市自然科学基金资助项目(M21027), 传染病重大专项(2017ZX10304402-001)。

Funded by Beijing Natural Science Foundation(M21027), Major Projects for Infectious Diseases(2017ZX10304402-001).

【作者简介】吴玥(1993—), 女, 研究实习员, 研究方向: 比较医学数据库建设。Email: wuyue@cnilas.org

【通信作者】孔琪(1978—), 男, 副研究员, 研究方向: 比较医学, 生物信息学。Email: kongqi@cnilas.org

infected by some virus subtypes of above coronavirus, constructed a database based on the Django web application framework, established retrieval interface, data analysis and visualization tools. **Results** We established a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models based on 43 datasets, comprising 3 coronaviruses, 4 species, 14 tissues/cells, and 2373 samples. The database includes gene expressions of different species, virus strains, infection times, titers, and cells/tissues. In addition, we developed bioinformatics analysis tools to enable the analysis of differential genes and to predict the enrichment of molecular functions, pathways, and effects on cells. **Conclusions** In this study, we established a comparative transcriptomics database of coronavirus infected animal models that provides data resources and analysis tools for the study of coronavirus infected animal models under different conditions and gene expression levels.

【**Keywords**】 coronavirus; database; SARS-CoV-2; animal model; gene expression; comparative analysis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

冠状病毒是套式病毒目 (*Nidovirales*) 冠状病毒科 (*Coronaviridae*) 冠状病毒属 (*Coronavirus*) 的一类线性单股正链 RNA 病毒, 其中对人类致病性较强的包括 SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus)、MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus) 和 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), 其病原致病性和动物模型方面有一定的相似性^[1]。

SARS-CoV-2 引起的新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 在世界各国爆发流行, 截止 2021 年 11 月已造成 2.49 亿人感染和 504 万人死亡^[2-3]。新型冠状病毒感染危害极强, 需要动物模型研究其发病机理、病毒溯源和传播机制、疫苗药物评价等^[4]。

冠状病毒感染动物模型大致分为 3 类: 啮齿类、灵长类和其他哺乳动物, 主要包括转基因小鼠、叙利亚仓鼠、雪貂、非人灵长类、猫、犬等。不同动物对冠状病毒的易感性不同, 能不同层面的反应人类疾病, 有助于疫苗药物评价和发病机理研究等^[5-8]。基于动物模型从基因层面开展比较转录组学研究有助于理解不同物种、不同毒株、不同滴度、不同时间等条件下基因差异性表达情况^[9]。

随着高通量测序技术的不断发展, 转录组学数据迅速累积, 但目前还没有一个专题数据库将已有的数据资源进行整合, 深入分析形成跨种并且多维度比较人与实验动物在感染冠状病毒后的基因表达情况, 筛选差异基因。因此, 我们首次建立了冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库, 通过采集整合基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO)、芯片表达数据库 (ArrayExpress) 等公共数据库中冠状病毒感染动物模型基因表达谱数据, 进行不同冠状病毒感染动物模型表达数据的挖掘和分析^[10-11]。可提供不同冠状病毒感染不同物种/细胞/时间的基因表达变化情况。根据差异表达基

因, 分析其涉及的信号通路和生物调控网络。冠状病毒比较转录组学数据库为世界首个冠状病毒基因表达谱专题数据库, 在研究人与实验动物感染冠状病毒后表达模式及差异基因挖掘具有重要意义。

1 方法

1.1 数据收集和处理

通过 NCBI GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)、EBI ArrayExpress 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>) 等数据库, 收集 SARS-CoV、SARS-CoV-2、MERS-CoV 等冠状病毒感染不同人/动物/细胞的基因芯片、转录组数据。收集背景数据, 包括动物模型、病毒株、感染时间、滴度、感染器官或细胞等。将不同物种背景数据与基因表达数据进行对应、整合、质控, 标准化、注释, 去除批次效应, 用于可视化展示和差异基因分析。

1.2 数据库建设

本数据库使用 Django (v 2.2.6) 软件 (<https://djangoproject.com>) 开发, 部署在 CentOS Linux server (v 7.7) 服务器。网站服务使用 nginx (v 1.10.1)。使用 Plotly (v 1.5.10) 实现表达数据在线交互式可视化展示。所有在线分析生成的图片具有交互功能。可在线调整图片属性, 例如大小、样式、配色、显示的内容等。分析结果可导出矢量图 (SVG 格式)。用户也可下载生成的数据。

1.3 访问方式

数据库网址: <https://covid.com-med.org.cn>。

2 结果

2.1 数据库结构和内容

本数据库由简单检索、专业检索、分析工具、数据统计、帮助信息五个版块组成 (图 1)。分析工具中包括种间比较、种内比较和多基因基因表达谱 3 种工具。数据库包括 43 个数据集, 3 种病毒 (SARS-CoV、

SARS-CoV-2、MERS-CoV), 22 个病毒株, 4 个物种 (人、小鼠、猴、雪貂), 14 种组织/细胞, 29 个感染时间, 15 种病毒滴度, 共涉及 2373 个样本(表 1)。

2.2 检索方式

本数据库主要有 2 种检索方式, 一种是简单检索 (simple search), 另一种是专业检索 (advanced search)。在使用简单检索时, 用户可使用基因名称、别名、注释、功能描述和通路信息等进行搜索。数据库将展示所有与搜索内容相关的基因与对应描述。点击基因名称可进入详细页。详情页包括基因信息以及与数据库外链, 单基因表达谱信息。

对于专业检索, 用户可自由组合多种检索条件, 包括物种名称、病毒名称、病毒毒株、细胞/组织

类型、项目编号等对数据库中样品进行专业检索。展示详细检索结果, 帮助用户找到合适的样本数据, 并通过交互式联动饼图进行对应统计展示。可对历史检索信息进行记录, 方便查询历史记录。

2.3 基因表达谱

2.3.1 单基因表达谱

通过简单检索, 输入基因、蛋白、通路名称后, 可从不同层面对所采集数据集进行整合分析。实现不同层面的比较, 直观比较冠状病毒感染人类和动物模型后基因表达差异。使用箱形图显示比较结果并显示 *P* 值。用户可以查看目标基因在不同物种、病毒株、不同细胞、不同感染时间、不同滴度中的差异性表达情况(图 2)。

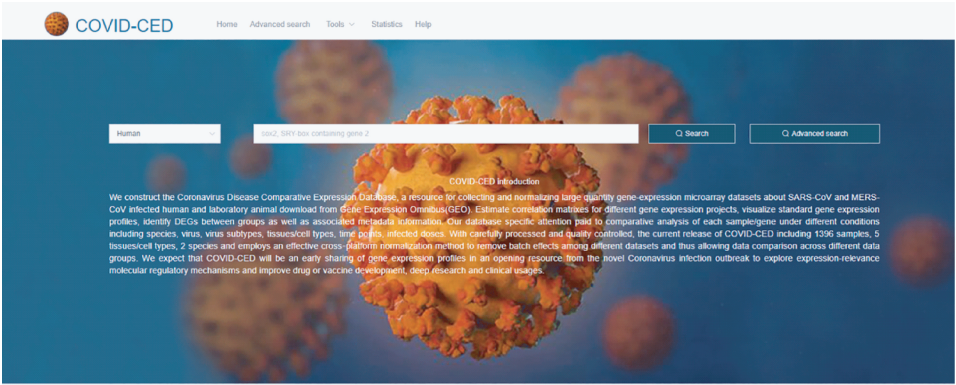


图 1 数据库首页

Figure 1 Homepage of the database

表 1 数据库样本信息

Table 1 Database sample information

类别 Type	内容 Content	数量 Count
物种 Species	人类、小鼠、猴、雪貂 Human, mouse, monkey, ferret	4
病毒 Viruses	SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、	3
病毒株 Strains	Urbani、MA15、Tor2、EMC/2012、USA-WA1/2020...	22
组织/细胞 Tissues/cells	Airway epithelial cell、A549、Caco2、Calu-3、Dendritic cell、Fibroblast、H1299...	14
感染时间 Infection time	3 h、12 h、18 h、24 h、30 h、36 h、54 h、72 h...	29
滴度 Titres	MOI 0.2、MOI 0.3、MOI 1、MOI 2、MOI 5...	15

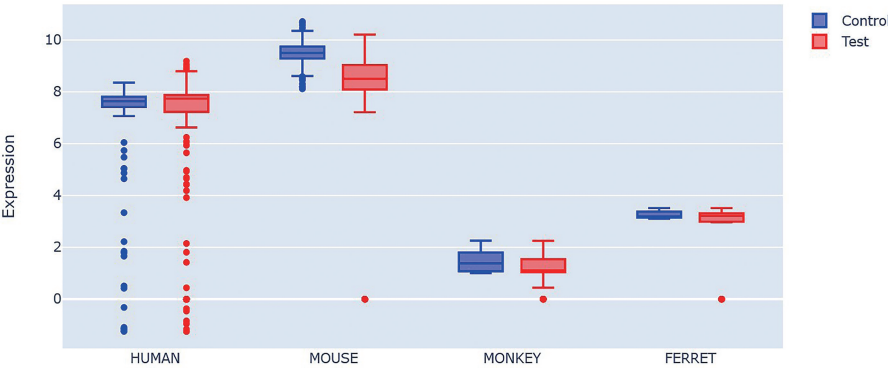


图 2 单基因表达谱

Figure 2 Single gene expression profile

2.3.2 多基因表达谱

进入多基因表达谱 (GEM profile) 页面, 通过输入多个基因名称, 并选择组合参数。例如可以选择不同物种、不同病毒、不同病毒株、不同感染时间、不同滴度、感染组织/器官、不同测序数据类型。也可更详细的选择感染时间、组别、GSE 编号等。最后选择数据归一化方式 (raw 或 Z 值转换), 通过折线图、柱形图、热图、箱形图、相关性图的形式进行可视化展示 (图 3)。同时提供内置的工具包对生成的图片进行颜色、大小和样式个性化更改。所有图片均可以通过 SVG 格式下载使用。可跨物种比较和展示, 采用不同物种并排放置的方式展示。可检测多个基因在多个物种中的表达变化趋势。

2.4 差异基因比较分析

差异基因分析是寻找关键 marker 基因的最主要手段。用户可对感兴趣的物种、实验条件下的基因表达差异分析。通过物种内、物种间差异基因分析这两种工具, 在线组合不同指标设计实验, 寻找易感基因, 并对易感基因进行功能富集分析。值得注意的是, 种内差异基因分析工具仅限一种物种。跨种差异基因分析工具允许用户选择两种物种进行比较分析。

确定物种选项后, 用户可进一步选择研究的细

胞类型、病毒类型、时间、滴度等信息。提交分析后系统将对样品进行自动检测。用户可对样本属性差别较大、不适合用于后续整合比较分析的异常样品进行过滤 (图 4)。通过聚类热图与 PCA 聚类图的形式进行可视化展示样品相关性 (图 5)。用户可根据热图与 PCA 图选择用于后续分析的样本。

用户可自由选择比较组, 通常做差异基因只能进行 24 h 感染组 (Treat 24 h) 与 0 h 感染组 (Treat 0 h) 两组比较。感染性实验比较特殊, 两个时间点会有 4 组样品 (Treat 24 h, mock 24 h, Treat 0 h, mock 0 h)。为此我们引入复杂设计比较模式 (Treat 24 h-mock 24 h) - (Treat 0 h-mock 0 h), 可在让处理组与各自对照比较完成后, 再进行不同时间点比较。这个分析模式也适用于不同物种的比较, 例如人的肺细胞和小鼠的肺细胞不能直接比, 但是 (Human lung treat-Human lung control) - (Mouse lung treat-Mouse lung control) 与各自对照比较后再进行比较, 便可以实现物种各自组织处理后的变化之间的比较, 可分析哪些基因在不同物种中是一致表达的或特异表达的。

用户可对选定样本进行差异基因分析的阈值 FDR (默认小于 0.05) 与 Log2FC (默认大于 1) 进行

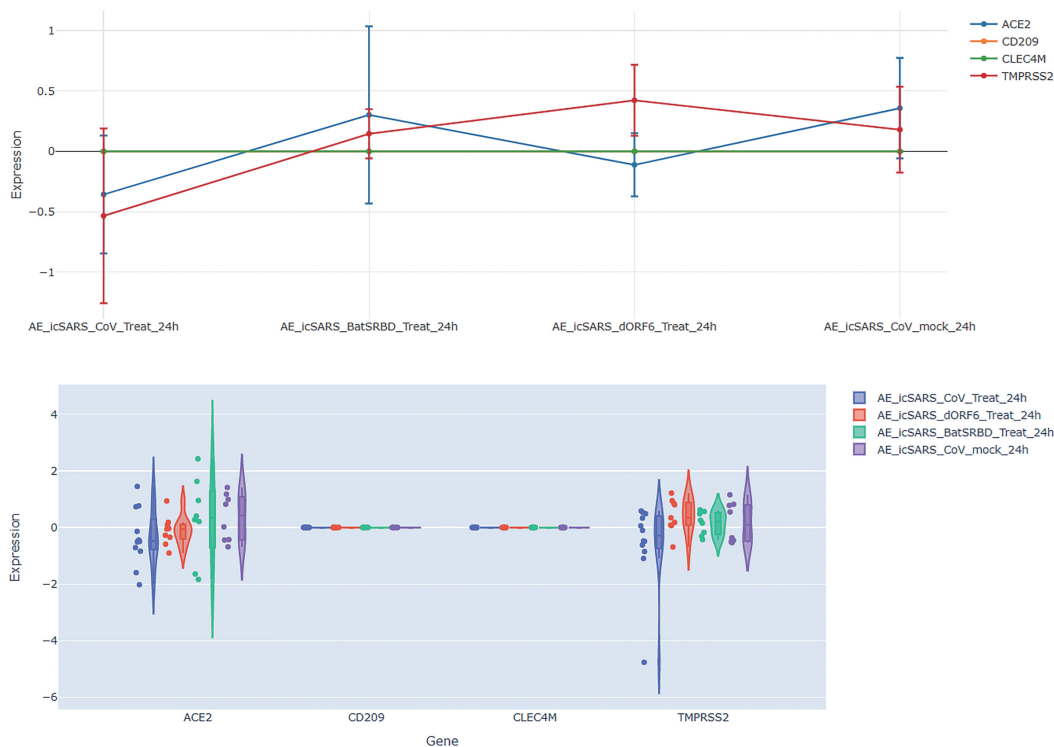


图 3 多基因表达谱绘制

Figure 3 Multiple gene expression profile

设置,生成差异分析结果报告。报告目录可索引各部分结果,预测的差异基因以火山图和热图的形式展示。图 6 为跨种比较分析人类-小鼠感染 SARS 病毒后基因表达种间聚类热图,用于展示不同物种

感染 SARS 病毒后基因表达聚类情况。还可对差异基因进行功能富集分析,对基因所参与的生物学功能、分子功能和细胞成分进行聚类,以气泡图的形式进行展示(图 7)。

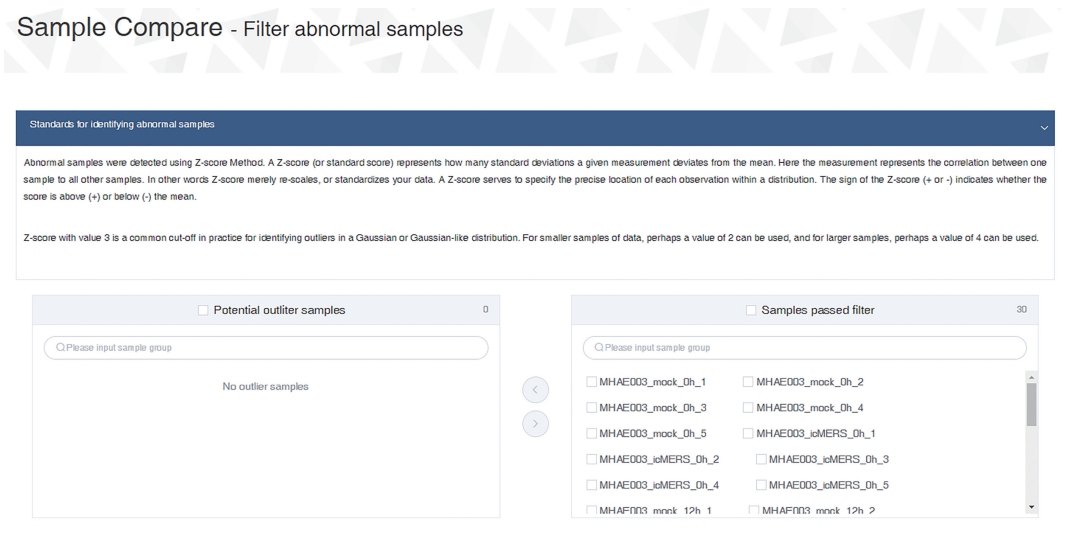


图 4 异常样品检测
Figure 4 Abnormal sample detection

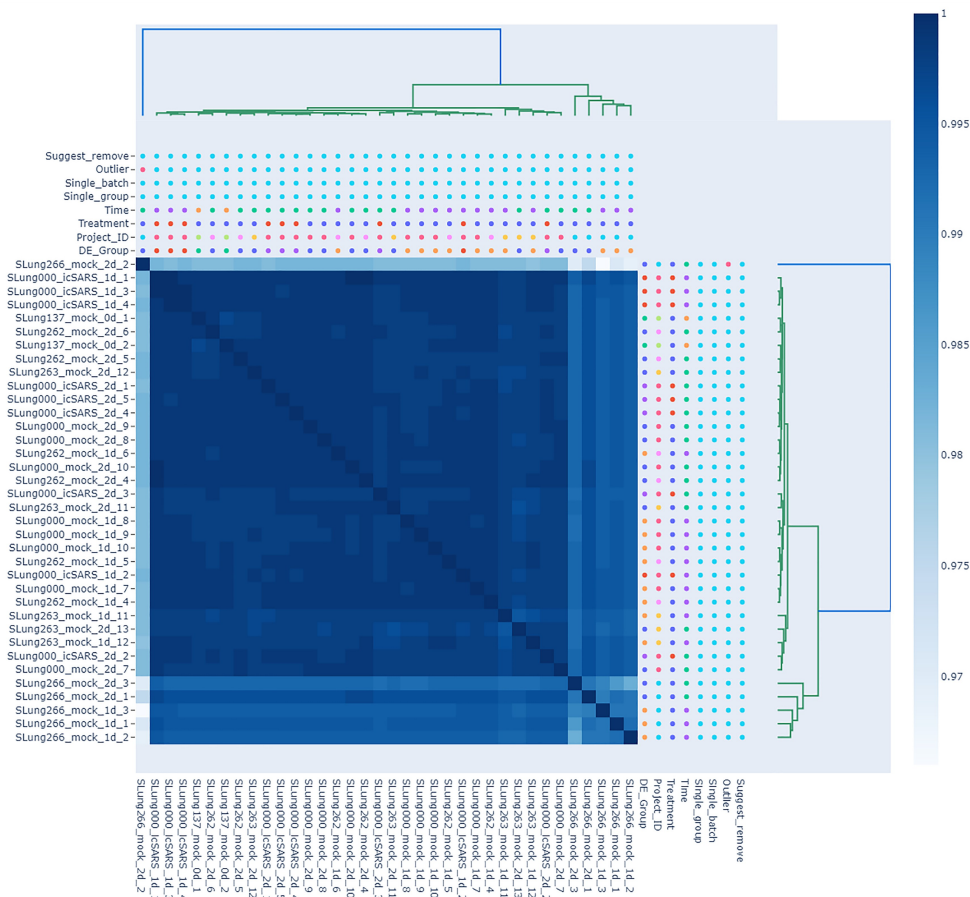


图 5 样品相关性聚类热图
Figure 5 Heatmap of correlation results for samples

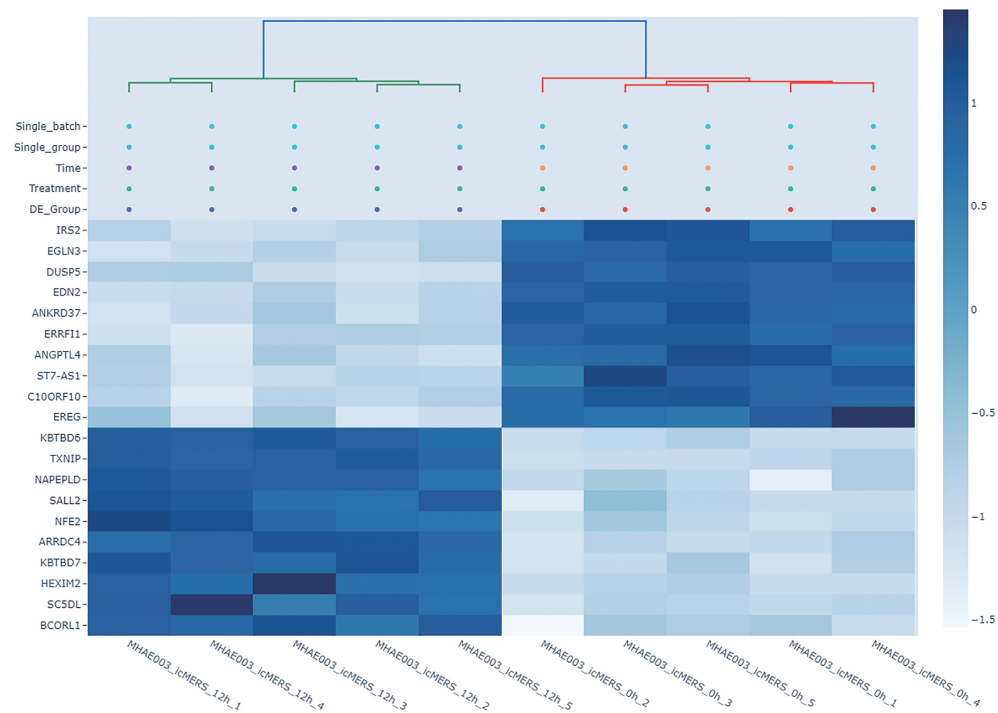


图 6 人类-小鼠感染病毒后差异基因热图

Figure 6 Differential gene heatmap for human-mouse infected virus

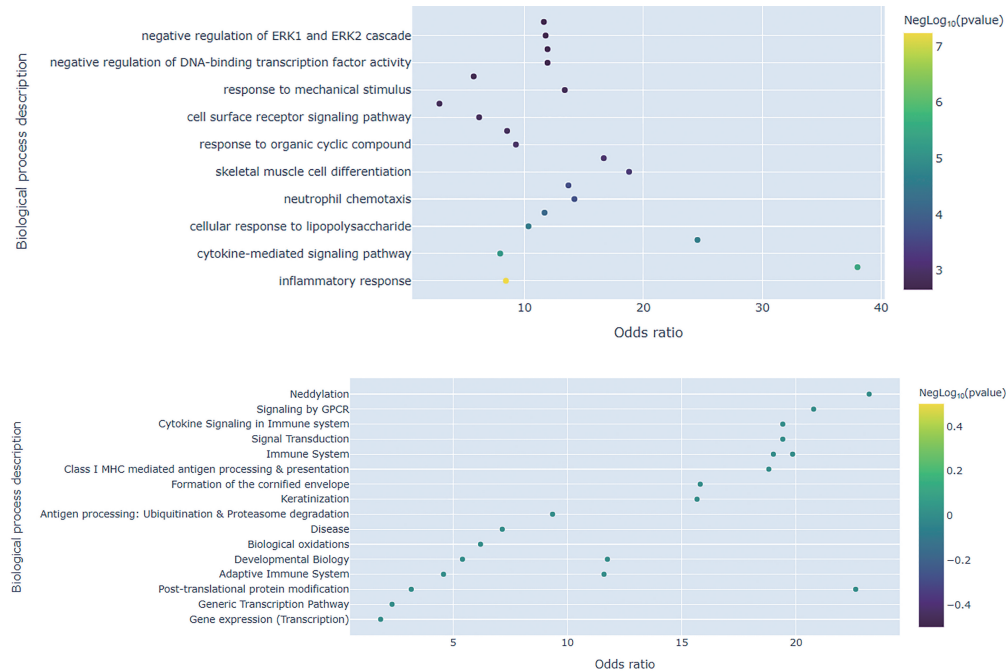


图 7 差异表达基因的生物学过程富集结果

Figure 7 Biological process enrichment result for differentially expressed genes

3 讨论

为了比较分析冠状病毒感染动物模型后基因表达谱变化,我们采集公共数据库中冠状病毒感染动物模型相关开放数据集,建立了冠状病毒感染动

物模型比较转录组学数据库,并持续更新。用户可在基因表达水平进行不同物种、病毒株、滴度、时间等变量的比较分析,提供冠状病毒感染动物模型基因表达层面的数据挖掘及关联分析。通过比较不同基因不同物种在不同感染条件下的表达水平变

化,从基因表达水平研究冠状病毒感染不同动物模型的致病机制,并进一步开展聚类分析和功能富集等生物信息分析。

世界卫生组织(WHO)及各国都强调了新冠疫情数据共享和开放的重要性。新的数字平台和开放科学实践的发展可能对加强全球研究和创新合作作出巨大贡献^[12-15]。已有多项研究通过现有的开放数据库发表^[16-17]。已建立并且在公开期刊发表论文的与冠状病毒研究相关的数据库有 GISAID、CoVDB、ViPR、2019nCoV、Drugvirus、CARD、D3Targets-2019-nCoV、CoV2-ID 等,主要储存病毒的基因序列,流行病学信息,药物靶点信息,并且主要基于病毒基因序列进行分析,无基因表达信息的整合分析^[18-25]。

冠状病毒感染动物模型比较转录组学数据库通过对不同平台的测序数据进行质控、标准化、去除批次效应,获得校正后的基因表达数据,实现跨平台的数据分析。可展示冠状病毒感染动物模型后的基因表达图谱,筛选差异表达基因。可比较分析不同物种、不同病毒株、不同剂量及不同时间点的基因表达。为发现和预测可能用于新冠致病相关研究的靶基因或治疗靶点提供数据依据。本数据库将继续更新冠状病毒表达谱数据,纳入更多的数据类型,比如自有数据和类器官数据、单细胞测序数据,研究基因在细胞水平的表达情况。本数据库是在中国医学科学院医学实验动物研究所秦川教授的指导下建立的,在此表示感谢。也感谢魏强、薛婧等专家提出的宝贵意见。

参 考 文 献 (References)

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [2] 国家卫生健康委员会. 疫情通报 [EB/OL]. (2021-11-1) [2020-11-1]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/list_gzbd.shtml.
National Health Commission. Epidemic situation notification [EB/OL]. (2021-11-1) [2020-11-1]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/list_gzbd.shtml.
- [3] Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(13): 30494.
- [4] 杨钧婷, 王晓堂, 续国强, 等. 新型冠状病毒肺炎动物模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(9): 111-116.
Yang JT, Wang XT, Xu GQ, et al. Research and progress in animal models of coronavirus disease 2019 [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(9): 111-116.
- [5] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci Chin Life Sci*, 2020, 63(3): 457-460.
- [6] 实验动物. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)动物模型制备指南: GB/Z 39502-2020 [S]. 2021.
Laboratory animal. Guideline of COVID-19 animal models preparation: GB/Z 39502-2020 [S]. 2021.
- [7] 实验动物. 人类感染性疾病动物模型评价指南: T/CALAS 30-2017 [S]. 2021.
Laboratory animal. Evaluation guideline for animal model of human infectious diseases: T/CALAS 30-2017 [S]. 2021.
- [8] 实验动物. 动物实验生物安全通用要求: T/CALAS 7-2017 [S]. 2021.
Laboratory animal. Biosafety requirement for laboratory animal experiment: T/CALAS 7-2017 [S]. 2021.
- [9] Cleary SJ, Pitchford SC, Amison RT, et al. Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(21): 4851-4865.
- [10] Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41: 991-995.
- [11] Brazma A, Parkinson H, Sarkans U, et al. ArrayExpress-a public repository for microarray gene expression data at the EBI [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 68-71.
- [12] 习近平. 在统筹推进新冠肺炎疫情防控和经济社会发展工作部署会议上的讲话 [J]. *中国工运*, 2020, 5: 8-14.
Xi JP. Speech at the conference on the overall promotion of the prevention and control of the COVID-19 epidemic and the deployment of economic and social development [J]. *Chin Social*, 2020, 5: 8-14.
- [13] 王志心, 刘治, 刘兆军. 基于机器学习的新型冠状病毒(COVID-19)疫情分析及预测 [J]. *生物医学工程研究*, 2020, 39(1): 1-5.
Wang ZX, Liu Z, Liu ZJ. COVID-19 analysis and forecast based on machine learning [J]. *J Biomed Eng Res*, 2020, 39(1): 1-5.
- [14] 鹿音. 新冠肺炎疫情防控中的大数据应用: 希望与挑战 [J]. *世界知识*, 2020, 8: 68-69.
Lu Y. Big data application in novel coronavirus pneumonia epidemic prevention and control: hope and challenge [J]. *World Affairs*, 2020, 8: 68-69.
- [15] Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to Figureht a public health emergency of international concern [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 1-2.
- [16] Heymann DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 469-470.
- [17] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in china-key questions for impact assessment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 692-694.
- [18] Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data-from vision to reality [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22(13): 30494.

- [19] Huang Y, Lau SK, Woo PC, et al. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 504–511.
- [20] Pickett BE, Sadat EL, Zhang Y, et al. ViPR: an open bioinformatics database and analysis resource for virology research [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40: 593–598.
- [21] 赵文明, 宋述慧, 陈梅丽, 等. 2019 新型冠状病毒信息库 [J]. 遗传, 2020, 42(2): 212–221.
- Zhao WM, Song SH, Chen ML, et al. The 2019 novel coronavirus resource [J]. Hereditas, 2020, 42(2): 212–221.
- [22] Andersen PI, Ianevski A, Lysvand H, et al. Discovery and development of safe-in-man broad-spectrum antiviral agents [J]. Int J Infect Dis, 2020, 93: 268–276.
- [23] Children's Hospital Los Angeles COVID-19 Analysis Research Database (CARD)-A Resource for Rapid SARS-CoV-2 Genome Identification Using Interactive Online Phylogenetic Tools [EB/OL]. [2020-05-23]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.089763v2.full.pdf>.
- [24] Shi Y, Zhang X, Mu K, et al. D3Targets-2019-nCoV: a webserver for predicting drug targets and for multi-target and multi-site based virtual screening against COVID-19 [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7): 1239–1248.
- [25] Bustin S, Coward A, Sadler G, et al. CoV2-ID, a MIQE-compliant sub-20-min 5-plex RT-PCR assay targeting SARS-CoV-2 for the diagnosis of COVID-19 [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 22214.

[收稿日期] 2021-11-18

Animal Models and Experimental Medicine, AMEM 专栏文章推介

AMEM 从 2021 年 12 月起,陆续刊出系列文章,发表在专栏文章版块,旨在为杰出的基础医学科学成果提供国际交流共享平台,并及时对学术热点问题报道,增加期刊国际学术影响力。

威廉·凯林、彼得·拉特克利夫和格雷格·塞门扎因为发现“细胞如何感知和适应供氧环境变化”而获得了 2019 年度的诺奖。当细胞由于通气不足等因素导致氧气需求超过氧气供应时,就会低氧。一些慢性疾病如:慢性阻塞性肺病、心血管疾病、肿瘤等都能造成低氧的细胞内环境。动脉粥样硬化和肺动脉高压和心力衰竭等心脑血管疾病是造成我国成人致死率最高的疾病,常诱发组织缺氧。我国成人中预计近 1 亿人患有慢阻肺,慢阻肺引起的肺部气流限制也会造成组织低氧,进而影响病人的日常生活,甚至导致劳动力丧失,最终还可能发展为呼吸衰竭或肺源性心脏病。此外我国有近千万人口居住在高原之上,由于高原低氧而诱发的高原病也严重危害国人的健康。因此研究低氧适应的分子机制对这些疾病的预防和治疗有重大的意义。

AMEM 在 2021 年的第 4 期推出了低氧适应的专栏,从器官缺氧条件下的病理变化及缺氧适应机制,到高原和穴居地下生活动物低氧适应,再到低氧激活的信号通路,从不同角度,不同水平对有机体的低氧反应及其低氧适应这一热点领域进行了深入探讨。封面文章是哈佛医学院, Schepens 眼科研究所的杨梦璐等人系统阐述了角膜在缺氧条件下的病理变化及缺氧适应机制,并对该领域目前使用的动物模型及未来的研究方向进行了讨论^[1]。以色列海法大学的 Eviatar 教授等综述了不同缺氧环境下的哺乳动物通过调节生理活动、基因表达和基因突变的方式来维持机体的代谢水平,重点对高原哺乳动物及以色列地下啮齿动物科进行介绍,以此作为人类缺氧适应研究的借鉴^[2]。郑州大学的王振龙博士综述了小型哺乳动物在长期缺氧环境的耐受方式,重点介绍了生物体通过生理生化改变、活性氧 ROS 的激活、HIF-1 调控、血管内皮生长因子和促红细胞生成素的表达等方式应对缺氧环境,并且对低氧适应动物的组学现状以及抗癌机制进行深入探讨,为人类缺氧疾病的研究提供了合适的实验动物模型^[3]。

参考文献 (References)

- [1] Pang K, Lennikov A, Yang M. Hypoxia adaptation in the cornea: Current animal models and underlying mechanisms [J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(4): 300–310.
- [2] Li F, Qiao Z, Duan Q, et al. Adaptation of mammals to hypoxia [J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(4): 311–318.
- [3] Li M, Pan D, Sun H, et al. The hypoxia adaptation of small mammals to plateau and underground burrow conditions [J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(4): 319–328.