
深圳先进院通过调控蛋白质稳态建立蛋白降解靶向 (PROTAC) 减毒疫苗新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19097.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

7月4日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物研究所司龙龙课题组，在《自然-生物技术》(*Nature Biotechnology*) 上，发表了题为 *Generation of a live attenuated influenza A vaccine by proteolysis targeting* 的研究成果。该团队以流感病毒为模式病毒，建立了蛋白降解靶向病毒作为减毒疫苗的技术 (Proteolysis-Targeting Chimeric virus vaccine, PROTAC疫苗)，为疫苗开发提供了新思路。

病毒感染与传播危害人类健康和社会经济的发展。流感是由流感病毒引起的一种呼吸道传染病。流感病毒抗原性易变、传播迅速，每年可引起季节性流行。疫苗是预防和控制传染病最为经济有效的手段之一。2021年，《科学》(*Science*) 将“下一代疫苗的开发”列为125个前沿科学问题之一 (www.science.org/content/resource/125-questions-exploration-and-discovery)。减毒疫苗因在免疫效果方面具备潜在优势而成为重要发展方向之一，如流感减毒疫苗可采用更为简单、经济、无痛，且与自然感染途径一致的鼻内喷雾方式接种；可保留病毒全部或大部分抗原的天然结构，可诱导更广的免疫应答，包括体液免疫、呼吸道黏膜免疫、细胞免疫等；可提供交叉免疫保护作用。

蛋白质作为病毒结构组成和正常生命活动所必需的共性生命物质，为研究操控病毒进而利用病毒提供了重要切入点。基于蛋白质调控的病毒减毒策略，大致可归纳为两个主要方面：一是抑制或阻断蛋白质合成以减少子代病毒组装所需的“原料”，二是加速蛋白质降解以及时清除子代病毒组装所需的“原料”。本研究中，司龙龙团队构建PROTAC病毒，旨在通过操控病毒蛋白质的降解降低病毒的复制能力，将野生型病毒减毒成为疫苗。

宿主细胞内天然存在的蛋白质降解机器“泛素-蛋白酶体系统”为PROTAC病毒疫苗的设计奠定了关键生物学基础。近年来，基于泛素-蛋白酶体系统的PROTAC蛋白质靶向降解技术，已用于开发基于化学小分子的蛋白降解剂【*Nature Biotechnology* 40, 12-16

(2022)；*Nature Reviews Drug Discovery*21, 181-200 (2022)】，科研人员设计出一种具有两个活性端的小分子化合物，一个活性端可与需要降解的靶蛋白相结合，而另一个活性端可与特定的E3泛素连接酶相结合，从而诱导靶蛋白的泛素化，进而被蛋白酶体降解。

本研究中，司龙龙团队将宿主细胞蛋白质降解机器可选择性降解靶蛋白的生物学机制，拓展至生命体-病毒疫苗的设计构建（图1）。该团队选择流感病毒作为模式病毒，利用宿主细胞中天然存在的蛋白质降解机器，设计可条件性操控病毒蛋白质稳定与降解的元件、工程病毒基因组，使相应的病毒蛋白在正常细胞中被泛素-蛋白酶体系统识别而降解，导致病毒复制能力减弱，而成为潜在的疫苗；而在疫苗制备细胞中，病毒蛋白降解诱导元件会被选择性移除，使病毒蛋白得以保留，因此PROTAC病毒在疫苗制备细胞中可以高效复制而大量制备。

据上述设计原理，该团队首先构建了一株PROTAC流感病毒疫苗，命名为M1-PTD。研究对病毒生长曲线考察发现，M1-PTD只能在PROTAC病毒制备细胞中高效复制而得以制备，而在正常细胞中复制能力显著下降而安全（图2）。此外，免疫荧光实验结果表明，M1-PTD病毒蛋白在正常细胞中被降解；噬斑实验结果表明，M1-PTD仅在PROTAC病毒制备细胞中可形成噬斑，而在正常细胞中不形成噬斑；细胞病变实验结果表明，M1-PTD在正常细胞中不引起明显病变。这些实验结果均表明M1-PTD流感病毒具备成为安全疫苗的潜力。

该团队对构建的PROTAC流感病毒的工作机理进行了验证。结果显示（图3），M1-PTD流感病毒的蛋白在正常细胞中被降解而复制减弱，而宿主细胞蛋白酶体的抑制可以恢复M1-PTD的病毒蛋白水平和复制能力，说明PROTAC流感病毒的蛋白降解和复制减弱是泛素-蛋白酶体途径依赖的，符合设计原理。

该团队使用小鼠、雪貂动物模型对构建的M1-PTD流感病毒进行了安全性评价。研究将M1-PTD病毒或野生型流感病毒以滴鼻的方式接种于动物，监测动物的死亡率和体重，并检测动物鼻洗液、气管、肺中的病毒滴度。结果显示（图4），与野生型病毒相比，M1-PTD在动物体内的复制能力显著降低，且不会引起小鼠死亡或体重下降，说明其在动物体内具备安全性。

该团队在小鼠、雪貂动物模型中对M1-PTD流感疫苗进行了免疫效果评价。结果显示（图5），M1-PTD可以诱导广泛的免疫应答，包括体液免疫、黏膜免疫、细胞免疫应答；且M1-PTD可以提供良好的交叉免疫保护。

该研究基于合成生物学理念，将细胞的蛋白质降解机器生物学机制拓展至生命体-病毒疫苗的设计，为病毒疫苗开发提供了新思路，丰富了人类抵御病毒的疫苗技术武器库，并有助于促进细胞蛋白质降解机器基础生物学研究与疫苗研发医学转化的深度交叉融合。同时，该团队提出，虽然该研究在细胞和动物模型中证明了PROTAC病毒疫苗概念的可行性，但PROTAC病毒作为疫苗的潜在应用仍需要大量的优化和探索。

研究工作得到国家自然科学基金、中科院、深圳合成生物学创新研究院的支持。

[论文链接](#)

图1.PROTAC病毒疫苗原理。VP，病毒蛋白(viral protein)；Ub，泛素(ubiquitin)；PTD，蛋白降解靶向元件(proteolysis-targeting domain)

图2.PROTAC流感病毒（M1-PTD）在细胞水平的安全性

图3.泛素-蛋白酶体系统介导M1-PTD蛋白降解和复制能力减弱

图5.PROTAC流感病毒（M1-PTD）在小鼠模型中的免疫原性和攻毒保护效果

研究团队单位：深圳先进技术研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发