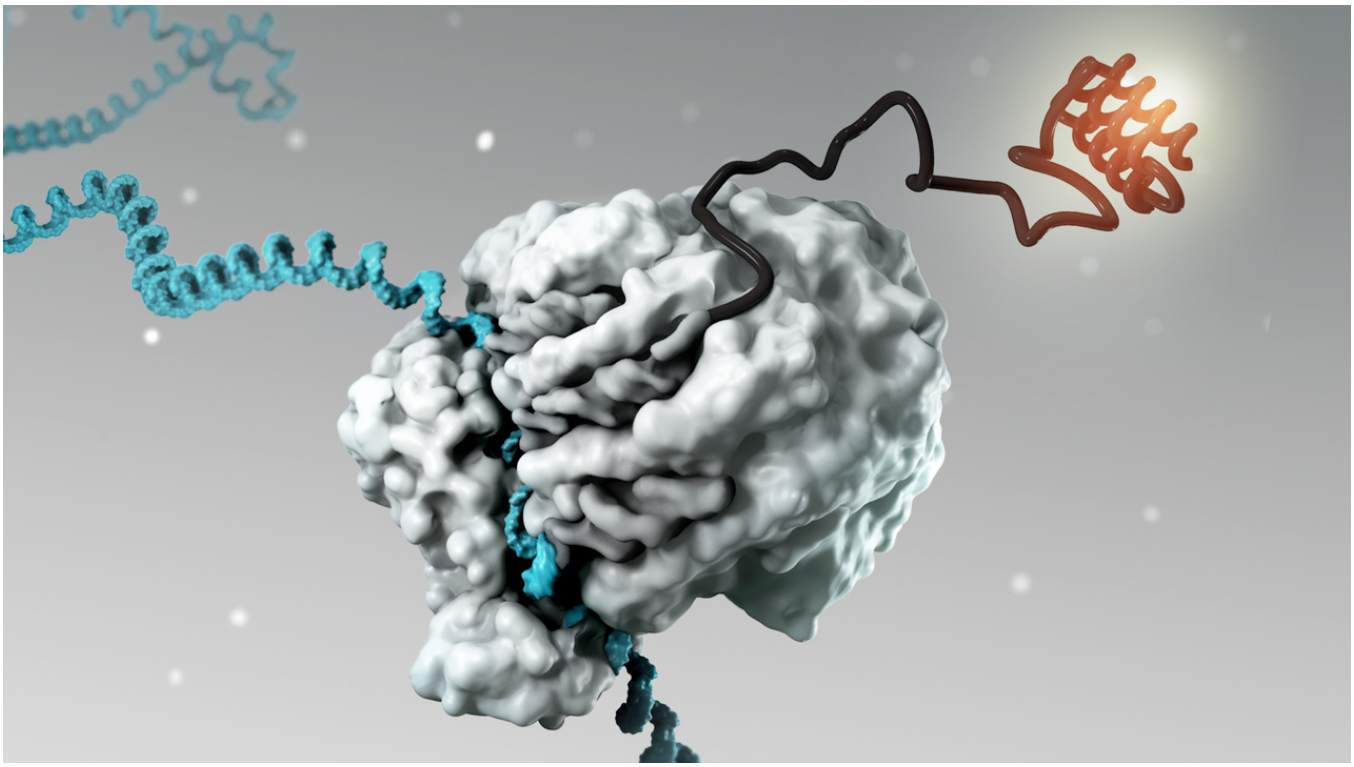
mRNA疫苗可能会产生意想不到的蛋白质

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25562.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！

mRNA疫苗可能会产生意想不到的蛋白质。即使在新冠疫情期间接种了数十亿剂疫苗后，信使核糖核酸（mRNA）疫苗仍令人惊讶。近日，《自然》发表的一项研究表明，mRNA疫苗可能会促使细胞产生少量意想不到的蛋白质。研究人员提出一种解决方案，有助于使未来基于mRNA的疫苗或药物更安全、更有效。



mRNA引导细胞的核糖体产生新的蛋白质。

英国利兹大学的病毒学家Stephen Griffin表示，这项里程碑式的研究为细胞如何从天然和人工mRNA中制造蛋白质提供了新的见解。他补充说：未来，RNA技术在疫苗之外的一些更广泛的治疗用途可能涉及更高、更频繁的给药，因此任何可能的问题都需要解决。

mRNA链将细胞基因编码的蓝图传递给被称为核糖体的蛋白质制造机器。核糖体一次读取mRNA的3个碱基，每个所谓的密码子都指定蛋白质中的一种氨基酸。潜在的mRNA疫苗和疗法由携带特定蛋白质配方的人工mRNA组成。对于疫苗来说，目标是对蛋白质产生免疫反应，例如新冠病

毒的刺突蛋白。mRNA疗法旨在诱导人体自身细胞产生一种可以治疗疾病的蛋白质。

但是，由于外来RNA通常意味着病毒正在攻击，细胞往往会识别并破坏它。美国宾夕法尼亚大学的Katalin Karikó和Drew Weissman几十年前就发现，如果他们改变了mRNA的一个碱基，用假尿嘧啶代替尿嘧啶，那么经过修饰的链可以在足够长的时间内躲避这种破坏，使细胞能够制造出预期的蛋白质。这项研究有助于加快开发潜在的mRNA疫苗和疗法。

然而，这项新工作发现，RNA修饰策略有一个陷阱。英国剑桥大学的毒理学家Anne Willis、James Thaventhiran及同事都想知道，假尿嘧啶可能对蛋白质制造过程产生什么影响？核糖体有时会错误地读取天然mRNA，当插入改变的碱基时这种错误是否会更常见？他们设计的mRNA，只有当核糖体滑动并开始错误地读取3个字母的密码子时，才会促使培养皿中的细胞产生荧光蛋白，这种错误被称为移码。对于天然mRNA，这通常会产生被细胞分解的无活性蛋白质。

研究人员发现，在美国辉瑞和莫德纳公司生产的COVID-19疫苗中使用的含有假尿嘧啶形式的mRNA比含有正常尿嘧啶的mRNA更有可能诱导移码蛋白。在他们的实验中，大约8%的实验mRNA产生的蛋白质发生了移码。

为了测试同样的效果是否会在体内发生，研究小组比较了接种辉瑞公司生产的COVID-19 mRNA疫苗或阿斯利康公司使用较少的基于DNA的疫苗的小鼠免疫反应。他们发现，接种辉瑞疫苗的小鼠产生了针对移码衍生蛋白的抗体，而接种阿斯利康疫苗的小鼠则没有。

研究人员随后检查了20名接种阿斯利康疫苗的人和21名接种辉瑞疫苗的人的免疫反应。大约1/3的辉瑞疫苗接种者的血液样本显示出对移码蛋白的免疫反应，阿斯利康疫苗接种者的样本则没有。研究人员说，没有人报告他们对特定疫苗有任何副作用，也没有证据表明移码蛋白是有害的。

剑桥大学团队在新闻发布会上强调，他们的工作并不表明COVID-19疫苗是不安全的。Karikó指出，当受感染的细胞产生病毒蛋白时，移码经常自然发生，这些移码蛋白可以自然地扩大身体的免疫反应。

但Thaventhiran表示，移码在mRNA技术的其他应用中可能更为重要，例如癌症疫苗，该疫苗旨在触发对肿瘤特异性蛋白质的免疫反应。癌症患者可能接受了其他改变自身免疫力的治疗，因此他们可能更容易受到错误蛋白质和可能引发的任何免疫反应的影响。

剑桥大学团队通过进一步实验揭示了产生移码的原因，以及避免它们的可能方法。研究人员发现，当核糖体遇到假尿嘧啶时速度会减慢，尤其是当序列中包含几个假尿嘧啶时。Willis说，这可能是因为改变的碱基与核糖体不像标准碱基那样适合，这增加了移码的机会。研究人员还开发了一种算法，可以识别潜在的问题序列，并用不太可能导致失误的序列替换它们。Willis说，因为有同义密码子，所以仍然会产生相同的蛋白质，只是更准确。

德国法兰克福歌德大学的分子生物学家Rolf Marschalek说，希望看到更多证据才能确信移码是修饰mRNA的一个重要问题。但他也认为，这项新研究并不是担心mRNA疫苗安全性的理由。更大的问题是，人们低估了奥密克戎变异株，没有得到最新的加强针。（来源：中国科学报 李惠钰）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3

作者：Anne Willis 来源：《自然》

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转发