
连发两篇论文，他们为减毒活疫苗开发提供新策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31353.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！

连发两篇论文，他们为减毒活疫苗开发提供新策略

。流感，是一种由传播快、易变异的流感病毒引起的常见呼吸道传染病。据世界卫生组织数据显示，每年全球大约有10亿例季节性流感病例。接种疫苗是防控流感最经济有效的手段之一，“下一代疫苗的开发”在2021年被《科学》杂志列为125个前沿科学问题之一。

北京时间1月15日18时，中国科学院深圳先进技术研究院（简称“深圳先进院”）研究员司龙龙团队《自然—微生物学》和《自然—化学生物学》上同期发表两项研究成果。

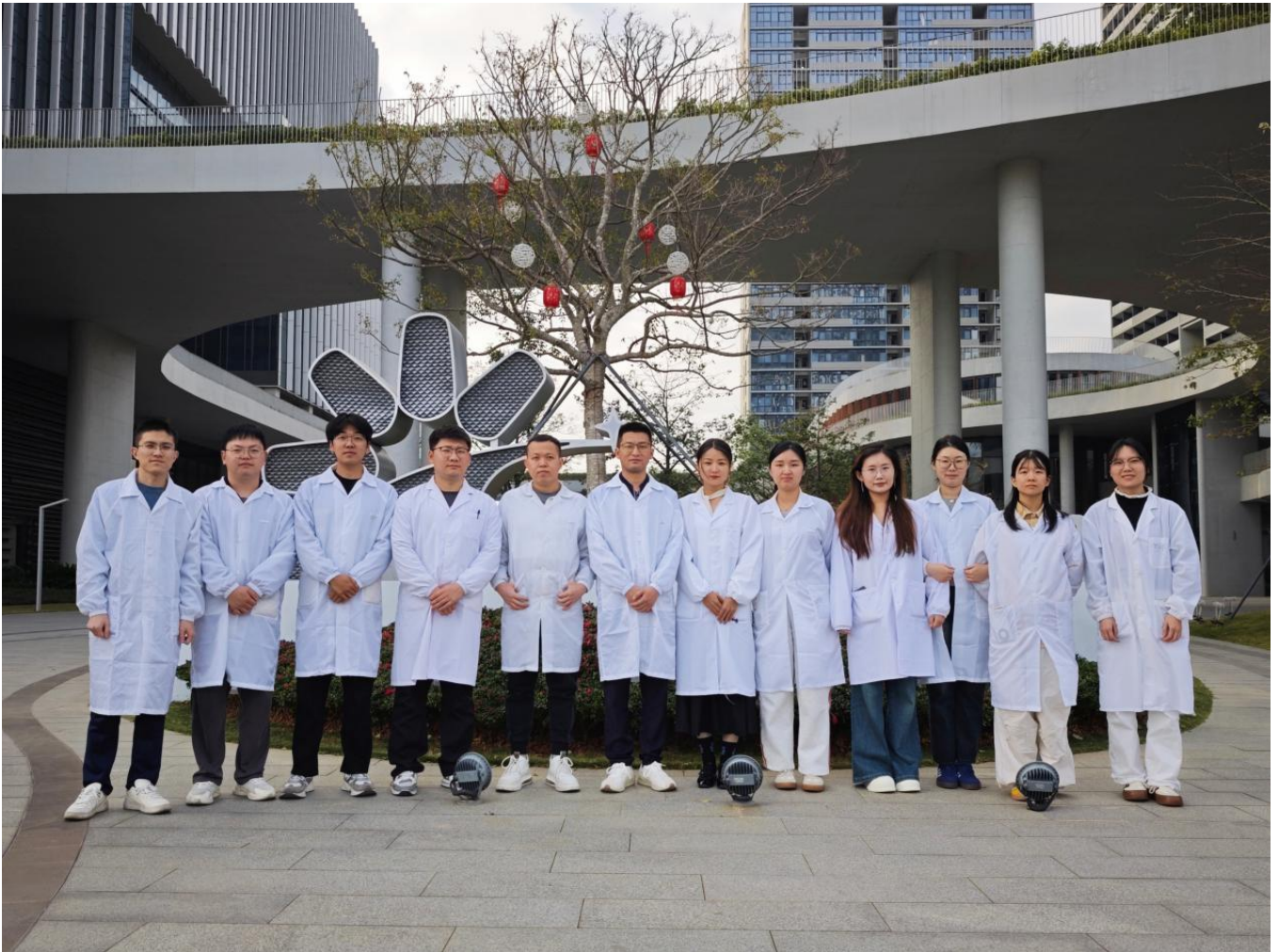
研究团队聚焦减毒活疫苗研发的关键共性难题，基于该团队前期建立的第一代蛋白降解靶向的减毒疫苗技术（简称“PROTAR疫苗技术”），从介导病毒蛋白降解的E3泛素连接酶的多样性、病毒蛋白和氨基酸位点的多样性两个方面，对PROTAR疫苗技术进行优化迭代，分别建立PROTAR流感疫苗库和第二代PROTAR疫苗技术，为更加安全、有效的减毒活疫苗开发提供了新思路。深圳先进院为两篇文章的第一单位和通讯单位。

中国科学院院士高福评价道，该工作极大丰富了PROTAR流感减毒活疫苗的多样性，支撑PROTAR活疫苗系统评价与优化，拓展了人们对PROTAR减毒活疫苗的认知，该团队在PROTAR减毒活疫苗研究方向上的连续性工作为包括流感在内的多种流行性病毒的减毒活疫苗设计提供了新思路、新方法。

建立PROTAR流感疫苗库，拓展疫苗多样性

传统疫苗存在诸多局限，一方面，部分传统疫苗免疫效果欠佳，难以应对病毒频繁变异；另一方面，一些疫苗安全性令人担忧，可能引发严重不良反应。此外，部分疫苗研制技术复杂、通用性差，研发周期长且高度依赖研究人员经验，也极大限制了疫苗的快速生产与广泛应用。

2022年，司龙龙团队提出了PROTAR减毒活疫苗技术，相关成果发表于《自然—生物技术》。为进一步提升疫苗效用及安全性，在此次《自然—微生物学》新发表的研究中，司龙龙团队基于前期研究，建立了PROTAR疫苗库，拓展了PROTAR疫苗多样性。



司龙龙团队成员 研究团队供图

?

病毒组装自身结构和行使生物学功能，很大程度上依赖病毒蛋白。据通讯作者司龙龙介绍，团队设计出独特的“生命开关”元件——PTD，得以调控病毒蛋白的稳定或降解。

“PROTAR疫苗技术的设计原理是利用细胞中的蛋白质降解机器——‘泛素-蛋白酶体系统’，将‘生命开关’元件PTD引入至病毒蛋白两端，使得病毒在进入正常细胞后，病毒蛋白被系统识别并降解，导致病毒复制能力减弱，实现病毒‘减毒’，从而将病毒变成潜在疫苗。”司龙龙说道。

另一方面，为实现疫苗的高效制备，团队还创新性地设计出了系统功能缺陷的工程细胞。通过选择性移除“生命开关”元件PTD，病毒蛋白得以保留并稳定存在，使得PROTAR疫苗可以在疫苗制备细胞中高效复制，满足大量制备的需求。

在PROTAR疫苗设计中，病毒蛋白的特异性降解由PTD，以及其对应的E3泛素连接酶决定。目前，在真核细胞中已经鉴定出超过600种E3泛素连接酶，为PROTAR疫苗的多样性设计提供了生物学基础。司龙龙团队以流感病毒为研究模型，利用E3泛素连接酶的多样性，设计并成功构建了22类PROTAR疫苗株，拓展了PROTAR疫苗的种类，并展示出PROTAR疫苗的多样性。

此外，团队对PROTAR疫苗的安全性、免疫原性、免疫保护效果进行了系统性的验证及评价，为开发更优的、具有临床转化潜力的PROTAR疫苗候选株奠定基础，有望促进PROTAR疫苗技术的推广应用和临床转化。

PROTAR疫苗2.0，提升疫苗技术灵活通用性

团队开发的第一代PROTAR疫苗技术虽然显示出良好的潜力，但该技术仅允许“生命开关”元件PTD装载在病毒蛋白两端（N端和C端），可能会限制技术在不同病毒中的广泛应用。

司龙龙团队在《自然—化学生物学》新发表的研究中，将该技术进一步升级，开发了PROTAR疫苗2.0，可支持PTD元件装载在病毒蛋白的任意合适的位点，包括病毒蛋白两端和内部位点，有效地弥补了第一代PROTAR疫苗技术的缺陷。

这一技术的改进，不仅为PTD元件在病毒蛋白中的装载提供了大量位点选择空间，提高了技术灵活性和通用性，还能实现多个PTD元件在同一病毒颗粒中的同时装载，从而提升疫苗的安全性。

在犬肾细胞（MDCK细胞）、小鼠模型、雪貂模型的验证实验中，研究团队证明了PROTAR疫苗2.0具有良好的安全性、免疫原性、交叉免疫保护效果；并进一步地在多种流感病毒中证明了其通用性，有望推广至其他病毒疫苗的研制。

司龙龙团队建立的PROTAR流感疫苗库拓展了疫苗种类，丰富了人类防控病毒性流行性传染病的“武器库”。此外，开发的PROTAR疫苗2.0通过提升技术的灵活性和通用性，有望推动流感疫苗安全性及有效性的升级，为防控流感和疫苗研发具有重要的科学和应用价值。该两项研究成果为流感疫苗研发提供了新思路。

中国科学院院士赵国屏评价道，合成生物学作为一门新兴的交叉学科，借鉴工程学原理，设计改造天然生物系统，或合成新的生物体系，揭示生命运行规律（造物致知），变革生物体系工程化应用（造物致用），在食品、医药、能源、环境、材料、农业等领域发挥着越来越重要的作用。该工作基于合成生物学研发新型疫苗技术，丰富了人们对抗传染性疾病的武器库，是合成生物学推动生物医药发展的成功范例。

相关论文信息：

<https://www.nature.com/articles/s41564-024-01908-2><https://www.nature.com/articles/s41589-024-01813-z>

作者：刁雯蕙 来源：中国科学报

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](http://iikx.com)转发