
科学家找到减毒活疫苗开发新思路

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31455.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！

科学家找到减毒活疫苗开发新思路。

流感是由传播快、易变异的流感病毒引起的常见呼吸道传染病。

1月15日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员司龙龙团队在《自然-微生物学》和《自然-化学生物学》上同期发表了两项成果。

该团队聚焦减毒活疫苗研发的关键共性难题，基于团队前期建立的第一代蛋白降解靶向的减毒疫苗技术（PROTAR疫苗技术），在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方面，对PROTAR疫苗技术进行优化迭代，分别建立了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。

为提升疫苗效用与安全性，在《自然-微生物学》发表的研究中，该团队基于前期成果，建立了PROTAR疫苗库，拓展了PROTAR疫苗多样性。

病毒组装自身结构和行使生物学功能在很大程度上依赖病毒蛋白。该团队设计出独特的“生命开关”元件——PTD，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。

为实现疫苗高效制备，该团队设计出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及其对应的E3泛素连接酶决定。目前，该团队在真核细胞中鉴定出超过600种E3泛素连接酶，为PROTAR疫苗的多样性设计奠定了生物学基础。团队以流感病毒为研究模型，利用E3泛素连接酶的多样性，设计并构建了22类PROTAR疫苗株，拓展了PROTAR疫苗的种类，展示了PROTAR疫苗的多样性。

同时，该团队对PROTAR疫苗的安全性、免疫原性、免疫保护效果进行了系统性验证和评价，为开发更优的、具有临床转化潜力的PROTAR疫苗候选株奠定了基础，有望促进PROTAR疫苗技术的推广應用和临床转化。

该团队开发的第一代PROTAR疫苗技术显示出良好潜力，但该技术仅允许“生命开关”元件PTD装载在病毒蛋白两端，或限制这一技术在不同病毒中的应用。

该团队在《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。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，弥补了第一代PROTAR疫苗技术的缺陷。

这一改进为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，有望实现多个PTD元件在同一病毒颗粒中的同时装载以提升疫苗的安全性。

在犬肾细胞、小鼠模型、雪貂模型的验证实验中，研究证明了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；在多种流感病毒中证明了疫苗通用性，有望推广至其他病毒疫苗的研制工作。

该团队建立的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”。同时，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与有效性的升级，对防控流感和疫苗研发具有科学价值和应用价值。上述两项成果为流感疫苗研发提供了新思路。

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