

mRNA 疫苗可能产生意外蛋白质

尚未发现对人体有害

本报讯 即使在新冠疫情期间接种了数十亿剂，信使核糖核酸(mRNA)疫苗仍有令人惊讶之处。《自然》近日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。研究人员提出了一种解决方案，有助于使未来基于 mRNA 的疫苗或药物更安全、更有效。

英国利兹大学病毒学家 Stephen Griffin 表示，这项“里程碑式的研究”为细胞如何利用天然和人工 mRNA 制造蛋白质提供了新的见解。他补充说：“未来，RNA 技术在疫苗之外会有一些更广泛的治疗用途，可能涉及更高剂量、更频繁的给药，因此任何可能的问题都需要得到解决。”

mRNA 链将编码细胞基因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，目标是产生对蛋白质的免疫反应，例如新冠病毒的刺突蛋白。mRNA 疗法旨在诱导人体细胞产生一种可以治疗疾病的蛋白质。

但外来 RNA 的出现通常意味着一种病毒正在实施攻击，因此细胞往往会识别并摧毁它。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 mRNA 的一个碱基，用假尿嘧啶代替尿嘧啶，那么修改后的链就可以在足够长的时间里躲避这种破坏，使细胞制造出预期的蛋白质。这项刚刚获得诺贝尔奖的研究有助于加快 mRNA 疫苗和疗法的研发。

然而，新的工作发现，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 及同事都想搞清楚，假尿嘧啶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，研究人员想知道，当插入改变的碱基后，这种错误是否更常见。他们设计了这样一种 mRNA，只有当核糖体“滑动”并错误读取 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 来说，这通常会生成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，含有假尿嘧啶形式的 mRNA 比含有正常尿嘧啶的 mRNA 更有可能诱导产生移码蛋白。在他们的实验中，大约 8% 的 mRNA 产生的蛋白质发生了移码。

为了测试同样的结果是否会在体内发生，研究小组将接种辉瑞公司 COVID-19 mRNA 疫苗和阿斯利康公司 DNA 疫苗的小鼠免疫反应进行了比



图片来源：
摄图网

较。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 名阿斯利康疫苗接种者和 21 名辉瑞疫苗接种者的免疫反应。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，而阿斯利康疫苗接种者的样本则没有。研究人员说，没有人向他们报告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，移码经常会自然发生，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，后者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会减速，尤其是当序列中包含几个假尿嘧啶时。Willis 说，这可能是由于改变的碱基与核糖体“不像标准碱基那样适合”，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，并用不太可能导致错误的序列替换它们。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分子生物学家 Rolf Marschalek 说，他需要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，没有注射最新的加强针。”

(李木子)

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

男性备孕应至少提前 3 个月戒酒

本报讯 根据近日发表于《男科学》的一项研究，如果丈夫在妻子怀孕前有饮酒习惯，会对胎儿发育产生负面影响。经常饮酒的男性的精液会影响胎盘发育，引发胎儿酒精综合征(FAS)相关的大脑和面部缺陷，甚至会影响试管婴儿的结果。

美国得克萨斯农工大学教授 Michael Golding 的实验室现在证明，酒精的影响比之前认为的要长得多——超过 1 个月才能从精子中消失。

“一个人定期饮酒然后停止饮酒，身

体会经历戒断期。在这个过程中，身体必须学会如何在没有酒精存在的情况下运作。”Golding 说，“我们发现，即使在戒断期，男性的精子仍然会受到负面影响，这意味着精子恢复正常所需的时间比我们之前认为的长得多。”

女性怀孕前和怀孕期间饮酒的主要风险之一是 FAS，它会导致婴儿面部特征异常、出生体重和身高过低、注意力和多动问题以及协调性差。目前，医生只需要确认母亲饮酒就可以诊断出患有 FAS 的孩子。

“多年来，确实没有考虑到男性饮酒的问题。”Golding 说，“我们开始注意到，在某些情况下，当涉及酒精暴露和胎儿发育时，父亲的影响非常大。”

饮酒时，人的肝脏会经历氧化应激，导致身体过量产生某些化学物质，从而中断正常的细胞活动。Golding 研究小组发现，戒酒会导致同样的氧化应激，从而有效延长了酒精持续影响身体的时间。

“在戒酒期间，肝脏会经历持续的氧化应激，并向整个身体发出信号。生殖系统会解释这个信号，然后说‘哦，我们

生活在一个有很强氧化应激源的环境中。我们需要对后代进行编程，让他们能够适应这种环境’。”Golding 解释说。

Golding 怀疑这种适应并不是有益的，而会导致 FAS 等问题。他同时指出，一个人并不需要过度饮酒就会出现戒断症状。“你可能不会感到醉意，但身体正在经历化学变化。”

这项研究工作对于改善怀孕结果至关重要，因为它让谁应该为与酒精有关的出生缺陷负责的讨论有了结果。与此同时，为了防止出生缺陷，Golding 建议丈夫在妻子怀孕前至少戒酒 3 个月。(王方)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1111/andr.13566>