

# 快数千倍！新平台为蛋白质定向进化按下加速键

**本报讯** 在医学和生物技术领域,实现蛋白质定向进化,使其具有新功能或改进功能至关重要。但目前的技术耗时且费力。

为此,美国斯克利普斯研究所的科学家开发了一个可以加速蛋白质进化的合成生物学平台 T7-ORACLE。该平台使研究人员能够比自然界快数千倍获得具备实用新特性的蛋白质。这是癌症、神经退行性疾病及其他疾病治疗领域在设计蛋白方面的新突破。相关研究近日发表于《科学》。

“这就像给蛋白质进化按下了快进键。”论文通讯作者、斯克利普斯研究所的 Pete Schultz 说,“现在,我们可以在细胞内连续、精确地实现蛋白质进化,而不会破坏基因组,也不存在繁琐的步骤。”

定向进化是一个实验室过程,通常在多个周期内引入突变并选择功能,从而得



图片来源: Shutterstock

到改善的变体。该方法用于定制具有所需特性的蛋白质,如高选择性、高亲和力的抗体,具有新特异性或催化特性的酶,还能用于研究药物靶点的耐药性突变。

然而,在蛋白质定向进化的传统方法中,DNA 操作和测试需要重复多轮,且每轮耗费一周或更长时间才能完成。此外,蛋白质持续进化系统虽然在活细胞内进化而无需人工干预,但受到技术复杂性和适度突变率的限制。

T7-ORACLE 与上述方法不同,它通过改造分子生物学的标准模式生物大

肠杆菌,使其拥有第二个人工 DNA 复制系统,从而巧妙绕过了上述限制。该 DNA 复制系统来自 T7 噬菌体。T7 噬菌体是一种感染细菌的病毒,因具有简单、高效的复制系统而被广泛研究。

T7-ORACLE 能够实现生物大分子的持续超突变和加速进化,并广泛适用于蛋白质靶点。此外,T7-ORACLE 仅靶向 DNA 质粒,而不影响细胞的宿主基因组。通过使 T7 噬菌体 DNA 聚合酶出错,研究人员可以在不损害宿主细胞的情况下,以比正常情况快 10 万倍的速度将突变引入靶基因。

“我们在每次细胞分裂时都会实现一轮进化,而不是一周才有一轮,可见该方法的确加速了这一过程。”论文作者、斯克利普斯研究所的 Christian Diercks 说。

研究人员通过实验证明了 T7-ORACLE 的有效性。他们将一种常见的抗生素耐药基因 TEM-1 型  $\beta$ -内酰胺酶插入该系统,并将大肠杆菌细胞暴露于递增剂量的抗生素中。在不到一周的时间里,该系统进化出了抵抗力提高 5000 倍的酶。

作为蛋白质工程平台,T7-ORACLE 具有广泛适用性。尽管该系统内置于大肠杆菌,但科学家可以将人类、病毒或其他来源的基因插入质粒,然后将质粒导入大肠杆菌,进而通过该系统产生供研究人员筛选的改善功能后的蛋白质。这可以帮助科学家更快进化出针对特定癌症的抗体及更有效的治疗酶,并设计出针对癌症和神经退行性疾病相关蛋白质的蛋白酶。

(徐锐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adp9583>

## 鱼与熊掌兼得,下一代 mRNA 疫苗来了

**本报讯** 基于病毒的疫苗通常能引发更强的免疫反应,而 mRNA 疫苗的生产速度更快、成本更低,能否将两者的优势结合呢?

在近日发表于《科学-转化医学》的一项研究中,科学家通过编码病毒样纳米颗粒,而不是像现有新冠 mRNA 疫苗那样只编码单个蛋白质,实现了这一想法。

美国西雅图华盛顿大学的 Grace Hendricks 和同事证明,一种 mRNA 版本的新冠纳米颗粒疫苗在小鼠体内产生的免疫反应是标准 mRNA 疫苗的 28 倍。

Hendricks 表示,mRNA 疫苗的一些不良但轻微的副作用源于人体对注射的 mRNA 及其包裹的脂肪颗粒的即时反应。对于效力更强的疫苗,剂量可以降低。“这样一来,重要的免疫反应保持不变,但副作用会降低。”她说。

早期疫苗由弱化的“活”病毒组成,这种疫苗非常有效,但对免疫系统较弱的人来说存在风险。后来出现了含有“死”病毒的灭活疫苗,这种疫苗更安全,但生产起来比较棘手。之后科学家又研制了蛋白亚单位疫苗,通常只包含病毒的外层蛋白质。它们比灭活疫苗更安全,但游离的蛋白质往往难以引发强烈的免疫反应。

因此,疫苗设计者开始将病毒蛋白嵌入微小

的球体中,制造出看起来像病毒且和蛋白亚单位疫苗一样安全的带刺小球,即疫苗纳米颗粒。一种方法是改造现有蛋白质,使其自组装成小球,并使病毒蛋白凸起于球体表面。

在疫情期间,Hendricks 的同事研发了一种名为“Skycovion”的新冠纳米颗粒疫苗,并于 2022 年在韩国获批,但那时 mRNA 疫苗已经占据了很大优势,所以并未得到广泛应用。

mRNA 疫苗比基于蛋白质的疫苗更快、更容易生产,因为它们包含制造蛋白质的配方,由人体细胞负责完成制造这些蛋白质的艰巨任务。第一代 mRNA 疫苗编码的病毒蛋白最终会凸起于细胞外部,产生比游离蛋白更好的免疫反应,但不如纳米颗粒疫苗有效。

Hendricks 和同事结合这两种方法的优势,研制出一种由编码 Skycovion 的 mRNA 组成的疫苗。当疫苗蛋白在细胞内生成时,它们会自行组装成纳米颗粒,并在小鼠研究中显示出有效性。

Hendricks 说:“这只是基因传递的概念验证。”她和同事已经在研发基于 mRNA 的纳米颗粒疫苗,用于预防流感、可引发癌症的爱泼斯坦-巴尔病毒以及其他病毒。

(赵婉婷)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adu2085>

**本报讯** 美国维克森林大学医学院的 David P. Miller 团队研究了直接面向肺癌筛查的患者数字健康计划。相关研究成果近日发表于《美国医学会杂志》。

胸部计算机断层扫描(CT)筛查可以降低高危人群的肺癌死亡率,但在美国,只有不到 20% 的符合条件人群接受了筛查。为确定直接面向患者的数字健康计划是否会提高肺癌筛查率,研究组进行了一项随机临床试验,将参与者以 1:1 的比例随机分配到 mPATH-Lung 项目。这是一个在临床访问之外提供的数字健康项目,包括简短的决策辅助和筛查预约的选择或加强常规护理,其中患者被告知其肺癌筛查资格,并建议与初级保健临床医生交谈。

研究组向电子健康记录中有吸烟史的 26909 名个体发送电子邀请函,其中 1333 人符合条件并完成入组,研究对象平均年龄为 60.7 岁。mPATH-Lung 干预组的胸部 CT 检查完成率高于对照组。在完成 CT 筛查的受试者中,mPATH-Lung 参与者假阳性率为 12.7%,对照组为 8.4%。干预组有 2.0% 接受侵入性操作,对照组为 1.1%,均无并发症发生。

研究结果表明,与增强的常规护理相比,直接面向患者的数字健康干预提高了肺癌筛查率。未来的研究应评估数字化肺癌筛查干预措施在不同人群和卫生保健环境中的覆盖范围及有效性。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1001/jama.2025.17281>

面向患者的数字健康干预措施可提高肺癌筛查率