

对抗传染性疾病“武器库”又添新“弹药”

● 本报记者 刁雯蕙

距离 1918 年西班牙大流感已过去 100 多年，流感依然是当今世界最大的公共卫生挑战之一。根据世界卫生组织报道，每年全球约有 10 亿季节性流感病例。接种疫苗是预防流感病毒感染最经济、有效的手段之一。相较于其他种类疫苗，减毒活疫苗在免疫强度、广度方面具有优势，但安全性较差始终困扰着减毒活疫苗的研发及转化应用。

2021 年，“下一代疫苗的开发”被《科学》列为 125 个前沿科学问题之一。近年来，中国科学院深圳先进技术研究院研究员司龙龙团队致力于开发更加安全、高效的减毒技术。相关研究成果日前同期发表于《自然－微生物学》和《自然－化学生物学》。

在研究中，司龙龙团队聚焦减毒活疫苗研发的关键共性难题，基于前期创建的第一代蛋白降解靶向的减毒疫苗技术（以下简称 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，分别创建 PROTAR 流感疫苗库和第二代 PROTAR 疫苗技术，为更加安全、有效地开发减毒活疫苗提供了新思路。

对于上述研究，中国科学院院士高福评价说，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。

建立疫苗库 拓展多样性

研究发现，传统流感疫苗存在诸多局限。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 疫苗技术，随后相关成果发表于《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。

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。论文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。

他解释道：“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。”

同时，为实现疫苗的高效制备，团队

还创新性地设计出有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。

研究显示，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，在真核细胞中已经鉴定出超过 600 种 E3 泛素连接酶，为 PROTAR 疫苗的多样性设计奠定了生物学基础。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。

开发 2.0 版本 提升灵活通用性

尽管司龙龙团队开发的第一代 PROTAR 疫苗技术显示出良好的潜力，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），可能会限制该技术在不同病毒中的广泛应用。

在《自然－化学生物学》新发表的论文中，司龙龙团队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任意合适的位点，包括病毒蛋白两端和内部位点，有效弥补了第一代 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，提升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，进一步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。

对于司龙龙团队的研究成果，中国科学院院士赵国屏评价称，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>

研究揭示肺动脉高压的发病机制

本报讯 近日，首都医科大学基础医学院副教授孟艳团队和中国医学科学院基础医学研究所教授张宏冰团队合作揭示了胱氨酸 / 谷氨酸逆向转运蛋白 xCT/SLC7A11，通过抑制 AMPK α 进而激活 mTOR 信号通路，促进肺动脉高压（PAH）的发生与发展。相关研究发表于 *Biochemical Pharmacology*。

PAH 是指肺动脉压力持续升高的病症，若不及时治疗，随着时间的推移，肺动脉压力升高和血管阻力的增加会持

续存在，最终引发右心室肥大，并可能进展为右心衰竭。目前对于 PAH 的治疗手段仍十分有限。

xCT 作为一种氨基酸转运蛋白，已知在细胞增殖和肿瘤形成中发挥重要作用，但其在 PAH 中的作用尚不清楚。该研究发现，在 PAH 小鼠模型和缺氧处理的人肺动脉内皮细胞（HPAECs）中，xCT 的表达显著升高。通过敲除 xCT 基因，研究团队成功预防了 PAH 的发生，并减轻了右心衰竭症状。

进一步的实验表明，使用 xCT 抑制剂磺沙拉嗪（Sulfasalazine）能够有效预防和逆转 PAH 的进程。研究还发现，xCT 的缺失或抑制可以激活 AMPK α 并抑制 mTOR 的活性，表明 xCT 通过抑制 AMPK α 来促进 mTOR 的激活，从而推动 PAH 的发生。通过激活 AMPK α ，磺沙拉嗪和 mTOR 抑制剂雷帕霉素抑制 mTOR 活性，减轻 PAH 的相关症状。

研究人员表示，该研究为肺动脉

高压的分子机制提供了新的见解，并为开发靶向 xC、抗 PAH 疗法奠定了基础。基于 xCT 的治疗策略，使用现有的 xCT 抑制剂或 AMPK α 激活剂，可老药新用治疗 PAH。

据悉，该研究得到了中国国家重点研发计划、国家自然科学基金以及中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目的资助。（张思玮）

相关论文信息 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116897>