

视觉中国供图

研制植物疫苗,就是利用基因工程技术,把病原微生物的抗原基因导入植物基因组中,使抗原蛋白能在植物的可食用部分稳定地长出来,从而培育出好吃的口服疫苗。

# 新冠肺炎疫苗如遇产能瓶颈 这些植物可成为“代工厂”吗

本报记者 赵汉斌

随着新冠肺炎疫苗研发进入人体临床阶段,人们开始思考另一个难题:一旦疫苗研发取得成功,其生产能力如何满足全世界几十亿人的使用需求?

疫苗生产有诸多路径,是多管齐下,还是一枝独秀?全世界都在焦急地观察、等待。近日,

一种上世纪九十年代发明的疫苗制备方法,再次进入人们的视野,那就是植物疫苗。自1983年世界首例经基因工程技术改造的植株诞生以来,植物转基因技术发展迅速,至今已有一百多种病原微生物的抗原基因被相继整合到植物基因组中,部分基因产物经动物实验证实具有免疫原性。

有人相信,它可能是解决新冠病毒大流行最快最省钱的办法,但也有人表示质疑。

植物中表达的载体上,构建高效植物表达载体;通过基因工程技术将外源基因导入植物,使植株携带特定抗原的编码基因,实现植物细胞的遗传转化和受体细胞的组织培养与植株再生;检测抗原蛋白基因在植物中的表达,并对目的产物进行分离纯化与纯度鉴定,以及植物表达产物的抗原性及免疫原性检测。

换个通俗的说法,这一路径就是利用植物基因工程技术,把病原微生物的抗原基因导入植物基因组中,使抗原蛋白能在植物的可食用部分稳定地长出来,从而培育出可表达特异性抗原的植株,它们能刺激人和动物的机体产生相应的免疫应答,使其具有特异的抗病能力,这种植物或果实及其制品也成为可吃的疫苗。

利用基因工程研制植物疫苗主要包含两类:一类是借助植物生物反应器大量产生蛋白

质抗原,后经分离纯化制备疫苗;另一类是直接构建经基因改造的植株,将整株或某一部分直接食用,制备成口服疫苗,不需对抗原蛋白进行分离纯化。

据现有报道,目前利用基因工程技术在植物中生产的疫苗至少已达十数种,针对我们熟悉的乙型肝炎病毒表面抗原、口蹄疫病毒、狂犬病病毒糖蛋白、结核杆菌、轮状病毒等都可生产植物疫苗。

西北大学教育部西部资源生物学与生物技术教育部重点实验室的关正军告诉记者,基于基因改造后植物的可食用疫苗,是新型疫苗中最有前途的方向之一。与传统疫苗相比,植物疫苗不仅造价低廉,表达在植物体内的抗原蛋白还无需提取纯化和冷藏,大大降低了制备和运输的费用,而且相对安全有效。

## 脑洞大开,用烟草快速“造”疫苗

在脑洞所及的情况下,烟草以破坏健康而非拯救生命命名,这也是为什么当总部位于伦敦的英美烟草公司(BAT)宣称自己研制新冠肺炎疫苗时,人们会讶异了。

BAT旗下的美国子公司“肯塔基生物处理”(KBP)不久前宣布,他们正在研究一种针对新冠肺炎的潜在疫苗,并进入临床前的测试阶段。如果成功,在适合的合作伙伴与政府机构的支持下,从6月开始有望每周可以生产100万至300万剂疫苗。

英美烟草公司科学主任大卫·奥莱利博士表示:“我们正在跟美国食药管理局(FDA)接洽,寻求行动指导,同时还与美国卫生和劳动保障部(DHSC)以及美国卫生和公众服务部下属的生物医学高级研究及发展管理局(BARDA)合作,为加快开发针对新冠肺炎的疫苗提供支持通道。”

这家机构表示,他们已克隆了新冠病毒

基因序列的一部分,用来促进潜在抗原的形成,使其在人体内引起免疫反应并产生抗体,并将该抗原插入烟草植株中进行繁殖,当植株成熟后,就会获得经过纯化的抗原。英美烟草公司还解释,由于烟草植株内可引起人类疾病的病原体无法生存,因此技术更安全、抗原成分在烟草植株中积累得更快,这种生产方式也更加高效。

“抗原的基因编码在6周前被注入烟草,如今已经被收割并进行蛋白质萃取。”奥莱利博士称,开发疫苗是很艰巨和复杂的工作,然而他们已有突破性进展。

这家公司直接或间接披露的信息还有待证实,一个月后能否生产300万剂疫苗还有待观望,但这已不是英美烟草公司第一次研制对抗流行病毒的药物。6年前,同为英美烟草公司子公司的“雷诺兹美国”,就曾经研制出一种名为ZMapp的药物,用于抵御埃博拉病毒。

## 优点多多,植物疫苗造价低更安全

早在1992年,乙型肝炎表面抗原在植物中成功表达的研究成果就已经引爆了学术界,利用基因改造过的植物作为生物反应器生产疫苗,从此成为疫苗研制的热点。

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒感染引起的传染病,是当前威胁人类健康的重要传染病。研究表明,编码乙型肝炎病毒表面抗原基因可在烟草、番茄、马铃薯、羽扇豆和莴苣等植物中成功表达。近年来,对乙型肝炎疫苗的研究更

加深入,中国研究人员已成功将乙型肝炎病毒表面抗原基因导入樱桃、苹果、马铃薯和番茄,获得基因改造过的植株并表达出有活性的乙型肝炎病毒表面抗原蛋白。目前,这种表面抗原在马铃薯中表达量最高。

来自西安文理学院生物技术学院的罗曼和刘瑞琪,在关于利用植物生产疫苗研究进展的一项综述中介绍,植物疫苗研制主要包含以下几个步骤:克隆目的基因,将之连接入可在

## 仍有不确定性,或许还有更好的策略

日趋成熟的植物基因工程技术,为口服疫苗的研究带来了广阔的发展前景。比如物美价廉营养好的番茄,就是基因工程技术中最常用的受体材料之一,可以直接生食,避免了加热过程对外源蛋白的损伤。

但与此同时,疫苗的安全性、可靠性始终是第一位的。近年,人们也看到植物口服疫苗仍存在诸多不确定的因素,如外源蛋白表达量不高、口服时可能被消化降解以及安全性问题等,其热度也有所下降。如何成功解决这些问题,也成为植物口服疫苗发展过程中的重大考验。

而面对各国科学家正殚精竭虑急欲攻克的新肺炎疫苗,制备手段尚不是最大的难点,其核心在于复杂、漫长又耗费大量资金和研发资源的过程。对新冠病毒的认知,疾病的复杂性、人类免疫系统对于新冠病毒的反应方式及其机制,一系列的因素都会影响疫苗的研制速度,而研制呼吸系统疾病疫苗的时间一般会更长。

清华大学医学院教授张林琦告诉科技日报记者,我国新冠肺炎疫苗的技术路径大致上跟国外相似。因为疫情的态势,疫苗需求量肯定会很大。每一种疫苗策略都

有它的优势和劣势,有的比较快,有的比较传统。

据世界卫生组织统计,截至4月底,全球新冠疫苗研发项目已有44个,至少有96家公司和学术团体在同时开发。我国的科研攻关组布局了病毒的灭活疫苗、核酸疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗及减毒流感病毒载体疫苗五条技术路线。目前,全球共有7个新冠肺炎疫苗获批进行临床试验。值得注意的是,在这次的疫苗研制“赛跑”中,领先的几支队伍都选择了mRNA疫苗作为研究方向。

斯微生物负责人李航文介绍,所谓mRNA疫苗,指的是在体外合成病毒的相关序列mRNA,将mRNA传递到人体细胞内形成免疫。如此一来,生产抗原的过程就从体外变到体内,“这形成了mRNA疫苗在新型冠状病毒中的速度优势。而由自体合成的蛋白更像是‘原装货’,所生成抗体的‘质量’也会更好”。

但是,无论疫苗研发有多快,每一步都是最难走,也是不可或缺的一步,必须经过实验室研制、临床前研究、I、II、III期临床试验过程和步骤,全部安全通过之后,疫苗才能算研发成功。

增殖和耐药的原因,为肿瘤精准治疗提供潜在的靶向方案。

## 肿瘤治疗靶点参与调控 染色体分配

细胞的非随机分配究竟是如何产生的?课题组认为,从原理上看分三步,首先是细胞要识别出染色体复制有无问题,如果发现问题,再下达非随机分配的信号并开展分离,最后将有损伤的染色体尽可能地完全隔离开。

值得关注的是,课题组在实验中对多条信号通路进行了筛查,结果发现,ATR/CHK1这条通路在这三步曲中起了作用,可以在一定程度上控制非随机分配的发生。课题组成员说,此前ATR/CHK1已经在临床上作为肿瘤靶向治疗的靶点,多个化合物均在临床试验。因此相关研究为明晰肿瘤发生机制和精准靶向治疗提供了新的理论依据。

“自然界的生命体非常智慧,一旦细胞出现损伤,就会自我修复,又备着最后防线,即通过非随机分配来隔离受损部分,以保证整个群体的利益最大化。”应颂敏表示,对于非随机分配背后的机制,团队还将继续探索。

# 完好的子代留下来,受损的子代被“嫌弃” 趋利避害竟是细胞分裂的“天性”

洪恒飞 吴雅兰 本报记者 江耘

人体每时每刻都在发生细胞分裂。细胞分裂通常包括细胞核分裂和细胞质分裂两部分,母细胞会在核分裂过程中将遗传物质传递给子细胞,维持生命遗传信息的延续。在中学教科书中,这一过程被描述为“平均分配”。

近日,浙江大学医学院、浙江大学附属第二医院呼吸与危重症医学科应颂敏教授、沈华浩教授团队最新发现,高等动植物在细胞分裂时存在染色体“分配不均”的现象,带有DNA损伤的染色体会去往同个子代细胞,以保证另一个子代细胞的健康,前者伴有明显的DNA损伤修复反应。研究人员还发现,ATR/CHK1信号通路对损伤染色体的非随机分配起着至关重要的调控作用。相关研究成果已在线刊登于国际著名《分子细胞》杂志上。

## 分裂后的“双胞胎”外表 很像内在不同

2013年,在带领本科学院做创新实验时,应颂敏与学生意外观察到了一对外表长得很像但在并不相同的“双胞胎”细胞。

通过免疫荧光染色的方法,他们发现,其中

一个子代细胞完好,另一个则有很多DNA损伤。应颂敏说,从表面上看二者有新旧之别,实则是源于损伤与非损伤染色体的分配。

经过7年研究,应颂敏课题组先后在数十种不同的细胞系中发现了“非随机”现象,包括人的细胞和实验小鼠的细胞,既有正常细胞,也有肿瘤细胞。

应颂敏解释道,细胞增殖、分裂的过程中,有可能出现染色体DNA损伤的情况,但有时受损的染色体DNA并不能在细胞分裂之前完成自我修复。这一情况下,如果细胞分裂仍采用随机分配,就会把受损的染色体DNA同时遗传给两个子细胞,再迭代相传,可能造成不可估量的后果。

“为规避风险,母细胞会进行调配,将无损伤的染色体分配给其中一个子代细胞,使其保留增殖能力;而损伤的染色体都被‘隔离’到另一个同胞子代细胞中,并倾向于发生细胞周期阻滞或死亡。”应颂敏说,隔离受损细胞这一调控作用可能在干细胞发育时也起到保证生命种子长期存活的关键作用。

## 非随机分配能保证遗传 信息代代相传

人体细胞有23对染色体,每一对染色体在

细胞分裂中能平均分配给子细胞。若缺乏高效的调控机制,所有染色体均发生非随机分配的概率其实很小。

课题组成员介绍说,大概要观察成千上万个细胞才能看到一个处于非随机分配中的细胞。而要发生非随机分配还有一个前提条件,就是染色体出现损伤而且在细胞分裂之前没有被修复。

据了解,DNA复制过程中,会发生诸多状况,就像俄罗斯方块那样,不是所有地方都是严丝合缝。DNA末端的端粒部分也特别不易复制,一旦复制不好就会出现损伤。这种复制障碍被称为复制压力。一些细小的损伤在非随机分配后聚沙成塔,导致细胞DNA伤痕遍布。此外,内部因素如肿瘤原癌基因的激活、外部因素如影响DNA复制的化学药物等也都会造成DNA损伤。当这些损伤没有被完美修复的时候就可能触发非随机分配。

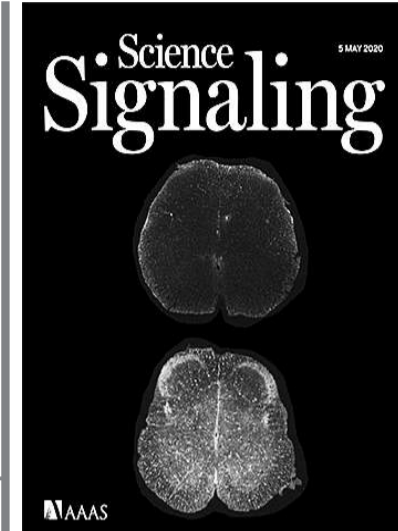
“在正常细胞中,非随机分配相当于筑起了生命繁衍的一道最后防线,保证把完好的染色体信息一代代传递下去。而在肿瘤细胞中,非随机分配则可能起到了利好肿瘤生长的作用。”沈华浩表示,如果能够掌握非随机分配的发生机制,就能让我们更深刻地理解肿瘤快速

## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

## 血清贵又不能及时送达 被毒蛇咬伤后它能救急

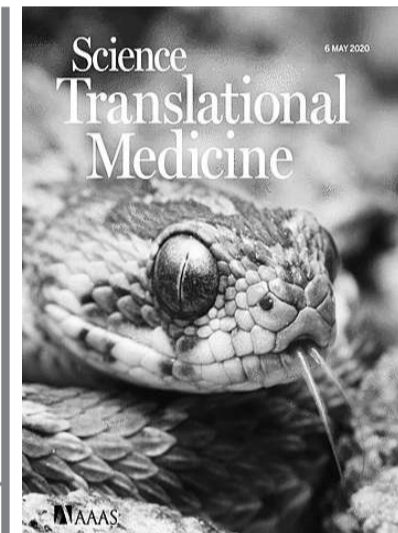
《科学·转化医学》 2020.5.6



毒蛇咬伤是一种被忽视的热带疾病,在世界范围内造成了许多伤害和死亡。因为每种蛇类都有特定疗法,且抗蛇毒血清价格昂贵,偏远地区难以获得,被毒蛇咬伤的患者面临及时治疗的困难。在寻找现有治疗方法的过程中,英国利物浦热带医学院的劳拉·瓦娜·阿尔布列斯库等人研究了一种已被批准用于人类患者的金属螯合剂——二巯基丙醇衍生物2,3-二巯基-1-丙磺酸(DMPS),发现其对被多种铜蝮蛇咬伤的小鼠中毒有效,或能作为入院治疗前的急救措施。

## 有种蛋白抑制剂能降低 阿片类药物副作用

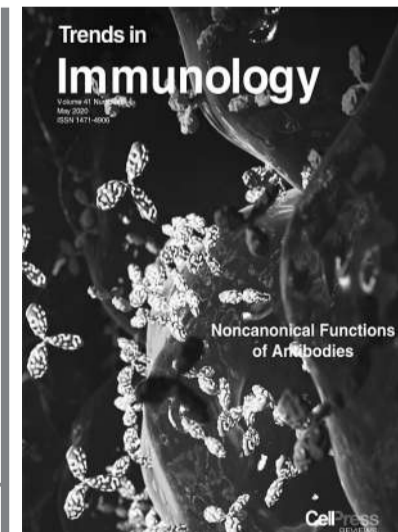
《科学·信号》 2020.5.5



在开发出阿片类药物的替代品之前,保持阿片类药物剂量低但有效可能是预防其副作用的关键。美国亚利桑那大学的大卫·杜伦等人发现,将热休克蛋白90(Hsp90)抑制剂注射到小鼠脊柱中,可增强阿片类药物的疗效。在脊柱感觉神经元丰富的区域,Hsp90减弱了阿片类药物抗伤害作用所需的激酶-蛋白合成途径的活性。在小鼠模型中,阻断Hsp90在脊柱中而不是在大脑或外周中的表达,可以使阿片类药物更有效地抑制对热和触感的敏感性,这表明这种方法可能对患者有益。进一步的观察表明,Hsp90在阿片类信号传导中的作用具有组织特异性。

## 弄清抗体非典型功能 才能更好调节免疫反应

《免疫学趋势》 2020.5



抗体的典型功能是将抗原识别过程与先天免疫反应的启动联系起来。随着现代研究技术的引入和复杂模型系统的使用,近年来发现了一些抗体的非典型功能。这些功能包括非典型的中和病原体策略或发挥其他蛋白质(细胞因子、伴侣蛋白或酶)的特有活性。法国巴黎大学的乔丹·迪米特罗夫等研究人员综述了抗体的非典型功能,并讨论了它们在免疫调节和防御中的作用机制和意义。对这些功能的更好理解将丰富我们对适应性免疫反应的认识,并将促进新疗法的研发。