

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2024-029

合成生物学驱动下的疫苗创制策略

刘泽众^{1,2}, 陆路¹, 姜世勃¹

(1 复旦大学基础医学院, 上海 200032; 2 复旦大学药学院药理学系, 上海 201203)

中图分类号: Q81 文献标志码: A

21世纪以来, 生物医药领域的迅速发展为人类健康带来了前所未有的机遇, 生物技术的不断创新为疾病的预防、诊断和治疗提供了新的途径与可能。在这个背景下, 合成生物学对人类健康的作用愈发凸显, 其在医学领域的应用正在革新人们对疾病预防和治疗的理念和方法, 我国对于合成生物学在政策层面的支持也日益显著。2022年, 我国首部生物经济五年规划出台, 明确指出包括合成生物在内的生物经济是未来中国经济的重点发展方向。2023年, 浙江省将合成生物学列为9个优先发展的未来产业之一, 为合成生物学的研究和应用提供了更广阔的发展空间。政策导向为合成生物学的应用带来了更多的支持和关注, 有望加速技术的成熟和推广, 推动我国合成生物学及其他产业的发展。

疫苗是人类防控疾病的最有效措施之一, 几个世纪以来, 学者们不断努力, 探索各种疫苗类型的发展, 从最早的减毒活疫苗和灭活疫苗, 一直到如今的基因工程疫苗和纳米疫苗等现代技术^[1]。疫苗已不局限于传染性疾病的防治, 而且还扩展到了癌症、自身免疫性疾病等非传染性疾病的预防和治疗。随着科学技术的不断进步, 人类对抗疾病的手段也不断丰富和完善。接种疫苗已经成为预防疾病的首选方法之一, 它能够在体内建立起有效的免疫屏障, 不仅保护个体免受疾病侵害, 还有助于整个社会形成群体免疫力, 从而减少甚至避免大规模疫情的发生, 为人类健康和社会稳定作出了不可替代的贡献。

疫苗的发展涵盖了众多技术和理论的演进。早期疫苗制备方法相对简单, 通常基于已知病原的减毒或灭活。然而, 这些方法制备的疫苗在效力和安全性方面存在限制。随着科学技术的发展, 特别是基因工程等生物技术的突破, 疫苗研究进入了全新的阶段。现代疫苗的研发借助基因工程学、生物信息学、合成生物学等新兴技术, 为疫苗研发带来了新的思路和技术手段, 提高了疫苗的有效性和安全性。尤其合成生物学基于“中心法则”, 借鉴工程学标准化、模块化和可设计等原则, 对生命体进行优化设计改造。通过合成生物学, 科学家们可设计并创造出具有特定抗原性和免疫原性的合成物(即疫苗), 可诱导免疫系统产生对特定病原体的免疫反应。这种方法相较于传统的疫苗制备过程更加灵活, 能够快速响应传染病的爆发和病原体的变异, 通过人工合成核酸序列, 快速构建出mRNA疫苗、DNA疫苗、病毒载体疫苗和重组亚单位疫苗, 这对于应对新发突发传染病具有重要意义。同时, 借助合成生物技术制备的疫苗不仅可应对传统的病毒性疾病^[2], 还可防控细菌性疾病^[3]、寄生虫性疾病^[4]以及恶性肿瘤^[5]等多种严重疾病。

合成生物学不仅是生物医学领域的一种革命性技术, 更是推动医学进步、改善人类健康的重要驱动力。随着技术的不断进步和应用范围的拓展, 合成生物学将为人类健康带来更多意想不到的突破和惊喜。为了集中报道我国在合成生物学领域疫苗创制过程中的前沿应用, 特组织出版本期专辑, 主要包括以下内容:

(1) 重组亚单位疫苗 在新冠疫情大流行的背景下, 人们对于新发突发传染病有更清楚的认知, 应

收稿日期: 2024-03-25 修回日期: 2024-03-29

引用本文: 刘泽众, 陆路, 姜世勃. 合成生物学驱动下的疫苗创制策略[J]. 合成生物学, 2024, 5(2): 217-220

对新发传染病不仅要求社会的快速响应机制,还急需开发安全有效的疫苗。这需要迅速地选择疫苗抗原、设计优化以及快速生产等。合成生物学工程化原理和技术为疫苗研发提供了高效、灵活的平台,加速疫苗的开发过程,提高疫苗有效性、广谱性、长效性。复旦大学基础医学院姜世勃团队^[6],基于天然状态下新冠病毒刺头(Spike)蛋白中受体结合域(RBD)的三聚体结构,创造性地利用重组人源化Ⅲ型胶原蛋白(Rh3C)作为新型三聚体基序,利用合成生物技术融合形成重组三聚体蛋白,这种胶原-RBD(Rh3C-RBD)三聚体蛋白比RBD单体蛋白免疫能诱导产生更高滴度的结合抗体和中和抗体。此外,该研究还初步评价了Rh3C在流感病毒抗原设计中的应用,为各类病毒重要蛋白的三聚化抗原设计,提供了一种有效的、普适的新型抗原设计策略,这一方法为疫苗研发领域带来新的思路和机遇,有望为未来疫苗的开发和应用提供更多的选择。武汉大学生命科学院徐可团队^[7]总结了合成生物技术在六种技术路线的新冠病毒候选疫苗中的应用情况,通过合成生物学展示全新的共性抗原表位和交叉抗原位点,将为广谱疫苗抗原的“再设计”提供了可行性。该文还讨论了多种广谱疫苗设计策略的应用场景及面临的挑战,为高变异病毒的疫苗研发提供了基于合成生物学的新思路。总之,应用合成生物技术将有助于提高疫苗的研发速度、精准度和适应性,从而更有效地应对新发传染病的挑战。

(2) 肿瘤疫苗 肿瘤疫苗的问世标志着疫苗领域的一项重要突破。与传统疫苗不同,肿瘤疫苗旨在治疗已经存在的肿瘤,而非预防传染病。这类疫苗通过激活患者自身免疫系统,识别并攻击肿瘤细胞,从而抑制肿瘤的生长和扩散。中国科学院深圳先进技术研究院黄卫人团队^[8]总结了治疗性肿瘤疫苗抗原靶向、疫苗设计、递送系统的前沿进展,并对各种方法优缺点进行总结归纳,强调了合成生物学对于肿瘤疫苗治疗效果的提升具有重要意义,为以后肿瘤疫苗设计和生产提供借鉴。深圳理工大学药学院陈有海团队^[9]总结了合成生物学在细菌和病毒载体癌症疫苗中的进展及关键技术应用,表明通过对微生物基因组进行合理编辑,可以获得工程化的生物组分疫苗。这一研究深化了对细菌和病毒作为肿瘤疫苗载体的认识,该文点明了肿瘤治疗面临的复杂局面,表明随着合成生物学的进步、对人类免疫系统和癌症生物学的进一步了解,微生物载体肿瘤疫苗将会成为对抗肿瘤的有效工具。中国人民解放军总医院张斌团队^[10]详细探讨了肿瘤新抗原的来源、发现与鉴定,以及新抗原肿瘤疫苗的分类和免疫接种方案,总结了肿瘤新抗原疫苗的优化策略,借助合成生物技术,新抗原肿瘤疫苗展现出强大的肿瘤特异性免疫原性和抗肿瘤活性的初步证据,为个性化免疫疗法的发展提供了新的思路。青岛大学药学院董铭心团队^[11]归纳了各类流感病毒疫苗研发的策略,并拓展了流感病毒作为溶瘤病毒疗法激活人体抗肿瘤免疫反应在多个肿瘤场景下的应用,借助合成生物学可以对流感病毒基因组进行有目的修饰,实现对病毒的精准调控,从而增强疫苗的免疫原性和抗原稳定性及抗肿瘤效果。这些创新性合成生物学策略有望为治愈肿瘤提供更加可靠的保障,为未来肿瘤治疗领域的发展开辟了新的道路。

(3) 载体疫苗、mRNA疫苗及细菌疫苗 优秀的载体疫苗需要精确设计和构建载体病原,使其具有理想的免疫原性和安全性,借助合成生物学可实现对疫苗候选病原体的定制化设计。侯利华团队^[12]系统地概述了复制型和非复制型病毒载体疫苗的研发策略,并介绍了在合成生物学思维指导下不同种类病毒载体重组疫苗的研究进展,包括腺病毒载体疫苗、痘病毒载体疫苗、水疱性口炎病毒载体疫苗等。这些研究展现出病毒载体疫苗的新方向及新应用。青岛大学基础医学院王斌团队^[13]阐明T细胞在免疫反应中的具体机制,回顾了各类载体疫苗对于激活T细胞免疫反应的研究和应用,通过对不同载体疫苗的设计和优化,实现对T细胞免疫反应的精准调控,提高疫苗的效果和安全性。这些研究为载体疫苗的开发提供了关键性的理论基础,为疫苗设计提供了更加精准的策略和方向。秦成峰团队^[14]聚焦七次“国际公共卫生紧急事件”中病毒疫苗的开发历程,理清mRNA疫苗相对于传统疫苗的优势——mRNA疫苗极其适用于应对突发大规模疫情,合成生物学等技术的进步极大解决了mRNA分子合成与修饰以及核酸递送系统等核心问题,使mRNA疫苗得以快速发展,加速推动了mRNA疫苗临床应用。邹全明团队^[15]总结了目前细菌疫苗研究的现状,并详细介绍了合成生物学在基因缺失疫苗、基因工程亚单位疫苗、多糖蛋白结合疫苗等重要类型的细菌疫苗研究中的应用,随着合成生物学的发展,细菌疫苗的研发将更加聚焦和高效,有望解决细菌耐药等问题,守护人类健康。

(4) 优化疫苗生产的生物工艺 合成生物学作为一种创新技术, 将加速这一开发过程, 并为实现下一代疫苗的目标提供支持。王恒樑团队^[16]聚焦多糖结合疫苗的生物合成, 介绍了蛋白多糖偶联技术体系中的关键模块, 包括核心元件蛋白寡糖转移酶和载体蛋白、多糖抗原合成基因线路和工程菌株的改造。合成生物技术用于对疫苗合成途径中的关键元件进行优化和改良, 提高疫苗效力。中国科学院生物物理研究所侯百东团队^[17]系统地阐述了纳米颗粒疫苗的发展历程和临床应用情况, 详细介绍了纳米颗粒疫苗在新型冠状病毒流行中的转化应用, 如新冠病毒刺突蛋白三聚体疫苗、协助组装的新冠纳米颗粒疫苗等。通过理性设计来提高纳米颗粒疫苗的研制效率和应用范围是未来疫苗研发的关键目标。这些研究将使疫苗的开发更加多样化, 对不同疾病和病原体挑战提供了更广泛的选择和灵活性。

合成生物学助力疫苗创新为人类健康带来了新机遇。通过合成生物学的技术手段, 加速疫苗研发进程, 快速应对新发传染病的威胁, 精准设计疫苗抗原, 提高疫苗的免疫原性和安全性, 实现个性化治疗。这些创新性的应用为预防和控制传染病提供了更强大的工具, 有望为构建更健康、更安全的社会做出重要贡献。随着合成生物学的发展, 我们可以期待在疫苗领域看到更多突破和创新, 从而为人类提供更加全面、高效的免疫保护, 守卫全球公共卫生。

参 考 文 献

- [1] RAUCH S, JASNY E, SCHMIDT K E, et al. New vaccine technologies to combat outbreak situations[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 1963.
- [2] BAROUCH D H, THOMAS S J, MICHAEL N L. Prospects for a Zika virus vaccine[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 176-182.
- [3] SHIRLEY M. 20-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in adults[J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 989-999.
- [4] MA R, SALINAS N D, ORR-GONZALEZ S, et al. Structure-guided design of VAR2CSA-based immunogens and a cocktail strategy for a placental malaria vaccine[J]. *PLoS Pathogens*, 2024, 20(3): e1011879.
- [5] LI Y H, WANG M N, PENG X Q, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: current advance and future outlook[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2023, 13(8): e1384.
- [6] 刘泽众, 周洁, 朱赟, 等. 基于重组人Ⅲ型胶原蛋白的三聚体抗原疫苗策略在新冠和流感疫苗中的应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):385-395.
LIU Z Z, ZHOU J, ZHU Y, et al. Applications of the recombinant human collagen type III-based trimerization motif in the design of vaccines to fight against SARS-CoV-2 and influenza virus[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):385-395.
- [7] 袁为锋, 赵永亮, 吴芷萱, 等. 合成生物学在新冠病毒广谱疫苗研发中的应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):369-384.
YUAN W F, ZHAO Y L, WU Z X, et al. Application of synthetic biology in the development of SARS-CoV-2 broad-spectrum vaccines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):369-384.
- [8] 方超, 黄卫人. 合成生物学在肿瘤疫苗设计中的应用进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):239-253.
FANG C, HUANG W R. Progress with the application of synthetic biology in designing of cancer vaccines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):239-253.
- [9] 谭子斌, 梁康, 陈有海. 合成生物学在基于微生物载体肿瘤疫苗设计中的应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):221-238.
TAN Z B, LIANG K, CHEN Y H. Applications of synthetic biology in developing microbial-vectored cancer vaccines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):221-238.
- [10] 涂辉阳, 韩为东, 张斌. 肿瘤新抗原疫苗的设计与优化策略[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):254-266.
TU H Y, HAN W D, ZHANG B. Strategies for the design and optimization of tumor neoantigen vaccines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):254-266.
- [11] 郭茜亚, 陈积, 董铭心. 流感病毒改造新策略及其应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):267-280.
GUO X Y, CHEN J, DONG M X. New strategies for engineering influenza viruses and their applications[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):267-280.
- [12] 王步森, 徐婧含, 高智强, 等. 病毒载体疫苗研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):281-293.
WANG B S, XU J H, GAO Z Q, et al. Advances in virus-vectored vaccines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):281-293.
- [13] 江莎莎, 王晨, 路冉, 等. T细胞免疫反应载体疫苗在人类疾病预防和治疗中的应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):294-309.
JIANG S S, WANG C, LU R, et al. Applications of vector vaccines developed through T-cell immune responses in preventing and treating human diseases[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(2):294-309.
- [14] 叶青, 秦成峰. “国际公共卫生紧急事件”下的mRNA疫苗研发[J]. *合成生物学*, 2024, 5(2):310-320.
YE Q, QIN C F. Development of mRNA vaccines in response to the Public Health Emergency of International Concern[J]. *Synthetic Biology*

Journal, 2024, 5(2):310-320.

- [15] 章金勇, 顾江, 关山, 等. 合成生物学助力细菌疫苗研发[J]. 合成生物学, 2024, 5(2):321-337.

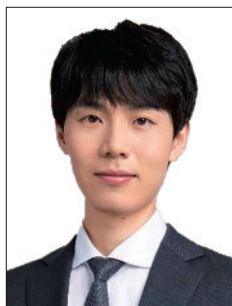
ZHANG J Y, GU J, GUAN S, et al. Synthetic biology promotes the development of bacterial vaccines[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(2):321-337.

- [16] 叶精勤, 黄文华, 潘超, 等. 合成生物学在多糖结合疫苗研发中的应用[J]. 合成生物学, 2024, 5(2):338-352.

YE J Q, HUANG W H, PAN C, et al. Applications of synthetic biology in developing polysaccharide conjugate vaccines[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(2):338-352.

- [17] 马雪璟, 郭畅, 华兆琳, 等. 合成生物技术助力纳米颗粒疫苗理性设计时代的到来[J]. 合成生物学, 2024, 5(2):353-368.

MA X J, GUO C, HUA Z L, et al. Dawn of the rational design of nanoparticle vaccines aided by the advance of synthetic biology techniques[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(2):353-368.



刘泽众(1990—),男,复旦大学药学院药理系副主任、青年研究员、博士生导师,国家级青年拔尖人才、上海科技“启明星”。主要致力于重大病毒性传染病防治策略的研究。相应成果在 *Immunity*、*Cell Research*、*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 等杂志发表 30 多篇 SCI 论文,其中 3 篇入选 ESI 高被引论文,2 篇被 F1000 评价体系推荐。申报专利 10 余项,获授权专利 7 项。主持国家自然科学基金重大研究计划等项目 4 项。

E-mail: zezhongliu@fudan.edu.cn



陆路(1982—),复旦大学研究员,博士生导师。长期从事多肽等蛋白类抗感染新药物、新技术及新材料的研究,在国际上系统地提出了蛋白类“病毒失活剂”的基础理论,发现了 MERS-CoV 和新冠病毒等冠状病毒共性靶点 6-HB 和广谱多肽类抑制剂,并开展抗病毒广谱药物及疫苗等研究。近 5 年来,作为第一和通讯作者在 *Science*、*Cell*、*Immunity*(封面文章)、*Cell Research*(封面文章)、*Science Translational Medicine*、*Nature Microbiology*、*Science Advances*、*Nature Communications*(3 篇)、*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*(3 篇,1 篇封面文章)等发表论文数十篇,获世界卫生组织(WHO)邀请报告、*Science* 专题评述等。获得授权专利 36 项,完成多项专利的成果转让/转化,入选中国医药生物技术十大进展。作为负责人主持比尔盖茨基金会联合大挑战项目、国家重大专项、国家自然科学基金优秀青年科学基金等国家项目十余项。入选“全球前 2% 顶尖科学家排名”榜单、科睿唯安全球高被引科学家名单、教育部“长江学者奖励计划”,国家百千万人才工程国家级人选,国家“有突出贡献中青年专家”,获谈家桢生命科学奖创新奖、转化医学奖励计划创新奖、强国青年科学家提名奖等。

E-mail: lul@fudan.edu.cn



姜世勃(1953—),男,复旦大学基础医学院、上海市重大传染病和生物安全研究院教授,病原微生物研究所所长,美国微生物科学院院士。主要从事抗病毒药物和疫苗的研究。在 *Cell*(3 篇)、*Nature*(2 篇)、*Science*(2 篇)、*The Lancet*(4 篇)、*CNS* 子刊(92 篇)等 SCI 杂志发表 584 篇科学论文(总影响因子 7245,篇均 IF12.4;总被引 47 572 次,篇均被引 81 次),h 指数为 107;连续 8 年入选爱斯唯尔的“中国高被引学者”榜单,连续 3 年入选科睿唯安的“全球高被引科学家”榜单。曾担任 *The Lancet* 的编辑顾问,现担任 *Antiviral Res* 和 *Emerging Microbes & Infections* 等 8 个 SCI 杂志的编委。申请发明专利 115 项,获授权 56 项,转让 11 项,开发出 5 类(项)创新性医药或医疗产品。根据其专利开发的国际首个多肽类抗艾滋病药物(恩夫韦肽)于 2003 年获美国 FDA 批准上市,因此而开辟了病毒融合/入侵抑制剂新领域,并在该领域内保持国际领跑地位。近期开发出国际首创的通用冠状病毒融合抑制剂候选药物(EK1 多肽),现在 III 期临床试验中。引领开发的 HPV 入侵抑制剂产品,应用于中国千余家医疗机构,近百万患者受益。在国际上率先证明 SARS-CoV S 蛋白 RBD 具有高中和免疫原性,从而开辟了靶向 RBD 的冠状病毒疫苗和抗体新领域。研发出系列冠状病毒候选疫苗和中和抗体,包括国际首创的基于 RBD/新型佐剂的高效和长效泛萨贝冠病毒候选疫苗。

E-mail: shibojjiang@fudan.edu.cn