مطالعه بیوتکنولوژی و نقش آن در طراحی واکسن های نوترکیب

الهوردی قنبری[1]، کیانا گلشنی[2]

۱. دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) میکروبیولوژی، گروه علوم پایه - زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه، ایران

خلاصه:

پیشرفت‌های اخیر در بیوتکنولوژی به‌طور چشمگیری روند توسعه‌ی واکسن‌ها را دگرگون کرده‌اند و امکان طراحی واکسن‌های نوترکیب زیرواحدی، DNA، mRNAو مبتنی بر نانوذرات را با دقت و کارایی بالا فراهم ساخته‌اند. در رویکردهای نوین، از فناوری‌هایی مانند ویرایش ژنومCRISPR/Cas ، زیست‌فناوری سنتتیک و بیوانفورماتیک برای بهینه‌سازی انتخاب آنتی‌ژن‌ها، افزایش ایمنی‌زایی و کاهش زمان تولید واکسن استفاده می‌شود. نانوفناوری نیز نقشی اساسی در انتقال هدفمند مواد واکسن و تقویت پاسخ ایمنی بدن ایفا می‌کند. از سوی دیگر، استفاده از کارخانه‌های سلولی متنوع — از سیستم‌های میکروبی، حشره‌ای و پستانداری گرفته تا پلتفرم‌های گیاهی — امکان تولید مقیاس‌پذیر و مقرون‌به‌صرفه واکسن‌ها را فراهم آورده است. با وجود موفقیت چشمگیر واکسن‌های mRNA در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، واکسن‌های نوترکیب همچنان ظرفیت بالایی برای توسعه واکسن‌های چندآنتی‌ژنی، قابل تنظیم و شخصی‌سازی‌شده دارند. در آینده، تمرکز پژوهش‌ها بر همگرایی مهندسی ژنتیک، طراحی آنتی‌ژن مبتنی بر هوش مصنوعی و سیستم‌های تحویل نانویی پیشرفته خواهد بود تا واکسن‌هایی ایمن، مؤثر و سریع‌العمل در برابر پاتوژن‌های نوظهور طراحی و تولید شوند.

کلمات کلیدی: بیوتکنولوژی ، واکسن های نوترکیب ، ایمونوفورماتیک ، طراحی واکسن

مقدمه تحقیق:

در سال‌های اخیر، شیوع بیماری‌های ویروسی نوظهور مانندCOVID-19 ، آنفلوانزای پرندگان و آبله میمون نشان داده است که جهان بیش از هر زمان دیگری به واکسن‌هایی نیاز دارد که هم مؤثر و ایمن باشند و هم قابلیت تولید در مقیاس وسیع داشته باشند. واکسن‌های سنتی مبتنی بر ویروس‌های غیرفعال یا تضعیف‌شده، با وجود نقش تاریخی خود در بهبود سلامت عمومی، محدودیت‌هایی دارند؛ از جمله خطرات زیستی، ایجاد پاسخ ایمنی ناکامل و دشواری در تولید انبوه. این محدودیت‌ها ضرورت توسعه فناوری‌های نوین واکسن‌سازی را بیش از پیش آشکار می‌کند. پیشرفت‌های بیوتکنولوژی مسیر توسعه نسل جدیدی از واکسن‌ها را هموار کرده است.(۱) واکسن‌های نوترکیب با بهره‌گیری از مهندسی ژنتیک و بیان آنتی‌ژن‌های مشخص در میزبان‌های سلولی مانند باکتری‌ها، مخمرها یا سلول‌های پستانداران تولید می‌شوند. این واکسن‌ها به دلیل ایمنی بالاتر و انعطاف‌پذیری در طراحی، جایگزینی مؤثر برای روش‌های کلاسیک به شمار می‌آیند. علاوه بر این، نحوه ارائه آنتی‌ژن‌ها در

این واکسن‌ها چه به صورت نانوذرات یا ساختارهای ویروس‌مانند—نقش مهمی در ایجاد پاسخ ایمنی قوی و هدفمند ایفا می‌کند.(۲)

فناوری‌های نوین مانندCRISPR/Cas ، نانوفناوری و ایمونوانفورماتیک با ارائه ابزارهای دقیق برای مهندسی ژنوم و طراحی اپی‌توپ‌ها، کارایی و سرعت توسعه واکسن‌های نوترکیب را به‌طور چشمگیری افزایش داده‌اند. از واکسن نوترکیب HBsAg علیه ویروس هپاتیت B گرفته تا واکسن‌های mRNA علیهSARS-CoV-2 ، بیوتکنولوژی نشان داده است که می‌تواند زمان تولید واکسن را از سال‌ها به تنها چند ماه کاهش دهد. با این حال، چالش‌هایی همچون پایداری محصول، هزینه تولید و نیاز به زیرساخت‌های فنی پیشرفته همچنان باقی مانده‌اند. بررسی جامع فناوری‌های بیوتکنولوژیک در طراحی واکسن‌های نوترکیب، می‌تواند درک عمیق‌تری از فرصت‌ها و مسیرهای پیش روی این حوزه فراهم کند. این مقاله مروری با هدف تحلیل نقش بیوتکنولوژی در توسعه، تولید و بهینه‌سازی واکسن‌های نوترکیب تدوین شده است.(۳)

نقش بیوتکنولوژی در طراحی واکسن‌های نوترکیب:

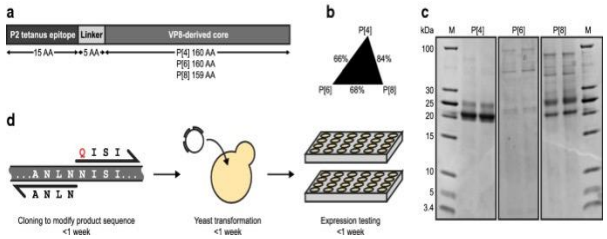
طی دهه‌های اخیر، بیوتکنولوژی به عنوان یکی از ارکان اصلی در توسعه واکسن‌های نوین مطرح شده است. پیشرفت در حوزه‌های مهندسی ژنتیک، زیست‌فناوری سنتتیک، نانوتکنولوژی، و بیوانفورماتیک، طراحی و تولید واکسن‌های نوترکیب را متحول ساخته و امکان ساخت واکسن‌هایی با ایمنی‌زایی بالا، پایداری بیشتر و هدف‌گیری دقیق‌تر را فراهم کرده است.

۱. واکسن‌های زیرواحدی نوترکیب:

ظهور فناوری کلون‌سازی ژن و بیان پروتئین‌های نوترکیب مسیر جدیدی را در واکسن‌سازی گشود. در این روش، تنها بخش‌های آنتی‌ژنی و ایمنی‌زای میکروارگانیسم برای تحریک سیستم ایمنی استفاده می‌شوند، بدون آن‌که نیاز به کل پاتوژن باشد.

اولین نمونه موفق این گروه، واکسن هپاتیت B (HBsAg) بود که با استفاده از مخمر Saccharomyces cerevisiae تولید شد. پس از آن، واکسن‌های HPV بر پایه ذرات شبه‌ویروسی (VLPs) توسعه یافتند و به دلیل ایمنی‌زایی بالا، در برنامه‌های واکسیناسیون جهانی وارد شدند. نمونه دیگر واکسن علیه Neisseria meningitidis نوع B است که از ترکیب چهار پروتئین نوترکیب طراحی شده است.

اگرچه واکسن‌های زیرواحدی نسبت به واکسن‌های زنده یا ضعیف‌شده ایمنی کمتری القا می‌کنند، اما ایمنی بالاتر و کنترل دقیق‌تر بر ترکیب آنتی‌ژنی، آن‌ها را به گزینه‌ای مطمئن‌تر و مدرن‌تر تبدیل کرده است.

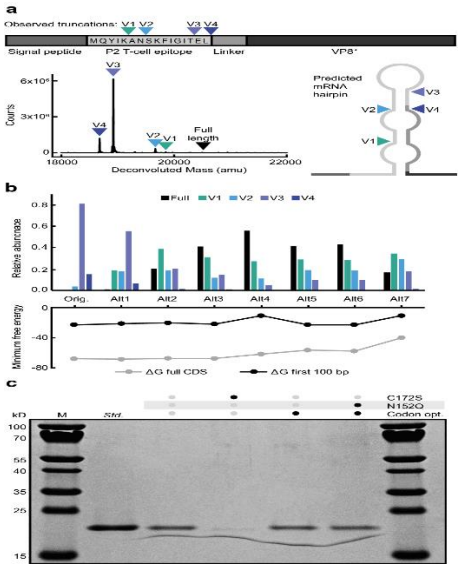


۲. فناوری‌های نانواکسن و تقویت پاسخ ایمنی:

برای افزایش ایمنی‌زایی واکسن‌های زیرواحدی، استفاده از نانوذرات و ذرات شبه‌ویروسی (VLPs) تحول بزرگی ایجاد کرده است. نانوذرات با اندازه بهینه ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر قابلیت دسترسی به گره‌های لنفاوی و تعامل مؤثر با سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را دارند.

ارائه چندتایی آنتی‌ژن‌ها (multimeric presentation) بر سطح نانوذرات، پاسخ قوی‌تر سلول‌های B را القا می‌کند. نمونه بارز آن واکسن Nuvaxovid بر پایه S-protein ویروس SARS-CoV-2 است که با استفاده از فناوری نانو و خودمونتاژ پروتئینی، نتایج بالینی چشمگیری نشان داده است.

استفاده از پروتئین‌های خودمونتاژ شونده مانند فریتین و لومینازسینتاز در قالب نانوذره یاVLP ، نیاز به حامل‌های مصنوعی را حذف کرده و نگرانی‌های ایمنی مربوط به مواد فلزی یا پلیمری را کاهش داده است.



۳. پلتفرم‌های تولید واکسن و کارخانه‌های سلولی:

بیوتکنولوژی با معرفی سیستم‌های بیان متنوع، امکان تولید واکسن در کارخانه‌های سلولی گوناگون را فراهم کرده است.
در سیستم‌های باکتریایی مانندE. coli ، سرعت تولید بالا است اما چالش‌هایی چون تشکیل inclusion bodies وجود دارد. در مخمرها مانند Pichia pastoris وS. cerevisiae ، بیان پروتئین همراه با گلیکوزیلاسیون خاص صورت می‌گیرد که بر ایمنی‌زایی اثرگذار است.
سلول‌های حشرات و پستانداران قابلیت اصلاحات پساترجمه‌ای دقیق‌تر و تولیدVLP ها را فراهم می‌کنند، هرچند هزینه تولید بالاتری دارند. همچنین، سیستم‌های گیاهی و حیوانات ترانسژنیک به عنوان پلتفرم‌های مقیاس‌پذیر و کم‌هزینه در حال گسترش‌اند.(۴)

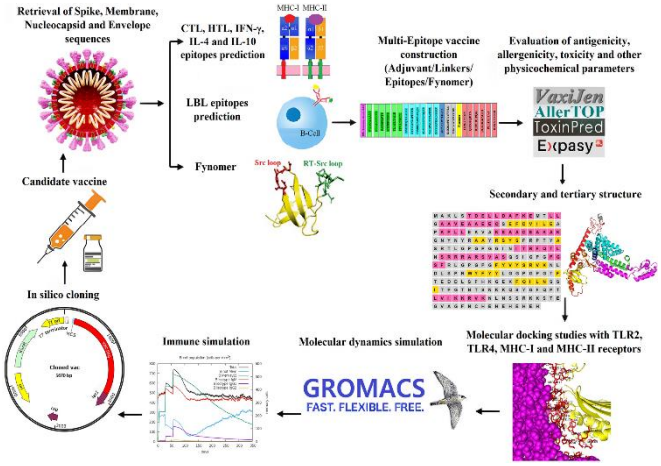
۴. فناوری‌های DNA و mRNA در طراحی واکسن‌های نوترکیب:

پلتفرم‌های ژنتیکی مبتنی بر DNA و mRNA از مهم‌ترین دستاوردهای بیوتکنولوژی مدرن هستند.
در واکسن‌هایDNA ، ژن کدکننده آنتی‌ژن به بدن تزریق می‌شود تا سلول‌های میزبان پروتئین ایمنی‌زا را تولید کنند. واکسن‌های mRNA نیز با تزریق مستقیم RNA طراحی‌شده، سلول‌ها را وادار به تولید آنتی‌ژن می‌نمایند.
در دوره همه‌گیریCOVID-19 ، واکسن‌های mRNA شرکت‌های Pfizer و Moderna نشان دادند که این فناوری می‌تواند در مدت کوتاهی واکسنی مؤثر تولید کند. مزایای اصلی این روش‌ها شامل سرعت طراحی بالا، حذف نیاز به کار با ویروس زنده و امکان تولید واکسن‌های چنداپی‌توپی است.
با این حال، چالش‌هایی همچون پایداری پایینRNA ، نیاز به زنجیره سرد، و تحویل مؤثر به سلول‌های هدف همچنان باقی است.(۵)

۵. کاربرد بیوانفورماتیک و واکسینولوژی معکوس:

بیوانفورماتیک نقش کلیدی در شناسایی اپی‌توپ‌های مؤثر و طراحی آنتی‌ژن‌های هدفمند دارد. ابزارهایی مانندIEDB ، ViPR، Rosettaو AlphaFold به پژوهشگران امکان می‌دهند ساختار سه‌بعدی آنتی‌ژن را مدل‌سازی کرده و اپی‌توپ‌های با بیشترین ایمنی‌زایی را شناسایی کنند.

در رویکرد واکسینولوژی معکوس، با استفاده از داده‌های ژنومی و پروتئومیکی، ژن‌ها یا پروتئین‌هایی شناسایی می‌شوند که پتانسیل بالایی برای تحریک سیستم ایمنی دارند. نمونه موفق آن طراحی واکسن N. meningitidis نوع B است که با بررسی بیش از ۶۰۰ آنتی‌ژن کاندید، پروتئین‌های مناسب انتخاب شدند.(۶)



۶. ویرایش ژن با فناوری CRISPR در واکسن‌سازی:

سامانه‌های CRISPR/Cas انقلابی در مهندسی ژنتیک و واکسن‌سازی ایجاد کرده‌اند.

این سیستم با استفاده از RNA راهنما و پروتئینCas ، امکان برش دقیق DNA یا RNA را فراهم می‌کند. از این فناوری برای بهینه‌سازی سلول‌های تولیدکننده واکسن، حذف ژن‌های غیرضروری ویروس، یا درج ژن‌های آنتی‌ژنی استفاده می‌شود. به عنوان نمونه، با حذف ژن‌های غیراساسی در SARS-CoV-2 سویه‌های تضعیف‌شده اما ایمن‌زا ایجاد شده‌اند. همچنین CRISPRدر اصلاح وکتورهای آدنوویروسی و طراحی واکسن‌های چندآنتی‌ژنی به کار رفته است.

مزایای CRISPR شامل دقت بالا، سرعت توسعه، و انعطاف‌پذیری در هدف‌گیری ویروس‌های DNA و RNA است، هرچند نگرانی‌هایی مانند اثرات خارج از هدف و تحویل مؤثر هنوز مطرح‌اند.(۷)

۷. نقش بیوتکنولوژی سنتتیک و ترکیب فناوری‌ها:

بیوتکنولوژی سنتتیک با استفاده از روش‌هایی مانند DNA synthesis و Golden Gate Assembly امکان طراحی دقیق آنتی‌ژن‌ها را فراهم کرده است.

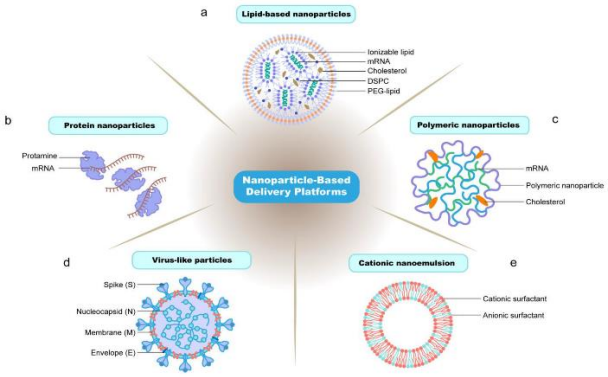
ترکیب این فناوری با نانوتکنولوژی و بیوانفورماتیک منجر به ایجاد واکسن‌های چندلایه شده است:

- ژن‌های مصنوعی بهینه‌سازی‌شده با ابزارهای بیوانفورماتیکی طراحی می‌شوند؛
- سپس در قالب واکسن‌های DNA یا mRNA کدگذاری می‌گردند؛
- و در نهایت با نانوذرات لیپیدی (LNPs) یا پروتئینی تحویل داده می‌شوند.

نمونه عملی آن واکسن‌های mRNA کووید-۱۹ هستند که حاصل ترکیب سه حوزه بیوتکنولوژی: مهندسی ژن، مدل‌سازی ساختاری، و نانوحمل‌کننده‌ها بودند.(۲)

۸. چالش‌ها، پایداری و ایمنی:

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، چالش‌های متعددی در مسیر توسعه واکسن‌های نوترکیب باقی مانده است.
پایداری حرارتی پایین واکسن‌هایmRNA ، نیاز به زنجیره سرد، و حساسیت به شرایط محیطی از موانع اصلی در توزیع جهانی واکسن‌هاست. افزون بر این، اثرات خارج از هدف در ویرایش ژن، سمیت احتمالی نانوذرات، و واکنش ایمنی بدن به پروتئین Cas از نگرانی‌های ایمنی مهم محسوب می‌شوند. توسعه روش‌های تثبیت حرارتی مانند لیوفیلیزاسیون و استفاده از مواد محافظ طبیعی (مانند ترهالوز و مانیتول) می‌تواند تا حدی این مشکلات را کاهش دهد(۸).



۹ .کنترل کیفیت و ارزیابی پس از عرضه:

واکسین‌های نوترکیب حتی پس از تجاری‌سازی نیازمند نظارت دقیق هستند. پایش عوارض نادر، بررسی عملکرد در گروه‌های سنی خاص و ارزیابی طول‌مدت ایمنی بخشی از چرخه «طراحی–تولید–نظارت–اصلاح» است.
نمونه موردی واکسن زوستر نوترکیب (RZV) نشان داد که اگرچه در کارآزمایی‌های بالینی ایمن گزارش شده بود، اما نظارت پس از عرضه برای کشف واکنش‌های موضعی یا سیستمیک ضروری است.(۹)

روش تحقیق:

این پژوهش از نوع مطالعه مروری بوده و با هدف بررسی نقش فناوری‌های بیوتکنولوژی در طراحی واکسن‌های نوترکیب انجام شده است. جست‌وجوی مقالات در بازه زمانی ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵ و با استفاده از کلیدواژه‌هایی مانند"biotechnology" ، "recombinant vaccines"، "mRNA vaccines"، "DNA vaccines"، "nanoparticle delivery systems"و "immunoinformatics" انجام شد.
پایگاه‌های اطلاعاتی مورد استفاده شاملPubMed/PMC ، ScienceDirect، Scopus، MDPI، SpringerLinkو Wiley Online Libraryبودند.
مقالات پس از جست‌وجو بر اساس معیارهایی همچون ارتباط موضوعی، کیفیت علمی و به‌روزبودن (post-2020) انتخاب شدند. داده‌های کلیدی هر مقاله استخراج و در قالب محورهای اصلی پژوهش شامل بیوتکنولوژی، ایمونوانفورماتیک و موضوعات مرتبط با واکسن‌های نوترکیب تحلیل و مقایسه شدند.

نتیجه گیری:

بیوتکنولوژی به‌طور بنیادی مسیر واکسن‌سازی را متحول کرده است. از نخستین واکسن‌های زیرواحدی نوترکیب تا نسل‌های پیشرفته واکسن‌های ژنی، mRNAو نانوفناورانه، پیشرفت‌های مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری سنتتیک توانسته‌اند طراحی واکسن‌ها را از یک فرآیند تجربی به یک علم دقیق و محاسباتی تبدیل کنند. امروزه واکسن‌ها نه‌تنها بر پایه اجزای خالص و ایمن طراحی می‌شوند، بلکه می‌توانند به‌صورت سفارشی، سریع و چندآنتی‌ژنی برای پاتوژن‌های مختلف تولید گردند.(۱۱)

فناوری‌های نوظهور همچونCRISPR/Cas ، بیوانفورماتیک پیش‌بینی اپی‌توپ و مدل‌سازی ساختار پروتئین با کمک هوش مصنوعی (AI) به محققان امکان داده‌اند آنتی‌ژن‌های هدف را با دقت بی‌سابقه‌ای انتخاب کنند و مسیر توسعه واکسن را از سال‌ها به ماه‌ها کاهش دهند. ترکیب این ابزارها با پلتفرم‌هایmRNA ، DNAو نانواکسن‌ها زمینه‌ساز واکسن‌های هوشمند، چندآنتی‌ژنی و حتی شخصی‌سازی‌شده است که می‌توانند در برابر جهش‌های ویروسی یا بیماری‌های نوظهور به‌صورت تطبیقی واکنش نشان دهند.(۱۲)

از منظر صنعتی، توسعه کارخانه‌های سلولی بهینه، استفاده از سیستم‌های گیاهی و حیوانی ترانسژنیک و طراحی پلتفرم‌های plug-and-playبرای تولید واکسن، فرآیند تولید را سریع‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر کرده است. علاوه بر این، فناوری‌های پایداری مانند لیوفیلیزاسیون و فرمولاسیون‌های نانویی مقاوم به حرارت، چالش زنجیره سرد در واکسن‌های mRNA را تا حد زیادی کاهش داده و مسیر عرضه جهانی واکسن‌ها را هموار می‌سازند.

با وجود این دستاوردها، چالش‌هایی همچون کنترل اثرات خارج از هدف در ویرایش ژن، سمیت احتمالی نانوذرات و پایداری بلندمدت RNA همچنان نیازمند پژوهش‌های گسترده و همکاری میان حوزه‌های ایمونولوژی، بیوتکنولوژی، مهندسی ژنتیک و صنایع داروسازی است.(۱۳)

در چشم‌انداز آینده، همگرایی میان هوش مصنوعی(AI) ، زیست‌فناوری سنتتیک و نانوپلتفرم‌های تحویل هدفمند، زمینه‌ساز نسل جدید واکسن‌ها خواهد بود؛ واکسن‌هایی که نه‌تنها کارآمد و ایمن هستند، بلکه به‌صورت دیجیتال طراحی، بهینه‌سازی و تولید می‌شوند. هدف نهایی، دستیابی به واکسن‌های جهانی (Pan-vaccines) با قابلیت تطبیق سریع در برابر بیماری‌های نوظهور و پاندمی‌های آینده است.(۱۴)

به‌طور خلاصه، بیوتکنولوژی مدرن نه‌تنها ابزار طراحی واکسن‌ها را فراهم کرده، بلکه کنترل کامل چرخه حیات آن‌ها — از طراحی و تولید تا تحویل و پایداری را ممکن ساخته است. آینده واکسن‌سازی در گرو ادغام هوش مصنوعی، ژنتیک دقیق و زیست‌فناوری مقیاس‌پذیر است؛ آینده‌ای که در آن واکسن‌ها نه با سال‌ها تلاش، بلکه در چند هفته طراحی و تولید خواهند شد.(۱۵)

Reference

1. Recombinant vaccines in 2022: a perspective from the cell factory. Microbial Cell Factories, 2022.
2. Biotechnology and Its Applications in Vaccine Development. BJSTR, 2021.
3. Recent Developments in Vaccine Design: From Live Vaccines to Recombinant Toxin Vaccines. Toxins, 2023.
4. Molecular engineering improves antigen quality and enables integrated manufacturing of a trivalent subunit vaccine candidate for rotavirus. 2021.
5. Prokaryote- and Eukaryote-Based Expression Systems: Advances in Post-Pandemic Viral Antigen Production for Vaccines. 2024.
6. Recombinant Subunit Vaccine Candidate against the Bovine Viral Diarrhea Virus. 2024.
7. Harnessing CRISPR technology for viral therapeutics and vaccines. PMC.
8. CRISPR/Cas-based gene editing for viral vaccine development.
9. Designing multifunctional recombinant vaccines. 2025.
10. Protein engineering strategies for rational immunogen design. Nature Reviews Bioengineering, 2021.
11. Harnessing synthetic biology for advancing RNA-based vaccines. Nature Communications, 2023.
12. Next-Generation Vaccine Platforms: Integrating Synthetic Biology, Nanotechnology, and Bioinformatics. 2025.
13. Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery. 2021.
14. Immunoinformatics-Guided Vaccine Design: A Review with Key Tools and Methods. 2025.
15. Nanoparticle-Mediated Enhancement of DNA Vaccines. 2025.
16. Addressing the Cold Reality of mRNA Vaccine Stability. 2021.
17. Clinical and Pre-clinical Methods of Heat-Stabilization of Human Vaccines. 2024.
18. Post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. 2025.