

主编特邀评述



刘默芳，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心 / 生物化学与细胞生物学研究所研究员、国家杰青、“万人计划”领军人才。主要从事 RNA 调控与雄性生殖研究，首次证明 piRNA 调控通路异常是男性不育新病因、揭示了精子细胞 mRNA 翻译调控和清除降解新机制等。发表学术论文 80 余篇，包括以通讯作者在 *Science*、*Cell* (2 篇)、*New Engl J Med*、*Nat Cell Biol*、*Mol Cell* 等发表的 30 余篇；成果入选“国家重点研发计划重大科技成果”、“中国生命科学十大进展”、“中科院科技创新亮点成果”(2 次)等。担任《中国科学：生命科学》副主编、中国生物化学与分子生物学会 RNA 专业分会主任、科技部重点研发计划“RNA-蛋白质机器在哺乳动物遗传信息表达中的调控功能与机制”等项目首席科学家，获上海市自然科学一等奖、全国妇幼健康科学技术奖自然科学一等奖、谈家桢生命科学创新奖等荣誉，担任 *Cell Res*、*J Biol Chem*、*Biol Reprod* 等学术期刊编委、中国生物化学与分子生物学会常务理事和中国细胞生物学会理事。



雷海新，大连医科大学肿瘤干细胞研究院教授，博士生导师，辽宁省高等学校第五批攀登学者。中国生物化学与分子生物学会 RNA 专业分会委员，中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会及整合肿瘤学分会委员，《中国细胞生物学报》编委。先后在瑞典卡洛琳斯卡研究所、英国南安普敦大学、德国癌症研究中心和美国哈佛大学医学院学习、工作十余年。主要从事基因表达调控、RNA 定位机制以及 RNA 与肿瘤、细胞衰老研究。在 *Nucleic Acids Res*、*JNCI*、*PNAS*、*Wiley Interdiscip Rev RNA*、*Cell Death Dis*、*RNA Biol* 等期刊发表 30 余篇论文。

翟甜甜为大连医科大学肿瘤干细胞研究院雷海新课题组在读博士研究生，研究方向为环状 RNA 转运出核机制。

核苷碱基修饰抑制 RNA 免疫原性成就新型冠状病毒 mRNA 疫苗

翟甜甜¹，刘默芳^{2,*}，雷海新^{1,*}

¹大连医科大学肿瘤干细胞研究院，大连 116044；²中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所，上海 200031

1 RNA 研究领域多项成果曾获诺贝尔奖项

近日揭晓的 2023 年诺贝尔生理学 / 医学奖颁发给了出生于匈牙利的美国生物学家 Katalin Karikó 和美国生物学家 Drew Weissman，以表彰他们关于核苷碱基修饰的突破性发现，从而为开发高效新型冠状病毒 mRNA 疫苗奠定了坚实基础。这也是继多核苷酸磷酸化酶的发现 (1959 年诺贝尔生理学 /

医学奖)，酵母 Ala-tRNA 序列的确定 (1969 年诺贝尔生理学 / 医学奖)、逆转录现象的发现 (1975 年诺贝尔生理学 / 医学奖)、内含子和 RNA 剪接现象的发现 (1993 年诺贝尔生理学 / 医学奖)、核酶的发现 (1993 年诺贝尔化学奖)、RNA 干扰现象的发现 (2006 年诺贝尔生理学 / 医学奖)、真核生物转录机制的研究 (2006 年诺贝尔化学奖) 以及 CRISPR/Cas9 基

*Corresponding authors. LIU Mo-Fang: E-mail: mfliu@sibcb.ac.cn; LEI Hai-Xin: E-mail: haixinlei@dmu.edu.cn

因编辑技术(2020年诺贝尔化学奖)之后在RNA领域获得诺贝尔生理学/医学奖的又一重大科研发现。

2 核苷碱基修饰抑制RNA免疫原性成就新型冠状病毒mRNA疫苗

疫苗的发现使得人类战胜了天花、霍乱、鼠疫等多种烈性传染病,然而传统的灭活或减毒疫苗在控制疟疾、结核杆菌和HIV-1等的感染和传播上效果不佳^[1]。目前已经建立的基于基因重组的病毒载体或蛋白疫苗、DNA疫苗等在应对全球性疫情爆发需要迅速进行疫苗开发并大规模生产时仍捉襟见肘,突出体现在2020年初爆发的新型冠状病毒肺炎疫情应对前期疫苗的极度短缺。在这次疫情抗击中,mRNA疫苗展现了充分的优势:mRNA不能整合到基因组中且其在体内的半衰期相对较短使其具有较好的安全性;在克服了自身免疫原性后其翻译生成的蛋白诱发了较好的免疫反应;由于体外转录的高效、高产使得mRNA疫苗的大规模生产具有快速和价格低廉的优势^[1,2]。mRNA疫苗将体外转录经修饰后的mRNA包裹于脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNP)中,疫苗注射后通过融合内吞进入细胞并释放mRNA,在细胞质中直接结合核糖体进行蛋白翻译生成新型冠状病毒刺突蛋白,刺突蛋白一方面嵌合到细胞膜中激活B细胞产生抗体,另一方面在胞内被加工成短肽抗原激活T细胞(CD8⁺,

诱导细胞免疫,从而中和进入体内的新型冠状病毒或杀伤被新型冠状病毒感染的细胞^[1,2](图1)。

为了更好地了解mRNA疫苗开发的历程,有必要对mRNA的发现进行简要回顾。mRNA的首次发现可以追溯到1961年,M. Meselson和J. D. Watson背靠背在*Nature*发表论文,报道了mRNA的存在^[3,4]。然而直到1984年在体外通过SP6启动子高效合成mRNA系统的建立^[5]才开启了基因过表达这一现代分子生物学的新篇章。尽管RNA成药的设想早在1988年就被提及^[6],但由于mRNA的极端不稳定性以及早年制备mRNA的昂贵价格,科研人员很少去真正探索这一可能性。回顾mRNA疫苗开发的历程,有效的递送系统和mRNA的免疫原性两大难点的突破最为关键。其中在递送系统方面,Robert Malone首先尝试使用加州大学Irvine分校Philip Felgner开发的带正电荷的脂质体包被带负电荷的mRNA用于转染实验^[7],在后期众多科研人员的努力下开发形成了新型冠状病毒mRNA疫苗中用于包裹mRNA的LNP。而今年诺贝尔生理学/医学奖得主Katalin Karikó和Drew Weissman在核苷碱基修饰方面的出色工作则解决了未经修饰RNA的强免疫原性通过激活先天免疫系统诱发炎症反应这一阻碍mRNA疫苗开发的核心关键问题^[8]。

两位科学家在实验中观察到多种天然RNA在对免疫细胞的激活方面存在显著差异,例如,哺乳

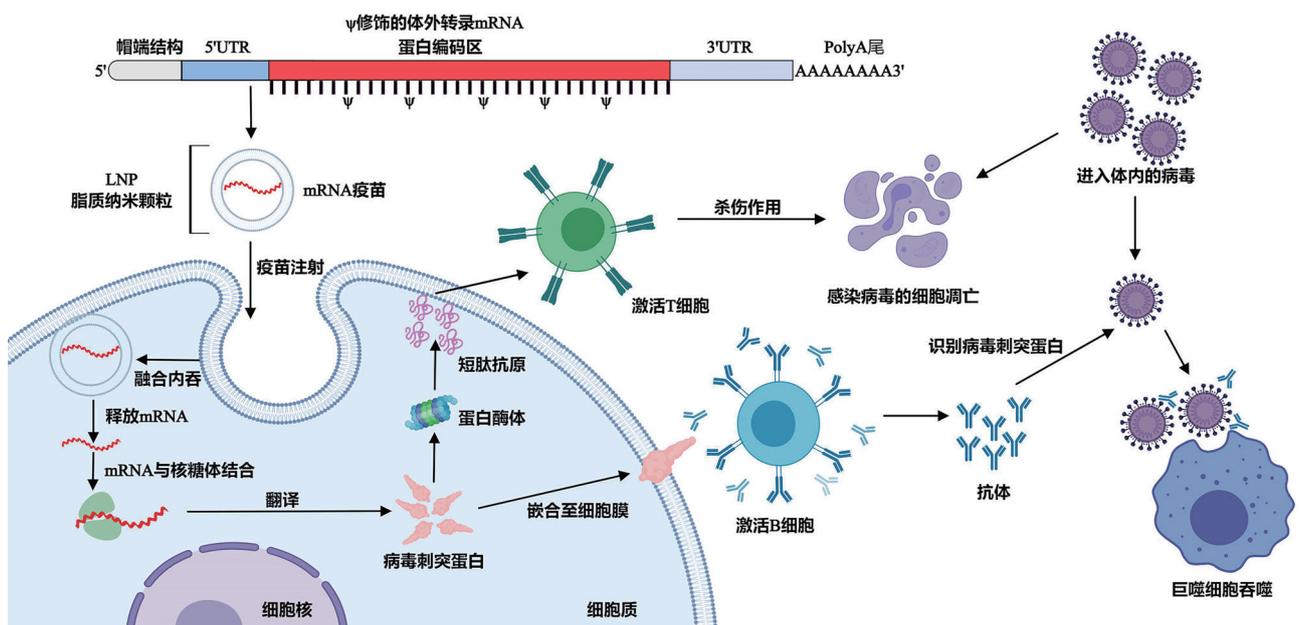


图1. 新型冠状病毒mRNA疫苗发挥作用机制示意图

动物细胞来源的 tRNA 几乎不能诱导单核细胞衍生的树突状细胞分泌 TNF- α ，而线粒体 RNA 却能刺激这些树突状细胞分泌大量 TNF- α ^[8]。那些具有最少修饰核苷的 RNA 包括细菌 mRNA 表现出对免疫细胞最强的激活能力。基于这些实验结果，两位科学家提出核苷修饰抑制 RNA 的免疫激活效应这一科学假说并进行了充分的验证，他们深入研究发现^[8]：(1) RNA 是人体细胞 Toll 样受体 TLR7 的配体，其被识别后启动先天免疫系统产生炎症反应；(2) 修饰 U、A 或 C 碱基抑制 RNA 通过激活树突状细胞分泌细胞因子的能力，而只有尿嘧啶修饰 [m5U、s2U 或假尿嘧啶核苷 (Ψ)] 能消除 RNA 对来源于血液的原代树突状细胞的免疫激活，而 m5C 和 m6A 修饰的 RNA 不具有这一功能，它们与未经修饰的 RNA 对树突状细胞的免疫激活能力类似；(3) 不同的 TLR 家族成员对不同的 RNA 核苷修饰产生应答，未经修饰的 RNA 如细菌 RNA 可以激活 TLR3、TLR7 和 TLR8，而 m6A 或 s2U 修饰的 RNA 不能激活 TLR3，m5C、m5U、s2U、m6A 或 Ψ 修饰的 RNA 则不能激活 TLR7 和 TLR8 (图 2)；(4) RNA 中修饰碱基的数量与其抑制 RNA 诱导的免疫激活成正比，仅需少量的碱基修饰即可抑制免疫激活。细菌 RNA 和线粒体 RNA 因核苷碱基修饰量最低所以其免疫激活能力最强，而碱基修饰比例极高的 tRNA 展现的免疫激活能力很低。

Katalin Karikó 和 Drew Weissman 的重要发现表明未经修饰的尿嘧啶在 RNA 的免疫原性中发挥关

键作用，而 Ψ 或 2'-O-mU 等天然核苷碱基修饰将弱化或抑制 RNA 通过 Toll 样受体激活先天免疫系统导致的炎症反应。这一发现为治疗性 RNA 的设计提供了全新的思路，而新型冠状病毒 mRNA 疫苗的成功开发正是这一科研成果重大转化的里程碑事件。新型冠状病毒 mRNA 疫苗中采用的修饰核苷是 Ψ ，它也是 RNA 中丰度最高的天然修饰核苷。此后的研究进一步发现在 mRNA 编码区中嵌入 Ψ 不仅有效降低了 RNA 的免疫原性，同时还增强了 mRNA 的稳定性以及翻译效率^[9]，起到了一箭三雕的作用。

3 国内RNA领域研究概况和近期重要研究进展

国内 RNA 领域研究起步较早，1982 年以首次人工全合成活性酵母丙氨酰 tRNA 而进入当时国际 RNA 领域研究前沿^[10, 11]，这之后我国科学家长期引领 tRNA 领域研究^[12, 13]。1998 年在北京召开第 109 次“面向 21 世纪的 RNA 研究”香山科学会议，提议在我国尽快开展以 RNA 为终产物的基因组计划 (即“RNA 组学”计划)。在 2002 年成立了中国生物化学与分子生物学会 RNA 专业委员会，迄今为止已经召开了十一届全国 RNA 会议，参会人数由第一届的几十人发展到 2021 年在大连召开的第十一届会议的近千人，显示中国 RNA 领域研究力量越来越壮大。《国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006—2020)》中，“非编码核糖核酸的表达

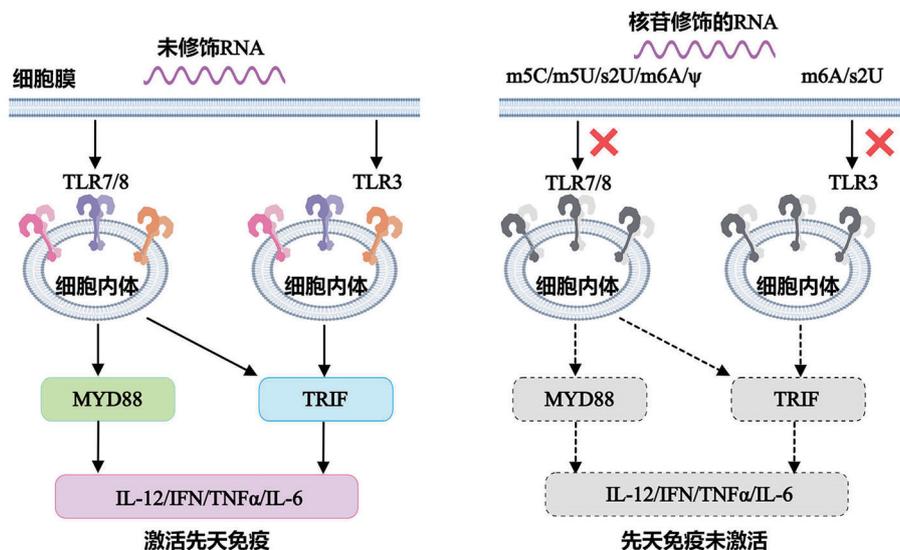


图2. 未修饰RNA与核苷修饰RNA对先天免疫的影响

调控与功能”作为科学前沿被列入主要研究方向,发展非编码 RNA 科学与技术已成为国家的前瞻性战略。国家科技部和国家自然科学基金委也先后启动了一批非编码 RNA 的基础性研究项目,包括 2005 年屈良鹄教授领衔的“人类非编码 RNA 及其介导的基因表达调控”、2009 年陈润生院士领衔的“新非编码 RNA 及其基因的系统发现和双色网络构建”等国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目,以及 2014 年启动的国家自然科学基金委“基因信息传递过程中非编码 RNA 的调控作用机制”重大研究计划等重大项目,有力地推动了国内 RNA 科学的发展。

近年来,国内非编码 RNA 研究飞速发展,我国科学家近期分别在 RNA 信息学与结构生物学、RNA 代谢与调控、非编码 RNA 与医学和农学以及 RNA 研究前沿技术等多个研究方向取得了一系列原创性重大成果。

这些成果包括对酵母和人 RNA 剪接复合物晶体结构的解析^[14, 15]以及非编码 RNA 数据库 NON-CODE^[16]和 circRNADb^[17]的建立;对 piRNA 及其相互作用蛋白 PIWI 在精子发育中的重要作用^[18, 19]以及 PIWI 突变导致男性无精症分子机制^[20, 21]的阐述;环状 RNA 生成机制及其在抗病毒免疫和抑制双链 RNA 激活蛋白激酶 PKR 功能方面的探讨^[22, 23];RNA 核苷碱基修饰 m6A 调控 mRNA 剪接以及 m5C 调控 mRNA 转运出核机制的研究^[24, 25];长链非编码 RNA NKILA 通过阻断 I κ B 磷酸化抑制乳腺癌转移的机制^[26];长链非编码 RNA MEG3 细胞核滞留以及 NKILA 转运出核分子机制的解析^[27, 28];tRNA 加工产物通过转录调控胚胎发育的机制探讨^[29];水稻核糖体 RNA 生成及其应对低温的响应机制^[30];对线粒体碱基编辑器的优化以减少脱靶效应^[31];活细胞可视化 RNA 荧光标记体系的建立^[32]以及 RNA 原位构象测序技术的建立^[33]等。

在假尿嘧啶等 RNA 修饰相关研究方面,国内学者通过假尿嘧啶 CeU 测序鉴定了人类细胞转录产物中存在 2 000 余个假尿嘧啶修饰位点^[34];之后 RMBase 数据库 2.0 版发布,该数据库包含了多物种上百万个 m6A、m1A、 Ψ 、m5C 和 2'-O-Me 等 RNA 核苷碱基修饰信息^[35];并发现 TRUB1 是高度保守的线粒体 Ψ 55 修饰合成酶^[36]。此外,国内学者发现 VSW-3 RNA 聚合酶能有效减少体外转录生成的双链 RNA 副产物,降低这些副产物导致的免疫反

应并增强蛋白翻译效率^[37, 38],有望为体外合成 RNA 的体内应用提供更具优势的 RNA 合成工具酶。

综上所述, Katalin Karikó 和 Drew Weissman 关于核苷碱基修饰可以抑制 RNA 在体内激活先天免疫系统的重大发现为新型冠状病毒 mRNA 疫苗的成功开发清除了关键障碍。我们期待这一重要发现以及 RNA 领域的其它研究成果进一步为人类面临的多种传染性、自身免疫性疾病和肿瘤等严重危害人民生命健康的疾病提供基于 RNA 的预防和治疗新手段。

参考文献

- 1 Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20(11): 817–838.
- 2 Gote V, Bolla PK, Kommineni N, Butreddy A, Nukala PK, Palakurthi SS, Khan W. A comprehensive review of mRNA vaccines. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3): 2700.
- 3 Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 1961; 190: 576–581.
- 4 Gros F, Hiatt H, Gilbert W, Kurland CG, Risebrough RW, Watson JD. Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature* 1961; 190: 581–585.
- 5 Melton DA, Krieg PA, Rebagliati MR, Maniatis T, Zinn K, Green MR. Efficient *in vitro* synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter. *Nucleic Acids Res* 1984; 12(18): 7035–7056.
- 6 Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 2021; 597(7876): 318–324.
- 7 Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(16): 6077–6081.
- 8 Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23(2): 165–175.
- 9 Lin TY, Mehta R, Glatt S. Pseudouridines in RNAs: switching atoms means shifting paradigms. *FEBS Lett* 2021; 595(18): 2310–2322.
- 10 中国科学院上海生物化学研究所,中国科学院上海有机化学研究所,中国科学院生物物理研究所,北京大学生物系,上海试剂二厂. 酵母丙氨酸转移核糖核酸的全合成. *科学通报* 1982; (02): 106–109.
- 11 王德宝,郑可沁,裘慕绥,梁镇和,吴仁龙,陈常庆,汪恩璧,朱莹书,申庆祥,余允华,汪猷,陈海宝,杨再完,陆蕴华,

- 陈慎, 王贵海, 胡美浩. 酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成. 中国科学(B辑 化学 生物学 农学 医学 地学) 1983; (05): 385–398.
- 12 Du X, Wang ED. Tertiary structure base pairs between D- and TpsiC-loops of *Escherichia coli* tRNA(Leu) play important roles in both aminoacylation and editing. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(11): 2865–2872.
- 13 Zhou X, Wang E. Transfer RNA: a dancer between charging and mis-charging for protein biosynthesis. *Sci China Life Sci* 2013; 56(10): 921–932.
- 14 Yan C, Hang J, Wan R, Huang M, Wong CC, Shi Y. Structure of a yeast spliceosome at 3.6-angstrom resolution. *Science* 2015; 349(6253): 1182–1191.
- 15 Zhang X, Yan C, Hang J, Finci LI, Lei J, Shi Y. An atomic structure of the human spliceosome. *Cell* 2017; 169(5): 918–929.e14.
- 16 Liu C, Bai B, Skogerbo G, Cai L, Deng W, Zhang Y, Bu D, Zhao Y, Chen R. NONCODE: an integrated knowledge database of non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2005; 33 (Database issue): D112–D115.
- 17 Chen X, Han P, Zhou T, Guo X, Song X, Li Y. circRNADb: A comprehensive database for human circular RNAs with protein-coding annotations. *Sci Rep* 2016; 6: 34985.
- 18 Gou LT, Dai P, Yang JH, Xue Y, Hu YP, Zhou Y, Kang JY, Wang X, Li H, Hua MM, Zhao S, Hu SD, Wu LG, Shi HJ, Li Y, Fu XD, Qu LH, Wang ED, Liu MF. Pachytene piRNAs instruct massive mRNA elimination during late spermiogenesis. *Cell Res* 2014; 24(6): 680–700.
- 19 Dai P, Wang X, Gou LT, Li ZT, Wen Z, Chen ZG, Hua MM, Zhong A, Wang L, Su H, Wan H, Qian K, Liao L, Li J, Tian B, Li D, Fu XD, Shi HJ, Zhou Y, Liu MF. A translation-activating function of MIWI/piRNA during mouse spermiogenesis. *Cell* 2019; 179(7): 1566–1581.e16.
- 20 Gou LT, Kang JY, Dai P, Wang X, Li F, Zhao S, Zhang M, Hua MM, Lu Y, Zhu Y, Li Z, Chen H, Wu LG, Li D, Fu XD, Li J, Shi HJ, Liu MF. Ubiquitination-deficient mutations in human Piwi cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis. *Cell* 2017; 169(6): 1090–1104.e13.
- 21 Wang X, Lin DH, Yan Y, Wang AH, Liao J, Meng Q, Yang WQ, Zuo H, Hua MM, Zhang F, Zhu H, Zhou H, Huang TY, He R, Li G, Tan YQ, Shi HJ, Gou LT, Li D, Wu L, Zheng Y, Fu XD, Li J, Liu R, Li GH, Liu MF. The PIWI-specific insertion module helps load longer piRNAs for translational activation essential for male fertility. *Sci China Life Sci* 2023; 66(7): 1459–1481.
- 22 Li X, Liu CX, Xue W, Zhang Y, Jiang S, Yin QF, Wei J, Yao RW, Yang L, Chen LL. Coordinated circRNA biogenesis and function with NF90/NF110 in viral infection. *Mol Cell* 2017; 67(2): 214–227.e7.
- 23 Liu CX, Guo SK, Nan F, Xu YF, Yang L, Chen LL. RNA circles with minimized immunogenicity as potent PKR inhibitors. *Mol Cell* 2022; 82(2): 420–434.e6.
- 24 Xiao W, Adhikari S, Dahal U, Chen YS, Hao YJ, Sun BF, Sun HY, Li A, Ping XL, Lai WY, Wang X, Ma HL, Huang CM, Yang Y, Huang N, Jiang GB, Wang HL, Zhou Q, Wang XJ, Zhao YL, Yang YG. Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing. *Mol Cell* 2016; 61(4): 507–519.
- 25 Yang X, Yang Y, Sun BF, Chen YS, Xu JW, Lai WY, Li A, Wang X, Bhattarai DP, Xiao W, Sun HY, Zhu Q, Ma HL, Adhikari S, Sun M, Hao YJ, Zhang B, Huang CM, Huang N, Jiang GB, Zhao YL, Wang HL, Sun YP, Yang YG. 5-methylcytosine promotes mRNA export - NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m⁵C reader. *Cell Res* 2017; 27(5): 606–625.
- 26 Liu B, Sun L, Liu Q, Gong C, Yao Y, Lv X, Lin L, Yao H, Su F, Li D, Zeng M, Song E. A cytoplasmic NF-kappaB interacting long noncoding RNA blocks IkappaB phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell* 2015; 27(3): 370–381.
- 27 Azam S, Hou S, Zhu B, Wang W, Hao T, Bu X, Khan M, Lei H. Nuclear retention element recruits U1 snRNP components to restrain spliced lncRNAs in the nucleus. *RNA Biol* 2019; 16(8): 1001–1009.
- 28 Khan M, Hou S, Azam S, Lei H. Sequence-dependent recruitment of SRSF1 and SRSF7 to intronless lncRNA NKILA promotes nuclear export via the TREX/TAP pathway. *Nucleic Acids Res* 2021; 49(11): 6420–6436.
- 29 Chen L, Xu W, Liu K, Jiang Z, Han Y, Jin H, Zhang L, Shen W, Jia S, Sun Q, Meng A. 5' Half of specific tRNAs feeds back to promote corresponding tRNA gene transcription in vertebrate embryos. *Sci Adv* 2021; 7(47): eabh0494.
- 30 Hang R, Wang Z, Deng X, Liu C, Yan B, Yang C, Song X, Mo B, Cao X. Ribosomal RNA biogenesis and its response to chilling stress in *Oryza sativa*. *Plant Physiol* 2018; 177(1): 381–397.
- 31 Lei Z, Meng H, Liu L, Zhao H, Rao X, Yan Y, Wu H, Liu M, He A, Yi C. Mitochondrial base editor induces substantial nuclear off-target mutations. *Nature* 2022; 606(7915): 804–811.
- 32 Chen X, Zhang D, Su N, Bao B, Xie X, Zuo F, Yang L, Wang H, Jiang L, Lin Q, Fang M, Li N, Hua X, Chen Z, Bao C, Xu J, Du W, Zhang L, Zhao Y, Zhu L, Loscalzo J, Yang Y. Visualizing RNA dynamics in live cells with bright and stable fluorescent RNAs. *Nat Biotechnol* 2019; 37(11): 1287–1293.
- 33 Cai Z, Cao C, Ji L, Ye R, Wang D, Xia C, Wang S, Du Z, Hu N, Yu X, Chen J, Wang L, Yang X, He S, Xue Y. RIC-seq for

- global in situ profiling of RNA-RNA spatial interactions. *Nature* 2020; 582(7812): 432–437.
- 34 Li X, Zhu P, Ma S, Song J, Bai J, Sun F, Yi C. Chemical pulldown reveals dynamic pseudouridylation of the mammalian transcriptome. *Nat Chem Biol* 2015; 11(8): 592–597.
- 35 Xuan JJ, Sun WJ, Lin PH, Zhou KR, Liu S, Zheng LL, Qu LH, Yang JH. RMBase v2.0: deciphering the map of RNA modifications from epitranscriptome sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2018; 46(D1): D327–D334.
- 36 Jia Z, Meng F, Chen H, Zhu G, Li X, He Y, Zhang L, He X, Zhan H, Chen M, Ji Y, Wang M, Guan MX. Human TRUB1 is a highly conserved pseudouridine synthase responsible for the formation of Psi55 in mitochondrial tRNAAsn, tRNA-Gln, tRNAGlu and tRNAPro. *Nucleic Acids Res* 2022; 50(16): 9368–9381.
- 37 Xia H, Yu B, Jiang Y, Cheng R, Lu X, Wu H, Zhu B. Psychrophilic phage VSW-3 RNA polymerase reduces both terminal and full-length dsRNA byproducts in *in vitro* transcription. *RNA Biol* 2022; 19(1): 1130–1142.
- 38 Wang G, Cheng R, Chen Q, Xu Y, Yu B, Zhu B, Yin H, Xia H. mRNA produced by VSW-3 RNAP has high-level translation efficiency with low inflammatory stimulation. *Cell Insight* 2022; 1(5): 100056.