

全球首个 AI 设计病毒问世

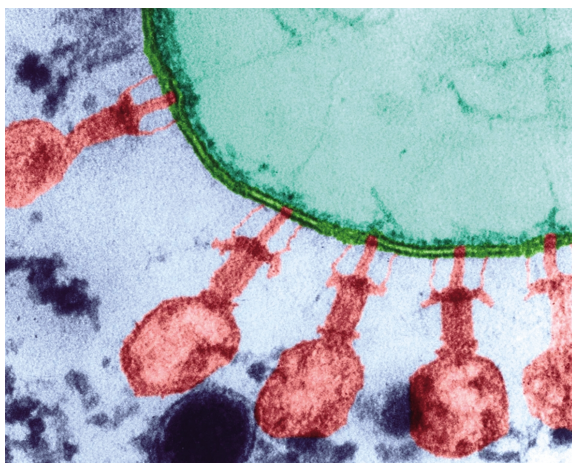
本报讯 科学家创造了第一个由人工智能(AI)设计的病毒,能够追踪并杀死大肠杆菌菌株。近日,相关研究成果公布于预印本服务器 bioRxiv。

“这是 AI 系统第一次能够编写连贯的基因组规模的序列。”美国斯坦福大学的计算生物学家 Brian Hie 说,“下一步是用 AI 生成生命。”但他的同事 Samuel King 指出:“要设计一个完整生命有机体,还需要进行大量的实验。”

Hie 说,他们这项研究展示了 AI 在设计生物技术工具和细菌感染疗法方面的潜力。“我们希望,这类策略能够补充现有的噬菌体疗法,并作为新的治疗手段,靶向令人担忧的病原体。”

AI 模型已被用于生成 DNA 序列、单一蛋白质和多组分复合物。然而,由于基因之间以及基因复制和调控过程中复杂的相互作用,设计一个完整的基因组更具挑战性。Hie 说,这些 AI 系统现在能帮助科学家操纵高度复杂的生物系统,例如整个基因组。“只有设计出完整的基因组,你才能获得许多重要的生物学功能。”

为了设计病毒基因组,研究人员使



AI 设计的噬菌体能够感染并杀死宿主细菌。

图片来源: Science Photo Library

用了两种能够分析和生成 DNA、RNA 及蛋白质序列的 AI 模型——Evo 1 和 Evo 2。他们首先需要设计模板,即一个起始序列,用以引导 AI 模型生成具有所需特性的基因组。科学家选择了一种简单的单链 DNA 病毒 Φ X174, 包含了 11 个基因中的 5386 个核苷酸,以及感染宿主并在其内部复制所需的所有遗传元素。

Evo 模型此前已接受了 200 多万个噬菌体基因组的训练,但研究人员采用一种名为监督学习的方法对模型进行了强化训练,使其能够生成类似

Φ X174 的病毒基因组,并具有感染大肠杆菌菌株(特别是抗生素耐药菌株)的特定功能。

研究人员评估了数千个 AI 生成的序列,并将筛选范围缩小到 302 个有活性的噬菌体。大多数候选病毒与 Φ X174 有 40% 以上的核苷酸同源性,但也有一些候选病毒的编码序列完全不同。研究人员根据 AI 设计的基因组合成了 DNA,并将其插入宿主细菌以培养噬菌体。接着,他们通过实验测试了这些噬菌体能否感染并杀死大肠杆菌。在 AI 设计的 302 种噬菌体中,有 16 个表现出对大肠杆菌的宿主特异性,能够感染这种细菌。研究人员发现,AI 设计的噬菌体组合可以感染并杀死 3 种不同的大肠杆菌菌株,这是野生型 Φ X174 无法做到的。

“这项研究为当下可能实现的目标提供了一个令人信服的范例,也为未来的应用奠定了基础。”美国冷泉港实验

室的计算生物学家 Peter Koo 说。

Koo 表示,在没有团队干预、指导和筛选的情况下,仅靠 Evo 模型还不足以设计和生成病毒。“但我认为,作为一个整体系统,在所有筛选机制都到位,并设计出全部系统和通道的情况下,它可能是一种能够实现功能性基因组的方法。”

也有人担心 AI 可能被用于设计危害人类的病毒。但德国海德堡大学的生物物理学家 Kerstin Gopfrich 表示,这个被称为“双重困境”的问题并非 AI 独有,而是生物学领域一直存在的挑战。

作者在论文中表示,已将影响真核生物(包括人类)的病毒排除在 Evo 模型的训练数据之外。他们所研究的 Φ X174 噬菌体和大肠杆菌宿主系统均为非致病性的,并且“在分子生物学研究中具有长期的安全使用历史”。

研究人员希望他们的方法能够被安全地用于生成 AI 设计的病毒,以治疗各种疾病和应对公共卫生挑战,包括日益严峻的细菌耐药性问题。(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1101/2025.09.12.675911>

3D 打印“枪”可有效修复骨折

本报讯 科学家研制出一种“胶枪”式工具,可在手术中直接在骨折或骨缺损处 3D 打印骨移植物。该工具已在兔子体内完成测试,可迅速构建复杂骨植入物,无需术前预制。研究团队还对 3D 打印骨移植物进行了多重优化,使其既具备高结构柔性,又能释放抗生素,并可以促进移植部位的自然骨骼再生。相关研究近日发表于《设备》。

传统骨植入物多采用金属、捐赠骨骼或近年出现的 3D 打印材料制成。然而,对于形状不规则的骨折,这些植入物必须在术前设计并预制,以确保与缺损部位精准匹配。

“我们的技术采用了一种截然不同的思路:开发一套原位打印系统,可在手术过程中实时制造并直接应用。”该论文作者、韩国成均馆大学的 Jung Seung Lee 表示,“这能在不规则或复杂的缺损部位

实现高度精确的解剖匹配,无需术前的影像采集、建模和修剪等准备工作。”

胶枪所用的耗材是一根由两种主要成分组成的材料:一是天然骨中已知可促进愈合的成分——羟基磷灰石(HA);二是生物相容性良好的热塑性聚合物——聚己内酯(PCL)。PCL 的熔点低至约 60°C,经改造的加热胶枪在挤出时温度已控制在足够低的水平,可避免手术过程中对组织造成热损伤,同时又能贴合骨折处参差不齐的沟槽。通过调整材料中 HA 与 PCL 的比例,团队可按不同解剖需求定制移植物的硬度与强度。

“该装置体积小且可手动操作,外科医生可在术中实时调整打印方向、角度和深度。”Lee 指出,“整个打印过程仅需几分钟。这显著缩短了手术时间,在真实手术条件下大幅提升了操作效率。”

鉴于感染是伴随手术植入物的常见风险,研究人员将万古霉素和庆大霉素这两种抗菌药物掺入材料。在培养皿和液体培养基实验中,该材料支架均能有效抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌——这两种细菌是术后感染的常见致病菌。得益于材料中 HA 与 PCL 的物理特性,药物可持续缓慢释放,并在数周内直接扩散至手术区域。

“与全身性抗生素给药相比,这种局部递送策略具有显著的临床优势:既能减少副作用,又可限制抗生素耐药性的产生,同时仍能有效预防术后感染。”Lee 说。

作为概念验证,研究团队将该装置用于严重股骨骨折的家兔模型。术后 12 周内,与使用传统骨水泥(一种常用于骨缺损封闭的填充材料)的对照组相比,实验组未见感染或坏死迹象,且骨再生效

果更为显著。

“该支架不仅被设计成可与周围骨组织实现生物整合,还能随时间的推移逐渐降解,并由新生骨组织取代。”Lee 表示,“结果显示,打印组在骨表面积、皮质厚度和极惯性矩等关键结构参数上均表现优异,表明其骨愈合与整合效果更佳。”

下一步,研究团队将优化支架的抗菌性能,并为进入人体临床试验做准备。

“要实现临床转化,还需要建立标准化的生产流程、经验证的灭菌方案,并在大型动物模型中完成符合监管审批标准的临床前研究。”Lee 表示,“如果这些环节顺利完成,我们相信该技术有望成为一种在手术室即时实施的骨修复实用方案。”(冯维维)

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1016/j.device.2025.100873>