

# 大尺度人类基因组 DNA 合成与跨物种转移技术获突破

**本报讯** 近日,合成生物技术国家重点实验室、天津大学合成生物与生物制造学院元英进院士团队实现了大尺度兆碱基人类 DNA 的精准合成组装与跨物种递送。研究成果发表于《自然-方法》,是人类基因组合成和转移技术的重要进展,对合成人类基因组具有重要意义。

自 21 世纪初“人类基因组计划”完成人类染色体测序以来,研究人员便开始追求“从头书写”基因组的能力。但人类基因组的从头设计与合成面临两大核心技术瓶颈。首先,人类基因组中超过 50% 的区域由高度复杂的重复序列构成,其精确合成与准确组装存在技术难



图片来源:视觉中国

题;其次,超大片段 DNA 的高效跨物种转移尚未突破,成为合成基因组功能验证的关键技术障碍。这些技术瓶颈极大限制了合成基因组学在高等生物中的应用与发展。

研究团队在这两个关键方面获得突破性进展。他们创新性建立了名为 SynNICE 的技术体系;在酿酒酵母中实现了兆碱基且高度重复人类基因组序列的精准从头组装,同时开发出“酵母核载体”策略,通过发展酵母细胞核体外提取技术,既有效避免了核内染色体 DNA 的降解,又完整保留了染色体高级结构特征。此外,该研究还成功实现了兆碱基级人类基因组 DNA 向哺乳动物早期胚胎的高效递送。基于这一技术体系平台,研究人员

在小鼠早期胚胎模型中成功捕捉到从头 DNA 甲基化的建立模式,证实了从头建立的表观遗传修饰对调控合成基因组基因转录的关键作用。

该团队研发的 SynNICE 方法首次揭示了合成基因组在进入受体细胞后被细胞环境识别和重塑的过程,为研究表观遗传修饰的从头建立提供了全新技术手段,同时也为染色体异常相关疾病的治疗开辟了新思路,未来有望在此基础上发展出针对染色体疾病的创新性治疗方案,并向临床应用转化。(陈彬 赵晖)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41592-025-02746-8>

## 新研究破解肺癌耐药困局

**本报讯** 近日,中山大学肿瘤防治中心教授张力、方文峰团队在《英国医学杂志》发表了全球首个获批用于肺癌的 TROP2 抗体偶联药物(ADC)芦康沙妥珠单抗在肺癌领域的突破性研究成果。

肺癌是目前全球发病率和死亡率均排名第一的癌症,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌病例的 80%~85%。对于表皮生长因子受体(EGFR)突变的晚期 NSCLC 患者,尽管靶向 EGFR 突变的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)带来了显著的初始疗效,但大多数患者最终都会产生耐药性,导致疾病进展。

OptiTROP-Lung03 研究是一项多中心、开放标签、随机对照 II 期临床试验,旨在比较芦康沙妥珠单抗与多西他赛在既往接受过 EGFR-TKI 和含铂化疗失败的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。

数据显示,截至 2024 年 12 月 31 日,经盲态独立评审委员会评估,芦康沙妥珠单抗组的客观缓解率达 45%,而多西他赛组仅为 16%。中位无进展生存期方面,芦康沙妥珠单抗组为 6.9 个月,多西他赛组仅为 2.8 个月,疾病进展或死亡风险降低 70%。在总生存期方面,芦康沙妥珠单抗组和多西他赛组均未达到中位总生存时间,但芦

康沙妥珠单抗组显示出显著的总生存期改善,死亡风险降低 51%,经交叉校正后总生存期优势更为显著,死亡风险降低 64%。

在安全性方面,最新数据显示,芦康沙妥珠单抗表现出良好的耐受性,≥3 级治疗相关不良事件(TRAЕ)和严重的 TRAЕ 发生率低于多西他赛,为患者提供了更安全的治疗选择。芦康沙妥珠单抗组未观察到间质性肺炎的发生,同时也未发生与治疗相关的停药或死亡。该结果不仅验证了该药物的安全性优势,更为临床治疗方案的优化提供了强有力的循证医学证据。

基于 OptiTROP-Lung03 研究的积极结果,国家药品监督管理局于今年 3 月 4 日批准芦康沙妥珠单抗上市,使得芦康沙妥珠单抗成为全球首个获批用于肺癌的 TROP2 ADC,确立了其在该治疗领域的标准地位。

芦康沙妥珠单抗的成功,不仅为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者带来了急需的高效低毒治疗新选择,更以其独特的作用机制与临床优势,为全球抗肿瘤药物研发提供了极具价值的中国方案。(朱汉斌 赵现廷)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1103/10.1136/bmj-2025-085680>

**本报讯** 中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队在前期评估 AlphaFold3 蛋白相互作用预测精度的基础上,进一步聚焦其新开源的小分子配体预测功能,系统评估了 AlphaFold3 在 G 蛋白偶联受体(GPCR)-小分子配体复合物结构预测中的表现,并深入揭示了其在药物设计应用中的局限性。相关研究近日发表于《中国药理学报》。

GPCR 是重要的药物靶标,其与小分子配体的相互作用在药物研发中占据核心地位。研究团队收集了 AlphaFold3 发布后公开的 74 个 GPCR-小分子配体复合物实验结构,比较了 AlphaFold3 预测结果与实验结构之间的差异。分析结果显示,AlphaFold3 在整体受体骨架预测方面表现优秀,但在关键配体结合模式预测上仍存在明显不足。

分析发现,AlphaFold3 在预测数据库中已有同类复合物时表现较好,而在面对新型化合物或未被充分表征的结合模式时预测准确性大幅下降。此外,部分模型出现严重原子碰撞和不合理的结构特征,凸显出当前算法在能量优化和立体精确度上的不足。对于体系较为复杂的 C 类 GPCR,AlphaFold3 存在无法完全准确预测蛋白之间结合界面的情况。而对于小分子,它能够准确预测结合口袋,但仍无法预测配体和实际配体的精确位置。

在 GPCR 别构调节剂复合物结构

预测方面,由于数据稀缺,AlphaFold3 在预测这类配体结合位置时准确性较差,表明 AlphaFold3 在处理新颖或未充分表征的别构结合模式时能力仍不足,急需算法改进和实验验证支持。

研究团队进一步利用 AlphaFold3 预测拮抗剂结合 GPCR 的结构,发现它能够以合理的准确度预测失活态构象。在预测多种受体的失活态构象方面,AlphaFold3 表现出相对一致的较好性能,能够成功捕捉拮抗剂结合时 GPCR 构象状态的关键失活特征。

研究团队同时将 AlphaFold3 与传统分子对接工具进行了比较。结果显示,AlphaFold3 在部分场景下可作为分子对接的有益补充,但整体上仍需实验验证。

研究团队建议,未来可通过引入物理化学原则、优化能量评估模块及整合生物学功能信息等方式,进一步提升 AlphaFold3 在 GPCR-配体复合物预测中的表现。

(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41401-025-01617-4>