

新结构让药物递送“瞄得准、打得狠”

● 本报记者 张双虎

自 mRNA 新冠疫苗获批上市并大规模应用后,以脂质纳米颗粒(LNP)为载体将核酸药物送入病灶的靶向技术逐渐走入公众视野。该技术已从新型传染病防治拓展至肿瘤靶向治疗,以及自身免疫性疾病、罕见遗传病、糖尿病、心血管疾病等慢性疾病治疗。然而,目前该技术面临两大瓶颈:一是体内精准靶向困难;二是转染,即将外源 DNA、RNA 等核酸分子导入真核细胞的过程效率偏低。同时,相关技术专利多集中在国外研发机构和跨国药企。这成为我国医药自主和高质量发展面临的问题之一。

为此,国家纳米科学中心研究员林耀新团队与合作者构建了一种基于脂质空间构象的人工智能(AI)模型,通过精准解析可电离脂质三维空间构象,优选出具有体内精准靶向和高效转染能力的新型 LNP,为核酸药物递送和高质量发展开辟了新路径。相关论文近日发表于《自然-生物医学工程》。

“瞄不准、打不狠”是痛点

“我们所做的工作是实现核酸类药物的精准靶向递送。”国家纳米科学中心研究员苏林嘉告诉记者,“LNP 在核酸药物递送中扮演载体角色,就像精确制导导弹,它不但要将核酸类药物精准递送到病灶,还要把携带的药物卸载下来。”

如果把病灶比作敌人,那么药物靶向递送就像对敌开炮,瞄得准、打得狠才能战胜病魔。在靶向递送过程中,药

物被包裹在 LNP 中。LNP 进入靶细胞后,其携带的药物被释放至细胞质,进而生物合成为蛋白发挥作用。

这一过程中,两个关键步骤——细胞内吞和溶酶体逃逸影响蛋白最终产量。在以往的 LNP 递送技术方案中,溶酶体逃逸效率非常低。公开报道的数据显示,目前绝大多数 LNP 溶酶体逃逸率低于 2%。“也就是说,如果携带 100 克药物进入细胞,最终能发挥作用的不到两克。”苏林嘉说。

新结构提高递送效率

作为一种颇具市场潜力的药物递送方式,LNP 受到全球科学家的密切关注,该领域也不断涌现新成果。研究团队在持续追踪国际研究前沿、探索如何构建更高效递送系统的过程中意识到,底层技术突破首先需要厘清关键科学问题,究竟是哪种因素在发挥重要作用,其中又存在怎样的构效关系。

经过反复测试与系统总结,团队发现传统 LNP 设计多聚焦于可电离脂质的二维化学结构,忽略了其在生理环境中动态变化的三维空间构象信息。这限制了对脂质功能的深层理解,也削弱了对体内靶向能力的精准预测。药物分子进入人体后,其结构是动态变化的,这给三维构象或信息捕捉带来了巨大困难。

“我们首次将可电离脂质的空间构象引入 AI 模型,并构建了一个可电离

脂质分子文库。”苏林嘉告诉记者,“利用分子动力学模拟加 AI 手段,我们建立了一个捕捉三维空间构象的方法,帮研究人员更好了解分子三维空间构象、提取关键信息、构建 AI 学习模型,让 AI 学习、优化和构建模型。”

在进一步的研究中,团队发现一类具有高效转染能力的脂质分子普遍呈现出稳定的三角锥形空间构象。团队成员纪子韩介绍说:“这种三角锥结构不但有利于 mRNA 装载,在酸性条件下还能更有效地插入并破坏膜结构,从而促进 mRNA 的释放效果。”

“这体现了 AI for Science 研究范式的魅力。”林耀新说,“我们依托 AI 深耕底层使能技术,突破了传统实验筛选效率低、机制不清的瓶颈,在短时间内高质量完成了三维结构优选。”后续的实验数据表明,优选后的新型 LNP 递送效率大大提高。

新赛道上掌握主动权

新冠疫情得到有效防控后,大部分基础研究或者临床试验已从新冠疫苗研发转向肿瘤治疗、罕见病治疗等领域。目前,LNP 在成药性、安全性、有效性方面的优异表现,让它成为生物医药领域研究最多、临床转化前景最明朗的靶向递送载体。“如果体内递送问题能够解决,该方法将成为未来生物医药领域的引领者。”苏林嘉说。

为验证该载体技术的先进性,研究

人员设计了一款抗肿瘤 mRNA 药物。他们先给小鼠“种”上黑色素瘤,等黑色素瘤长起来再施药治疗。一段时间后,他们惊喜地发现实验小鼠身上的黑色素瘤得到了有效抑制,而且部分小鼠身上黑色素瘤出现了消退迹象。

“大部分药物治疗都是控制肿瘤发展,但我们在实验中,明确看到小鼠身上的肿瘤从长起来到完全清除的全过程。”苏林嘉说。

“我们想客观评价一下这种载体和市售载体的优缺点,因此在较长的实验周期里,用优选的 LNP 对黑色素瘤小鼠模型进行实验。”苏林嘉说,“结果表明,我们的疫苗成功激活了强效 T 细胞免疫应答,并诱导高水平特异性抗体产生,实现体液免疫与细胞免疫的双重激活,有效抑制肿瘤生长,为小鼠提供了长期免疫保护。”

“mRNA 药物被誉为生物医药的第三次革命,而递送技术是这场革命中必须跨越的难关。”林耀新说,“长期以来,该领域的核心技术掌握在欧美国家手中。这项成果不仅是我们向‘卡脖子’难题发起的一次冲锋,更是我国在 mRNA 递送工具层面自主知识产权技术的重要积累。希望通过 AI 深度赋能,我们能在下一代核酸药物赛道上掌握更多主动权。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41551-026-01640-8>

智能鞋垫能精准识别 12 种病理步态

本报讯 西安电子科技大学郝跃院士团队研发出一种具有人工智能(AI)增强力学诊断功能的能量自主仿生鞋垫。搭载的智能系统通过多学科协同设计,实现了高分辨足底压力感知、能量闭环采集和 AI 辅助的步态智能诊断。相关研究成果近日发表于《研究》。

精准诊断与科学干预下肢功能障碍性疾病,有赖于持续的步态监测。然而,现有可穿戴设备受限于传感精度

不足、续航能力弱及智能数据分析效能低下等问题,难以满足临床需求。

针对上述痛点,团队提出一款全集成式仿生智能鞋垫,通过 3 项协同创新突破技术瓶颈。

其一,受螳螂腿部分级机械传感结构的启发,该研究设计出双微结构电容传感器。该传感器检测下限低至 0.10 帕,最大检测量程高达 1.4 兆帕,可精准区分从微弱到高强度的压力变化。同时,机械稳定性优异,历经 1.2

万次循环加载后性能无显著衰减,优于现有柔性压力传感器,适用于鞋垫穿用场景。

其二,通过集成纳米钙钛矿太阳能电池与高容量锂硫电池,实现了器件的自供能运行,平均光电转换效率达 11.21%,储能效率达 72.15%。

其三,基于 16 通道无线模块传输的时空压力数据,嵌入 AI 算法进行数据分析,所构建模型对足弓异常的识别准确率达 96.0%,对 12 种病理步态

模式的分类准确率达 97.6%。

“该研究通过仿生高分辨率传感、可持续能源供给与智能力学诊断 3 项核心技术突破,构建了一套闭环可穿戴监测平台,并完成临床验证。”论文通讯作者、西安电子科技大学教授常晶晶表示,该系统在疾病早期筛查、个性化康复治疗及远程健康管理领域具有广阔的应用前景。 (李媛)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.34133/research.1063>