

科技新闻

·深度报道·

人工智能设计的小蛋白可中和蛇毒毒素

——科学家利用人工智能设计出成本更低、起效更快、疗效更强的抗蛇毒血清

文/Christie Wilcox

全世界每年因毒蛇咬伤丧命者高达10万人,伤残者更是不计其数。然而,作为治疗毒蛇咬伤的标准治疗,抗蛇毒血清的制造方法在过去1个世纪几乎没有变化,即:将毒液注入动物体内,然后采集其产生的抗体并提纯。2025年1月17日,《Nature》杂志报道了研究人员提出另一种更快速、更经济、更有效的方法,即利用人工智能(AI)开发合成抗蛇毒血清,该方法有望取得重要成果。

印度科学学院毒液研究员Kartik Sunagar(未参与该项研究)表示,“我认为这是一种极具潜力的方法,非常适用于蛇咬伤治疗方案的设计”。蛇毒是一种毒素混合物,目前,利用AI设计的抗蛇毒血清仅针对其中部分毒素进行了测试。但与传统的抗蛇毒血清相比,新型抗蛇毒血清的制造和储存更加简单,并且有望应用于尚无对应疗法的毒素。

在这项新研究中,研究人员使用了AI程序RFdiffusion设计的“黏合剂”小蛋白。该程序由诺贝尔奖得主、来自华盛顿大学的David Baker及其团队共同开发,能够根据特定需求创造全新的蛋白质结构。在本研究中,这些蛋白质被设计用于特异性结合蛇毒素。Baker表示,“从最初依赖动

物的免疫系统提取血清,到如今能够利用计算机制造血清,可以说,这是一次全新的突破”。Baker等称,与传统抗体相比,这种蛋白尺寸更小,制造更简单、成本更低,同时还有许多其他优势,包括更容易穿透组织以到达靶点。

该项目源自丹麦技术大学医学生物技术专家、专注研究蛇咬伤疗法的Timothy Jenkins读到的一篇论文,内容是关于利用RFdiffusion设计蛋白质。据回忆,他对论文中报告的高蛋白质结合率表示“十分怀疑”,但在抗蛇毒治疗方面“认为其或许值得一试”。于是,他与Baker取得联系,询问其团队是否有兴趣参与研究。

Jenkins并不知道,当时师从Baker的博士生(现为博士后)Susana Vázquez Torres,已经向Baker提出关于黏合剂可以中和蛇毒毒素的想法。她回忆道,Baker当时认为这种方法“难以实现”。而在与Jenkins取得联系后,Baker准备一试,Vázquez Torres也积极投入研究工作。Baker称,她很快便开始报告研究结果,并消除了此前的诸多疑虑。Jenkins表示,“这种心态上的转变非常有趣”。

Vázquez Torres研究的第一批黏合剂完全中和了三指毒素。在眼镜蛇等许多剧毒蛇类的蛇毒

毒素中,三指毒素是最致命的种类之一。无论是先与毒素混合(开发潜在抗蛇毒血清的标准测试),还是在15 min后注射(模拟实际咬伤),测试结果均表明,黏合剂比抗体更有效地保护细胞和小鼠,而且未观察到任何明显的不良反应。她兴奋地表示,“一切都立刻奏效了”。

斯克利普斯研究所的科学家Irene Khalek也致力于研发蛇咬伤的创新疗法。她认为,黏合剂的热稳定性是一项关键优势。蛇咬伤高发地区大多气候温暖、地处偏远,冷链设施不足,而目前的抗蛇毒血清(以及普通抗体)需要低温储存,因此难以随身携带。Khalek称,黏合剂无需依赖冰箱或冷冻箱,甚至可以保存在类似肾上腺素笔的注射器中,有助于受害者及时获得治疗,挽救生命和肢体。

Khalek指出,黏合剂的成本也可能更低。目前,治疗一次蛇咬伤所需的抗蛇毒血清成本高达数万美元,生产周期长达数月。她解释道,“制造抗蛇毒血清必须不断提取蛇的毒液,采集动物的血清,但最终得到的有效抗体微乎其微”。Jenkins补充道,新型抗蛇毒血清一旦完成设计,生产仅需几周时间。他指出,这种新型血

清可以采用细菌或酵母实现大规模生产,“最终产品的价格有望保持在非常低的水平”。

诚然,对毒液中的一种成分进行中和,可能并不足以预防伤残或拯救患者生命。事实上,当研究人员使用眼镜蛇的全部毒液对黏合剂进行测试时,细胞存活率从100%下降至70%~90%。此

外,在对小鼠注射黑颈射毒眼镜蛇(*Naja nigricollis*)(这种眼镜蛇会造成削弱身体机能的组织损伤)毒液的测试中,研究人员还发现黏合剂无法缩小病变范围。Vázquez Torres 和 Jenkins 正在规划下一步研究哪些毒素,以设计出黏合剂“鸡尾酒疗法”,用以治疗最危险的蛇毒。

然而,即使黏合剂可以像中和三指毒素一样有效对抗其他毒素,在进行人体测试前,仍需解决诸多问题。Sunagar 补充道,与所有潜在的新药一样,最稳妥的做法是在临床试验结果公布之前保持理性预期。“这些药物对人体的作用仍需进一步观察。”

(译自《Science》,2025,387(6731))

遗传性基因组不稳定性 ——种系结构变异增加儿童患颅外实体瘤的风险

文/Jayne Y. Hehir-Kwa¹, Geoff Macintyre²

颅外实体瘤(包括神经母细胞瘤、尤文肉瘤和骨肉瘤)是导致儿童发病和死亡的主要恶性肿瘤类型。相比于成人癌症主要由外源性诱变剂或随年龄增长积累的DNA损伤驱动,儿童癌症的发生缺乏长期的突变积累过程。因此,内源性诱变过程可能是诱发儿童致癌突变的主要原因。然而,目前这些肿瘤的发生机制仍不清楚。Gillani等在《Science》上报道称,罕见的种系结构变异(SVs)可能是引起儿童患颅外实体瘤的重要遗传因素。SVs是一类大规模DNA重排,涉及50至数百万个核苷酸的基因组变异。Gillani等的研究表明,种系SVs可能导致儿童癌症的早期基因组不稳定,从而促进肿瘤的发生和发展。此外,这一发现有望为靶向治疗策略的制定提供新的思路。

儿童癌症的遗传易感性高于成人,但其致病因素仍未明确。以往研究主要关注小种系变异(如单核苷酸变异及小插入或缺失),用于识别癌症相关基因中的风险变异。然而,这些小变异大多未直接导致癌症基因的改变,而是靶向调控基因组稳定性的关键基因。例如, *MutS* 同源物2(*MSH2*)的功能破坏可能导致单碱基替换或小插入缺失的积累,而其他基因的改变则可能引发结构性DNA损伤的积累。其中,包括抑癌蛋白基因 *TP53*、*BRCA1* 相关 *RING* 结构域基因1(*BARD1*)、端粒保护蛋白1(*POT1*)以及 α -地中海贫血/智力低下综合征X连锁基因(*ATRX*)均被认为在这一过程中发挥重要作用。近年来,研究人员逐渐认识到,除了小变异外,种系SVs也可能增加儿童患癌症的风险。然而,SVs促进肿瘤发生的分子机制尚未得到充分研究,仍需进一步探索。

Gillani 等对1765名患病儿童

的基因组数据进行了分析,以研究与儿童癌症易感性相关的罕见种系SVs。此外,他们还对这些患病儿童的943名未受影响的父母进行了检测,以确定相关突变是遗传所得还是新生突变。研究同时引入6665名与患病儿童无亲属关系的健康成人作为对照组,以进一步验证研究结果。

种系基因组测序结果显示,共发现84例罕见的大规模(>1 Mb)不平衡染色体异常,即遗传物质的增加或缺失,这些变异可能增加儿童(尤其是男童)患实体瘤的风险。其中,82%的SVs来自未受影响的父母,18%为新生突变。值得注意的是,这些大规模SVs多数未与已知的癌症相关基因或致病基因位点重叠。研究人员认为这一现象符合预期,因为大规模SVs若直接破坏关键基因,通常会导致严重的表型缺陷,因此在人群中较为罕见。Gillani等提出,大规模染色体畸变可能通过引发DNA剂量失衡,促进早期基因组不稳定。此外,该研究还表明,某些大规模SVs可能包含尚未鉴定的致病基因位点,为进一步探索儿童肿瘤的遗传机制提供了新线索。

除了大规模种系SVs,其他类

1. 荷兰乌得勒支 Máxima 公主儿科肿瘤学中心,荷兰乌得勒支
2. 西班牙国家癌症研究中心(CNIO),西班牙马德里