



喜马拉雅鬼白(桃儿七),生长于高山草甸和开阔的林地,可用于提取抗癌药物
(图片来源:英国皇家园艺学会)

应耦合;随后引入芳基四氢萘类木脂素骨架合成酶,使酵母能够从头形成(-)-去氧鬼臼毒素等核心骨架;再利用多个植物来源的细胞色素 P450 和糖基转移酶,对骨架进行不同位点的氧化和糖基化修饰。其中,一个关键瓶颈是糖基化。团队通过基因组挖掘和功能筛选鉴定出糖基转移酶 UGT709AX1,使鬼臼毒素类分子能够在 C-4 位直接完成酶促糖基化,为获得依托泊苷和替尼泊苷的直接糖苷前体补上了关键一步。

围绕上述多个环节,研究人员进一步重新设计酵母代谢网络,在单一细胞中完成 60 余次基因编辑,引入涉及 45 种异源酶的合成体系,最终使酵母能够从简单碳源出发,实验室发酵约 3 天即可获得目标前体。

(综合:《Science》、首都医科大学官网、科学网)

人工智能设计出可复制噬菌体基因组

人工智能已经能够设计单个蛋白质和基因,它能否进一步“写出”一套可以运行的完整基因组?斯坦福大学与 Arc 研究所团队利用基因组语言模型 Evo 生成完整噬

菌体基因组。在人工合成并测试的 285 个设计中,16 个能够感染大肠杆菌并产生后代。2026 年 8 月 6 日,相关研究成果发表于《Science》。

设计完整基因组远比设计单个蛋白质复杂。噬菌体虽然结构简单,但要完成一次感染和复制,需要宿主识别、DNA 复制、病毒颗粒组装和基因组包装等多个过程相互配合。一个核苷酸变化还可能同时影响重叠排列的多个基因。因此,过去的病毒工程更多是在天然基因组基础上进行局部修改,而不是一次生成整套基因组。

研究以经典的 Φ X174 噬菌体为设计模板。它是一种感染大肠杆菌的单链 DNA 噬菌体,基因组只有 5386 个核苷酸,却包含 11 个相互紧密排列的基因。Evo 模型此前从超过 200 万个噬菌体基因组中学习 DNA 序列规律,研究人员又利用 14466 条微病毒科序列进行微调,使模型学习 Φ X174 近缘噬菌体中哪些序列可以变化、哪些组合需要共同保留。

模型首先生成约 70 万个候选序列,研究人员通过信息学筛查排除与天然序列过于接近或明

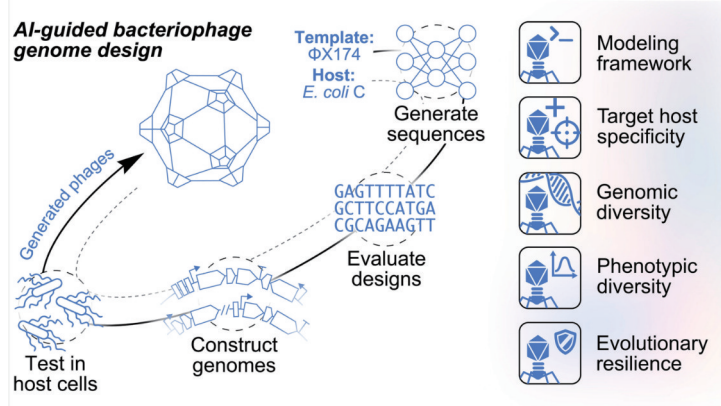
显不完整的设计,再选择 285 个进行化学合成和细菌感染实验。最终,形成噬菌斑的 16 个设计表现出不同的复制能力和宿主特异性。冷冻电镜显示,其中 Evo- Φ 36 的衣壳使用了与 Φ X174 进化距离较远的 G4 噬菌体 DNA 包装蛋白,说明模型产生的部分组合并非简单复制天然模板。

这些人工生成的多样性还可能具有应用价值。将多种生成噬菌体组成“鸡尾酒”后,研究人员能够感染已经对 Φ X174 产生抗性的大肠杆菌,而天然近缘噬菌体组合未表现出同样效果。这表明,生成模型可能用于快速扩展噬菌体多样性,为研究耐药菌治疗提供候选工具。

(综合:《Science》、斯坦福大学官网、Arc 研究所)

蜗牛用胶原蛋白制造 5 种黏液

森林葱蜗牛能够分泌 5 种外观和力学性能截然不同的黏液:帮助爬行的润滑黏液、将壳口固定在物体表面的黏附膜、冬眠时封闭壳口的休眠膜,以及受到威胁时释放的黄色黏液和泡沫黏



一种用于 AI 指导的噬菌体基因组设计框架

(图片来源:《Science》)