



对抗病毒, AI上场“算”结构 是否“神助攻”仍需实验验证

金凤

蛋白质是维持生命所必需的结构复杂的生物大分子,人体内几乎所有的功能如肌肉收缩、呼吸,或将食物转化为能量等,都与蛋白质之间的相互作用密切相关。而获得蛋白质三维结构,则

有助于科学家了解它在人体内的作用,并设计相应的药物。

近日,人工智能公司DeepMind宣布,其用AlphaFold预测了六种由新冠病毒基因编码的蛋白质的三维结构,包括膜蛋白、非结构蛋白等,而且已经开放下载。

获悉病毒蛋白质结构 有助于研发针对性药物

病毒由核酸和蛋白质组成,而蛋白质是由病毒基因组编码的。病毒蛋白质有两种,一种是结构蛋白,它们可以构成一个形态成熟的有感染性的病毒颗粒,帮助病毒侵入细胞,例如壳体蛋白、膜糖蛋白和存在于病毒颗粒中的酶等;另一种是非结构蛋白,则帮助病毒在宿主细胞内复制、基因表达,扩大在人体内的“领地”。

早在1月10日,中国公布新冠病毒全基因组序列。但仅仅知道基因组序列,并不能充分了解蛋白质是如何工作的。

“蛋白质的成分包括20种氨基酸,每个蛋白质由几十到上千个氨基酸组成。部分氨基酸的线性序列会形成螺旋或者折叠状的二级结构,并进一步

有序组合堆积成三维结构,这种三维结构决定了蛋白质在人体内如何发挥作用。”中国药科大学药学院教授肖易倍接受科技日报记者采访时,打了个比方,如果说人体的病毒受体是锁,病毒的刺突糖蛋白就是钥匙,如果这些钥匙能插进人体病毒受体蛋白,就会感染细胞,科学家要做的,就是弄清楚钥匙内的三维结构是什么、钥匙和锁的关系是什么,进而阻止钥匙去开锁,即阻止病毒侵入细胞。

“知道了蛋白质如何发挥功能,就知道如何有针对性地抑制病毒活性,如果发现某个蛋白是入侵宿主细胞的关键蛋白,就可以针对这个蛋白或者蛋白的某个区域做药物设计。”南京大学生命科学学院院长教授、博导董诚说。

预测结果即使准确 实验过程仍不可回避

在DeepMind团队看来,可根据氨基酸序列确定蛋白质的三维结构。他们基于深度神经网络,通过预测蛋白质中每对氨基酸之间的距离,以及连接这些氨基酸的化学键之间的角度,使用两种方法,来构建预测模型。

“第一步是在结构生物学常用的技术上,训练神经网络预测蛋白质中每对氨基酸之间的距

离或角度,然后不断组合这些概率,提高蛋白质结构预测的准确度;第二步是通过梯度下降来优化得分。他们预测的是整个蛋白质链,而不是蛋白质结构组装之前的蛋白质“碎片”,因此一定程度上降低了整个预测过程的复杂性。”湖南大学超算中心副主任、教授彭绍亮告诉科技日报记者,AlphaFold从头开始对蛋白质的形态结构进行

建模,而没有使用已经解析的蛋白质作为模板,这意味着需要超大的计算量。

而据清华大学自动化系生物信息学副教授汪小介绍,在目前国际的蛋白质数据库(PDB)中,有大约3万种已知的蛋白质结构,利用其中与目标序列具有相似性的蛋白质序列,可以为蛋白质结构预测提供支持。

在人工智能深度学习之外,科学家们想要获取蛋白质结构,目前大多从核磁共振、冷冻电镜与X射线衍射技术中寻求答案。

“三种方法都依赖大型设施、仪器,实验手段获得的蛋白质结构,通俗地说就是给蛋白质多角度拍照,然后根据海量二维照片重构三维结构,结果客观精确,但是实验周期比较长,通常需要几个月,实

验门槛和实验成本高,实验难度也不小。”彭绍亮说。

此次AlphaFold对新冠病毒蛋白质结构的预测,是脱离于实验之外的结构重构。预测的准确性,尚需同行评审,以及实际临床治疗的验证。不过,DeepMind指出,“模型会指出结构的哪些部分更有可能是正确的,虽然这些未被研究的蛋白质不是当前治疗的重点,但它们可能会增加研究人员对新冠病毒的理解”。

而对于AlphaFold的预测结果,彭绍亮认为,如果预测结果准确,还要进行分子对接、分子动力学模拟等很多计算分析过程,以及动物实验、人体临床试验的验证。“计算可以不断被加速,但实验过程是不可回避的,而最终的一切都是以能做出临床可用的药物和疫苗为目标。”

相关链接

破译病毒蛋白质结构 各国科学家齐头并进

新冠肺炎疫情发生以来,各国科研人员开始破解新冠病毒进入人体的“攻防术”。中国科学院武汉病毒研究所的石正丽团队2月3日在《自然》发文称,新冠病毒是通过识别人的血管紧张素转换酶2(以下简称ACE2)进入人体细胞的,ACE2是新冠病毒侵入人体的关键。病毒抓住它,从而打开了进入人体细胞的大门。而新冠病毒蛋白是如何与ACE2结合发挥作用的,也是各国科研人员的研究重点。

清华大学张林琦和王新泉团队,利用昆虫细胞体系,表达和纯化了新冠病毒表面刺突糖蛋白受体结合区(以下简称RBD)和ACE2胞外结构域,成功生长出新冠病毒RBD-ACE2复合物的晶体。他们利用上海光源收集衍射数据,并成功解析其三维空间结构,为治疗性抗体药物开发以及疫苗的设计奠定了坚实的基础。

此前,曾有研究解析出ACE2的一个胞外结构域与SARS病毒S蛋白形成的复合物的三维结构。美国得克萨斯大学奥斯汀分校的研究团队又展示了新冠病毒的S蛋白结构。然而,ACE2在细胞膜上是以什么状态存在?获取ACE2的全长蛋白及其与S蛋白的复合物结构,将大大有助于解答上述疑问。

针对这个问题,西湖大学周强实验室发现ACE2与肠道内的一个氨基酸转运蛋白BOAT1能够形成复合物。他们利用西湖大学的冷冻电镜平台成功解析了其三维结构。这是世界上首次解析出ACE2的全长结构,为进一步解析全长ACE2和新冠病毒的S蛋白复合物的三维结构奠定了基础。

此外,上海科技大学饶子和、杨海涛课题组在上海光源完成数据收集后,迅速解析了新冠病毒3CL水解酶的高分辨率晶体结构。

小小粒子使得蚕丝拥有超凡功能

经过长期的研究,刘向阳团队开发的蚕丝介观忆阻器及人工神经突触元件,取得了突破性的进展,与同类有机生物电子器件相比,其速度是有机生物材料的上百倍,耗电只是最好的同类有机生物电子器件的十分之一,开关比达到1000,重复性、稳定性高。

那么,该成果取得巨大突破基于什么原理?有何奥秘?刘向阳告诉记者,蚕丝作为一种已有上千年历史的天然生物材料,具有特殊的介观网络多级结构,“奥秘”在于团队将白银或黄金纳米尺度大小的粒子簇,“镶嵌”在蚕丝蛋白质介观网络结构中,从而让蚕丝蛋白材料,具有“超凡”的功能。

“通过实验,我们发现一个有趣的现象,将银纳米簇组装到蚕丝蛋白介观网络中,这些银纳米簇形成了无数介观电势阱,使得带电粒子能快速、有效地在蚕丝蛋白网络中“跳跃”,极大地提升蚕丝蛋白材料的电子学特性。”刘向阳说。

刘向阳表示,该特性可在电场作用下实现对材料忆阻性能的优化调控,得到擦写速度达10纳秒的超快蛋白质基阻变存储器,比传统蚕丝的以及目前所报道的蛋白质基忆阻器,快到三个数量级。

据了解,这是目前所报道的蛋白质基信息存储领域最快擦写速度,甚至可以与顶级无机类材料忆阻器相媲美。该成果的突破,证实了该介观功能化策略在柔性材料功能化领域具备极大的推广价值,可为柔性电子器件提供新的设计思路及理论基础。

便携式细菌检测工具 有助提高诊断效率

据新华社电(记者张家伟)英国研究人员近日开发出一种新型便携式检测工具,能够快速检测出患者感染细菌的状况,并提示医生使用哪种抗生素更有效,这有助于提高医生诊断效率和应对抗生素耐药性问题。

英国南安普敦大学研究人员在新一期国际学术刊物《生物传感器与生物电子学》上发表论文说,这种检测仪器是一个小巧的塑料包,其中试纸有3层结构,最上面一层在4个角落有4种常用抗生素,即阿莫西林、环丙沙星、庆大霉素以及呋喃妥因,中间一层材料具有液体吸收作用,最下面的基层则由琼脂糖凝胶构成。

医生只需将患者的尿液等样本注入试纸表面,然后把塑料包密封好,试纸就会很快出现颜色变化,指示出样本中是否存在细菌,并且能指示出哪种常用抗生素更适合治疗这种细菌感染,或者告诉医生这4种常用抗生素都无效。

据介绍,目前如果通过实验室测试来检测尿路感染这类症状的成因,有时会耗时多日,检测结果未出来时,医生可能会使用广谱抗生素治疗,效果可能不理想。

南安普敦大学研究人员科林·索恩斯说,这种新型检测工具便于携带,可以让医生快速确认感染是否由某种细菌引起,能够提高诊断效率。此外,由于医生可以据此判断应用哪种常用抗生素,还能减少使用不必要的抗生素,从而帮助应对抗生素耐药性问题。

新策略可提高 木质纤维素转化经济性

科技日报讯(记者王健高 通讯员刘佳)木质纤维素生物质如何实现转化应用?近日,中国科学院青岛生物能源与过程研究所研究员崔球带领的代谢物组学组另辟蹊径,提出了基于纤维小体全菌催化剂的木质纤维素“整合生物糖化”(简称CBS)策略,并在2月24日上线的综述文章中系统阐述了该策略的研究现状、技术优势,以及未来需要解决的问题和方向,为木质纤维素生物转化的工业化实现提供了技术指引,相关论文近日发表在《生物燃料技术》。

据了解,木质纤维素生物质具有替代化石资源的巨大潜力,从而有效缓解了全球对原油的依赖。虽然国内外已有一些纤维素乙醇等木质纤维素产品问世,但与化石来源的产品相比,木质纤维素产品迄今为止大多仍不具备市场竞争力,因此亟需提高木质纤维素转化技术的经济性。

木质纤维素转化主要包括预处理、酶解糖化以及发酵三个步骤,其中糖化被认为是木质纤维素生物转化可行性的决定性因素。崔球介绍,与目前已知的其他木质纤维素生物转化策略相比,CBS策略一方面采取类似于“整合生物加工(简称CBP)”的方式将酶的生产与水解步骤有机整合,因此与其他策略相比,在用酶成本方面具有优势;另一方面将下游发酵步骤进行一定程度上的分立,并将可发酵糖用作下游发酵的平台化学品,与CBP相比具有显著的产品出口灵活性。该研究组研究人员前期已成功构建了高效的CBS全菌催化剂,优化了糖化过程以降低生产成本并缩短了过程,并且通过偶联预处理工艺和下游应用技术初步建立了基于CBS工艺的整个木质纤维素生物转化途径,在实验室小试水平完成了CBS工艺开发。

目前,崔球研究组正在与企业合作将CBS工艺进行中试放大,解决中试放大过程中的工程技术问题,建立基于该工艺的工业示范系统,完成整套基于CBS工艺的木质纤维素生物转化技术方案。通过团队研究人员的不懈努力,CBS工艺最终有望以具有经济实用性和可持续性的方式将木质纤维素生物转化带入实际的工业应用中,从而极大地促进木质纤维素生物资源的大规模应用。

鉴别致癌乳腺细胞系 我科学家找到两种标志物

科技日报讯(记者史俊斌 通讯员刘显含)近日,记者从西安交通大学获悉,该校生命学院生命分析化学与仪器研究所赵永席教授团队首次证实5hmU与5hmC可作为标志物,区分正常、致癌、高度转移的乳腺细胞系。其相关成果以《微流控凝胶编码的单细胞5hmU/5hmC可视化分析》为题,近日在国际化学领域权威期刊《美国化学会志》上发表。

核酸表观遗传是在碱基序列不变的情况下引起基因功能改变的遗传机制。其中,5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)被称为哺乳动物DNA的“第六碱基”,受到了广泛关注。

作为另一种羟甲基胞嘧啶,5-羟甲基尿嘧啶(5hmU)可通过5hmC脱氨或胸腺嘧啶氧化等途径生成,在细胞内发挥重要作用。然而,5hmU的化学结构与5hmC高度相似,且其细胞丰度不到后者的1%。因此,两者的特异识别、区分极困难,更无法在单细胞水平分析并探究其细胞功能。

西安交大教授赵永席课题组研究方向包括高通量单分子与单细胞分析、核酸化学与生物学、功能纳米材料与分子探针等方面。他们立足西安交大生物医学信息工程教育部重点实验室资源基础,联合上海交通大学樊春海院士团队等多方支援,发展了可特异区分5hmU与5hmC的化学酶(chemoenzymatic)标记法,并构建单细胞凝胶液滴微流控DNA扩增检测系统,实现单细胞5hmU/5hmC的单分子可视化分析,揭示细胞类型特异的表现修饰位点数目、分布规律等分子特征,并利用深度学习算法,实现了首次证实5hmU与5hmC可作为标志物,区分正常、致癌、高度转移的乳腺细胞系的科研目标。

纳米黄金粒子“出手” 蚕丝变身超快蛋白质基忆阻器

本报记者 谢开飞 通讯员 欧阳桂莲



蚕茧在我国历史悠久。作为一种古老的天然动物纤维,蚕丝包含纤维状蛋白质纤维蛋白、无机物等成分,以其结构稳定、质量轻、质感柔、易翻新等特点,被广泛应用于家纺、医疗、美容等诸多领域。如今,科研人员尝试将常见的蚕丝制作成生物AI芯片植入人体内,让人工智能与大健康相结合。日前,发表在国际著名学术期刊《先进功能材料》上的一项成果,让这一梦想更近了一步。

这项成果来自国家特聘教授、长江学者刘向阳的厦门大学团队。该团队首次在国际上制备出具有革命性的丝素蛋白介观杂化材料,构建出高性能、高稳定性、低能耗的可实用的蚕丝杂化介观忆阻器及人工神经突触。

“该成果的突破,对实现未来可植入生物电子传感与计算、在体(在活体内)实时人工智能计算,以及远程人性化人工智能医疗等,具有开创性意义。”3月13日,刘向阳向记者透露,目前团队还将相关技术,进一步应用于开发高性能羊毛等全生物材料忆阻器,以及超性能全生物材料存算一体芯片。

蚕丝独特结构获科研人员“青睐”

随着大数据、人工智能的发展,人工智能芯片已经被广泛地应用于学习、识别和认知等领域,并逐渐成为引领社会进步的科技要素之一。但在如今的智能时代,数据计算复杂度以及能耗的迅速增加,工艺与材料加工的极限,使得传统的冯·诺依曼体系结构计算机遭遇空前挑战,也限制了深度学习

神经网络的进一步发展。

当前,具有“存算一体”潜力的忆阻器,成为破解该瓶颈的重要技术。“忆阻器可以在关断电源后,仍能‘记忆’通过的电荷。同时,基于模拟神经网络的特性,忆阻器的运算模式、功耗、读写速度,都要比传统的运算与记忆分开进行的模式,有着革命性的提升。这个特性与人脑神经突触的属性类似,可以帮助模拟人脑的特征,运用在人工智能等复杂、网络计算。”刘向阳介绍说。

“以往忆阻器、神经突触元件的制造,主要依托无机材料,如二氧化钛等,然而,这些材料存在难以降解、生物相容性差等问题。”为了迎合新时期信息电子器件在柔性可穿戴及体内可植入等领域的应用趋势,越来越多的有机生物器件受到青睐。

至此,刘向阳团队瞄准了源于桑蚕丝的丝素蛋白材料。“该有机材料具有优异的力学性能、生物相容性,如果将来植入人体,还能可控降解,是构建蛋白质基电子器件的理想材料。”刘向阳也指出,现有的生物有机材料,由于缺少特有的电荷传输机制,在构建忆阻器时,存在电学循环稳定性极差、信息存储擦写速度慢及工作能耗高等问题,无法实际应用。

为了迎接这些挑战,刘向阳团队探索出了一条“全新路径”。“介观是介于微观与纳观之间的一种体系,而丝素蛋白材料是具有介观结构的软物质材料。通过介观结构优化设计,可创造出全新的蚕丝介观电子功能材料,实现丝素蛋白材料性能的革命性提升。”刘向阳说。