

“阿尔法折叠”能否引领药物新发现

科技创新世界潮 233

◎本报记者 刘霞

2020年,谷歌下属“深度思维”公司开发的人工智能(AI)工具“阿尔法折叠”横空出世,向世人展示了其高精度预测蛋白质三维(3D)结构的超强能力。

此后,又有多款预测蛋白质结构的AI工具面世,鉴于大多数药物通过与蛋白质上的不同位点相结合来发挥作用,而此类工具可预测以前所知甚少的蛋白质结构,因此化学家们对使用AI程序更快、更低成本地发现药物充满期待。

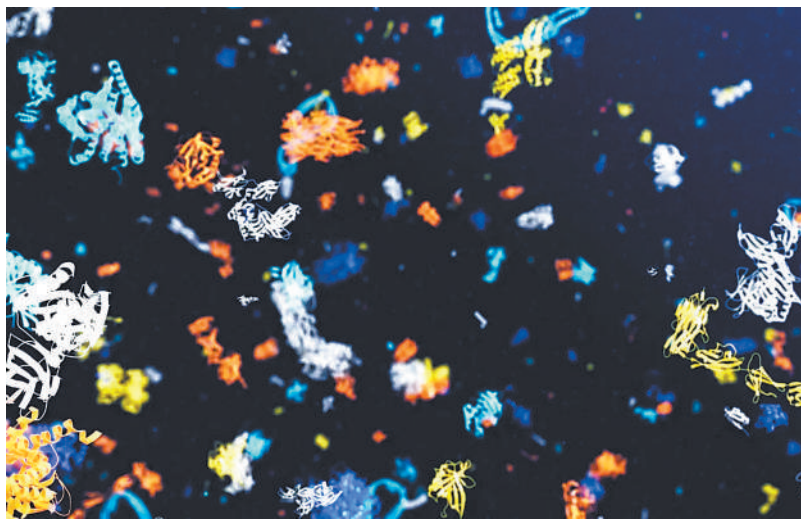
英国《自然》网站在近期的报道中指出,AI预测蛋白质虽然还无法代替实验,但无疑给蛋白质研究领域带来了新的助力。但类似“阿尔法折叠”等预测蛋白质结构的AI工具能否真正撼动制药行业,仍有待时间的检验。

AI工具竞相推出

2020年底,“深度思维”公司首次宣布,他们研发出一种工具——“阿尔法折叠”来精准预测蛋白质的折叠结构。2021年中,“阿尔法折叠”已绘制出人体中98.5%的蛋白质的结构图。2022年,该公司发布了2亿多种蛋白质的结构,全球公认的蛋白质数据库UniProt中收录的所有蛋白质几乎都在其中。蛋白质的3D结构决定了其在细胞中的功能,明确蛋白质的结构信息,在药物研发等领域十分重要。

今年7月,美国生物技术公司Recurtion宣布,他们已计算出360亿种潜在的化合物如何与“阿尔法折叠”预测的15000多种人类蛋白质结合。为完成大规模计算,该公司利用了自己开发的AI工具MatchMaker,以预测蛋白质组水平上小分子之间的相互作用。

除上述工具外,预测蛋白质结构



“阿尔法折叠”有助于人类探索整个“蛋白质宇宙”的结构。右图为由“阿尔法折叠”预测的一种蛋白质结构,这种蛋白质是核孔复合体的一部分,核孔复合体是分子进入细胞核的门户,也是药物靶点。

“赛道”上的另一位“网红”RoseTTAFold也不容小觑。其由华盛顿大学蛋白质设计研究所科学家主导开发,能“绘制”或“想象”出自自然界中尚不存在的蛋白质结构,这是继“阿尔法折叠”之后蛋白质研究中的又一个里程碑。RoseTTAFold目前已创造出一些原始化合物,用于工业反应、癌症治疗以及开发预防呼吸道合胞病毒(RSV)的候选疫苗。

预测助推药物研发

美国南加州大学计算生物学家弗谢沃洛德·卡特提克指出,借助AI工具,制药公司可能只需要在实验室中测试几百种而非数千种化合物,这不仅可节省数百万美元的成本,而且能在几年而非几十年内将化合物推向市场。

药物研发之所以烧钱且耗时,是因为要找到管用的药物就像大海捞针。以靶向药物为例,在人体细胞表面有很多药物接收站——受体,药物分子(如咖啡因、多巴胺等)只有与各种受体相结合才能发挥作用。据估计,世界上类药物分子数量高达10¹⁰个,但只有很少

的分子能与受体结合,在细胞内产生期望的化学反应。

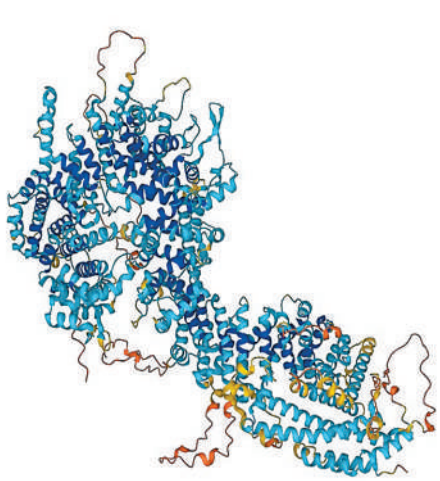
欧洲生物信息学研究所指出,“阿尔法折叠”和RoseTTAFold等工具,在预测蛋白质3D结构方面非常出色,在其预期的2亿个蛋白质结构中,35%的结构的准确性可与实验确定的相媲美;另外45%的结构的准确度足以用于某些应用,因此有望进一步动摇制药行业。

效果仍待时间检验

对于“阿尔法折叠”等AI工具是否能彻底改变药物发现,并非所有人都持乐观态度。在今年8月发表于《eLife》上的一篇文章中,美国斯坦福大学的玛莎·卡特里娜等人指出,像“阿尔法折叠”这样的模型在预测蛋白质结构方面确实表现优异,但需要思考如何将它们用于药物发现。

其他接受《自然》杂志采访的科学家也认为,“阿尔法折叠”等工具提供了大量令人印象深刻的数据,但其质量如何仍是未知数。

英国帝国理工学院的基思·威利



图片来源:“深度思维”公司

森指出,虽然“阿尔法折叠”等工具往往极其精准,但其绘制的结构图始终是预测结果,而非经过明确计算的结果。而且,预测出来的结构可能不具有药物开发人员需要的原子级分辨率(使其能确定最强结合可能发生在哪里)。美国加州大学旧金山分校的药物化学家布莱恩·肖伊切特则表示,预测的化学药物与蛋白质之间的相互作用数量极少,意味着即使是很小比例的假阳性也可能让科学家付出高昂的时间代价。

总部位于伦敦的查姆制药公司首席执行官兼联合创始人拉克西·萨尼与卡特里娜都认为,“阿尔法折叠”和“阿尔法折叠”在确定小分子对接时表现不佳。鉴于此,查姆公司正在尝试一种不同的评估蛋白质-药物结合的方法。该技术使用名为DragonFold的蛋白质-配体共折叠,模拟结合在一起蛋白质和配体的3D形状,使研究人员能够解释与配体结合时蛋白质形状的变化,并对潜在的配体进行修饰,以产生更紧密、更有选择性的结合,从而加速开发针对癌症和其他治疗领域以前难以靶向的小分子治疗药物。

阻止癌细胞获得燃料

新药物组合可「饿死」胰腺癌

科技日报北京10月9日电(记者张佳欣)美国纽约大学朗格尼健康中心的新研究发现,通过阻止癌细胞获得燃料,一种新的药物组合安全地限制了小鼠胰腺癌的生长。相关论文9日在线发表于《自然·癌症》杂志。

该发现揭示了胰腺癌细胞如何寻找替代燃料来源,以避免饥饿并保持生长。当由血液供应的氧气、血糖和其他资源变得稀缺,快速生长的胰腺肿瘤密度越来越高,会切断自身的血液供应。在这种环境下,转换“燃料”的能力导致了胰腺癌的致命性。胰腺导管腺癌(PDAC)细胞使用谷氨酰胺酶将氨基酸谷氨酸转化为谷氨酰胺,这种形式可作为燃料以维持肿瘤的快速生长。新药物组合旨在防止PDAC细胞发生这种转换。

DRP-104是一种肿瘤靶向前体药物,它通过模仿谷氨酰胺来让癌细胞饥饿,谷氨酰胺广泛抑制所有使用谷氨酰胺的代谢途径。

在当前研究中,单独使用DRP-104治疗可降低胰腺癌小鼠模型中PDAC的生长速度。重要的是,研究团队还发现,DRP-104导致PDAC细胞陷入代谢危机,然而,PDAC细胞通过一种称为细胞外信号调节激酶(ERK)的蛋白质增加信号传导,可弥补谷氨酰胺代谢的损失。

当该团队将DRP-104与一种阻断ERK信号通路的现有药物曲美替尼结合使用时,与单独使用DRP-104治疗相比,进一步提高了胰腺癌小鼠模型的生存率。

研究人员表示,这些药物已进行了临床试验,如果被证明有效,最终可能改善患者的治疗结果。未来,研究团队将了解谷氨酰胺的拮抗作用如何影响胰腺癌中其他适应性营养物的清除机制,以及这些机制是否也可以成为治疗靶标。

癌细胞需要的营养和代谢方式,与正常细胞显著不同,因此医学界早就想通过改变营养环境,饿死癌细胞。但是癌细胞非常狡猾和顽强,它能适应恶劣环境,还能休眠,风头一过再跳出来行凶。因此还没法简单地给肿瘤“断粮”。然而,通过实验摸索,我们已经能在许多具体场景下逆转肿瘤生长的势头。饿不死它,也要饿瘦它。



肠癌治疗新靶标“现形”

科技日报北京10月9日电(记者刘霞)澳大利亚奥莉维亚·顿-约翰斯顿癌症研究所科学家在6日出版的《科学免疫学》杂志上发表论文称,他们发现了预防和治理肠癌的新靶标:TCF-1分子。研究表明,删除免疫细胞内的TCF-1时,会导致肠癌肿瘤显著减少。这是迄今首个此类研究,为开发靶向联合免疫疗法以更有效地治疗肠癌奠定了基础。

免疫疗法是目前最有前景的癌症治疗新方法之一,它涉及提高免疫细胞识别和清除癌细胞的能力,但只有不足10%的癌症患者对目前的免疫疗法有反应。为此,人们迫切需要发现更有效的肠癌疗法并改进癌症筛查,特别是针对早发性肠癌。

最新研究表明,大肠内一组重要的免疫细胞 $\gamma\delta$ T细胞对预防肠癌至关

重要。 $\gamma\delta$ T细胞是人类肠道中的防御者,它们不断巡逻和保护肠道上皮细胞,是抵御潜在肠癌威胁的“战士”。

研究人员在分析肠癌患者的样本时发现,当肿瘤中存在更多 $\gamma\delta$ T细胞时,这些患者的预后会更好,存活率也会提高。他们还发现,与肠道其他区域相比,大肠中微生物组的数量和多样性导致 $\gamma\delta$ T细胞上名为TCF-1的分子浓度更高,这种分子会抑制 $\gamma\delta$ T细胞抵抗肠癌的能力。当他们使用临床前模型删除 $\gamma\delta$ T细胞中的TCF-1时,会从根本上改变这些免疫细胞的行为,导致肠癌肿瘤显著减少。

研究团队表示,这一发现为了解肠道中的微生物组和免疫细胞如何相互作用带来了新的可能性,有望催生新策略来降低肠癌风险,更好地筛查肠癌。

创新连线·俄罗斯

新技术可同时监控50万架无人机

莫斯科国立大地测量和制图大学研制出一种基于人工智能的技术,可同时跟踪天空中多达50万架无人机,实验原型计划于2023年底投入使用。

研究人员称,在发射无人机前,需要与许多部门协调飞行。当一个地区上空同时有多达100架无人机时,现有监控系统可应对负荷,但当其数量增至数千架时,会出现困难。

据俄罗斯无人机发展战略计划,到

2030年,俄罗斯市场上销售的无人机系统数量估计将超过18万架,因此需要一个能够处理大量无人机数据的系统,以快速发现偏离商定飞行任务、进入禁飞区域、飞行器间危险接近等情况。

项目负责人奥列格·格沃兹杰夫称,基于该技术新创建的工具不是大型笨重和资源密集型软件系统,而是可实现最复杂数据处理程序,适应最先进设备,并以最低成本解决特定应用问题的产品。

俄日均上网人数近一亿

俄罗斯副总理德米特里·切尔内申科表示,2023年俄罗斯每天有近1亿人使用互联网。

9月30日是俄罗斯的互联网日。俄罗斯1998年首次庆祝互联网日时,全国约有100万互联网用户。

切尔内申科称,俄罗斯是欧洲互联网用户最多的国家,从价格角度上俄罗斯互联网的可及性也在全球前列。

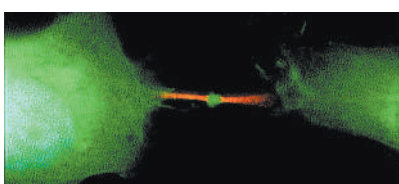
目前,在100—500人之间的村

镇,俄罗斯有近2.5万人享有互联网数据传输服务。到2024年底,90%的家庭都将用上宽带互联网。政府正为此在偏远地区建设移动通信基站、铺设光纤、升级和发展卫星基础设施。

切尔内申科指出,俄语互联网2022年为俄罗斯经济贡献了12.2万亿卢布(约合126.4亿美元),同比增长29%。

(本栏目稿件来源:俄罗斯卫星通讯社 编辑整理:本报驻俄罗斯记者董映璧)

中体“着陆器”或是癌症扩散载体



图为两个即将分离的人类细胞(绿色)通过微管(红色)连接,微管中间的绿色小点是一个中体,分裂完成时中体获得自由,携带重要遗传物质到其他细胞。

图片来源:美国威斯康星大学麦迪逊分校斯科普实验室

科技日报北京10月9日电(记者张梦然)一种称为中体残余物的小细胞气泡,曾被认为是细胞的“垃圾桶”,但实际上,中体残余物也能装载有效遗传物质,具有改变其他细胞命运的能力,甚至包括将其变成癌细胞。据发表在最新一期《发育细胞》杂志上的研究,美法联合团队跟踪分析了细胞分裂后释放的中体残余物的内容及其相互作用。结果表明,中体是癌症在全身扩散的载体。

美国威斯康星大学麦迪逊分校遗

传学家阿娜·斯科普表示,当一个细胞分裂成两个细胞时,这个有丝分裂过程的结果不仅仅是两个子细胞,这让许多人感到惊讶。一个细胞其实会分裂成3个部分:两个细胞和一个中体残余泡。

人们一度认为中体是细胞分裂后死亡或回收的地方。但其实,中体是细胞用来交流的小信包。

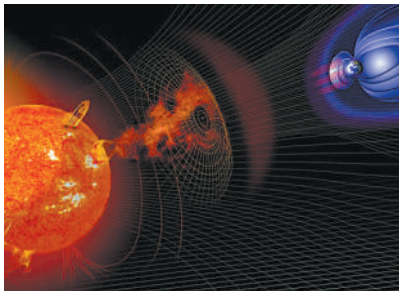
斯科普称,中体残余非常小,尺寸是一微米。它就像一个小月球着陆器,可远离有丝分裂的部位进入血液,然后

“降落”在另一个很远的细胞上。

许多中体残余泡被分裂出来的子细胞重新吸收,但那些“降落”在遥远表面的,就可能被第三者吸收。如果该细胞吞噬了中体,它可能会假装这是自己的,从而错误地开始使用封闭的RNA。

凭借这一发现,研究人员或可更轻松地从细胞培养基或血清中分离中体结构,从而改善癌症诊断。未来的研究有望利用中体RNA的力量,将药物输送到癌细胞或防止它们分裂。

古树年轮上发现史上最大太阳风暴



太阳事件会改变近地空间的条件(艺术图)。

图片来源:美国国家航空航天局

科技日报北京10月9日电(记者张梦然)一个国际科研团队通过分析在法国阿尔卑斯山发现的古老树木的年轮发现,14300年前放射性碳水平曾大幅上升。该放射性碳峰值是由大规模太阳风暴引起的,这是迄今为止发现的最大太阳风暴。9日发表在《英国皇家学会哲学汇刊A:数学、物理和工程科学》上的该项研究,对太阳极端行为可能给地球带来的风险提出了新见解。

法国法兰西学院、欧洲研究和教育中心、艾克斯-马赛大学和英国利

兹大学的一个研究团队测量了法国南部杜鲁泽河侵蚀河岸中保存的古树的放射性碳水平。

研究使用的树干是亚化石,是化石过程尚未完成的遗骸,其被切成微小的单个树轮。对这些单个树轮的分析发现,在14300年前,放射性碳水平发生了史无前例的飙升。通过将这种放射性碳峰值与铍(格陵兰冰芯中发现的一种化学元素)的测量结果进行比较,团队提出,这种峰值是由大规模太阳风暴引起的,这场太阳风暴将大量高能粒子喷射到地球大气层中。

通过宇宙射线引发的一系列反应,高层大气会不断产生放射性碳。包括太阳耀斑和日冕物质抛射在内的极端太阳事件也会产生短期的高能粒子爆发,这些粒子在短短一年内就会呈现放射性碳产量的巨大峰值,从而被保存下来。

今天如发生类似的太阳风暴,对于现代科技社会来说将是灾难性的,或会摧毁电信和卫星系统,导致大规模电网停电,造成巨大经济损失。了解此类风暴对于保护人类未来的全球通信和能源基础设施非常重要。

“母性”从何而来?

孕激素或永久重塑女性大脑

科技日报北京10月9日电(记者张佳欣)成为母亲在生理和心理层面上都是一个变革性的事件。怀孕时,荷尔蒙充斥身体,引起生理和行为变化。英国弗朗西斯·克里克研究所对小鼠的研究表明,雌二醇和孕酮这两种妊娠荷尔蒙通过附着在大脑中的受体上,重塑了大脑中一些神经元的结构,为小鼠的“妈妈”身份或母性行为作好准备。相关论文发表在最新一期《科学》杂志上。

众所周知,未交配过的雌性啮齿动

物与幼崽没有太多互动,但成为母亲后,它们却把大部分时间都花在照顾幼崽上。人们认为,分娩时释放的激素对于这种母性行为的发生最为关键。

为了探索这些影响,研究小组将怀孕小鼠的行为与未怀孕小鼠的行为进行了对比。然后,他们在下丘脑(大脑的协调中心)中发现了一组特定的神经元,这些细胞与养育行为有关。研究人员在这些神经细胞内发现了大量与雌激素和黄体酮结合的受体分子。移

除怀孕小鼠的这些细胞似乎会阻碍典型的养育行为。

在这种特定情况下,由于黄体酮与其受体结合,会产生所谓的树突棘(神经元信息接收区域上的微小突起)。这些棘吸引新的输入到这些神经元上,改变它们融入大脑网络的方式。

换句话说,黄体酮间接刺激了新神经元通讯部位(即突触)的发育。研究人员指出,有趣的是,这些变化是持久的,并且似乎永久地重塑了大脑。这表

明怀孕可能导致女性大脑的长期重新“布线”。

研究人员认为,在人类怀孕期间,大脑也可能以类似的方式重新连接,因为相同的荷尔蒙变化可能会影响大脑的相同区域。

研究人员表示,女性身体在怀孕期间会发生变化,为养育后代作好准备。其中一个例子是产奶,它在分娩前很久就开始了。新研究表明,这种准备工作也在大脑中进行。