

AI助力“捞出”肠道中耐药菌“杀手”

经过AI挖掘到的抗菌肽分子(10倍最低抑菌浓度)处理后的大肠杆菌,透射电镜下可明显观察到其细胞内容物的泄露及细胞膜或细胞壁的破坏。

在人体的“宇宙”中,居住着数百万种微生物。很多常见耐药菌,如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌等都是人体共生的“原住民”。而人体中同样存在着克制它们的微生物及其代谢产物。找到这些耐药菌的“克星”作为药物是当前生命科学领域的前沿问题。

如何在数以千万亿计的人体微生物“居民”中“捞出”这些耐药菌的天然“杀手”呢?面对这一难题,中国科学院微生物研究所研究员陈义华和王军团队合作,利用机器学习的方法,从一万多个肠道微生物中“海淘”出三个具有显著活性和安全性的抗菌肽“潜力股”。

AI开路 “海淘”奏效

科学家认为,人体肠道中庞大的微生物“居民”中也蕴含着与耐药病原菌共生的克星,它们的代谢产物能够抑制耐药菌的活性。

抗菌肽(AMPs)就是这样一类具有抗微生物活性的小肽(序列在几个到几十个氨基酸残基之间)。以往研究发现,它们经过简单的后修饰或不经任何修饰就能直接发挥作用,达到抑制病原微生物的效果。它们能抵御多重耐药菌,同时不易产生耐药性的抗菌肽,被认为是可能替代传统抗生素的下一代抗菌剂。

研究团队采用自然语言学习(NLP)的多种神经网络方法,把氨基酸序列当作“语言”,训练人工智能学习现有抗菌肽的组织方式,从而让其根据“经验”识别氨基酸短序列,区分相似的多肽。通过选取三种NLP神经网络模型来预测鉴定,他们实现了抗菌肽挖掘模型的构建和优化。在测试集中,该模型的精确度达到了91.31%。

这些抗菌肽是否新颖呢?对此,王军解释:“它们绝大多数与已知的抗菌肽序列同源性低于40%。而且最终选取的抗菌肽作用机制不单一,体现出我们的

方法没有特定的偏好性。”

层层筛选 “万里挑三”

新抗菌肽拿到了,接踵而至的是三个关键问题:它们的抗菌活性究竟如何?作用机理是什么?是否安全可靠?

首先,陈义华团队对181种抗菌肽的活性逐一测试,并在此基础上选取了其中最有效的11种进行了新一轮测试。其测试对象包括粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、绿脓杆菌、阴沟肠杆菌和大肠杆菌等病原细菌。

“我们发现这些抗菌肽只需要少剂量就能实现多重耐药菌的显著抑制能力。”论文共同作者陈义华介绍,11种抗菌肽对单个菌的最低抑菌浓度(MIC)大部分值低于每升50微摩尔(即百万分之五十摩尔)。在针对临床分离得到的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和大肠杆菌等多重耐药菌活性测试中,有10种抗菌肽显示出强抑制能力。

为了解其作用机理,研究者通过对11种抗菌肽进行测试,确定了其中部分肽的作用位点分别为细胞膜和细胞壁。“如果用电子显微镜观察,可以看到和抗菌肽共培养的大肠杆菌细胞膜明显破裂。这样细胞内容物外流,耐药微生物就被杀死了。”陈义华解释。

据介绍,经过长达30天的连续传代培养,研究者并未观察到大肠杆菌产生任何抗性。另外,他们还发现这11种优质抗菌肽中有超过一半的小肽由alpha-螺旋结构主导,这种小肽或具有更强的抑菌活性。

或迎来多肽类药物爆发期

“如果一开始候选分子的范围比较窄,失败的风险和投入的成本会更高。”王军说,“我们的方法说明,

通过深度学习可以更快、更高效地确定更多的候选分子,在此基础上一步步筛选,极大缩减了时间和实验的成本。”

他表示,理论上多肽药物可选择的序列是“天文级”的,远超ZINC15数据库(目前最大的有机小分子化合物库之一)现在收集的1亿余种化学类分子总量。然而,因为开发、利用的效率低,过去40年里获批的多肽药物数量十分有限。

随着机器学习的深入发展,或将迎来多肽类药物的爆发期。生物学家可以通过海量的基因组数据,大量发现,乃至主动设计、从头生产自然界不存在的活性肽。“这是未来的发展方向。”王军说。

作者表示,目前的研究仅通过动物实验证明部分多肽的有效性和安全性,提供了一个成药的候选分子或前体分子。接下来需要进行临床前的成药性等评价,挖掘相关分子在农业和畜牧业方面的潜在应用价值。(本报综合)



中国空间站天和核心舱

吕默默

空间站是人类飞向深空的前哨站。在现代航天之父康斯坦丁·齐奥尔科夫斯基提出空间站的概念之初,空间站除了科研之外的一项重要作用,就是飞向深空的中转站、前哨站。

在太空中近乎失重的状态下,宇航员们的生理和心理上都会受到冲击。长时间进入太空的人,因为身体上的不适应,加上空间狭小,缺乏运动,在昼夜不分明的状态下极有可能精神崩溃。这还仅仅是距离地面400公里左右的高度,可以说是在家门口,还不算出远门。如果我们的目标是更遥远的深空探索,就必须适应这种状态。即使在今天,空间站仍然是唯一可以为宇航员做长期驻留进行工作和实验的航天器,所以想要预测人类在太空里长时间驻留的状态下受到的影响,也只有在这里做测试和研究了。

早在1992年,中国载人航天就已经确立了“三步走”的战略。第一步先把宇航员送入太空并安全返回,神舟系列飞船已经搭载杨利伟、费俊龙和聂海胜等宇航员实现。第二步是建造一个实验性质的空间站,让航天员出舱活动和操作,以及飞船与空间站对接,由天宫一号和二号空间实验舱实现。第三步则是建造属于中国人真正的空间站,实现航天员长期驻留并进行科学探索。2021年发射的天宫正式空间站的天和核心舱就属于第三步。

目前在地球轨道上还有一个由多国合力修建的国际空间站,总重量约420吨,其中供给航天员工作生活、实验的舱段只有180吨,且真正用于科研实验的舱段只有3个,分别是命运舱、哥伦布舱和希望号实验舱,都没超过20吨的规模。我国空间站一期工程虽然是百吨级,但可以安装23个机柜,比国际空间站的空间利用率更高。

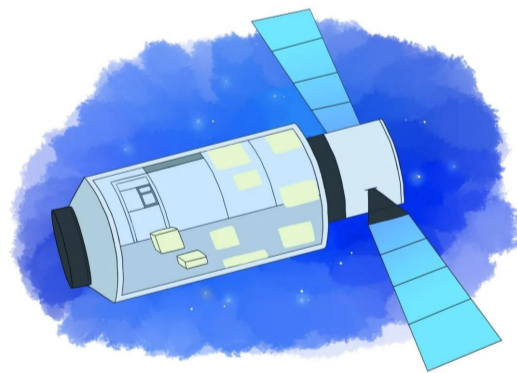


插图 苏盼盼

而天和空间站核心舱长度达到166米,最大直径为4.1米,总质量达22.5吨,是当前体积最大、重量最大的单模块空间站舱段,内部总空间达到110立方米,是一个超大的“客厅”。我们的“客厅”不仅空间大,功能更强大。国际空间站上有几节骨干舱段,例如负责储存燃料的曙光号核心舱、负责生命保障、轨道控制和指导功能的星辰号服务舱,再加上连接其他舱段的团结号节点舱构成了国际空间站上的主要舱段,重量超过50吨。与之相比,天宫空间站一个20吨级的天和核心舱就满足了国际空间站上述三大舱段的功能需求,从外形来看核心舱分为“大柱段”与“小柱段”两部分,以功能分区则分为资源舱、生活控制舱、节点舱。

在“客厅”后还会建造两个20吨的大型实验舱,分别是问天号实验舱I与梦天号实验舱II。它们是天宫空间站23个科研机柜的主要布放场所。

在未来,无论是更遥远的深空探索,还是在火星轨道建立环火星轨道空间站,现在已经发射的天和核心舱,无疑是我们的太空梦实现的第一步,也是最关键的一步。

用于X射线的消色差透镜问世

张佳欣

瑞士保罗谢勒研究所(PSI)的科学家开发了一种突破性的X射线消色差透镜。这使得X射线束即使具有不同的波长也可以准确地聚焦在一个点上。根据14日发表在《自然·通讯》上的论文,新透镜将使利用X射线研究纳米结构变得更加容易,特别有利于微芯片、电池和材料科学等领域的研发工作。

要想在摄影和光学显微镜中产生清晰的图像,消色差透镜必不可少。它们可以确保不同颜色,即不同波长的光,能够清晰聚焦,从而消除模糊现象。

直到现在才开发出一种用于X射线的消色差透镜,这一事实乍一看可能令人惊讶,毕竟可见光消色差透镜已经存在了200多年。它们通常由两种不同的材料组成。光线穿透第一种材料,分裂成光谱颜色,就像穿过传统的玻璃棱镜一样。然后,它通过第二种材料来逆转这种效果。在物理学中,分离不同波长的过程称为“色散”。

然而,PSIX射线纳米科学与技术实验室X射线光学与应用研究组负责人、物理学家克里斯蒂安·大卫解释说:“这种适用于可见光范围的基本原理并不适用于X射线范围。”对于X射线来说,没有哪两种材料的光学性质在很大的波长范围内有足够的差异,从而使一种材料可以抵消另一种材料的影响。换句话说,X射线范围内材料的色散太相似了。

此次,科学家没有在两种材料的组合中寻找答案,而是将两种不同的光学原理联系在一起。这项新研究的主要作者亚当·库贝克说:“诀窍是意识到我们可以在衍射镜前面放置第二个折射镜。”

PSI用已有的纳米光刻技术来制造衍射镜,并用微米级的3D打印制造出折射结构,成功开发出用于X射线的消色差透镜,解决了上述问题。

为了表征他们的消色差X射线透镜,科学家们在瑞士同步辐射光源使用了一条X射线光束,还使用光刻技术来描述X射线光束,从而描述消色差透镜。这使得科学家们能够精确地探测到不同波长的X射线焦点的位置。