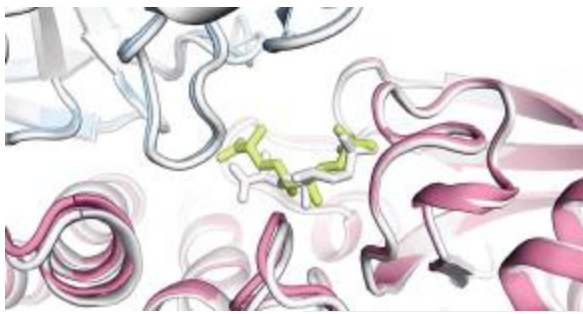


AlphaFold 3 来了, 将助力药物研发

本报讯 近日出版的《自然》报道了 AlphaFold 3 能以较高准确率预测蛋白质与其他生物分子相互作用的结构。AlphaFold 3 是该人工智能模型的最新迭代, 准确率与之前的专用工具相比显著提升。该模型由谷歌 DeepMind 和 Isomorphic 实验室的团队研发。

这一最新模型能够预测蛋白质数据银行 (Protein Data Bank) 内几乎所有分子类型复合物的结构。这种用计算机解析蛋白质与其他分子复杂相互作用的能力, 将增进研究人员对生物过程的理解, 并有望推动药物研发。

AlphaFold 于 2020 年问世, 它和迭代版 AlphaFold 2 能够根据蛋白质的氨基酸 (蛋白质的基本成分) 序列预测其 3D 结构。之后的 AlphaFold-Multimer 推动了对蛋白质-蛋白质复合物的预测。不过, 由于不同类型蛋白



与化学物质结合的细菌酶的 AlphaFold 3 模型。

图片来源: Isomorphic 实验室

质的相互作用差异太大, 因此用单一深度学习模型预测复合物的范围一直很难。

在新研究中, DeepMind 的 John Jumper 和同事报告说, 在 AlphaFold 2 模型的深度学习架构和训练系统得到大幅提升的情况下, 如今 AlphaFold 3 可以对一个统一框架内大量生物分子系统的结构进行更准确的预测。

AlphaFold 3 能预测蛋白质与其他蛋白质、核酸、小分子、离子、修饰蛋白质残基的复合物, 以及抗体-

抗原相互作用。预测准确性显著超过当前预测工具。

同时, 研究人员也指出了一些局限性, 比如约 4.4% 的结构会出现不正确的手性 (一种对称特性)。他们补充说, 进一步提升模拟的准确率需要生成一个很大的预测集并对预测结构进行排序, 而这会产生额外的计算成本。

(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>

科学家首次实现大鼠胎间移植

本报讯 外科医生近日将一个大鼠胚胎的肾脏组织移植到另一个大鼠胚胎中。这项研究的负责人、日本东京慈惠会医科大学肾病学专家 Takashi Yokoo 说, 这项手术是未来将猪胚胎肾脏移植到没有肾脏功能的人类胚胎内的第一步。相关成果公布在预印本服务器 bioRxiv 上。

据《自然》报道, Yokoo 表示, “这是同类项目中的第一个”。研究人员以前曾将细胞和羊水注射到包括人类在内的胚胎中, 但这是子宫内器官和组织移植的首次报道。

在出生前移植一个器官, 可以使其与胚胎一起生长发育, 这样器官在胚胎出生时就能发挥作用, 并降低排斥反应风险。

“这是很有趣的实验。”澳大利亚玛塔母亲医院产科医生 Glenn Gardener 说。

在这一研究中, Yokoo 和同事对大鼠胚胎进行了基因编辑, 使其在肾脏中表达一种绿色荧光蛋白, 以便跟踪组织。然后, 他们从大鼠胚胎中提

取绿色荧光肾脏组织, 并用一根细针将其插入在母鼠子宫内发育 18 天的另一个大鼠胚胎的背部皮肤下。大鼠胚胎约在正常妊娠期 22 天后出生。

研究显示, 这些组织逐渐发育, 形成被称为肾小球的废物过滤单元以及分化良好的内外肾结构。两周半后, 肾脏开始产生尿液。“这条时间线被认为几乎与正常发育时间线相同。”Yokoo 表示。由于移植的肾脏没有连接输尿管, 尿液无处排泄, 因此研究人员必须不断排空肾脏, 直到这些大鼠在 5 个月大时被实施安乐死。

对肾脏的仔细观察显示, 大鼠胚胎的血管在移植的组织中生长, 这使得后者不太可能被免疫系统排斥。Gardener 说, 出现器官移植排斥反应的一个主要原因是供体血管与宿主的身体不相容。“在该研究中, 宿主‘渗入’了器官, 这真的很不简单。”

Yokoo 的长期目标是将猪胚胎的肾脏移植到患有波特综合征的人类胚胎体内。患有波特综合征的胚胎在母体内没有发育出功能正常的肾

脏, 通常在出生后数小时内死亡。

为测试异种移植——将动物器官移植到另一个物种的受体内, Yokoo 将小鼠肾脏组织移植到大鼠胚胎体内。实验在 4 只大鼠身上取得了成功, 肾脏发育了 10 天, 没有出现排斥反应。

到目前为止, 研究人员已经尝试对完全发育的器官进行基因改造, 以使异种移植更接近临床试验。上个月, 美国外科医生首次将基因编辑猪的肾脏移植到成年活体猪中。此外, 他们还曾将基因编辑的猪心脏移植到人体内, 并将基因编辑的猪肾和肝脏移植到缺乏脑功能的人体内。

“原则上, 子宫内器官移植是一个惊人的概念。”美国约翰斯·霍普金斯大学胚胎干预专家 Ahmet Baschat 说, “从科学上说, 这很新颖, 是一个开始。”但 Baschat 表示, 他不会对此过于兴奋。

(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1101/2024.04.15.589452>

本报讯 美国布列根和妇女医院 Michelle D. Holmes 团队比较了阿司匹林与安慰剂辅助治疗乳腺癌对患者预后的影响。相关研究成果发表在近日出版的《美国医学会杂志》。

对乳腺癌幸存者的观察研究和阿司匹林治疗心血管疾病的前瞻性试验表明, 阿司匹林使用者的癌症生存率有所提高, 但缺乏阿司匹林预防癌症复发的前瞻性研究。

为了探讨阿司匹林能否降低癌症幸存者发生侵袭性癌症事件的风险, 研究组在美国和加拿大进行了一项 3 期随机、安慰剂对照、双盲试验, 共有 3020 名患有高危非转移性乳腺癌参与者。参与者被随机分组、接受 300 毫克阿司匹林或安慰剂, 持续治疗 5 年。主要结局是无侵袭性疾病生存。总生存率是一个关键次要结局。

当数据和安全监测委员会建议在第一次中期分析时暂停研究时, 共有 3020 名参与者被随机分组, 因为风险比已经超过了预先指定的无效界限。中位随访时间为 33.8 个月, 观察到 253 例无侵袭性疾病生存事件 (阿司匹林组 141 例、安慰剂组 112 例), 风险比为 1.27。阿司匹林组的所有无侵袭性疾病生存事件, 包括死亡、侵袭性进展和新的原发事件, 在数量上都更高, 尽管差异没有统计学意义。两组的总生存率无差异, 两组的 3 级和 4 级不良事件发生率相似。

研究结果表明, 在患有高危非转移性乳腺癌的参与者中, 在早期随访中, 每日阿司匹林治疗并不能改善癌症复发或存活的风险。尽管阿司匹林有前景且广泛可用, 但不应推荐其作为癌症的辅助治疗。

(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4840>

阿司匹林辅助治疗乳腺癌无法降低复发风险