

《自然》:AI 设计出抗蛇毒血清

● 本报见习记者 杜珊妮 记者 冯丽妃

俗话说,一朝被蛇咬,十年怕井绳。一条蛇究竟能有多毒?

据科学家统计,蛇类造成的特异性死亡率在2%左右。其中一些蛇的致死率更高,如眼镜王蛇致死率高达60%,被咬后30分钟得不到救治就会死亡。

然而,一个多世纪以来,治疗蛇毒的方法几乎没有变化。相关抗体不仅提取成本高昂,而且作用有限。现在,2024年诺贝尔化学奖得主、美国西雅图华盛顿大学医学院教授 David Baker 与丹麦技术大学的 Timothy Patrick Jenkins 团队,利用人工智能(AI)技术开发出一种可中和致命眼镜蛇毒素的新型蛋白质,有望破解这一困扰医学界的百年难题。相关研究成果1月15日发表于《自然》。

“由于蛇毒每年会夺去数万人的生命,因此解决这一问题十分迫切。”一位审稿人表示,“这项工作具有开创性,在帮助治疗蛇咬伤患者方面开辟了一个全新的研究领域。”

致命蛇毒

蛇咬伤导致的中毒是一个全球性健康问题,尤其在热带和亚热带地区。据世界卫生组织统计,全球每年有180万至270万人受毒蛇咬伤影响,约10万人丧生、30万人永久性残疾。

全球现存蛇类3000多种,其中约600种有毒。尤其蝮蛇科(如蝮蛇)和眼镜蛇科(如环蛇和眼镜蛇)对人类生命构成的威胁最为严重。

蛇毒含有多种复杂的蛋白质和酶,能够迅速造成组织损伤、出血、神经功能障碍甚至死亡。蛇毒中的三指毒素

(3FTxs)是一类高致命的神经毒素,通过与受害者体内的烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)结合干扰正常的神经传导,产生一系列病理效应,包括肌肉瘫痪、呼吸衰竭和组织坏死。

一直以来,医学界的治疗手段主要依赖多克隆抗体,后者是从免疫动物,即接种蛇毒抗原的马和羊的血清中提取的。但该方法存在许多问题,如成本高昂、效力有限,以及偏远地区的不可达性。这些抗体还可能产生严重的副作用,如过敏反应和发热,且在对抗某些蛇毒的低免疫原性毒素时效果不佳。

“抗蛇毒血清的安全性和有效性各不相同,必须由训练有素的工作人员在诊所给药,这限制了它们的实用性。”哥斯达黎加大学克洛多米罗·皮卡多研究所的毒素学家 Jose Maria Gutierrez 说。

对此,中山大学附属第一医院中医内科主治医师张瑜表示,若患者未按医嘱或未经专业人员指导自行使用抗蛇毒血清,可能产生不良反应,如发热、皮疹等。此外,部分人群可能对抗蛇毒血清过敏,因此无法使用。

那么,蛇毒治疗是否存在替代性方法?

游戏改变者

鉴于蛇毒成分的复杂性,Baker 与 Jenkins 团队将重点放在 3FTxs 上,后者是蛇毒中毒病理生理学的核心问题,难以用动物来源的抗体中和。

研究团队采用深度学习技术,特别是一种名为 RFDiffusion 的方法设计了全新蛋白质结构。该方法可以让他们从头开始设计蛋白质,而不依赖自然界存

在的蛋白质。

基于此,研究团队聚焦设计的蛋白质与 3FTxs 的 β -折叠片之间的相互作用,并利用二级结构和块邻接张量指导 RFDiffusion 模型,确保设计出的蛋白质与毒素的特定结构域正确配对。通过这种方式,研究团队成功创造出专门针对 3FTxs 的蛋白质,后者在体外实验中有效中和了 3FTxs 的所有 3 种亚型。

“这些蛋白质在小鼠身上展现的针对神经毒素的保护效果十分惊人。” Jenkins 说。研究结果显示,小鼠存活率为 80%至 100%,具体取决于剂量、毒素和设计的蛋白质。

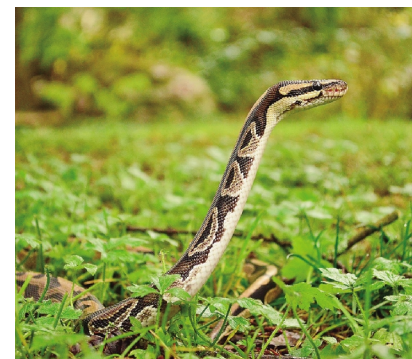
不仅如此,研究团队创造的新型蛋白质还具有高稳定性,易于通过微生物发酵策略生产,有望降低成本,提高抗蛇毒血清疗法的可获得性。“我们的抗蛇毒血清仅利用计算方法就能轻松发现,生产成本低,并且在实验室测试中表现稳定。” Baker 说。

这些特点使许多人认为该研究是蛇毒治疗的“游戏改变者”。《自然》审稿人表示,这项研究为解决生物学领域一个非常重要的问题作出了贡献。

药物研发新窗口

2003年,Baker 团队成功设计出世界上第一个不存在于自然界的蛋白质 Top7。虽然 Top7 只具有结构而无功能,但这标志着从头设计蛋白质的重大突破。现在,AI 从头设计蛋白质成功破解了蛇毒治疗百年难题,也为未来药物研发打开了新窗口。

从头设计蛋白质不依赖于免疫动



图片来源:Pixabay

物,可以使用重组 DNA 技术制造,从而实现连续稳定的蛋白质供应,且制造成本低,这正是有效解决蛇咬伤问题的关键。“我们无须进行多轮实验室测试就能找到表现良好的抗蛇毒血清。现在的设计软件非常先进,我们只需测试少量分子即可。” Baker 表示。

此外,与大抗体相比,AI 设计的高亲和力和特异性结合的蛋白质非常小,能更好地渗透组织,快速中和毒素,避免局部组织损伤或其他致命威胁。

尽管结果令人鼓舞,但研究团队强调,在可预见的未来,传统抗蛇毒血清仍是治疗蛇咬伤的基石。新型抗蛇毒血清可先作为补充剂或强化剂,提升现有疗法的有效性,直到独立的下一代疗法获得批准。

研究团队表示,此次研究中的药物研发方法有助于攻克其他缺乏治疗方案的疾病,如某些病毒感染,并为更多常见疾病研发成本更低的新药。

“除了治疗蛇咬伤外,蛋白质设计还有助于简化药物发现过程,特别是在资源有限的环境中。通过降低新药成本、减少资源需求,我们朝着每个人都能得到应有治疗的目标迈出了重要一步。” Baker 说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08393-x>

2024年,变态反应学领域重要进展

四 FA 的研究进展

(上接第8版)

发表于《免疫》的前瞻性观点阐明抗原呈递细胞通过处理微生物和饮食抗原,促进肠道微生物特异性 CD4⁺ T 细胞的分化,维持免疫平衡,避免过度炎症,其功能失调可引发 FA。

在治疗领域,奥马珠单抗作为一种抗 IgE 的单克隆抗体,2024年2月

被 FDA 批准用于治疗 1 岁及以上儿童和成人的任何单一或多种食物过敏。近期多项研究显示,奥马珠单抗能减少患者对花生、牛奶、鸡蛋等常见过敏原的过敏反应,显著降低患者发生严重过敏性休克的风险。牛奶过敏为婴幼儿常见的 FA 类型,一项关于 Viaskin Milk 皮肤贴片的临床试验

发现,300 μ g 剂量的 Viaskin Milk 在儿童中显著提高了对牛奶蛋白的耐受水平,不良反应多为轻度局部反应,为该产品作为牛奶过敏的新疗法及其诱导免疫耐受的剂量提供了初步证据。

另外,合生元(synbiotics)整合益生菌及益生元可通过调节肠道微生物

群、提高丁酸水平,改善过敏性肠道炎症,虽然目前大多研究处于动物实验阶段,但合生元疗法已被视为未来治疗 FA 的潜在方向。

(作者单位:郭贇、潘珍珍、李羚供职于无锡市儿童医院过敏诊疗中心,陆美萍、金蕊、姚欣、程雷供职于江苏省人民医院过敏诊疗中心)