

抗病毒蛋白数据库有望催生强大分子工具

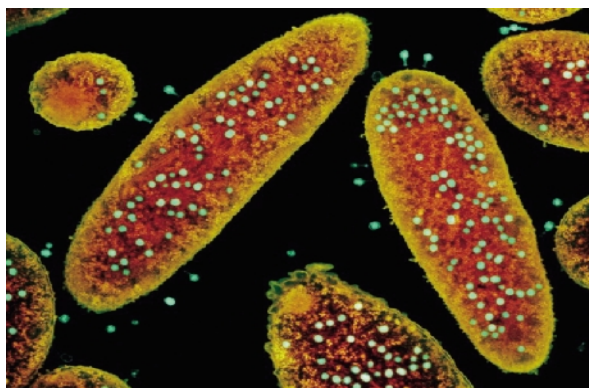
本报讯 细菌一直在利用一套庞大的分子“武器库”来抵御病毒,而之前科学家对此几乎一无所知。在近日发表于《科学》的两项研究中,科学家介绍了他们开发的机器学习算法可用于筛选细菌基因组,并识别帮助微生物抵御病毒入侵的蛋白质。研究人员由此发现了数十万种潜在的抗病毒蛋白,可用于开发创新性的生物技术。

“这对任何生物化学家来说都是一座‘宝库’。”西班牙国家研究委员会国家生物技术中心的 José Antonio Escudero 说。

此前在细菌中发现的抗病毒免疫系统包括基因编辑系统 CRISPR-Cas9,以及被称为限制性内切酶的 DNA 剪切蛋白。研究人员对这两种系统进行了改造,开发出用于基因工程的分子工具。

“这些新系统或许能孕育出新一代分子工具。”其中一篇论文的合著者、美国麻省理工学院的 Michael Laub 说。

Escudero 表示,当观察细菌基因组时,“其中大部分仍属于‘暗物质’,很多东西的作用原理与具体性质尚不为人知”。



大肠杆菌能够产生多种蛋白质来抵御噬菌体。

图片来源: M. Maeder

此前研究已证实,细菌利用 250 多种蛋白质保护自身免受病毒侵袭。研究人员曾指出,真正的细菌免疫系统比这要大得多,也更多样化。“但最大的问题是这种多样性的程度有多高,我们如何才能大规模地预测它?”另一篇论文的合著者、法国巴斯德研究所的 Aude Bernheim 说。

Bernheim 团队利用蛋白质与基因组数据训练了深度学习模型,以此预测抗病毒系统,其目标是全面了解细菌免疫系统的多样性。分析结果显示,细菌基因组中平均有 1.5% 的基因对应了与抗病毒免疫相关的蛋白质,这一数值是此前预估的 3 倍多;此外,超过 85% 的预测蛋白家族此前并

未与免疫功能相关联。团队对大肠杆菌、白色链霉菌开展的实验证实了 12 种“抗噬菌体”系统的存在,它们可以抵御侵染细菌的噬菌体病毒。而这些系统此前从未被证实与抗病毒防御机制有关。

Laub 团队则设计了另一款名为 DefensePredictor 的机器学习工具,可基于 1.7 万个细菌基因组中的基因与蛋白数据预测细菌免疫蛋白。该工具在对 69 种不同的大肠杆菌菌株进行测试时,识别出 624 种与防御相关的免疫蛋白,其中有 100 多种为首次发现。团队通过实验在其中 42 种菌株中确认了防御活性。

Laub 表示,这两项研究得出了一致的结论,即此前“极大低估了防御系统的数量”,该研究“揭示了仍有大量防御系统有待解析”。Escudero 称,此次发现包含了“数百种此前不知道的有免疫关联的基因”。

Laub 团队已将 DefensePredictor 工具上线,供科研人员免费使用;

Bernheim 团队也搭建了一个名为 DefenseFinder 的开放数据库,其中收录了超过 4.4 万种预测的抗病毒系统。

研究人员可借助这些资源,测试新发现蛋白的抗病毒特性。Laub 表示,其团队已着手研究部分细菌免疫系统的分子作用机制,“这些系统如何感知噬菌体侵染、阻止噬菌体复制,都是极具研究价值的问题”。

对这类免疫系统的后续研究,有助于研发新型抗病毒药物或精准分子工具。Escudero 称:“这或许将再次引发生物技术领域的革命。”

Laub 还希望后续研究能进一步揭示免疫系统的演化历史。他解释道:“越来越多的研究表明,哺乳动物免疫系统的部分特征在细菌出现时就已存在,并保留至今。”

Bernheim 对此表示认同:“这极大拓展了该领域的研究价值——不仅推动了微生物学发展,更从宏观视角揭示了跨生命领域的免疫功能图景。”

(李木子)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/science.adv7924>

<https://doi.org/10.1126/science.adv8275>

肠道微生物影响小鼠记忆

本报讯 近日,一项发表于《自然》的研究发现,随着小鼠年龄增长而大量繁殖的一种肠道细菌会导致认知能力下降。这种细菌会干扰连接肠道和大脑的感觉神经的信号传递。

在英国东英吉利大学生物化学家 David Vauzour 看来,尽管实验是在小鼠身上进行的,研究团队发现的肠-脑回路很可能也存在于人身上。如果这一推测得到确认,那么这项研究可能揭示了一种人的记忆力和学习能力随年龄增长而自然下降的机制,并且为能够逆转这种衰退的肠道靶向疗法研发带来希望。

“人上年纪后,需要戴老花镜和助听器。”论文作者、美国斯坦福大学免疫学家 Christoph Thaiss 说,正如衰老会导致生物对外部世界的感知能力下

降一样,它也可能导致对内部信号感知能力的丧失。

为此,研究团队探究了肠道微生物的衰老影响。他们将两个月大的年轻小鼠与 18 个月大的年老小鼠放在一起饲养。这就好比让一个十几岁的人与一个 50 多岁的人生活在一起。

在同一个笼子里生活一个月后,年轻小鼠在迷宫任务和另一项记忆测试中的表现逐渐与年老小鼠趋同。在记忆测试中,小鼠通常能记住之前见过的物体,因此会花更多时间探索新物体。但同住的年轻小鼠在熟悉物体和新物体上花的时间却与年老小鼠相同,表明它们已经丧失了短时记忆。

“这些年轻小鼠基本上与年老小鼠没什么两样。”论文作者、美国宾夕法尼亚大学神经科学家 Timothy Cox 说,“这

简直令人难以置信。”

研究团队发现,年轻小鼠的微生物群落变得与年老小鼠相似。由于生活在一起并食用对方粪便,肠道微生物很容易在小鼠间传播。研究人员怀疑,年老小鼠肠道中的一种或多种细菌可能是导致认知能力下降的原因。

于是,研究人员给年轻小鼠定植各种细菌,结果发现,将戈氏副拟杆菌移植到年轻小鼠体内时,它们记住之前见过的物体的能力变差了;使用抗生素消除年老小鼠肠道细菌和采用噬菌体疗法杀死戈氏副拟杆菌,都能改善小鼠在记忆测试中的表现,使之达到与年轻健康小鼠相当的水平。

研究人员对戈氏副拟杆菌进行分析后发现,这种细菌会产生大量的中链脂肪酸,后者有助于形成细胞膜以及代谢

副产物。中链脂肪酸通过 GPR84 受体激活巨噬细胞。通过对小鼠大脑进行成像以及开展抑制或激活感觉神经等一系列实验,研究团队发现,巨噬细胞被激活时会释放炎症分子,抑制迷走神经信号传导。迷走神经是连接大脑与肠道等器官的关键回路。论文作者、斯坦福大学免疫学家 Maayan Levy 指出,这会阻断肠道与大脑之间的信息交流,从而导致认知能力下降。

“这是微生物影响大脑衰老十分重要的确凿证据。”爱尔兰科克大学的 John Cryan 表示,该研究表明,作用于肠道的疗法或许能够阻止或逆转大脑衰老,“也许我们可以通过饮食来实现”。

(徐锐)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10191-6>