



海洋生物被膜中的新型抗菌肽勘探

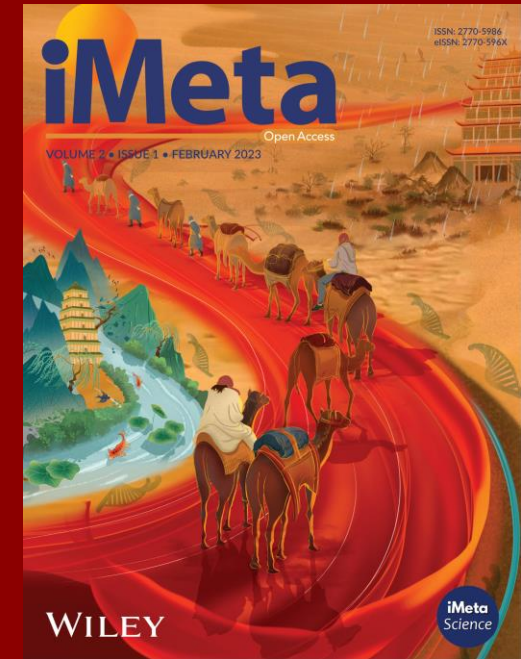
范燊¹, 秦澎¹, 卢洁¹, 王帅涛¹, 张杰¹, 王岩,
程爱芳³, 曹彦⁴, 丁维^{2*}, 张伟鹏^{1*}

¹中国海洋大学海洋生物多样性与进化教育部重点实验室

²中国海洋大学海洋生物遗传与育种教育部重点实验室

³澳门大学健康科学学院生物医学系

⁴中国人民解放军总医院呼吸与危重症医学部

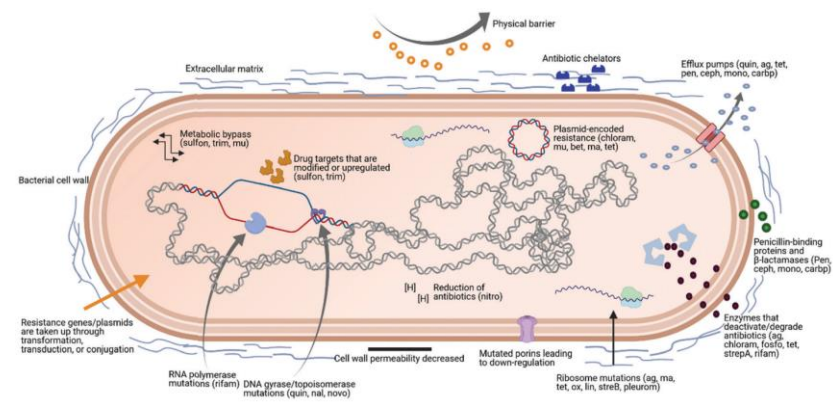


Fan, Shen[#], Peng Qin[#], Jie Lu[#], Shuaitao Wang[#], Jie Zhang[#], Yan Wang, Aifang Cheng, Yan Cao, Wei Ding, and Weipeng Zhang. 2024. “Bioprospecting of Culturable Marine Biofilm Bacteria for Novel Antimicrobial Peptides.” *iMeta* 3: e244.
<https://doi.org/10.1002/imt2.244>

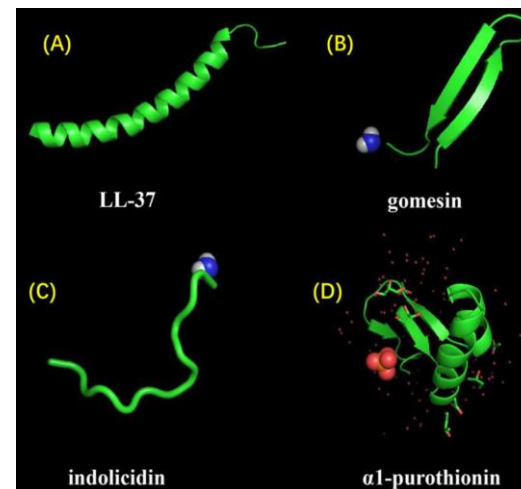


抗菌肽的应用潜力

- 传统抗生素对耐药细菌的疗效正在下降，抗生素耐药性已经成为一个重大的公共卫生威胁。
- 抗菌肽（AMP）是一种两亲性且广谱抗菌的小分子多肽，通常对病原体已产生的抗药性不敏感，且不易产生耐药性。
- AMP主要由非核糖体合成或核糖体合成修饰，部分核糖体合成肽无需修饰即可发挥作用，这使得直接从微生物基因组中识别AMP成为了可能。
- 深度学习可以自主学习序列潜在特征，解决过去受限于AMP的短序列和低同一性无法实现精准预测的问题。为从大量序列中提取AMP提供了理论方法。



Gan, B.H. et al. *Chemical Society reviews*. 2021

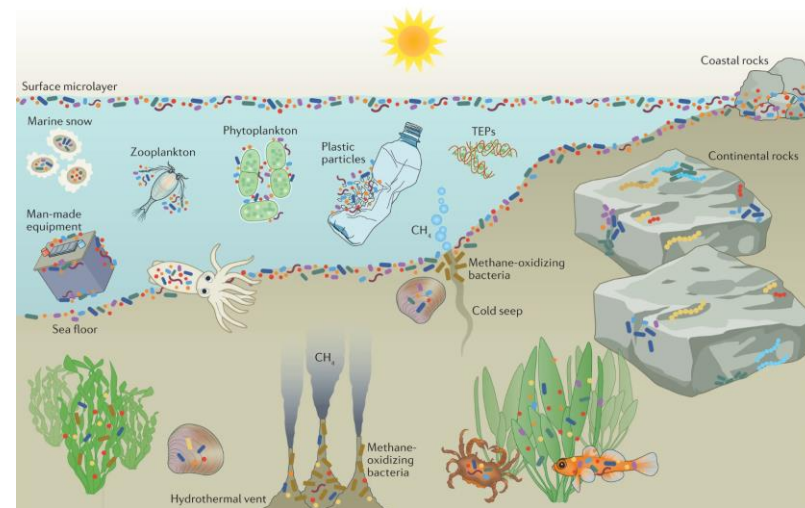


Huan Y. et al. *Front Microbiol.* 2020

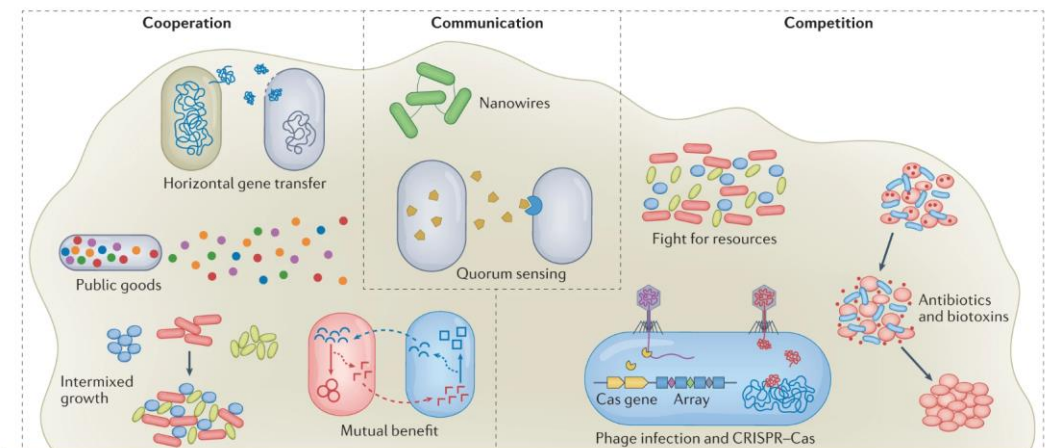


生物被膜是天然产物的重要储库

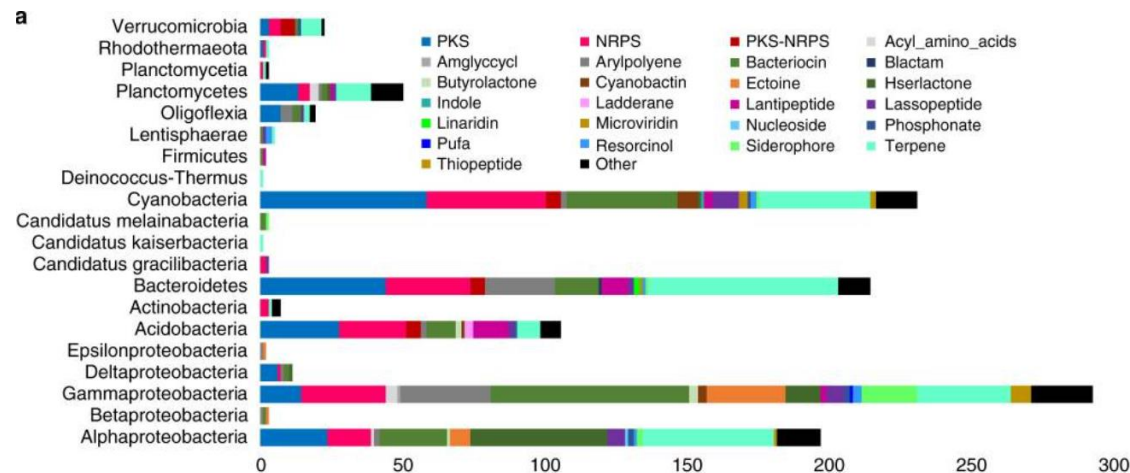
- 细菌来源的AMP仅占APD3数据库中的12%，近40%的AMPs是人源的。任何对这些抗菌肽的耐药性都可能导致对人类免疫力的间接耐药性。
- 生物被膜在海洋环境中广泛存在，其物种多样性远高于浮游微生物。
- 生物被膜相关细菌在竞争过程中可能产生多种代谢物，相关细菌中有多达60%的基因功能未知。
- 因此海洋生物被膜具有发现新AMPs的极大潜力，有望成为天然产物和潜在药物的候选储存库。



Qian P.Y. et al. *Nat Rev Microbiol.* 2022



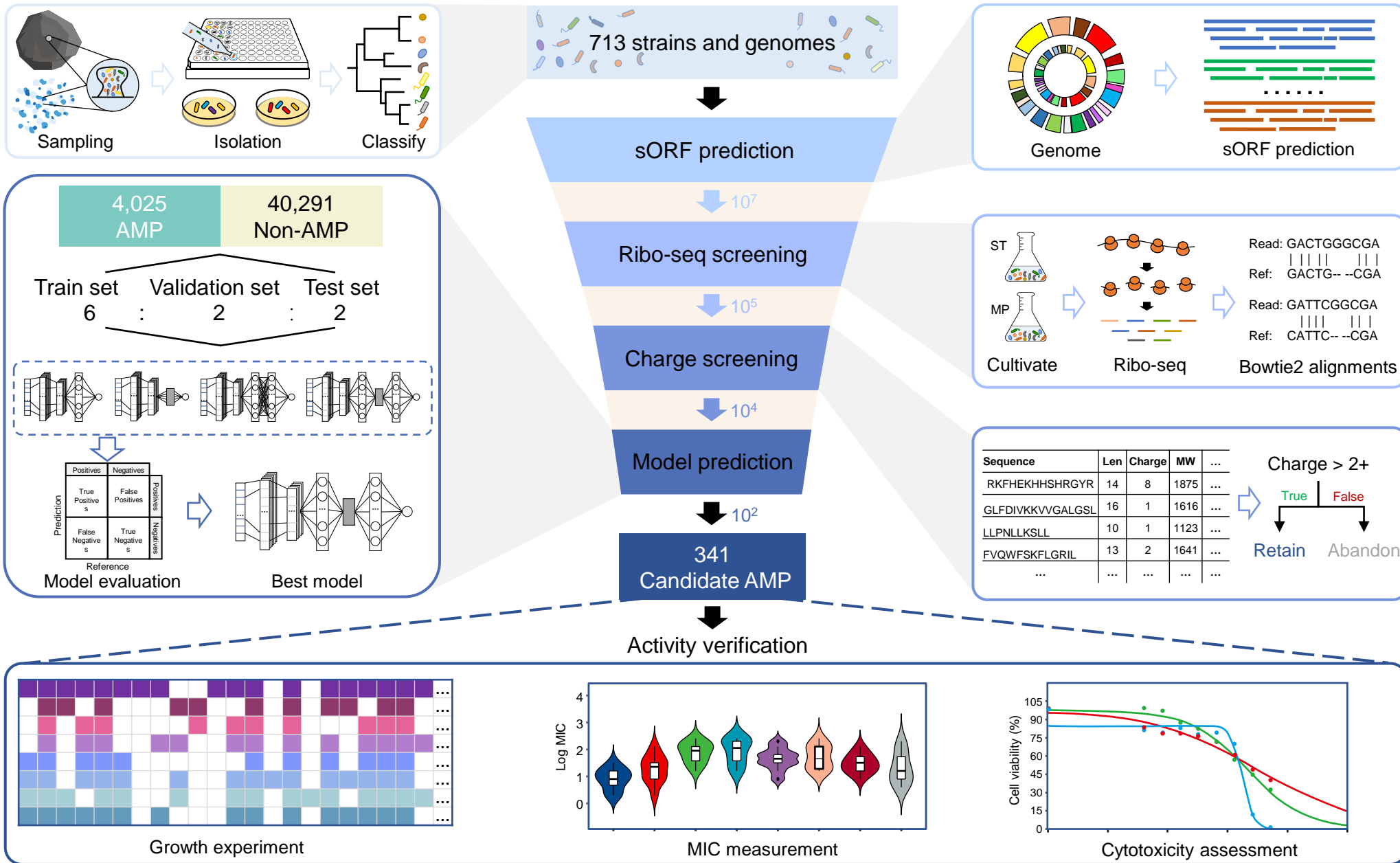
Qian P.Y. et al. *Nat Rev Microbiol.* 2022



Zhang W.P. et al. *Nat Rev Commun.* 2019



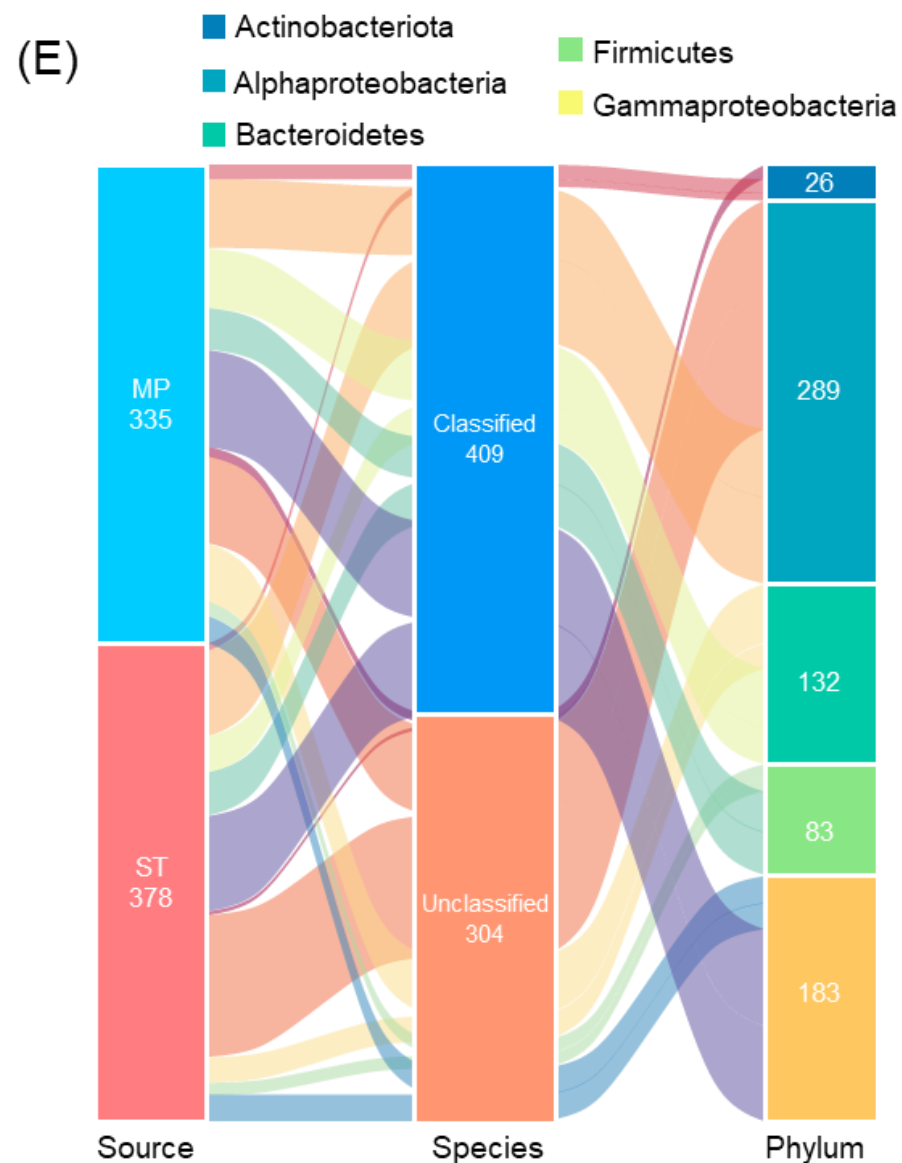
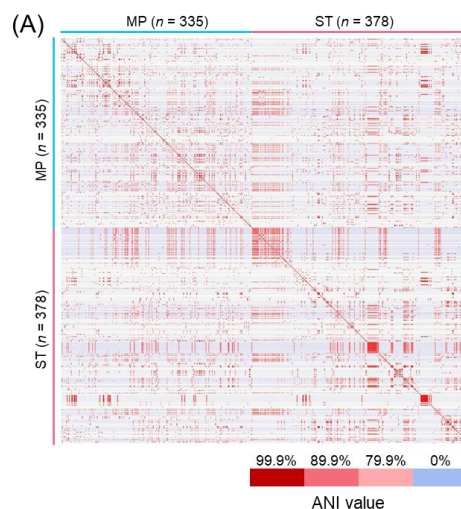
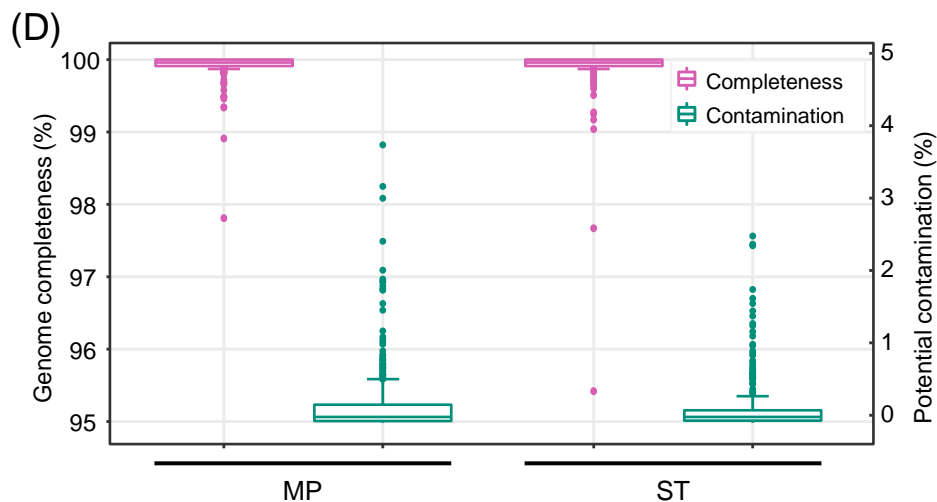
AMPs识别工作流程





海洋生物被膜物种多样性

- 海洋生物被膜样品中共分离获得713个非冗余高质量基因组（MP：335；ST：378）。
- ANI分析表明93.4%基因组配对的ANI值低于76%，基因组差异显著。
- 304个基因组（所有菌株的42.6%）无法分类到种水平。

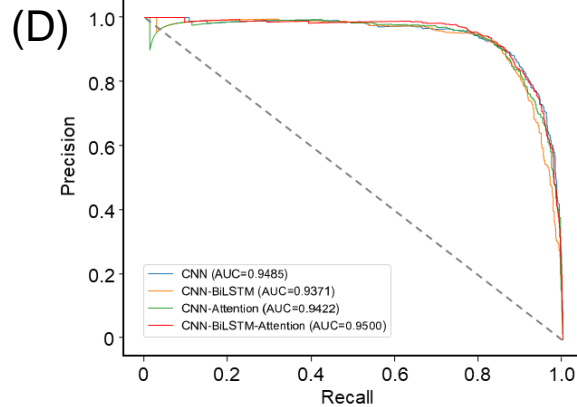
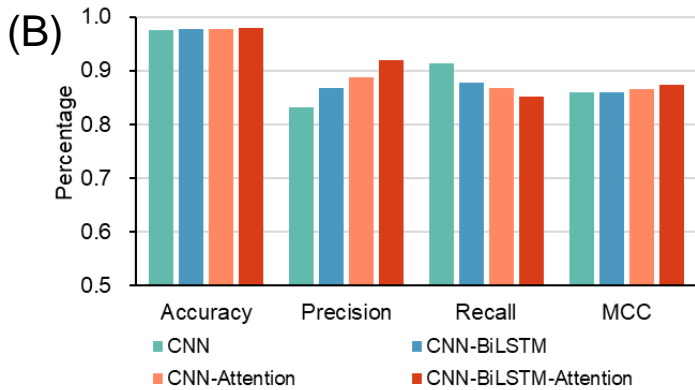
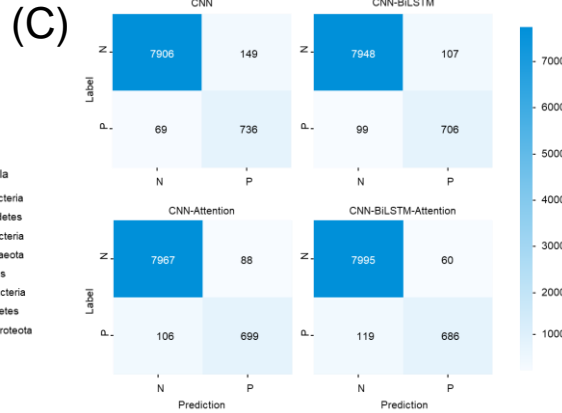
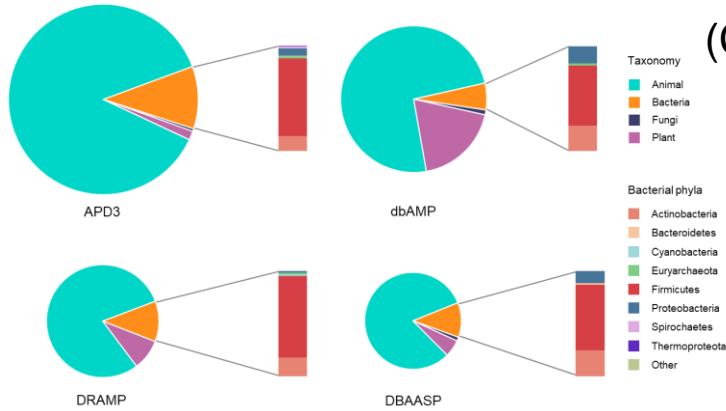
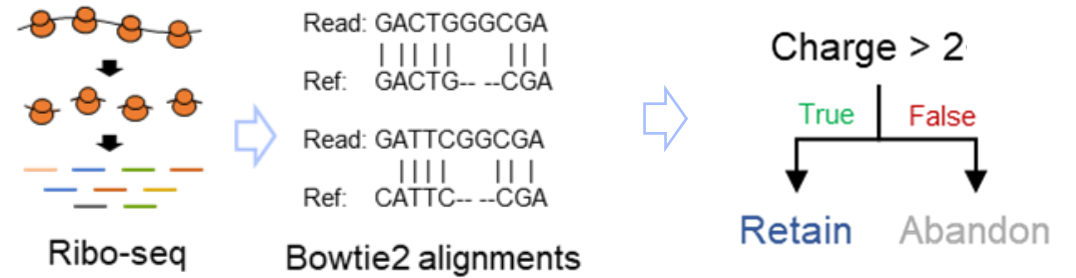


结果表明海洋生物被膜群落具有丰富的物种多样性和新颖性。



模型预测性能

➤ 通过Ribo-seq数据映射到从基因组中预测出的sORFs以及净电荷筛选获得了80,430条候选AMPs。



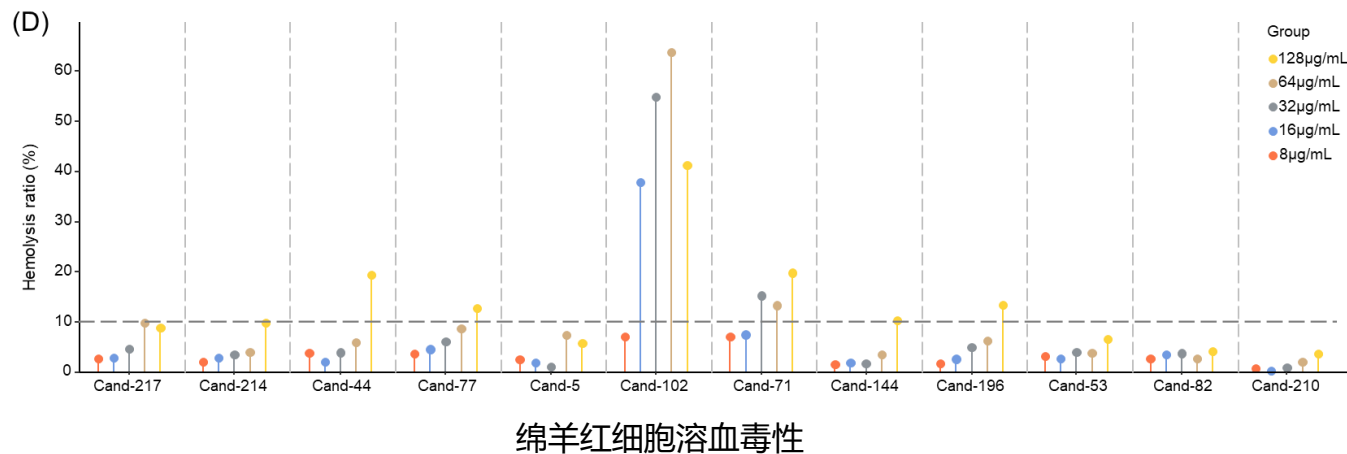
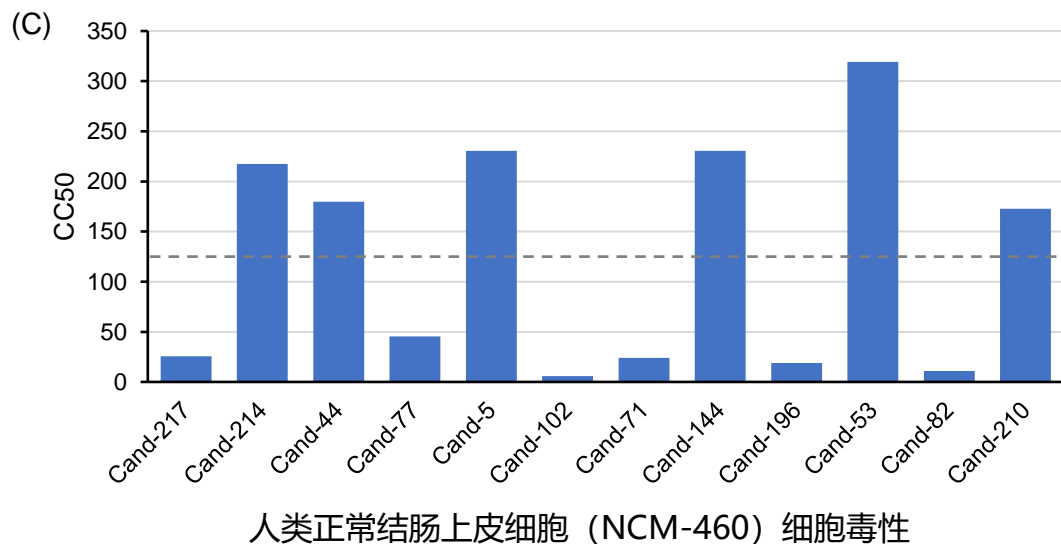
- 基于公共数据库收集的4025条非冗余AMP序列开发了四个深度学习模型。
- CNN-BiLSTM-Attention模型的精度 (92%) 和 MCC (87%) 最高, 实现了精度和召回率的平衡, 在综合性能方面表现最佳。

通过模型识别出341个候选AMPs, 其与已知的AMPs序列特征显著不同。



AMPs细胞毒性及溶血毒性

- **细胞毒性:** 12个AMPs中有6个表现出低细胞毒性 ($CC50 > 128 \mu\text{g}/\text{mL}$) 。
- **溶血毒性:** 10个AMPs在 $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下 $< 10\%$ 的溶血率。有6个在 $128 \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下 $< 10\%$ 溶血率。



以上结果表明候选AMPs同时具有高效抑菌和低毒性，具有良好的药物开发潜力。

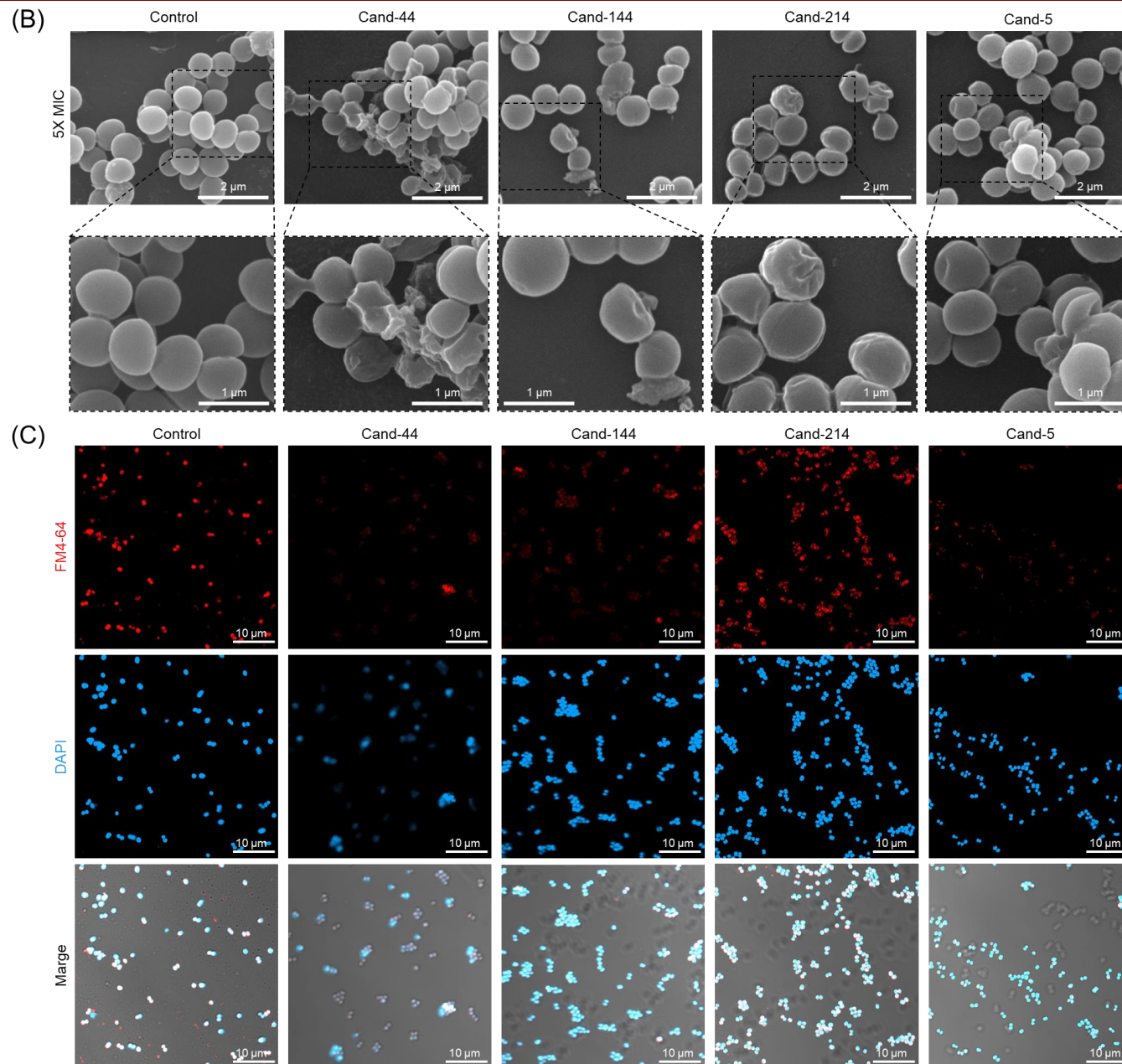


AMPs作用机制

➤ **SEM:** 4种AMPs处理后细菌细胞膜结构发生明显变化，出现明显皱缩破损。

➤ **CLSM:** 4种AMPs处理后DAPI染色信号无明显变化，FM4-64染色信号（膜染料）显著减弱。

以上结果表明，这4种AMPs通过靶向 *S. aureus* 细胞膜发挥作用。

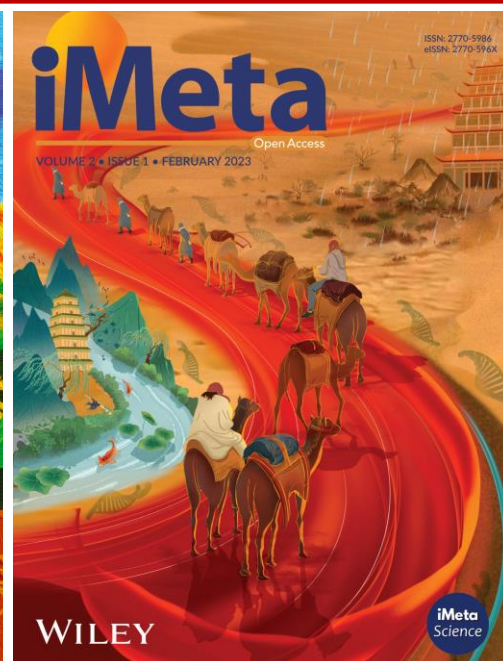
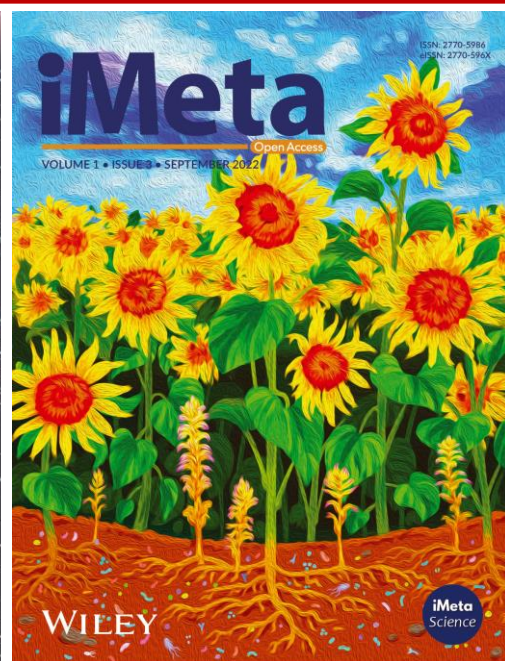




总结

- 本研究首次从海洋生物被膜中系统性挖掘AMPs，扩展了AMPs分子库。
- 深度学习结合Ribo-seq分析能准确高效的预测AMPs，加速AMPs的开发。
- 本研究中多数AMP高效抑菌且毒性较低，具有成为抗菌药物的潜力。
- 海洋生物被膜可能成为开发治疗抗生素耐药性的药物的潜在资源库。

Fan, Shen[#], Peng Qin[#], Jie Lu[#], Shuaitao Wang[#], Jie Zhang[#], Yan Wang, Aifang Cheng, Yan Cao, Wei Ding, and Weipeng Zhang. 2024. “Bioprospecting of Culturable Marine Biofilm Bacteria for Novel Antimicrobial Peptides.” *iMeta* 3: e244.
<https://doi.org/10.1002/imt2.244>



“**iMeta**” (影响因子**23.7**) 由威立、肠菌分会和数千名华人科学家出版的期刊，主编刘双江和傅静远教授。
收稿范围：任何领域高影响力的研究、方法和综述，重点关注微生物组、生物信息、大数据和多组学等；
影响力：[ESCI/WOS/JCR](#)、[PubMed](#)、[Google](#)、[Scopus](#)收录，**IF 23.7**位列微生物学研究期刊全球第一；
时效性：外审平均21天；投稿至发表中位数57天；
“**iMetaOmics**” 主编赵方庆和于君教授，定位IF>10的高水平交叉学科综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

<https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>



宣传片



[iMeta](#)

