

8. giugno

Un algoritmo consente di estrarre l'intera "diversità microbica" del pianeta

*Su Marte andiamo in cerca di batteri,
sulla Terra sterminiamo le balene.*

Michael Richter

Un nuovo studio del Machine Biology Group coordinato da **Cèsar de La Fuente dell'Università di Pensilvania** ha utilizzato l'apprendimento automatico per prevedere potenziali nuovi antibiotici nel microbioma globale, cosa che secondo gli autori dello studio segna un progresso significativo nell'uso dell'intelligenza artificiale nella ricerca sulla resistenza agli antibiotici



Il rapporto, pubblicato mercoledì 5 giugno sulla rivista Cell, descrive in dettaglio un algoritmo utilizzato per estrarre l'intera diversità microbica che abbiamo sulla terra – o un'enorme rappresentazione di essa – e trovare quasi 1 milione di nuove molecole codificate o nascoste all'interno di tutta quella materia oscura microbica.

Senza un simile algoritmo, ha detto **de la Fuente**, gli scienziati avrebbero dovuto utilizzare metodi tradizionali come la raccolta di acqua e terreno per trovare molecole all'interno di quei campioni.

Ha dichiarato de La fuente :

Ciò può essere difficile perché i microbi sono ovunque, dall'oceano all'intestino umano. "Ci sarebbero voluti molti, molti, molti, molti anni per farlo, ma con un algoritmo possiamo ordinare grandi quantità di informazioni e questo accelera il processo"

E' importante ricordare che la resistenza antimicrobica ha causato oltre 1,2 milioni di decessi nel 2019 e secondo OMS questo numero potrebbe aumentare fino a 10 milioni di morti ogni anno entro il 2050.

Anche se **de la Fuente ha affermato di considerare lo studio, che ha prodotto "il più grande sforzo di scoperta di antibiotici mai realizzato", come uno spartiacque nei potenziali benefici dell'intelligenza artificiale per la ricerca, ha riconosciuto che i malintenzionati potrebbero potenzialmente "sviluppare modelli di intelligenza artificiale per progettare tossine".**

Ha detto che il suo laboratorio ha implementato misure di salvaguardia per conservarli e garantire che le molecole non siano in grado di auto-replicarsi. In particolare, le misure di biosicurezza non erano necessarie per questo studio perché si trattava di "molecole inerti".

Sebbene l'intelligenza artificiale sia diventata una questione scottante negli ultimi anni, **de la Fuente** ha affermato di aver iniziato a utilizzare l'intelligenza artificiale nella ricerca sugli antibiotici circa dieci anni fa.

“Siamo riusciti ad accelerare la scoperta degli antibiotici”, ha detto de la Fuente. “Così, invece di dover aspettare cinque, sei anni per trovare un candidato, ora, sul computer, possiamo, in poche ore, trovare centinaia di migliaia di candidati”. **(Vedi allegato 2)**

Prima che la Food and Drug Administration statunitense approvi un antibiotico, questo viene generalmente sottoposto ad anni di studio attraverso ricerche di laboratorio e studi clinici. Queste varie fasi che possono durare dai 10 ai 20 anni.

Per questo studio, i ricercatori hanno raccolto genomi e meta-genomi archiviati in database disponibili al pubblico e hanno cercato frammenti di DNA che potessero avere attività antimicrobica. Per convalidare queste previsioni, hanno usato la chimica per sintetizzare 100 di quelle molecole in laboratorio e poi testarle per determinare se potevano effettivamente uccidere i batteri, inclusi **“alcuni degli agenti patogeni più pericolosi nella nostra società”**, ha detto **de la Fuente**.

Il **79%** delle molecole, rappresentative del milione di molecole scoperte, potrebbero uccidere almeno un microbo, il che significa che potrebbero fungere da potenziale antibiotico.

Secondo **l'OMS**, la resistenza agli antibiotici è una preoccupazione crescente a causa dell'uso improprio e eccessivo di antimicrobici negli esseri umani, negli animali e nelle piante.

Gli autori dello studio hanno reso questi dati e codici liberamente disponibili affinché chiunque possa accedervi con l'obiettivo di **“far avanzare la scienza e apportare benefici all'umanità”**, ha **affermato de la Fuente**.

Spera che il suo team e altri ricercatori conducano ulteriori indagini sui migliori candidati per potenziali farmaci antibiotici. "Poi, se tutto andrà bene, si passerà alla fase uno degli studi clinici, ma siamo ancora lontani da ciò", ha detto.

Questo non è il primo studio in biologia che ha fatto un uso significativo dell'intelligenza artificiale. Google DeepMind ha recentemente rilasciato l'ultima versione di **ALPHA FOLD** un programma che prevede come le proteine interagiranno con altre molecole e ioni, il che potrebbe produrre scoperte in campi diversi come la terapia del cancro e la resilienza delle colture. **(vedi allegato1)**



Lisa Messeri, antropologa della tecnologia presso *l'Università di Yale*, ha affermato che l'apprendimento automatico e l'intelligenza artificiale sono **“certamente eccellenti per alcuni progetti scientifici”**, ma non per tutti.

"Chiediamo semplicemente che i ricercatori e i programmi di ricerca continuino a riflettere su quando scelgono di applicare questi metodi e non limitino i progetti che non richiedono necessariamente l'uso di questi strumenti tanto pubblicizzati e focalizzati", ha affermato.

Alcuni hanno sollevato preoccupazioni sull'intelligenza artificiale, incluso il fatto che potrebbe sostituire gli esseri umani in determinati lavori, in particolare nella conduzione della ricerca scientifica.

De la Fuente sostiene che l'intelligenza artificiale comporterà una collaborazione tra esseri umani e macchine.

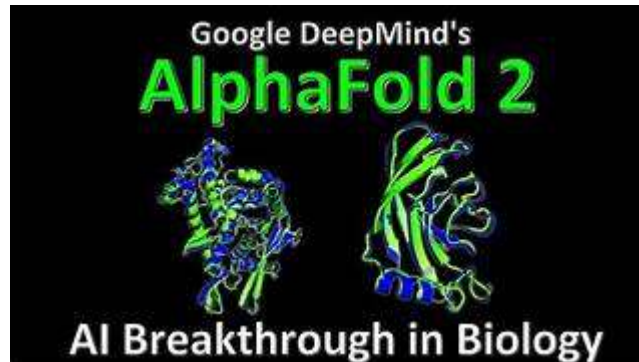


Anthony Gitter, professore associato di biostatistica e informatica medica dell'*Università del Wisconsin-Madison* che utilizza l'apprendimento automatico negli esperimenti biologici, afferma che il "significato del progresso" nel documento di Cell *"è dovuto alla ricerca bioinformatica di alto livello rispetto alla scienza automatizzata". abilitato dall'IA".*

"L'importanza di questa ricerca è che sfrutta con successo dati genomici microbici diffusi, utilizza l'apprendimento automatico per identificare i peptidi antimicrobici candidati e studia estensivamente i peptidi previsti a livello computazionale e sperimentale per mostrare perché sono preziosi", ha affermato Gitter.

Allegato 1

Alpha Fold 2



Potrebbe svelare i segreti della Biologia

I ricercatori hanno accolto con favore un altro “balzo in avanti” per l’intelligenza artificiale dopo che Google DeepMind ha presentato l’ultima versione del suo programma AlphaFold, in grado di prevedere come si comportano le proteine nella complessa sinfonia della vita.

La svolta promette di gettare nuova luce sul meccanismo biologico che è alla base degli organismi viventi e di portare avanti progressi in campi che vanno dagli antibiotici e dalla terapia contro il cancro ai nuovi materiali e alle colture resilienti.



“E’ una grande pietra miliare per noi”, ha affermato **Demis Hassabis**, amministratore delegato di Google DeepMind e dello spin-off Isomorphic Labs, che ha co-sviluppato AlphaFold3. ***“La biologia è un sistema dinamico e bisogna capire come le proprietà della biologia emergono attraverso le interazioni tra diverse molecole”***.

Le versioni precedenti di AlphaFold si concentravano sulla previsione delle strutture 3D di proteine da 200 m, gli elementi costitutivi della vita, a partire dai loro costituenti chimici. Sapere quale forma assume una proteina è fondamentale perché determina il modo in cui la proteina funzionerà – o non funzionerà correttamente – all’interno di un organismo vivente.

AlphaFold3 è stato addestrato su un database globale di strutture molecolari 3D e fa un ulteriore passo avanti prevedendo come le proteine interagiranno con le altre molecole e ioni che incontrano. Quando viene chiesto di fare una previsione, il programma inizia con una nuvola di atomi e la rimodella costantemente nella struttura prevista più accurata. In un articolo su Nature , i ricercatori descrivono come AlphaFold3 può prevedere come le proteine interagiscono con altre proteine, ioni, filamenti di codice genetico e molecole più piccole, come quelle sviluppate per i medicinali. Nei test, la precisione del programma variava dal 62% al 76%.



"Pensiamo che sbloccheremo molte nuove scoperte scientifiche", ha affermato **John Jumper**, che ha lavorato al progetto presso Google DeepMind. **"Stiamo già iniziando a vedere i primi tester utilizzarlo per capire come funziona la cellula e come potrebbe andare storto negli stati patologici"**. Gli accademici possono utilizzare AlphaFold3 per lavori non commerciali tramite il server dedicato di Google .



Julien Bergeron, biologo strutturale del *King's College di Londra*, studia il flagello a forma di elica che i batteri usano per nuotare e si attaccano ai tessuti che infettano. Ha contribuito a testare il server AlphaFold3 prima del suo rilascio al pubblico con l'obiettivo di scoprire molecole che interferiscono con le eliche biologiche. **"Possiamo iniziare a testare le ipotesi prima ancora di andare in laboratorio e questo sarà davvero trasformativo"**, ha affermato. Altri ricercatori utilizzeranno il programma per progettare molecole e anticorpi che possano attaccarsi a proteine o sezioni di codice genetico per curare condizioni mediche e malattie.



Il dottor **Ivo Tews** dell'*Università di Southampton* ha definito AlphaFold3 un passo avanti e ha affermato che il suo laboratorio lo utilizzerà per sviluppare anticorpi per le terapie contro il cancro. **"Ci farà risparmiare un'enorme quantità di tempo e accelererà la ricerca generando modelli che potremo poi esplorare con nuovi esperimenti"**, ha aggiunto.

Ulteriori lavori potrebbero portare a raccolti più produttivi comprendendo perché alcune piante effettuano la fotosintesi in modo più efficiente di altre e trovando modi per potenziare il processo.

I ricercatori dovranno ancora svolgere attività di laboratorio per confermare le previsioni dell'intelligenza artificiale, poiché non sono perfette. Un altro limite è che *AlphaFold3* non è in grado di prevedere come le proteine possano cambiare forma nei sistemi viventi in risposta al loro ambiente, un'area in cui è necessario ulteriore lavoro.



"Le proteine funzionano interagendo con altri tipi di molecole", ha affermato il professor **Dan Rigden, dell'Università di Liverpool**. *"AlphaFold3 prevede i dettagli molecolari di diverse interazioni, nonché quelli delle modifiche proteiche e delle strutture dell'RNA, in genere con una precisione senza precedenti. In quanto tale, come il suo predecessore, porterà enormi benefici in tutta la biologia e aiuterà ad affrontare le principali sfide della ricerca, dalla sicurezza alimentare alla progettazione di farmaci e vaccini"*.

Allegato 2

César de la Fuente



César de la Fuente è professore assistente presidenziale presso l'Università della Pennsylvania, dove dirige il Machine Biology Group. In precedenza, ha svolto ricerca post-dottorato presso il Massachusetts Institute of Technology (MIT) e ha conseguito un dottorato di ricerca presso l'Università della British Columbia (UBC).

Il suo obiettivo di ricerca è utilizzare la potenza delle macchine per accelerare le scoperte nel campo della biologia e della medicina. Nello specifico, ha aperto la strada allo sviluppo del primo antibiotico progettato al computer con efficacia su modelli animali, dimostrando l'applicazione dell'intelligenza artificiale per la scoperta di antibiotici e contribuendo al lancio di questo campo emergente.

Il suo laboratorio è stato anche all'avanguardia nello sviluppo di metodi computazionali per la biologia mineraria, portando alla scoperta rivoluzionaria di un mondo completamente nuovo di antimicrobici. Questi sforzi hanno esplorato per la prima volta il proteoma umano come fonte di

antibiotici e hanno notevolmente accelerato il tempo necessario per scoprire i candidati preclinici, da anni a ore. Il gruppo di De la Fuente fu anche il primo a trovare molecole terapeutiche in organismi estinti, inaugurando il campo della disestinzione molecolare.

La deistinzione molecolare ha già prodotto candidati antibiotici preclinici. Ulteriori progressi del suo laboratorio includono la progettazione di algoritmi per la scoperta di antibiotici, la riprogrammazione dei veleni in antimicrobici, la creazione di nuovi materiali antimicrobici resistenti alla resistenza e l'invenzione di dispositivi diagnostici rapidi e a basso costo per COVID-19 e altre infezioni.

Il Prof. de la Fuente è un ricercatore del NIH MIRA e ha ricevuto riconoscimenti e finanziamenti per la ricerca da numerosi altri gruppi. De la Fuente ha ricevuto oltre 70 premi nazionali e internazionali. È un membro eletto dell'American Institute for Medical and Biological Engineering (AIMBE), diventando uno dei più giovani mai inseriti. È stato riconosciuto dal *MIT Technology Review* come uno dei principali innovatori al mondo per aver "digitalizzato l'evoluzione per produrre antibiotici migliori".

È stato selezionato come destinatario inaugurale del Premio Langer e come leader emergente in chimica dell'ACS Kavli, docente distinto dell'ASM, docente della Fondazione Waksman e ha ricevuto il premio 35 Under 35 dell'AIChE, il premio per giovani investigatori della Society of Hispanic Professional Engineers e il premio *Malattie infettive ACS* Premio Giovane Investigatore. Ha inoltre ricevuto il Thermo Fisher Award e l'EMBS Academic Early Career Achievement Award "Per lo sviluppo pionieristico di nuovi antibiotici progettati utilizzando principi di calcolo, ingegneria e biologia".

Più recentemente, il Prof. de la Fuente è stato insignito del prestigioso Premio Princess of Girona, del Premio ASM per la ricerca applicata e biotecnologica all'inizio della carriera, del Rao Makineni Lectureship Award dell'American Peptide Society ed è stato selezionato come leader emergente della National Academy of Medicine. in Sanità e Medicina. De la Fuente fa parte del comitato editoriale di numerose riviste accademiche ed è attualmente redattore associato di *Drug Resistance Updates* (IF = 24.3; la principale rivista internazionale sulla resistenza ai farmaci), *Nature Communications Biology*, *Bioactive Materials* (IF = 18.9), *Bioengineering & Translational Medicine* e *scoperta digitale*. È stato nominato più volte ricercatore altamente citato da Clarivate.

Il Prof. de la Fuente ha tenuto oltre 250 conferenze su invito, tra cui numerose Keynote e Named Lectures, e ha parlato a TEDx.

È coautore di un influente libro sull'apprendimento automatico per la scoperta di farmaci e le sue scoperte scientifiche hanno fruttato numerosi brevetti e oltre 150 pubblicazioni, inclusi articoli su *Science*, *Cell*, *Cell Host Microbe*, *Nature Biomedical Engineering*, *Nature Communications*, *PNAS*, *ACS Nano*, *Natura*, *biologia chimica* e *materiali avanza*ii .

