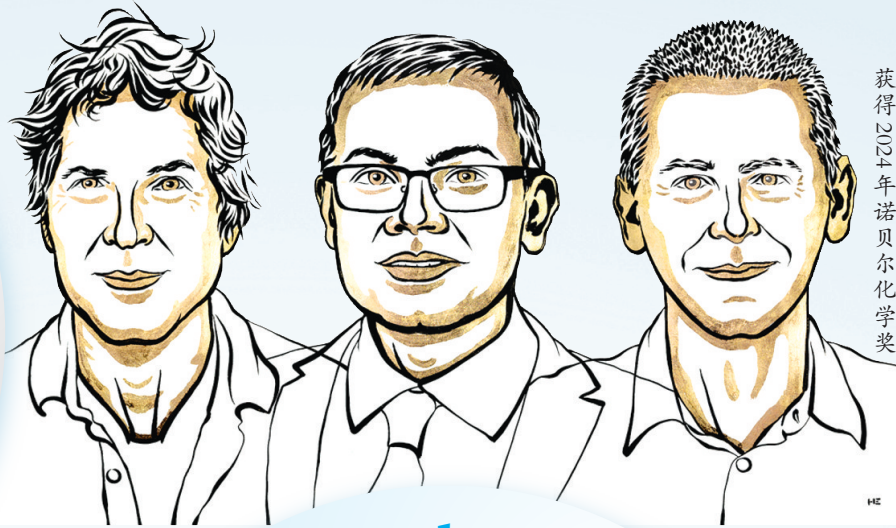


他们破译了蛋白质复杂结构的密码

解读2024年诺贝尔化学奖

图片来源：诺贝尔奖委员会官网
获得2024年诺贝尔化学奖的三位科学家。



1

全新蛋白质的奇妙构建

2024年诺贝尔化学奖“花落”蛋白质，是因为蛋白质对生命至关重要。没有蛋白质，生命就不可能存在。蛋白质如同生命体内的“能工巧匠”，以其独特的化学能力，编织出生命的多样性与复杂性。它们掌控并驱动生命体内所有的化学反应，这些反应共同构筑了生命的宏伟蓝图。同时，蛋白质可谓“千面女郎”，扮演着激素、信号物质、抗体以及身体组织构建者等多种角色。

蛋白质通常由20种不同的氨基酸组成，这些氨基酸如同组成生命的“积木”。2003年，贝克利用“积木”，成功创造出一种前所未有的新蛋白质，开启了构建全新蛋白质的大门。此后，贝克的研究小组不断发挥创意，创造出的一系列富有想象力的蛋白质。这些蛋白质正在药物、疫苗、纳米材料和微型传感器等多个领域“大展拳脚”。

2

精准预测蛋白质结构

在蛋白质的世界里，氨基酸以长链的形式相连，折叠成复杂的三维结构，这些结构对蛋白质的功能至关重要。自20世纪70年代以来，科学家一直致力于根据氨基酸序列预测蛋白质结构，但这是一项极其艰巨的任务。因为有些氨基酸和其他氨基酸相互吸引、相互作用；有些氨基酸则具有疏水性。而且氨基酸链形成了复杂的形状，使精确定蛋白质结构难上加难。人工智能（AI）模型“阿尔法折叠2”的横空出世，为解决这一萦绕在科学家心头50年的难题带来转机！

2020年，哈萨比斯和乔普研制出“阿尔法折叠2”。在该模型的帮助下，科学家们已经能够预测2亿多种蛋白质的结构。自问世以来，“阿尔法折叠2”已被来自190个国家和地区的200多万研究人员使用。这一模型的应用使研究人员能够更深入地研究抗生素的耐药性，并设计出能分解塑料的酶。科学家们现在能够预测蛋白质的结构，并设计全新的蛋白质，这是科学赐予人类最美好的礼物之一。

来源：科技日报

延伸阅读

过去10年诺贝尔化学奖得主名单

2023年——美国科学家 Moungi G. Bawendi、Louis E. Brus 和俄罗斯科学家 Alexei I. Ekimov 获奖，获奖理由是“对量子点的发现和合成”。
2022年——美国和日本3位科学家 Carolyn R. Bertozzi、Morten Meldal 和 K. Barry Sharpless 获奖，获奖理由是“在点击化学和生物正化学方面的发展”。
2021年——德国和美国科学家 Benjamin List 和 David W.C. MacMillan 获奖，获奖理由是“在不对称有机催化方面的发展”。
2020年——法国和美国科学家 Emmanuelle Charpentier、Jennifer A. Doudna 获奖，获奖理由是“开发出一种基因组编辑方法”。
2019年——美国和日本3位科学家 John B. Goodenough、M. Stanley Whittingham 和 Akira Yoshino 获奖，获奖理由是“在锂离子电池的发展方面作出的贡献”。
2018年——美国科学家 Frances H. Arnold 获奖，获奖理由是“研究酶的定向进化”；另外两位获奖者是美国的 George P. Smith 和英国的 Sir Gregory P. Winter，获奖理由是“研究噬菌体和抗体的噬菌体展示技术”。
2017年——瑞士、美国 and 英国3位科学家 Jacques Dubochet、Joachim Frank 和 Richard Henderson 获奖，获奖理由是“研发出冷冻电镜，用于溶液中生物分子结构的高分辨率测定”。
2016年——法国、美国、荷兰3位科学家 Jean-Pierre Sauvage、J. Fraser Stoddart 和 Bernard L. Feringa 获奖，获奖理由是“分子机器的设计与合成”。
2015年——瑞典、美国、土耳其3位科学家 Tomas Lindahl、Paul Modrich 和 Aziz Sancar 获奖，获奖理由是“DNA修复的机制研究”。
2014年——美国及德国3位科学家 Eric Betzig、Stefan W. Hell 和 William E. Moerner 获奖，获奖理由是“研制出超分辨率荧光显微镜”。

诺贝尔化学奖小知识

——截至2023年，诺贝尔化学奖共颁发了115次，没有颁发的8年分别是1916、1917、1919、1924、1933、1940、1941和1942年。
——1901年至2023年，共194人次获奖，实际获奖个人为192人，因为英国科学家 Frederick Sanger 于1958年和1980年两次获奖，美国科学家 Barry Sharpless 于2001年和2022年两次获奖。
——115次颁奖中，63次为单独获奖者，25次为2人共享，27次为3人共享。
——最年轻的获奖者是法国科学家 Frédéric Joliot，1935年因“合成新的放射性元素”与妻子 Irène Joliot-Curie 一起获奖，时年35岁。
——最年长的获奖者是美国科学家 John B. Goodenough，2019年因“在锂离子电池的发展方面作出的贡献”获奖，时年97岁。他也是迄今为止所有诺奖得主中获奖时最年长的一位。
——192位诺贝尔化学奖得主中，有8位女性。分别是1911年的居里夫人（居里夫人另外还获得1903年的物理学奖）、1935年的 Irène Joliot-Curie、1964年的 Dorothy Crowfoot Hodgkin、2009年的 Ada Yonath、2018年的 Frances H. Arnold、2020年的 Emmanuelle Charpentier 和 Jennifer A. Doudna，以及2022年的 Carolyn R. Bertozzi。其中，Marie Curie 和 Dorothy Crowfoot Hodgkin 独享当年的化学奖。
——诺奖史上的“家庭”诺奖。居里夫人家庭是历史上最成功的“诺奖家庭”。居里夫人1903年共同获得诺贝尔物理学奖；居里夫人自己1911年又获得诺贝尔化学奖；居里夫妇的大女儿 Irène Joliot-Curie，与丈夫 Frédéric Joliot 一起获得1935年的诺贝尔化学奖；居里夫妇的小女儿 Ève Curie，嫁给了 Henry R. Labouisse，他在1965年代表联合国儿童基金会接受了当年的诺贝尔和平奖。

来源：中国科学报、科学网

“最难预测”的诺奖首次颁给“80后”

“非常震撼，众望所归！”在2024年诺贝尔化学奖揭晓的那一刻，《中国科学报》直播间里的几位解读嘉宾几乎同时发出了这样的感叹。生于1985年的乔普是诺奖历史上首次代表“80后”摘桂。贝克是北京大学化学与分子工程学院教授王初的博士生导师。“突然接到许多祝贺信息，我也跟着沾到了喜气。”王初在接受采访时说，“贝克是AI设计蛋白质领域的旗帜性人物，诺奖颁发给他是对这个领域的一个重要肯定。”

又见AI，“没有受物理学奖的影响”

问：化学奖历来是最难预测的诺贝尔奖项。今年，“前脚”物理学奖授予了机器学习领域的科学家，“后脚”化学奖又颁给了AI设计和预测蛋白质结构领域。你怎么看待这种情况？

中南大学化学化工学院教授张翼：很开心这次诺贝尔化学奖没有受到物理学奖的影响。之前我们就觉得AlphaFold获奖的概率很大，但因为物理学奖已经颁给了机器学习相关成果，所以我们非常敬佩诺贝尔化学奖评审委员会能顶住这种压力。

可以说，这个结果是众望所归。浙江大学生命科学研究院研究员林世贤：非常震撼。今年诺贝尔化学奖可谓顶住了重重压力。一是顶住了物理学奖已经颁给机器学习的压力，化学奖颁给AI在解析蛋白质结构和设计中的颠覆性应用，可谓是“皇冠上的皇冠”。二是顶住了候选人年龄越来越大的压力。乔普是1985年出生的，这是诺贝尔奖历史上第一次授予“80后”科学家；哈萨比斯是1976年出生的，也非常年轻。三是AlphaFold 2目前

的成绩可以说只有90分，评委们此时把它“收入囊中”，很有前瞻性。问：今年诺贝尔化学奖备受关注，有人说AI起了重要作用，对此你怎么看？上海交通大学化学化工学院教授王初：我认为AI的加持非常关键，开玩笑的说，如果贝克当初没有拥抱AI、进军AI，可能今年就拿不了这个奖。贝克一直在做蛋白质预测的工作，之前也取得了不错的成果。但在引入AI之后，这个领域才突飞猛进，贝克的RoseTTAFold

才真正强大起来。据我所知，贝克应该不是最早提出蛋白质设计的人，但是前人没赶上AI崛起，也就和今天的诺奖无缘。北京大学化学与分子工程学院教授王初：AI的确给整个科学研究带来了变化。我是做化学和生物学研究的，有了AI助力，能帮我们做更多的事情，实现更多的想法。我们近期的一个工作是金属蛋白质预测，受到了AlphaFold模型的启发，目前正跟合作的老师尝试用AI改造一些工具，让这些工具变得更强大。

设计和预测蛋白质结构，本该是“造物主的事”

问：AI对蛋白质结构预测和蛋白质设计的颠覆性到底在哪里？沈琦：蛋白质预测和设计其实是一枚硬币的两面。2007年至2013年，我都在做蛋白质设计。当年我、我的导师和合作者，一帮人整整6年才做出一个东西，所以那个年代设计蛋白质真的很痛苦、非常难。开玩笑地讲，那时科学家是在做造物主应该做的事——毕竟自然界进化了几十亿年才有了生命体。而现在，周期大大加快，可能2至3个月就能干成这件事。可以说，在AI加持下，算得更准了、效率更高了，蛋白质预测和设计实现了阶段性突破。

问：是否可以估算一下，有了AI，蛋白质预测和设计的成本可以降低多少？林世贤：很难计算成本。比如，用常规方法解析蛋白质结构一般需要几年，不仅需要专业的研究人员，更需要昂贵的仪器设备。现在计算机只需几分钟就可以帮我们预测蛋白质结构，节省的时间成本可能是无穷大。张翼：我是AlphaFold的用户。我在做一些多肽的凝胶实验时，通常需要用冷冻电镜，而这个过程成本极高。此外，分子结构的计算量也非常大。然而，AlphaFold的出现改变了这一切。它让一些资金

有限、缺少资源的科学家有机会参与高水平的科研。问：怎样看待AI在科学领域的影响力？我们会对它形成依赖、变成“懒汉”吗？华东师范大学化学与分子工程学院教授姜雪峰：毫无疑问，AI已经成为人类在这个时代最核心的研究工具之一。实际上，每一次的科学进步都是利用工具实现的，人类就是通过不断改进工具推动自身前进的。化学研究也是如此。宏观可见、微观难定，化学家就运用AI探究肉眼不可见的微观世界。因此，每个做科学研究的

人都应该更加关注最新的研究工具。人类现在遇到的问题越来越复杂，除了使用工具外，还需要具备学科交叉和产业调动的能力，因此未来我们需要综合考虑科学与产业、科学与资本、科学与社会的关系。林世贤：尽管现在AlphaFold、大语言模型等AI模型备受关注，但AI的水准还处于起步阶段，能做的事情也非常有限。虽然它能够对一些复杂问题作出判断，但认知程度依然有限。从现在到可以预见的未来，AI对我们来说都是非常好的工具，不会陷入这些让人们担心的问题中。

一个“科学怪咖”和两个“神童”

问：在你眼中，贝克是什么样的人？王初：我于2001年到美国华盛顿大学生物化学系攻读博士学位，当时机缘巧合通过实验室轮转来到贝克实验室，一直待到2008年博士后项目结束。在跟贝克接触的过程中，我感觉他是一个天生的、非常纯粹的科学家。他把全部精力都倾注于科学研究，总会有很多原创性想法，并能够将这些想法付诸实施。我们一直都保持着很密切的联系，去年我还邀请他到我们学院作了精彩的“兴大学术报告”。最近一次，我们一起爬了长城。他很喜欢爬山，也非常喜欢长城。贝克不仅专注科学本身，还做了一个特别有趣的蛋白质折叠和设计在线游戏，

叫“Foldit”。当时我问他为什么要做这款游戏，他的回答是，研究不应该只由科研人员来做，也可以让普通大众参与其中，这可能会获得更多有趣的想法和发现。沈琦：我眼中贝克是一个眼睛会放光的人。顶着爆炸头、两眼放光，有点像科学怪人或科学怪咖，一眼看上去就觉得他有旺盛的想象力和创造力。除了非常风趣、幽默外，我还能深切感到他是那种会玩、会干，又能把玩的东西变得很有意思的人，真正做到“Research for Fun（为快乐而科研）”。另外，他的精力非常旺盛。你可能想象不到，他的实验室有100多位博士后，这在美国其他实验室是不可想象

的。有的诺奖得主的实验室，也就十几位博士后。问：你对哈萨比斯、乔普熟悉吗？林世贤：哈萨比斯跟华人有一定渊源，他母亲是新加坡华人。他4岁学国际象棋，13岁达到国际象棋的“大师标准”，17岁就利用计算机天赋编写了一款畅销数百万份的游戏软件，所以很早就被周围的人冠以“神童”称号。他创立的公司DeepMind，早期因为研究出AlphaGo围棋软件震惊了全世界，一举成名。2018年，DeepMind成立研究组对蛋白质结构进行预测，并吸引了年轻的乔普加入。乔普是AlphaFold的“第一作者”，也是一位“神童”。他们的第一个作品AI-

来源：中国科学报