

# 人工设计酶蛋白带来“更绿”制造

## 转化率达 99% 成本降低 50% 以上

■本报记者 冯丽妃

在化学反应中, 催化剂能改变反应的速度和效率, 而酶可谓现代生物催化反应的“芯片”。若用理想的生物酶为“媒”, 生物催化可事半功倍。

“生物酶本质上是一种蛋白质, 也称酶蛋白。”中科院微生物所研究员吴边解释说, “蛋白质的功能主要由它的结构, 即蛋白折叠方式来决定, 而其结构则由基本构成单位——氨基酸的序列来决定。”

以最简单的, 有 50 个氨基酸残基的酶蛋白为例, 吴边表示, 其结构功能的可能数目就是个天文数字。得益于近年来人工智能技术的发展, 生物酶已经历了从传统实验进化到计算机虚拟设计、改造及功能预测的演变过程。

正是基于此, 吴边与合作者近日获得了一系列新型酶蛋白, 让合成  $\beta$ -氨基酸的过程更加绿色、高效。相关成果 5 月 22 日在线发表于《自然-化学生物学》。

### 把生化反应搬进计算机

$\beta$ -氨基酸具备多样特殊生物活性, 被应用于医药、食品、农牧业等多个产业。例如, 抗癌药物紫杉醇、糖尿病药物西格列汀、 $\beta$ -内酰胺抗生素及维生素 B<sub>6</sub> 等多种具有巨大市场销售额的“明星”分子均需要其作为合成单元。

然而,  $\beta$ -氨基酸的合成一直依赖于过渡金属催化的传统化学途径。该方法不仅需要昂贵的催化剂如铂金, 而且需要通过加入各种辅料实现烦琐的保护与去保护步骤, 此外还需要苛刻的反应条件。

“ $\beta$ -氨基酸的合成原料跟成品的比率一般最低是 1:10。也就是说, 合成 1 吨的  $\beta$ -氨基酸至少需要 10 吨原料, 最终会产生 9 吨乃至更多废料。”吴边说, 这些废料如果处理不好就会成为化学垃圾。因此, 设计  $\beta$ -氨基酸的新型绿色合成途径成为一项重大挑战。

对此, 吴边团队选择了碳-碳双键的不对称氢胺化路径进行研究。尽管该反应十分“绿色”, 但现有人工设计的化学催化剂或天然存在的生物催化剂都不能直接催化该反应。

吴边团队采用人工智能蛋白质设计技术, 分别针对具有代表性的脂肪氨基酸、极性氨基酸和芳香氨基酸底物, 对芽孢杆菌来源的天冬氨酸酶进行了分子重设计, 成功获得了一系列具有绝对位置选择性与立体选择性的人工  $\beta$ -氨基酸合成酶。随后, 该团队将编码这些非天然酶的基因整合入大肠杆菌中, 构建出能够高效合成  $\beta$ -氨基酸的工程菌株。

“以往以蛋白质进化手段获取高性能酶是一个漫长的过程。而吴边等人结合了蛋白质理性设计和人工智能的算法, 利用高性能计算机去分析和比较, 留给科技人员测试的组合变化就少了许多, 效率也显著提高。”中科院微生物所研究员、中科院微生物生理与代谢工程重点实验室主任陶勇认为, 这项工

作是蛋白质设计在实际应用的一次突破。

### 从概念研究到工业应用

目前, 由人工智能设计和指导的生物催化反应研究在很大程度上仍停留在概念性的理论研究层面。而吴边团队从一开始就把相关概念延伸到实际应用中, 并克服各种困难, 率先实现大规模工业化生产。

通过发酵工艺与转化工艺优化, 该团队设计的  $\beta$ -氨基酸合成酶的反应体系可在温和条件下利用廉价易得的烯酸类底物及氨水, 不需要活化或保护过程, 一步实现相应  $\beta$ -氨基酸的合成, 体现了高效率、高经济性等巨大优势, 实现了 99% 转化率, 相关指标达到了工业化生产的标准, 并使生产成本降低了 50%~90%。

该团队与安徽华恒生物股份有限公司合作, 已通过中试与全尺寸生产工艺验证, 在近期完成了千吨级的生产线建设。相关产品潜在市场预计每年超过 30 亿元, 有望在紫杉醇、度鲁特韦与马拉维罗等抗糖与艾滋病治疗药物的生产过程中大幅降低生产成本。

“通过计算设计出的人工酶, 实现了自然界未曾发现的催化反应, 堪称奇迹!” 中科院微生物所微生物资源前期开发国家重点实验室主任、并未参加该项目的研究员向华如是评价, “更重要的是, 这是对微生物酶资源进行工业级再造的典范之作, 大幅度缩短了资源化研究与产业化利用之间的距离。”

### “弯道超车”需加强支持

据统计, 近 10 年来, 全球化学品产量增加了 4 倍, 生物催化剂的使用却让污染物排放量减少了 20%。随着我国工业化、城镇化加速发展, 高污染、高能耗的化学催化所带来的环境问题日益严峻和突出, 利用低污染生物催化剂代替化学催化剂以满足工业生产需求已是刻不容缓。

长期以来, 全球工业酶制剂市场被丹麦诺维信、美国杜邦和荷兰帝斯曼等公司垄断。但中国酶制剂竞争力近年来已大幅提升, 其市场份额在全球比重已由“十二五”初期的不足 10% 提升到现在的近 30%。

吴边表示, 计算机辅助蛋白结构预测以及新功能酶设计作为一个新兴热点前沿领域, 国际上相关优秀研究团队“用十个手指可以数得过来”。在他看来, 我国目前在这一领域的发展“处于比较好的位置”, 已有若干种子团队, 下一步要实现我国传统化学产业的转型和生物酶制剂产业的“弯道超车”, 相应的支持不可或缺。

微生物资源是现代生物技术的源泉, 而人工智能设计将进一步拓展微生物资源的应用潜能。“在未来合成生物学方向, 国家要更加重视对这种源头设计与再造的支持。”向华补充道。

这项研究已经为人工智能与传统工业生产的互作融合打开新局面。结合微生物所正在进行的微生物合成资源衍生库收集和表征、陶勇相信, 在不久的将来, 该所将会在国家倡导的绿色生物制造方面发挥重大的作用。

## 发现·进展

中科院西北研究院

# 找到柴达木盆地盐湖锂来源

本报讯(记者刘晓倩)近日, 记者从中科院西北生态环境资源研究院获悉, 该院青海盐湖所研究员余俊清团队通过对柴达木盆地中部富锂盐湖卤水和补给水体元素含量、入湖水体流量、流域构造和地貌学、盐湖盐层沉积年代学等综合研究, 丰富了盐湖锂矿床成矿过程和分布规律认识, 并提出有开采模式下须加强资源保护。该成果日前发表于《盐湖研究》。

近年来, 在各国新能源战略中锂地位显著, 动力电池需求迅猛增长。因此, 盐湖卤水提锂备受关注。但我们对盐湖锂成因和分布规律缺乏深入研究, 在大规模开采含锂卤水时忽视了对共生含锂卤水的有效保护, 锂矿资源面临流失问题。

该研究发现, 昆仑山高温热泉群含锂水长期注入洪水河—那棱格勒河河水流入终端盐湖, 蒸发富集成矿。洪—那河水早期主要流向别勒滩, 在山前冲积扇向北推进、扇前河改道北流后, 才形成含锂水当前分配格局, 解释了别勒滩锂矿在研究区储量最大的原因。锂的来源与新世代火山喷发岩、深部岩浆房、昆仑大断裂活动有关, 含锂热水持续远程输送至盐湖是成矿的地貌和水文气候动因。

洛阳师院等

# 发现芘聚集态与发光性能构效新关系

本报讯 洛阳师范学院化学化工学院傅红如博士与合作者一起, 实现了对荧光染料溶剂绿 7(含磺酸根的芘分子, SG7)的捕获, 并通过对其发光性能测试, 验证了理论上预测其发光行为的正确性。相关成果日前在线发表于《应用材料与界面》。

芘是最常用的荧光发色团之一。然而, 芘在固态下没有荧光。理论预测, 芘的发光行为与其聚集态有关, 包括单体发射(分子间距离大于 1 纳米)和激基缔合物发射(分子间距离小于 1 纳米)。与单体发射相比, 激基缔合物荧光度较强, 电子能态较低, 荧光发射红移, 在传感方面具有更好的效果。但从真实芘的晶体结构出发来证实这一理论预测还没有突破。

该研究小组运用金属—有机框架高晶态化和高孔隙率的优势, 设计阳离子型金属—有机框架, 通过离子交换的途径, 把芘的衍生物溶剂绿 7 封装到主体孔道内。通过单晶到单晶的解析, 获得了 SG7 在孔道内的聚集态结构。从单晶结构可清楚得知 SG7 彼此间的距离约为 10 埃, 且荧光发射呈现激基缔合物的荧光特征, 很好地实现了理论预测与实验结果的完美契合。另外, 封装 SG7 的金属—有机框架可作为双发射型荧光探针, 实现了对重铬酸根和高锰酸根的超灵敏响应。(史俊庭)

北京林业大学

# 揭示我国北方固沙植被与气候关系

本报讯 气候是驱动植被动态的重要因素之一, 因二者间的非线性关系, 加之人为活动的耦合影响, 定量辨识异常困难。北京林业大学水土保持与荒漠化防治、地理学科组成的交叉团队共同揭示了我国北方沙区气候要素对植被动态的驱动效应, 构建了二者的动态关系模型。日前, 相关结果在线发表于《土地退化与发展》。

该团队首次根据土地利用、水资源空间分配、气候要素空间分异, 在科尔沁沙地、呼伦贝尔沙地、浑善达克沙地、毛乌素沙地、腾格里沙漠、古尔班通古特沙漠筛选出 332 个典型的地理分析单元, 创新性地运用收敛交叉映射和多元经验动态建模等方法, 构建气候与植被的动态关系模型。

研究发现, 我国北方沙区植被对气候变异的敏感性随季节不同而变化, 且在空间上随着干燥度指数的减小, 自东向西逐渐降低。东部地区沙地的植被相对于中西部对气候变化更为敏感, 且在生长季初期表现最为突出。在可预测的气候变化背景下, 东部沙区固沙植被面临着更大的退化风险。研究建议, 对我国沙区应采取区别化的防沙治沙策略, 以防治土地沙化持续发展, 确保 2030 年土地退化零增长目标的实现。(温才妃 胡畔)



5月21日, 工作人员在查看铁皮石斛。

近日, 浙江慈溪恒海农业开发有限公司的 50 亩改良盐碱地大棚内, 移动苗床上的铁皮石斛长势喜人。该公司采用的喷灌和降温设备全部实行自动化操作, 现代科技手段让盐碱地上的农业生产效益得到了保证。新华社记者徐昱攝

## 简报

### 河南省科协向全省征集建议

本报讯 近日, 河南省科协决定启动 2018 年度科技工作者建议征集工作, 优秀建议提交者将以河南科技智库调研课题项目受到 3000-5000 元的经费资助。

此次征集工作的对象为河南省广大科技工作者, 内容包括实施乡村振兴战略等河南省委省政府中心工作、突破一批关键共性技术等河南省政府工作重点、河南省科协及科普工作、如何培育出河南的“独角兽”企业、科技人员地位待遇和职称评定及评价表彰奖励等五大方面。(史俊庭)

### 李佩成院士报告会暨赠书活动在西安举行

本报讯 5 月 20 日, 由中国工程院主办、长安大学承办的“中国工程院李佩成院士报告会暨院士传记赠书仪式”在该校举行。相关单位领导、专家学者、教师及学生 500 多人参加活动。

当天, 李佩成向长安大学、西安交通大学、西北农林科技大学、西安理工大学等单位和一些与会人士赠送《水科学——理论与实践》李佩成研究文集》等图书。(张行勇)

### 国际分子模拟与信息技术大会在太原召开

本报讯 日前, 第九届国际分子模拟与信息技术应用学术会议在太原召开, 400 多位相关领域学者进行了交流。

本次会议由太原理工大学、中科院上海药物研究所、中国化学会计算(机)化学专业委员会和北京创腾科技有限公司联合举办, 邀请了国内外 50 多所知名高校以及研究机构的专家作专题报告, 共同探讨如何利用分子模拟技术、量子化学计算技术和大数据技术推动化工、能源、材料、生命科学、生物制药等相关产业的创新发展。会议设 6 个分会, 涵盖生命科学和材料科学两大领域。(程春生 史文利)

### 第二十一届科博会举行合作项目签约仪式

本报讯 近日, 第二十一届科博会“科技合作项目签约仪式”在京举行。本次活动签约项目 21 个, 签约总额 156.87 亿元。

本次活动中, 签约项目总体呈现出高精尖产业导向, 聚焦科技创新中心建设, 助推企业创新、绿色发展的特色。其中, 北京智飞绿竹生物制药有限公司投资 25.29 亿元建设占地 3.9 万平方米的新型联合疫苗产业化生产基地, 深圳市大疆创新科技有限公司创建北京研究中心, 致力软件和互联网技术研发等都体现了这一特点。(姚联合)

### 广东举办青少年机器人竞赛

本报讯 近日, 由广东省科协主办的第 18 届广东省青少年机器人竞赛在广州举行, 广东省 19 个市 362 支队伍 1300 多名师生携自己制作、编程及调试的机器人现场“比武”。

本届大赛分为高中、初中和小学三个组别, 进行机器人综合技能比赛、机器人创意比赛、FLL 机器人工程挑战赛等 5 个全国赛及一个省赛自选项目。经过激烈角逐, 现场共决出一等奖 164 个、二等奖 327 个和三等奖 416 个, 其中 14 个冠军队晋级全国赛。(朱汉斌)

## 遥感版“湄公河行动”启动

本报讯(记者丁佳)近日, 亚洲大洋洲区域综合地球观测系统首届国际会议在浙江闭幕。会上, 中、澳、日、韩等国一致同意启动开展湄公河遥感综合应用示范。

该项目将利用卫星数据资源和系统平台优势, 共同推动当地精准农业、生态环境评估、灾害应急监测等领域的应用研究, 以应对全球变化对湄公河流域沿线各国的挑战。

“地球观测技术在应对全球变化、解决人

类社会发展所面临的诸多问题和挑战中, 发挥了极为重要的作用。”亚洲大洋洲区域综合地球观测系统中方牵头人、国际宇航科学院院士、中国科学院遥感与数字地球研究所研究员顾行发说, “湄公河流域地理条件复杂、气候多变, 自然灾害频发、发展不平衡。而当地发展中国地球观测水平相对薄弱, 对于支撑国家可持续发展的卫星遥感数据及技术需求迫切。”

通过在湄公河区域先期试点, 项目计划到 2020 年, 将亚大区域综合观测应用示范扩展到喜马拉雅区域和印度洋—太平洋的小岛国家。

此外, 此次会议还一致通过并发布了《德清行动计划》。根据这一计划, 中国将联合亚大区域具备卫星观测能力的国家, 推出全覆盖的陆表高分辨率基础数据集, 通过国家综合地球观测数据共享平台向全球免费共享高质量卫星数据, 预计今年底将达到 200 万条。

# 人工智能会让人类成为濒危动物吗

■本报记者 倪思洁

“人工智能的发展, 远不是单纯的技术问题, 它带来很多需要深入分析、求解的人文挑战。”5 月 19 日, 中国工程院院士、清华大学教授吴澄在“两界联席会议”上说。

在这次会议上, 来自自然科学界和社会科学界的专家学者, 试图在培育壮大人工智能产业, 抓住人工智能发展机遇的同时, 推动对人工智能伦理风险和社会挑战的前瞻性应对研究。

太阳微系统公司联合创始人、计算机科学家比尔·乔伊曾说, 在 21 世纪, 人类拥有的最强大的三种技术——机器人技术、基因工程技术、纳米技术, 正在使我们自己成为濒危动物。此言一出便引起轰动。

那么, 人工智能会让人类成为濒危动物吗? 人工智能会给人类带来哪些长远近忧? 人类又该

如何应对?

“人工智能应用于社会、经济、工业、生活的范围会越来越广, 人类进入智能自动化已经不远了。”吴澄预计, 未来人类社会分工将面临巨大的变化, 因为机器学习用于自然语言理解、图像识别、数据处理等方面已经超过人类的水平。

如果列出一份“人类剩余优势清单”, 那么, 在中国社会科学院哲学研究所研究员段伟文看来, 这份清单上现在只剩下“创造力与变通性”“社会知觉”“谈判艺术”和“论证能力”。

“未来, 虚拟现实成癖、辨别现实障碍、身份认同焦虑、机械移植排斥、超智能精神失常、机器人恐惧症、自我刺激成瘾、寿命延长倦怠等, 都有可能成为困扰人类的疾病。”段伟文说。

对于目前存在的人工智能悲观论, 吴澄表示: “我们离‘机器人当政’的那一天还早, 人类自身有能力引导人工智能的健康发展。”

在吴澄看来, 人工智能是机器对人脑思维、认知功能的模拟。从目前来看, 人工智能研究的主流还停留在“弱人工智能”的范畴, 这些研究对人类有益无害。

与此同时, 引导人工智能的健康发展已被提上日程。2017 年 1 月, 为了规范人工智能技术研发, 霍金、伊隆·马斯克、德米斯·哈萨比斯等在内的近 4000 名领域专家发起并签署了“人工智能 23 条”倡议, 从顶层规划上引导人工智能的健康发展, 规定了研究目标、研究资金、科学政策、研究文化等 23 项内容。

如果说对人工智能发展的“远虑”只是来自想象, 那么, 现实生活中, 人工智能难免没有“近忧”, 如数据保护、失业保险等。

段伟文表示, 现实中, 数据智能已经让社会出现了“数据即存在”的状态, 无论人主动与否都是数据的贡献者, 社会变成了解析社会, 而解析

结果很可能带来歧和不等。人工智能的发展要永远尊重人类情感, 最大限度地尊重人类的隐私权。

“人工智能生成物的权利归属、人工智能作为法律主体的界定等, 都推动人类重新审视现有法规。”北京理工大学教授马宏宾说。

此外, 斯坦福大学一位教授也预计, 美国注册在案的 720 种职业中, 将有 47% 被人工智能取代。“人工智能的发展, 会淘汰一部分落后生产力, 也会影响众多从业者, 这需要政府及早制定相应的政策。”吴澄说。

“对于人工智能及其发展程度的判断, 人工智能专家和普通大众之间可能有巨大差距, 人工智能不同子领域的专家也会有不同看法。在谈论人工智能的未来和潜在风险时, 我们还需要工业界、政府、哲学家、法学家以及更大范围的学术共同体的广泛参与。”北京大学哲学系副教授王彦昌说。