

定制式卤化:绿色合成药物的新钥匙

■本报记者 李晨

在化学合成的世界里,卤化反应犹如一把精准的手术刀,能够在分子骨架上“安装”卤素原子,从而改变化合物的性质,使其在医药、农药等领域发挥重要作用。

然而,传统化学卤化方法往往伴随着毒性、污染和低选择性等问题。科学家们一直梦想找到一种绿色、高效且精准的替代方案。

近日,杭州师范大学教授郭瑞庭团队与北京大学团队合作,在《美国化学会·催化》上以封面文章的形式发表了一项最新研究。他们通过对一种名为AetF的单组分卤化酶进行理性设计,成功实现了色氨酸的“定制式”卤化。

这项成果不仅突破了天然酶的固化模式限制问题,还首次开发出“一锅法”合成混合卤代色氨酸的策略,为绿色生物制造提供了新范式。

从化学卤化到酶催化的转变

“卤化能够在不改变小分子主要架构的情况下,提升其生物活性与稳定性。”论文通讯作者郭瑞庭说。

然而,传统化学卤化方法依赖有毒及腐蚀性气体(如氯气或溴化试剂),不仅对操作人员和环境造成危害,还面临区域选择性差的难题——反应容易产生多种副产物,纯化过程繁琐且效率低下。

因此,科学家们将目光转向了自然界中的卤化酶。这些酶能在温和条件下实现高效、精准的催化,摒除了化学方法的弊端。

“酶催化是一种温和无毒的替代策略,不需要高温高压,反应条件接近生理环境,且能精准控制卤化的位置,减少废物排放。”论文共同通讯作者、杭州师范大学教授陈纯琪告诉《中国科学

报》,他们所研究的主角AetF来源于蓝藻,是一种黄素依赖型卤化酶。

与常见的双组分卤化酶不同,AetF是一种单组分酶,它将卤化酶与还原酶功能集于一身,实现了自给自足。典型的双组分卤化酶需要一个额外的氧化还原伴侣,而AetF自身具有氧化还原的结合域,不需要额外添加还原酶,这大大简化了催化体系,降低了应用成本。

“更值得一提的是,近期研究发现AetF在反应过程中生成的次卤酸不易泄漏,能够更高效地将卤素原子耦合到底物上,这为工业应用提供了显著优势。”陈纯琪说。

然而,天然的AetF存在固有局限。它在催化色氨酸卤化时,会严格遵循“先C5,后C7”的顺序进行连续加工,最终生成5,7-二卤化色氨酸。这种固化模式源于酶的结构特性,其虽然独特,却限制了酶的应用——只能得到双卤化产物,而无法合成单一卤化或混合卤化物,这在药物研发中是一大挑战。

郭瑞庭说,虽然天然AetF不太好用,但由于其不可替代性——单组分色氨酸卤化酶目前只有AetF一个,且其自给自足的特性具有巨大潜力,“所以我们打算通过理性设计,突破天然限制,创造出可定制功能的卤化工具”。

实现“一锅法”绿色合成

在2024年该团队发表的一篇文章中,他们解析了AetF的结构,并观察到S523残基突变为丙氨酸后,酶结合C5卤化色氨酸的能力下降,但保留了对色氨酸C5卤化的活性。

这给了他们灵感——或许通过改造活性口袋,能创造出只对单一位置点进行卤化的突变体。

但如何让AetF“听话”地按照人类指令工作?

他们给出的答案是以高分辨率蛋白晶体结构为指导,进行精密的酶工程改造。

论文共同第一作者、杭州师范大学副教授黄建文介绍,他们首先解析了AetF与底物(色氨酸或其卤化产物)结合的精细结构,通过X射线衍射技术,直观揭示了底物在活性口袋中的结合模式。

他们发现,S523被替换为丙氨酸后的突变体并不完美。它残留了约3%至4%的C7卤化活性,在长时间反应中仍可能产生副产物。为了彻底消除二次卤化风险,他们展开了“精雕细琢”式的改造。

通过结构分析,他们引入了第二个突变V220I(缬氨酸变为异亮氨酸)和第三个突变L183F(亮氨酸变为苯丙氨酸)。这些突变旨在“重塑”活性口袋,限制了底物翻转后的结合空间。“这个三个突变体展示了近乎完美的C5位单卤化活性,杜绝了二次卤化。”论文共同第一作者、北京大学博士生李豪说。

基于三突变体,他们构思了巧妙的“一锅法”反应方案,中途不用对产物进行纯化,就实现了混合卤化色氨酸的高效合成。该方法能高效生成5-溴-7-碘色氨酸和5-碘-7-溴色氨酸,产率分别高达85%和70%,且产物纯度较高。

这种方法相比传统分步合成具有显著优势。”陈纯琪解释说,“一锅法”避免了繁琐分离,减少了溶剂和能量消耗,是一种高效的绿色合成策略。

为绿色生物制造提供新范式

这项研究不仅是一项技术突破,更体现了交叉学科合作的科学家精神,发

挥了杭州师范大学在结构生物学和北京大学在酶工程方面的优势。

陈纯琪说:“这项工作首次实现了利用单组分卤化酶体系‘一锅法’合成混合型卤化色氨酸,为复杂卤化分子的绿色生物制造提供了新范式。”这展示了基于结构的理性设计在精准调控酶性能方面的巨大潜力,也为开发绿色、经济的药物中间体合成路线奠定了坚实基础。

郭瑞庭说,这符合“双碳”目标与绿色制造趋势,有望在工业生产中减少化学污染。

未来,团队计划将理性设计策略拓展至其他酶或反应中。郭瑞庭说,这种基于结构的理性设计策略,无疑是酶改造的可靠路径。他们将把这一策略拓展至其他底物,甚至其他酶类的研究中,从而开发更多具有精准调控、区域选择性或立体选择性的生物催化剂。

此外,团队还将融合计算模拟与机器学习,推动“理性设计”到“智能制造”的跨越,以实现复杂分子的绿色、高效、可持续合成。

“酶的结构是我们理解这种天然生物催化剂最直接的手段,也是人为设计和改造的蓝图。这项研究展现了如何通过原子层面的结构信息,理性改造酶的催化行为,从而创造出我们期望的功能。”郭瑞庭团队的工作证明了“用结构设计改变催化世界”的可能性。

论文审稿人也表示,以结构生物学的角度来指导酶学的应用及改造是非常令人信服的。这篇文章将对卤化酶领域及酶理性设计领域作出贡献。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1021/acscatal.5c06868>

集装箱

第十五届中国智能车未来挑战赛举行

本报讯(记者沈春蕾)12月13日

至14日,第十五届中国智能车未来挑战赛在江苏省常熟市举行。赛事以“先进自动驾驶与多智能体具身交互”为主题,由国家自然科学基金委员会信息科学部、中国自动化学会主办。

挑战赛吸引了来自西安交通大学、香港科技大学(广州)、清华大学、上海交通大学等单位的14支队伍参赛。

相比以往赛事,本届挑战赛更加强调人机行为具身交互能力,检验智能车与人形机器人、四足机器人等新型交通参与者在复杂环境中实现L4+级智能驾驶的能力,推动智能驾驶汽车在新型交通环境中的技术进

步和落地应用。

经过激烈的比拼,香港科技大学(广州)悟空号团队获得一等奖;西安交通大学Pioneer先锋号与清华大学清华猛狮两支团队获得二等奖;上海交通大学CyberRock团队和西安交通大学发现号团队获得三等奖。而西安交通大学Warrior勇士号团队获得地下车库最佳表现奖。

自从2009年第一届中国智能车未来挑战赛举行以来,这项赛事培养并输送了数以千计的自动驾驶领域人才,孵化了一批创新企业,实现了在自动驾驶感知、决策、控制及系统集成等方面多项突破。

“农耕大模型1.0”发布

本报讯(记者李晨)近日,我国首个服务于高标准农田建设监测监管、耕地保护和质量提升等领域的大型模型——“农耕大模型1.0”在2025年热带农业绿色智慧融合发展创新研讨会上正式发布。该模型由中农农业科学院农业资源与农业区划研究所(以下简称资划所)牵头开发。

资划所所长吴文斌介绍,面对新时期耕地保护与农田工程监督的艰巨任务,传统依赖人工、分散作业的模式已难以满足“全天候、广覆盖、深分析”的管控需求。

“农耕大模型1.0”由中农工程院院士、中国农业科学院研究员唐华俊领衔攻关完成。团队以先进基础大模型为“总调度脑”,深度灌注了海量、多源的耕地时空数据与专业规则,并集成融合了数十个针对田块分割、设施

识别、作物分类、长势反演、工程质检等细分场景的专用“垂直模型”,形成了既能理解复杂指令又能精准调度专业工具执行任务的“智能体集群”。

吴文斌说,这一“智能体集群”不仅“看见”耕地,更能“理解”耕地的状态、“诊断”存在的问题,“推演”变化的趋势,并最终生成可直接支持耕地全生命周期管理的智能化赋能。

为破解农业生产中依赖固定经验配方、难以实时响应田间动态变化的难题,该智能体实现了真正的“因时因地因苗”决策。吴文斌举例介绍,在江苏省昆山的示范中,“农耕大模型1.0”会根据天气状况,动态调整施肥时机与方式;能根据作物不同生育期的养分需求曲线,预测下一阶段可能出现的缺素风险并提前规划干预。

乡村振兴大数据平台“智农芯”上线

本报讯(记者朱汉斌 通讯员费思

迎)近日,在华南农业大学(以下简称华农)举办的深化服务“百千万工程”工作推进会上,由广东省科技厅指导、华农主导开发的乡村振兴大数据展示与应用平台“智农芯”正式发布,一批校地、校企合作建设平台亮相。

据“智农芯”项目负责人、广东农村政策研究中心常务副主任文晓巍介绍,“智农芯”面向广东省十大千亿产业集群,构建了可视化的供应链和科技成果县区县镇数据库,畅通快速获取技术支持与精准客户推送渠道、优化科技服务乡村评价机制、提升创新成果转化率、推动县域优质农产品入网出海,为“百千万工程”深入实施

提供科学决策基础。

会上,深圳市光明区华农现代农业研究院、肇庆市华农节水抗旱稻研究院等10个校地、校企合作建设平台牵头单位负责人签署责任书,确保校地、校企合作平台建设各项任务落实落细、务求实效。

目前,华农已布局建设10个乡村振兴研究院和新农村发展研究院地方分院,43个产业研究院和科创中心、20个科技小院、105个永根科技站,301个乡村振兴服务站,有2000多名教师年均扎根乡村超过30天,“表盘蓝莓”“冻眠荔枝”“南沙青蟹”等创新成果直接转化为农民手中的真金白银,推动当地农业产业发展。

100千瓦时磷酸盐基钠离子电池储能系统实现并网运行

本报讯(记者孙丹宁)近日,中国科学院大连化学物理研究所研究员李先锋、研究员郑琼团队开发出100千瓦时磷酸盐基钠离子电池储能系统,并在山东滨州临港化工产业园区实现并网运行。

该系统由1000余只36安时方壳电芯集成的28个模组,以及配套的电力控制模块组成。经现场测试,在290安恒流条件下,该系统放电能量为120.6千瓦时,直流通量转化效率超过95%。该系统部署在滨州集团碳三碳四综合利用项目中,与充电桩共同构成了“光+储+充”体系,在白天光伏发电时段可将余电储存,晚间用电高峰时段释放,避免因电网消纳能力不足导致的弃光,实现削峰填谷,降低用电成本。

此前,团队聚焦磷酸盐基钠离子电池存在的关键科学与技术问题开展系统研究,开发出具有高电荷导电能力的磷酸盐正极晶胞结构基元和电极结构设计方法,提出了纳米尺寸效应调控储钠极力学的碳负极设计理论,建立了极性基团优先吸附反应构筑稳定界面的高压电解液设计策略。

在此基础上,团队结合单一方向成相、反应热控制等技术,实现了高纯度正负极材料的放大制备,设计开发出高比容量磷酸盐正极和高功率硬碳负极材料。团队基于自制的正负极材料和电解液,集成出5安时至36安时软包和方壳电芯,可稳定运行超过7500次,并通过安全项目测试和宽温域可逆高效充放电,表现出优异的安全性和宽温域适应性。

甲醇制烯烃装置成功投产

本报讯(记者高雅丽)近日,联泓格润(山东)新材料有限公司(以下简称联泓格润)一体化项目取得关键进展。

130万吨/年甲醇制烯烃(MTO)装置和20万吨/年乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)装置一次投料开车成功,顺利打通全流程并产出合格产品,实现平稳运行。

据悉,联泓格润MTO装置采用中国科学院大连化学物理研究所MTO工艺和中石化洛阳工程公司烯烃分离技术,并进行了技术优化和改进,以甲醇为原料生产低碳烯烃,具有转化率高、能耗低等特点。

自2025年9月底联泓格润一体化项目整体建成中期交付以来,项目团队全面有序地推进试生产准备工作。启动投料后,团队严密计算和精准把控各个单元的反应参数和条件,确保装置开车顺利。

联泓格润MTO装置于12月10日甲醇投料,12月11日乙烯、丙烯合格产品进入储罐,一次投料产品合格率达100%,创造同类型装置开车新纪录。该装置投产后,可为下游高端新材料产品提供更加稳定的原料保障。

EVA是光伏封装胶膜、电线电缆、发泡等领域的关键功能材料,已成为近年来高端聚烯烃领域需求增长最快的品类之一。EVA装置投产后,联泓格润EVA产能由16万吨/年提升至36万吨/年,并同时拥有管式法和釜式法两套国际领先的生产装置,生产灵活性显著提升,产品结构能够更好满足光伏、线缆、发泡等不同领域应用需求。

联泓格润一体化项目MTO装置。

游高端新材料产品提供更加稳定的原料保障。

按图索技

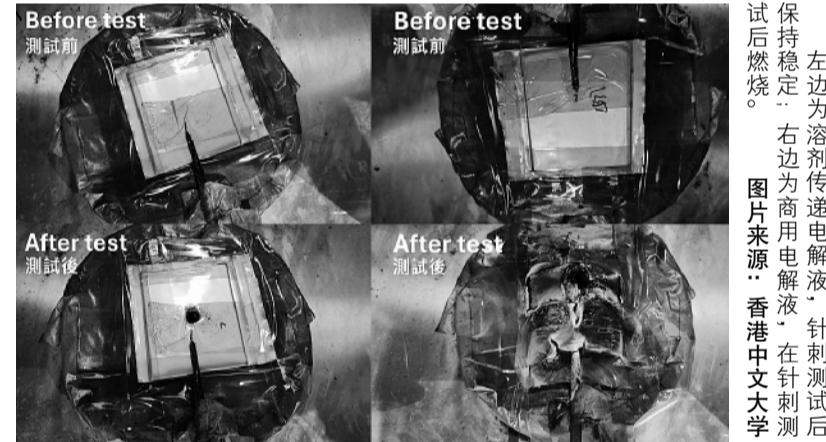
这款锂电池针刺也不燃,可充电1000次

本报记者 李晨

池已成为当前的迫切需求。

研究团队提出创新的溶剂传递方法,能在电池温度升高时自动抑制不良反应,有效阻断导致热失控的连锁反应。在针刺测试中,新型镍钴锂离子电池能保持稳定,而传统锂离子电池在4秒内即起火,除了具备安全性,它可实现约1000次的稳定循环,兼具高能量密度与卓越安全性。

这项研究为高能量密度锂离子



将成为实现“双碳”目标的关键。我们期望此项研究能为业界提供可行的技术路径,并引领下一代锂离子电池

的发展。”

(冯丽妃)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41560-025-01888-5>

他们让文物“看得清、动起来、活过来”

■本报记者 李媛 通讯员 王格

上传一张左下角缺损的《朝元图》壁画局部图,仅需5秒钟,系统就能自动修补缺损部分,肉眼难以看出补全痕迹。这正是西安电子科技大学人工智能学院教授焦李成团队研发的“丝路逸旅:文旅资源修复与生成基础模型”。

给壁画做“体检”

对于没有历史、考古专业背景的团队而言,如何在缺乏高质量原图参照的情况下,使修复结果既准确又符合历史与艺术特征,是首要难题。

从病害检测、分析到修复方案生成,“丝路逸旅”模型均可实现无人干预的自动化智能处理。

将《唐惠妃武氏墓山水屏风》和《韩休墓山水图》的残缺电子图像上传系统,即可一键生成图文并茂的文物“体检报告”。

报告中,系统会用蓝、紫、白、黑等颜色在原图中标出剥落、褪色、霉斑、裂缝等病害区域,并给出病害类别定义、程度分析,提出诸如“霉斑去除”“补充线条”等对策,甚至细化到建议使用何种矿物颜料进行填补。

焦李成团队成员、博士生高子涵熟练地进行演示并介绍,基于这一份全面的“体检报告”,系统不仅能够修复由病害引起的褪色、模糊等问题,还能对缺失部分进行智能补全。焦李成团队成员、博士生王子韬说:

“为此,我们专门构建了古代壁画风格数据集,对模型进行领域适配微调,并引入知识检索增强机制,让模型能够‘读懂’《历代名画记》等古籍中的绘画理论。”

令团队欣喜的是,去年《黑神话:悟空》游戏火爆时,一位同学发现游戏道具“琼浆”与陕西历史博物馆的鎏金兽首玛瑙杯极为相似。他用团队的文博问答系统测试,系统不仅识别出二者的关联,还详细讲解了“来通杯”从爱琴海经丝绸之路传入中国的故事。“这让我们意识到,我们所做的不只是技术,更是让文化‘活’起来的桥梁。”刘旭感慨道。

让“文化活”起来

这一切,源于焦李成团队30年来在图像处理、模式识别、计算机视觉等领域的积累。团队成员、西安电子科技大学副教授刘旭表示,团队早期主要从事遥感影像解译、目标检测等基础研究,积累了丰富的图像分析与理解核心算法。

这些技术储备为后来切入文物数字化保护领域奠定了坚实基础:壁画病害检测本质上是图像分割问题,壁画修复本质上是图像重建与生成问题。

然而,随着多模态大模型的兴起,团队在转型初期也曾感到迷茫。

“我带着几位同学反复梳理,