

当AI成为蛋白质设计师: 定制超越自然的超稳定生命材料

郑鹏

南京大学化学化工学院, 南京 210023

E-mail: pengz@nju.edu.cn

AI-powered *de novo* design of superstable proteins by maximizing hydrogen bonding networks

Peng Zheng

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

E-mail: pengz@nju.edu.cn

doi: 10.1360/CSB-2025-5881

在我们身体的每一个细胞里, 在蜘蛛编织的坚韧丝线上, 大自然早已展示了其作为顶级材料工程师的精湛技艺。肌肉之所以能伸缩有力, 蜘蛛丝之所以能柔韧无比, 都归功于一类被称为蛋白质的精密分子机器。它们独特的结构, 尤其是其中像“拉链”一样紧密咬合的 β -折叠片, 通过无数微小的“氢键”相互连接, 形成了抵抗外力的坚固网络。然而, 自然进化并非尽善尽美。能否超越自然, 设计出性能更优、更能适应极端环境的人工蛋白质, 从而创造出新一代的生物材料? 这已成为化学、生物学和材料科学交叉前沿最具挑战性的梦想之一。

近日, 我们团队将人工智能(AI)引入这一领域, 扮演起了“超级蛋白质设计师”的角色。该研究成功开创了一套全新的计算设计流程, 并设计出名为“SuperMyo”(意为“超级肌肉”)的超稳定蛋白质。其机械强度和热稳定性均远超天然模板, 相关研究成果发表在*Nature Chemistry*^[1]。这项工作不仅实现了性能的飞跃, 更展示了一条“按需定制”高性能生物材料的全新路径。

研究的起点源于对自然杰作的深入理解。以人体肌肉中的肌联蛋白为例, 它就像一个分子弹簧, 赋予肌肉弹性和强度。其核心奥秘在于蛋白结构中的 β -折叠片, 相邻肽链间的主链原子会形成氢键, 仿佛一排排相互扣紧的“拉链齿”。当肌肉过度拉伸受力时, 这些氢键在“剪切”模式下会协同工作,

共同抵抗外力, 因此能承受相当大的拉力。

氢键的数量和排列方式是决定蛋白质稳定性的关键。因此一个朴素而强大的想法便油然而生, 如果我们能延长这些 β -折叠片(β -sheet), 最大化氢键的数量, 并确保它们在理想的“剪切”模式(shear geometry)下受力, 是否就能创造出比天然蛋白更稳定的“超级蛋白”? 这个想法原理清晰, 但实践起来却困难重重。蛋白质是由氨基酸串联折叠而成的复杂三维结构, 随意延长链条或改变序列, 很可能导致它无法正确折叠, 甚至根本无法形成预想结构。蛋白质可能的序列与结构空间是一个天文数字, 传统方法如同大海捞针。

面对这一挑战, 我们构建了一个“AI生成-物理筛选”的自动化计算管道, 将数据驱动的创造性与理论驱动的严谨性完美融合(图1)。第一步, AI充当“建筑师”, 画出结构蓝图。以天然肌联蛋白的一个结构域(I27)为起点, 我们首先提取出其关键的受力 β -折叠片段, 然后交由一种名为RFdiffusion的AI扩散模型^[2]。这款AI能够像根据模糊需求生成图像模型一样, 围绕给定的核心片段, 得出成千上万种全新的、具有更长 β -折叠片的蛋白质三维骨架结构。第二步, AI扮演“工程师”, 为蓝图配备零件。仅有骨架还不够, 需要为它设计出能够自动折叠成该骨架的氨基酸序列。团队利用另一款名为ProteinMPNN的AI工具, 为每一个生成的最佳骨架逆向设计出成百上千条候选序列。第三步, 物理模型作为“严格质检员”,

引用格式: 郑鹏. 当AI成为蛋白质设计师: 定制超越自然的超稳定生命材料. 科学通报, 2026, 71: 2784–2786

Zheng P. AI-powered *de novo* design of superstable proteins by maximizing hydrogen bonding networks (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 2784–2786, doi: 10.1360/CSB-2025-5881

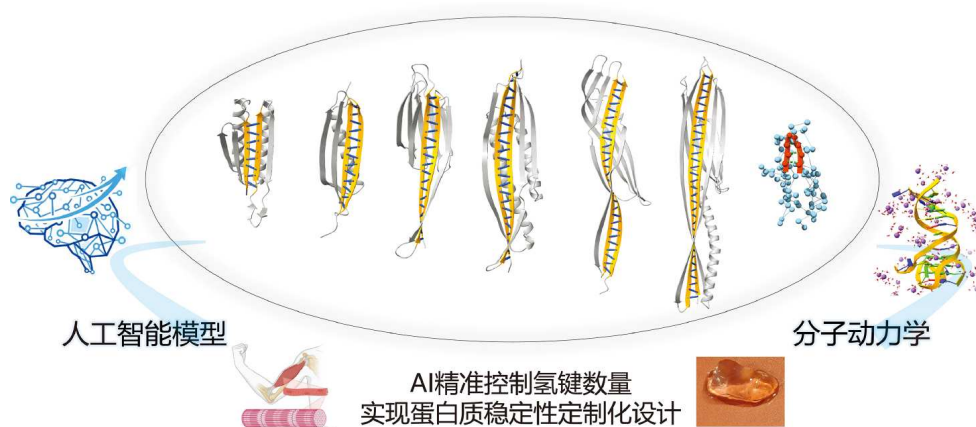


图1 (网络版彩色)蛋白质稳定性定制化设计策略。本研究采用的计算设计框架主要包含三个步骤: (1) 人工智能模型根据目标氢键数量生成蛋白质初始结构; (2) 通过分子动力学模拟筛选具有优异物理性质(如力学强度)的候选者; (3) 将选定的设计转化为宏观功能材料, 实现稳定性的跨尺度定制

Figure 1 (Color online) Strategy for the customized design of protein stability. The computational design framework employed in this study comprises three key steps: (1) an artificial intelligence model generates initial protein structures based on target hydrogenbond counts; (2) molecular dynamics simulations screen for candidates with optimal physical properties, such as mechanical strength; and (3) the selected designs are translated into functional macroscopic materials, enabling crossscale customization of stability

进行高压测试。至此, AI已经产生了海量的候选蛋白质设计。如何快速甄别出其中的“佼佼者”? 我们引入了分子动力学模拟这一物理模型。通过在计算机中模拟物理规律, 对这些候选蛋白进行两种残酷的“压力测试”: 一种是“强力拉伸”, 即操纵分子动力学模拟(steered molecular dynamics, SMD)模拟, 用以预测其机械强度; 另一种是“极限加热”, 即退火分子动力学(annealing molecular dynamics, AMD)模拟, 将温度从低温逐渐升至140°C, 用以评估其热稳定性。只有那些在模拟中耐受高强度拉伸和耐受高温环境的设计, 才会被最终选中, 进入真实的实验验证阶段。

这个流程的核心优势在于, 它将AI的高效搜索能力与分子模拟的相对物理精确性结合在一起, 让我们能够以前所未有的速度和规模, 在广阔的蛋白质设计空间中, 精准定位那些最优解。经过这一高效管道的层层筛选, 名为SuperMyo的超级蛋白质家族诞生了。研究人员通过多轮迭代设计, 成功将受力 β -折叠片中关键受力 β -strand间的主链氢键数从天然I27的4个, 逐步提升至惊人的33个。

随后的实验验证结果令人振奋。单分子力谱技术能够像纳米之手一样直接测量单个蛋白质分子的力学行为。数据显示, SuperMyo蛋白的机械展开力与其氢键数量呈良好的线性增长关系。最终, 性能最强的SuperMyo-F553的展开力突破了1000 pN, 是天然I27蛋白(约200 pN)的倍以上^[3], 成功进入了纳牛级别, 这是许多自然界最坚韧蛋白质才能达到的领域。

更令人称奇的是其卓越的热稳定性。通常, 蛋白质在高温下会结构瓦解(变性), 但SuperMyo的溶解温度超过了100°C。即使将其置于121°C(标准高压灭菌温度)甚至150°C的极端环

境下处理, 它们冷却后依然能保持完整结构, 并恢复其强大的机械性能。这意味着, 我们在分子层面赋予的稳定性, 能够帮助蛋白质在真实世界的极端条件下维持功能。

研究的最终价值在于应用。为了证明SuperMyo的实用潜力, 我们将其作为核心构建单元, 制备成了蛋白质水凝胶。宏观性能测试结果与分子层面的发现一脉相承: 由天然I27构成的水凝胶在80°C左右即变性、浑浊并失去弹性; 而由SuperMyo构成的水凝胶, 在121°C的高压灭菌处理后, 依然能保持透明外观和稳定的凝胶状态。这种与工业灭菌流程直接兼容的特性, 极大地拓宽了蛋白质材料在生物医学领域的应用场景, 例如可作为可植入的耐灭菌组织工程支架, 或在高温环境下工作的生物传感器。

这项研究的意义, 远不止于创造了几种超稳定的蛋白质。它更在方法论上为我们提供了深刻的启示: (1) 验证了“原理驱动+AI赋能”的强大力量。将基础的化学物理原理与先进的AI设计工具相结合, 我们能够真正地“理性设计”出性能超越自然的生物大分子。(2) 打通了从分子设计到宏观材料性能的路径。研究清晰地展示了如何在分子、单分子、宏观材料等多个尺度上实现性能的协同与传递, 为“从分子出发”的材料设计提供了完整且成功的范例。(3) 为面向极端环境的生物技术奠定了基石。无论是用于地外探索、深海作业还是体内植入的苛刻环境, 对生命元件的稳定性都提出了极高要求。SuperMyo的出现, 为我们设计和制造能在这些极端条件下正常工作的蛋白质器件和材料, 提供了全新的核心组件与设计蓝图。

总而言之, 这项工作不仅将蛋白质的稳定性能推向了新

的高峰,更重要的是,它提供了一套可扩展、可推广的设计框架.这预示着,我们正站在一个新时代的门槛上,一个能够

“按需定制”高性能生物材料的时代,正在AI的赋能下徐徐开启.

推荐阅读文献

- 1 Zheng B, Lu Z, Wang S, et al. Computational design of superstable proteins through maximized hydrogen bonding. [Nat Chem](#), 2026, 18: 364–373
- 2 Watson J L, Juergens D, Bennett N R, et al. *De novo* design of protein structure and function with RFdiffusion. [Nature](#), 2023, 620: 1089–1100
- 3 Liu L, Zheng B, Ao M, et al. *De novo* design mechanostable titin Ig domain using artificial intelligence and steered molecular dynamics simulations. [CCS Chem](#), 2025, 7: 1629–1640