

量子计算赋能蛋白质工程：从发现到理性设计的中国路径

任天乐^{1,2} 王乐轩^{1,2} 陈楷炫³ 孟帅奇^{*1,2} 崔海洋^{*1,2}

1. 南京师范大学生命科学学院微生物改造技术国家重点实验室, 南京 210023

2. 南京师范大学大规模复杂系统数值模拟教育部重点实验室, 南京 210023

3. 中山大学材料学院, 深圳 518107

煤炭重大专项(批准号: 2025ZD1701600)和江苏省自然科学基金(批准号: BK20253050)资助

* 联系人, E-mail: s.meng@biotec.rwth-aachen.de; hcui@nnu.edu.cn

收稿日期: 2026-02-14; 接受日期: 2026-04-10

摘要 酶工程正在从一门经验学科逐步转变为计算驱动的科学。然而, 传统计算方法仍受限于电子结构计算与序列优化中存在的指数级复杂度, 制约了高精度、高效率新型酶的设计与开发。量子计算的出现为解决这一难题带来了突破性可能。利用量子比特的叠加与纠缠特性, 量子算法在处理复杂分子问题时具备指数级加速潜力, 有望引领酶工程领域的范式变革。本文综述了近年来量子算法在酶设计中的应用进展、量子计算与酶设计融合的历史演进, 比较了国际与中国在量子计算领域的发展态势, 并着重分析了中国在硬件创新、产业生态构建与战略协同方面的独特优势。在此基础上, 我们提出以“硬件突破、产业驱动、战略引领”为核心的集成发展框架, 将酶工程确立为量子计算的重要应用方向, 从而推动该技术从理论验证走向产业落地。

关键词 酶工程 量子计算 中国发展

酶是生命体系中最为复杂而精妙的分子机器。它们通过精准的空间构象、灵活的活性中心和高度进化的动力学特性, 实现了对底物的特异性识别和对反应能垒的高效调控。在自然界中, 几乎所有生物代谢途径都依赖酶催化来保证高效进行; 在工业领域, 酶则被广泛应用于绿色化工、医药合成、能源转化和新源食品等多个方向。酶的核心优势在于“高效、专一、温和”, 即在常温常压下以远超传统化学催化剂的效率和选择性完成复杂反应。这种特性使得酶不仅是理解生命本质的关键, 也是实现可持续发展的重要工具^[1, 2]。

然而, 如何获得满足产业需求的新型高效酶, 却是长期困扰科学界与产业界的核心难题。传统的蛋白质工程(Protein Engineering)依赖“突变—筛选—优化”的模式, 即通过随机或定向突变生成大量变体, 再借助高通量筛选技术从中挑选出具有理想性能的候选酶^[3]。这种方法虽然在过去几十年推动了酶的应用发展, 但效率低下、成本高昂、依赖实验条件, 往往需要漫长的迭代过程。随着新源食品、绿色能源和医药合成等产业对新酶的需求日益增加, 传统路径显然难以满足“快速—高效—定制化”的目标。

为突破这一瓶颈, 学术界与产业界开始尝试引入计算方法。经典计算, 包括分子动力学模拟(Molecular dynamics simulation, MD)、量子化学/分子力学(Quantum mechanical and molecular mechanical, QM/MM)以及人工智能(Artificial Intelligence, AI)驱动的预测与优化模型, 正在逐渐融入酶工程的研发流程^[4-7]。从历史发展来看, 计算酶设计最早以量子化学机理解析为切入点。在早期(约2000-2010年代), 以Kendall Houk团队为代表进行了一些先驱性工作, 通过系统发展和应用量子力学/分子力学(Quantum Mechanics/Molecular Mechanics, QM/MM)计算方法, 在电子层面精确解析了多种天然酶的催化机理, 如过渡态稳定化和活性中心微环境调谐, 为设计提供了重

要的物理化学依据^[8,9]。然而,纯粹量子计算因算力与时间成本高昂,难以直接用于复杂蛋白质体系设计。为突破此瓶颈,Houk与David Baker团队建立了深度合作^[10-13],共同提出了一个分层的、融合的计算设计范式:利用高精度QM方法专注于活性中心的关键残基与反应过渡态的优化设计,随后将这一“量子核心”交由基于物理和人工智能的蛋白质设计平台(如Rosetta、RFdiffusion)进行骨架匹配与构建,最后通过经典的分子动力学(Molecular Dynamics,MD)模拟对完整体系进行构象采样、稳定性验证与动态行为完善^[10]。这一融合策略有效平衡了精度与效率,已成为被广泛采用的技术路线之一。该框架的成功应用已催生多个里程碑案例,例如双方合作于2025年从头设计出具有全新折叠的高活性丝氨酸水解酶,标志着领域从原理验证迈入了功能仿生乃至超越的新阶段。国内团队同期亦有扎实积累:中科院上海有机所、南京大学等单位在QM/MM酶模拟、活性中心氢键网络优化等领域开展系统性研究,为后续量子计算交叉应用积累了方法学和应用基础^[14-16]。

2020年后,人工智能技术的快速发展显著推动了酶设计领域的进展。DeepMind的AlphaFold2凭借注意力机制与多序列比对,实现原子级精度的蛋白质三维结构预测,大幅降低实验依赖^[17,18];RoseTTAFold通过整合序列、结构和进化多尺度信息,提高了复杂蛋白及复合物结构建模效率^[19];ProteinMPNN则以深度学习模型实现从结构到序列的反向设计,快速生成符合预期折叠构象的蛋白质序列^[20,21]。这些AI方法通过挖掘海量数据中的统计规律,显著提升了序列—结构—功能的关联预测效率,成为理性设计的重要工具。分子动力学可以模拟蛋白质折叠过程和通道动力学,量子化学能够在一定程度上刻画小分子反应的过渡态,而深度学习模型则可以根据海量序列数据预测结构与功能之间的关系。这些方法的出现推动了酶工程从经验驱动向理性设计的转变。然而,经典计算的根本局限仍然不可回避。然而,尽快AI方法在速度和规模方面具有明显优势,其本质上仍属于数据驱动模型,通常难以直接刻画电子层面的量子效应、强关联相互作用及反应过渡态等底层物理化学机制。因此,在催化能垒计算、手性选择性预测及反应路径解析等问题上,其预测精度仍受到一定限制。例如,电子结构求解的复杂性使得对多电子体系的精确刻画在指数级计算资源需求下几乎不可行,过渡态能垒的高精度预测仍然依赖大量近似,而蛋白质序列空间的指数级爆炸性增长更是远远超出经典算法的可承受范围^[22]。

量子计算的兴起为突破这一困境带来了前所未有的可能^[23](图2)。传统计算机使用比特:0或1来表示储存信息,而量子计算机使用量子比特又称量子位:0或1以及两者的叠加态来表示储存信息,这使得量子计算机信息储存能力大大加强。此外,又因为量子比特的量子纠缠特性,使多个量子位处于单一量子态,因此,传统算法所难以处理的指数级复杂问题,量子算法可以将其简单化处理,即所谓量子霸权^[23]。特别是在分子电子结构求解和组合优化问题上,量子算法展现出巨大潜力^[24,25]。例如,量子相位估计(Quantum Phase Estimation, QPE)算法理论上能以多项式复杂度求解分子体系的基态能量,而经典算法则需要指数复杂度。变分量子本征求解器(Variational Quantum Eigensolver, VQE)等算法则更适合当前含噪声量子硬件,通过经典-量子混合优化来逼近基态能量。量子计算在酶工程流程中并非替代经典计算,而是聚焦于经典方法计算代价较高的问题,具体可分为三类:1、电子结构精准计算问题:针对酶活性中心(如金属酶的配位环境、丝氨酸蛋白酶的催化三联体)的强关联电子体系,解决经典QM/MM方法中近似处理导致的精度不足问题,精准刻画电子转移路径、轨道相互作用及化学键形成/断裂的微观机制^[26-29];2、催化能垒与反应路径优化问题:突破经典量子化学对多步反应过渡态搜索的指数级资源消耗,高效求解酶催化循环中各中间体的能量差与反应能垒,明确速率决定步并提供精准设计靶点^[27,28];3、构象与相互作用的量子级筛选问题:针对酶-底物/抑制剂结合的关键构象,在量子精度下快速筛选低能量构象组合,避免经典分子动力学因力场近似导致的构象采样偏差^[26]。

如果能够将量子计算与人工智能和分子动力学相结合,就有望构建起“基于第一性原理的改造与理性设计”的工作流:以量子计算解决电子结构层面的难题,结合人工智能探索序列组合空间,补充分子动力学刻画动力学行为的经典局限性,三者结合实现对酶的精准预测与优化。这不仅可能颠覆酶科学的研究范式,更可能为绿色制造、医药合成和新源食品产业带来根本性变革。

对于中国而言,量子计算赋能酶工程不仅是科学前沿的探索,更是战略需求的必然选择。中国在量子计算硬件和应用生态方面已经取得了显著进展:超导量子计算机“祖冲之三号”实现超百比特可编程,光量子“九

章”系列在玻色取样问题上实现指数级加速，国产企业如本源量子、寒武纪量子逐渐形成从硬件到算法的全栈生态^[30-32]。这些进展为跨学科应用探索提供了坚实基础。与此同时，中国在量子科学、合成生物学、新源食品和生物制造等方向具有明确的国家战略需求，迫切需要在酶发现和理性设计方面取得突破。因此，中国完全有条件将酶工程确立为量子计算牵引型应用领域，构建一条具有自主创新特色的“中国路径”。

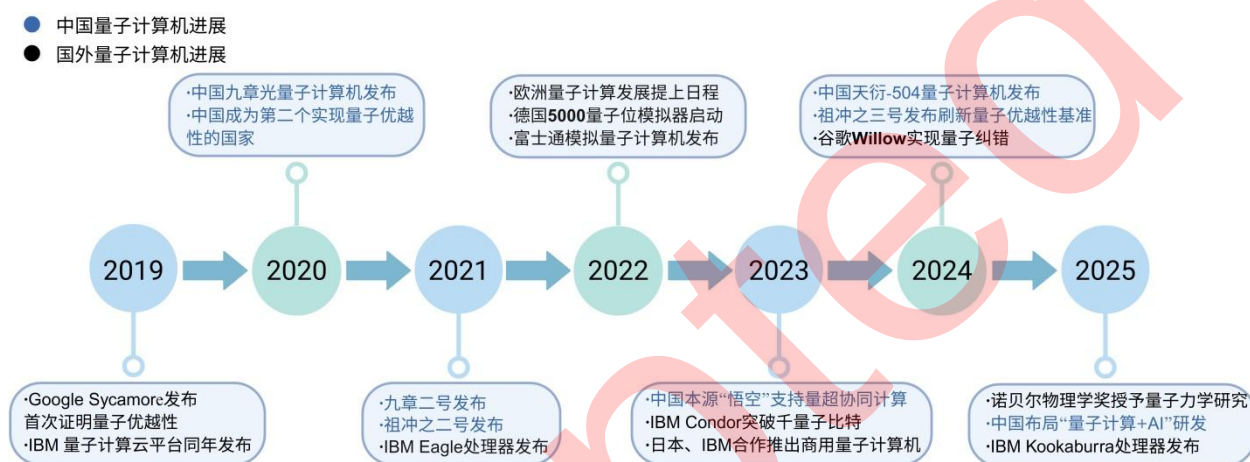


图1 量子计算的研究进展

Figure 1 Research progress in quantum computing

1. 量子计算：国际探索与实践案例

在过去五年间，国际上已经出现了一系列探索性案例，尝试将量子计算应用于分子模拟和合成生物学相关任务（图1）。这些案例虽然尚未实现真正的量子优势，但在方法论和应用场景上具有重要启示意义（表1）。

2019年，Grimsley等人提出了ADAPT-VQE (Adaptive Derivative-Assembled Problem-Tailored Variational Quantum Eigensolver) 方法，并在小分子体系中进行验证^[33]。这项研究的核心创新在于通过自适应构建哈密顿量的展开形式，使得变分量子算法能够在有限量子比特和噪声条件下收敛到较高精度的基态能量。该工作直接针对了量子化学计算中的“相关性”问题，通过自适应选择最重要的激发算符来构建试探波函数，从而在有限的量子资源下更高效地逼近真实基态。尽管当时的硬件只能支持极小分子的计算，但该工作展示了量子变分方法的灵活性和扩展潜力，为未来在复杂酶活性中心电子结构求解中的应用提供了思路。

2021年，Fox团队首次将量子算法引入合成生物学任务，他们利用D-Wave量子退火机完成了密码子优化问题^[34]。密码子优化本质上是一个组合优化任务，经典算法需要在庞大搜索空间中找到平衡表达效率与能量消耗的最优方案。Fox团队的工作展示了量子退火在组合优化中的可行性，虽然规模有限，但标志着量子计算首次真正进入了合成生物学应用场景。量子退火通过量子隧穿效应逃离局部最优解，相较于经典模拟退火，在处理某些粗糙能量景观的优化问题时可能更具优势。

2022年，Aramyan等人在Rigetti Aspen 8平台上应用QAOA (Quantum Approximate Optimization Algorithm) 完成了蛋白-蛋白对接问题的演示性计算^[35]。蛋白互作是生命科学中的核心问题之一，涉及高度复杂的能量地形与构象自由度。通过将其简化为图优化问题，研究人员尝试利用量子近似优化算法寻找可能的对接位点。QAOA通过制备一个由参数控制的量子态并测量其能量期望，利用经典优化器调整参数以寻找最优解，其核心在于如何将分子对接的构象搜索问题有效映射到量子比特的伊辛模型或最大割等组合优化模型上。虽然结果仍然受到硬件噪声和规模限制的影响，但这一尝试展示了量子优化在复杂分子体系中的应用潜力。

2024 年，Ettenhuber 等人进一步推动了量子计算在酶科学中的应用。他们在 IonQ 和 Rigetti 平台上利用 FAST-VQE (Fast Adaptive Variational Quantum Eigensolver) 模拟了酶催化反应路径，首次触及酶科学的核心难题——过渡态的精准刻画^[28]。这项工作不仅模拟了基态和产物态，更重要的是尝试描绘反应路径上的势能面，这对于理解酶如何降低反应能垒至关重要。FAST-VQE 通过改进的拟设和优化策略，旨在减少达到化学精度所需的量子电路深度，这对于在 NISQ 设备上模拟更大体系是关键一步。尽管计算规模仍然有限，但该研究证明了量子计算能够直接介入酶催化机理的探索，为未来在更大体系和更高精度的模拟中应用量子计算提供了重要示范。

基于上述研究，量子计算在酶工程中正着力解决两类经典计算具有挑战性的任务：复杂量子化学系统的精确模拟与高维生物分子空间的组合优化，已有多项概念验证研究对起可行性进行了初步展示：在量子化学模拟方面，核心目标是精确求解酶活性中心的电子结构和反应路径。2019年的ADAPT-VQE和2024年的FAST-VQE工作，其目标都是直接攻克化学计算中的“相关性”问题，旨在在有限的量子硬件上，以“化学精度”模拟分子基态、过渡态和反应势能面。这为从根本上理解并预测酶的催化机理与能垒提供了全新的工具^[33]。已有多项概念验证研究对起可行性进行了初步展示：在量子化学模拟方面，在生物大分子的组合优化方面，其核心目标是在巨大的可能性空间中高效搜索最优解。2021年的密码子优化和2022年的蛋白-蛋白对接研究，将生物问题（如序列设计、构象搜索）映射为组合优化模型，并尝试利用量子退火（QA）或量子近似优化算法（QAOA）的并行搜索优势来寻找经典算法可能难以抵达的最优或近似最优解^[34, 35]。

以上几个案例共同展示了当前“含噪声中尺度量子”（Noisy Intermediate-Scale Quantum, NISQ）计算阶段中，量子计算在蛋白质工程领域的初步应用潜力与研究价值：一方面，证明了即便在硬件尚不成熟的情况下，也可以通过算法设计与问题映射实现有意义的探索；另一方面，揭示了当前量子计算在蛋白质相关应用上的局限，包括量子比特数不足、噪声水平过高以及缺乏针对复杂体系的高效算法。因此，国际探索目前更多处于“方法论验证”而非“规模化应用”阶段。对中国而言，这既意味着机遇，也意味着挑战：我们不仅要借鉴国际经验，更要结合自身硬件发展和产业需求，形成差异化的突破路径。

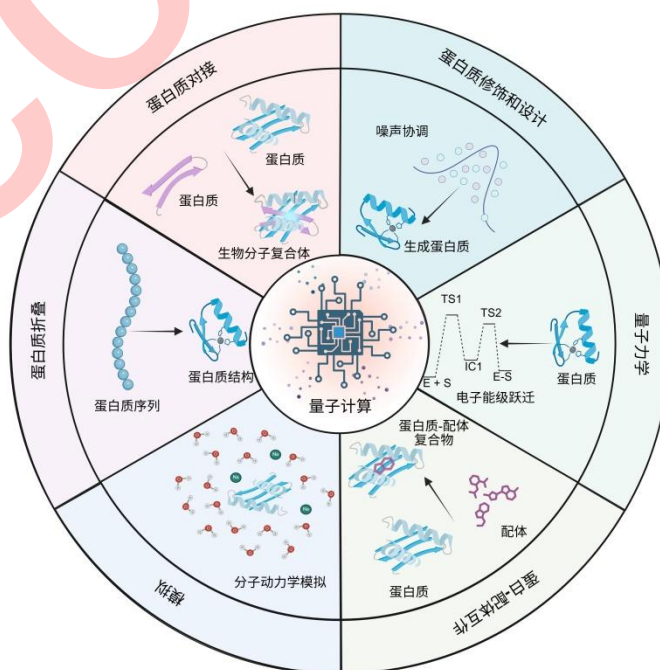


图2 量子计算在蛋白质工程中的应用

Figure 2 Application of quantum computing in enzyme engineering

2. 中国的量子计算进展与机遇

中国在量子计算领域的整体布局呈现出“硬件突破—产业推动—战略牵引”的多维发展态势，为量子计算赋能蛋白质工程提供了独特条件^[36]。

在硬件方面，中国在多条技术路线取得了重要进展（表2）。超导量子体系方面，“祖冲之三号”已实现超百比特可编程量子计算，具备进行中等规模量子模拟的能力^[37]。光量子体系方面，“九章”系列在玻色取样实验中展示了指数量级加速潜力，证明了光量子在特定问题上的独特优势^[38]。与此同时，中国在离子阱和拓扑量子等方向也积极推进^[39]，形成了多路径并行的格局。这种多元化的硬件路线布局为未来跨学科应用探索提供了稳定保障^[40]。

在产业推动方面，本源量子、寒武纪等企业不断推出新一代超导量子处理器和完整的编程工具链（例如，本源悟空、骁鸿芯片等），并通过云平台向科研人员和开发者开放^[41]。这种全栈式生态建设使得量子计算不再局限于实验室，而是逐渐走向开放共享的平台化应用。对蛋白质工程等交叉学科而言，这种产业化推动意味着研究人员可以在真实量子设备上开展应用探索，从而加速从方法论到应用的过渡^[42]。

在战略牵引方面，中国在绿色化工、新源食品和合成生物学等方向具有明确的国家战略需求。目前，该领域仍面临算法与生物体系适配不足的挑战：现有量子算法多基于物理或化学体系设计，缺乏对生物体系特性（如柔性构象、溶剂效应）的专门优化。同时，既深入理解量子计算原理与算法，又精通酶学机制与计算化学方法的复合型交叉学科人才依然紧缺，这已成为制约该领域从理论走向应用的关键瓶颈。

因此，要实现量子计算与酶工程的深度融合与创新突破，除持续推动技术攻关外，还必须系统构建与之相适应的跨学科人才培养体系。应在多个层面推进人才建设，鼓励形成产学研深度联动的培养机制，造就兼具前沿视野与产业洞察力的复合型创新人才。只有建立起可持续的人才供给与成长生态，才能为量子计算赋能酶工程的“中国路径”提供坚实的人才支撑与智力保障。

随着“双碳目标”的提出，生物制造成为国家发展的核心战略，而酶作为生命活动最重要的承载者，同时也是绿色化工和可持续制造的关键“芯片”，其重要性愈发凸显^[43]。新源食品产业则是满足健康中国战略的重要组成部分，对新型功能酶的需求日益增长^[44]。在这种背景下，除了持续推动硬件性能突破，中国还应着力构建面向生物计算的专用软件体系与开源生态，为量子计算在酶工程领域的落地提供关键支撑。具体而言，应加快开发生物量子计算云平台，集成酶学常用力场、反应模板与蛋白质结构数据库，提供 VQE、QAOA 等量子算法的集成化模拟服务，实现“一站式”计算验证；同时，推动开发如 Q-Enzyme、BioVQE 等开源算法工具包，降低生物学者使用量子计算的技术门槛；此外，需系统建立酶反应量子计算标准数据集与基准测试体系，推动算法性能的客观比较与持续优化。这些举措将有助于汇聚跨领域创新力量，加速形成“硬件—软件—数据”协同发展的良性生态。

如果能够通过量子计算加速新酶发现与改造，不仅能够满足国家战略需求，还能推动产业升级与国际竞争力提升^[36]。

综上，中国具备将蛋白质工程确立为量子计算牵引型重要应用领域的良好基础与条件。通过构建“硬件—算法—应用”一体化协同发展体系，有望在量子计算与生物制造的融合方向上形成具有自主创新特征的交叉发展模式。从技术视角看，量子计算为突破基于第一性原理的量子化学计算速度瓶颈提供了全新路径。量子比特的并行叠加特性使其在分子轨道计算、能量面采样和电子结构模拟方面具有天然优势，能够在保证高精度的同时显著提升复杂体系模拟的时空尺度。以手性选择性预测^[45]、催化能垒估算^[46]、通道工程优化为例，量子变分算法（VQE、FAST-VQE）和量子优化算法（QAOA）已在小体系上展现潜力^[36]。与通用计算化学软件主要处理静态电子结构不同，量子计算在酶工程中的独特结合点在于其处理强关联电子体系和非绝热动力学过程的潜力，这两者对于理解许多金属酶的催化机制至关重要，而经典方法对此计算成本极高或近似效果不佳。如果能

够在实际酶工程问题中将量子算法解决不同类型的生物催化反应，就有可能率先形成“局部优势”的应用范例，并为未来大规模应用积累经验与数据。

3. 展望

方法学的演进趋势值得特别关注。传统的酶工程计算流程通常依赖单一技术路径：分子动力学用于构象采样与能量演化分析，量子化学用于反应机理与能垒计算，机器学习用于序列—功能关系的预测。然而，随着体系复杂度和设计维度的不断提升，单一工具已难以支撑跨尺度、跨能级的全流程设计需求。以酶催化为核心单元的生物制造体系为量子计算提供了独特的“数据样本”与理论参照。传统酶催化机制的研究方法——从量子力学/分子力学（QM/MM）多尺度模型，到分子动力学（MD）及粗粒化模拟（Coarse-Grained Molecular Dynamics, CGMD）——均为量子计算噪声容忍、纠错优化及多尺度算法设计提供了重要的理论支撑与实验反馈。通过这一双向赋能机制，量子计算不仅能够加速酶结构与反应能垒的预测，也可反过来通过生物体系的复杂性推动量子算法与硬件的演进。

结合当前国际研究实践与算法特性，不同量子算法与酶学核心问题的适配性如表 1。

表 1 各类算法信息
Table 1 Information on various algorithms

算法	适配酶学问题	核心优势	硬件要求
变分量子本征求解器（VQE） （含 ADAPT-VQE、FAST-VQE）	1.解析酶活性中心电子结构（如金属酶配位环境）； 2.刻画催化反应路径（过渡态、势能面计算）	混合优化：兼顾精度与效率，逼近分子真实能量； 自适应适配：针对性处理复杂电子体系； 电路精简：在现有硬件上就能实现精准计算	适配现有含噪声量子硬件（NISQ），无需超高配置
量子近似优化算法（QAOA）	1.筛选酶-底物/抑制剂的低能量构象； 2.预测蛋白-蛋白对接位点； 3.挖掘柔性酶的关键构象	快速搜优：把构象搜索转化为“找最优图”，效率更高； 弥补偏差：解决经典模拟漏筛关键构象的问题	适配现有量子硬件，对量子比特数量要求适中
量子退火算法	1.优化酶基因的密码子（提升异源表达量）； 2.分配酶合成途径的代谢流； 3.平衡多目标优化（如效率与能耗）	跳出局部最优：避免“卡在次优解”，找到全局更优方案； 适配多目标：同时满足多个产业需求（如高表达+低能耗）	需量子退火专用硬件（如 D-Wave 平台），无需通用量子计算机
量子相位估计（QPE）	1.高精度验证酶中间体能量； 2.化学精度级校验反应能垒	金标准验证：提供最精准的能量数据，验证其他算法结果是否可靠	要求高：需低噪声、高保真硬件+更多量子比特支持

在应用层面，量子计算赋能酶工程的潜在价值不仅体现在学术研究的突破，更与产业和战略紧密相关。绿色化工迫切需要高效且环境友好的催化剂，新源食品产业需要在风味、营养与健康特性上具备高度可控的功能酶，医药合成则对手性专一性提出了前所未有的高要求^[44]。所有这些领域对新酶的需求都指向同一个问题：如何在复杂体系中快速、低成本地找到最优解。量子计算的并行性和高精度潜力使其天然适合介入这一任务。可以预见，在未来十年内，NISQ阶段的量子计算有望在局部应用（如能垒预测、路径优化）中落地，而随着容错量子计算的逐渐逼近，更多系统性应用（如祖先酶重建、量子级虚拟进化）将逐步成为现实^[36]。

在此背景下，基于现有量子计算平台的多层次集成计算体系正在形成：量子计算承担电子结构求解与复杂组合优化任务，人工智能负责高维特征空间的模式识别与预测，而分子动力学则作为连接电子尺度与功能尺度的重要桥梁^[47]。三者之间并非相互独立，而是构成一个动态的闭环体系（图3）：量子计算为人工智能

提供高精度训练样本，人工智能通过模式识别反向引导量子计算在庞大的搜索空间中实现更高效的采样与收敛，而分子动力学则弥补量子模拟在时间尺度与体系规模上的局限，为量子态与经典力学体系之间的可解释建模提供物理依据^[48]。这一“量子—AI—分子”一体化的端到端设计框架，预示着未来酶设计方法将从“经验筛选”逐步迈向“理性预测”。随着量子计算硬件性能和算法稳定性的提升，该闭环体系有望实现真正意义上的“量子驱动设计”（Quantum-driven design）在反应机制解析与功能优化精度上实现数量级的跃升。

量子计算赋能蛋白质工程的未来前景，必须从科学发展逻辑与国家战略需求的双重视角加以理解。当前的量子计算仍处于NISQ阶段，其比特数量有限且受噪声影响严重，难以在大规模分子体系上获得真正的“量子优势”^[42]。然而，这一阶段并非“不可用”，相反，它是方法学创新的活跃窗口期。当前，中国在量子硬件、算法研究、蛋白质计算与分子模拟等方面均已形成较为完整的科研体系，并初步形成了若干以应用为导向的交叉研究平台与项目群。例如，通过共建联合实验室（如中国科学院-阿里巴巴量子计算实验室）以及组建高校-企业交叉研究中心（如上海交大-图灵量子）等多种形式，积极推动量子计算在生物制造、药物研发等领域的场景探索与落地验证。这种“以真实生物问题牵引软硬件协同创新”的模式，正在为构建具有中国特色的量子生物技术研发生态奠定基础。具备开展量子生物制造跨学科研究的综合优势（表1）。这一融合模式区别于单纯追求硬件性能的国际竞争路线，也不同于局限于理论算法的学术研究路径，而是以应用牵引为核心，通过实际生物体系问题推动硬件发展与算法创新的正向循环，为未来量子生物技术的系统化突破奠定基础。^[40]

更为长远的前景在于，当大规模容错量子计算机逐渐成熟时，蛋白质科学可能迎来方法学上的根本性转型。当前所有的计算模拟都依赖近似，无论是密度泛函理论还是混合 QM/MM 方法，在精度与规模之间始终存在不可调和的权衡。容错量子计算则有望在多电子体系的哈密顿量求解上达到化学精度^[49]，从根本上消除传统近似的约束，使研究者能够在电子结构层面刻画复杂酶催化机理。这意味着未来的“蛋白设计”可以在理论层面获得与实验接近的一致性，甚至可能在完全计算的环境中完成新酶的发现、改造和验证。由此，酶工程的研发范式将从依赖经验规律和大数据拟合，彻底转向以第一性原理为支撑的精确预测^[50]。这不仅是技术演进的飞跃，更是生命科学研究范式的深层转变。

相较于国际主流以顶尖企业与研究机构为核心、致力于在超导与离子阱等硬件体系上实现“量子计算优越性”并开拓蛋白质理性设计新范式的发展路径，中国依托国家战略的系统性布局，走出了一条以产业需求为鲜明牵引的差异化发展道路。中国不仅在超导、光量子等多条技术路线上实现了自主化布局与快速追赶，更将发展重心聚焦于解决药物早期发现、酶催化路径优化等生物制造领域的实际瓶颈问题。通过积极构建“量子计算—人工智能—分子模拟”深度融合的计算新范式，并以政府引导建设公共算力平台、组建创新联合体等方式，中国正加速推动量子计算从实验室演示走向在合成生物学、绿色化工等具体场景中的规模化应用示范与产业生态培育。

综上所述，量子计算赋能蛋白质（酶）工程的发展路径并非单一维度的技术演进，而是一个涵盖硬件进步、算法创新、方法学融合和战略牵引的系统工程^[51]。对于中国而言，依托硬件的持续突破与国家战略需求的明确指引，完全有条件在这一过程中形成国际引领^[52]。未来的量子计算将不再只是经典高性能计算与人工智能的补充，而可能成为推动生物制造和绿色循环发展的“第三支柱”^[53]。通过构建以酶工程为核心的应用场景，中国有机会在全球量子科技与合成生物学的交汇点上实现自主创新与战略超越，真正开辟出一条独具特色的“中国路径”^[54]

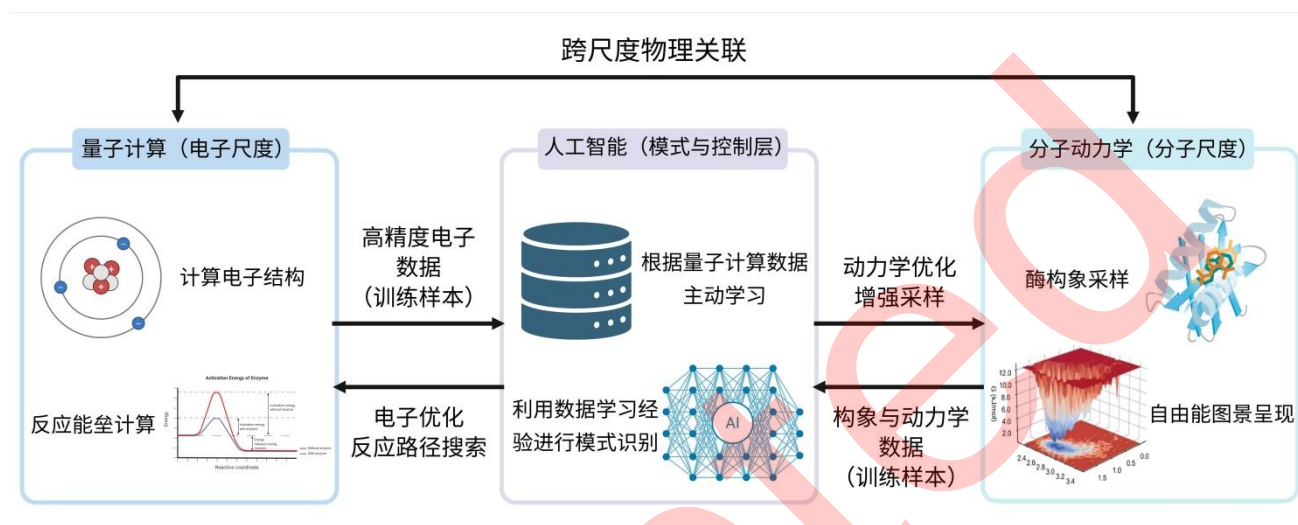


图 3 以从头设计酶为例，量子计算、AI和MD工作示意图（右下小图修改自文献[55]，已获John Wiley and Sons版权许可）
Figure 3 A schematic diagram of quantum computing, AI, and MD work, as exemplified by *de novo* enzyme design (The lower right inset was adapted from ref. [55] with copyright permission from John Wiley and Sons)

表 2 量子计算机研发概况国际对比
Table 1 International comparison of quantum computers

机构	国家	年份	名称	技术路线	物理量子比特数	门操作保真度 (%)	是否云接入
中国科学技术大学 (USTC)	中国	2021	祖冲之号	超导	62	>99	否
中国科学技术大学 (USTC)	中国	2021	祖冲之二号	超导	66	>99.4	否
中国科学技术大学 (USTC)	中国	2023	九章三号	光量子	255	N/A	否
百度	中国	2023	乾始	超导	10	>99	是
本源量子	中国	2024	悟空	超导	72	未公布	是
中国科学院	中国	2024	夏红	超导	504	未公布	否
中国科学技术大学 (USTC)	中国	2025	祖冲之三号	超导	105	>99	否
华为	中国	公开研究中	—	经典模拟	N/A	N/A	否
阿里巴巴	中国	已暂停	太章	经典模拟	N/A	N/A	是
IBM	美国	2023	Heron	超导	133	>99.9	是
IBM	美国	2025	Condor	超导	1,121	未公布	否
Google	美国	2023	Sycamore	超导	70	>99	否
Google	美国	2024	Willow	超导	105	>99	否
Atom Computing	美国	2023	Phoenix	中性原子	1,225	>99	是
QuEra	美国	2022	Aquila	中性原子	256	>99	是
Quantinuum, Honeywell	美国	2023	H2	俘获离子	56	>99.8	是
IonQ	美国	2022	Forte	俘获离子	36	>99.5	是
Rigetti	美国	2023	Ankaa-2	超导	84	>98	是
英特尔	美国	2020	Horse Ridge	硅自旋量子比特	12	>99	否
微软	美国	2025	Majorana 1	拓扑超导体	8	N/A	否

AQT, University of Innsbruck	奥地利	2021	PINE	俘获离子	24	>99	是
D-Wave Systems	加拿大	2025	Advantage2	量子退火	>5,600	N/A	是
D-Wave Systems	加拿大	2021	Advantage	量子退火	5,000+	N/A	是
Xanadu	加拿大	2022	Borealis	光量子	216	N/A	是
Fujitsu, RIKEN	日本	2023	RIKEN	超导	64	未公布	否
IQM, 莱布尼茨超级计算中心	芬兰, 德国	2024	Super-MUC-NG	超导/混合型	20	未公布	是
VTT	芬兰	2025	VTT Q50	超导	50	未公布	否

参考文献

- [1] Buller R, Lutz S, Kazlauskas R J, et al. From nature to industry: Harnessing enzymes for biocatalysis [J]. *Science*, 2023, 382(6673).
- [2] Kissman E N, Sosa M B, Millar D C, et al. Expanding chemistry through in vitro and in vivo biocatalysis [J]. *Nature*, 2024, 631(8019): 37-48.
- [3] Wang Y, Xue P, Cao M, et al. Directed Evolution: Methodologies and Applications [J]. *Chemical Reviews*, 2021, 121(20): 12384-444.
- [4] Cui H, Zhang L, Eltoukhy L, et al. Enzyme Hydration Determines Resistance in Organic Cosolvents [J]. *ACS Catalysis*, 2020, 10(24): 14847-56.
- [5] Yu T, Cui H, Li J C, et al. Enzyme function prediction using contrastive learning [J]. *Science*, 2023, 379(6639): 1358-63.
- [6] Zinovjev K, Ruiz-Pernía J J, Tuñón I. The quantum revolution in enzymatic chemistry: combining quantum and classical mechanics to understand biochemical processes [J]. *Pure and Applied Chemistry*, 2025, 97(10): 1223-38.
- [7] Grimsley H R, Economou S E, Barnes E, et al. An adaptive variational algorithm for exact molecular simulations on a quantum computer [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1).
- [8] Smith A J, Müller R, Toscano M D, et al. Structural reorganization and preorganization in enzyme active sites: comparisons of experimental and theoretically ideal active site geometries in the multistep serine esterase reaction cycle [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(46): 15361-73.
- [9] Osuna S, Jiménez-Osés G, Noey E L, et al. Molecular dynamics explorations of active site structure in designed and evolved enzymes [J]. *Acc Chem Res*, 2015, 48(4): 1080-9.
- [10] Kiss G, Çelebi-Ölçüm N, Moretti R, et al. Computational enzyme design [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(22): 5700-25.
- [11] Lauko A, Pellock S J, Anischanka I, et al. Computational design of serine hydrolases [J]. *bioRxiv*, 2024.
- [12] Kiss G, Röthlisberger D, Baker D, et al. Evaluation and ranking of enzyme designs [J]. *Protein Sci*, 2010, 19(9): 1760-73.
- [13] Röthlisberger D, Khersonsky O, Wollacott A M, et al. Kemp elimination catalysts by computational enzyme design [J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 190-5.
- [14] Zou Y, Yang S, Sanders J N, et al. Computational Investigation of the Mechanism of Diels-Alderase PyrI4 [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(47): 20232-9.
- [15] Zheng B, Lu Z, Wang S, et al. Computational design of superstable proteins through maximized hydrogen bonding [J]. *Nat Chem*, 2025.
- [16] Sha X, Chen Z, Xie D, et al. Modeling Enzyme Reaction and Mutation by Direct Machine Learning/Molecular Mechanics Simulations [J]. *J Chem Theory Comput*, 2025, 21(9): 4335-46.
- [17] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold [J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 583-9.
- [18] Tunyasuvunakool K, Adler J, Wu Z, et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome [J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 590-6.

- [19] Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, et al. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network [J]. *Science*, 2021, 373(6557): 871-6.
- [20] de Haas R J, Brunette N, Goodson A, et al. Rapid and automated design of two-component protein nanomaterials using ProteinMPNN [J]. *bioRxiv*, 2023.
- [21] Dauparas J, Anishchenko I, Bennett N, et al. Robust deep learning-based protein sequence design using ProteinMPNN [J]. *Science*, 2022, 378(6615): 49-56.
- [22] Ben-Tal N, Khatami M H, Mendes U C, et al. Gate-based quantum computing for protein design [J]. *PLOS Computational Biology*, 2023, 19(4).
- [23] Damborsky J, Kouba P, Sivic J, et al. Quantum computing for faster enzyme discovery and engineering [J]. *Nature Catalysis*, 2025, 8(9): 872-80.
- [24] Aaronson S. Read the fine print [J]. *Nature Physics*, 2015, 11(4): 291-3.
- [25] Babbush R, McClean J R, Newman M, et al. Focus beyond Quadratic Speedups for Error-Corrected Quantum Advantage [J]. *PRX Quantum*, 2021, 2(1).
- [26] Vennelakanti V, Nazemi A, Mehmood R, et al. Harder, better, faster, stronger: Large-scale QM and QM/MM for predictive modeling in enzymes and proteins [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2022, 72: 9-17.
- [27] Li C, Chan G K. Accurate QM/MM Molecular Dynamics for Periodic Systems in GPU4PySCF with Applications to Enzyme Catalysis [J]. *J Chem Theory Comput*, 2025, 21(2): 803-16.
- [28] Ettenhuber P, Hansen M B, Poier P P, et al. Calculating the Energy Profile of an Enzymatic Reaction on a Quantum Computer [J]. *J Chem Theory Comput*, 2025, 21(7): 3493-503.
- [29] Korchagina K, Balasubramani S G, Berreuer J, et al. Directed Evolution's Selective Use of Quantum Tunneling in Designed Enzymes—A Combined Theoretical and Experimental Study [J]. *J Phys Chem B*, 2025, 129(5): 1555-62.
- [30] Gao D, Fan D, Zha C, et al. Establishing a New Benchmark in Quantum Computational Advantage with 105-qubit Zuchongzhi 3.0 Processor [J]. *Physical Review Letters*, 2025, 134(9).
- [31] Wu Y, Bao W-S, Cao S, et al. Strong Quantum Computational Advantage Using a Superconducting Quantum Processor [J]. *Physical Review Letters*, 2021, 127(18).
- [32] Lu M, Du L, Cui Z, et al. Quantum-Embedded Graph Neural Network Architecture for Molecular Property Prediction [J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2025, 65(15): 8057-65.
- [33] Grimsley H R, Barron G S, Barnes E, et al. Adaptive, problem-tailored variational quantum eigensolver mitigates rough parameter landscapes and barren plateaus [J]. *npj Quantum Information*, 2023, 9(1): 19.
- [34] Fox D M, Branson K M, Walker R C. mRNA codon optimization with quantum computers [J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e0259101.
- [35] Aramyan S, McGregor K, Sandeep S, et al. SP-A binding to the SARS-CoV-2 spike protein using hybrid quantum and classical in silico modeling and molecular pruning by Quantum Approximate Optimization Algorithm (QAOA) Based MaxCut with ZDOCK [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 945317.
- [36] Cao Y, Romero J, Olson J P, et al. Quantum chemistry in the age of quantum computing [J]. *Chemical reviews*, 2019, 119(19): 10856-915.
- [37] Wu Y, Bao W-S, Cao S, et al. Strong quantum computational advantage using a superconducting quantum processor [J]. *Physical review letters*, 2021, 127(18): 180501.
- [38] Zhong H-S, Wang H, Deng Y-H, et al. Quantum computational advantage using photons [J]. *Science*, 2020, 370(6523): 1460-3.
- [39] Nam Y, Chen J-S, Pienti N C, et al. Ground-state energy estimation of the water molecule on a trapped-ion quantum computer [J]. *npj Quantum Information*, 2020, 6(1): 33.
- [40] Bharti K, Cervera-Lierta A, Kyaw T H, et al. Noisy intermediate-scale quantum algorithms [J]. *Reviews of Modern Physics*, 2022, 94(1): 015004.
- [41] LaRose R. Overview and comparison of gate level quantum software platforms [J]. *Quantum*, 2019, 3: 130.
- [42] Preskill J. Quantum computing in the NISQ era and beyond [J]. *Quantum*, 2018, 2: 79.

- [43] Bornscheuer U T, Huisman G, Kazlauskas R, et al. Engineering the third wave of biocatalysis [J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 185-94.
- [44] Sheldon R A, Woodley J M. Role of biocatalysis in sustainable chemistry [J]. *Chemical reviews*, 2018, 118(2): 801-38.
- [45] Bu J-T, Zhang J-Q, Ding G-Y, et al. Chiral quantum heating and cooling with an optically controlled ion [J]. *Light: Science & Applications*, 2024, 13(1).
- [46] Ettenhuber P, Hansen M B, Poier P P, et al. Calculating the Energy Profile of an Enzymatic Reaction on a Quantum Computer [J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2025, 21(7): 3493-503.
- [47] von Lilienfeld O A, Burke K. Retrospective on a decade of machine learning for chemical discovery [J]. *Nature communications*, 2020, 11(1): 4895.
- [48] Gómez-Bombarelli R, Aguilera-Iparraguirre J, Hirzel T D, et al. Design of efficient molecular organic light-emitting diodes by a high-throughput virtual screening and experimental approach [J]. *Nature materials*, 2016, 15(10): 1120-7.
- [49] Gidney C, Ekerå M. How to factor 2048 bit RSA integers in 8 hours using 20 million noisy qubits [J]. *Quantum*, 2021, 5: 433.
- [50] Reiher M, Wiebe N, Svore K M, et al. Elucidating reaction mechanisms on quantum computers [J]. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2017, 114(29): 7555-60.
- [51] Herbert J M. Dielectric continuum methods for quantum chemistry [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2021, 11(4): e1519.
- [52] Daley A J, Bloch I, Kokail C, et al. Practical quantum advantage in quantum simulation [J]. *Nature*, 2022, 607(7920): 667-76.
- [53] Mehmood R, Kulik H J. Quantum-mechanical/molecular-mechanical (QM/MM) simulations for understanding enzyme dynamics [M]. *Enzyme Engineering: Methods and Protocols*. Springer. 2021: 227-48.
- [54] Jurich C, Shao Q, Ran X, et al. Physics-based modeling in the new era of enzyme engineering [J]. *Nature Computational Science*, 2025, 5(4): 279-91.
- [55] Wu L, Wang X, Li A, et al. Discovery of a polyethylene biodegradable laccase from *Acinetobacter dijkshoorniae* [J]. *AIChE. J*, 2025, 71(10).

Quantum Computing Empowers Protein Engineering: The Chinese Path from Discovery to Rational Design

REN TianLe^{1,2} WANG LeXuan^{1,2} CHEN KaiXuan³ MENG ShuaiQi^{*1,2} CUI HaiYang^{*1,2}

¹ State Key Laboratory of Microbial Transformation Technology, School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China

² Key Laboratory of Numerical Simulation of Large Scale Complex Systems, Ministry of Education, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China

³ School of Materials Science and Engineering, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China

*Corresponding authors, E-mail: s.meng@biotec.rwth-aachen.de; hcui@nnu.edu.cn

Enzyme engineering is gradually evolving from an empirical discipline to a computation-driven science. However, traditional computational methods are still constrained by the exponential complexity in electronic structure calculations and sequence optimization, which hinders the design and development of high-precision and high-efficiency novel enzymes. The advent of quantum computing offers a breakthrough to address this challenge: leveraging the superposition and entanglement of qubits, quantum algorithms have the potential to exponentially accelerate the handling of complex molecular problems, which promises a paradigm shift in enzyme engineering. This article reviews recent progress in quantum algorithms for enzyme design, traces the historical evolution of the integration of quantum computing and enzyme design, compares the development trends of quantum computing in international and Chinese contexts, and specifically analyzes China's unique advantages in hardware innovation, industrial ecosystem construction, and strategic coordination. Based on this, we propose an integrated development framework centered on "hardware breakthrough, industrial drive,

and strategic guidance", establishing enzyme engineering as an important application direction of quantum computing, thereby promoting the transition of this technology from theoretical validation to industrial implementation.

enzyme engineering,quantum computing,Chinese development

Accepted