

美国学者质疑 2024 年诺贝尔化学奖“不够格”

本报记者 赵广立 实习生 赵婉婷

2024 年诺贝尔化学奖颁给 3 位学者,表彰他们在计算蛋白质设计和蛋白质结构预测方面取得的成就。然而,最近一篇经过同行评议的论文,对这一奖项提出了质疑。

论文作者、美国伊利诺伊大学芝加哥分校药学院兼职教授 Sarfaraz K. Niazi 指出,与获奖相关的蛋白质结构预测模型(AlphaFold 和 RoseTTAFold)无法预测功能性蛋白质的三维结构,“因此,这些成果称不上突破性发现,不值得获诺贝尔奖”。近日,《中国科学报》对 Niazi 进行了专访。

连发质疑论文

《中国科学报》:你是什么时候开始质疑这类蛋白质结构预测算法的局限性的?是什么改变了你对预测蛋白质结构实用性的看法?

Niazi:我们第一篇相关论文是 2024 年 1 月发表的。当时,我们尝试用 AlphaFold 预测所有获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的蛋白质药物的结构,结果发现,AlphaFold 提供的蛋白质结构的置信度差异很大,对于较小的肽类置信度更低。

我们试图将这种置信度水平与蛋白质多种物理化学性质联系起来、与所形成官能团的性质联系起来,但未发现置信度水平与任何性质存在相关性,氨基酸序列与任何性质之间也没有相关性。我们在论文中报告了这一结果并提供了大量数据。

在 4 月发表的论文中,我提出,AlphaFold 的预测基于蛋白质数据库(PDB)可用的结构数据以及 AlphaFold 生成的内容。我们的测试表明,如果对一个全新氨基酸序列进行蛋白质结构预测,AlphaFold 就会完全失效。

这篇论文在被几家期刊拒稿后才得以发表。论文发表后,我收到了来自欧洲、美国、中国的多位科学家的邮件。所有的评论都非常鼓舞人心,没有人质疑我的假设。其中,中国和德国的两位科学家建议我考虑新的计算模型。

我还有一篇讨论这一话题的论文已被《自然》接收,不久后大家会看到。

《中国科学报》:你曾与 2024 年诺贝尔化学奖获得者之一 John Jumper 取得了联系,并得到回应。是否可以展开谈谈?

Niazi:2024 年的论文发表后,我们联系了 Jumper,他的回复很直接——我们永远不应将物理化学性质与氨基酸序列或 AlphaFold 的置信度水平联系起来。而对于主要的批评意见,即 AlphaFold 的整个学习过程都是基于已知结构这一点,他并没有给出解释。

《中国科学报》:你给诺贝尔奖委员会发过信件,是否得到了回应?

Niazi:我清楚,我所提出的观点极具争议性。我写信给诺贝尔奖委员会,分享我的论文和长篇讨论,但也告诉他们,我不期望得到任何回复。最终果然没有回音,也不会有。

欢迎批评意见,而不仅是赞同

《中国科学报》:你认为在蛋白质结构及功能的研究过程中,这类基于算法的预测工具的有效性究竟如何?研究者应当如何理解、选择并合理使用这类人工智能辅助工具?

Niazi:我正是在这一点上遭到了很多人的反对。我想表明的是,如果预测目的是识别一个有活性的结构,那么任何预测生理结构的算法都没有价值。并且,这与算法的计算能力无关,而与计算错误的属性有关,但这又是唯一可以被我们计算的属性(指静态结构)。

算法从已知的冷冻结构中学习,所以只能提供一些关于冷冻结构的想法。这毫不奇怪,算法

对预测新结构不起作用，而且即使对已知结构，置信度也很低。

《中国科学报》：你批判了这些试图获得蛋白质结构的技术手段，那你认为什么才是生命科学正确的研究路线？

Niazi :在我看来 ,2024 年诺贝尔化学奖的颁发不当。我们有必要将研究方向改变为实验设计，因为有数十亿美元投入到基于人工智能的数据传输中，这使实验设计受到影响。

然而，要认同并实现这一想法并不容易——它是非此即彼的。对于这一认知，我们不能“公正地”持折中意见。我希望我的想法能很快得到讨论，希望我提出的质疑在未来被认为是一个突破性的研究。当然，我也希望中国科学家能够了解这些信息，得到他们的批评意见，而不仅仅是赞同。