

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2024-085

生物分子传感中的抗体探针：由碳基计算走向硅基计算

谭晓天, 李睿涵, 杨慧

(中国科学院深圳先进技术研究院, 生物医学与健康工程研究所, 医学成像科学与技术系统全国重点实验室, 广东 深圳 518055)

摘要: 蛋白质等生物大分子在疾病诊断与治疗、基础科学研究中占据核心地位, 而抗体探针作为免疫分析的关键工具, 其重要性日益凸显。近年来, 抗体探针的设计、预测与生成正经历从传统的基于动物免疫的“碳基计算”向人工智能驱动的“硅基计算”的革命性转型。传统的抗体生成技术依赖动物免疫, 不仅效率低下, 且难以精准控制。人工智能的引入为抗体设计带来了突破, 实现了高特异性、高亲和力抗体探针的快速生成及抗原表位的精准预测。这一转变不仅能提高抗体类蛋白探针的性能, 也缩短了研发周期。本文介绍了抗体生成技术的演进历程, 分析了人工智能在抗体设计中的应用优势与挑战, 并展望了抗体类蛋白探针与新一代生物传感器的协同发展前景。随着蛋白结合蛋白 (PBP) 预测技术的成熟, 蛋白质从头设计研究人员有望通过“硅基计算”与“硅基性能表征”, 快速生成满足特定需求的探针分子, 同时实现抗原表位及分子功能的精确预测。结合新一代高灵敏生物传感技术, 人工智能辅助设计的非天然蛋白探针将显著提升免疫分析灵敏度, 拓展可分析的分子信息类型, 推动免疫分析向多维化方向发展。这一创新不仅为合成生物学研究开辟了新的研究路径, 也将为精准医学诊断方法的开发提供有力支撑。

关键词: 免疫分析; 抗体设计; 碳基计算; 人工智能; 生物传感

中图分类号: Q816 **文献标志码:** A

Antibody probes in biomolecular sensing: from carbon-based computing to silicon-based computing

TAN Xiaotian, LI Ruihan, YANG Hui

(State Key Laboratory of Biomedical Imaging Science and System, Institute of Biomedical and Health Engineering, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong, China)

Abstract: The precise recognition, detection, and analysis of protein biomarkers are essential for disease diagnosis and life sciences research. Antibody probes, known for their high specificity and stability, are crucial to biomolecular sensing assays. Traditionally, antibody development has relied on “carbon-based” approaches using animal immune systems. However, we are currently undergoing a transformative shift toward “silicon-based” methods driven by

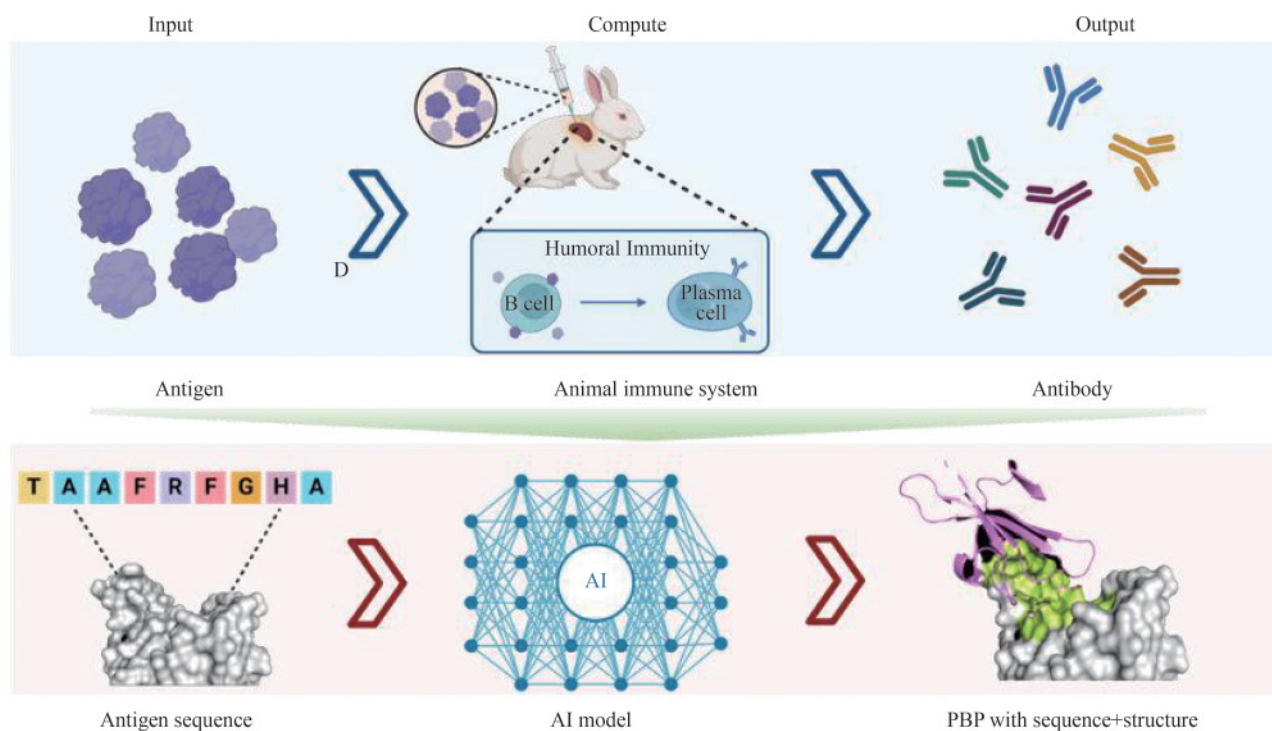
收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2025-01-03

基金项目: 国家自然科学基金 (62475279); 医学成像科学与技术系统重点实验室研究基金

引用本文: 谭晓天, 李睿涵, 杨慧. 生物分子传感中的抗体探针: 由碳基计算走向硅基计算[J]. 合成生物学, 2026, 7(1): 93-101

Citation: TAN Xiaotian, LI Ruihan, YANG Hui. Antibody probes in biomolecular sensing: from carbon-based computing to silicon-based computing [J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7(1): 93-101

artificial intelligence (AI). Conventional techniques, such as animal-based antibody production and phage display-based directed evolution, have long been challenged by low efficiency and limited control over epitope specificity and binding affinity. Recent AI advances, including *de novo* protein design and deep learning-driven protein binding protein (PBP) generation, are revolutionizing antibody development. These innovations enable the rapid creation of protein-based biosensing probes (*e.g.*, antibodies and nanobodies) with enhanced specificity and affinity, along with accurate predictions of epitopes and structural features. By overcoming limitations with traditional methods, AI-driven technologies offer unprecedented control over the design and performance of antibody probes. Furthermore, “silicon-based evaluation” plays a key role in PBP generation, allowing for quantitative assessment of binding affinity, stability, and robustness. AI-designed biosensing probes offer potentials for capturing a broader spectrum of biomolecular information, which may be able to detect variations in sequence and conformation, post-translational modifications, abnormal polymerization, and shifts in biological activity. In certain diseases, the abnormal dissociation of multimeric proteins can reveal previously concealed antigenic epitopes, creating disease-specific targets, which can be better addressed with AI-designed probes for more accurate and nuanced insights. Moreover, modern high-performance biomolecular sensing technologies, such as bead-based chemiluminescent immunoassays (CLIA), digital immunoassay, microfluidic immunoassay, and single molecule binding kinetics assays, require highly diverse antibody specificity and affinity, and AI-based protein design tools can meet these divergent needs, enabling the integration of AI-engineered biosensing probes with next-generation sensors. This integration not only enhances detection sensitivity, but also expands the scope of molecular information that can be analyzed. Such a paradigm shift represents a new era in biomolecular sensing, and offers exciting prospects for precision medicine and synthetic biology.



Keywords: immunoassay; antibody designing; carbon-based computing; artificial intelligence; biosensors

自现代生命科学兴起以来，蛋白质等生物大分子的精准、灵敏探测在疾病诊断、治疗和生物

学研究中起着关键作用。蛋白质作为生命活动的直接参与者，其功能异常或表达水平的变化往往

与多种疾病状态密切相关。因此，特异性地识别和量化样本中的蛋白质标志物，始终是科学研究的核心议题。在此背景下，IgG 抗体等具有与特定蛋白存在特异性强相互作用能的分子被巧妙地应用于开发蛋白质检测探针，这些抗体探针以其高特异性、高亲和力和高稳定性，在免疫分析和精准分子诊断领域发挥着不可或缺的作用，为疾病的早期发现与治疗提供了强有力的技术支撑。在生命学研究快步走入现代化的今天，探索能稳定产出靶点明确、结构明确、动力学良好、亲和力合格的抗体探针的新一代设计、测试、生产流程，已经成为体外诊断产业革命的下一个突破口。

在免疫分析之中，抗体与抗原间的亲和力及特异性对分子探测的性能及获取的临床信息起到了至关重要的作用。抗体与抗原的结合，本质上是一种复杂的蛋白质间相互作用过程，涉及空间构型、氢键形成、疏水及亲水相互作用等多重机制，这些因素共同决定了抗体与抗原之间的亲和力与特异性。前期研究显示，蛋白-蛋白间结合的亲和力以解离常数 (K_d) 计算，最高可达 1 pmol/L 级别。而抗体的特异性尚无被广泛认可的定量方法。特别值得一提的是，在很多基于抗体探针的生物分子传感技术中，抗体与目标分子之间的亲和力与特异性和传感技术的探测灵敏度有着直接关系。高亲和力、强特异性抗体往往会带来灵敏且准确的传感性能；而低亲和力、弱特异性抗体则经常会诱发严重的噪声，引发对探测结果的误判。因此，针对各类目标分子开发高亲和力、高特异性的抗体探针成为一项至关重要的任务。

1 抗体生成技术的发展史

从特定抗原出发，到设计出高亲和力、高特异性的抗体探针，这一过程的本质类似于计算机的输入与输出过程，可被视为一种“生物计算机”。如图1所示，自20世纪70年代以来，特异性抗体的生成、筛选及表征技术经历了三次重大的迭代升级。

从20世纪80年代至21世纪初期（现在该类方法仍然较为流行），抗体的生成主要依赖于实验动

物的免疫应答系统及研究人员的手工操作。具体而言，研究人员首先制备重组抗原（目标蛋白质或其片段），并多次注射入实验动物体内（如小鼠、兔子、豚鼠、山羊、羊驼等）。实验动物的淋巴系统将这些外来蛋白识别为抗原，触发B淋巴细胞的“超突变”，进而产生多种针对这些抗原的抗体（即多克隆抗体）。为了提高抗原表位的确定性，科学家们从免疫动物的脾脏中提取B淋巴细胞，与永生化骨髓瘤细胞融合，形成单克隆杂交瘤细胞系。每个杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体需单独培养，并通过酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）、免疫印迹（Western blot）等方法评估其特异性和亲和力。这一过程虽有效，但实验人员需逐一测试大量单克隆细胞系，以筛选出最符合要求的抗体生产者。在此期间，实验动物的淋巴器官实质上充当了针对特定抗原产生特定抗体的“生物计算机”。然而作为第一代抗体生成技术，这种基于脾细胞的手工筛选流程存在诸多局限，如潜在抗体株的大量损失、筛选出的单克隆抗体特征（结合位点、亲和力等）难以直接评估，且抗体的质量和产量受生物体免疫反应的限制，存在显著的批次间和物种间差异。值得注意的是，由于后期挑选、表征能力上的复杂与欠缺，在ELISA主导免疫分析的时代，商用抗体与目标蛋白的亲和力常在 nmol/L 级别。但在面向磁珠化学发光免疫分析等高灵敏分子探测需求的工作中，采用传统“动物碳基计算”方法同样可以稳定产出一批达到 pmol/L 级亲和力的高质量抗体^[1]。

进入21世纪，随着噬菌体展示技术等体外筛选方法的日益成熟，科学家们得以在不依赖动物免疫系统的情况下，通过定向进化获得高特异性和高亲和力的蛋白质片段。这些技术的核心在于构建一个庞大的序列库，通过多轮筛选和富集，最终筛选出性能优异的分子。以噬菌体展示技术为例，其文库多样性可达 $10^9 \sim 10^{11}$ 级，覆盖了广泛的序列空间。研究人员通过多次孵育、洗涤及施加不同条件，筛选出高亲和力的结合分子。在多轮筛选之间，可能引入易错 PCR 等突变方法，以进一步丰富文库的多样性。最终筛选出的结合片段可通过序列对接等方式，转化为纳米抗体或 IgG 抗体等终端产品。这些体外展示技术显著提高了抗体开发的效率和灵活性，减少了对动物实验的依

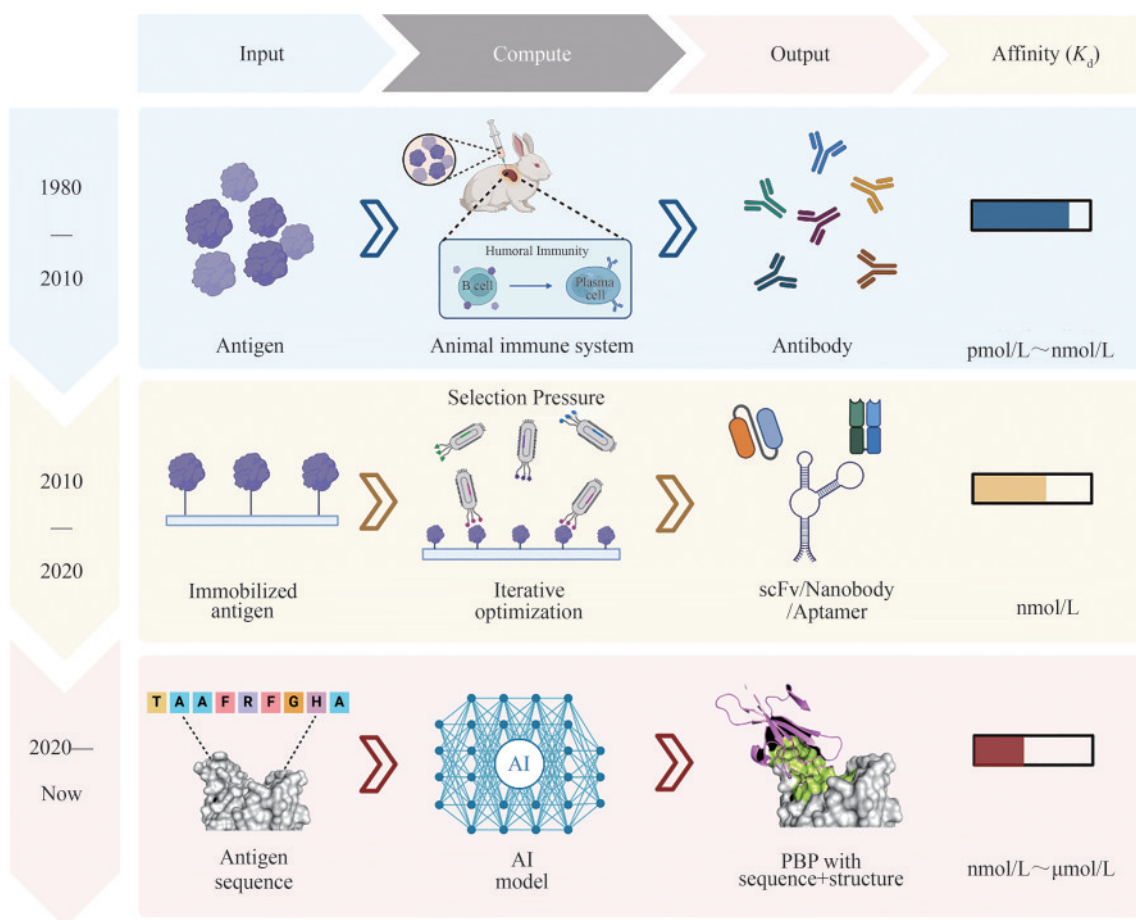


图1 生物检测用抗体生成技术的发展与迭代

[在2010年以前，生物传感中使用的抗体生成方式主要依靠动物免疫后人工筛选。2010年之后兴起的循环迭代筛选技术摆脱了抗体生成过程对动物免疫系统的依赖，实现了在体外筛选抗体片段乃至核酸适配体（aptamer）。2020年以来出现的AI辅助设计则有望通过目标蛋白的氨基酸序列直接生成抗体，实现抗体计算、设计的硅基化]

Fig. 1 Development of antibody synthesis for biosensing

(Prior to 2010, antibody generation primarily relied on animal immunization followed by manual screening. From 2010 to 2020, phage display technology facilitated antibody production independent of the animal immune system, enabling *in-vitro* selection and the iterative generation of antibody fragments, nanobodies and aptamers. Since 2020, AI-assisted design has emerged, opening a gate to directly generate antibodies from the amino acid sequences of target proteins, thereby achieving silicon-based antibody design.)

赖。然而，尽管第二代体外筛选和体外进化技术将“计算”过程从羊、兔等动物体内转移到了实验室，但其本质依旧是“碳基计算”。由于摒弃了体内高效的B细胞超突变机制，筛选效率并未显著提升，反而有所降低。此外，虽然抗体的质量不再受生物体免疫反应的限制，但其结合位点等特征仍难以精确控制。其产生的抗体片段，如不做后期优化，亲和力往往为nmol/L~ μ mol/L级别^[2]。

作为一种更易合成、成本更低的探针分子，核酸适配体（aptamer）在2000年后逐渐进入生物传感研究者的视野，已在很多高性能传感平台中发挥重要作用。与抗体-抗原结合类似，核酸适配

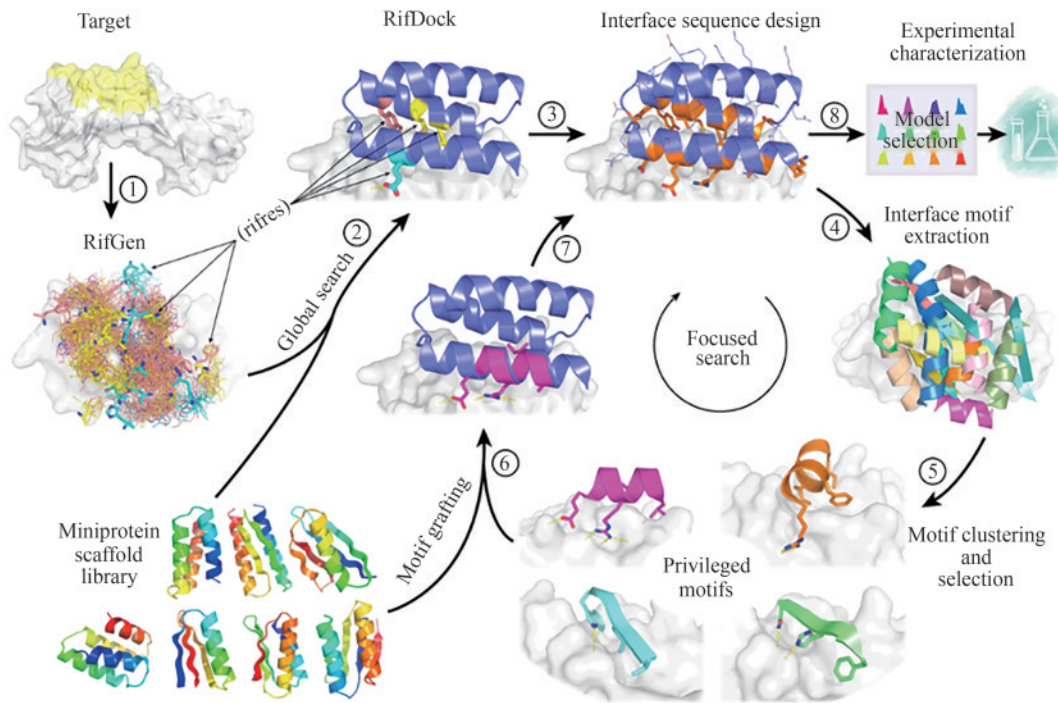
体也是通过氢键等非共价相互作用实现对蛋白分子的特异性识别。与前述噬菌体展示技术相近，核酸适配体最主流的生成方法是基于循环迭代（定向进化）及正负向筛选流程的SELEX技术^[3]。和抗体等蛋白分子相比，核酸适配体具有物理尺寸小、免疫原性低等优点。但由于其尺寸原因（远小于常规蛋白分子），核酸适配体与蛋白分子间的接触面积小于常规抗体，因此其亲和力的理论上限较蛋白分子略低。此外，受限于核酸分子的热力学特征，核酸适配体的热稳定性及环境稳定性也略逊色于常规抗体分子。因此，其在更大范围内的应用仍存在一定制约。

2 人工智能辅助抗体设计——从“碳基计算”走向“硅基计算”

自2020年以来，基于人工智能技术的蛋白质从头设计 (*de novo design*) 在生命科学领域异军突起，为特异性抗体的生成开辟了新的道路。这一技术使得抗体生成有望从依赖动物免疫系统及体外筛选平台的“碳基计算”转向基于人工智能的“硅基计算”，为生物医学研究和分子诊断带来革命性的变化。美国华盛顿大学西雅图分校的Baker教授团队在这一领域取得了显著成就。他们利用计算机算法（如Rosetta软件），基于物理和统计学原理，从零开始设计出具有特定三维结构和功能的全新蛋白质。这种方法不依赖于天然蛋白质模板，而是通过计算机模拟预测蛋白质序列的折叠方式，以实现特定的生物功能（如高亲和力

的分子结合）。通过这种从头设计策略，科学家们能够创造出自然界中不存在的蛋白质，为蛋白质工程开辟了全新的领域。自2008年前后该领域兴起以来，Baker团队从零开始，已成功开发出催化酶、金属结合蛋白等具有生物功能的分子原件。

蛋白-蛋白间的相互作用作为生命科学中的核心问题之一，也是Baker团队的主要研究方向。2021年，他们为蛋白结合蛋白（protein binding protein, PBP）的设计开发了通用方法，能够针对蛋白的任意感兴趣表面区域设计相应的结合蛋白，即使该区域缺乏明显的结合表位或已知结合蛋白。他们的方法首先利用离散的氨基酸对接目标蛋白表面，探索潜在的结合空间；随后使用小蛋白库中的骨架蛋白串联这些离散的氨基酸；接着提取重复性基序并移植到新的小蛋白骨架上；最后循环上述步骤。通过这种方法，团队成功在14个目标结合区域设计出了具有nmol/L级别亲和力的PBP，无需依赖

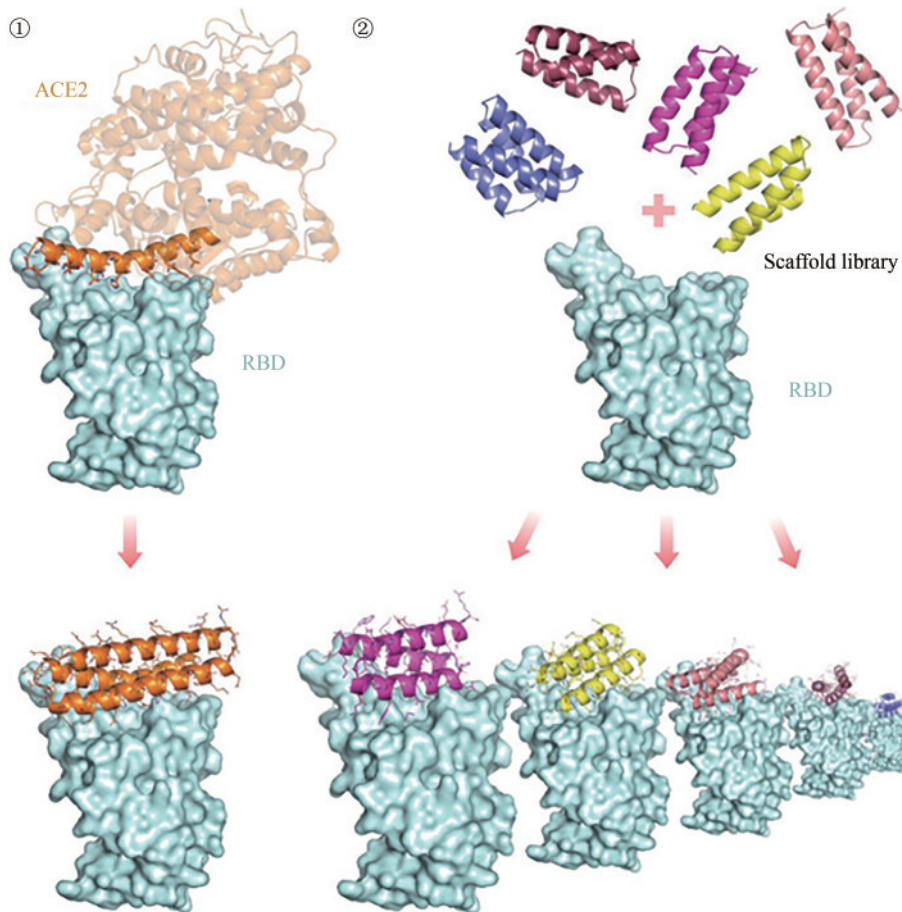


(a) 两步结合蛋白设计方案的流程

(其中箭头表示流程顺序，在全局搜索后会进行特定结合位点聚焦搜索。在基于小蛋白文库进行大范围搜索后，与目标区域产生最大相互作用的序列设计会被引导至目标区域对接。潜在的具有相互作用能力的基序可被提取并聚类。筛选出的基序会被整合至小蛋白库并引导下一轮对接和优化。)

(a) Workflow for the two-step PBP design strategy

(Generally, rounds of focused search were performed after one round of global search. Following extensive search using a library of small proteins, candidates that exhibit maximal interactions with the target region are directed to dock with the target area. Potential interaction-capable motifs are then extracted and clustered. The selected motifs are subsequently re-integrated into the small protein library, guiding subsequent rounds of docking and optimization.)



(b) 以新冠病毒刺突蛋白RBD为靶点的两种结合蛋白设计方案

(①以ACE2螺旋为起点的抗体设计方案; ②大规模从头设计小螺旋骨架, 并通过旋转异构体相互作用场对接寻找潜在强相互作用蛋白的方案)

(b) Two PBP design approaches targeting the SARS-CoV-2 spike-RBD

(① a protein binder design approach that starts from the ACE2 helix, and ② a large-scale *de-novo* design of small helical scaffolds followed by rotamer interaction field docking to identify potential high-affinity binders)

图2 探针蛋白结合蛋白的从头设计

Fig. 2 *De-novo* design of protein-binding-proteins (PBP)

已知的结合热点或结合蛋白 [图2(a)]^[4]。

基于上述PBP设计思路, Baker团队还从头设计了亲和力达到pmol/L级别的新冠病毒小蛋白抑制剂。他们尝试了蛋白片段拼接设计和蛋白从头设计两种策略。在第一种策略中, 他们以血管紧张素转换酶2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 的 α -螺旋为设计起点, 通过蒙特卡洛片段组装方法扩展 α -螺旋, 以增加与受体结合域 (receptor binding domain, RBD) 的相互作用, 从而提高亲和力。在第二种策略中, 他们利用数亿个离散氨基酸对接到RBD的ACE2结合区域, 探索潜在的结合位点; 然后用数万个小白蛋白骨架串联这些位点 [图2(b)]。实验结果显示, 第一种方法设计的抑制剂亲和力可达nmol/L级别, 而第二种方法设计

的抑制剂亲和力更是高达0.1 nmol/L级别, 且表现出更好的热稳定性。这一成果充分证明了计算机从头设计蛋白具有超越“自然设计”的潜力^[5]。

人工智能辅助的蛋白结合抗体设计这一细分领域, 同样涌现出大量研究成果。Kim团队^[6]开发了一种包含6个子模型的语言模型, 通过大量蛋白质序列训练, 寻找进化中的普遍规则来指导抗体成熟, 成功将部分抗体的亲和力提高了7~160倍。Yao等^[7]则利用预训练在逾10亿条抗体序列上的语言模型, 设计了针对新冠病毒的CDRH3区 (3rd complementarity determining region of antibody heavy chains), 所生成的抗体在体外实验中有效结合多种新冠病毒变体, 解离常数可达0.13 nmol/L。这些研究表明, 语言模型在捕捉序列间复杂相互

作用方面具有巨大潜力，能够显著提升抗体设计的效率和效果。此外，Gray团队^[8]开发的IgFold深度学习模型，使用5.5亿个天然抗体序列进行训练，能够快速（小于25 s）且准确地预测抗体的三维结构，尤其是难以预测的H3环结构。该模型在结构预测质量上与AlphaFold等方法相当。Li等^[9]展示了一种使用机器学习优化抗体序列的新方法，结合贝叶斯优化和语言模型，设计了大规模高亲和力的单链可变片段抗体库。实验结果显示，相较于传统定向进化方法，该方法设计的抗体亲和力显著提高。2024年，诺贝尔化学奖授予了基于AI的蛋白质设计及蛋白质结构预测这一方向，充分肯定了这一研究方向的重要性。这些“百花齐放”的研究意味着以人工智能为基础的抗体硅基设计，正逐渐从“无人区”走向历史舞台的中央。

与此同时，“硅基计算”产生的抗体同样需要“硅基”的性能表征方法。通过已知序列对蛋白质的结构进行预测毫无疑问是“硅基表征”的起点，而AlphaFold（AF）作为目前最受欢迎的蛋白质结构预测工具，其预测策略同时考虑了局部结构信息和全局进化关系。通过将氨基酸序列、多序列对比、氨基酸序列交互等特征整合入局部（pair representation）和全局（MSA representation）两个模块中，AF实现了高效的结构预测。同时，AF也加入了注意力机制来捕捉远距离的残基相互作用^[10]。2024年，Jumper团队^[11]推出的AF3版本，能够预测更多种类的生物分子（如核酸和离子），预测更复杂、更接近生理状态的结构（如蛋白-核酸复合物和蛋白质的翻译后修饰）。AF3使用新的扩散模型直接预测原子坐标，减少了对多序列对比的依赖，更注重残基之间的关系，并将核心模块evoformer更新为pairformer。这些改进使得AF3在结构预测中表现出更高的精度，能够进行抗体-抗原对接，直观展示PBP与目标蛋白的潜在结合位点，从而推动了复杂蛋白质相互作用预测和人工抗体研究的发展。

3 抗体等蛋白分子的“硅基表征”

除了结构信息外，快速评估设计抗体与目标蛋白的亲和力同样至关重要。而带有多维度标记

的抗原抗体数据库在亲和力评估走向“硅基”的过程中发挥了基石性作用。以OAS和AB-bind数据库为例，这些数据库不仅包含序列、抗体类别等基本信息，也对抗体突变模式、免疫源、抗原抗体相互作用、抗体亲和力等信息进行了注释。上述的OAS、AB-bind等数据库已被用于训练进行抗体表位分类和优化抗体CDR的计算机模型^[9, 12]。

基于公开或自有数据库，2020年以来，多种“硅基”抗体-抗原亲和力计算方法开始出现。Conti等^[13]在其研究中介绍了目前主要的3种抗体-抗原亲和力计算方法。其中，分子动力学模拟虽然具有较高的精度，但计算时间较长，难以应用于高通量的抗体设计。评分函数依赖经验性方法可以快速计算亲和力，缺点是计算精度较差。MM-GBSA能量分解方法可以兼顾计算速度和精度，但依赖实验数据来引导各个能量参数的加权。Conti等^[13]还发现，增加评分模型数量或者对同一结构做多次独立的分子动力学模拟可以提高计算的精度。然而，目前这些计算方法的最高精度仍有限，意味着针对抗体-抗原亲和力的计算方法仍有待进一步发展。基于类似的技术思路，前述的“硅基”抗体生产、表征方法也可应用于核酸适配体的设计与评估中，目前已出现了相关的研究报告，但同样处于较为早期的阶段^[14]。

4 需求引导的抗体探针设计：开启生物分子传感的下一代颠覆性变革

自2010年以来，现代科学仪器及合成生物学的飞速发展极大推动了生物医学传感技术的进步。自动化磁珠化学发光免疫分析已广泛应用于各大医院，SiMOA等超灵敏单分子免疫分析技术也已进入市场。这些配备了微尺度器件和高灵敏度光电信号探测元件的新型生物分子分析设备，在缩短免疫反应时间、提高信号检测灵敏度的同时，也对抗体的结合亲和力和特异性提出了比传统ELISA免疫分析技术更高的要求。在超灵敏单分子免疫分析中，任何微弱的非特异性或低亲和力结合都可能导致背景信号增加，进而降低检测的准确性和可靠性。因此，探针分子必须具备极高的亲和力和特异性，才能确保检测结果的准确性。然而，目前ELISA等商业试

剂盒中常用的抗体往往难以满足这些要求。换言之，在免疫分析技术的快速发展中，若以木桶原理为喻，传统抗体探针的性能已成为限制诸多高性能技术平台发挥潜力的短板。

与此同时，传统抗体探针在应对某些复杂生物医学问题时显得力不从心。以阿尔茨海默病的诊断为例，淀粉样蛋白亚型 A β 40 和 A β 42 虽仅有两个氨基酸之差，却承载着不同的诊断价值。由于它们之间细微的序列差异和构象变化，加之 A β 蛋白存在单体、寡聚体、多聚体等多种形态，在疾病发展的不同阶段具有显著差异，在传统方法下难以精确区分和检测。部分单体蛋白分子甚至出现了异常折叠的情况。尽管过往研究投入颇多，但传统动物和体外方法仍未能筛选出无可争议的针对 A β 40/A β 42 的特异性标准抗体，对于各种形态的检测也主要依靠结合位点的数量，难以从空间构型上独立区分。同样，对于阿尔兹海默病另一重要标志物 Tau 蛋白的翻译后磷酸化位点的检测，由于其磷酸化对蛋白结构影响甚微，特异性探针的开发一直是一大挑战。

而人工智能技术的应用，或许能为这一难题的攻克提供新的视角。图3展望了一些可能解决上述问题的基于人工智能的PBP从头设计方案。其中图3(a)中预期通过准确设计抗体/探针配对，在直接检测单个蛋白分子时，同时识别该蛋白是否具有某种特定的翻译后修饰，或确认其为无修

饰蛋白。图3(b)中展示的例子与蛋白异常折叠关系较大，我们期待能在已知存在疾病相关异常折叠的情况下直接设计针对这一特定三维结构的探针。图3(c)中展示的例子与疾病相关的多聚体蛋白异常解离有关。一些在正常生理条件下表现为多聚体的蛋白分子会在疾病状态下出现游离单体(如某些自身免疫疾病中的C反应蛋白)，并导致常规情况下隐藏的抗原表位暴露。在新的技术条件下，这将带来疾病特异性蛋白探针的设计机会。

尽管基于人工智能的抗体类蛋白探针生成技术已取得显著进展，但高性能探针的开发仍面临挑战。当前技术所达到的效果与理论极限亲和力(1 pmol/L级别)之间尚存差距。此外，在部分基于单分子动态结合观测的传感技术研究中，对探针性能的需求与前述的常规终点法高灵敏观测体系有较大差异。其预期中的理想探针需同时实现高特异性与低亲和力(μ mol/L级别)，以实现较为高频次的探针与目标蛋白结合/解离。综上，抗体类蛋白探针必须与先进的传感器件(如微流控生物反应器、磁珠、单分子动态观测系统、电化学器件等)协同工作，方能实现整个检测体系的性能飞跃。因此，未来的探针分子设计需更加注重与新一代生物分子传感器件的融合策略。特别值得一提的是，在分子的识别与感知之外，探针分子与传感器的一体化融合方式也是一个值得深入研究的方向。人工智能同样有望辅助开发能以可控构象与传感器件融合工作的

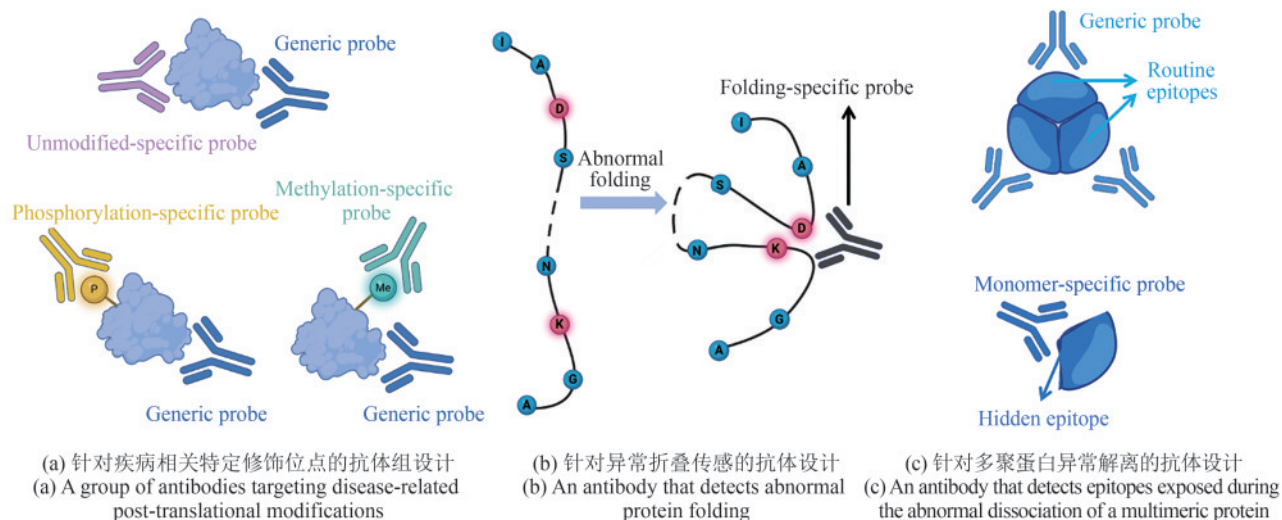


图3 针对非常规/非序列性抗原表位的抗体探针设计方案

Fig. 3 Antibody designing strategies targeting non-sequential epitopes

蛋白探针，以及可通过光信号控制或电信号控制重置的可复用探针分子。

在抗体技术从“碳基计算”向“硅基计算”转变的革命中，抗体生成与设计正步入一个前所未有的新时代。通过深度融合生物医学工程、合成生物学和计算科学的最新进展，有望开发出全新的生物分子传感技术范式。这不仅将满足超灵敏检测对高性能抗体探针的迫切需求，也将推动医疗诊断与生命科学研究进入一个新的发展阶段。免疫分析这一领域曾长期聚焦于探测目标分子的浓度，但在“硅基设计”的抗体加持下，可获取的信息种类将会大幅度提高（包括但不限于浓度、活性、功能、突变、蛋白修饰等），部分难以分辨的疾病也许会在这些测量数据的支持下迎刃而解。面对诸多未被解决的科学挑战，需要持续深化人工智能在蛋白质设计中的应用，加速理论向实践的转化。我们坚信，这些探索性的工作对于推动人类健康事业与科学进步具有深远的意义。

参 考 文 献

- [1] MITRA S, TOMAR P C. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects[J]. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 2021, 19(1): 159.
- [2] HOOGENBOOM H R, DE BRUÏNE A P, HUFTON S E, et al. Antibody phage display technology and its applications[J]. *Immunotechnology*, 1998, 4(1): 1-20.
- [3] STOLTENBURG R, REINEMANN C, STREHLITZ B. SELEX: a (r)evolutionary method to generate high-affinity nucleic acid ligands[J]. *Biomolecular Engineering*, 2007, 24(4): 381-403.
- [4] CAO L X, GORESHNIK I, COVENTRY B, et al. *De novo* design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors[J]. *Science*, 2020, 370(6515): 426-31.
- [5] CAO L X, COVENTRY B, GORESHNIK I, et al. Design of protein-binding proteins from the target structure alone[J]. *Nature*, 2022, 605(7910): 551-560.
- [6] HIE B L, SHANKER V R, XU D, et al. Efficient evolution of human antibodies from general protein language models[J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42(2): 275-283.
- [7] HE H H, HE B, GUAN L, et al. *De novo* generation of SARS-CoV-2 antibody CDRH3 with a pre-trained generative large language model[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 6867.
- [8] RUFFOLO J A, CHU L S, MAHAJAN S P, et al. Fast, accurate antibody structure prediction from deep learning on massive set of natural antibodies[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 2389.
- [9] LI L, GUPTA E, SPAETH J, et al. Machine learning optimization of candidate antibody yields highly diverse sub-nanomolar affinity antibody libraries[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 3454.
- [10] JUMPER J, EVANS R, PRITZEL A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold[J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 583-589.
- [11] ABRAMSON J, ADLER J, DUNGER J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3[J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 493-500.
- [12] RIPOLL D R, CHAUDHURY S, WALLQVIST A. Using the antibody-antigen binding interface to train image-based deep neural networks for antibody-epitope classification[J]. *PLoS Computational Biology*, 2021, 17(3): e1008864.
- [13] CONTI S, LAU E Y, OVCHINNIKOV V. On the rapid calculation of binding affinities for antigen and antibody design and affinity maturation simulations[J]. *Antibodies*, 2022, 11(3): 51.
- [14] IWANO N, ADACHI T, AOKI K, et al. Generative aptamer discovery using RaptGen[J]. *Nature Computational Science*, 2022, 2(6): 378-386.



通讯作者：杨慧(1983—)，女，博士，研究员，博士生导师，中国科学院深圳先进技术研究院仿生触觉与智能传感研究中心主任。研究方向为生物医学微纳操控与超灵敏传感技术研究。
E-mail: hui.yang@siat.ac.cn



第一作者及共同通讯作者：谭晓天(1995—)，男，博士，副研究员，硕士生导师，中国科学院深圳先进技术研究院仿生触觉与智能传感研究中心主任助理。研究方向为光微流生物分子传感技术、激光发射生物传感、面向生物分子探测的蛋白设计等。
E-mail: xt.tan@siat.ac.cn



共同第一作者：李睿涵(1997—)，男，助理研究员。研究方向为面向生物传感的蛋白探针设计。
E-mail: rh.li@siat.ac.cn