

从科学发现到治病良药,纳米抗体药物的转化路径日趋成熟

纳米抗体+AI,生物医药新革命

应天雷

全球研发提速:在多个领域展现应用潜力

可应对肿瘤免疫、神经系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病等

从科学发现到治病良药,纳米抗体药物的转化路径日趋成熟。从羊驼等动物体内分离抗原特异性纳米抗体,通过人源化、结构优化等工程手段,将其逐步塑造成适合人体的候选药物分子,随后历经临床前安全性评价、规模化生产及临床前验证,方能成为真正的药物。如今,全球各大药企正投入巨资开发纳米抗体药物,应用领域涵盖肿瘤免疫、神经系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病等,特别是在基因治疗、细胞治疗等领域展现了相当潜力。

2018年,首款纳米抗体药物获得美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗一

大。研究团队利用纳米抗体激活大脑中与情绪调节相关的关键受体,在小鼠模型中展现出快速起效、疗效持久的特点。此前,法国团队开发出针对精神分裂症相关脑受体靶点的纳米抗体,在经过外周注射后,纳米抗体能够穿越血脑屏障进入脑内,在小鼠模型中改善行为学缺陷,其疗效至少持续一周。这些发现不仅验证了纳米抗体治疗脑部疾病的可行性,更为治疗精神分裂症、抑郁症等复杂精神疾病提供了方案。它证明了通过基因工程改造的天然蛋白,可以成为调节大脑功能的精密工具,为患者带来新的希望。

AI赋能:当“自然馈赠”遇上“智能设计”

抗体设计更加精准,有望大幅压缩新药研发成本与周期

如果说纳米抗体是大自然馈赠的“璞



近期,美国迈阿密大学与法国图尔大学的科研团队在《自然·通讯》期刊上公布了一项突破性成果:科学家成功从羊驼体内分离出一种特殊的纳米抗体,在压力诱导的抑郁小鼠模型中实现了快速且持久的疗效,为抑郁症治疗提供了新思路。近年来,纳米抗体这类源自骆驼科动物的微小蛋白,正凭借其独特的生物特性,借助AI(人工智能)的翅膀,在全球生物医药领域掀起一场“小个头、大能量”的革命。

重新定义抗体:从“重甲骑兵”到“特种兵”

拥有更高的灵活性和渗透力,可针对传统抗体难以抵达的靶点

抗体,也可以理解为身体里的“巡逻卫士”。它们是人体免疫系统产生的一种特殊蛋白质,主要任务是识别并中和外来入侵者(如细菌、病毒、毒素等,即抗原)。要理解纳米抗体的重大意义,首先要走进人体免疫系统的微观世界。

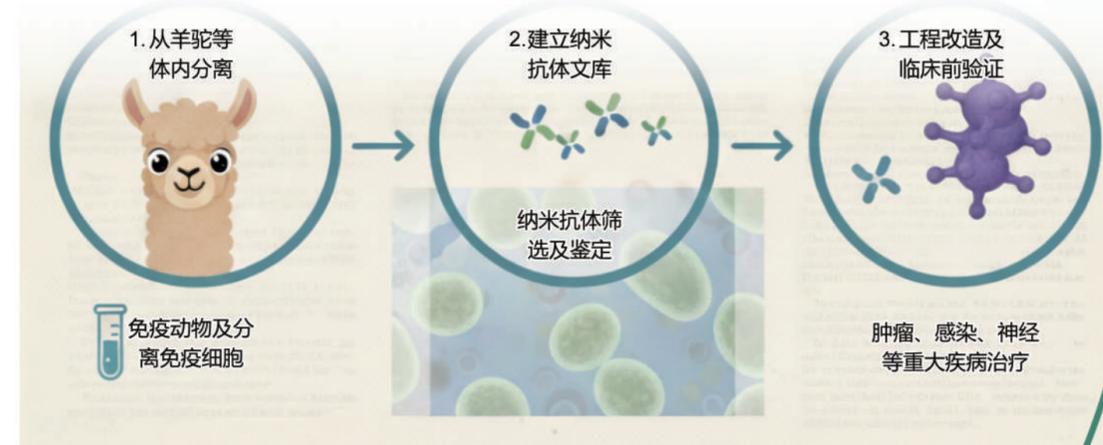
对于人体免疫系统来说,传统抗体就像身披重甲的“骑兵”。它们分子量巨大,结构复杂,战斗力强,但是在面对疾病靶点(治病时药物要攻击的“特定目标”或“关键锁孔”)表面那些狭窄的凹槽或致密的组织间隙时,往往因“体形庞大”而束手无策。此时,在这场微观世界的攻防战中,纳米抗体更像是身手敏捷的“特种兵”。它们源自骆驼、羊驼等动物体内,个头很“小”,直径仅2.5纳米(1纳米等于十亿分之一米),长度4纳米,分子量只有传统抗体的1/10。正是这种“小”,赋予了它们极高的灵活性和渗透力。

纳米抗体的故事始于1993年。比利时科学家在研究羊驼血液时,首次发现了一类由“重链”(构成抗体分子的两条主要多肽链之一,分子量比轻链大)构成的抗体。这打破了“抗体必须由轻链和重链共同组成”的传统认知;与传统抗体相比,纳米抗体拥有三大独特优势:

一是够得着——深入死角的能力。传统抗体有多个结合部位,结构宽大;纳米抗体只有一个结合部位,但其关键区域通常更长、更凸。这就像一根细长的探针,能深入酶的活性口袋或病毒蛋白隐藏的凹槽,直抵那些传统抗体够不着的致病靶点。极简的结构,赋予它独特的生存智慧。

二是存得住——极强的稳定性。传统抗体结构复杂,对环境敏感,通常需要冷链运输和低温保存。而纳米抗体结构紧凑,即使经过高温、极端酸碱环境处理,依然能保持结构完整。这意味着它们未来可以被开发成口服药片或吸入式喷雾,极大提升患者用药的便利性。

三是进得去——穿透屏障的潜力。研究预测,纳米抗体还有望穿过著名的“大脑防护墙”(即血脑屏障)。这道由紧密连接的细胞构成的“铜墙铁壁”,挡住了98%的小分子药物和几乎全部的大分子生物药,是治疗阿尔茨海默病、帕金森病等脑部疾病的最大障碍之一。纳米抗体凭借微小的体积,结合特定的分子工程改造,可以利用特殊通道进入脑组织,为治疗神经系统疾病打开新思路。



纳米抗体分离筛选示意图。

上海合成免疫工程技术研究中心供图

种罕见的血液疾病——获得性血小板减少性紫癜。该病会导致患者体内血小板异常聚集,引发严重出血。传统治疗方法需要多次血浆置换,这款新药就像一个精准的拦截员,专门堵住导致病情恶化的特定环节,显著降低了治疗难度和死亡率。

让纳米抗体声名鹊起的,是其在新冠疫情期间的表现。病毒不断变异,传统抗体识别的靶点也在变化,导致许多抗体药物刚研发出来就可能因病毒变异而失效。科学家们因此把目光转向了病毒身上最保守、最隐蔽的区域,即便病毒的某些部分发生变异,纳米抗体依然可以发挥作用。复旦大学研究团队就利用纳米抗体“个头小、钻得深”的特点,设计出能识别病毒保守域的广谱中和抗体。它能够深入病毒狭窄的隐藏凹槽,实现强效中和,从而有效阻断病毒侵入人体细胞。免疫系统可加速清除入侵的病毒,从而显著减轻组织损伤、缓解疾病症状。同时,科学家还可以像搭积木一样,将识别不同位点的纳米抗体连接起来,构建“多价分子”,从而同时锁住病毒的多个部位,有效应对变异株。

将靶点从易变的区域转向病毒结构中更保守的隐蔽部分,可以更好地应对多种高变异病毒。目前,全球针对冠状病毒、流感病毒、艾滋病病毒等开发出广谱中和的候选纳米抗体,部分候选抗体已进入临床试验。

此次美国与法国科学家的最新合作,进一步拓展了纳米抗体的应用疆域。针对压力诱导的抑郁症,传统药物往往起效慢,副作用

大,那么AI就是“点石成金”的巧手。抗体药物的研发范式,正在经历一场由AI驱动的深刻变革。传统抗体筛选依赖免疫动物或构建庞大的文库,再通过反复筛选获得候选分子,过程如同大海捞针,耗时耗力。如今,AI开始直接根据特定靶点结构,按图索骥,设计出相应的抗体序列。

2025年,诺贝尔化学奖获得者、美国华盛顿大学科学家大卫·贝克的团队开发出一款生成式AI模型,能够面向特定抗原的指定部位,从天然生成纳米抗体序列,部分纳米抗体在结合构象上达到了原子级精度。这种“计算生成—实验验证—快速迭代”的全流程,使得抗体设计更加定向和精准,有望显著缩短新药研发周期。

中国在纳米抗体药物的研发上已进入产业化验证阶段。复旦大学与腾讯AI实验室联合开发出专用设计平台——TFDesign—sdAb,在解决纳米抗体纯化、产业化等难点问题上实现突破。比如,传统上,纳米抗体因无法与工业界通用的纯化介质直接结合,导致生产成本高昂。中国研究团队采用“先生成、后排序”的AI策略,让算法设计出成千上万种纳米抗体的改造方案,再筛选出既保留治病能力又能完美适配传统工业化生产流程的方案,就像在纳米抗体身上“缝”上了一个能适配工业流水线的“接口”。研究结果显示,设计成功率达到100%。这意味着纳米抗体药物可以无缝接入现有的大规模生产线,大幅降低生产成本。

尽管发展前景广阔,纳米抗体的全面普

纳米抗体 身手敏捷的“特种兵”

- 来源: 骆驼、羊驼等动物体内
- 体形: 个头很“小”,直径2.5纳米,长度4纳米
- 分子量: 仅为传统抗体1/10
- 特点: 极高的灵活性和渗透力

纳米抗体三大独特优势

- 够得着: 深入死角的能力
- 存得住: 极强的稳定性
- 进得去: 穿透屏障的潜力

及仍面临不少挑战。AI模型对纳米抗体独特结构的预测精度仍需提升,且高度依赖稀缺的实验数据;面对癌症、神经退行性疾病等复杂疾病,如何找到更有效的靶点仍是难题;如何更高效地克服生理屏障、实现多靶点协同调控,也是未来攻关的重点。

总体来看,随着AI技术的飞速突破和生物医药产业的能级跃升,纳米抗体研发正迎来黄金期。通过多智能体系统、AI大模型与自动化高通量实验平台的深度融合,纳米抗体的研发正在形成“计算指导发现”的高效路径,这不仅将大幅压缩新药研发的成本与周期,并为复杂疾病的治疗提供新的可能。

(作者为复旦大学、上海创智学院特聘教授,上海合成免疫工程技术研究中心主任)

科技大观

粉笔划过黑板的一瞬间,篮球场上运动鞋不时发出的响声,这些生活中看似普通的摩擦现象,背后却隐藏着物理学界长期未能完全破解的谜题。近日,美国哈佛大学研究团队在《自然》杂志发表研究成果,首次揭示了软材料摩擦界面产生声音的物理机制。这项研究不仅探析了摩擦发声的微观原理,还通过精巧的实验设计,让“摩擦声”奏响科幻电影《星球大战》配乐的一段旋律,为更好实现材料间摩擦力的控制开启了思路。

摩擦是自然界最普遍的现象之一,从远古人类钻木取火点亮文明的第一缕光,到古埃及工匠在沙地上洒水润滑、减少摩擦以搬运巨石,其应用与研究几乎贯穿人类社会发展历程。然而,摩擦学中精确定量的试验却非常困难,摩擦定律至今仍没有得到完善解释。长久以来,科学家将摩擦声归因于“粘滞”振荡:当两个硬表面相互摩擦时,它们并非平滑移动,而是像进行一场拉锯战——时而紧紧咬合(静摩擦),时而突然挣脱滑移(动摩擦)。这种“卡住—滑动—再卡住”的循环产生自激振荡,从而发出声音。然而,这一经典理论却难以解释,为何不同材质的摩擦会产生不同的音调。

为解开这一谜题,此次研究团队搭建了一个实验“舞台”。他们让篮球鞋底以约1米/秒的速度在玻璃表面滑动,同时运用高速成像与声学分析技术,实时捕捉摩擦界面的微观动态。实验发现,接触界面并非风平浪静,而是掀起了一股股急速传播的“脱开波”。这些波如同退潮时海水掠过沙滩上的沙纹,快速扫过鞋底的微小纹理。每扫过一次,微小的接触点就完成一次从“闭合”到“张开”再回到“闭合”的快速循环。测量显示,这些“脱开波”以80±4米/秒的速度传播——远高于鞋底本身的滑动速度。更令人惊叹的是,其对应的重复频率约为4830赫兹,与人耳听到的声音主频率4800赫兹几乎完全一致。原来,“脱开波”的节奏,就是摩擦声音的高音;那些不同材质摩擦出的“旋律”,竟是微观世界里无数“海浪”拍岸的“合唱”。

研究团队进一步探究了样品几何形状对声音频率的调控规律,测试了高度在5至20毫米之间、表面带有平行凸脊的硅橡胶样品。结果发现,样品自身高度与发出的特定音调呈反比关系。样品越高,音调越低;样品越矮,音调越高。这意味着,科学家可以像调音师一样,通过设计不同高度的样品,主动“创作”出想要的声音。研究团队将橡胶样品精确调校至6个不同音高,依次滑动这些样品时,仿佛弹奏着一台看不见的乐器,用摩擦声复刻了《星球大战》配乐的旋律。

在最寻常的现象中,往往蕴藏着最不寻常的真理。这项看似“小题大做”的研究,拥有创新运用的巨大潜力。比如,通过物理学、材料科学和工程学的跨学科合作,科研人员可开发通过表面微结构主动调控摩擦力和声音的智能材料,有望在低噪声交通、智能机器人触觉感知等领域取得突破。同时,实验中观察到的“脱开波”现象,有助于研究和理解地震的触发与传播这一科学难题。地震的本质是地壳板块在巨大压力下,经历漫长的“卡住”(应力积累)到突然的“滑动”(能量释放)过程。那些急速掠过的微小“脱开波”,正是地震这一宏观过程的微观缩影。或许有一天,我们可以通过研究鞋底的“歌声”,更好地预测地球的“怒吼”。

(作者为中国科学院力学研究所研究员)

花生壳“变废为宝”用于制备石墨烯

据新华社悉尼电(记者薛艳雯、李惠子)澳大利亚新南威尔士大学研究人员最新开发出用废弃花生壳制备高品质石墨烯的方法。这为制造更便宜、更可持续的电子产品和储能设备打开了大门,并有助于将农业废弃物再利用。

新方法分两步利用花生壳粉末制造石墨烯。第一步先加热至500摄氏度,持续5分钟,以便去除杂质生成富含碳的材料;然后对碳材料进行内聚焦耳加热,即通过瞬时电流在几毫秒内将材料加热至3000摄氏度,这种巨大的热能瞬间将碳原子重新排列成单层石墨烯。研究人员表示,第一步的预处理至关重要,可去除杂质,提供最佳的富碳材料,以确保最终石墨烯制品的缺陷最小化。

研究人员介绍,传统石墨烯生产成本高、能耗大;新方法利用农业废弃物,无需使用工业化学品,可大幅降低成本并减少碳排放,制造1000克石墨烯,能源成本仅需1.3美元。他们计划三四年内实现商业化,并测试用咖啡渣、香蕉皮等其他废料生产石墨烯。

巴西新发现恐龙物种 揭示“跨洲”演化迁徙线索

据新华社里约热内卢电(记者赵焱)巴西科学家近期从该国东北部发现的化石中鉴定出一种新的巨型恐龙物种。这种恐龙与此前在西班牙发现的一种恐龙类似,为了解白垩纪早期恐龙在各大洲之间的演化和迁徙提供了新线索。

这些恐龙化石于2021年在巴西北部马拉尼昂州的基础设施建设过程中被发现,包括一根约1.5米长的股骨,以及其他股骨、部分骨盆、尾椎和肋骨碎片。

科学家对化石进行分析后认为,这是一种长颈食草蜥脚类恐龙,体长可达约20米,是迄今在巴西所发现体形最大的恐龙之一。科学家以化石的发现地托坎廷斯河为其命名。参与研究的科学家还发现,新确认的恐龙与在西班牙发现的加伦巴巨龙有极高的相似度。这表明,这种恐龙可能源于今天的欧洲,其祖先在约1.2亿年前、大西洋尚未完全形成时经由北非迁徙至现在的南美洲。

本版责编:王慧 黄发红 孔歌 版式设计:张芳曼

篮球鞋的「摩擦声」是怎么响起的

宋恒旭

创新汇

海洋的“智能清道夫”

本报记者 刘赫

近期,德国慕尼黑工业大学研发的一款“智能抓手”自主潜水机器人,在法国马赛港和德国汉堡港完成实地测试。这款被誉为海洋“智能清道夫”的装备,融合了计算机视觉、声呐成像、AI目标识别和柔性抓取控制等前沿技术,实现了对海底垃圾从探测到回收的全自动化。“与传统人工打捞相比,这套装备能够显著降低成本和风险,为利用机器人开展海洋环境治理提供了新路径。”项目主要负责人、慕尼黑工业大学研究员斯特凡·索斯诺夫斯基对本报记者说。

据介绍,该系统由水面服务船、小型搜索机器人、潜水机器人和自动垃圾运输艇组成(见右上图,慕尼黑工业大学提供),就像一支“水下特种部队”。作业时,服务船首先发射声呐,绘制出海底的“粗略地图”;紧接着,小型搜索机器人像侦察兵一样快速下潜,利用高精度扫描锁定垃圾的具体位置。收到“情报”后,潜水机器人启动8个微型推进器,灵活地游向目标。它伸出一双特殊的“机械手”,稳稳抓起垃圾,再将其吊运至旁边的自动运输艇上,全程无需人工下水干预。

“这就好比给机器人装上了‘智慧眼’和‘灵巧手’。”索斯诺夫斯基解释说,水下环境复杂,光线昏暗且水质浑浊,识别垃圾是主要技术挑战。研究团队给机器人配备了摄像头与声呐融合的视觉系统,并“喂”给它7500多张标注好的

海底照片进行训练。如今,这台机器人像经验丰富的老渔民一样,能精准分辨出哪些是废弃塑料,哪些是海洋生物,还能实时构建出垃圾的三维模型,计算出最佳的抓取角度。

更精妙的是它的抓取技术。机器人的4根机械臂拥有约1立方米的抓取空间,最大握力可达4000牛顿,足以举起250千克的重物。“同时,它指尖密集传感器能实时感知力度,比如抓起塑料桶时,能稳稳夹住而不捏碎;拾起玻璃瓶时,又能轻柔对待避免破裂,防止二次污染。”索斯诺夫斯基说。

这款机器人配备有一根“生命线”——多功能电缆。它不仅可延长机载电池续航时间,还能提供高速数据通道,让强大的计算能力得以实时传输。同时它也担当“水下起重机”,协助将重物提拉回水面。此外,机器人周身包裹有特殊浮力材料,使它可以在水中保持悬浮稳定,动作更加精准。

浙江大学海洋学院研究员钱鹏认为,这项研究的核心创新在于构建了一套融合跨域协同与水下智能作业的集成系统,打通了从海底搜索、目标识别到抓取回收的全流程自动化作业链路,“为海洋环境治理的智能化转型提供了可复制、可推广的技术路径”。

目前,该项目已获得欧盟“海洋清洁2.0”计划的资助,汇集欧洲13家顶尖科研机构和企业共同研发。如何解决复



杂海域的识别精度、系统的长期稳定性以及部署成本等,仍是项目需要攻克的难关。计划协调员帕特·德·舒特表示,预计在未来几年内,这种智能机器人有望实现规模化应用,显著扩大海洋垃圾的清理范围。

哈尔滨工程大学船舶工程学院教授王刚认为,以机器人替代潜水员进行海底垃圾清理是行业发展的重要方向。目前,常规的水下机器人作业能力会受到垃圾类型、重量、被掩埋深度等因素影响;水面船又因距离海底较远,在对海底垃圾的准确识别与定位上还有很大差距。德国团队的这套研究方案借助AI技术提升了系统在复杂海底环境下的自主决策能力。尽管在复杂海底的精确识别与智能抓取仍是待攻克的难点,但该项技术在推动大规模、常态化、全天候海底清洁作业方面将有很大发展空间。