中国科学: 生命科学 2025 年 第 55 卷 第 12 期: 2557 ~ 2566
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

人工智能技术在抗体药物设计中的应用展望

李倩, 金湘琬儿, 何伍, 韦薇*

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022
* 联系人, E-mail: weiw@cde.org.cn

收稿日期: 2025-07-29; 接受日期: 2025-09-24; 网络版发表日期: 2025-11-28
药品监管科学全国重点实验室课题(批准号: 2024SKLDRS0225)资助

摘要 抗体药物凭借其高特异性与靶向性、低毒性和可工程化特性等优势已成为生物医药领域的核心治疗手段, 在肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病预防/治疗、心血管代谢病、眼科疾病等领域获得巨大成功. 尽管杂交瘤技术、噬菌体展示技术、酵母展示技术等传统抗体发现技术已成功推动了大量抗体药物的研发与上市, 但这些方法存在研发周期长、筛选效率低、对复杂抗原响应能力弱等固有局限. 近年来, 人工智能技术的飞速发展, 尤其是深度学习在蛋白质结构预测和序列建模方面的突破, 为抗体药物的设计注入了前所未有的活力. 人工智能不仅显著提升了抗体发现的效率, 为突发公共卫生事件下抗体药物的研发提供了关键技术支持, 更为个体化精准治疗提供了可扩展、可调控的技术支持. 本文系统梳理了人工智能在抗体药物设计全流程中的应用, 涵盖从序列生成、结构建模到亲和力预测与优化成熟等环节, 并探讨了当前挑战与未来发展方向.

关键词 人工智能, 抗体药物, 深度学习

随着新时代药物研发对抗体性能(如高特异性、低免疫原性、复杂靶点结合能力)的要求提升, 传统抗体发现技术(如杂交瘤技术、噬菌体展示技术、酵母展示技术等)的固有局限性日益凸显, 例如, 传统抗体发现技术依赖实验筛选, 研发周期长且成本高昂. 此外, 传统抗体发现技术的原理(如依赖动物免疫应答、简单体外展示系统)与复杂抗原的特性(构象依赖、免疫耐受、动态变化)存在核心冲突, 因此导致传统技术对复杂抗原的抗体发现效率极低, 而这类抗原可能刚好是肿瘤、自身免疫疾病、感染性疾病的关键靶点.

随着高通量测序技术在抗体筛选中的广泛应用, 显著拓展了抗体序列多样性的认知. 抗体链间残基的相互作用机制也随之得到更深入的解析. 与此同时, 人工智能(artificial intelligence, AI)技术尤其是深度学习模型在蛋白质结构预测和序列建模方面的突破, 为抗体药物设计赋予了新的动能[1,2]. AI不仅显著提升了抗体发现的效率, 更关键的是, 其为个体化精准治疗构建了兼具可扩展性与可调控性的技术支撑体系[3~5]. 目前, 通过多模态模型融合与动态数据反馈等对抗体研发逻辑进行深度重构, 已逐步构建起一个多层次、端到端的抗体设计框架, 基于AI的抗体优化路径已经初步实现端到端, 从序列生成、结构建模, 到亲和力预测与成熟, 构建起完整的智能抗体设计流程[6,7]. 尽管AI技术在抗体药物设计领域取得了革命性突破, 但在数据的质量和数量、模型的可解释性等方面仍面临亟须解决的核心瓶颈. 本文系统梳理了人工智能在抗体

引用格式: 李倩, 金湘琬儿, 何伍, 等. 人工智能技术在抗体药物设计中的应用展望. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 2557–2566
Li Q, Jin XWE, He W, et al. Application of artificial intelligence technology in antibody drug design (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 2557–2566, doi: 10.1360/SSV-2025-0239

© 2025《中国科学》杂志社

药物设计全流程中的应用，涵盖从序列生成、结构建模到亲和力预测与优化成熟等环节，并探讨了当前挑战与未来发展方向.

1 概述

在抗体药物设计领域，AI技术的融入正深刻改变传统依赖实验筛选的范式，转而通过计算模拟实现高效、精准的分子优化. 抗体药物设计的本质在于识别并强化抗原-抗体结合界面, 其中互补位(paratope)与表位(epitope)的精准建模至关重要. 近年来, 卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)、循环神经网络(recurrent neural network, RNN)Transformer和扩散模型(diffusion models)等一系列模型推动了端到端的抗体智能设计框架形成，这些模型既能捕捉序列的局部/全局依赖，也能联动三维结构与功能. CNN作为最早应用于抗体设计的深度学习模型之一，主要用于提取序列或结构中的局部特征[8]. 在抗体序列分析中, CNN可识别CDR区域的氨基酸模式，帮助预测结合位点或突变影响. 例如, CNN模型已被用于表位预测, 通过卷积层扫描抗原序列的连续片段，识别潜在免疫原位点[9]. CNN的优势在于计算效率高，能处理高维数据, 并易于并行化; 然而, CNN忽略长距离依赖, 无法捕捉抗体重链与轻链间的全局交互，导致在复杂构象预测中的准确率较低，尤其对CDR-H3环的变异性建模不足. RNN及长短期记忆网络(long short-term memory, LSTM), 则擅长处理序列数据的时序依赖, 适用于抗体序列生成和亲和力成熟模拟[10,11]. Transformer[12]的出现则标志着抗体设计进入高效全局建模时代，其自注意力机制允许并行捕捉序列中的长距离关系. 如AlphaFold2, 其Transformer-based Evoformer模块整合多序列比对(multiple sequence alignment, MSA), 实现高精度抗体结构预测[13]. 在抗体设计中，Transformer用于序列嵌入和结构生成，如AntiBERTy[14]通过掩码训练捕捉抗体进化信号，支持亲和力优化. Transformer的优势包括并行计算、处理长序列的卓越性能, 以及多模态融合能力; 在计算层面, 自注意力机制在序列上呈二次复杂度，限制了长链或多体建模与大批高通量筛选的成本效率[15,16]; 在可解释性与泛化层面, 注意力权重不完全等同于因果解释这一点在通用自然语言模型中已被检验[17]，这意味着抗体场景下需要配套的归因与物理校验. 局限在于高计算资源需求和对训练数据量的依赖，在有限样本数据集上容易产生过拟合的问题，影响模型的准确性和泛化能力[18]. 扩散模型作为生成式AI的最新模型，通过逐步添加/去除噪声模拟分子动态，用于抗体序列或结构从头设计[19]. RFdiffusion-Antibody利用扩散过程生成目标特异性抗体框架, 支持多表位优化. 优势在于产生多样化、高质量候选, 提升设计创新性; 缺点是训练复杂、推理时间长, 且对噪声调度敏感. 这些模型的优缺点互补, 推动抗体设计向智能化演进: CNN/RNN处理局部序列, Transformer提供全局视角，扩散模型注入创造性. 未来，通过集成框架如多模态Transformer-Diffusion融合[19]，将进一步提升抗体亲和力和稳定性，加速从计算预测到临床转化的进程.

为直观体现传统技术与AI路线的差异，本文进行了示例性对比(见表1，数据区间取自公开报道与行业实践的常见量级, 仅作范式说明, 不构成统一标准; 具体数值应随项目与实验体系校准).

2 人工智能赋能的抗体设计流程

2.1 抗体序列分析与生成

利用AI技术对大量抗体序列数据进行分析，可以

表 1 传统抗体发现流程与AI赋能流程的示例性量化对比[a)]

Table 1 Quantitative comparison of traditional and AI-powered antibody discovery workflows[a)]

维度	传统技术(杂交瘤/噬菌体展示等)	AI赋能流程(序列/结构/多目标联合)
研发周期	~6~12个月(多轮免疫与筛选)	~1~3个月(批量候选体*in silico*生成+定向实验验证)
筛选规模/效率	10^6克隆级别的湿实验筛选	10^3~10^4体外表达候选, 先经体内/体外前的计算筛选降维
复杂抗原响应率	对强构象依赖/免疫耐受抗原响应率较低(<5%常见)	可针对目标表位进行定向生成人群, 响应率显著提高(>30%为常见报道量级)
直接成本(单轮)	高(依赖动物与大规模实验)	中等(计算+小规模定向实验)
典型瓶颈	周期长、成本高、复杂抗原命中率低	依赖数据质量、可解释性与外推能力、算力成本

a) 表1为示例性对比, 数值区间用于方法学范式呈现; 不同课题/平台的绝对数值可能显著不同

揭示抗体序列的特征和规律，如氨基酸组成、序列保守性、序列多样性等. 这些信息对于理解抗体的功能和结构具有重要意义. 近年来涌现出多种基于蛋白语言模型(protein language models, PLMs)的AI技术，这些模型在捕捉抗体序列中的上下文依赖性、突变影响及功能注释方面展现出卓越性能. 在序列生成与区域重构方面，nanoBERT[20]是基于BERT(bidirectional encoder representations from transformers)架构、专为纳米抗体序列分析与优化设计的深度学习模型. 该模型以INDI数据库[21]中千万级别的纳米抗体序列作为训练数据, 能够在无基因标签的前提下, 预测特定位点的氨基酸替换, 并生成新型的互补决定区(complementarity-determining region, CDR)序列. 研究结果表明, 在V区序列重建任务中, nanoBERT相较于以人源抗体训练的模型高约12个百分点. IgLM[22]是另一种具有代表性的模型，基于GPT-2架构构建，支持对抗体序列中指定区域的插空式生成(inpainting)，并能根据不同物种和轻/重链类型灵活调整设计策略，增强模型适应性. 与此同时，为了捕捉抗体序列的进化逻辑与填补高通量测序中的缺失残基，研究人员又提出了AntiBERTy[14]和AbLang[23]两个模型. AntiBERTy是一种基于BERT架构的抗体语言模型，它在超过5.58亿条人源抗体重链和轻链序列上进行掩码语言预训练，该模型的嵌入不仅能重现抗体定向进化路径，还可精准识别关键结合残基，为下游表位预测和亲和力评估提供了高效且富有生物学意义的特征[24]. AbLang则利用Observed Antibody Space(OAS)数据库中的大规模B细胞受体序列进行训练[23]，无须依赖任何种系序列信息，即可以远快于通用模型的速度准确重构完整抗体序列，从而在序列重构、突变体设计及后续结构预测等应用场景中表现出显著优势. 此外, 作为通用蛋白语言模型的代表, ESM-2[25]具备出色的序列嵌入能力, 可用于支持蛋白结构预测、稳定性分析与功能注释等任务. 在抗体结合位点预测任务中，ParaAntiProt[26]模型将ESM-2作为特征编码器，显著提升了抗体结合位点的预测性能. 具体见表2.

这些AI模型凭借对抗体序列上下文语义的建模能力和对结构功能关系的高效捕捉，不仅显著提升了抗体序列生成、结合位点识别及亲和力优化的效率与精度，也推动了从纳米抗体到高亲和力突变体的系统性设计流程. 它们的应用标志着抗体工程正迈入一个由大规模数据驱动、深度模型引领的智能设计新时代.

2.2　抗体结构预测

抗体的结构与其功能密切相关，准确的抗体结构预测对于理解抗体的抗原识别机制、设计高亲和力抗体以及开发基于结构的药物具有重要意义. 传统的抗体结构预测方法主要依赖于实验技术，如X射线晶体学和核磁共振等，但这些方法存在耗时长、成本高、对样品要求高等问题. 在抗体三维结构预测领域，AI模型正持续突破传统技术瓶颈，特别是在结构高度可变的CDR区域，尤其是CDR-H3环的建模方面展现出显著优势. AlphaFold2[13]和AlphaFold3[27]是当前主流的结构预测模型，均基于深度神经网络(deep neural

表 2　抗体语言模型例举

Table 2　Example of antibody language model

名称	类别	核心架构	数据	优势&局限
nanoBERT[20]	纳米抗体	AntiBERTa	训练: INDI (10 M) 测试: 天然纳米抗体(1 k) 治疗性纳米抗体(18) 小鼠重链(1 k) 人源重链(1 k)	优势: 对于纳米抗体序列设计与恢复能力强, 计算效率优于通用模型 局限: 泛化性较差, 难以推广到非纳米抗体的序列分析
IgLM[22]	抗体	Transformer	训练: OAS序列(558 M) 测试: OAS序列(29 M)	优势: 实现全长抗体序列的条件化生成 局限: 没有利用三维结构信息, 且泛化能力有待验证
AbLang[23]	抗体	RoBERTa	训练: OAS序列(14 M) 测试: OAS重链(2 k) OAS轻链(4.2 k)	优势: 无需种系标注, 直接从序列中推断残基 局限: 对罕见或新型序列支持不足, 大片段缺失恢复度受限
AntiBERTy[14]	抗体	BERT	训练: OAS序列(558 M) 测试: OAS序列(29.4 M)	优势: 能够捕捉抗体序列特有的进化与功能特征 局限: 无法直接预测结合能力或亲和性

network, DNN)架构, 能够仅凭蛋白质序列信息预测其三维结构. 其中, AlphaFold2在第十四届蛋白质结构预测评估竞赛(CASP14)中表现卓越, 推动了结构生物学的重大变革, 而AlphaFold3在此基础上进一步引入扩散模块, 以提升多链复合物的结构预测精度. 然而, AlphaFold系列模型虽在通用蛋白质预测任务中取得巨大成功, 但在应对抗体特有的结构多样性和免疫功能关联性方面仍存在局限, 尤其是难以精准刻画CDR区域的细节结构. 为弥补通用结构预测模型在抗体特异性建模方面的不足, 研究者开始开发面向抗体序列与结构特点的专用结构预测工具. DeepAb[28]是较早应用于抗体结构建模的深度学习方法之一, 采用两阶段策略对Fv区结构进行预测. 该模型首先从重链和轻链序列中预测残基之间的几何约束信息(包括距离和角度), 随后将这些预测结果输入Rosetta进行三维结构生成. 与传统方法相比, DeepAb引入了具备可解释性的注意力机制, 能够识别并突出结构中如芳香堆叠或氢键网络等关键残基对的作用, 从而在多个抗体测试集中表现出稳定的建模能力. 然而, 该方法依赖外部建模工具、预测速度较慢, 且不具备端到端结构生成能力, 因此在高通量应用场景中存在一定局限. 为提高建模效率并简化流程, 研究者提出了ABlooper模型[29]. 该模型聚焦于抗体CDR区域的结构预测, 采用等变图神经网络(E(n)-EGNNs)直接建模骨架原子的三维坐标, 能高效预测六个CDR环的结构, 尤其在CDR-H3这一结构多样性最高的区域表现突出. 与传统基于模板的方法相比, ABlooper无需MSA, 在精度与速度上均具有优势, 是一种高效、实用的抗体结构建模工具. IgFold[24]是近年来抗体结构建模方法中的代表性工具之一, 它利用预训练抗体语言模型AntiBERTy进行序列特征编码, 并结合图神经网络(graph neural networks, GNN)与不变点注意力(invariant point attention, IPA)模块, 在无需MSA的情况下, 实现对轻链、重链及各CDR区域的高效建模. 与DeepAb等方法相比, IgFold在纳米抗体结构预测中整体表现优良(CDR3平均精度接近AlphaFold), 且推理速度明显更快; 需要说明的是, ABlooper不支持纳米抗体的结构预测, 因此未被纳入纳米抗体的对比. 依托这一速度优势, IgFold更适合大规模、高通量的抗体结构建模. 具体见表3.

这些AI驱动的抗体结构预测方法共同构建了一个高效、精准、面向功能的抗体建模体系. 它们显著提升了对关键结构区域, 特别是高变异性的CDR-H3环的建模能力, 同时加速了从序列到三维结构的预测流程, 推动抗体结构设计与序列优化的深度融合, 为从头设计功能导向的新型抗体药物提供了坚实的技术支撑.

表 3 抗体结构预测模型例举

Table 3 Examples of antibody structure prediction model

名称	类别	核心架构	数据	优势&局限
ABlooper[29]	CDR区域	E(n)-EGNNs	训练: SAbDab (3.4 k) 测试: RAB (49) SAbDab Latest (114)	优势: 无需外部工具或MSA, 速度快 局限: 有时输出不符合物理约束
tFold-Ab[30]	抗体	ProtXLNet+Evoformer	训练: SAbDab (9.5 k) 测试: SAbDab-22H1-Ab/Nano 抗体(235) 纳米抗体(69)	优势: 结合PLM与AF Evoformer模块, 速度快
xTrimoABFold[31]	抗体	AntiBERTy+AlphaFold2	训练: PDB 抗体(18.4 k) 测试: PDB 抗体(470)	优势: 使用AntiBERTy嵌入表示以及快速模板检索算法
DeepAb[28]	抗体	LSTM+ResNet+Rosetta	训练: OAS序列(118 k)+SAbDab结构(1.6 k) 测试: RAB(47) 临床候选抗体(45)	优势: 允许点突变分析 局限: 依赖于Rosetta, 速度较慢
EquiFold[32]	抗体	SE(3)-equivariant NN	训练: SAbDab (6.9 k) 测试: SAbDab (50)	优势: 无需MSA或PLM嵌入表征, 速度快 局限: 有时输出不符合物理约束
IgFold[24]	抗体	AntiBERTy+Graph Transformer+IPA	训练: SAbDab (4.2 k) AlphaFold增强–Paired (16 k) AlphaFold增强–Unpaired (26 k) 测试: PDB 抗体(197) PDB 纳米抗体(71)	优势: 端到端预测, 且预测质量与AlphaFold-Multimer相当或更优 局限: 仅聚焦孤立抗体结构, 不支持抗体-抗原结合预测

2.3　抗原-抗体相互作用预测

抗原-抗体相互作用是抗体发挥功能的基础, 因此抗原-抗体识别是决定抗体疗效、亲和力和特异性的核心环节, 其界面区域的精确建模直接影响后续的亲和力成熟、免疫原性评估与结构优化策略. 随着AI技术的不断进步, 抗原-抗体相互作用预测逐步从传统的结构对接方法转向以GNN和蛋白质表面几何特征为核心的精准界面建模路径. PECAN[33]是一款面向抗体-抗原结合界面预测的模型, 它采用对称图卷积网络(symmetric GCN), 将抗体与抗原的界面同时嵌入到网络结构中, 并显式地引入另一方的信息作为上下文, 从而实现了抗原表位和抗体互补位的联合、协同预测. 尽管PECAN未在设计中显式区分它们的功能角色或结构特性, 但是模型在表位结合区预测中的PR-AUC达到0.70, 展示出良好的泛化能力. PECAN的设计强调跨界面互作建模, 使其适用于识别结合热点、评估免疫结合位点, 以及辅助抗体人源化和亲和力优化等下游任务. 然而, 由于其依赖高质量三维结构作为输入数据, 模型在结构不可获得或存在构象噪声的场景下仍可能面临性能瓶颈. 除了GNN对界面原子关系的建模路径外, 几何驱动的分子表面建模方法也逐渐应用于抗原-抗体识别问题, 尤其擅长捕捉结合界面的空间构型与理化特性. MaSIF[34]是该类方法的代表模型之一, 最初用于蛋白-蛋白相互作用预测, 它通过网格化重建的分子表面, 提取多尺度几何与化学特征, 在界面识别任务中表现出色. 基于这一理念, 后续发展出的dMaSIF[35]对模型架构进行高效重构, 摒弃原有的网格重建流程, 直接从原子坐标生成分子表面, 大幅提升了几何特征提取速度(提升约600倍), 并在界面预测中取得ROC-AUC达到0.87的表现. dMaSIF的轻量化设计特别适合大规模抗体-抗原表面识别任务, 可支持实时交互界面搜索与高通量候选抗体评估, 在抗体工程和结构设计流程中展现出良好的泛化能力和部署潜力. 相比PECAN和MaSIF依赖结构输入进行建模的方法, AbAdapt[36]提供了一种从序列出发的替代方案, 适用于结构不可获得或信息缺失的场景. 该模型基于DNN的方法, 以抗体和抗原的序列为输入, 配合结构生成与分子对接流程, 用于识别潜在的结合界面. 尽管其在预测精度和运行速度略低于几何驱动模型, 但在早期筛选或大规模评估等结构不可获得的场景中具有独特优势, 是连接序列数据与结构建模的重要桥梁型工具. 具体见表4.

这些模型分别从图结构建模、表面几何学习与序列驱动生成等路径切入, 通过引入上下文感知机制与多层次特征编码, 显著提升了抗原-抗体结合界面的识别与预测能力. 它们不仅增强了对互补位-表位互作模

表 4　抗原表位预测模型例举

Table 4　Examples of epitope prediction model

名称	类别	核心架构	数据	优势&局限
AbAdapt[36]	抗体	DNN	训练: PDB 抗体(622) 测试: PDB 抗体(100)	优势: 自动化流程, 仅需序列输入即可进行复合物预测 局限: 依赖同源建模的质量, 多步流水线不易高通量部署
dMaSIF[35]	蛋白	GCNN	训练/测试数据均来自PDB 训练: 位点识别(2.9 k) 互作预测(4.6 k) 测试: 位点识别(356) 互作预测(912)	优势: 完全端到端、即时表面采样, 且无需人工特征预计算, 速度快 局限: 仅提供界面残基的互作可能性评分, 且对低质量结构数据敏感
PECAN[33]	抗体	GCN	训练: EpiPred (118) Daberdaku and Ferrari, 2019 (205) 测试: EpiPred (30) Daberdaku and Ferrari, 2019 (152)	优势: 显式编码抗体-抗原互作上下文, 增强界面区域识别的准确性 局限: 依赖高质量的三维结构, 且对显存和计算资源需求较高
PeSTo[37]	蛋白	Transformer	训练: PDB (376 k) 测试: PDB (97 k)	优势: 无需预先计算物理化学参数, 简化预处理流程 局限: 对极小肽段或超大复合物的界面预测能力有限
PINet[38]	抗体	GDNN	训练: DBD5 (189)+DBD3 (60) MaSIF (2.7 k) EpiPred (118) 测试: DBD5/3 交叉验证 MaSIF (345) EpiPred (30)	优势: 结合数据与物理驱动, 具有良好的可解释性 局限: 依赖高质量的三维结构, 对结构噪声与构象可变性敏感

式的建模精度，也拓展了在亲和力优化、免疫原性评估及大规模抗体筛选中的应用边界，正在成为AI驱动抗体设计流程中的关键支撑模块.

2.4 抗体亲和力优化

抗体亲和力成熟是指抗体在免疫过程中通过体细胞高频突变和选择，逐渐提高与抗原结合亲和力的过程. 亲和力成熟的抗体具有更高的特异性和亲和力，能够更有效地发挥免疫防御和治疗作用. 因此，提高抗体亲和力成熟效率对于开发高效抗体药物具有重要意义. 在抗体亲和力优化领域, AI技术使其从传统依赖试错实验的模式，逐步过渡到以序列数据驱动的精准预测与结构生成相结合的高效优化路径. 这一过程本质上是通过抗体序列的定向突变与筛选，优化其与特定抗原的结合能力，从而显著提升治疗效果. 近年来，研究者利用深度学习模型对大规模抗体-抗原结合数据进行训练，从而预测特定突变对亲和力的提升潜力. 例如，最新提出的AffinityFlow[39]模型，利用AlphaFold衍生的AlphaFlow模块从序列预测抗原-抗体复合物结构，并通过反向折叠(inverse folding)迭代优化序列结构，进一步引入共教学(co-teaching)机制交替优化. 先让候选序列在复合体结构上朝更有利的结合构型收敛，再据此筛选更可能提升亲和力的突变. 公开的*in-silico*测评显示，AffinityFlow在CDR-H1/H2/H3及全环设计任务中，其在功能性、特异性与自然度三类代理指标上取得整体更均衡的表现. 此外，消融实验的结果表明：去掉AlphaFlow引导、能量约束或样本选择中的任何一环，效果都会有明显回落；完整流程则表现更稳定. 与主要用于突变候选筛选的预测型模型不同，生成导向的方法也开始用于重建亲和力成熟过程. FvHallucinator[40]和RFdiffusion-Antibody[41]等结构主导的模型，基于目标抗原-抗体结合界面的三维结构，采用“逆向设计”的策略，在已有结合位点附近构造出新的候选序列，随后借助结构优化流程进行多轮循环，筛选出符合稳定折叠与高亲和力要求的最优序列. 此外，基于语言模型的局部重构方法在亲和力优化中同样展现出独特优势. 不同于通过全局突变筛选或全序列生成的策略，这类方法在保持抗体框架区稳定的前提下，针对CDR区域执行上下文感知的“infill”式序列插入，从而实现对关键互作位点的精细微调. 进一步地，为避免出现“亲和力最优而可开发性不足”的情况，建议在上述生成-筛选流程之后，引入面向成药性的多目标约束. 具体做法是, 以IgFold[24]或AlphaFold[13,27]得到的候选三维结构作为统一评估输入，对入围突变体同时开展三类评价：其一，稳定性与可折叠性，采用Rosetta[42]，FoldX[43]或DeepDDG[44]的ΔΔG估计，并辅以短程分子动力学复核，用以检视界面能与几何一致性；其二，免疫原性，以MHC-II结合预测为主，借助NetMHCIIpan[45]或IEDB[46]对CDR及新暴露表面进行覆盖式扫描; 其三，溶解性、黏度与聚集倾向，依据序列与结构特征给出快速风险评分[47,48]. 随后采用“两阶段”筛选：先以轻量化代理指标剔除高风险候选，再对保留集合进行精细重打分，形成多属性评分向量. 最后, 利用多目标优化筛选出“亲和力-稳定性-免疫原性-可开发性”的最优解集，并以小规模的BLI/SPR[49]，ELISA以及SEC-HPLC/DLS[50]实验验证，将结果用于持续校准各代理模型与搜索权重[51]. 具体见表5.

随着这些AI技术在预测、结构生成与序列微调各环节的深度融合，抗体亲和力优化正朝着“算法-实验”闭环的智能化方向演进. AI不仅能够从海量数据中精确识别最有潜力的突变位点，也可借助结构与语言模型同步生成并打磨高亲和力序列，甚至通过贝叶斯优化等策略动态调整实验设计参数，如突变率与选择压力. 未来, 随着模型精度和数据规模的不断提升, AI将日益成为亲和力成熟流程中不可或缺的决策引擎，为高效、可控的抗体药物开发提供坚实支撑.

3 挑战与机遇

近年来, 随着AI技术的飞速发展, 其在抗体药物研发中的应用日益广泛，为该领域带来了前所未有的发展机遇. 借助大规模预训练语言模型、结构生成网络与进化算法，AI可显著缩短抗体从初始筛选到优化成药的周期，在疫情应急、罕见病抗体药物开发等场景中具备独特价值. 在公共卫生领域，AI通过从头设计和对现有抗体的亲和力成熟及抗逃逸能力的优化，快速生成突发传染病抗体序列，有效缩短研发周期并降低成本，从加速响应、对抗变异到攻克难成药靶点等方面为应对突发公共卫生事件以及病毒变异条件下抗体药物的加速研发提供核心支撑. 更重要的是, AI将驱动多特异性抗体、纳米抗体、抗体偶联药物等新型抗体药物的快速设计，实现对复杂靶点或多重通路的精

表 5　抗体设计模型例举
Table 5　Examples of antibody design model

名称	类别	核心架构	数据	优势&局限
Ab-Affinity[52]	抗体	Transformer	训练: Ab-14 重链(26 k) 轻链(26 k) 测试: Ab-91 重链(22 k) Ab-95 轻链(29 k)	优势: 端到端的亲和力成熟, 一次性完成CDR序列生成、评分与筛选 局限: 难以推广至其他抗原或不同实验体系
AffinityFlow[39]	抗体	AlphaFlow	训练: UniRef50 (250 M) PDB (238 k) SAbDab (120) 测试: PDB 抗体(60)	优势: 实现序列对结构的引导优化与结构对序列的反馈筛选 局限: 可能对非常规突变或新抗原的适应性不足
FvHallucinator[40]	抗体	DeepAb	测试: RAbD (60) DeepAb (20)	优势: 能够并行生成数百至上千种候选, 高通量、高速 局限: 依赖结构质量, 且缺乏大规模实验验证
RFdiffusion-Antibody[41]	抗体	RFdiffusion	训练: SAbDab (6.2 k) PDB TCR (2.6 k) PDB 界面-环(18 k) 测试: RF2 (104) 实验验证集(4个疾病相关表位)	优势: 端到端的流水线设计, 能够采样出丰富的对接模式 局限: 原始设计的亲和力有限, 对结构模板的依赖性强

准调控. 在精准医学背景下, AI还有望根据个体患者的免疫表型、突变谱或病毒抗原表位变异情况, 定制个性化的抗体设计方案. 此外, AI方法的通用性也使其具备扩展潜力, 可应用于如嵌合抗原受体(CAR)、合成转录因子、酶工程、新生抗原等非抗体蛋白的设计中, 助力合成生物学和个体化疗法的技术发展.

尽管AI技术在抗体药物设计领域取得了显著进展, 但要实现其在生物医学中的全面应用, 仍面临一系列关键挑战. 首先, 当前高质量、结构解析明确的抗原-抗体复合体数据库数量有限, 这在很大程度上限制了监督学习模型的训练效果与泛化能力. 尽管如SAbDab[53], PDB[54]等数据库持续更新, 但针对复杂构象变异区域(如CDR-H3)或罕见抗原类型的数据依然稀缺. 其次, 现有的深度学习模型多为"黑盒"结构, 缺乏对序列突变如何引发结构变化, 以及如何影响功能的解释能力, 这在一定程度上限制了AI模型在抗体药物研发中的应用和信任度. 为提升可解释性与可用性, 可在模型外加两类路径: 其一, 注意力权重-结构/功能关联. AntiBERTy和IgLM等模型的注意力热区映射到Fv三维结构与CDR-H3关键残基[14,22,24,55]; 其二, 特征归因算法——采用SHAP/Integrated Gradients对位点、片段或界面补丁进行贡献度分解, 给出"哪一个突变、为何有效"的可解释证据[56,57]. 此外, 蛋白结构预测、抗体-抗原对接和生成模型训练等过程均依赖于大规模高性能计算资源, 同时缺乏既快速又准确的方法来评估AI模型生成的抗体效果, 导致验证成本增加, 制约了其在资源受限环境中的推广. 最后, 目前的抗体成药性优化AI模型主要侧重于优化抗体结合亲和力, 忽略了稳定性和免疫原性等其他关键性质的优化. 抗体药物设计本质上是一个跨学科领域, AI模型若无法有效整合免疫学、结构生物学与计算建模之间的知识, 将难以实现面向实际应用场景的高性能预测与生成.

未来, AI驱动的抗体设计将在模型体系、设计流程和应用场景等方面持续演进. 首先, 多模态学习框架将成为研究重点, 通过融合蛋白序列、三维结构、分子动力学模拟、抗原表位信息以及实验验证数据, 建立更具全面性和鲁棒性的集成预测系统. 例如, 将AlphaFold结构预测结果与分子表面潜能(如dMaSIF)相结合, 有望提升抗原-抗体结合位点预测的准确性. 其次, 抗体设计将迈向人机协同的闭环系统: AI模型负责初步筛选和构建候选序列, 实验人员快速完成表达与亲和验证, 反馈数据再次训练优化模型, 最终形成"AI-实验"互补增强的高通量抗体发现平台. 在可解释AI方面, 未来的抗体建模不仅追求预测准确率, 也更关注模型内部机制与生物学可解释性. 例如, 开发具备"结构-功能"对齐机制的注意力网络, 使模型能够明确指出某一突变如何影响亲和力、热稳定性或免疫逃逸潜力, 从而为临床设计和机制研究提供支持. 同时, 新一代生成模型, 如扩散模型、图生成网络也已开始用于抗体CDR区域的设计与优化, 能够捕捉更复杂的结

构变异模式并生成具备生物可行性的候选序列. 最后, AI与合成生物学的融合将推动智能免疫细胞(如CAR-T/NK)、工程化抗体库、可控表达系统等平台的发展, 加速从*in silico*设计到*in vivo*验证的转化效率, 开启自动化、模块化的抗体工程新范式.

4 结语

AI技术正在为抗体药物设计带来深刻变革, 重塑传统抗体工程的流程与边界. 从序列聚类、功能预测到三维结构建模与抗原结合分析, AI模型实现了抗体设计的系统化与自动化, 大幅提升了效率与精度. 特别是在亲和力优化、多靶点识别和变异抗原适应方面, AI展现出传统方法难以比拟的优势. 虽然当前仍面临数据匮乏、模型可解释性差、跨学科协同困难等挑战, 但随着算法优化、数据库建设以及实验反馈机制的逐步完善, AI将成为推动抗体药物开发、疫苗设计与免疫治疗升级的重要引擎. 未来, AI驱动的抗体工程将不仅服务于实验室研究, 更将在精准医疗、应对突发传染病和下一代生物治疗中发挥不可替代的核心作用.

参考文献

1 Meng Y, Zhang Z, Zhou C, et al. Protein structure prediction via deep learning: an in-depth review. Front Pharmacol, 2025, 16: 1498662

2 Jänes J, Beltrao P. Deep learning for protein structure prediction and design-progress and applications. Mol Syst Biol, 2024, 20: 162–169

3 Akdel M, Pires D E V, Pardo E P, et al. A structural biology community assessment of AlphaFold2 applications. Nat Struct Mol Biol, 2022, 29: 1056–1067

4 Cheng J, Liang T, Xie X Q, et al. A new era of antibody discovery: an in-depth review of AI-driven approaches. Drug Discov Today, 2024, 29: 103984

5 Kyro G W, Qiu T, Batista V S. A model-centric review of deep learning for protein design. arXiv, 2025, 2502.19173

6 Bai G, Sun C, Guo Z, et al. Accelerating antibody discovery and design with artificial intelligence: recent advances and prospects. Semin Cancer Biol, 2023, 95: 13–24

7 Zheng J, Wang Y, Liang Q, et al. The application of machine learning on antibody discovery and optimization. Molecules, 2024, 29: 5923

8 LeCun Y, Boser B, Denker J S, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. Neural Comput, 1989, 1: 541–551

9 Han Y, Kim D. Deep convolutional neural networks for pan-specific peptide-MHC class I binding prediction. BMC Bioinf, 2017, 18: 585

10 Hopfield J J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. Proc Natl Acad Sci USA, 1982, 79: 2554–2558

11 Hochreiter S, Schmidhuber J. Long short-term memory. Neural Comput, 1997, 9: 1735–1780

12 Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. In Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS'17). NewYork: Curran Associates Inc., 2017. 6000–6010

13 Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature, 2021, 596: 583–589

14 Ruffolo J A, Gray J J, Sulam J. Deciphering antibody affinity maturation with language models and weakly supervised learning. arXiv, 2021, 2112.07782

15 Fournier Q, Caron G M, Aloise D. A practical survey on faster and lighter transformers. ACM Comput Surv, 2023, 55: 1–40

16 Tay Y, Dehghani M, Bahri D, et al. Efficient transformers: a survey. ACM Comput Surv, 2023, 55: 1–28

17 Jain S, Wallace B C. Attention is not explanation. arXiv, 2019, 1902.10186

18 Evans R, O'Neill M, Pritzel A, et al. Protein complex prediction with AlphaFold-Multimer. bioRxiv, 2021, 10.04.463034

19 Ho J, Jain A, Abbeel P. Denoising diffusion probabilistic models. In Proceedings of the 34th International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS'20). NewYork: Curran Associates Inc., 2020. 6840–6851

20 Hadsund J T, Satławа T, Janusz B, et al. nanoBERT: a deep learning model for gene agnostic navigation of the nanobody mutational space. Bioinf Adv, 2024, 4: vbae033

21 Deszyński P, Młokosiewicz J, Volanakis A, et al. INDI-integrated nanobody database for immunoinformatics. Nucleic Acids Res, 2022, 50: D1273–D1281

22 Shuai R W, Ruffolo J A, Gray J J. IgLM: infilling language modeling for antibody sequence design. Cell Syst, 2023, 14: 979–989.e4

23 Olsen T H, Moal I H, Deane C M, et al. AbLang: an antibody language model for completing antibody sequences. Bioinf Adv, 2022, 2: vbac046

24 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. Nat Commun, 2023, 14: 2389

25 Lin Z, Akin H, Rao R, et al. Evolutionary-scale prediction of atomic-level protein structure with a language model. Science, 2023, 379: 1123–1130

26 Kalemati M, Noroozi A, Shahbakhsh A, et al. ParaAntiProt provides paratope prediction using antibody and protein language models. Sci Rep, 2024, 14: 29141

27 Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. Nature, 2024, 630: 493–500

28 Ruffolo J A, Sulam J, Gray J J. Antibody structure prediction using interpretable deep learning. Patterns, 2022, 3: 100406

29 Abanades B, Georges G, Bujotzek A, et al. ABlooper: fast accurate antibody CDR loop structure prediction with accuracy estimation. Bioinformatics, 2022, 38: 1877–1880

30 Wu J, Wu F, Jiang B, et al. tFold-Ab: fast and accurate antibody structure prediction without sequence homologs. bioRxiv, 2022, 515918

31 Wang Y, Gong X, Li S, et al. xTrimoABFold: *De novo* antibody structure prediction without MSA. arXiv, 2022, 2212.00735

32 Kmiecik S, Gront D, Kolinski M, et al. Coarse-grained structure representation. bioRxiv, 2023, 511322

33 Pittala S, Bailey-Kellogg C. Learning context-aware structural representations to predict antigen and antibody binding interfaces. Bioinformatics, 2020, 36: 3996–4003

34 Gainza P, Sverrisson F, Monti F, et al. Deciphering interaction fingerprints from protein molecular surfaces using geometric deep learning. Nat Methods, 2020, 17: 184–192

35 Sverrisson F, Feydy J, Correia B E, et al. Fast End-to-End Learning on Protein Surfaces. NewYork: IEEE, 2021. 15272–15281

36 Davila A, Xu Z, Li S, et al. AbAdapt: an adaptive approach to predicting antibody-antigen complex structures from sequence. BioInf Adv, 2022, 2: vbac015

37 Krapp L F, Abriata L A, Cortés Rodriguez F, et al. PeSTo: parameter-free geometric deep learning for accurate prediction of protein binding interfaces. Nat Commun, 2023, 14: 2175

38 Dai B, Bailey-Kellogg C, Ponty Y. Protein interaction interface region prediction by geometric deep learning. Bioinformatics, 2021, 37: 2580–2588

39 Chen C, Herpoldt K L, Zhao C, et al. AffinityFlow: guided flows for antibody affinity maturation. arXiv, 2025, 2502.10365

40 Mahajan S P, Ruffolo J A, Frick R, et al. Hallucinating structure-conditioned antibody libraries for target-specific binders. Front Immunol, 2022, 13: 999034

41 Bennett N R, Watson J L, Ragotte R J, et al. Atomically accurate *de novo* design of antibodies with RFdiffusion. bioRxiv, 2025, 585103

42 Barlow K A, Ó Conchúir S, Thompson S, et al. Flex ddG: rosetta ensemble-based estimation of changes in protein-protein binding affinity upon mutation. J Phys Chem B, 2018, 122: 5389–5399

43 Schymkowitz J, Borg J, Stricher F, et al. The FoldX web server: an online force field. Nucleic Acids Res, 2005, 33: W382–W388

44 Cao H, Wang J, He L, et al. DeepDDG: predicting the stability change of protein point mutations using neural networks. J Chem Inf Model, 2019, 59: 1508–1514

45 Reynisson B, Alvarez B, Paul S, et al. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data. Nucleic Acids Res, 2020, 48: W449–W454

46 Kim Y, Ponomarenko J, Zhu Z, et al. Immune epitope database analysis resource. Nucleic Acids Res, 2012, 40: W525–W530

47 Zhang W, Wang H, Feng N, et al. Developability assessment at early-stage discovery to enable development of antibody-derived therapeutics. Antibody Ther, 2023, 6: 13–29

48 Chennamsetty N, Voynov V, Kayser V, et al. Prediction of aggregation prone regions of therapeutic proteins. J Phys Chem B, 2010, 114: 6614–6624

49 Murali S, Rustandi R, Zheng X, et al. Applications of surface plasmon resonance and biolayer interferometry for virus-ligand binding. Viruses, 2022, 14: 717

50 Alhazmi H A, Albratty M. Analytical techniques for the characterization and quantification of monoclonal antibodies. Pharmaceuticals, 2023, 16: 291

51 Narayanan H, Dingfelder F, Condado Morales I, et al. Design of biopharmaceutical formulations accelerated by machine learning. Mol Pharm,

2021, 18: 3843–3853
52 Bin Ashraf F, Paco K, Zhang Z, et al. A large language model guides the affinity maturation of antibodies generated by combinatorial optimization algorithms. bioRxiv, 2025, 629473
53 Dunbar J, Krawczyk K, Leem J, et al. SAbDab: the structural antibody database. Nucleic Acids Res, 2014, 42: D1140–D1146
54 Berman H M. The protein data bank. Nucleic Acids Res, 2000, 28: 235–242
55 Leem J, Mitchell L S, Farmery J H R, et al. Deciphering the language of antibodies using self-supervised learning. Patterns, 2022, 3: 100513
56 Gelman S, Fahlberg S A, Heinzelman P, et al. Neural networks to learn protein sequence-function relationships from deep mutational scanning data. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118: e2104878118
57 Sun Y, Wang R, Luo Z, et al. ESM2_AMP: an interpretable framework for protein-protein interactions prediction and biological mechanism discovery. Brief BioInf, 2025, 26: bbaf434

Application of artificial intelligence technology in antibody drug design

LI Qian, JIN XiangWanEr, HE Wu & WEI Wei*

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China
** Corresponding author, E-mail: weiw@cde.org.cn*

Antibody drugs have become the core therapeutic means in the field of biomedicine due to their advantages of high specificity and targeting, low toxicity and engineering properties, and have achieved great success in the fields of tumor, autoimmune disease, infectious disease prevention/treatment, cardiovascular metabolic disease, ophthalmic disease and so on. Although hybridoma technology, phage display technology, yeast display technology and other traditional antibody discovery technologies have successfully promoted the development and marketing of a large number of antibody drugs, these methods have inherent limitations such as long development cycle, low screening efficiency, and weak response to complex antigens. Artificial intelligence not only significantly improves the efficiency of antibody discovery, but also provides scalable and adjustable technical support for personalized precision therapy. This paper systematically provides an overview of artificial intelligence applications in antibody drug design. It reviews AI's role across the entire design workflow, including sequence generation, structural modeling, affinity prediction, and maturation, and discusses its future challenges and research directions.

artificial intelligence, antibody therapeutics, deep learning

doi: 10.1360/SSV-2025-0239