

这款“以不变应万变”的候选新药，跑出转化加速度

■本报记者 江庆龄

一款候选新药，从分子设计到成果转化需要多长时间？

在 Mobius 多智能体智药系统帮助下，上海市重大传染病和生物安全研究院（以下简称传研院）兼职课题组长、复旦大学基础医学院特聘教授应天雷团队用一年多时间，研发出靶向流感病毒的可雾化吸入广谱中和抗体 SⅡ-007，并以 2100 万元转让金额加后期销售分成模式实现转化。

这项成果为什么能够快速落地？《中国科学报》近日采访了应天雷，请他谈谈背后的成果转化故事。

把一年压缩到一个月

明明已经打过流感疫苗了，为什么流感来袭时还会中招？研究发现，流感病毒太容易“改头换面”。以甲型流感病毒为例，其表面的血凝素(HA)蛋白容易发生突变，进而引发抗原漂移，使得传统抗体药物很快失去靶向效果。

这让流感抗体药物研发长期面临双重挑战。一方面，传统研发路线存在免疫原性偏高、抗体亲和力和成熟周期长等固有短板，研发效率较低；另一方面，病毒变异速度很快，已有抗体药物的广谱性严重不足，无法有效覆盖各类变异毒株，往往“药刚研成，病毒已变异”。

应天雷团队瞄准了 HA 蛋白中茎部区域的保守位点，希望研制出一款能够“以不变应万变”的广谱中和抗体。为提高成果转化的效率，团队从课题设计阶段就开始考虑，如何通过学科交叉，将基础研究、技术开发和应用场景更早结合起来。

恰在此时，上海创智学院的 Mobius 多智能体智药系统搭建完成。作为上海创智学院全时导师，应天雷进一步将人工智能(AI)技术与合成免疫学深度结合，构建起一套全新的抗体研发技术体系。

“这是一个典型的多目标任务。”应天雷介绍，候选分子需要同时满足广谱性、免疫原性与成药性等要求。同时，考虑到雾化吸入给药的方式，分子经受雾化过程中的外力作用后，必须仍保持药效。

要想实现此目标，传统方法像多人参加的闯关游戏，每道关卡设置相应的通关规则，优胜者进入下一关卡。一路过关斩将下来，“胜者”寥寥无几，时间也被不断拉长。而在 Mobius 多智能体智药系统的帮助下，应天雷团队能够对候选分子的多个目标进行同步筛选和优化。这也让过去需要一年完成的早期分子优化环节，被



应天雷(右二)团队成员在实验室。

陈霏雯 / 摄

压缩到一个月左右。

应天雷团队马不停蹄地对 AI “严选”的数十个分子进行湿实验（在实验室手动操作样本）验证。今年春节前，他们终于成功打通干实验(用计算机模拟实验)、湿实验闭环，SⅡ-007 各项关键数据也满足条件，对 H1、H3、H5 等十余种主要的甲型流感病毒流行毒株均有较好的预防作用。

“这款抗体最大的优势是广谱和稳定。”应天雷介绍，该抗体属于被动免疫制剂，具有“立即生效”的核心优势，给药后可快速发挥中和作用，同时对重症流感的治疗也能发挥积极作用。

在研发过程中，团队同步完成了核心专利布局。怀着兴奋的心情过完年后，他们又迅速推进成果转化。依托传研院高效、灵活的成果转化机制，以及上海创智学院的全力配合，他们仅用一个月便实现了与产业端的对接。

在应天雷看来，SⅡ-007 的研发可谓一举两得。它既回应了流感防控中广谱抗体药物的现实需求，也显示 Mobius 平台能够在真实新药研发场景中处理复杂的多目标任务。

每个人都是“翻译官”

不过，AI 终究只是工具，重要的工作始终要由人来完成。

应天雷指出，新药研发既是科学问题，也包

含大量工程问题。随着新药研发日益进入深水区，如果无法形成一支紧密协作的团队，项目碰到难题时，很可能“啃”不下去。

在尝试了各种合作模式后，应天雷决定先“自我造血”，加强团队自身的 AI 能力。短短几年间，原本以湿实验为主的实验室，已转向干湿结合。团队中既有病毒学、免疫学、药学等偏生物医学背景的成员，也有近半成员来自 AI 方向。

要让这样一群人在科研思维上真正“拧成一股绳”，并不容易。

应天雷回忆，团队早期开会时，AI 背景成员习惯于先写出好几个函数，接着推导出结论。在生物医学背景的成员看来，这些公式如同“天书”。反过来，当实验团队讨论靶点、ELISA(酶联免疫吸附试验)、Western blot(蛋白质印迹法)和药效验证时，AI 背景的成员也会一头雾水。

“我要扮演的是翻译官的角色，把不同学科的语言尽量翻译为彼此能够听懂的内容。”应天雷告诉《中国科学报》。

与此同时，应天雷也在挖掘团队中每个人的特长。他鼓励团队成员自由探索，在感兴趣的方向上深耕细作，并通过重大课题把他们“糅”在一起。

SⅡ-007 就是一个典型案例。团队过去在合成免疫学和新药研发方面的积累，使得他们可以快速判断哪些分子有潜力用于抗病毒

从“备胎”到优选，他们用半价实现国产替代

■本报记者 杨晨

不久前，在成都中科唯实仪器有限责任公司(以下简称中科唯实)的会议室里，一场科技成果鉴定会如期举行。

当真空技术领域专家组成的鉴定委员会宣布“APC 自动压力调节蝶阀综合性能达到国际先进水平”时，中科唯实真空技术中心副主任、高级工程师魏琼林舒了一口气：“从 2022 年正式立项算起，这场持续数年的攻关终于有了交代。”

高精度 APC(先进过程控制)自动压力调节蝶阀是半导体、光伏装备、高端科研真空系统的关键核心零部件。长期以来，全球高端半导体真空阀门市场被国外极少数企业垄断。

如今，中科唯实的这款真空阀门已在国内半导体龙头企业实现小批量稳定采购和应用，今年上半年销量相当于前两年销量的总和。其以不到国外同类产品一半的价格，为国内半导体产业链补上一环，守住“安全”和“自主”的防线。

看不见的“黑箱”

从外形上看，中科唯实 APC 自动压力调节蝶阀由一个黑色方盒电控机身和圆形的金属阀门组成，长、宽、高分别为 295 毫米、124 毫米、90 毫米。

常蝶阀门只有全开、全关两种状态。而这款蝶阀的核心功能是把真空腔室内部空气全部抽排干净，且能通过阀板 0 到 90 度的旋转开度，精准控制真空腔室内的气体流量和压力。

“就像水龙头调节水流大小，只是这里调节的是气体，精度要求高出几个数量级。”魏琼林解释道。

研发的难点也在于此。该阀门涉及三大技术板块，即机械结构、电气硬件和控制算法。机械结构直观可见，可以通过学习模仿完成开发，电气硬件虽难度更高，仍有参考路径。

“唯独控制算法是个例外。”魏琼林说，海外厂商将其封装在软件内部，你根本就看不见，不知道别人是怎么实现的，方盒里确实是个“黑箱”。另外，国外同类产品的气压曲线虽然能够采集到，但曲线背后是什么算法、什么逻辑，需要自己摸索。

原理上，控制算法先确定控制逻辑框架，再采集海量工况数据，包括腔室容积、真空泵抽速、上游进气流量等。魏琼林打了个比方：“就像蓄水池稳压，上方持续注水、下方可排排水，通过动态调节排水速度让水位保持恒定。”

算法框架确定后，还需要采集实验室各类工况的数据，更要采集客户现场不同生产工况

的数据，基于这些数据持续迭代优化。

2022 年，中科唯实成立 APC 高精度自动压力调节蝶阀技术攻关团队，启动前期调研和技术方案论证，并逐步明确设计目标和技术指标，制定了全新产品设计路线和方案。早期试制产品送出去，机械结构没问题，电路板硬件也能正常运转，但核心算法一跑就露怯。

“控压精度不够，压力稳不住，一直在波动。”魏琼林回忆，“而且响应速度太慢，国外产品 10 秒就能完成稳压，我们的早期样机要折腾三四十秒。”在半导体产线上，几十秒的差距意味着天文数字般的时间成本。

团队早期的算法能力仅能实现基础功能，离半导体级的高精度、快响应标准差一大截。为弥补技术短板，项目启动一段时间后，团队便专项引进了算法专业人士。

“天时地利”，柳暗花明

比人才更难突破的是企业那扇门。

研发初期，海外产品还能正常采购，国内半导体厂商对国产替代没有紧迫感。2023 年，中科唯实 APC 高精度自动压力调节蝶阀虽然实现了小规模出货，但仅供给中小型半导体配套企业。

更恼人的是，团队拿着样品到处找企业测试，得到的反馈大多是“能用，但和国外的差距太大”。至于差距具体在哪儿、怎么改，没有企业愿意花时间细说。

“那段时间团队士气很低落。”魏琼林坦言，觉得好像突破不了，完成不了。两年时间里，团队几乎是守着实验室“闭门”打磨。

转机出现在 2024 年。那时，随着国际形势变化，海外半导体设备、零部件出口供货收紧，就算能够采购，交付期也拉长到半年以上，且需要全额预付货款。为此，企业需大批量备货对冲断供风险，同时面临资金、交期双重压力。

这无疑给国内同类供应商带来机会，其中就包括魏琼林团队。“以前人家把你当‘备胎’，现在主动上门来找我。”他说，“人才有了，资金有了，客户也配合了，条件一下子全到位了。”客户配合度的提升，带来最宝贵的资源是真实产线的测试机会。魏琼林团队派出了硬件工程师和算法工程师驻守某合作公司车间数月，全天守在机台旁边，逐条分析压力曲线，现场修改算法参数，上机复测，再分析，再修改。

算法的突破，走了一条很“笨”的路。

海外阀门的程序代码完全不可见，但运行时的压力波动曲线可以完整采集。团队做的就

是“逆向对标”：通过观察对方的控压曲线，再搭建自己的数学模型以逼近那条线。

说起来简单，做起来并不容易。整套真空压力区间从标准大气压一直延伸到高真空，横跨多个数量级。不同压力区间、不同工况下，控压曲线的波动规律完全不同。

“每一段压力区间都需要单独搭建专属数学模型。”魏琼林说，“就像拼图一样，一块一块拼，海量工况曲线逐一调试，最后才能拼出全貌。”

分段模型最终整合为一套通用整体算法，覆盖绝大多数半导体真空工艺。少量特殊工况，只需微调模型内部参数即可适配。“最关键的是，我们知道该优化哪儿，知道怎么调才能达到合作企业想要的效果。”魏琼林表示。

从“备胎”到优选

国内企业的认可来得很快。一家微电子行业龙头企业，前期长期使用海外厂商的阀门，试用迭代完成的中科唯实的新一代 APC 高精度自动压力调节蝶阀后，直接表示“后面就用这个产品了”。目前，双方已促成小批量稳定采购。

“得到认可的那一刻，团队心里就有底了。”魏琼林说。

在 APC 自动压力调节蝶阀科技成果鉴定会上，专家组认为，产品在结构、控制及密封等方面实现技术突破。

一旦技术指标对标国际先进，成本优势就成了决定性变量。APC 蝶阀的价格较国外同类产品降低约 50%，这是因为剔除了海外厂商长期垄断导致的高额品牌溢价，国产供应链的电机、电路板等核心零部件采购成本更低，并省去了海运、关税、跨境售后等进口附加成本。

更关键的是自主可控。机械结构、电气硬件、控制算法全部自主研发，没有仿制、没有逆向破解。

“市面上有些同类厂商逆向破解海外算法只能基础使用，没办法自主迭代优化。”魏琼林说，“我们可以根据客户的不同工艺需求持续升级算法、调整参数，这是本质区别。”



魏琼林(左三)团队在实验室工作场景。

受访者供图

接受采访时，魏琼林提到一组数据，四五年前，APC 自动压力调节蝶阀这类产品的国产化率长期不足 1%。“即使有国内厂商送样，也仅用于内部实验室测试，极少进入量产产线。”

现在却迎来了拐点：今年上半年中科唯实 APC 自动压力调节蝶阀的销量已相当于前两年销量的总和。

回顾整个攻关历程，魏琼林总结出两条经验：一是不能闭门造车，二是建立标准化研发体系。

他回忆起团队初期仅对标海外产品的纸面技术参数时，一看好像就那么一回事，觉得没问题。“到了真实产线，才发现理论指标和实际工艺需求之间存在巨大鸿沟。”魏琼林感叹，海外厂商数十年积累的工艺适配经验，参数表上看不见。

“更重要的是要建立标准化研发体系。”他说，项目早期研发流程并不完善，“今天做这个，明天做那个”，工作规划混乱。

项目中期，团队借鉴半导体行业 APQP(产品质量先期策划)标准化研发流程，结合阀门产品特点进行改造，搭建了企业专属研发体系。标准化流程虽然会拉长单环节周期，但能清晰划分团队职能、明确各阶段交付标准，使产品更具说服力。

从 2022 年团队成立到今年成果通过鉴定，四年半的时间里，这枚手掌大小的蝶阀完成了意想不到的跨越。而对魏琼林和中科唯实团队来说，这场围绕“黑箱”的攻关并未结束。

“团队还将围绕覆盖全系列的真空阀产品矩阵搭建、围绕极端工况适应性迭代、产业化能力提升升级三个方面持续深耕。”魏琼林说。

资讯

原子级制造 将迎来产业发展新浪潮

本报讯(记者高雅丽)日前，国家科技传播中心学术发展讲堂原子级制造专场开播。南京大学物理学院教授、原子制造研究院院长宋凤麒在主旨报告中指出，随着单原子、团簇、逐原子层等操控技术不断突破规模化瓶颈，加之算力提升让原子精准设计成为现实，多重因素叠加，推动原子级制造从实验室概念走向产业应用，在未来 10 年内或将迎来产业化发展新浪潮。

宋凤麒介绍了原子创制分子、原子级精密加工、原子级材料与器件、原子级电路四个小故事，展示了原子级制造在新一代信息技术、高端装备制造、节能环保等产业领域的典型应用场景，并阐述了原子级制造在科技、战略等方向的意义和前景。

宋凤麒分享了最新的研究成果并指出，当前南京大学联合国内相关力量共同搭建的原子极限制造实验设施已能驱动多种原子组合重构，5 分钟内可生成上千种全新人工分子物种，开辟了原子创制人工分子的全新路径；研发团队基于团簇束流的无损加工技术可精准调控加工能量，有效解决芯片加工损伤与漏电难题，在金刚石衬底相关器件中，使石墨烯的电子迁移率大幅提升；单原子层二维材料已展现出在激光晶体、柔性传感、电子光源等领域的变革性潜力，微米级薄膜即可替代吨级传统光学器件。他认为，先进芯片、高端装备及 AI4S(人工智能驱动的科学)等对原子尺度精度产生了刚性需求。

国家科技传播中心学术发展讲堂是中国科协着力打造的一档学术栏目，突出前沿性、思辨性和传播性。本期讲堂由中国科协科学技术传播中心承办。

第十五届中国创新创业大赛 湖北赛区复赛收官

本报讯(记者李思辉 通讯员姜胜来)近日，第十五届中国创新创业大赛湖北赛区暨湖北省科技创新创业大赛复赛在武汉举行。经过激烈角逐，50 余家优质企业从 418 个晋级省级复赛的项目中脱颖而出，成功晋级全省总决赛。本次大赛由工业和信息化部火炬高技术产业开发中心指导，湖北省科技厅联合省地方金融管理局、省教育厅等共同主办，湖北省高新技术企业促进会中心承办。

据介绍，赛事立足湖北省政府关于“探索构建高效公平的科创项目遴选机制与服务体系”的部署要求，依托“大赛选拔”方式，着力遴选一批创新价值突出、产业前景广阔的优质项目。

复赛按照新一代信息技术、高端装备制造、生物医药、新材料、新能源(含新能源汽车、节能环保)五大产业领域分组，并设初创组和成长组两个赛道。路演现场，参赛企业围绕技术创新、产品成熟度、商业模式、市场前景开展完整路演，评审专家从技术先进性、团队构成、财务健康状况、行业竞争力等维度严格评分，并有针对性地提出优化建议，有效提升评审科学性和项目培育精准度。

中国创新创业大赛湖北赛区已连续举办十四届，累计吸引 8000 余个创业项目参赛，培育出一大批高新技术企业和上市后备企业，已成为湖北支持科技型中小企业创新发展、营造浓厚创新创业氛围的重要品牌活动。

根据赛事安排，第十五届湖北赛区总决赛将于近期举行，届时将决出一、二、三等奖。赛事组委会表示，赛事将持续对晋级企业开展跟踪辅导、政策宣讲、融资对接等专项服务，推动优秀项目加速落地转化，助力湖北科创高地建设迈上新台阶。

华工科技成果 获广东专利奖金奖

本报讯(记者朱汉斌 通讯员华轩)近日，第十一届广东专利奖评审结果公布，华南理工大学(以下简称华工)科技成果“一种基于非晶晶化双功能基元的高磁感磁芯及其制备方法与应用”获金奖。该成果由华工联合中山市华佑磁芯材料有限公司、广东风华高新科技股份有限公司协同研发，华工为第一获奖单位。

高端磁芯是 5G 通信、新能源汽车及高端电子装备领域的关键基础软磁材料，当前行业发展面临高磁感强度、高磁导率与低损耗难以兼顾的技术瓶颈，长期受制于国外技术壁垒。获奖成果提出双功能基元设计理念，通过复配不同晶化温度的铁基非晶粉末，利用精准控温实现分步晶化，构筑不同尺度纳米晶协同作用的双功能微观结构，从微观层面实现磁性能调控，破解传统磁芯性能失衡难题。

除以上获奖项目外，华工机械与汽车工程学院教授洪晓斌、自动化科学与工程学院教授李清荣获广东杰出发明人奖。

华工有关负责人表示，下一步，学校将继续优化科技成果转化机制，创新多元化落地模式，激活科研创新活力，推动实验室技术高效走向产业一线，孵化培育一批优质科创企业，为广东产业强链补链、塑造创新发展新优势提供坚实的科创支撑。