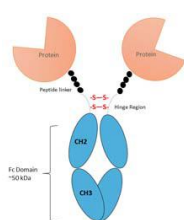


Fc 融合蛋白



Fc 融合蛋白是指利用基因工程技术将免疫球蛋白（IgG、IgA 等）的 Fc 段与某种具有生物学活性的功能蛋白分子融合而产生的新型蛋白。具有生物学活性的功能蛋白可以是细胞因子、毒素、受体、酶、抗原肽等。Fc 融合蛋白不仅可发挥所融合蛋白的生物学活性，还具有一些抗体的性质，如可引起抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（CDC）与抗体依赖细胞介导的吞噬作用（ADCP）等。

蛋白类药物在血浆内半衰期较短，为了达到治疗效果需要大剂量给药，这样会造成严重的副作用，给患者造成巨大的负担。将功能蛋白与免疫球蛋白的 Fc 段融合，可以延长药物在血浆内的半衰期，降低药物的免疫原性，在疾病的诊断与治疗方面有重要的意义。

Fc 融合蛋白结构与功能

Fc 融合蛋白由免疫球蛋白的 Fc 段与具有生物学活性的蛋白分子组成。Fc 段与功能蛋白具有相对独立的结构域与功能，能够从不同角度影响融合蛋白的理化性质与生物学活性。

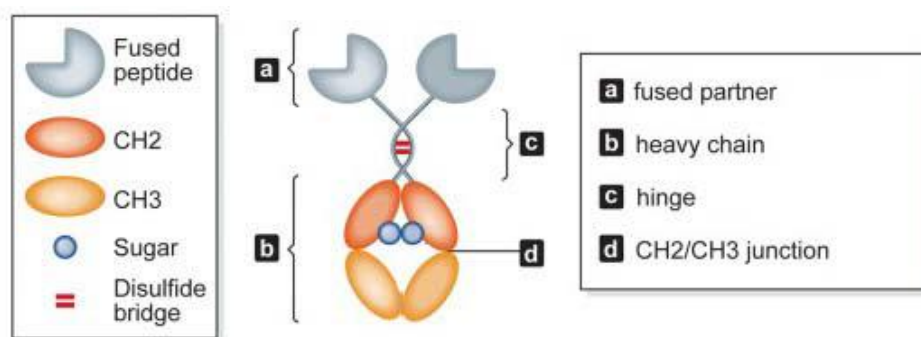


图 1：Fc 融合蛋白结构

Fc 结构域

Fc 融合蛋白最主要的特点是包含 Fc 段，与单克隆抗体中 Fc 段功能类似，融合蛋白的 Fc 段可以起到延长功能蛋白在血浆内的半衰期、提高分子的稳定性、特异性结合体内的 Fc 受体,并发挥相应的生物学功能等作用。除此之外，Fc 段可以特异性结合 protein A，简化了 Fc 融合蛋白的纯化步骤，在相关生物制品的研发制备具有重要意义。

延长半衰期

人体内的免疫球蛋白依赖于 Fc 段与新生 Fc 受体（FcRn）的结合，在 FcRn 的保护下，半衰期可以长达 19~21d。与此类似，Fc 融合蛋白也能依赖此原理延长在体内的半衰期：Fc 段与 FcRn 的结合呈 pH 依赖性，在 pH7.4 的生

理条件下，FcRn 与 Fc 不结合；在细胞内涵体 pH 6.0~6.5 的酸性条件下，两者结合，从而避免了融合蛋白在细胞内被溶酶体等快速降解。除此之外，Fc 段能够增大分子体积，降低肾清除率，也从一定程度上延长了半衰期。

提高分子稳定性

Fc 融合蛋白可以通过 Fc 铰链区的二硫键链接形成稳定的二聚体。通过对二硫键进行进一步的基因工程改造，还可以使 Fc 融合蛋白形成更加稳定的六聚体复合物。另外，Fc 区域可以独立折叠，保证了分子的稳定性。

有利于融合蛋白的表达与检测

将 Fc 段与功能蛋白融合，可提高蛋白在哺乳动物中的表达分泌，同时 Fc 段可以与 protein A 发生特异性结合，有利于融合蛋白的纯化。

与 Fc 受体结合，发挥生物学效应

Fc 融合蛋白的 FC 结构域可与免疫细胞表面的 Fc 受体结合，发挥多种生物学功能（见表 1），如介导穿过胎盘和粘膜屏障、炎症反应、抗体依赖细胞介导的吞噬作用（ADCP）、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（CDC），促进树突状细胞（DC）成熟，调节细胞因子分泌，调节 B 细胞增殖分化等。

表 1:主要的 Fc 受体及相应的生物学功能

受体	抗体配基	细胞分布	配基亲和力 (L/mol)	效应
FcγR I (CD64)	IgG	单核细胞、巨噬细胞等	$10^7 \sim 10^5$	噬菌作用，细胞激活，介导 ADCC 效应
FcγR IIa (CD32)	IgG	巨噬细胞、中性粒细胞等	$< 10^7$	噬菌作用，脱颗粒作用，介导 ADCC 效应
FcγR IIb (CD32)	IgG	B 细胞、单核细胞等	$< 10^7$	抑制细胞激活作用
FcγR IIIa (CD16a)	IgG	巨噬细胞、单核细胞等	2×10^7	介导 ADCC 效应，促巨噬细胞分泌细胞因子
FcγR IIIb (CD16b)	IgG	中性粒细胞、嗜酸细胞等	$< 10^7$	诱导杀菌作用
FcεR I	IgE	肥大细胞、嗜碱细胞等	$> 10^{10}$	脱颗粒作用，促炎症介质或细胞因子释放
FcεR II (CD23)	IgE	B 细胞、T 细胞等	10^6	调节作用
FcαR I (CD89)	IgA	中性粒细胞、单核细胞等	2×10^7	噬菌作用，介导 ADCC 效应
FcRn	IgG	上皮细胞、内皮细胞	2×10^8	将母体 IgG 转运到胎儿体内；保护 IgG 免受降解

功能蛋白

Fc 融合蛋白的 Fc 结构域影响了融合蛋白分子的理化性质与生物学活性，而功能蛋白部分则决定了 Fc 融合蛋白的生理活性。功能蛋白的种类很多，可以是细胞因子、毒素、受体、酶等，其作用也各不相同。功能蛋白的作用主要有：抗炎性感染、抗病毒感染、抗瘤免疫、防止溶骨、抗移植排斥、治疗痛觉过敏、自身免疫性疾病的治疗等。

Fc 蛋白的临床应用

大部分 Fc 融合蛋白药物的作用机制为受体与配体之间的相互作用，同时辅以 Fc 片段的多种生物学功能。截止 2014 年 9 月，已有 9 种人 IgG-Fc 融合蛋白药物经美国食品及药品监督管理局（FDA）批准临床使用，包括治疗甲型血友病药物抗血友病因子 Fc 融合蛋白（Eloctate，2014）、移植排斥药物 Belatacept（Nulojix，2011）、乙型血友病的药物凝血因子 IXFc 融合蛋白（Alprolix，2014）、年龄相关性黄斑变性药物 Aflibercept（Eylea，2011）、CAPS 药物 Riloncept（Arcalyst，2008）、慢性免疫性血小板减少性紫癜药物 Romiplostim（Nplate，2008）、风湿性关节炎药物 Abatacept（Orencia，2005）和 Etanercept（Enbrel，1998）以及银屑病和移植排斥药物 Alefacept（Amevive，2003）。除了上述已成功转化的临床应用的 Fc 融合蛋白外，有更多的 Fc 融合蛋白药物处于临床研究中。

另外，Fc 融合蛋白也可以作为一种新型疫苗形式，将病原体的部分抗原肽与 IgG-Fc 片段进行融合，诱导机体产生抗原特异性免疫应答。研究表明，HIV-1 Gag p24、gp120 V3 以及流感病毒 HA 胞外域与小鼠 IgG2a-Fc 的融合疫苗，可提高小鼠抗原特异性体液免疫反应。

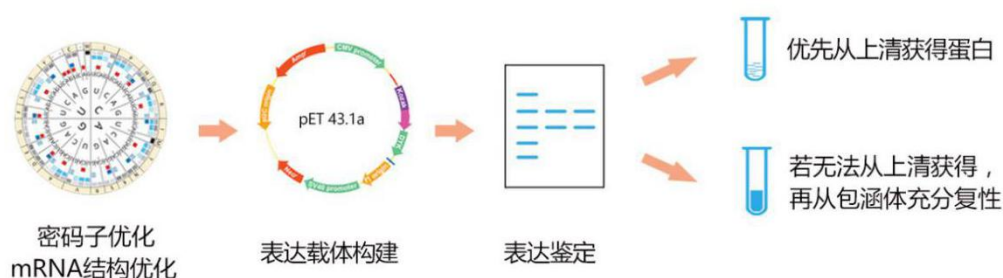
Fc 融合蛋白较传统蛋白类药物具有多种新特性，在全世界范围内受到广泛关注，但 Fc 融合蛋白本身也存在许多局限，如价格昂贵、不可口服给药等。随着相关技术与理念的不断进步，Fc 融合蛋白在临床治疗、医学生物研究等领域必将发挥更大的作用。

南京德泰生物 -- 专注蛋白与抗体

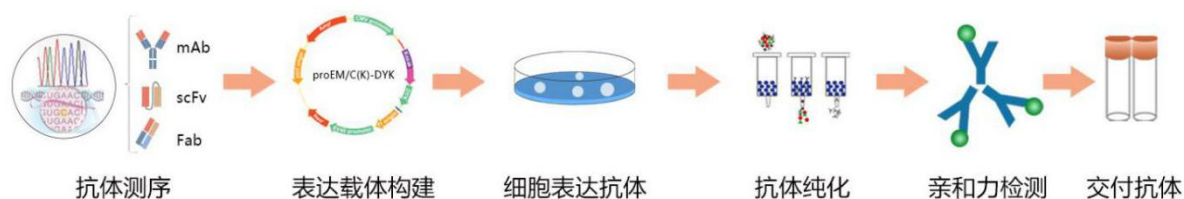
一、蛋白表达（哺乳动物细胞表达）蛋白被细胞充分修饰，活性有保障



二、蛋白表达（大肠杆菌表达）成功率>95%，不成功不收费，成功有保障



三、重组抗体表达 若想改造一个抗体，可以试试重组表达



四、稳定细胞系构建 研究级细胞系构建 & 高表达细胞株开发

