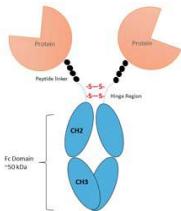


Fc 融合蛋白



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。

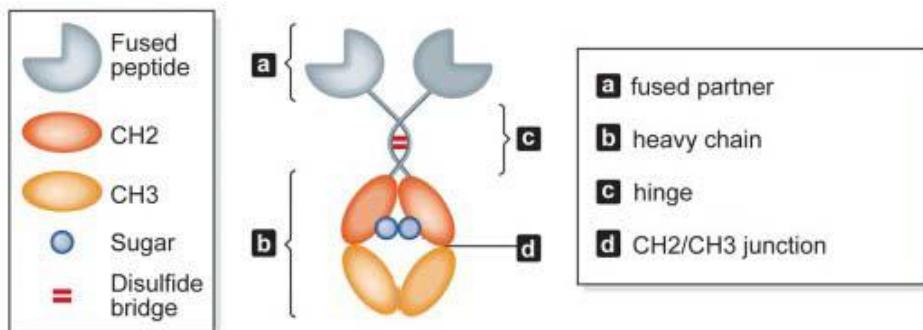


图 1 : Fc 融合蛋白结构

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
Fc γ R 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
Fc γ R 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
Fc γ R IIb (CD32)	IgG	B 细胞、单核细胞等	$< 10^7$	抑制细胞激活作用
Fc γ R 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
Fc γ R IIIb (CD16b)	IgG	中性粒细胞、嗜酸细胞等	$< 10^7$	诱导杀菌作用
Fc ϵ R 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
Fc ϵ R II (CD23)	IgE	B 细胞、T 细胞等	10^6	调节作用
Fc α R 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 融合蛋白的药理活性。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 Rilonacept（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。

更多优质服务推荐



SingleB® mAb Discovery Service

SingleB®单B细胞快速单抗发现

德泰生物提供SingleB®单B细胞快速单抗发现服务，利用SmartFlow® FACS记忆B细胞筛选平台与DeepLight®浆细胞筛选平台，实现记忆B细胞与浆细胞的双筛选。平台适用于小鼠、兔、羊驼、人源化小鼠、绵羊等多种免疫对象，从动物免疫到获得单抗，快至29天，比传统杂交瘤技术至少节省120天。

平台优势

- 支持蛋白、多肽、细胞、病毒等**多种类型抗原免疫**
- 记忆B细胞 & 浆细胞双筛选，**保证B细胞多样性**
- 单细胞扩增阳性率高，无需刺激培养，减少多样性损失
- 重轻链天然配对，**亲和力更优**
- 高通量，周期短，单抗发现**快至29天**
- ELISA、FACS、WB、IHC等**多平台验证**

可开发单抗物种



小鼠



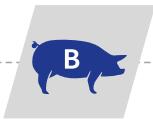
兔



羊驼



人源化小鼠



猪



犬

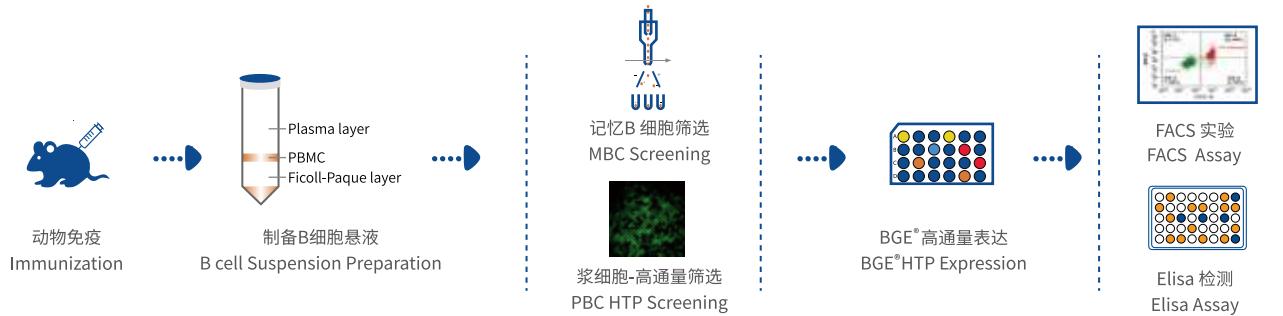


绵羊



人

服务流程





Recombinant Antibody Expression Service

重组抗体表达

德泰生物拥有完善的重组抗体表达与纯化体系、抗体多工艺质量验证体系。已交付的重组抗体项目种类包括scFv、Fab、(Fab')₂、VHH、嵌合抗体、双特异性抗体、Fc融合蛋白、全长IgG、IgM。cGMP标准的百级洁净细胞房及生物反应器用于HEK293/CHO细胞的小试及大量培养。HPLC纯度、内毒素、浓度等要求均可以根据您的下游应用进行定制。

服务优势



服务流程

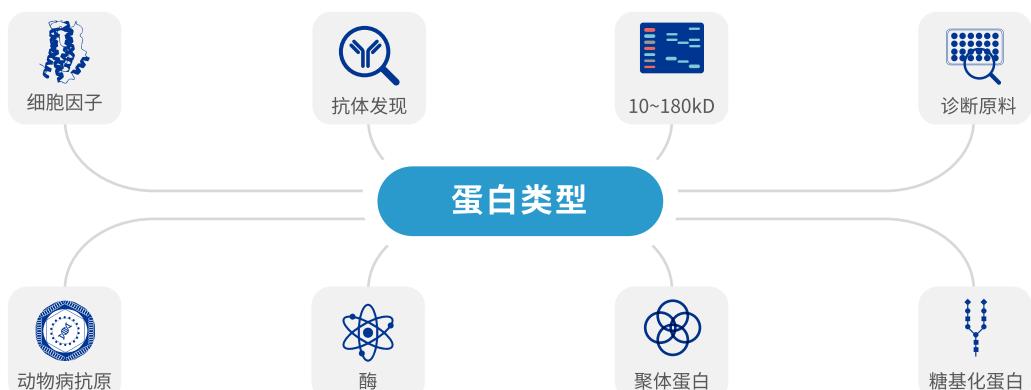


Recombinant Protein Expression Service

重组蛋白表达

原核蛋白表达系统、哺乳动物细胞蛋白表达系统

德泰生物拥有完善的原核蛋白表达与纯化体系和哺乳动物细胞蛋白表达与纯化体系。基于细胞因子、酶、诊断原料蛋白的工业化需求，我们配备了发酵设备并推出了大规模发酵制备服务；我们还配备了cGMP标准的百级洁净细胞房及生物反应器，用于HEK293/CHO等真核细胞的小试及大量培养。



4

Hybridoma Antibody Gene Sequencing Service

杂交瘤抗体基因测序

德泰生物拥有mRNA全长测序平台和Failsafe®假基因排除技术，能够提供快速、可靠的杂交瘤抗体基因测序服务。

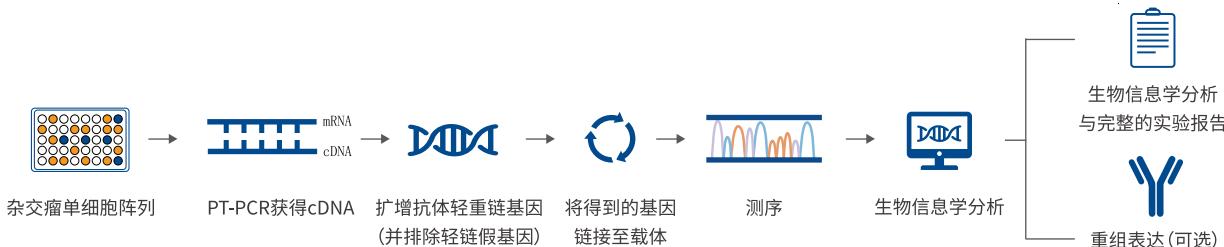
应用场景

- 抗体序列保护：获取抗体基因序列后可通过专利对CDR区进行保护。
- 生产方式备份：杂交瘤存在退化转阴风险，抗体序列可通过基因工程方式轻松转化为抗体样品。
- 抗体工程改造：获得的抗体序列可用于抗体人源化、双特异性抗体等抗体工程改造。

服务优势

- 极速体验：测序5天，表达5天，全程高通量
- 细胞需求少：只需1~5个细胞，可以接收孔板样品
- 保证测序结果准确：采用Failsafe®假基因排除技术，可排除κ轻链假基因
- 测序范围广：可测小鼠、大鼠、兔、羊等物种的IgM和IgG的所有亚型
- 一站式服务：德泰生物拥有丰富经验，可提供表达验证服务

服务流程



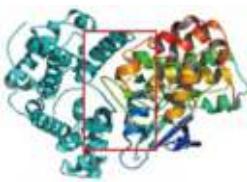
5

Biomolecular Interaction Analysis Service

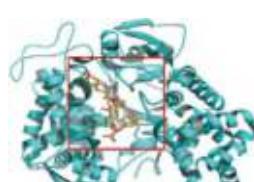
分子间相互作用检测

德泰生物提供的分子间相互作用检测服务基于表面等离子共振(SPR)平台及生物膜干涉技术(BLI)平台，能够实现对分子间亲和力的定量和定性分析。与传统的GST pull down, 免疫共沉淀, 酵母双杂交等相比，具有更高的灵敏度、检测通量及较低的样品要求等优点。

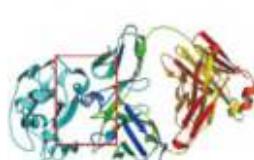
检测范围



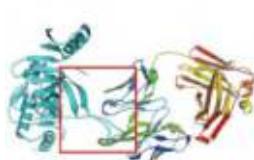
蛋白和蛋白



蛋白和小分子



蛋白和抗体



蛋白和抗体Fab片段

检测范围包括蛋白-蛋白、抗体-抗原、抗体片段-抗原、蛋白-抗体、蛋白-小分子、抗体-多肽、蛋白-DNA、DNA-DNA间的相互作用。



Antibody Humanization Service

抗体人源化

德泰生物人源化改造服务基于人工智能之深度学习算法,通过构建抗体结构模型、CDR移植与回复突变、识别关键氨基酸及人源化运算,获得人源化程度高且突变能低的抗体序列。

服务优势



重链和轻链同时参与优化



改造后的抗体人源化程度>90%



人源化抗体的亲和力与初始抗体相当



可进行多物种的抗体人源化

服务流程

- ① Antibody sequence confirmation
- ② Human germline acceptor selection
- ③ CDR grafting
- ④ Back mutation
- ⑤ Mutation energy ranking
- ⑥ Antibody expression
- ⑦ Affinity ranking



Stable Cell Line Development Service

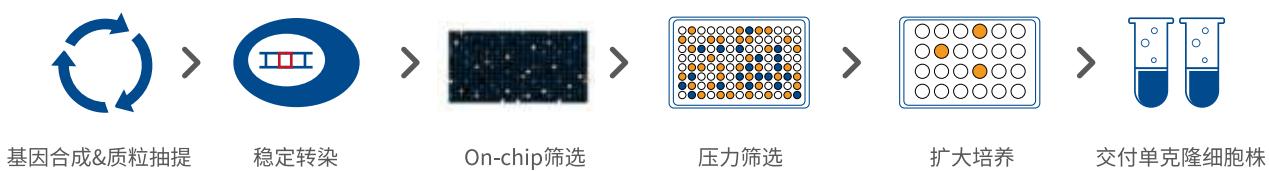
生产型稳转细胞株构建

德泰生物提供高表达哺乳动物稳定细胞株构建服务,筛选过程使用先进的可视化DeepLight®单克隆细胞筛选平台,较传统筛选流程快近100天,大大缩短了稳定细胞株的开发周期。

DeepLight®细胞筛选平台的优势

	有限稀释法筛选	DeepLight® On-chip筛选
筛选时间	8周	1天
细胞分离效率	低	高
筛选通量	低	高
单细胞水平筛选	否	是

服务流程



服务优势



更快的筛选速度

从DNA到细胞株
较传统方法快近100天

百k级筛选通量

一次筛选640k细胞
优选高表达细胞株

可视化筛选结果

先进DeepLight®平台
高表达细胞株实时成像

稳定高产

可稳定转代50代
重组单抗可达5 g/L