

抗体人源化

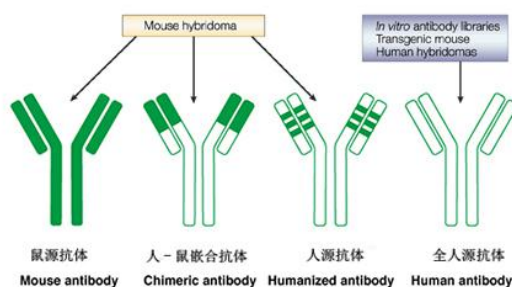
抗体人源化，是重组抗体（单克隆抗体）生产制备实验研究的重要组成部分。所谓抗体人源化，为从鼠源性抗体往人源性抗体发展的过程。百余年前，抗体与抗原特异性结合、抗体被动免疫特性等原理的揭示，开辟了疾病诊断的新途径。而 1975 年单克隆抗体技术的问世，加快了这一方法的广泛应用。初期，临床上使用的单抗多数为鼠源性单抗，由于人和小鼠的种属特异性，鼠源性抗体的使用存在种种限制。鼠抗体虽然对靶抗原是特异的，可以与靶抗原特异性结合，但它不能激活相应的人体效应系统，如抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、补体依赖的细胞毒作用(CDC)等，从而无法正常的发生抗原-抗体反应；此外，鼠抗体作为外源蛋白进入人体，会使人体免疫系统产生应答，产生以鼠抗体作为抗原的特异性抗体，即产生人抗鼠抗体(human anti . mouse antibody , HAMA)，通常异源蛋白在人体内会很快得到清除，半衰期很短。由于鼠源性抗体在临床应用上存在种种限制，人们利用重组 DNA 技术对鼠源抗体进行人源化改造，使抗体人源化。

抗体人源化原理

鼠源抗体人源化，就是通过基因改造，使其和人体内的抗体分子具有极其相似的轮廓，从而逃避人免疫系统的识别，避免诱导 HAMA 反应。进行抗体人源化是应遵循两个基本原则，即保持或提高抗体的亲和力和特异性：大大降低或者基本消除抗体的免疫原性。抗体人源化进程经历了人-鼠嵌合抗体，人源化抗体和全人源化抗体三个阶段。根据作用的原理不同，人源化抗体可以分为四类：人-鼠嵌合抗体、改型抗体、表面重塑抗体与全人源化抗体。

原理解析

鼠源抗体人源化，就是通过基因改造，使其和人体内的抗体分子具有极其相似的轮廓，从而逃避人免疫系统的识别，避免诱导 HAMA 反应。进行抗体人源化是应遵循两个基本原则，即保持或提高抗体的亲和力和特异性：大大降低或者基本消除抗体的免疫原性。抗体人源化进程经历了人-鼠嵌合抗体，人源化抗体和全人源化抗体三个阶段。根据作用的原理不同，人源化抗体可以分为四类：[人-鼠嵌合抗体](#)、改型抗体、表面重塑抗体与[全人源化抗体](#)。

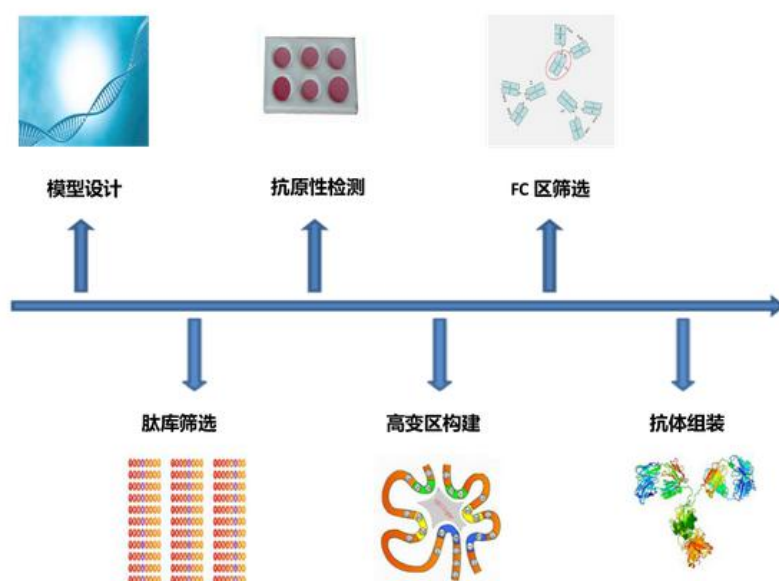


人鼠嵌合抗体	改型抗体	表面重塑抗体	全人源化抗体
人-鼠嵌合抗体,即抗体的可变区来自小(大)鼠 McAb,而恒定区则来自人的抗体。这样的抗体既保持了原来 McAb 的特异性和亲和力,又大大减少了在人体内的免疫原性。	也称 CDR 植入抗体 (CDR grafting antibody),抗体可变区的 CDR 是抗体识别和结合抗原的区域,直接决定抗体的特异性。将鼠源单抗的 CDR 移植至人源抗体可变区,替代人源抗体 CDR,使人源抗体获得鼠源单抗的抗原结合特异性,并可以最大限度地降低鼠单抗的异源性。	指对异源抗体表面氨基酸残基进行人源化改造。该方法的原则是仅替换与人抗体 SAR 差别明显的区域,在维持抗体活性并兼顾减少异源性基础上选用与人抗体表面残基相似的氨基酸替换;另外,所替换的区段不应过多,对于影响侧链大小、电荷、疏水性,或可能形成氢键从而影响到抗体互补决定区 (CDR) 构象的残基尽量不替换。	全人源化抗体是指将人体抗体基因通过转基因或转染色体技术,将人类编码抗体的基因全部转移至基因工程改造的抗体基因缺失动物中,使动物表达人类抗体,达到抗体全人源化的目的。

鼠源化抗体 VS.人源化抗体

	鼠源化抗体	人源化抗体	全人源化抗体
抗体类型	重组抗体	重组抗体	重组抗体
结构	可变区与恒定区都来自鼠的抗体	可变区来自小(大)鼠 McAb 恒定区来自人的抗体	可变区与恒定区都来自人的抗体
免疫原性	强	强	强
激发人体免疫应答	容易激起人体免疫应答,产生 HAMA	弱	弱
临床应用	限制大,应用范围低	广泛	广泛
制备难度	低	较高	高

全人源抗体制备



临床应用

近年来，人源化抗体和全人源抗体的出现为临床应用带来了新的希望，在肿瘤治疗、自身免疫疾病和心血管疾病的
治疗以及抗移植排斥反应和抗病毒感染等方面都有良好的作用。包括降低传统肿瘤药物治疗的不良反应、作为肿瘤
特异性的标志物、尽量的避免和尽可能的减轻移植后发生的排斥反应，保护移植器官的功能、作为实体器官移植治
疗的诱导等。美国 FDA 于 1994 年批准了第一个人-鼠嵌合 Fab 抗体上市（ReoPro），该药物已被广泛应用于多种
心血管疾病的治疗，主要用于预防冠状动脉形成术后的再狭窄。近年来的研究表明，人源化抗体在抗病毒感染方面
（如 HBV、HCV、HIV 等病毒感染性疾病）中，有很好的应用前景。

人源化抗体的表达

目前常用的人源化抗体表达系统主要有大肠杆菌表达体系、[哺乳动物细胞表达体系](#)、酵母体系、[昆虫表达体系](#)。

相关服务

德泰生物科技（南京）有限公司提供专业的重组蛋白、重组抗体表达服务。高水准的技术团队，强力的科技技术支
撑，可为您提供快速便捷的一站式服务。[重组抗体制备服务](#)

更多优质服务推荐

1

SingleB® mAb Discovery Service

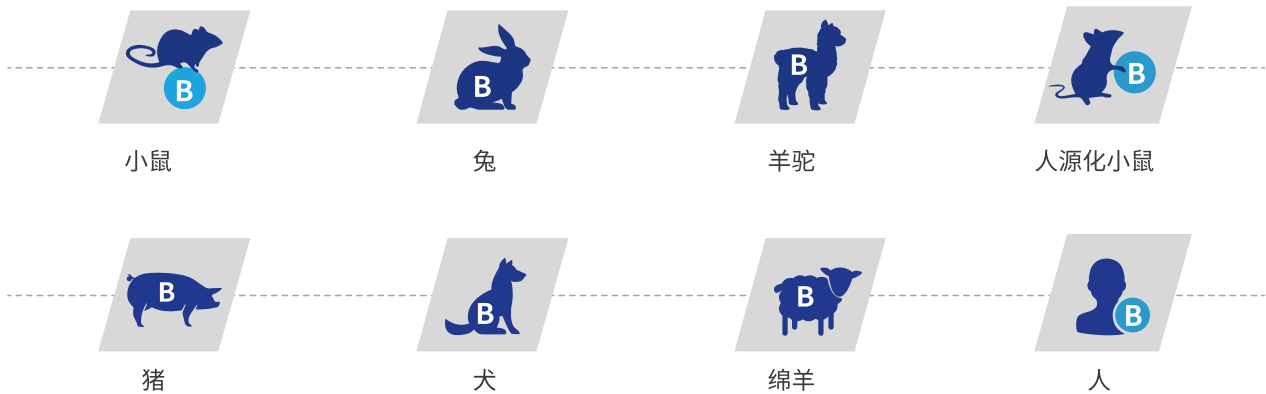
SingleB®单B细胞快速单抗发现

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。

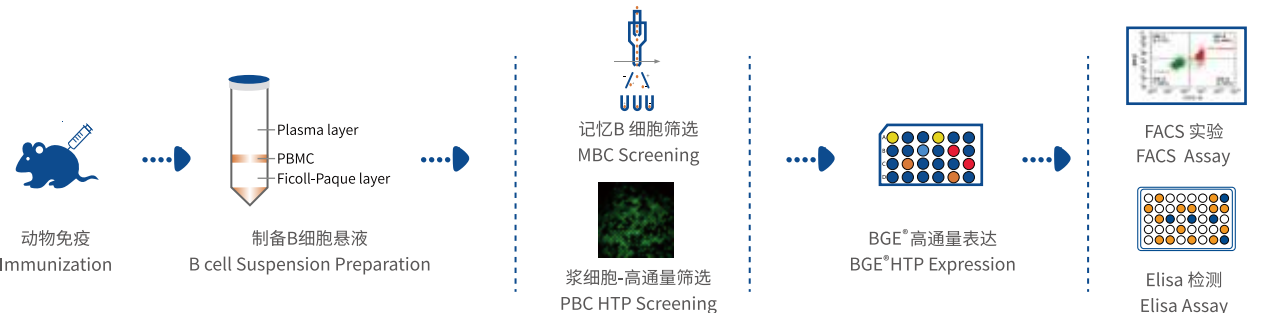
平台优势

-  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



服务流程





Recombinant Antibody Expression Service

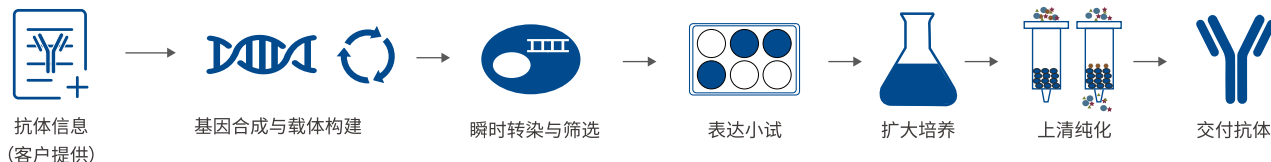
重组抗体表达

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、 $(\text{Fab}')_2$ 、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

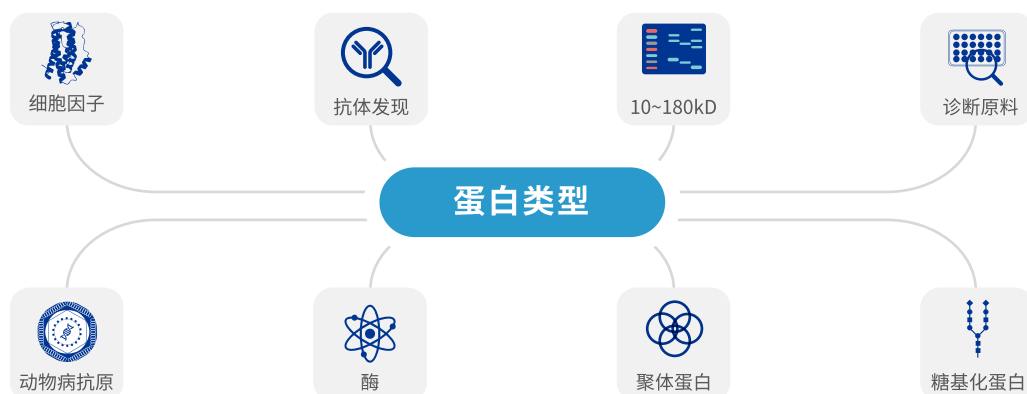


Recombinant Protein Expression Service

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。

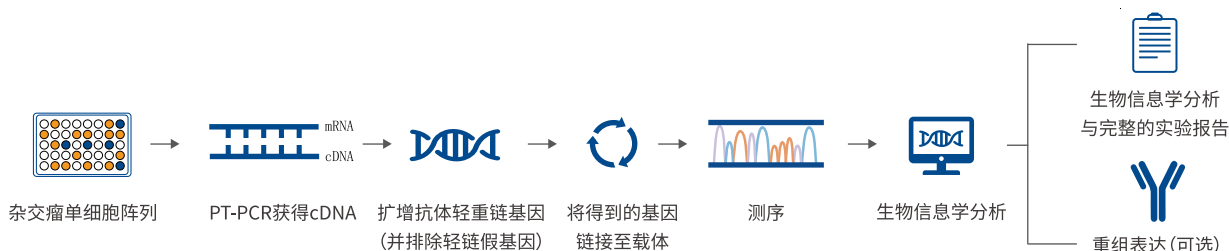
应用场景

- 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k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



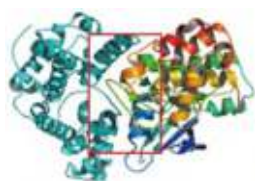
5

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



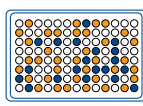
基因合成&质粒抽提



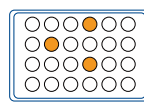
稳定转染



On-chip筛选



压力筛选



扩大培养



交付单克隆细胞株

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