



慧德易专题特刊

新十年、新起点系列专题报道之

——“单抗”应用包（二）

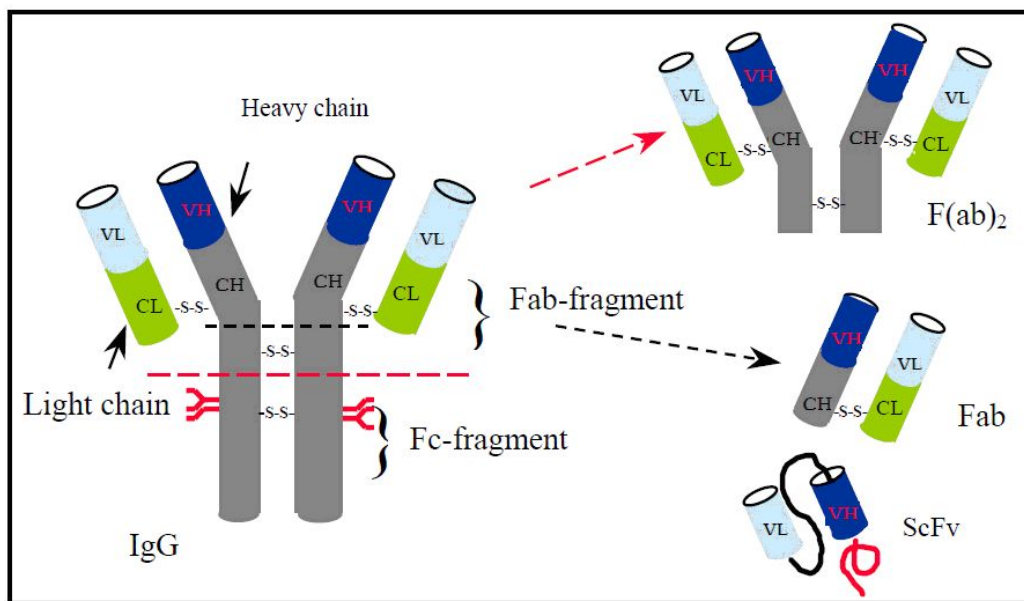
单抗的结构和主要类型

北京慧德易科技有限责任公司

慧德易新十年、新起点专题报告之——单抗应用包（二）

单抗的结构和主要类型

单克隆抗体（英语：monoclonal antibody，缩写：mAb），简称单抗，是B淋巴细胞和骨髓瘤细胞杂交形成的杂交瘤细胞产生的，其重链和轻链所形成的结构域可以识别和结合特异抗原。见下示意图。

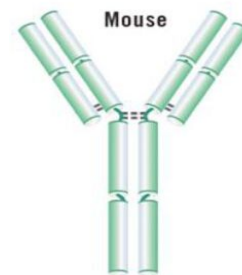


全分子、小分子及单链抗体结构示意图

抗体药物分类

鼠源抗体

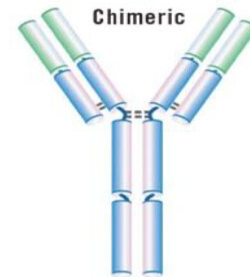
使用异种抗原免疫小鼠，然后通过纯化小鼠的腹水，得到针对该抗原的鼠的多克隆抗体，再经过骨髓瘤细胞融合得到可持续表达的单克隆抗体。例如：1986年FDA批准的Ortho Biotech公司的Orthoclone-OKT3。



抗体药物分类

人-鼠嵌合抗体

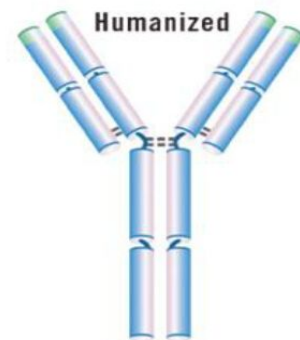
用人 IgG 的恒定区取代小鼠 IgG 的恒定区，保留鼠单抗的可变区序列，形成一个人-鼠杂合的抗体。例如：Idec pharmaceutical, Genentech 的小鼠抗 CD20 抗体，含人 IgG1 恒定区，用于治疗 B 淋巴瘤。



抗体药物分类

人源化抗体

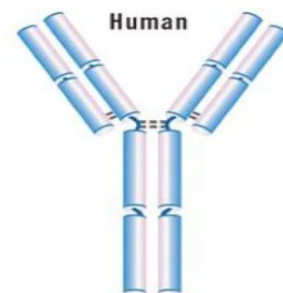
取其与抗原直接接触的那段抗体片段（互补决定区，CDR）与人的抗体框架嫁接，经亲和力重塑，可维持其特异性和大部分的亲和力，同时几乎完全去除免疫原性和毒副作用。人源化抗体成功的例子：Herceptin, Genentech 公司的抗 HER2/neu 抗体，用于治疗乳腺癌。是人表皮生长因子的受体-2 (Her-2) 重组 DNA 衍生的人源化抗体，95%的人源和 5%的鼠源。



抗体药物分类

全人抗体

基于噬菌体可把抗体片段表达在外膜的能力而建立一系列的抗体文库，然后用目的抗原来筛选文库中相应的抗体片段，再经体外加工可形成有功能的完全人抗体。全人抗体成功的例子：Humira, Abbott 公司抗 TNF 全人单抗，用于治疗关节炎。



抗体药物分类

Fab

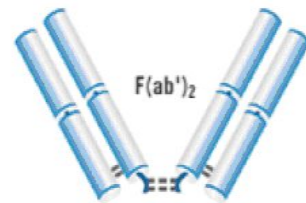
抗体的 Fab 区域含可变区和恒定区，可以与特异的抗原结合，Fab 抗体片段药物有更好的穿透力。只含有一个 Fab 臂，分子量在~50kDa。Centocor 公司的 ReoPro (abciximab) 是重组嵌合 Fab 抗体片段。



抗体药物分类

F(ab)2

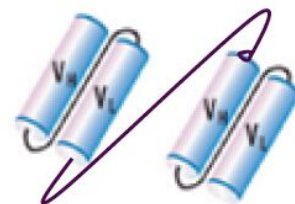
两个 Fab 通过二硫键连接形成 F(ab)2。分子量在~100kDa。2011 年 FDA 批准的 Centruroides (Scorpion) Immune F(ab)2 是治疗蝎毒的 F(ab)2 抗体片段。



抗体药物分类

双特异抗体

将两个不同的抗体片段组合在一起，由两个重链和两个轻链组成，但是重链与轻链的来源于不同的抗体，所以可以与两种特异的抗原结合。例如：Blintumomb (MT103)，2010 年 7 月进入临床。



抗体药物分类

三功能抗体

三功能抗体 (trifunctional antibody)，结合两种不同的抗原，典型的是 CD3 和肿瘤抗原。FDA 现在还没有批准的三功能抗体，但在临床研究的有 10 多个项目，例如：Catumaxomab 2006 年进入临床，主要治疗卵巢癌。



抗体药物分类

单区域抗体 sdAb

抗体的结构域 (sdAb) 是包含抗体可变结构域的抗体片段, 像全抗体一样, 可以与特异的抗原结合 (也可以成为 IgNAR, VNAR)。分子量在 12~15kDa, 单区域抗体 sdAb 通过基因工程表达重链的片段, V_H 约 110 个氨基酸, 一般对去污剂等比较稳定, 以及对热稳定性。FDA 还没有批准一个 sdAb 抗体药物上市, 但是有多个项目在临床研究。例如: GSK 公司的 GSK1995057 是人的 TNFR1 的单区域抗体, 现在 I 期临床。



抗体药物分类

单链抗体 ScFv

抗体的重链可变区以及轻链 (V_H+V_L), 通过一段多肽连接, 形成单链抗体的可变区 (ScFv)。穿透力强但往往亲和力下降。分子量在 ~25kDa。Alexion Pharmaceutical 公司研制的 Pexelizumab, 主要用于治疗冠状动脉疾病。



抗体药物分类

ADCs

ADCs (antibody-drug conjugates) 是新一类的靶向性抗体药物, 它是一类抗体与抗癌制剂偶联的药物, 主要用癌症的治疗; 与传统的治疗药物相比, ADCs 在杀死肿瘤细胞的同时减少了副作用, 并且具有抗体的靶向功能。Genentech 公司的 T-DM1 已经进入了 III 期临床, T-DM1 是 Herceptin 与化疗制剂偶联, 在临床上其副作用只是 Herceptin 的一半。

- ◆ 北京慧德易代理东曹公司（Tosoh）、JNC 公司和 GE 公司的纯化介质，可以通过亲和层析、离子交换和疏水层析等分离模式，对单抗进行纯化。具体的纯化工艺的应用，会在下个专题中介绍。北京慧德易可以提供东曹公司聚合物基质和 JNC 公司纤维素基质填料的小包装试用，欢迎索取。
- ◆ 同时，慧德易携手深圳华创精科生物技术有限责任公司，为客户提供从中试服务到全层层析设备的选型、设计全方位层析一站式解决方案。华创精科的前身为北京慧德易科技有限责任公司层析设备工程部，是在北京慧德易多年来在色谱层析方面的经验技术基础上，经过重组、增资、引入自运化控制理论和精密制造技术核心技术团队后重新组建的专业的层析和生物下游分离技术的研发和生产企业。经过短短几年的时间，在层析相关核心技术取得突破性进展，获得多项国家专利，一跃成为国内此领域的领军企业，产品已经销售给国内几十家著名生物制药企业，同时出口日本、印度等海外市场。



如需试用或者更详细的资料，请联系我们。

咨询电话：010-59812370/1/2/3

服务热线：4008-111-326

公司官网：www.prep-hplc.com

微信公众号：北京慧德易

