

抗体人源化

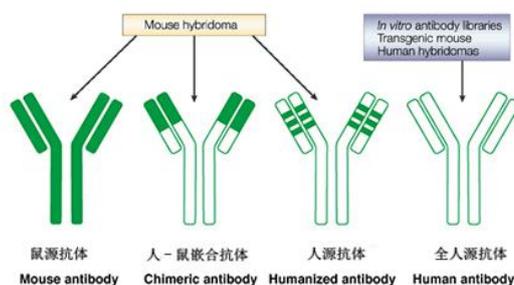
抗体人源化，是重组抗体（单克隆抗体）生产制备实验研究的重要组成部分。所谓抗体人源化，为从鼠源性抗体往人源性抗体发展的过程。百余年前，抗体与抗原特异性结合、抗体被动免疫特性等原理的揭示，开辟了疾病诊断的新途径。而 1975 年单克隆抗体技术的问世，加快了这一方法的广泛应用。初期，临床上使用的单抗多数为鼠源性单抗，由于人和小鼠的种属特异性，鼠源性抗体的使用存在种种限制。鼠抗体虽然对靶抗原是特异的，可以与靶抗原特异性结合，但它不能激活相应的人体效应系统，如抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、补体依赖的细胞毒作用(CDC)等，从而无法正常的发生抗原-抗体反应；此外，鼠抗体作为外源蛋白进入人体，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

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。

改型抗体

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。

表面重塑抗体

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。

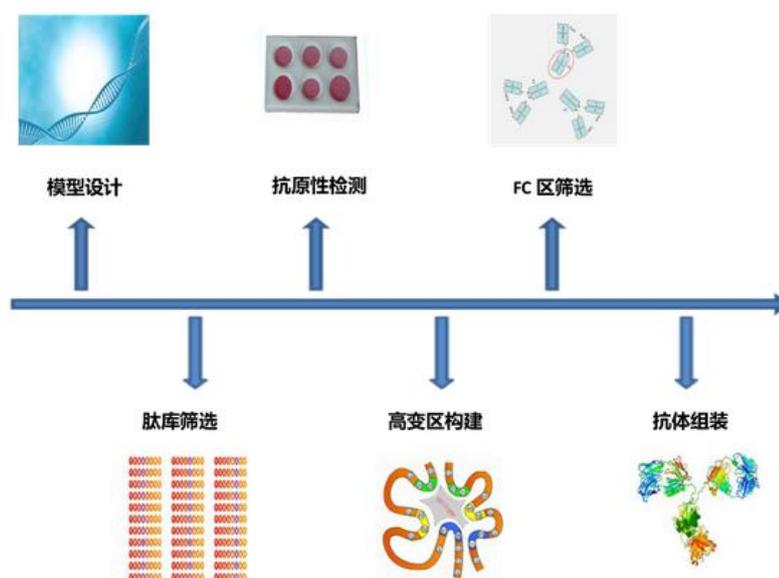
全人源化抗体

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、尽可能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，强力的科技技术支持，可为您提供快速便捷的一站式服务。[重组抗体制备服务](#)

