

1. 鼠源抗体人源化后，抗体亲和力会下降吗？如何保持原有亲本抗体的亲和力？

在对鼠源抗体进行 CDR 移植后，一般来说抗体亲和力都会出现不同程度的下降，通常会下降 3-5 倍。通过对框架区关键氨基酸进行回复突变后可以最大限度的保持抗体的亲和力，经由我司人源化技术完成的人源化抗体可以获得与亲本抗体相当或相同的亲和力。

2. 抗体的免疫原性是如何产生的？抗体的免疫原性如何消除？

任何的抗体药物都有免疫原性，其中抗体的氨基酸序列和空间构象与人体中蛋白的差异是产生免疫原性的主要原因，另外氨基酸翻译后修饰、聚体形成等也会产生免疫原性。由于个体差异，不同的个体对同一种抗体药物也会产生不同的免疫应答。通过对鼠源抗体进行人源化模板替换，人源化改造后可以大大降低免疫原性，通过软件提前预测抗体的免疫原性可以为临床研究提供有效的信息。

3. 上海启文生物的抗体人源化的技术路线是什么？

我们是综合不同的算法确定 CDR，最大可能的保证抗体与抗原的结合，然后根据综合分析的结果选择人源抗体的骨架用于保证抗体后期开发的成功率，接着进行骨架区关键位点氨基酸分析，确定回复突变的位点用于保证抗体亲和力。最后综合评估抗体的免疫原性、稳定性等。

我们可以保证在人源化后抗体的成药性，同时也保证抗体的亲和力，相当于是免去了抗体后期开发的风险和人力物力成本。如果没有保证性的结果，我们一天时间就可以完成，收费也可以更低，但是这种结果对客户没有实际意义。其他很多公司做的结果只是对抗体的 CDR 进行移植后，然后不定向的进行回复突变，亲和力结果不能保证。另外，他们也不能提前控制抗体后期开发的风险。

4. 上海启文生物的抗体人源化技术是如何进行人源化模板选择和回复突变分析的？

我司的抗体人源化技术在开发时内置了所有的人源抗体胚系序列和已报道的抗体 PDB 数据，快速的同源性比对程序和建模方案都极大的缩短了抗体人源化的时间。根据不同人源抗体胚系序列的特点，我们会优选更加易于后期抗体开发的模板进行人源化改造，提高抗体的成药性。同时，我们会根据氨基酸快速扫描的结果对不同氨基酸所处的环境进行软件和人工分析，最大程度的保持抗体的结合活性和功能活性。

5. 如何提供抗体人源化的结果？

我们会提供所有优选后的多条人源化抗体可变区氨基酸序列供您进行构建、表达和检测。

6. 如果做鼠源抗体的犬源化或猫源化，理论和操作上与人源化是否存在差异？

犬源化，猫源化和人源化没有什么本质的区别，都是依据同源性模板结合关键位点氨基酸进行回复突变。抗体的骨架结构相对来说是很稳定且一致的，对于维持 CDR 构象和轻重链可变区作用的关键位点也相对保守，所以在做种属改造的时候并没有本质的区别。

非犬源性抗体在犬体内应用时，可能会引发免疫反应，导致抗体被快速清除，降低治疗效果。抗体犬源化是指将非犬源性的抗体（如鼠源、人源等）通过基因工程技术改造，使其具有犬源性的特性，从而更适合在犬体内应用，减少免疫原性和提高治疗效果。抗体的人源化、犬源化和猫源化在技术原理、操作过程以及部分技术方法上存在相同点。

这三种抗体源化技术都基于基因工程技术。通过克隆原始抗体基因（如鼠源抗体基因），并利用基因编辑手段对其进行改造，以使其更适合目标宿主（人、犬、猫）的免疫系统。这一原理的核心在于通过基因层面的操作，实现抗体特异性和亲和力的保持或优化，同时降低

免疫原性。