其他

治疗性单克隆抗体的常见变异体

随着生物技术的不断发展，治疗性单克隆抗体（therapeutic monoclonal antibodies，mAbs）已经成为一种成功的治疗方法，用于治疗恶性肿瘤、自身免疫病、感染性疾病和神经系统疾病等。然而，普通的 mAbs 可能存在一些局限性和缺陷，如低亲和力、短半衰期、免疫原性、免疫反应、免疫清除和药物代谢等问题，可能会影响其药效和安全性。为了克服这些问题，研究人员不断尝试通过基因工程技术对单克隆抗体进行翻译后修饰和基因工程改造，以改变分子结构和生物学性质，从而增强其药效和安全性。通过基因工程技术，如质粒转染、细胞融合、重组蛋白表达和纯化等得到的变异体的结构和功能可以被精确地控制和调节，从而增强生物活性和药效。

大多数 mAbs 具有特定的生物学和化学特性，可以通过翻译后修饰和基因工程技术来提高它们的药效和稳定性。这些方法包括糖基化、聚乙二醇化、Fc 区工程化和半抗体制备等。目前，mAbs 变异体已经被广泛应用于药物研发和临床治疗中。

一、糖基化变异体

糖基化变异体被定义为在糖基化水平或样式方面不同于野生型单克隆抗体的变异体，指在糖基化修饰方面与原始单克隆抗体存在差异，如选择性缺失、添加或替换糖基的单克隆抗体。近年来，糖基化技术的发展使人们可以更精确地控制糖基化修饰的产物，从而优化单克隆抗体的药效和免疫原性。例如，添加或替换某些糖基可以增强单克隆抗体的亲和力和稳定性；选择性缺失某些糖基可以降低单克隆抗体的免疫原性。因此，糖基化变异体是优化单克隆抗体的重要手段之一。

糖基化是 mAbs 的常见翻译后修饰方法，能够影响其药代动力学、免疫原性、免疫效应、药效和稳定性等。目前已经开发出多种糖基化变异体，包括高甘露糖型、低甘露糖型和非糖基化型等。

糖基化可以影响 mAbs 的生物学活性、免疫原性、溶解度和稳定性。糖基化变异体的制备可以通过改变生产过程中的培养条件、引入新的基因或选择不同的细胞系（如使用酵母表达系统）等方法来实现。研究人员可以通过调整培养细胞的种类、培养方法和培养环境等因素来控制糖基化变异体的水平和样式。例如，将人类抗体序列插入到酵母菌表达载体中，可在其分泌 mAbs 时获得 *N*- 糖基化和 *O*- 糖基化产物，即获得具有不同糖基结构的 mAbs 变异体。

糖基化变异体可以影响单克隆抗体的结构和稳定性，改变 mAbs 的亲和力和功能，从而影响它们的药理作用。糖基化变异体可以改变单克隆抗体的免疫原性。由于一些人类细胞表达的糖基化样式和小鼠细胞不同，进行适当的糖基化修饰可以使单克隆抗体更加接近人体内天然存在的糖基化样式，从而降低免疫原性。糖基化变异体还可以影响单克隆抗体的血清半衰期，从而影响在体内的清除率。

糖基化变异体的制备方法包括以下几种。(1) 选择适当的细胞系和培养条件。糖基化的类型和水平取决于细胞系和培养条件，因此选择适当的细胞系和培养条件十分重要。例如，选择中国仓鼠卵巢细胞（CHO 细胞）、人胚肾细胞 293（HEK293 细胞）等细胞系，能够提高糖基化水平；调节培养条件，如温度、pH 值、营养物质等，可以改变糖基化的类型和水平。(2) 基因工程技术。基因工程技术可以通过改变单克隆抗体的基因序列来获得糖基化变异体。例如，通过插入或删除糖基转移酶基因，可以调节变异体的糖基化类型和水平。(3) 酶法。酶法可以通过添加或去除糖基来获得糖基化变异体。例如，通过添加或去除酶切位点来调节糖基化的类型和水平。

二、Fc 区变异体

mAbs 的 Fc 区是与 Fc 受体结合的区域，对此区域进行突变改造可以影响抗体的药效和免疫原性。Fc 区变异体是指在 Fc 区与原始单克隆抗体存在差异的变异体，如替换或删除某些氨基酸残基、添加新的氨基酸残基等，以增强或降低单克隆抗体的亲和力、稳定性或免疫原性。Fc 区变异体可以通过点突变或插入（或删除）某一或某些氨基酸片段等方式来获得。Fc 区变异体的设计应根据需要来选择，以调节单克隆抗体的药效和免疫原性。因此，Fc 区变异体是优化单克隆抗体的重要手段之一。

Fc 区变异体的制备方法包括以下几种。(1) 点突变。点突变可以通过改变 Fc 区的氨基酸序列来实现 Fc 区变异。(2) 插入或删除基因片段。插入或删除基因片段可以改变 Fc 区的长度和结构，从而实现 Fc 区变异。

三、互补决定区（CDR）变异体

单克隆抗体的 CDR 区是与抗原结合的区域，对其实施变异可以影响抗体特异性和亲和力。CDR 变异体是指在 CDR 区与原始单克隆抗体存在差异的变异体，如替换或删除某些氨基酸残基、添加新的氨基酸残基等。CDR 变异体也是优化单克隆抗体的重要手段之一。同样，CDR 变异体可以通过点突变或插入（或删除）基因片段等方式获得，制备方法与 Fc 区变异体类似。CDR 变异体的设计也应根据需要来选择，以调节单克隆抗体的特异性和亲和力。

四、其他变异体

除了上述常见的变异体之外，还有一些其他类型的变异体，如可变区变异体、链变异体、骨架序列变异体等，可通过基因重组、靶向替换、插入或删除等不同的方法来制备。

五、临床应用前景

构建变异体是改进 mAbs 药效和安全性的有效手段。随着对 mAbs 的认识不断深入，越来越多的研究将关注如何选择和设计优化的变异体，以达到较佳的治疗效果和安全性。另外，随着生物技术的不断发展，新的技术也在不断涌现。例如，CRISPR/Cas9 基因编辑技术可以精确编辑 mAbs 的基因序列，从而实现精准的变异体构建。因此，未来 mAbs 的优化变异体还有很大的发展空间。

mAbs 的翻译后修饰和基因工程改造是重要的生物技术，通过改变单克隆抗体的糖基化片段、多肽序列和主链结构，可以显著提高其治疗效果、免疫原性和清除率。然而，在进行变异体的设计和构建时，必须充分考虑其影响和潜在不良反应；引入适宜的变异体，将是提高 mAbs 的安全性和效力的关键。综上，mAbs 的翻译后修饰和基因工程改造是快速发展的领域，随着技术的不断进步和应用的不断拓展，将会有更多的变异体被开发出来，并广泛应用于各种疾病的治疗中。

农斯淇（广西警察学院）