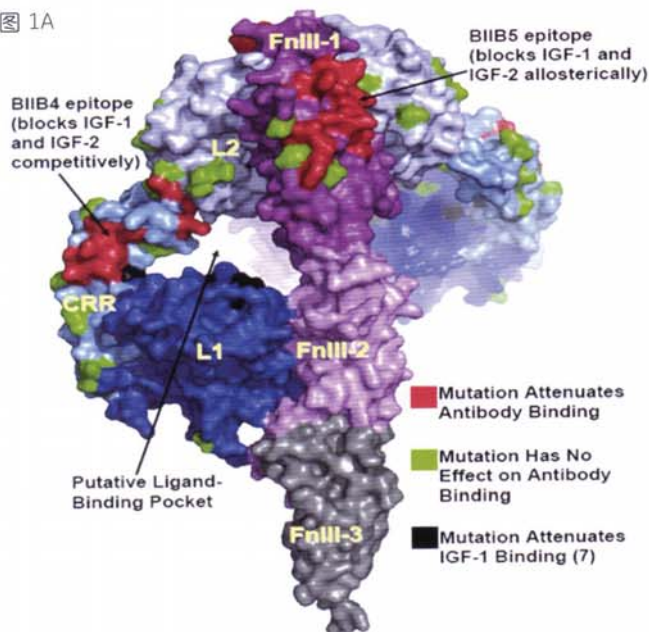


应用示例 4 应用 DSC-ITC-SPR 技术评估抗体在不同抗原表位结合的特异性及机理

胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 对于肿瘤细胞的增殖、分化和转移过程起着重要的作用, 是具有良好的开发前景的肿瘤治疗靶点, 寻找新的 IGF-1R 高选择性抑制剂具有重要的临床意义和应用前景, 而相关的生物抗体抑制剂药物的研究正成为热点之一。此例就是分别采用 DSC\ITC\SPR 技术对于 IGF-1R 与 IGF-1\2 的结合有抑制作用的几种抗体 B113\B114\B115 的抑制效果、在不同抗原表位 (图 1) 结合的特异性及机理进行了评估。

图 1A



反 IGF-1R 的抗体可以用于肿瘤的治疗取得了一定程度的临床成功:

IGF-1R 有两种天然底物, IGF-1 和 IGF-2. 我们采用 SPR 的结合研究抗原表位位点, 研究 IGF-1R 的分子量和突变形式; 采用 ITC200 研究复杂结合体系的活动机理。

实验结果总结:

1. 无抗体
2. B11B5 - 是 IGF-1 的构象抑制剂 (来自于 ELISA), 然而 ITC 结果显示 B11B5 不会影响底物的结合 (图 2)。注意: 其中的道理仍在研究中。(图 2、图 3)
3. B11B3 - 是 IGF-1 的构象抑制剂 (来自于 ELISA) 由 ITC 显示 K_D 呈 50 倍下降 (与无抑制剂相比), 同样由 ITC 呈现焓变和熵变的不同。
4. B11B4 - 是 IGF-1 的竞争性抑制剂 (来自于 ELISA), 由 ITC 显示可完全阻塞结合。(图 2、图 3)

ITC 的优势: 了解更多的结合背后的机理信息, 这正是 ITC 的独特之处。

图 2

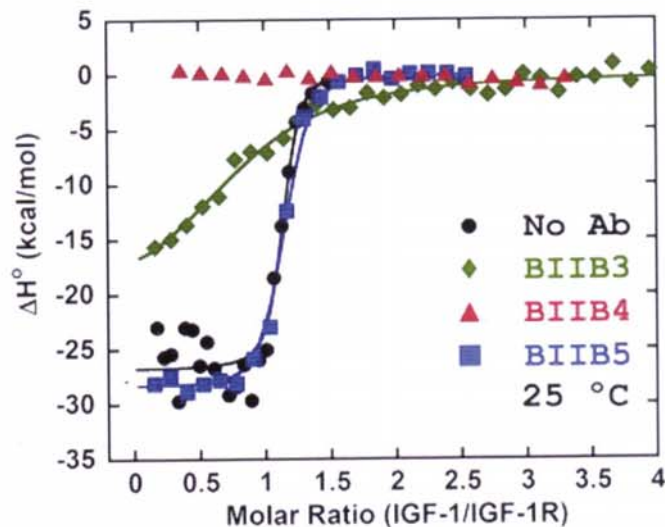


图 3

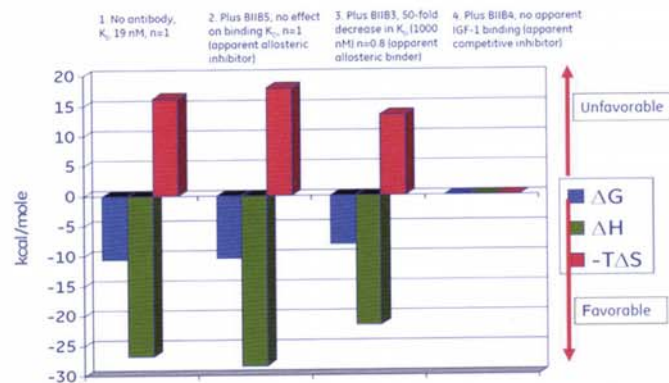
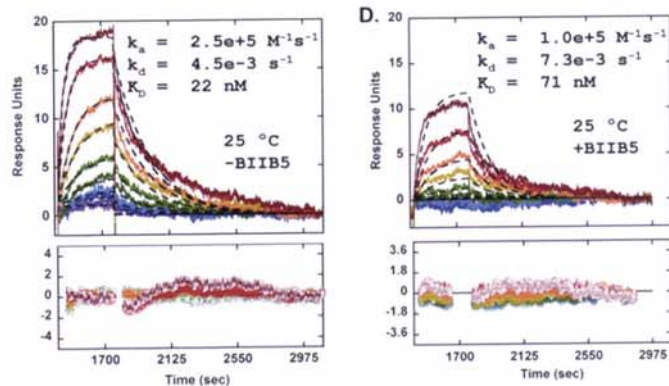


图 1D



注: Doarn, et al, J. Biol. Chem 284, 10254-10267 (2009) with permission of S. Demarest, Biogen Idec.