



Fc-FcRn

汇报人：凌月雷

2022.9.22

CONTENTS

01

FcRn

02

Fc strategy

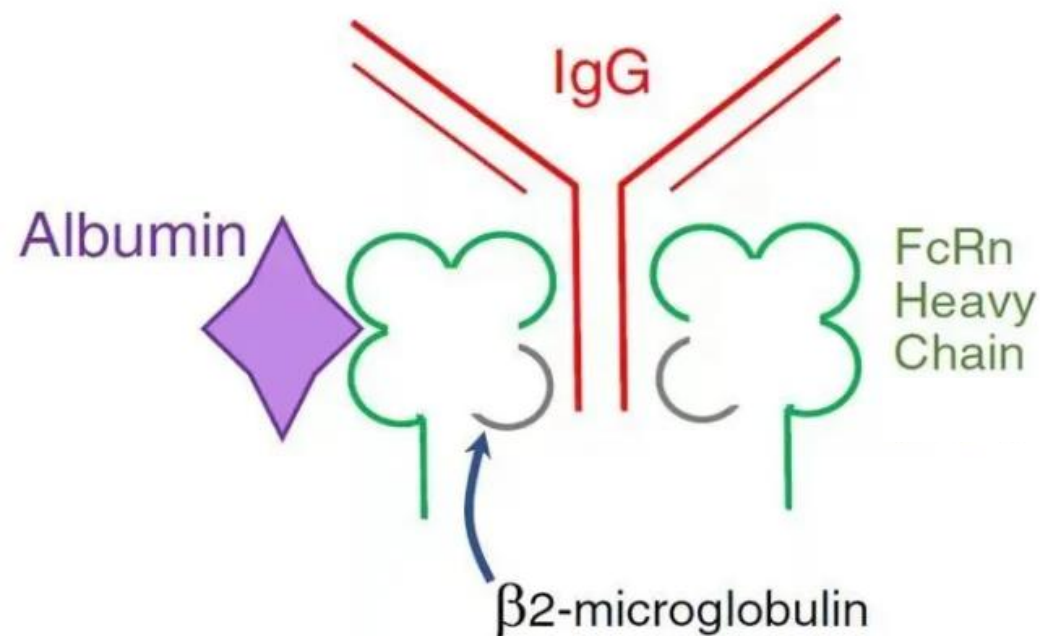
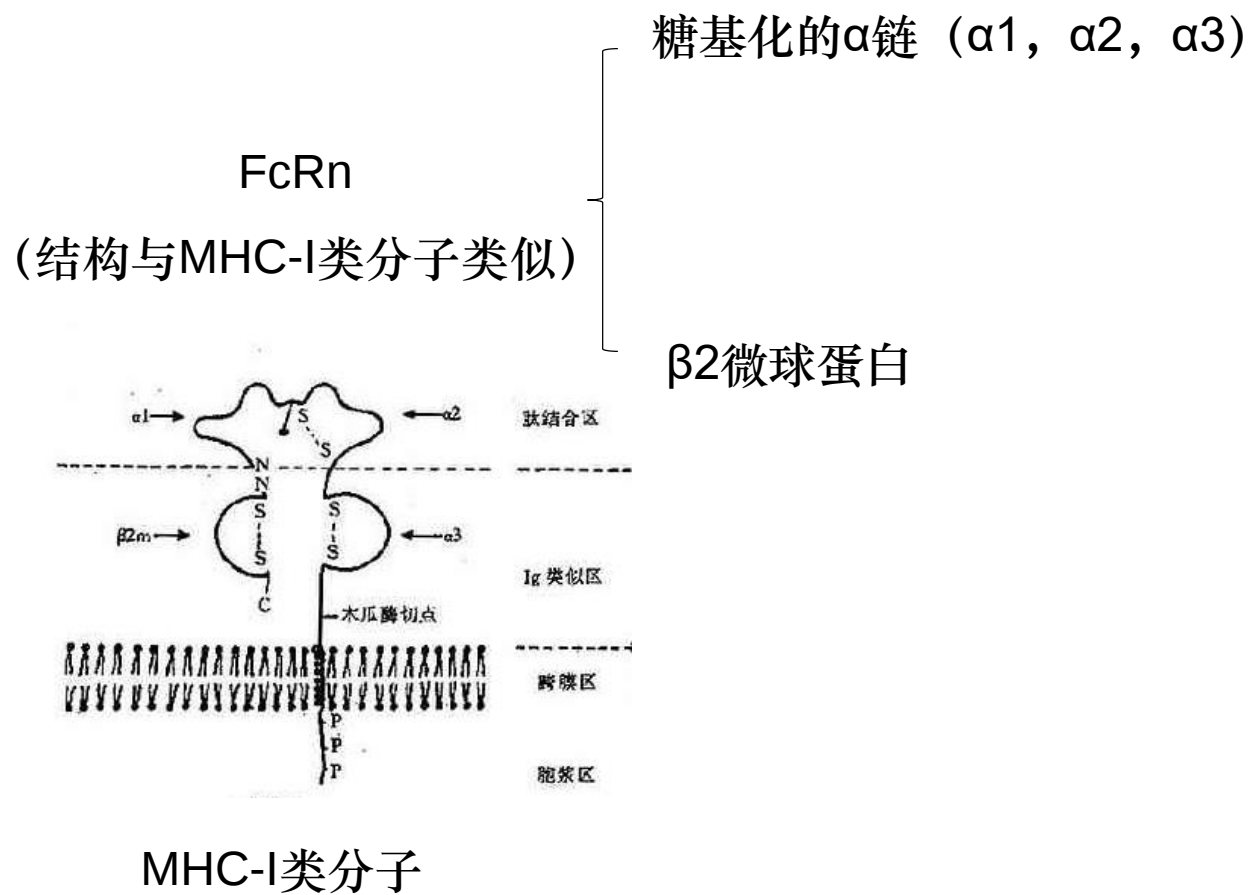


01 FcRn



FcRn

FcRn，在新生儿肠道中发现的受体，可将母乳中的 IgG 从母亲传递到后代。也在血管内皮、血脑屏障、肾脏、肝脏、肺和整个造血系统中表达



FcRn的异二聚体结构

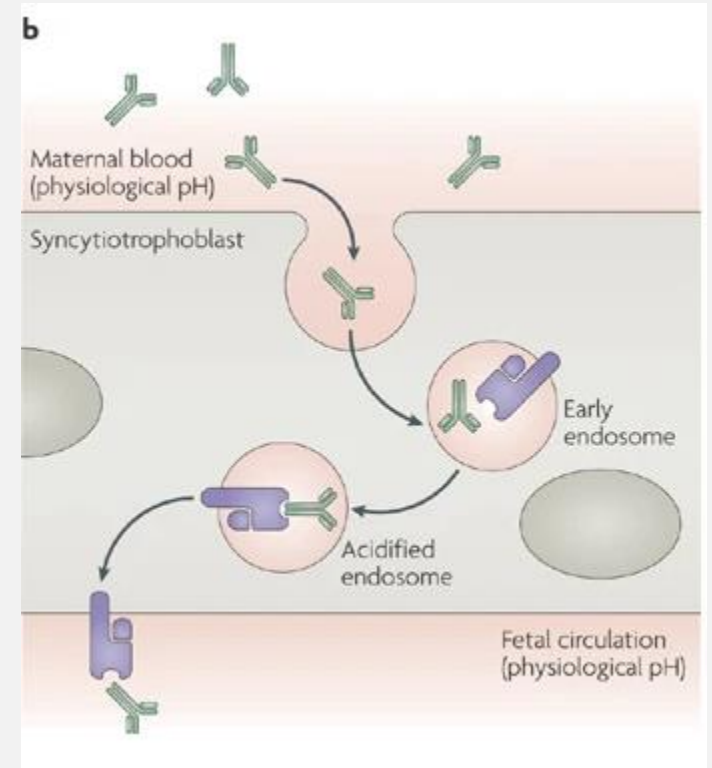
FcRn mediates the transfer of IgG

IgG通过胞饮进入细胞，其Fc区域与FcRn结合 ($\text{pH} < 6.5$)。

IgG:FcRn 复合物并不会被溶酶体降解，而是返回细胞膜。

与质膜融合后，内体的细胞内液被释放并迅速与细胞外 pH 值 7.4 平衡。

在细胞外 pH 值下，FcRn 对 Fc 结构域的亲和力非常低，以至于抗体被释放回循环中。





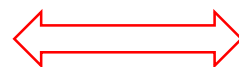
FcRn-IgG Interaction

FcRn结合IgG

FcRn在结合Fc时不会发生显着的构象变化。

1, 电荷相互作用

IgG(CH₂-CH₃铰链区)的组氨酸残基



FcRn- α 2

Glu117

Glu132/Glu135

Asp137

2, 疏水性氨基酸的相互作用

IgG 253 位上的疏水异亮氨酸残基与 FcRn 的 Trp133 相互作用

3, β 2链



FcRn-IgG Interaction

FcRn结合IgG

FcRn与 IgG 的 CH2-CH3 铰链区结合

两种模型 (大鼠模型中)

两个FcRn对称地结合一个 Fc 铰链区。

若Fc 片段上仅存在一个 FcRn 结合位点（如在异二聚体 Fc 分子中，其中有一条 FcRn 结合链和一条非 FcRn 结合链）降低了对 FcRn 的总体结合亲合力，同时转胞吞作用和体内半衰期下降。

两个 FcRn 分子不对称地接触 IgG。

一个受体主导与 Fc 的不对称相互作用，但另一个 FcRn 分子有助于稳定复合物。以这种方式结合 Fc 并非绝对需要 FcRn 二聚化，但它增加了相互作用的亲和力。



02

Fc strategy



Fc融合蛋白

利用FcRn对Fc的特殊机制，形成各类的融合蛋白。

Fc融合蛋白的Fc结构域影响了融合蛋白分子的理化性质与生物学活性，而功能蛋白部分则决定了Fc融合蛋白的药理活性。功能蛋白的种类很多，可以是细胞因子、毒素、受体、酶等

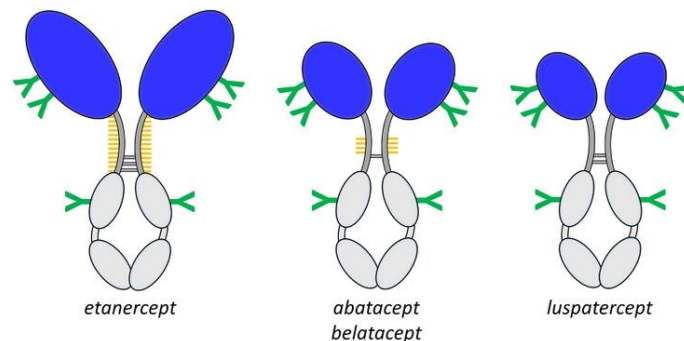
长效性

这类蛋白制成的药物在血浆内有比较长的半衰期。

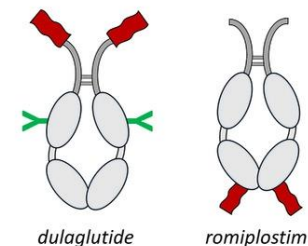
稳定性

Fc融合蛋白可以通过 Fc 铰链区的二硫键连接形成稳定的二聚体，进一步通过对二硫键的基因工程改造和修饰，还可以使 Fc 融合蛋白聚集成六聚体复合物。

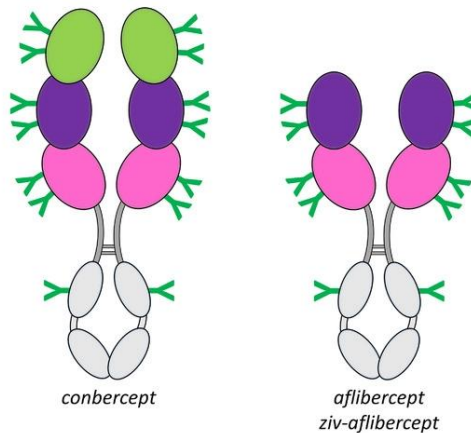
A) ECD-Fc



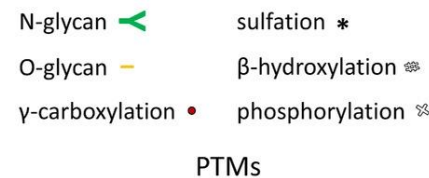
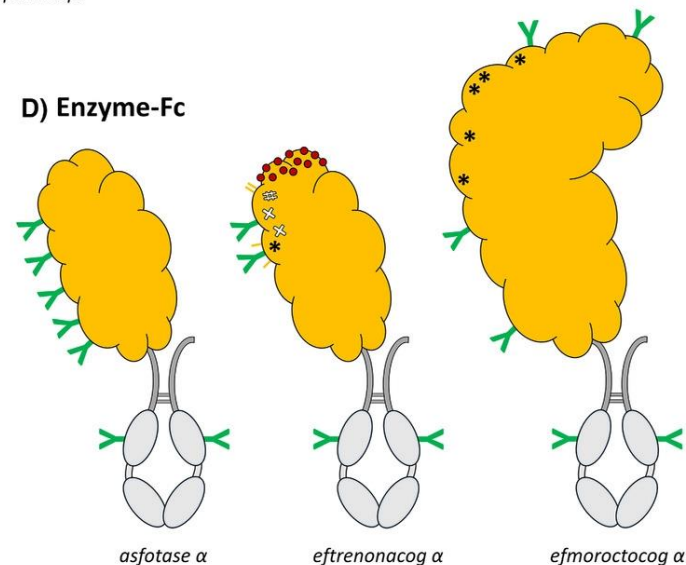
B) Peptide-Fc



C) Cytokines traps



D) Enzyme-Fc





Fc融合蛋白

与Fc进行融合或偶联，使其半衰期延长，改善药代动力学

由FDA批准上市的Fc融合蛋白类药物主要有7种，均由重组内源性多肽或其突变体与Fc片段融合而成，大多数涉及自身免疫性疾病的治疗

名称	类型	适应症	半衰期
Eylea	VEGF受体胞外区-Fc融合蛋白	湿性老年黄斑变性	5~6
Nulojix	CTLA-1胞外区-Fc融合蛋白	器官排斥反应	9
Arcalyst	IL-1R及辅助蛋白-Fc融合蛋白	Cryopyrin蛋白-周期性综合征	8.6
Nplate	促血小板生成素受体-Fc融合蛋白	慢性免疫性血小板减少性紫癜	3.5
Orencia	CTLA-4胞外区-Fc融合蛋白	类风湿性关节炎	16
Amevive	LFA-3胞外区-Fc融合蛋白	慢性斑块型银屑病	11~12
Enbrel	TNFR胞外区-Fc融合蛋白	类风湿性关节炎	3~5.5



Fc half-life extension

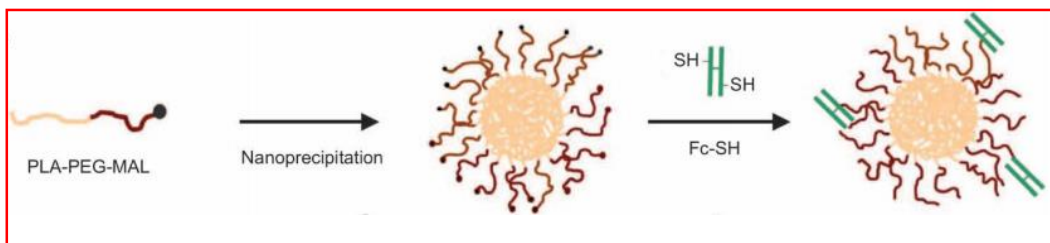
对Fc进行改造，提高其与FcRn的结合力，然后再与其他蛋白进行融合或偶联。改善半衰期的 Fc 工程将赋予 mAb（Fc融合蛋白）延长的生物利用度和潜在的治疗效果，同时降低给药频率要求。

噬菌体展示Fc变体文库的筛选鉴定了在pH 6.0下具有增强与人FcRn结合的突变体YTE（M252Y / S254T / T256E）。研究显示，YTE变体与人和食蟹猴FcRn的结合能力增加了10倍，在食蟹猴PK研究中半衰期增加了4倍。Motavizumab（莫托维珠）-YTE是一种靶向呼吸道合胞病毒的人源化抗体，是一种针对FcRn介导的半衰期延长而设计的抗体，已在人类受试者中进行测试。I期临床试验结果显示，相对于Motavizumab IgG1，其半衰期增加2至4倍。

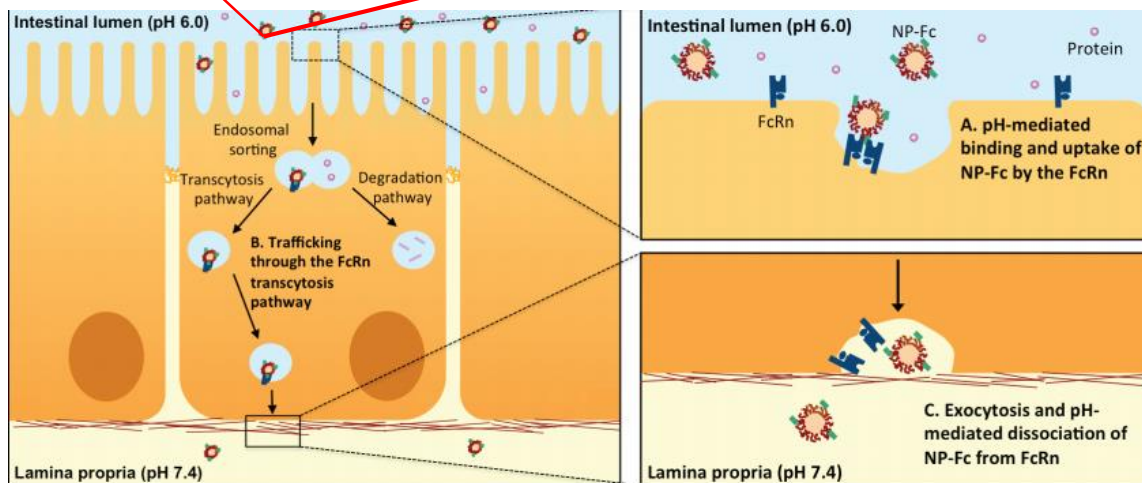
Ravulizumab (依库丽单抗)是一种长效C5补体抑制剂，用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）。氨基酸突变（VH_Y27H、VH_S57H、M428L、N434S）导致半衰期延长 4 倍，从而使给药剂量从每 2 周减少到每 8 周，同时保持疗效。



Fc-targeted nanoparticle



Fc的偶联改善了纳米粒子跨肠上皮运输。



在小鼠中，口服FcRn靶向纳米颗粒通过肠上皮细胞转运并达到体循环，平均吸收效率为13.7%/小时，而非靶向纳米颗粒仅为1.2%/小时。此外，将含有胰岛素的靶向纳米颗粒口服给药，在野生型小鼠中引起长时间的降血糖反应。



Fc-targeted nanoparticle

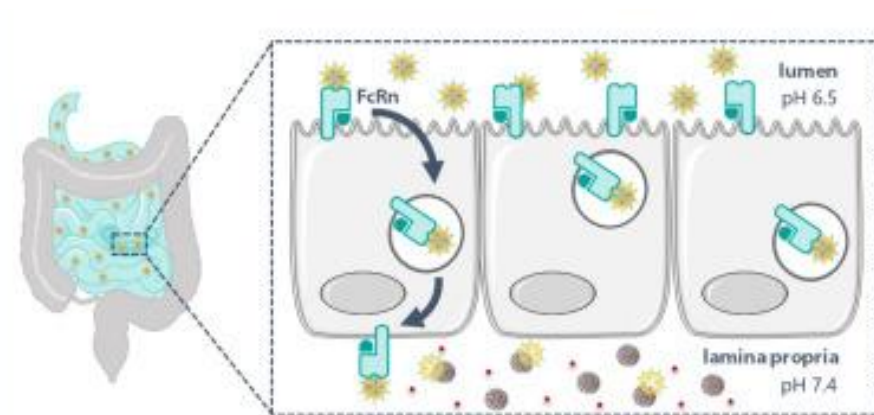
多孔硅纳米粒包载胰岛素

木质素(在胃肠道中保护纳米粒)

Fc片段

多级纳米系统

pH响应性的纳米系统在胃肠道中稳定，并通过FcRn介导的胞吞作用增强药物分子穿过肠上皮细胞并进入血流，并在血液环境中释放胰岛素。





Thank

you

