

Biacore™ T200

非标记相互作用分析系统

Biacore™ T200 (图1) 是一种用于具体研究生物分子相互作用的、多用途、无标记的分析系统。该系统已广泛应用于基础科研与药物研发的各个阶段，从早期研究到药物发现与开发，一直到最终生产的质量控制阶段(QC)。

这套系统以其卓越的灵敏度提供实时的高质量的动力学、亲和力、浓度、结合特异性、选择性以及热力学相互作用的数据。即便是动力学范围的极端结合和解离速率的相互作用表征也可以获得比以往任何时候更加精确和可靠的分析。

- 灵敏度高, 可不受分子量限制的检测任何可溶分子
- 可检测从离子到病毒等任何分子间的相互作用
- 内置方法编辑与数据质控, 快速得到可靠数据
- 自动化程度高, 可无人值守检测384个样品, 并且分析软件可一次性快速分析5000个样品

从方法编辑、运行检测、到数据分析与评估, Biacore™ T200提供了全面的解决方案。对于常规检测, 用户可使用简化的向导式程序进行实验设置与数据分析; 而对于更具挑战性的实验, 可使用自定义方法程序和灵活的数据评估工具。无论是单一样品的精确表征、数百个样品的高通量筛选, 还是生物药的相似性评价, 该系统都能提供高质量的数据。

此外, Biacore™ T200还有可选择的GxP模块, 支持Biacore™ T200在符合法规要求的环境下运行。



图1. Biacore™ T200——高灵敏度、无标记的分子互作分析系统

主要应用

Biacore™ T200以其卓越的性能, 广泛应用到各类分子互作的检测, 涵盖了基础科研、药物开发和临床医学等诸多领域:

- 增强了对于分子机制和结构 - 功能关系方面的了解
- 定义潜在的药物靶标和诊断性标记物
- 筛选并表征生物治疗候选分子
- 在药物发现过程中筛选并优化先导化合物
- 在免疫原性研究中发现并表征抗药性抗体 (ADA)
- 在疫苗研发过程中实施时间和成本效益双赢的浓度分析

扩展非标记相互作用分析的检测极限

Biacore™ T200的高灵敏度使其能够精准检测各种小分子化合物(图2),并且对检测的分子不受分子量限制,充分拓宽了分子互作设备的应用范围。因此,之前无法检测的离子、小分子化合物、低丰度蛋白质等,现在都能使用Biacore™ T200进行检测。

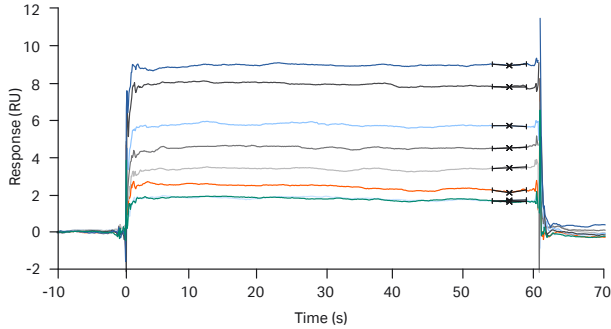


图2.甲基磷酸(Mr 95)与碳酸酐酶的相互作用

Biacore™ T200 专为需要高灵敏度的分子间相互作用分析而设计,可用于以下分子间相互作用的检测:

- 离子
- 小分子化合物(无最低分子量限制)
- 低丰度分子(浓度大于1 pM)
- 珍贵或易失活的靶蛋白,如G蛋白偶联受体
- 配体的超低偶联,避免抗原-抗体之间互作时因二价效应所引起的舞蹈效应的干扰
- mM级亲和力的弱相互作用分析
- 超强的结合和超慢解离的样品, $k_d \geq 10^{-5} s^{-1}$

从容检测珍贵或微活性样品

Biacore™ T200 的超高灵敏度,能够确保在很低的样品偶联量的条件下就能进行互作检测,并且不影响数据质量。这样既节约了样品,又能够对一些微活性或易失活的蛋白如GPCR等进行检测,而这些易失活的蛋白往往是最重要的药物靶点。Biacore™ T200的高灵敏度意味着即使固定的GPCRs只有一部分保持活性,也足以进行互作检测(图3)。此外,偶联量的降低,有效减少了价格昂贵的样品用量,这样既能降低实验成本,也能使得以往受样品量限制无法进行的实验成为可能。在样品用量减少的同时,还能节约样品的检测时间,从而能够省时、省钱、又省力的完成各类互作的检测。

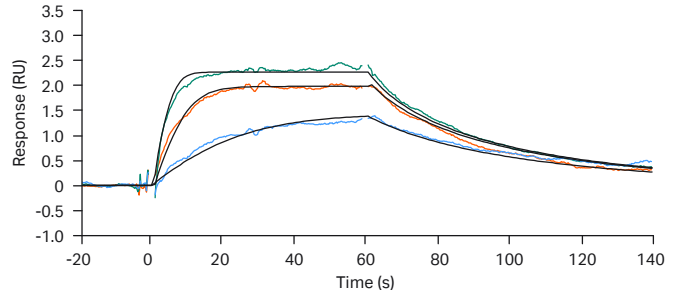
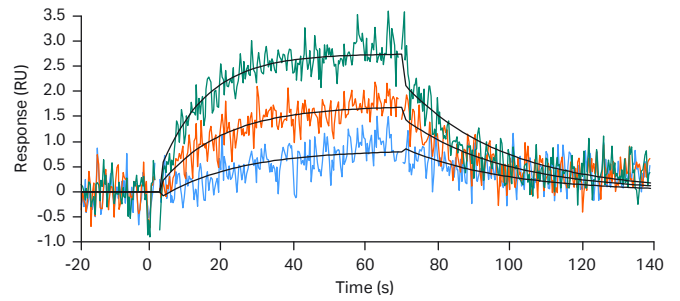


图3.小分子XAC(Xanthine Amine Congener)与含有组氨酸标签的GPCR蛋白(StaR™)A2的结合。当GPCR蛋白偶联量较低时,相比于传统检测技术(上方传感图),Biacore™ T200(下方传感图)可获得更高质量的数据。数据来源于Dr. Andrei Zhukov, Heptares Therapeutics Ltd, Welwyn Garden City, UK.

分析方法设计更加灵活

在进行抗原抗体的相互作用分析时,如果偶联抗原并且偶联量过高,在解离的过程中很容易引起解离下来的抗体分子“再结合”到抗原上,即舞蹈效应(avidity effects),从而导致解离速率偏低。因此大家通常将抗体固定在传感器表面,而不是作为流动相,从而避免了由抗体结合到高密度抗原表面上所引起的舞蹈效应。而得益于Biacore™ T200的高灵敏度,可以通过降低抗原偶联量的方式,有效避免舞蹈效应(图4)从而使得固定抗原走抗体的分析方法成为可能,并且同样能够得到准确的结果,使实验设计更加灵活多样。

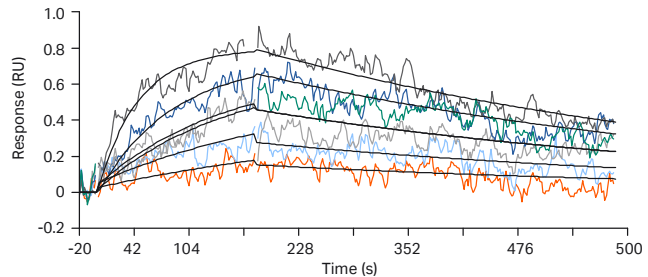
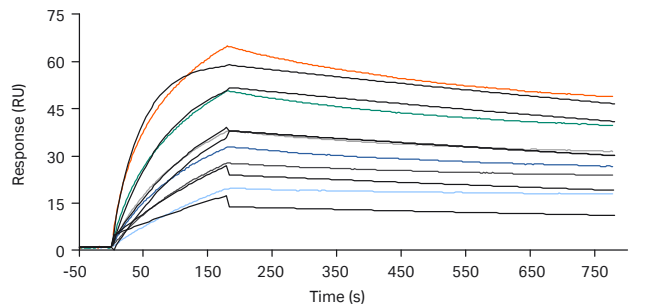


图4.当抗原偶联水平较低时(下方的传感图),互作数据更符合1:1模型。以抗原为固定相、抗体为流动相的结合动力学常数更加精确可靠

从mM到fM的超宽动力学检测范围

Biacore™ T200 独特的微流控系统专为高质量的动力学分析设计。四个流通池可单个、配对或者串联使用均可,可同时检测四对不同相互作用,从而提高了运行效率。而Biacore™特有的在线参比通道设计,能够实际呈现样品的非特异结合情况。并且实时自动的参比扣减设计,能够最大程度的扣除非特异结合对结果的影响,从而确保检测结果更加准确可靠。

Biacore™ T200 具有从mM 到fM 的宽泛动力学常数检测范围,可以确保检测高达 $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的最快的结合速率以及低至 10^{-5} s^{-1} 的到最慢的解离速率(图5)。从而可用于早期抗体筛选时,超高亲和样品间的动力学排序。此外,它能够区分快速结合的样品间的细微差异,这一点对于研究受生物利用度限制的生物学过程时非常重要。

- 结合速率常数 k_a : 从 10^3 到 $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
- 解离速率常数 k_d : 从 10^{-5} 到 1 s^{-1}

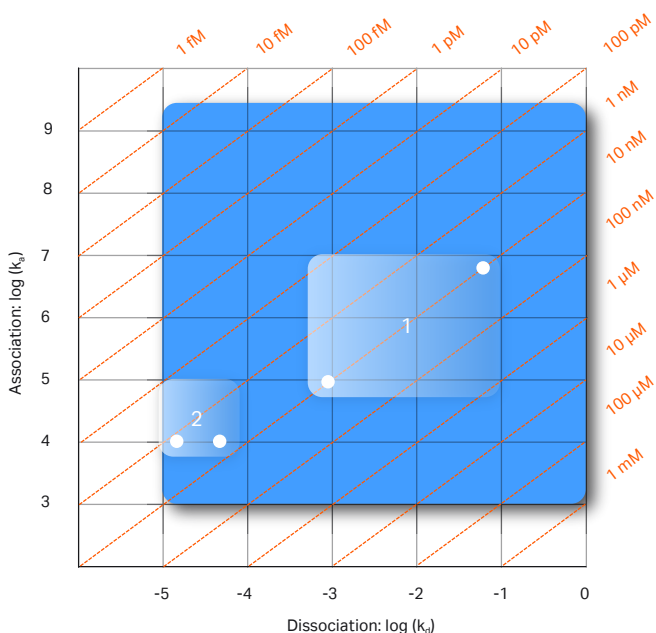


图 5. Biacore™ T200具有非常宽的动力学常数检测范围,能够检测最快的结合,最慢的解离。(1)亲和力数值相近的相互作用有着截然不同的动力学性质。因此,动力学常数(结合速率、解离速率)的获得有助于提高候选药物的选择性。(2)即使非常慢的解离速率Biacore™ T200仍然能够准确的区分

卓越性能

48小时无人值守,可单次分析高达 384 个样品

Biacore™ T200 的样品架支持 96 和 384 孔板、1.5mL EP管和其他体积的样品管。四个流通池同时使用,可同时检测高达四种不同的相互作用。Biacore™ T200 的样品仓温度可降至 4°C 确保易失活的样品能够在超过48小时的检测过程中长时间保持活性稳定。

在生理温度下呈现真实互作结果

Biacore™ T200能够 $4-45^\circ\text{C}$ 精确控温,能够在无限接近生理温度下精确检测分子间的互作,从而更加准确地反应不同分子在体内状态下的真实特性(图6)。同时Biacore™ T200系统内置的缓冲液在线脱气装置,能够有效去除在温度升高的情况下缓冲液中所形成的气泡,从而提供更高质量的数据。此外,内置的缓冲液在线脱气装置也可以对缓冲液中的气泡进行实时在线脱气,从而提高了操作的便捷性。

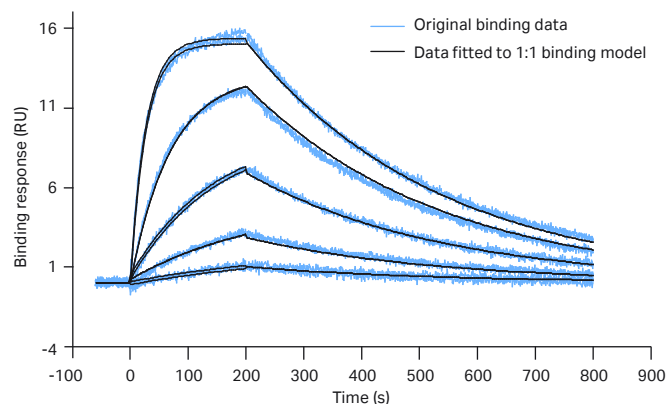


图 6. Biacore™ T200 在 37°C 时提供稳定且可重复的高质量数据

内置缓冲液筛选程序加速实验方法开发

Biacore™ T200 内置缓冲液选择装置,在每次运行中可测试四种缓冲液,加快了实验方法的开发,同时也便于筛选最适合的互作条件或评估不同缓冲液条件对互作的影响。例如,在分子机制和结构稳定性研究中,用于评估不同微环境条件对结合特性的影响。

垂钓和发现未知互作因子或中药有效成分鉴定

Biacore™ T200 分子相互作用分析系统能够与质谱联用,发现与靶蛋白结合的未知互作因子或者鉴定中药的有效成分。Biacore™ T200 软件内置垂钓与回收模块,能够自动完成整个操作过程,并且具有以下优势。

- 分析物以很小的体积被回收,使得浓度最大化
- 在线清洗,最大程度去除管路中的原液残留
- 样品自动回收并存放于含有中和溶液的瓶中
- 软件模板中已预先内置了整个回收模块

易于使用的软件向导和模板

Biacore™ T200 软件适用于各种经验水平的用户。软件向导程序包含从分析方法开发到数据解析的所有实验步骤，简化了整个检测过程并缩短了检测时间(图7)。

对于灵活的实验设计，内置的方法编辑器是一个直观且强大的工具。客户可以直接调用预设的方法，也可以根据自己的需求在此基础上进行修改。或者用户也可以使用编辑器从无到有的开发新颖的、定制化的方法。

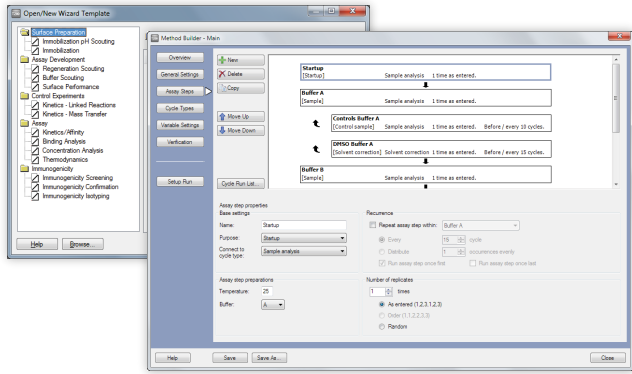


图7.易于使用的软件向导程序完成所有的常规实验，也可使用Method Builder 自定义更进阶的方法

快速、简单的动力学分析

Biacore™ T200软件提供了多种准确可信的动力学分析方法，包括多循环动力学分析（每个循环一个样品浓度，一次再生）和单循环动力学分析。单循环动力学分析由于进样之间不需要进行再生，无需摸索再生条件，从而使得再生困难的样品能够被检测，并且缩短了实验开发和检测的时间。

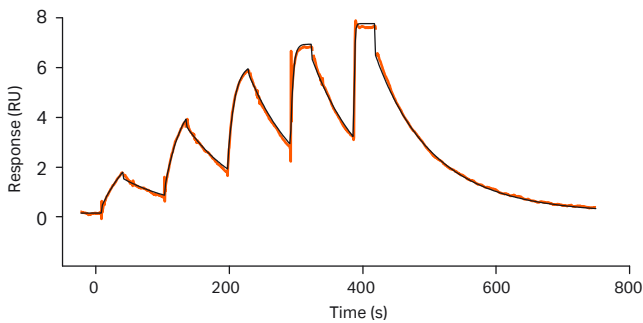


图8.使用单循环动力学分析方法，不同浓度的样品在同一个循环内，一个接一个的连续进样，各浓度之间无须添加再生步骤。在此例中，一个分子量为312 Da 的分子梯度被稀释为0.062, 0.185, 0.556, 1.667 和 5 μM，依次流经固定了1760RU 的蛋白质（分子量 29000 Da）的芯片表面

高效的亲和力和动力学分析软件

Biacore™ T200 功能强大的数据分析软件，确保用户仅通过几次简单的点击就能实现动力学及亲和力数据分析。

- 支持精确表征和高通量筛选的应用
- 对数据进行快速分析及可靠性判断
- 定制化的数据分析

Biacore™ T200数据分析软件一次可分析多达200个样品多浓度梯度的检测结果，这些结果可以是单次实验的结果，也可以是多次实验结果的汇总。并且最终的结果会以缩略图的形式展示所有样品的亲和力与动力学数据的整体概览，同时也能展示每一个样品不同浓度梯度数据的细节。

用户可以轻松的对单一互作数据、选定的部分数据或所有互作数据进行展示或处理。而所有样品的整体评估结果以可排序的和自定义的表格方式进行汇总。亲和力的结果显示在KD图中，而动力学参数则以结合和解离速率图（On-Off图）呈现（图9）。

这些灵活的设置可实现对大批量数据的灵活处理，从而简化分析流程并快速获得结果。

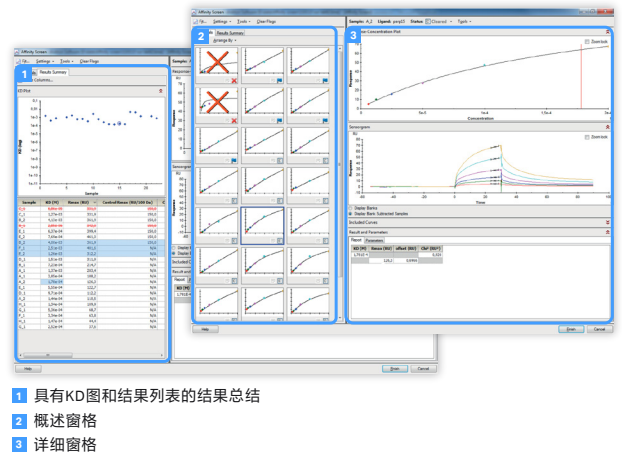


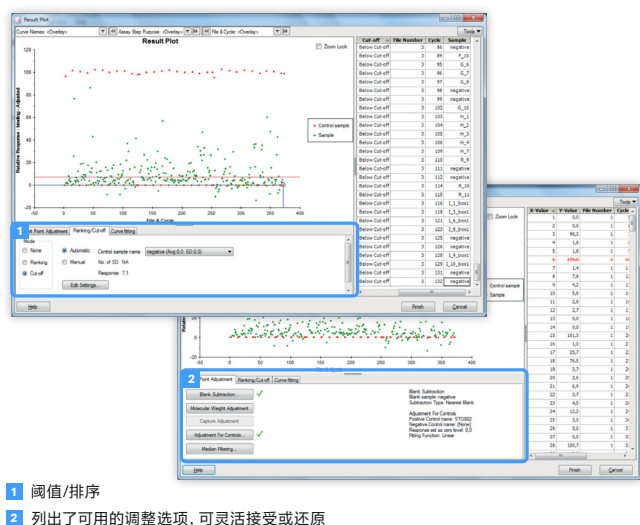
图9.优秀的概述、灵活的分析 and 全面的结果摘要，可以更快地进行动力学和亲和力分析

直观的数据质控 (QC)，确保得到的每一组数据都准确可靠

Biacore™ T200数据分析软件在进行动力学拟合时，还能直观显示表征质量控制的红绿灯标识，通过对动力学常数范围、参数的唯一性、容积效应以及残差等多方面的统计学考量，帮助用户判断动力学拟合数据的可靠性，有效避免用户仅凭主观判断得到错误结果。如果质控不合格，该软件还会为进一步优化提供有用的建议。

利用Result Plot图进行直观的精挑细选

在进行小分子或片段药物的大批量筛选时，Biacore™ T200数据分析软件能够以Result plot的形式，展示样品的响应值与不同变量之间的关系。单次Result Plot中可对多达5000个来自不同批次实验的单浓度筛选样品同时进行汇总分析（图10），并最终通过自动排序或设置阈值的方式，挑选出候选药物。通过设置相同的调整和归一化条件提高分析结果的质量，从而避免了重复操作。这样既节省了分析时间，又降低了人为错误的风险。



1 阈值/排序
2 列出了可用的调整选项，可灵活接受或还原

图10. 使用Result Plot，可对来自多批结果的多达5000个样本进行汇总分析，从而轻松选择感兴趣的样本

基于传感图比对的相似性评价

药物结合活性的一致性与相似性评价是生物类似药开发和质量控制的重要步骤。而且药典和法规明确指出，在药物研发过程中必须监控产品或工艺变更对靶标结合活性所引起的任何可能影响，以确保药物的安全性和有效性。传统的药物一致性与相似性评价通常使用动力学和报告点分析进行评估，但是当样品更复杂时，这些分析就会变得更具挑战性甚至不足以进行相似性评价，例如Fc融合蛋白，双特异性抗体和抗体偶联药物等新一代的治疗性药物。

Biacore™ T200软件特有的指纹图谱比对功能模块，通过直观地比较仿药与原研药各自结合传感图的重叠度，使相似性评价变得更加直观容易，并且通过“相似性分值”对不同样品间的相似性进行量化。该模块也可以通过整合上百个不同批次样品的检测数据，对不同批次的产品进行快速的汇总分析，从而判定不同批次产品间的稳定性，为产品的批次放行提供重要依据。通过对数据进行相同的调整和归一化，汇总分析和批量处理可以提高结果的质量，降低用户人为错误造成的风险，并节省时间。最终的分析结果，包括相似性分值，汇总在结果汇总表中，并以“散点图”或排序后的“柱状图”清楚地呈现出来（图11）。

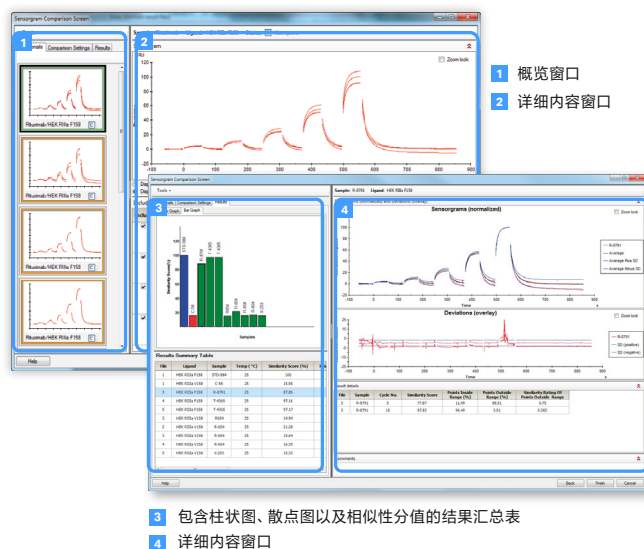


图11. 传感图比对工具通过客观地比较待测样品与参照样品的完整结合传感图，使相似性评价变得更加直观容易

有无标品都能检测的浓度分析

基于标准曲线的相对浓度定量

Biacore™ T200软件可以通过直接法或竞争法实现对目标分子活性浓度而不是总蛋白含量的测定。软件会自动生成高精度的可重复数据，cv通常小于5%。

- 通过嵌合重复标准曲线的方式，保证不同批次的检测获得高度可靠的数据
- 使用对照样品，确保严格的质量控制

不依赖标准曲线的绝对浓度定量

- 不依赖标准曲线的浓度分析（CFCA）是Biacore™ T200的专利性工具，它依赖于目标分子在溶液中的扩散效应，通过检测不同流速进样的目标分子与芯片表面结合速率的变化，在不需要标准品，也不需要做标准曲线的情况下，同样能够检测目标分子的浓度
- 这一方法在治疗药物、疫苗、免疫治疗性蛋白质开发及预测药物效价等方面具有十分重要价值，即使在完全无标品的情况下也能检测目标分子的绝对浓度
- 在没有合适的标准品可用的情况下，使用CFCA
- 验证标准品的浓度是否准确

热力学分析为分子机制研究提供更多信息

从动力学速率常数推导出过渡态热力学

通过热力学分析能够预测蛋白复合体的三维结构形成过程中的能量变化,从而更全面的了解分子识别的机制,为基于结构的药物和工程抗体分子设计提供基础。

Biacore™ T200 的专用软件向导程序、内置缓冲液脱气装置以及精确的温度控制系统,使得过渡状态下的热力学分析比以往更加容易。通过测定不同温度下动力学常数,利用范德霍夫方程,即可计算出过渡态的热力学参数,包括熵变、焓变、吉布斯自由能等,从而揭示分子间相互作用的驱动力(图12)。

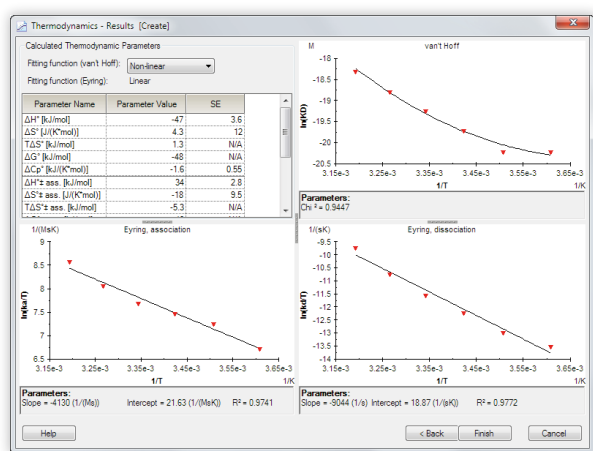


图12. 通过动力学数据自动生成 Eyring和van't Hoff 图计算热力学参数

专门的设计支持免疫原性检测

Biacore™ T200为抗体等免疫原性的测定开发了专门的硬件和软件,以便在药物临床前和临床开发过程中准确地检测和表征抗药性抗体(ADA)。Biacore™ T200 可被运用到整个免疫原性检测的流程中,包括筛选、确认(剔除假阳性)以及表征(亚型鉴定、抗原表位分析、中和性抗体检测等)。

- 检测低亲和力 ADA, 这些ADA在用传统的ELISA等技术检测时,在洗脱时会丢失,容易造成漏检
- 在药物存在的情况下检测 ADA, 避免假阴性结果
- 使用专门的软件工具进行全面的 ADA 表征

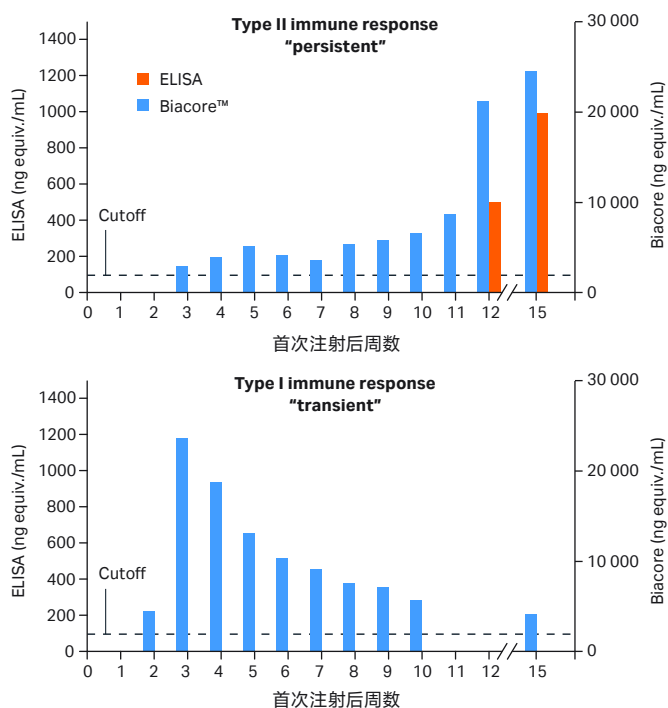


图13. 治疗性抗体一期临床研究中 ELISA 实验和 Biacore™ 实验的数据比较。阳性样品在 Biacore™ 实验中较早地被检测出来,使得 Biacore™ 成为免疫原性检测的首选方法(数据来源于 Dr. Ulrich Kunz, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.)

满足GxP认证, 遵从法规要求

符合GxP要求的可选软件

可选的GxP Package使Biacore T200符合GxP法规的要求。该Package 提供的验证软件用来支持GLP/GCP/GMP 及 21 CFR part 11 合规和验证。Cytiva可提供全生命周期的 GxP 验证服务。GxP Package 的包含以下性能:

- 数据完整性: 登录权限控制和强制性软件版本控制
- 用户分级权限管理: 管理员, 开发人员和用户分别对应不同的软件访问权限
- 已发布的操控程序管理: 使方法运行和数据分析在常规检测中锁定在一起
- 审计追踪: 对已授权的方法严格追踪修改记录并保持完整的版本历史记录
- 改变控制程序 (CCP), 视硬件和软件的变更, 根据需要执行

Biacore™ T200数据可通过手动或自动以Microsoft Excel (XLS) 格式及 Extended Markup Language (XML) 格式导出。软件按照公认的模式设计以确保充分的有效性。

Biacore™ Insight 分析软件

Biacore™ T200的结果文件也可以在Biacore™ Insight分析软件 中进行分析。该软件支持效价和平行性分析 (PLA)，而无需在不同软件之间进行繁琐的数据导入/导出。该软件还通过简化的工作流程，每个步骤良好的信息概述以及强大的分析方法，使分析更加有效。该软件还有可将数据以 MicrosoftPowerPoint®和Excel格式导出。

成熟的试剂耗材，省时省力省成本

Biacore™ T200使用成熟的S系列传感芯片，该类芯片种类多，性能稳定，可用于各种样品的相互作用分析。Biacore™同时还提供多种成熟的捕获试剂盒，用于最常见抗体和标签蛋白的捕获，从而显著降低实验方法开发所需的时间和精力。

除此之外，Biacore™还提供各种偶联试剂盒，能够利用不同的官能团，通过亲和、共价的方式将不同的抗体或标签蛋白固定到传感芯片表面。这些方便、成熟的试剂和试剂盒大大降低了实验方法开发和验证的难度，从而进一步提高检测效率。

加入Biacore™ Club

作为Biacore™用户，我们在为您提供一系列优质Biacore™产品的同时，还为您提供丰富的互作技术知识和经验。我们在全世界不同区域都配有技术成熟、经验丰富的 Biacore™ 产品应用专家，他们能够随时为你提供最全面、专业的技术支持。

目前Biacore™ 仪器全球安装量已近万台，已有超过50000篇Biacore™相关的科研论文发表在知名的科学杂志上。每年，许多Biacore™使用者会在本地的用户会上分享他们的使用经验。此外，作为分子互作技术领域的盛会——DiPIA论坛，已成为业内知名的国际性论坛，在DiPIA论坛你能够获得最新的相互作用知识和前沿应用，我们诚邀您加入我们的Biacore™ Club，参加DiPIA论坛。

此外，我们经过专业培训的工程师随时待命，确保仪器最快得到维修处理，快速的响应和维护，确保你的工作无任何后顾之忧。

Biacore™ T200 技术参数

技术参数和特点

检测原理:	表面等离子共振 (SPR) 生物传感器
提供数据:	亲和力和动力学数据 (KD, ka和kd)、结合特异性、筛选与排序、浓度定量、一致性评价、表位作图以及热力学数据 (ΔG , ΔS , ΔH) 等
数据显示:	结果表格, 结果图, 实时传感图等
每循环时间:	通常为 2-15 分钟
自动化程度:	≥ 48 小时无人值守自动运行
可检测样品类型:	生物大分子 (蛋白、抗原抗体、多肽、DNA、RNA、多糖、脂类、细胞及病毒等); 小分子 (离子、化合物、天然产物、中药、小肽、中草药、民族药等); 各种复杂样品和临床样品 (细胞上清, 细胞裂解液, 组织匀浆, 血清, 血浆和腹水等)
所需样品体积:	上样体积+ 20-50 μl (视应用而定)
进样体积:	2-350 μl
流速:	1-100 $\mu\text{l}/\text{min}$
进样方式	1) buffer-sample, 2) dual-injection等
数据采集频率	1 or 10 Hz
流通池体积:	0.06 μL
流通池高度:	40 μm
样品架/ 试剂瓶类型:	96 或 384 孔板、700ul容量瓶, 1.5ml 无盖管, 4ml 容量瓶
分析温度范围:	4-45°C
样品舱温度范围:	4-45°C
温控精度:	0.003°C
折射系数范围:	1.33-1.40
响应信号动态范围:	1-70000 RU
缓冲液选择器:	在四种溶液间自动转换
在线参比扣减	自动
零浓度扣减	自动
溶剂矫正	自动
在线脱气	自动

典型工作范围:

结合速率常数(k_a)	蛋白质: 10^3 - 3×10^9 M ⁻¹ s ⁻¹ 低分子量分子: 10^3 - 5×10^7 M ⁻¹ s ⁻¹
解离速率常数(k_d)	10^{-5} - 1 s ⁻¹
亲和力检测范围	fM-mM
样品浓度:	> 1 pM
分子量测定:	对于有机分子, 无最小分子量限制
流动池数量:	4
基线噪音:	通常 < 0.03 RU (RMS, 1RU in SPR=1 pg/mm ² = 0.001nm in BLI=1 μ RIU)
基线漂移:	通常 < 0.3 RU/min
回收规格:	1.5 μ l回收体积
动力学检测方式	1) 多循环 (Single Cycle Kinetics; 2) 单循环 (Single Cycle Kinetics;
数据分析拟合模型	≥ 5 种
传感芯片种类	≥ 18 种
偶联蛋白消耗量	通常为0.003-3 μ g/ 流动池
设备尺寸(W×H×D):	600 × 690 × 615 mm
总净重:	60 kg
电压:	主机100–240 VAC($\pm 10\%$), 频率50–60 Hz, 一类设备 (接地保护)
功率:	400VA

数据处理和存储:

PC 操作系统:	Windows®7 Professional, 64 位 Windows 10 Professional, 64 位
界面:	可输入样品数据和输出结果 (例如, 与 LIMS之间的数据转换)

遵从法规:

符合:	CE, cETLus, FCC, ICES, RCM, EAC, KC
安全性:	IEC/EN/UL/CSA-C22.2 No. 61010-1, IEC/EN/UL/CSA-C22.2 No. 61010-2- 081, EN ISO 12100
电磁兼容性 (EMC):	EN/IEC 61326-1, FCC Part 15 B, ICES- 001,KN 61000-6-2, KN 61000-6-4
环境:	RoHS

现场需求: 请与您当地的代表联系, 以获取关于现场需求方面的最新信息。

订购信息

产品	产品代码
Biacore™ T200	28975001
¹包括Biacore™ T200仪器、控制和分析软件。计算机, 显示器, 打印机, 键盘和电缆线是单独订购的。	
可选包装²	产品代码
Biacore™ T200 GxP Package	28977954
Cytiva Validation GxP Services	BR-2001-06
Biacore™ Insight Evaluation Software³	Various licenses

² 想知道更多信息, 请与本地cytiva工作人员联系。

³ 有关可用的各种电子许可证的详细信息, 请访问 cytiva.com

cytiva.com.cn/Biacore

Cytiva 和 Drop 标识是 Global Life Sciences IP Holdco LLC 或其附属公司的注册商标。Biacore 是 Global Life Sciences Solutions USA LLC 或以 Cytiva 名义开展业务的附属公司的商标。

StaR 是 Heptares Therapeutics Ltd. 的商标。Excel、Microsoft、PowerPoint 和 Windows 是 Microsoft Corporation 的注册商标。所有其他第三方商标均为其各自所有者的财产。

© 2020-2021 Cytiva

Cytiva 版权所有商品和服务的销售需遵守在 Cytiva 企业中运营之供应商公司的销售条款与条件, 可应要求提供这些条款与条件的副本。如需了解最新信息, 请联系您当地的 Cytiva 代表。如需查看当地办公室的联系信息, 请访问 cytiva.com.cn/contact。

CY25775-30Nov21-DF

