

## 广州安必平简介及竞赛项目需求

陈绍宇 13602427243 20240509

广州安必平医药科技股份有限公司（股票代码：688393）成立于 2005 年，是国内病理诊断领域首家上市公司，集研发、生产、市场、服务、教育五位一体，构建了肿瘤筛查、肿瘤诊断、数智病理、病理服务四大业务，服务全国 2200 多家医疗机构。

安必平专注于肿瘤筛查与精准诊断，围绕医院病理科“标准化、自动化、数字化、智能化”的四化建设，自主研发了常规病理、液基细胞学（LBP）、聚合酶链式反应（PCR）、免疫组织化学（IHC）、荧光原位杂交（FISH）、数字病理等技术平台的配套设备、试剂耗材，注册/备案产品数量超 700 个，是国内病理产品线最齐全、最丰富的企业之一。

安必平积极响应国家政策号召，为解决病理行业人才匮乏、基层医院病理能力薄弱、降低大病医疗成本的等发展难题，充分利用在病理诊断领域的深厚积累，拓展了“产品+服务”的双轮驱动模式，在夯实技术积累、加强产品创新的基础上，拓展了数字化智能化病理科建设、病理科能力提升、药企伴随诊断三大战略业务，用实际行动推动病理行业高质量发展。安必平始终坚持“为社会和客户创造价值，以实现员工和企业价值”，致力于成为病理诊断领域的领先企业，用精准医学诊断造福社会。

竞赛项目需求如下：

### 1. HRP 酶重组表达技术开发

背景：辣根过氧化物酶（HRP）是免疫组化实验中常用的酶，用于氧化 DAB 完成显色释放信号。因其为天然植物提取物，具有产量高、成本低的优势。目前常规的使用方法是 HRP 通过化学偶联的方式连接到抗体上通过抗原-抗体结合的方式起到特异性释放信号的目的。然而，由于空间位阻以及偶联技术的限制，进一步的信号放大已经到达了瓶颈，如果能够对 HRP 本身进行改造，提高酶活性，很可能将现有的信号释放体系提升数倍。为了实现酶改造，首先需要做到重组表达，然而 HRP 在现有的真核及原核体系中均无法高效表达，该问题需要找到很好的方法来解决。

目的：寻找合适的表达系统，达成 HRP 的高效重组表达，产能及成本能够代替现有的植物提取获得途径。

### 2. HRP 酶改造与活性提升

背景：辣根过氧化物酶（HRP）是免疫组化实验中常用的酶，用于氧化 DAB 完成显色释放信号。因其为天然植物提取物，具有产量高、成本低的优势。目前常规的使用方法是 HRP 通过化学偶联的方式连接到抗体上通过抗原-抗体结合的方式起到特异性释放信号的目的。然而，由于空间位阻以及偶联技术的限制，进一步的信号放大已经到达了瓶颈，如果能够对 HRP 本身进行改造，提高酶活性，很可能将现有的信号释放体系提升数倍。同时 HRP 存在可用于偶联的基团（比如氨基）过少的问题，若能够在 HRP 上增加偶联基团，可以大大提升其偶联效率。

目的：改造 HRP，提升其酶活性（2-10 倍），增加 HRP 的偶联基团（氨基/羧基）。

### 3. 抗体-酶定向偶联技术的开发

背景：当前在检测试剂领域，酶与抗体的偶联广泛使用的是化学偶联的方法，其有通量大反应简单且快速的优点，但同时存在均一性难以把控，产物纯度低，容易破坏蛋白质原有结构造成非特异性吸附的问题。定向偶联技术，是通过酶促反应，完成特定基团间的共价结合的原理的一种偶联方式，具有特异性好、靶向性强、产物均一、工艺可控的优势，近几年逐步

被应用于药物偶联物的开发和生产中。然而对于抗体-酶的定向偶联，仍然是一片空白。

目的：开发抗体-酶（HRP）的定向偶联技术，单次偶联的产物达到 1g 以上。

#### 4. 聚合酶-抗体复合物表征体系的研究

背景：聚合酶-抗体复合物（Poly-HRP-antibody）是目前被广泛应用于免疫组化实验的一种信号释放体系。该复合物是通过将 HRP 聚合偶联后，再通过载体/直标的方法与大量抗体进行偶联形成的高分子量聚合物。由于该聚合物成分复杂，且在偶联过程中的随机性，往往产物的成分复杂且含有大量无效成分，这就对研发/生产工艺的开发和确认，以及生产的质量把控造成了很大的不确定性。然而，目前没有很好的直接手段能够表征反应产物的理化性质。因此，开发一套能够准确表征聚合酶-抗体复合物的理化性质的方法，从而分析各种性质与产物效价间的关系就变得尤为重要。

目的：开发能够准确表征聚合酶-抗体复合物的理化性质的方法，建立起各性质直标与产物效价间的关系。

#### 5. Poly-HRP-单克隆纳米抗体复合蛋白的生物学表达

背景：当前在检测试剂领域，酶与抗体的偶联广泛使用的是化学偶联的方法，其有通量大反应简单且快速的优点，但同时存在均一性难以把控，产物纯度低，容易破坏蛋白质原有结构造成非特异性吸附的问题。重组蛋白表达是一种高效且产物均一可控的蛋白生产方式，如果能够将现在的化学反应产物改由生物重组表达的方式获取，将会大大提高其产物的纯度和生产批间差异的问题。然而，由于该复合物分子量过大的原因，存在重组表达的困难，需要通过采用纳米抗体、HRP 有效片段化、增加高分子量产物分泌效率等手段来达成目标。

目的：设计 Poly-HRP-单克隆纳米抗体复合蛋白，建立该复合物的高活性高产量表达体系。

#### 6. Y 染色体着丝粒探针亮度优化

背景：荧光原位杂交法（FISH）染色体数目异常（13/21，X/Y/18）检测已广泛运用于产前诊断，占胎儿染色体数目异常的 80%-90%。其中，Y 染色体数目探针是通过扩增及以罗丹明荧光素标记其着丝粒区特异重复单元（DYZ3）来形成 FISH 探针的。目前，我司此探针的亮度相对其他四个染色体探针而言相对偏弱，需要进一步提升亮度，以更好耐受临床单位的样本和技术条件。其中，更有效地筛选和扩增 DYZ3 重复单元，及更有效的探针标记方法是优化的主要方向。

目的：基于 Y 染色体 DYZ3 重复单元，开发出比我司目前亮度更强的 Y 染色体着丝粒探针（标记罗丹明）。

#### 7. 基于石蜡切片样本的 HPV16/18 型 RNA 原位杂交检测方法建立

背景：科研上，已有多种原位杂交信号放大方法用于低拷贝/短片段 RNA（如 miRNA、长链非编码 RNA、表达功能蛋白的目的基因 mRNA 等）检测。比如，基于杂交链式扩增（HCR）、双 Z 型 RNAscope 探针技术等信号放大技术已有很多文献发表。目前，在临床应用上，目的基因 mRNA 表达与其蛋白表达（如免疫组化）和 DNA 层面扩增（如 FISH）的关联研究日益受到重视，且美国 ACD 公司的 RNAscope 技术占主流。但其价格昂贵，而部分项目临床收费较低，限制了其应用。比如 HPVmRNA 原位杂交检测，临床收费才约 200 多元。所以，需要开发一种成本相对更低的 mRNA 原位杂交方法，比如杂交链式扩增 HCR 检测技术。

目的：开发出一种成本较低、可稳定检测 HPV16/18 型 RNA 的原位杂交方法，基于石蜡切片样本，标记地高辛，适用于明场观察。

#### 8. 明场扫描仪光学技术开发

背景：现有的明场扫描仪 IBL300、IBL500、IBL700 等；存在景深与清晰度、清晰度与背景相互制约的状况；

照明光路的光圈增大时，成像系统的景深减小，此时成像清晰度也随之降低，背景变好；当照明光路的光圈减小时，成像系统的景深增大，此时成像清晰度也随之升高，背景变差；

目前的照明光路无法兼顾景深与清晰度和成像背景皆优的状态。

目的：寻找照明光路的优化方案，能够兼顾景深与清晰度和成像背景，使明场扫描仪的成像质量得到提升。

#### 9. 荧光扫描仪光学技术开发

背景：目前开发中的荧光扫描仪，准直光路的开发系统存在缺陷，导致通道最长的曝光时间长达 700ms，无法做到自动扫描；需要开发光学系统曝光时间小于 30ms 的准直光路系统，以完成荧光扫描仪的自动扫描功能。

目的：优化荧光扫描仪准直光路系统，降低成像系统的曝光时间，完成自动扫描的目的。