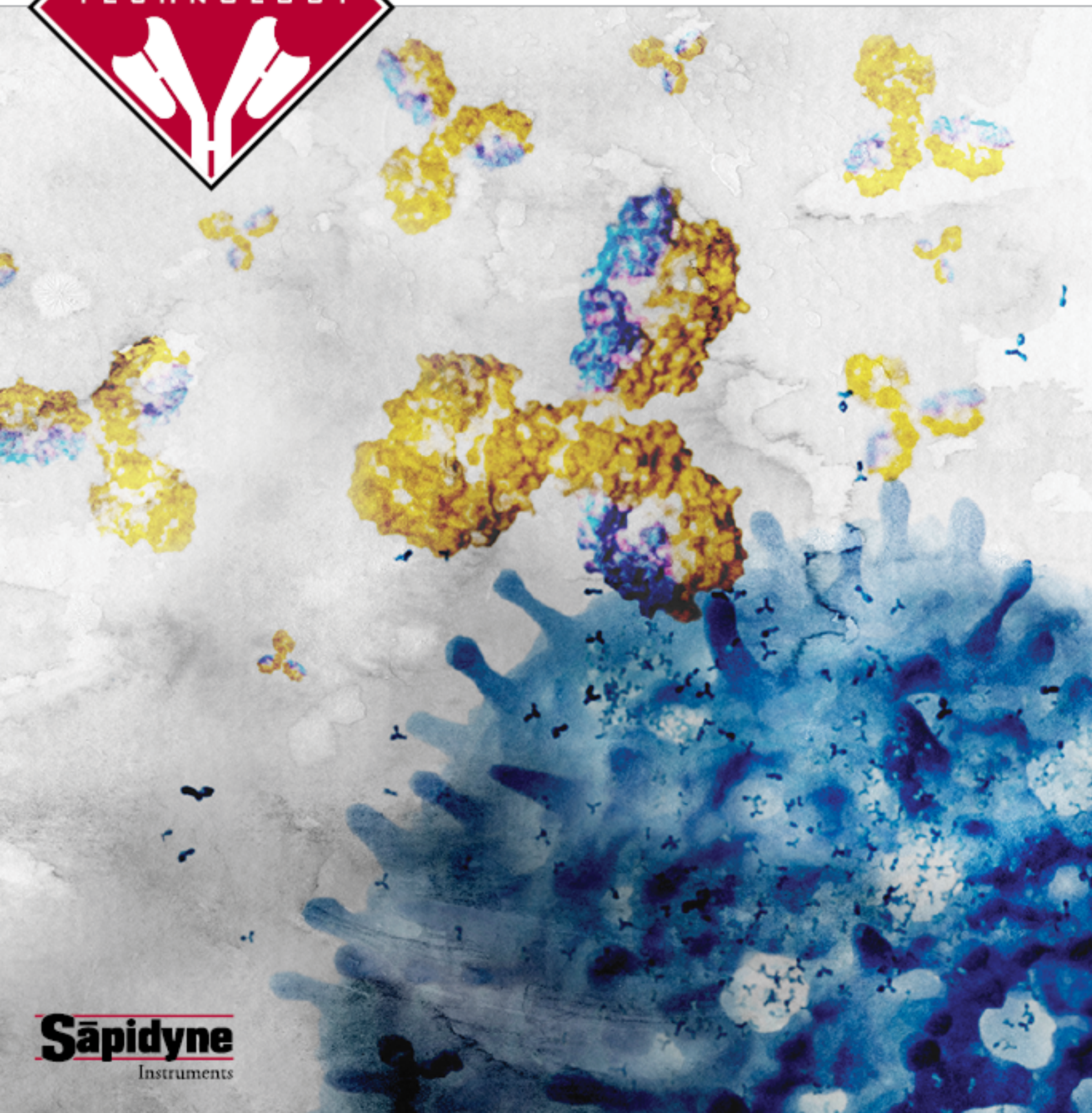




*KinExA*<sup>®</sup>  
用仪

分子和细胞相互作用



**Sāpidyne**  
Instruments

*Creating Next Generation Research Instruments*





Sapidyne Instruments Inc.于1995年在美国创立，产品基于独特的Kinetic Exclusion Assay (KinExA®) 专利技术。Sapidyne这个名字来源于拉丁语“Sapid”，意味着令人愉悦的想法，而“dyne”则是希腊语力量的意思。所以Sapidyne意味着一种在智力上令人愉悦的力量。

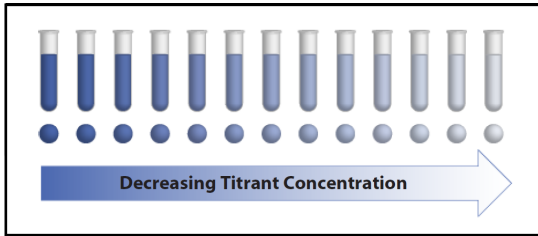
在公司成立早期，Xavier大学、美国陆军和环境保护局等研究单位采用KinExA技术开展了大量工作；经过数十年在生物制药领域、科研领域及环境监测领域的广泛应用，KinExA技术已成为顶级制药公司和生物技术公司以及许多大学、独立研究实验室和环境监测机构研究相互作用和生物活性物质检测的必备工具，并且得到FDA和EMA认可。

Sapidyne总部位于美国爱达荷州博伊西，运营机构遍布全球。公司持续开发独特的应用，不断推进KinExA®技术的发展。随着公司发展，我们将持续重视客户的支持和学习。凭借20多年累积的经验，KinExA技术能充分满足科学研究、药物开发、细胞治疗和环境监测领域的广泛应用。



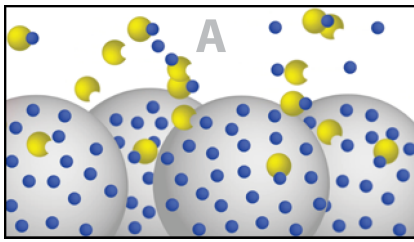
# Kinetic Exclusion Assay

## 平衡态检测

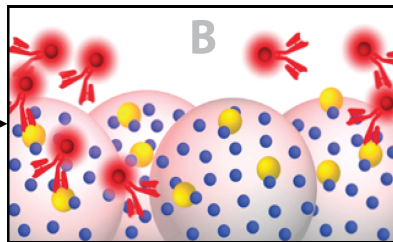


在实验过程中，一种结合分子浓度恒定（Constant Binding Partner, CBP），另外一种浓度梯度分子（Titrant）与CBP混合孵育；同时用Titrant包被磁珠。

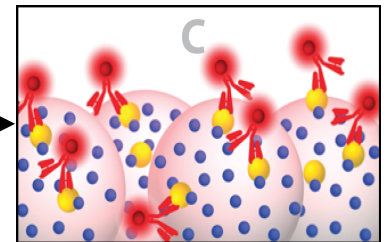
结合达到平衡



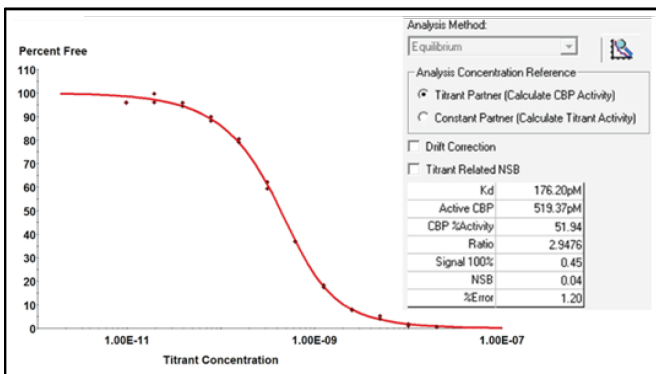
A. 浓度梯度Titrant与CBP混合物流过流路，游离的CBP被流路中磁珠上的Titrant捕获。



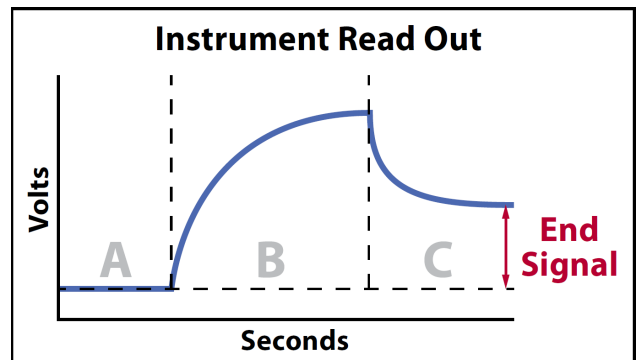
B. 加入抗CBP的荧光抗体，荧光信号随抗体结合到CBP上而增加。



C. 清洗掉非特异荧光信号，只剩与CBP特异结合的荧光抗体，测定最终特异性信号。



Titrant浓度梯度与游离CBP（即End Signal）作图—游离CBP与Titrant的量有关，Titrant浓度越高游离CBP越少，信号越低；拟合该曲线可获得Kd与CBP活性浓度。

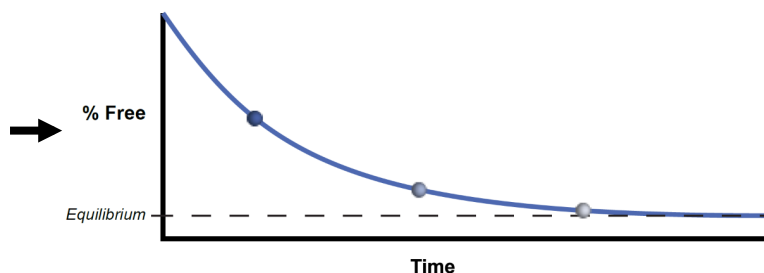


仪器记录实时结合（A-C）曲线，并自动将荧光信号转变为电信号；最终特异性信号（End Signal）用于曲线拟合。

## 动力学检测

采用平衡态检测中已包被Titrant的磁珠作为动力学实验的固定相捕获剂。

CBP与Titrant混合快速注入流路，样品中游离CBP的量在反应未达到平衡态时即被检测；收集不同反应时间点的数据，随着反应时间增加，游离CBP的含量降低。



### KinExA 可以用于检测：

完整真核细胞  
纯化和未纯化分子  
解离慢的高亲和力分子  
活性浓度  
亲和力和动力学

### 数据可用于：

FDA审评  
新药审批申请  
专利申请  
基金申请  
文章发表

## KinExA的价值

新药研发成本动辄数十上百亿美元，灵敏可靠的仪器在研发早期即可协助准确甄选苗头候选药物（hit），减少不必要的支出，降低研发风险。由于KinExA可在生理条件下获取准确可靠的结合常数，具有很高生物相关性，而且成本极低，目前被很多顶级制药公司用作主要的验证工具。此外，KinExA特有的分析软件可以轻松地解读候选分子的结合特征，节省研究人员的时间，增加结果的可靠性。

## 与SPR的区别

“SPR在芯片表面固定一个分子，通过芯片表明与溶液间二维相互作用的物质质量改变而实现SPR检测。这就带来了非常显著的缺点：固定在芯片上的生物分子可能不能维持其天然活性、质量迁移影响动力学分析（例如，流速会影响实验结果）、被检测分子有分子量下限限制、非常大的分子或者生物结构其分子量有上限限制、样品需要纯化及无法检测完整细胞。

相反，KinExA分析三维水平及游离状态相互作用，不固定任何分子、不会对平衡带来影响、没有质量迁移的限制、可以检测未纯化样品和完整细胞；因此，极宽范围内的生物分子、生物结构及完整细胞均可灵活分析。”

Daniel Fologea博士，博伊西州立大学教授



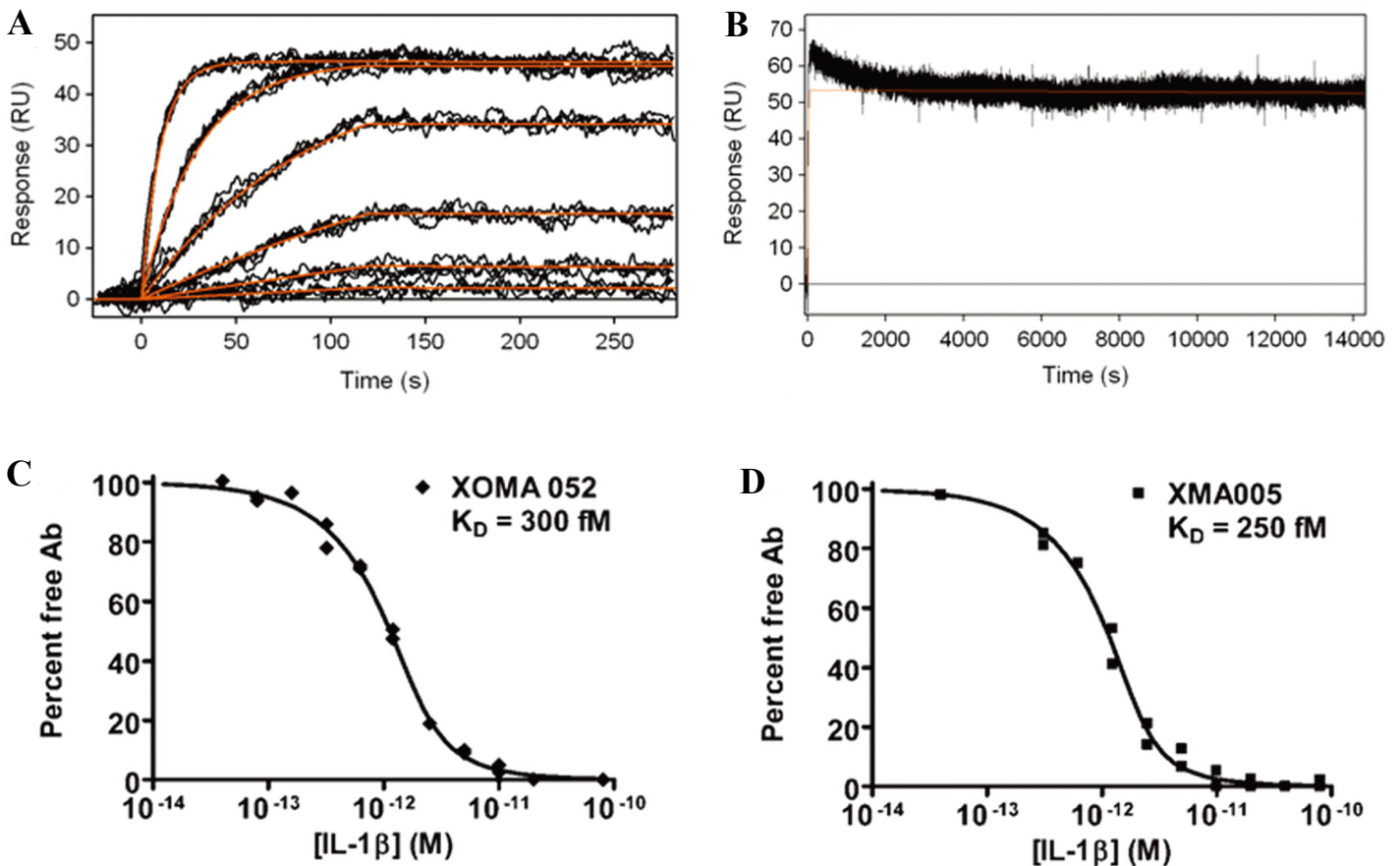
## 应用类型一：高亲和力检测

**背景：**白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 是炎症反应的有效介质，在许多淋巴细胞的分化中发挥调控作用。在一些炎症和自身免疫性疾病中，血清中IL-1 $\beta$ 水平与疾病的发展和严重程度相关。IL-1 $\beta$ 在一些疾病中的机理已经被临床试验证实，并获得FDA的审批。

**目的：**高亲和力检测与验证。

**方法：**设计抗IL-1 $\beta$ 抗体XOM052，SPR检测其与IL-1 $\beta$ 的亲和力为 $\leq 4\text{pM}$ 。另外实验采用Protein A捕获IL-1 $\beta$ 抗体，解离10min，发现时间不足以使抗体抗原发生解离，将解离时间延长至4h，解离早期无法准确拟合，推测是由于IL-1 $\beta$ 抗体从Protein A上解离对实验造成的影响。为了更精确的计算亲和力，作者改用KinExA，分析得到其亲和力为300fM。

**结论：**KinExA技术对于高亲和力的检测具有无可替代的优势。



上图为不同方法检测IL-1 $\beta$ 与其抗体的亲和力。图A采用SPR技术检测抗体XOM052的亲和力，预估 $K_D \leq 4\text{pM}$ ；图B采用SPR技术延长解离时间至4h，早期解离曲线无法准确拟合；图C及图D采用KinExA技术检测抗体XOM052及XMA005的亲和力， $K_D$ 值分别为300fM和250fM。

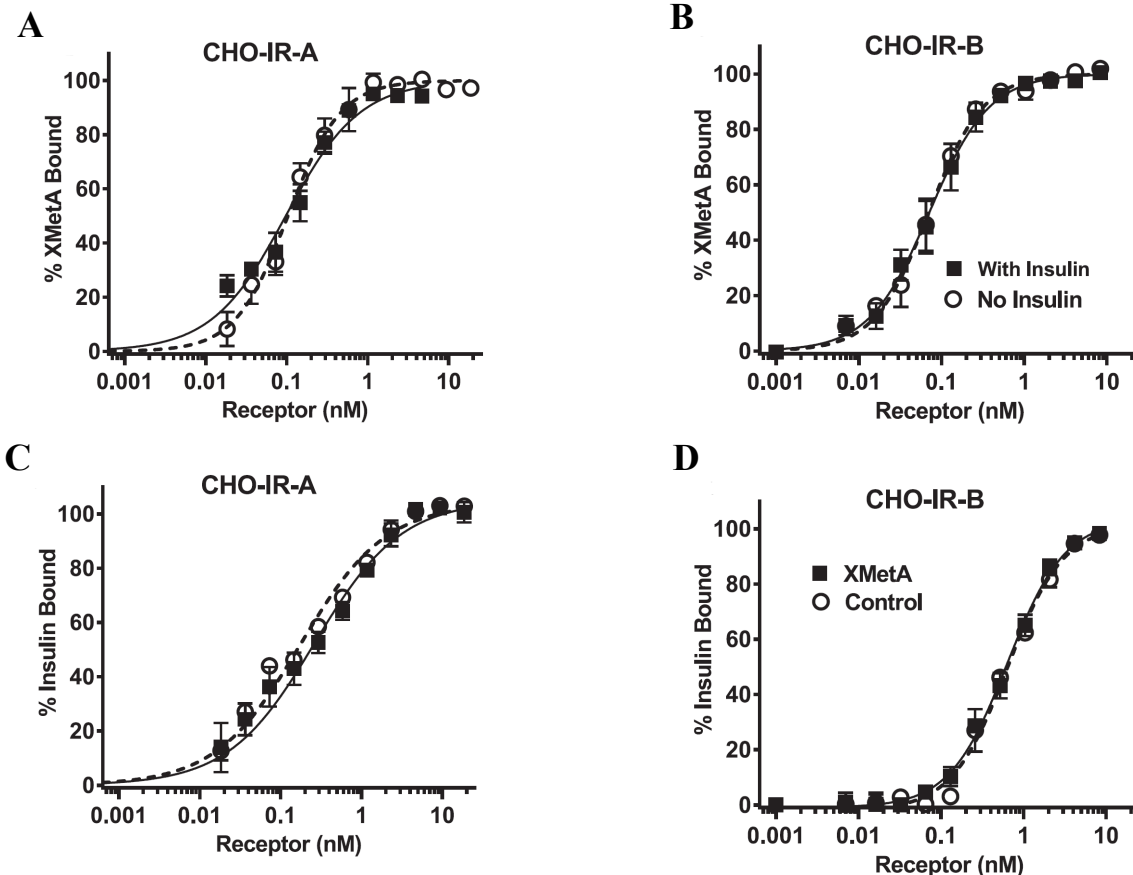
## 应用类型二：完整细胞的相互作用检测

**背景：**单克隆抗体XMetA是胰岛素受体（IR）变构部分的激动剂，其激活代谢Akt激酶信号通路，而对有丝分裂胞外信号调节激酶（ERK）信号通路几乎没有影响。为了研究这种选择性信号通路的性质，作者验证了XMetA对CHO细胞中IR，Akt和ERK的特异性磷酸化和活化的影响。

**目的：**完整细胞亲和力检测。

**方法：**研究者将表达短链型（IR-A）及长链型（IR-B）胰岛素受体的不同浓度CHO细胞分别与XMetA孵育，通过离心获得游离的XMetA，用KinExA仪器检测亲和力。另外，作者采取同样的策略，用KinExA仪器检测胰岛素与CHO细胞表面IR-A，IR-B的亲和力。

**结论：**XMetA与IR-A亚型的亲和力为 $55 \pm 16 \text{ pM}$ ，与IR-B亚型的亲和力为 $50 \pm 11 \text{ pM}$ 。另外，在对照抗体组，胰岛素与IR-A亚型的亲和力为 $156 \pm 14 \text{ pM}$ ；在XMetA组，胰岛素与IR-A亚型的亲和力为 $216 \pm 100 \text{ pM}$ ；在对照抗体组，胰岛素与IR-B亚型的亲和力为 $221 \pm 28 \text{ pM}$ ；在XMetA组，胰岛素与IR-B亚型的亲和力为 $277 \pm 112 \text{ pM}$ 。数据同时说明，XMetA与IR亚型的结合与胰岛素无关。



图A，图B通过KinExA技术检测胰岛素对XMetA与表达IR-A，IR-B的CHO细胞结合的影响；图C，图D通过KinExA技术检测XMetA对胰岛素与表达IR-A，IR-B的CHO细胞结合的影响。



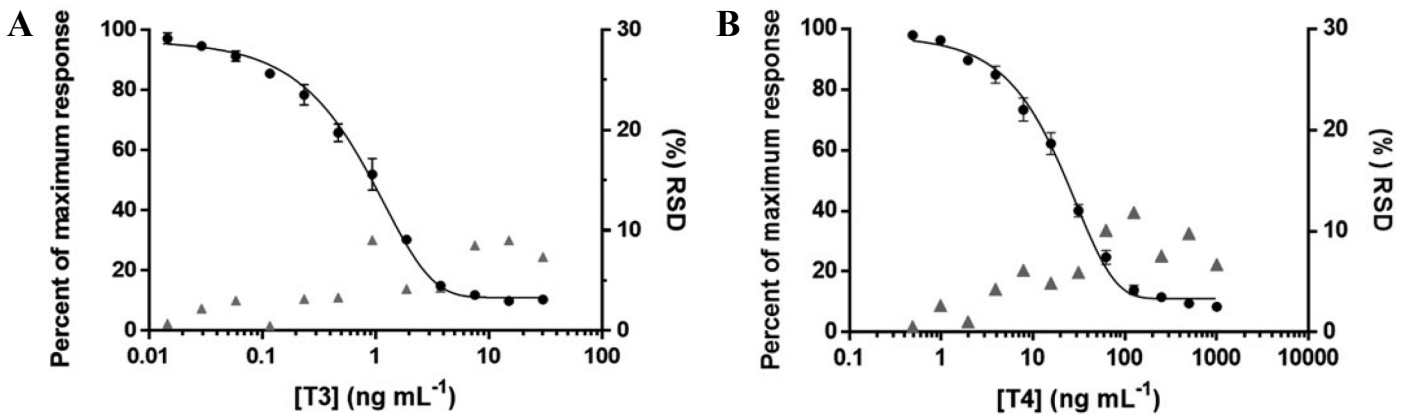
## 应用类型三：血清样品检测

**背景：** 甲状腺作为人体最大的内分泌腺体，分泌的主要活性物质有四碘甲状腺原氨酸（T4）和三碘甲状腺原氨酸（T3），它们对于蛋白质合成、体温调节、能量产生和调节有着极为重要的作用。T3, T4在判断人体生理状况上扮演重要角色，所以检测血清中T3, T4含量有重要意义。目前用于游离的甲状腺激素检测的放射免疫测定试剂盒使用比较广泛，但是存在需要处理放射性抗原的缺点。 另一种评估甲状腺功能的准确方法是使用平衡透析技术来测量游离激素的浓度；该技术耗时长，价格昂贵，需要较高的的专业技术知识。 这些缺点导致需要更有效的诊断工具来估计血清中T3和T4的浓度。

**目的：** 检测血清中生物标志物。

**方法：** 研究者采用KinExA技术，更准确的测定血清中T3和T4的含量。

**结论：** 临床样品中T3及T4正常的参考范围分别为0.8-2.3ng/mL, 46-120ng/mL。常规的商业化试剂盒对T3, T4的检测范围分别为0.5-10ng/mL, 20-250ng/mL。而采用KinExA技术, T3及T4标准曲线的检测范围分别是0.015-30ng/mL( $r=0.991$ ), 0.049-1000ng/mL( $r=0.994$ )。高灵敏度的KinExA技术与ELISA比较, 能避免质量迁移及固定的限制。另外, KinExA技术采用微珠作为介质, 能提供大约260mm<sup>2</sup>的表面积捕获游离的抗体, 而ELISA实验使用的微孔板只有64mm<sup>2</sup>的捕获面积。



图A、图B分别表示基于KinExA技术检测T3及T4的标准曲线。RSD代表相对标准偏差。T3的标准曲线中，RSD不超过9.03%；T4的标准曲线中，RSD不超过11.87%。

左表为已知浓度的样品检测结果及偏差。

	Intra-assay Mean $\pm$ RSD <sup>a</sup> (ng mL <sup>-1</sup> )	Interassay Mean $\pm$ RSD (ng mL <sup>-1</sup> )
T3 (ng mL <sup>-1</sup> )		
0.2	0.19 $\pm$ 8.98	0.19 $\pm$ 7.06
4	4.20 $\pm$ 5.17	4.24 $\pm$ 4.98
15	15.08 $\pm$ 3.15	15.28 $\pm$ 4.11
T4 (ng mL <sup>-1</sup> )		
50	49.36 $\pm$ 8.75	48.48 $\pm$ 7.37
100	99.49 $\pm$ 6.22	103.00 $\pm$ 5.71
500	498.63 $\pm$ 4.92	501.15 $\pm$ 4.16

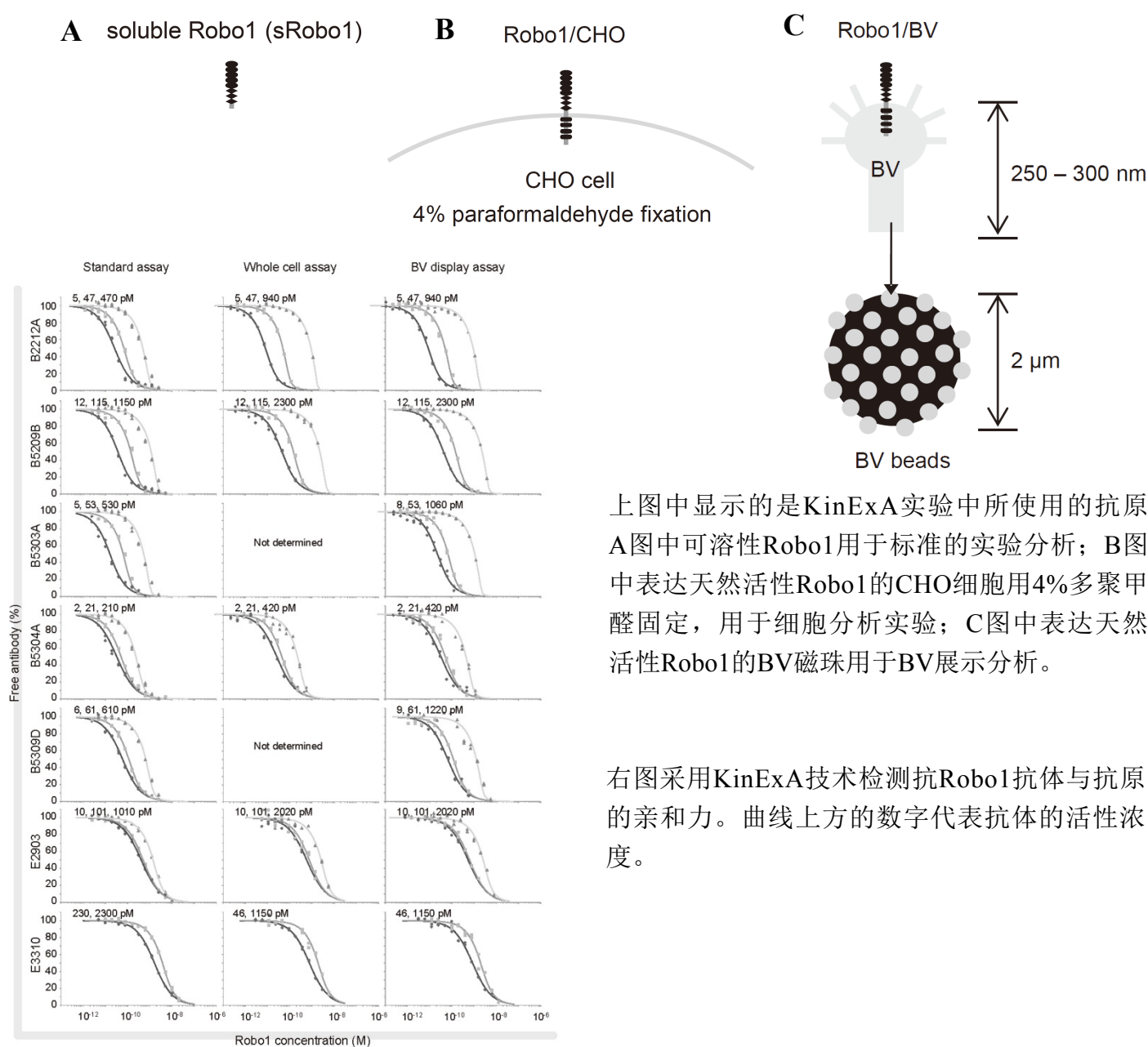
## 应用类型四：细胞与上清未纯化样品检测

**背景：**单克隆抗体（mAb）在体内与膜蛋白间亲和力的可靠评估是肿瘤治疗的主要问题。在BV展示系统中，膜蛋白能以天然状态在病毒表面展示。

**目的：**细胞与上清中未纯化样品亲和力检测。

**方法：**研究者基于KinExA技术，结合杆状病毒（BV）膜蛋白展示系统，描述了一个简单而高度敏感的单克隆抗体评估方法。

**结论：**在BV表面展示的肝癌抗原Robo1吸附到磁珠上（BV beads），其KD值(~10pM)与全细胞分析方法一致（ $R^2=0.998$ ），表明基于KinExA技术检测方法提供了针对细胞表面蛋白的单克隆抗体亲和力准确的评估。



右图中显示的是KinExA实验中所使用的抗原。A图中可溶性Robo1用于标准的实验分析；B图中表达天然活性Robo1的CHO细胞用4%多聚甲醛固定，用于细胞分析实验；C图中表达天然活性Robo1的BV磁珠用于BV展示分析。

右图采用KinExA技术检测抗Robo1抗体与抗原的亲和力。曲线上的数字代表抗体的活性浓度。



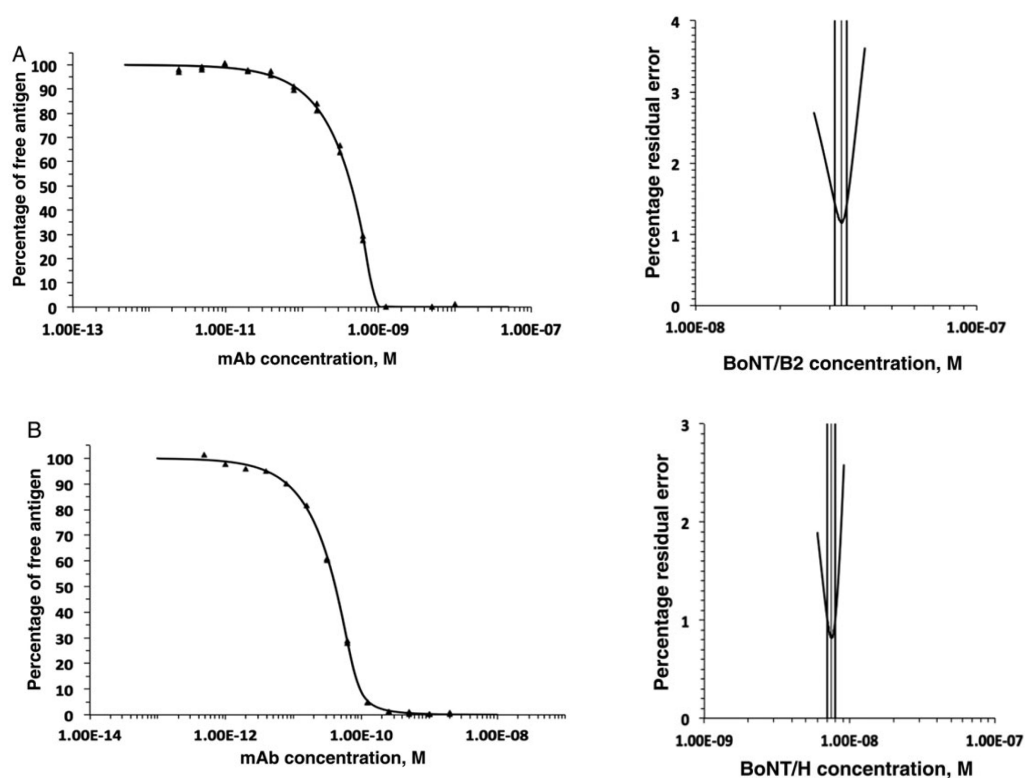
## 应用类型五：毒素检测抗体研发

**背景：**肉毒杆菌神经毒素是已知最毒的物质，可引起肉毒中毒。肉毒杆菌菌株 IBCA10-7060 产生 H 型肉毒杆菌神经毒素 (BoNT/H)。BoNT/H 其 N 端 2/3 区域与 BoNT/F 同源，C 端 1/3 区域与 BoNT/A 同源。中和 BoNT/H 的毒性需要的抗毒素与毒素比例  $\geq 1190:1$ 。因此，针对 BoNT/H，开发其更有效和更安全的抗毒素非常关键。

**目的：**检测上清中抗体浓度和亲和力。

**方法：**针对 BoNT/A 和 BoNT/F 的单克隆抗体，通过酵母展示突变体，选择更高亲和力抗 BoNT/H 的单克隆抗体，在小鼠体内测定抗体的效能。

**结论：**筛选到两种抗 BoNT/A 单抗能与 BoNT/H 高亲和力结合 (5pM 和 5.37nM)。



采用 KinExA 技术检测培养上清中 BoNT/B2 (图 A, 33nM) 及 BoNT/H (图 B, 7.53nM) 的浓度。

mAb	BoNT/H $K_D$ ( $\times 10^{-9}$ M)	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{off}$ (1/s)	BoNT/F1 $K_D$ ( $\times 10^{-9}$ M)	$k_{on}$ (1/Ms)	$k_{off}$ (1/s)	BoNT/B2 $K_D$ ( $\times 10^{-9}$ M)
S25	14.43	NM	NM	NB	...	...	NB
RAZ1	0.005	4.50e + 06	2.16e - 05	NB	...	...	NB
CR2	5.37	2.92e + 06	1.57e - 02	NB	...	...	NB
4E17.2A/6F5.1	75.59	1.63e + 5	1.27e - 02	0.091	1.42e + 06	1.29e - 04	35.9
4E17.2B/6F5.2	9.05	6.90e + 04	6.24e - 04	0.003	1.10e + 06	3.58e - 06	93.6
4E17.2C/6F5.3	1.28	4.01e + 05	5.13e - 04	0.162	1.05e + 06	1.70e - 04	117.3
4E17.2D/6F5.4	0.148	5.67e + 05	8.24e - 05	0.015	1.63e + 06	2.41e - 05	512.3

采用 KinExA 技术检测不同单克隆抗体与毒素的亲和力。

## KinExA与SPR技术的对比

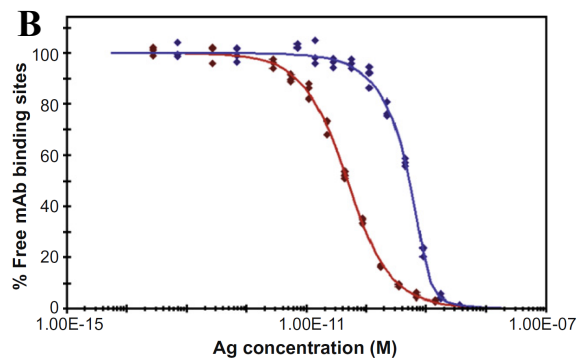
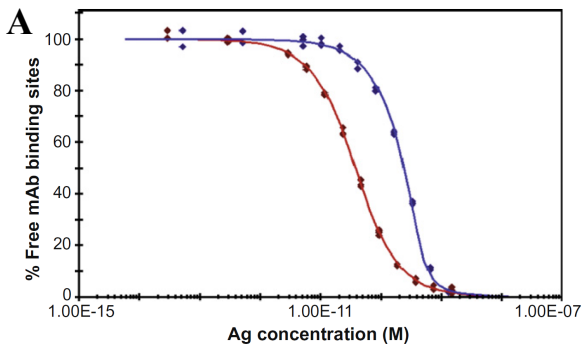
为了表征治疗性单克隆抗体候选分子，研究者采用不同类型芯片，从Biacore系统获得同一组单抗-抗原的53组数据，与KinExA实验数据对比发现，亲和力及动力学数据与所使用的芯片类型有关，带负电荷的CM5,CM4及CM1芯片对Biacore的动力学数据有不利的影响。为了验证这一假设，作者通过Biacore液相实验，KinExA平衡态滴定以及KinExA动力学实验，精确计算抗体与抗原的亲和力及动力学参数。结果表明随着芯片表面负电荷的降低，亲和力及动力学参数与液相实验所得的结果越接近。可能的原因：1. 带负电荷的葡聚糖芯片与抗体之间的空间位阻影响抗原的结合；2.带负电荷的抗原与芯片表面的负电荷静电排斥。

Ag/mAb comparison results.

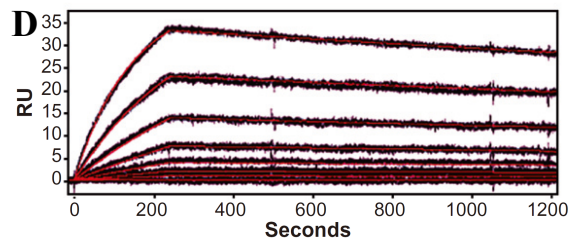
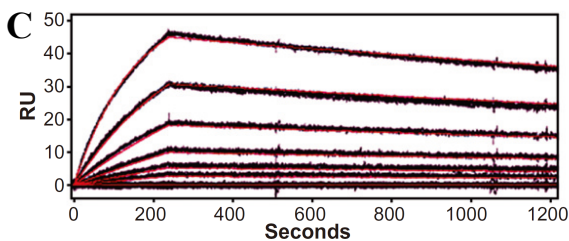
Method	n	$k_a$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$k_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_D$ (pM)
<i>Biacore</i>				
CM5 (amine)	5	$1.13 (0.04) \times 10^5$	$2.23 (0.10) \times 10^{-4}$	1970 (140)
CM5 (capture)	3	$5.81 (0.12) \times 10^4$	$1.67 (0.05) \times 10^{-4}$	2870 (120)
CM4 (amine)	4	$2.87 (0.16) \times 10^5$	$1.91 (0.06) \times 10^{-4}$	664 (47)
CM4 (aldehyde)	4	$3.19 (1.05) \times 10^5$	$1.78 (0.05) \times 10^{-4}$	580 (219)
CM4 (capture)	3	$1.28 (0.30) \times 10^5$	$1.65 (0.14) \times 10^{-4}$	1290 (260)
C1 (amine)	6	$1.02 (0.06) \times 10^6$	$1.91 (0.09) \times 10^{-4}$	186 (8)
C1 (capture)	3	$8.60 (0.47) \times 10^5$	$2.86 (0.44) \times 10^{-4}$	333 (63)
Solution phase	6	n/a	n/a	91.9 (32.4)
<i>KinExA</i>				
Standard	4 $K_D$ , 4 $k_a$	$3.31 (0.10) \times 10^6$	$7.32 (0.23) \times 10^{-5}$	22.1 (4.7)
With dextran	6 $K_D$ , 5 $k_a$	$2.45 (0.18) \times 10^6$	$1.47 (0.10) \times 10^{-4}$	60.1 (27.3)

Note:  $k_a$ , association rate constant;  $k_d$ , dissociation rate constant;  $K_D$ , equilibrium dissociation constant; n/a, not applicable. The numbers shown in parentheses are the 95% confidence intervals.

表中结果表明：对于Biacore技术，不同的固定方式（氨基偶联，捕获）以及不同的芯片，对实验结果均有明显影响。而采用KinExA技术，溶液中加入葡聚糖，对结果也无明显影响。



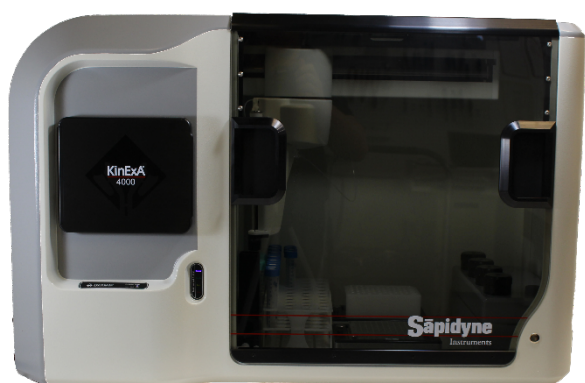
图A, 图B均采用KinExA技术检测。图A中buffer不含葡聚糖,  $K_D=24.7$  pM; 图B中buffer加入葡聚糖,  $K_D=33.2$  pM。



图C, 图D均采用Biacore技术检测。图C采用氨基偶联的方式CM5芯片固定抗体,  $K_D=2.05$  nM; 图D采用捕获的方式CM5芯片固定抗体,  $K_D=2.86$  nM。



## *KinExA<sup>®</sup> 4000 Instrument*



**KinExA 4000**可以检测细胞（天然的和工程化的）、非纯化样品、血清样品，小分子等的相互作用和亲和力。四个颗粒储存器可容纳四种不同的固相剂，并可与多达270个样品一起支持长时间的无人值守操作。与其他生物传感器不同，KinExA能够测量生理相关条件下的相互作用。

## *KinExA<sup>®</sup> 3100 / 3200 Instrument*



**KinExA 3100 / 3200**也是基于动态排阻分析技术开发的一种特殊性平台。仪器超高的灵敏性来源于其具有专利技术的流路，高质量的管路及超敏的光学系统。通过KinExA仪器能获得精确，灵敏，可靠的数据。

## *KinExA<sup>®</sup> Autosampler*



**自动进样器**使用灵活，可无人值守长时间操作多个实验，为KinExA仪器使用者提高工作效率。颗粒储存器能容纳四种不同的固相剂，可支持多达270个样品的自动操作。KinExA Pro软件用于实验程序的设计，可以设置开始检测时间以及孵育时间。

**Sapidyne**  
Instruments



## KinExA部分参考文献

---

### 亲和力和动力学检测:

#### *KinExA*技术概述:

- Wani T.A., et al. **2016**. New analytical application of antibody-based biosensor in estimation of thyroid-stimulating hormone in serum. *Bioanalysis* 10.4155/bio-2015-0034.
- Glass T.R., Winzor D.J. **2014**. Conformation of the validity of the current characterization of immunochemical reactions by kinetic exclusion assay. *Anal Biochem* 456: 38-42.
- Bee C., et al. **2012**. Exploring the dynamic range of the kinetic exclusion assay in characterizing antigen-antibody interactions. *PLOS ONE* 7(4): e36261.
- Darling R.J. and Brault P.A. **2004**. Kinetic exclusion assay technology: characterization of molecular interactions. *Assay and Drug Dev Tech* 2(6): 647-657.

#### *KinExA*在药物研发中的作用:

- Danial M, et al. **2017**. Site-Specific Polymer Attachment to HR2 Peptide Fusion Inhibitors against HIV-1 Decreases Binding Association Rates and Dissociation Rates Rather Than Binding Affinity. *Bioconjug Chem.* 10.1021/acs.bioconjchem.6b00540.
- Kariolis MS, et al. **2017**. Inhibition of the GAS6/AXL pathway augments the efficacy of chemotherapies. *J Clin Invest.* 10.1172/JCI85610.
- Fan Y., et al. **2016**. Immunological Characterization and Neutralizing Ability of Monoclonal Antibodies Directed Against Botulinum Neurotoxin Type H. *The Journal of Infectious Diseases* 15;213(10):1606-14.
- Köck, K., et al. **2015**. Preclinical development of AMG 139, a human antibody specifically targeting IL-23. *British Journal of Pharmacology* 172:159-172.
- Tabrizi M.A., et al. **2009**. Translational strategies for development of monoclonal antibodies from discovery to the clinic. *Drug Discov Today* 14(5/6): 298-305.

#### 液相中检测非纯化样品:

- Tighe NJ, et al. **2017**. MEDI1873, a potent, stabilized hexameric agonist of human GITR with regulatory T-cell targeting potential. *Oncoimmunology*.10.1080/2162402X.2017.1280645.
- Kusano-Arai O., et al. **2016**. Kinetic exclusion assay of monoclonal antibody affinity to the membrane protein Roundabout 1 displayed on baculovirus. *Anal Biochem.* 10.1016/j.ab.2016.04.004.
- Blake R.C., Li X., Blake D.A. **2007**. Covalent and noncovalent modifications induce allosteric binding behavior in a monoclonal antibody. *Biochemistry* 46: 1573-1586.



### 与SPR比较:

- Fleming JK, Wojciak JM. **2017**. Measuring Sphingosine-1-Phosphate: Protein Interactions with the Kinetic Exclusion Assay. *Methods Mol Biol*. 10.1007/7651\_2017\_5.
- Abdiche YN. et al. **2016**. Assessing kinetic and epitopic diversity across orthogonal monoclonal antibody generation platforms. *MAbs*. 10.1080/19420862.2015.1118596.
- Kusano-Arai O., et al. **2016**. Kinetic exclusion assay of monoclonal antibody affinity to the membrane protein Roundabout 1 displayed on baculovirus. *Anal Biochem*. 10.1016/j.ab.2016.04.004.
- Drake A.W., et al. **2012**. Biacore surface matrix effects on the binding kinetics and affinity of an antigen/antibody complex. *Anal Biochem*. 429(1):58-69.

### 高亲和力检测:

- Abdiche YN. et al. **2016**. Assessing kinetic and epitopic diversity across orthogonal monoclonal antibody generation platforms. *MAbs*. 10.1080/19420862.2015.1118596.
- Owyang A.M., et al. **2011**. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1B-mediated diseases. *mAbs* 3(1): 49-60.
- Champagne K., Shishido A., Root M.J. **2009**. Interaction of HIV-1 inhibitory peptide T20 with gp41 N-HR coiled coil. *J Biol Chem* 284: 3619-3627.
- Kostenuik P.J., et al. **2009**. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL *J Bone Miner Res* 24: 182-195.
- Luginbuhl B., et al. **2006**. Directed evolution of an anti-prion protein scFv fragment to an affinity of 1 pM and its structural interpretation. *J Mol Biol* 363: 75-97.
- Rathanaswami P., et al. **2005**. Demonstration of an in vivo generated sub-picomolar affinity fully human monoclonal antibody to interleukin-8. *Biochem Biophys Res Comm* 334: 1004-1013.

### 逆向检测:

- Razai A., et al. **2005**. Molecular evolution of antibody affinity for sensitive detection of botulinum neurotoxin type A. *J Mol Biol* 351: 158-169.

### 完整细胞检测:

- Bedinger, D., et al. **2015**. Differential pathway coupling of activated insulin receptor drives signaling selectivity by XmetA, an allosteric partial agonist antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 353(1):35-43.
- Rathanaswami P., Babcook J., Gallo M. **2008**. High-affinity binding measurements of antibodies to cell-surface-expressed antigens. *Anal Biochem* 373: 52-60.
- Xie L., et al. **2005**. Measurement of the functional affinity constant of a monoclonal antibody for cell surface receptors using kinetic exclusion fluorescence immunoassay. *J Immunol Methods* 304: 1-14.

### 未纯化抗原检测:

- Wani T.A., et al. **2016**. Analytical Application of Flow Immunosensor in Detection of Thyroxine and Triiodothyronine in Serum. *Assay Drug Dev Technol.*14(9):535-542.
- Bee C., et al. **2013**. Determining the binding affinity of therapeutic monoclonal antibodies towards their native unpurified antigens in human serum. *PLOS ONE* 8(11): e80501.
- Fujino, Y., et al. **2012**. Robust in vitro affinity maturation strategy based on interface-focuses high-throughput mutational scanning. *Biochem Biophys Res Commun* 4283:395-400.
- Rathanaswami P., et al. **2011**. Kinetic analysis of unpurified native antigens available in very low quantities and concentrations. *Anal Biochem* 414: 7-13.

### 其他类型研究:

- Li X., Kaattari S.L., Vogelbein M.A., Vadas G.G., Unger M.A., **2016**. A highly sensitive monoclonal antibody based biosensor for quantifying 3-5 ring polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in aqueous environmental samples. *Sens Biosensing Res.* 7:115-120.
- Lou J., et al. **2010**. Affinity maturation of human botulinum neurotoxin antibodies by light chain shuffling via yeast mating. *Protein Eng Des Sel* 23(4): 311-319.
- Kahle K.M., Steger H.K., Root M.J. **2009**. Asymmetric deactivation of HIV-1 gp41 following fusion inhibitor binding. *PLOS Path* 5(11): 1-11.
- Nowakowski A., et al. **2002**. Potent neutralization of botulinum neurotoxin by recombinant oligoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci* 99: 11346-11350.

## 免疫检测技术:

- Darwish I.A., et al. **2013**. Kinetic-exclusion analysis-based immunosensors versus enzyme-linked immunosorbent assays for measurement of cancer markers in biological specimens. *Talanta* 111: 13-19.
- Prieto-Simon B., Miyachi H., Karube I., Saiki H. **2010**. High-sensitive flow-based kinetic exclusion assay for okadaic acid assessment in shellfish samples. *Biosens Bioelectron* 25: 1395-1401.
- Sasaki K., Oguma S., Namiki Y., Ohmura N. **2009**. Monoclonal antibody to trivalent chromium chelate complex and its application to measurement of the total chromium concentration. *Anal Chem* 81: 4005-4009.
- Glass T.R., Ohmura N., Saiki H. **2007**. Least detectable concentration and dynamic range of three immunoassay systems using the same antibody. *Anal Chem* 79: 1954-1960.
- Bromage E.S., et al. **2007**. The development of a real-time biosensor for the detection of trace levels of trinitrotoluene (TNT) in aquatic environments. *Biosens Bioelectron* 22: 2532-2538.
- Sasaki K., Glass T.R., Ohmura N. **2005**. Validation of accuracy of enzyme-linked immunosorbent assay in hybridoma screening and proposal of an improved screening method. *Anal Chem* 77: 1933-1939.
- Glass T.R., et al. **2004**. Use of excess solid-phase capacity in immunoassays: advantages for semicontinuous, near-real-time measurements and for analysis of matrix effects. *Anal Chem* 76: 767-772.
- Ohmura N., Lackie S., Saiki H. **2001**. An immunoassay for small analytes with theoretical detection limits. *Anal Chem* 73: 3392-3399.

## KinExA部分工业客户



AMGEN



Bristol-Myers Squibb

XOMA

Lilly

Johnson & Johnson



Mitsubishi Tanabe Pharma



AstraZeneca



Boehringer  
Ingelheim







## 上海双墨生物科技有限公司

地址:上海市浦东新区张江张衡路1299号凯信国际广场2号楼102室

电话: +86 021-60277509 移动电话: 13918897495 QQ / 微信: 543423200

邮箱: [yh\\_ibio@163.com](mailto:yh_ibio@163.com)

### US Headquarters

Sapidyne Instruments Inc.

#### Address

700 W.Diamond St.

Boise,Idaho 83705

USA

#### Phone Number

(208)345-3400

#### Website

[www.sapidyne.com](http://www.sapidyne.com)

### European Office

Sapidyne Instruments GmbH

#### Address

Feodor-Lynen-Str.5

30625 Hannover

Germany

#### Phone Number

+49 173 242 7044

#### Website

[www.sapidyne.eu](http://www.sapidyne.eu)

