

开启细胞数字化时代



抗体发现解决方案

Beacon®

单细胞光导系统

宣传册

REV A | 2022 年 8 月

Berkeley Lights 故事

2011

Berkeley Lights成立于2011年，诞生在加州大学伯克利分校的大学校园。我们的初衷是为研究者提供以突破性光导技术为依托的数字细胞生物学仪器平台，实现对细胞生物学传统实验方法的变革。

2013

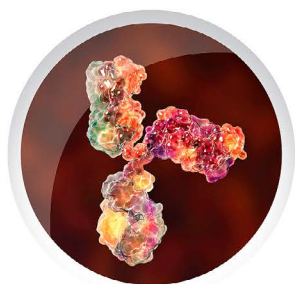
2013年，我们将公司总部迁至加州埃默里维尔。经过多年的努力，我们全球的员工已经超过300人（2021年数据），在多个国家建立分公司，并且于2020年7月在美国纳斯达克成功上市。

2016

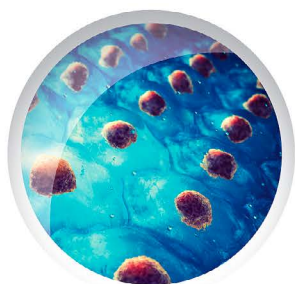
多年以来，我们坚持创新。在2016年及2019年相继推出了Beacon®及Lightning®两大仪器平台，为抗体治疗及细胞治疗领域带来了颠覆性的技术手段。截止到2021年，全球已有超过100家头部药企、CRO/CDMO及顶级科研单位采用了我们的平台以加速其科研及临床转化进程。2019年，我们荣幸的被美国知名商业杂志《Fast Company》评选为“全球最具创新力企业”。

2019

2019年 Berkeley Lights在上海成立代表处，2020年转为中国分公司；同年，BLI中国创新中心正式揭牌，昭示着公司对中国市场的信心及对中国客户的承诺。分公司成立不到3年的时间，中国地区已有超过20家精英企业及科研院所成为了我们的用户，并与BLI建立了深入的战略合作关系。未来我们将与更多的优秀企业及单位携手，用最具突破性的技术、最优质的服务持续为我们的用户赋能，加速中国生物医药研究开发及科技转化的进程！



ANTIBODY DISCOVERY



CELL LINE DEVELOPMENT



CELL THERAPY DEVELOPMENT



SYNTHETIC BIOLOGY

使用Beacon®加速您的抗体发现流程

Beacon作为数字细胞学中创新性平台，在抗体发现、细胞株开发、细胞治疗等领域在全球范围内得到了广泛的应用。在抗体发现领域，Beacon®平台高效、快速的端到端抗体发现解决方案优势得到了国际众多药企及CRO/CDMO企业的认可。

革命性的抗体发现工作流程可在一天内筛选数万浆细胞，完成对每个浆细胞个体的多重功能性分析（结合/阻断/交叉反应/抗独特型抗体等），不仅可快速获得特异且具有功能抗体的序列，更可大幅简化和节省下游重组表达验证的时间和人工成本。

为什么使用Beacon?

1天内完成数万浆细胞分泌抗体的功能筛选,1周内回收具备功能的Leads序列。



- **更快、更高效获得抗体序列：**
仅需一天时间的浆细胞筛选工作流程，大幅缩短抗体发现所需时间，在创新药赛道上先人一步。
- **更高的B细胞多样性：**
样品为直接来自多种免疫器官（脾脏/骨髓/淋巴结）的浆细胞，避免杂交瘤方法中由于融合效率低导致的抗体多样性损失。
- **更高潜力的Leads：**
对单个浆细胞分泌的抗体进行功能性检测，筛选获得的序列为具有相应功能的抗体序列。减少下游测序、重组表达和验证的瓶颈。
- **灵活的功能性Assay：**
在单个浆细胞水平检测分泌抗体的抗原特异性结合/阻断/种属交叉反应/表位分析等功能性筛选Assay，且支持多重分析。根据研发需求高度自定义。
- **困难靶点的筛选利器：**
相较杂交瘤和展示技术路线，以高通量筛选浆细胞，更易获得天然配对的抗体轻重链序列。助力在同质化严重的竞争中扩充管线，突出重围。

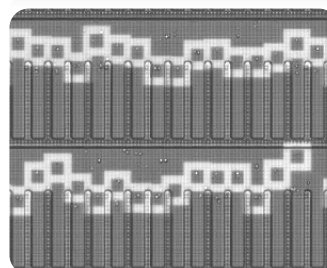
单细胞光导平台Beacon

一站式高通量单细胞功能表征和筛选平台

Beacon单细胞光导平台可以从实验之初直接操作和培养单个目标细胞，结果可靠、效率极高。此系统将独有的光电定位技术 (OptoElectro Positioning, OEP™) 与新颖的纳米流控设计结合，不仅可以在一张芯片上精准地对单细胞进行挑选，还可以直接进行培养、实时而不间断的利用多个不同的通道检测细胞状态、对单细胞或单克隆进行多种实验并根据实验结果导出需要的目标细胞，也可将多种目标细胞进行共培养，观测多种目标细胞的相互作用以进行更为深入的研究。



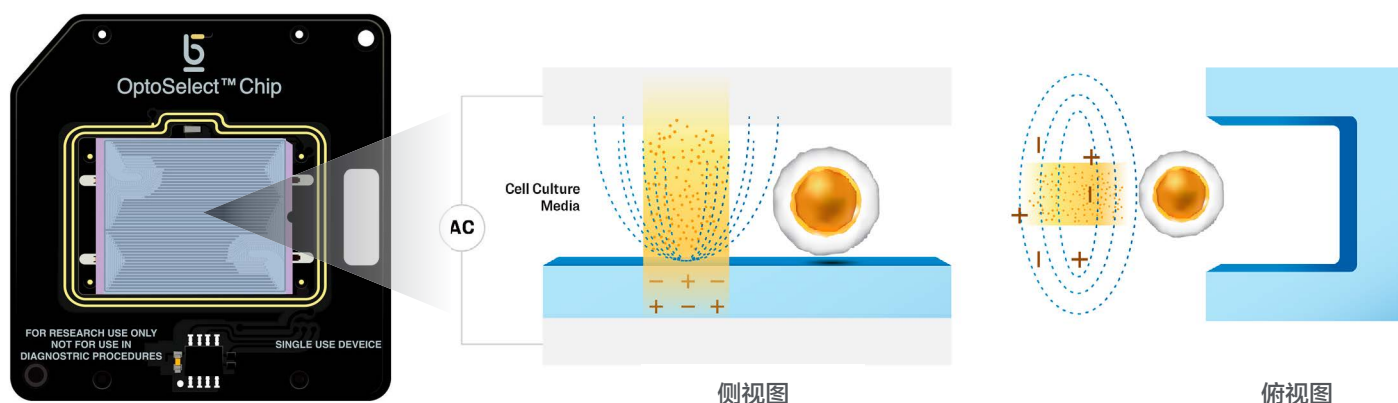
OptoSelect®芯片利用光自动和精准地移动单个细胞。



单细胞被分离至纳升级的NanoPen®小室中进行培养或检测。每个小室的容积仅有微孔板一个孔的十万分之一。

单细胞光导平台Beacon

OEP技术源于UC Berkeley的实验室研究成果，从2011年Berkeley Lights公司成立开始进行商业化，于2016年Beacon平台正式面世，迄今十余年，经历了不断完善、成熟以及应用领域持续拓展的过程。在半导体基质的芯片中，通过光照射产生的电场力推动细胞移动，可以将细胞根据需要按照特定的路径进行精确的移动，整个过程中光束不直接接触细胞因而是非破坏性的，细胞的功能和特征几乎不受影响。

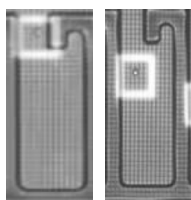


基于OEP技术，Beacon平台4个核心步骤 import（导入），culture（培养），assay（分析），export（导出）能够有机结合，流畅地完成单细胞实验所需的全部流程，自动化操作可以避免常规单细胞操作过程中的人为因素干扰并增进稳定性及重复性，使最终结果更加可靠。

1

导入

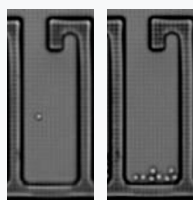
软件自动找到单细胞并将其导入纳升级的NanoPen小室。



2

培养

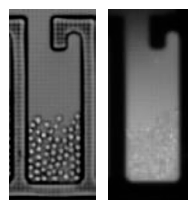
NanoPen是半封闭小室，通过扩散的形式营养物质进入小室，代谢废物流出小室，同时软件持续对芯片进行拍照，以计数并计算生长率。



3

检测

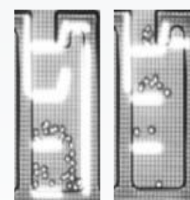
培养过程中可随时及重复对每个细胞进行检测，无需等待数周让细胞生长。



4

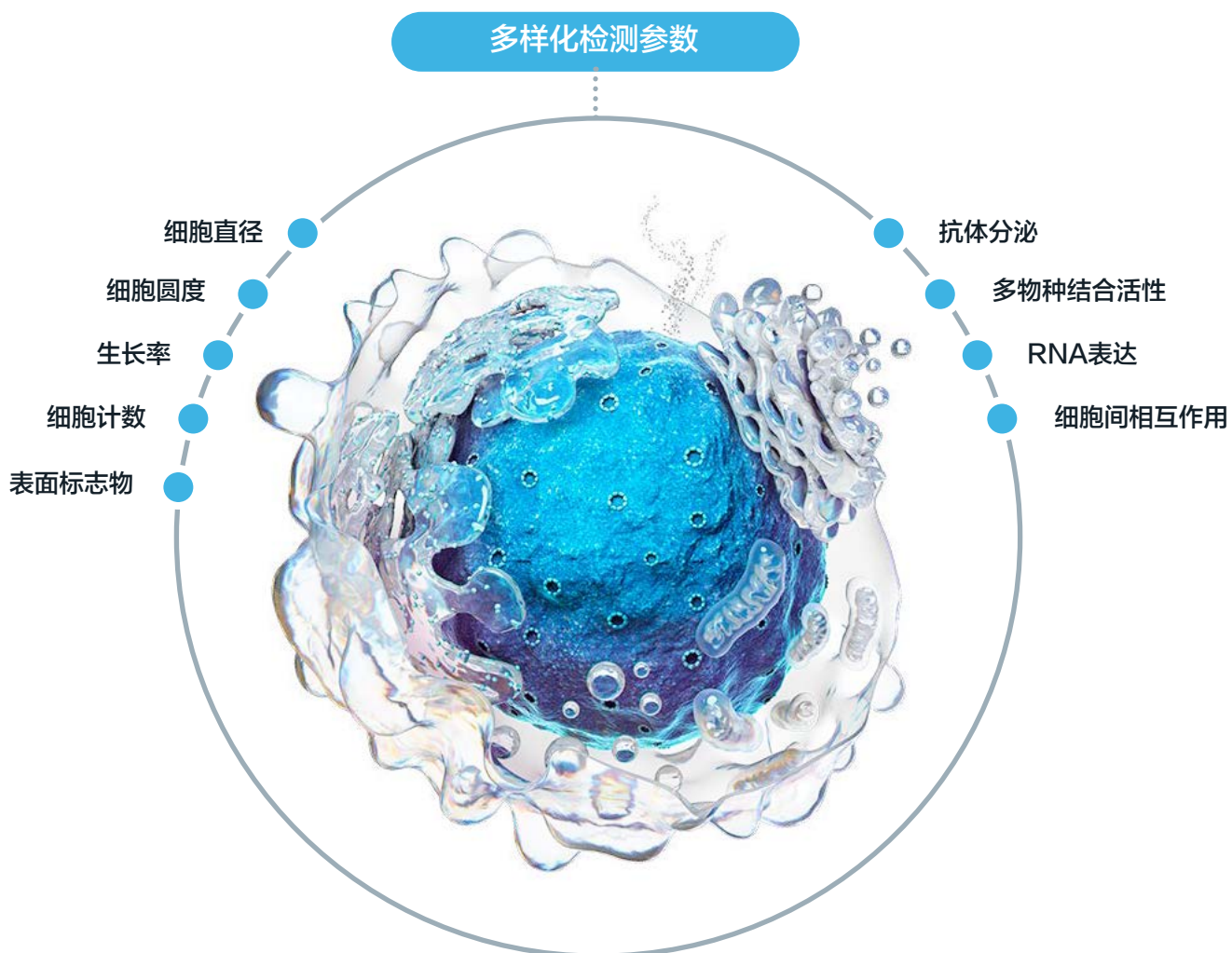
导出

根据培养和检测得到的结果对细胞进行筛选，利用光将目标细胞导出回收至孔板，可用于下一步分析或放大培养。



单细胞光导平台Beacon

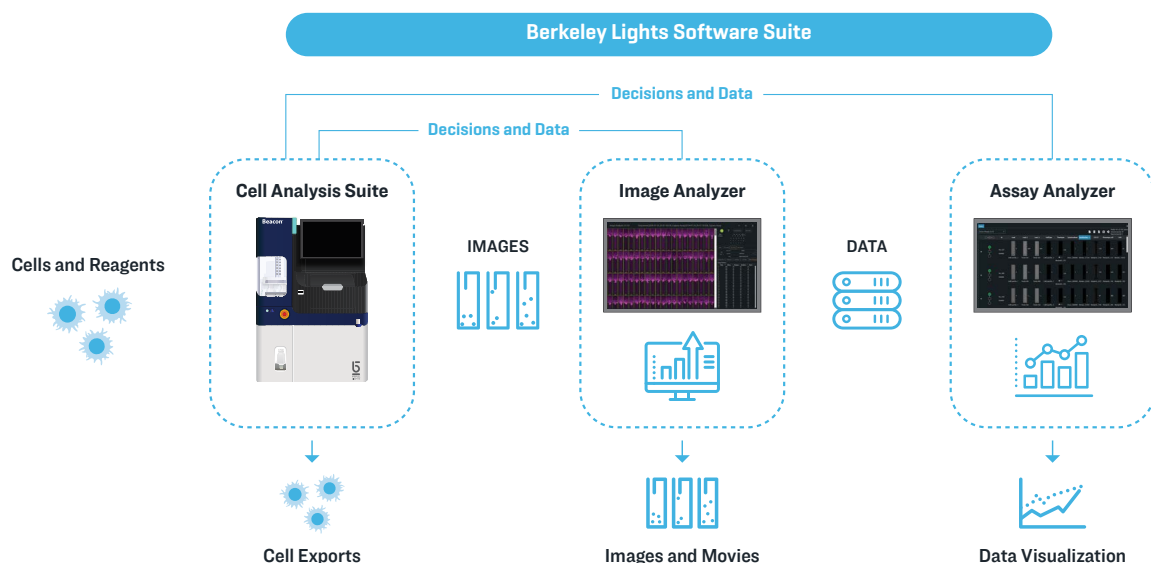
Beacon平台能够检测细胞形态、表型和功能等多层次多维度的参数，包括细胞直径、圆度、生长速度、细胞数量、表面标志物、抗体分泌、基因表达、细胞因子分泌、细胞间相互作用、细胞毒性等等。



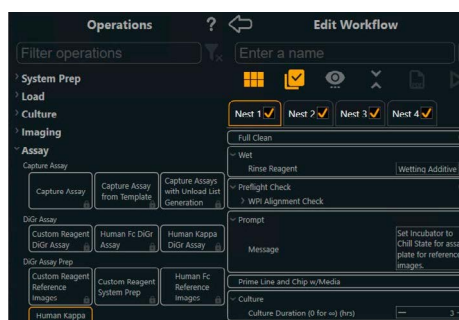
简便快捷的用户操作界面，快速获得对细胞的深入见解

基于Beacon平台的抗体发现解决方案让用户能够以精简的流程轻松设置和操作实验，内置人工智能算法软件套件令用户得以快速分析数据并获得对细胞的深入见解。

- 精简的实验流程
- 自动化数据分析
- 无需看管的仪器维护

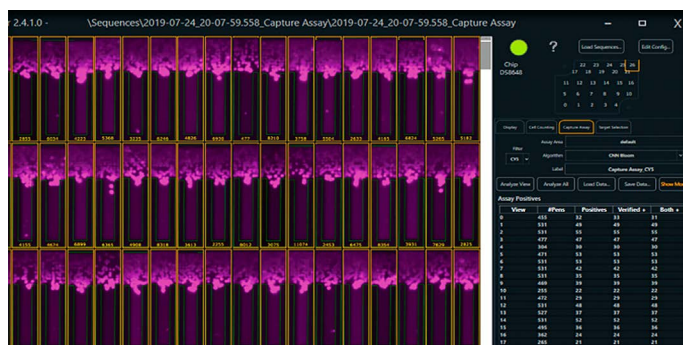


三个不同功能的软件模块可以无缝互通和反馈，内置人工智能算法，帮助用户轻松和快速地对细胞数据和实验质量进行评估，确保用户能挑选到优质的活细胞或克隆进行导出。



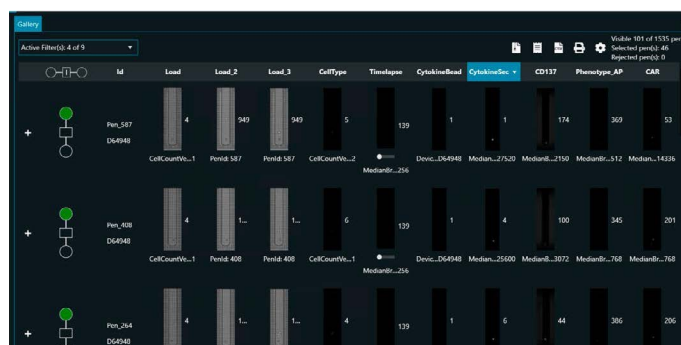
细胞分析软件 (Cell Analysis Suite, CAS®) :

负责控制仪器操作，从样本导入到目标活细胞导出。CAS软件能够直观提示用户进行仪器设置、实验建立和执行，在整个实验过程中的不同时间点记录每个NanoPen小室中的细胞图像，直观友好的界面让用户只需根据提示进行简单点击就可以轻松设置和完成实验。



图像分析软件 (Image Analyzer, IA):

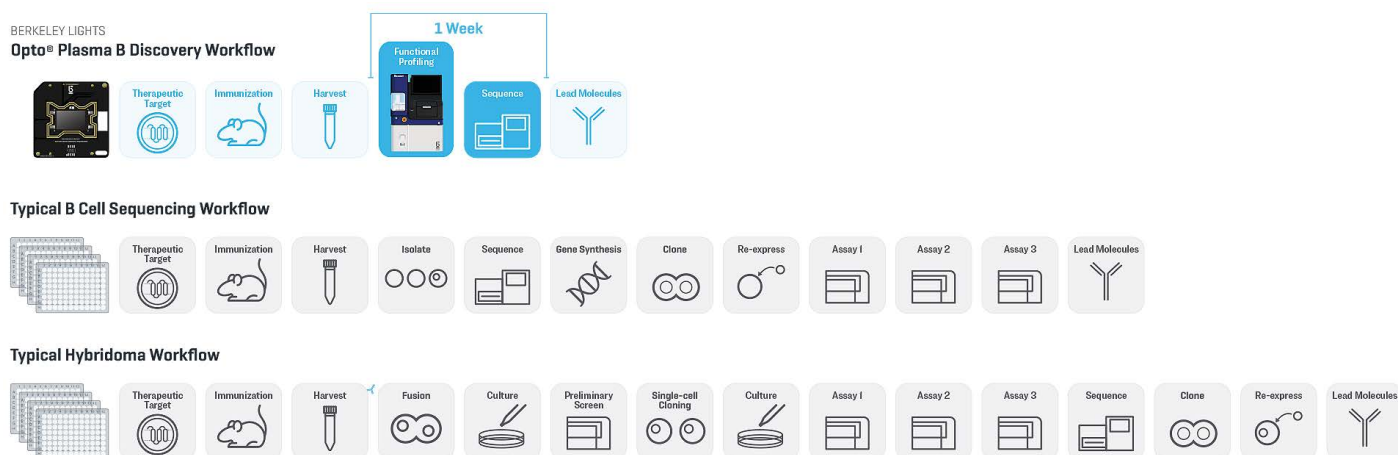
负责将CAS获取的图像转换为实验数据，用户利用IA可以进行细胞计数、图像整合、实验结果打分及多重检测分析等。



实验分析软件 (Assay Analyzer, AA):

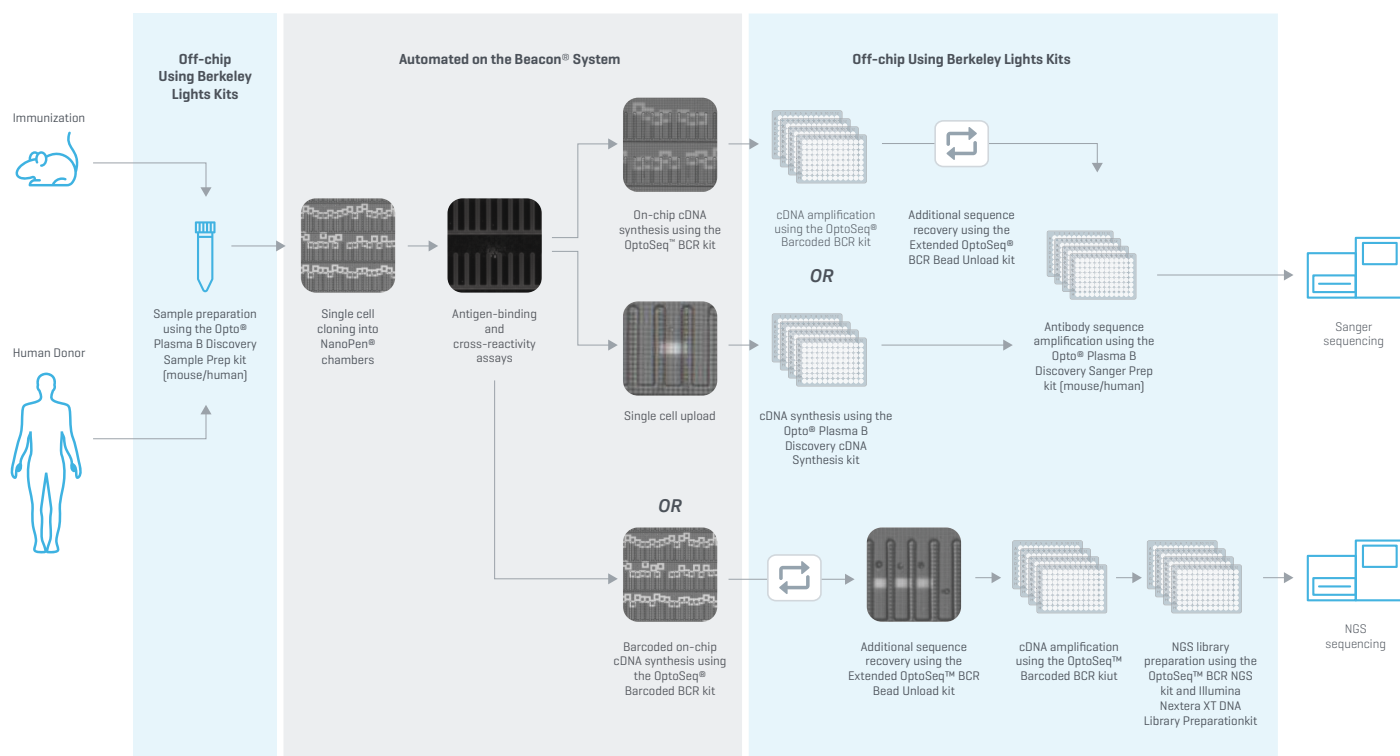
负责对图像数据进行更广泛和深入的数据分析，AA帮助用户获得对于细胞的深入见解，并基于此对感兴趣的单细胞或细胞克隆进行排序和挑选、生成数据图表、并就实验做出下一步决策。

更快速、更高效地获取抗体序列



- 无需繁琐低效的杂交瘤融合**
 直接对浆细胞进行功能表征筛选，1天内即可完成分泌抗体功能验证，并回收。
- 大幅节省下游功能验证成本**
 在单个浆细胞水平即可开展多重功能性Assay检测，将抗体功能验证前置。大幅精简回收Leads数量，无需对无功能的抗体进行重组表达验证。
- 灵活的序列回收模式**
 针对不同阳性Leads数量，提供基于Sanger/NGS的建库测序流程，1周内即可获取抗体轻重链序列。

基于Beacon平台的抗体发现实验流程

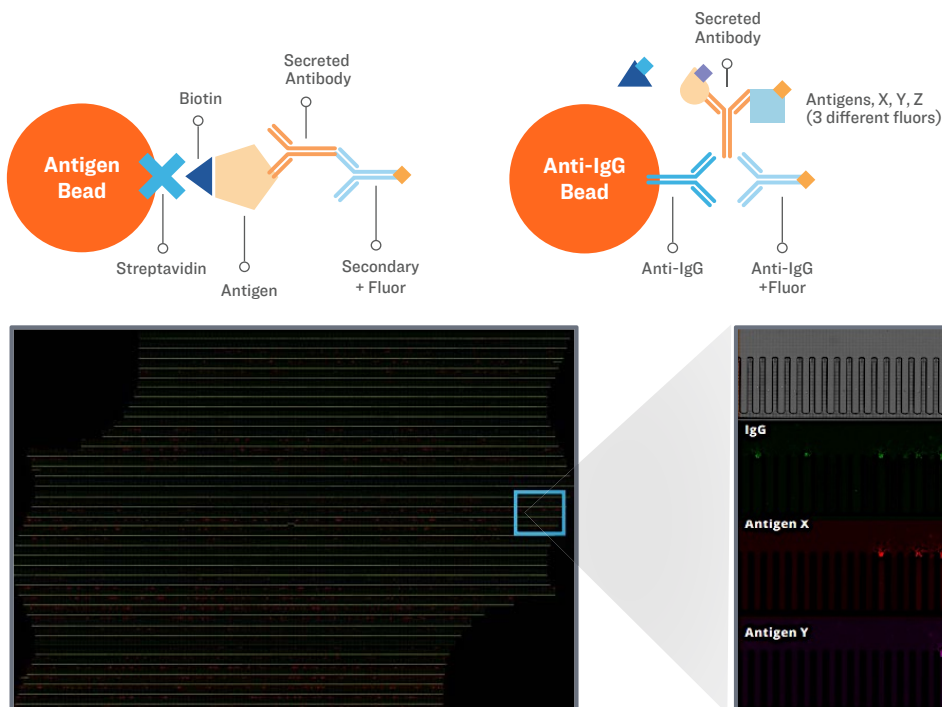


Beacon抗体发现实验流程可在3小时内将5万个经过富集的浆细胞加载至OptoSelect® 芯片上的数万个纳升级NanoPen®小室中，实现浆细胞的单克隆化。每个NanoPen小室容积低于1nL，单个浆细胞分泌的抗体在数十分钟内即可达到较高浓度被检测到。基于研发所需设计多重功能Assay，可在几小时内完成对单个浆细胞分泌抗体的功能筛选。基于hits的不同导出方式及匹配用户不同需求的Sanger/NGS测序方案用户可在一周内高收率地完成抗体轻重链序列回收。

更高B细胞多样性

无需杂交瘤融合，直接筛选来自多种免疫器官的浆细胞

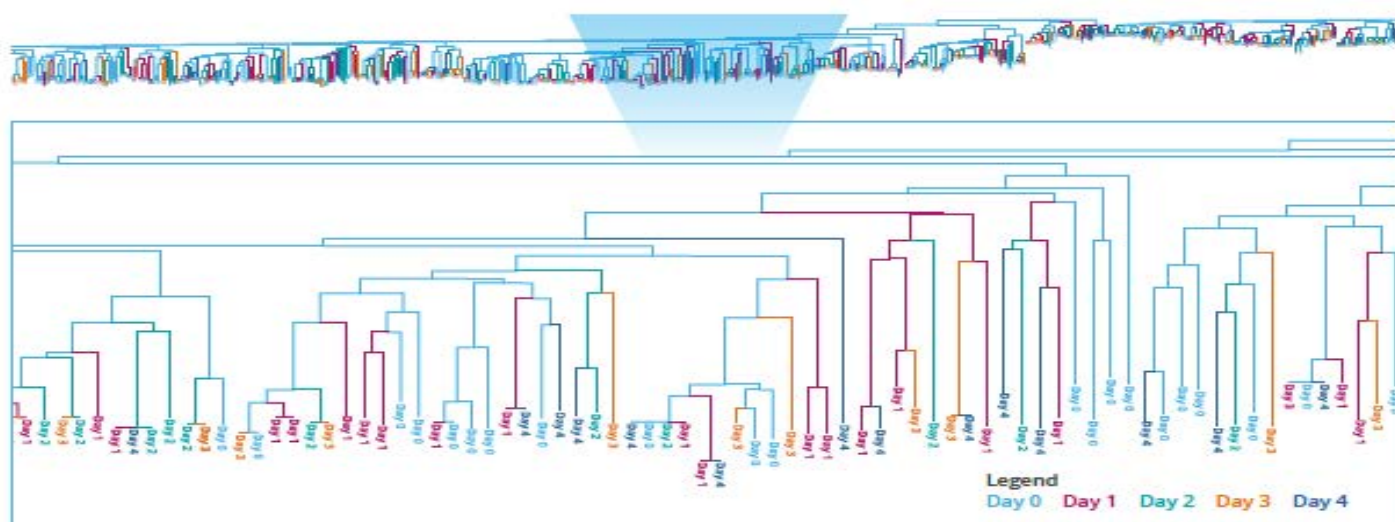
Beacon 抗体发现工作流程对来源于脾脏、骨髓或淋巴结的浆细胞，直接在Beacon系统上进行筛选。这样的策略跳过了杂交瘤技术所需的融合过程，将筛选B细胞免疫组库所需的时间缩短到仅1周。同时，Beacon系统也实现了在芯片上自动化构建cDNA文库，从而大大提升了抗体序列的测序成功率，显著提高了先导抗体的筛选效率。



在4块芯片上分选数万个细胞抗原特异性结合和交叉反应检测。通过依次或同时检测抗原特异性结合、交叉反应和其他功能性检测，实现先导抗体的优选。

下图所示一次实验同时检测抗体分子对于两个不同的抗原X、抗原Y是否能特异性结合或有交叉反应。

利用OptoSeq BCR流程可从单次实验中获取超过数千个抗原特异性的hits，并获得数百个具有功能、且独特的抗原特异性抗体的重轻链序列。



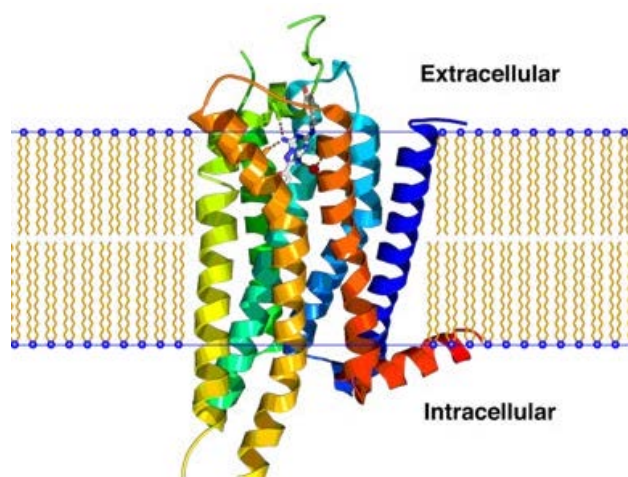
筛得的抗体分子序列在CDR3区表现出了高度的多样性。在短短5天内，回收了超过650个抗原特异性抗体序列，大大增加了筛选到更好的先导候选分子的可能性。之后从中选择192个抗体分子进行克隆和重新表达，其中85%的分子与抗原的特异性结合在标准ELISA实验中得到了验证。

Beacon对于B细胞样品的深入表征，丰富了抗原特异性抗体序列的多样性。可满足生物抗体药开发领域中对于更快更好的创新方法学的需求，以期尽早地完成针对诸多困难靶点的创新抗体药开发，造福患者。

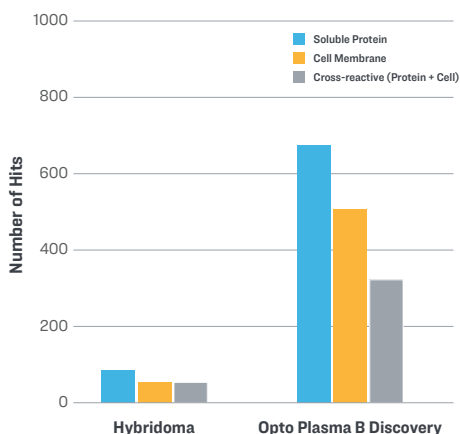
困难靶点的筛选利器

目前在药物发现方面挑战性较高的靶点类型包括转运蛋白、离子通道和GPCR等种类的跨膜蛋白，其主要难点在于：难以纯化具有天然活性构象的蛋白、胞外区小表位有限、序列高度保守同源性高等。

针对困难靶点需要采取“广撒网”的策略以便提高获得具有所需功能的先导抗体分子的概率。但传统的杂交瘤方法速度慢，其所能获得的序列多样性通常不足以解决困难靶点的需要。

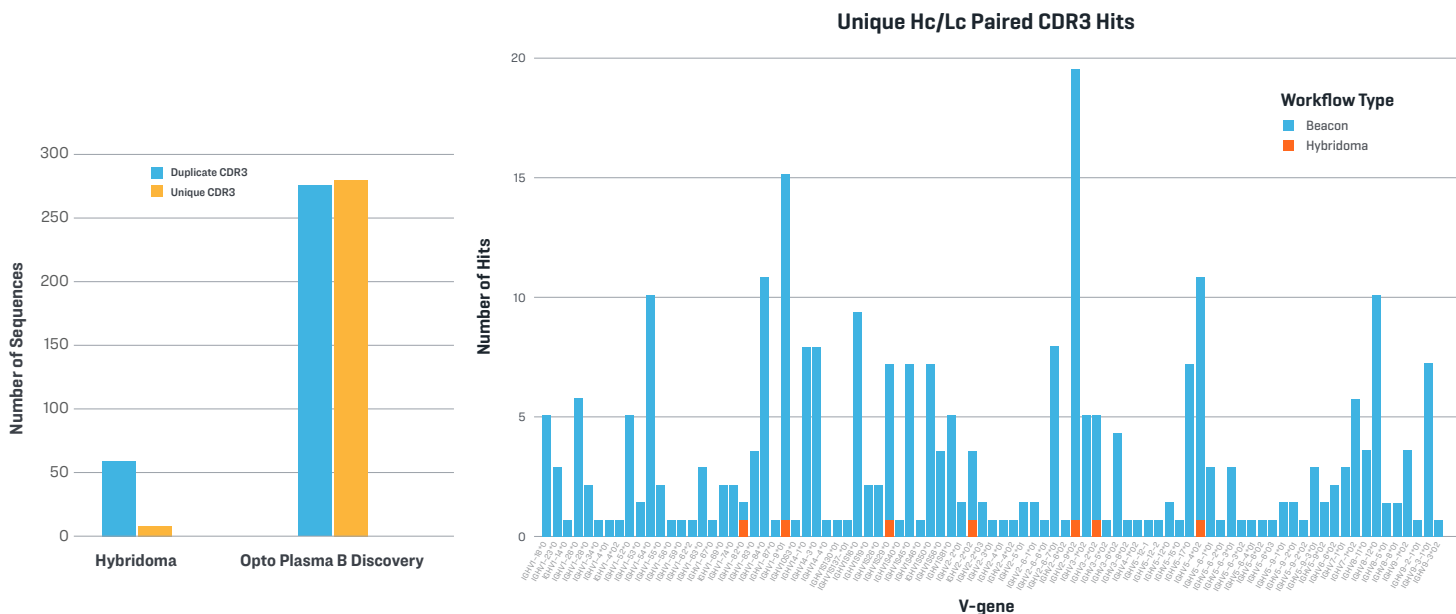


高通量，广撒网，获取更多功能抗体序列



传统的杂交瘤和文库展示技术路线难以筛得针对GPCR和离子通道这类高难度靶点的治疗性抗体。Beacon抗体发现技术路线通过直接筛选浆细胞，得益于B细胞多样性和筛选通量的优势，增加了针对困难靶点的成功率。来自多个项目的数据显示，针对GPCR等困难靶点，在Beacon上对浆细胞直接进行功能分析筛选，筛得的Hits数量是杂交瘤方法的10倍以上。

高多样性，大幅提高困难靶点项目成功率

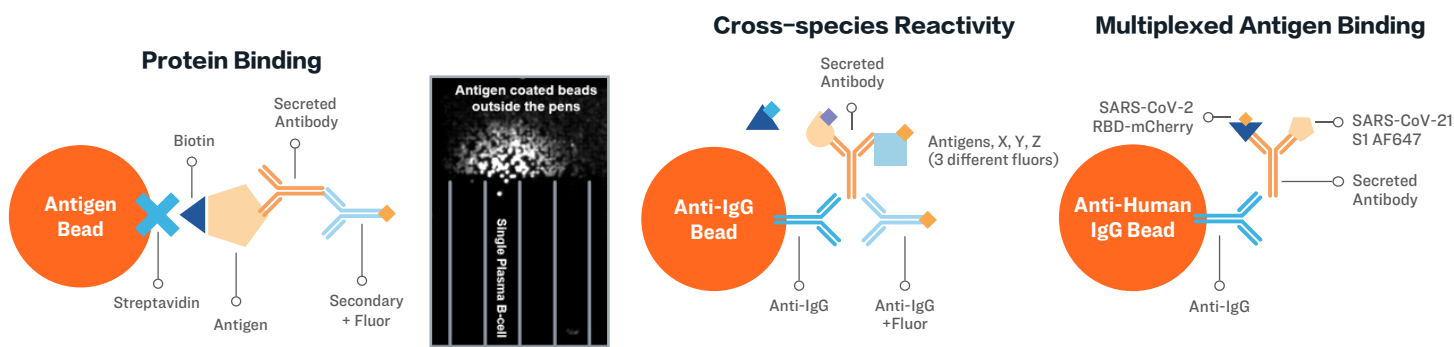


针对困难靶点TIM-3的项目数据中，与杂交瘤方法相比，Beacon抗体发现工作流程可快速获得更多且序列多样性更高 hits。Beacon筛得抗体在所有V基因家族中均分布有多个候选分子，这些V基因家族覆盖了全部从杂交瘤工作流程中发现的抗体。

灵活的功能性Assay

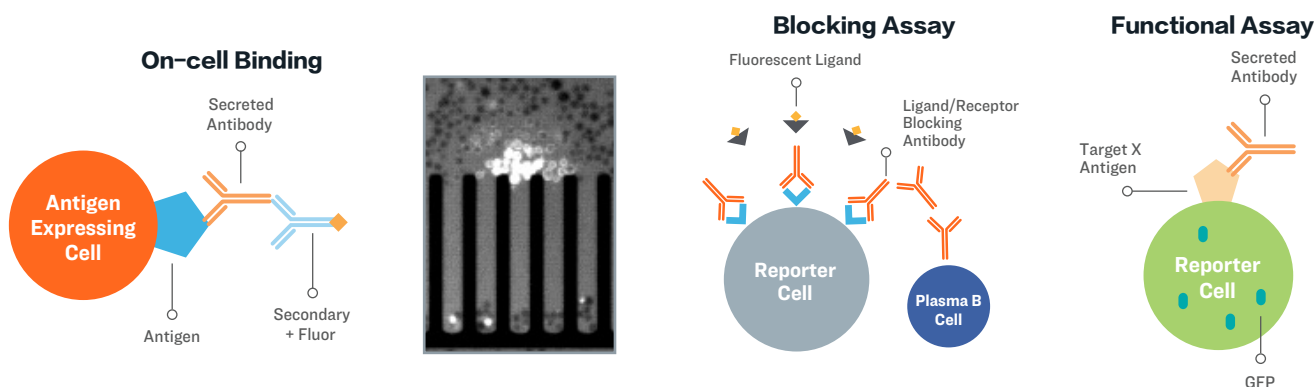
Beacon抗体发现实验流程支持各种不同类型的基于微珠、细胞及其他抗原载体的筛选策略。通过使用不同类型的靶抗原载体（微珠、细胞株及病毒样颗粒等）、针对不同靶点的需求定制不同的功能性实验，用更加丰富的数据类型对hits进行精选。研发人员还可根据需求设计不同类型的筛选方案，将一些体外功能检测实验经过调整即可用在Beacon上，如配体阻断实验和内化实验等。

基于Beads的筛选策略



基于Beads可针对可溶性形式的抗原进行多种结合、种属交叉反应、配体受体阻断等筛选实验，操作简便，一致性强且结果分析判读便捷。

基于细胞的筛选策略



针对膜靶点进行功能性筛选的一个重要手段是将其表达于细胞膜表面用于筛选，选择表达细胞株是一个关键步骤。Beacon平台优于其他单B细胞技术平台的一大优势便是，靶抗原载体既可使用悬浮细胞，也可使用贴壁细胞。具体到不同细胞和抗原，对实验进行针对性的优化，可实现对靶抗原的结合、阻断、信号通路的功能验证。

高度灵活自定义的Assay设计

除常规Beads/细胞功能性Assay以外，用户可根据筛选需求对Assay进行灵活设计，如基于VLP的抗原特异性实验、低配体浓度亲和力和力导向的结合/阻断，对一些体外功能实验经过优化调整即可用于Beacon上。

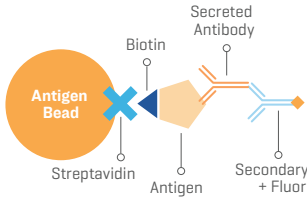
更高潜力的Leads

功能性筛选前置，增加筛选深度，精选具有功能的抗体

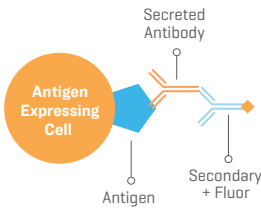
传统的抗体发现技术不能实现对B细胞的功能性筛选，导致绝大多数筛得的抗体不能结合正确的表位或不具备预期的功能。而Beacon抗体发现 工作流程可通过多种分析方法对分泌抗体进行早期筛选，以分析单个浆细胞分泌的抗体的功能。这种将功能性筛选前置的策略得以获取具有功能、更有潜力的Leads，并减少了测序和克隆无关的非功能性抗体序列的时间、劳动力和成本。

Beacon系统可以在短短一天内同时或连续地运行多种功能性Assay。（A）在通道中（橙色框）进行的基于微珠的结合检测，以筛选能与重组PD-L1结合的抗体。（B）在NanoPen中（蓝色框）进行的基于细胞的结合检测，以筛选能与报告细胞表达的天然构象PD-L1结合的抗体。（C）配体/受体阻断检测，筛选出具有阻断PD-1/PD-L1相互作用的抗体。在所示实例中，报告细胞显示荧光信号代表抗体无阻断作用，而报告细胞不显示荧光信号则代表抗体有阻断活性。

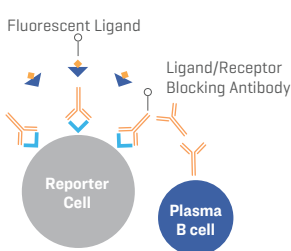
A Recombinant PD-L1 Bead Binding Assay (in channel)



B Cell Binding Assay (in channel)

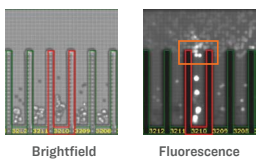


C Ligand/Receptor Blocking Assay (in pen)



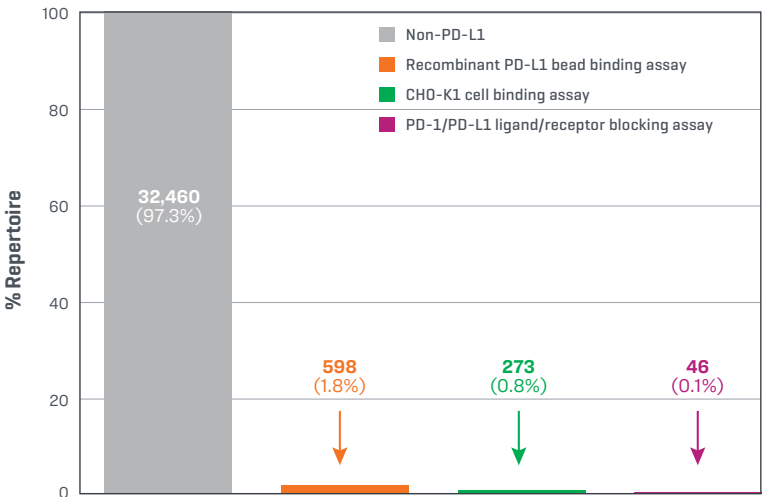
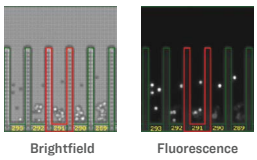
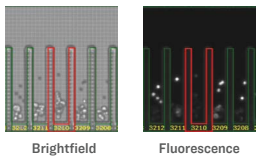
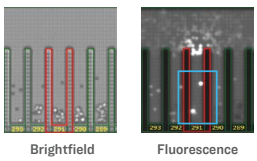
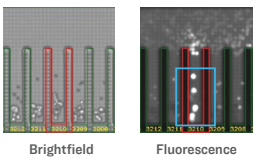
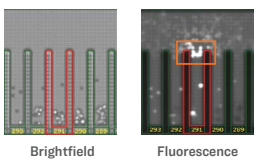
Blocking Antibody

Pen 3210



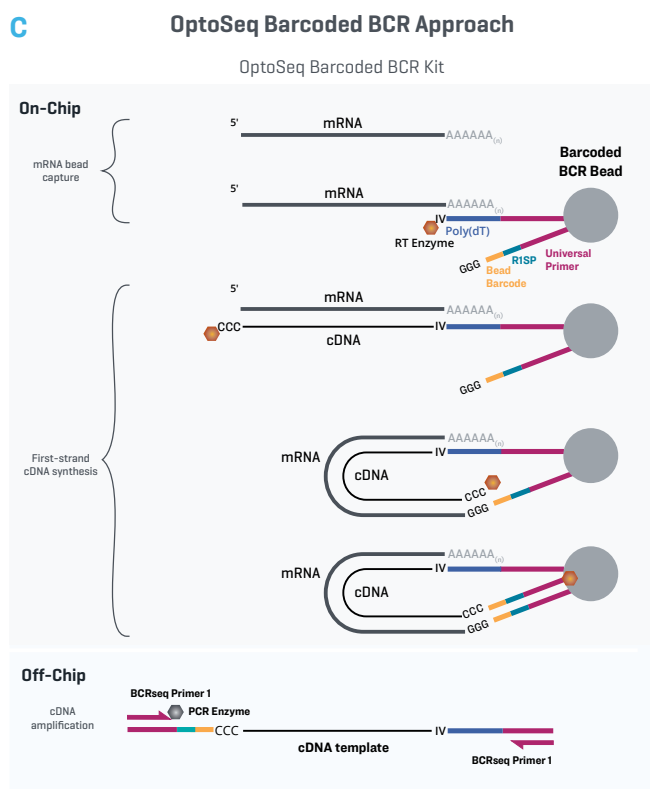
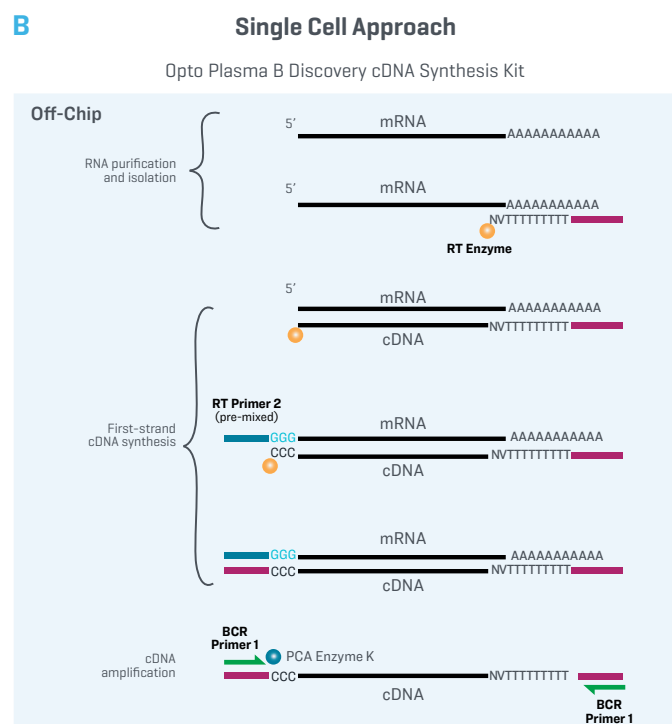
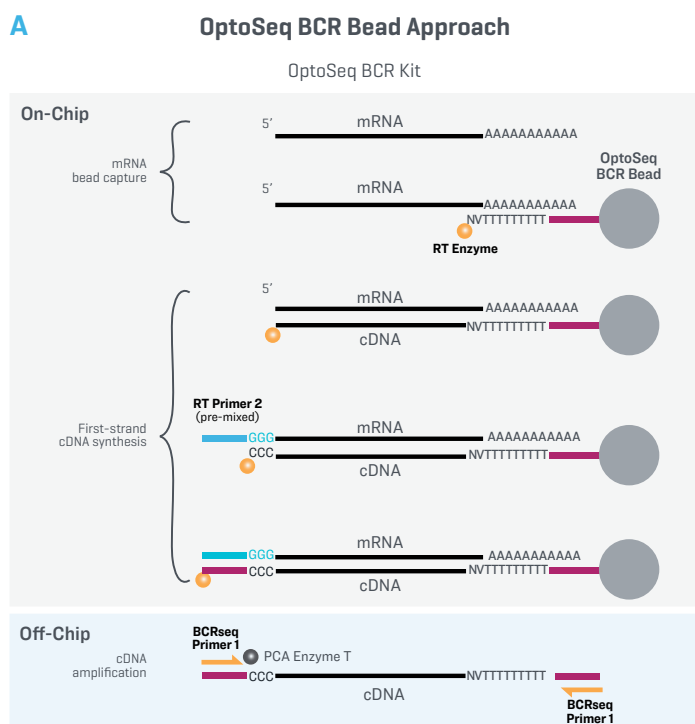
Non-blocking Antibody

Pen 291



PD-L1的项目案例中，筛选了数万个浆细胞，只有不到2%分泌能结合重组PD-L1的抗体，在这598个抗体分子中，只有273个抗体（不到浆细胞总数的1%）与基于细胞的PD-L1结合（绿色）。通过进一步的配体/受体阻断实验筛选出了46个先导抗体（浆细胞总量的0.1%）。

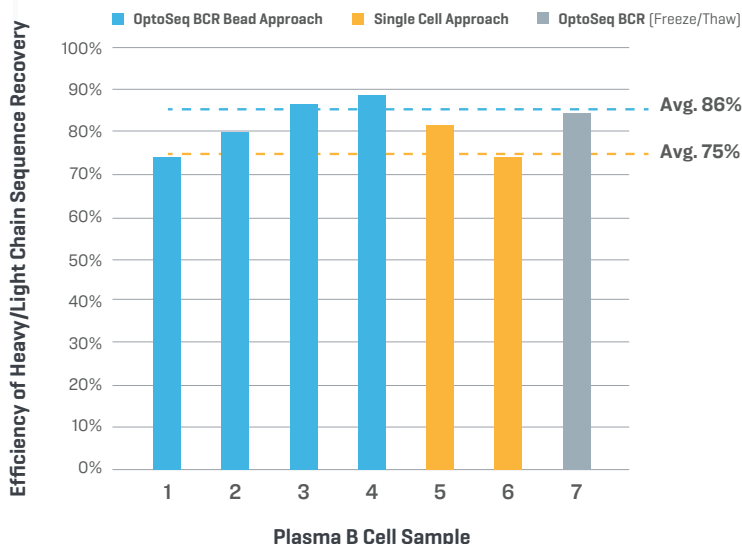
高效回收抗体序列



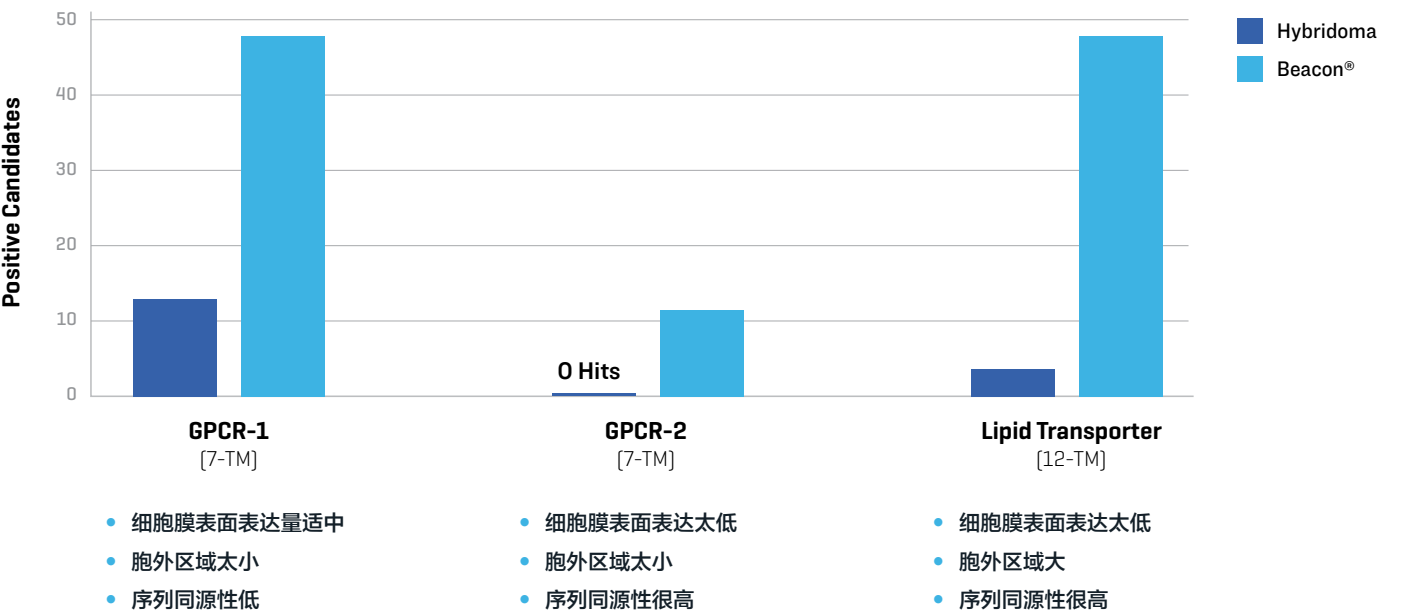
通过测序，以上三种方式均可快速高效且稳定地获取阳性抗体的轻/重链序列。OptoSeq BCR方法的配对轻/重链序列回收率可达86%，在新鲜和冷冻过的细胞样本中均获得此高效结果；单细胞导出方法所得到配对轻/重链序列回收率约为75%，OptoSeq Barcoded BCR导出方法所得到的配对轻/重链序列回收率超过70%。

Beacon 抗体发现 流程可提供三种不同方式，以获取筛得的阳性抗体分子序列。

1. OptoSeq BCR微珠导出方法：在芯片中裂解细胞，微珠捕获mRNA，合成首链cDNA，将微珠导出到96孔板中进行后续抗体cDNA和轻/重链序列的PCR扩增。
2. 单细胞导出方法：将阳性的单个浆细胞导出至96孔板，顺序进行细胞裂解、cDNA合成、抗体轻/重链序列的PCR扩增。
3. OptoSeq Barcoded BCR荧光条码微珠导出方法：在芯片上用专用的荧光条码Beads捕获序列、反转录合成cDNA时加入barcode序列，并批量导出，下游接NGS。



用户案例：针对困难靶点，Beacon方案获得hits数量超过传统方案10倍



© Genovac Antibody Discovery LLC. All rights reserved.

Genovac在3个针对困难靶点的Campaign数据显示Beacon共筛得了100余个功能性抗体，是平行进行的杂交瘤路线的10倍以上。

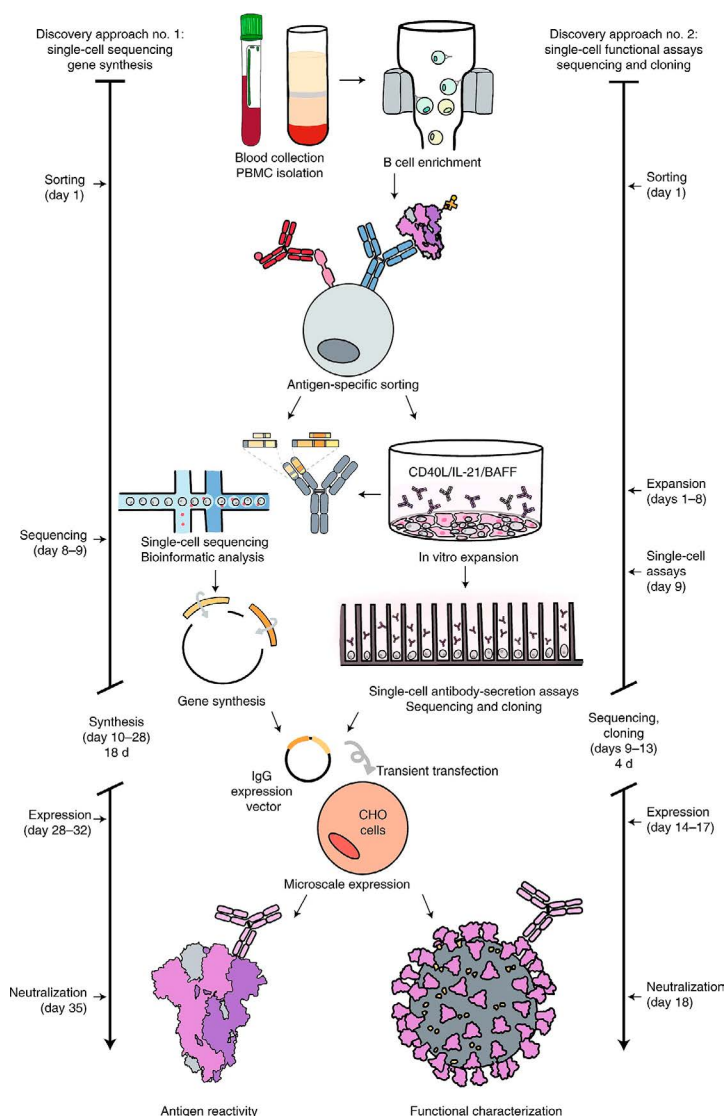
**CUSTOMER CORNER**

Genovac


One of the Beacon’s strongest advantages is **finding the needle in the haystack**. It has allowed us to overcome the limitations of hybridoma -- we were able to **increase yields by 10-fold**.

Iwona Budnicki
Genovac Antibody Discovery

用户案例：利用Beacon快速发现功能性的新冠中和抗体



COVID-19 中和抗体从立项到进入III期临床试验仅用时6个月。

1. Vanderbilt大学通过Beacon和其他单B细胞技术共筛选得约400个抗体候选分子。
2. 授权阿斯利康后，该公司在以杂交瘤、噬菌体展示等路线获得的共约1500个抗体分子库中，最终精选出2个抗体分子组合为鸡尾酒疗法，这两个抗体分子均为Beacon所筛得。

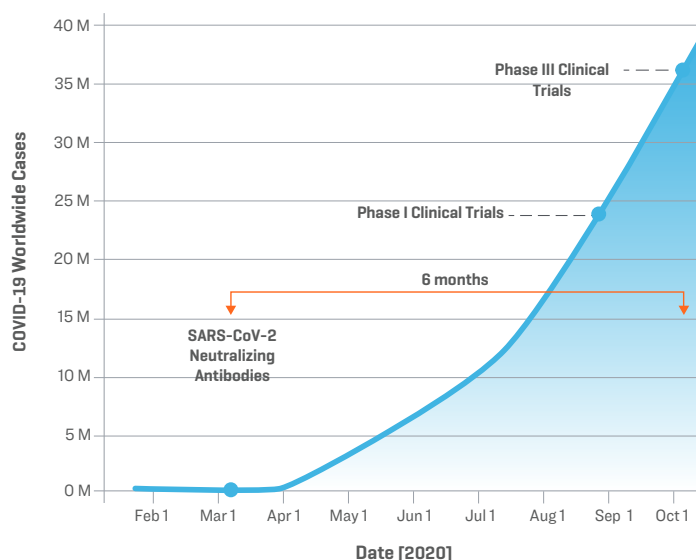


Image credit: Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein, Zost et al., on Nature Medicine

*Zost, SJ et al. Rapid Isolation and Profiling of a Diverse Panel of Human Monoclonal Antibodies Targeting the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Nature Medicine*. [2020]



CUSTOMER CORNER

Abveris



The main reason why we employ the Beacon system here at Abveris is to enable deep characterization of single B cells in multiple sequential assays. Its design allows for precise control over the movement of cells, leaving you with the ultimate flexibility in assay design and, as a result, higher screening resolution.

Colby A. Souders, Ph.D.
Chief Scientific Officer, Abveris

单细胞光导平台Beacon抗体发现解决方案

单细胞光导平台Beacon

主要特点

总体特点

- 可同时筛选数万个浆细胞
- 支持杂交瘤筛选
- 细胞可在芯片上连续培养
- 在单个实验中可更换不同检测体系
- 自动化的抗原特异性结合结果判读
- 自动化的细胞导出回收

检测方法

- 基于Beads/细胞的抗原特异性结合
- 基于Beads/细胞的抗原阻断
- 抗原表位筛选
- 抗原不同形式筛选
- 种属交叉反应

细胞类型

- 样品细胞：浆细胞、经刺激活化后分泌抗体的B细胞、杂交瘤细胞等
- 报告细胞：各类悬浮、贴壁细胞
- 细胞可在芯片上连续培养

参数

细胞导入

- 推荐上样细胞密度5-6.25x1e6 cell/mL
- 支持容器：1.5mL Eppendorf管，0.2mL PCR管，标准高度（不超过16mm）96孔板

荧光检测能力

- 明场
- 最高5色荧光
- 标准配置
- DAPI: Ex: 370 - 410 nm / Em: 429 - 475 nm
- FITC: Ex 470 - 495 nm / Em: 518 - 543 nm
- PE: Ex 540 - 557 nm / Em: 576 - 596 nm
- TxRed: Ex: 542 - 582 nm / Em: 604 - 644 nm
- Cy5: Ex: 608 - 648 nm / Em: 672 - 712 nm

细胞培养

用户自定义培养基
每张芯片独立温度控制范围：10-40° C

导出方式

自动化的单细胞/Beads回收
收集方式：96孔板
孔板温度控制：4-40℃

抗体发现相关试剂与耗材

产品名称	产品货号
OptoSelect® 14k chip	750-00021
OptoSelect® 3500 chip	750-00012
OptoSelect® 11k chip	750-08090
OptoSelect® 20k chip	750-00019
Opto Plasma B Discovery Sample Prep Kit, Mouse	750-02050
Opto Plasma B Discovery Sample Prep Kit, Human	750-02051
Opto Plasma B Discovery cDNA Synthesis Kit	750-02030
Opto Plasma B Discovery Sanger Prep Kit, Mouse	750-01004
Opto Plasma B Discovery Sanger Prep Kit, Human	750-02041
OptoSeq BCR Kit	750-0100
Extended OptoSeq BCR Bead Unload Kit	750-08097

Berkeley Lights微信公众号



Berkeley Lights, Inc.

上海市浦东新区张衡路1077号
A4003室

Email: infochina@berkeleylights.com

SALES

Email: infochina@berkeleylights.com

SUPPORT

Email: infochina@berkeleylights.com

www.berkeleylights.com



FOR RESEARCH USE ONLY. Not for use in diagnostic procedures.

© 2022 Berkeley Lights Inc. All rights reserved.

Berkeley Lights, BLI, Beacon, NanoPen, OEP, Opto, OptoSelect, OptoSeq, and the Berkeley Lights logo are trademarks and/or registered trademarks of Berkeley Lights, Inc. All other marks are the property of their respective owners.

0185 Rev B