



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116425879 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 14

(21) 申请号 202310501882.9

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2017.06.12

专利代理师 任晓华 林毅斌

(30) 优先权数据

62/349888 2016.06.14 US

(51) Int.Cl.

C07K 16/36 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780037421.3 2017.06.12

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

(71) 申请人 默沙东有限责任公司

地址 美国新泽西州

申请人 阿迪马布有限责任公司

(72) 发明人 Z.陈 K.P.埃尔斯沃尔思

J.米利根 E.奥尔德姆

D.赛菲尔特 V.甘地

M.塔布里兹法 B.普林斯

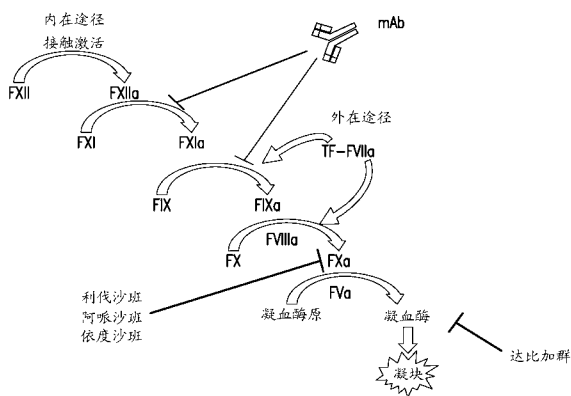
权利要求书2页 说明书72页
序列表(电子公布) 附图27页

(54) 发明名称

抗-凝血因子XI抗体

(57) 摘要

本发明描述了结合人凝血因子XI的苹果3结构域并抑制凝血因子XIIa激活FXI以及FXIa激活FIX的抗体。



1. 一种抗体或抗原结合片段,其包含:

(a) 具有SEQ ID NO:1中所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2中所示氨基酸序列的HC-CDR2和具有SEQ ID NO:3或4中所示氨基酸序列的HC-CDR3;和

(b) 具有SEQ ID NO:5中所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6中所示氨基酸序列的LC-CDR2和具有SEQ ID NO:7中所示氨基酸序列的LC-CDR3,

其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并且抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

2. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:21、22、23或24中所示氨基酸序列的HC可变结构域,以及具有SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的LC可变结构域的CDR1、CDR2和CDR3。

3. 权利要求1或2的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19中所示的氨基酸序列。

4. 权利要求1-3中任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列。

5. 权利要求1或2的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗体片段包含:

(c) 具有SEQ ID NO:21中所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;

(d) 具有SEQ ID NO:22中所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;

(e) 具有SEQ ID NO:23中所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;

(f) 具有SEQ ID NO:24中所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。

6. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18、19中所示的氨基酸序列。

7. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体进一步包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列。

8. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含:

具有SEQ ID NO:33、35、37、39、45、47、49、51、57、59、61、63、69、71、73或75中所示氨基酸序列的HC;和

具有SEQ ID NO:26中所示氨基酸序列的LC;

其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

9. 一种组合物,其包含权利要求1-8中任一项的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体或稀释剂。

10. 权利要求1-8中任一项的抗体,其用于治疗血栓栓塞病症或疾病。

11. 一种结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域的抗体或抗原结合片段,其包含:包含SEQ ID NO:21、22、23或24中所示氨基酸序列的重链可变结构域(V_H),以及包含SEQ ID NO:25中所示氨基酸序列的轻链可变结构域(V_L),或者一种包含所述抗体和药学上可接受的载

体或稀释剂的组合物。

12. 一种结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗体,其包含:具有SEQ ID NO:33、34、35、36、37、39、41、45、47、49或51中所示氨基酸序列的重链,以及具有SEQ ID NO:26中所示氨基酸序列的轻链,或者一种包含所述抗体和药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。

抗-凝血因子XI抗体

[0001] 本申请是申请日为2017年6月12日,申请号为201780037421.3,发明名称为“抗-凝血因子XI抗体”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2016年6月14日提交的美国临时申请No:62/349,888的利益,且该临时申请整体引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及结合人凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制凝血因子XIIa激活FXI以及FXIa对因子IX (FIX) 的活性的抗体。

背景技术

[0004] 血栓栓塞性疾病,包括静脉和动脉血栓形成,仍然是西方社会发病率和死亡率的主要原因,尽管有许多类抗凝剂是可用的,如维生素K拮抗剂(VKAs)、肝素和直接凝血酶抑制剂(Weitz等人,Chest 2008,133:234S-256S;Hawkins,Pharmacotherapy 2004,24:62S-65S)。这些药物在降低血栓形成的风险中有效,但它们伴随着多种局限性。例如,VKAs(例如华法林)已经是口服抗凝的支柱,但VKA疗法的管理由于其显著的出血风险、起效缓慢和作用抵消、以及多种饮食和药物相互作用而复杂化(Hawkins,同前引;Ansell J等人,Chest 2008,133:160S-198S)。与华法林相比,非维生素K拮抗剂口服抗凝剂(NOACs,包括利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)和达比加群(dabigatran))已表现出至少不差的功效,其食物和药物相互作用较少且无需监控。然而,NOACs仍然增加出血的风险,如在其用于心房纤颤中的中风预防的登记试验中主要或非主要临床相关出血的接近15%年发病率所证实的(Connolly等人,N Engl J Med 2009,361:1139-1151;Patel等人,N Engl J Med 2011,365:883-891;Granger等人,N Engl J Med 2011,365:981-992;Giugliano等人,N Engl J Med 2013,369:2093-2104)。这很大程度上归因于NOACs靶向对于正常凝血(止血)必不可少的蛋白质(凝血因子Xa (FXa) 和凝血酶)。因此,在预防和治疗血栓形成性疾病或病症中具有更好的安全概况的新疗法是未满足的需要。

[0005] 在血液凝固级联的经典瀑布模型中(图1A),凝血由外在(组织因子(TF)激活的)途径或内在的(接触激活的)途径触发,两者都进入以凝血酶生成和血纤蛋白形成告终的共同途径(Furie&Furie,Cell 1988,53:505-518;Gailani&Renne,J Thromb Haemost 2007,5:1106-1112)。当存在于内皮下膜和动脉粥样硬化病变中的TF变得暴露于流动的血液并与凝血因子VIIa (FVIIa) 形成复合体时,外在级联开始。TF-FVIIa复合体(外在的tenase复合体)然后触发共同途径,即FX的活化以形成FXa,FXa转而将凝血酶原转化为凝血酶。TF-FVIIa复合体还可以激活凝血因子IX (FIX) 以形成FIXa。与凝血因子VIII (FVIIIa) 复合的FIXa(内在的tenase复合体)也可以切割FX底物。当FXIIa通过来自带负电荷的表面(例如胶原蛋白和糖胺聚糖)的接触激活形成并通过序贯激活FXI、FIX、FX和凝血酶原来增殖凝血酶生成时,内在级联开始。凝血酶作为凝固级联中的末端蛋白酶,可以通过在反馈机制中直接激活FXI来进一步促成FXIa的生成。全血中另一种重要的止血组分血小板可以通过凝血酶活化,且

也可以随后支持FXIa形成。凝血酶生成的FXI-依赖性扩增可通过激活凝血酶可激活的血纤维蛋白溶解作用抑制剂(TAFI)间接调节血纤维蛋白溶解作用。因此,FXI与止血系统中的几种组分相互作用,并在血液凝固和血栓形成中起关键作用(Gailani&Renne同前引;Emsley等人,Blood 2010,115:2569-2577)。

[0006] 凝血因子XI (FXI)是由相同的80KDa亚基组成的二聚体,并且每个亚基从N-末端开始由四个苹果结构域(A1、A2、A3和A4)和催化结构域组成(参见图1B)。FXI是在与高分子量激肽原(HK)的复合体中循环的酶原。HK与FXI中的A2结构域结合,且是FXIIa激活FXI至FXIa的生理辅因子。FXI中剩余的苹果结构域也介导重要的生理功能。例如,FXI-结合外部位(exosite)定位于A3中,而FXIIa-结合位点位于A4中。对FXI二聚化至关重要的残基也定位于A4中(Emsley等人,同前引)。

[0007] 近年来,多方努力已证明FXI在血栓形成的病理过程中起关键作用,对止血的贡献相对较小,并因此是血栓形成的有希望的靶。支持这一概念的关键数据总结如下:(1)在Ionis Pharmaceuticals Inc.的FXI反义寡核苷酸(ASO)II期试验(Buller等人,N Engl J Med 2015,372:232-240)中,在接受全膝关节成形术的患者中,与依诺肝素相比,FXI ASO引起了静脉血栓栓塞(VTE)的显著减少,其具有较少出血的趋势;(2)人类遗传学和流行病学研究(Duga等人,Semin Thromb Hemost 2013;Chen等人,Drug Discov Today 2014;Key,Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014,2014:66-70)表明严重的FXI缺乏症(血友病C)赋予降低的缺血性中风和深部静脉血栓形成的风险;相反,增加的FXI水平与VTE和缺血性中风的更高风险有关;(3)许多临床前研究证明,FXI(a)抑制或功能丧失介导了深刻的血栓保护(thromboprotection)而不损害止血(Chen等人,同前引)。值得注意的是,单克隆抗体14E11和1A6在狒狒AV分流血栓形成模型中产生显著的血栓减少(美国专利号8,388,959;美国专利号US8,236,316;Tucker等人,Blood 2009,113:936-944;Cheng等人,Blood 2010,116:3981-3989)。此外,14E11(因为它与小鼠FXI交叉反应)在小鼠急性缺血性中风的实验模型中提供了保护(Leung等人,Transl Stroke Res 2012,3:381-389)。在确认FXI为具有最小出血风险的抗血栓形成靶的临床前模型中还已经报道了额外的FXI-靶向mAbs(van Montfoort等人,Thromb Haemost 2013,110;Takahashi等人,Thromb Res 2010,125:464-470;van Montfoort,博士论文,阿姆斯特丹大学,阿姆斯特丹,荷兰,2014年11月14日)。因此,与目前的标准护理(standard-of-care)抗凝剂相比,FXI的抑制是新型抗凝血疗法的有希望的策略,其具有改善的利益-风险概况(benefit-risk profile)。

[0008] 目前,对于患有严重或末期肾病(ESRD)的患者,存在对抗凝血疗法的大量未满足的医疗需要。美国约有650,000名患者患有严重或ESRD,且这些患者的血栓形成和血栓栓塞并发症(MI、中风/TIA、周围动脉疾病(PAD)、血管出入口衰竭(vascular access failure))的发生率极高。ESRD患者也比一般人群更可能具有出血事件。由于在ESRD患者中通常不会开任何类型的抗凝处方(由于ESRD中出血风险和缺乏非维生素K拮抗剂口服抗凝剂(NOACs)的数据),因此需要在这些患者中的具有可接受的利益-风险概况的抗凝血疗法。

发明内容

[0009] 本发明提供能够选择性结合凝血因子XI(抗-FXI抗体)并抑制血液凝固和相关血栓形成的人抗体,优选不损害止血。组合物包括能够结合凝血因子XI的苹果3(A3)结构域的

确定表位的抗凝血因子XI抗体。这些抗体通过抑制酶原形式FXI在FXIIa的作用下向其活化形式FXIa的转化,并抑制FXIa-介导的FIX活化而表现出中和活性。该抗体可用于FXI抑制,与抑制更下游的凝固因子如FXa和凝血酶相比,其可赋予临床相关的抗凝血作用,具有降低的出血并发症的风险以及因此扩大的治疗指数。因此,这些抗体提供了预防血栓栓塞并发症的治疗方法,例如心房纤颤中的中风预防 (SPAF)。

[0010] 一个可能受益于FXI抑制的有血管血栓形成危险的未满足其需要的 (unserved) 群组是严重和末期肾病 (ESRD) 人群,其中由于担心出血,一般不使用非维生素K拮抗剂口服抗凝剂 (NOACs),这导致缺乏临床试验经验。本文的抗体提供了用于预防ESRD患者中血栓形成性并发症的新型抗凝剂疗法。本文的抗体可提供临床相关的抗凝血功效,伴随着ESRD患者中可接受的出血风险。

[0011] 除了ESRD和SPAF之外,FXI抑制也可在有血栓形成高风险的额外的患者部分中指出。这些包括:1) 矫形外科手术中的静脉血栓栓塞 (VTE) 预防和/或VTE的二级预防;2) PAD中减少血管重建和/或减少主要不良肢体事件 (MALE);3) ACS中的辅助治疗。

[0012] 本发明提供了抗体或抗原结合片段,其包含 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的至少6个互补决定区 (CDRs) 或 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的至少6个互补决定区 (CDRs),其中所述6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,其中 α FXI-18623家族的抗体包含具有SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列的重链 (HC) 可变区和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区; α FXI-18611p家族的抗体包含具有SEQ ID NO:21或22所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链 (LC) 可变区;且 α FXI-18611家族的抗体包含具有SEQ ID NO:23或24所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0013] 在本发明的进一步方面或实施方案中,六个CDRs包含 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的抗-FXI抗体的HC的CDR1、CDR2和CDR3和 α FXI-18623p家族、 α FXI-18611p家族或 α FXI-18611家族的LC的CDR1、CDR2和CDR3或由其组成,其中 α FXI-118623家族的抗体包含具有SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区; α FXI-18611p家族的抗体包含具有SEQ ID NO:21或22所示氨基酸序列的重链 (HC) 可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链 (LC) 可变区;并且, α FXI-18611家族的抗体包含具有SEQ ID NO:23或24所示氨基酸序列的HC可变区和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0014] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:21、22、23和24组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区;其中HC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且LC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0015] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ

ID NO:21、22、23和24组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LC可变区。

[0016] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:28和29组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区;其中HC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且LC可变区框架可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0017] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:28和29组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC可变区;和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的LC可变区。

[0018] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0019] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228(EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108(丝氨酸在位置108)。

[0020] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0021] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人 κ 或 λ 型的轻链恒定结构域。

[0022] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0023] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有选自由SEQ ID NO:33、35、37、39、45、47、49、51、57、59、61、63、69、71、73和75组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC;和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的LC。

[0024] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含具有由选自SEQ ID NO:41、43、53、55、65、67、77和79组成的氨基酸序列组的氨基酸序列的HC;和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的LC。

[0025] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含(a)具有SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(b)具有SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(c)具有SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(d)具有SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域,或(e)具有SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。

[0026] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0027] 在特定实施方案中,HC和LC可变区可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0028] 在特定实施方案中,HC和LC恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0029] 在特定实施方案中,HC和LC可变区可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且HC和LC恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0030] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体进一步包含HC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0031] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体进一步包含LC恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0032] 在本发明的另一方面或实施方案中,抗体或抗原结合片段包含(a)具有SEQ ID NO:28所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(b)具有SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(c)具有SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(d)具有SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(e)具有SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域,(f)具有SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域;(g) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)或(f)的变体,其中HC可变区框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(h) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)或(g)的变体,其中LC可变区框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0033] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含(a)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR 3;(b)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;或(c)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0034] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,与人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的天然重链恒定结构域的氨基酸序列相比,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0035] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228(EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108(丝氨酸在位置108)。

[0036] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0037] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列。在进一步的方面,恒定结构域可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0038] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0039] (a)具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3;或

[0040] (b)具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域构成轻链,所述轻链包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0041] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链(LC)包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0042] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0043] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0044] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0045] (a)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列

的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0046] (b)具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0047] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0048] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域(FXI)并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0049] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228(EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108(丝氨酸在位置108)。

[0050] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0051] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0052] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0053] (a)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0054] (b)具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0055] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO: 20所示的氨基酸序列。

[0056] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域 (FXI) 并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0057] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228 (EU编号) 用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108 (丝氨酸在位置108)。

[0058] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0059] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0060] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含:

[0061] (a) 具有恒定结构域和可变结构域的重链 (HC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区 (HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和

[0062] (b) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链 (LC),其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区 (LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0063] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO: 20所示的氨基酸序列。

[0064] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的

重链恒定结构域,或其与天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI的苹果3结构域(FXI)并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,恒定结构域可包含C-末端赖氨酸或可缺乏C-末端赖氨酸。

[0065] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。在进一步的方面,重链恒定结构域是IgG4同种型的,并且进一步包括在位置228(EU编号)用脯氨酸取代丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:16或17的位置108(丝氨酸在位置108)。

[0066] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0067] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,或其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体,其中抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0068] 在本发明的进一步方面或实施方案中,本发明提供了一种抗体,其包含:(a)具有恒定结构域和可变结构域的重链(HC),其中所述可变结构域包含(i)HC框架和具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;(ii)HC框架和具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HC-CDR3;(iii)HC框架和具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的HC-CDR3;(iv) (i)、(ii)或(iii)的变体,其中HC CDR 1、HC-CDR 2或CDR 3中的至少一个包含1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(v) (i)、(ii)、(iii)或(iv)的变体,其中HC框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(b)具有恒定结构域和可变结构域的轻链(LC),其中所述可变结构域包含(i)LC框架和轻链,其包含具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3;(ii)LC框架和具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR3;(iii) (i)或(ii)的变体,其中LC CDR 1、LC-CDR 2或LC-CDR 3中的至少一个包含1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(iv) (i)、(ii)或(iii)的变体,其中LC框架包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(c) (a)的HC和(b)的LC;其中抗体结合凝血因子XI(FXI)的苹果3结构域并抑制FXI的激活和/或因子XIa-介导的因子IX的激活。

[0069] 在本发明的进一步方面或实施方案中,权利要求18的抗体,其中HC恒定结构域包

含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0070] 在本发明的进一步方面或实施方案中,权利要求18或19的抗体,其中LC恒定结构域包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0071] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0072] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:35所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0073] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0074] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:47所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0075] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:49所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0076] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:51所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0077] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0078] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:61所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0079] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:63所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0080] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:69所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0081] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:33所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0082] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0083] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0084] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链。

[0085] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:39所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0086] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0087] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0088] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0089] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0090] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0091] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:65所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0092] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:67所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0093] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:69所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0094] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:77所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0095] 本发明进一步提供了一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链。

[0096] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其交叉阻断或竞争下述抗体的结合:包含具有SEQ ID NO:33、35、37、45、47、49、51、59、61、63、69、71、73或75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链的抗体;或包含具有SEQ ID NO:39、41、43、53、55、57、65、67、69、77或79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链的抗体,附带条件是所述抗体或抗原结合片段不包含鼠或大鼠氨基酸序列。

[0097] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0098] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0099] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0100] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0101] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0102] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0103] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0104] 本发明进一步提供了人抗体或抗原结合片段,其交叉阻断或竞争下述抗体的结合:包含具有SEQ ID NO:33、35、37、45、47、49、51、59、61、63、69、71、73或75所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的轻链的抗体;或包含具有SEQ ID NO:39、41、43、53、55、57、65、67、69、77或79所示氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:31所示氨基酸序列的轻链的抗体。

[0105] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0106] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生

物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0107] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0108] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0109] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0110] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0111] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0112] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI (FXI) 上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) 和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) 的表位的抗体或抗原结合片段,附带条件是抗体或抗原结合片段不包含鼠或大鼠氨基酸序列。在特定的实施方案中,通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0113] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。

[0114] 在进一步的实施方案中,抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。

[0115] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0116] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3或4个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0117] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0118] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0119] 在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列,其包含人抗体的框架特征。

[0120] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI (FXI) 上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) 和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) 的表位的人抗体或抗原结合片段,附带条件是抗体包含(i)人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物,或(ii)人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。在特定的实施方案中,通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0121] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0122] 在进一步的实施方案中,IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0123] 在进一步的实施方案中,IgG4恒定结构域是这样的变体,其包含至少在位置228(EU编号)或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0124] 在进一步的实施方案中, IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0125] 在进一步的实施方案中, 抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列, 其包含人抗体的框架特征。

[0126] 本发明进一步提供了分离的核酸分子, 其编码任何一种上述抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域或重链可变结构域。

[0127] 本发明进一步提供了结合凝血因子XI (FXI) 上包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:82) 和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:83) 的表位的人源化抗体或抗原结合片段, 附带条件是抗体包含 (i) 人IgG1恒定结构域或其变体或修饰的衍生物, 或(ii) 人IgG4恒定结构域或其变体或修饰的衍生物。在特定的实施方案中, 通过氢氘交换质谱分析法测定与表位的结合。

[0128] 在进一步的实施方案中, IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0129] 在进一步的实施方案中, IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0130] 在进一步的实施方案中, IgG4恒定结构域是这样的变体, 其包含至少在位置228 (EU编号) 或如本文所示的位置108用脯氨酸残基取代丝氨酸。

[0131] 在进一步的实施方案中, IgG1或IgG4恒定结构域是至少在C-末端缺乏赖氨酸的变体。

[0132] 在进一步的实施方案中, 抗体或抗原结合片段包含可变结构域序列, 其包含人抗体的框架特征。

[0133] 本发明进一步提供了分离的核酸分子, 其编码任何一种上述抗体或抗原结合片段的轻链可变结构域或重链可变结构域。

[0134] 本发明进一步提供了一种组合物, 其包含任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段, 和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0135] 本发明进一步提供了治疗受试者的血栓栓塞病症或疾病的方法, 包括向受试者施用有效量的任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段。

[0136] 本发明进一步提供了治疗受试者的血栓栓塞病症或疾病的方法, 包括向有此需要的受试者施用有效量的任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体或抗原结合片段。

[0137] 本发明进一步提供了任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体在制备用于治疗血栓栓塞病症或疾病的药物中的用途。

[0138] 本发明进一步提供了任何一种上述抗体或抗原结合片段的抗体, 其用于治疗血栓栓塞病症或疾病。

[0139] 本发明进一步提供了生产抗体或抗原结合片段的方法, 所述抗体或抗原结合片段包含 (i) 具有恒定结构域和可变结构域的重链, 其中所述可变结构域构成重链, 所述重链包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区 (HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3; 和(ii) 具有恒定结构域和可变结构域的轻链, 其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区 (LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ

ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0140] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0141] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0142] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0143] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链。

[0144] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0145] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0146] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0147] 本发明进一步提供了生产抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含(i)具有恒定结构域和可变结构域的重链,其中所述可变结构域构成重链,所述重链包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(ii)具有恒定结构域和可变结构域的轻链,其中所述可变结构域包含具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0148] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0149] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0150] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0151] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链。

[0152] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0153] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0154] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0155] 一种生产抗体或抗原结合片段的方法,所述抗体或抗原结合片段包含(i)重链可变结构域,其包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR)1、具有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:3或4所示氨基酸序列的HC-CDR 3,或具有SEQ ID NO:8所示氨基酸序列的HC-CDR 1、具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的HC-CDR 2和具有SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的HC-CDR 3;和(ii)轻链可变结构域,其包含具

有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR)1、具有SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:7所示氨基酸序列的LC-CDR 3,或具有SEQ ID NO:11所示氨基酸序列的LC-CDR 1、具有SEQ ID NO:12所示氨基酸序列的LC-CDR 2和具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的LC-CDR 3,所述方法包括提供包含编码所述重链的核酸分子和编码所述轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以生产抗体或抗原结合片段的条件和时间培养所述宿主细胞。

[0156] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0157] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域。

[0158] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含重链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:16、17、18或19所示的氨基酸序列。

[0159] 在本发明的进一步方面或实施方案中,轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链。

[0160] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体包含轻链恒定结构域,其包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列。

[0161] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0162] 在本发明的进一步方面或实施方案中,宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0163] 本发明进一步提供了包含任何一种上述抗体和药学上可接受的载体的组合物。在特定实施方案中,组合物包含下述抗体的混合物:包含具有C-末端赖氨酸的重链的抗体和包含缺乏C-末端赖氨酸的重链的抗体。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中主要抗体形式包含具有C-末端赖氨酸的重链。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中主要抗体形式包含缺乏C-末端赖氨酸的重链。在特定实施方案中,组合物包含本文公开的抗体,其中组合物中约100%的抗体包含缺乏C-末端赖氨酸的重链。

[0164] 定义

[0165] 如本文所用的,“抗体”指整个免疫球蛋白,包括重组产生的形式,并包括表现出所期望的生物学活性的任何形式的抗体。因此,它以最广泛的含义使用,并且具体包含但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、人源化的、完全人抗体、双互补位抗体(biparatopic antibodies)和嵌合抗体。“亲本抗体”是在修饰抗体用于预期目的例如将抗体人源化以用作人治疗用抗体之前,通过将免疫系统暴露于抗原获得的抗体。

[0166] 在一个实施方案中,“抗体”是指包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,或其抗原结合部分。每条重链包含重链可变区(本文中缩写为 V_H)和重链恒定区。在某些天然存在的IgG、IgD和IgA抗体中,重链恒定区包含三个结构域CH1、CH2和CH3。在某些天然存在的抗体中,每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为 V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。 V_H 和 V_L 区可以进一步细分为高变区,称为互补性决定区(CDR),其间散布有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个 V_H 和 V_L 由三个CDRs和四个FRs组成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组

分(C1q)。

[0167] 通常,基本抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体包括两个相同的多肽链对,每对具有一个“轻”链(约25kDa)和一个“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基末端部分可以限定主要负责效应子功能的恒定区。一般,人轻链被分类为 κ 和 λ 轻链。此外,人重链一般分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并且分别将抗体的同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,重链还包括约10个另外的氨基酸的“D”区。通常参见,Fundamental Immunology,第7章(Paul,W.编,第2版,Raven Press,N.Y.(1989))。

[0168] 抗体的重链可以含有或不含有末端赖氨酸(K),或末端甘氨酸和赖氨酸(GK)。因此,在本文中包含缺乏末端赖氨酸但终止于甘氨酸残基的本文所示的重链恒定区氨基酸序列的抗体的特定实施方案中,进一步包括其中也缺乏末端甘氨酸残基的实施方案。这是因为末端赖氨酸和有时甘氨酸和赖氨酸一起在抗体表达过程中被切割。

[0169] 如本文所用的,“抗原结合片段”是指抗体片段,即,保留与全长抗体结合的抗原特异性结合的能力的抗体片段,例如,保留一个或多个CDR区的片段。抗体结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段;双抗体;单链抗体分子,例如sc-Fv;纳米抗体(nanobodies)和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0170] 如本文所用的,“Fab片段”包含一条轻链和一条重链的C_H1和可变区。Fab分子的重链不能与另一个重链分子形成二硫键。“Fab片段”可以是木瓜蛋白酶切割抗体的产物。

[0171] 如本文所用的,“Fab'片段”含有一条轻链和一条重链的含有V_H结构域和C_H1结构域且也含有C_H1和C_H2结构域之间的区域的部分或片段,从而使得可以在两个Fab'片段的二条重链之间形成链间二硫键以形成F(ab')₂分子。

[0172] 如本文所用的,“F(ab')₂片段”含有二条轻链和二条含有V_H结构域和C_H1和C_H2结构域之间的恒定区的一部分的重链,从而使得在二条重链之间形成链间二硫键。因此,F(ab')₂片段由二个Fab'片段组成,这两个Fab'片段通过二条重链之间的二硫键保持在一起。“F(ab')₂片段”可以是胃蛋白酶切割抗体的产物。

[0173] 如本文所用的,“Fv区”包含来自重链和轻链两者的可变区,但缺乏恒定区。

[0174] 这些和其他潜在的构建体描述于Chan&Carter(2010)Nat.Rev.Immunol.10:301。使用本领域技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。抗原结合部分可以通过重组DNA技术生产,或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学切割生产。

[0175] 如本文所用的,“Fc”区含有二个包含抗体的C_H1和C_H2结构域的重链片段。二个重链片段通过二个或更多个二硫键和C_H3结构域的疏水作用保持在一起。

[0176] 如本文所用的,“双抗体”是指具有二个抗原结合部位的小抗体片段,该片段包含与相同多肽链(V_H-V_L或V_L-V_H)中的轻链可变结构域(V_L)连接的重链可变结构域(V_H)。通过使用太短而不允许相同链上的二个结构域之间配对的接头,所述结构域被迫与另一条链的互补结构域配对并产生二个抗原结合部位。双抗体更全面地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161和Holliger等人,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448。关于工程化抗体变体的综述,一般参见Holliger和Hudson(2005)Nat.Biotechnol.23:1126-1136。

[0177] 如本文所用的,“双特异性抗体”是具有两个不同重/轻链对并因此具有两个不同结合部位的人工杂合抗体。例如,双特异性抗体可包含第一重/轻链对,其包含第一抗体的一条重链和一条轻链,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少6个CDRs或其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案,以及第二重/轻链对,其包含对除FXI之外的感兴趣的抗原具有特异性的第二抗体的一条重链和一条轻链。双特异性抗体可以通过多种方法生产,包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见,例如,Songsivilai等人,(1990)Clin. Exp. Immunol. 79:315-321, Kostelny等人,(1992)J Immunol. 148:1547-1553。此外,双特异性抗体可以作为“双抗体”(Holliger等人,(1993)PNAS USA 90:6444-6448)或“Janusins”(Traunecker等人,(1991)EMBO J. 10:3655-3659和Traunecker等人,(1992)Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52)形成。

[0178] 如本文所用的,“分离的”抗体或其抗原结合片段至少部分地不含来自生产它们的细胞或细胞培养物的其他生物分子。这种生物分子包括核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他材料,例如细胞碎片和生长培养基。分离的抗体或抗原结合片段可以进一步至少部分地不含表达系统组分,例如来自宿主细胞或其生长培养基的生物分子。通常,术语“分离的”不意图指完全不存在这种生物分子,或不存在水、缓冲液或盐,或包含抗体或片段的药物制剂的组分。

[0179] 如本文所用的,“单克隆抗体”是指基本上均一的抗体群体,即,除了可能少量存在的可能天然存在的突变之外,构成群体的抗体分子的氨基酸序列是相同的。相对而言,常规(多克隆)抗体制剂一般包括在其经常对不同表位具有特异性的可变结构域中具有不同氨基酸序列的多种不同抗体。修饰语“单克隆”表示抗体是从基本上均一的抗体群体获得的特征,并且不应解释为需要通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler等人,(1975)Nature 256:495首次描述的杂交瘤方法制备,或可以通过重组DNA方法制备(参见,例如,美国专利号4,816,567)。例如,也可以使用Clackson等人,(1991)Nature 352:624-628和Marks等人,(1991)J. Mol. Biol. 222:581-597描述的技术从噬菌体抗体文库分离“单克隆抗体”。也参见Presta(2005)J. Allergy Clin. Immunol. 116:731。

[0180] 如本文所用的,“嵌合抗体”是具有来自第一抗体的可变结构域和来自第二抗体的恒定结构域的抗体,其中(i)第一和第二抗体来自不同物种(美国专利号4,816,567和Morrison等人,(1984)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855)或(ii)第一和第二抗体来自不同的同种型,例如,来自IgG1抗体的可变结构域和来自IgG4抗体的恒定结构域,例如 α FXI-13465p-IgG4(S228P)。在一个方面,可变结构域获自人抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获自非人抗体(例如,小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马)。在另一方面,可变结构域获自非人抗体(“亲本抗体”) (例如,小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马),且恒定结构域序列获自人抗体。在进一步的方面,可变结构域获自人IgG1抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获自人IgG4抗体。

[0181] 如本文所用的,“人源化抗体”是指含有来自人和非人(例如,鼠、大鼠)抗体的序列的抗体形式。通常,人源化抗体将包含所有的至少一个且一般两个可变结构域,其中高变环对应于非人免疫球蛋白的那些,并且所有或基本上所有框架(FR)区是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体可任选地包含人免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分。

[0182] 如本文所用的,“完全人抗体”是指包含人免疫球蛋白氨基酸序列或其变体序列的

抗体,所述变体序列包含重组导入的突变,以提供与缺乏所述突变的抗体相比具有修饰的功能或功效的完全人抗体。完全人抗体不包含非人免疫球蛋白氨基酸序列,例如,除了由上述突变产生的序列外,恒定结构域和可变结构域,包括CDRs,包含人序列。完全人抗体可包括从完全人抗体文库获得的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库中的多样性在计算机芯片上产生(参见,例如,美国专利号8,877,688或8,691,730)。完全人抗体包括在非人生物中生产的这种抗体,例如,如果在小鼠、小鼠细胞或源自小鼠细胞的杂交瘤中生产,则完全人抗体可含有鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠或鼠抗体”是指仅包含小鼠或鼠免疫球蛋白序列的抗体。或者,如果在大鼠、大鼠细胞或源自大鼠细胞的杂交瘤中生产,则完全人抗体可含有大鼠碳水化合物链。类似地,“大鼠抗体”是指仅包含大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0183] 如本文所用的,关于抗体或免疫球蛋白的“非人氨基酸序列”是指非人哺乳动物的氨基酸序列的特征性氨基酸序列。该术语不包括从完全人抗体文库获得的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库中的多样性在计算机芯片上产生(参见,例如,美国专利号8,877,688或8,691,730)。

[0184] 如本文所用的,“效应子功能”是指可归因于抗体Fc区的那些生物学活性,其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和依赖于补体的细胞毒性(CDC);Fc受体结合;依赖抗体的细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞激活。

[0185] 每个轻/重链对的可变区形成抗体结合部位。因此,通常,完整抗体具有两个结合部位。除了双功能或双特异性抗体外,两个结合部位通常是相同的。

[0186] 一般,重链和轻链两者的可变结构域包含位于相对保守的框架区(FR)内的三个高变区,也称为互补性决定区(CDRs)。CDRs通常由框架区排整齐,从而使得能够结合特定表位。通常,从N-末端到C-末端,轻链和重链可变结构域两者均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。通常,每个结构域的氨基酸分配依照Sequences of Proteins of Immunological Interest,Kabat等人;National Institutes of Health,Bethesda,Md.;第5版;NIH Publ.No.91-3242(1991);Kabat(1978)Adv.Prot.Chem.32:1-75;Kabat等人,(1977)J.Biol.Chem.252:6609-6616;Chothia等人,(1987)J Mol.Biol.196:901-917或Chothia等人,(1989)Nature 342:878-883的定义。

[0187] 如本文所用的,“高变区”是指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补性决定区”或“CDR”的氨基酸残基(即,轻链可变结构域中的CDRL1、CDRL2和CDRL3以及重链可变结构域中的CDRH1、CDRH2和CDRH3)。参见Kabat等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(通过序列定义抗体的CDR区);也参见Chothia和Lesk(1987)J.Mol.Biol.196:901-917(通过结构定义抗体的CDR区)。

[0188] 如本文所用的,“框架”或“FR”残基是指除了本文定义为CDR残基的高变区残基之外的那些可变结构域残基。

[0189] 如本文所用的,“保守修饰的变体”或“保守取代”是指氨基酸被具有相似特征(例如,电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等)的其他氨基酸取代,从而可以经常在不改变蛋白质的生物学活性的情况下进行所述改变。本领域技术人员认识到,通常,多肽的非必需区域中的单个氨基酸取代基本上不改变生物学活性(参见,例如,Watson等人,

(1987)Molecular Biology of the Gene,The Benjamin/Cummings Pub.Co.,第224页(第4版)。此外,结构上或功能上相似的氨基酸的取代不太可能破坏生物学活性。示例性保守取代在下表中展示。

[0190]

原始残基	保守取代	原始残基	保守取代
Ala (A)	Gly;Ser	Leu (L)	Ile;Val
Arg (R)	Lys;His	Lys (K)	Arg;His
Asn (N)	Gln;His	Met (M)	Leu;Ile;Tyr
Asp (D)	Glu;Asn	Phe (F)	Tyr;Met;Leu
Cys (C)	Ser;Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp;Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr;Phe
His (H)	Asn;Gln	Tyr (Y)	Trp;Phe
Ile (I)	Leu;Val	Val (V)	Ile;Leu

[0191] 如本文所用的,术语“表位”或“抗原决定簇”是指免疫球蛋白或抗体特异性结合的抗原(例如,FXI)上的位点。蛋白质抗原内的表位可以由邻接的氨基酸(通常是线性表位)或由蛋白质的三级折叠并置的非邻接氨基酸(通常是构象表位)两者形成。由邻接氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时一般(但不总是)保留,而通过三级折叠形成的表位一般在用变性溶剂处理时丧失。表位一般包含独特空间构象中的至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸。用于确定什么表位被给定抗体结合的方法(即,表位作图)是本领域众所周知的,且包括例如免疫印迹和免疫沉淀测定,其中测试重叠或邻接的肽(例如,来自FXI)与给定抗体(例如,抗-FXI抗体)的反应性。确定表位空间构象的方法包括本领域技术和本文所述的那些技术,例如,X射线晶体学、二维核磁共振和HDX-MS(参见,例如,Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,Vol.66,G.E.Morris,Ed.(1996))。

[0192] 术语“表位作图”是指鉴定参与抗体-抗原识别的抗原上的分子决定簇的过程。

[0193] 关于两种或更多种抗体的术语“与相同表位结合”是指抗体与相同的氨基酸残基区段结合,如通过给定方法测定的。用于确定抗体是否与本文所述的抗体结合“FXI上的相同表位”的技术包括,例如,表位作图方法,例如抗原:抗体复合体晶体的X射线分析,其提供表位的原子分辨率,以及氢/氘交换质谱分析法(HDX-MS)。监控抗体与抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原突变变体的结合的其他方法,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失经常被认为是表位组分的指示(例如,丙氨酸扫描诱变-Cunningham&Wells(1985)Science244:1081)。此外,还可以使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于感兴趣的抗体从组合噬菌体展示肽文库中亲和分离特异性短肽的能力。

[0194] “与另一种抗体竞争结合靶例如FXI”的抗体是指抑制(部分或完全)另一种抗体与靶结合的抗体。两种抗体是否彼此竞争结合靶,即一种抗体是否以及在什么程度上抑制另一种抗体与靶的结合,可以使用已知的竞争实验来确定。在某些实施方案中,抗体竞争并抑制另一种抗体与靶的结合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或

100%。抑制或竞争的水平可以依赖于哪种抗体是“阻断抗体”(即,首先与靶温育的冷抗体(cold antibody))而不同。竞争测定可以如例如Ed Harlow和David Lane,Cold Spring Harb Protoc;2006;doi:10.1101/pdb.prot4277或Ed Harlow和David Lane的“Using Antibodies”第11章,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor, N.Y.,USA 1999中所述进行。竞争性抗体结合相同的表位、重叠的表位或邻近的表位(例如,如由空间位阻所证明的)。

[0195] 其他竞争结合测定包括:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见,Stahli等人,Methods in Enzymology 9:242 (1983))、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见,Kirkland等人,J.Immunol.137:3614 (1986))、固相直接标记的测定、固相直接标记的夹心测定(参见,Harlow和Lane, Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press(1988))、使用¹²⁵I标记的固相直接标记的RIA(参见,Morel等人,Mol.Immunol.25(1):7(1988))、固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人,Virology 176:546(1990))和直接标记的RIA(Moldenhauer等人,Scand.J.Immunol.32:77(1990))。

[0196] 如本文所用的,关于抗原或分子如FXI,“特异性结合”是指抗体或其他配体全部或部分与FXI优先结合而不是与其他分子,特别是人血液或血清中发现的分子结合。抗体一般以通过 10^{-7} 至 10^{-11} M或更低的解离常数(K_D)反映的高亲和力特异性结合其相关抗原。通常认为任何大于约 10^{-6} M的 K_D 表示非特异性结合。如本文所用的,与抗原“特异性结合”的抗体是指这样的抗体,其以高亲和力结合抗原和基本相同的抗原,这意味着具有 10^{-7} M或更小的 K_D ,在特定实施方案中为 10^{-8} M或更小、或 5×10^{-9} M或更小或 10^{-8} M- 10^{-11} M或更小的 K_D ,但不以高亲和力结合至不相关的抗原。结合动力学可以通过表面等离子共振测定,如本文实施例1中所述的。

[0197] 如果抗原表现出与给定抗原高度的氨基酸序列同一性,例如,如果它表现出与给定抗原的氨基酸序列的至少80%、至少90%、至少95%、具有97%或至少99%或更高的氨基酸序列同一性,则所述抗原与给定抗原“基本上相同”。举例来说,与人FXI特异性结合的抗体也可以与来自某些非人灵长类物种(例如,食蟹猴)的FXI交叉反应,但可能不与来自其他物种的FXI或除了FXI之外抗原交叉反应。

[0198] 如本文所用的,“分离的核酸分子”是指基因组、mRNA、cDNA或合成来源或其一些组合的DNA或RNA,其不与在自然界中在其中发现所述分离的多核苷酸的多核苷酸的全部或部分缔合,或与其在自然界中不连接的多核苷酸连接。对本公开的目的来说,应理解“包含”特定核苷酸序列的“核酸分子”不包括完整染色体。除了详细说明了的序列之外,“包含”详细说明了的核酸序列的分离的核酸分子可以包括多达十个或甚至多达二十个或更多个其他蛋白质或其部分或片段的编码序列,或者可以包括可操作地连接的调节序列,其控制所述核酸序列的编码区的表达,和/或可包括载体序列。

[0199] 如本文所用的,“治疗”或“治疗”是指在患有一种或多种疾病症状或怀疑患有疾病的受试者或患者内部或外部施用治疗剂,例如含有本发明的任何抗体或其抗原结合片段的组合物,所述试剂对所述疾病具有治疗活性或预防活性。一般,试剂以有效减轻治疗的受试者或群体中的一种或多种疾病症状的量施用,不管是任何临床可测量的程度的诱导这些症状的消退还是抑制这些症状的进展。有效减轻任何特定疾病症状的治疗剂的量可根据诸如

疾病状态、年龄和患者体重的因素以及药物在受试者中引起所期望的变化的能力而变化。疾病症状是否已经减轻可以通过医生或其他熟练的卫生保健提供者一般用于评估该症状的严重性或进展状态的任何临床测量来评估。该术语进一步包括推迟与病症相关的症状的发展和/或降低这种病症的症状的严重性。该术语进一步包括改善现有的不受控制或不希望有的症状、预防额外的症状以及改善或预防这种症状的根本原因。因此,该术语表示已经赋予患有病症、疾病或症状或者有可能发展这种病症、疾病或症状的人或动物受试者有益的结果。

[0200] 如本文所用的,“治疗”在应用于人或兽医受试者时是指治疗性治疗以及诊断应用。“治疗”在应用于人或兽医受试者时包括将本发明的抗体或抗原结合片段与人或动物受试者接触。

[0201] 如本文所用的,“治疗有效量”是指足以在被治疗的受试者中实现期望的效果的特定物质的量。例如,这可以是抑制FXI激活所必需的量或抑制凝血至少192至288小时所必需的量,如在aPTT测定中所确定的。当施用于受试者时,通常将使用将达到已显示实现期望的体外效果的靶组织浓度的剂量。

[0202] 如本文所用的,“血栓形成”是指在血管内形成或存在凝块(也称为“血栓”),从而妨碍血液通过循环系统流动。血栓形成通常由血液组成、血管壁质量和/或血流特性中的异常引起。凝块的形成经常是由血管壁的损伤(例如,来自创伤或感染)以及血流经过损伤点的放慢或停滞引起的。在一些情况下,凝血异常导致血栓形成。

[0203] 如本文所用的,“不损害止血”意指在向受试者或患者施用本文公开的抗体或抗体片段后,在受试者或患者中观察到很少或没有可检测的出血。在靶向因子XI的情况下,抑制因子XI转化为因子XIa或因子IX通过因子XIa的激活抑制凝血和相关的血栓形成而不出血。相反,抑制因子XI转化或活性抑制凝血,但也诱导出血或增加出血风险。

附图说明

[0204] 图1A和图1B显示凝血级联、FXI、FXI mAb和四种新的口服抗凝剂(NOACs)。图1A是描绘凝血级联(其由内在和外途径组成)中的FXI的草图。靶向FXI的mAb可通过阻断FXI被XIIa和/或凝血酶激活或FXIa对FIX的活性来发挥功能性中和作用。本文中的抗体可以对FXIa-介导的FIX激活和至少FXIIa介导的FXI转化为FXIa发挥双重阻断。显示了靶向FXa或凝血酶的四种NOACs(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、达比加群)。图1B显示了FXI的结构域结构。FXI是由相同的80kDa亚基组成的二聚体,并且每个亚基从N-末端开始由四个苹果结构域(1、2、3和4)和催化结构域(CAT)组成。本文公开的抗体结合苹果3结构域。

[0205] 图2显示了因子XI和苹果3结构域的结构,其中被 α FXI-18611和 α FXI-18623p家族抗-FXI抗体保护免于氧化的肽被鉴定出来。显示了FIX结合外部位(exosite)中的关键残基:精氨酸184残基。没有氧化差异的苹果3结构域中的肽是浅灰色的。没有可用数据的肽是深灰色的。未显示催化结构域。

[0206] 图3A和3B显示分别由抗-FXI抗体 α FXI-18611IgG4 HC(S228P)(E1)(L105)/LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ 结合的FXI氨基酸残基的氘标记差异热图。

[0207] 图4A、4B和4C显示 α FXI 18611p和 α FXI 18611家族抗体的HC和LC结构域的氨基酸序列。重链和轻链CDRs分别被鉴定为HC-CDR1、HC-CDR-2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2和LC-

CDR3。

[0208] 图5A和5B显示 α FXI-18623p家族抗体的HC和LC结构域的氨基酸序列。重链和轻链CDRs分别被鉴定为HC-CDR1、HC-CDR-2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3。

[0209] 图6显示 α FXI-18611IgG4 HC(S228P)(E1)(L105)/LC κ (A)和 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ (B)在人血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0210] 图7显示 α FXI-18611IgG4 HC(S228P)(E1)(L105)/LC κ (A)和 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ (B)在食蟹猴血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0211] 图8显示 α FXI-18611IgG4 HC(S228P)(E1)(L105)/LC κ (A)和 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ (B)在猕猴血浆中的活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定的结果,表示为超出基线的增加%。

[0212] 图9显示 α FXI-18611IgG4 HC(S228P)(E1)(L105)/LC κ 在人血浆、食蟹猴和猕猴血浆中的aPTT结果的比较,表示为超出基线的增加%。

[0213] 图10显示 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ 在人血浆、食蟹猴和猕猴血浆中的aPTT结果的比较,表示为超出基线的增加%。

[0214] 图11显示BIAcore传感图(Sensorgrams),其显示 α FXI-18623pIgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合的动力学。

[0215] 图12显示BIAcore传感图,其显示 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(Q1)/LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合的动力学。

[0216] 图13显示了食蟹猴AV分流测试范例的示意图。通过静脉内团注(intravenous bolus)以0.01-1.0mg/kg向先前装备了股动脉和静脉导管仪器的麻醉猴子施用媒介物或 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ (抗体)(测试物品施用)。如文中所述插入AV分流器(插入AV分流器)。血液流过AV分流器40分钟。血液和悬挂在管内的丝线之间的接触导致形成凝块。如文中所述称重凝块。获得血液样品以测量抗体的循环水平、aPTT和PT(星形)。

[0217] 图14A-14D显示 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ (抗体)对食蟹猴AV分流模型中AV分流凝块形成、aPTT和PT的影响。图14A,在相同动物中连续两次AV分流后测量的凝块重量。在第一次分流(分流#1)期间给动物施用媒介物,随后为在第二次分流(分流#2)期间施用如所示的抗体(0.01-1.0mg/kg IV)。增加抗体的剂量导致形成较小的凝块。凝块重量的百分比抑制(图14B)和aPTT的百分比变化(图14C)随着抗体血浆浓度的增加而增加。相反,PT(图14D)在所有抗体浓度下保持相对不变。

[0218] 图15显示了食蟹猴标准化出血时间(template bleeding time)范例的示意图。在基线(治疗前)和施用治疗#1(媒介物)和治疗#2(媒介物或 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ ,10mg/kg IV)后,在麻醉的食蟹猴中测定颊粘膜(内唇)、指垫和远端尾部的标准化出血时间。如所示的收集血液样品以测量 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ 的循环水平、aPTT和PT。

[0219] 图16A-16F显示 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P)(E1)/LC κ 对在食蟹猴中测量的标准化出血时间的影响。在颊粘膜(图16A、16D)、指垫(图16B、16E)和远端尾部(图16C、16F)中测量标准化出血时间。通过比较绝对出血时间(左图)和出血时间中的百分比变化(右图),以

媒介物-媒介物为研究期#1中的治疗#1和2,并以媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 作为研究期#2中的治疗#1和#2,使用单侧配对斯氏t-检验,评估对出血时间的治疗效果(α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 对媒介物)。

[0220] 图17A显示了猕猴中 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ IV施用后的浓度-时间分布图。显示了猕猴中 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的血浆浓度-时间分布图。每个剂量组中有4只动物。每条线代表特定组的平均值。

[0221] 图17B显示猕猴中的aPTT-时间分布图。显示了每个剂量组的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的aPTT-时间分布图。每个剂量组中有4只动物。每个符号代表每个时间点的个体动物的aPTT时间分布图。每条线代表特定组的平均值。

[0222] 发明详述

[0223] 本发明提供了结合凝血因子XI (FXI) 的苹果3结构域的抗凝血因子XI抗体。这些抗-FXI抗体是由因子XIIa激活FXI的抑制剂,并且可用于抑制血液凝固和相关的血栓形成而不损害止血(抗凝血适应症)。例如,抗-FXI抗体可用于治疗和预防静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤颤中的中风预防(SPAF)或治疗和预防某些医疗设备相关的血栓栓塞性病症(例如,支架、血管内支架移植物、导管(心脏或静脉)、连续流动心室辅助设备(CF-LVADS)、血液透析、心肺分流术和体外膜氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation) (ECMO)、心室辅助设备(VADS))。因此,本文公开的抗-FXI抗体可用于治疗需要这种治疗的患者或受试者中的血栓栓塞病症或疾病的疗法。

[0224] FXI是具有图1B所示结构域结构的同型二聚体丝氨酸蛋白酶和凝血级联的内在途径的基本组成部分。FXI酶原可被因子XIIa切割成其活化形式FXIa。然后,FXIa激活因子IX并最终触发凝血酶生成和凝块形成。本文公开的抗-FXI抗体抑制FXI向FXIa的转化(参见图1A)。

[0225] 抗-FXI抗体分子获自展示在工程化的酵母菌株表面的完全人合成IgG1/ κ 文库。用FXI或FXIa筛选文库,以鉴定能够以对人和非人灵长类动物(NHP)FXI的亚纳摩尔亲和力结合人FXI且不结合人和NHP血浆激肽释放酶(一种展示与FXI的56%氨基酸同一性的蛋白质)或其他人凝血级联蛋白质(FII//IIa、FVII/VIIa、FIX/IXa、FX/Xa和FXII/XIIa)的抗体。鉴定出了具有这些性质的两种抗体: α FXI-18611p和 α FXI-18623p。这些抗体是完全人抗体,其包含人 κ (κ)轻链和人IgG1(γ 1)同种型重链。抗体选择性结合FXI酶原的表位,该表位包含位于FXI的苹果3结构域中的SEQ ID NOs:82和83。这些抗体还以与对FXI酶原相当的亲和力结合FXIa。

[0226] α FXI-18611p家族的抗体包含重链(HC)互补决定区(CDRs)1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列,和轻链(LC)CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。 α FXI-18611p家族包括包含重链(HC)可变结构域和轻链(LC)可变结构域的抗体,所述重链(HC)可变结构域包含SEQ ID NO:21或22所示的氨基酸序列,所述轻链(LC)可变结构域包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。

[0227] α FXI-18611家族的抗体包含重链(HC)互补决定区(CDRs)1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列,和轻链(LC)CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。 α FXI-18611家族包括包

含重链(HC)可变结构域和轻链(LC)可变结构域的抗体,所述重链(HC)可变结构域包含SEQ ID NO:23或24所示的氨基酸序列,所述轻链(LC)可变结构域包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。

[0228] α FXI-18623p家族的抗体包含HC CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列,和LC CDRs 1、2和3,其分别具有SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列。 α FXI-13716p家族包括包含重链(HC)可变结构域和轻链(LC)可变结构域的抗体,所述重链(HC)可变结构域包含SEQ ID NO:28或29所示的氨基酸序列,所述轻链(LC)可变结构域包含SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列。这个家族的抗体获自与前面的家族不同的种系。

[0229] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及使用所述抗体治疗抗凝血适应症例如SPAF的方法。

[0230] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域或其变体,其中HC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0231] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC可变结构域或其变体,其中LC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0232] 在特定方面,抗-FXI抗体至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域或其变体,其中HC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC可变结构域或其变体,其中LC可变结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0233] 在特定实施方案中,本文的抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链(HC),且轻链(LC)可以是 κ 类型或 λ 类型。在其他实施方案中,抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步可以是IgM、IgD、IgA或IgE类的。在特定实施方案中,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型可包括1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0234] 在特定实施方案中,抗体可包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDR中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。IgG4框架提供具有很少或没有效应子功能的抗体。在本发明的进一步的方面,抗体可包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含与IgG1同种型的HC可变结构域融合的IgG4同种型的HC恒定结构域。在本发明

的进一步的方面,抗体可至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域和LC可变结构域或其变体,其中HC和LC可变结构域独立地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。在本发明的进一步的方面,抗体可至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC可变结构域和LC或其变体,其中HC和LC独立地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,并且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。

[0235] 本发明的抗体进一步包括但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、双互补位抗体、完全人抗体和嵌合抗体。

[0236] 通常,抗体如IgG1或IgG4的重链的氨基酸序列在重链恒定结构域的C-末端具有赖氨酸。在一些情况下,为了改善抗体产物的均一性,可以生产缺乏C-末端赖氨酸的抗体。本发明的抗-FXI抗体包括其中存在C-末端赖氨酸的实施方案和其中不存在C-末端赖氨酸的实施方案。例如,IgG1 HC恒定结构域可具有SEQ ID NO:18或19所示的氨基酸序列,并且IgG4 HC恒定结构域可具有SEQ ID NO:16或17所示的氨基酸序列。

[0237] 在特定的实施方案中,HC的N-末端氨基酸可以是谷氨酰胺残基。在特定的实施方案中,HC的N-末端氨基酸可以是谷氨酸残基。在特定方面,N-末端氨基酸被修饰为谷氨酸残基。

[0238] 本发明进一步提供了抗-FXI抗原结合片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0239] 本发明进一步提供了抗-FXI Fab片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0240] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及包含Fc区的其抗原结合片段及其使用方法。

[0241] 本发明进一步提供了抗-FXI Fab'片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0242] 本发明进一步提供了抗-FXI F(ab')₂,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0243] 本发明进一步提供了抗-FXI Fv片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0244] 本发明进一步提供了抗-FXI scFv片段,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0245] 本发明进一步提供了抗-FXI结构域抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少3个HC CDRs或3个LC CDRs,或其实施方案,其中所述HC或LC CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在本发明的实施方案中,结构域抗体是单结构域抗体或纳米抗体(nanobody)。在本发明的实施方案中,结构域抗体是至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族CDRs的纳米抗体或其中一个或多个CDRs具有1、2或3氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案。

[0246] 本发明进一步提供了抗-FXI二价抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0247] 本发明进一步提供了对FXI和另一种感兴趣的抗原具有结合特异性的双特异性抗体和抗原结合片段及其使用方法。

[0248] 双互补位抗体是对相同抗原上的不同表位具有结合特异性的抗体。本发明进一步提供了双互补位抗体,其具有第一抗体的第一重/轻链对,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及第二抗体的第二重/轻链对,其具有对与第一个重/轻链对识别的表位不同的FXI表位的特异性。

[0249] 本发明进一步提供了抗-FXI抗体及其抗原结合片段,其包含抗体的第一重/轻链对,其包含 α FXI-18611p或 α FXI-18611家族的抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及抗体的第二重/轻链对,其包含抗体 α FXI-18623p家族的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0250] 本发明进一步提供了抗-FXI双抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0251] 可以以某种方式修饰一种抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中一个或多个CDRs具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,从而使得当FXI结合活性以摩尔基础表示时,其保留其FXI结合活性的至少10%(当与亲本抗体相比时,即,相应的 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗体)。优选地,本发明的抗体或抗原结合片段保留如同亲本抗体那样的FXI结合亲和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多。还期望本发明的抗体或抗原结合片段可包括基本上不改变其生物学活性的保守或非保守氨基酸取代(称为抗体的“保守变体”或“功能保守变体”)。

[0252] 本发明进一步提供了分离的抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段,及其使用方法,以及其分离的多肽免疫球蛋白链和编码这种多肽的分离的多核苷酸和包含这种多核苷酸的分离的载体。

[0253] 本发明进一步提供了单克隆抗-FXI抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家

族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段以及包含多个分离的单克隆抗体的单克隆组合物。

[0254] 本发明进一步提供了抗-FXI嵌合抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0255] 本发明包括抗-FXI完全人抗体,其包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,及其抗原结合片段和其使用方法。在本发明的实施方案中,完全人抗-FXI抗体或其抗原结合片段是从转基因动物(例如小鼠)(例如,HUMAB小鼠,参见,例如,美国专利号5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016;5,770,429;5,789,650;5,814,318;5,874,299和5,877,397;和Harding等人,(1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536546;或XENOMOUSE,参见,例如,Green等人,1999, J. Immunol. Methods 231:11-23)分离的产物,其已被基因修饰以具有完全人免疫球蛋白基因;或从表达抗-FXI完全人抗体或其抗原结合片段的免疫球蛋白链的噬菌体或病毒分离的产物。

[0256] 在一些实施方案中,不同的恒定结构域可以连接到衍生自本文提供的CDRs的 V_L 和 V_H 区。例如,如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途是需要改变的效应子功能,则可以使用除人IgG1之外的重链恒定结构域,或者可以使用杂合IgG1/IgG4。

[0257] 尽管人IgG1抗体提供长半衰期和效应子功能,例如补体激活和抗体依赖性细胞毒作用,但这种活性可能不是抗体的所有用途都期望的。在这种情况下,可以使用例如人IgG4恒定结构域。本发明包括抗-FXI抗体及其抗原结合片段,其包含IgG4恒定结构域,例如拮抗剂人抗-FXI抗体和片段,及其使用方法。在一个实施方案中,IgG4恒定结构域可以与天然人IgG4恒定结构域(Swiss-Prot登录号P01861.1)在对应于EU系统中的位置228和KABAT系统中的位置241的位置不同,其中在HC恒定结构域的位置108的天然丝氨酸(Ser108)被脯氨酸(Pro)取代,以防止位置106的半胱氨酸(Cys106)与位置109的半胱氨酸(Cys109)之间潜在的链间二硫键,其对应于EU系统中的位置Cys226和Cys229以及KABAT系统中的位置Cys239和Cys242,其可能干扰正确的链内二硫键形成。参见Angal等人, Mol. Immunol. 30:105 (1993);也参见(Schuurman等人, Mol. Immunol. 38:1-8, (2001); SEQ ID NOs:14和41)。在其他情况下,可以使用已经过修饰以降低效应子功能的修饰的IgG1恒定结构域,例如,IgG1同种型可包括位置233-236处的IgG2残基和位置327、330和331处的IgG4残基的取代,以大大减少ADCC和CDC(Armour等人, Eur J Immunol. 29(8):2613-24(1999); Shields等人, J Biol Chem. 276(9):6591-604(2001))。在另一个实施方案中,IgG HC被基因修饰以在位置297附近缺乏天冬酰胺(Asn)残基的N-糖基化。N-糖基化的共有序列是Asn-Xaa-Ser/Thr(其中Xaa是除Pro之外的任何氨基酸);在IgG1中,N-糖基化共有序列是Asn-Ser-Thr。可以通过用另一个氨基酸(例如Gln)的密码子置换编码HC的核酸分子中位置297的Asn的密码子来实现修饰。或者,Ser的密码子可以用Pro的密码子置换,或者Thr的密码子可以用除Ser的密码子之外的任何密码子置换。这种修饰的IgG1分子具有很少或没有可检测的效应子功能。或者,修饰所有三个密码子。

[0258] 在本发明的实施方案中,抗-FXI抗体包含具有两条轻链和两条重链的完整四聚体结构,包括恒定区,所述抗-FXI抗体包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的至少6个CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。每个轻/重链对的可变区形成抗体结合部位。因此,通常,完整抗体具有两个结合部位。除双特异性抗体外,两个结合部位通常是相同的。

[0259] 在具体的实施方案中,本发明提供了表1中所示的抗-FXI抗体。

家族	抗体	重链 (HC) SEQ ID NO:	轻链 (LC) SEQ ID NO:
α FXI-18611p	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)/LC kappa	33	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)/LC kappa	35	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)/LC kappa	45	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)/LC kappa	47	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1)(M105)(K-)/LC kappa	57	26
	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P)(E1)(M105)(K-)/LC kappa	59	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (Q1)(M105)(K-)/LC kappa	69	26
	α FXI-18611p IgG1 HC (E1)(M105)(K-)/LC kappa	71	26
α FXI-18611	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)/LC kappa	37	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC kappa	39	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)/LC kappa	49	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)/LC kappa	51	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(Q1)(L105)(K-)/LC kappa	61	26
	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)(K-)/LC kappa	63	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (Q1)(L105)(K-)/LC kappa	73	26
	α FXI-18611 IgG1 HC (E1)(L105)(K-)/LC kappa	75	26
α FXI-18623p	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC kappa	41	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)/LC kappa	43	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)/LC kappa	53	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)/LC kappa	55	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (S228P)(Q1)(K-)/LC kappa	65	31
	α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(E1)(K-)/LC kappa	67	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (Q1)(K-)/LC kappa	77	31
	α FXI-18623p IgG1 HC (E1)(K-)/LC kappa	79	31

[0261] 如实施例3中所述,通过氢-氘交换质谱分析法(HDX-MS)进行的表位作图显示,包含上述HC和LC CDRs的抗-FXI抗体与包含SEQ IDNO:82和SEQ ID NO:83的苹果3结构域上的特定表位结合。

[0262] 因此,本文公开的抗体结合FXI的苹果3结构域并抑制由FXIIa激活FXI,并且还作为FIX被FXIa激活的变构竞争性抑制剂。表位作图结果表明, α FXI-18623p家族在苹果3上的“足迹”与FXIa中的FIX-结合外部位重叠。

[0263] 药物组合物和施用

[0264] 为了制备抗-FXI抗体或其结合片段的药物或无菌组合物,将抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体或赋形剂混合。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences和U.S.Pharmacopeia:National Formulary,Mack Publishing Company,Easton,PA(1984),并且在因特网上由U.S.Pharmacopeial Convention(USP)12601Twinbrook Parkway,Rockville,MD 20852-1790,USA持续更新。

[0265] 治疗剂和诊断剂的制剂可以通过与例如冻干粉末、浆液、水溶液或悬浮液形式的可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备(参见,例如,Hardman等人(2001)Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,McGraw-Hill,New York,NY;Gennaro(2000)Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott,Williams,and Wilkins,New York,NY;Avis等人(eds.)(1993)Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,Marcel Dekker,NY;Lieberman等人(eds.)(1990)Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,Marcel Dekker,NY;Lieberman等人(eds.)(1990)Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,Marcel Dekker,NY;Weiner和Kotkoskie(2000)Excipient Toxicity and Safety,Marcel Dekker,Inc.,New York,NY)。

[0266] 在进一步的实施方案中,根据Physicians' Desk Reference 2017(Thomson Healthcare;第75版(2002年11月1日)),将包含本文公开的抗体或抗体片段的组合物施用于受试者。

[0267] 施用方式可以有所不同。合适的施用途径优选为肠胃外或皮下。其它施用途径可包括口服、跨粘膜、皮内、直接心室内、静脉内、鼻内、吸入、吹入或动脉内。

[0268] 在特定实施方案中,抗-FXI抗体或其抗原结合片段可以通过侵入性途径例如通过注射施用。在本发明进一步的实施方案中,抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物可以静脉内、皮下、动脉内或通过吸入、气溶胶递送施用。通过非侵入性途径(例如,口服;例如,在丸剂、胶囊或片剂中)施用也在本发明的范围内。

[0269] 组合物可以用本领域已知的医疗设备施用。例如,本发明的药物组合物可以通过用皮下针注射施用,包括,例如预装注射器或自动注射器。

[0270] 本文公开的药物组合物还可以用无针皮下注射设备施用;例如美国专利号6,620,135、6,096,002、5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824或4,596,556中公开的设备。

[0271] 本文公开的药物组合物还可以通过输注施用。施用药物组合物的众所周知的植入物和组件形式的实例包括:美国专利号4,487,603,其公开了一种用于以可控速率分配药物的可植入微量输注(micro-infusion)泵;美国专利号4,447,233;其公开了一种用于以精确输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,其公开了一种用于连续药物递送的可变流量可植入输注装置;美国专利号4,439,196,其公开了一种具有多室区室的渗透药物递送系统。许多其他这样的植入物、递送系统和组件是本领域技术人员众所周知的。

[0272] 施用方案依赖于若干因素,包括治疗用抗体的血清或组织周转率、症状水平、治疗用抗体的免疫原性以及生物基质中靶细胞的可接近性。优选地,施用方案递送足够的治疗用抗体以实现靶疾病状态的改善,同时使不希望的副作用最小化。因此,递送的生物制剂的量部分依赖于特定的治疗用抗体和所治疗的状况的严重性。选择合适剂量的治疗用抗体的指导是可以获得的(参见,例如,Wawrzynczak(1996)Antibody Therapy,Bios Scientific Pub.Ltd,Oxfordshire,UK;Kresina(ed.)(1991)Monoclonal Antibodies,Cytokines and Arthritis,Marcel Dekker,New York,NY;Bach(ed.)(1993)Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases,Marcel Dekker,New York,NY;Baert等人(2003)New Engl.J.Med.348:601-608;Milgrom等人(1999)New Engl.J.Med.341:1966-1973;Slamon等人(2001)New Engl.J.Med.344:783-792;Benjaminovitz等人(2000)New

Engl.J.Med.342:613-619;Ghosh et al.(2003)New Engl.J.Med.348:24-32;Lipsky等人(2000)New Engl.J.Med.343:1594-1602)。

[0273] 调整剂量方案以提供最佳的所期望的反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用快速团注剂、可以随着时间的过去施用几个分开的剂量或者可以如治疗情况的紧急情况所示按比例减少或增加剂量。为了容易施用和剂量统一,以剂量单位形式配制肠胃外组合物是尤其有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗的受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有与所需的药学载体结合的经计算以产生所期望的治疗效果的预定量的活性化合物。本文所述的剂量单位形式的规格由下述决定并直接依赖于下述:(a) 抗体或抗体结合片段的独特特征和要实现的特定治疗效果,和(b) 配合这种活性分子以用于治疗个体的敏感性领域中固有的局限性。(参见,例如,Yang等人(2003)New Engl.J.Med.349:427-434;Herold等人(2002)New Engl.J.Med.346:1692-1698;Liu等人(1999)J.Neurol.Neurosurg.Psych.67:451-456;Portielji等人(20003)Cancer Immunol.Immunother.52:133-144)。

[0274] 试剂盒

[0275] 进一步提供了包含一种或多种组分的试剂盒,所述组分包括但不限于抗-FXI抗体或抗原结合片段,如本文所讨论的,其与一种或多种另外的组分结合,所述另外的组分包括但不限于另外的治疗剂,如本文所讨论的。抗体或片段和/或治疗剂可以作为纯组合物配制,或在药物组合物中与药学上可接受的载体组合配制。

[0276] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括在一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物和在另一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的进一步的治疗剂。

[0277] 在另一个实施方案中,所述试剂盒在单个共同的容器包含本发明的组合,包括与一种或多种治疗剂组合一起配制,任选地配制在药物组合物中的抗-FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物。

[0278] 如果试剂盒包括用于肠胃外施用于受试者的药物组合物,则试剂盒可包括用于进行这种施用的设备。例如,试剂盒可包括一个或多个皮下针或如上文所讨论的其他注射设备。因此,本发明包括试剂盒,其包含注射设备和抗-FXI抗体或其抗原结合片段,例如,其中注射设备包括抗体或片段,或者其中抗体或片段在单独的容器中。

[0279] 试剂盒可包括包装插页,其包括关于试剂盒中的药物组合物和剂型的信息。通常,这种信息帮助患者和医生有效且安全地使用包装的药物组合物和剂型。例如,可以在插页中提供关于本发明组合的以下信息:药物代谢动力学、药物动力学、临床研究、功效参数、适应症和用法、禁忌症、警告、预防措施、不良反应、过量用药、正确剂量和施用、供应规格、正确贮藏条件、参考文献、制造商/经销商信息和专利信息。

[0280] 制备抗体及其抗原结合片段的方法

[0281] 本文公开的抗-FXI抗体及其片段也可以重组产生。在该实施方案中,可以将编码抗体分子的核酸插入载体(质粒或病毒)中并转染或转化到宿主细胞中,在宿主细胞其可以表达和从宿主细胞中分泌。有几种本领域已知的用于产生重组抗体的方法。

[0282] 可用作表达本文公开的抗体或片段的宿主的哺乳动物细胞系是本领域众所周知的,且包括许多可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系。这些除了别的

以外包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NSO、SP2细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)、A549细胞、3T3细胞、人胚肾293(HEK-293)细胞和许多其他细胞系。通过确定哪些细胞系具有高表达水平来选择特别优选的细胞系。可以使用的其他细胞系是昆虫细胞系,例如Sf9细胞,两栖动物细胞,细菌细胞,植物细胞,丝状真菌细胞(例如,里氏木霉(*Trichoderma reesei*))和酵母细胞(例如,啤酒糖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或巴斯德毕赤氏酵母(*Pichia pastoris*))。在特定方面,宿主细胞可以是原核生物宿主细胞,例如大肠杆菌(*E. coli*)。

[0283] 当包含编码重链或其抗原结合部分或其片段、轻链和/或其抗原结合片段的核酸分子的重组表达载体被引入宿主细胞时,通过在一定条件下并持续一段时间培养宿主细胞来产生抗体,所述条件和时间段足以允许抗体在宿主细胞中表达,或更优选地,抗体分泌到培养宿主细胞的培养基中。可以从培养基中回收抗体并进一步纯化或加工以生产本发明的抗体。

[0284] 在特定方面,用表达载体转染宿主细胞,所述表达载体包含编码HC和LC的核酸分子,所述HC和LC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC和LC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0285] 在特定方面,用第一表达载体和第二表达载体转染宿主细胞,所述第一表达载体包含编码HC的核酸分子,所述HC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,所述第二表达载体包含编码LC的核酸分子,所述LC至少包含 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC CDRs,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0286] 在特定实施方案中,HC和LC作为融合蛋白表达,其中HC和LC的N-末端与前导序列融合,以促进抗体通过分泌途径的转运。可以使用的前导序列的实例包括MSVPTQVLGLLLLWLT DARC(SEQ ID NO:14)或MEWSWVFLFFLSVTTGVHS(SEQ ID NO:15)。

[0287] 本文示例性抗体的HC可以由具有SEQ ID NOs:34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78或80所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0288] 本文示例性抗体的LC可以由具有SEQ ID NO:27或32所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0289] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NOs:34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78或80的氨基酸序列的核酸分子。本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及编码 α FXI-18611p家

族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0290] 本发明进一步提供了包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子的质粒或病毒载体,以及包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子的质粒或病毒载体。

[0291] 本发明进一步提供了包含一种或多种质粒或病毒载体的宿主细胞,所述质粒或病毒载体包含编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的HC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,以及编码 α FXI-18611p家族、 α FXI-18611家族或 α FXI-18623p家族的抗-FXI抗体的LC的核酸分子,或其实施方案,其中6个CDRs中的一个或多个具有1、2或3个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,和/或其中HC和/或LC可变区框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在特定实施方案中,宿主细胞是CHO或HEK-293宿主细胞。

[0292] 可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。此外,可以使用许多已知技术增强来自生产细胞系的本发明抗体(或来自其的其它部分)的表达。例如,谷氨酰胺合成酶基因表达系统(GS系统)是在某些条件下增强表达的常见方法。

[0293] 通常,在特定细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白将具有糖基化模式,该糖基化模式是所述细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白特有的(参见例如,Croset等人,J.Biotechnol.161:336-348(2012))。因此,抗体的特定糖基化模式将依赖于用于产生抗体的特定细胞系或转基因动物。然而,与抗体可能具有的糖基化模式无关,由本文提供的核酸分子编码的或包含本文提供的氨基酸序列的所有抗体构成本发明。

[0294] 以下实施例旨在促进对本发明的进一步理解。

[0295] 一般方法

[0296] 分子生物学中的标准方法描述于Sambrook,Fritsch和Maniatis(1982&1989第2版,2001第3版)Molecular Cloning,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Sambrook和Russell(2001)Molecular Cloning,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Wu(1993)Recombinant DNA,Vol.217,Academic Press,San Diego,CA)。标准方法也发表于Ausbel等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,Vols.1-4,John Wiley and Sons,Inc.New York,NY,其描述了细菌细胞中的克隆和DNA诱变(第1卷)、哺乳动物细胞和酵母中的克隆(第2卷)、糖缀合物和蛋白质表达(第3卷)以及生物信息学(第4卷)。

[0297] 描述了用于蛋白质纯化的方法,包括免疫沉淀、层析、电泳、离心和结晶(Coligan等人(2000)Current Protocols in Protein Science,Vol.1,John Wiley and Sons,Inc.,New York)。描述了化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的生产、蛋白质的糖基化(参见,例如,Coligan等人(2000)Current Protocols in Protein Science,Vol.2,John Wiley and Sons,Inc.,New York;Ausubel等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,Vol.3,John Wiley and Sons,Inc.,NY,NY,pp.16.0.5-16.22.17;Sigma-

Aldrich,Co. (2001)Products for Life Science Research,St.Louis,MO;pp.45-89; Amersham Pharmacia Biotech(2001)BioDirectory,Piscataway,N.J.,pp.384-391)。描述了多克隆和单克隆抗体的生产、纯化和片段化(Coligan等人(2001)Current Protcols in Immunology,Vol.1,John Wiley and Sons,Inc.,New York;Harlow和Lane(1999)Using Antibodies,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Harlow和Lane,见上)。用于表征配体/受体相互作用的标准技术是可用的(参见,例如,Coligan等人(2001)Current Protocols in Immunology,Vol.4,John Wiley,Inc.,New York)。

[0298] 可以制备单克隆抗体、多克隆抗体和人源化抗体(参见,例如,Sheperd和Dean (eds.) (2000)Monoclonal Antibodies,Oxford Univ.Press,New York,NY;Kontermann和Dubel (eds.) (2001)Antibody Engineering,Springer-Verlag,New York;Harlow和Lane (1988)Antibodies ALaboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,pp.139-243;Carpenter等人(2000)J.Immunol.165:6205;He等人(1998)J.Immunol.160:1029;Tang等人(1999)J.Biol.Chem.274:27371-27378;Baca等人(1997)J.Biol.Chem.272:10678-10684;Chothia等人(1989)Nature 342:877-883;Foote和Winter(1992)J.Mol.Biol.224:487-499;美国专利号6,329,511)。

[0299] 人源化的另一种选择是使用在噬菌体上展示的人抗体文库或在转基因小鼠中的人抗体文库(Vaughan等人(1996)Nature Biotechnol.14:309-314;Barbas(1995)Nature Medicine 1:837-839;Mendez等人(1997)Nature Genetics 15:146-156;Hoogenboom和Chames(2000)Immunol.Today 21:371-377;Barbas等人(2001)Phage Display:ALaboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York;Kay等人(1996)Phage Display of Peptides and Proteins:ALaboratory Manual, Academic Press,San Diego,CA;de Bruin等人(1999)Nature Biotechnol.17:397-399)。

[0300] 抗体可以缀合至例如小药物分子、酶、脂质体、聚乙二醇(PEG)。抗体可用于治疗、诊断、试剂盒或其他目的,并且包括偶联于例如染料、放射性同位素、酶或金属(例如胶体金)的抗体(参见,例如,Le Doussal等人(1991)J.Immunol.146:169-175;Gibellini等人(1998)J.Immunol.160:3891-3898;Hsing和Bishop(1999)J.Immunol.162:2804-2811;Everts等人(2002)J.Immunol.168:883-889)。

[0301] 用于流式细胞术的方法是可得,包括荧光激活细胞分类术(FACS)(参见,例如,Owens等人(1994)Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons,Hoboken,NJ;Givan(2001)Flow Cytometry,第2版;Wiley-Liss, Hoboken,NJ;Shapiro(2003)Practical Flow Cytometry,John Wiley and Sons,Hoboken, NJ)。适合于修饰核酸(包括核酸引物和探针)、多肽和抗体以用作例如诊断试剂的荧光试剂是可得(Molecular Probes(2003)Catalogue,Molecular Probes,Inc.,Eugene,OR; Sigma-Aldrich(2003)Catalogue,St.Louis,MO)。

[0302] 描述了免疫系统组织学的标准方法(参见,例如,Muller-Harmelink(ed.) (1986) Human Thymus:Histopathology and Pathology,Springer Verlag,New York,NY;Hiatt等人(2000)Color Atlas of Histology,Lippincott,Williams,and Wilkins,Phila,PA; Louis等人(2002)Basic Histology:Text and Atlas,McGraw-Hill,New York,NY)。

[0303] 用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白质折叠、功能结构域、糖基化位点和序列

比对的软件包和数据库是可用的(参见,例如,GenBank,Vector **NTI**® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); **DeCypher**® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne等人(2000) *Bioinformatics* 16:741-742; Menne等人(2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742; Wren等人(2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690)。

[0304] 人FXI和FIX酶原可以从Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT获得;高分子量(HMW)激肽原可以从Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN获得;并且,鞣花酸可以从Pacific Hemostasis, ThermoFisher, Waltham, MA. 获得。

[0305] 实施例1

[0306] 在该实施例中,使用以下测定测量抗-FXI抗体 α FXI-18611IgG4HC (S228P) (E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC κ 与人FXI酶原或非人灵长类动物(NHP)FXI酶原的结合动力学。

[0307] 人FXI/FXIa结合动力学测定规程

[0308] 基本上如下使用基于SPR的(表面等离子共振)光学生物传感器ProteOn XPR36 (Bio-Rad),测定抗-FXI抗体与人FXI酶原或FXIa之间的蛋白质-蛋白质相互作用的结合动力学和亲和力。

[0309] 用0.5%十二烷基硫酸钠,50mM氢氧化钠和100mM盐酸以30 μ L/秒的流速穿过所有垂直和水平流动通道洗涤GLC低密度传感器芯片60秒。随后用1 \times EDC/sNHS以30 μ L/秒的流速激活所有六个垂直流动通道(L1-L6)的藻酸盐芯片表面150秒。然后以25 μ L/秒的流速穿过所有六个垂直流动通道注射在10mM乙酸钠,pH 5.0中稀释至1.25 μ g/mL的针对鼠Fc的抗人IgG多克隆抗体(捕获抗体)300秒,以通过与内源赖氨酸的胺偶联,对每个流体通道,将约300个反应单位(RU)的捕获抗体与活化的芯片表面结合。然后,穿过所有六个垂直流动通道注射1M乙醇胺HCl以中和剩余的反应性表面胺。然后以25 μ L/分钟注射抗-FXI抗体60秒,各自进入包被有捕获抗体的不同垂直流动通道(L2、L3、L4、L5或L6),浓度为在10mM乙酸钠,pH 5.0中5 μ g/mL,以达到约80RU的饱和捕获水平;向垂直流动通道L1注射10mM乙酸钠,pH 5.0(仅缓冲液),作为参照对照。

[0310] 捕获抗-FXI抗体后,穿过所有水平流动通道(A1-A6)注射运行缓冲液(1 \times HBS-N, 5mM CaCl₂, 0.005% P20, pH7.4)5分钟并允许其以25 μ L/分钟解离20分钟以从芯片表面除去任何非特异性结合的抗-FXI抗体。为了测量人FXI或FXIa对捕获的抗-FXI抗体的结合速率(k_a),随后穿过所有六个垂直流动通道水平地注射人FXI或FXIa的6-点滴定(在运行缓冲液中稀释的0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0nM)8分钟;然后允许结合的酶原以25 μ L/分钟在运行缓冲液中解离60分钟以测量解离速率(k_d)。使用仪器特异性软件(Bio-Rad)测定结合动力学和亲和力(K_p),并显示在表2中。

[0311] 非人类灵长类动物FXI酶原/FXIa结合动力学测定规程

[0312] 使用基于SPR的(表面等离子共振)光学生物传感器ProteOn XPR36 (Bio-Rad),测定抗-FXI抗体与非人灵长类动物(NHP:食蟹猴和猕猴)FXI酶原或FXIa之间的蛋白质-蛋白质相互作用的结合动力学和亲和力。

[0313] 用0.5%十二烷基硫酸钠,50mM氢氧化钠和100mM盐酸以30 μ L/秒的流速穿过所有垂直和水平流动通道洗涤GLC低密度传感器芯片60秒。随后用1 \times EDC/sNHS以30 μ L/秒的流速激活所有六个垂直到流动通道(L1-L6)的藻酸盐芯片表面150秒。然后以25 μ L/秒的流速穿过所有六个垂直到流动通道注射在10mM乙酸钠,pH 5.0中稀释至30 μ g/mL的针对鼠Fc的抗人IgG多克隆抗体(捕获抗体)150秒,以通过与内源赖氨酸的胺偶联,达到对每个流动通道约4500个反应单位(RU)的捕获抗体与活化的芯片表面的饱和结合。然后,穿过所有六个垂直到流动通道注射1M乙醇胺HCl以中和任何剩余的反应性表面胺。然后以25 μ L/分钟注射抗-FXI抗体60秒,各自进入包被有捕获抗体的不同垂直到流动通道(L2、L3、L4、L5或L6),浓度为在运行缓冲液(1 \times HBS-N,5mM CaCl₂,0.005%P20,pH7.4)中0.415 μ g/mL,以达到约40RU的捕获水平;向垂直到流动通道L1单独的注射运行缓冲液作为参照对照。捕获抗-FXI抗体后,穿过所有水平流动通道(A1-A6)注射运行缓冲液5分钟并允许其以25 μ L/分钟解离20分钟以从芯片表面除去非特异性结合的抗-FXI抗体。为了测量NHP FXI对捕获的抗-FXI抗体的结合速率(k_a),随后穿过所有六个垂直到流动通道水平地注射NHP FXI或FXIa的6-点滴定(在运行缓冲液中稀释的0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0nM)8分钟;然后允许结合的FXI酶原或FXIa以25 μ L/分钟在运行缓冲液中解离60分钟以测量解离速率(k_d)。使用仪器特异性软件(Bio-Rad)测定结合动力学和亲和力(K_D)。结果显示在表2中。

[0314]

表 2: α FXI-18623P 和 α FXI-18611 mAb 与 FXI/XIa 的结合					
靶	N	FXI 亲和力 平均值 K_D		FXIa 亲和力 平均值 K_D	
		\pm SD pM		\pm SD pM	
		α FXI-18611	α FXI-18623p	α FXI-18611	α FXI-18623P
人	3	100 \pm 38	22.6 \pm 2.2	55.4 \pm 12.2	37.4 \pm 10.4
食蟹猴	3	180 \pm 70	13.0 \pm 5.7	89.2 \pm 10.4	19.5 \pm 0.6
猕猴	3	52.9 \pm 9.6	72.2 \pm 31.7	175 \pm 62.6	149 \pm 3.8
α FXI-18611 = α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ					
α FXI-18623p = α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ					

[0315] 实施例2:在分子量(HMW)激肽原和鞣花酸的存在下,抗-FXI抗体对FXIIa将FXI激活为FXIa的影响

[0316] 为了测量抗-FXI抗体 α FXI-18611IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 对FXI酶原激活的影响,可使用测量FXIa-介导的三肽荧光团(GPR-AFC)的蛋白水解的偶联酶测定以确定抗体本身是否抑制FXI激活。对于这些实验,将抗-FXI抗体与FXI酶原预温育1小时。通过在HMW激肽原和鞣花酸的存在下添加FXIIa诱导FXI激活为FXIa。随后,测量对三肽荧光团底物的FXIa催化活性,作为酶原激活的读数。也在没有HMW激肽原的情况下进行偶联测定,作为对照。以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI(Haematologic Technologies, Inc., Cat#HCXI-

0150,终浓度30nM)和HMW激肽原(Enzyme Research Laboratories,Cat#HK,终浓度280nM)在50mM HEPES,150mM NaCl,5mM CaCl₂,0.1%PEG-8000,pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加含鞣花酸的Pacific Hemostasis APTT-XL试剂(ThermoFisher Scientific,Cat#100403,100μM储液浓度,终浓度2μM)和新稀释的凝血因子XIIa(Enzyme Research Laboratories,Cat#HFXIIa,终浓度50pM)开始激活反应。当通过添加1μM玉米胰蛋白酶抑制剂(Haematologic Technologies,Inc.,Cat#CTI-01)猝灭时,反应在25°C进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪(platereader)连续监控400/505nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物(Sigma,Cat#C0980-10MG,终浓度150μM)的切割速率检测新激活的FXIa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表3。

[0317] 在没有HMW激肽原和鞣花酸的情况下由FXIIa将FXI激活为FXIa

[0318] 将以1μM浓度开始的具有3-倍稀释系列的本发明抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI(Haematologic Technologies,Inc.,Cat#HCXI-0150,终浓度30nM)在50mM HEPES,150mM NaCl,5mM CaCl₂,0.1%PEG-8000,pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加新稀释的凝血因子XIIa(Enzyme Research Laboratories,Cat#HFXIIa,终浓度15nM)开始激活反应。当通过添加1μM玉米胰蛋白酶抑制剂(Haematologic Technologies,Inc.,Cat#CTI-01)猝灭时,反应在25°C进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物(Sigma,Cat#C0980-10MG,终浓度150μM)的切割速率检测新激活的FXIa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表3。

[0319]

表 3			
αFXI-18623p 和 αFXI-18611 对由 FXIIa 激活 FXI 的影响			
抗体	N	FXIIa 激活 + HK 抑制 (IC ₅₀ , nM)	FXIIa 激活 无 HK 抑制 (IC ₅₀ , nM)
αFXI-18611	3	7.6 ±3.5	34 ±20
αFXI-18623p	3	6.0 ±1.1	14 ±9.5
αFXI-18611 = αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ			
αFXI-18623p = αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ			
IC ₅₀ 作为平均值± SD 给出, n=3			

[0320] 总之,这些机制研究证实,这些抗-FXI抗体通过阻止由FXIIa激活FXI和抑制FXIa对天然底物的催化活性而在功能上中和FXI。

[0321] 实施例3:通过氢氘交换质谱分析法进行抗-FXI抗体的表位作图

[0322] 通过使用氢氘交换质谱分析法(HDX-MS)分析测定αFXI-18611IgG4 HC (S228P)

(E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623p-IgG4 (S228P) (Q1)/LC κ 与人FXI的接触区域。HDX-MS测量氘向蛋白质的酰胺主链中的掺入,并且这种掺入中的变化受氘的溶剂暴露的影响。进行单独抗原样品和抗体结合样品中的氘交换水平的比较,以鉴定可能与抗体接触的抗原区域。人因子XI具有SEQ ID NO:81所示的氨基酸序列。在氘缓冲液中温育之前,将二聚体因子XI与抗体预温育。通过质谱分析法测量氘向因子XI中的掺入。

[0323] 由抗体保护免于氘化的人因子XI区域是表位-A DIFPNTVF (因子XI的残基185-192;SEQ ID NO:82)和表位-B PSTRIKKSALSG (因子XI的残基247-259;SEQ ID NO:83)。图3A和3B显示了分别由抗体 α FXI-18611IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC κ 和 α FXI-18623pIgG4 HC (S228P) (Q1)/LC κ 结合的因子XI氨基酸残基的氘标记差异热图。这些氨基酸序列位于因子XI的苹果3结构域上(图2)。在苹果1、2、4或催化结构域中未观察到显著的氘化变化,从而表明它们不参与 α FXI-18623结合。因此, α FXI-18623p-IgG4 (S228P)/ κ 识别的表位包含表位A和表位B。

[0324] 实施例4

[0325] FIX是FXI酶原的活性蛋白酶FXIa的内源蛋白质底物。FXIa将FIX激活为FIXa,从而使凝血级联继续。抑制FXIa-介导的FIX激活是FXI mAbs的一种潜在作用机制(MOA)。为了研究这种MOA,开发了使用全长FIX酶原的FXIa酶测定。

[0326] 对小三肽底物的FXIa蛋白酶活性

[0327] 将抗-FXI抗体与人FXIa (Sekisui Diagnostics, Exton, PA, Cat#4011A, 终浓度100pM)在50mM HEPES, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.1%PEG-8000, pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, Cat#C0980-10MG, 终浓度100 μ M)的切割速率测定FXIa酶活性。抗体的11-点剂量滴定的终浓度以1 μ M开始,具有3-倍稀释系列。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log (抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表4。

[0328] 由FXIa将FIX激活为FIXa

[0329] FIX是FXI酶原的活性蛋白酶FXIa的内源蛋白质底物。FXIa将FIX激活为FIXa,从而使凝血级联继续。抑制FXIa-介导的FIX激活是FXI mAbs的一种潜在MOA。为了研究这种MOA,开发了使用FIX全长的FXIa酶测定。

[0330] 将以1 μ M浓度开始的具有3-倍稀释系列的抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXIa (Sekisui Diagnostics, Cat#4011A, 终浓度100pM)在50mM HEPES, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.1%PEG-8000, pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加FIX (Haematologic Technologies, Inc., Cat#HCIX-0040-C, 终浓度300nM)开始激活反应,且当通过添加100nM针对FXI轻链上的催化位点的抗-FXI抗体 (W02013167669中公开的抗-FXI抗体076D-M007-H04)猝灭所述反应时,反应在25°C进行了1小时。通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505nm处的荧光10分钟,通过环己基-GGR-AFC底物 (CPC Scientific, Cat#839493, 终浓度300 μ M)的切割速率检测新激活的FIXa酶活性。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log (抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表4。

抗体	N	FXIa IC ₅₀ nM (三肽底物)	FXIa IC ₅₀ nM (天然, 全长底物)
[0331] αFXI-18611	3	>1000	1.0 ± 0.3
αFXI-18623p	3	>1000	0.4 ± 0.2
αFXI-18611 = αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ αFXI-18623p = αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ IC ₅₀ 作为平均值± SD 给出, n=3			

[0332] 如表4中所示,抗体在利用合成的三肽荧光团底物的酶测定中不抑制FXIa催化活性,但两种抗体都是利用天然全长底物的测定的有效抑制剂。这个数据与抗体作为由FXIa激活FIX的变构、竞争性抑制剂以及实施例3的表明抗体在苹果3上的“足迹”与FXIa中的FIX结合外部位重叠的表位作图结果一致。

[0333] 实施例5:硫酸葡聚糖上FXI至FXIa的自动激活

[0334] 将以1μM浓度开始的具有3-倍稀释系列的本发明抗-FXI抗体的11-点剂量滴定与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., Cat#HCXI-0150, 终浓度30nM) 在50mM HEPES, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.1% PEG-8000, pH 7.4中于25°C在Corning 3575非结合表面微量培养板中预温育2小时。然后通过添加硫酸葡聚糖 (ACROS, Cat#433240250, 约MW 800kDa, 终浓度1nM) 开始自动激活反应。当通过使用Tecan Infinite M200读板仪连续监控400/505nm处的荧光10分钟,通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, Cat#C0980-10MG, 终浓度150μM) 的切割速率检测新激活的FXIa酶活性时,反应在25°C进行了1小时。从RFU/分钟数据重新计算每个数据点的%抑制,并使用GraphPad Prism软件,使用log(抑制剂)对响应的四参数方程进行分析。结果示于表5。

抗体	N	FXI 自动激活 IC ₅₀ nM
[0335] αFXI-18611	2	3.3 ± 0.4
αFXI-18623p	2	5.5 ± 4.0
αFXI-18611 = αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC κ αFXI-18623p = αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ IC ₅₀ 作为平均值± SD 给出, n=3		

[0336] 实施例6

[0337] 使用活化部分凝血激酶时间 (aPTT) 测定评估抗-FXI抗体阻断体外凝血的能力。活化部分凝血激酶时间 (aPTT) 是凝血测试,其测量凝血的内在和共同途径的活性。

[0338] 活化部分凝血激酶时间(aPTT)测定

[0339] 该测试在含柠檬酸钠的血浆中进行。通过将来自两种性别健康供体的血液收集到柠檬酸钠管(Sarstedt coagulation 9NC/10mL)中获得人血浆。将血液以 $1500 \times g$ 离心并收集血浆。在每个单独的供体上检查aPTT,并将正常范围(28-40秒)内的那些合并、等分试样并于 -80°C 贮存。来自其他物种的血浆商购获得(Innovative Research,Novi,MI)。通过将抑制剂或媒介物掺入血浆中来制备测试样品。将这些掺料的样品温育(60分钟,室温),然后在凝固分析仪(STA-R Evolution,Stago Diagnostica,Parsippany,NJ)上运行。通常,分析仪执行以下步骤:通过添加鞣花酸(Pacific Hemostasis,ThermoFisher Scientific,Waltham,MA)激活FXII,且然后在重新钙化(re-calcification)样品后测量凝固时间。抑制FXI将导致aPTT凝固时间延长。结果示于表6。数据表示为超出媒介物对照凝固时间的百分比增加,并且报告了导致凝固时间100%(2x)或50%(1.5x)的百分比增加的浓度。aPTT结果显示在图6、7、8、9和10中。

[0340]

抗体	人		食蟹猴		猕猴	
	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)	2x (nM)	1.5 (nM)
$\alpha\text{FXI-18623p}$	24	19	21	15	22	15
$\alpha\text{FXI-18611}$	37	23	218	42	79	22
$\alpha\text{FXI-18611} = \alpha\text{FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1) (L105)/LC } \kappa$						
$\alpha\text{FXI-18623p} = \alpha\text{FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC } \kappa$						

[0341] 实施例7:用于评估抗-FXI单克隆抗体与人和NHP凝血级联蛋白质的脱靶(Off-Target)结合的表面等离子共振测定

[0342] 基于表面等离子共振(SPR)的测定(Biacore T200)用于确定抗因子FXI mAbs: $\alpha\text{FXI-18611IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)/LC}\kappa$ 和 $\alpha\text{FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1)/LC}\kappa$ 与其他人和NHP凝血级联蛋白质的潜在非特异性相互作用(表7)。在CM5传感器芯片上捕获抗-FXI mAbs,所述CMS传感器芯片用抗人IgG(Fc)捕获试剂盒(GE Healthcare)以约500RU固定化以最小化来自血浆衍生的蛋白质中的共纯化Igs的潜在背景。阴性对照抗体,抗呼吸道合胞病毒(RSV)单克隆抗体(mAb),用作参考并帮助减少血浆衍生的蛋白质的背景结合。使用5nM的FXI分析物浓度测量结合动力学;所有其他凝血级联蛋白质都以500nM的分析物浓度使用。单次浓度注射($n=2$)于 $30\mu\text{L/分钟}$, 25°C ,HBS-EP+,pH 7.4下运行。

表 7
重组和血浆衍生的人和NHP凝血级联蛋白质。

批号/目录号	供应商	普通名称	来源
00AJF	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	猕猴血浆激肽释放酶	重组蛋白质 C-末端 His 标记的。NCBI 参考序列: EHH26351
65AJE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	食蟹猴血浆激肽释放酶	重组蛋白质 C-末端 His 标记的 NCBI 参考序列: XP_005556538.1
97AJY / HPK 1302	Enzyme Research Laboratories	人血浆前激肽释放酶	从人血浆分离的
98AJY / HPKa 1303	Enzyme Research Laboratories	人血浆激肽释放酶	从人血浆分离的
42AHG / HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	人因子 II (α -凝血酶)	从人血浆分离的
50AHK / HCVII-0030	Haematologic Technologies Inc.	人因子 VII	从人血浆分离的
51AHK HCVIIA-0031	Haematologic Technologies Inc.	人因子 VIIa 蛋白酶	从人血浆分离的
38AHG / HCIX-0040	Haematologic Technologies Inc.	人因子 IX	从人血浆分离的
14AJZ / HFIXa 1080	Enzyme Research Laboratories	人因子 IXa 蛋白酶	从人血浆分离的
15AJZ / HFX1010	Enzyme Research Laboratories	人因子 X	从人血浆分离的
18AJZ / HFXa 1011	Enzyme Research Laboratories	人因子 Xa 蛋白酶	从人血浆分离的
19AJZ / HFXII 1212	Enzyme Research Laboratories	人因子 XII	从人血浆分离的
20AJZ / HFXII 1212a	Enzyme Research Laboratories	人因子 XIIa 蛋白酶	从人血浆分离的
23AIR / HCXI-0150-C	Haematologic Technologies Inc.	人 FXI	从人血浆分离的
41AHG HCP-0010	Haematologic Technologies Inc.	人因子 II (凝血酶原)	从人血浆分离的
82AJK / 2460-SE	R&D	人 FXI-His 标记的	重组蛋白质 C-末端 His 标记的。小鼠骨髓瘤细胞系, NSO 衍生的。NCBI 参考序列: PO3951.
23AFE	Merck, Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ USA	抗-RSV mAb IgG4	SEQ ID NO:84 (LC)和 SEQ ID NO:85 (HC)

[0343]

[0344] 抗因子FXI mAbs, α FXI-18611IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 与人、食蟹猴和猕猴FXI,以及其他人和NHP凝血级联蛋白质结合

的动力学如上所述进行测量,并显示在图11和图12中)。使用Biacore T200评估软件将数据拟合至1:1结合模型以确定结合速率常数 k_a ($M^{-1}s^{-1}$,其中“M”等于摩尔,“s”等于秒)和解离速率常数 k_d (s^{-1})。这些速率常数用于计算平衡解离常数 KD (M)。

[0345] 在芯片上捕获的 α FXI-18611IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) /LC κ 和 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (Q1) /LC κ 显示对非-FXI凝血级联蛋白质没有交叉反应性(图11和图12)。这些单克隆抗体显示出与人和食蟹猴(和猕猴)FXI蛋白质的强结合的预期水平。

[0346] 实施例8:食蟹猴股动静脉(AV)分流血栓形成模型

[0347] α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体的抗凝血功效在Merck, Sharp&Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA和Palo Alto, CA USA开发的食蟹猴股动静脉(AV)分流模型中体内表征。

[0348] 研究设计:这些研究使用重复设计,其中每只动物在2个连续测试时间段期间接受2次分流(参见图13研究示意图)。在第一和第二测试时间段期间分别给猴施用不含抗体的媒介物(20mM乙酸钠,9%蔗糖,pH 5.5)或 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体(剂量范围0.01至1.0mg/kg)。在第一次(媒介物)和第二次(抗体)测试期期间测量的凝块重量之间的差异确定了抗凝血功效。也就是说,在 α FXI-18623pIgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体与媒介物相比暴露期间凝块重量的更大降低将表明更大的抗凝血作用。上述重复配对设计的使用允许进行抗凝血功效的动物内治疗前对治疗后的评估。

[0349] AV分流器放置程序详情:为了执行该模型,将麻醉的食蟹猴装备股动脉和静脉导管。这些导管使得AV分流器能够插入和移除。AV分流器由TYGON管组成,其中一根丝缝线穿过并悬挂在管中的开口。为了放置AV分流器,关闭动脉和静脉导管以阻止血液流动。然后将AV分流器置于两个导管之间。导管放置和移除的时间选择在图13中示出。一旦分流器就位,就打开导管,且血液流过分流器回路,从而接触丝缝线。血液接触缝线的作用促进了凝块的形成。AV分流器在原位保持40分钟。为了移除AV分流器,关闭动脉和静脉导管以阻止血液流过AV分流器。然后,移除分流器并切开以接近丝缝线和血凝块。将血凝块称重。数据报告为净凝块重量,其定义为总凝块重量减去丝缝线重量。

[0350] 如图13所示,从贯穿整个实验收集的血液样品中测量凝血生物标记物活化部分凝血激酶时间(aPTT)和凝血酶原时间(PT)以及 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体的循环血浆水平。使用Sta Compact Max凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc),从自食蟹猴收集的解冻的冷冻(-80°C)含柠檬酸血浆测量aPTT和PT。Stago分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于aPTT测定,将50微升血浆与50 μ L鞣花酸混合物(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat#10-0402)于37°C混合3分钟。向混合物添加50微升0.025M氯化钙(Sta-CaCl₂0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat#00367),并测量凝块形成的时间。对于PT测定,将50微升血浆于37°C温育4分钟。通过添加100 μ L凝血激酶试剂(Neoplastine Cl Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., cat#00667)开始凝块形成的计时。如下测量血浆。基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定用于定量食蟹猴血浆中的抗体。使用来自Bethyl (cat#A80-319B)的生物素化山羊抗人IgG (H+L) 作为捕获试剂和用作检测试剂的来自Southern Biotech (cat#9190-01)的sulfoTAG标记的小鼠抗人IgG (Fc特异性) 确立测定。该测定是合格的,且测定的定量下限确定为40ng/mL,且最小所需稀度为100。

[0351] 图14A-14D总结了施用 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1) /LC κ 抗体对血栓形成

(图14A,图14B)、aPTT(图14C)和PT(图14D)的影响。表8总结了 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体对Cyno AV分流模型中凝块重量的影响。表9总结了 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 抗体对Cyno AV分流模型中aPTT和PT的影响。

[0352]

抗体剂量 (mg/kg)	分流#1 (媒介物)	分流#2 (抗体)	凝块重量 %抑制	抗体浓度 (μ g/mL)
1	772.0	1.0	100%	29.13
0.1	957.0	1.0	100%	2.42
0.01	974.0	1007.0	-3%	0.17
0.03	927.0	935.0	-1%	0.54
0.04	909.0	887.0	2%	0.79
0.05	607.0	472.0	22%	0.91
0.05	710.0	147.0	79%	1.03
0.05	688	66	90%	0.83

[0353]

抗体剂量 (mg/kg)	aPTT %变化	PT%变化	抗体浓度 (μ g/mL)
1	143%	1%	29.13
0.1	93%	1%	2.42
0.01	4%	3%	0.17
0.03	10%	1%	0.54
0.04	5%	-2%	0.79
0.05	17%	2%	0.91
0.05	21%	0%	1.03
0.05	42%	3%	0.83

[0354] 如图14A、14B和表8中所示, α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体显示出剂量和血浆浓度依赖性的凝块重量减少,且在大于1 μ g/mL(约10nM)的血浆[抗体]观察到完全功效(90-100%凝块减少)。如图14C和表9中所示的,抗体显示出剂量和血浆浓度依赖性的aPTT增加。2.4 μ g/mL(~17nM)的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体的血浆浓度导致aPTT的93%增加,而29 μ g/mL(~200nM)的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体(在测试的最高剂量)导致aPTT的143%增加。与aPTT不同,如图14D和表9中所示的,在遍及所评价的抗体浓度PT变化小于10%,这与FXI抑制对内在凝血途径的选择性影响一致。

[0355] 实施例9:食蟹猴标准化出血时间模型。

[0356] 在Merck, Sharp&Dohme Corp. Research Laboratories, Kenilworth, NJ USA和Palo

Alto, CA USA开发的食蟹猴标准化出血时间模型中体内表征抗-FXI mAb α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的出血倾向。这个模型之前已用于证明在三联抗血小板治疗的多个解剖部位的标准化出血时间显著增加(Cai等人, Eur. J. Pharmacol. 758:107-114 (2015))。

[0357] 为了执行该模型,在不同时间点使用在颊粘膜(内唇)、指垫和远端尾部上弹簧加载的刺血针以诱导出血,来测定标准化出血时间。

[0358] 出血时间测试:如下在麻醉的食蟹猴中进行出血时间测试。

[0359] ●检查每个测试区域(颊粘膜、指垫或远端尾部)以鉴定用于出血诱导的合适切割部位。

[0360] ●为了诱导出血,将弹簧加载的刺血针牢固地紧靠选择的测试部位放置并激活以引起均匀的线性切割。刺血针规格确定了切割尺寸。

[0361] ●允许来自切割部位的血液自由流动并进行监控直至出血停止连续30秒。这定义了出血时间(BT)。记录每个BT点的BT。在BT测定期间,用温暖的无菌乳酸林格液浇盖(superfuse)远端尾部切割部位,并将指垫部位浸入温暖的无菌乳酸林格液中。应用乳酸林格液提高这些部位看到血流的能力。

[0362] 研究设计:每个研究由三个测试区域的三次30分钟标准化出血时间测试(BT)组成(参见图15研究示意图)。第一次BT确定了基线出血。第二次BT在3分钟静脉内输注(4.17ml/kg)不含化合物的媒介物(20mM乙酸钠,9%蔗糖,pH 5.5)(治疗#1)后70分钟发生。第三次BT在3分钟静脉内输注(4.17ml/kg)不含化合物的媒介物或 α FXI-18623p IgG4HC (S228P) (E1)/LC κ (10mg/kg)(治疗#2)后70分钟发生。如上所述监控出血并记录出血时间。记录每个部位出血停止的时间。收集定期血液样品以确定 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 抗体的循环血浆水平、aPTT和PT。

[0363] 每只测试动物有两个研究期。在研究期#1中,继之以媒介物的媒介物分别构成治疗#1和治疗#2。在研究期#2中,继之以10mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的媒介物分别构成治疗#1和治疗#2。

[0364] 在测试物品输注结束和开始出血时间评估之间的70分钟时间段反映了AV分流模型中用于血栓质量测定的特定时间(治疗后分流器放置30分钟+通过分流器的40分钟血液流动)。基于前面描述的PK/PD灵长类动物建模研究,估计10mg/kg IV测试剂量的 α FXI-18623p IgG4HC (S228P) (E1)/LC κ 达到 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的预计人C_{max}的10倍。

[0365] 如图15所示,从贯穿整个实验收集的血液样品中测量凝血生物标记物活化部分凝血激酶时间(aPTT)和凝血酶原时间(PT)以及 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的循环血浆水平。使用Sta-REvolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc),从自动物收集的解冻的冷冻(-80°C)含柠檬酸血浆测量aPTT和PT。凝血分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于aPTT测定,分析仪将50 μ L血浆与50 μ L鞣花酸(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat#10-0402)在杯中混合,然后将其于37°C温育3分钟。然后向混合物添加50 μ L 0.025M氯化钙(Sta-CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00367)以开始凝固,并测量凝块形成的时间。对于PT测定,将50 μ L血浆在杯中于37°C温育4分钟;通过添加100 μ L溶解的凝血激酶试剂(Triniclot PT Excel, TCoag, Inc., cat#T1106)开始凝固。

[0366] 基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定用于定量猕猴血浆中的 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 。使用来自Bethyl (cat#A80-319B)的生物素化山羊抗-huIgG(H+L)作为捕获试剂和用于检测试剂的来自Southern Biotech(cat#9190-01)的sulfoTAG标记的小鼠抗-huIgG(Fc特异性)确立测定。该测定是合格的,且测定的定量下限确定为41ng/mL,且最小所需稀度为100。

[0367] 图16A-16F总结了6只食蟹猴中媒介物和10mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 施用对颊粘膜(图16A、16D)、指垫(图16B、16E)和远端尾部(图16C、16F)标准化出血时间的影响。通过比较绝对出血时间(左图)和出血时间中的百分比变化(右图)来评估对出血时间的影响,其中以媒介物-媒介物作为研究期#1中的治疗#1和2,并以媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 作为研究期#2中的治疗#1和#2。媒介物对 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 绝对出血时间以及媒介物-媒介物对媒介物- α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 出血时间中的百分比变化的比较,没有检测到在这个测试剂量下,在 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 施用的任何测试部位的出血时间的统计学上显著的变化。

[0368] 在食蟹猴出血时间研究中,用10mg/kg IV测试剂量达到的 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 的血浆浓度为 290.7 ± 17.2 (平均值 \pm SEM) μ g/ml(\sim 1938.2nM)。血浆aPTT值在基线时为 31.0 ± 0.5 秒,相比在10mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 后为 71.3 ± 1.6 秒(2.3-倍增加)。血浆PT值在基线时为 12.7 ± 0.1 秒,相比在10mg/kg IV α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 后为 12.6 ± 0.1 秒(无明显增加)。

[0369] 实施例10:在猕猴中多次静脉内施用后 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 的药物代谢动力学(PK)和药物动力学(PD)评价。

[0370] 在猕猴体内表征 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 的PKPD性质。目的是评价PK性质并在总共两次每周一次剂量后确立PK/PD关系。

[0371] 研究设计。以0.1、0.3、1、3和6mg/kg的五个剂量水平给猕猴(每剂量组4只动物)施用(IV)无化合物媒介物(10mM乙酸钠,pH 5.5,7%蔗糖,0.02%PS-80)或 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 。研究持续时间为22天,且收集1.5mL血液用于测定药物水平和活化部分凝血激酶时间(aPTT)。

[0372] 如表10中所示的,从贯穿整个实验收集的血液样品测量凝血生物标记物(aPTT)和 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC的循环血浆水平。

表 10: 样品收集时间表

收集类型	时间
PK	第-3天: 第0天: 给药前(-1小时)和30分钟, 3小时, 6小时, 24(第1天), 48(第2天), 96(第4天)
	第7天: 给药前和1小时, 6小时, 24小时(第8天), 48小时(第9天), 96小时(第11天), 168小时(第14天), 264小时(第18天)和528小时(第22天)第二次给药后
PD (aPTT 的评价)	第-3天: 第0天: 给药前(-1小时)和30分钟, 3小时, 6小时, 24(第1天), 48(第2天), 96(第4天)
	第7天: 给药前和1小时, 6小时, 24小时(第8天), 48小时(第9天), 96小时(第11天), 168小时(第14天), 264小时(第18天)和528小时(第22天)第二次给药后

[0373]

[0374] 使用Sta-R Evolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc),从自动物收集的解冻的冷冻(-80°C)含柠檬酸血浆测量aPTT。凝血分析仪使用电磁机械凝块检测系统测量凝块形成的时间。对于aPTT测定,分析仪将50 μ L血浆与50 μ L鞣花酸(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat#10-0402)在杯中混合,然后将其于37°C温育3分钟。然后向混合物添加50 μ L 0.025M氯化钙(Sta-CaCl20.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat# 00367)以开始凝固,并测量凝块形成的时间。

[0375] 基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定用于定量猕猴血浆中的 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 。使用来自Bethyl (cat#A80-319B)的生物素化山羊抗-huIgG(H+L)作为捕获试剂和用作检测试剂的来自Southern Biotech(cat#9190-01)的sulfoTAG标记的小鼠抗-huIgG(Fc特异性)确立测定。该测定是合格的,且测定的定量下限确定为41ng/mL,且最小所需稀度为100。

[0376] 使用非房室(NCA)方法(Gabrielsson和Weiner,2000)分析 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 的个体动物血浆浓度-时间数据。使用Phoenix 32WinNonlin 6.3(版本6.3.0.395, Certara L.P. St. Louis, MO, 2012)估计或计算所有PK参数。非房室分析使用Model 201(IV)。所有浓度数据和PK参数均四舍五入为3位有效数字。浓度值低于定量下限(<LLOQ)的样品被排除在PK分析和平均值数据计算之外。对于绘图目的,将<LLOQ的值设定为个体动物浓度-时间图的最小可报告浓度的1/2。

[0377] 使用GraphPad Prism版本7.00(GraphPad Software Inc),使用S形 E_{\max} 响应(PK/PD)模型表征暴露与aPTT之间的关系。在该模型中, E_{\max} 值对应于从基线获得的aPTT的最大增加,并且 EC_{50} 值对应于半最大有效浓度。变异性报告为软件提供的EC50值的95%置信区间(CI)。

[0378] 结果。 α FXI-18623p IgG4 HC(S228P) (E1)/LC κ 的个体浓度-时间分布图描绘于图17A中。观察到所有PK参数的非线性。平均清除率值从对于最低测试剂量(0.1mg/kg)的约8mL/kg·天降低至对于最高测试剂量(6mg/kg)的约4mL/kg·天。aPTT浓度-时间分布图描

绘于图17B中。观察到aPTT的剂量依赖性增加。通过S形 E_{max} 模型最佳描述的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的血浆浓度和aPTT之间的关系充分描述了这种关系。估计的 α FXI-18623p IgG4 HC (S228P) (E1)/LC κ 的 EC_{50} 值为约3.6 μ g/mL。

[0379]

序列表		
SEQ ID NO:	描述	序列
1	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 HC-CDR1	YSISSGYFWG
2	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 HC-CDR2	SILHSGVTYYNPSLKS
3	α FXI-18611p HC-CDR3	ARDRTTVSMIEYFQH
4	α FXI-18611 HC-CDR3	ARDRTTVSLIEYFQH

[0380]

5	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR1	QASQDISNYLN
6	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR2	DASNLET
7	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 LC-CDR3	QQFHLLPIT
8	α FXI-18623p HC-CDR1	GSIIYSGAYYWS
9	α FXI-18623p HC-CDR2	SIHYSGLTYYNPSLKS
10	α FXI-18623p HC-CDR3	ARDVDDSSGDEHYGMDV
11	α FXI-18623p LC-CDR1	RASQGIDSWLA
12	α FXI-18623p LC-CDR2	AASSLQS
13	α FXI-18623p LC-CDR3	QQYHIVPIT
14	LC 前导序列 A	MSVPTQVLGLLLLWLT DARC
15	HC 前导序列 B	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
16	人 IgG4 HC 恒定结构域: (S228P) 位置 108 的 S 被 P 置换	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
17	人 IgG4 HC 恒定结构域: (S228P)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

[0381]

	位置 108 的 S 被 P 置换; C-末端缺少 K	<i>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLG</i>
18	人 IgG1 HC 恒定结构域	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
19	人 IgG1 HC 恒定结构域 C-末端缺少 K	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
20	人 κ LC 恒定结构域	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
21	αFXI-18611p HC- 可变区 : (Q1) (M105)	<i>QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRRTTVSMIEYFQHWGQGTLTVTVSS</i>
22	αFXI-18611p HC- 可变区 : (E1) (M105)	<i>EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRRTTVSMIEYFQHWGQGTLTVTVSS</i>
23	αFXI-18611 HC- 可变区 : (Q1) (L105)	<i>QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRRTTVSLIEYFQHWGQGTLTVTVSS</i>
24	αFXI-18611 HC- 可变区 : (E1) (L105)	<i>EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRRTTVSLIEYFQHWGQGTLTVTVSS</i>
25	αFXI-18611p 和 αFXI	<i>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSTRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC</i>

[0382]

	-18611 LC- 可变区	<u>QQFHLLPITFGGGTKVEIK</u>
26	α FXI-18611p 和 α FXI-18611 κ LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITC <u>QASQDISNYLNWYQQKPGKA</u> PKLLIY <u>DASNLET</u> GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYC <u>QQFHLLPITFGGGTKVEIK</u> <i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC</i> <i>LLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLT</i> <i>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
27	编 码 α FXI-18611p 和 α FXI-18611 κ LC 的 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAG CGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCAAGCCTCCCAGG ACATCTCCAACACTACCTGAACCTGTACCAGCAGAAGCCCGGC AAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACCTGGA GACCGGCGTGCTAGCAGATTTAGCGGCAGCGGCTCCGGCA CAGACTTCACCTTACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGAC ATTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTTTCACCTGCTGCCTATC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGGACCG TCGCCGCCCTAGCGTGTTTCATCTTCCCCCTAGCGACGAGC AGCTCAAGTCCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTCAAC AACTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC AGAACAGGACAGCAAGGATTCCACATACAGCCTGAGCTCC ACCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGG TGTACGCCTGTGAGGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGAGGCCAATGCTGA
28	α FXI-18623p HC- 可变 区; (Q1)	<u>QVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHY <u>SGLTYYNPSL</u> KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSS
29	α FXI-18623p HC- 可变 区; (E1)	<u>EVQLQESGPGLVKPSQTL</u> SLTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHY <u>SGLTYYNPSL</u> KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTITVTVSS
30	α FXI-18623p LC-可变区	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITC <u>CRASQGIDSWLAWYQQKPGK</u> APKLLIYA <u>AASSLQ</u> SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY <u>CQYHIVPITFGGGTKVEIK</u>
31	α FXI-18623p κ LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITC <u>CRASQGIDSWLAWYQQKPGK</u> APKLLIYA <u>AASSLQ</u> SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY <u>CQYHIVPITFGGGTKVEIK</u> <i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV</i> <i>CLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTL</i> <i>TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
32	编 码 α FXI-18623p κ LC 的 DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCGTGAGCGCCA GCGTGGCGATAGGGTGACCATCACCTGCAGAGCCTCCCAG GGCATCGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTAGCAGCCTGC AGAGCGGCGTGCTAGCAGGTTACGCGGAAGCGGCAGCGG

		<p>CACCGACTTCACACTGACCATCAGCAGCCTGCAACCTGAGG ACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATCACATCGTGCC ATCACCTTCGGCGGGCGGAACCAAGGTGGAGATTAAGAGGA CCGTGGCCGCCCCAGCGTGTATCTTTCCCCCAGCGATG AGCAGCTGAAGAGCCGGAACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG TGGACAACGCCCTGCAGTCCGGAACAGCCAGGAGAGCGT GACCGAGCAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACACTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGC CCTGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGA</p>
<p>33</p>	<p>αFXI-1861p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105)</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</p>
<p>34</p>	<p>编 码 αFXI-1861p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105) 的 DNA；xxx= CAG 或 CAA (Q)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCCTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCCGCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGACCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTGCTG TCCCGAGTTCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCTCC CAAGCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGGAGCGTCTGACCGTGTCTGACCAAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAGAATAACTACAAGACCACC</p>

[0383]

		CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
35	α FXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNP SLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYC ARDRTTVSMIEYFQHW GQGLVTVSSASTKGPS <i>VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF</i> <i>PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES</i> <i>KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV</i> <i>SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ</i> <i>DWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEE</i> <i>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG</i> <i>SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTOKLSLSLGLK</i>
36	编码 α FXI-18611p IgG4 HC (S228P); (E1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTTCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTCTGC TCCCGAGTTCTCGGCGGACCTAGCGTGTCTCTGTTTCTCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
37	α FXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNP SLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYC ARDRTTVSLIEYFQHW GQGLVTVSSASTKGPSV

[0384]

[0385]

	(L105)	<i>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHFTP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLGLK</i>
38	编 码 αFXI-18611 IgG4 HC S228P): (Q1) (L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGA ACTCCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCAC CGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCCTC CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCTGTTGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCA CCCCCTCCCGTGTCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCTCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA
39	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105)	<i>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVITYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHFTP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLGLK</i>

[0386]

<p>40</p> <p>编 码 αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTACAGTCTCCTGGA ACTCCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCCGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTCA CGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTTCCTC CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCTGAGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGTCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGCAAGTGA</p>
<p>41</p> <p>αFXI- 18623p HC- IgG4 (S228P) (Q1)</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST KGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSYEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK</p>
<p>42</p> <p>编 码 αFXI-18623 pHC-IgG4 (S228P) (Q1) 的 DNA</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA</p>

[0387]

	xxx= CAG 或 CAA (Q)	<p>AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCAAGCCCAAGGATACCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACA ATAAGACCACACCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GCAAGTGA</p>
43	αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P) (E1)	<p>EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST KGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK</p>
44	编码 αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P) (E1) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTCGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACCAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG</p>

[0388]

		GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCCTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTTGCCTC CTTGTCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTCCGTGTTC TGTTCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGCACAATGCCAAGACAAAGCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACA ATAAGACCACACCCCGTCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GCAAGTGA
45	α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105)	<u>QVQLQESG</u> PLVKPSETLSLTC AVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK
46	编 码 α FXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA

[0389]

		GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCTCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTTC TGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGCTCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCA GCCCTGACATGCCTGGTAAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCCTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGAAAGTGA
47	αFXI- 18611p HC IgG1 (E1) (M105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVSGYSSISGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSVVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GK
48	编 码 αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTTCCACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG

		AAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTCAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCATAACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGAAAGTGA
49	αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPST FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD S DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
50	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCCCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCAAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAA AGGTGGAACCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATA

[0390]

		CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTCAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
51	α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP GK
52	编 码 α FXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGCAAAGGCCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGCCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCAAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCATAACATGCCCA CCTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCTCCAAAACCAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAAGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTCAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC

[0391]

		AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGAAAGTGA
53	αFXI-18623p HC IgG1 (1Q)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGT VTVSSAST KGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSPGK
54	编 码 αFXI-18623p HC IgG1 (1Q)的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCGAAGTACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
55	αFXI-18623p HC	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKGLEWIGSIHYSGLTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSV

[0392]

[0393]

	IgG1 (1E)	TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTT PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
56	编 码 αFXI-18623p HC IgG1 (1E)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCACTACTAC AGCGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGAAAGTGA
57	αFXI-18611p IgG4 HC (S228P) (Q1) (M105) (C- 末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ

[0394]

		<i>DWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG</i>
58	编 码 αFXI-18611p IgG4 HC (S228P)(Q1) (M105) 的 DNA; xxx= CAG 或 CAA (Q) (C-末端 缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCGCCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACAG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTCTGC TCCCGAGTTCCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCCTCC CAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGAAGCGTCTGACCGTGTCTGACCCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGTTCCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCAAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
59	αFXI-18611p IgG4 HC (S228P) (E1) (M105) (C- 末端缺少 K)	<i>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTV AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG</i>
60	编 码 αFXI-18611p IgG4 HC	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC

[0395]

	<p>S228P) ; (E1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)</p>	<p>GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCCTGTCCTCCGCCT CCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCTCTGGCCCCCTGCTCCA GATCCACAAGCGAGAGCACCCTGCCCTGGGCTGTCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTCTGGAACG CGGCGCCCTGACAAGCGGCGTCCATACATTCCCCGCCGTGC TGCAGTCCAGCGGACTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACC GTGCCTTCCAGCAGCCTGGGAACCAAGACATATACCTGCAA CGTGGACCATAAGCCCAGCAACACAAAAGTCGACAAGAGG GTGGAGAGCAAGTACGGACCCCTTGTCCCCCTTGTCTGC TCCCGAGTTCCTCGGCGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCTCC CAAGCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGACCCCTGAGG TCACCTGCGTGGTGGTCGACGTGTCCAGGAGGACCCCTGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTCAATTCCACCT ACAGGGTGGTGGAGCCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCCAACAAGG GCCTCCCTAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCTAG CCAGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACATGC CTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCCAGCCCAGAGAATAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTCGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTGTACAGC AGGCTGACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAAGAGGGCAACG TGTTTAGCTGCTCCGTCATGCACGAGGCCCTGCATAACCACT ACACCCAAAATCCCTGTCCCTGTCCCTGGGC</p>
<p>61</p>	<p>αFXI-18611 IgG4 HC S228P) (Q1) (L105) (C-末 端缺少 K)</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVITYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYC<u>ARDRTTVSSLIEYFOH</u>WQGTLVTVSSASTKGPSV <i>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG</i></p>
<p>62</p>	<p>编 码 αFXI-18611 IgG4 HC S228P) ; (Q1) (L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT</p>

[0396]

		GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGA ACTCCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCGGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTAC CGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTCTC CCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCTCCAGGACCCCGAA GTGACCTGCGTGGTCTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTCAAAGTCAGCAACAA GGGCCTGCCCTCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGTCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTCTCTCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC
63	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (E1) (L105) (C-末端 缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
64	编 码 αFXI-18611 IgG4 HC (S228P) (Q1) (L105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCTTCCGTCTTCCCTCTGGCCCCCTTGCAGC AGAAGCACCTCCGAGTCCACAGCCGCCCTGGGATGCCTCGT GAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTCACAGTCTCCTGGA ACTCCGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCGGTG CTGCAAAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTAC CGTGCCTTCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACATGCA ACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAAGCAAGTACGGCCCCCCTGCCCCCTTGTCTG CCCCGAGTTTCTGGGAGGACCCTCCGTGTTCTCTTCTC

[0397]

		<p>CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCAGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTTCGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCTGA GGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAATAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCAGCAACA GGGCCTGCCCTCCTCCATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGGGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTGGTCAAGGGATTTTACCCAGCGACATCGCTGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCA CCCCTCCCGTGTCTCGATTCCGACGGCAGCTTTTTCTGTACA GCAGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGGAAGGCAA CGTGTTCTCTGTTCCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACACAGAAGAGCCTGTCCCTGTCCCTGGGC</p>
65	<p>αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(Q1) (C-末端缺少 K)</p>	<p>QVQLQESGPELVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSLTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEALHNHYTQKLSL SLG</p>
66	<p>编 码 αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(Q1) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)</p>	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTCGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCACTACTAC AGCGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTTCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATAACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCAAGCCCAAGGATACCCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCCTGG AAGTGACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT</p>

		GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACA ATAAGACCACACCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GC
67	αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(E1) (C-末端缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSLTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST <i>KGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSYEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFSCVMHEALHNHYTQKSLSL SLG</i>
68	编 码 αFXI-18623p HC-IgG4 (S228P(E1) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACAGTG AGCAGCGCCAGCACAAAGGACCCTCCGTCTTCCCTCTGGC CCCTTGCTCCAGGAGCACAAAGCGAAAGCACAGCCGCCCTGG GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTG AGCTGGAATAGCGGAGCCCTCACCTCCGGAGTCCACACATT TCCCGCCGTCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCTGAGCT CCGTGGTGACCGTGCCCTTCCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCTAGCAATACCAAGGT GGACAAGAGGGTGAATCCAAGTACGGCCCCCTTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGTGTTCC TGTTCCCTCCAAGCCCAAGGATACCTGATGATCAGCAGG ACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGA GGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG AAGTGACAATGCCAAGACAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTCACAGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCTCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAAGGCCAGCCCAGGGAGCCCCAAGTGTATAC CCTCCCCCTAGCCAGGAGGAAATGACCAAAAACCAGGTCT CCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCTGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAACCCGAGAACA

[0398]

		ATAAGACCACACCCCCGTCCTGGACTCCGATGGCTCCTTCT TCCTGTACAGCAGGCTGACCGTCGACAAGTCCAGGTGGCAG GAAGGAAACGTGTTCTCTCTGTAGCGTCATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGG GC
69	αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) (C-末端缺少 K)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC AVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
70	编 码 αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGGAAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCTCCCTGAGCTGTGGGGGGACCTCCGTCTTTC TGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAAGCAAGTA CAATAGCACATAACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCAAGCGATATT GCCGTGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGA

[0399]

<p>71</p> <p>αFXI-18611p HC IgG1 (E1) (M105) (C-末端缺少 K)</p>		<p>EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVVT AADTAVYYCARDRTTVSMIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTCPCPEPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G</p>
<p>72</p> <p>编 码 αFXI-18611p HC IgG1 (Q1) (M105) 的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)</p>		<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT AGCGAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAG CATCTCCAGCGGCTATTTCTGGGGATGGATCAGACAGCCCC CTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGTTCTATCCTGCACTCC GGCGTGACATACTATAACCCTAGCCTGAAGAGCAGGGTGAC CATCTCCGTGGATAACCAGCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCAGCAGCGTGACCGCCGCCGATAACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGAGACAGGACCACCGTCTCCATGATCGAGTACTTCCA GCACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTCCGCTA GCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAGC AAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGGT GAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGTGTCTGGA CCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCTGTGAC AGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGCA ACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAAA GGTGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCAC CTTGTCCTCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTCCGTCTTTC TGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCGG ACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACGA AGATCCAGAGGTC AAGTTCAATTGGTACGTGGATGGAGTGG AAGTCCACAACGCAAAAACCAACCTAGAGAAGAAGACAGTA CAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTGCTCC ACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGCCCTGCTGCACCAATTGAGAAAACAATTA GCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATAC CCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTCA GCCTGACATGCCTGGTAAAAGGGTTTTACCCAAGCGATATT GCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAATT ACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTTT TTCCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA ACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCCA GGA</p>
<p>73</p> <p>αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) (C-末端缺少 K)</p>		<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVVT AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP</p>

[0400]

	K)	SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSP G
74	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (Q1)(L105) 的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATAACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTACAGTGTCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCATACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCCCTCCAAAACCAAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTC AATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAGGGGCAGCCACGGGAACCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGT AGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
75	αFXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105) (C-末端缺少 K)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIRQPPG KGLEWIGSILHSGVTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTV AADTAVYYCARDRTTVSLIEYFQHWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVMEALHNHYTQKSLSLSP

[0401]

[0402]

		<i>G</i>
76	编 码 αFXI-18611 HC IgG1 (E1)(L105)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	xxxGTCCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCTGGACTCGTGAAGCC CTCCGAAACCCTGAGCCTCACATGCGCCGTCTCCGGATACA GCATCAGCAGCGGATACTTCTGGGGCTGGATCAGACAGCCC CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGTTCTATTCTCCACAG CGGCGTGACATACTACAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGA CCATCAGCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTCAAG CTGAGCAGCGTGACCGCCGCTGACACAGCCGTGTATTACTG CGCCAGGGACAGGACCACCGTGTCCCTGATTGAGTACTTCC AGCATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGTCAAGCAGCGCT AGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGCACCTAGCAG CAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTCGGGTGCCTGG TGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCAAGTGTCCCTGGAAC TCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGT GCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGCTCCGTCGTGA CAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGACTTACATTTGC AACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGGTGGACAAAA AGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCATAACATGCCCA CCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACCTTCCGTCTTT CTGTTTCTCCAAAACCAAAAGACACACTCATGATCAGCCG GACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACGTCAGCCACG AAGATCCAGAGGTCAAGTTC AATTGGTACGTGGATGGAGTG GAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAGAAGAACAGT ACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTGCTC CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAAGTGCAAGG TGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGAAAACAATT AGCAAGGCAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCAGGTGTATA CCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAAACCAGGTC AGCCTGACATGCCTGGTGAAAGGGTTTTACCCAAGCGATAT TGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAGAAAACAAT TACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGATGGGAGCTT TTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTCCACAACCACTATACACAAAAGTCCCTCTCCCTCAGCCC AGGA
77	αFXI-18623p HC IgG1 (1Q) (C-末端 缺少 K)	QVQLQESGPELVKPSQTLSTCTVSGGSIYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPG
78	编 码 αFXI-18623p HC IgG1	xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCTCGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC

[0403]

	(IQ)的 DNA xxx= CAG 或 CAA (Q) (C- 末端缺少 K)	<p>AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTTCCACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGGGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCGCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACAAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCCGAAGTACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGGAAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCCTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACAAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA</p>
79	αFXI-18623p HC IgG1 (1E) (C-末端 缺少 K)	<p>EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIYSYSGAYYWSWIRQHP GKLEWIGSIHYSGLYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDVDDSSGDEHYGMDVWGQGT VTVSSAST KGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTP PVLDSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSPG</p>
80	编 码 αFXI-18623p HC IgG1 (1E)的 DNA xxx=GAA 或 GAG (E) (C- 末端缺少 K)	<p>xxxGTCCAGCTGCAGGAATCCGGACCCGGCCTGGTGAAGCCT AGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGAAG CATCTATTCCGGCGCCTACTACTGGTCCTGGATTAGGCAGC ACCCCGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTCCATCCACTAC AGCGGCCTGACCTATTACAACCCCTCCCTGAAGTCCAGGGT GACCATCAGCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTCCCTCA AGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTATTAT TGCGCCAGAGACGTGGACGACTCCTCCGGAGACGAGCACTA CGGCATGGACGTCTGGGGCCAGGGCACAAACAGTGACAGTG</p>

[0404]

		AGCAGCGCTAGCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTACTGGC ACCTAGCAGCAAATCCACCAGCGGCGGAACAGCAGCCCTC GGGTGCCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTCACAGT GTCCTGGAACCTCCGGAGCCCTGACATCCGGCGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAATCCAGCGGACTGTATAGCCTCAGC TCCGTCGTGACAGTCCCTTCCAGCAGCCTGGGCACACAGAC TTACATTTGCAACGTGAACCACAAACCTTCCAACACTAAGG TGGACAAAAGGTGGAACCCAAATCCTGTGATAAGACCCAT ACATGCCACCTTGTCCCCTCCTGAGCTGCTGGGGGGACC TTCCGTCTTTCTGTTTCTCCAAAACCAAAGACACACTCAT GATCAGCCGGACCCCGAAGTCACCTGTGTGGTGGTGGACG TCAGCCACGAAGATCCAGAGGTC AAGTTCAATTGGTACGTG GATGGAGTGAAGTCCACAACGCAAAAACCAAACCTAGAG AAGAACAGTACAATAGCACATACAGGGTGGTGTCCGTCTTG ACAGTGCTCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAAGAGTATAA GTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATTGAGA AAACAATTAGCAAGGCAAAGGGGCAGCCACGGGAACCCCA GGTGTATACCCTGCCCCCAAGCCGGGATGAACTGACCAAAA ACCAGGTCAGCCTGACATGCCTGGTGAAGGGTTTTACCCA AGCGATATTGCCGTCGAGTGGGAGAGCAACGGACAGCCAG AAAACAATTACAAAACCACCCACCTGTGCTGGACTCCGAT GGGAGCTTTTTCTGTACAGCAAGCTCACAGTGGACAAGTC CAGATGGCAACAGGGCAACGTGTTTTCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTCCACAACCACTATACAAAAGTCCCTCTCC CTCAGCCCAGGA
81	人 FXI	ECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFT AESPSEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRTAAISGYSFKQCSH QISACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCH FFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRIKLDKVVSGFSLK SCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCGRICTHHPG CLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSESGLPSTRIKSKALSGLSL QSCRHSIPVFCSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCNTNA VRCQFFTYTPAQASCNEGKKGKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGIS GYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTS PTQRHLCCGSIIGNQWILTA AHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEI KEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTDSQRP ICLPSKGDNRNVIYTDWCWVTGWGYRKL RDKIQNTLQKAKIPLVT NEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKH NEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQA V
82	表位 A	DIFPNTVF
83	表位 B	PSTRIKSKALSG
84	抗-RSV κ 轻链	MAPVQLLGLLVFLPAMRCDIQMTQSPSTLSASVGDRTITCKCQLS VGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDEFATYYCFQSGYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL <u>KSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALOSGNSQESVTEODSKDSTYSL</u> <u>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC</u>
85	抗-RSV IgG4 HC S228P	MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFS LSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYNPSLKSRLTISKD TSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTVTV

[0405]

		<p><i>SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG</i> <i>VHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES</i> <i>KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOED</i> <i>PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVIHDQWLNQKE</i> <i>YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV</i> <i>KGFYPSDIAVEWEWSNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</i> <i>GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK</i></p>
<p>恒定区以斜体显示。 加下划线的氨基酸序列是 CDRs。</p>		

[0406] 尽管这里参考举例说明的实施方案描述了本发明,但应该理解,本发明不限于此。具有本领域普通技术且获取了本文教导的人员将认识到其范围内另外的修改和实施方案。因此,本发明仅受本文所附权利要求的限制。

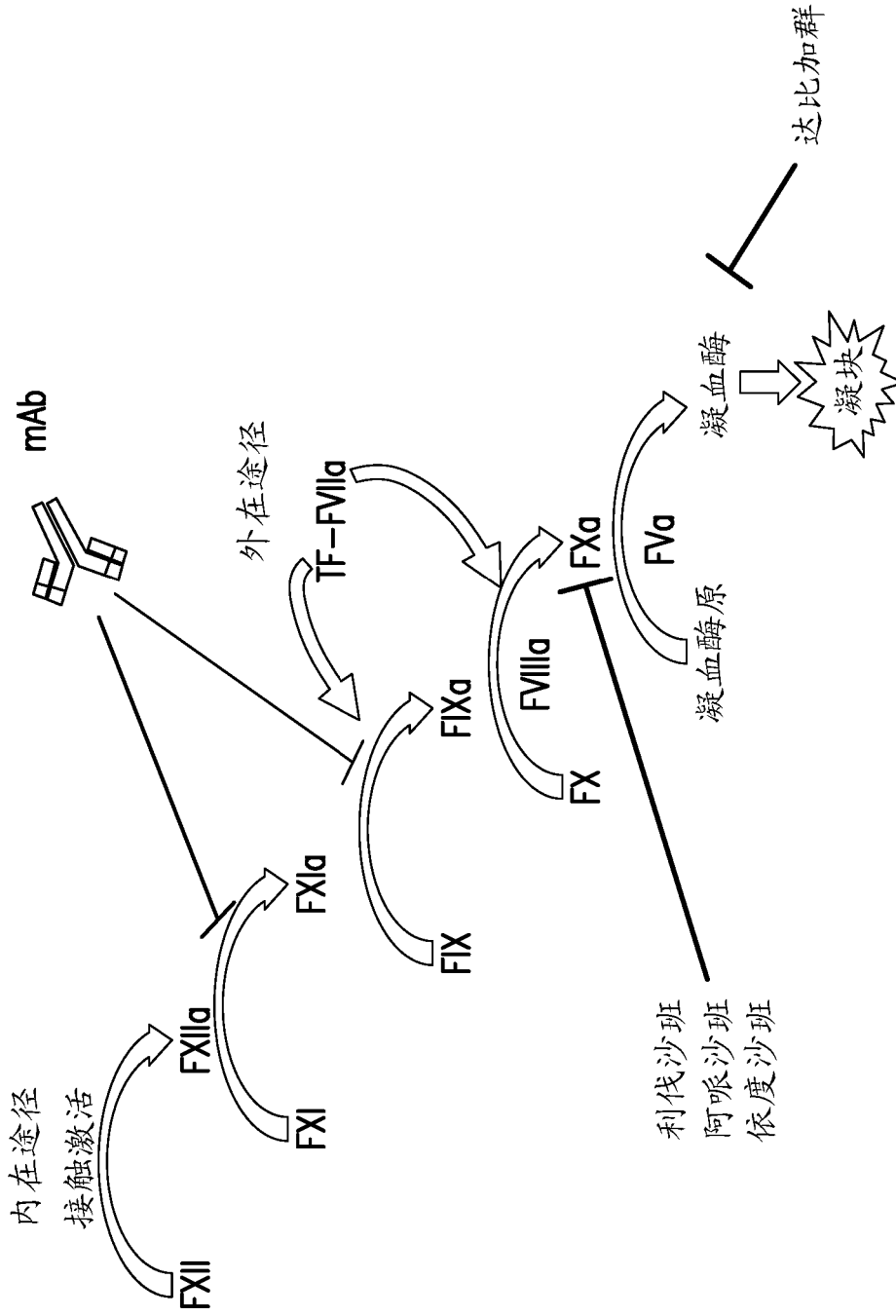


图 1A

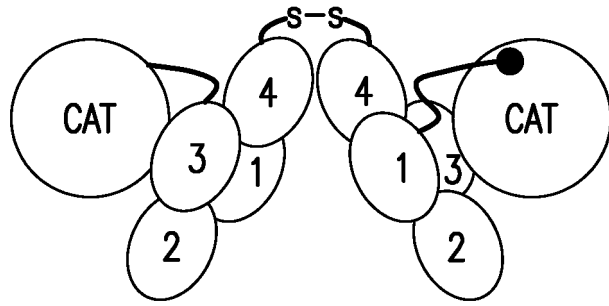


图 1B

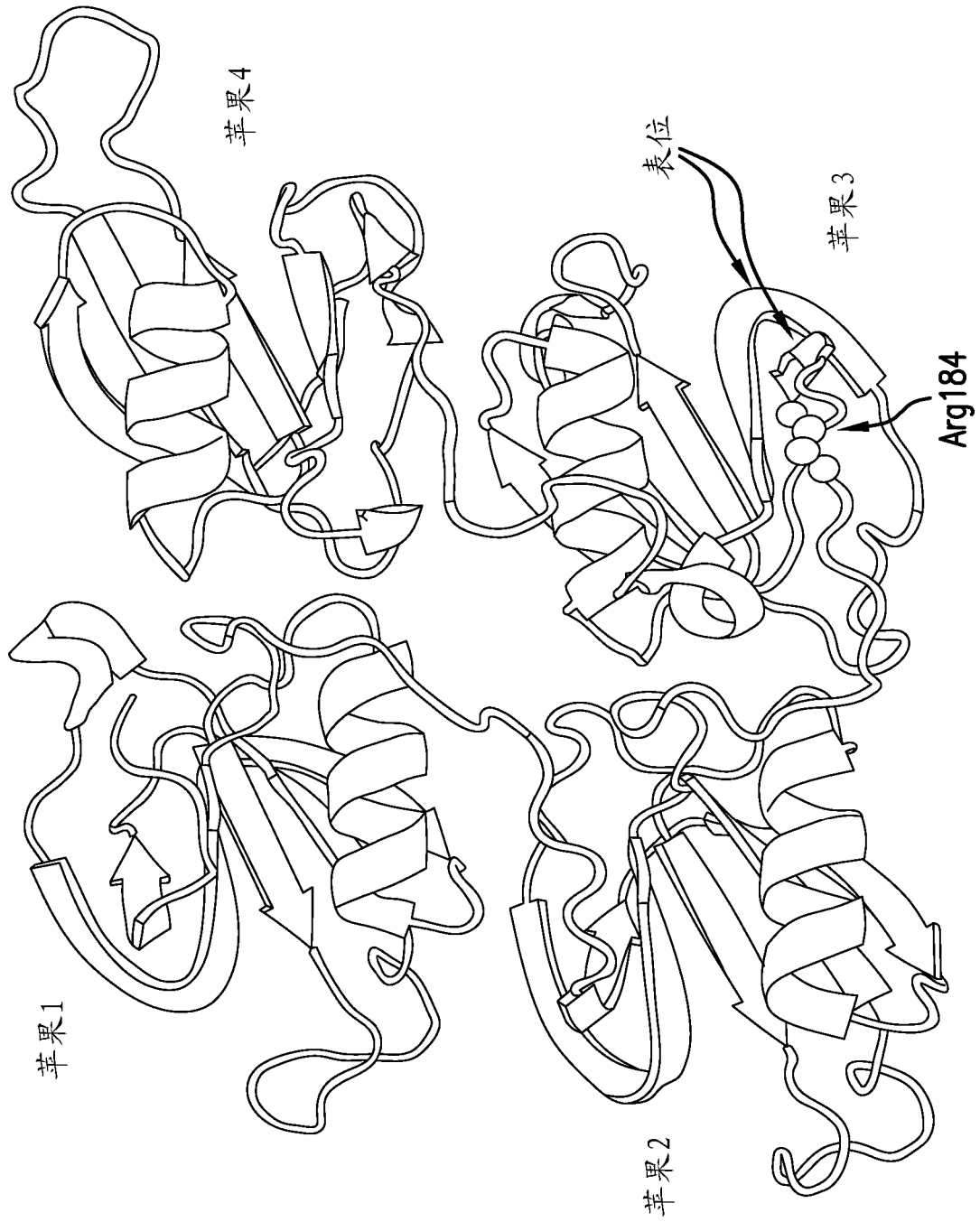


图 2

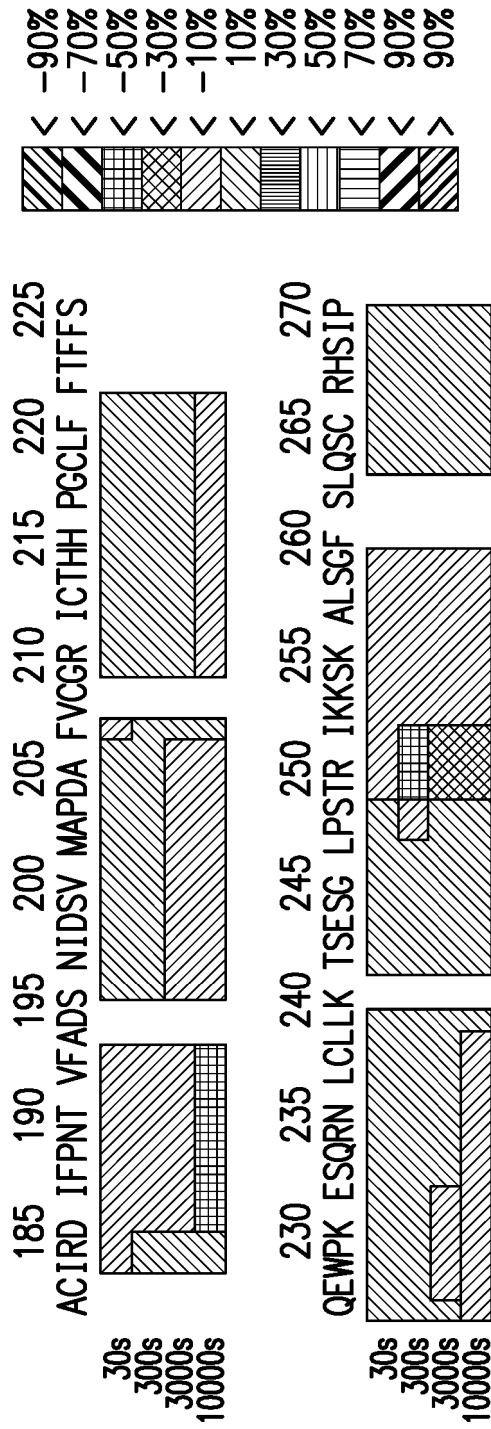


图 3A

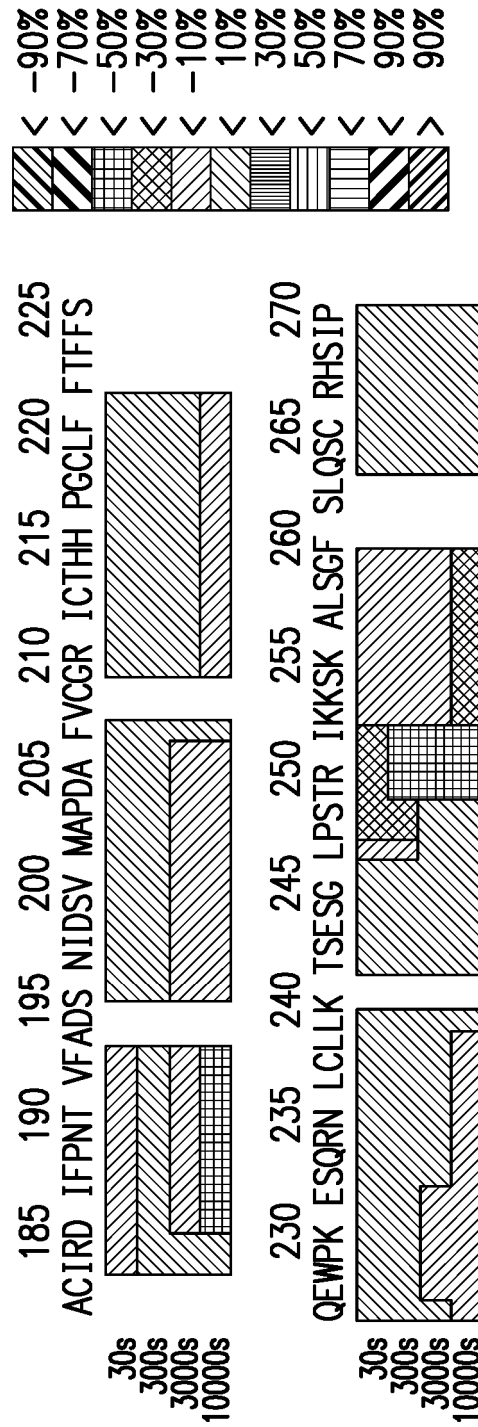


图 3B

α FXI-18611p (E1) (M105) 的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 22)

```

1      2      3      4      5      6      7      8      9
1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234
EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS
HC-CDR1
HC-CDR2
    
```

```

1      1
0
567890abcde1234567890123
DRITVSMIEYFQHWGQGTLVTVSS
HC-CDR3
    
```

α FXI-18611 (E1) (L105) 的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 24)

```

1      2      3      4      5      6      7      8      9
1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234
EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYFWGWIIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS
HC-CDR1
HC-CDR2
    
```

```

1      1
0
567890abcde1234567890123
DRITVSLIEYFQHWGQGTLVTVSS
HC-CDR3
    
```

图 4A

α FXI-18611p (Q1) (M105) 的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 21)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGFYWGWIIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR

HC-CDR2

HC-CDR1

1	1
0	1
567890abcde1234567890123	
DRITVSMIEYFQHWGQGLTVVSS	

HC-CDR3

α FXI-18611 (Q1) (L105) 的重链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234	567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGFYWGWIIRQPPGKGLEWIGSILHSGVTYYNPSLKS	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR	SRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCAR

HC-CDR2

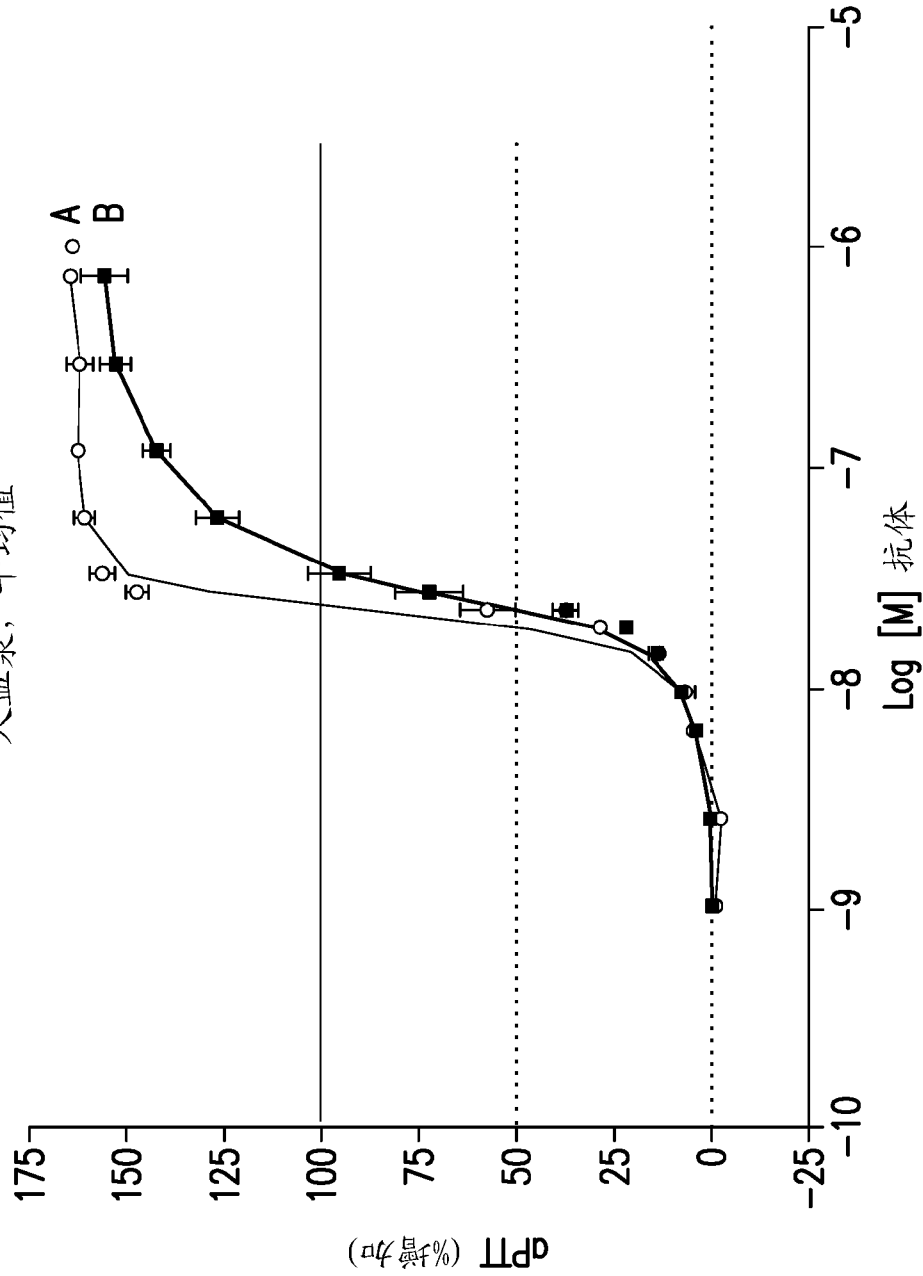
HC-CDR1

1	1
0	1
567890abcde1234567890123	
DRITVSLIEYFQHWGQGLTVVSS	

HC-CDR3

图 4B

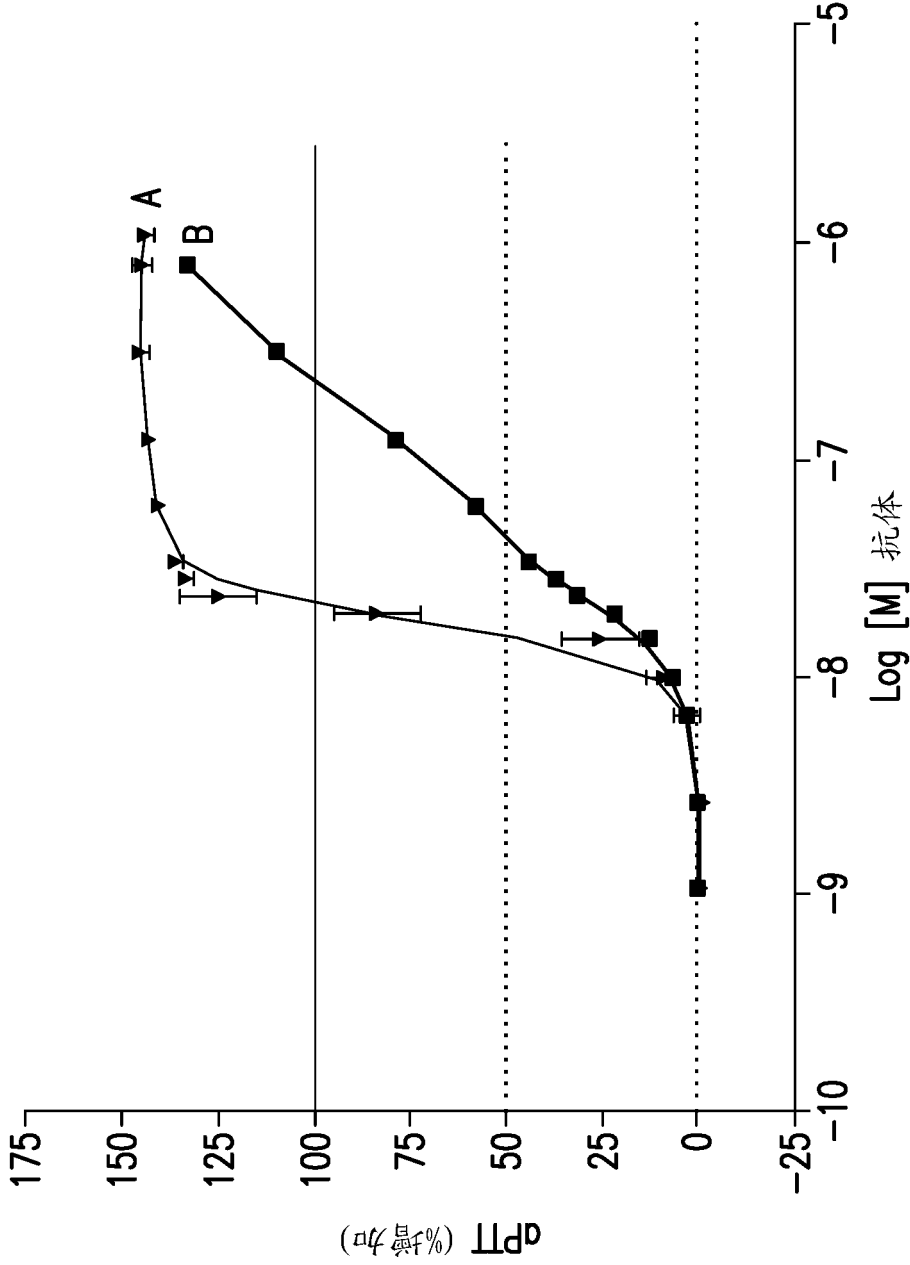
αPTT: 实验, N=1, 2, 3
人血浆, 平均值



A	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ
B	αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

图 6

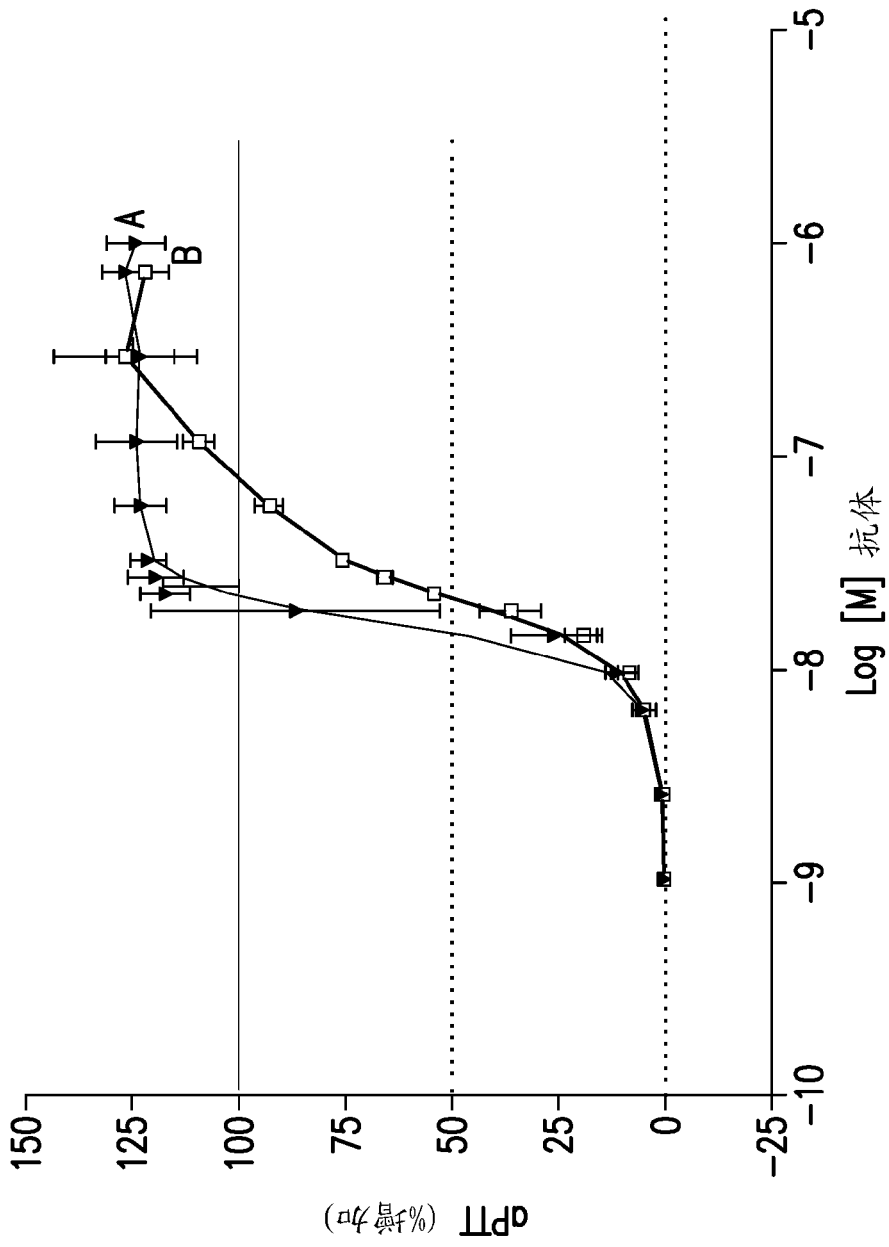
αPTT: 实验, N=1, 2, 3
100% 食蟹猴血浆, 平均值



A	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ
B	αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

图 7

αPTT: 实验, N=1, 2, 3
100%猕猴血浆, 平均值



A	αFXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ
B	αFXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ

图 8

α FXI-18611 IgG4 HC (S228P)(E1)(L105)/LC κ

α PTT: 实验, N=1, 2, 3
100%血浆, 平均值

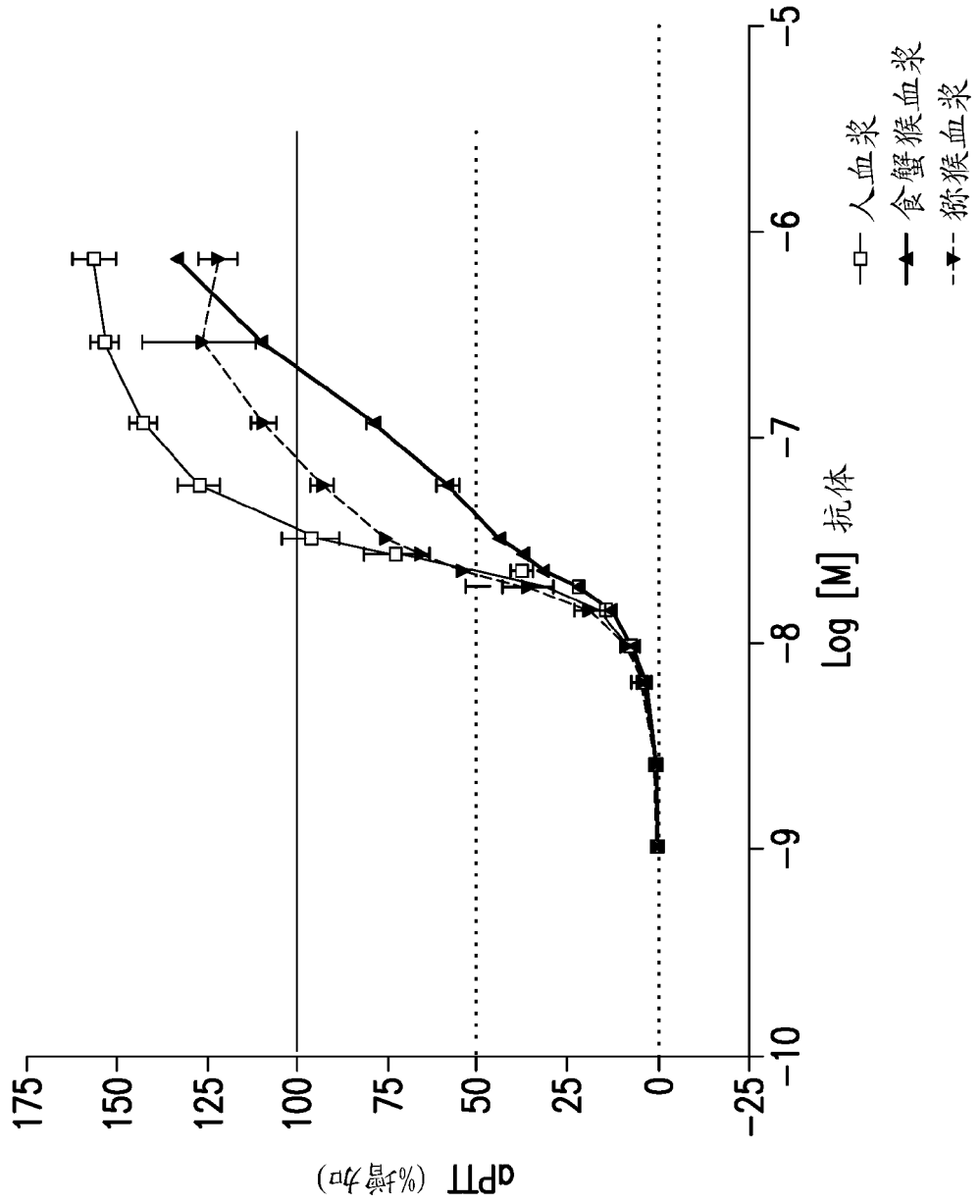


图 9

α FXI-18623p IgG4 HC (S228P)(Q1)/LC κ
aPTT: 实验, N=1, 2, 3
100%血浆, 平均值

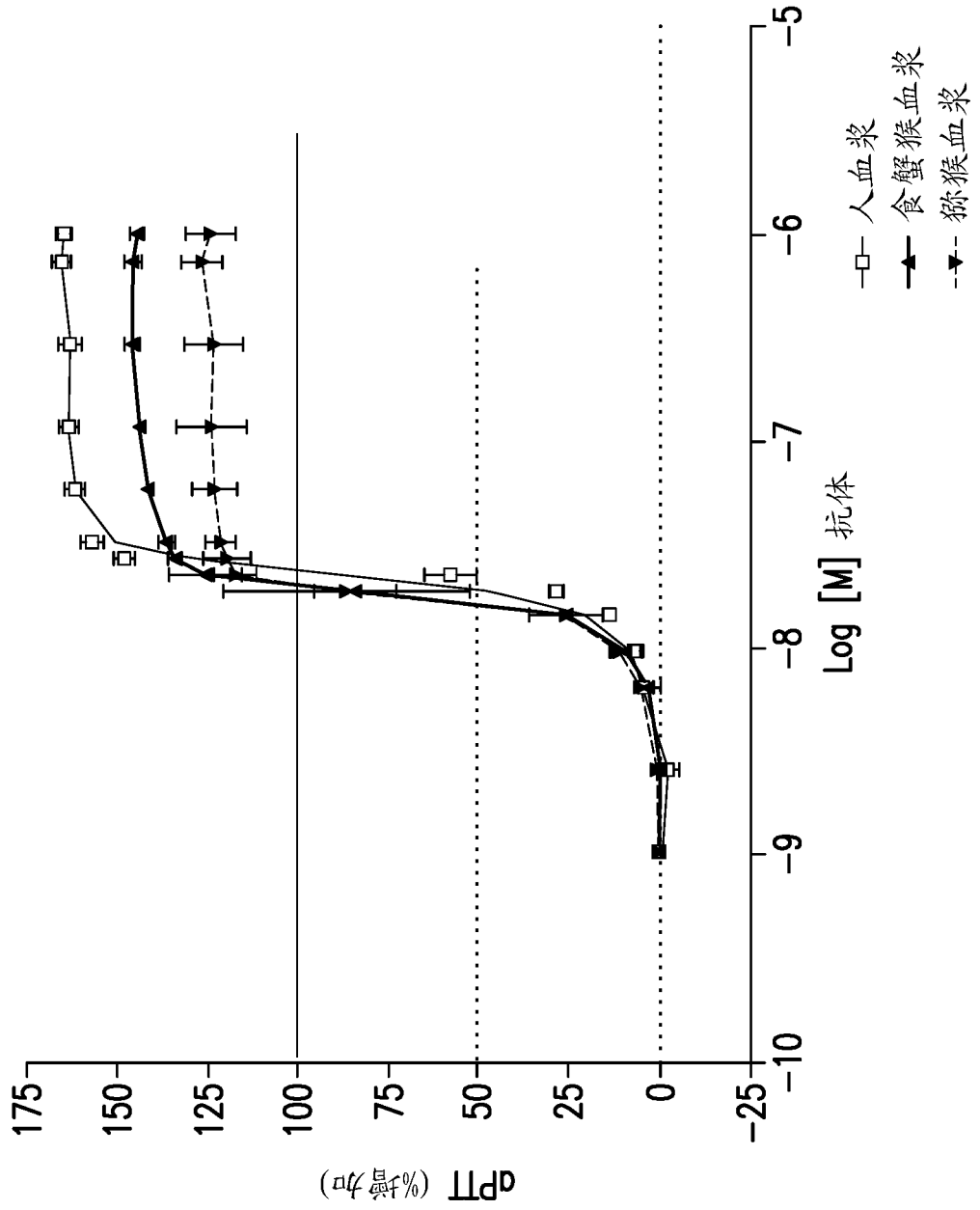
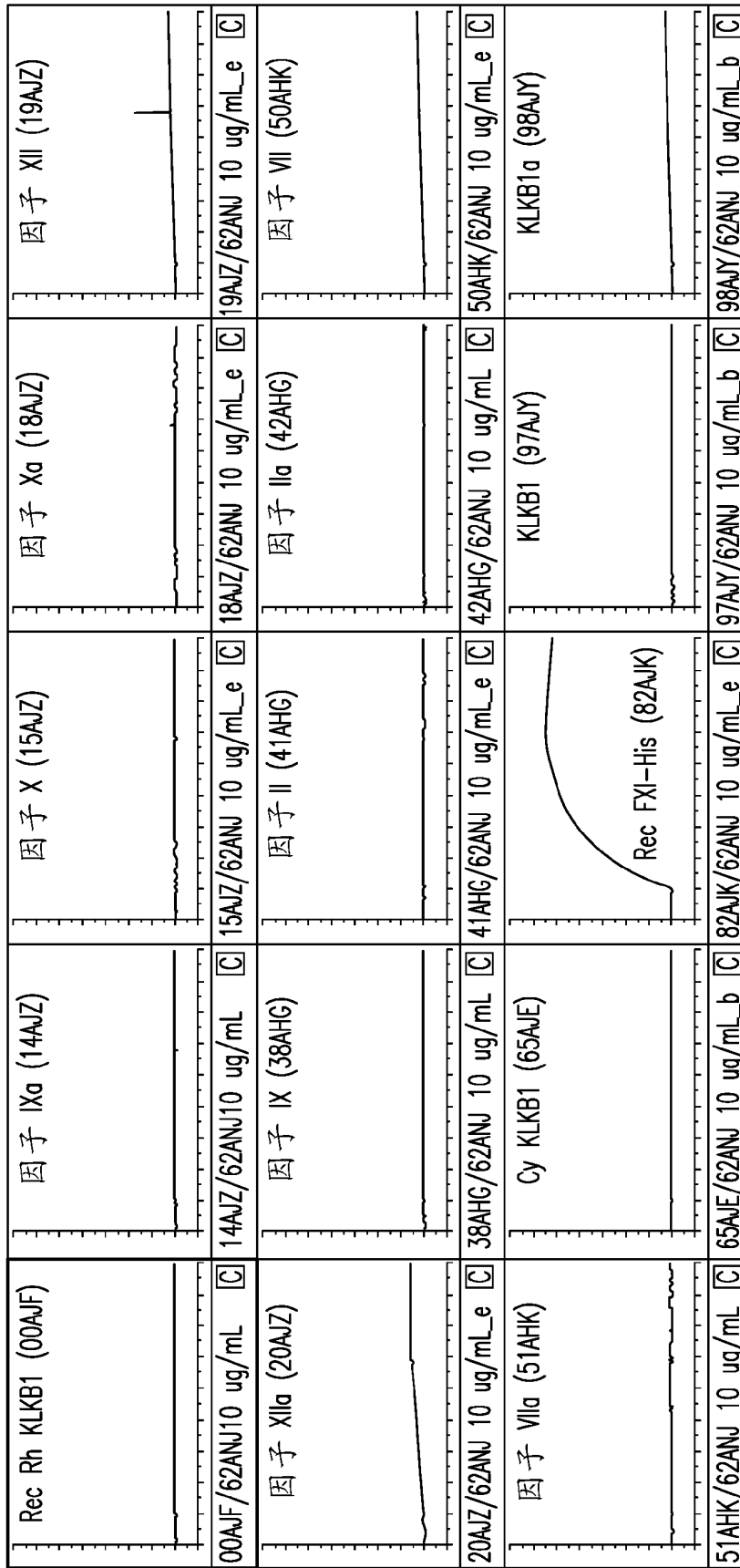
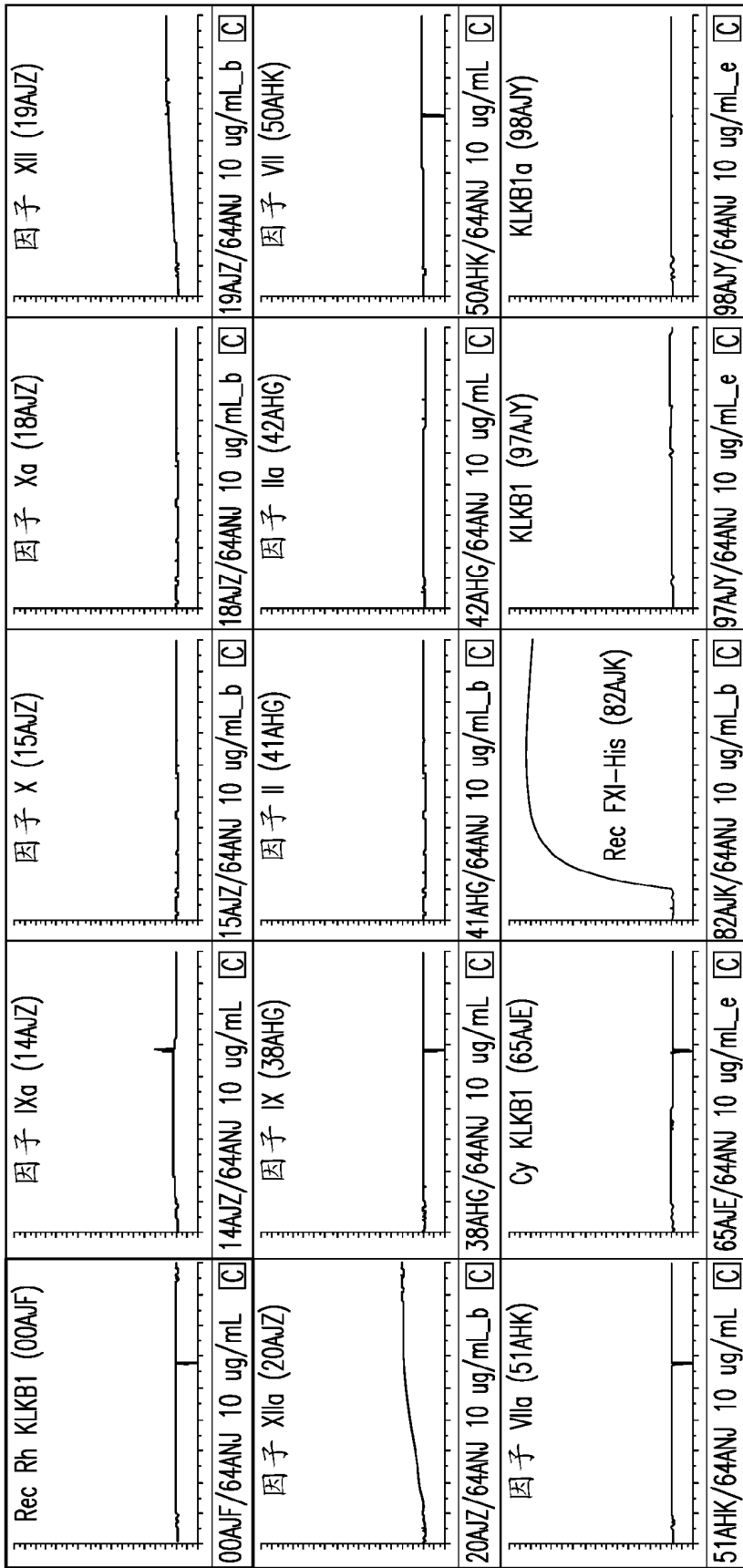


图 10



范围:-10-140 RU
 除非指明全部是人的:
 Cy- 食蟹猴
 Rh - 猕猴
 全部血浆来源的,除了:
 Rec - 重组的
 His - 聚组氨酸标签

图 11



全部血浆来源的,除了:
 Rec - 重组的
 His 聚组氨酸标签

范围:-10-140 RU
 除非指明全部是人的:
 Cy - 食蟹猴
 Rh - 猕猴

图 12

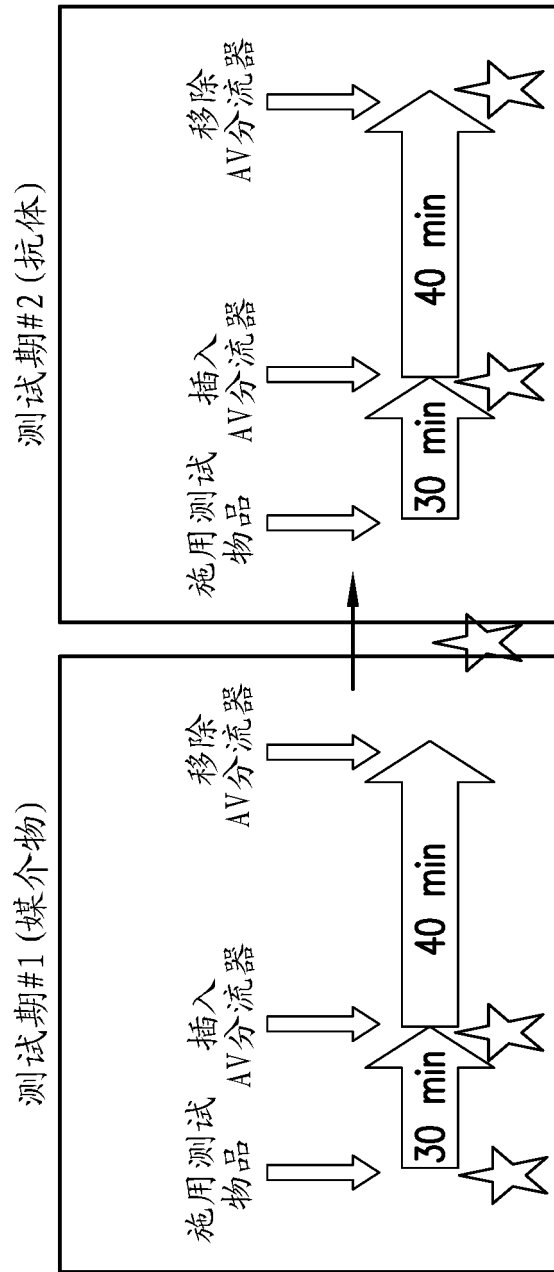


图 13

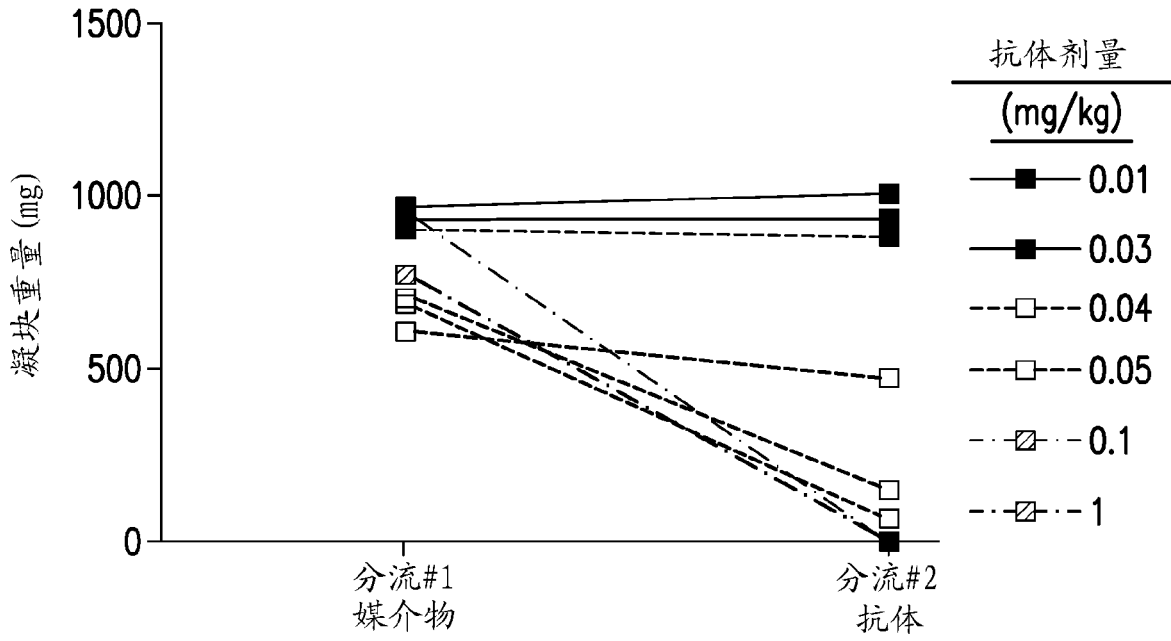


图 14A

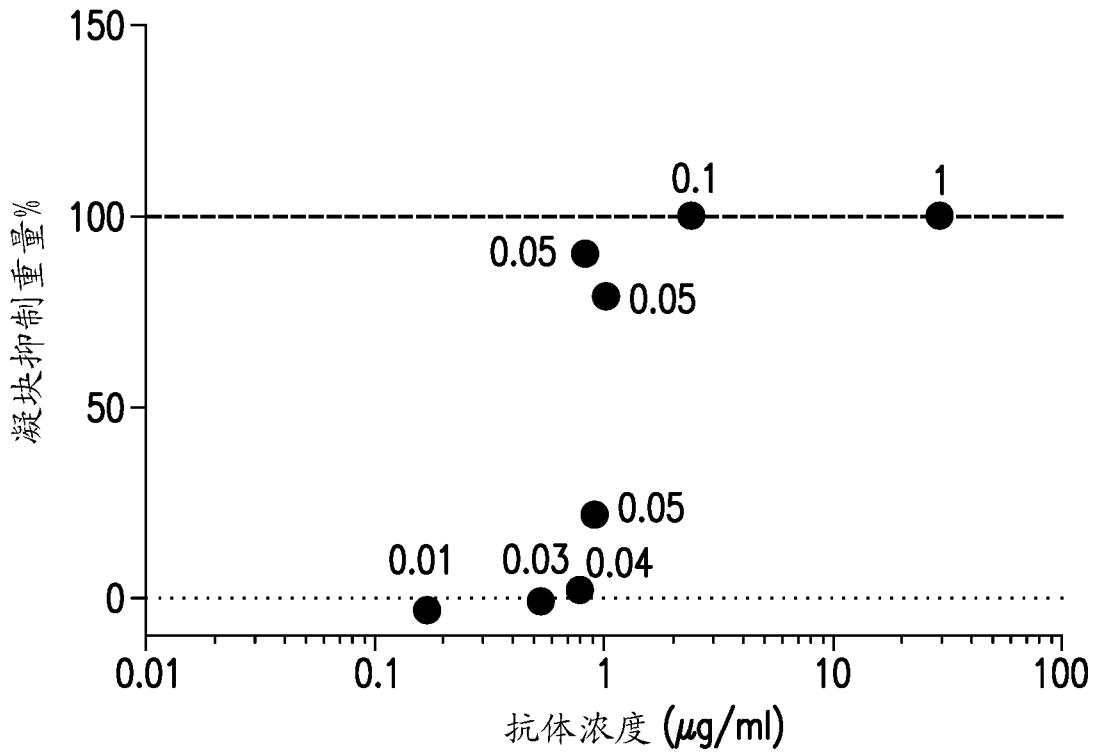


图 14B

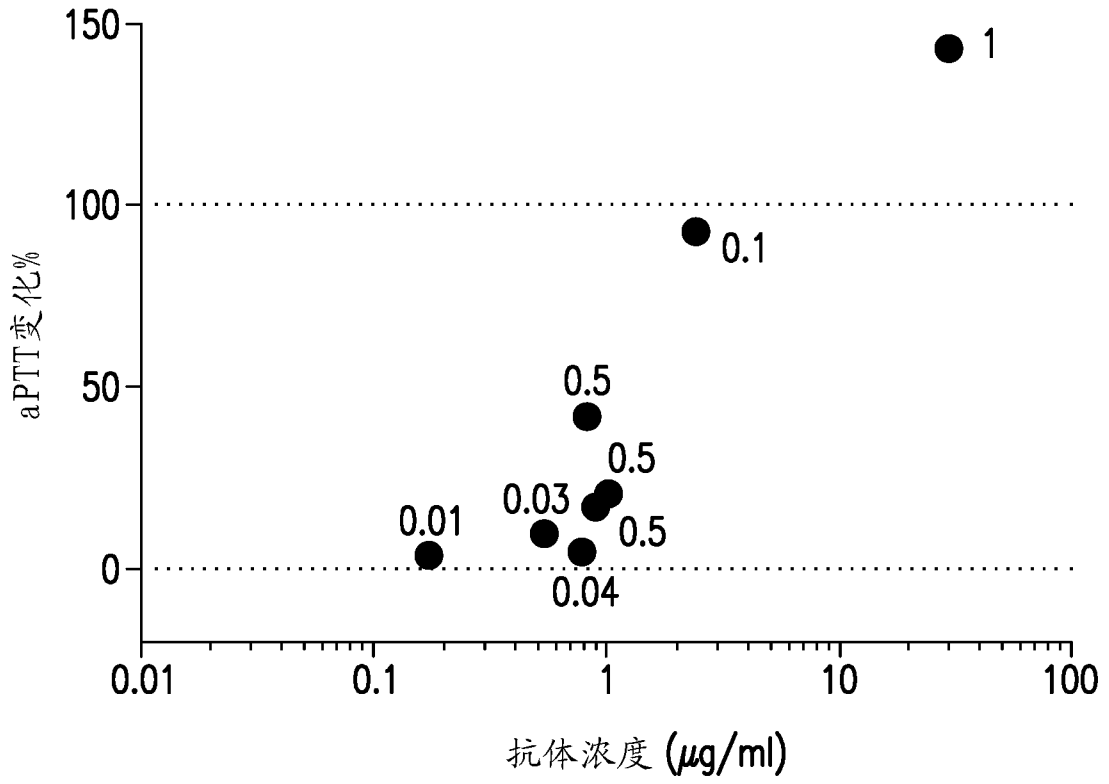


图 14C

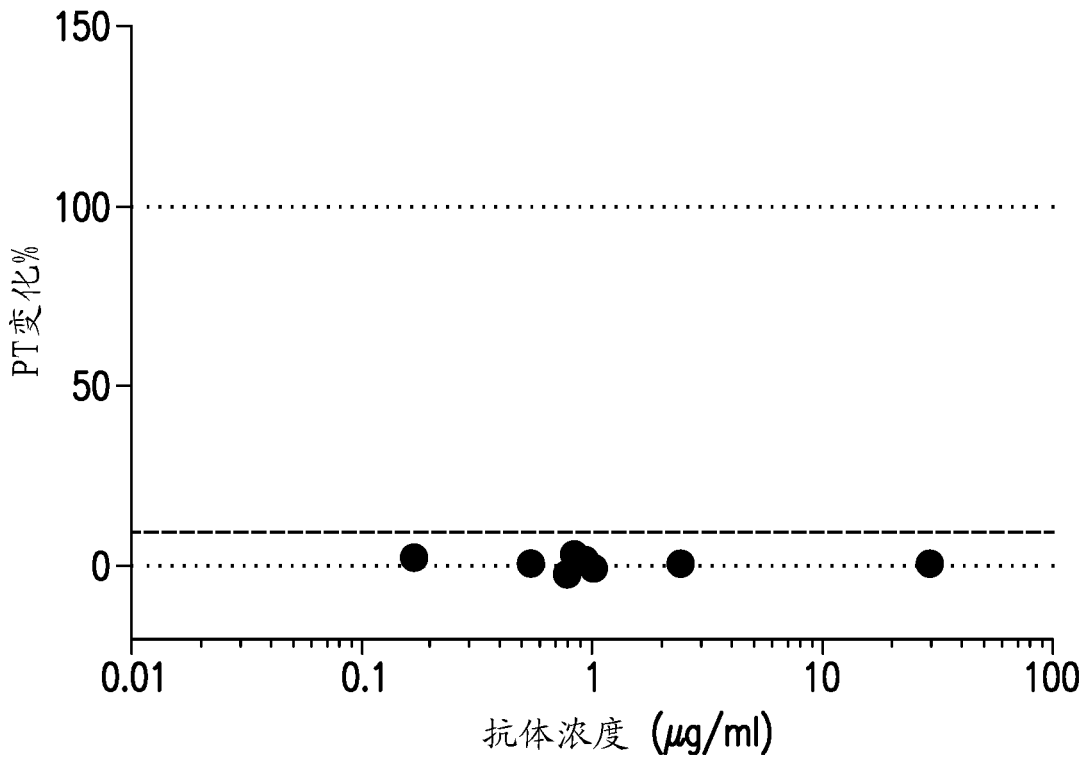


图 14D

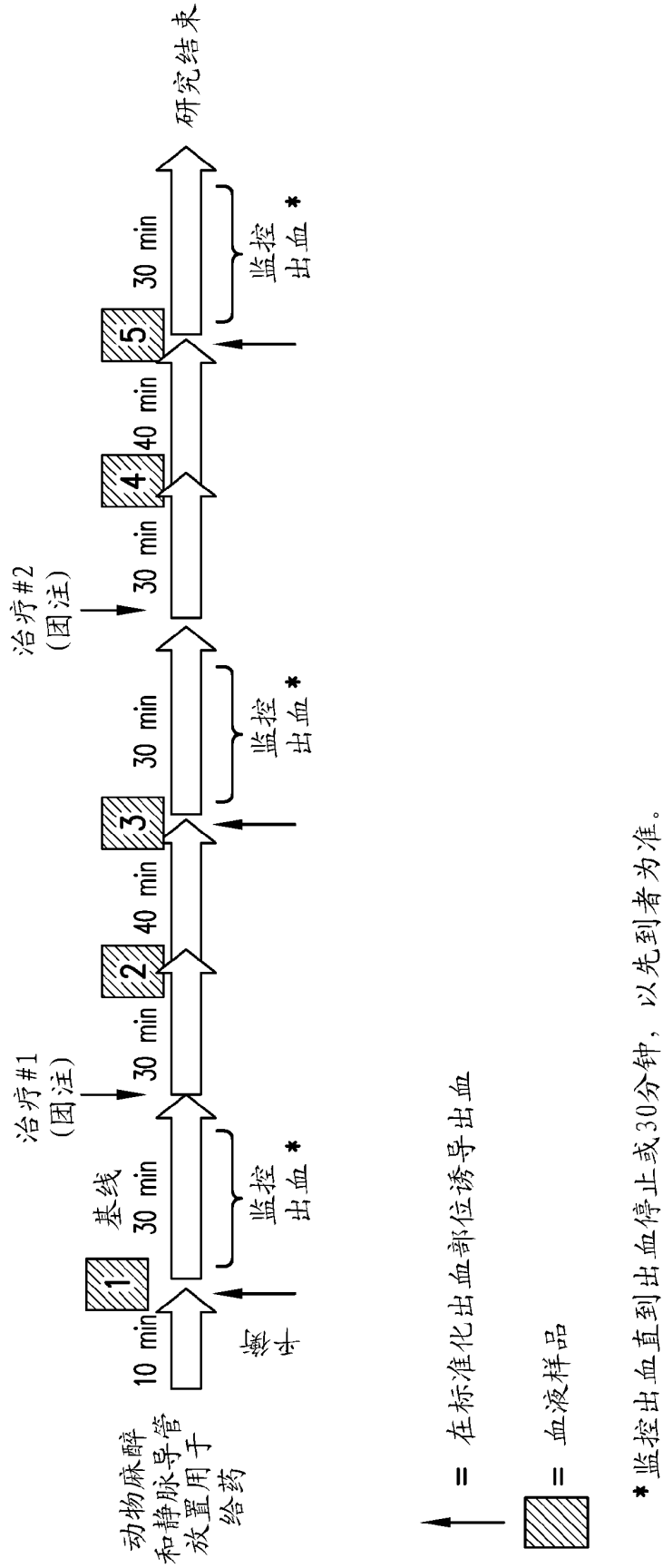


图 15

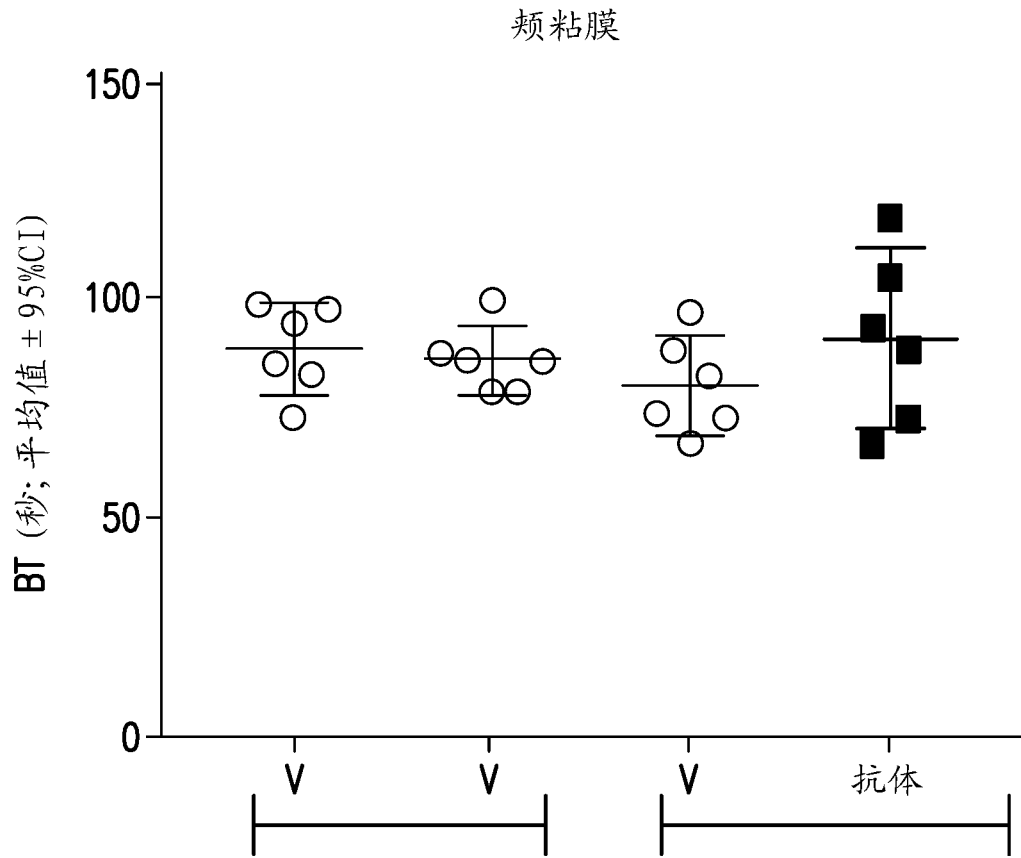


图 16A

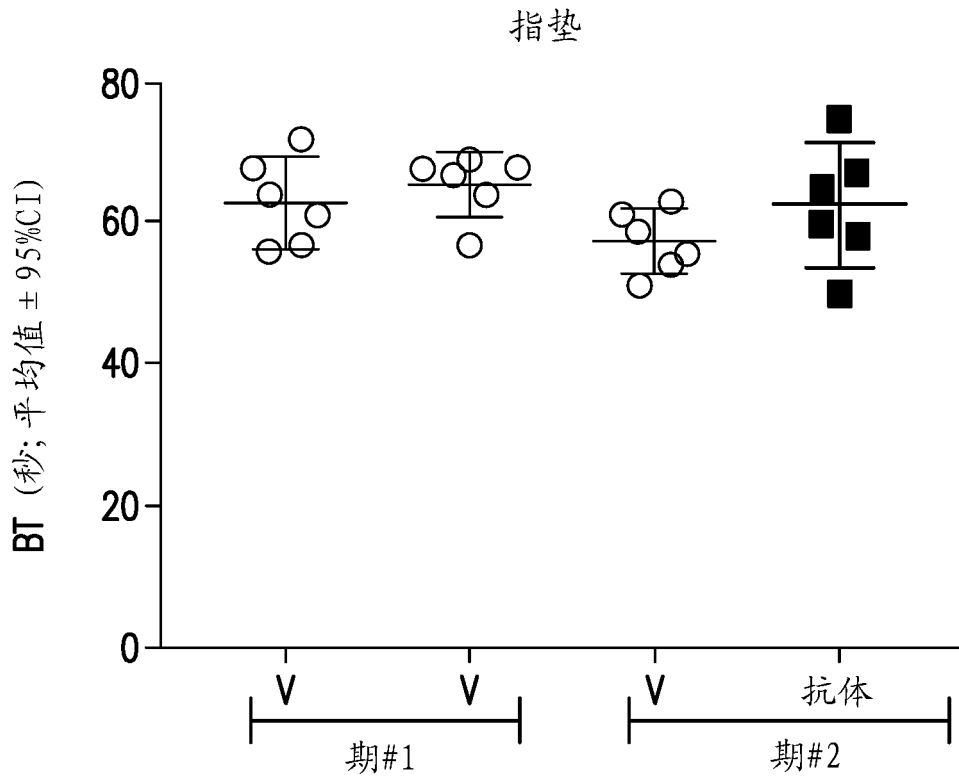


图 16B

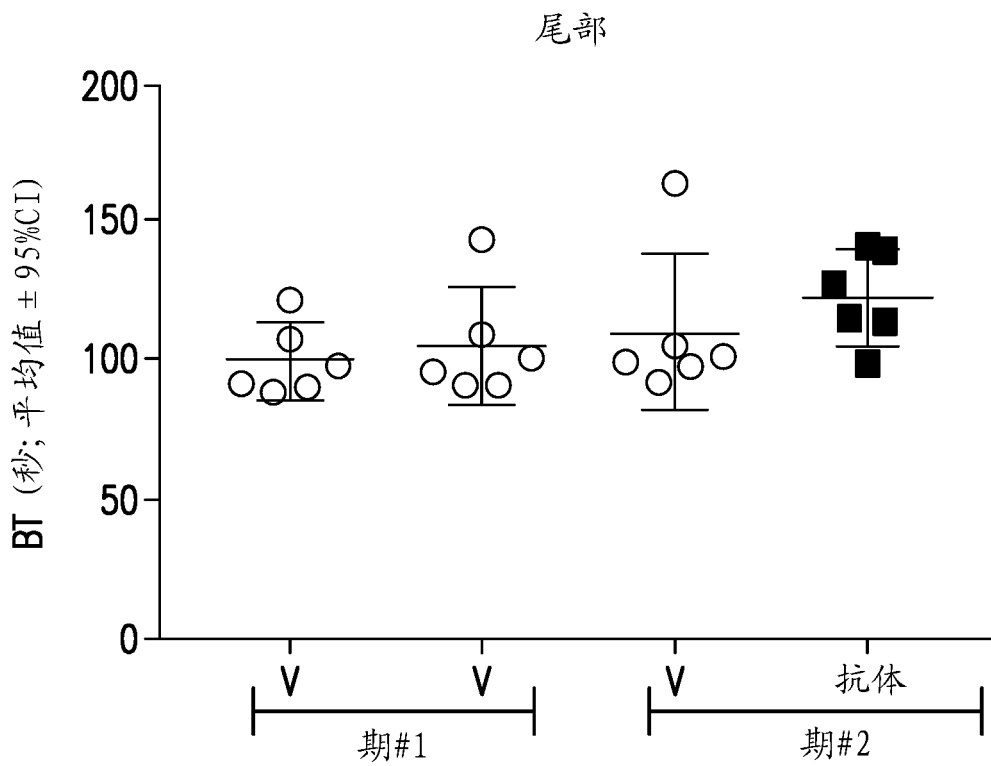


图 16C

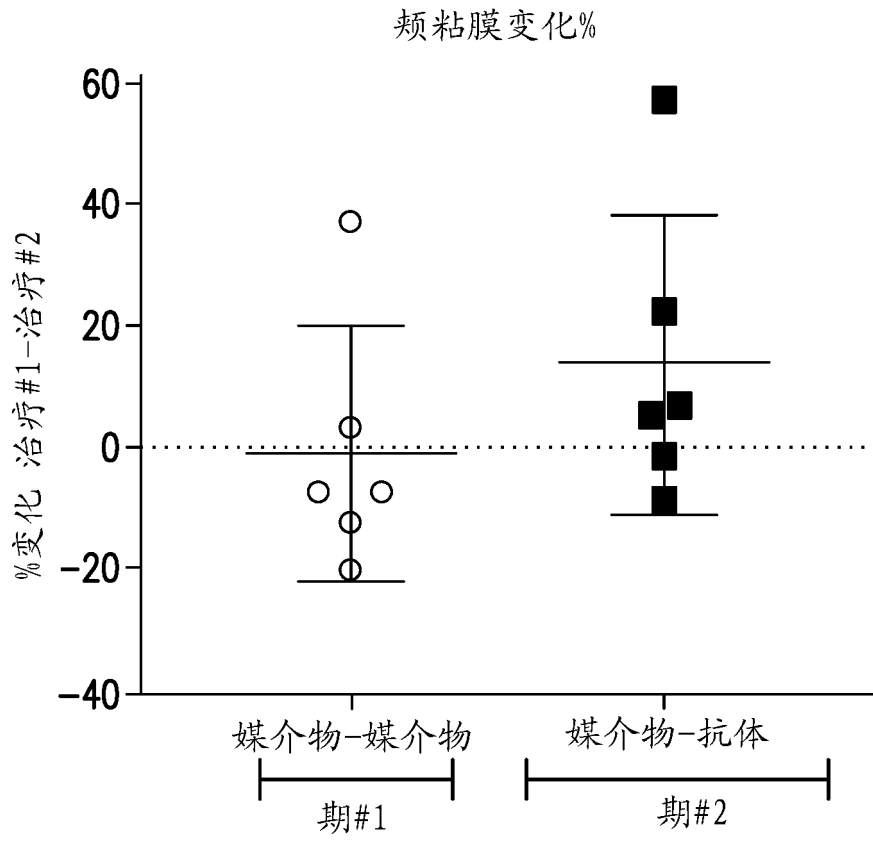


图 16D

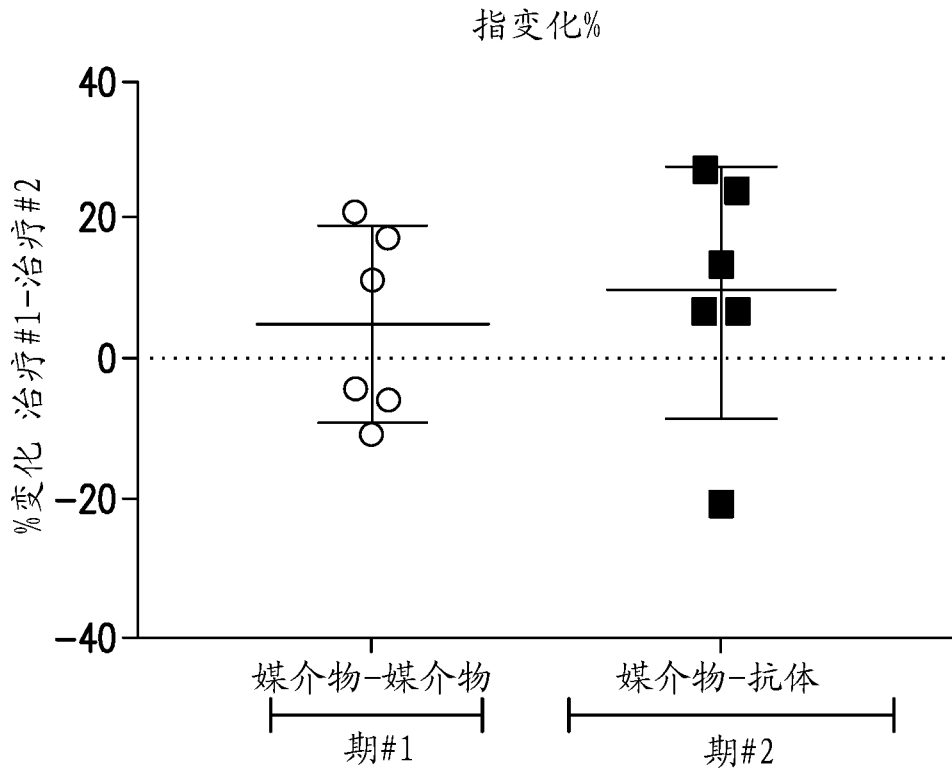


图 16E

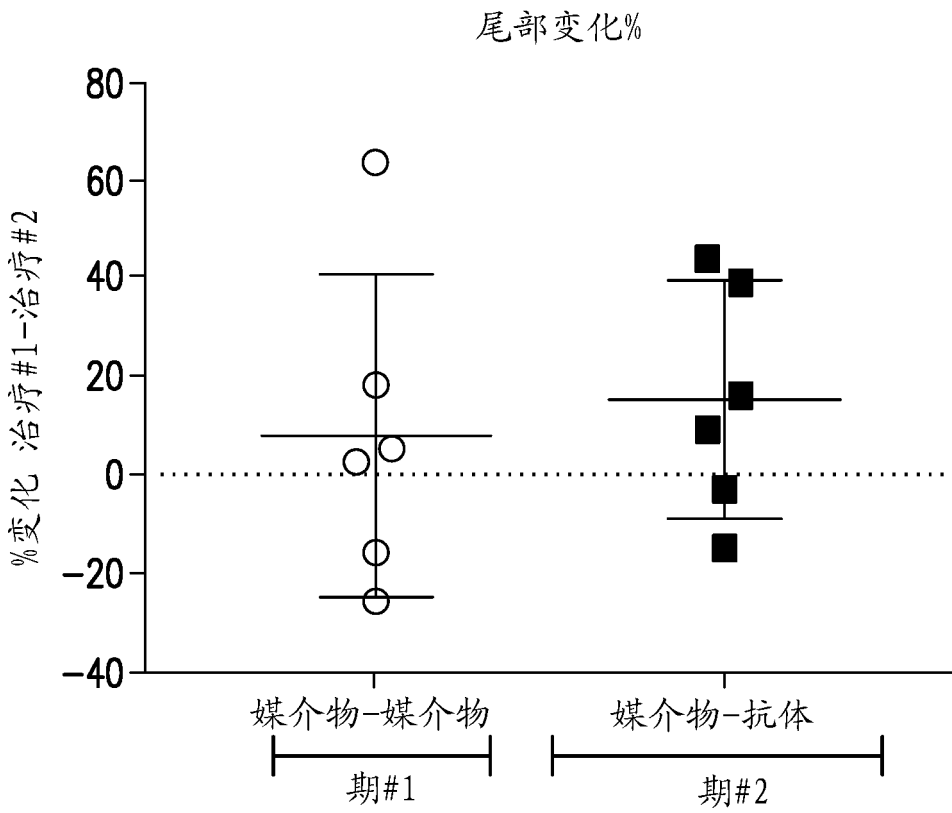


图 16F

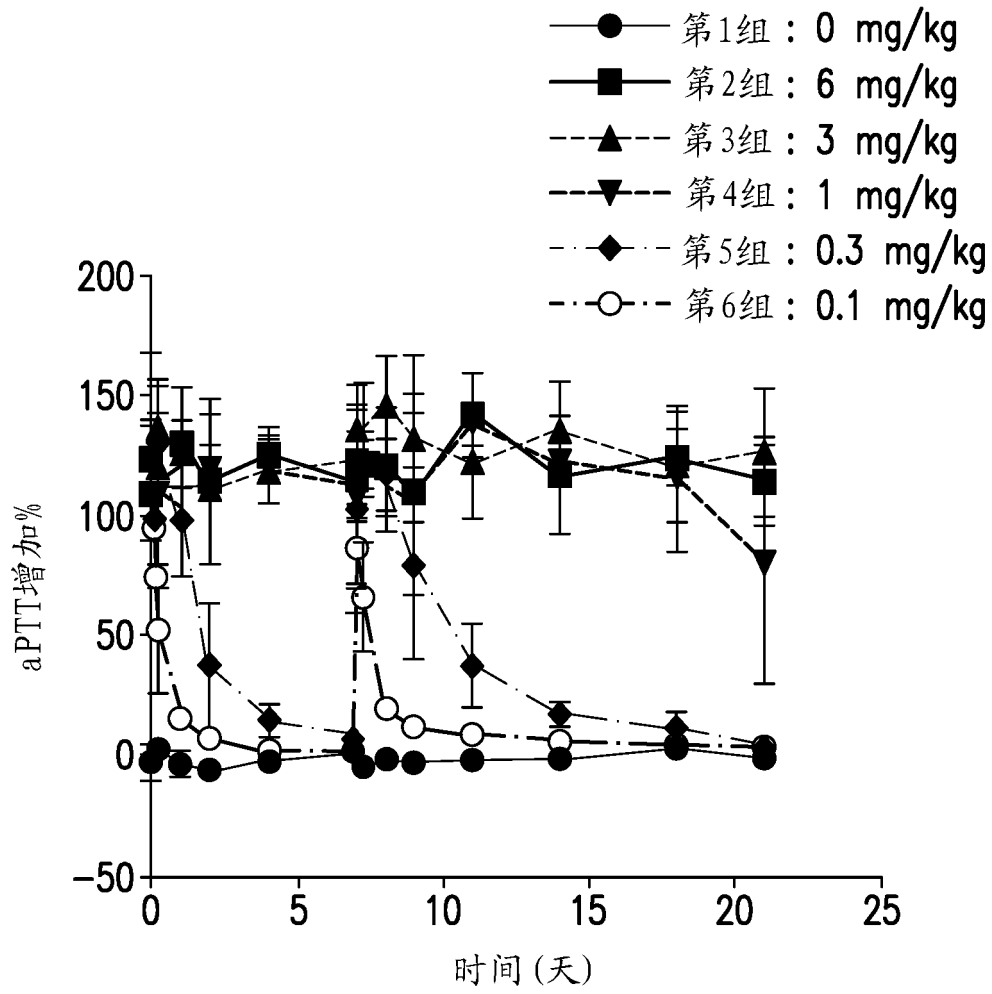


图 17A

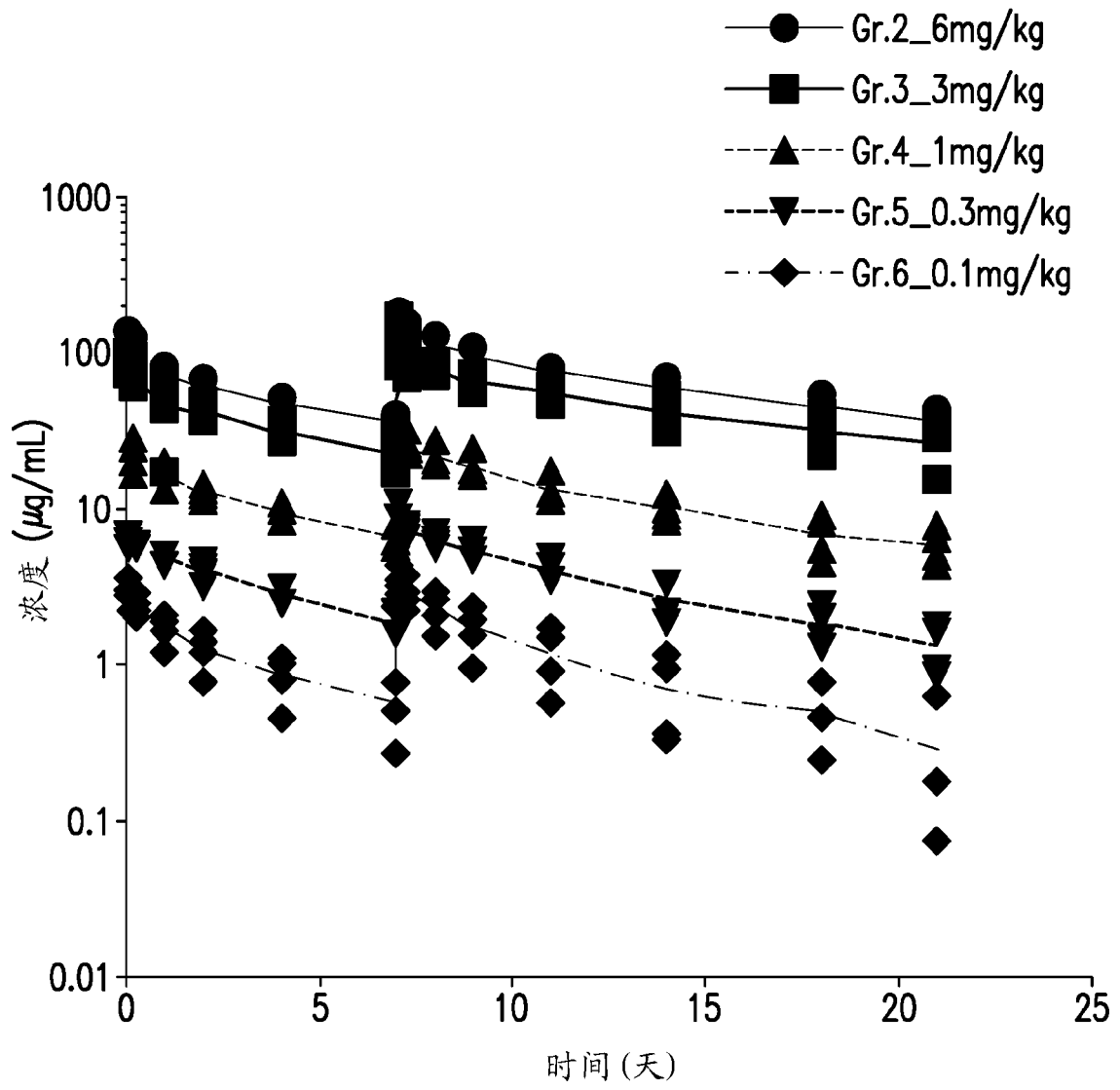


图 17B