



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108884169 B

(45) 授权公告日 2022.03.22

(21) 申请号 201780007555.0

(22) 申请日 2017.01.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108884169 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(30) 优先权数据
62/281842 2016.01.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/014007 2017.01.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/127468 EN 2017.07.27

(73) 专利权人 默沙东公司
地址 美国新泽西州
专利权人 阿迪马布有限责任公司

(72) 发明人 陈祝 K.P.埃尔斯沃思
J.A.米利根 E.奥尔达姆
D.塞弗特 V.甘地
M.塔布里兹法德 B.普林斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 翟建伟 万雪松

A61P 7/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101137650 A,2008.03.05

WO 2010/080623 A2,2010.07.15

CN 104684932 A,2015.06.03

US 2015/0203574 A1,2015.07.23

CN 102559720 A,2012.07.11

STUART RUDIKOFF et al..Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity.《Proc. Natl. Acad. Sci》.1982,第79卷第1979-1983页.

彭礼飞等.FXI作为抗栓治疗新靶点及其研究进展.《中国药理学与毒理学杂志》.2011,第25卷第16页.

Philberta Y. Leung et al..Inhibition of Factor XII-Mediated Activation of Factor XI Provides Protection Against Experimental Acute Ischemic Stroke in Mice.《Transl. Stroke Res.》.2012,第3卷第381-389页.

(续)

审查员 唐亚丽

(51) Int.Cl.
C07K 16/36 (2006.01)

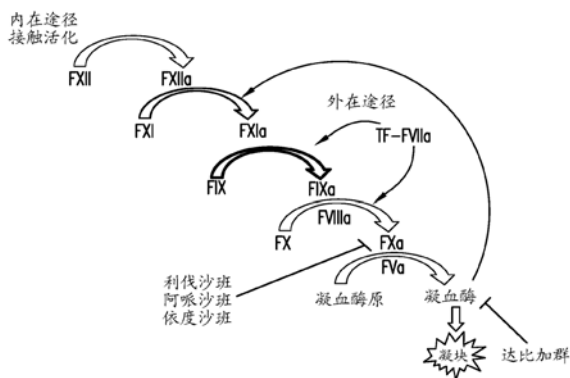
权利要求书3页 说明书60页
序列表95页 附图33页

(54) 发明名称

抗凝血因子XI抗体

(57) 摘要

描述了结合人凝血因子XI的apple 2结构域且抑制通过凝血因子XIIa对FXI的活化的抗体。



CN 108884169 B

[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Maurits L. van Montfoort et al..Two novel inhibitory anti-human factor XI antibodies prevent cessation of blood flow in a murine venous thrombosis model.《Thrombosis and Haemostasis》.2013,第110卷第1065-1073页.

禹华玮等.凝血因子XI-一个抗血栓治疗的新靶标.《适用医药杂志》.2014,第31卷(第2期),第170-172页.

Cristina Puy et al..Activated factor

XI increases the procoagulant activity of the extrinsic pathway by inactivating tissue factor pathway inhibitor.《BLOOD》.2015,第125卷(第9期),第1488-1496页.

Shu Zhu et al..FXIa and platelet polyphosphate as therapeutic targets during human blood clotting on collagen/tissue factor surfaces under flow.《BLOOD》.2015,第126卷(第12期),第1494-1502页.

1. 抗体或抗原结合片段,其包含:

(a) 重链(HC)可变结构域,其包含由SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列组成的HC互补决定区(CDR)1、由SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列组成的HC CDR2和由SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列组成的HC CDR3;和

(b) 轻链(LC)可变结构域,其包含由SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列组成的LC CDR1、由SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列组成的LC CDR2和由SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列组成的LC CDR3;

其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

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:

由SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列组成的HC可变结构域和由SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列组成的LC可变结构域。

3. 权利要求2的抗体或抗原结合片段,其为抗体,其中所述抗体包含具有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的HC恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

4. 权利要求2的抗体或抗原结合片段,其为抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的LC恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

5. 抗体,其包含:

(a) 包含可变结构域的重链(HC),所述可变结构域包含由SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列组成的重链互补决定区(HC-CDR)1、由SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列组成的HC-CDR 2,和由SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列组成的HC-CDR 3;和

(b) 具有可变结构域的轻链(LC),所述可变结构域包含由SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列组成的轻链互补决定区(LC-CDR)1、由SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列组成的LC-CDR 2,和由SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列组成的LC-CDR 3,

其中所述抗体结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

6. 权利要求5的抗体,其中所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

7. 权利要求5的抗体,其中所述抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

8. 权利要求6的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

9. 权利要求5、6、7或8的抗体,其中所述轻链包含人 κ 轻链恒定结构域或人 λ 轻链恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

10. 权利要求9的抗体,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻

链恒定结构域或其变体,在所述变体中,所述恒定结构域包含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。

11. 抗体,其包含:

由SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列组成的重链(HC);和

由SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列组成的轻链(LC);

其中所述抗体结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

12. 抗体,其包含:

包含SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列的重链(HC);和

包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链(LC),

其中所述抗体结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

13. 组合物,其包含权利要求1-12中任一项的抗体和药学上可接受的载体或稀释剂。

14. 用于治疗有需要的受试者中的血栓栓塞病症或疾病的组合物,所述组合物包含治疗有效量的权利要求1-12中任一项的抗体。

15. 权利要求14的组合物,其中需要治疗的受试者是患有或有风险患有以下疾病的受试者:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

16. 权利要求14的组合物,其中需要治疗的受试者是具有FXI的病理性活化的受试者。

17. 权利要求14、15或16的组合物,其中通过肠胃外施用向所述受试者施用所述抗体。

18. 权利要求14、15或16的组合物,其中治疗有效量的所述抗体包含0.3至3.0 mg所述抗体/kg受试者。

19. 权利要求18的组合物,其中治疗有效量的所述抗体包含1.0至2.0 mg所述抗体/kg受试者。

20. 用于抑制受试者中的通过因子XIIa (FXIIa)对FXI的活化的组合物,其包含抑制量的权利要求1-12中任一项的任一种抗体,所述组合物以包括以下步骤的方式施用:

(a) 选择需要治疗的受试者,其中需要治疗的受试者具有血栓形成或有风险发展血栓形成;和

(b) 向所述受试者施用抑制量的所述抗体,由此抑制通过FXIIa对FXI的活化。

21. 权利要求20的组合物,其中需要治疗的受试者是患有或有风险患有以下疾病的受试者:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

22. 权利要求20的组合物,其中需要治疗的受试者是具有FXI的病理性活化的受试者。

23. 权利要求20、21或22的组合物,其中所述抗体或组合物的抑制量是足以使FXI的活化抑制至少50%的量。

24. 权利要求20、21或22的组合物,其中通过肠胃外施用向受试者施用所述抗体或所述组合物。

25. 权利要求20、21或22的组合物,其中抑制量的所述抗体包含0.3至3.0 mg所述抗体/kg受试者。

26. 权利要求25的组合物,其中抑制量的所述抗体包含1.0 mg至2.0 mg所述抗体/kg受试者。

27. 权利要求1-12中任一项的抗体或权利要求13-26中任一项的组合物用于制备用于治疗血栓栓塞病症或疾病的药剂的用途。

28. 权利要求27的用途,其中所述血栓栓塞病症或疾病是心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

29. 权利要求27的用途,其中所述血栓栓塞病症或疾病是FXI的病理性活化。

30. 权利要求13的组合物,其用于治疗血栓栓塞病症或疾病。

31. 权利要求30的组合物,其中所述血栓栓塞病症或疾病是心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

32. 权利要求30的组合物,其中所述血栓栓塞病症或疾病是FXI的病理性活化。

33. 用于抑制有需要的受试者中的凝血和相关的血栓形成而不损害止血的组合物,所述组合物包含治疗有效量的权利要求1-12中任一项的抗体。

34. 权利要求33的组合物,其中所述受试者患有或有风险患有:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

35. 权利要求33的组合物,其中所述受试者具有FXI的病理性活化。

36. 权利要求33、34或35的组合物,其中所述抗体或组合物的抑制量是足以使FXI的活化抑制至少50%的量。

37. 权利要求33、34或35的组合物,其中通过肠胃外施用向所述受试者施用所述抗体。

38. 权利要求33、34或35的组合物,其中治疗有效量的所述抗体包含0.3至3.0 mg所述抗体/kg受试者。

39. 权利要求38的组合物,其中治疗有效量的所述抗体包含1.0至2.0 mg所述抗体/kg受试者。

40. 权利要求1-12中任一项的抗体或权利要求34-39中任一项的组合物用于制备用于抑制凝血和相关的血栓形成而不损害止血的药剂的用途。

抗凝血因子XI抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年1月 22日申请的美国临时专利申请号62/281,842的权益,所述申请以其整体通过引用并入本文。

[0003] 电子提交的序列表的引用

[0004] 本申请的序列表经由EFS-Web作为ASCII格式的序列表电子提交,其具有文件名“23617WOPCTSEQ”、2016年12月1日的创建日期和160 Kb的大小。经由EFS-Web提交的该序列表是本说明书的一部分,并且以其整体通过引用并入本文。

[0005] 发明背景

[0006] (1) 发明领域

[0007] 本发明涉及结合人凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制通过凝血因子XIIa对FXI的活化的抗体。

[0008] (2) 相关领域的描述

[0009] 尽管可用许多类抗凝血剂,诸如维生素K拮抗剂(VKA)、肝素和直接凝血酶抑制剂,但血栓栓塞病症,包括静脉和动脉血栓,仍是西方世界中发病和死亡的主要原因(Weitz等人, Chest 2008, 133: 234S-256S; Hawkins, Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S)。这些药物在降低血栓风险中有效,但其与多种限制相关。例如,VKA (例如华法林(warfarin))已成为口服抗凝血剂的支柱,然而对VKA治疗的管理由于其显著出血风险、缓慢的作用起效和抵消和多种膳食和药物相互作用而复杂化(Hawkins, 前述引文中;Ansell J等人, Chest 2008, 133:160S-198S)。已表明新的口服抗凝血剂(NOAC,包括利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)和达比加群(dabigatran))的效力至少不比华法林差,其中食物和药物相互作用较少且不需要监测。然而,NOAC仍增加出血风险,如通过接近18%的心房纤维性颤动中的中风预防的NOAC登记试验中的主要或非主要临床相关出血的年发病率所表明(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)。这主要归因于以下事实:NOAC靶向正常凝血(止血)所必需的蛋白(凝血因子Xa (FXa)和凝血酶)。在预防和治疗血栓性疾病或病症中具有更好安全概况的新型治疗因此是一种未满足的需要。

[0010] 在凝血级联的经典瀑布模型中(图1A),凝血通过外源性(组织因子(TF)活化)途径或内源性(接触活化)途径触发,两种途径均进入最终结果为凝血酶产生和纤维蛋白形成的常见途径(Furie & Furie, Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne, J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112)。外源性级联在存在于内皮下膜和动脉粥样硬化病变中的TF变得暴露于流动血液且与凝血因子VIIa (FVIIa)形成复合物时开始。TF-FVIIa复合物(外源性tenase复合物)然后触发常见途径,即活化FX以形成FXa,其进而使凝血酶原转化为凝血酶。TF-FVIIa复合物也可活化凝血因子IX (FIX)以形成FIXa。与凝血因子VIII复合的FIXa (FVIIIa)(内源性tenase复合物)也可切割FX底物。内源性级联在FXIIa经由接触活化从带负电表面(例如胶原蛋白和葡糖胺聚糖)形成且通过FXI、FIX、FX和凝血酶原的依次活

化扩增凝血酶产生时开始。凝血酶作为凝血级联中的末端蛋白酶,可通过以反馈机制直接活化FXI来进一步促成FXIa产生。血小板,全血中的另一重要止血组分,可通过凝血酶活化且也可随后支持FXIa形成。凝血酶产生的FXI依赖性的扩增可经由活化凝血酶可活化的纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)来间接调节纤维蛋白溶解。因此FXI与止血系统中的几种组分相互作用并在凝血和血栓中起关键作用(Gailani和Renne 前述引文中;Emsley等人, Blood 2010, 115:2569-2577)。

[0011] 凝血因子XI (FXI)是由相同的80 KDa亚单位构成的二聚体,且由N端开始的各亚单位由四个apple结构域(A1、A2、A3和A4)和催化结构域组成(参见图1B)。FXI是与高分子量激肽原(HK)复合循环的酶原。HK结合FXI中的A2结构域并且是用于FXI至FXIa的FXIIa活化的生理辅因子。FXI中的剩余apple结构域还介导重要生理功能。例如,FXI结合外位点定位于A3中,然而FXIIa结合位点在A4中。对于FXI二聚化关键的残基还定位于A4中(Emsley等人,前述引文中)。

[0012] 近年来,多线努力已表明FXI在血栓形成的病理性过程中起关键作用,对于止血的贡献相对较少,且因此是血栓的有前景的目标。支持此概念的关键数据概述于下文中:(1)在Ionis Pharmaceuticals Inc. FXI反义寡核苷酸(ASO) II期试验中(Buller等人, N Engl J Med 2015, 372:232-240),在经历全膝关节造形术的患者中,与依诺肝素相比,FXI ASO在出血较少的趋势下产生静脉血栓栓塞(VTE)的显著减轻;(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)指示重度FXI缺乏(血友病C)使缺血性中风和深层静脉栓塞的风险降低;相反,FXI水平增加与VTE和缺血性中风的较高风险相关;和(3)多线临床前研究表明FXI(a)抑制或功能丧失介导深远的血栓保护,而不会损害止血(Chen等人前述引文中)。值得注意的是,在狒狒AV支路血栓形成模型中,单克隆抗体14E11和1A6产生了显著的血栓减轻(美国专利号8,388,959;Tucker等人, Blood 2009, 113:936-944;Cheng等人, Blood 2010, 116:3981-3989)。此外,14E11(在其与小鼠FXI交叉反应时)在小鼠急性缺血性中风的实验模型中提供保护(Leung等人, Transl Stroke Res 2012, 3:381-389)。额外靶向FXI的mAb也已报导于临床前模型中,该临床前模型确认FXI作为抗血栓靶标,其具有微小出血风险(van Montfoort等人, Thromb Haemost 2013, 110; Takahashi等人, Thromb Res 2010, 125:464-470; van Montfoort, Ph.D. Thesis, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 2014年11月14日)。抑制FXI因此是新型抗血栓治疗的有前景的策略,与当前标准护理抗凝血剂相比具有改善的益处-风险概况。

[0013] 发明简述

[0014] 本发明提供了能够选择性结合凝血因子XI(抗FXI抗体)且抑制凝血和相关血栓形成而不损害止血,优选实现凝血和相关血栓形成降低、同时诱导极少或不诱导可检测的出血的人抗体和抗原结合片段。组合物包括能够结合凝血因子XI的apple 2结构域的限定表位的抗凝血因子XI抗体和抗原结合片段。这些抗体和抗原结合片段通过抑制凝血因子XI的酶原形式经由凝血因子FXIIa转化为其活化形式(凝血因子XIa)来展现中和活性。

[0015] 所述抗体和抗原结合片段可用于治疗和/或预防血栓病症和疾病,包括但不限于心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内

凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症和感染性疾病。所述抗体和抗原结合片段尤其可用于心房纤维性颤动中的中风预防 (SPAF)。

[0016] 本发明提供了抗体或抗原结合片段,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个互补决定区 (CDR),或抗体 α FXI-13654p、AD-13716p或 α FXI-13716的至少六个互补决定区 (CDR),其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,其中抗体 α FXI-13654p包含具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链 (HC) 和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链 (LC);其中抗体 α FXI-13716p包含具有SEQ ID NO:22、27、33或34中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中抗体 α FXI-13716包含具有SEQ ID NO:25、28、35或36中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;且其中 (i)、(ii) 或 (iii) 的抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

[0017] 本发明提供了抗体或抗原结合片段,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个互补决定区 (CDR),或抗体 α FXI-13654p、AD-13716p或 α FXI-13716的至少六个互补决定区 (CDR),其中所述六个CDR中的一个或多个相对于 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的CDR具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,其中抗体 α FXI-13654p包含具有SEQ ID NO:18或31中所示的氨基酸序列的重链 (HC) 和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链 (LC);其中抗体 α FXI-13716p包含具有SEQ ID NO:22或33中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中抗体 α FXI-13716包含具有SEQ ID NO:25或35中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;且其中 (i)、(ii) 或 (iii) 的抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI) 的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

[0018] 在本发明的进一步方面或实施方案中,六个CDR包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的HC的CDR1、CDR2和CDR3和抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的LC的CDR1、CDR2和CDR3。在进一步实施方案中,六个CDR包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的HC的CDR1、CDR2和CDR3,其中三个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的LC的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述三个CDR中的一个或多个相对于 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的CDR具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0019] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含 (i) 对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于LC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC CDRs,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(ii) 对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于LC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的

LC CDRs,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(iii)对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于LC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC CDRs,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0020] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含(i)对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC CDRs,其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(ii)具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于HC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC CDRs,其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(iii)具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的HC CDRs以及对于LC CDR1、CDR2和CDR3分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC CDRs,其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0021] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含具有抗体 α FXI-13654p的SEQ ID NO:16、抗体 α FXI-1371p的SEQ ID NO:20或抗体 α FXI-13716的SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的HC可变结构域中的抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的HC的CDR1、CDR2和CDR3,以及具有抗体 α FXI-13654p的SEQ ID NO:17或抗体 α FXI-13716p或抗体 α FXI-13716的SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的LC可变结构域中的抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的LC的CDR1、CDR2和CDR3。

[0022] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的HC恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含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。

[0023] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的LC恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含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。

[0024] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个互补决定区(CDR);其中抗体 α FXI-13654p包含具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链(HC)和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链(LC);其中抗体 α FXI-13716p包含具有SEQ ID NO:22、27、33或34中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中抗体 α FXI-13716包含具有SEQ ID NO:25、28、35或36中所示的氨基酸序列的HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC;其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;且其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

[0025] 在本发明的进一步方面或实施方案中,抗体 α FXI-13654p的HC CDR具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列且抗体 α FXI-13654p的LC CDR具有

SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;抗体 α FXI-13716p的HC CDR具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列且抗体 α FXI-13716p的LC CDR具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;且抗体 α FXI-13716的HC CDR具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列且抗体 α FXI-13716的LC CDR具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列,其中任选地所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0026] 在本发明的进一步方面或实施方案中, α FXI-13654p抗体包含具有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的HC可变结构域和具有SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列的LC可变结构域,其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失; α FXI-13716p抗体包含具有SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的HC可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的LC可变结构域,其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失;且 α FXI-13716抗体包含具有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的HC可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的LC可变结构域,其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失。在一个进一步实施方案中,前述HC或LC可变结构域在所述可变结构域的构架区中可以包含一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0027] 在本发明的进一步方面或实施方案中, α FXI-13654p抗体、 α FXI-13716p抗体和 α FXI-13716p抗体各自包含具有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的HC恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含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。

[0028] 在本发明的进一步方面或实施方案中, α FXI-13654p抗体、 α FXI-13716p抗体和 α FXI-13716p抗体各自包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的LC恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含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。

[0029] 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:16中所示的氨基酸序列的重链可变结构域和具有SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域,其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(b)具有SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的重链可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域,其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(c)具有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的重链可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的轻链可变结构域,且其中任选

地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在一个进一步实施方案中,前述HC或LC可变结构域在所述可变结构域的构架区中可以包含一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0030] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体进一步包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的HC恒定结构域且可以任选地包括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。

[0031] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体进一步包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的LC恒定结构域且可以任选地包括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。

[0032] 在具体实施方案中,所述HC和LC恒定结构域可以包含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。在进一步方面,所述HC恒定结构域可以包含C端赖氨酸或可以缺乏C端赖氨酸。

[0033] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含(a)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;(b)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或(c)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失,且其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。

[0034] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在进一步方面,所述恒定结构域可以包含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。在具体方面,所述恒定结构域可以包含C端赖氨酸或可以缺乏C端赖氨酸。

[0035] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在一个进一步方面,所述重链恒定结构域是IgG4同种型的且进一步包括用脯氨酸取代位置228 (EU编号)的丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:41 (位置108的丝氨酸)或SEQ ID NO:14 (位置108的脯氨酸)的位置108,且可以任选地包括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。

[0036] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域且可以任选地包括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。

[0037] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含 (a) 具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区 (LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地LC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;或 (b) 具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区 (LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地LC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失,其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI (FXI)的apple 2结构域且抑制FXI的活化。在一个进一步实施方案中,前述HC或LC可变结构域在所述可变结构域的构架区中可以包含一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0038] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述轻链包含人 κ 轻链或人 λ 轻链。在具体方面,所述轻链恒定结构域可以包含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。

[0039] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域。

[0040] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含 (a) 具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链互补决定区 (HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和 (b) 具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区 (LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地LC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。在一个进一步实施方案中,前述HC或LC可变结构域在所述可变结构域的构架区中可以包含一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0041] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域。在具体方面,所述恒定结构域可以包含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。在进一步方面,所述恒定结构域可以包含C端赖氨酸或可以缺乏C端赖氨酸。

[0042] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域。在一个进一步方面,所述重链恒定结构域是IgG4同种型的且进一步包括用脯氨酸取代位置228 (EU编号)的丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:41 (位置108的丝氨酸)或SEQ ID NO:14 (位置108的脯氨酸)的位置108,且可以任选地包括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。

[0043] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域,其在具体实施方案中可以包含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。

[0044] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述轻链包含人 κ 轻链恒定结构域或人 λ 轻链恒定结构域,其在具体实施方案中可以包含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。

[0045] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域,其在具体实施方案中可以包含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。

[0046] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其包含(a)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:9或13中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和(b)具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地HLC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且其中任选地可变结构域中的一者或两者具有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,条件是可变结构域中的CDR没有多于三个氨基酸取代、添加、缺失。在一个进一步实施方案中,前述HC或LC可变结构域在所述可变结构域的构架区中可以包含一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0047] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域,其在具体实施方案中可以包含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。在具体方面,所述恒定结构域可以包含C端赖氨酸或可以缺乏C端赖氨酸。

[0048] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含人IgG1或IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,所述变体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的恒定结构域。在一个进一步方面,所述重链恒定结构域是IgG4同种型的且进一步包括用脯氨酸取代位置228(EU编号)的丝氨酸残基,其对应于SEQ ID NO:41(位置108的丝氨酸)或SEQ ID NO:14(位置108的脯氨酸)的位置108,且可以任选地包括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。

[0049] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域或其变体,所述变体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的恒定结构域。

[0050] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述轻链包含人 κ 轻链恒定结构域或人 λ 轻链恒定结构域,其在具体方面可以包含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。

[0051] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域或其变体,所述变体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨

氨基酸取代、添加、缺失或其组合的恒定结构域。

[0052] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链或其变体,所述变体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的恒定结构域。

[0053] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:22、25、27、28、33、34、35或36中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链或其变体,所述变体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的恒定结构域。

[0054] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。

[0055] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。

[0056] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的重链(HC);和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链(LC)。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0057] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0058] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0059] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0060] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0061] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC

和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0062] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0063] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0064] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0065] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0066] 本发明进一步提供了抗体,其包含具有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的重链;和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。在一个进一步实施方案中,前述HC和/或LC可以包含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,条件是前述抗体的互补决定区(CDR)可以包含不多于一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0067] 本发明进一步提供了分离的核酸分子,其编码前述抗体或抗原结合片段中的任一种的轻链可变结构域或重链可变结构域。

[0068] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段,其结合凝血因子XI (FXI)上的表位,所述表位包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:38)和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:39),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。

[0069] 在一个进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。在一个进一步实施方案中,所述抗体包含人IgG1恒定结构域或IgG4恒定结构域或其修饰的变体。在一个进一步实施方案中,所述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。在一个进一步实施方案中,所述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。

[0070] 在一个进一步实施方案中, IgG4恒定结构域是至少包含用脯氨酸残基取代如SEQ ID NO:14中所示的位置228 (EU编号) 或位置108的丝氨酸的变体。

[0071] 在一个进一步实施方案中, 所述IgG1或IgG4恒定结构域是至少缺乏C端的赖氨酸的变体。

[0072] 在一个进一步实施方案中, 所述抗体或抗原结合片段包含含有人抗体特征性的构架的可变结构域序列。

[0073] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段, 其结合凝血因子XI (FXI) 上的表位, 所述表位包含氨基酸序列YATRQFPSLEHRNICL (SEQ ID NO:38) 和氨基酸序列HTQTGTPTRITKL (SEQ ID NO:39), 条件是所述抗体包含人IgG1恒定结构域或IgG4恒定结构域或其修饰的衍生物。

[0074] 在一个进一步实施方案中, 所述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。

[0075] 在一个进一步实施方案中, 所述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。在一个进一步实施方案中, IgG4恒定结构域是至少包含用脯氨酸残基取代如SEQ ID NO:14中所示的位置228 (EU编号) 或位置108的丝氨酸的变体。

[0076] 在一个进一步实施方案中, 所述IgG1或IgG4恒定结构域是至少缺乏C端的赖氨酸的变体。

[0077] 在一个进一步实施方案中, 所述抗体或抗原结合片段包含含有人抗体特征性的构架的可变结构域序列。

[0078] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段, 其交叉阻断参照抗体与凝血因子XI的结合或与所述结合竞争, 其中所述参照抗体包含 (i) 具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链, 和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链; 或 (ii) 具有SEQ ID NO:22、25、27、28、33、34、35或36中所示的氨基酸序列的重链, 和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链; 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。

[0079] 在一个进一步实施方案中, 所述抗体或抗原结合片段不包含非人氨基酸序列。在一个进一步实施方案中, 所述抗体包含人IgG1恒定结构域或IgG4恒定结构域或其修饰的变体。在一个进一步实施方案中, 所述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。在一个进一步实施方案中, 所述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。

[0080] 在一个进一步实施方案中, IgG4恒定结构域是至少包含用脯氨酸残基取代如SEQ ID NO:14中所示的位置228 (EU编号) 或位置108的丝氨酸的变体。

[0081] 在一个进一步实施方案中, 所述IgG1或IgG4恒定结构域是至少缺乏C端的赖氨酸的变体。在一个进一步实施方案中, 所述抗体或抗原结合片段包含含有人抗体特征性的构架的可变结构域序列。

[0082] 本发明进一步提供了抗体或抗原结合片段, 其交叉阻断参照抗体与凝血因子XI的结合或与所述结合竞争, 其中所述参照抗体包含 (i) 具有SEQ ID NO:18、26、31或32中所示的氨基酸序列的重链, 和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链; 或 (ii) 具有SEQ ID NO:22、25、27、28、33、互补性34、35或36中所示的氨基酸序列的重链, 和具有SEQ ID NO:

23中所示的氨基酸序列的轻链;条件是所述抗体或抗原结合片段包含人IgG1恒定结构域或IgG4恒定结构域或其修饰的衍生物。

[0083] 在一个进一步实施方案中,所述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。

[0084] 在一个进一步实施方案中,所述IgG1或IgG4恒定结构域是包含至少1、2、3或个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的变体。

[0085] 在一个进一步实施方案中,IgG4恒定结构域是至少包含用脯氨酸残基取代如SEQ ID NO:14中所示的位置228(EU编号)或位置108的丝氨酸的变体。

[0086] 在一个进一步实施方案中,所述IgG1或IgG4恒定结构域是至少缺乏C端的赖氨酸的变体。

[0087] 在一个进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含含有人抗体特征性的构架的可变结构域序列。

[0088] 本发明进一步提供了用于产生如下的方法:(a)抗体或抗原结合片段,其包含(i)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:9或13中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和(ii)具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,或(b)抗体或抗原结合片段,其包含(i)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和(ii)具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,所述方法包括提供包含编码重链的核酸分子和编码轻链的核酸分子的宿主细胞;和在足以产生所述抗体或抗原结合片段的条件和时间下培养宿主细胞。

[0089] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0090] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0091] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0092] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述轻链包含人 κ 轻链恒定结构域或人 λ 轻

链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0093] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0094] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0095] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0096] 本发明进一步提供了组合物,其包含(a)抗体或抗原结合片段,其包含(i)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:9或13中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和(ii)具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,或(b)抗体或抗原结合片段,其包含(i)具有包含以下的可变结构域的重链:具有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链互补决定区(HC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列的HC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的HC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合;和(ii)具有包含以下的可变结构域的轻链:具有SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的轻链互补决定区(LC-CDR) 1、具有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的LC-CDR 2,和具有SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的LC-CDR 3,其中任选地HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合,且其中所述抗体或抗原结合片段获得自包含编码重链的核酸分子和编码轻链的核酸分子的宿主细胞。

[0097] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0098] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含IgG4同种型的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0099] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:14或40中所示的氨基酸序列的重链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0100] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述轻链包含人 κ 轻链恒定结构域或人 λ 轻链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0101] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列的轻链恒定结构域或其变体,在所述变体中,恒定结构域包含至少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。

[0102] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述宿主细胞是中国仓鼠卵巢细胞或人胚肾293细胞。

[0103] 在本发明的进一步方面或实施方案中,所述宿主细胞是酵母或丝状真菌细胞。

[0104] 本发明进一步提供了组合物,其包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0105] 本发明进一步提供了治疗受试者中的血栓栓塞病症或疾病的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的前述抗体或抗原结合片段中的任一种的抗体或抗原结合片段或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物。

[0106] 在进一步实施方案中,所述受试者患有或有风险患有:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0107] 在进一步实施方案中,所述受试者具有FXI的病理性活化。

[0108] 在进一步实施方案中,通过肠胃外施用向受试者施用本文公开的抗体或抗原结合片段或组合物。

[0109] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约0.3至约3.0 mg抗体或抗原结合片段/kg受试者(mg/kg)的治疗有效量施用。

[0110] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0至2.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0111] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0112] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0113] 本发明进一步提供了治疗受试者中的血栓栓塞病症或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的前述抗体或抗原结合片段中的任一种的抗体或抗原结合片段或包含前述抗体或抗体片段中的任一种的组合物。

[0114] 在进一步实施方案中,需要治疗的受试者是患有或有风险患有以下疾病的受试者:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0115] 在进一步实施方案中,需要治疗的受试者是具有FXI的病理性活化的受试者。

[0116] 在进一步实施方案中,通过肠胃外施用向受试者施用所述抗体或抗原结合片段或组合物。

[0117] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约0.3至约3.0 mg抗体或抗原结合片段/kg受试者(mg/kg)的治疗有效量施用。

[0118] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0至2.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0119] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0120] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0121] 本发明进一步提供了前述抗体或抗原结合片段中的任一种的抗体或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物用于制备用于治疗血栓栓塞病症或疾病的药剂的用途。

[0122] 在具体实施方案中,所述血栓栓塞病症或疾病是心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0123] 本发明进一步提供了前述抗体或抗原结合片段中的任一种的抗体或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物,其用于治疗血栓栓塞病症或疾病。

[0124] 在具体实施方案中,所述血栓栓塞病症或疾病是心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0125] 本发明进一步提供了抑制受试者中的通过因子XIIa (FXIIa)对FXI的活化的方法,其包括:(a)选择需要治疗的受试者,其中需要治疗的受试者具有血栓形成或有风险发展血栓形成;和(b)向受试者施用抑制量的前述抗体或抗原结合片段中的任一种或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物,由此抑制通过FXIIa对FXI的活化。

[0126] 在进一步实施方案中,需要治疗的受试者是患有或有风险患有以下疾病的受试者:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0127] 在进一步实施方案中,需要治疗的受试者是具有FXI的病理性活化的受试者。

[0128] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段或组合物的抑制量是足以使FXI的活化抑制至少50%的量。

[0129] 在进一步实施方案中,通过肠胃外施用向受试者施用所述抗体或抗原结合片段或组合物。

[0130] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约0.3至约3.0 mg抗体或抗原结合片段/kg受试者(mg/kg)的抑制量施用。

[0131] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0至2.0 mg/kg的抑制量施用。

[0132] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0 mg/kg的抑制量施用。

[0133] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0 mg/kg的抑制量施用。

[0134] 本发明进一步提供了抑制有需要的受试者中的凝血和相关的血栓形成而不损害止血的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的前述抗体或抗原结合片段中的任一种或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物,由此抑制受试者中的凝血和相关的血栓形成而不损害止血。

[0135] 在进一步实施方案中,所述受试者患有或有风险患有:心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的水栓

栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症或感染性疾病。

[0136] 在进一步实施方案中,所述受试者具有FXI的病理性活化。

[0137] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段或组合物以足以使FXI的活化抑制至少50%的量施用。

[0138] 在进一步实施方案中,通过肠胃外施用向受试者施用所述抗体或抗原结合片段或组合物。

[0139] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约0.1至约10 mg抗体或抗原结合片段/kg受试者(mg/kg)的治疗有效量施用。

[0140] 在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0至2.0 mg/kg的治疗有效量施用。在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0 mg/kg的治疗有效量施用。在进一步实施方案中,所述抗体或抗原结合片段以约1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0 mg/kg的治疗有效量施用。

[0141] 本发明进一步提供了前述抗体或抗原结合片段中的任一种或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物用于制备用于抑制凝血和相关的血栓形成而不损害止血的药剂的用途。

[0142] 本发明进一步提供了前述抗体或抗原结合片段中的任一种或包含前述抗体或抗原结合片段中的任一种的组合物,其用于抑制凝血和相关的血栓形成而不损害止血。

[0143] 定义

[0144] 如本文所用,术语“抗体”是指整个免疫球蛋白,包括重组产生的形式,并且包括展现所需生物活性的抗体的任何形式。因此,其以最广泛意义使用,且具体涵盖,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)、人源化抗体、完全人抗体、双互补位抗体和嵌合抗体。“亲本抗体”是在针对预期用途修饰抗体、诸如用作人治疗性抗体的抗体人源化前通过使免疫系统暴露于抗原所获得的抗体。

[0145] 如本文所用,“抗原结合片段”是指抗体的片段,即保留特异性结合全长抗体所结合的抗原的能力的抗体片段,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(diabodies);单链抗体分子,例如sc-Fv;由抗体片段形成的纳米抗体和多特异性抗体。

[0146] 如本文所用,“Fab片段”由一条轻链以及一条重链的C_H1和可变区构成。Fab分子的重链无法与另一重链分子形成二硫键。“Fab片段”可以是抗体的木瓜蛋白酶切割的产物。

[0147] 如本文所用,“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结构域以及还有C_H1和C_H2结构域之间的区域的一部分或片段,使得在两个Fab'片段的二条重链之间可形成链间二硫键以形成F(ab')₂分子。

[0148] 如本文所用,“F(ab')₂片段”含有二条轻链和含有V_H结构域和C_H1结构域和C_H2结构域之间的一部分恒定区的二条重链,使得在二条重链之间形成链间二硫键。因此,F(ab')₂片段由通过二条重链之间的二硫键保持在一起的两个Fab'片段构成。“F(ab')₂片段”可以是抗体的胃蛋白酶切割的产物。

[0149] 如本文所用,“Fv区”包含来自重链和轻链的可变区,但缺乏恒定区。

[0150] 如本文所用,“Fc”区含有两个包含抗体的C_H1和C_H2结构域的重链片段。两个重链片段通过两个或更多个二硫键和C_H3结构域的疏水性相互作用保持在一起。

[0151] 如本文所用,术语“双抗体”是指具有两个抗原结合位点的小抗体片段,所述片段包含重链可变结构域(V_H)和与其在同一多肽链中连接的轻链可变结构域(V_L) (V_H-V_L 或 V_L-V_H)。通过使用过短以使得同一链上的两个结构域之间不能配对的接头,迫使结构域与另一条链的互补结构域配对,且产生两个抗原结合位点。双抗体更充分地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161;和Holliger等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448中。关于工程改造的抗体变体的综述,一般参见Holliger和Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136。

[0152] 如本文所用,“结构域抗体”是仅含有重链的可变区或轻链的可变区的免疫功能免疫球蛋白片段。在一些情况下,两个或更多个 V_H 区用肽接头共价接合,以产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个 V_H 区可靶向相同或不同的抗原。在本发明的一个实施方案中,所述结构域抗体是单一结构域抗体或纳米抗体。在本发明的一个实施方案中,结构域抗体是至少包含公开的抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的重链CDR的纳米抗体,所述重链CDR中CDR中的一个或多个任选地具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合。

[0153] 如本文所用,“二价抗体”包含两个抗原结合位点。在一些情况下,两个结合位点具有相同抗原特异性。然而,二价抗体可以是双特异性的(例如,对于FXI和另一抗原具有亲和力)。

[0154] 如本文所用,“双特异性抗体”是具有两个不同重链/轻链对和因此两个不同结合位点的人工杂合抗体。例如,双特异性抗体可以包含第一重链/轻链对或其中六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案和第二重链/轻链对,所述第一重链/轻链对含有包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR的第一抗体的一条重链和一条轻链,且所述第二重链/轻链对包含对于除了FXI以外的目标抗原具有特异性的第二抗体的一条重链和一条轻链。双特异性抗体可通过包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接的多种方法产生。参见例如Songsivilai, 等人,(1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321,Kostelny, 等人,(1992) *J Immunol.* 148: 1547- 1553。另外,双特异性抗体可形成为“双抗体”(Holliger, 等人,(1993) *PNAS USA* 90:6444-6448)或为“Janusins”(Traunecker, 等人,(1991) *EMBO J.* 10:3655-3659和Traunecker, 等人,(1992) *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52)。

[0155] 如本文所用,“双互补位抗体”是对于同一抗原上的不同表位具有结合特异性的抗体。

[0156] 如本文所用,“分离”的抗体或其抗原结合片段至少部分不含来自产生其的细胞或细胞培养物的其他生物分子。此类生物分子包括核酸、蛋白、脂质、碳水化合物或其他物质,诸如细胞碎片和生长培养基。分离的抗体或抗原结合片段可进一步至少部分不含表达系统组分,诸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”不意指完全不存在此类生物分子或不存在水、缓冲剂或盐,或包括抗体或片段的药物制剂的组分。

[0157] 如本文所用,“单克隆抗体”是指实质上均质抗体的群体,即除可能天然存在的可以少量存在的突变以外,构成该群体的抗体分子是氨基酸序列相同的。相比之下,常规(多克隆)抗体制备物通常包括在其可变结构域中具有不同氨基酸序列的许多不同抗体,其通常对不同表位是特异性的。修饰语“单克隆”指示抗体的特征为获得自实质上均质的抗体群

体,且不应理解为需要通过任何特定方法产生所述抗体。例如,待根据本发明使用的单克隆抗体可通过Kohler等人(1975) *Nature* 256: 495首先描述的杂交瘤方法制备,或可通过重组DNA方法(参见例如美国专利号4,816,567)制备。“单克隆抗体”也可使用例如Clackson等人(1991) *Nature* 352: 624-628和Marks等人(1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中描述的技术分离自噬菌体抗体文库。还参见 Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

[0158] 如本文所用,“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)所述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)所述第一和第二抗体来自不同同种型,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,可变结构域获得自人抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获得自非人抗体(例如小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马抗体)。在另一个方面,可变结构域获得自非人抗体(“亲本抗体”) (例如小鼠、大鼠、狗、猴、大猩猩、马抗体),且恒定结构域序列获得自人抗体。在一个进一步方面,可变结构域获得自人IgG1抗体(“亲本抗体”),且恒定结构域序列获得自人IgG4抗体。

[0159] 如本文所用,“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,人源化抗体将包含至少一个且通常两个可变结构域的全部,其中高变环对应于非人免疫球蛋白的那些且所有或基本上所有构架(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。

[0160] 如本文所用,“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引入的突变,以提供与缺乏所述突变的抗体相比具有修饰的功能或效力的完全人抗体。完全人抗体不包含非人免疫球蛋白氨基酸序列,例如恒定结构域和可变结构域(包括CDR)除了从如上文所讨论的突变产生的序列外仅包含人序列。完全人抗体可包括获得自完全人抗体文库的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库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体中产生的此类抗体,例如完全人抗体如果产生于小鼠、小鼠细胞或源自小鼠细胞的杂交瘤中则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,完全人抗体如果产生于大鼠、大鼠细胞或源自大鼠细胞的杂交瘤中,则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。

[0161] 如本文所用,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特征性的氨基酸序列。该术语不包括获得自完全人抗体文库的抗体或免疫球蛋白的氨基酸序列,其中文库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)。

[0162] 通常,基本抗体结构单元包含四聚体。各四聚体包括两个相同对的多肽链,各对具有一个“轻”链(约25kDa)和一个“重”链(约50-70kDa)。各链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基端部分可定义主要负责效应子功能的恒定区。通常,人轻链分类为 κ 和 λ 轻链。此外,人重链通常分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,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,可变区和恒定区由

约12个或更多个氨基酸的“J”区接合,其中重链还包括约10个以上氨基酸的“D”区。一般参见Fundamental Immunology 第7章(Paul, W.编辑,第2版Raven Press, N.Y. (1989))。

[0163] 如本文所用,“效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区的那些生物活性,其因抗体同种型而异。抗体效应子功能的实例包括:Clq结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0164] 各轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,通常,完整抗体具有两个结合位点。除了在双功能或双特异性抗体中,两个结合位点通常是相同的。

[0165] 通常,重链和轻链两者的可变结构域包含三个高变区,也称为互补决定区(CDR),其位于相对保守构架区(FR)内。所述CDR通常通过所述构架区比对,使得能够结合特异性表位。通常,从N端至C端,轻链和重链可变结构域包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。氨基酸分配至各结构域通常根据以下的定义:Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, 等人;National Institutes of Health, Bethesda, Md. ;第5版;NIH公开号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。

[0166] 如本文所用,“高变区”是指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”(即轻链可变结构域中的CDRL1、CDRL2和CDRL3,和重链可变结构域中的CDRH1、CDRH2和CDRH3)的氨基酸残基。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);还参见Chothia和Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (通过结构定义抗体的CDR区)。

[0167] 如本文所用,“构架”或“FR”残基是指除在本文中定义为CDR残基的高变区残基外的那些可变结构域残基。

[0168] 如本文所用,“保守修饰变体”或“保守取代”是指氨基酸被具有类似特征(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,使得可频繁进行该变化,而不改变蛋白的生物活性。本领域技术人员认识到,通常,多肽的非必需区域中的单一氨基酸取代基本上不改变生物活性(参见例如 Watson等人(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co.,第224页(第4版))。另外,结构或功能相似氨基酸的取代不太可能破坏生物活性。示例性保守取代记载于下表中。

| 初始残基 | 保守取代 | 初始残基 | 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 |

[0169]

[0170] 如本文所用,术语“表位”在“抗原结合分子”(诸如抗体(Ab))与其对应“抗原”(Ag)之间的分子相互作用的情形下定义。通常,“表位”是指Ag上Ab特异性结合的区域(area or region),即与Ab物理接触的区域(area or region)。物理接触可通过Ab和Ag分子中的原子的距离标准(例如4Å的距离截止值)定义。

[0171] 给定抗体(Ab)/抗原(Ag)对的表位可使用多种实验和计算表位定位方法以不同细节水平定义且表征。所述实验方法包括本领域中已知的诱变、X射线结晶学、核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance;NMR)光谱法和氢氘交换质谱(Hydrogen deuterium exchange Mass Spectrometry;HX-MS)方法。由于各方法依赖于独特原理,所以对表位的描述与用于测定其的方法紧密相关。因此,根据所采用的表位定位法,将不同地描述给定Ab/Ag对的表位。

[0172] 给定抗体(Ab)/抗原(Ag)对的表位可通过常规方法来描述。例如,表位的总体位置可通过评价抗体结合不同片段或抗原的变体的能力来确定。与抗体(表位)接触的抗原内的特定氨基酸也可使用常规方法确定。例如,Ab和Ag分子可组合且Ab/Ag复合物可结晶。可测定复合物的晶体结构并将其用于鉴定Ab和Ag之间相互作用的特定位点。

[0173] 如本文所用,关于抗原(诸如FXI)的“特异性结合”是指抗体或其他配体整体或部分与携带该抗原的细胞或组织而非缺乏该抗原的细胞或组织的优先缔合。应认识到,分子和非靶细胞或组织之间可出现一定程度的非特异性相互作用。尽管如此,特异性结合可如通过抗原的特异性识别所介导来区分。尽管选择性反应抗体结合抗原,但其可以低亲和力如此结合。另一个方面,与结合的抗体(或其他配体)和缺乏抗原的细胞之间相比,特异性结合在抗体(或其他配体)与携带抗原的细胞之间导致更强烈的缔合。与缺乏FXI的细胞或组织相比,特异性结合通常导致与包含FXI的细胞或组织结合的结合的抗体或其他配体(每单位时间)的量增加为大于2倍,诸如大于5倍、大于10倍或大于100倍。在此类条件下特异性结合蛋白需要针对其对于特定蛋白的特异性选择的抗体。多种免疫测定形式适合于选择与特定蛋白特异性免疫反应的抗体或其他配体。例如,固相ELISA免疫测定通常用于选择与蛋白特异性免疫反应的单克隆抗体。对于可用于确定特异性免疫反应性的免疫测定形式和条件的描述,参见Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York (1988)。

[0174] 如本文所用,“分离的核酸分子”意指基因组、mRNA、cDNA或合成来源的DNA或RNA或其一定组合,其不与在自然界中发现的分离的多核苷酸的多核苷酸的全部或部分缔合,或连接至其在自然界中不连接的多核苷酸。出于本发明的目的,应理解“包含特定核苷酸序列的核酸分子”不涵盖完整染色体。除指定序列之外,“包含”指定核酸序列的分离的核酸分子可包括最多达十种或甚至最多达二十种或更多种其他蛋白的编码序列或其部分或片段,或可包括控制所述核酸序列的编码区域的表达的可操作连接的调节序列,和/或可包括载体序列。

[0175] 如本文所用,“治疗(Treat)”或“治疗(treating)”意指在内部或外部向具有一种或多种疾病症状或怀疑患有疾病的药剂对其具有治疗活性或预防活性的受试者或患者施用治疗剂,诸如含有本发明的任一抗体或其抗原结合片段的组合物。通常,药剂以有效缓解所治疗受试者或群体中的一种或多种疾病症状的量施用,无论是通过任何临床上可测量的程度诱导此类症状的消退还是通过任何临床上可测量的程度抑制其进展。有效缓解任何特

定疾病症状的治疗剂的量可根据因素诸如疾病状态、患者的年龄和体重以及药物在受试者中引发所需反应的能力而变化。是否已缓解疾病症状可通过医师或其他熟练医疗护理提供者通常用于评价该症状的严重程度或进展状态的任何临床测量来评价。该术语进一步包括推迟与病症相关的症状的发展和/或减轻此类病症的症状的严重程度。该术语进一步包括改善现有不受控制或不需要的症状,预防额外症状且改善或预防此类症状的根本病因。因此,该术语指示已向具有病症、疾病或症状或有可能发展此类病症、疾病或症状的人或动物受试者赋予有益结果。

[0176] 如本文所用,“治疗”当其用于人或兽医受试者时是指治疗性治疗以及诊断性应用。“治疗”当其用于人或兽医受试者时涵盖本发明的抗体或抗原结合片段与人或动物受试者的接触。

[0177] 如本文所用,“治疗有效量”是指足以在待治疗的受试者中实现所需效应的特定物质的量。例如,这可以是如aPTT测定中所确定的持续至少192至288小时抑制FXI活化所必需的量或抑制凝血所必需的量。当向受试者施用,一般将使用实现已显示实现所需体外效应的靶组织浓度的剂量。

[0178] 如本文所用,“血栓形成”是指在血管内形成或存在凝块(也称为“血栓”),从而阻碍血液流经循环系统。血栓形成通常由血液组成、血管壁的质量和/或血流的性质的异常所引起。凝块的形成通常由血管壁损伤(诸如来自创伤或感染的血管壁损伤)和通过损伤点的血流的减缓或停滞所引起。在一些情况下,凝血异常引起血栓形成。

[0179] 如本文所用,“不损害止血”意味着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极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或通过因子XIa对因子IX的活化在不出血的情况下抑制凝血和相关血栓形成。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。

[0180] 附图简述

[0181] 图1A和图1B显示凝血级联、FXI结构和其中四种新的口服抗凝血剂(NOAC)发挥其抑制效应的位置。图1A是描绘凝血级联(其由内源性和外源性途径构成)中的FXI的图。FXI结合抗体,诸如本文公开的那些抗体可经由阻断通过FXIIa对FXI的活化而发挥功能中和作用且因此减少后续FIX至FIXa的活化。显示靶向FXa或凝血酶的四种NOAC(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、达比加群)。图1B显示FXI的结构域结构。FXI是由相同的80 kDa亚单位构成的二聚体,且由N端开始的各亚单位由四个apple结构域(1、2、3和4)和催化结构域(CAT)组成。本文公开的抗体和抗原结合片段结合apple 2结构域。

[0182] 图2显示FXI的结构,其结构域的一部分被黑色颜色的 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 或13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 保护以免于氧化。Apple 2结构域中无氧化差异的肽是浅灰色。不能获得数据的肽是深灰色颜色。

[0183] 图3A显示人血浆中的 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (○)的活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)测定,表示为相比于基线的%增加。(y轴是aPTT(%增加)且x轴是Log [M]抗体)。

[0184] 图3B显示如由aPTT测定所确定的人血浆中 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ

κ (○)的凝血时间。(y轴是aPTT(秒)且x轴是Log [M]抗体;aPTT(秒)也可表示为凝血时间(秒))。

[0185] 图4A显示食蟹猴血浆中 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (○)的aPTT测定,表示为相比于基线的%增加。(y轴是aPTT(%增加)且x轴是Log [M]抗体)。

[0186] 图4B显示如由aPTT测定所确定的食蟹猴血浆中 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (○)的凝血时间。(y轴是aPTT(秒)且x轴是Log [M]抗体;aPTT(秒)也可表示为凝血时间(秒))。

[0187] 图5A显示恒河猴血浆中 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (○)的活化的aPTT测定,表示为相比于基线的%增加。

[0188] 图5B显示如由aPTT测定所确定的恒河猴血浆中 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (▲)、 α 13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ (●)、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (○)的凝血时间。(y轴是aPTT(秒)且x轴是Log [M]抗体;aPTT(秒)也可表示为凝血时间(秒))。

[0189] 图6显示 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 或 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 结合的FXI残基131至165的氘标记差异热图。

[0190] 图7显示具有SEQ ID NO:16中所示的氨基酸的 α FXI-13654p重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域的氨基酸序列。显示所述可变区的CDR和其相应KABAT编号。

[0191] 图8显示 α FXI-13654p-IgG4 (S228P)/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。可变结构域是斜体且重链恒定结构域中S228P处的脯氨酸残基以粗体显示且加下划线。

[0192] 图9显示具有SEQ ID NO:20中所示的氨基酸的 α FXI-13716p重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域的氨基酸序列。显示所述可变区的CDR和其相应KABAT编号。

[0193] 图10显示 α FXI-13716p-IgG4 (S228P)/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。可变结构域是斜体且重链恒定结构域中S228P处的脯氨酸残基以粗体显示且加下划线。

[0194] 图11显示具有SEQ ID NO:24中所示的氨基酸的 α FXI-13716重链(HC)可变结构域和具有SEQ ID NO:21中所示的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域的氨基酸序列。显示所述可变区的CDR和其相应KABAT编号。

[0195] 图12显示 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) Q1E M103L/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。可变结构域是斜体且重链恒定结构域中S228P处的脯氨酸残基以粗体显示且加下划线。

[0196] 图13显示 α FXI-13654p-IgG1/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:62中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的轻链。所述可变结构域是斜体。

[0197] 图14显示 α FXI-13716p-IgG1/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。所述可变结构域是斜体。

[0198] 图15显示 α FXI-13716-IgG1 Q1E M103L/ κ 的氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的轻链。所述可变结构域是斜体。

[0199] 图16显示BIAcore传感图,其显示 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 与人、食蟹猴和恒河猴FXI和其他人和NHP凝血级联蛋白结合的动力学。

[0200] 图17显示BIAcore传感图,其显示 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 与人、食蟹猴和恒河猴FXI和其他人和NHP凝血级联蛋白结合的动力学。

[0201] 图18显示食蟹猴AV支路测试范例的示意图。先前配备有股动脉和静脉导管的麻醉的猴通过静脉内推注(测试物品施用)施用媒介物或 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (0.01-1.0 mg/kg)。如文本(插入AV支路)中所述插入AV支路。血液流经AV支路40分钟。血液和管内悬浮的丝线之间的接触引起凝块形成。如文本中所述称重凝块。获得血液样品以测量 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的循环量、aPTT和PT(星形)。

[0202] 图19A-D显示食蟹猴AV支路模型中 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 对AV支路凝块形成、aPTT和凝血酶原时间(PT)的影响。图19A显示相同动物中2个连续AV支路之后测量的凝块重量(mg)。在第一支路(支路#1)期间向动物施用媒介物,随后如在第二支路(支路#2)期间所示施用 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K)/ κ (剂量为0.01 (- Δ -), 0.03 (- \blacksquare -), 0.05 (- \blacktriangleleft -), 0.6 (- \blacktriangleleft -), 0.8 (- \blacksquare -), 0.1(- \bullet -),和1.0(- \blacklozenge -) mg/kg, 静脉内)。图19B显示凝块重量的抑制百分比。图19C显示aPTT随 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的血浆浓度增加的变化百分比。图19D显示PT随 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 浓度增加的变化百分比。

[0203] 图20显示食蟹猴模板出血时间范例的示意图。

[0204] 图21A-F显示 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 对食蟹猴中所测量的模板出血时间(BT)(以秒计)的影响。在颊粘膜(图21A、图21D)、指垫(图21B、图21E)和远端尾部(图21C、图21F)中测量模板出血时间。使用单尾成对Students t-检验通过比较绝对出血时间(图21A-C)和出血时间的变化百分比(图21D-F)评价对出血时间的治疗效应(α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 相对于媒介物),其中在研究阶段#1中,媒介物-媒介物作为治疗#1和2,和在研究阶段#2中媒介物- α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 作为治疗#1和2。在图中, α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 由 α FXI-13716指示。

[0205] 图22显示恒河猴中静脉内施用 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 后的浓度-时间曲线。呈现恒河猴中 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的血浆浓度-时间曲线。显示个别动物各剂量的数据点: Gp6-0.1mpk (\blacktriangle); Gp5-0.3mpk (\blacksquare); Gp4-1.0mpk (\blacklozenge); Gp3-3.0mpk (\blacktriangledown); Gp2-6.0mpk (\blacklozenge); 线: ---, ----, —, —和—分别反映各剂量的组平均值。各剂量组中存在4个动物。hr=小时; y轴 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 药物, μ g/mL。

[0206] 图23显示恒河猴中的aPTT-时间曲线。分别呈现各剂量组的 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的aPTT-时间曲线。各剂量组中存在四个动物。(y轴是aPTT(秒))

且x轴是时间(小时)。线代表组平均值:(---) 6 mg/kg; (—) 3mg/kg;

[0207] (----) 1 mg/kg; (—) 0.3 mg/kg; (-----) 0.1 kg/mg; 和(—) 0.0 mg/kg。各时间点的个别动物aPTT时间曲线显示为▽ (6 mg/kg); △(3 mg/kg); × (1 mg/kg); ◇ (0.3 mg/kg); □ (0.1 mg/kg); 和● (0.0 mg/kg)。

[0208] 发明详述

[0209] 本发明提供了结合凝血因子XI (FXI) 的apple 2结构域的抗凝血因子XI抗体和抗原结合片段。这些抗FXI抗体和抗原结合片段是通过因子XIIa对FXI的活化的抑制剂且可用于抑制凝血和相关血栓形成而不损害止血(即用于抗血栓适应症)。例如,抗FXI抗体和抗原结合片段可用于治疗和/或预防血栓栓塞病症或疾病,包括但不限于心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎性反应综合症、转移性癌症和感染性疾病。所述抗体和抗原结合片段尤其可用于心房纤维性颤动中的中风预防(SPAF)。所述抗体和抗原结合片段也可用于治疗或预防与以下相关的血栓形成:腿静脉疾病或损伤;由于任何原因的不活动;骨折;某些药物;肥胖症;遗传病症或遗传倾向性;易发生凝血的自身免疫病症;增加凝血风险的药物,诸如某些避孕药;和抽烟。因此,本文公开的抗FXI抗体和抗原结合片段可用于治疗需要此类疗法的患者或受试者的血栓栓塞病症或疾病的疗法中。

[0210] FXI是具有图1B中所示的结构域结构的均二聚丝氨酸蛋白酶并且是凝血级联的内源性途径的组成部分。FXI酶原可通过因子XIIa切割为其活化形式FXIa。FXIa然后活化因子IX且最终触发凝血酶产生和凝块形成。本文公开的抗FXI抗体和抗原结合片段抑制FXI至FXIa的转化(参见图1A)。

[0211] 抗FXI抗体分子获得自工程改造的酵母菌株的表面所展示的完全人合成IgG1/κ文库。用FXI或FXIa筛选文库以鉴定能够以次纳摩尔的对人和非人灵长类动物(NHP) FXI的亲合力结合人FXI,且不结合人和NHP血浆激肽释放酶(展示与FXI具有56%氨基酸同一性的蛋白)或其他人凝血级联蛋白(FII//IIa、FVII/VIIa、FIX/IXa、FX/Xa和FXII/XIIa)的抗体。鉴定具有这些特性的两种抗体:αFXI-13654p和αFXI-13716p。这些抗体是包含人κ(κ)轻链和人IgG1(γ1)同种型重链的完全人抗体。所述抗体选择性结合FXI酶原,位于FXI的apple 2结构域中的包含SEQ ID NO:37和38的表位。这些抗体也以与FXI酶原相当的亲和力结合FXIa。

[0212] 抗体αFXI-13654p包含分别具有SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列的重链(HC)互补决定区(CDR) 1、2和3,和分别具有SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列的轻链(LC) CDR 1、2和3。αFXI-13654p含有包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和包含SEQ ID NO:17中的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。αFXI-13654p含有包含SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的LC和包含SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的HC。

[0213] 抗体αFXI-13716p包含分别具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的HC CDR 1、2和3,和分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC CDR 1、2和3。αFXI-13716p含有包含SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和包含SEQ ID NO:21中的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。αFXI-13716p含有包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC和包含SEQ ID NO:33中

所示的氨基酸序列的HC。

[0214] 在具体实施方案中,αFXI-13716p的HC CDR 3 (SEQ ID NO:9)被修饰以用亮氨酸残基替代CDR3内的第一个甲硫氨酸(Met)残基,以提供抗体αFXI-13716(在SEQ ID NO:20的位置103或SEQ ID NO:13的位置5的Met)。抗体αFXI-13716包含分别具有SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列的HC CDR 1、2和3,和分别具有SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的LC CDR 1、2和3。αFXI-13716含有包含SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列的重链(HC)可变结构域和包含SEQ ID NO:21中的氨基酸序列的轻链(LC)可变结构域。αFXI-13716含有包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的LC和包含SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的HC。在aPTT测定中用Val、Ile、Asn、Asp或Glu取代SEQ ID NO:9的位置5的Met降低抗体的效力。

[0215] 本发明提供了抗FXI抗体和抗原结合片段,其具有包含抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的至少六个CDR的可变区或其中六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案,其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的apple 2结构域,以及使用所述抗体治疗抗血栓适应症的方法,所述适应症例如血栓栓塞病症或疾病,诸如心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病,或例如心房纤维性颤动中的中风预防(SPAF)。

[0216] 本发明提供了抗FXI抗体和抗原结合片段,其具有包含抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的至少三个HC-CDR的可变区或其中三个HC-CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合的实施方案,其中所述抗体或抗原结合片段结合凝血因子XI(FXI)的apple 2结构域,以及使用所述抗体治疗抗血栓适应症的方法,所述适应症例如血栓栓塞病症或疾病,诸如心肌梗塞、缺血性中风、肺血栓栓塞、静脉血栓栓塞(VTE)、心房纤维性颤动、弥漫性血管内凝血、医疗装置相关的血栓栓塞病症、重度全身性炎症反应综合症、转移性癌症或感染性疾病,或例如心房纤维性颤动中的中风预防(SPAF)。

[0217] 在具体方面,所述抗FXI抗体或抗原结合片段至少包含抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的HC可变结构域或相对于αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的HC的氨基酸序列包含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HC可变结构域的变体。

[0218] 在具体方面,所述抗FXI抗体或抗原结合片段至少包含抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的LC可变结构域或相对于αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的LC的氨基酸序列包含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LC可变结构域的变体。

[0219] 在具体方面,所述抗FXI抗体或抗原结合片段至少包含抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的HC可变结构域或相对于αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的HC的氨基酸序列包含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HC可变结构域的变体,和抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的LC可变结构域或相对于αFXI-13654p、αFXI-13716p或αFXI-13716的LC的氨基酸序列包含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LC可变结构域的变体。

[0220] 在具体实施方案中,所述抗体或抗原结合片段在本文包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合),且进一步包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的重链(HC)和可以是 κ 类型或 λ 类型的轻链(LC)。在其他实施方案中,所述抗体包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)且进一步可以是IgM、IgD、IgA或IgE类别的。在具体实施方案中,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型可以包括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。

[0221] 在具体实施方案中,所述抗体或抗原结合片段可以包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。IgG4构架提供具有极少或无效应子功能的抗体。在本发明的一个进一步方面,所述抗体可以包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)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。在本发明的一个进一步方面,所述抗体可以至少包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的HC可变结构域和LC可变结构域,或其中HC和/或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、缺失或其组合的其变体,且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。在本发明的一个进一步方面,所述抗体可以至少包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的HC可变结构域和LC,或其中HC和/或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、缺失或其组合的其变体,且进一步包含IgG4同种型的HC恒定结构域。

[0222] 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。

[0223] 通常,抗体诸如IgG1或IgG4的重链的氨基酸序列在重链恒定结构域的C端具有赖氨酸。在一些情况下,为了改善抗体产物的同质性,可以产生缺乏C端赖氨酸的抗体。本发明的抗FXI抗体包括其中存在C端赖氨酸的实施方案和不存在C端赖氨酸的实施方案。例如,IgG1 HC恒定结构域可以具有SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列且IgG4 HC恒定结构域可以具有SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列,其中在各情况下,X是赖氨酸或不存在。

[0224] 在具体实施方案中,HC的N端氨基酸可以是谷氨酰胺残基。在具体实施方案中,HC的N端氨基酸可以是谷氨酸残基。在具体方面,N端氨基酸被修饰为谷氨酸残基。

[0225] 本发明进一步提供了抗FXI抗原结合片段,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0226] 本发明进一步提供了抗FXI Fab片段,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0227] 本发明进一步提供了包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六

个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗FXI抗体和其包含Fc区的抗原结合片段,和其使用方法。

[0228] 本发明进一步提供了抗FXI Fab' 片段,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0229] 本发明进一步提供了抗FXI F(ab')₂,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0230] 本发明进一步提供了抗FXI Fv片段,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0231] 本发明进一步提供了抗FXI scFv片段,其包含抗FXI抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0232] 本发明进一步提供了抗FXI结构域抗体,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少三个HC CDR或三个LC CDR或者另外六个CDR(其中所述HC或LC CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0233] 本发明进一步提供了抗FXI二价抗体,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0234] 本发明进一步提供了对FXI和另一目标抗原具有结合特异性的双特异性抗体和抗原结合片段,和其使用方法。

[0235] 本发明进一步提供了双互补位抗体,其具有:包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的第一抗体的第一重链/轻链对,和对不同于通过第一重链/轻链对识别的表位的FXI表位具有特异性的第二抗体的第二重链/轻链对。

[0236] 本发明进一步提供了抗FXI抗体和其抗原结合片段,其包含:包含抗体 α FXI-13654p的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗体的第一重链/轻链对,和包含抗体 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗体的第二重链/轻链对。

[0237] 本发明进一步提供了抗FXI双抗体,其包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)。

[0238] 包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗体可以一定方式修饰,使得其当活性以摩尔表示时保留其FXI结合活性的至少10%(当与亲本亲本相比时)。优选地,本发明的抗体或抗原结合片段保留亲本抗体的FXI结合亲和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多。还意欲本发明的抗体或抗原结合片段

可包括不实质上改变其生物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”)。

[0239] 本发明进一步提供了包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的分离的抗FXI抗体和其抗原结合片段,和其使用方法以及其分离的多肽免疫球蛋白链和编码此类抗体、抗原结合片段和分离的多肽免疫球蛋白链的分离的多核苷酸和包括此类多核苷酸的分离的载体。

[0240] 本发明进一步提供了包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的单克隆抗FXI抗体和其抗原结合片段,以及包含多种分离的单克隆抗体的单克隆组合物。

[0241] 本发明进一步提供了包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗FXI嵌合抗体,和其使用方法。

[0242] 本发明包括包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗FXI完全人抗体和其抗原结合片段,和其使用方法。

[0243] 在本发明的一个实施方案中,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. 764:536-546;或XENOMOUSE, 参见例如, Green等人, 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23)分离的产物,所述转基因动物已经遗传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。

[0244] 在一些实施方案中,不同恒定结构域可附接至衍生自本文提供的CDR的 V_L 和 V_H 区。例如,如果本发明的抗体(或片段)的特定意欲用途需要改变效应子功能,则可使用除人IgG1外的重链恒定结构域,或可利用具有改变的效应子功能的杂合IgG1/IgG4。

[0245] 虽然人IgG1抗体提供长半衰期和效应子功能,诸如补体活化和抗体依赖性细胞毒性,但此类活性可能不是抗体的所有用途所需的。在此类情况下,可使用例如人IgG4恒定结构域。本发明包括包含IgG4恒定结构域和其变体的抗FXI抗体,在所述变体中,所述恒定结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失、插入和其组合。

[0246] 在一个实施方案中,IgG4恒定结构域可在对应于EU系统中的位置228和KABAT系统中的位置241的位置不同于天然人IgG4恒定结构域(Swiss-Prot登录号P01861.1),其中例如如SEQ ID NO:14所示的HC恒定结构域的位置108的天然丝氨酸(Ser108)被脯氨酸(Pro)置换,以防止位置106的半胱氨酸(Cys106)和位置109的半胱氨酸(Cys109)(其对应于EU系统的位置Cys226和Cys229和KABAT系统中的位置Cys239和Cys242)之间可能的链间二硫键,其可干扰适当链内二硫键形成。参见Angal等人 Mol. Immunol. 30:105 (1993); 还参见(Schuurman等人, Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001); SEQ ID NO:14和41)。

[0247] 在其他情况下,可使用已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的IgG2残基和位置327、330和331的IgG4残基的取代以大大降低ADCC和CDC(如Armour等人, Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999); Shields等人, J Biol Chem. 276(9):6591-604 (2001)中所公开)。在具体实施方案中,所述恒定结构域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代、添加、缺失、插入和其组合。

[0248] 在另一个实施方案中,IgG HC被基因修饰以缺乏位置297附近的天冬酰胺(Asn)残基的N-糖基化。用于N-糖基化的共同序列是Asn-Xaa-Ser/Thr(其中Xaa是除Pro外的任何氨基酸);在IgG1中,N-糖基化共同序列是Asn-Ser-Thr。修饰可通过将编码HC的核酸分子中位置297的Asn的密码子用另一氨基酸(例如Gln)的密码子置换来实现。或者,Ser的密码子可用Pro的密码子置换或Thr的密码子可用除Ser的密码子外的任何密码子置换。此类修饰的IgG1分子具有极少或没有可检测效应子功能。或者,所有三个密码子均被修饰。

[0249] 在本发明的一个实施方案中,包含抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716p或 α FXI-13716的至少六个CDR或者另外六个CDR(其中所述六个CDR中的一个或多个具有一个、两个或三个氨基酸取代、添加、缺失或其组合)的抗FXI抗体包含具有两条轻链和两条重链(包括恒定区)的完整四聚结构。各轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,通常,完整抗体具有两个结合位点。除了在双特异性抗体中,两个结合位点通常是相同的。

[0250] 在具体实施方案中,本发明提供了以下抗FXI抗体:

[0251] α FXI-13654p(K-)/ κ ,其包含缺乏C端K(无K)且具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0252] α FXI-13654p(K+)/ κ ,其包含具有C端K且具有SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0253] α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/ κ ,其包含具有突变S228P且缺乏C端K(无K)且具有SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0254] α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K+)/ κ ,其包含具有突变S228P且缺乏C端K(C端K)且具有SEQ ID NO:26中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0255] α FXI-13716p(K-)/ κ ,其包含缺乏C端K(无K)且具有SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0256] α FXI-13716p(K+)/ κ ,其包含具有C端K且具有SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0257] α FXI-13716p-IgG4(S228P)(K-)/ κ ,其包含具有突变S228P且缺乏C端K(无K)且具有SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0258] α FXI-13716p-IgG4(S228P)(K+)/ κ ,其包含具有突变S228P且具有C端K且具有SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0259] α FXI-13716 M103L(K-)/ κ ,其包含具有突变M103L且缺乏C端K(无K)且具有SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0260] α FXI-13716 M103L (K+) / κ ,其包含具有突变M103L和C端K且具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0261] α FXI-13716 Q1E M103L (K-) / κ ,其包含具有突变M103L且缺乏C端K (无K) 且具有SEQ ID NO:54中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0262] α FXI-13716 Q1E M103L (K+) / κ ,其包含具有突变M103L且具有C端K且具有SEQ ID NO:55中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0263] α FXI-13716 Q1E (K-) / κ ,其包含具有突变Q1E且缺乏C端K (无K) 且具有SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0264] α FXI-13716 Q1E (K+) / κ ,其包含具有突变Q1E和C端K (且具有SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的IgG1 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0265] α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L且缺乏C端K (无K) 且具有SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0266] α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L和C端K且具有SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0267] α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E (K-) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L且缺乏C端K (无K) 且具有SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0268] α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E (K+) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L和C端K且具有SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0269] α FXI-13716-IgG4 (S228P) M103L (K-) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L且缺乏C端K (无K) 且具有SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0270] α FXI-13716-IgG4 (S228P) M103L (K+) / κ ,其包含具有突变S228P Q1E M103L和C端K且具有SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的IgG4 HC和具有SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列的 κ LC。

[0271] FIX是FXIa的内源性蛋白底物、FXI酶原的活性蛋白酶。FXIa将FIX活化为FIXa,由此使凝血级联永存。与实施例5中所述的方案类似进行的测定显示 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体结合FIX并在HMW激肽原存在的情况下抑制FXIIa介导的FIX活化,而在HMW激肽原不存在的情况下,抗FXI抗体不抑制FXIIa介导的FIX至FIXa的活化。以与实施例6中所述的测定类似的测定中进行的使用FIX全长或FIX序列特异性肽底物的FXIa酶促测定显示 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体对通过FXIa对FIX的活化不具有可检测的抑制作用。结果表明抗FXI抗体通过防止通过FXIIa对FIX的活化在功能上中和FXI的下游作用,且对FXIa催化活性不具有影响。

[0272] 通过如实施例4中所述的氢-氘交换质谱分析 (HDX-MS) 使用 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 抗体进行的表位定位显示,包含前述HC和LC CDR的抗FXI抗体结合包含SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:39的apple 2结构域上的特定表位。

[0273] 因此,本文公开的抗体和抗原结合片段结合FXI的apple 2结构域且抑制通过FXIIa对FXI的活化,但不抑制FXIa催化活性;这些抗体可使通过凝血酶对FXI的止血活化完整,因此赋予微小出血风险。除非凝血级联开启,否则这些抗体也与不存在靶蛋白 (FXIa) 的FXIa活性阻断剂不同。

[0274] 药物组合物和施用

[0275] 为了制备抗FXI抗体或其抗原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 and U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)。

[0276] 治疗和诊断剂的制剂可通过以例如冻干粉末、浆液、水性溶液或悬浮液的形式与可接受的载体、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(编辑) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(编辑) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人(编辑) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner和Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。在一个实施方案中,用pH 5-6的乙酸钠溶液将本发明的抗FXI抗体或其抗原结合片段稀释至适当浓度,且对于张力添加NaCl或蔗糖。可添加额外试剂诸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80以增强稳定性。

[0277] 单独或与另一药剂组合施用的所述抗体或抗原结合片段的毒性和治疗效力可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如测定LD₅₀ (群体的50%致死的剂量) 和ED₅₀ (群体的50%中治疗有效的剂量)。毒性和治疗作用之间的剂量比率为治疗指数 (LD₅₀/ED₅₀)。在具体方面,表现出高治疗指数的抗体是期望的。从这些细胞培养物测定和动物研究获得的数据可用于配制用于人类的剂量范围。此类化合物的剂量优选在循环浓度的范围内,其包括毒性很小或无毒性的ED₅₀。剂量可根据所采用的剂型和施用途径而在该范围内变化。

[0278] 在一个进一步实施方案中,根据Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare;第57版(2002年11月1日))将包含本文公开的抗体或抗原结合片段的组合物施用于受试者。

[0279] 施用模式可变化。合适的施用途径优选为肠胃外或皮下。其他施用途径可包括经口、经粘膜、皮内、直接心室内、静脉内、鼻内、吸入、吹入或动脉内。

[0280] 在具体实施方案中,抗FXI抗体或其抗原结合片段可通过侵袭性途径、诸如通过注射来施用(参见上文)。在本发明的进一步实施方案中,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、气溶胶递送来施用。通过非侵袭性途径(例

如经口；例如在丸剂、胶囊或锭剂中)施用也在本发明的范围内。

[0281] 组合物可由本领域中已知的医疗装置施用。例如，本发明的药物组合物可通过用皮下注射针，包括例如预填充注射器或自动注射器注射来施用。

[0282] 本文公开的药物组合物也可用无针皮下注射装置施用；诸如美国专利号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中公开的装置。

[0283] 本文公开的药物组合物也可通过输注施用。众所周知用于施用药物组合物的植入物和模块的实例包括：美国专利号4,487,603，其公开以受控速率分配药物的可植入微输注泵；美国专利号4,447,233，其公开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，其公开用于连续药物递送的可变流量可植入输注设备；美国专利号4,439,196，其公开具有多腔室隔室的渗透药物递送系统。许多其他此类植入物、递送系统和模块是本领域技术人员众所周知的。

[0284] 施用方案取决于几个因素，包括治疗抗体的血清或组织转换率、症状水平、治疗抗体的免疫原性和生物基质中靶细胞的可接近性。优选地，施用方案递送足够治疗抗体以实现靶疾病状况的改善，而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地取决于特定治疗抗体和所治疗的病况的严重程度。可获得关于选择治疗抗体的适当剂量的指导(参见例如Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (编辑) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (编辑) (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 *et al.* (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz 等人 (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh等人 (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky等人 (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602)。

[0285] 适当剂量的测定通过临床医师，例如使用本领域中已知或怀疑影响治疗的参数或因素进行。通常，剂量以略小于最佳剂量的量开始，且其随后以较小增量增加，直至相对于任何负面的副作用实现所要或最佳作用。重要的诊断量度包括例如炎症的症状或所产生炎性细胞因子的水平的量度。通常，期望将使用的抗体或抗原结合片段来源于与靶向治疗的动物相同的物种，由此使对试剂的任何免疫反应最小化。在人受试者的情况下，例如嵌合、人源化和完全人抗体可以是期望的。

[0286] 本文公开的抗FXI抗体或其抗原结合片段可由每周施用的剂量提供。可皮下提供剂量。总每周剂量通常为约0.3 mg抗体或抗原结合片段/kg受试者至3.0 mg/kg，更优选约1.0至2.0 mg/kg或1.0 mg/kg至3.0 mg/kg(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 (2000) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。

[0287] 试剂盒

[0288] 进一步提供试剂盒，所述试剂盒包含一种或多种组分(包括，但不限于，如本文中

所讨论的抗FXI抗体或抗原结合片段)与一种或多种额外治疗剂(包括,但不限于,如本文中讨论的其他组分)的组合。所述抗体或片段和/或治疗剂可配制为纯组合物或与药学上可接受的载体组合于药物组合物中。

[0289] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括一个容器中(例如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另一容器中(例如无菌玻璃或塑料小瓶中)的另外的治疗剂。

[0290] 在另一个实施方案中,所述试剂盒包含本发明的组合,其在单一常用容器中包括抗FXI抗体或其抗原结合片段或其药物组合物与一种或多种治疗剂的组合,其任选地一起配制于药物组合物中。

[0291] 如果试剂盒包括用于向受试者肠胃外施用的药物组合物,则所述试剂盒可包括用于进行此类施用的装置。例如,所述试剂盒可包括如上文所讨论的一种或多种皮下针或其他注射装置。因此,本发明包括包含注射装置和抗FXI抗体或其抗原结合片段的试剂盒,例如其中注塑装置包括所述抗体或片段或其中所述抗体或片段在独立容器中。

[0292] 所述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,此类信息帮助患者和医师有效且安全地使用封装的药物组合物和剂型。例如,以下关于本发明的组合的信息可供应于该插页中:药代动力学、药效动力学、临床研究、功效参数、适应症和用法、禁忌症、警告信息、注意事项、不良反应、过剂量、适当剂量和施用、如何供应、适当储存条件、参考文献、制造商/经销商信息和专利信息。

[0293] 制备抗体和其抗原结合片段的方法

[0294] 也可以重组产生本文公开的抗FXI抗体和其抗原结合片段。在该实施方案中,可将编码所述抗体和抗原结合片段分子的核酸插入载体中且表达在重组宿主细胞中。存在本领域中已知的产生重组抗体和抗原结合片段的几种方法。

[0295] 作为用于表达本文公开的抗体或抗原结合片段的宿主可得的哺乳动物细胞系是本领域中众所周知的,且包括许多可得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)的永生化细胞系。这些尤其包括中国仓鼠卵巢(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。特别优先的细胞系通过确定哪些细胞系具有高表达水平来选择。可使用的其他细胞系为昆虫细胞系,诸如Sf9细胞、两栖动物细胞、细菌细胞、植物细胞、丝状真菌细胞(例如里氏木菌(*Trichoderma reesei*))和酵母细胞(例如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisia*)或巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*))。

[0296] 当将包含编码重链或其抗原结合部分或片段、轻链和/或其抗原结合片段的核酸分子的重组表达载体引入宿主细胞中时,抗体通过如下产生:在足以在宿主细胞中表达所述抗体或抗原结合片段,或更优选地将抗体分泌至生长宿主细胞的培养基中的条件和时间段下培养宿主细胞。所述抗体或抗原结合片段可以从培养基回收且进一步纯化或处理以产生本发明的抗体。

[0297] 在具体方面,用包含核酸分子的表达载体转染宿主细胞,在所述核酸分子中,HC和LC表达为融合蛋白,其中HC和LC的N端融合至前导序列,以有助于所述抗体通过分泌途径运输。可使用的前导序列的实例包括MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO:56)、

MEWSWVFLFVSVTTGVHS (SEQ ID NO:57)或MELGLCWVFLVAILEGVQC (SEQ ID NO:58)。

[0298] 示例性抗体 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的HC可以由分别具有SEQ ID NO:42、47或52中所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0299] 示例性抗体 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的LC可以由分别具有SEQ ID NO:44或49中所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0300] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:42、47或52的核苷酸序列的核酸分子。在一个进一步实施方案中,本发明提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:42的核苷酸序列的第一核酸分子和具有SEQ ID NO:44的核苷酸序列的第二核酸分子。在一个进一步实施方案中,本发明提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:47或52的核苷酸序列的第一核酸分子和具有SEQ ID NO:49的核苷酸序列的第二核酸分子。

[0301] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的HC的核酸分子,和编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) ν / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的LC的核酸分子。

[0302] 本发明进一步提供了包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的HC的核酸分子的质粒或病毒载体,和包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的LC的核酸分子的质粒或病毒载体。

[0303] 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-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 的HC的核酸分子,和编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 的LC的核酸分子。在具体实施方案中,所述宿主细胞是CHO或HEK-293宿主细胞。

[0304] 示例性抗体 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K+) / κ 的HC可以由分别具有SEQ ID NO:43、48或53中所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0305] 示例性抗体 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K+) / κ 的LC可以由分别具有SEQ ID NO:44或49中所示的核苷酸序列的核酸分子编码。

[0306] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:43、48或53的核苷酸序列的核酸分子。在一个进一步实施方案中,本发明提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:43的核苷酸序列的第一核酸分子和具有SEQ ID NO:44的核苷酸序列的第二核酸分子。在一个进一步实施方案中,本发明提供了质粒或病毒载体,其包含具有SEQ ID NO:48或53的核苷酸序列的第一核酸分子和具有SEQ ID NO:49的核苷酸序列的第二核酸分子。

[0307] 本发明进一步提供了质粒或病毒载体,其包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K+) / κ 的HC的核酸分子,和编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) ν / κ 、 α

FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+)/ κ 的LC的核酸分子。

[0308] 本发明进一步提供了包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+)/ κ 的HC的核酸分子的质粒或病毒载体,和包含编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+)/ κ 的LC的核酸分子的质粒或病毒载体。

[0309] 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-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+)/ κ 的HC的核酸分子,和编码 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、13716p-IgG4 (S228P) (K+)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K+)/ κ 的LC的核酸分子。在具体实施方案中,所述宿主细胞是CHO或HEK+293宿主细胞。

[0310] 在具体实施方案中,所述抗体可以包含由SEQ ID NO:45、46、50、51、54或55中所述的核苷酸序列编码的重链。在具体实施方案中,提供了质粒或病毒载体,其包含含有SEQ ID NO:45、46、50、51、54或55中所述的核苷酸序列的核酸分子。在一个进一步实施方案中,提供了质粒或病毒载体,其包含含有SEQ ID NO:45或46中所述的核苷酸序列的第一核酸分子和含有SEQ ID NO:44中所述的核苷酸序列的第二核酸分子。在一个进一步实施方案中,提供了质粒或病毒载体,其包含含有SEQ ID NO:50、51、54或55中所述的核苷酸序列的第一核酸分子和含有SEQ ID NO:49中所述的核苷酸序列的第二核酸分子。

[0311] 抗体或抗原结合片段可使用标准蛋白纯化方法来从培养基回收。此外,可使用许多已知的技术增强本发明的抗体(或来自其的其他部分)从生产细胞系的表达。例如,谷氨酰胺合成酶基因表达系统(GS系统)为用于增强在某些条件下表达的常用方法。

[0312] 通常,在特定细胞系或转基因动物中产生的糖蛋白将具有细胞系或转基因动物中产生的糖蛋白特征性的糖基化模式(参见例如,Croset等人, J. Biotechnol. 161: 336-348 (2012))。因此,抗体或抗原结合片段的特定糖基化模式将取决于用于产生抗体或抗原结合片段的特定细胞系或转基因动物。然而,由本文提供的核酸分子编码或包含本文提供的氨基酸序列的所有抗体和抗原结合片段均构成本发明,其不依赖于抗体或抗原结合片段可具有的糖基化模式。

[0313] 以下实施例意欲促进本发明的进一步理解。

[0314] 一般方法

[0315] 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*, 第217卷, Academic Press, San Diego, CA)。标准方法还出现于Ausbel, 等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第1-4卷, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY,其描述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)、糖缀合物和蛋白表达(第3卷)和生物信息学(第4卷)。

[0316] 描述了用于蛋白纯化的方法,包括免疫沉淀、色谱法、电泳、离心和结晶(Coligan等人(2000) *Current Protocols in Protein Science*, 第1卷, John Wiley and Sons,

Inc., New York)。描述了化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的产生、蛋白的糖基化(参见例如Coligan等人(2000) *Current Protocols in Protein Science*, 第2卷, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第3卷, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, 第16.0.5-16.22.17页; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; 第45-89页; Amersham Pharmacia Biotech(2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., 第384-391页)。描述了多克隆和单克隆抗体的产生、纯化和片段化(Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, 第1卷, 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, 同上)。用于表征配体/受体相互作用的标准技术是可得的(参见例如Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*, 第4卷, John Wiley, Inc., New York)。

[0317] 可制备单克隆、多克隆和人源化抗体(参见例如Sheperd和Dean(编辑)(2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann和Dubel(编辑)(2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow和Lane(1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 第139-243页; 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)。

[0318] 人源化的一种替代方案是在转基因小鼠中使用在噬菌体或人抗体文库上展示的人抗体文库(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: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay等人(1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin等人(1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399)。

[0319] 抗体可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,且包括偶联至例如染料、放射性同位素、酶或金属(例如胶态金)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)。

[0320] 用于流式细胞术的方法,包括荧光活化的细胞分选(FACS),是可得的(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)。用作例如诊断试剂的适用于修饰核酸,包括核酸引物和探针、多肽和抗体的荧光试剂是可得的(Molecular Probes(2003) *Catalogue*,

Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO)。

[0321] 描述了免疫系统的组织学的标准方法(参见例如Muller-Harmelink (编辑)(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)。

[0322] 用于测定例如抗原片段、前导序列、蛋白折叠、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得(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)。

[0323] 实施例1

[0324] 抗FXI抗体与人和非人灵长类动物(NHP) FXI和FXIa的结合动力学、生物活性和阻断模式。 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 与人FXI酶原之间的蛋白-蛋白相互作用的结合动力学和亲和力使用ProteOn XPR36 (Bio-Rad) (一种基于SPR(表面等离子共振)的光学生物传感器)来测定。

[0325] 简言之,用0.5%十二烷基硫酸钠、50 mM氢氧化钠和100 mM盐酸以30 μ L/sec流动速率在所有垂直和水平流动通道上洗涤GLC低密度传感器芯片60秒。随后用1x EDC/sNHS以30 μ L/sec流动速率活化用于所有六个垂直流动通道(L1-L6)的海藻酸盐芯片表面150秒。然后将在10 mM乙酸钠(pH 5.0)中稀释至1.25 μ g/mL的鼠Fc导引的抗人IgG多克隆抗体(捕获抗体)以25 μ L/sec的流动速率注射于所有六个垂直流动通道上持续300秒,以通过胺偶联至内源性赖氨酸来使每流动通道近似300个反应单位(RU)的捕获抗体结合活化的芯片表面。然后将1 M乙醇胺HCl注射于所有六个垂直流动通道上以中和剩余反应性表面胺。然后将抗FXI抗体以25 μ L/min各自注射至用10mM乙酸钠(pH 5.0)中浓度为5 μ g/mL的捕获抗体包被的不同垂直流动通道(L2、L3、L4、L5或L6)持续60秒,以获得近似80 RU的饱和捕获水平;垂直流动通道L1用10 mM乙酸钠(pH 5.0) (单独缓冲液)注射作为参照对照。在捕获抗FXI抗体之后,将运行缓冲液(1x HBS-N,5mM CaCl₂,0.005% P20,pH 7.4)以25 μ L/min注射于所有水平流动通道(A1-A6)上持续5分钟且使其解离20分钟,以便从芯片表面移除任何非特异性结合的抗FXI抗体。为了测量人FXI与捕获的抗FXI抗体的缔合速率(k_a),随后将人FXI酶原的6点滴定液(在运行缓冲液中稀释为0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 nM)水平注射于所有六个垂直流动通道上持续8分钟;然后在运行缓冲液中以25 μ L/min使结合的酶原解离60分钟以测量解离速率(k_d)。可以使用仪器特异性软件(Bio-Rad)测定结合动力学和亲和力(K_D)。

[0326] 抗FXI人 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E

M103L (K-)/ κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 抗体与非人灵长类动物(NHP) FXI酶原(食蟹猴和恒河猴)之间的蛋白-蛋白相互作用的结合动力学和亲和力可以使用ProteOn XPR36 (Bio-Rad) (一种基于SPR(表面等离子共振)的光学生物传感器)来测定。用0.5%十二烷基硫酸钠、50 mM氢氧化钠和100 mM盐酸以30 μ L/秒流动速率在所有垂直和水平流动通道上洗涤GLC低密度传感器芯片60秒。随后用1x EDC/sNHS以30 μ L/秒流动速率活化用于所有六个垂直流动通道(L1-L6)的海藻酸盐芯片表面150秒。然后将在10 mM乙酸钠(pH 5.0)中稀释至30 μ g/mL的鼠Fc导引的抗人IgG多克隆抗体(捕获抗体)以25 μ L/sec的流动速率注射于所有六个垂直流动通道上持续150秒,以通过胺偶联至内源性赖氨酸来实现每流动通道近似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。然后将1 M乙醇胺HCl注射于所有六个垂直流动通道上以中和任何剩余反应性表面胺。然后将抗FXI抗体以25 μ L/min各自注射至用运行缓冲液(1x HBS-N, 5mM CaCl₂, 0.005% P20, pH 7.4)中浓度为0.415 μ g/mL的捕获抗体包被的不同垂直流动通道(L2、L3、L4、L5或L6)持续60秒,以获得近似40 RU的捕获水平;垂直流动通道L1用单独的运行缓冲液注射作为参照对照。在捕获抗FXI抗体之后,将运行缓冲液以25 μ L/min注射于所有水平流动通道(A1-A6)上持续5分钟且使其解离20分钟,以便从芯片表面移除非特异性结合的抗FXI抗体。为了测量NHP FXI与捕获的抗FXI抗体的缔合速率(k_a),随后将NHP FXI酶原的6点滴定液(在运行缓冲液中稀释为0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 nM)水平注射于所有六个垂直流动通道上持续8分钟;然后在运行缓冲液中以25 μ L/分钟使结合的酶原解离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)。

[0327] 基本上如上文所述测量的 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 与人、食蟹猴和恒河猴FXI和FXIa的结合动力学显示于(表1)中。数据使用Langmuir 1-定点模型(k_{on} 和 k_{off} 和用于解离常数(K_D)测定的平衡结合)进行拟合。两种抗体以单数位pM KD结合人FXI/FXIa。在来自NHP物种的FXI/FXIa蛋白上两种抗体常数的结合解离常数在2倍内。

| 靶标 | N | FXI亲和力平均值 K_D \pm SD pM | | | FXIa亲和力平均值 K_D \pm SD pM | | |
|-----|---|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | | α FXI-13716* | α FXI-13654p [‡] | α FXI-13716** | α FXI-13716* | α FXI-13654p [‡] | α FXI-13716** |
| 人 | 3 | 2.5 \pm 0.7 | 26.5 \pm 8.6 | 3.5 \pm 1.1 | 1.1 \pm 0.5 | 9.0 \pm 8.2 | 1.3 \pm 0.5 |
| 食蟹猴 | 3 | 6.9 \pm 2.8 | 12.9 \pm 14.7 | 7.5 \pm 1.4 | 3.3 \pm 1.8 | 2.0 \pm 1.2 | 3.7 \pm 1.8 |
| 恒河猴 | 3 | 2.0 \pm 1.9 | 26.6 \pm 19.6 | 3.1 \pm 0.9 | ND [#] | ND [#] | ND [#] |

* α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ
[‡] α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ
 ** α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ
 #未进行

[0328] 实施例2

[0330] 抗FXI抗体对硫酸葡聚糖上FXI至FXIa的自活化的影响. 可以如下测量硫酸葡聚糖上FXI至FXIa的自活化。在25 $^{\circ}$ C下在Corning 3575非结合表面微量板中将以1 μ M浓度开始

用3倍稀释系列的 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 抗体的10点剂量滴定液与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., 目录号HCXI-0150, 最终浓度30 nM) 于50 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂、0.1% PEG-8000 (pH 7.4) 中一起预孵育2小时。然后通过添加硫酸葡聚糖 (ACROS, 目录号433240250, 近似MW 800 kDa, 最终浓度1 nM) 来起始自活化反应。使反应在25°C 下进行1小时, 此时新活化的FXIa酶促活性可以通过使用Tecan Infinite M200读板器连续监测400/505 nm的荧光10分钟来通过Z-GPR-AFC底物 (Sigma, 目录号C0980-10MG, 最终浓度150 μ M) 的切割速率来检测。各数据点的%抑制可以从RFU/分钟数据重新计算并使用log (抑制剂) 相对于响应的四参数方程用GraphPad Prism软件来分析。报导的EC₅₀值可以作为平均值 \pm SD给出, n=2。结果显示于表2中。

| 抗体 | N | FXIa 活化抑制(EC ₅₀ , nM) |
|--|---|----------------------------------|
| α FXI-13716* | 2 | 11 \pm 1 |
| α FXI-13654p [‡] | 2 | 10 \pm 8 |
| α FXI-13716p** | 2 | 4 \pm 2 |
| * α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ | | |
| [‡] α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ | | |
| ** α FXI-13716p-IgG4 (S228) (K-)/ κ | | |

[0331] 实施例3

[0332] 抗FXI抗体的活化的部分促凝血酶原激酶时间 (aPTT) 测定. 使用活化的部分促凝血酶原激酶时间 (aPTT) 测定评价 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 、 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 和 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 抗体体外阻断凝血的能力。aPTT测定测量内源性和常见凝血途径的活性。

[0333] 在柠檬酸钠化血浆中进行测试。简言之, 人和NHP (猕猴或恒河猴) 血浆通过从两种性别的健康供体收集血液至柠檬酸钠管 (Sarstedt凝血9NC/10 mL) 中制得。以1500 x g离心血液且收集血浆。对各个别供体检查aPTT且合并并在正常范围内 (28-40秒) 的血浆, 等分成几部分且储存于-80°C下。商业 (Innovative Research) 获得来自其他物种的血浆。测试样品通过将抑制剂或媒介物掺入血浆中来制备。将这些掺入的样品孵育 (60分钟, 室温 (RT)), 然后在凝血分析仪 (STA-R Evolution, Stago Diagnostica) 上运行。通常, 分析仪进行以下步骤: 通过添加鞣花酸 (Pacific Hemostasis) 活化因子XII, 且然后在样品再钙化之后测量凝血时间。FXI的抑制将使aPTT凝血时间延长。数据表示为相比于媒介物对照凝血时间的增加百分比, 且报导引起凝血时间增加50% (1.5 \times) 百分比的浓度。

[0334] 遵循以上方案, 在97%人、猕猴和恒河猴血浆中使凝血时间延长50%所需的抗体的浓度 (1.5倍浓度) 是相当的 (图3A-3B、图4A-4B和图5A-5B)。图3A、4A和5A将该数据表示为相比于基线的%增加, 然而图3B、4B和5B显示原始数据 (凝血时间, 以秒计)。在所有人 and NHP 血浆上抗体的1.5倍浓度相当 (16.8-25 nM), 且可能代表滴定二分之一血浆中存在的FXI酶原 (30-40 nM酶原) 所需的抗体浓度。在食蟹猴和恒河猴血浆之间, 抗体的最大凝血时间延长是相当的。结果进一步列于表3中。

表 3
使凝血时间延长 50% 的抗 FXI 抗体的浓度

| 抗体 | 人 | 食蟹猴 | 恒河猴 |
|---|-----------|-----------|-----------|
| | 1.5x (nM) | 1.5x (nM) | 1.5x (nM) |
| [0336] α FXI-13654p [‡] | 16.8 | 21.6 | 25 |
| α FXI-13716 ^l | 21.6 | 22.5 | 19.4 |
| α FXI-13716* | 20.9 | 21.1 | 17.4 |
| * α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / κ | | | |
| [‡] α FXI-13654p-IgG4 (S228P)(K-)/ κ | | | |
| ^l α FXI-13716p-IgG4 (S228P)(K-)/ κ | | | |

[0337] 实施例4

[0338] 通过氘氘交换质谱分析进行抗FXI抗体的表位定位。 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体与人FXI的接触区域通过使用氘氘交换质谱(HDX-MS)分析来测定。HDX-MS测量氘至蛋白的酰胺主链中的并入且该并入的变化受氘的溶剂暴露影响。进行仅抗原样品和抗体结合的样品中氘交换水平的比较以鉴定可与抗体接触的抗原区域。人因子XI具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列。

[0339] 通过抗体保护以免于氘化的人因子XI区是表位-A YATRQFPSLEHRNICL (因子XI的残基133 - 148;SEQ ID NO:38)和表位-B HTQTGTPTRITKL (因子XI的残基151-163;SEQ ID NO:39)。这些肽位于因子XI的Apple 2结构域上(图2)。在Apple 1、3、4或催化结构域中观察到无显著氘化变化,指示其不参与 α FXI-13716结合。图6显示抗体结合的因子XI残基131至165的氘标记差异热图。 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体两者保护相同的区域。

[0340] 实施例5

[0341] 抗FXI抗体对在HMW激肽原和鞣花酸存在的情况下通过FXIIa的FXI至FXIa的活化的影响。为了测量抗FXI抗体对FXI酶原活化的影响,可以使用测量FXIa介导的三肽荧光团(GPR-AFC)的蛋白水解的偶联的酶促测定以确定抗体是否本身抑制FXI活化。对于这些实验,将抗FXI抗体与FXI酶原一起预孵育1小时。通过在HMW激肽原和鞣花酸存在的情况下添加FXIIa来诱导FXI活化至FXIa。随后将对三肽荧光团底物的FXIa催化活性测量为酶原活化的读数。还在HMW激肽原不存在的情况下运行偶联测定作为对照。

[0342] 该测定可以如下进行。在25°C下在Corning 3575非结合表面微量板中将以1 μ M浓度开始用3倍稀释系列的抗FXI抗体的10点剂量滴定液与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., 目录号HCXI-0150, 最终浓度30 nM)和HMW激肽原(Enzyme Research Laboratories, 目录号HK, 最终浓度280 nM)于50 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂、0.1% PEG-8000 (pH 7.4)中一起预孵育2小时。

[0343] 活化反应然后通过添加含鞣花酸的Pacific Hemostasis APTT-XL试剂(Thermo Scientific, 目录号100403, 100 μ M储备浓度, 最终浓度2 μ M)和新稀释的凝血因子XIIa(Enzyme Research Laboratories, 目录号HFXIIa, 最终浓度50 pM)来起始。

[0344] 使反应在25°C下进行1小时,此时其然后通过添加FXIIa的抑制剂来淬灭。FXIIa的抑制剂包括例如玉米胰蛋白酶抑制剂(Santa Cruz Biotechnology, 目录号sc-

204358) (其可以约200 nM的浓度使用以抑制FXIIa), 和公开申请W02013113774中所公开的抑制剂, 例如H-D-Pro-Phe-Arg-氯甲基酮 (PCK) (其不可逆抑制活化的FXII (FXIIa)的酰胺水解活性)。

[0345] 新活化的FXIa酶活性然后通过使用Tecan Infinite M200读板器连续监测400/505 nm的荧光15分钟以测量Z-GPR-AFC底物 (Sigma, 目录号C0980-10MG, 最终浓度150 μ M) 的切割速率来检测。各数据点的%抑制可以从RFU/min数据重新计算并使用log (抑制剂) 相对于响应的四参数方程用GraphPad Prism软件来分析。

[0346] 在如上所述进行的测定中评估 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体。这些测定的结果显示抗FXI抗体在HMW激肽原存在的情况下抑制通过FXIIa的FXI至FXIa的活化, 但在HMW激肽原不存在的情况下对FXI的FXIIa活化不具有可检测抑制作用。这些结果表明抗FXI抗体在HMW激肽原存在的情况下抑制FXI至FXIa的FXIIa活化。

[0347] 实施例6

[0348] 抗FXI抗体对FXI催化活性的影响. 可如下进行测定抗FXI抗体是否抑制FXIa活性的测定法。在25 $^{\circ}$ C下在Corning 3575非结合表面微量板中将以1 μ M浓度开始用3倍稀释系列的抗FXI抗体的10点剂量滴定液与人FXI (Haematologic Technologies, Inc., 目录号HCXI-0150, 最终浓度30 nM) 于50 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂、0.1% PEG-8000 (pH 7.4) 中一起预孵育2小时。

[0349] 活化反应然后通过添加新鲜稀释的凝血因子XIIa (Enzyme Research Laboratories, 目录号HFXXIIa, 最终浓度15 nM) 开始。在25 $^{\circ}$ C下进行反应1小时, 此时其然后通过添加FXIIa的抑制剂来淬灭, 所述抑制剂是例如玉米胰蛋白酶抑制剂 (Santa Cruz Biotechnology, 目录号sc-204358), 其可以约200 nM的浓度使用以抑制FXIIa, 或FXIIa抑制剂, 诸如W02013113774中所公开的H-D-Pro-Phe-Arg-氯甲基酮 (PCK)。

[0350] 新活化的FXIa酶促活性然后通过使用Tecan Infinite M200读板器连续监测400/505 nm的荧光15分钟以测量Z-GPR-AFC底物 (Sigma, 目录号C0980-10MG, 最终浓度150 μ M) 的切割速率或天然完整FIX的切割速率来检测。各数据点的%抑制可以从RFU/分钟数据重新计算并使用log (抑制剂) 相对于响应的四参数方程用GraphPad Prism软件来分析。

[0351] 在如上所述进行的测定中评估 α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 和 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 抗体。结果揭示抗FXI抗体不抑制FXIa的催化活性。

[0352] 当用实施例5中获得的结果观察时, 本实施例中的结果表明抗FXI抗体的作用机制是抑制在HMW激肽原存在的情况下FXI至FXIa的FXIIa转化, 而不是抑制FIX至FIXa的FXIa活化。

[0353] 实施例7

[0354] 评价抗FXI单克隆抗体与人和NHP凝血级联蛋白的脱靶结合的表面等离子共振测定. 使用基于表面等离子共振 (SPR) 的测定 (Biacore T200) 以确定抗因子FXI mAb α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / κ 和 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / κ 与其他人和NHP凝血级联蛋白的可能非特异性相互作用 (表4)。在固定有抗人IgG (Fc) 捕获试剂盒 (GE Healthcare) 的CM5传感器芯片上以近似500RU捕获抗FXI mAb, 以使来自血浆来源的

蛋白中共纯化Ig的可能背景最小化。使用阴性对照抗体抗呼吸道融合病毒 (RSV) 单克隆抗体 (mAb) (批号23AFE) 作为参照且有助于降低血浆来源的蛋白的背景结合。使用5 nM的分析物浓度的FXI测量结合动力学;使用分析物浓度为500 nM的所有其他凝血级联蛋白。在30 μ L/min、25°C、HBS-EP+, pH 7.4下运行单一浓度注射 (n=2)。

表 4
重组和血浆来源的人和 NHP 凝血级联蛋白

| 批号/目录号 | 供应商 | 通用名 | 描述 |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|---|
| 00AJF | Merck | 恒河猴激肽释放酶 | C 端 His 标记的重组蛋白。NCBI 参考序列: EHH26351 |
| 65AJE | Merck | 食蟹猴激肽释放酶 | C 端 His 标记的重组蛋白。NCBI 参考序列: XP_005556538.1 |
| 97AJY / HPK1302 | Enzyme Research Laboratories | 人前激肽释放酶 | 分离自人血浆 |
| 98AJY / HPKa 1303 | Enzyme Research Laboratories | 人激肽释放酶 | 分离自人血浆 |
| 41AHG HCP-0010 | Haematologic Technologies Inc. | 人因子 II (凝血酶原) | 分离自人血浆 |
| 00AJZ / HT1002a | Enzyme Research Laboratories | 人因子 II (α -凝血酶) | 分离自人血浆 |
| 01AJZ / HFVII 1007 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 VII | 分离自人血浆 |
| 03AJZ HFVIIa 4422 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 VIIa 蛋白酶 | 分离自人血浆 |
| 13AJZ / HFIX1009 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 IX | 分离自人血浆 |
| 14AJZ / HFIXa 1080 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 IXa 蛋白酶 | 分离自人血浆 |
| 15AJZ / HFX1010 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 X | 分离自人血浆 |
| 18AJZ / HFXa 1011 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 Xa 蛋白酶 | 分离自人血浆 |
| 19AJZ / HFXII 1212 | Enzyme Research Laboratories | 人因子 XII | 分离自人血浆 |
| 20AJZ / HFXII 1212a | Enzyme Research Laboratories | 人因子 XIIa 蛋白酶 | 分离自人血浆 |
| 23AIR / HCXI-0150-C | Haematologic Technologies Inc. | 人 FXI | 分离自人血浆 |
| 82AJK / 2460-SE | R&D | 人 FXI-His 标记的 | C 端 His 标记的重组蛋白。NSO 来源的小鼠骨髓瘤细胞系。NCBI 参考 PO3951。 |
| 62AJE | Merck | 恒河猴 FXI-His (CP, 重组) | C 端 His 标记的重组蛋白。NCBI 参考序列: EHH26352 |
| 73AIH | Merck | Cyno FXI-His (CP, 重组) | C 端 His 标记的重组蛋白。NCBI 参考序列: XP_005556540 |
| 23AFE | Merck | 抗 RSV mAb IgG4 | SEQ ID NO:71 (LC)和 SEQ ID NO:72 (HC) |

[0355]

[0356] 如上文所述测量抗因子FXI mAb α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 和 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 与人、食蟹猴和恒河猴FXI和其他人和NHP凝血级联蛋白的结合动力学且显示于图16和图17中。使用Biacore T200评估软件将数据拟合至1:1结合模型,以确定缔合速率常数 k_a ($M^{-1}s^{-1}$,其中“M”等于摩尔浓度且“s”等于秒)和解离速率常数 k_d (s^{-1})。使用这些速率常数以计算平衡解离常数KD (M)。

[0357] 芯片上捕获的 α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ κ 和 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 显示针对非FXI凝血级联蛋白无交叉反应性(图16和图17)。这些单克隆抗体显示与人和食蟹猴(和恒河猴)FXI蛋白的预期强结合水平。

[0358] 实施例8

[0359] 食蟹猴股动静脉 (AV) 支路血栓形成模型. α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的抗血栓效力在由Merck Research Laboratories开发的食蟹猴股动静脉 (AV) 支路模型中体内表征。

[0360] 研究设计: 这些研究使用重复设计, 其中各动物经2个连续测试周期接受2个支路 (参见图18)。分别在第一和第二测试周期期间向猴施用不含化合物的媒介物 (20 mM乙酸钠、9%蔗糖, pH 5.5) 或 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ (剂量范围0.01至1.0 mg/kg)。在第一 (媒介物) 和第二 (α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ) 测试阶段期间所测量的凝块重量之间的差异确定抗血栓效力。即, 相对于媒介物暴露的 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 期间的凝块重量的大大降低指示较大抗血栓效应。使用重复的上文所述的成对设计允许进行抗血栓效力的动物内治疗前相对于治疗后评价。

[0361] AV支路放置程序细节: 为了执行该模型, 使麻醉的食蟹猴配备股动脉和静脉导管。这些导管使得能够插入和移除AV支路。AV支路由聚乙烯管道构成, 其中一段丝质缝合线穿过管中的开口且经其悬浮。为了放置AV支路, 将动脉和静脉导管两者关闭以终止血流。然后将AV支路放置于两个导管之间。导管放置和移除的时机示于图18中。一旦支路到位, 就将导管打开且血液流经支路回路, 与丝质缝合线接触。血液接触缝合线的作用有助于凝块形成。AV支路保持原位40分钟。为了移除AV支路, 将动脉和静脉导管两者关闭以终止血液流经AV支路。然后, 将支路移除且切开以获得丝质缝合线和血液凝块。将血液凝块称重。数据报导为净凝块重量, 其定义为总凝块重量减去丝质缝合线重量。

[0362] 如图18中所描绘, 从整个实验中收集的血液样品测量凝血生物标记活化的部分促凝血酶原激酶时间 (aPTT) 和凝血酶原时间 (PT) 以及 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L/ κ 的循环血浆水平。使用Sta Compact Max凝血分析仪 (Stago Diagnostic, Inc) 从收集自食蟹猴的解冻的冷冻 (-80°C) 柠檬酸化血浆测量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, 将五十微升的血浆与50 μ L鞣花酸混合物 (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics 目录号10-0402) 在37°C下混合3分钟。将五十微升0.025 M氯化钙 (Sta - CaCl₂ 0.025 M, Stago Diagnostic, Inc., 目录号00367) 添加至混合物中, 且测量凝块形成时间。对于PT测定, 将五十微升血浆在37°C下孵育4分钟。通过添加100 μ L促凝血酶原激酶试剂 (Neoplastine C1 Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., 目录号00667) 开始凝块形成的计时。如下测量血浆 [α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L/ κ]。使用基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定来定量食蟹猴血浆中的 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 。用来自Bethyl的生物素化的山羊抗人IgG (H+L) (目录号A80-319B) 作为捕获试剂和来自Southern Biotech的sulfoTAG标记的小鼠抗人IgG (Fc特异性) (目录号9190-01) 作为检测试剂来建立该测定。该测定是合格的且该测定的定量的下限测定为40 ng/mL, 其中最低所需稀释度为100。

[0363] 结果: 图19A-D概述 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 施用对血栓形成 (图19A、图19B)、aPTT (图19C) 和PT (图19D) 的影响。 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 展示凝块重量的剂量和血浆浓度依赖性的降低, 在血浆 [α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ] > 1.5 μ g/mL (约10 nM) 下观察到完全效力 (凝块降低90-100%)。 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 展示aPTT的剂量和血浆浓度依赖性的

增加。26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (约180 nM) $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 的血浆浓度产生aPTT的近似100%增加,而1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (约10 nM) $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 导致aPTT增加近似60%。不同于aPTT,在评估的 $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 的浓度下,PT变化 $<10\%$,与FXI抑制对内源性凝血途径的选择性作用一致。

[0364] 实施例9

[0365] 食蟹猴模板出血时间模型. 抗FXI mAb $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 的出血倾向性在由Merck Research Laboratories开发的食蟹猴模板出血时间模型中体内表征。该模型先前已用于表明在三重抗血小板治疗下在多个解剖部位处的模板出血时间的显著增加(Cai等人, Eur J Pharmacol 758:107-114 (2015))。

[0366] 为了执行该模型,在不同时间点对颊粘膜(唇内)、指垫和远端尾部使用装有弹簧的柳叶刀以诱导出血来测定模板出血时间。

[0367] 出血时间测试:在麻醉的食蟹猴中如下进行出血时间测试。小心检查各测试区(颊粘膜、指垫或远端尾部)以鉴定适用于出血诱导的切口部位。为了诱导出血,将装有弹簧的柳叶刀紧紧抵靠所选测试部位放置且激活以产生均匀线性切口。柳叶刀规格决定切口尺寸。使来自切口部位的血液自由流动且进行监测,直至出血终止连续30秒。这定义出血时间(BT)。记录各BT部位的BT。在BT测定期间,远端尾部切口部位用温热无菌乳酸林格氏溶液浇注,并将指垫部位浸没于温热无菌乳酸林格氏溶液中。施加乳酸林格氏溶液改善对于这些位点看见血液流动的能力。

[0368] 研究设计:各研究由在三个测试区处的三次30分钟模板出血时间测试(BT)构成(参见图20)。第一BT确定基线出血。第二BT在静脉内输注(2.83 mL/kg)不含化合物的媒介物(20 mM乙酸钠,9%蔗糖,pH 5.5)3分钟(治疗#1)之后70分钟出现。第三BT在静脉内输注(2.83 mL/kg)不含化合物的媒介物或 $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ (17 mg/kg)3分钟(治疗#2)之后70分钟出现。监测出血且如上文所述记录出血时间。对于各部位记录出血终止时的时间。收集周期性血液样品以测定 $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 的循环血浆水平、aPTT和PT。

[0369] 各测试动物具有两个研究阶段。在研究阶段#1中,媒介物和随后的媒介物分别构成治疗#1和治疗#2。在研究阶段#2中,媒介物和随后的17 mg/kg IV $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 分别构成治疗#1和治疗#2。

[0370] 测试物品输注结束和出血时间评价开始之间的70分钟时间段反映血栓质量测定的AV支路模型中的时机(治疗后30 min支路放置 + 血液流经支路40 min)。估计17 mg/kg 静脉内测试剂量的 $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 以基于先前所述的PK/PD 灵长类动物模型化研究获得 $10\times$ 预计的人 C_{max} $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 。

[0371] 如图20中所描绘,从整个实验中收集的血液样品测量凝血生物标记活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)和凝血酶原时间(PT)以及 $\alpha\text{FXI-13716-IgG4}$ (S228P) Q1E M103L(K-)/ κ 的循环血浆水平。使用Sta-R Evolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc)测量从收集自动物的解冻的冷冻(-80°C)柠檬酸化血浆测量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 μL 血浆与50 μL 鞣花酸(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics 目录号10-0402)于比色皿中混合,然

后将其在37℃下孵育3分钟。然后将50 μL 0.025M氯化钙(Sta - CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., 目录号00367)添加至混合物中以开始凝血,且测量凝块形成的时间。对于PT测定,将50 μL血浆在37℃下于比色皿中孵育4分钟;通过添加100 μL溶解的促凝血酶原激酶试剂(Triniclot PT Excel, TCoag, Inc., 目录号T1106)开始凝血。如下测量血浆[αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ]。使用基于电化学发光的通用hIgG4免疫测定来定量食蟹猴血浆中的αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ。用来自Bethyl的生物素化的山羊抗人IgG (H+L) (目录号A80-319B) 作为捕获试剂和来自Southern Biotech的sulfoTAG标记的小鼠抗人IgG (Fc特异性) (目录号9190-01) 作为检测试剂来建立该测定。该测定是合格的且该测定的定量的下限测定为40 ng/mL,其中最低所需稀释度为100。

[0372] 结果:图21概述四只食蟹猴中媒介物和17 mg/kg静脉内αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ施用对颊粘膜(图21A、图21D)、指垫(图21B、图21E)和远端尾部(图21C、图21F)模板出血时间的影响。通过在以媒介物-媒介物作为研究阶段#1中的治疗#1和#2和媒介物-αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ作为研究阶段#2中的治疗#1和#2的情况下比较绝对出血时间(图21A-C)和出血时间的变化百分比(图21D-F)来评价对出血时间的影响。媒介物相对于αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ绝对出血时间以及媒介物-媒介物相对于媒介物-αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ出血时间变化百分比的比较检测到在αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ以该测试剂量施用的情况下下在任何测试部位处的出血时间无统计显著的变化,但在各测试部位处存在由各一个动物驱动的颊粘膜和远端尾部出血的非显著趋势。

[0373] 在食蟹猴出血时间研究中在17 mg/kg静脉内测试剂量下获得的αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ的血浆浓度为419±42.4(平均值±SEM) μg/mL (约2807 nM)。血浆aPTT值是基线处的32.7±1.1 sec相对于17 mg/kg静脉内αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ后的68.6±3.2 sec(2.1倍增加)。血浆PT值是基线处的12.4±0.22 sec相对于17 mg/kg IV αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ后的12.8±0.24 sec(观察到无显著增加)。

[0374] 实施例10

[0375] αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1EM103L/κ在恒河猴中多次静脉内施用后的药代动力学(PK)和药效动力学(PD)评估。在恒河猴中体内表征αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ的PKPD特性。目的是在总计两次每周剂量之后评估PK特性且确立PK/PD关系。

[0376] 研究设计:恒河猴(每剂量组四个动物)以3和6 mg/kg的两种剂量施用(静脉内)无化合物的媒介物(10 mM乙酸钠,9%蔗糖,pH 5.5)或αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁻)/κ。研究持续时间是22天且收集1.5 mL血液用于测定药物水平和活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)。如表5中所描绘,从整个实验中收集的血液样品测量凝血生物标记(aPTT)和αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K⁺)/κ的循环血浆水平。

| 收集类型 | 时间 |
|------------------|--|
| PK | 第-3天; 第0天: 给药前(-1 h)和 30 min、3 h、6h、24 (第1天)、48 (第2天)、96 (第4天) |
| | 第7天: 给药前和第二次给药后 1h、6h、24h (第8天)、48h (第9天)、96h (第11天)、168h (第14天)、264h (第18天)和 528h(第22天) |
| PD (aPTT 的评估) | 第-3天; 第0天: 给药前(-1 h)和 30 min、3 h、6h、24 (第1天)、48 (第2天)、96 (第4天) |
| | 第7天: 给药前和第二次给药后 1h、6h、24h (第8天)、48h (第9天)、96h (第11天)、168h (第14天)、264h (第18天)和 528h(第22天) |

[0377] 使用Sta-R Evolution凝血分析仪(Stago Diagnostic, Inc)从收集自动物的解冻的冷冻(-80°C)柠檬酸化血浆测量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 目录号10-0402)于比色皿中混合,然后在37°C下孵育3分钟。然后将50 μ L 0.025M氯化钙(Sta - CaCl_2 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., 目录号00367)添加至混合物中以开始凝血,且测量凝块形成的时间。

[0379] 使用基于电化学发光的通用IgG4 (huIgG4) 免疫测定以定量食蟹猴血浆中的 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 。用来自Bethyl的生物素化的山羊抗人IgG (H+L) (目录号A80-319B) 作为捕获试剂和来自Southern Biotech的sulfoTAG标记的小鼠抗人IgG (Fc特异性) (目录号9190-01) 作为检测试剂建立该测定。该测定是合格的且该测定的定量的下限测定为40 ng/mL,其中最低所需稀释度为100。

[0380] 使用非隔室(NCA)方法(Gabrielsson和Weiner, 2000)分析 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的个别动物血浆浓度-时间数据。使用Phoenix 32 WinNonlin 6.3 (6.3.0.395版, Certara L.P. St. Louis, MO, 2012) 估计或计算所有PK参数。非隔室分析利用模型201 (IV)。所有浓度数据和PK参数四舍五入成3位有效数字。从PK分析和平均值数据计算排除浓度值低于定量的下限(<LLOQ)的样品。对于图示目的,将<LLOQ的值设定为个别动物浓度-时间曲线的微小可报告浓度的 $\frac{1}{2}$ 。

[0381] 使用GraphPad Prism 7.00版(GraphPad Software Inc)使用S形 E_{\max} 响应(PK/PD)模型来表征暴露和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,且 EC_{50} 值对应于半最大有效浓度。变异性被报导为由软件提供的 EC_{50} 值的95%置信区间(CI)。

[0382] 结果:图22中描绘 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的个别浓度-时间曲线。对于所有PK参数均观察到非线性。平均清除值由最低测试剂量(0.1 mg/kg)的约40 mL/kg \cdot 天降低至最高测试剂量(6 mg/kg)的约3 mL/kg \cdot 天。aPTT浓度-时间曲线描绘于图23中。观察到aPTT的剂量依赖性增加。由S形 E_{\max} 模型最好地描述的 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的血浆浓度和aPTT之间的关系充分地描述了该关系。 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ κ 的评估的 EC_{50} 值是约1.7 μ g/mL。基于所述结果,治疗有效量可以是约1.0至2.0 mg/kg。

[0383]

| 序列表 | | |
|------------|--|-------------------|
| SEQ ID NO: | 描述 | 序列 |
| 1 | α FXI-13654p HC-CDR1 | FTFSSYSMN |
| 2 | α FXI-13654p HC-CDR2 | SISSSSYIYYADSVKG |
| 3 | α FXI-13654p HC-CDR3 | SYDYDQGYGMDV |
| 4 | α FXI-13654p LC-CDR1 | RASQGISSWLA |
| 5 | α FXI-13654p LC-CDR2 | AASSLQS |
| 6 | α FXI-13654p LC-CDR3 | QQVNSYPIT |
| 7 | α FXI-13716p 和 α FXI-13716 HC-CDR1 | YTFTSYSMH |
| 8 | α FXI-13716p 和 α FXI-13716 HC-CDR2 | IINPSGGSTSYAQKFQG |
| 9 | α FXI-13716p HC-CDR3 | GAYLMELYYYYGMDV |
| 10 | α FXI-13716p 和 α FXI-13716 LC-CDR1 | RASQSVSSNLA |
| 11 | α FXI- | GASTRAT |

[0384]

| | | |
|----|---|--|
| | 136716p 和 αFXI- 13716 LC-CDR2 | |
| 12 | αFXI- 13716p 和 αFXI- 13716 LC-CDR3 | QQFNDWPLT |
| 13 | αFXI- 13716 HC-CDR3 | GAYLLELYYYYYGMDV |
| 14 | 人IgG4 HC 恒定结构域: (S228P) X= K 或 不存在 位置108的 S被P替代 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLX |
| 15 | 人κ LC恒定 结构域 | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC |
| 16 | αFXI- 13654p HC 可变区 | EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSIYYADSVKGR RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS SY DYDOGYGMDV WGQGTTVTVSS |
| 17 | αFXI- 13654p κ LC 可变区 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC RASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIY AA SSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYC QQVNSYPIT FGGGTKV EIK |
| 18 | αFXI- 13654p- IgG4 HC S228P C端 无K(K-less) | EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSIYYADSVKGR RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS SY DYDOGYGMDV WGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTOKSLSLGL |
| 19 | αFXI- 13654p κ LC | DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC RASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIY AA SSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYC QQVNSYPIT FGGGTKV EIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS OESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC |
| 20 | αFXI- | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM |

[0385]

| | | |
|----|--|---|
| | 13716p HC 可变区 | <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSS |
| 21 | αFXI- 13716p 和 αFXI- 13716 K LC 可变区 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA <u>STRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QOFNDWPLT</u> FGGGTK VEIK |
| 22 | αFXI- 13716p- IgG4 HC S228P C端 无K(K-less) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY</u> <u>TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HODWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOV</u> <u>SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSLG</u> |
| 23 | αFXI- 13716p 和 αFXI- 13716 K LC | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA <u>STRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QOFNDWPLT</u> FGGGTK VEIKRTVAAPSVEFPPSDEQLKSGTASVYCLINNFYPREAKVQWKVDNALOSGN <u>SOESVTEODSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC</u> |
| 24 | αFXI- 13716 HC 可变区 (Q1E M103L) | <u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMH</u> WVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSS |
| 25 | αFXI- 13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C端 无K(K-less) | <u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMH</u> WVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYT</u> <u>CNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>ODWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVS</u> <u>LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSLG</u> |
| 26 | αFXI- 13654p- IgG4 HC S228P C端 K | <u>EVQLVESGGGLVKGSSLRSLCAASGFTFSSYSMN</u> WVRQAPGKGLEWVSS <u>ISSSSYIYYADSVKGR</u> FTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR <u>SY</u> <u>DYDOGYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV</u> <u>DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>ODWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOV</u> <u>SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFSCSVMHEALHNHYTOKSLSLSLG</u> |
| 27 | αFXI- 13716p- IgG4 HC S228P C端 K | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY</u> <u>TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> |

[0386]

| | | |
|----|---|---|
| | | <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLN</u> <u>KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSOFEMTKNOVSLTCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF</u> <u>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</u> |
| 28 | αFXI-13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C端K | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOG RVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAR GAYLLELYYYYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS</u> <u>GVHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPS</u> <u>SSLG</u> <u>TKTYT</u> <u>CNV</u> <u>DH</u> <u>KP</u> <u>SNT</u> <u>KV</u> <u>DKR</u> <u>VE</u> <u>SKY</u> <u>GPC</u> <u>PC</u> <u>PA</u> <u>PE</u> <u>FL</u> <u>GG</u> <u>PS</u> <u>V</u> <u>FL</u> <u>FP</u> <u>PK</u> <u>PD</u> <u>TL</u> <u>MIS</u> <u>RT</u> <u>PE</u> <u>VT</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>W</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>Q</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>F</u> <u>E</u> <u>M</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>F</u> <u>Y</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>W</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>F</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>W</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>K</u> |
| 29 | IgG1 HC 恒定结构域 C端 无K(K-less) | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 30 | IgG1 HC 恒定结构域 C端K | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 31 | αFXI-13654p IgG1 HC C端 无K(K-less) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSYIYYADSVKGR RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SY DYDQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD <u>Y</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>W</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>O</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>H</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>G</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>C</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>C</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>M</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>W</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>O</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>F</u> <u>E</u> <u>M</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>F</u> <u>Y</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>W</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>F</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>W</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>L</u> |
| 32 | αFXI-13654p IgG1 HC C端K | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSYIYYADSVKGR RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR SY DYDQGYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD <u>Y</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>W</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>O</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>H</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>G</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>C</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>C</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>M</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>W</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>O</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>O</u> <u>F</u> <u>E</u> <u>M</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>F</u> <u>Y</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>W</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>F</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>W</u> <u>O</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>K</u> |
| 33 | αFXI-13716p IgG1 HC C端 无K(K-less) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOG RVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>G</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>D</u> <u>Y</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>W</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>O</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>T</u> <u>O</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>I</u> <u>C</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>H</u> <u>C</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>C</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>M</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>W</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>R</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>O</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>O</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>Q</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>F</u> <u>Y</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>W</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>F</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>W</u> <u>O</u> <u>O</u> <u>G</u> <u>N</u> <u>V</u> <u>F</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>P</u> <u>G</u> |

| | | |
|----|--|---|
| 34 | αFXI-13716p IgG1 HC C端K | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQOQNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</u> |
| 35 | αFXI-13716 IgG1 HC M103L C端 无K(K-less) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR GAYLLELYYYYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQOQNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG</u> |
| 36 | αFXI-13716 IgG1 HC M103L C端K | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR GAYLLELYYYYGMDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQOQNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</u> |
| 37 | 人 FXI | ECVTQLLKDTCFEGGDITVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPT RWFTCVLKDSVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGI NYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGT PTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCG RICTHHPGCLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSEGLPSTRIKSKALSQFSL QSCRHSIPVFCSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCNAVRCQFFTY TPAQASCNEGKGYKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMNECTTKI KPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCCGSIIGNWILTAHCFYQ VESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFGVQEIHDQYKMAESGYDIALLETT VNYTDSQRPICLPSKGDNRNVIYDCWVTGWYRKLKDKIQNTLQKAKIPLV TNEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACGDGSGGPLSCKHNEVWHL VGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV |
| 38 | 表位-A | YATRQFPSLEHRNICL |
| 39 | 表位-B | HTQTGTPTRITKL |
| 40 | IgG1 HC 恒定结构域 X = K 或不存在 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGIFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOQNVFSC SVMHEALHNHYTQKLSLSPGX |
| 41 | 人 IgG4 HC 恒定 结构域: S228P X = K | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPQVTCVVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGIFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM |

[0387]

| | | |
|----|--|---|
| | 或不存在 | HEALHNHYTQKSLSLSLGX |
| 42 | 编码 αFXI- I3654p IgG4 HC C端无K (K-less)的 DNA | GAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGACTGGTGAAACCCGGAGGA AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCTTCAGCTCCTACTC CATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAGTGGGTGAG CTCCATCTCCAGCAGCTCCTCCTATATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAG GCAGGTTCCACATCAGCAGGGATAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTCAGGGCCGAAGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCAGG AGCTATTACGACTACGACCAGGGCTATGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACAGTCACCGTGAGCTCCGCCTCCACCAAAGGACCCCTCCGTGTT TCCCCTGGCCCCCTGTAGCAGATCCACCAGCGAGAGCACCGCCGCTCTG GGCTGTCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACATCCGGCGTGCACACATTCCCCGCCGCTCTGCA AAGCAGCGGCCTCTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCCTGGGAACAAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAACCTCCA ACACCAAGGTCGACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCTCCTTGTC CCCTTGCCCTGCTCCTGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTTC CCCCAAACCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTCAC CTGCGTCTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAAGTGCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGG GAAGAGCAATTCAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTCC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAATGTAAGGTGTCCA ACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAGACAATCTCCAAGGCTAAGG GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTATACCCTCCCTCCCTCCAGGAGGA AATGACCAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCCTGGTGAAGGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAATCCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACAACACCCCCCGTGCTCGATTCCGACGGTTCTTTCTTCT GTACTCCAGGCTGACAGTGGACAAAAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGT CTTCAGCTGCAGCGTGTATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAG AAGAGCCTGTCCCTGAGCTGGGC |
| 43 | 编码 αFXI- I3654p IgG4 HC C端K的DNA | GAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGACTGGTGAAACCCGGAGGA AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCTTCAGCTCCTACTC CATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAAAGGCCTGGAGTGGGTGAG CTCCATCTCCAGCAGCTCCTCCTATATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAG GCAGGTTCCACATCAGCAGGGATAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTCAGGGCCGAAGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCAGG AGCTATTACGACTACGACCAGGGCTATGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACAGTCACCGTGAGCTCCGCCTCCACCAAAGGACCCCTCCGTGTT TCCCCTGGCCCCCTGTAGCAGATCCACCAGCGAGAGCACCGCCGCTCTG GGCTGTCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACATCCGGCGTGCACACATTCCCCGCCGCTCTGCA AAGCAGCGGCCTCTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCCTGGGAACAAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAACCTCCA ACACCAAGGTCGACAAGAGAGTGGAAAGCAAGTACGGCCCTCCTTGTC CCCTTGCCCTGCTCCTGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTTC CCCCAAACCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTCAC CTGCGTCTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAAGTGCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGG GAAGAGCAATTCAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTCCTGACAGTCC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAATGTAAGGTGTCCA ACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCGAGAAGACAATCTCCAAGGCTAAGG GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTATACCCTCCCTCCCTCCAGGAGGA AATGACCAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCCTGGTGAAGGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAATCCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACAACACCCCCCGTGCTCGATTCCGACGGTTCTTTCTTCT |

[0388]

| | | |
|----|--|--|
| | | GTACTCCAGGCTGACAGTGGACAAAAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGT CTTCAGCTGCAGCGTGATGCATGAGGCCCTGACAACCACTATACCCAG AAGAGCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAG |
| 44 | 编码 αFXI- 13654p LC 的DNA | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCTCCGTGAGCGCCAGCGTGGCG ACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTGGCT GGCTTGGTACCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTAC GCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCTCCAGATTTAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTTACCCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGTGAACAGCTACCCTATCACATTCCG GCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGAACCCTGGCCGCCCCAGCG TGTTTCATCTTCCCCCTCCGATGAGCAGCTGAAAAGCAGGACCCGCGCAG CGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAAGTGCAG TGGAAGGTCGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACAGCCCAAGAAAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGCCAGCCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCCAGG TGACACACCAGGGCTGAGCTCCCCGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGG CGAGTGC |
| 45 | 编码 αFXI- 13654p IgG1 HC C端 无K(K-less) 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAG CATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA TCCATTAGTAGTAGTAGTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG ATCTTACTACGACTACGATCAAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACACTGTCACCGTCTCCTC Agctagcacaanaaggaccaagcgtgttccactggcaccta gcagcaaatccaccagcggcggaaacagcagccctcgggtgcctggtgaaggattactccctgagccagtcacagtgt cctggaaactccggagccctgacatccggcgtgcacaccttcccgtgtgctgcaatccagcggactgtatagccctcag ctccgtcgtgacagtcctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaaccacaaccttccaacta aggtggacaaaaaggtggaaccacaatcctgtgataagaccatacatgcccacttgcctccctgactgactgctggg gggaccttccgtcttctgttctccaaaacaaaaagacacactcatgatcagccggacccccgaagtcacctgtgtgt ggtggacgtcagccacgaaatccagaggtcaagttcaattgttacgtgatggaagtggaagtcacaacgcaaaaac caaacctagagaagaacagtaataagcacatacaggggtgtccgtcctgacagtgctccaccagactggctcaat ggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgcctgcaccaattgagaaaaaattagcaagcaaaagg gcagccacgggaacccaggtgatacctgcccccaagccgggatgaactgacaaaaaccaggtcagcctgacat gcctggtgaaaagggttttaccgaagcgaatgtccgtcgaatgggagagcaacggacagccgaaaaaattaca ccacccacctgtgctgactccgatggagcttttctgtacagcaagctcacagtggacaagtcagatggcaaca gggcaacgtgttctcctcctcgtgatgcagaggccctccacaaccaatatacaaaaagtcctcctcctcagccag ga |
| 46 | 编码 αFXI- 13654p IgG1 HC C端K 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAG CATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA TCCATTAGTAGTAGTAGTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG ATCTTACTACGACTACGATCAAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACACTGTCACCGTCTCCTC Agctagcacaanaaggaccaagcgtgttccactggcaccta gcagcaaatccaccagcggcggaaacagcagccctcgggtgcctggtgaaggattactccctgagccagtcacagtgt cctggaaactccggagccctgacatccggcgtgcacaccttcccgtgtgctgcaatccagcggactgtatagccctcag ctccgtcgtgacagtcctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaaccacaaccttccaacta aggtggacaaaaaggtggaaccacaatcctgtgataagaccatacatgcccacttgcctccctgactgactgctggg gggaccttccgtcttctgttctccaaaacaaaaagacacactcatgatcagccggacccccgaagtcacctgtgtgt ggtggacgtcagccacgaaatccagaggtcaagttcaattgttacgtgatggaagtggaagtcacaacgcaaaaac caaacctagagaagaacagtaataagcacatacaggggtgtccgtcctgacagtgctccaccagactggctcaat ggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgcctgcaccaattgagaaaaaattagcaagcaaaagg |

[0389]

[0390]

| | | |
|----|--|---|
| | | gcagccacgggaaccccaggtgtataccctgcccccaagccgggatgaactgacaaaaaccaggtcagcctgacat gcctggtgaaagggttttaccacaagc gatattgccgtcgagtgaggagagcaacggacagccagaaaaaattacaaaa ccacccacactgtgctggactccgatggagcttttctgtacagcaagctcacagtgacaaagtcagatggcaaca gggcaacgtgttttctgctccgtgatgcaggggcccctccacaaccactatacaaaaagtcctctcctcagccag gaaag |
| 47 | 编码 αFXI- 13716p IgG4 HC C端 无K(K-less) 的DNA | CAGGTCCAGCTCGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGAGCC TCCGTCAAAGTGAGCTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTACA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCTGGAGTGGATGG GCATTATCAACCCAGCGGCGGCTCCACCTCCTACGCTCAGAAGTTCCA GGGCAGGGTGACCATGACCAGAGACACCAGCACCAGCACCGTGTATAT GGAGCTGAGCTCCCTGAGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTACTGCGCT AGGGGCGCCTACCTGATGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTCTCCAGCGCCAGCACAAAGGCC CTTCCGTGTTTCCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGAGCACCAGCGAAAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGAGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCG CCGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACCGT CCCCAGCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGATCAT AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGAGCAAATACGGC CCTCCCTGTCCCCCTGTCCCGCTCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGT GTTCTGTTCCTCCCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTGGTGCAGCTGAGCCAGGAGGACCCCGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCG TGCTACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTG TAAGGTGAGCAACAAAGGCCTCCCCAGCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAAGCTAAGGGACAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCCTCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA AAGGCTTTTACCCCTCCGACATTGCCGTGCAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAATAAGACAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGC TCCTTCTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTCGACAAATCCAGGTGGCAGGA GGGAAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGTCCCTGAGCCTCGGC |
| 48 | 编码 αFXI- 13716p IgG4 HC C端K的DNA | CAGGTCCAGCTCGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGAGCC TCCGTCAAAGTGAGCTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTCACATCCTACA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCTGGAGTGGATGG GCATTATCAACCCAGCGGCGGCTCCACCTCCTACGCTCAGAAGTTCCA GGGCAGGGTGACCATGACCAGAGACACCAGCACCAGCACCGTGTATAT GGAGCTGAGCTCCCTGAGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTACTGCGCT AGGGGCGCCTACCTGATGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTCTCCAGCGCCAGCACAAAGGCC CTTCCGTGTTTCCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGAGCACCAGCGAAAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGAGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCG CCGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACCGT CCCCAGCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGATCAT AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGAGCAAATACGGC CCTCCCTGTCCCCCTGTCCCGCTCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGT GTTCTGTTCCTCCCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTGGTGCAGCTGAGCCAGGAGGACCCCGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCG TGCTACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTG TAAGGTGAGCAACAAAGGCCTCCCCAGCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAAGCTAAGGGACAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCCTCC |

[0391]

| | | |
|----|---|--|
| | | AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA AAGGCTTTTACCCCTCCGACATTGCCGTCGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAATAAAGACAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGC TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTCGACAAATCCAGGTGGCAGGA GGGAAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCAGAAGAGCCTGTCCCTGAGCCTCGGCAAG |
| 49 | 编码 αFXI- 13716p 的DNA | GAGATCGTCATGACCCAGAGCCCTGCTACCCTGAGCGTGAGCCCTGGCG AAAGGGCCACCCTGTCCCTGTAGGGCCAGCCAGAGCGTGTCCAGCAACCT GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCCCTAGGCTGCTGATCTAC GGCGCCAGCACCAGAGCTACCGGCATCCCTGCTAGGTTCTCCGGAAGCG GCTCCGGCACCGAGTTCACCTGACCATTAGCTCCCTGACAGCGAGGA CTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTTCAACGACTGGCCCTGACCTTCG GCGGAGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCCGCTCCCTCCGT GTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCC GTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAGTCCGTGA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACTCCCTGAGCTCCACCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAGGT GACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG CGAATGC |
| 50 | DNA 编码 αFXI- 13716p IgG1 HC C端 无K(K-less) 的DNA | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACAG CATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG AATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCAACATGACCAGGGACACGTCCACGACACAGTCTACATG GAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGGTGCTTATCTAATGGAGTTATACTACTATTACGGTATGGATGCTGG GGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCAgctagcacaaggaccaagcgtgttccac tggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgctggtgaaggattacttccctgagcca gtcacagtgtcctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgctgcaatccagcggactgt atagcctcagctccgtcgtgacagtccttccagcagcctgggcacacagacttacatttgaacgtgaaccacaacct tccaacactaaggtggacaaaagggtgaacccaatcctgtgataagaccatacatgcccaacctgtcccgtcctga gctgctgggggaccttccgtcttctgtttctcctcaaaacaaaagacacactcatgatcagccggacccccgaagtca cctgtgtgtgtgtgacgtcagccacgaagatccagaggtcaagttcaattggtacgtgatggatggatggaagtcacaa cgcaaaaacaaacctagagaagaacagtaaatgacacatacagggtgtgctcgtcctgacagtgtcaccacagga ctggctcaatggcaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgctcaccattgagaaaaaactagcag ggcaaaagggcagccacgggaacccaggtgtataacctgcccccaagccggatgaactgacaaaaaacaggtc agcctgacatgcctgtgaaagggtttaccgaagcgaatattgccgtcagtgaggagagcaacggacagccagaaaac aattacaaaaccacccacctgtgtgactccgatggagcttttctgtacagcaagctcaggtggacaagtcag atggcaacagggcaacgttttctcctccgtgatgcacgagccctccacaaccactatacacaagaatcctctccc tcagcccagga |
| 51 | 编码 αFXI- 13716p IgG1 HC C端K的DNA | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACAG CATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG AATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCAACATGACCAGGGACACGTCCACGACACAGTCTACATG GAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGGTGCTTATCTAATGGAGTTATACTACTATTACGGTATGGATGCTGG GGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCAgctagcacaaggaccaagcgtgttccac tggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgctggtgaaggattacttccctgagcca gtcacagtgtcctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgctgcaatccagcggactgt atagcctcagctccgtcgtgacagtccttccagcagcctgggcacacagacttacatttgaacgtgaaccacaacct tccaacactaaggtggacaaaagggtgaacccaatcctgtgataagaccatacatgcccaacctgtcccgtcctga gctgctgggggaccttccgtcttctgtttctcctcaaaacaaaagacacactcatgatcagccggacccccgaagtca |

| | | |
|----|--|--|
| | | cctgtgtggtggtggacgtagccacgaagatccagagggtcaagttcaattggtacgtggatggagtggaaagtccacaa cgcaaaaaccaacctagagaagaacagtagcaatagcacatacaggggtgtccgtcctgacagtgctccaccaggga ctggctcaatggcaaaagagataagtcaaggtgagcaacaaggccctgctgcaccaattgagaaaaaactagcaa ggcaaaagggcgagccacgggaacccagggtataccctgccccaaagccgggagaaactgacaaaaaccagggtc agcctgacatgcctgtgaaagggtttacccaagcgatattgccgtcagtgaggagcaacggacagccagaaaaac aattacaaaaccacccacctgtgctggactccgatgggagcttttctgtacagcaagctcagtgagacaagtccag atggcaacagggaacgttttctgctccgtgatgcacgaggccctccacaaccactatacaaaaagtccctctccc tcagcccaggaaag |
| 52 | 编码 αFXI- 13716 IgG4 HC S228P Q1E M103L C端 无K(K-less) 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCACCATGACCAGGGATAACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGACC TTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGTAGCAGATCCACCTCCGAATCCACCG CCGCTCTGGGCTGTCTCGTCAAGGATTATTTCCCCGAGCCTGTGACCGTG TCCTGGAACCTCCGGAGCCCTCACCTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGT GCTCCAGTCCAGCGGCTGTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAATGTGGACCACAAGC CCAGCAATACCAAGGTGGACAAGAGGGGTGGAGTCCAAATACGGACCTC CCTGTCCCCCTGCCCGCTCCCGAATTTCTGGGAGGCCCTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACACTGATGATTTCCAGGACCCCTG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTCAGCCAGGAAGATCCTGAGGTGCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAAGTGCATAACGCCAAGACCAAG CCCAGGGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTCAGCGTGTCTG ACAGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGACTCCCCCTCCATCGAGAAAACAATCAGCAAGG CCAAAGGCCAGCCAGAGAACCTCAAGTCTATACCTCCCCCTAGCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG CTTTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCC GAGAACAACATAAGACAACCCCTCCCGTGCTCGACTCCGATGGAAGCT TTTTCTCTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGG AAATGTGTTACAGTGCAGCGTATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACCAAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGA |
| 53 | 编码 αFXI- 13716 IgG4 HC S228P Q1E M103L C端K 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCACCATGACCAGGGATAACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGACC TTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGTAGCAGATCCACCTCCGAATCCACCG CCGCTCTGGGCTGTCTCGTCAAGGATTATTTCCCCGAGCCTGTGACCGTG TCCTGGAACCTCCGGAGCCCTCACCTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGT GCTCCAGTCCAGCGGCTGTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAATGTGGACCACAAGC CCAGCAATACCAAGGTGGACAAGAGGGGTGGAGTCCAAATACGGACCTC CCTGTCCCCCTGCCCGCTCCCGAATTTCTGGGAGGCCCTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACACTGATGATTTCCAGGACCCCTG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTCAGCCAGGAAGATCCTGAGGTGCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAAGTGCATAACGCCAAGACCAAG CCCAGGGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTCAGCGTGTCTG |

[0392]

[0393]

| | | |
|----|---|---|
| | | ACAGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGACTCCCCTCCATCGAGAAAACAATCAGCAAGG CCAAAGGCCAGCCAGAGAACCTCAAGTCTATACCCTCCCCCTAGCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGAAGCTGACCTGCCTGGTGAAGGG CTTTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCC GAGAACAATAAGACAACCCCTCCCGTGCTCGACTCCGATGGAAGCT TTTTCTCTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGG AAATGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACCAAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGAAAG |
| 54 | 编码 αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E M103L C端 无K(K-less) 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCAACATGACCAGGGATACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCgctagcacaagaagaccgaagc gtttccactggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgctgtggaaggattactccc tgagccagtcacagtgctcctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgctgcaatccagc ggactgtatagcctcagctccgtcgtgacagtcctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaacca caaacctccaactaaggtggacaaaaaggtggaacccaatcctgtgataagaccatacatgccacctgtccc gctcctgagctgctgggggaccttcgctttctgtttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccc cgaagtcacctgtgtgtggtggagtcagccacgaagatccagaggtcaagttcaaltggtacgtggtggaaggaa gtccacaacgcaaaaaccaaacttagagaagaacagtaaatagcacatacaggggtgctgctcctgacagtgctc caccagactggctcaatggcaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgctgacccaattgaaaaac aattagcaaggcaaggggagccacgggaaccccaggtgtataccctgcccccaagccggatgaactgacaaaa aaccagtcagcctgacatgctggtgaaaggggtttacccaagcgataltgcccgtcagtgaggagcaacggacag ccagaaaaaattacaaaaccaccccacctgtgctggactccgatggagcttttctgtacagcaagctcacagtgga caagtcagatggcaacagggcaacgtgttttctgctccgtgatgcagggccctccacaaccactatacaaaaag tcctctccctcagcccaggaa |
| 55 | 编码 αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E M103L C端K 的DNA | GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCAACATGACCAGGGATACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCgctagcacaagaagaccgaagc gtttccactggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgctgtggaaggattactccc tgagccagtcacagtgctcctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgctgcaatccagc ggactgtatagcctcagctccgtcgtgacagtcctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaacca caaacctccaactaaggtggacaaaaaggtggaacccaatcctgtgataagaccatacatgccacctgtccc gctcctgagctgctgggggaccttcgctttctgtttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccc cgaagtcacctgtgtgtggtggagtcagccacgaagatccagaggtcaagttcaaltggtacgtggtggaaggaa gtccacaacgcaaaaaccaaacttagagaagaacagtaaatagcacatacaggggtgctgctcctgacagtgctc caccagactggctcaatggcaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgctgacccaattgaaaaac aattagcaaggcaaggggagccacgggaaccccaggtgtataccctgcccccaagccggatgaactgacaaaa aaccagtcagcctgacatgctggtgaaaggggtttacccaagcgataltgcccgtcagtgaggagcaacggacag ccagaaaaaattacaaaaccaccccacctgtgctggactccgatggagcttttctgtacagcaagctcacagtgga caagtcagatggcaacagggcaacgtgttttctgctccgtgatgcagggccctccacaaccactatacaaaaag tcctctccctcagcccaggaa |
| 56 | 前导序列A | MSVPTQVLGLLLLWLT DARC |

| | | |
|----|--|--|
| 57 | 前导序列B | MEWSWVFLFFLSVTTGVHS |
| 58 | 前导序列C | MELGLCWVFLVAILEGVQC |
| 59 | α FXI-13654p-IgG4 HC S228P X = K 或不存在 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYD YDQGYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLX |
| 60 | α FXI-13716p-IgG4 HC S228P X = K 或不存在 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARG AYLMELYYYYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLX |
| 61 | α FXI-13716-IgG4 HC S228P 1Q1E M103L X = K 或不存在 | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGA YLLELYYYYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLX |
| 62 | α FXI-13654p-IgG1 HC X = K 或不存在 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYD YDQGYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGX |
| 63 | α FXI-13716p-IgG1 HC X = K 或不存在 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARG AYLMELYYYYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGX |
| 64 | α FXI-13716-IgG1 HC | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGA YLLELYYYYGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC |

[0394]

[0395]

| | | |
|----|--|---|
| | IQIE M103L X = K 或 不存在 | LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX |
| 65 | αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E C端 无K(K-less) | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTOTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u> |
| 66 | αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E C端K | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTOTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u> |
| 67 | αFXI- 13716- IgG4 HC S228P Q1E C端 无K(K-less) | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTY</u> <u>TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVDVSOEDPEVOFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HODWLNNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSOEEMTKNOV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG</u> |
| 68 | αFXI- 13716- IgG4 HC S228P Q1E C端K | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLMELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTY</u> <u>TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVDVSOEDPEVOFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HODWLNNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSOEEMTKNOV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</u> |
| 69 | αFXI- 13716- IgG4 HC S228P M103L C端 无K(K-less) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLLELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYT</u> <u>CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>PEVTCVVDVSOEDPEVOFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>ODWLNNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGPREPOVYTLPPSOEEMTKNOVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG</u> |
| 70 | αFXI- 13716- IgG4 HC | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAOKFOGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR GAYLLELYYYYGMDV WGQGT TVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG |

[0396]

| | | |
|----|---------------------------|---|
| | S228P M103L C端K | <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT</u> <u>CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> <u>PEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSOEEMTKNOVS</u> <u>LTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSRLTVDKSRWQE</u> <u>GNVFSCSVMEALHNHYTOKSLSLSLGK</u> |
| 71 | 抗RSV K轻链 | MAPVQLLGLLVFLPAMRCDIQMTQSPSTLSASVGDRTITCKCQLSVGYM HWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAT YYCFQGSQYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVEFIFPPSDEQLKSGTASVYCLINNFY <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSIYSLSSITLISKADYEKHKVYACE</u> <u>VTHOGLSSPVTKSFNRGEC</u> |
| 72 | 抗 RSV IgG4 HC S228P | MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSG MSVGWIRQPPGKALEWLADIWDDKDYNSPLKSRILTISKDTSKNQVVLK VTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFLAPC <u>SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSSVVT</u> <u>VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHODWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPP</u> <u>SOEEMTKNOVSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYS</u> <u>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTOKSLSLSLGK</u> |

[0397] 尽管本文参考说明性实施方案描述了本发明,但应当理解的是,本发明不限于此。具有本领域普通技术以及接受本文教导的人员将认识到在其范围内的额外的改进和实施方案。因此,本发明仅被本文所附权利要求所限制。

- <110> Merck Sharp & Dohme Corp.
 Chen, Zhu
 Ellsworth, Kenneth P
 Milligan, James A
 Oldham, Elizabeth
 Seiffert, Dietmar
 Tabrizifard, Mohammad
 Ganti, Vaishnavi
- <120> 抗凝血因子XI抗体
- <130> 23617
- <150> 62/281,842
 <151> 2016-01-22
- <160> 72
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- [0001] <220>
 <223> α -FXI-13654p HC-CDR1
- <400> 1
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5
- <210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> α -FXI-13654p HC-CDR2
- <400> 2
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
- Gly
- <210> 3
 <211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p HC-CDR3

<400> 3

Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p LC-CDR1

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

[0002] <210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p LC-CDR2

<400> 5

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p LC-CDR3

<400> 6

Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 7
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 HC-CDR1

<400> 7

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ser Met His
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 HC-CDR2

<400> 8

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0003]

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p HC-CDR3

<400> 9

Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 LC-CDR1

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-136716p和 α -FXI-13716 LC-CDR2

<400> 11

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 LC-CDR3

<400> 12

Gln Gln Phe Asn Asp Trp Pro Leu Thr
 1 5

[0004]

<210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716 HC-CDR3

<400> 13

Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 14
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人IgG4 HC恒定结构域: (S228P)位置108的S被P替代

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (327)..(327)

<223> Xaa是Lys或不存在

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0005]

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

[0006]

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Xaa
325

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人κ LC恒定结构域

<400> 15

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 16
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p HC可变区

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0007] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13654p κ LC可变区

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

[0008] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 18
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13654p-IgG4 HC S228P C端无K (K-less)

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

[0009]

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

[0010]

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 19

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α-FXI-13654p κ LC

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

[0011]

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 20
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716p HC可变区

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

[0012] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 21
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 κ LC可变区

<400> 21

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0013]

<210> 22

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716p-IgG4 HC S228P C端无K (K-less)

<400> 22

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

[0014]

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

[0015]

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 23

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716p和 α -FXI-13716 κ LC

<400> 23

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Trp Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

[0016]

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 24

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716 HC可变区 (Q1E M103L)

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0017]

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C端无K (K-less)

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

[0018]

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

[0019]

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 26

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α-FXI-13654p-IgG4 HC S228P C端K

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0020]

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

[0021]

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 27

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716p-IgG4 HC S228P C端K

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

[0022] Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

[0023]

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 28

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

[0024]

<220>

<223> α -FXI-13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C端K

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

[0025]

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

[0026]

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 29

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 HC恒定结构域 C端无K (K-less)

<400> 29

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

[0027]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 30

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IgG1 HC恒定结构域 C端K

<400> 30

[0028]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

[0029]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 31
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13654p IgG1 HC C端无K (K-less)

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

[0030] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

[0031]

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 32
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13654p IgG1 HC C端K

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0032] Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

[0033]

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 33

<211> 453

<212> PRT

[0034]

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716p IgG1 HC C端无K (K-less)

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

[0035]

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

[0036] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 34
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716p IgG1 HC C端K

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

[0037]

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

[0038]

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 35
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> α-FXI-13716 IgG1 HC M103L C端无K (K-less)

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0039]

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320

[0040]

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 36
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716 IgG1 HC M103L C端K

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

[0041]

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255
 [0042]
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 275 280 285
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 37
<211> 607
<212> PRT
<213> 智人

[0043]

<400> 37

Glu Cys Val Thr Gln Leu Leu Lys Asp Thr Cys Phe Glu Gly Gly Asp
1 5 10 15

Ile Thr Thr Val Phe Thr Pro Ser Ala Lys Tyr Cys Gln Val Val Cys
20 25 30

Thr Tyr His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Thr Phe Thr Ala Glu Ser Pro
35 40 45

Ser Glu Asp Pro Thr Arg Trp Phe Thr Cys Val Leu Lys Asp Ser Val
50 55 60

Thr Glu Thr Leu Pro Arg Val Asn Arg Thr Ala Ala Ile Ser Gly Tyr
65 70 75 80

Ser Phe Lys Gln Cys Ser His Gln Ile Ser Ala Cys Asn Lys Asp Ile
85 90 95

Tyr Val Asp Leu Asp Met Lys Gly Ile Asn Tyr Asn Ser Ser Val Ala

| | 100 | 105 | 110 |
|--------|--|-----|-----|
| | Lys Ser Ala Gln Glu Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asp Asp Val His Cys 115 | 120 | 125 |
| | His Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Arg Gln Phe Pro Ser Leu Glu His Arg 130 | 135 | 140 |
| | Asn Ile Cys Leu Leu Lys His Thr Gln Thr Gly Thr Pro Thr Arg Ile 145 | 150 | 155 |
| | Thr Lys Leu Asp Lys Val Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ser Cys Ala 165 | 170 | 175 |
| | Leu Ser Asn Leu Ala Cys Ile Arg Asp Ile Phe Pro Asn Thr Val Phe 180 | 185 | 190 |
| | Ala Asp Ser Asn Ile Asp Ser Val Met Ala Pro Asp Ala Phe Val Cys 195 | 200 | 205 |
| [0044] | Gly Arg Ile Cys Thr His His Pro Gly Cys Leu Phe Phe Thr Phe Phe 210 | 215 | 220 |
| | Ser Gln Glu Trp Pro Lys Glu Ser Gln Arg Asn Leu Cys Leu Leu Lys 225 | 230 | 235 |
| | Thr Ser Glu Ser Gly Leu Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser Lys Ala 245 | 250 | 255 |
| | Leu Ser Gly Phe Ser Leu Gln Ser Cys Arg His Ser Ile Pro Val Phe 260 | 265 | 270 |
| | Cys His Ser Ser Phe Tyr His Asp Thr Asp Phe Leu Gly Glu Glu Leu 275 | 280 | 285 |
| | Asp Ile Val Ala Ala Lys Ser His Glu Ala Cys Gln Lys Leu Cys Thr 290 | 295 | 300 |
| | Asn Ala Val Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Thr Pro Ala Gln Ala Ser 305 | 310 | 315 |
| | Cys Asn Glu Gly Lys Gly Lys Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Asn Gly | | |

| | 325 | 330 | 335 |
|--------|--|-----|-----|
| | Ser Pro Thr Lys Ile Leu His Gly Arg Gly Gly Ile Ser Gly Tyr Thr 340 | 345 | 350 |
| | Leu Arg Leu Cys Lys Met Asp Asn Glu Cys Thr Thr Lys Ile Lys Pro 355 | 360 | 365 |
| | Arg Ile Val Gly Gly Thr Ala Ser Val Arg Gly Glu Trp Pro Trp Gln 370 | 375 | 380 |
| | Val Thr Leu His Thr Thr Ser Pro Thr Gln Arg His Leu Cys Gly Gly 385 | 390 | 395 |
| | Ser Ile Ile Gly Asn Gln Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Tyr 405 | 410 | 415 |
| | Gly Val Glu Ser Pro Lys Ile Leu Arg Val Tyr Ser Gly Ile Leu Asn 420 | 425 | 430 |
| [0045] | Gln Ser Glu Ile Lys Glu Asp Thr Ser Phe Phe Gly Val Gln Glu Ile 435 | 440 | 445 |
| | Ile Ile His Asp Gln Tyr Lys Met Ala Glu Ser Gly Tyr Asp Ile Ala 450 | 455 | 460 |
| | Leu Leu Lys Leu Glu Thr Thr Val Asn Tyr Thr Asp Ser Gln Arg Pro 465 | 470 | 475 |
| | Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Arg Asn Val Ile Tyr Thr Asp Cys 485 | 490 | 495 |
| | Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr Arg Lys Leu Arg Asp Lys Ile Gln Asn 500 | 505 | 510 |
| | Thr Leu Gln Lys Ala Lys Ile Pro Leu Val Thr Asn Glu Glu Cys Gln 515 | 520 | 525 |
| | Lys Arg Tyr Arg Gly His Lys Ile Thr His Lys Met Ile Cys Ala Gly 530 | 535 | 540 |
| | Tyr Arg Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro | | |

<400> 40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0047]

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| | 210 | | 215 | | 220 | | | | | | | | | | | | | | |
| | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | | | |
| | 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 | | | |
| | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | | | |
| | | | | 245 | | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | |
| | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | | | |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | | | | |
| | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | | | |
| | | | 275 | | | | | 280 | | | | | 285 | | | | | | |
| | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | | | |
| | 290 | | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | | | | |
| | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | | | |
| | 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | | | |
| [0048] | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Xaa | | | | | | | | | |
| | | | | 325 | | | | | | 330 | | | | | | | | | |
| | <210> | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> | 327 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> | 人工序列 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <220> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <223> | 人IgG4 HC恒定结构域: S228P | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <220> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <221> | MISC FEATURE | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <222> | (327)..(327) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <223> | Xaa是Lys或不存在 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | | | |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | | | |
| | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | | | |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | | | |
| | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | | | |

| | 35 | | | | | | 40 | | | | | | | | | 45 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
| | 50 | | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr |
| | 65 | | | | | 70 | | | | 75 | | | | | | 80 |
| | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
| | | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| | Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Ser | Cys | Pro | Ala | Pro |
| | | | | 100 | | | | | | 105 | | | | | 110 | |
| | Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |
| | 130 | | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| [0049] | Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |
| | 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe |
| | | | | 165 | | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | | | 190 | |
| | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu |
| | | | 195 | | | | | 200 | | | | | | 205 | | |
| | Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |
| | | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys |
| | 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |
| | | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys |

| | | | | | |
|---|-----|--|-----|--|-----|
| | 260 | | 265 | | 270 |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser | | | | | |
| | 275 | | 280 | | 285 |
| Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser | | | | | |
| | 290 | | 295 | | 300 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser | | | | | |
| | 305 | | 310 | | 315 |
| | | | | | 320 |
| Leu Ser Leu Ser Leu Gly Xaa | | | | | |
| | | | 325 | | |

<210> 42
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 编码 α -FXI-13654p IgG4 HC C端无K (K-less)的DNA

[0050] <400> 42

| | |
|---|-----|
| gaagtgcagc tggtcgaaag cggcggcgga ctggtgaaac ccggaggaag cctgaggctg | 60 |
| agctgtgccg ccagcggctt taccttcagc tcctactcca tgaactgggt gaggcagget | 120 |
| cctggaaaag gcttgagtg ggtgagctcc atctccagca gtcctccta tatctactac | 180 |
| gccgactccg taaaggcag gttcaccatc agcagggata atgccaagaa cagcctgtac | 240 |
| ctgcagatga actccctcag ggccgaagac acagccgtgt actactgcgc caggagctat | 300 |
| tacgactacg accagggcta tggcatggac gtgtggggcc agggcaccac agtcaccgtg | 360 |
| agctccgctt ccaccaaagg accctccgtg tttccctgg cccctgtag cagatccacc | 420 |
| agcgagagca ccgccgtctt gggctgtctc gtgaaggatt acttccccga gccctgacc | 480 |
| gtgagctgga actctggcgc cctgacatcc ggcgtgcaca cattccccgc cgtcctgcaa | 540 |
| agcagcggcc tctatagcct gagctccgtg gtgaccgtgc cctccagcag cctgggaaca | 600 |
| aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cctccaaca ccaaggtcga caagagagtg | 660 |
| gaaagcaagt acggccctcc ttgtccccct tgcctgctc ctgagttcct gggcggaccc | 720 |
| agcgtgttcc tgtttcccc caaaccaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag | 780 |
| gtcacctgcg tcgtggtgga cgtgagccag gaggaccccg aagtgcagtt caactgtac | 840 |

| | | |
|--------|--|------|
| | gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaaagagca attcaactcc | 900 |
| | acctacaggg tgggtgtccgt cctgacagtc ctccaccagg actggctgaa cggaaaggag | 960 |
| | tacaaatgta aggtgtccaa caaggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag | 1020 |
| | gctaagggcc agcccagaga gccccagggtg tataccctcc ctccctccca ggaggaaatg | 1080 |
| | accaagaacc aggtctccct gacctgcctg gtgaagggtt tetatcccag cgacatcgcc | 1140 |
| | gtggaatggg aatccaacgg ccagcccag aacaactaca agacaacacc ccccggtgctc | 1200 |
| | gattccgacg gttctttctt cctgtactcc aggctgacag tggacaaaag caggtggcag | 1260 |
| | gagggcaatg tcttcagctg cagcgtgatg catgaggccc tgcacaacca ctatacccag | 1320 |
| | aagagcctgt ccctgagcct gggc | 1344 |
| | <210> 43 | |
| | <211> 1347 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> 编码 α -FXI-13654p IgG4 HC C端K的DNA | |
| [0051] | <400> 43 | |
| | gaagtgcagc tggctgaaag cggcggcggg ctggtgaaac ccggaggaag cctgaggctg | 60 |
| | agctgtgccg ccagcggctt taccttcagc tcctactcca tgaactgggt gaggcagget | 120 |
| | cctggaaaag gcctggagtg ggtgagctcc atctccagca gctcctccta tatctactac | 180 |
| | gccgactccg taaaggcag gttcaccatc agcagggata atgccaagaa cagcctgtac | 240 |
| | ctgcagatga actccctcag ggccgaagac acagccgtgt actactgcgc caggagctat | 300 |
| | tacgactacg accagggcta tggcatggac gtgtggggcc agggcaccac agtcaccgtg | 360 |
| | agctccgctt ccaccaaagg accctccgtg tttccctgg cccctgtag cagatccacc | 420 |
| | agcgagagca ccgccgtctt gggctgtctc gtgaaggatt acttccccga gcccgtagc | 480 |
| | gtgagctgga actctggcgc cctgacatcc ggcgtgcaca cattccccgc cgtcctgcaa | 540 |
| | agcagcggcc tctatagcct gagctccgtg gtgaccgtgc cctccagcag cctgggaaca | 600 |
| | aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cctccaaca ccaaggtcga caagagagtg | 660 |
| | gaaagcaagt acggccctcc ttgtccccct tgcctgtctc ctgagttcct gggcggaccc | 720 |
| | agcgtgttcc tgtttcccc caaaccaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag | 780 |
| | gtcacctgcg tcgtggtgga cgtgagccag gaggacccc aagtgcagtt caactggtac | 840 |

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggagagca attcaactcc 900
 acctacaggg tgggtgccgt cctgacagtc ctccaccagg actggctgaa cggaaaggag 960
 taaaaatgta aggtgtccaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1020
 gctaagggcc agcccagaga gccccagggtg tatacctcc ctccctccca ggaggaaatg 1080
 accaagaacc aggtctccct gacctgcctg gtgaagggt tetatcccag cgacatcgcc 1140
 gtggaatggg aatccaacgg ccagcccag aacaactaca agacaacacc ccccggtctc 1200
 gattccgacg gttctttctt cctgtactcc aggctgacag tggacaaaag caggtggcag 1260
 gagggcaatg tcttcagctg cagcgtgatg catgaggccc tgcacaacca ctatacccag 1320
 aagagcctgt ccctgagcct gggcaag 1347

<210> 44
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 编码 α -FXI-13654p LC的DNA

[0052] <400> 44
 gacatccaga tgaccagag cccttctcc gtgagcgcca gcgtcggcga cagagtgacc 60
 atcacctgca gagccagcca gggcatcagc agctggctgg cttggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcagcc tgcagagcgg cgtgcctcc 180
 agatttagcg gcagcggcag cggcaccgac tttaccctca caatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ctacctacta ctgccagcag gtgaacagct accctatcac attcggcggc 300
 ggcaccaagg tggagatcaa gagaaccgtg gccgccccca gegtgttcat cttccccccc 360
 tccgatgagc agctgaaaag cggcaccgcc agcgtcgtgt gcctgctgaa caattctac 420
 cccagggagg ccaaagtgca gtggaaggtc gacaacgccc tgcagtccgg caacagccaa 480
 gaaagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgtccag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggtgac acaccagggc 600
 ctgagctccc ccgtgaccaa gagcttcaat aggggcgagt gc 642

<210> 45
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> 人工序列

| | | | |
|--------|-------|--|------|
| | <220> | | |
| | <223> | 编码 α -FXI-13654p IgG1 HC C端无K (K-less)的DNA | |
| | <400> | 45 | |
| | | gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc | 60 |
| | | tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccagget | 120 |
| | | ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac | 180 |
| | | gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat | 240 |
| | | ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagatcttac | 300 |
| | | tacgactacg atcaaggata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc | 360 |
| | | tcctcagcta gcacaaaagg accaagcgtg tttccactgg cacctagcag caaatccacc | 420 |
| | | agcggcggaa cagcagccct cgggtgcctg gtgaaggatt acttccctga gccagtcaca | 480 |
| | | gtgtcctgga actccggagc cctgacatcc ggcgtgcaca cttccccgc tgtgctgcaa | 540 |
| | | tccagcggac tgtatagcct cagctccgtc gtgacagtcc cttccagcag cctgggcaca | 600 |
| | | cagacttaca tttgcaacgt gaaccacaaa cttccaaca ctaagggtgga caaaaaggtg | 660 |
| [0053] | | gaacccaaat cctgtgataa gaccataca tgcccacett gtcccgtcc tgagctgctg | 720 |
| | | gggggacett ccgtctttct gtttctcca aaacaaaag acacactcat gatcagccgg | 780 |
| | | acccccgaag tcacctgtgt ggtggtggac gtcagccacg aagatccaga ggtcaagttc | 840 |
| | | aattggtacg tggatggagt ggaagtccac aacgcaaaaa ccaaacctag agaagaacag | 900 |
| | | tacaatagca catacagggt ggtgtccgtc ctgacagtgc tccaccagga ctggetcaat | 960 |
| | | ggcaaagagt ataagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ctgcaccaat tgagaaaaca | 1020 |
| | | attagcaagg caaaggggca gccacgggaa ccccaggtgt ataccctgcc cccaagccgg | 1080 |
| | | gatgaactga ccaaaaacca ggtcagcctg acatgcctgg tgaaagggtt ttaccaage | 1140 |
| | | gatattgccg tcgagtggga gagcaacgga cagccagaaa acaattaca aaccaccca | 1200 |
| | | cctgtgctgg actccgatgg gagcttttct ctgtacagca agctcacagt ggacaagtcc | 1260 |
| | | agatggcaac agggcaacgt gtttctctgc tccgtgatgc acgaggccct ccacaaccac | 1320 |
| | | tatacacaaa agtccctctc cctcagccca gga | 1353 |
| | <210> | 46 | |
| | <211> | 1356 | |
| | <212> | DNA | |
| | <213> | 人工序列 | |

| | | | |
|--------|-------|---|------|
| | <220> | | |
| | <223> | 编码 α -FXI-13654p IgG1 HC C端K的DNA | |
| | <400> | 46 | |
| | | gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc | 60 |
| | | tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccagget | 120 |
| | | ccaggaagg ggctggagt ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac | 180 |
| | | gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat | 240 |
| | | ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcttac | 300 |
| | | tacgactacg atcaaggata cggaatggac gtatggggcc aggaacaac tgtcaccgtc | 360 |
| | | tcctcagcta gcacaaaagg accaagcgtg tttccactgg cacctagcag caaatccacc | 420 |
| | | agcggcgaa cagcagccct cgggtgcctg gtgaaggatt acttccctga gccagtcaca | 480 |
| | | gtgtcctgga actccggagc cctgacatcc ggcgtgcaca cttccccgc tgtgctgcaa | 540 |
| | | tccagcggac tgtatagcct cagctccgtc gtgacagtcc cttccagcag cctgggcaca | 600 |
| | | cagacttaca tttgcaacgt gaaccacaaa cttccaaca ctaagggtga caaaaaggtg | 660 |
| [0054] | | gaacccaaat cctgtgataa gaccataca tgcccacett gtcccgtcc tgagctgctg | 720 |
| | | gggggacett ccgtctttct gtttctcca aaacaaaag acacactcat gatcagccgg | 780 |
| | | acccccgaag tcacctgtgt ggtggtggac gtcagccacg aagatccaga ggtcaagttc | 840 |
| | | aattggtacg tggatggagt ggaagtccac aacgcaaaaa ccaaacctag agaagaacag | 900 |
| | | tacaatagca catacagggt ggtgtccgtc ctgacagtgc tccaccagga ctggetcaat | 960 |
| | | ggcaaagagt ataagtgcaa ggtgagcaac aaggccctgc ctgcaccaat tgagaaaaca | 1020 |
| | | attagcaagg caaaggggca gccacgggaa ccccaggtgt ataccctgcc cccaagccgg | 1080 |
| | | gatgaactga caaaaacca ggtcagcctg acatgcctgg tgaaagggtt ttaccaage | 1140 |
| | | gatattgccg tcgagtggga gagcaacgga cagccagaaa acaattaca aaccaccca | 1200 |
| | | cctgtgctgg actccgatgg gagcttttct ctgtacagca agctcacagt ggacaagtcc | 1260 |
| | | agatggcaac agggcaacgt gtttctctgc tccgtgatgc acgaggccct ccacaaccac | 1320 |
| | | tatacacaaa agtccctctc cctcagccca ggaaag | 1356 |
| | <210> | 47 | |
| | <211> | 1350 | |
| | <212> | DNA | |
| | <213> | 人工序列 | |

| | | | |
|--------|-------|--|------|
| | <220> | | |
| | <223> | 编码 α -FXI-13716p IgG4 HC C端无K (K-less)的DNA | |
| | <400> | 47 | |
| | | caggtccagc tcgtgcagag cggagccgag gtgaagaagc ccggagcctc cgtcaaagtg | 60 |
| | | agctgtaaag ccagcggcta caccttcaca tcctacagca tgcaactgggt gaggcagget | 120 |
| | | cctggccaag gcctggagtg gatgggcatt atcaaccca gcggcgctc cacctcctac | 180 |
| | | gctcagaagt tccagggcag ggtgaccatg accagagaca ccagcaccag caccgtgtat | 240 |
| | | atggagctga gctccctgag gagcaggac acagccgtgt actactgctc tagggcgcc | 300 |
| | | tacctgatgg agctgtacta ctactacgga atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg | 360 |
| | | acagtctcca gcgccagcac caaaggccct tccgtgtttc ccctggcccc ctgcagcagg | 420 |
| | | agcaccagcg aaagcacagc cgccctgggc tgtctgggtga aggactactt ccccgaaacc | 480 |
| | | gtgaccgtga gctggaacag cggagctctg acctccggcg tgcacacatt tcccgcctg | 540 |
| | | ctgcagtcca gcggactgta cagcctgtcc agcgtgggtga ccgtccccag ctccagcctg | 600 |
| | | ggcaccaaga cctacacctg taactggat cataagccca gcaacaccaa ggtggacaag | 660 |
| [0055] | | agagtggaga gcaaatacgg ccctccctgt cccccttgtc ccgtcccga atttctgggc | 720 |
| | | ggcccttccg tgttctgtt cccccctaag cccaaggaca ccctgatgat cagcagaacc | 780 |
| | | cccgaagtca catgcgtggt ggtcgacgtg agccaggagg accccgaggt ccagtttaac | 840 |
| | | tggtacgtgg acggagtgga agtgacaaac gccaagacaa agcccaggga ggagcagttc | 900 |
| | | aacagcacct acagagtggg gtccgtgctc accgtgctgc accaggattg gctgaacgga | 960 |
| | | aaggagtaca agtgaaggt gagcaacaaa ggccctccca gcagcatcga aaagaccatc | 1020 |
| | | tccaaagcta agggacagcc cagagagccc caggtgtaca cactgcccc cagccaggag | 1080 |
| | | gagatgacca agaatcaggt gtcctgacc tgccctgggtga aaggctttta ccctccgac | 1140 |
| | | attgccgtcg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actataagac aacccccct | 1200 |
| | | gtgctggaca gcgacggctc cttctttctg tactccaggc tgaccgtcga caaatccagg | 1260 |
| | | tggcaggagg gaaacgtggt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac | 1320 |
| | | accagaaga gcctgtccct gagcctcggc | 1350 |
| | <210> | 48 | |
| | <211> | 1353 | |
| | <212> | DNA | |
| | <213> | 人工序列 | |

| | | | |
|--------|-------|--|------|
| | <220> | | |
| | <223> | 编码 α -FXI-13716p IgG4 HC C端K的DNA | |
| | <400> | 48 | |
| | | caggtccagc tcgtgcagag cggagccgag gtgaagaagc ccggagcctc cgtcaaagtg | 60 |
| | | agctgtaaag ccagcggcta caccttcaca tcctacagca tgcaactgggt gaggcaggct | 120 |
| | | cctggccaag gcctggagtg gatgggcatt atcaacccca gcggcggctc cacctcctac | 180 |
| | | gctcagaagt tccagggcag ggtgaccatg accagagaca ccagcaccag caccgtgtat | 240 |
| | | atggagctga gctccctgag gagecaggac acagccgtgt actactgccc taggggcgcc | 300 |
| | | tacctgatgg agctgtacta ctactacgga atggatgtgt ggggccaggg caccaccgtg | 360 |
| | | acagtctcca gcgccagcac caaaggccct tccgtgtttc ccctggcccc ctgcagcagg | 420 |
| | | agcaccagcg aaagcacagc cgcctgggc tgtctgggtga aggactactt cccgaaccc | 480 |
| | | gtgaccgtga gctggaacag cggagctctg acctccggcg tgcacacatt tcccgcctg | 540 |
| | | ctgcagtcca gcggactgta cagcctgtcc agcgtgggtga ccgtccccag ctccagcctg | 600 |
| | | ggcaccaaga cctacacctg taactggat cataagccca gcaacaccaa ggtggacaag | 660 |
| [0056] | | agagtggaga gcaaatacgg ccctccctgt cccccttgtc ccgtcccga atttctgggc | 720 |
| | | ggcccttccg tgttctgtt cccccctaag cccaaggaca ccctgatgat cagcagaacc | 780 |
| | | cccgaagtca catgctgtgt ggtcgactg agccaggagg accccgaggt ccagtttaac | 840 |
| | | tggtactgtg acggagtgga agtgacaaac gccaagacaa agcccaggga ggagcagtc | 900 |
| | | aacagcacct acagagtgt gtccgtgctc accgtgctgc accaggattg gctgaacgga | 960 |
| | | aaggagtaca agtgaaggt gagcaacaaa ggccctccca gcagcatcga aaagaccatc | 1020 |
| | | tccaaagcta agggacagcc cagagagccc caggtgtaca cactgcccc cagccaggag | 1080 |
| | | gagatgacca agaatcaggt gtcctgacc tgcttgggtga aaggctttta ccctccgac | 1140 |
| | | attgccgtcg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actataagac aacccccct | 1200 |
| | | gtgctggaca gcgacggctc ctttttctg tactccaggc tgaccgtcga caaatccagg | 1260 |
| | | tggcaggagg gaaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac | 1320 |
| | | accagaaga gcctgtccct gagcctcggc aag | 1353 |
| | <210> | 49 | |
| | <211> | 642 | |
| | <212> | DNA | |
| | <213> | 人工序列 | |

<220>
 <223> 编码 α -FXI-13716p LC的DNA
 <400> 49
 gagatcgtca tgaccagag cctgctacc ctgagcgtga gccctggcga aagggccacc 60
 ctgtcctgta gggccagcca gagegtgtcc agcaacctgg cctggtatca gcagaagcct 120
 ggccaggccc ctaggctgct gatctacggc gccagcacca gagctaccgg catccctgct 180
 aggttctccg gaagcggctc eggcaccgag ttcacctga ccattagctc cctgcagagc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ttcaacgact ggcccctgac cttcggcgga 300
 ggcaccaagg tggagatcaa gaggaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccccccc 360
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tccgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcaaagcgg caacagccag 480
 gagtccgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctact ccctgagctc caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgattacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagga 600
 ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgaat gc 642

[0057] <210> 50
 <211> 1359
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 编码 α -FXI-13716p IgG1 HC C端无K (K-less)的DNA
 <400> 50
 caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttacc agctacagca tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaggtgct 300
 tatctaattg agttatacta ctattacggg atggatgtct ggggccaggg aacaactgtc 360
 accgtctcct cagctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc tagcagcaaa 420
 tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgccctggtga aggattactt ccctgagcca 480
 gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt ccccgtgtg 540
 ctgcaatcca gcgactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc cagcagcctg 600

| | |
|--|------|
| ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa ggtggacaaa | 660 |
| aaggtggaac ccaaatectg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc cgctcctgag | 720 |
| ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac actcatgatc | 780 |
| agccggacce ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga tccagaggtc | 840 |
| aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa acctagagaa | 900 |
| gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca ccaggactgg | 960 |
| ctcaatggca aagagtataa gtgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc accaattgag | 1020 |
| aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cgggaacccc aggtgtatac cctgccccca | 1080 |
| agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa agggttttac | 1140 |
| ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa ttacaaaacc | 1200 |
| acccacactg tgctggactc cgatgggagc tttttcctgt acagcaagct cacagtggac | 1260 |
| aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tctgtctccg tgatgcacga ggccctccac | 1320 |
| aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccagga | 1359 |

[0058]

<210> 51
 <211> 1362
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 编码 α -FXI-13716p IgG1 HC C端K的DNA

| | |
|--|-----|
| <400> 51 | |
| caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt | 60 |
| tcttgcaagg catctggata caccttcacc agctacagca tgcaactgggt gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc cagaggtgct | 300 |
| tatctaattg agttatacta ctattacggg atggatgtct ggggccaggg aacaactgtc | 360 |
| accgtctctc cagctagcac aaaaggacca agcgtgtttc cactggcacc tagcagcaaa | 420 |
| tccaccagcg gcggaacagc agccctcggg tgcttggtga aggattactt ccctgagcca | 480 |
| gtcacagtgt cctggaactc cggagccctg acatccggcg tgcacacctt ccccgctgtg | 540 |
| ctgcaatcca gcggactgta tagcctcagc tccgtcgtga cagtcccttc cagcagcctg | 600 |

| | |
|---|------|
| ggcacacaga cttacatttg caacgtgaac cacaaacctt ccaacactaa ggtggacaaa | 660 |
| aaggtggaac ccaaatcctg tgataagacc catacatgcc caccttgtcc cgctcctgag | 720 |
| ctgctggggg gaccttccgt ctttctgttt cctccaaaac caaaagacac actcatgac | 780 |
| agccggacce ccgaagtcac ctgtgtggtg gtggacgtca gccacgaaga tccagaggtc | 840 |
| aagttcaatt ggtacgtgga tggagtggaa gtccacaacg caaaaaccaa acctagagaa | 900 |
| gaacagtaca atagcacata cagggtggtg tccgtcctga cagtgtcca ccaggactgg | 960 |
| ctcaatggca aagagtataa gtgcaaggtg agcaacaagg ccctgcctgc accaattgag | 1020 |
| aaaacaatta gcaaggcaaa ggggcagcca cgggaacccc aggtgtatac cctgccccca | 1080 |
| agccgggatg aactgaccaa aaaccaggtc agcctgacat gcctggtgaa agggttttac | 1140 |
| ccaagcgata ttgccgtcga gtgggagagc aacggacagc cagaaaacaa ttacaaaacc | 1200 |
| acccacctg tgctggactc cgatgggagc tttttcctgt acagcaagct cacagtggac | 1260 |
| aagtccagat ggcaacaggg caacgtgttt tctgtctccg tgatgcacga ggccctccac | 1320 |
| aaccactata cacaaaagtc cctctccctc agcccaggaa ag | 1362 |

[0059]

<210> 52

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 编码 α -FXI-13716p IgG4 HC S228P Q1E M103L C端无K的DNA

<400> 52

| | |
|---|-----|
| gaggtgcagc tggccagag cggagccgag gtgaagaaac ccggagccag cgtaaggtg | 60 |
| agctgcaagg cctccggcta cacctcaca tcctatagca tgcaactgggt gaggcagget | 120 |
| cctggccagg gcctggaatg gatgggcac atcaaccca gggcggtc cacatcctac | 180 |
| gcccagaaat ttcaggaag ggtcacatg accaggata catccaccag caccgtgtac | 240 |
| atggagctgt ccagcctgag gtccgaggac accgctgtgt actactgcgc cagaggcgc | 300 |
| tatctgctgg agctgtacta ctactacgga atggacgtgt ggggccaggg cacaaccgtg | 360 |
| accgtgagca gcgccagcac caaggacct tccgtgttcc ccctggcccc ttgtagcaga | 420 |
| tccacctcg aatccaccgc cgctctgggc tgtctcgtca aggattattt ccccgacct | 480 |
| gtgaccgtgt cctggaactc eggagcctc acctccggcg tgcatacctt ccctgccgtg | 540 |
| ctccagtcca gcggcctgta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcctg | 600 |

| | |
|---|------|
| ggcaccacaaa cctatacctg caatgtggac cacaagccca gcaataccaa ggtggacaag | 660 |
| agggtggagt ccaatacgg acctccctgt cccccctgcc ccgctcccga atttctggga | 720 |
| ggccccctcg tgttctgtt ccctcccaag cccaaggaca cactgatgat ttccaggacc | 780 |
| cctgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtc agccaggaag atcctgaggt gcagttcaac | 840 |
| tggtacgtgg atggcgtgga agtgcataac gccaaagacca agcccaggga ggaacagttc | 900 |
| aacagcacct acagagtgggt cagcgtgctg acagtccctgc accaggactg gctgaacggc | 960 |
| aaggaataca agtgaaggt gtccaacaag ggactcccct cctccatcga gaaaacaatc | 1020 |
| agcaaggcca aaggccagcc cagagaacct caagtctata ccctcccccc tagccaggag | 1080 |
| gagatgacca agaaccaagt gagcctgacc tgccctggtga agggctttta cccagcgac | 1140 |
| atgccctgg aatgggagtc caacggacag cccgagaaca actataagac aaccctccc | 1200 |
| gtgctcgact ccgatggaag ctttttcctc tacagcaggc tgaccgtgga caagagcaga | 1260 |
| tggcaggagg gaaatgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aagccctgca caaccactac | 1320 |
| acccaaaaaa gcctgagcct gagcctggga | 1350 |

[0060]

<210> 53

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 编码 α -FXI-13716p IgG4 HC S228P Q1E M103L C端K的DNA

<400> 53

| | |
|--|-----|
| gaggtgcagc tggccagag cggagccgag gtgaagaaac ccggagccag cgtaaggtg | 60 |
| agctgcaagg cctccggcta caccttcaca tcctatagca tgcaactgggt gaggcagget | 120 |
| cctggccagc gcctggaatg gatgggcac atcaacccca gcggcggctc cacatcctac | 180 |
| gcccagaaat ttcaggaag ggtcacatg accaggata catccaccag caccgtgtac | 240 |
| atggagctgt ccagcctgag gtccgaggac accgctgtgt actactgcgc cagaggcgcc | 300 |
| tatctgctgg agctgtacta ctactacgga atggacgtgt ggggcccagg cacaaccgtg | 360 |
| accgtgagca gcgccagcac caaggacat tccgtgttcc ccctggcccc ttgtagcaga | 420 |
| tccacctcg aatccaccgc cgctctgggc tgtctcgtca aggattattt ccccgagcct | 480 |
| gtgaccgtgt cctggaactc cggagccctc acctccggcg tgcatacctt ccctgcctg | 540 |
| ctccagtcca gcggcctgta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgcctc cagcagcctg | 600 |

| | |
|--|------|
| ggcaccacaaa cctatacctg caatgtggac cacaagccca gcaataccaa ggtggacaag | 660 |
| agggtggagt ccaaatacgg acctccctgt cccccctgcc ccgctcccga atttctggga | 720 |
| ggccccctcg tgttcctggt ccctcccaag cccaaggaca cactgatgat ttccaggacc | 780 |
| cctgaggtga cctgcgtggt ggtggacgtc agccaggaag atcctgaggt gcagttcaac | 840 |
| tggtacgtgg atggcgtgga agtgcataac gccaaagacca agcccaggga ggaacagttc | 900 |
| aacagcacct acagagtggg cagcgtgctg acagtccctgc accaggactg gctgaacggc | 960 |
| aaggaataca agtgaaggt gtccaacaag ggactcccct cctccatcga gaaaacaatc | 1020 |
| agcaaggcca aaggccagcc cagagaacct caagtctata ccctcccccc tagccaggag | 1080 |
| gagatgacca agaaccaagt gagcctgacc tgccctgggta agggctttta ccccagcgac | 1140 |
| atgccctggg aatgggagtc caacggacag cccgagaaca actataagac aaccctccc | 1200 |
| gtgctcgact ccgatggaag ctttttcctc tacagcaggc tgaccgtgga caagagcaga | 1260 |
| tggcaggagg gaaatgtggt cagctgcagc gtgatgcacg aagccctgca caaccactac | 1320 |
| acccaaaaaa gcctgagcct gagcctggga aag | 1353 |

[0061]

<210> 54

<211> 1362

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 编码 α -FXI-13716 IgG1 HC Q1E M103L C端无K (K-less)的DNA

<400> 54

| | |
|--|-----|
| gaggtgcagc tggccagag cggagccgag gtgaagaaac ccggagccag cgtaagggtg | 60 |
| agctgcaagg cctccggcta caccttcaca tcctatagca tgcaactgggt gaggcagget | 120 |
| cctggccagg gcctggaatg gatgggcatc atcaaccca gcggcggctc cacatcctac | 180 |
| gcccagaaat ttcaggaag ggtcacatg accagggata catccaccag caccgtgtac | 240 |
| atggagctgt ccagcctgag gtccgaggac accgctgtgt actactgcgc cagaggcgcc | 300 |
| tatctgctgg agctgtacta ctactacgga atggacgtgt ggggccaggg cacaaccgtg | 360 |
| accgtgagca gcgccgctag cacaaaagga ccaagcgtgt ttccactggc acctagcagc | 420 |
| aaatccacca gcggcggaac agcagccctc ggggtgcctgg tgaaggatta cttccctgag | 480 |
| ccagtcaagc tgtcctggaa ctccggagcc ctgacatccg gcgtgcacac cttccccget | 540 |
| gtgctgcaat ccagcggact gtatagcctc agctccgtcg tgacagtccc ttccagcagc | 600 |

| | |
|---|------|
| ctgggcacac agacttacat ttgcaacgtg aaccacaaac cttccaacac taaggtggac | 660 |
| aaaaaggtgg aacccaaatc ctgtgataag acccatacat gccaccttg tcccgtcct | 720 |
| gagctgctgg ggggaccttc cgtctttctg tttcctcaa aaccaaaga cacactcatg | 780 |
| atcagccgga cccccgaagt cacctgtgtg gtggtggacg tcagccacga agatccagag | 840 |
| gtcaagttca attggtacgt ggatggagtg gaagtccaca acgcaaaaac caaacctaga | 900 |
| gaagaacagt acaatagcac atacagggtg gtgtccgtcc tgacagtgct ccaccaggac | 960 |
| tggctcaatg gcaaagagta taagtgaag gtgagcaaca aggccctgcc tgcaccaatt | 1020 |
| gagaaaacia ttagcaaggc aaagggcag ccacgggaac cccaggtgta taccctgccc | 1080 |
| ccaagccggg atgaactgac caaaaaccag gtcagcctga catgcctggt gaaagggttt | 1140 |
| taccaagcg atattgccgt cgagtgggag agcaacggac agccagaaaa caattacaaa | 1200 |
| accacccac ctgtgctgga ctccgatggg agctttttcc tgtacagcaa gctcacagtg | 1260 |
| gacaagtcca gatggcaaca gggcaacgtg tttcctgct ccgtgatgca cgaggcctc | 1320 |
| cacaaccact atacacaaaa gtccctctcc ctccagccag ga | 1362 |

[0062]

<210> 55

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 编码 α -FXI-13716 IgG1 HC Q1E M103L C端K的DNA

<400> 55

| | |
|---|-----|
| gaggtgcagc tggccagag cggagccgag gtgaagaaac cggagccag cgtcaaggtg | 60 |
| agctgcaagg cctccgcta cacctcaca tcctatagca tgcaactgggt gaggcagget | 120 |
| cctggccagg gcctggaatg gatgggcatc atcaaccca gggcggtc cacatcctac | 180 |
| gccagaaat ttcaggaag ggtcacatg accaggata catccaccag caccgtgtac | 240 |
| atggagctgt ccagcctgag gtccaggac accgctgtgt actactgccc cagaggcgc | 300 |
| tatctgctgg agctgtacta ctactacgga atggacgtgt gggccaggc cacaaccgtg | 360 |
| accgtgagca gcgccgtag cacaaaagga ccaagcgtgt ttccactggc acctagcagc | 420 |
| aatccacca gcggcggaac agcagccctc gggcgcctgg tgaaggatta cttccctgag | 480 |
| ccagtcacag tgtcctggaa ctccggagcc ctgacatccg gcgtgcacac cttcccctg | 540 |
| gtgctgcaat ccagcggact gtatagcctc agctccgtcg tgacagtccc ttccagcagc | 600 |

ctgggcacac agacttacat ttgcaacgtg aaccacaaac cttccaacac taaggtggac 660
 aaaaaggtgg aacccaaatc ctgtgataag acccatacat gccacacttg tcccgctcct 720
 gagctgctgg ggggaccttc cgtctttctg tttcctcaa aaccaaaga cacactcatg 780
 atcagccgga cccccgaagt cacctgtgtg gtggtggacg tcagccacga agatccagag 840
 gtcaagttea attggtacgt ggatggagtg gaagtccaca acgcaaaaac caaacctaga 900
 gaagaacagt acaatagcac atacaggtg gtgtccgtcc tgacagtgct ccaccaggac 960
 tggctcaatg gcaaagagta taagtgaag gtgagcaaca aggccctgcc tgcaccaatt 1020
 gagaaaacaa ttagcaaggc aaaggggag ccacgggaac cccaggtgta tacctgccc 1080
 ccaagccggg atgaactgac caaaaaccag gtcagcctga catgcctggt gaaagggttt 1140
 tacccaagcg atattgccgt cgagtgggag agcaacggac agccagaaaa caattacaaa 1200
 accacccac ctgtgctgga ctccgatggg agctttttcc tgtacagcaa gctcacagtg 1260
 gacaagtcca gatggcaaca gggcaacgtg tttcctgct ccgtgatgca cgaggcctc 1320
 cacaaccact atacacaaaa gtcctctcc ctcagcccag gaaag 1365

[0063]

<210> 56
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 前导序列A

<400> 56

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
 20

<210> 57
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 前导序列B

<400> 57

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

[0065]

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

[0066]

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Xaa

<210> 60
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p-IgG4 HC S228P

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (451)..(451)
 <223> Xaa是Lys或不存在

<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0067]

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

[0068]

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430 435

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Gly Xaa
 450

<210> 61
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716-IgG4 HC S228P 1Q1E M103L

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (451)..(451)
 <223> Xaa是Lys或不存在

<400> 61

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

[0069]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

[0070]

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Gly Xaa
 450

[0071]

<210> 62
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13654p-IgG1 HC

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (452)..(452)
 <223> Xaa是Lys或不存在

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gln Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

[0072]

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

[0073]

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Xaa
450

<210> 63
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> α -FXI-13716p-IgG1 HC

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (454)..(454)
 <223> Xaa是Lys或不存在

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

[0074]

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

[0075]

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Xaa
 450

<210> 64
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> α -FXI-13716-IgG1 HC 1Q1E M103L

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (454)..(454)
 <223> Xaa是454或不存在

[0076] <400> 64

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

[0077]

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

[0078]

Ser Leu Ser Pro Gly Xaa
450

<210> 65

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716 IgG1 HC Q1E C端无K (K-less)

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| | Ala | Arg | Gly | Ala | Tyr | Leu | Met | Glu | Leu | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp |
| | | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly |
| | | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro |
| | 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| [0079] | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr |
| | | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |
| | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn |
| | | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro |
| | | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu |
| | 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp |
| | | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | |
| | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly |

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

[0081]

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
 210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

[0082]

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 67

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716-IgG4 HC S228P Q1E C端无K (K-less)

<400> 67

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0083] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Met Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

| | 165 | 170 | 175 |
|--------|--|-----|-----|
| | Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val 180 | 185 | 190 |
| | Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn 195 | 200 | 205 |
| | Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser 210 | 215 | 220 |
| | Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly 225 | 230 | 240 |
| | Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 245 | 250 | 255 |
| | Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln 260 | 265 | 270 |
| [0084] | Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 275 | 280 | 285 |
| | His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr 290 | 295 | 300 |
| | Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305 | 310 | 315 |
| | Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile 325 | 330 | 335 |
| | Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340 | 345 | 350 |
| | Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser 355 | 360 | 365 |
| | Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370 | 375 | 380 |
| | Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro | | |

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

[0086]

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

[0087]

Leu Gly Lys
450

<210> 69

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> α -FXI-13716-IgG4 HC S228P M103L C端无K (K-less)

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

| | 50 | | | | | 55 | | | | | | | | | | 60 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| | Ala | Arg | Gly | Ala | Tyr | Leu | Leu | Glu | Leu | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp |
| | | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu |
| | | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro |
| | 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| [0088] | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr |
| | | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |
| | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn |
| | | | 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | |
| | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Ser |
| | | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | |
| | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe | Leu | Gly |
| | 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |
| | | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | Gln |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | | |
| | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |

| | 275 | | 280 | | | 285 | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Tyr | | | |
| | 290 | | | | | | 295 | | | | | 300 | | | | | | | |
| | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | | | |
| | 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | | | |
| | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser | Ser | Ile | | | |
| | | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | | | | |
| | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | | | |
| | | | | 340 | | | | | 345 | | | | | 350 | | | | | |
| | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | | | |
| | | | 355 | | | | | 360 | | | | | 365 | | | | | | |
| | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | | | |
| | 370 | | | | | | 375 | | | | | 380 | | | | | | | |
| [0089] | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | | | |
| | 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 | | | |
| | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu | Thr | Val | | | |
| | | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | | | | |
| | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | | | |
| | | | | 420 | | | | | 425 | | | | | 430 | | | | | |
| | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | | | |
| | | | 435 | | | | | 440 | | | | | 445 | | | | | | |
| | Leu | Gly | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 450 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <210> | 70 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> | 451 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> | 人工序列 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <220> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <223> | α-FXI-13716-IgG4 HC S228P M103L C端K | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> | 70 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Tyr Leu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 [0090]
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335

[0091]

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 71
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗RSV κ 轻链

<400> 71

Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala
1 5 10 15

Met Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val
35 40 45

[0092] Gly Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr
100 105 110

Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 115 120 125

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220

[0094]

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

[0095] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 450 455 460

Gly Lys
 465

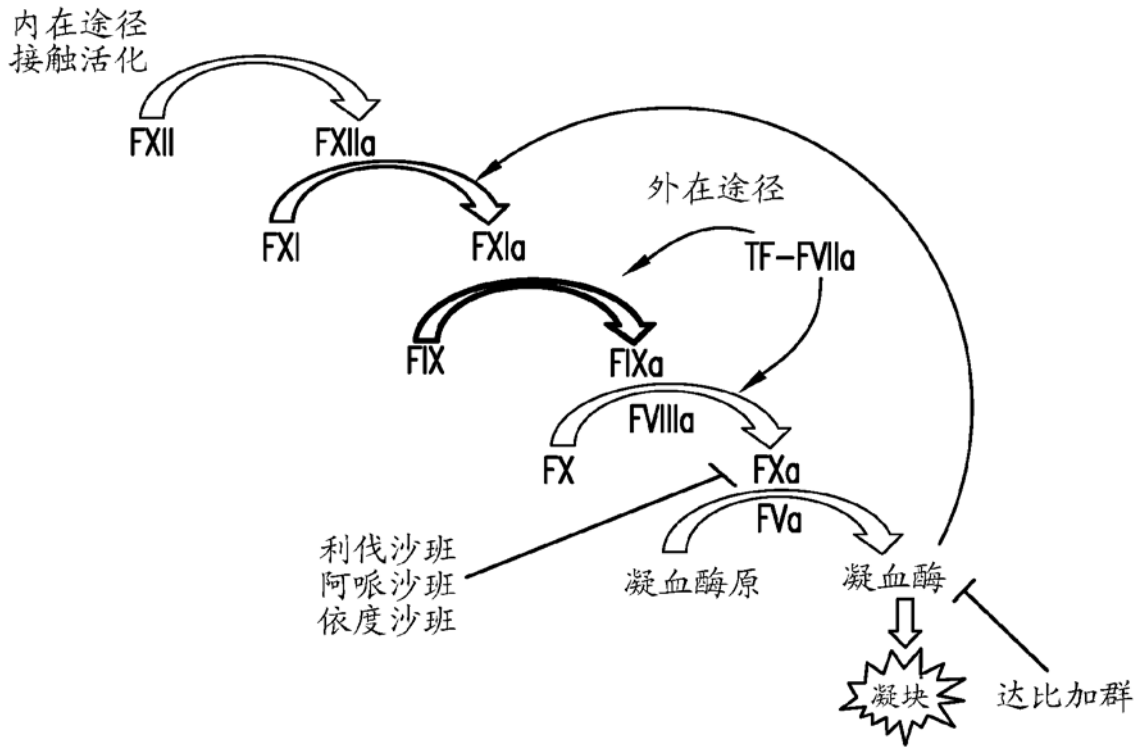


图 1A

FXI拓扑结构和
mAb结合结构域

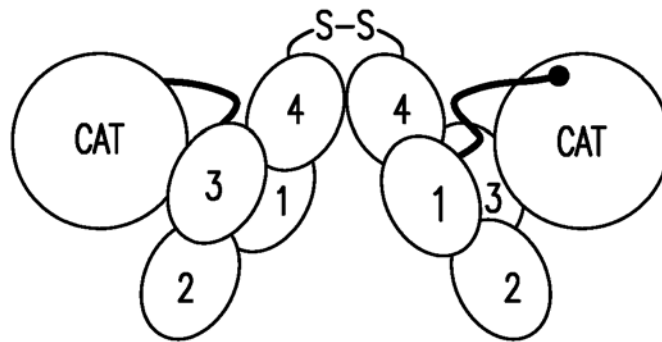


图 1B

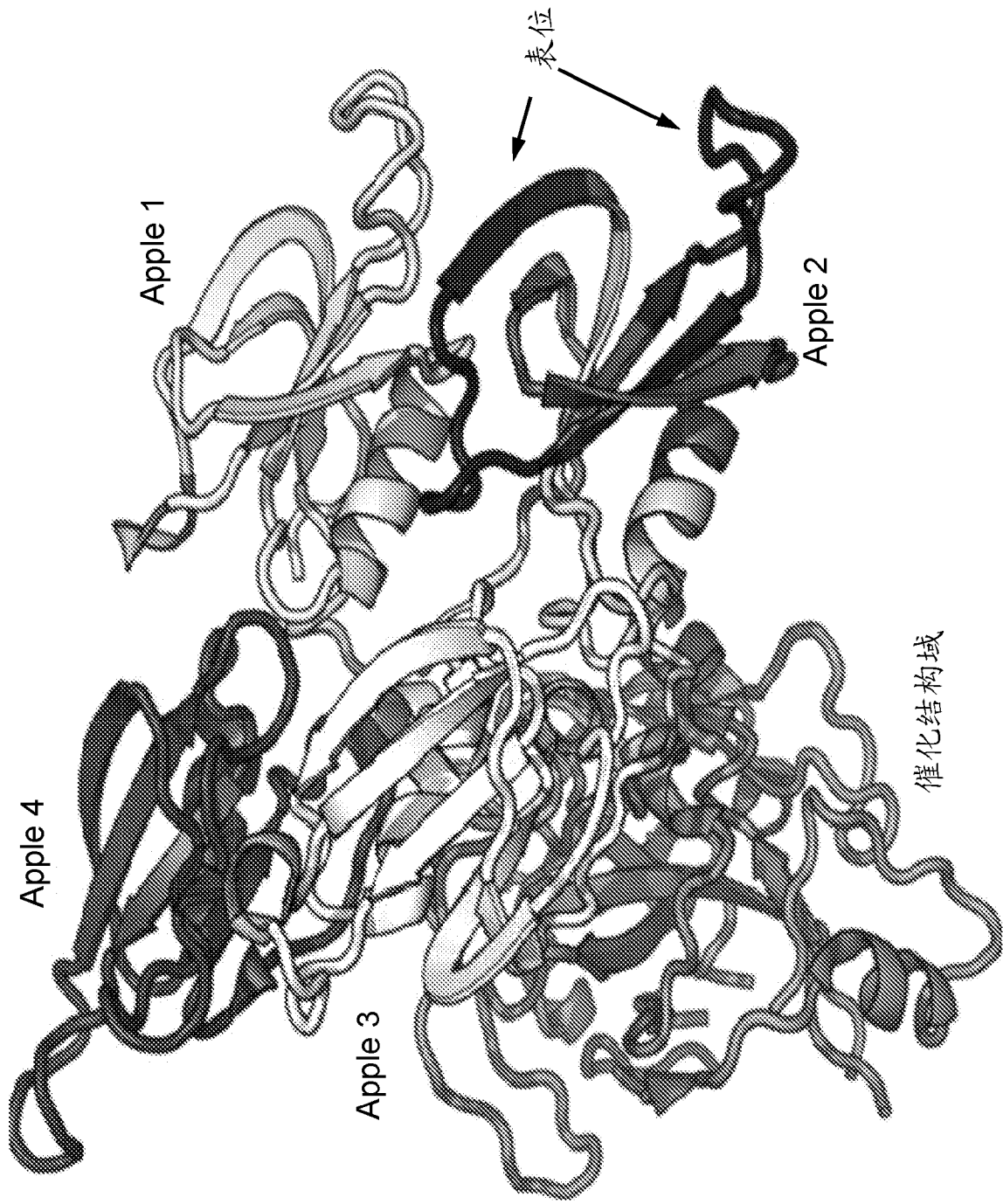


图 2

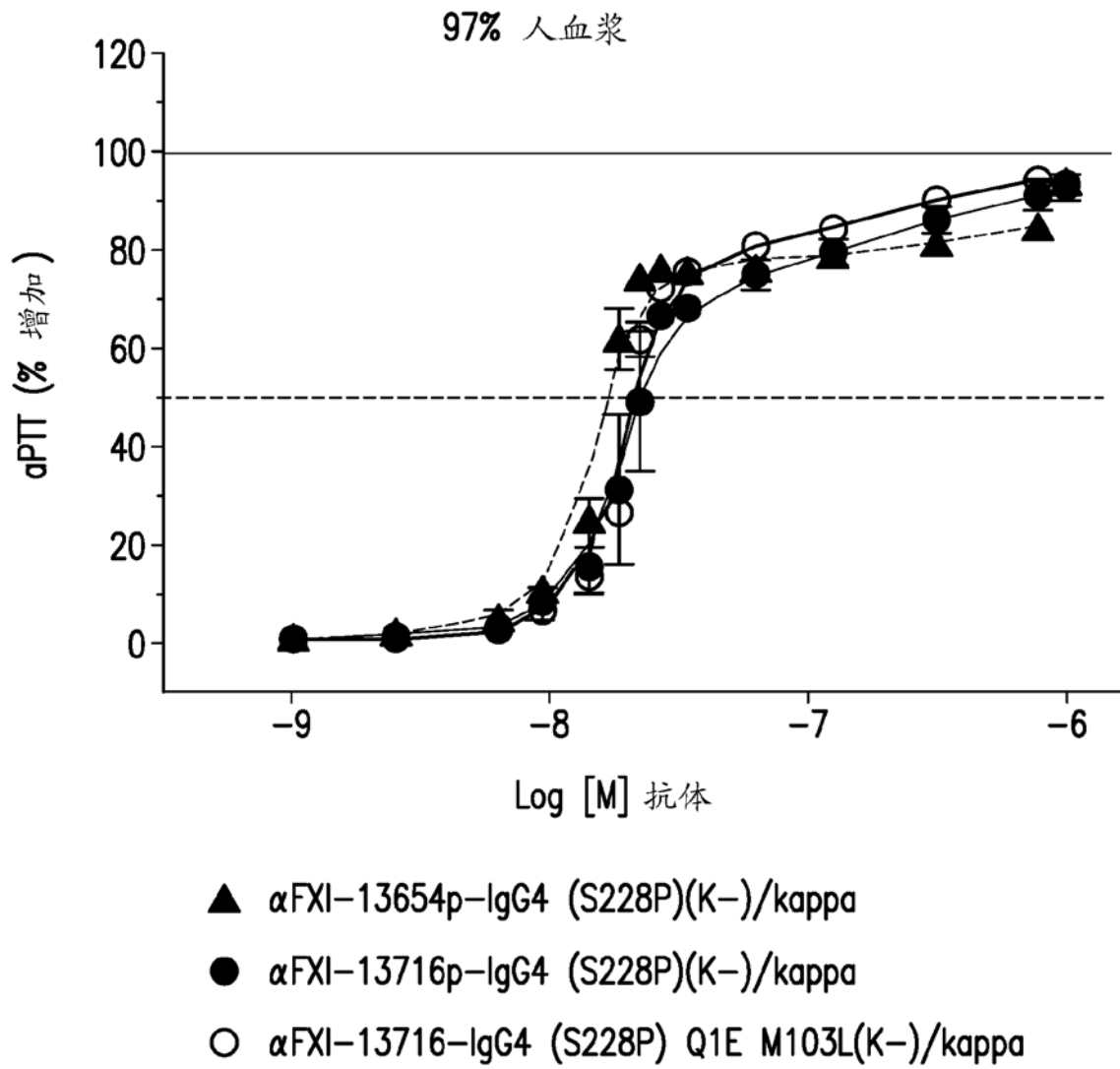


图 3A

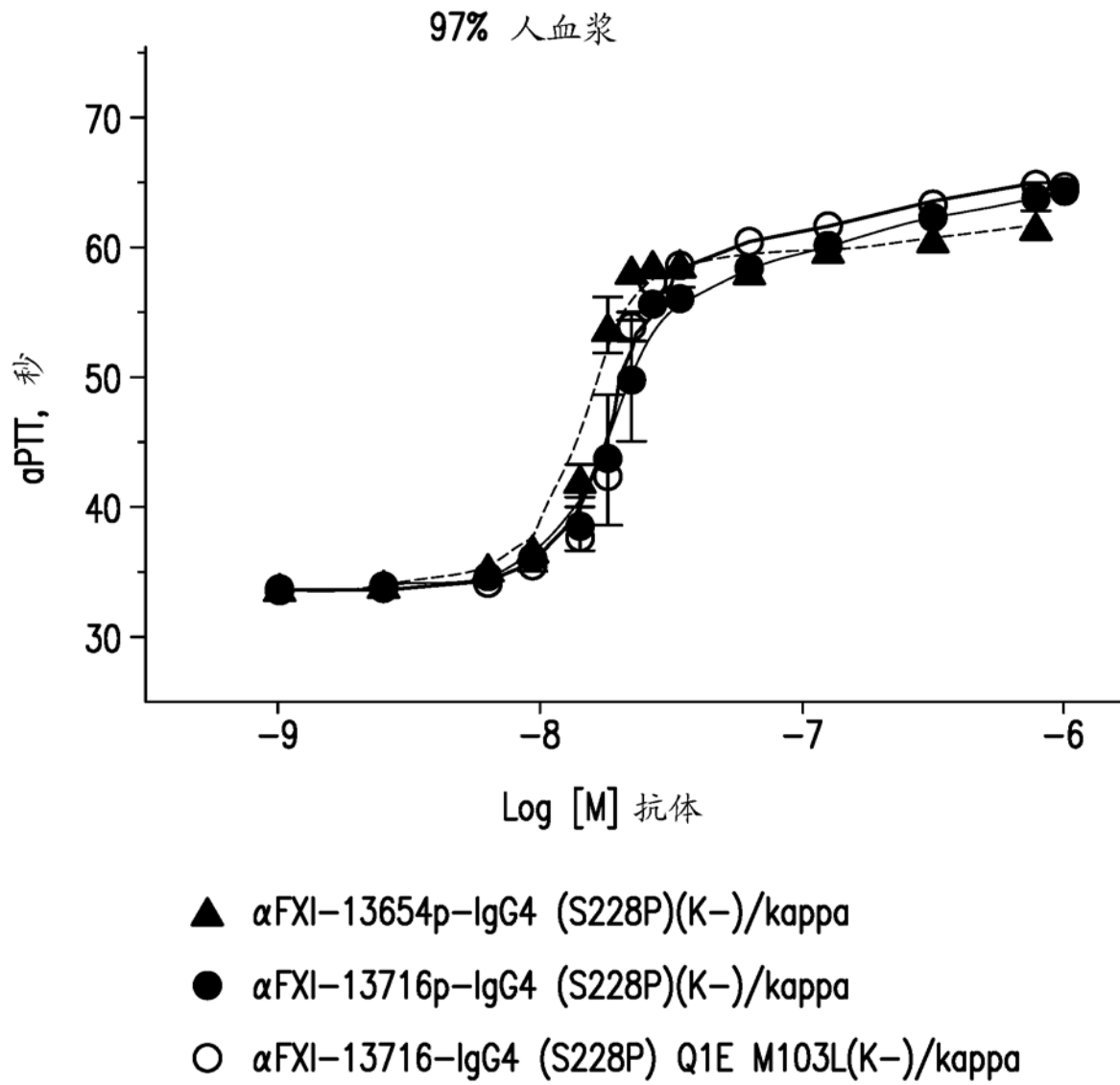


图 3B

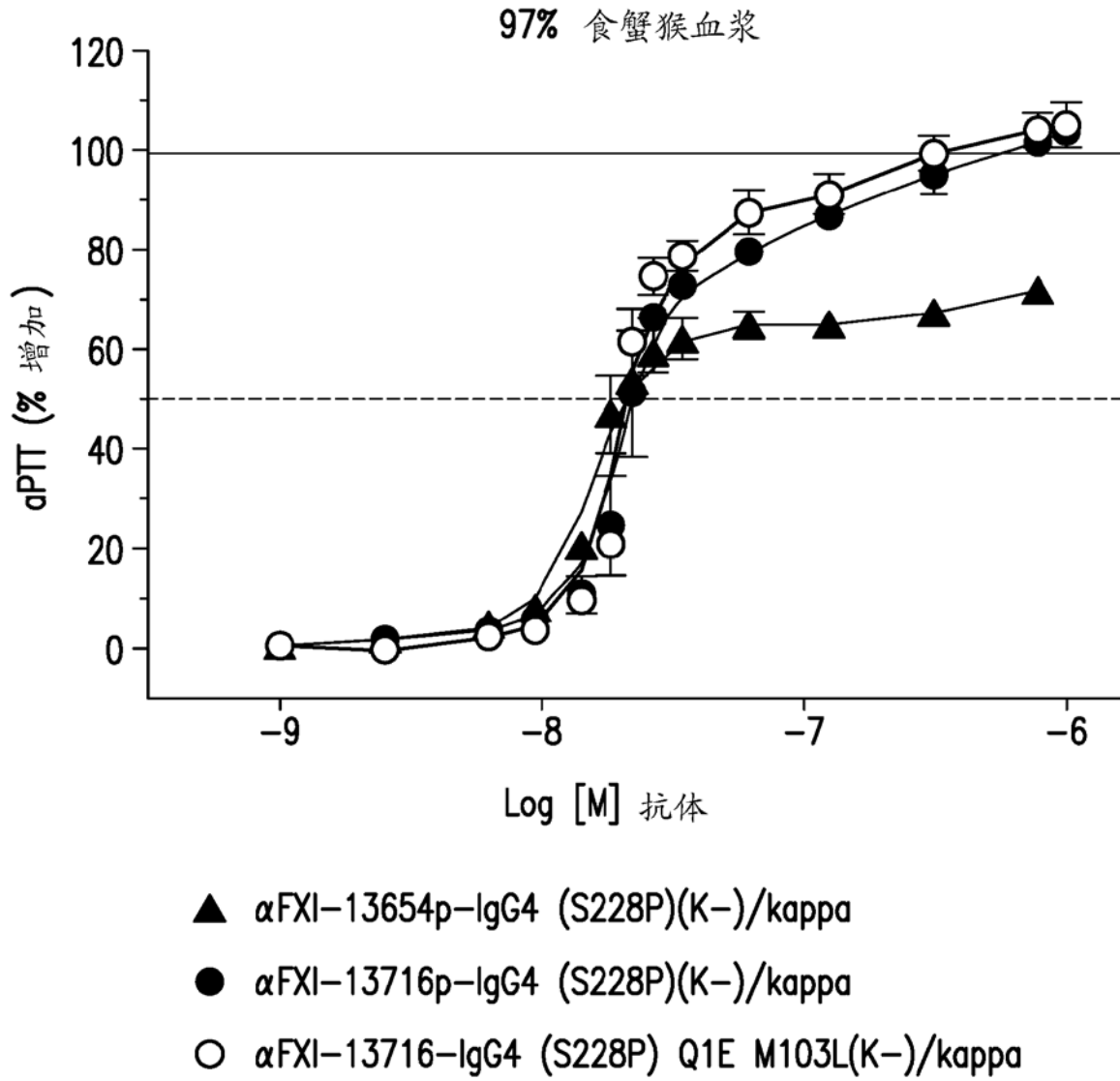


图 4A

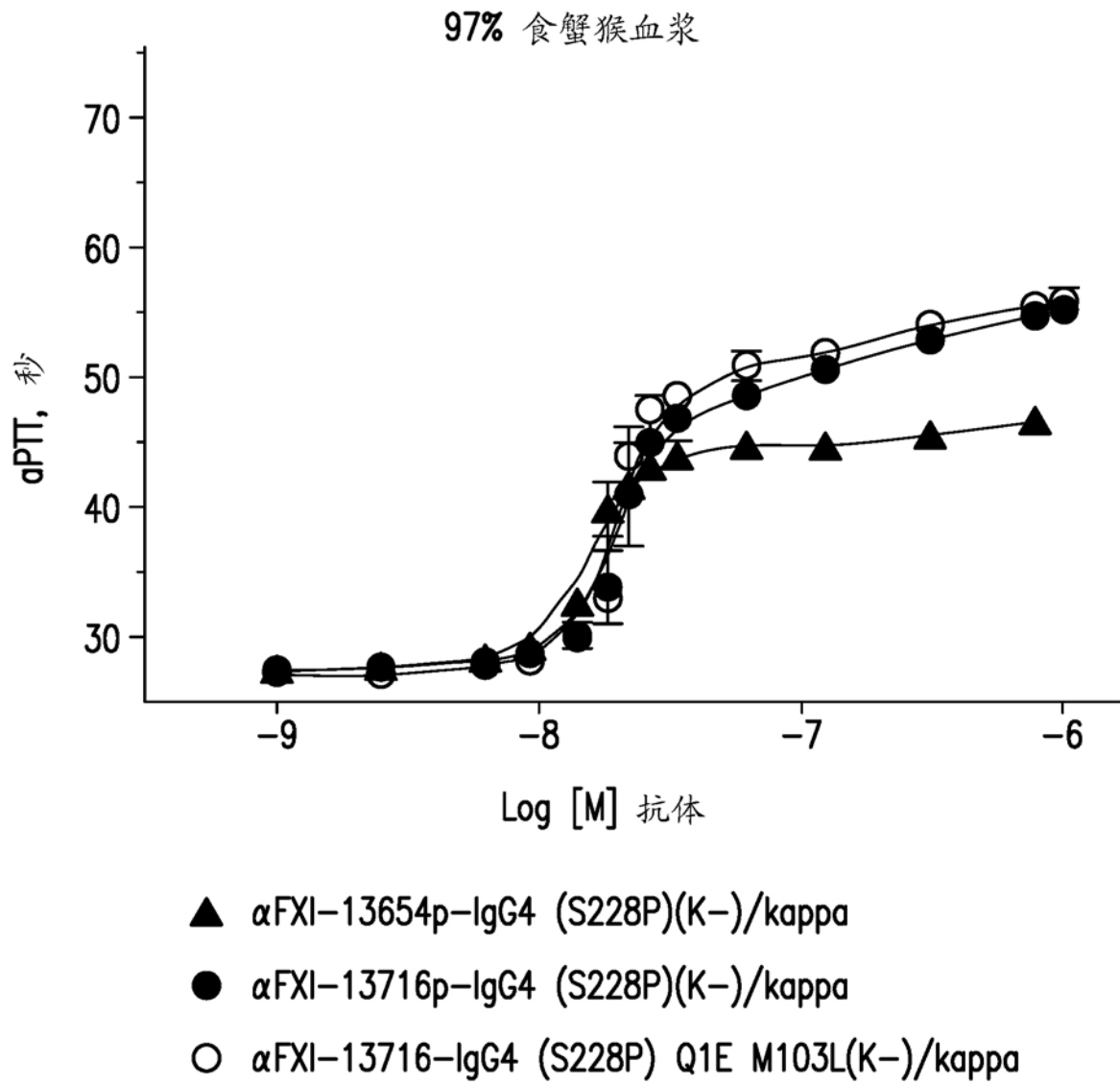


图 4B

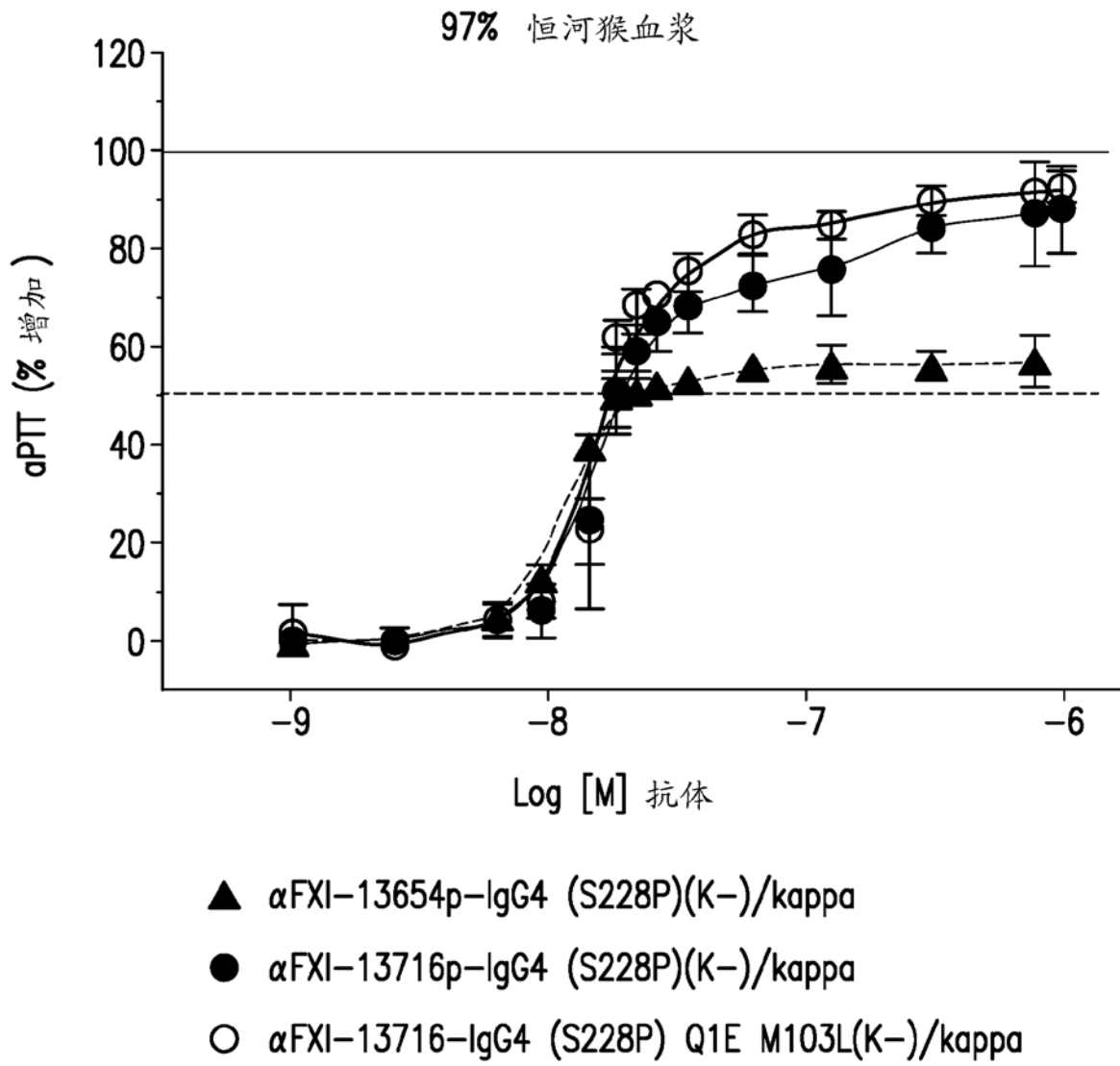


图 5A

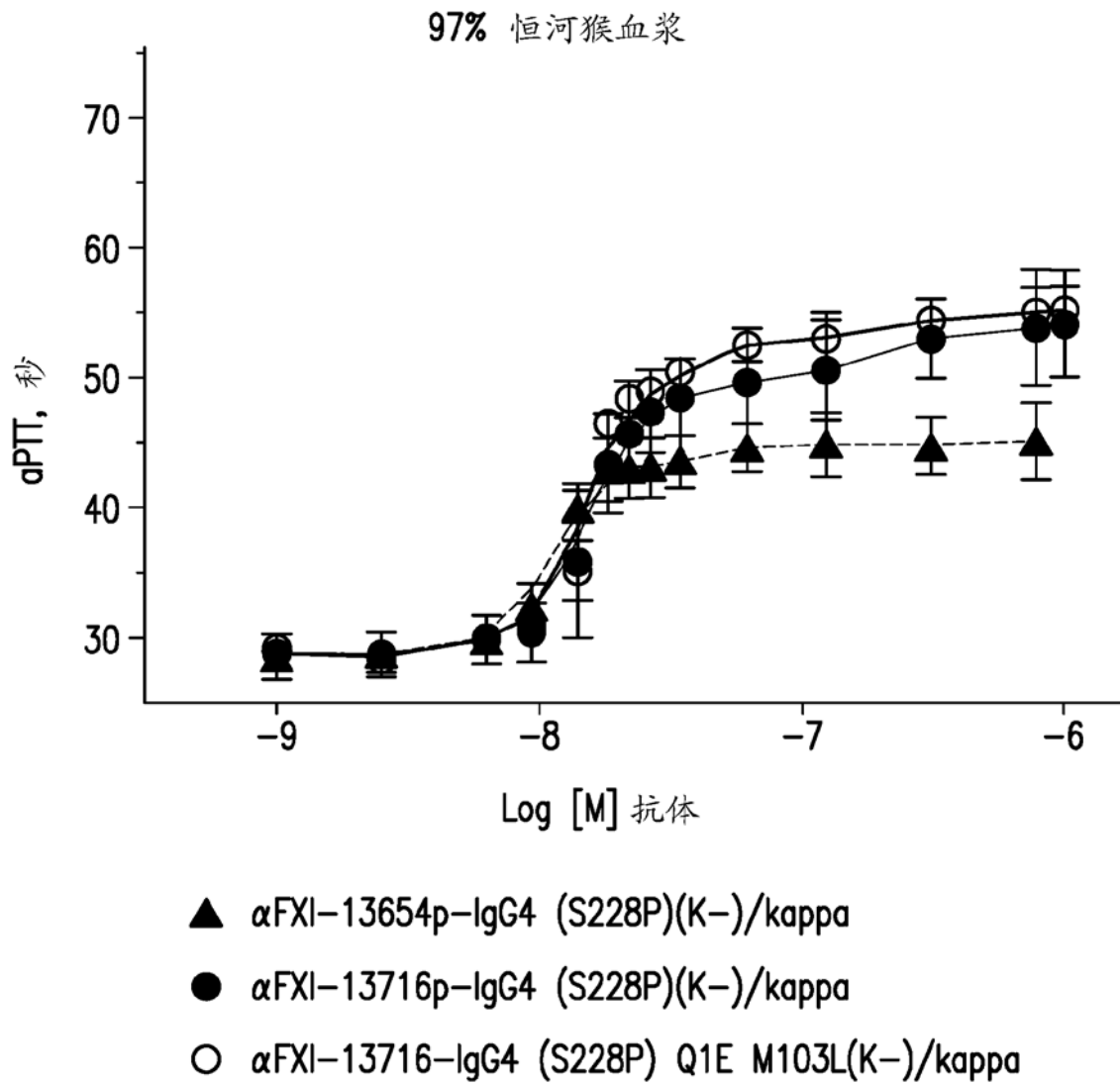


图 5B

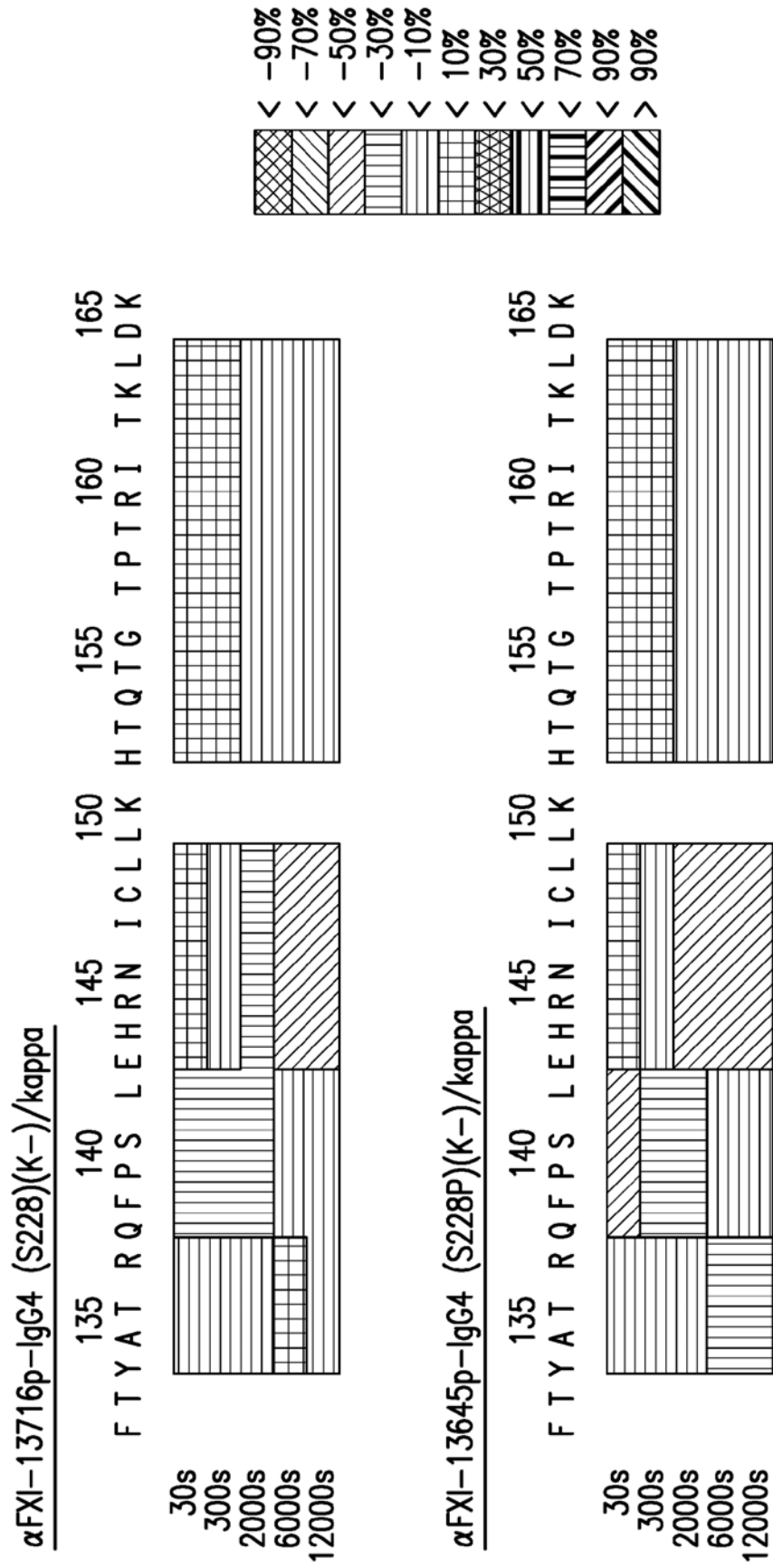


图 6

α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (+/-K) / κ 的重链 (SEQ ID NO: 59)
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYSSMNRQAPGKGLEWYSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
SYDYDQGYGMDVINGGGITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTVPSS
SLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVWVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHREALHNHYTQKSLSLGKX

α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (+/-K) / κ 的轻链 (SEQ ID NO: 19)
DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSYPITF
GGGTVKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLLNFIYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

图 8

α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (+/-K) / κ 的重链 (SEQ ID NO: 60)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFYTSYSMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKQGRVTMTRDTSSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCARGAYLMELYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCW
 VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL P
 PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSL
 SLSLIGX

α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (+/-K) / κ 的轻链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTLTITSSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST
 LTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 10

α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (+/-K) / κ 的重链 (SEQ ID NO: 61)
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYTSYSMHWVRQAPGQGLEWMGGINPSCGGSTSYAQKFGGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCARGAYLLELYYYGMDVWGQGTITVYSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTLMISRTPEVTCW
 VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPLP
 PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL
 SLSLIGX

α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (+/-K) / κ 的轻链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTLTITSSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTKVEIKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNINFPREAKVQMKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST
 LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 12

α FXI-13654p-IgG1 (+/-K) / κ 的重链 (SEQ ID NO: 62)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSYSYMMWRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNMAKNSLYLQMNSLRAE
DTAVYYCARSYYDYDQGYGMDWVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVMNSGAL TSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGQTQYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVD
 KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX

α FXI-13654p-IgG1 (+/-K) / κ 的轻链 (SEQ ID NO: 19)

DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGCSGTDFTLTISLQPEDFAITYYCCQQVNSYPITF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

图 13

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K) / κ 的重链 (SEQ ID NO: 63)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTF**TSYSMHVVRQAPGQGLEWMGI****INPSGGSTSYAQKFGGRVTMTRD****TSTSTVYME****LSSL**
RSEDTAVYYCARGAYL**MEL****YYYGMDVWGQG****TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP****VTVSMNSGAL**
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSW**TVPS****SSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDK****KVEPK****SCDK****TH****TC****PC****PAPELLGGPSVFLFPPK****P**
KDTLMI**SRTPE****VT****CV****VDV****SHED****PE****V****K****FN****W****Y****D****G****V****E****V****H****N****A****K****T****K****P****R****E****E****Q****Y****N****S****T****Y****R****V****V****S****V****L****T****V****L****H****Q****D****W****L****N****G****K****E****Y****K****C****K****V****S****N****K**
ALP**AP****I****E****K****T****I****S****K****A****K****G****Q****P****R****E****P****Q****V****T****L****P****P****S****R****D****E****L****T****K****N****Q****V****S****L****T****C****L****V****K****G****F****Y****P****S****D****I****A****V****E****W****E****S****N****G****Q****P****E****N****N****Y****K****T****T****P****P****V****L****D****S****D****G****S****F****F****L****Y****S****K****L**
TV**D****K****S****R****W****Q****Q****N****V****F****S****C****S****V****M****H****E****A****L****H****N****H****Y****T****Q****K****S****L****S****L****S****P****G****X**

α FXI-13716p-IgG1的轻链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)
E**I****V****M****T****Q****S****P****A****T****L****S****V****S****P****G****E****R****A****T****L****S****C****R****A****S****Q****S****V****S****S****N****L****A****W****Y****Q****K****P****G****Q****A****P****R****L****L****I****Y****G****A****S****T****R****A****T****G****I****P****A****R****F****S****G****S****G****T****E****F****T****L****I****S****S****L****Q****S****E****D****F****A****V****Y****Y****C****Q**
Q**F****N****D****W****P****L****I****F****G****G****G****T****K****V****E****I****K****R****T****V****A****A****P****S****V****F****I****F****P****S****D****E****Q****L****K****S****G****T****A****S****V****V****C****L****L****N****F****Y****P****R****E****A****K****V****Q****M****K****V****D****N****A****L****Q****S****G****N****S****Q****E****S****V****T****E****Q****D****S****K****D****S****T****Y****S****L****S****S****T**
L**T****L****S****K****A****D****Y****E****K****H****K****V****Y****A****C****E****V****T****H****Q****G****L****S****S****P****V****T****K****S****F****N****R****G****E****C**

图 14

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K) Q1E M103L/ κ 的重链 (SEQ ID NO: 64)
EIVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFKQGRVTMTRDITSTVYMEISSLR
SEDTAVYYCARGAYLLELYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX

α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (+/-K) / κ 的轻链可变结构域 (SEQ ID NO: 23)
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTKVEIKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST
 LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 15

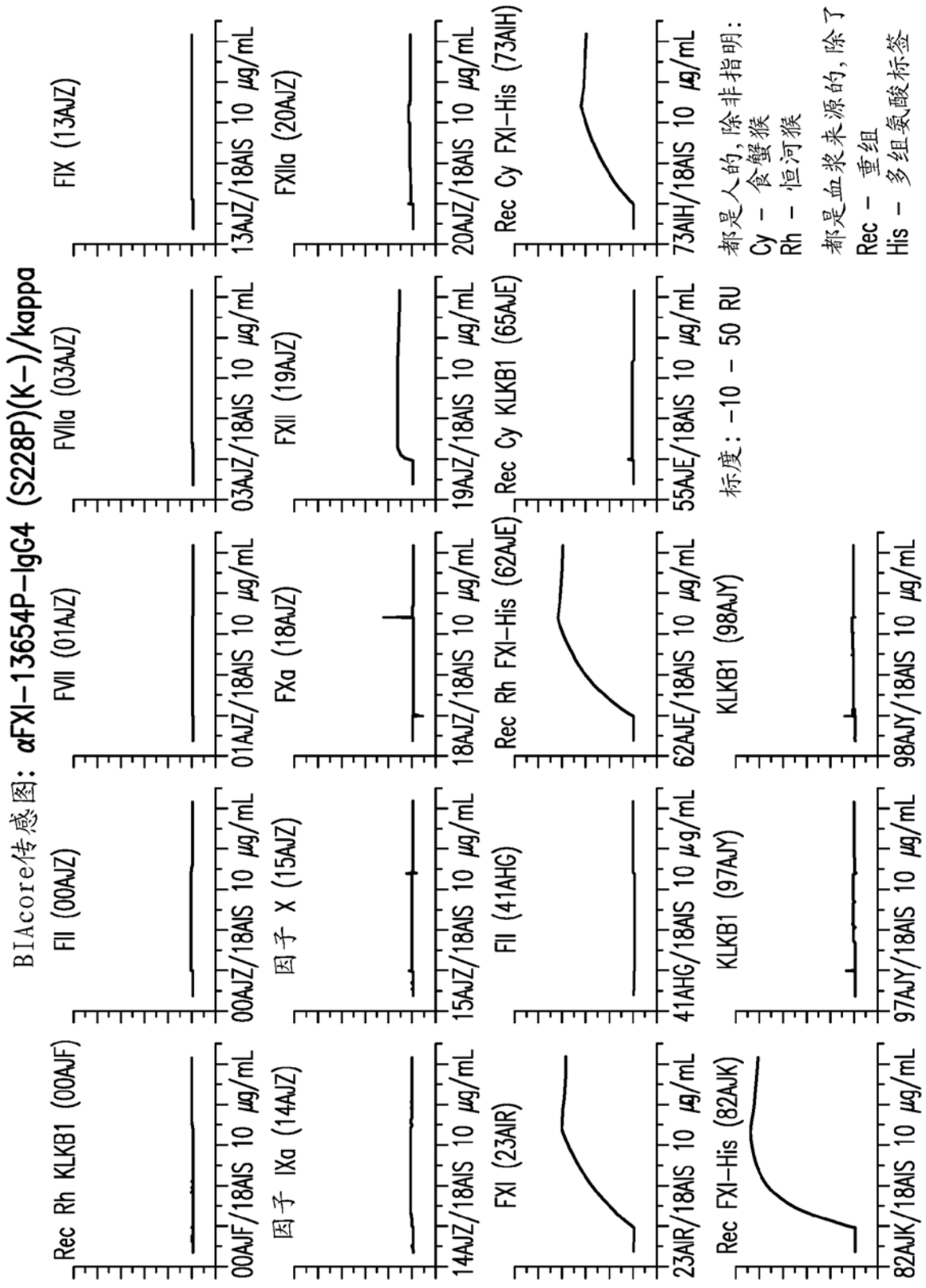


图 16

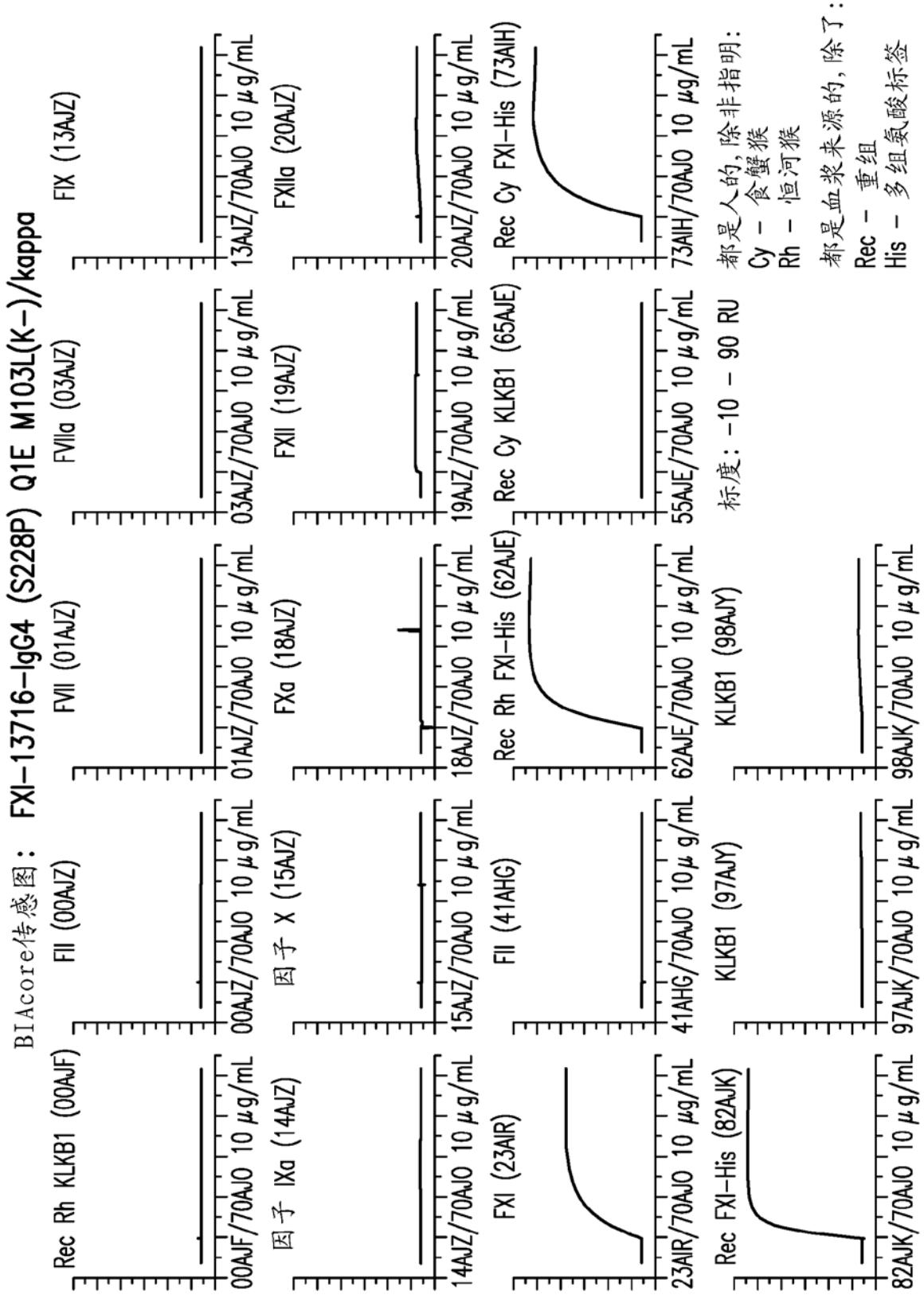


图 17

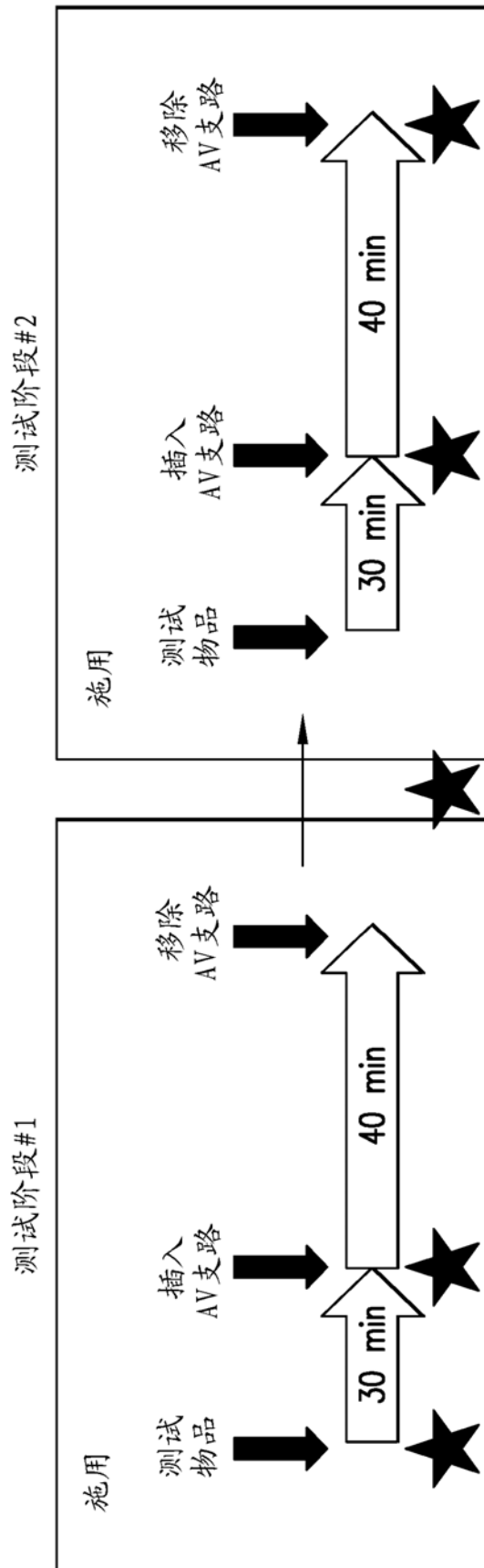


图 18

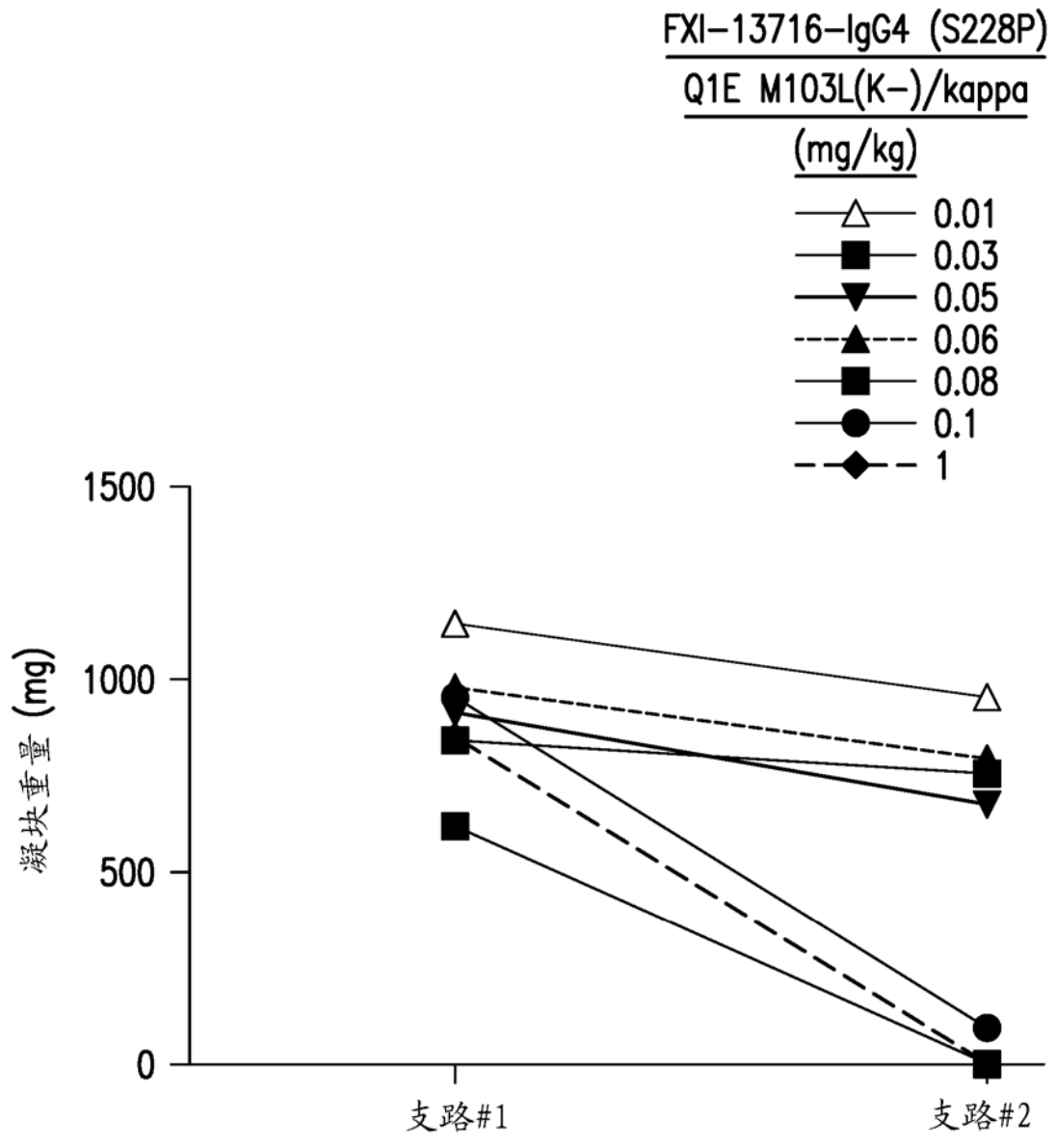


图 19A

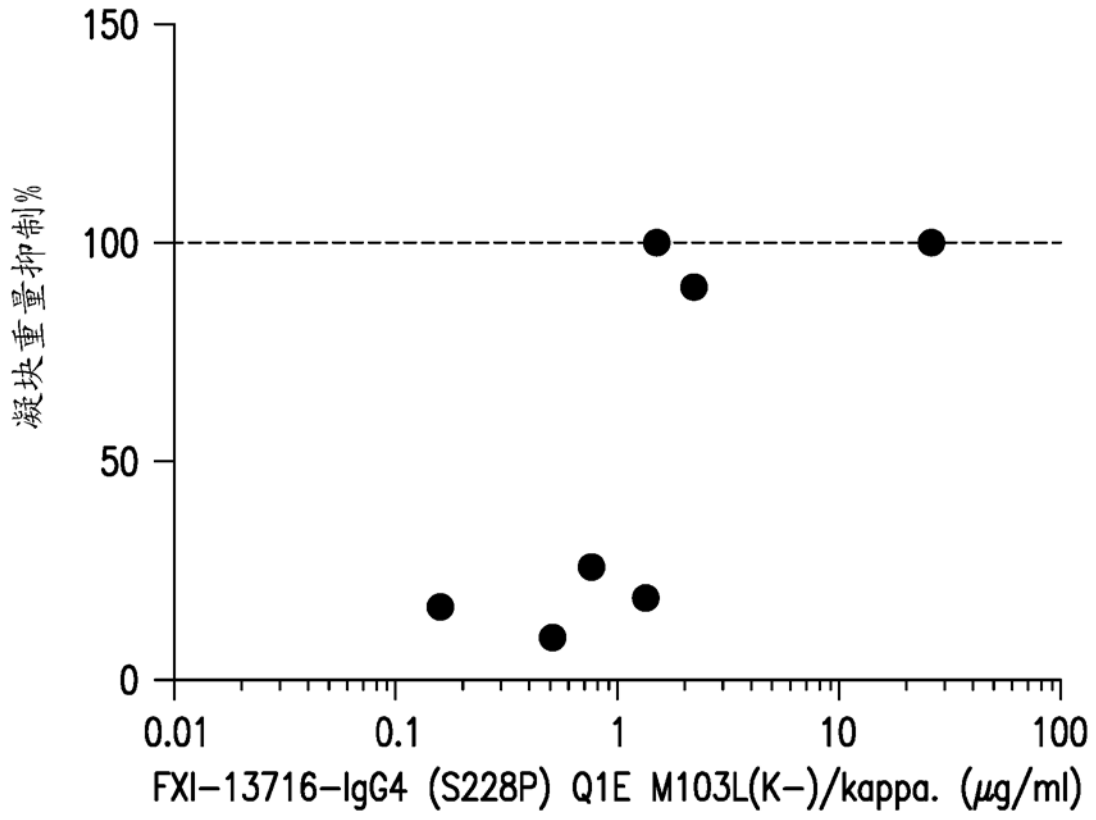


图 19B

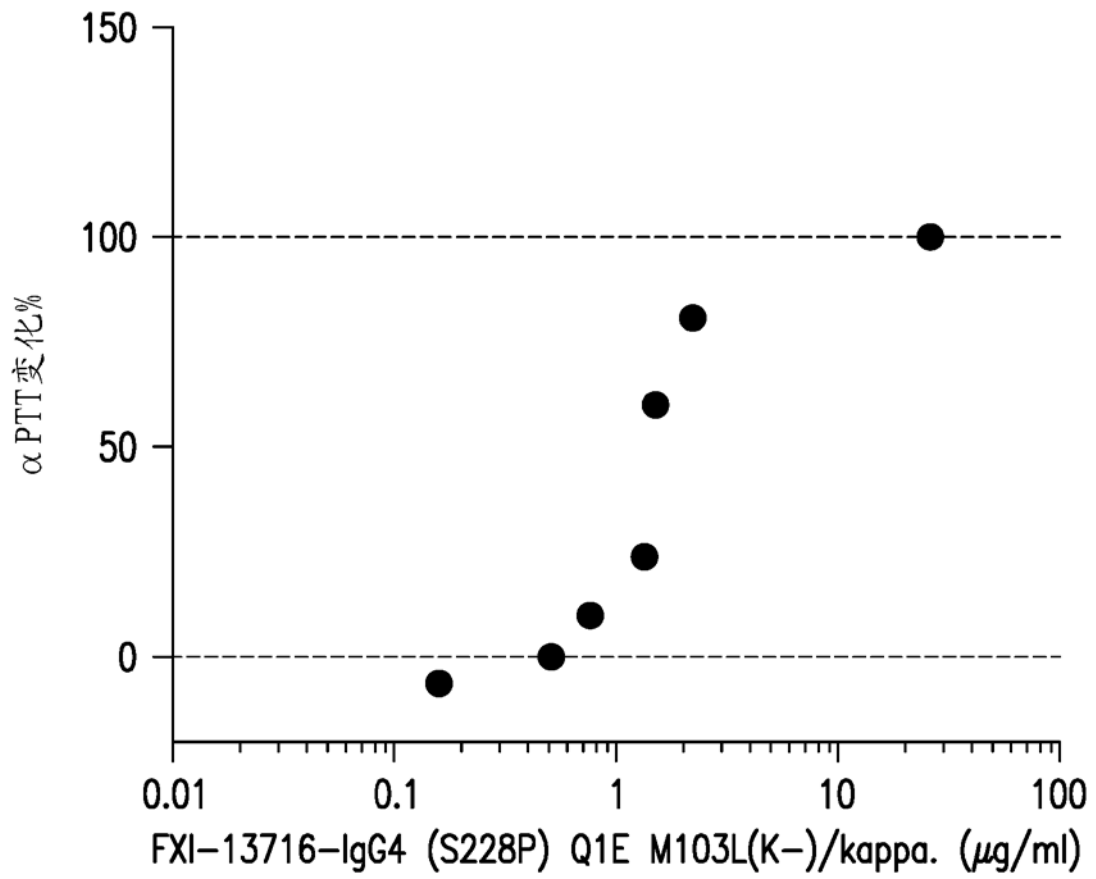


图 19C

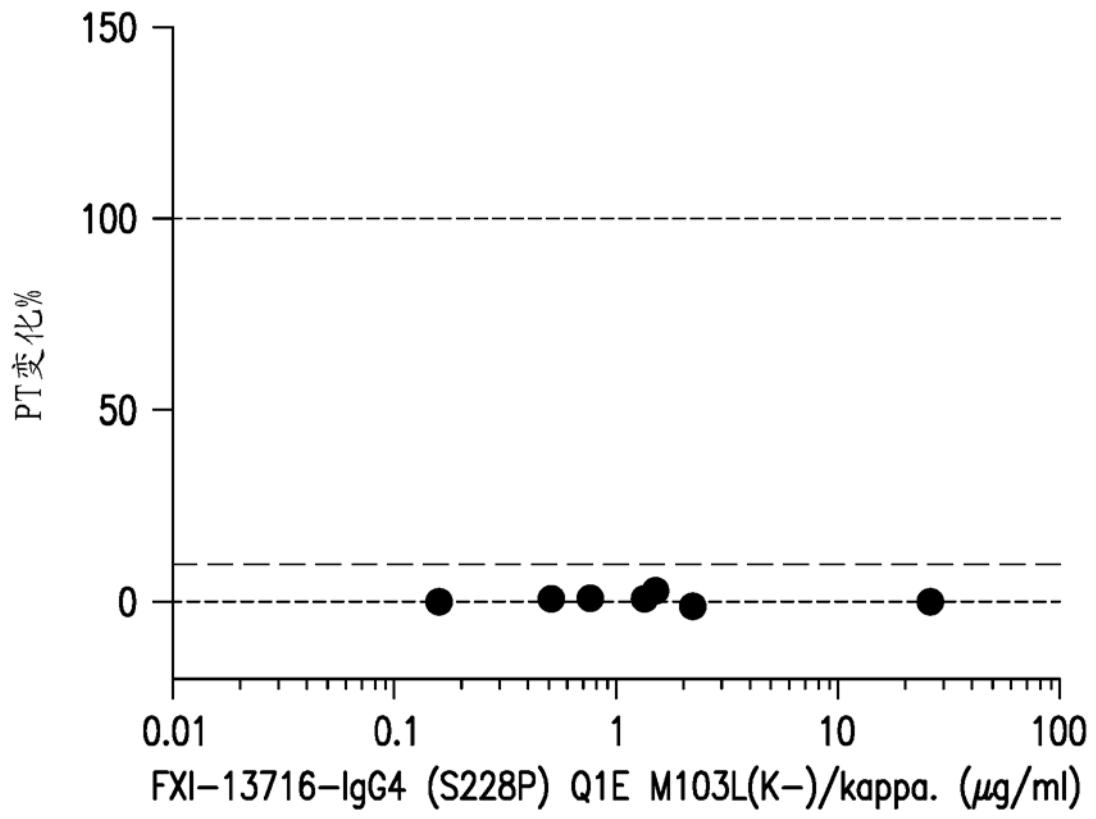


图 19D

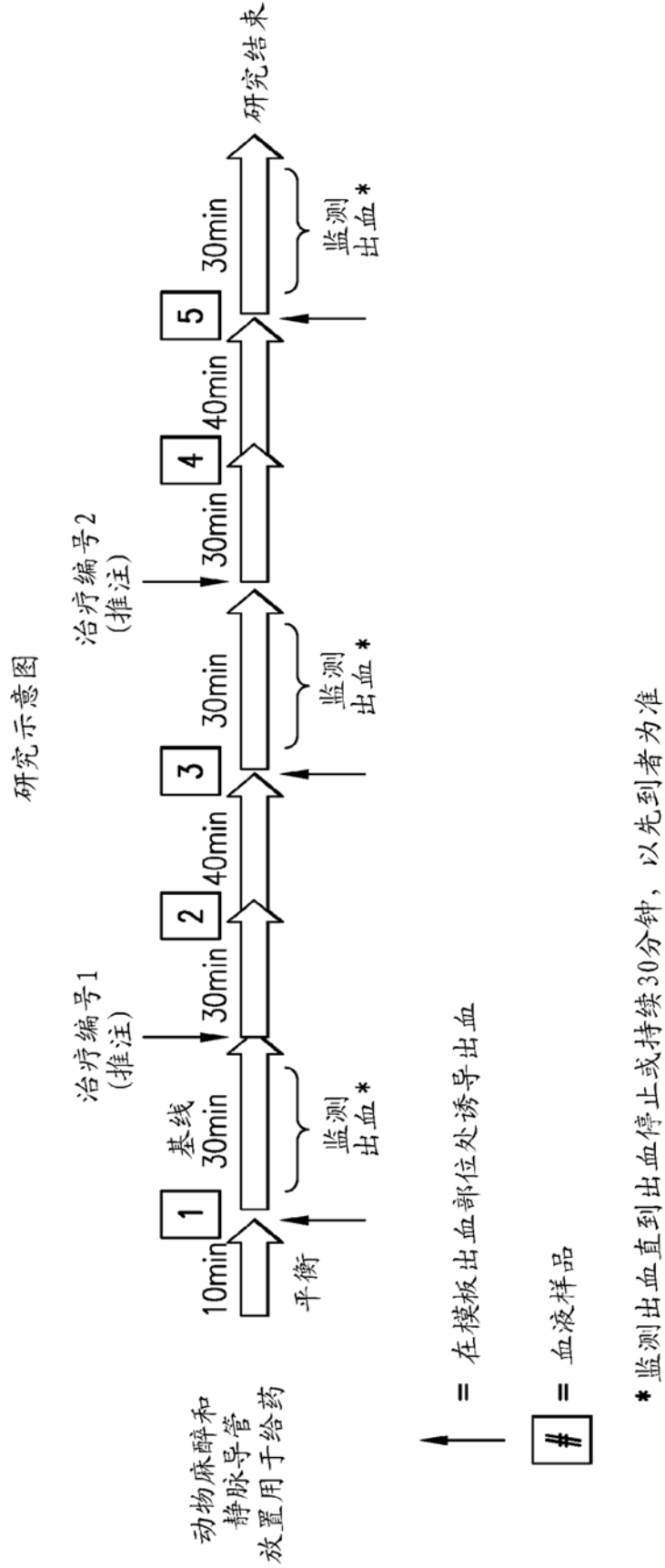


图 20

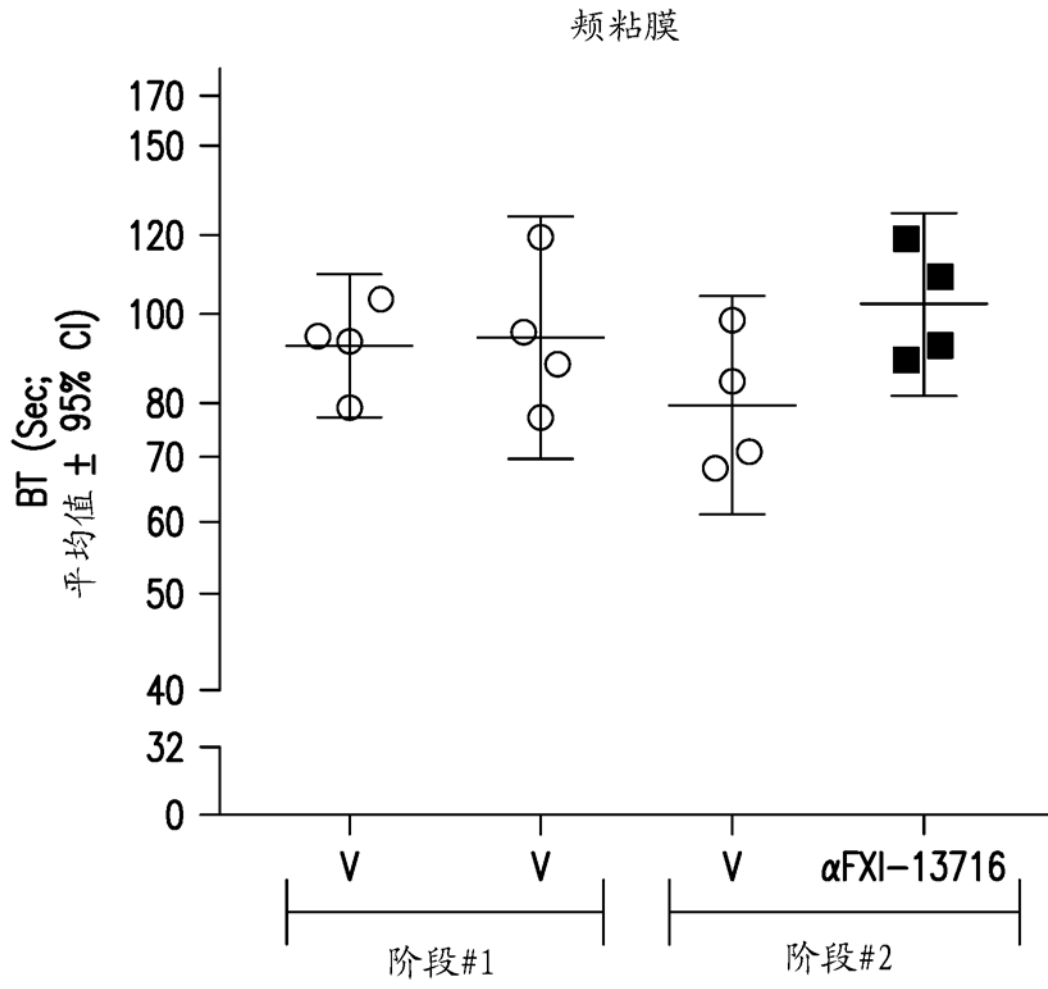


图 21A

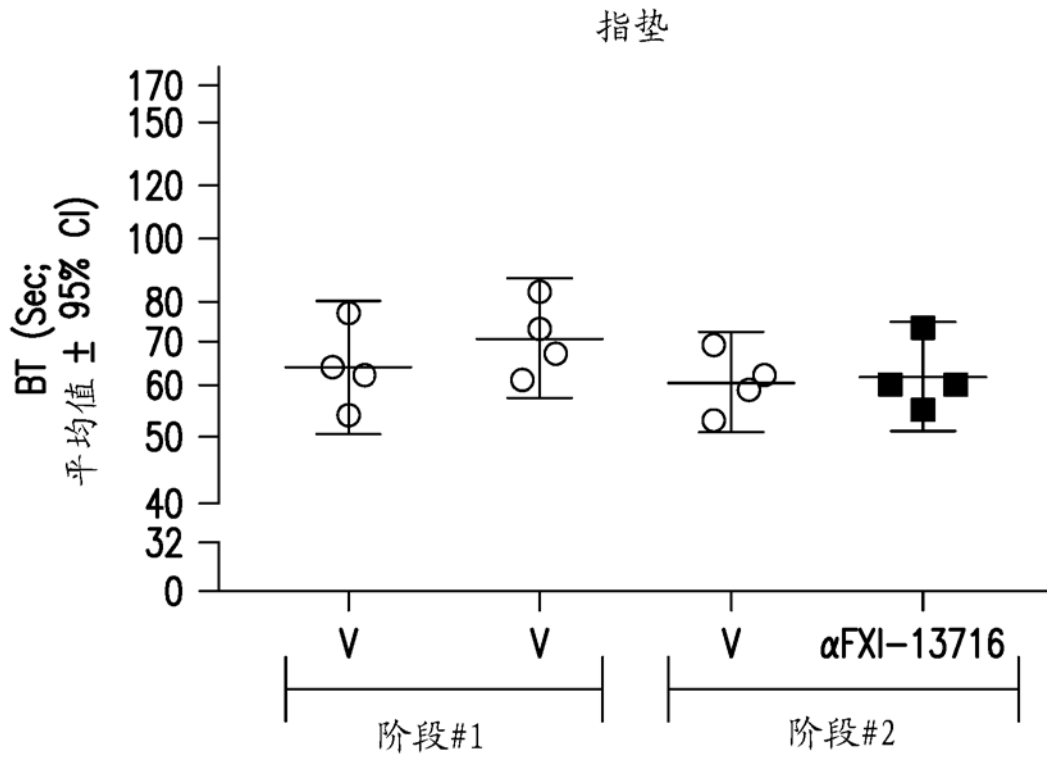


图 21B

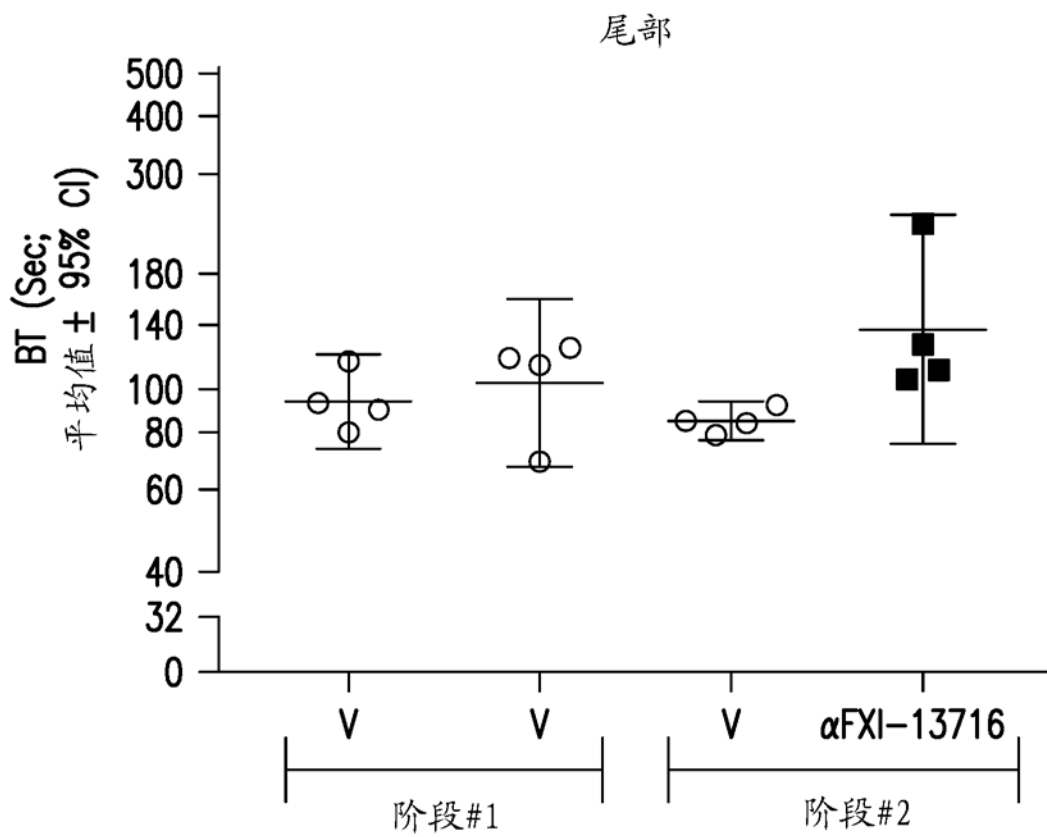


图 21C

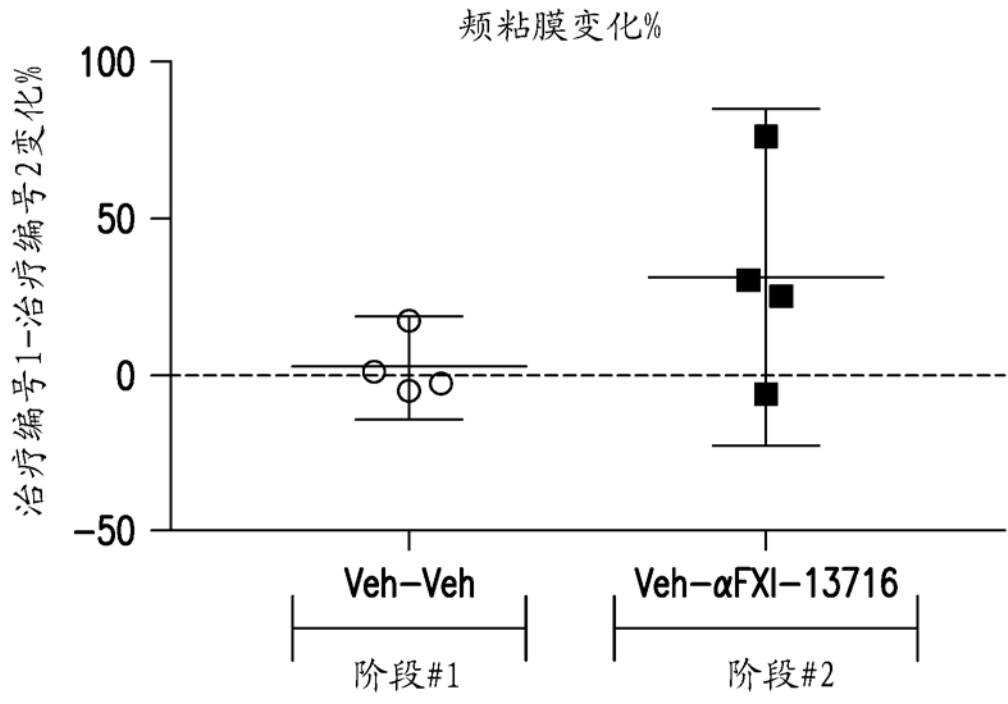


图 21D

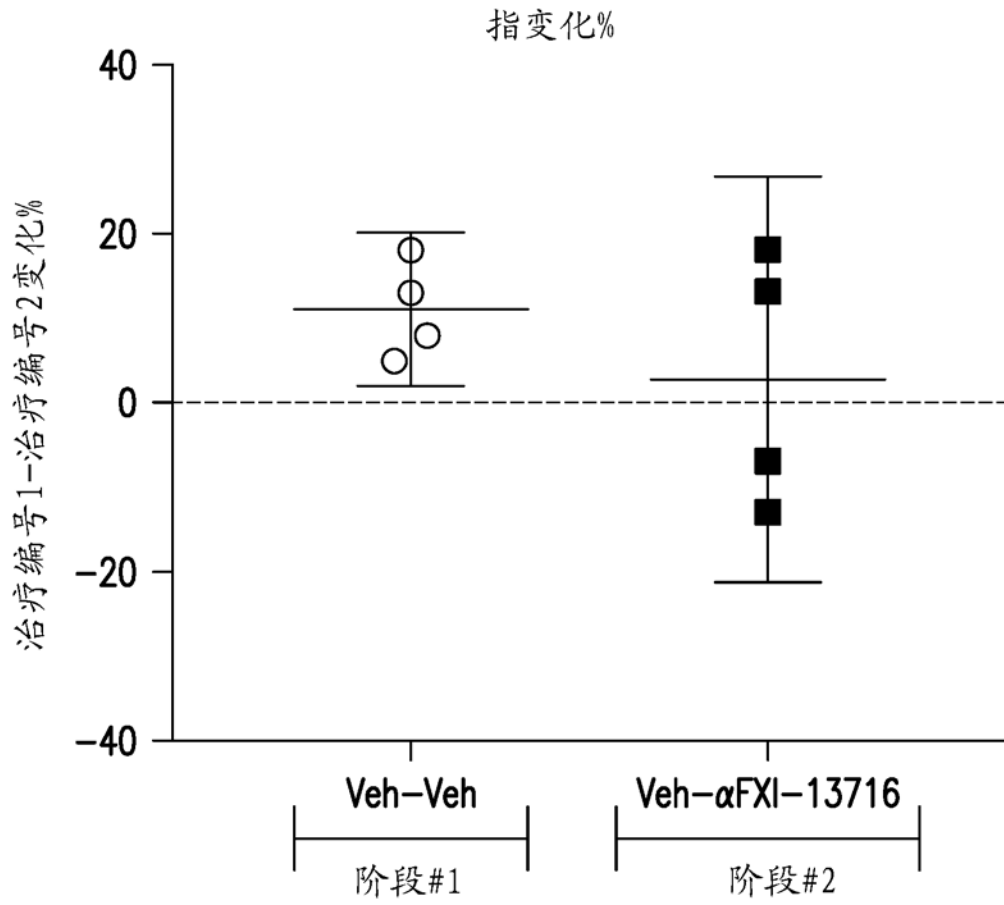


图 21E

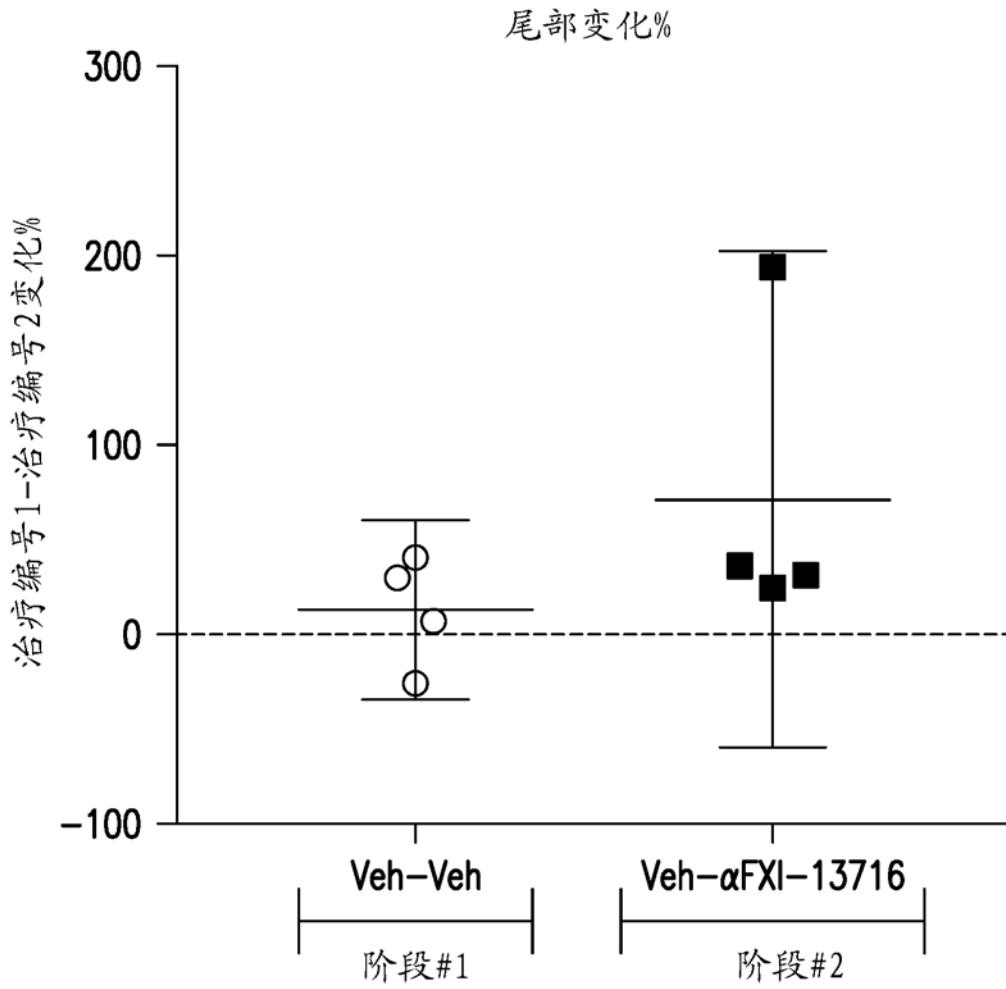


图 21F

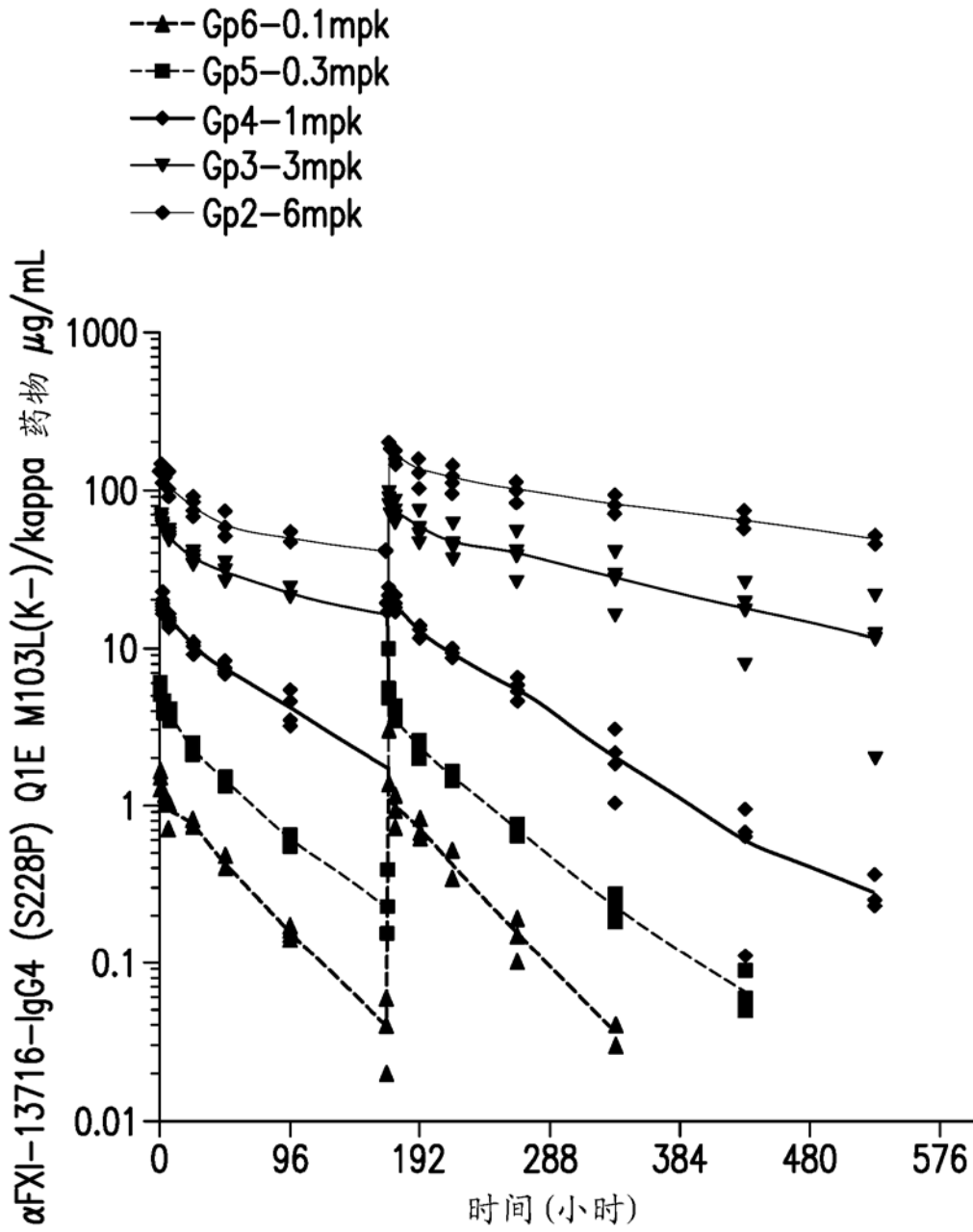


图 22

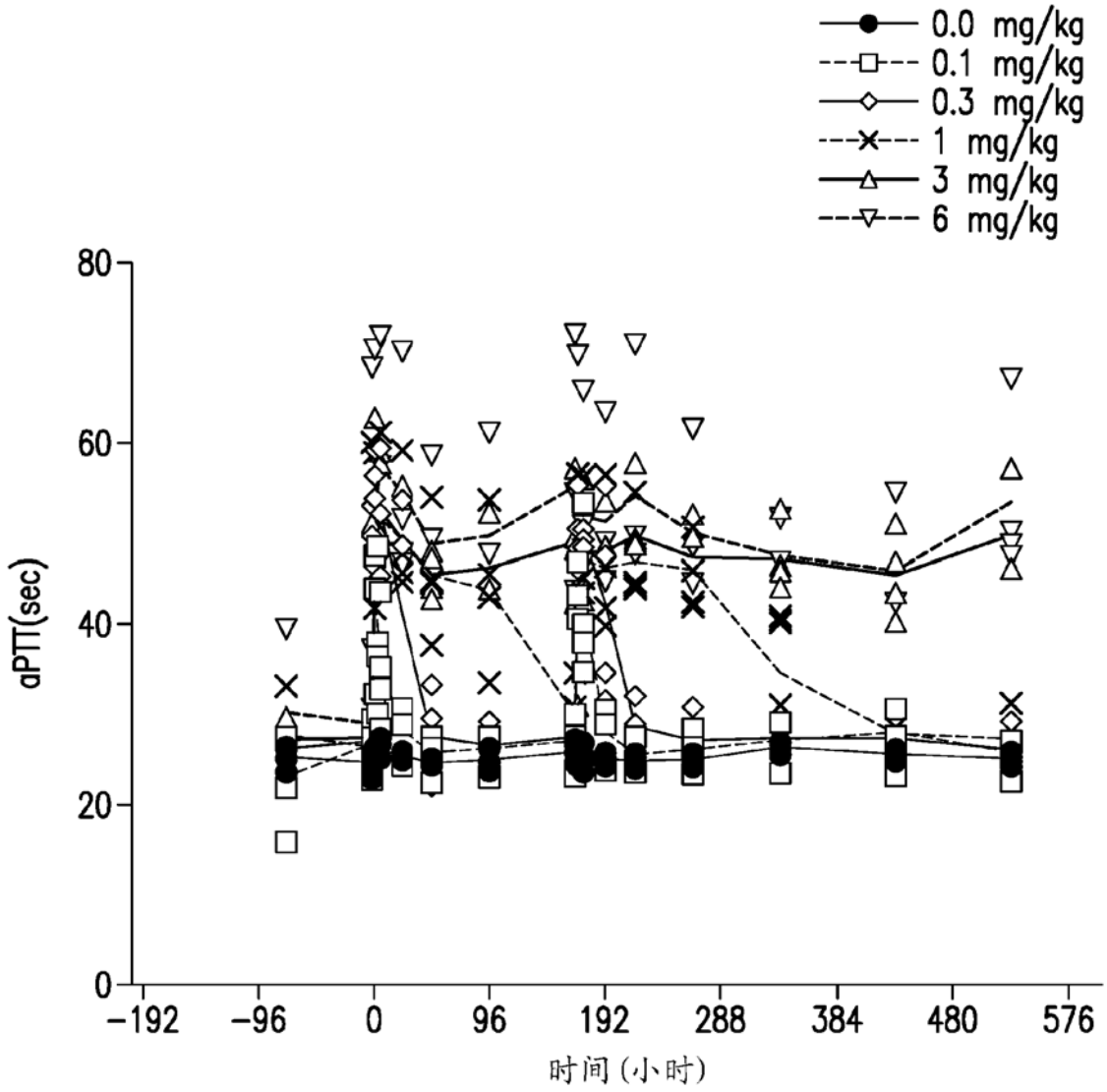


图 23