



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115135342 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 30

(21) 申请号 202080097123.5

J·W·米多尔三世

(22) 申请日 2020.12.18

C·小贝内杜西

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

62/951723 2019.12.20 US

专利代理师 李志强 彭昶

62/983155 2020.02.28 US

63/054717 2020.07.21 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 39/395 (2006.01)

2022.08.19

C07K 16/28 (2006.01)

G12P 21/08 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/066107 2020.12.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/127500 EN 2021.06.24

(71) 申请人 动量制药公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 E·库尔塔吉奇

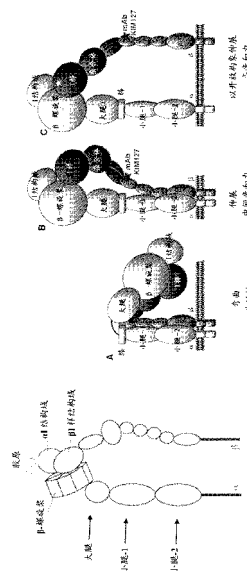
权利要求书2页 说明书82页 附图26页

(54) 发明名称

针对整合素  $\alpha 11 \beta 1$  的抗体

(57) 摘要

本公开包括特异性结合整合素  $\alpha 11 \beta 1$  ( $\alpha 11 \beta 1$ ) 的抗体,以及制造和使用这类抗体的方法。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11 \beta 1$ 抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其抗原结合片段。本公开还提供这类抗体治疗纤维化病症和/或癌症的用途。



1. 抗整合素 $\alpha 11\beta 1$  ( $\alpha 11\beta 1$ ) 抗体或其抗原结合片段,其包含选自SEQ ID NO: 103-435的氨基酸序列。

2. 抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。

3. 抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-206或413-435的任一个内的CDR1、CDR2和CDR3。

4. 根据权利要求1所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含选自SEQ ID NO: 103-114、207-311和312-435的氨基酸序列。

5. 根据权利要求2所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-114、207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。

6. 根据权利要求2所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的一个或多个CDR序列。

7. 根据权利要求3所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的CDR1、CDR2和CDR3。

8. 根据权利要求1-7的任一项所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其抗原结合片段。

9. 根据权利要求1-8的任一项所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。

10. 根据权利要求1-9的任一项所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段减少人 $\alpha 11\beta 1$ 表达细胞中 $\alpha 11\beta 1$ 与胶原的相互作用。

11. 抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其与根据权利要求1-10的任一项所述的抗体或其抗原结合片段竞争。

12. 核酸,其包含编码根据权利要求1-11的任一项所述的抗体或其抗原结合片段的核酸序列。

13. 根据权利要求11所述的核酸,其中所述核酸序列包含选自SEQ ID NO: 1-102的序列。

14. 载体,其包含根据权利要求12或13所述的核酸。

15. 宿主细胞,其包含根据权利要求12或13所述的核酸或根据权利要求14所述的载体。

16. 产生抗体或其抗原结合片段的方法,其包含在适合于表达抗体或其抗原结合片段的条件下培养根据权利要求14所述的宿主细胞。

17. 治疗患有纤维化病症或处于纤维化病症风险中的受试者的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-11的任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述纤维化病症是特发性肺纤维化(IPF)、慢性肾脏疾病、糖尿病性心肌病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD/NASH)、克罗恩病、溃疡性结肠炎或系统性硬化症。

19. 治疗患有癌症或处于癌症风险中的受试者的方法,所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-11的任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述癌症是头颈部鳞状细胞癌、胰腺导管腺癌、非小细胞肺癌、肾上腺皮质癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、浸润性乳腺癌、子宫颈鳞状细胞癌、胆管癌、结直肠腺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、食管腺癌、多形性胶质母细胞瘤、肝脏肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、间皮细胞瘤、卵巢浆液性囊腺癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤、前列腺腺癌、肉瘤、胃腺癌、睾丸生殖细胞肿瘤、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫体子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、肾脏肾透明细胞癌、肾脏嫌色细胞、肾脏肾乳头状细胞癌或其组合。

21. 根据权利要求19或20所述的方法,其进一步包含向所述受试者施用有效量的化学治疗剂或溶瘤治疗剂。

## 针对整合素 $\alpha 11\beta 1$ 的抗体

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2019年12月20日提交的美国临时申请号62/951,723、2020年2月28日提交的美国临时申请号62/983,155和2020年7月21日提交的美国临时申请号63/054,717的优先权,其每个都全部并入本文。

### 背景技术

[0002] 纤维化是瘢痕形成的过程,其出现在身体中的许多组织中,典型地作为炎症或组织损伤的结果。细胞外基质的产生增加会造成器官衰竭并且常造成死亡。在工业化国家中,与纤维化相关的疾病大约占有所有死亡的45% (Wynn, T. A., 2008, *J Pathol.* 214:199-210)。一种这类疾病是系统性硬化症(SSc)。SSc是一种复杂的自身免疫疾病,具有慢性进行性病程和高患者间变异性。其特点是炎症、血管功能障碍和纤维化。皮肤和内脏器官的纤维化造成不可逆转的瘢痕形成并最终造成器官衰竭,导致高死亡率。目前没有经批准的具有减轻疾病的潜力的靶向疗法。

### 发明内容

[0003] 本公开提供针对I型胶原受体整合素 $\alpha 11\beta 1$  ( $\alpha 11\beta 1$ )的新的功能阻断抗体。本公开还提供这类抗体治疗纤维化病症和/或癌症的用途。

[0004] 在一个方面,本公开提供抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含选自SEQ ID NO: 103-435的氨基酸序列。在另一个方面,本公开提供抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。在又一个方面,本公开提供抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,其包含被包括在SEQ ID NO: 103-206或413-435的任一个内的CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 103-114、207-311和312-435的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114、207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的一个或多个CDR序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的CDR1、

CDR2和CDR3。

[0005] 在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段减少人 $\alpha 11\beta 1$ 表达细胞中 $\alpha 11\beta 1$ 与胶原的相互作用。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段与本文所述的抗体或其抗原结合片段竞争。

[0006] 在另一个方面,本公开提供核酸,其包含编码本文所述的抗体或其抗原结合片段的核酸序列。在一些实施方案中,核酸序列包含选自SEQ ID NO: 1-102的序列。

[0007] 在另一个方面,本公开提供载体,其包含本文所述的核酸。

[0008] 在另一个方面,本公开提供宿主细胞,其包含本文所述的核酸或本文所述的载体。

[0009] 在另一个方面,本公开提供产生抗体或其抗原结合片段的方法,其包含在适合于表达抗体或其抗原结合片段的条件下培养本文所述的宿主细胞。

[0010] 在另一个方面,本公开提供治疗患有纤维化病症或处于纤维化病症风险中的受试者的方法,该方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,纤维化病症是特发性肺纤维化(IPF)、慢性肾脏疾病、糖尿病性心肌病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD/NASH)、克罗恩病、溃疡性结肠炎或系统性硬化症。

[0011] 在另一个方面,本公开提供治疗患有癌症或处于癌症风险中的受试者的方法,该方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,癌症是头颈部鳞状细胞癌、胰腺导管腺癌、非小细胞肺癌、肾上腺皮质癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、浸润性乳腺癌、子宫颈鳞状细胞癌、胆管癌、结直肠腺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、食管腺癌、多形性胶质母细胞瘤、肝脏肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、间皮细胞瘤、卵巢浆液性囊腺癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤、前列腺腺癌、肉瘤、胃腺癌、睾丸生殖细胞肿瘤、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫体子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、肾脏肾透明细胞癌、肾脏嫌色细胞和肾脏肾乳头状细胞癌的一种或多种。

## 附图说明

[0012] 当与附图一起阅读时,从以下各种说明性实施方案的描述中将更充分地理解本文所述的本教导。应当理解,以下所述的附图仅用于说明目的并且并非旨在以任何方式限制本教导的范围。

[0013] 图1显示整合素结构的表示。各图说明胶原结合的整合素以及可以存在于细胞表面上的三种不同构象的整合素的结构。

[0014] 图2A显示说明示例性小鼠单克隆抗体与人 $\alpha 11\beta 1$ 结合的ELISA分析的曲线图。

[0015] 图2B显示说明小鼠单克隆抗体与小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 结合的示例性ELISA分析的曲线图。

[0016] 图3A显示说明示例性大鼠单克隆抗体与人 $\alpha 11\beta 1$  I结构域结合的ELISA分析的图。

[0017] 图3B显示说明示例性小鼠单克隆抗体与人 $\alpha 11\beta 1$  I结构域结合的ELISA分析的图。

[0018] 图4A显示说明示例性大鼠单克隆抗体与表达人 $\alpha 11\beta 1$ 的CHO-K1细胞结合的FACS分析的图。

[0019] 图4B显示说明示例性小鼠单克隆抗体与表达人 $\alpha 11\beta$ 的CHO-K1细胞结合的FACS分

析的图。

[0020] 图5显示说明示例性小鼠单克隆抗体与人肺成纤维细胞 (HPF) 和肌成纤维细胞 (MF) 结合的FACS分析的图。

[0021] 图6A显示说明示例性大鼠单克隆抗体抑制表达 $\alpha 11$ 的CHO-K1细胞与大鼠尾I型胶原黏附的能力的图。

[0022] 图6B显示说明示例性兔单克隆抗体抑制表达 $\alpha 11$ 的CHO-K1细胞与大鼠尾I型胶原黏附的能力的图。

[0023] 图6C显示说明示例性小鼠单克隆抗体抑制表达 $\alpha 11$ 的CHO-K1细胞与大鼠尾I型胶原黏附的能力的图。

[0024] 图7A显示说明如通过 $\alpha$ SMA上调的抑制百分比测量的示例性大鼠单克隆抗体抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变 (FMT) 的能力的图。

[0025] 图7B显示说明如通过 $\alpha$ SMA上调的抑制百分比测量的示例性兔单克隆抗体抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变 (FMT) 的能力的图。

[0026] 图7C显示说明如通过 $\alpha$ SMA上调的抑制百分比测量的示例性小鼠单克隆抗体抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变 (FMT) 的能力的图。

[0027] 图8显示说明示例性单克隆抗体抑制CHO-K1人 $\alpha 11$ 介导的大鼠尾I型胶原凝胶收缩的能力的图。

[0028] 图9显示通过表面等离子体共振 (SPR) 说明示例性单克隆抗体对于人 $\alpha 11\beta 1$ 的亲合力的图。

[0029] 图10A和图10B显示通过表面等离子体共振 (SPR) 说明示例性单克隆抗体对于人 $\alpha 11\beta 1$ 的亲合力的图。

[0030] 图11A和图11B显示说明所选择的兔、大鼠、小鼠和人单克隆抗体与CHO细胞表面上表达的 $\alpha 11\beta 1$ 的结合能力的图。

[0031] 图12显示说明示例性单克隆抗体与人肺成纤维细胞 (HPF) 和肌成纤维细胞 (MF) 结合的FACS分析的图。

[0032] 图13显示说明示例性单克隆抗体与人肌成纤维细胞 (MF) 结合的FACS分析的图和表。

[0033] 图14显示说明所选择的单克隆抗体与CHO细胞表面上表达的 $\alpha 11\beta 1$ 的结合能力的图。

[0034] 图15A和图15B显示说明示例性单克隆抗体抑制表达 $\alpha 11$ 的CHO细胞与大鼠尾I型胶原黏附的能力的图。

[0035] 图16显示说明示例性单克隆抗体对SCID小鼠中异种移植物生长的影响的图。

[0036] 图17A、图17B和图17C说明示例性单克隆抗体对来自精密肝切片 (PCLS) 的可溶促纤维发生标志物的影响。

### 具体实施方式

[0037] 本公开部分基于选择性地与 $\alpha 11\beta 1$ 结合的新抗体的发现。本公开还涉及编码所述抗体的核酸和在治疗纤维化以及包含纤维化组分的疾病中使用的方法。

[0038] 纤维化和疾病

纤维化是瘢痕形成的过程,其出现在身体中的许多组织中,典型地作为炎症或组织损伤的结果。细胞外基质的产生增加会造成器官衰竭并且常造成死亡。在工业化国家中,与纤维化相关的疾病大约占有所有死亡的45% (Wynn, T. A., 2008, *J Pathol.* 214:199-210)。一种这类疾病是系统性硬化症 (SSc)。SSc是一种复杂的自身免疫疾病,具有慢性进行性病程和高患者间变异性。其特点是炎症、血管功能障碍和纤维化。皮肤和内脏器官的纤维化造成不可逆转的瘢痕形成并最终造成器官衰竭,导致高死亡率。目前没有经批准的具有减轻疾病的潜力的靶向疗法。

[0039] 负责产生用于组织修复(和纤维化中)的细胞外基质(ECM)的细胞是一类特化的成纤维细胞,称为肌成纤维细胞(MF)。尽管纤维化的机制已被广泛研究,但这种复杂的过程还远未得到很好的理解。为了聚焦于纤维化的最重要驱动因素,使用内部来源的新数据分析方法学对已发布的患者来源的数据集(SSc患者数据和正常对照)进行了查询。该分析导致I型胶原结合的整合素 $\alpha 11\beta 1$  ( $\alpha 11\beta 1$ )作为调节纤维化的主要靶标之一的鉴定。

[0040] 迄今为止,没有真正减轻疾病的纤维化治疗。两种经批准的特发性肺纤维化(IPF)疗法,尼达尼布和吡非尼酮,效果不佳且不能减轻疾病,并且迄今为止没有经批准的系统性硬化症(SSc)疗法。在一些实施方案中,纤维化病症是或包含特发性肺纤维化(IPF)、慢性肾脏疾病、糖尿病性心肌病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD/NASH)、克罗恩病、溃疡性结肠炎或系统性硬化症(SSc)。在一些实施方案中,纤维化病症是或包含心房纤维化、心内膜心肌纤维化、关节纤维化、纵隔纤维化、骨髓纤维化、进行性大块纤维化、腹膜后纤维化或骨骼肌纤维化。

[0041] 肿瘤微环境的一个临床特征是肿瘤和基质之间的相互作用,其主要依赖于各种与ECM组分相互作用的整合素以及生长因子。这种相互作用可以影响肿瘤的存活、进展和最终转移。据报道, $\alpha 11\beta 1$ 在转移性肿瘤的癌症相关成纤维细胞(CAF)中过量表达,并且其表达与患者的侵袭性肿瘤相关。例如,整合素 $\alpha 11$ 在大多数头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的基质中过量表达,并且与 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白表达正相关(Parajuli等人, *J. Oral Pathol. Med.* 46:267-275 (2017))。整合素 $\alpha 11$ 还在胰腺导管腺癌(PDAC)基质中由CAF过量表达(Schnittert等人, *FASEB J.* 33:6609-6621 (2019))。此外,肿瘤基质中整合素 $\alpha 11\beta 1$ 的过量表达与非小细胞肺癌(NSCLC)的肿瘤生长和转移潜力相关,以及ITGA11(在人中编码整合素 $\alpha$ -11的基因)的高表达与所有NSCLC患者中较低的无复发生存相关;相同的研究显示,肺癌细胞系中的 $\alpha 11$ 过量表达造成迁移和侵袭增加(Ando等人, *Cancer Sci.* 111:200-208 (2020))。

[0042] 整合素

整合素是一个大的I型跨膜异二聚体糖蛋白受体家族,并且充当细胞黏附的主要受体。受体的整合素家族在调节控制细胞黏附、迁移、增殖、分化和凋亡的信号转导途径中起关键作用。有18个 $\alpha$ 亚基和8个 $\beta$ 亚基组合以形成24个整合素异二聚体。每个整合素受体包含两个非共价结合的亚基 $\alpha$ 和 $\beta$ 。整合素 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 10\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ 是主要的胶原受体。 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基是具有大的、模块化的细胞外结构域、单个跨膜螺旋和短细胞质区的跨膜蛋白,其介导细胞骨架相互作用。整合素的细胞外结构域通常为大的,约80 kDa-150 kDa的结构。细胞外结构域可以看作包含连接到两条腿的头片(见图1的胶原结合的整合素的结构)。胶原结合的整合素包含充当配体结合位点的I结构域。 $\alpha$ I结构域包含保守的“金属离子依赖性黏附位点”(MIDAS),其结合二价金属阳离子( $Mg^{2+}$ )并在配体结合中起重要作用。

[0043] 整合素可以以三种不同的构象存在:1) 静止的低亲和力状态(弯曲构象,图1,A图),其中包含配体结合位点的头片转向膜;2) 伸展的中间亲和力状态,其中整合素是伸展的但头片保持'闭合'(图1,B图)和3) 伸展的高亲和力状态,其中整合素被完全激活并且容易结合配体。不同的整合素状态的复杂性使抑制整合素功能的变构和配体阻断方法两者成为可能。如图1中用星号标记的,阻断整合素功能的变构方法之一是产生阻止整合素从伸展的中间构象达到完全伸展的构象的单克隆抗体。另一种变构选择是结合处于其弯曲/非活性构象的整合素,并阻止其伸展成其他两种状态的任一种。抑制整合素功能的非变构方式是与I结构域结合,以阻止整合素附着于胶原。直接与配体结合位点结合有产生整合素功能的重组激活剂的风险。

[0044] 作为细胞表面受体,整合素检测周围基质的硬度,触发细胞进一步产生和重塑结缔组织,其可以使纤维化表型永久存在。许多整合素在纤维化中过量表达,但尚不清楚哪个 $\alpha$ 亚基对于发生纤维化是足够的。 $\alpha$ 11 $\beta$ 1整合素在成纤维细胞和肌成纤维细胞的亚型(即末端瘢痕产生细胞)上特异性表达。最近的文献提供了 $\alpha$ 11 $\beta$ 1是心脏组织、肝脏、肺和肾脏中纤维化表型的主要驱动因素之一的强力证据(Romaine, A.等人. Overexpression of integrin alpha 11 induces cardiac fibrosis in mice. Acta Physiol Feb 2018, 222(2); Bansal, R.等人. Integrin alpha 11 in the regulation of the myofibroblast phenotype: implications for fibrotic diseases. Exp Mol Med. 2017 Nov 17:49(11))。阻断 $\alpha$ 11 $\beta$ 1功能可以抑制肌成纤维细胞分化和细胞外基质沉积(即瘢痕形成中的主要事件),并且阻断 $\alpha$ 11 $\beta$ 1功能可以为纤维化的局部、损伤特异性减弱提供机制,这可以从根本上改变纤维化微环境并减轻所有具有纤维化组分的疾病中的疾病进展。

[0045] 在一些实施方案中,本公开的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段减少人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1表达细胞中 $\alpha$ 11 $\beta$ 1与胶原的相互作用。在一些实施方案中,减少人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1表达细胞中 $\alpha$ 11 $\beta$ 1与胶原的相互作用包含抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段与处于静止的、低亲和力状态(弯曲构象)的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1相互作用。在一些实施方案中,减少人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1表达细胞中 $\alpha$ 11 $\beta$ 1与胶原的相互作用包含抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段与处于伸展的、中间亲和力状态的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1相互作用。在一些实施方案中,减少人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1表达细胞中 $\alpha$ 11 $\beta$ 1与胶原的相互作用包含抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段与处于伸展的、高亲和力状态的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1相互作用。

[0046] 抗体

术语“抗体”在本文中以最广泛的含义被使用并且包括各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和/或抗体片段(优选表现出所期望的抗原结合活性的那些片段)。本文所述的抗体可以是免疫球蛋白、重链抗体、轻链抗体、基于LRR的抗体或具有抗体样性质的其他蛋白支架,以及本领域已知的其他免疫结合部分,包括例如Fab、Fab'、Fab'2、Fab2、Fab3、F(ab')2、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗体、双抗体(diabody)、三抗体(triabody)、四抗体(tetrabody)、微型抗体(minibody)、最大抗体(maxibody)、tandab、DVD、BiTe、TandAb等或其任何组合。不同种类的抗体的亚基结构和三维构型是本领域已知的。

[0047] “单克隆抗体”或“mAb”指的是从实质上均质的抗体群体(即除了可能的变体抗体(例如包含天然发生的突变或在单克隆抗体制剂的产生期间出现的)(这类变体通常以较少

量存在)之外,构成该群体的个体抗体是相同的和/或结合相同的表位)中获得的抗体。与典型地包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。

[0048] “抗原结合片段”指的是结合与完整抗体结合的抗原的完整抗体的一部分。抗体的抗原结合片段包括特异性结合抗原以形成复合物的任何天然存在的、酶促可获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。示例性的抗体片段包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如仅scFv或VHH或VH或VL结构域)和从抗体片段形成的多特异性抗体。在一些实施方案中,本文所述抗体的抗原结合片段是scFv。与完全抗体分子一样,抗原结合片段可以是单特异性或多特异性的(例如双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段可以包含至少两个不同的可变结构域,其中每个可变结构域能够特异性地与单独的抗原或与相同抗原的不同表位结合。

[0049] “多特异性抗体”指的是包含至少两个不同的抗原结合结构域的抗体,其识别并特异性地与至少两种不同的抗原结合。“双特异性抗体”是一类多特异性抗体,并且指的是包含两个不同抗原结合结构域的抗体,其识别并特异性地与至少两种不同抗原结合。

[0050] “不同抗原”可以指的是不同和/或相异的蛋白、多肽或分子,以及不同和/或相异的表位,这些表位可以被包含在一种蛋白、多肽或其他分子内。

[0051] 术语“表位”指的是与抗体分子的可变区中被称为互补位(paratope)的特异性抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单一抗原可能具有多于一个的表位。因此,不同抗体可能与抗原的不同区域结合,并可能具有不同的生物作用。术语“表位”还指的是B和/或T细胞响应的抗原位点。它还指的是被抗体结合的抗原区域。表位可以定义为结构或功能的。功能表位通常是结构表位的子集,并且具有直接有助于相互作用亲和力的那些残基。表位也可以是构象的,即由非线性氨基酸构成。在某些实施方案中,表位可以包括决定簇,其为分子的化学活性表面定群,诸如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基,并且在某些实施方案中,可以具有特定的三维结构特性和/或特定的电荷特性。

[0052] 如本文所使用的,“选择性结合”、“选择性地结合”、“特异性结合”或“特异性地结合”指的是关于抗原结合部分和抗原靶标,抗原结合部分与抗原靶标而不与不是抗原靶标的实体优先缔合。在抗原结合部分和非靶标之间可能发生某种程度的非特异性结合。在一些实施方案中,当与抗原结合部分和非靶标的结合相比,如果抗原结合部分和抗原靶标之间的结合大于2倍、大于5倍、大于10倍或大于100倍,则抗原结合部分选择性地结合抗原靶标。在一些实施方案中,如果结合亲和力小于约 $10^{-5}$  M、小于约 $10^{-6}$  M、小于约 $10^{-7}$  M、小于约 $10^{-8}$  M或小于约 $10^{-9}$  M,则抗原结合部分选择性地结合抗原靶标。

[0053] 在一些实施方案中,选择性地与相同表位或重叠表位结合的抗体或其片段将常为了与抗原的结合而交叉竞争。因此,在一些实施方案中,本公开提供与如本文所公开的示例性抗体或其片段交叉竞争的抗体或其片段。在一些实施方案中,“交叉竞争(cross-compete)”、“竞争(competite)”、“交叉竞争(cross-competition)”或“竞争(competition)”意为抗体或其片段为了靶标上的相同表位或结合位点而竞争。这种竞争可以通过参考抗体或其片段阻止或抑制测试抗体或其片段的特异性结合(并且反之亦然)的测定来确定。许多类型的竞争性结合测定可以用于确定测试分子是否与参考分子为了结合而竞争。可以采用的测定的实例包括固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定

(EIA)、夹心竞争测定(见例如Stahli等人(1983) *Methods in Enzymology* 9:242-253)、固相直接生物素-亲和素EIA(见例如Kirkland等人,(1986) *J. Immunol.* 137:3614-9)、固相直接标记测定、固相直接标记夹心测定、Luminex(Jia等人“A novel method of Multiplexed Competitive Antibody Binning for the characterization of monoclonal antibodies” *J. Immunological Methods* (2004) 288, 91-98)和表面等离子体共振(Song等人“Epitope Mapping of Ibalizumab, a Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody with Anti-HIV-1 Activity in Infected Patients” *J. Virol.* (2010) 84, 6935-42)。通常,当竞争抗体或其片段过量存在时,它将抑制参考抗体或其片段与共同抗原的结合至少50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情况下,结合被抑制至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多。

[0054] 抗体可以是四条多肽链的免疫球蛋白分子,例如两条重(H)链和两条轻(L)链。在一些实施方案中,轻链是 $\lambda$ 轻链。在一些实施方案中,轻链是 $\kappa$ 轻链。重链可以包括重链可变结构域和重链恒定结构域。重链恒定结构域可以包括CH1区、铰链区、CH2区、CH3区以及在一些情况下CH4区。轻链可以包括轻链可变结构域和轻链恒定结构域。轻链恒定结构域可以包括CL。

[0055] 重链的重链可变结构域和轻链的轻链可变结构域可以典型地进一步细分为与更保守的区域(称为框架区(FR))交错的可变区(称为互补决定区(CDR))。这类重链和轻链可变结构域可以各自包括三个CDR和四个框架区,从氨基末端到羧基末端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4,如本文所述其一个或多个可以进行工程化。重链中的CDR分别被称为“CDRH1”、“CDRH2”和“CDRH3”,以及轻链中的CDR分别被称为“CDRL1”、“CDRL2”和“CDRL3”。

[0056] 有五种主要的抗体种类:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且其中几个可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。相应于不同种类的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 。

#### [0057] 示例性抗体

本公开提供可以包括本文所述的各种重链和轻链的抗体。在一些实施方案中,抗体包含两条重链和轻链。在一些实施方案中,本公开包括抗体,其包括至少一条如本文所公开的重链和/或轻链、至少一个如本文所公开的重链和/或轻链框架结构域、至少一个如本文所公开的重链和/或轻链CDR结构域和/或如本文所公开的任何重链和/或轻链恒定结构域。

[0058] 在一些实施方案中,本文所公开的抗体是同二聚体单克隆抗体。在一些实施方案中,本文所公开的抗体是异二聚体抗体。在一些实施方案中,抗体是例如典型的抗体或双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体、最大抗体、tandab、DVD、BiTe、scFv、TandAb scFv、Fab、Fab2、Fab3、F(ab')<sub>2</sub>等或其任何组合。

[0059] 本公开尤其提供抗整合素 $\alpha 11\beta 1$  ( $\alpha 11\beta 1$ )抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 103-435的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、

312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-206或413-435的任一个内的CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 103-114、207-311和312-435的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114、207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的任一个内的CDR序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的一个或多个CDR序列。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含被包括在SEQ ID NO: 103-114或413-434的任一个内的CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段是人源化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段减少人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1表达细胞中 $\alpha$ 11 $\beta$ 1与胶原的相互作用。在一些实施方案中,本公开提供与包含选自SEQ ID NO: 103-435的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段竞争的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,本公开提供与包含选自SEQ ID NO: 103-435的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段竞争的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段。

[0060] 在一些实施方案中,本公开提供包含本文所提供的重链和本文所提供的轻链的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,本公开提供包含本文所提供的重链可变结构域和本文所提供的轻链可变结构域的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,本公开提供包含重链可变结构域和轻链可变结构域的特定组合的抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段。例如,在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段包含选自表1的重链可变结构域和轻链可变结构域的组合。

[0061] 表1. 16E10变体重链可变区和轻链可变区的组合

轻链可变区	重链可变区	描述
16E10_VL (SEQ ID NO: 428)	16E10_VH (SEQ ID NO: 421)	亲本轻链可变区；亲本重链可变区
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	保守人源化轻链可变区；保守人源化重链可变区
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	人源化轻链可变区；人源化重链可变区
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_1 (SEQ ID NO: 422)	去免疫化保守人源化轻链可变区；保守人源化重链可变区
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_2 (SEQ ID NO: 423)	去免疫化人源化轻链可变区；人源化重链可变区
16E10_VL_1 (SEQ ID NO: 429)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	保守人源化轻链可变区；去免疫化保守人源化重链可变区
16E10_VL_2 (SEQ ID NO: 430)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	人源化轻链可变区；去免疫化人源化重链可变区
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	去免疫化保守人源化轻链可变区；去免疫化保守人源化重链可变区
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	去免疫化人源化轻链可变区；去免疫化人源化重链可变区
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_3 (SEQ ID NO: 424)	去风险化去免疫化保守人源化轻链可变区；去免疫化保守人源化重链可变区
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_4 (SEQ ID NO: 425)	去风险化去免疫化人源化轻链可变区；去免疫化人源化重链可变区
16E10_VL_3 (SEQ ID NO: 431)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	去免疫化保守人源化轻链可变区；去风险化去免疫化保守人源化重链可变区
16E10_VL_4 (SEQ ID NO: 432)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	去免疫化人源化轻链可变区；去风险化去免疫化人源化重链可变区
16E10_VL_5 (SEQ ID NO: 433)	16E10_VH_5 (SEQ ID NO: 426)	去风险化去免疫化保守人源化轻链可变区；去风险化去免疫化保守人源化重链可变区
16E10_VL_6 (SEQ ID NO: 434)	16E10_VH_6 (SEQ ID NO: 427)	去风险化去免疫化人源化轻链可变区；去风险化去免疫化人源化重链可变区

在一些实施方案中，本公开提供相对于其中抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体包含选自SEQ ID NO: 103-158、413、414和421-434的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，包含在1个和30个之间（例如1、2、3、4、5、10或更多个）的添加、缺失或置换的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，以及例如抗体或片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。在一些实施方案中，本公开提供相对于其中抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体包含选自SEQ ID NO: 103-114、413、414和421-434的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，包含在1个和30个之间的添加、缺失或置换的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，以及例如抗体或片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。在一些实施方案中，本公开提供包含与选自SEQ ID NO: 103-158、413、414和421-434的氨基酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，以及例如抗体或片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。在一些实施方案中，本公开提供包含与选自SEQ ID NO: 103-114、413、414和421-434的氨基酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，以及例如抗体或片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。

[0062] 在一些实施方案中，本公开提供相对于其中抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 159-206和415-420的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段，包含

在1个和90个之间(例如在1个和50个之间,例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)的添加、缺失或置换的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,以及例如抗体或片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。在一些实施方案中,本公开提供包含与选自SEQ ID NO: 159-206和415-420的氨基酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其抗原结合片段,以及例如抗体和片段选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 。

[0063] 在一些实施方案中,本公开提供选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 的抗体或其片段,其中抗体或片段包含在本文所提供的示例性序列的列表中描述的一个或多个CDR序列。例如,在一些实施方案中,抗体或其片段包含来自SEQ ID NO: 103-114的一个或多个CDR。在一些实施方案中,本公开提供选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 的抗体或其片段,其中抗体或片段包含与来自SEQ ID NO: 103-114的一个或多个CDR具有至少95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体或片段包含与SEQ ID NO: 103-114之一具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,其中抗体包含在SEQ ID NO: 103-114之一中描述的一个或多个CDR。例如,抗体或片段包含与SEQ ID NO: 103具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,其中抗体包含在SEQ ID NO: 103中描述的一个或多个CDR(例如1、2或3个CDR)。

[0064] 在一些实施方案中,本公开提供选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 的抗体或其片段,其中抗体或片段包含在本文所提供的示例性序列的列表中描述的一个或多个CDR序列。例如,在一些实施方案中,抗体或其片段包含来自SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的一个或多个CDR。在一些实施方案中,本公开提供选择性地结合 $\alpha 11\beta 1$ 的抗体或其片段,其中抗体或片段包含与来自SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435的一个或多个CDR有至少95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体或片段包含与SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376、377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435之一具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,其中抗体包含在SEQ ID NO: 103-207、209、211、213、216、218、220、223、225、228、233、234、236、240、241、245、247、253、255、257、259、261、265、267、269、271、275、277、279、281、283、287、289、291、293、296、300、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、325、327、329、334、336、338、340、342、344、

348、351、353、355、358、360、361、364、366、368、369、374、376, 377、379、380、381、383、384、385、387、389、392、393、396、398、400、402、405、408、411或413-435之一中描述的一个或多个CDR。例如,抗体或片段包含与SEQ ID NO: 103具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列,其中抗体包含在SEQ ID NO:103中描述的一个或多个CDR (例如1、2或3个CDR)。

[0065] 本公开尤其提供制造抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或其抗原结合片段的方法。制造抗体的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,本公开提供产生抗体或其抗原结合片段的方法,其包含在适合于表达抗体或其抗原结合片段的条件下培养包含核酸的宿主细胞,所述核酸包含选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列。

#### [0066] 示例性核苷酸序列

本公开包括编码本文所公开的一个或多个重链、重链可变结构域、重链框架区、重链CDR、重链恒定结构域、轻链、轻链可变结构域、轻链框架区、轻链CDR、轻链恒定结构域或其他免疫球蛋白样序列、抗体或结合分子的核苷酸序列。在一些实施方案中,这类核苷酸序列可以存在于载体中。在一些实施方案中,这类核苷酸可存在于细胞的基因组中,例如需要治疗的受试者的细胞或用于产生抗体的细胞,例如用于产生抗体的哺乳动物细胞。

[0067] 在一些实施方案中,本公开提供包含编码包含选自SEQ ID NO: 103-206的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段的核酸序列的核酸。在一些实施方案中,本公开提供包含编码包含选自SEQ ID NO: 103-114的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段的核酸序列的核酸。在一些实施方案中,本公开提供包含选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列的核酸。在一些实施方案中,本公开提供包含核酸的载体,所述核酸包含选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列。在一些实施方案中,本公开提供包含核酸的宿主细胞,所述核酸包含选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列。在一些实施方案中,本公开提供包含核酸的载体,所述核酸包含选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列。

[0068] 在一些实施方案中,本公开提供包含与选自SEQ ID NO: 1-102的核酸序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列的核酸。

#### [0069] 测量抗体和 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的相互作用

本文所述的抗体与 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的结合性质可以通过本领域已知的方法测量,例如以下方法之一:BIACORE分析、酶联免疫吸附测定(ELISA)、X-射线晶体学、序列分析和扫描诱变。抗体和 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的结合相互作用可以使用表面等离子体共振(SPR)分析。SPR或生物分子相互作用分析(BIA)在不标记任何相互作用物的情况下实时检测生物特异性相互作用。在BIA芯片结合表面的质量的变化(指示结合事件)造成表面附近光的折射率的改变。折射率的变化产生可检测的信号,其被测量为生物分子之间实时反应的指示。使用SPR的方法在例如,美国专利号5,641,640、Raether (1988) Surface Plasmons Springer Verlag、Sjolander和Urbaniczky (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345、Szabo等人(1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705和由BIAcore International AB (Uppsala, Sweden)提供的在线资源中描述。此外,还可以使用可从Sapidyne Instruments (Boise, ID.)获得的KinExA<sup>®</sup> (Kinetic Exclusion Assay)测定。

[0070] 来自SPR的信息可以用于提供抗体与 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的结合的平衡解离常数( $K_D$ )和动力学参数(包括 $K_{on}$ 和 $K_{off}$ )的精确和定量测量。这类数据可以用于比较不同的分子。来自SPR的信

息还可以用于开发结构-活性关系 (SAR)。可以鉴定与特定结合参数 (例如高亲和力) 相关的在给定位置的变体氨基酸。

[0071] 在某些实施方案中, 本文所述的抗体表现出结合 $\alpha 11\beta 1$ 的高亲和力。在不同的实施方案中, 如本文所述的抗体对于 $\alpha 11\beta 1$ 的 $K_D$ 小于约 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-10}$ 、 $10^{-11}$ 、 $10^{-12}$ 、 $10^{-13}$ 、 $10^{-14}$ 或 $10^{-15}$  M。在某些情况下, 如本文所述的抗体对于 $\alpha 11\beta 1$ 的 $K_D$ 在0.001 nM和1 nM之间, 例如0.001 nM、0.005 nM、0.01 nM、0.05 nM、0.1 nM、0.5 nM或1 nM。

#### [0072] 治疗方法

在一些实施方案中, 本文所述的一种或多种抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体在治疗本文所述的一种或多种病症, 例如一种或多种纤维化病症和/或一种或多种癌症的方法中使用。在一些实施方案中, 方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 纤维化病症是或包含特发性肺纤维化 (IPF)、慢性肾脏疾病、糖尿病性心肌病、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD/NASH)、克罗恩病、溃疡性结肠炎或系统性硬化症。在一些实施方案中, 纤维化病症是或包含心房纤维化、心内膜心肌纤维化、关节纤维化、纵隔纤维化、骨髓纤维化、进行性大块纤维化、腹膜后纤维化或骨骼肌纤维化。

[0073] 在一些实施方案中, 本文所述的一种或多种抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体在治疗癌症, 诸如以下的一种或多种的方法中使用: 头颈部鳞状细胞癌、胰腺导管腺癌、非小细胞肺癌、肾上腺皮质癌、急性髓性白血病、膀胱尿路上皮癌、浸润性乳腺癌、子宫颈鳞状细胞癌、胆管癌、结直肠腺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、食管腺癌、多形性胶质母细胞瘤、肝脏肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、间皮细胞瘤、卵巢浆液性囊腺癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤、前列腺腺癌、肉瘤、胃腺癌、睾丸生殖细胞肿瘤、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫体子宫内膜癌、子宫癌肉瘤、葡萄膜黑色素瘤、肾脏肾透明细胞癌、肾脏嫌色细胞和肾脏肾乳头状细胞癌。

#### [0074] 联合疗法

在一些实施方案中, 本文所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体与一种或多种另外的治疗剂 (诸如化学治疗剂或溶瘤治疗剂) 联合施用。如本文所使用的, “联合疗法”指的是以重叠方案施用两种或更多种不同药剂以使受试者同时暴露于两种试剂的那些情况。当在联合疗法中使用时, 两种或更多种不同的试剂可以同时或分别施用。联合给药可以包括两种或更多种试剂在相同剂型中的同时给药、在单独的剂型中同时给药和单独给药。即可以将两种或更多种药剂一起配制在相同的剂型中并同时施用。备选地, 可以同时施用两种或更多种药剂, 其中药剂存在于单独的制剂中。在另一个备选方案中, 可以施用第一种药剂紧接着施用一种或多种另外的药剂。在单独给药方案中, 可以相隔几分钟或相隔几个小时、或相隔几天施用两种或更多种药剂。

[0075] 如本文所使用的, 术语“化学治疗剂”或“溶瘤治疗剂” (例如抗癌药物, 例如抗癌疗法, 例如免疫细胞疗法) 具有其本领域理解的含义, 指的是一种或多种促凋亡剂、细胞抑制剂和/或细胞毒性剂和/或激素剂, 例如具体地包括被利用和/或被推荐用于在治疗与不良细胞增殖相关的一种或多种疾病、病症或状况中使用的试剂。在一些实施方案中, 化学治疗剂和/或溶瘤治疗剂可以是或包含铂化合物 (例如顺铂、卡铂和奥沙利铂)、烷化剂 (例如环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、氮芥、噻替派、美法仑、白消安、甲基苄肼、链脲菌素、替莫唑胺、达卡巴嗪和苯达莫司汀)、抗肿瘤抗生素 (例如柔红霉素、阿霉素、依达比星、表柔比

星、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素 C、普卡霉素和放线菌素)、紫杉烷类(例如紫杉醇和多西他赛)、抗代谢物(例如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、培美曲塞(pemetrexed)、硫鸟嘌呤、氟尿苷、卡培他滨和甲氨蝶呤)、核苷类似物(例如氟达拉滨、氯法拉滨、克拉屈滨、喷司他丁和奈拉滨)、拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑替康和伊立替康)、低甲基化剂(例如阿扎胞苷和地西他滨)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷)、DNA合成抑制剂(例如羟基脲)、长春花生物碱(例如长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和长春花碱)、酪氨酸激酶抑制剂(例如伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、索拉非尼和舒尼替尼)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、氟替莫司汀和洛莫司汀)、六甲基三聚氰胺、米托坦、血管生成抑制剂(例如沙利度胺和来那度胺)、类固醇(例如强的松、地塞米松和强的松龙)、激素剂(例如他莫昔芬、雷洛昔芬、亮丙瑞林、比卡鲁胺(bicalutamide)、格拉司琼和氟他胺)、芳香化酶抑制剂(例如来曲唑和阿那曲唑)、三氧化二砷、维甲酸、非选择性环氧合酶抑制剂(例如非甾体类抗炎剂、水杨酸盐、阿司匹林、吡罗昔康、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、双氯芬酸、托美汀、酮洛芬、萘丁美酮和奥沙普嗪)、选择性环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂或其任何组合。

[0076] 在某些实施方案中,用于抗癌治疗的化学治疗剂和/或溶瘤治疗剂包含生物剂诸如肿瘤浸润淋巴细胞、CAR T细胞、抗体、抗原、治疗性疫苗(例如由患者自身的肿瘤细胞或其他物质(诸如由某些肿瘤产生的抗原)制成)、免疫调节剂(例如细胞因子,例如免疫调节药物或生物反应调节剂)、检查点抑制剂或其他免疫剂。在某些实施方案中,免疫剂包括免疫球蛋白、免疫刺激剂(例如细菌疫苗、集落刺激因子、干扰素、白介素、治疗性疫苗、疫苗组合、病毒疫苗)和/或免疫抑制剂(例如钙调磷酸酶抑制剂、白介素抑制剂、TNF $\alpha$ 抑制剂)。在某些实施方案中,激素剂包括用于抗雄激素疗法的试剂(例如,酮康唑、阿比特龙、TAK-700、TOK-001、比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺、恩杂鲁胺、ARN-509)。

[0077] 另外的化学治疗剂和/或溶瘤治疗剂包括免疫检查点治疗剂(例如派姆单抗、纳武利尤单抗、伊匹单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、曲美木单抗或西米普利单抗)、其他单克隆抗体(例如利妥昔单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗(panetumumab)、托西莫单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、吉妥珠单抗奥佐米星、贝伐单抗、卡妥索单抗、地诺单抗、奥妥珠单抗、奥法木单抗、雷莫芦单抗、帕妥珠单抗、尼妥珠单抗、帕博利珠单抗、匹地利珠单抗、司妥昔单抗、BMS-936559、RG7446/MPDL3280A、MEDI4736),抗体-药物偶联物(例如维布妥昔单抗(ADCETRIS<sup>®</sup>, Seattle Genetics)、ado-曲妥珠单抗emtansine (KADCYLA<sup>®</sup>, Roche)、吉妥珠单抗奥佐米星(Wyeth)、CMC-544、SAR3419、CDX-011、PSMA-ADC、BT-062和IMGN901(见例如Sassoon等人, *Methods Mol. Biol.* 1045:1-27 (2013); Bouchard 等人, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 24: 5357-5363 (2014))或其任何组合。

[0078] 在一些实施方案中,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体和另外的治疗剂的联合给药造成癌症改善达到的程度大于由抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体或另外的治疗剂单独产生的程度。联合作用和每种试剂单独的作用之间的差异可以是统计学上显著的差异。在一些实施方案中,联合作用可以是协同作用。在一些实施方案中,与标准给药方案(例如另外的治疗剂的经批准给药方案)相比,抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体和另外的治疗剂的联合给药允许以减少的剂量、以减少的剂量次数和/或以减少的用量频率施用另外的治疗剂。

[0079] 在一些实施方案中,本文所述的治疗方法是对在通过其他方式的治疗中医学状况的其他治疗已经失败或不太成功的受试者进行的。此外,本文所述的治疗方法可以与医学

状况的一种或多种另外的治疗一起进行。例如,方法可以包含在施用本文所述的抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体或其组合物前、实质上与其同时或其后施用癌症方案,例如非清髓性化学疗法、外科手术、激素疗法和/或放射。

#### [0080] 制剂和给药

在各种实施方案中,本文所述的抗体可以合并到药物组合物中。这种药物组合物可以对例如预防和/或治疗疾病(例如纤维化病症)有用。药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法配制(诸如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)中所述的)。

[0081] 在一些实施方案中,药物组合物可以配制成包括药学上可接受的载体或赋形剂。药学上可接受的载体的实例包括但不限于生理相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延缓剂等。本发明的组合物可以包括药学上可接受的盐,例如酸加成盐或碱加成盐。

[0082] 在一些实施方案中,包括如本文所述的抗体的组合物(例如注射用无菌制剂)可以根据常规药学实践使用注射用蒸馏水作为媒介物来配制。例如,生理盐水或包含葡萄糖和其他补充物诸如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露醇和氯化钠的等渗溶液可以用作注射用水溶液,其任选地与适合的增溶剂(诸如例如醇诸如乙醇和/或多元醇诸如丙二醇或聚乙二醇和/或非离子表面活性剂诸如聚山梨醇酯80™或HCO-50)组合。

[0083] 如本文所公开的,药物组合物可以是本领域已知的任何形式。这类形式包括例如液体、半固体和固体剂型,诸如液体溶液剂(例如可注射和可输注溶液剂)、分散体或混悬剂、片剂、丸剂、散剂、脂质体和栓剂。

[0084] 任何特定形式的选择或使用可能部分取决于预期的给药方式 and 治疗应用。例如,包含准备用于全身或局部递送的组合物的组合物可以是可注射或可输注的溶液的形式。因此,可以配制组合物用于通过肠胃外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射)给药。如本文所使用的,肠胃外给药指的是除肠内和局部给药之外的给药方式,通常通过注射并且包括但不限于静脉内、鼻内、眼内、肺、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、肺内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、大脑内、颅内、颈动脉内和胸骨内注射和输注。

[0085] 给药路径可以是肠胃外的,例如通过注射给药、经鼻给药、经肺给药或经皮给药。通过静脉内注射、肌肉内注射、腹膜内注射或皮下注射的给药可以是全身或局部的。

[0086] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物可以配制为适合于在高浓度下稳定储存的溶液、微乳液、分散体、脂质体或其他有序结构。无菌可注射溶液剂可以通过将本文所述的组合物以所需的量并入具有以上列举的成分中的一种或其组合的适当的溶剂中来制备,根据需要,接着过滤灭菌。一般地,通过将本文所述的组合物合并到无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物包含基础分散介质和来自以上所列举的那些的所需的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液剂的无菌散剂的情况下,制备的方法包括真空干燥和冷冻干燥,其产生本文所述组合物加来自其预先无菌过滤的溶液的任何另外所期望的成分(见下文)的粉末。溶液适当的流动性可以例如通过使用包衣(诸如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需的粒径和通过使用表面活性剂来维持。通过在组合物中包括延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸盐和明胶),可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0087] 药物组合物可以以可注射制剂的形式肠胃外施用,所述可注射制剂包含在水或另一种药学上可接受的液体中的无菌溶液或混悬液。例如,药物组合物可以通过将治疗分子与药学上可接受的媒介物或介质(诸如无菌水和生理盐水、植物油、乳化剂、助悬剂、表面活性剂、稳定剂、调味赋形剂、稀释剂、媒介物、防腐剂、黏合剂)适当地组合,接着混合成普遍接受的药学实践所需的单位剂型来配制。包括在药物配制品中的活性成分的量是提供指定范围内的适合剂量的量。油状液体的非限制性实例包括芝麻油和大豆油,并且其可以与苯甲酸苄酯或苯甲醇组合作为增溶剂。可以包括的其他物品为缓冲液诸如磷酸盐缓冲液或乙酸钠缓冲液、安抚剂诸如盐酸普鲁卡因、稳定剂诸如苯甲醇或苯酚和抗氧化剂。配制的注射剂可以被包装在适合的安瓿中。

[0088] 在不同的实施方案中,皮下给药可以通过诸如注射器、载药注射器、自动注射器(例如一次性或可重复使用的)、笔式注射器、贴片注射器、可穿戴注射器、具有皮下输注套件的便携注射输注泵或用于与抗体药物结合的皮下注射的其它装置等装置的方式来完成。

[0089] 本公开的注射系统可以采用如美国专利号5,308,341中所述的递送笔。笔装置最常用于向患有糖尿病的患者自递送胰岛素,其在本领域中是众所周知的。这类装置可以包含至少一个注射针头(例如长度约为5 mm至8 mm的31号针头),典型地预填充有一个或多个治疗单位剂量的治疗溶液,并且可用于以尽可能少的痛苦向受试者快速递送溶液。一种药物递送笔包括可以接收治疗药物或其他药物的小瓶的小瓶托架。该笔可以是完全机械装置,或者其可以与电子电路结合以精确地设置和/或指示注射到使用者中的药物用量。见例如美国专利号6,192,891。在一些实施方案中,笔装置的针头是一次性的并且套件包括一根或多根一次性替换针头。适合用于递送本发明特征组合物的任何一种的笔装置也在例如美国专利号6,277,099、6,200,296和6,146,361中被描述,其每个的公开通过引用全部并入本文。基于微针的笔装置在例如美国专利号7,556,615中被描述,其公开通过引用全部并入本文。另见由Scandinavian Health Ltd.制造的精密笔式注射器(PPI)装置,MOLLYTM™。

[0090] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可以通过局部给药治疗性地递送给受试者。如本文所使用的,“局部给药”或“局部递送”可以指的是不依赖于通过血管系统将组合物或试剂运送至其预期的靶标组织或位点的递送。例如,可以通过注射或植入组合物或试剂或通过注射或植入包含组合物或试剂的装置来递送组合物。在某些实施方案中,在靶标组织或位点的附近局部给药后,组合物或试剂或其一种或多种组分可以扩散到不是给药位点的预期的靶标组织或位点。

[0091] 在一些实施方案中,可以配制组合物用于在低于0°C的温度(例如-20°C或-80°C)下储存。在一些实施方案中,可以配制组合物用于在2-8°C(例如4°C)下储存长达2年(例如一个月、二个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、10个月、11个月、1年、11/2年、2年)。因此,在一些实施方案中,本文所述的组合物在2-8°C(例如4°C)下至少1年的储存中是稳定的。

[0092] 在一些实施方案中,药物组合物可以配制为溶液。在一些实施方案中,组合物可以配制为例如适合于在2-8°C(例如4°C)下储存的浓度下的缓冲溶液。

[0093] 包括一种或多种如本文所述的抗体的组合物可以配制在免疫脂质体组合物中。这类制剂可以通过本领域已知的方法制备。具有增强的循环时间的脂质体在例如美国专利号5,013,556中被公开。

[0094] 在某些实施方案中,组合物可以与将保护化合物免于快速释放的载体一起配制,诸如包括植入物和微包封递送系统的控制释放制剂。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这类制剂的许多方法是本领域已知的。见例如J. R. Robinson (1978) "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems," Marcel Dekker, Inc., New York。

[0095] 在一些实施方案中,如本文所述的抗体的给药是通过向受试者施用编码该抗体的核酸来达到的。可将编码本文所述的治疗性抗体的核酸合并到基因构建体中用作基因疗法方案的一部分,以递送可以用于在细胞内表达和产生抗体的核酸。这类组分的表达构建体可以在任何治疗有效的载体(例如能够在体内有效地将组分基因递送至细胞的任何制剂或组合物)中被施用。方法包括将受试者基因插入病毒载体中,所述病毒载体包括重组逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、慢病毒和单纯疱疹病毒-1 (HSV-1) 或重组细菌质粒或真核细胞质粒。病毒载体可以直接转染细胞;质粒DNA可以借助例如阳离子脂质体(lipofectin)或衍生化的、聚赖氨酸偶联物、短杆菌肽S、人工病毒包膜或其他这类细胞内载体,以及基因构建体或CaPO<sub>4</sub>沉淀的直接注射(见例如W004/060407)来递送。适合的逆转录病毒的实例包括本领域技术人员已知的pLJ、pZIP、pWE和pEM(见例如Eglitis等人(1985) Science 230:1395-1398、Danos和Mulligan (1988) Proc Natl Acad Sci USA 85:6460-6464、Wilson等人(1988) Proc Natl Acad Sci USA 85:3014-3018、Armentano等人(1990) Proc Natl Acad Sci USA 87:6141-6145、Huber等人(1991) Proc Natl Acad Sci USA 88:8039-8043、Ferry等人(1991) Proc Natl Acad Sci USA 88:8377-8381、Chowdhury 等人(1991) Science 254:1802-1805、van Beusechem等人(1992) Proc Natl Acad Sci USA 89:7640-7644、Kay等人(1992) Human Gene Therapy 3:641-647、Dai等人(1992) Proc Natl Acad Sci USA 89:10892-10895、Hwu等人(1993) J Immunol 150:4104-4115、美国专利号4,868,116和4,980,286和PCT公开号W089/07136、W089/02468、W089/05345和W092/07573)。另一种病毒基因递送系统利用腺病毒来源的载体(见例如Berkner等人(1988) BioTechniques 6:616、Rosenfeld等人(1991) Science 252:431-434和Rosenfeld等人(1992) Cell 68:143-155)。来源于腺病毒Ad 5型d1324株或腺病毒的其他株(例如Ad2、Ad3、Ad7等)的适合的腺病毒载体是本领域技术人员已知的。对递送受试者基因有用的另一种病毒载体系统是腺相关病毒(AAV)。见例如Flotte等人(1992) Am J Respir Cell Mol Biol 7:349-356、Samulski等人(1989) J Virol 63:3822-3828和McLaughlin等人(1989) J Virol 62:1963-1973。

[0096] 在一些实施方案中,本文提供的组合物以单位剂型存在,该单位剂型可以适合于自给药。这种单位剂型可以在容器内提供,典型地例如小瓶、药筒、载药注射器或一次性笔。加药器(诸如美国专利号6,302,855中所述的加药器装置)也可以例如与如本文所述的注射系统一起使用。

[0097] 本文所述的组合物的适合剂量(该剂量能够治疗或预防受试者的病症)可以取决于多种因素,包括例如待治疗的受试者的年龄、性别和体重以及所使用的具体的抑制剂化合物。例如,当与如本文所述的抗体的不同制剂的剂量相比,可能需要不同剂量的一种包括该抗体的组合物来治疗患有纤维化病症的受试者。影响向受试者施用的剂量的其他因素包括例如病症的类型或严重性。其他因素可以包括例如同时或先前影响受试者的其他医学病症、受试者的一般健康状况、受试者的遗传倾向、饮食、给药时间、排泄率、联合用药和施用

给受试者的任何其他另外的治疗。还应该理解,任何特定受试者的具体用量和治疗方案也可以基于治疗医师的判断进行调整。

[0098] 本文所述的组合物可以作为固定剂量或以毫克每千克 (mg/kg) 剂量施用。在一些实施方案中,还可以选择剂量以减少或避免产生针对组合物中一种或多种抗原结合分子的抗体或其他宿主免疫反应。抗体(诸如本文所述的组合物)的示例性用量包括例如 0.0001mg/kg至100 mg/kg、0.01mg/kg至5 mg/kg、1 mg/kg-1000 mg/kg、1 mg/kg-100 mg/kg、0.5 mg/kg-50 mg/kg、0.1 mg/kg-100 mg/kg、0.5 mg/kg-25 mg/kg、1 mg/kg-20 mg/kg 和1 mg/kg-10 mg/kg受试者体重。例如用量可以是0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、3.0 mg/kg、4.0 mg/kg、5.0 mg/kg、10 mg/kg或20 mg/kg体重或在1 mg/kg-20 mg/kg体重的范围内。示例性治疗方案需要每周给药一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每3个月一次或每三至6个月一次,或者在开始时具有短的给药间隔(诸如每周一次至每三周一次),并且然后后面具有延长的间隔(例如每月一次至每三至6个月一次)。

[0099] 药物溶液可以包括治疗有效量的本文所述的组合物。这类有效量可以由本领域普通技术人员部分基于施用的组合物的作用或组合物和一种或多种另外的活性试剂的联合作用(如果使用多于一种试剂)容易地确定。本文所述的组合物的治疗有效量也可以根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及组合物(和一种或多种另外的活性试剂)在个体中引出所期望的反应(例如至少一种状况参数的改善,例如纤维化病症的至少一种症状的改善)的能力等因素而变化。例如,治疗有效量的本文所述的组合物可以抑制(减轻其严重性或消除其发生)和/或预防本领域已知或本文所述的特定病症和/或该特定病症的任何一种症状。治疗有效量也是组合物的任何毒性或有害作用被治疗有益作用超过的量。

[0100] 本文所述的任何组合物的适合的人剂量可以在例如I期剂量递增研究中进一步评估。见例如van Gurp等人(2008) *Am J Transplantation* 8(8):1711-1718、Hanouska等人(2007) *Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531和Hetherington等人(2006) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10): 3499-3500。

[0101] 组合物的毒性和治疗效力可以通过已知的细胞培养物或实验动物(例如本文所述的任何纤维化病症的动物模型)中的药理学程序来确定。例如,这些程序可以用于确定LD<sub>50</sub>(对50%的群体致死的剂量)和ED<sub>50</sub>(在50%的群体中治疗有效的剂量)。毒性和治疗作用之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示为LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>比值。优选表现出高治疗指数的本文所述的组合物。虽然可以使用表现出毒副作用的组合物,但应注意设计将这类化合物靶向至受影响组织的位点的递送系统,并最小化对正常细胞的潜在损伤,并由此减少副作用。

[0102] 本领域技术人员将理解,从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可以在制定用于在人中使用的用量范围中使用。本文所述的组合物的适当用量一般位于包括几乎没有毒性或无毒性的ED<sub>50</sub>的组合物循环浓度范围内。取决于所采用的剂型和所利用的给药路径,剂量可以在该范围内变化。对于本文所述的组合物,治疗有效剂量可以从细胞培养测定中初步估计。可以在动物模型中制定剂量以达到包括如在细胞培养物中所确定的IC<sub>50</sub>(即达到症状的半最大抑制的抗体浓度)的循环血浆浓度范围。这类信息可以用于更精确地确定在人中有用的剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱来测量。在一些实施方案中,例如在期望局部给药(例如向眼睛或关节)的情况下,细胞培养物或动物模型可以用于确定

在局部位点内达到治疗有效浓度所需的剂量。

[0103] 本文所提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用全部合并。此外,材料、方法和实例仅是说明性的而非旨在限制。除非另有定义,本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管与本文所述的那些相似或等同的方法和材料可以在本发明的实践或测试中使用,但本文描述了适合的方法和材料。

[0104] 本公开通过以下实施例进一步说明。提供实施例仅用于说明目的。它们不应被解释为以任何方式限制本公开的范围或内容。

## 实施例

### [0105] 方法

针对 $\alpha 11\beta 1$ 的新抗体的产生

#### 大鼠免疫

用重组人 $\alpha 11\beta 1$ 蛋白免疫Wistar大鼠。使用酶联免疫吸附测定(ELISA)来测试针对靶标人蛋白和小鼠蛋白的免疫反应。随后,利用产生良好免疫反应的动物进行细胞融合(通过电融合)。将所有融合的细胞铺板在96孔板中,并通过针对可溶人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 的ELISA对上清液进行筛选。针对人 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 10\beta 1$ 对阳性克隆进行反筛选。选择特异性与人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 结合并且不与 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 10\beta 1$ 结合的克隆,亚克隆、扩增并冷冻保存。然后从所选择的克隆中产生纯化的抗体,并从每种纯化的抗体中获得重链和轻链可变结构域序列。

#### [0106] 兔免疫

采用基于细胞的单克隆抗体平台免疫兔。用重组人 $\alpha 11\beta 1$ 蛋白免疫两只兔。针对人 $\beta 1$ 对来自免疫兔的脾细胞进行分选和选择,以减少 $\beta 1$ 特异性B细胞克隆的数量。然后将分选的脾细胞培养约1周,并筛选培养上清液以与人 $\alpha 11\beta 1$ 结合。对顶部结果进行测序,并随后使用HEK细胞系统重组产生兔抗体。

#### [0107] 小鼠免疫

用人 $\alpha 11\beta 1$ 、小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 和耐受破坏蛋白(tolerance breaking protein)的适当混合物免疫来自5个不同品系的10只小鼠。通过针对人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 的混合物的ELISA评估血浆效价。收集腮、腹股沟和髂淋巴结。ELISA阳性的抗人/小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 杂交瘤被扩增,并经受针对人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 、对照HIS蛋白的第二次筛选,并且进行针对人 $\alpha 11\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 10\beta 1$ 的反筛选。上清液IgG浓度对于功能筛选是足够的。克隆所选择的满足所有标准的杂交瘤,并通过针对人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 的ELISA确认克隆的杂交瘤,并随后将其放大并纯化IgG。然后对所选择的杂交瘤的重链和轻链可变区进行测序。

#### [0108] 噬菌体文库展示

采用噬菌体文库展示用于产生完全人抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体。使用展示在噬菌体(噬菌体展示文库)上的单链片段可变(scFv)抗原结合片段发现了完全人抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体。对纯化的人 $\alpha 11\beta 1$ 和小鼠 $\alpha 11\beta 1$ 抗原进行了三轮选择以及针对 $\alpha 10\beta 1$ 的取消选择,以富集 $\alpha 11$ 亚基特异性抗体。随后,将最佳群体亚克隆到细菌可溶表达载体中,诱导重组抗体表达,并通过ELISA测定对上清液的结合进行筛选。对具有适当结合谱的抗体进行测序,并随后将其从scFv转换

为IgG。

#### [0109] ELISA

将0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的靶标抗原(重组人或小鼠 $\alpha 11\beta 1$ )铺板在96孔板中,在4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜。洗涤板(含有0.1%吐温-20的PBS),在室温下封闭(含有2% BSA和0.05%吐温-20的PBS) 1小时,并在室温下与一系列抗体浓度孵育1小时。随后,洗涤板并将其与生物素化的抗兔/小鼠/人IgG在1:1000稀释缓冲液中孵育,并在室温下孵育1小时。洗涤板后,以1:200将链霉亲和素HRP添加在稀释缓冲液中,并在室温下孵育1小时。添加Ultra TMB ELISA底物溶液并将板在板振荡器上孵育5分钟。通过将终止溶液添加至每个孔来终止反应,并在450 nm处读取板。

#### [0110] FACS

##### 与CHO-K1结合的抗体

将200,000个细胞(野生型CHO-K1细胞或表达人 $\alpha 11$ 的CHO-K1细胞)与期望浓度下的每种抗体在FACS缓冲液中在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育30分钟。然后,将细胞用FACS缓冲液洗涤,并以1:100稀释度与第二抗体在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育30分钟。然后洗涤细胞并用PBS中的1% PFA在室温下固定20分钟;再次洗涤并在血细胞计数器上在FACS缓冲液中读取。

##### 与HPF/MF结合的抗体

将人肺成纤维细胞(ScienCell)在完全成纤维细胞生长培养基(ScienCell)中培养直至T-150烧瓶中80%汇合。洗涤细胞并使用Accutase收获。将细胞以7,500个细胞/ $\text{cm}^2$ 接种到T-150烧瓶中的完全FGF中并培养72小时。然后洗涤细胞并将其在血清减少培养基中饥饿24小时。饥饿后,用TGF $\beta$ -1 (R&D Systems)处理细胞72小时。使用Accutase收获细胞并将其接种在96孔锥形底板中。细胞用热灭活胎牛血清(Gibco)在4 $^{\circ}\text{C}$ 下封闭30分钟。然后将细胞与每幅图中所述的剂量下的抗 $\alpha 11$ 抗体在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育30分钟。包括人抗 $\alpha 11$ 抗体(Creative BioLabs)作为阳性对照以及适当的IgG同种型阴性对照。洗涤细胞两次并将其与对被测试的抗 $\alpha 11$ 抗体的IgG类特异的PE缀合第二抗体在4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育30分钟。洗涤细胞两次并将其在1% PFA中固定30分钟。在FACS Verse (Benton Dickson)上获取细胞,以确定每种抗体的结合。通过门控单个细胞并确定每个样品的PE通道中的几何平均荧光强度(gMFI)来分析数据。

#### [0112] 表面等离子体共振 (SPR)

通过表面等离子体共振测定 (SPR) 测量抗体对于人 $\alpha 11\beta 1$ 的亲和力。用Biacore T200仪器在pH 7.6和25 $^{\circ}\text{C}$ 下测量亲和力。使用EDC/NHS共价连接将抗HIS抗体固定化在SPR传感器表面上。在传感器表面上捕获HIS标记的人 $\alpha 11\beta 1$ ,并使用单循环动力学测定。将浓度增加的测试抗体连续注射在传感器结合的 $\alpha 11\beta 1$ 上。监测解离1000秒。仅具有抗HIS抗体的传感器表面和一系列空白注射用于双重参考扣除数据。将1:1 Langmuir模型与数据拟合以估计动力学缔合和解离常数。通过将动力学解离常数除以动力学缔合常数来计算相互作用的亲和力(平衡解离常数)。在注射周期之间,利用pH 1.5的10mM甘氨酸注射去除 $\alpha 11\beta 1$ 和结合的抗体。

#### [0113] 细胞黏附抑制

将 $0.6 \times 10^6$ 个细胞/ $\text{mL}$ 与一系列浓度下的每种抗体在37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育20分钟。在室温下过夜涂布有100 ng/mL I型胶原或PBS的E-Plate VIEW 96 PET板在3% BSA中在室温下封

闭1小时。用PBS洗涤板后,将细胞和抗体混合物添加至孔,并将板放置到xCelligence机器中。记录细胞黏附超过6小时。最大细胞黏附的时间点用于相对于对照的比较。

#### [0114] 成纤维细胞向肌成纤维细胞转变(FMT)

将人肺成纤维细胞(ScienCell)在完全成纤维细胞生长培养基(ScienCell)中培养直至80%汇合。洗涤细胞并使用Accutase收获。将细胞以20,000个细胞/孔接种到组织培养物处理的96孔板上的完全成纤维细胞生长培养基中。24小时后,洗涤细胞并将其在血清减少培养基中另外饥饿24小时。饥饿后,用含有或不含有抗 $\alpha$ 11抗体的TGF $\beta$ -1(R&D Systems)处理细胞。多克隆兔抗人 $\alpha$ 11抗体用作阳性对照。还包括适当的IgG同种型对照。48小时后,收获细胞,固定、透化并用AlexaFluor488标记的抗 $\alpha$ SMA( $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白)(Invitrogen)染色。在FACS Verse(Benton Dickson)上获取细胞以确定 $\alpha$ SMA的表达水平。通过门控单个细胞并确定每个样品的FITC通道中的几何平均荧光强度(gMFI)来分析数据。将每个样品的gMFI相对于未处理的对照归一化并表示为%抑制。

#### [0115] 胶原凝胶收缩测定

将24孔板用PBS中的2% BSA在37°C下封闭过夜。第二天,在测定中使用前,将板用PBS洗涤3次。收获表达 $\alpha$ 11的人CHO细胞系,并以 $1.25 \times 10^6$ 重悬于ExpiCHO表达培养基(Gibco™ Cat# A2910002)中。通过在包含CHO细胞的培养基中将3mg/mL 储备I型胶原(Gibco™ Collagen I Rat Protein,Tail Cat# A1048301)稀释至1 mg/mL来制备胶原凝胶溶液。将氢氧化钠添加至溶液以中和pH,并将400  $\mu$ L胶原溶液添加至24孔板的每个孔。对于胶原凝胶溶液中包括抗体的孔,CHO细胞以 $2.5 \times 10^6$ 以及抗体以2x终浓度在ExpiCHO培养基中制备。然后在添加储备I型胶原前将细胞和抗体1:1混合。让凝胶在37°C下聚合60分钟。将抗体添加至ExpiCHO培养基,然后使其在聚合凝胶的顶部成层(400  $\mu$ L/孔)。在定量凝胶收缩前将凝胶在37°C下孵育6天。使用Image J分析每个孔的图像,并将凝胶收缩确定为初始凝胶面积的百分比。

#### [0116] 肿瘤异种移植模型

用A549细胞( $5 \times 10^6$ 个细胞/小鼠)在肋腹中皮下接种56只雌性C.B-17 SCID小鼠。一旦肿瘤体积达到 $\sim 100 \text{mm}^3$ ,将动物随机分配到7组中,每组8只小鼠。然后小鼠每3天用同种型对照或新mAb 79E3E3、16E10和9G04(2mg/kg和20mg/kg)腹膜内治疗,总共7剂,或每4天用多西他赛以10mg/kg腹膜内治疗,总共6剂。每周两次记录肿瘤体积和体重(其中两次测量之间有2-3天的间隔)直至观察到任何以下定义的状况:20%或更多体重的损失;抑制正常生理功能(诸如进食、饮水和活动性)的肿瘤;溃疡性肿瘤;肿瘤尺寸大于 $2000 \text{mm}^3$ 以及虚脱、瘫痪、癫痫发作和出血的临床观察。

#### [0117] 精密肝切片(PCLS)

从切除的肝组织制备精密肝切片(PCLS),并静置24小时以使得在实验开始前,切片后应激期消失。不经外源激发(第1组)、用100  $\mu$ g/mL对照抗体(第2组和第3组-小鼠IgG2a或兔IgG)或用TGF- $\beta$ 1(3 ng/mL)和PDGF- $\beta$  $\beta$ (50 ng/mL)的组合(第2-10组)培养PCLS。在作为阳性对照的10  $\mu$ M Alk5i(第4组)或在第5-10组中为2个递增剂量(10  $\mu$ g/mL和100  $\mu$ g/mL)下的新抑制剂(16E10、79E3E3和9G05)的存在或不存在下培养PCLS。10个组的每个都包括从单个人肝脏制备的n=6个人PCLS。以24小时的间隔更新并收获包括所有刺激物和化合物的PCLS培养基。每24小时收集细胞培养上清液(n=2/3对孔)并快速冷冻用于定量可溶产

出。在96小时收获所有PCLS。

[0118] 在所有时间点对所有PCLS进行肝损伤(乳酸脱氢酶(LDH)和天冬氨酸转氨酶(AST))和肝细胞功能/活力(白蛋白)的标志物的组织培养水平定量。白蛋白分泌作为PCLS完整性和功能的标志物通过ELISA进行定量。细胞培养上清液中的胶原1a1、IL-6、透明质酸和Timp-1的水平使用R&D Duoset ELISA试剂盒进行定量。

[0119] 对所有样品进行从PCLS的总RNA提取。RNeasy Mini试剂盒(Qiagen)用于RNA提取。RNA被逆转录成cDNA并在qPCR中使用以测量Colla1、 $\alpha$ SMA、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1、IL-6和 $\beta$ -肌动蛋白/GAPDH的转录本水平。

[0120] 实施例1. 针对 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的新单克隆抗体的产生和结合亲和力的确定

通过用重组人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1免疫大鼠和兔,以及通过用人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1和小鼠 $\alpha$ 11 $\beta$ 1两者免疫小鼠来进行抗体发现。产生了51种新的抗人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1单克隆抗体(24种兔、7种大鼠和20种小鼠)。确定了小鼠和大鼠抗体的重链和轻链可变区序列,同时确定了兔抗体的完全重链和轻链序列。

[0121] 图2A中显示说明所选择的小鼠单克隆抗体与重组人 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的示例性结合的ELISA结果。如图2B中所显示的,这些mAb中的三个还与小鼠 $\alpha$ 11 $\beta$ 1结合。

[0122] 还收集了数据以确定感兴趣的抗体是否与 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的I结构域结合。使用了内部产生的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的I结构域。如通过ELISA所确定的,大鼠克隆79E3E3、8H8E9和6E5C11分别表现出高、中和低结合。还测试了小鼠抗体10-F23、10-L15、7-08、6-A12、9-G05和9-E16以及兔抗体7-H12和2-D3针对内部产生的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1 I结构域的结合。图3A和3B显示说明来自示例性mAb的结合数据的图。

[0123]  $\alpha$ 11 $\beta$ 1属于胶原受体家族并且与它们具有相对较高的同源性。因此,针对 $\alpha$ 1 $\beta$ 1、 $\alpha$ 2 $\beta$ 1和/或 $\alpha$ 10 $\beta$ 1对本发明的新抗体进行了反筛选。表2包括与其他受体的交叉反应结果。

[0124] 表2. 测试的单克隆抗体的数据汇总

克隆 ID	人 $\alpha 11\beta 1$ ELISA	鼠 $\alpha 11\beta 1$ ELISA	脱靶	I 结构域结 合	CHO-K1 FACS	HPF FACS	MF FACS	抑制 CHO-K1 与 胶原的黏附	抑制 FMT	抑制 CHO-K1 凝 胶收缩
10-L15	是	是	否	是	否	否	否	否	否	
8-I14	是	是	否	否	是	否	是	否	是	否
3-G5	是	是/低	否	否	否	否	否	否	否	
2-A3	是	是/低	否	否	否	否	否	否	否	
8-G15	是	否	否	否	是	否	是	是	是	
8-P20	是	否	否	否	是	否	是	否	否	
10-F23	是	是/低	否	是	是	否	是	是	否	
7-O8	是	是/低	是 ( $\alpha 10\beta 1$ )	是	是	否	是	否	否	
8-J17	是	否	是 (在高剂 量下)	否	是	否	是	否	是	
9-E16	是	是	否	是	是	低	是	是	是	
9-G05	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是
10-K10	是	是/低	否	否	否	否	是	否	否	
6-O12	是	否	否	否	否	否	否	否	否	
6-A15	是	是/低	否	否	否	否	否	否	否	
6-B21	是	是/低	否	否	否	否	否	否	否	
6-A12	是	是/低	否	是	是	否	是	是	否	
6-M8	是	否	否	否	否	否	否	否	否	
6-P20	是	否	否	否	是	否	否	否	否	
6-O17	是	是/低	否	否	是	否	是	否	否	
9-B11	是	否	否	是	是	否	是	是	是	否
7-H14	是	是/低	否	否	是	否	是	否	否	
24E4G6	是	否/低	否	否	是	否	是	否	是	是
40G10H1 1	是	是	是(所 有)	否	是	N/A	N/A	是	是	
18E10F1 0	是	否	否	否	是	N/A	N/A	是	是	
8H8E9	是	否	否	否	是	N/A	N/A	是	是	
6E5C11	是	否	否	否	是	N/A	N/A	否	是	
7D8B10	是	否	否	否	是	否	是	否	是	

	79E3E3	是	是	否	是	是	否	是	是	否	是
鼠	16E10	是	否	否	否	是	否	是	是	是	是
	6F9	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	6G4	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	4E1	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	6C7	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	5D7	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	5A7	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	3B1	是	否	否	否	是	否	是	是	否	
	16G7	是	是	否	否	是	否	是	否	是	否

N/A=未测试

由于整合素是以不同构象形状存在的大的跨膜受体,因此进行了实验以确认新抗体也结合细胞表达的 $\alpha 11\beta 1$ 。将内源表达高水平 $\beta 1$ 亚基的CHO-K1细胞系工程化以稳定表达人 $\alpha 11$  (CHO-K1 hu  $\alpha 11$ )。

[0125] 图4A和4B显示结合人 $\alpha 11\beta 1$  (如通过ELISA所测试的)并且还显示出与CHO-K1细胞表面上表达的 $\alpha 11\beta 1$ 的结合能力的所选择的大鼠和小鼠mAb。图11A和11B显示显示出与CHO细胞表面上表达的 $\alpha 11\beta 1$ 的结合能力的所选择的兔、大鼠、小鼠和人mAb。此外,图14显示显示出与CHO细胞表面上表达的 $\alpha 11\beta 1$ 的结合能力的所选择的完全人mAb。然而,如表1中所显示的,有几种mAb通过ELISA被证明结合 $\alpha 11\beta 1$ ,但其不结合细胞表达的 $\alpha 11\beta 1$ 。

[0126] 使用来自用CHO-K1 hu  $\alpha 11\beta 1$ 细胞进行的荧光激活细胞分选(FACS)的数据估计结合 $EC_{50}$ 。结果在表3中显示。测试的六种mAb中的四种具有在低纳摩尔范围(8-P20、8-G15、8-J17、8-I14)中的 $EC_{50}$ 结果,而剩余两种mAb则没有那么强力(9-G05和9-E16;两者都是I结构域结合剂)。

[0127] 表3. 小鼠mAb的估计CHO-K1结合 $EC_{50}$

mAb	浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	摩尔浓度(nM)
9-G05	21.03	140.2
8-P20	0.12	0.8
8-G15	0.22	1.5
8-J17	0.33	2.2
8-I14	1.22	8.1
9-E16	42.80	285.3

如图9中所显示的,当通过表面等离子体共振(SPR)测试抗体16E10、79E3E3、9G05和1994\_01\_C07与人 $\alpha 11\beta 1$ 的亲合力时,它们分别表现出48 pM、10pM、2.85 nM和0.77 nM的KD。引人关注的是,16E10和1994\_01\_C07不结合 $\alpha 11\beta 1$ 的I结构域或头片结构域,这指示两者都可能通过不与配体结合结构域结合但仍抑制 $\alpha 11\beta 1$ 功能而充当变构抑制剂。9G05和79E3E3确实与I结构域(配体结合结构域)结合,并因此可能直接抑制配体结合位点。如通过SPR所测量的抗体对于 $\alpha 11\beta 1$ 头片和 $\alpha 11\beta 1$  I结构域的结合亲合力分别在图10A和图10B中显示。

[0128] 还测试了与生理相关的主要人细胞类型的结合。使用人肺成纤维细胞(HPF)和TGF $\beta$ 处理来诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变(FMT),从而产生肌成纤维细胞(MF)。虽然HPF

不表达 $\alpha 11\beta 1$ ,但MF表现出显著的 $\alpha 11\beta 1$ 表达。此外,HPF表达其他胶原结合受体 $\alpha 1\beta 1$ 和 $\alpha 2\beta 1$ ,这意为HPF可以用于测试感兴趣的抗体的交叉反应性。评估了所选择的mAb与HPF和MF的结合,并且如图5、图12和图13中所显示的,很明显所测试的抗体强烈地结合MF而不结合HPF,其中9-E16除外,它显示了一定的HPF结合,指示脱靶结合。

[0129] 实施例2. 针对 $\alpha 11\beta 1$ 的新单克隆抗体的生物活性

肌成纤维细胞负责分泌纤维化基质,因此阻断和/或减少MF积累是治疗和/或预防纤维化的重要步骤。这可以通过使用抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体以抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变来达到。典型的受体的功能抑制剂阻断配体结合,以及虽然阻止 $\alpha 11\beta 1$ 与I型胶原的结合是抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体的期望特征,但它可能不是治疗效力所必需的。与许多其他受体不同,整合素能够执行“由外向内”(典型的、配体介导的)信号传导以及还执行“由内向外”信号传导。因此,抗体可能以影响 $\alpha 11\beta 1$ 的结构的方式、以阻止由内向外信号传导和FMT,但不影响 $\alpha 11\beta 1$ 结合I型胶原的能力的方式结合 $\alpha 11\beta 1$ 。出于这个原因,这些研究包括阻断配体结合的mAb和不阻断的那些两者。

[0130] 使用CHO-K1 hu  $\alpha 11$ 细胞系来评估mAb阻断 $\alpha 11\beta 1$ 介导的与I型胶原的结合的能力。如图6A中所显示的,在测试的三种大鼠mAb中,两种显著抑制CHO-K1 hu  $\alpha 11$ 细胞与I型胶原涂布的板的黏附。在“未处理”条件下,将细胞铺板在I型胶原上,但不添加抗体,以及在“未涂布”条件下,将细胞接种到不包含I型胶原的BSA涂布的孔上。使用单因素ANOVA接着是Dunnett多重比较检验进行统计。79E3E3是I结构域结合剂,其能够以9.4 nM的IC50阻断细胞黏附。然而,40G10H11强烈地抑制细胞黏附,但未发现其为I结构域结合剂,尽管它确实与其他胶原受体( $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 10\beta 1$ )交叉反应。24E4G6不与I结构域结合,也不抑制细胞与胶原的黏附。当测试兔mAb时,九种mAb中的八种强烈且显著抑制细胞黏附,并且没有发现这些mAb是I结构域结合剂(图6B)。因此,这些mAb有可能结合在将整合素保持在低或中间亲和力状态的 $\alpha 11\beta 1$ 结构域上。图6C显示所选择的小鼠mAb的活性。六种mAb中的三种显著阻断细胞黏附,并且发现这些mAb中的两种是I结构域结合剂(9-G05和9-E16)。然而,8-G15是细胞黏附的强阻断剂,但未发现其结合I结构域。8-P20、8-J17和8-I14不阻断细胞与I型胶原的黏附。还测试了九种人mAb抑制人CHO- $\alpha 11$ 细胞与I型胶原的结合的能力。如图15A和15B中所显示的,相对于对照,所有人Ab均抑制细胞黏附,其中1994-01-C07具有3.3 nM的IC50。如通过这些数据所说明的(并在在表1中汇总的),当通过ELISA和FACS测试时,发现一些抗 $\alpha 11\beta 1$  mAb强烈地结合人 $\alpha 11\beta 1$ ,但并非所有这些抗体都能够阻断配体相互作用。此外,发现与I结构域( $\alpha 11\beta 1$ 上的配体结合结构域)结合对于阻断 $\alpha 11\beta 1$ 与I型胶原的相互作用不是必需的。

[0131] 除了以上所述的结合能力外,对抗 $\alpha 11\beta 1$ 抗体来说抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变(FMT)很重要。现在认识到肌成纤维细胞是异质细胞群体,其以不同的激活状态存在,具有产生和收缩胶原细胞外基质(ECM)的主要功能。FMT是由正经历修复的组织中变化的机械环境控制的多步骤事件。TGF $\beta$ 是加强该过程的强力因素之一,以及 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ SMA)是在成纤维细胞经历成为肌成纤维细胞的转变时变得过量表达的主要标志物之一。 $\alpha$ SMA的存在增强成纤维细胞收缩并通过细胞内反馈回路引导肌成纤维细胞激活。因为 $\alpha$ SMA是肌成纤维细胞的主要分子标志物,所以测试了新抗 $\alpha 11\beta 1$  mAb抑制TGF $\beta$ 诱导的FMT中的 $\alpha$ SMA表达的能力。

[0132] 如图7A中所显示的,与对照相比,两种大鼠mAb(40G10H11和24E4G6)显著抑制 $\alpha$

SMA表达,但发现两种抗体都不是I结构域结合剂。使用单因素ANOVA接着是Dunnett多重比较检验进行统计。此外,仅40G10H11抑制细胞与I型胶原的黏附。引人关注的是,发现79E3E3 mAb是I结构域结合剂并且强烈抑制细胞与胶原的黏附,但其未能降低 $\alpha$ SMA表达(肌成纤维细胞产生的替代物)。如图7B中所显示的,与对照相比,两种兔mAb显著抑制 $\alpha$ SMA表达,但发现两种抗体都不是I结构域结合剂。发现16E10抑制配体结合和FMT ( $\alpha$ SMA上调的%抑制)两者,但发现16G7抑制FMT,但对细胞与胶原的黏附没有影响。最后,如图7C中所显示的,与对照相比,六种测试的小鼠mAb中的五种显著抑制 $\alpha$ SMA表达。还发现三种FMT抑制剂(9-G05、8-G15、9-E16)降低细胞与胶原的黏附,以及其中两种(9-G05、9-E16)也结合I结构域。小鼠抗体8-J17和8-I14仅抑制FMT并对配体结合有影响。

[0133] 实施例3. 所选择的抗体抑制细胞介导的胶原凝胶收缩的能力

细胞介导的CD I型胶原凝胶收缩是先前被证明是 $\alpha$ 11 $\beta$ 1介导的过程,以及更近期的研究显示 $\alpha$ 11 $\beta$ 1介导的下游信号传导对于凝胶收缩发生是必不可少的。测试了所选择的示例性抗体抑制细胞介导的3D凝胶收缩的能力,因为该能力与示例性抗体的功能性直接相关。

[0134] 如图8中所显示的,大鼠79E3E3、小鼠9E16、9G05和8I14、兔16E10和人1994\_01\_C07、2004\_04\_B03、2004\_04\_C12和1994\_01\_D12抗体均抑制CHO-hu  $\alpha$ 11介导的胶原凝胶收缩。值得注意的是,如UT (未处理)条件中所显示的,CHO-hu  $\alpha$ 11细胞能够在不添加TGF $\beta$ 的情况下收缩胶原凝胶。在未处理条件下,将细胞嵌入胶原凝胶中,但不添加抗体。使用单因素ANOVA接着是Dunnett多重比较检验进行统计;将每种处理条件与未处理条件进行比较。星号指示统计显著性,以及“ns”指示差异不是统计学上显著的。

[0135] 实施例4. 评估所选择的抗体对肿瘤异种移植物生长的影响

先前的研究显示,与野生型小鼠相比, $\alpha$ 11敲除的SCID小鼠中A549细胞异种移植物的生长显著受阻。在本实施例中,进行了研究以确定用mAb抑制 $\alpha$ 11 $\beta$ 1功能是否造成异种移植物生长抑制。如图16和表4中所显示的,阻断小鼠CAF上的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1阻碍了SCID小鼠中的异种移植物生长。具体地,79E3E3是与小鼠 $\alpha$ 11 $\beta$ 1交叉反应的无效效应物(effectorless) mAb,其与同种型对照相比,显著抑制肿瘤生长,而16E10是不结合小鼠 $\alpha$ 11 $\beta$ 1的mAb,其未显示出肿瘤生长的显著抑制。抑制肿瘤表达的 $\alpha$ 11 $\beta$ 1不影响肿瘤生长,因为16E10未显示出任何作用。

[0136] 表4. 用mAb处理后体积倍增的天数

处理	体积倍增的天数 (ave, 95% CI)
小鼠 IgG2a	7.6 (7.3, 8.0)
多西他赛	11.0 (10.0, 12.0)
79E3E3 2mpk	8.5 (8.0, 9.0)
79E3E3 20mpk	8.5 (8.0, 9.0)
16E10 2mpk	7.9 (7.5, 8.3)
16E10 20mpk	7.9 (7.5, 8.3)

实施例5. 抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1抗体对人精密肝切片 (PCLS) 的影响

来自人肝脏组织的精切肝切片 (PCLS) 是组织结构的生理和结构上的代表,并且测试人PCLS中的治疗靶点使得能够评估其有效性以及与临床情况的相关性,克服了体内啮齿动物模型和体外2D细胞培养方法的局限性。组织生物反应器技术在体外维持来自人肝脏组

织的PCLS的活力和功能性至少6天。

[0137] 如图17A-17C中所显示的,所有被测试的抗 $\alpha$ 11- $\beta$ 1抗体均以剂量依赖的方式或在测试的最高剂量下提供可溶促纤维化标志物(COL1A1、透明质酸和TIMP1)的部分抑制。用任何抗体处理后均未观察到毒性(即ALT、AST或白蛋白未升高;数据未显示)。

[0138] 示例性序列

抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1单克隆抗体的DNA序列

大鼠mAb序列

信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

79E3E3重链可变区

信号序列-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

*ATGGATTGGTTGTGGAAGTCTGCTATTCCTGATGGTAGTTGCCAAAGTGCTCAAGCACAGATCCAGTTGGTACAGTCTGGACCTGAAGTAAAGAAGCCTGGAGAGTCAGTGAAGATCTCCTGCAAGGCCTCTGGGTATACCTTCACAGACTATGCAATGAACTGGGTGAAACAGGCTCCAGGAAATGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCCAAA*  
*CTGAAAGCCAACATATGCGGATGATTTCAAACAACGGTTTGTCTTCTCTTTGGAACTTCTGCCAGAACTACATA*  
*TTTGCAGATCAACAACCTCAATATTGAAGACACAGCTACATATTTCTGTACGAGATTGGGTACAGTAATACGAAG*  
*GGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 1)*

79E3E3轻链可变区

*ATGGAATCACAGACGCATGTCCTCATTCCCTTCTGCTCTGTGTATCAGGTACCTGTGGGGACATTTTGATAAACCAGTCTCCAGCCTCTCTGACTGTGTCAGCAGGAGAGAGGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTCTATACAGTGAAAACAACCAGGACTATTTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTTTCCCTAAATTGCTTATCTATGGGGCATCCAACCGGCACACTGGGGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCTGATTATTATTGTGAGCAGACCTACAGATATCCATTCACGTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 2)*

24E4G6重链可变区

*ATGGAGTTGGAATTGAGCTTAATTTTTATTTTTCTCTTTTAAAAGATGTCCAGTGTGAAGTACAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAAGCTTGGTTCAACCTGGGGTCTCTGAAACTCTCCTGTGTAGCCTCAGGATACACTTTCAGTAAGTACTGGATGGACTGGGTTCGGCAGTCTCCTGGAAAGTCCCTGGAATGGATTGGAGAGATTAACACGGATGGCAGAAGGACCAACTATGCACCATCCATAAAGGATCGATTACAATCTCCAGAGACAATGCCAAGAGCACCTGTATCTGCAGATGAGCAATGTGAAATCAGATGACACAGCCATTTATTACTGTACCATACTACGGGTATACCCCACTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCAAGTCTCTCTCA (SEQ ID NO: 3)*

24E4G6轻链可变区

*ATGATGAGTCTGCCAGTTCCTGTTTCTGCTAATGCTCTGGATCCAGGAAGCCCGCGGAGATGTTGTGATGACCCAGACACCACCGTCTTTGTCGGTTGCCATTGGACAATCAGTCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCGTATATAGTGATGGAGAGACATATTTGCATTGGTTTTTACAGAGTCTTGGCAGGTCTCCGAAGCGCCTAATTTATCACGTGTCTAATCTGGGCTCTGGAGTCCCTGACAGGTTTCAAGTGGCACTGGATCACTGACAGATTTTACACTTAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCGCGAAACTACACATTTTCTCCACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAAGTAAA (SEQ ID NO: 4)*

8H8E9重链可变区

*ATGGCTGTCTGGTGCTGTTGCTCTGCCTGGTGACATTTCCAAGCTGTGCCCTGTCCAGGTGCAGTT*



GGGACCAAGCTGGAAGTAAAA (SEQ ID NO: 10)

18E10F10重链可变区

*ATGGACATCAGGCTCAGCTTGGTTTTCTTGTCTTTTTATGAAAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGTT  
GGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCACGATTCACCTTT  
AGTGACTATAACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTGCGCAACCATTTATCATGATG  
ATAGTGGTTCTTACTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAAAATAATGCAAAAAGCACTCTGTA  
CCTGCAGATGGACAGTCTGAGGTCTGAGGACATGGCCACTTATTACTGTGCAAGACATAACAATGGCTTTGATTAC  
TGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCGCCTCA (SEQ ID NO: 11)*

18E10F10轻链可变区

*ATGAAGTGGCCTGTTAGGCTGTTGGTGTCTTCTGGATTCTGCTTCCGGGGGTGATGTTGTGAT  
GACACAAACTCCAGTCTCCCTGCCTGTCCGCCTTGGAGGTCAAGCCTCTATCTCTGCCGTCAAGTCAGAGCCTG  
GTACACAGTAATGAAAACCTACTTGCATTGGTACCTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCAATC  
GGGTTTCCAACAGATTTTCTGGGTGCCAGACAGTTTCAAGTGGCAGTGGGTGAGGACAGATTTACCCTCAAGAT  
CAACAGAGTAGAGCCTGAGGACTTGGGAGATTATTACTGCTTACAAAGTACACATTTCCACTCACGTTTCGTTCT  
GGGACCAAGCTGGAGACAAA (SEQ ID NO: 12)*

40G10H11重链可变区

*ATGGACATCAGGCTCAGCTGGGTTTCTTGTCTTTTTATAAAAAGGTGACCAGTGTGCGGTGCAACT  
GGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCAAGAATCACTTTC  
ACTGACTATTACATGGCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGTCTGGAGTGGGTGCGCAACCATTAGTTCTGATG  
GTGGTGACACTTTCTATCGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTACTATCTCCAGAGACAATGCAAAAAGCACCTATA  
TTTGCAAATGGTCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTACTGTTCAACAGATCGGGGAGCTCAGTTTGGT  
TACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 13)*

40G10H11轻链可变区

*ATGGCTCCAGTCCAGCTCTTAGGGCTGCTGCTGATTTGGCTCCAGCCATGAGATGTGACATCCAGAT  
GACCCAGTCTCCTTCATTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCTCTATCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATGTT  
CACGAGAACCTAAACTGGTATCAGCAAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAACGCCTGATATATAATACAAACAATTTGC  
AAACAGGCATCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTGCAGATTACACACTCACCATCAGCAGCCTGCAGCC  
TGAAGATTTTGCCACATATTTCTGTTTGCAGCATAATGCTTTTCCGTACACGTTTGGACCTGGGACGAAGCTGGAA  
CTGAAA (SEQ ID NO: 14)*

小鼠mAb序列

9-G05重链可变区

*GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCCTGCAA  
GGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATT  
GGATATATTAATCCTGACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AGTCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATT  
AGACAGCTCAGGCTACGGTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTACCCTCTCCTCA (SEQ  
ID NO: 15)*

9-G05轻链可变区

*GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTG*

CAGAGCCAGCGAAAGTGTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCC  
AAACTCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTAGACTCTGAGATCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG  
ACTTCACCCCTACCATTGATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTTATAAGGATCC  
TCGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 16)

8-P20重链可变区

AAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGT  
AGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGCCATGTCTTGGGTTCCGACACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTC  
GCAACCATTAGTAGTGGTGGTTATTACACTTACTATCCAGACAGTGTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGAGACA  
ATGCCAGGAACACCCCTGTTCTGCAAATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTTTTACTGTGCAAGAGA  
GGATGATTACGGAAGATATTCCTATACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ  
ID NO: 17)

8-P20轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGAGATCAAGTCTCCATCTCTTG  
CAGATGTAGTCAGAGCCTTGACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCT  
CCACAGCTCCTGATCTACAAAATTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGT  
TCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCGAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 18)

8-G15重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAGGATATCCTGCAA  
GGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATACACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAATGCATT  
GGAGAGATTTATCCTGGAAGTATAAATACTACTACAGTAAAAAATTCAGGGCAAGGCCACTGACTGCAGACA  
AATCCTCCGACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGG  
AGACTACTATAGGGGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 19)

8-G15轻链可变区

GATGTTGTGATGACTCAGACCTCACTCACTTTGTGCGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTTACATAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGTTCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGCAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGGGTTTATTACTGCTTGCAATCTACACATTT  
TCCTTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 20)

8-I14重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGAAATCCTGCAA  
GGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGCAGTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATT  
GGAAAGATTTATCCTGGAAGTGGTAATACTCACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTGACTGCAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAACCAA  
TTACTACGGCTACAGGGCAATGAACTATTGGGGTCAAGGATCCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 21)

8-I14轻链可变区

GACATCCATTTGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAATCAGTCTCACTTG  
CCGGGCAAGTCAGGACATTTATATTAGCTTAAACTGGTTTCAGCAGAAACCAGATGGAATATTAACCTCCTGATC  
TACGGCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCA

CCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGTTCCG  
AGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 22)

9-E16重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAA  
GGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGCAGTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATT  
GGAGAGATTTATCCTGGAAGTGTAATCCTTACTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACA  
AATCATCCAGCTCAGCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAAC  
CTCCTACGGTAGAGTAGGGACAGGGTTTGTCTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID  
NO: 23)

9-E16轻链可变区

AATTTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG  
CAGATCTAGTCAGAGCCTTCTACACAGTAACGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGACTGAGGATCTGGGAATTTATTTCTGCTCTCAAAGTTCACATGT  
TCCCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (SEQ ID NO: 24)

8-J17重链可变区

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAA  
GGCTTCTGGCTACACCTTTACTAACTACTGGATGCAGTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATT  
GGATACATTAATCCTAACAATGGTTATACTGAGTACAATCAGCGATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCAGACA  
GATCCTCCACCACAGCCTACATGCAACTAAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATC  
CGATATCATTACGACAGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 25)

8-J17轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG  
CAGATCTAGTCAGAGCCTTGTATATAGTAATGAAATACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTACACTCAAGATAAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGT  
TCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 26)

6-012重链可变区

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAACTCTCTTGTGC  
TGCCTCTGGATCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGGCGGGGCTTGAGTGGGTT  
GCTGAAATTAGAAACAAAGCTCATAATCCTGCAACATACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGATTCACCATCTCAA  
GAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTATTACTGTAC  
CTTAGTAGCCCCTGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 27)

6-012轻链可变区

GACATTGTGATGTCACTGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTTACTATGAGCTG  
CAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGCAATCAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAG  
TCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGCATCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG  
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAG  
CTATCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 28)

## 10-L15重链可变区

CAGGTCCAACCTGCAGCAGTCTGGGCCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAA  
GGCTTCAGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATT  
GGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGAACTTGGTTAAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGAATGTAGACA  
AATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATA  
TGATGGTTACTACGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 29)

## 10-L15轻链可变区

AACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATATCCTG  
CAGAGCCAGTGAAAGTGTGATAGTTATGGCAATAGTTTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCC  
AAACTCCTCATCTATCTTGCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAG  
ACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAATAATGAGGATCC  
GTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 30)

## 7-H14重链可变区

CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA  
GCCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAATGGATT  
GGTATGATTGATCCTTCAGACAGTGAACCTACTACAATCAAATGTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGTTGACA  
AATCCTCCAACACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCGCAGAT  
CTACTATGCTTACGACAAGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 31)

## 7-H14轻链可变区

GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTTACTATGAGCTG  
CAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTAGCCATCAAAGAAGTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAG  
TCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG  
GGACAGATTTTCAGTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGGAATATTATAG  
CTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 32)

## 6-B21重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAA  
GGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATT  
GGAGATATTAATCCTCACAAATGGTGGTACTAGCTTCATCCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AGTCCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTATTGTGCCCTCT  
GGGACGAAAGGAGGGGTTTGTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 33)

## 6-B21轻链可变区

GCACTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCCTAGTTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCATCTCATG  
CAGGGCCAGCAAAAGTGCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCC  
AAACTCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG  
CCTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCC  
GTACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 34)

## 10-F23重链可变区

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTT  
TTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTTTGTATGGGTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAG

TGGCTGGCACACATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGG  
ATACCTCCAAAAACCATGTATTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGCTCG  
AATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 35)

10-F23轻链可变区

GATGTTTTGCTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG  
CAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGACACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGT  
TCCGTTACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 36)

6-A12重链可变区

CAGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTT  
TTTCTCTGGGTTTTCACTGAGAACTTTTGTATGGGTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAG  
TGGCTGGCACACATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAGG  
ATACCTCCAAAAACCAAGTATTCCTCAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGCTCG  
AATGCCGCTAACTTTCTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 37)

6-A12轻链可变区

GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG  
TAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCACCCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGT  
TCCGTTACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 38)

6-M8重链可变区

CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA  
GGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGAAACAGAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATC  
GGAGAGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGACA  
GGGTAGTACCTACGCGTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 39)

6-M8轻链可变区

GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGAACATCAGCTTCCATCTCCTG  
CAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCT  
CCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTGAGGAA  
CTGATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGA  
TCTCCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 40)

2-A3重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGTAA  
GGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGATGTGGGTGAAGCAGAGTCATGAAAAGAGCCTTGAGTGGATT  
GGAGATATTAATCCTTACAATGGTGGTTCTAGCTACAACCCGAAGTTCAAGGGCAGGGCCACATTGACTGTAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGG  
GACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 41)

## 2-A3轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGCTGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCGCCTAATGTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGCGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTT  
TCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 42)

## 6-017重链可变区

CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGCCTGCAA  
GGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGATAAAGCAGAGACCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATT  
GGAGAGATTAACCCTAGCAATGGTGGTTCTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATCACTGTAAAAGCAG  
AGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTCA (SEQ ID NO: 43)

## 6-017轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTTATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGCGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAATTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAATTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTT  
TCCTCACACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 44)

## 3-G5重链可变区

CAGGTTCAAGTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTGTCTGCAA  
GGCTTCTGGCTACACCTTACAAGCTATGGTATAAGCTGGGTGAAACAGAGAACTGGACAGGGCCTTGAGTGGATT  
GGAGAGATTTTTCTAGAAAGTAGTAATACTACTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACA  
AGTCTCCAGCACAGTGTACATGGAGTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGA  
GGGGGGCCTGGCCTGGTTTGTCTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 45)

## 3-G5轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCTTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATACTAATGGAAACACCTATTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAACGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAATTGGACTCTGGAATCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAGAGTACACATTT  
TCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 46)

## 6-A15重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGTAA  
GGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTTGAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATT  
GGAGATATTAATCCTTACTGTTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACCTGCAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGG  
GGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTCA (SEQ ID NO: 47)

## 6-A15轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCT

CCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTT  
TCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 48)

10-K10重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGTAA  
GGCTTCTGGATACACAATCACTGACTACTACATGATGTGGTTGAAGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATT  
GGAGATATTAATCCTTACTGTTGGTACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGG  
GGCCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTCA (SEQ ID NO: 49)

10-K10轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTT  
TCCGTACACGTTTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 50)

6-P20重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAA  
GGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGCAGGAGCCTTGAGTTGATT  
GGAGATATTAATCCTAACAATGGTGGTCTAACTTCAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACA  
AGTCTCCAGCACAGCCTATATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTACTGTGCAAGAAT  
GGGTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO: 51)

6-P20轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTACATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGATGTTCCAGAGGCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTTACAGGTTCACTGGCGGTGGATCAGGGA  
CAGATTTCACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGACTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTT  
TCCTCGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 52)

7-08重链可变区

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTCAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAA  
GGCTTCTGGATACACATCACTGACTACTACATACACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTACATT  
GGAGAGATTTATCCTGGAAGTGGTAATACTTACTACAATGGGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACA  
AGTCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGGTAGTGG  
CTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTCA (SEQ ID NO: 53)

7-08轻链可变区

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCTGTTACCATTGGACAGCCAGCTTCCATTTCTTG  
CAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGGAAAAACCTATTTGAATTGGTTATTACAGAGTCCAGGCCAGTCT  
CCAAAGCTCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGAATCTGGAGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGGA  
CAGATTTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTATATTACTGCGTGAAGGTACACATTT  
CCCATTCACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA (SEQ ID NO: 54)

## 兔mAb序列

## A11B1\_16G7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGTTCAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGAGCAACT  
GGTGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTC  
AATAAGAATTATTGGATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTATAATG  
GTGATGGCAACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCATCTATTTCTGTGCGAGACTACTTAATATGTGGGGCCCA  
GGCACCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACA  
CACCCAGCTCCACGGTGACCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTC  
GGGCACCCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTG  
GTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGA  
CCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTT  
CCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG  
GATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCGCCGCGCTACGGGAGC  
AGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCCAGCACCCTCCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTT  
CAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTG  
GAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCTGACCTGCATGATCA  
ACGGCTTCTACCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGACCACGCC  
GACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGC  
GACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGG  
GTAAATAG (SEQ ID NO: 55)

## A11B1\_16G7轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTGAGAGCATTGGCAATGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATACTG  
CAGCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAG  
TGGCGTGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCTATTATTTTACTAGTGTTAGTAGTTATGGCAAT  
GCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 56)

## A11B1\_16E10重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGTTCAAAGGTGTCCAGTGTCCAGTGTCCAGTGTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAGAGTCTCTGGATTCTCCTTCAGT  
AGCAGTTATTATATGTGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGCATGTATTGGTACTACTC  
GTGGTAGCACTTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATTTCTAAAATCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
ACAAATGACCAGTCTGACAGACGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATGCTACTGGTTATAGGATTAAC  
ACGATTGGCCTCTATTTAATTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCAT

CAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA  
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGG  
CAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGG  
CCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCC  
TGAACCTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCC  
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGC  
AGGTGCGCACCCGCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCAT  
CGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG  
AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGA  
GCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAA  
CGGGAAGGCAGAGGACAACATAAGACCACGCCACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAG  
CTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACC  
ACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 57)

#### A11B1\_16E10轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
GTTTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCTGCTGTGGGAGGCACGCCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGACCATTTACAGTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGTCTCTATGAAGCGT  
CCAAACTGGCCTCTGGGGTCCCATCGCGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGACTACACTCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGCTATCATGGTACTGCTAGTACTGAATATAATACTTTC  
GGCGGGGGGACCGAGGTGGTGGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC  
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGT  
GGATGGCACCACCCAAACAACACTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTC  
AGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCACGA  
CCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 58)

#### A11B1\_15G10重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGCAGCAGCT  
GGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCAGCCCTGACATTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTC  
AGTGGCAATTATTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTTGGAGTGGATCGCGTGCATTGGTACTA  
TTACTAGTAGGACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATTTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACGATTTCTGTGCGAGAGGTGCGGTTGTTAGTAGTGGT  
AATGCTCCCTACTACTTTACCTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCAT  
CAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTA  
CCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGG  
CAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGG  
CCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCC  
TGAACCTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCC  
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGC  
AGGTGCGCACCCGCCGGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCAT  
CGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAG

AAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGA  
GCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAA  
CGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAG  
CTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACC  
ACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 59)

A11B1\_15G10轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
ATTCGAATTGACGCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGAGCATTAGTAGTTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCAT  
CCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGTTTAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTTCTGTCAAAGCTATTATGGTGTACTTTTAGTGGTTTTGCTTTCCGGC  
GGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGG  
TGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGA  
TGGCACCACCCAAACAACACTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGC  
AGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCACCT  
CAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 60)

A11B1\_14H1重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAAT  
AACTATTGGATAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATGTTGGAATTA  
CCGGCCGCACATGGTACGCGAAGTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAGGCCTCGAGCACGGTGGATCTGAA  
AATGACCAGTCTGACAGCCGCGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGGAATGGTGTGTTGTTATTTATGCTCTT  
AACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCC  
CCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGAC  
CGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTAC  
TCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACA  
CCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACC  
GTCTGTCTTCACTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGTGGTG  
GTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCCGGC  
CGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACAGACCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCT  
GAGGGGAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC  
AGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTACGCC  
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAA  
CTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGT  
GAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCA  
TCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 61)

A11B1\_14H1轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGC  
ACAAGTGTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGT

CAGAGTGTTTATAATAATAATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA  
GGGCATCCACTCTGACATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCAT  
CAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTGGTAATATTTACGTAAATGAT  
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG  
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGA  
GGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAAC  
CTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCA  
CGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 62)

A11B1\_13G4重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGCCAGTGTGAGGAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGGATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTC  
AGTAATACTACTGGGCATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATGAATCCTG  
CTAGTAGTGGTAGCTCTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGT  
GACTCTGCACATGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAATGGGATACTGCTTTTCGAT  
GTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTACCCTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCT  
GCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGT  
GACCTGGAACCTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCGGCAGTCTCAGGCCTCTACTCG  
CTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCAGCCACCAACACCA  
AAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTC  
TGTCTTCATCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTG  
GACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCAGCCCGGCCG  
CGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCAGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAG  
GGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGA  
GGGAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCCTGA  
CCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAAC  
CAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGTGAG  
TGGCAGCGGGGCGACGTCTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCT  
CCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 63)

A11B1\_13G4轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCAGGTGCCAGATGTGC  
CGATGTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTG  
CATCCAATCTGGAGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAG  
CGGCGTGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAACTATTATGCTATTGATACTTATGGTCATGCTTTC  
GGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATC  
AGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGT  
GGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTC  
AGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCA  
CCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 64)

## A11B1\_13C3重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGGAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTT  
AGTAGCAACTATCACATCTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGCATTTATGTTG  
GTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAATCCTCGTCGACCACGGTAGC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGGGAGAATGTTTAACTGTGGGGCCCA  
GGCACCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACA  
CACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTC  
GGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTG  
GTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGA  
CCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTT  
CCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG  
GATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCCGCCGCGCCGTACGGGAGC  
AGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCTCCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTT  
CAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTG  
GAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCGTCAGCCTGACCTGCATGATCA  
ACGGCTTCTACCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACCTACAAGACCACGCC  
GACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGC  
GACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGG  
GTAAATAG (SEQ ID NO: 65)

## A11B1\_13C3轻链

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGA  
CCCTGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCGGCTGTGGGAGTCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGT  
CCGAGTGTTTATAGTAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTCATCTATCTGG  
CATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAG  
CGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCACTTATAGTGGTAATATTTGGTCTTTCGGCGGA  
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGGTGG  
CAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGG  
CACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGC  
ACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCTCAG  
TCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 66)

## A11B1\_12F2重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGCAGCAGCT  
GGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTC  
AGTAGCGGCTATCACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCTTTGGTGT  
ATACTGGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGTCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTACAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGCTGAAAATGGTGGG  
GACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCC  
CCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGAC

CGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTAC  
TCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACA  
CCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGGGGGACC  
GTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTG  
GTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCCGCCG  
CGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCT  
GAGGGGAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC  
AGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCC  
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAAGGGAAGGCAGAGGACAA  
CTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGT  
GAGTGGCAGCGGGGCGACGCTTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCA  
TCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 67)

A11B1\_12F2轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCAGGTGCCAGATGTGA  
TGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGAGCATTAGCAACTACTTTTCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGT  
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACTACTGTGAGTGCACCTTATGGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTTCGGC  
GGAGGGACCCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGG  
TGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGA  
TGGCACCAACCAAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGC  
AGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCT  
CAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 68)

A11B1\_11D10重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCATGGCCTCTGGAATCGACTTCAGT  
AGCGGCTACGGCATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGTG  
ATGATAACATACTACCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGC  
CCAGGGACCCTCGTCACCGTCTTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGG  
ACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAA  
CTCGGGCACCCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGC  
GTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACA  
AGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCAT  
CTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC  
CAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCCGCCGCGCCGCTACGGG  
AGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGAAGGA  
GTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCC  
CTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGA

TCAACGGCTTCTACCCTTCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCAC  
GCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGG  
GGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTC  
CGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 69)

A11B1\_11D10轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGTAGTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG  
CATCCACTCTAAAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAG  
CGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTATTGTCAAGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAAT  
ACTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 70)

A11B1\_10F9重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCGTCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT  
AGCGGGTATGGCATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATCGGATACACTGATACTGCTA  
CTGGTACCATTCACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAATGACCAGTCTGACAGCCGCGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATGGACCTCTGGGGC  
CCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCTTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGG  
ACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAA  
CTCGGGCACCCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGC  
GTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACA  
AGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCAT  
CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC  
CAGGATGACCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCGCTACGGG  
AGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACAGCACCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGA  
GTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCC  
CTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTACGCTGACCTGCATGA  
TCAACGGCTTCTACCCTTCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCAC  
GCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGG  
GGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTC  
CGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 71)

A11B1\_10F9轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGCTCCTACTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGTAGTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGA

CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAG  
CGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTATTGTCAAAGCTATGCTTATAGTAGTAGTAGCAGTTATGGTAAT  
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 72)

A11B1\_7H12重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGCCAGTGCAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGGCTCTGGAATCGACTTCAGT  
AGCAGCTACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATCGATGGTAGTG  
ATGGTAACACTTACTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAATGGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTACGAGAGATCTCAGGTTGTGGGGCCAGGC  
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGACACAC  
CCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGG  
CACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTG  
AGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACAAAGTGGACAAGACCG  
TTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCC  
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAT  
GACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCCGCTACGGGAGCAGC  
AGTTCAACAGCAGCATCCGCGTGGTACAGCACCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCTGAGGGGAAGGAGTTCAA  
GTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAG  
CCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACG  
GCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGAC  
CGTGCTGGACAGCGCAGGCTCCTACTTCCCTTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGAC  
GTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCAACAACACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTA  
AATAG (SEQ ID NO: 73)

A11B1\_7H12轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGCTGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCC  
AGTCAGAATGTTTATAGTAACAATGCCTTAGCCTGGCATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAACCTCCTGATCT  
ACAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTTACTCTCAC  
CATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGAATTTAGTTGTAGTAGTGGTGATTGT  
TTTGTTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAG  
CTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCAC  
CTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACC  
TACAACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCC  
AGGGCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 74)

A11B1\_7G12重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGTCAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCATGGCCTCTGGAATCGACTTCAGT  
AGCGGCTACGGCATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGTG  
ATGATAACACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGC  
CCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGG  
ACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAA  
CTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGC  
GTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCAGCCACCAACACCAAAGTGGACA  
AGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCAT  
CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC  
CAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCCGCTACGGG  
AGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACAGCACCTCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGA  
GTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAGAGGGCAGCCC  
CTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTACGCTGACCTGCATGA  
TCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACATAAGACCAC  
GCCGACCGTGTGACAGCGACGGTCTTACTTCTTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGG  
GGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGTCTC  
CGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 75)

#### A11B1\_7G12轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGTAGTTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG  
CATCCACTCTAAAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAG  
CGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTATTGTCAAGCGTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAAT  
ACTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 76)

#### A11B1\_6G4重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGTCAGCAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAGTCGCCCTC  
AATCCCTACTACTATATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCGTGGATGCTG  
ATAGTAGTGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGT  
GACTCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATCGGTTGACTATAGT  
TCTGTTGGTATTGGCTATGTACATGGTACGGATGGCTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCTCAGGGC  
AACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGTCCACGGTGACCCTGGGCTG  
CCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACC

TTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCG  
TCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCC  
CATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATG  
ATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGT  
ACATAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGT  
CAGCACCTCCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTC  
CCGGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTC  
CCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGT  
GGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACATAAGACCACGCCACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTAC  
TTCCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACG  
AGGCCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 77)

A11B1\_6G4轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCAGGTGCCAGATGTGC  
CGACATCGTGGTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGCAACTACTTTTCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG  
CGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCCTCTCACCATCAG  
CGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGCACCTACGGTAGAAGTAATAGTAATTTTTTTTAT  
GGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCAGTGTACCCGTACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 78)

A11B1\_6F9重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCCGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGATCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCCTCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATCCTCCTTCACT  
AGTACCTACTGGAAGTCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGATTAATGCTGGTA  
GTGGTACCCTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCGTCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTACGAGAGATAGTGATGGTCTTTTTAGTAGT  
GGTACTATTTAACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCT  
TCCCACTGGCCCCCTGTGCGGGGACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCC  
GGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCC  
TCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTACCTGCAACGTGGCCCACC  
CAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACT  
CCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTC  
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAACAACGAGCAGGTGC  
GCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACGACCCTCCCCATCGCGCA  
CCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGCCCCCATCGAGAAAACC  
ATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCA  
GGTCGGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAA

GGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCA  
GTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACA  
CGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 79)

A11B1\_6F9轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGC  
CCAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCTGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGT  
CAGAGTGTATTATGATAACAACCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACCTTTGATCGACG  
ATGCATCCAAATTGACATCTGGGGTCTCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACGCAGTTCCTCTCACCAT  
CAGCGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCGTTATTATAGTAGTGGTTGGTACTGGGCT  
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG  
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGA  
GGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAAC  
CTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCA  
CGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 80)

A11B1\_6C7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGCAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGAGGAACCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTC  
AGTAGCTACTACTACATGTGTTGGGTCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGTATGTATTTATACTA  
GTAGTGGTGGCACATGGTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGACTCACCATCTCCAGAAGCACCAGCCTAAACACGGT  
GGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGTTTATTCTGGTAGT  
AGTGATTATCCAACCTCGGTTGGATCTCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCTCCTTAGGGCAACCTAAGGCTC  
CATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGG  
CTACCTCCCGGAGCCAGTGACCCTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTC  
CGGCAGTCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAAGCTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACG  
TGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACC  
CCCTGAACTCCCGGGGGACCGTCTGTCTTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACC  
CCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACG  
AGCAGGTGCGCACCGCCCGCCGCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCAGATCCGCGTGGTACAGCACCCTCCC  
CATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGCCCCCATC  
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGC  
TGAGCAGCAGGTCCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAA  
GAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGTGACAGCGACGGTCTTACTTCTCTACAGC  
AAGCTCTCAGTGGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACA  
ACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 81)

A11B1\_6C7轻链

ATGGACACGAGCACCTCCACTGCGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCACAGGTGCCAGATGTGC  
CATCGAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGAACTGTCAGGATTAGGTGCCTGGCCAGT  
GAGGACATTTACAGTGGTATATCCTGGTACCAACAGAAGCCAGAGAAACCTCCTACACTCCTGATCTCTGGTGCAT  
CCAATTTAGAATCTGGGGTCCCACCACGGTTCAGTGGCGGTGGATCCGGGACAGATTACACCCTCACCATCGGCGG

CGTGCAGGCTGAAGATGTTGCCACCTACTACTGTCTAGGCGGTTATAGTTTCAGTAGTACCGGTTTGACTTTTGGAGCTGGCACCAAGGTGGAAATCAAACGTGATCCAGTTGCGCCTTCTGTCTCTCTTCCCACCATCTAAGGAGGAGCTGACAACCTGGAACAGCCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 82)

A11B1\_6B6重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCAGTGTGCAACATCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCTTCTACTACCGGTATCACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGTTTTGGTGTATATACTAGTACCACTACCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGTCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTACAAAATGACCAGTCTAACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAATCAGTGTGAAGATGGTGGGACTTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCTCTGTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCGCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCATCGCGCACCCAGGACTGGGTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAAGGGAAGGCAGAGGACAACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 83)

A11B1\_6B6轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCACGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGCAACTACTTTTCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATTCTGCCACTTACGCCTGTGAGTGCACCTTATGGTAGTAGTACTGGTTTTGGTTTTCCGGCGGAGGGACCCAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 84)

A11B1\_5F7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCAGTGTGAGTCGTTGGA

GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGT  
AGTTACTTCTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAGCGCATGCATCTATGGTGATA  
GTAGTGGTAGTAGTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGTTATGGTAGTAGTAGTTATTAC  
TACTCTAATTTATGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCAC  
TGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCC  
AGTGACCGTGACCTGGAACTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGC  
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCA  
CCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGG  
GGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGC  
GTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCG  
CCCGGCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTC AACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCAGGA  
CTGGCTGAGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC  
AAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTCCG  
TCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGA  
GGACA ACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCC  
ACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGA  
AGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 85)

#### A11B1\_5F7轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGA  
CCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGT  
CAGAGTGTTTATAATAACA ACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACGCCTGATCTACG  
AATCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTT CAGAGGCAGTGGATCTGGGGCACAGTTC ACTCTCACCAT  
CAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGGCATAATTATACTACTCTTGATTTCCGGCGGA  
GGGACCGAGGTGGTGGTCAGAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGGTGG  
CAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGG  
CACCACCCAAAACA ACTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGC  
ACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCTCAG  
TCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 86)

#### A11B1\_5D7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGT CAGGAGCAGTT  
GGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCGACTTC  
AGTAGCAATGCAATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATAATGGTG  
ATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGGTCTCTCTAATTGGAATAGGGAT  
AACTTATGGGGCCCTGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCC ACTGGCCC  
CCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGAC  
CGTGACCTGGAACTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCTCAGGCCTCTAC  
TCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACA

CCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGGACC  
GTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTG  
GTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCCGGC  
CGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTGGCT  
GAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC  
AGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAGCC  
TGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAA  
CTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACGAGT  
GAGTGGCAGCGGGGCGAGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGACAACCACTACACGCAGAAGTCCA  
TCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 87)

A11B1\_5D7轻链

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGC  
CCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGCCACCATCAACTGCCAGGCCAGT  
CAGAGTCTTTATAGTCCCAAGAATTTAGCCTGGTATCAGCAGACACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATT  
CTGCATCGAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCAT  
CAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCAATTTACTACTGTCAAGGCGAATTTAGTTGTACTACTGCTGCTTGTTTT  
GCTTTTGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 88)

A11B1\_5A7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTGAGTCTTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGGCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCGCCTGCACAGCTTCGGGATTCTCCTTCAGT  
AGCTACTACTACATCTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGACGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTAATACTGGTA  
GTGATGACACTCACTACGCGAGCTGGTTGAAAGGCCGATTACCTTCTCCAAGGCCTCGTCGACCACGTTGACTCT  
GCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGATCATCTGGTAGTAGTGATGATGCT  
TATGATCTCTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTG  
CCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGT  
GACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTC  
TACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCA  
ACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGAACTCCCGGGGGG  
ACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTCACATGCGTG  
GTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAAACAACGAGCAGGTGCGCACCCGCC  
GGCCGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCGCGCACCCAGGACTG  
GCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA  
GCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCA  
GCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGA  
CAACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCCACG

AGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTCACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGT  
CCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 89)

A11B1\_5A7轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGA  
TGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGAACCTGTGGGAGGCGCAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGAGCATTGGTAGTAATTTAGCCTGGTATCAGCACAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTTTGCAT  
CCAGCCTGGCATCTGGGGTCTCGTCGCGGTTCAAAGGCGGTAGATCTGGGACACAGTTCCTCCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCACTGTACTTATTATCCTCTTAGTTATGTTACTTTCGGCGGA  
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTCCCACCAGCTGCTGATCAGGTGG  
CAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGATGG  
CACCACCCAAACAAGTGGCATCGAGAACAGTAAAACACCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCAGC  
ACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCACGACCTCAG  
TCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 90)

A11B1\_4E1重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTCAAGTGTGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGACATCCCTGACACTCTCCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCGGT  
AGCTATTATTATATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTGATGTTGGTA  
GTAGTGGTGACACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGATGATACTGCTGCTGGTGGT  
TTTGGTAATTTGGAATTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCT  
TCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCC  
GGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCCTACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCC  
TCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCCTCACCTGCAACGTGGCCCACC  
CAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCCTGAACT  
CCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCCGAGGTC  
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGC  
GCACCGCCCGGGCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTGCAGCACCTCCCCATCGCGCA  
CCAGGACTGGCTGAGGGCAAGGAGTTCAAAGTCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCCATCGAGAAAACC  
ATCTCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCA  
GGTCCGTCAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAA  
GGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCGACCGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTTACAGCAAGCTCTCA  
GTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACA  
CGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 91)

A11B1\_4E1轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
ATTGCAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGAACCTGTGGGAGGCGCAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGAGCATTTACAGCTACTTTTCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCTGATTTACCAGGCAT  
CCACTCTGGCTTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAACAATTATGGTAGGGGTAGTGGTAGTTATTTTTTTGGT

TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG  
ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGA  
GGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAAC  
CTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCA  
CGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 92)

A11B1\_3H9重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGCCAGTGTGAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGAATCGACTTCAGT  
AGCGGCTACGGCATGTGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGTA  
GTGGTAGCACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCATGGTGACTCT  
GCAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGC  
CCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGG  
ACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAA  
CTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGC  
GTGGTGAAGCTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACA  
AGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCAT  
CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC  
CAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGGCCCGCTACGGG  
AGCAGCAGTTCAACAGCAGATCCGCGTGGTCCAGCACCTCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGA  
GTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAGAGGGCAGCCC  
CTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCCAGCCTGACCTGCATGA  
TCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCAC  
GCCGACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGG  
GGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCAACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTC  
CGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 93)

A11B1\_3H9轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGACTCCTACTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
TGACATTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCC  
AGTCAGAGCATTAGTAGTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGG  
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTACACTCTCACCATCAG  
CGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTATTGTCATACCTATTATCTTAGTAGTAGTATCAGTTATGGTAAT  
ACTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 94)

A11B1\_3G2重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGCCAGTGTGAGGAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTC

AGTAGCATCTACTGGATTTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCACTACTGTTG  
TCAAAAGTGGTAGAACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGT  
GACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATTTGTTGATGGTGGT  
GGTAGTAGTGGTAGGGACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAG  
TCTTCCCCTACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCT  
CCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCCTCCGTCCGGCAG  
TCCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCC  
ACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCCTGA  
ACTCCCGGGGGACCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCAG  
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGG  
TGCGCACCGCCCGGCCCGCTACGGGAGCAGCAGTTCAACAGCAGCATCCGCGTGGTGCAGCACCTCCCCATCGC  
GCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGAGTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAA  
ACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCCCTGGAGCCGAAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCA  
GCAGGTCCGTGAGCCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCTTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGG  
GAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCACGCCACCGTGTGGACAGCGACGGCTCCTACTTCTCTACAGCAAGCTC  
TCAGTGGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACT  
ACACGCAGAAGTCCATCTCCCCTCTCCGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 95)

A11B1\_3G2轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGC  
CTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGT  
CAGAGCATTAGTAGGGACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGCCTCCCAAGCGCTAATCTACAAGGCAT  
CCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCGA  
CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTATTGATGTTGATAATGATTTCCGGC  
GGAGGGACCCAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCACCAGCTGCTGATCAGG  
TGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGAGGTGGA  
TGCCACCACCCAAACAACACTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGC  
AGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCAGCAGCT  
CAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 96)

A11B1\_3B1重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGAGCAGCT  
GGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCGACCTC  
AGTAGCGGTATGACATGTGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATGCTG  
ATTATAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTACCATCTCCAGCAGCACCAGCCTAAACAC  
GGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGCTACTGGTAAT  
GGTGGTTATGGATACTACTTTAACTTGTGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGCAACCTAAGGCTC  
CATCAGTCTTCCCCTACTGGCCCCCTGCTGCGGGGACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGG  
CTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAACCTCGGGCACCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCCTCCGTG  
CGGCAGTCTCAGGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTGGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACG  
TGGCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACAAGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCC



AGTCCATCTCCCGCTCTCCGGTAAATAG (SEQ ID NO: 99)

A11B1\_2D3轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGC  
CCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGT  
CAGAGTGTTTATAAAGACAACAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA  
AGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCAT  
CAGCGCGTGCAGTGTGAAGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCGAATTCAGTTGTGGTAGTGCTGATTGTATT  
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTG  
CTGATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGTGGCGAATAAATACTTCCCGATGTCACCGTCACCTG  
GGAGGTGGATGGCACCACCCAAACAACCTGGCATCGAGAACAGTAAAAACCCGCAGAATTCTGCAGATTGTACCTAC  
AACCTCAGCAGCACTCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGG  
GCACGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 100)

A11B1\_2A7重链

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGCCAGTGTGAGTCGTTGGA  
GGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGGCTCTGGAATCGACTTCAGT  
AGCGGCTACGGCATGTGGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGACTGGAGTATATCGGATACATTGATACTGGTT  
ATGGTAGCACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGACTCT  
GCAAATGACCAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAAGGGGGCGCCATAGACCTCTGGGGC  
CCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCTCAGGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCCTGGCCCCCTGCTGCGGGG  
ACACACCCAGCTCCACGGTGACCCTGGGCTGCCTGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGACCGTGACCTGGAA  
CTCGGGCACCCTCACCAATGGGGTACGCACCTTCCCGTCCGTCCGGCAGTCCCTCAGGCCTCTACTCGCTGAGCAGC  
GTGGTGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTGGCCCACCCAGCCACCAACACCAAAGTGGACA  
AGACCGTTGCGCCCTCGACATGCAGCAAGCCCATGTGCCACCCCTGAACTCCCGGGGGGACCGTCTGTCTTCAT  
CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCACGCACCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC  
CAGGATGACCCGAGGTGCAGTTCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCAGCCGCGCCGCTACGGG  
AGCAGCAGTTCAACAGCACGATCCGCGTGGTACGACCCCTCCCATCGCGCACCAGGACTGGCTGAGGGGCAAGGA  
GTTCAAGTGCAAAGTCCACAACAAGGCACTCCCGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCCC  
CTGGAGCCGAAGGTCTACCCATGGGCCCTCCCGGGAGGAGCTGAGCAGCAGGTGCGTCCAGCCTGACCTGCATGA  
TCAACGGCTTCTACCCTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAACGGGAAGGCAGAGGACAACACTACAAGACCAC  
GCCGACCGTGTGGACAGCGACGGTCTTACTTCTTCTACAGCAAGCTCTCAGTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGG  
GGCGACGTCTTACCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCTTGCACAACCACTACACGCAGAAGTCCATCTCCCGCTCTC  
CGGGTAAATAG (SEQ ID NO: 101)

A11B1\_2A7轻链

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGC  
AGCCGTGCTGACCCAGACTCCGGCTTCCACGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGTCAGTCCAGT  
CAGAGCGTGTATCGTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATG  
ATGTATTTAATTTGGCATCTGGGGTCCCATCCCGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCTCACCAT  
CAGCGCGTGCAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCAGTTATTATAGTGGTAATTGGTACAGTGCT  
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAGGTGATCCAGTTGCACCTACTGTCCTCATCTTCCCACCAGCTGCTG

ATCAGGTGGCAACTGGAACAGTCACCATCGTGTGTGGCGAATAAATACTTTCCCGATGTCACCGTCACCTGGGA  
GGTGGATGGCACCACCAAACTGGCATCGAGAACAGTAAACACCCGAGAATTCTGCAGATTGTACCTACAAC  
CTCAGCAGCACTCTGACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAAGAGTACACCTGCAAGGTGACCCAGGGCA  
CGACCTCAGTCGTCCAGAGCTTCAATAGGGGTGACTGTTAG (SEQ ID NO: 102)

抗 $\alpha$ 11 $\beta$ 1单克隆抗体的蛋白序列

大鼠mAb序列

信号肽-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

79E3E3重链可变区

*MDWLWNLFLMVVAQSAQAQIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYFTDYAMNWVKQAPGNLKWVG*  
*WINTQTGKPTYADDFKQRFVFSLETSARTTYLQINNLNIEDTATYFCTRLGTGNTKGFAYWGGTLVTVSS* (SEQ  
ID NO: 145)

79E3E3轻链可变区

*MESQTHVLISLLLCSVGTCDILINQSPASLTVSAGERVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLAWYQQKPGQ*  
*FPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYYCEQTYRYPFTFGSGTKLEIK* (SEQ ID NO:  
146)

24E4G6重链可变区

*MELELSLIFIFSLLKDVQCEVQLVESGGSLVQPGSLKLCVASGYTFSNYWMDWVRQSPGKSLEWIG*  
*EINTDGRRTNYAPSIKDRFTISRDNASTLYLQMSNVKSDDTAIYYCTILRVYPHYFDYWGQGMVTVSS* (SEQ  
ID NO: 147)

24E4G6轻链可变区

*MMSPAQFLFLMLWIQEARGDVVMTQTPPSLSVAIGQSVSISCKSSQSLVYSDGETYLHWFLQSPGRS*  
*PKRLIYHVSNLGSGVPDRFSGTGLTDFTLISRVEAEDLGVYYCAQTTHFPPTFGAGTKLELK* (SEQ ID NO:  
148)

8H8E9重链可变区

*MAVLVLLLCLVTFPSCALSQVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVSWVRQAPGKGLEWMG*  
*AIWSGGSTDYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYFCTRSHWEPFDYWGQGMVTVSS* (SEQ ID  
NO: 149)

8H8E9轻链可变区

*MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPFSLAVSEGEMVTINCKSSQGLLSSGNQKNYLAWYQQRPGQ*  
*SPKLLIYYASTRQSGVPDRFIGGGSGTDFTLTISDVQAEDLADYYCLQHYSYPPTFGSGTKLEIK* (SEQ ID NO:  
150)

6E5C11重链可变区

*MAVLVLLLCLVTFPSCALSQVQLRESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTSNSVTWVRQPPGKGLEWMG*  
*AIWSDGSTDYNSTLKSRLSISRDTSKSQVFLKMSSLQTEDTAIYFCTRSHWEPFDYWGQGMVTVSS* (SEQ ID  
NO: 151)

6E5C11轻链可变区

*MESQTQALISLLLWVYGTCGDIVMTQSPLSLAVSEGETVTMCKSSQSLFSSGNQKNYLAWYQQKPGQ*  
*SPKLLIYYASTRQSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISDVQTEDLADYYCLQHYNYPPTFGSGTKLEIK* (SEQ ID NO:  
152)

## 7D8B10重链可变区

*MDLRLTYVFIVAILKGVLCVKEESGGGLVQPGMSVKLSCATSGFIFSDYWMEWVRQAPGKGLEWVA*  
*EIRNKANNYATYYGKSMKGRFTISRDDSKSIVYLQVNSIRSEDTAIYYCAPNFDYWGQGMVTVSS* (SEQ ID  
 NO: 153)

## 7D8B10轻链可变区

*MSPVQSLFLLLLWILGTHGDVVLTPPTLSATIGQSVSISCRSSQSLHSTGNTYLNWLLQRPQQP*  
*QLLIYLVSRLESGVFNRFASGSGTDFTLKISGIEAEDLGVIYCVQSSHTPYTFGTGKLELK* (SEQ ID NO:  
 154)

## 18E10F10重链可变区

*MDIRLSLVFLVLFMKGVQCEVQLVESGGGLVQGRSLKLSAASRFTFSDYNMAWVRQAPKKGLEWVA*  
*TIYHDDSGSYRDSVKGRFTISRNNAKSTLYLQMDSLRSEDMATYYCARHNNGFYWGQGMVTVAS* (SEQ ID  
 NO: 155)

## 18E10F10轻链可变区

*MKWPVRLLVLFVWIPASGGDVMTQTPVSLPVRLGGQASISCRSSQSLVHNGNTYLHWYLQKPGQSP*  
*QLLINRVSNRFSGVPDRFSGSGTDFTLKINRVEPEDLDYCYLQSTHFPLTFGSGTKLETK* (SEQ ID NO:  
 156)

## 40G10H11重链可变区

*MDIRLSLGLVLFVFKGDQCAVQLVESGGGLVQGRSLKLSAASRITFTDYMAWVRQAPTKGLEWVA*  
*TISSDGGDTFYRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMVSLRSEDTATYYCSTDRGAQFGYWGQGLVTVSS* (SEQ ID  
 NO: 157)

## 40G10H11轻链可变区

*MAPVQLLGLLLIWL PAMRCDIQMTQSPSFLSASVGDVRSINCKASQNVHENLNWYQQKLGAPKRLIY*  
*NTNNLQTGIPSRFSGSGGADYTLTISSQLPEDFATYFCLQHNAFPYTFGPGTKLELK* (SEQ ID NO: 158)

## 小鼠mAb序列

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

## 9-G05重链可变区

*EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFPDYNDWVKQSHGKSLEWIGYINPDNGGTIYNQKFKGKA*  
*TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDVAVYYCARLDSSGYGYAMDYWGQTSVTVSS* (SEQ ID NO: 103)

## 9-G05轻链可变区

*DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNL DSEIPARFSG*  
*SGSRTDFTLTIDPVETDDVATYYCQQSYKDPRTFGGGTKLEIK* (SEQ ID NO: 104)

## 8-P20重链可变区

*KVMLVESGGALVKPGSLKLSVASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGYYTYYPDSVKGRF*  
*TISRDNARNTLFLQMSSLRSEDTAMFYCAREDDYGRYSYTM DYWGQTSVTVSS* (SEQ ID NO: 105)

## 8-P20轻链可变区

*DVVTQTPVSLPVSLGDQVSI SCRCSSQLVHNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKISNRFSGVPDRFS*  
*GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYFCSQSTHVPYTFGGGTELEIK* (SEQ ID NO: 106)

## 8-G15重链可变区

*EVQLQQSGPELVKPGASVRI SCKASGYTFDYIHWVKQKPGQGLEICIGEIYPGTDNTYYSKKFRGKA*

TLTADKSSDTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGDYRQYFDVWGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 107)

8-G15轻链可变区

DVVMQTSLTSLSVTIGQPASISCKSSQSLLSNGKTYLNWLLQRPQGSPKFLIYLVSKLESGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQSTHFPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 108)

8-I14重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKKSCASGYTFTDYMHVVKQKPGQGLEWIGKIYPGSGNTHYNEKFKGKA  
TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCATNYYGYRAMNYWGQSSSVTVSS (SEQ ID NO: 109)

8-I14轻链可变区

DIHLTQSPSSLSASLGERISLTCRASQDIYISLNWFQQKPDGTIKLLIYGTSSLDGVPKRFSGSRSG  
SDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 110)

9-E16重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMHVVKQKPGQGLEWIGEYYPGSGNPYYNEKFKGKA  
TLTADKSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYFCARTSYGRVGTGFAYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 111)

9-E16轻链可变区

NFVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLLSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKINRVETEDLGIYFCSQSSHVPTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 112)

8-J17重链可变区

QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPQGQGLEWIGYINPNNGYTEYNQRFKDKA  
TLTADRSTTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSDIITTDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 113)

8-J17轻链可变区

DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVYSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 114)

9-B11重链可变区

QVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVQKRPQGQGLEWIGVIDPSDSTNYNQKFKGKA  
TLTVDTSSSSAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDDVAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 115)

9-B11轻链可变区

DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFIHWYQKPGQPPKLLIYRASNLKSGIPARFSG  
SGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 116)

对于SEQ ID NO: 117-144, CDR3由粗体和下划线文本表示

6-012重链可变区

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEAGLEWVAEIRNKAHPATYYAESVKG  
RFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTLVAPDAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 117)

6-012轻链可变区

DIVMSLSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRASGVPDRF  
TGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 118)

10-L15重链可变区

QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGMIDPSNSETWLNQKFKDKA  
TLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDGYDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 119)

10-L15轻链可变区

NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNVESGVPARFSG  
SGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 120)

7-H14重链可变区

QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKPSGYTFTSYWMNWVKRPGQGLEWIGMIDPSDSETHYNQMFKDKA  
TLTVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAQIYYAYDKAYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 121)

7-H14轻链可变区

DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSHQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRF  
TGSGSGTDFSLTISSVKAEDLAVYYCQEYYSWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 122)

6-B21重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMMNWVKQSHGKSLEWIGDINPHNGGTSFIQKFKGKA  
TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAPLGRKEGFAYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 123)

6-B21轻链可变区

DTVLTQSPASLVVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSG  
SGSGTAFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 124)

10-F23重链可变区

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWDDDKYYNPALKSR  
LTISKDTSKNHVFLKIANVDTADTATYYCCARMPLFYFDYWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 125)

10-F23轻链可变区

DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGHTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLVYYCCFQGSHVPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 126)

6-A12重链可变区

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTFAMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWDDDKYYNPALKSR  
LTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCCARMPLFYFDYWGGTTLTVSS (SEQ ID NO: 127)

6-A12轻链可变区

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSTRFSGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLVYYCCFQGSHVPFTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 128)

6-M8重链可变区

QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQKFKGKA  
TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRQGSTYAWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 129)

6-M8轻链可变区

DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFS  
SSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 130)

2-A3重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYMMWVKQSHGKSLEWIGDINPYNGGSSYNPKFKGRA  
TLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCCARGTYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 131)

2-A3轻链可变区

DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDASAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLMYLVSKLDSGVPDRFT  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLVYYCWQGHTFPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 132)

6-017重链可变区

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWIKRPGQGLEWIGEINPSNGGSNYNEKFKSKA  
TLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYHCKSRGYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 133)

6-017轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSYGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFT  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCWQGTHPHTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 134)

3-G5重链可变区

QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTGQGLEWIGEIFPRSSNTYYNEKFKGKA  
TLTADKSSSTVYMEFRSLTSEDSAVYFCAREGGLAWFAYWGQGTTLTVSA (SEQ ID NO: 135)

3-G5轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYTNGNTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVS KLDSGIPDRFS  
GSGSGTDFTLRISRVEAEDLGVYYCCLQSTHPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 136)

6-A15重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTGGTSYNQKFKGKA  
TLTVDKSSSTAYLQLHSLTSEDSAVYYCCARGAYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 137)

6-A15轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFT  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHPYTFGGTKLEIK (SEQ ID NO: 138)

10-K10重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITDYMMWLKQSHGKSLEWIGDINPYTGGTSYNQKFKGKA  
TLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCCARGAYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 139)

10-K10轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVS KLDSGVPDRFT  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHPYTFGGTKLEIK (SEQ ID NO: 140)

6-P20重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMMNWVKQSHGRSLELIGDINPNNGGSNFNQKFRGKA  
TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAIYYCCARMGYWGQGTTLTVSA (SEQ ID NO: 141)

6-P20轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLHSDGKTYLNWFMQRPQGSPKRLIYLVS KLDSGVPYRFT  
GGGSGTDFTLQISRVEDLGVYYCWQGTHPRTFGGTKLEIK (SEQ ID NO: 142)

7-08重链可变区

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIHWVKQKPGQGLEWIGEIYPGSGNTYYNGKFRGKA  
TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCGSGYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 143)

7-08轻链可变区

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQSPGQSPKLLIYLVS KLESGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKLSRVEAEDLGVYYCCVQGTHPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 144)

兔mAb序列

A11B1\_16G7重链

METGLRWLLLVAVFKGVQCQEQLVESGGDLVKPGASLTCTASGFSFNKNYMCWVRQAPGKLEWI  
GCIYNGDGNTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTAIYFCARLLNMWPGTLTVSSGQPKAPSVFPLA

PCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATN  
TKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTAR  
PPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVS  
LTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKS  
ISRSPGK\* (SEQ ID NO: 159)

A11B1\_16G7轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASESIGNALAWYQQKPGQPPK  
LLIYTAATLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCQSYFFTSVSSYGNAFGGGTEVVVKGDPVAPT  
VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 160)

A11B1\_16E10重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCRVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWIA  
CIGTTRGSTYYATWAKGRFTISKISSTTVTLQMTSLTDADTATYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLTVTVSSG  
QPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQ  
PVTVCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFT  
WYINNEQVRTARPPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMG  
PREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMH  
EALHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 161)

A11B1\_16E10轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSWYQQKPGQPPKL  
LIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISDLECADAAATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTEVVVRGDPVAPT  
VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 162)

A11B1\_15G10重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGAALTFTCTASGFSFSGNYWICWVRQAPGKGLEWI  
ACIGTITSRTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGAVVSSGNAPYYFTLWGPGLTVTVSSG  
QPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQ  
PVTVCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFT  
WYINNEQVRTARPPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMG  
PREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMH  
EALHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 163)

A11B1\_15G10轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTPTIKCQASQSISSYLSWYQQKPGQPPKL  
LIYRASTLESGVPSRFKSGSGTEFTLTISDLECADAAATYFCQSYGVTFSGFAFGGGTEVVVKGDPVAPT  
VLIFFPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 164)

A11B1\_14H1重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFNWYITWVRQAPGKGLEWIIAC  
IYVGITGRTWYANWAKGRFTISKASSTVDLKMSTLTAADTATYFCARNGDGGIYALNLWGPGLTVTVSSGQPKAPS

VFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQ  
VRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTIKARGQPLEPKVYTMGPPREELS  
SRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNNH  
YTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 165)

A11B1\_14H1轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNWLAWYQQKPGQPP  
KLLIYRASTLTSGVPSRFKSGSGTQFTLTISDLECDAAATYYCAGGYSGNIYVNDFFGGTEVVVKGDPVAPTCLI  
FPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 166)

A11B1\_13G4重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPGSLTLTCKASGFSFSNTYWACWVRQAPGKGLEWI  
ACMNPASSGSSYYASWAKGRFTISKSSSTTVTLHMPSLTAADTATYFCAKWDTAFDVWGPGLTVTVSSGQPKAPSV  
FPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAH  
PATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQV  
RTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTIKARGQPLEPKVYTMGPPREELSS  
RSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNNH  
TQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 167)

A11B1\_13G4轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPK  
LLIYGASNLESGVPSRFKSGSGTEYTLTISGVQCDDAATYYCQNYAIDTYGHAFGGGTEVVVKGDPVAPTCLIF  
PPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCK  
VTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 168)

A11B1\_13C3重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSNYHICWVRQAPGKGLELI  
ACIYVGDGSTYYASWAKGRFTISKSSSTVALQMTSLTAADTATYFCGRMFNLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLA  
PCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATN  
TKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTAR  
PPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTIKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVS  
LTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNNHYTQKS  
ISRSPGK\* (SEQ ID NO: 169)

A11B1\_13C3轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSSVSAAVGVTVTINCQSSPSVYSNYLSWYQQKPGQPPK  
LLIYLASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGTYSGNIWSFGGGTEVVVKGDPVAPTCLIFPP  
AADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVT  
QGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 170)

A11B1\_12F2重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFSSGYHMCWVRQAPGKGLEWI  
ACFGVYTGTTTYASWAKGRFTISKSSSTTVLQMTSLTVADTATYFCARISAENGGDLWGPGLTVTVSSGQPKAPS

VFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQ  
VRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELS  
SRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNH  
YTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 171)

A11B1\_12F2轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSI SNYFSWYQQKPGQPPKL  
LIYRASTLASGVPSRFGSGSGTEFTLTISDLECADSATYYCQCTYGSSTGFGFGGGTEVVVKGDPVAPTVP  
IFP  
PAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYTCKV  
TQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 172)

A11B1\_11D10重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWVVRQAPGK  
GLEIYIG  
YIDTGDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCAKGGAILDWGPGTLTVSSGQPKAP  
SVFPL  
APCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPAT  
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYIN  
NEQV  
RTA  
RPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREEL  
SSRSV  
SLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHN  
HYTQK  
SISRSPGK\* (SEQ ID NO: 173)

A11B1\_11D10轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQRPK  
LLIYRASTLKS  
GVPSRFGSGSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQAYYLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPT  
V  
L  
IFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 174)

A11B1\_10F9重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLCTASGFSLSSGYGMCWVVRQAPGK  
GLEWIG  
YTDATGTIHYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCAKGGAMDLDWGPGLTVSSGQPKAP  
SVFPL  
APCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPAT  
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYIN  
NEQV  
RTA  
RPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREEL  
SSRSV  
SLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHN  
HYTQK  
SISRSPGK\* (SEQ ID NO: 175)

A11B1\_10F9轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQPPK  
LLIYRTSTLASGVPSRFGSGSGTEYTLTISDLECADAAATYYCQSYAYSSSSSYGNAFGGGTEVVVKGDP  
VAPT  
V  
L  
IFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN  
SHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 176)

A11B1\_7H12重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLCTGSGIDFSSSYWICWVVRQAPGK  
GLEWIA  
CIDGSDGNTYYASWARGRFTISKTSSTTVTLQMASLTAADTATYFCTRDLRLWGPGLTVSSGQPKAP  
SVFPLAP

CCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNT  
KVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQVRTARP  
PLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSL  
TCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSI  
SRSPGK\* (SEQ ID NO: 177)

A11B1\_7H12轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVLTQTPASVSAVGGTVTINCQASQNVYSNNALAWHQKPGQR  
PNLLIYKASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGEFSCSSGDCVFVGGGTEVVVKGDPVAPT  
LIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEY  
TCKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 178)

A11B1\_7G12重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCMASGIDFSSGYGMWVVRQAPGKLEYIG  
YIDTGDNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCAKGAIDLWPGTLTVVSSGQPKAPSVFPL  
APCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPAT  
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQVTA  
RPPLEQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSV  
SLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQK  
SISRSPGK\* (SEQ ID NO: 179)

A11B1\_7G12轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQRPK  
LLIYRASTLKSQVPSRFKSGSGTEYTLTISDLECAADAATYYCQAYYLSSSISYGNTEVGGGTEVVVKGDPVAPT  
LIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 180)

A11B1\_6G4重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGVALNPYYMCWVRQAPGKLEWI  
ACVDADSSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLKMTSLTAADTATYFCARESVDYSSVIGYVHGTGDLWPGTLV  
TVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVT  
SSSQPVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPE  
VQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKV  
YTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFT  
CSVMHEALHNHYTQKSI SRSPGK\* (SEQ ID NO: 181)

A11B1\_6G4轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVVTQTPSSVSAVGGTVTIKCQASQSI SNYFSWYQQKPGQPPK  
LLIYRASTLASGVPSRFKSGSGTEFTLTISDLECAADAATYYCQCTYGRSNSNFFYFGGGGTEVVVKGDPVAPT  
LIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 182)

A11B1\_6F9重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGSSFSSTYWNWVRQAPGKLEWIA  
CINAGSGTYYASWAKGRFTVSKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCTRDSGRFSSGYFNLWPGTLTVVSSGQ

KAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVT  
CNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYI  
NNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPR  
EELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEA  
LHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 183)

## A11B1\_6F9轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYDNNWLAWYQQKPGQPP  
KLLIDDASKLTSGVSSRFKSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGAYYSSGWYWAFGGGTEVVVKGDPVAPTCLI  
FPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 184)

## A11B1\_6C7重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLEESGGGLVKPGGTLTLTCKASGIDFSSYYMCWVRQAPGKGLELI  
VCIYTSSGGTWAYSWVNGRLTISRSTSLNTVDLKMSTLTAADTATYFCARGVYSGSSDYPTRLDLWGQGLVTVSL  
GQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQ  
PVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFT  
WYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMG  
PPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVM  
HEALHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 185)

## A11B1\_6C7轻链

MDTSTSTALLGLLLWLTGARCAIEMTQSPPSLSASVGETVRI RCLASEDIYSGISWYQQKPEKPPTL  
LISGASNLESGVPPRFSGGSGTDYTLTIGGVQAEDVATYYCLGGYSFSSTGLTFGAGTKVEIKRDPVAPSLLFP  
PSKEELTTGTATIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKV  
TQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 186)

## A11B1\_6B6重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQQHLVESGGGLVKPGASLTLTCTASGFSFTTG YHMCWVRQAPGKGLEWI  
ACFGVYTSTTTYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCARISAEDGGDLWGPGLTVTVSSGQPKAPS  
VFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQ  
VRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELS  
SRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNH  
YTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 187)

## A11B1\_6B6轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVMTQTPASVEAAVGGTVTITCQASQISNYFSWYQQKPGQPPKL  
LIYRASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISDLECADSATYACQCTYGSSTGFGFGGGTEVVVKGDPVAPTCLIFP  
PAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKV  
TQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 188)

## A11B1\_5F7重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGFSFSSYFWICWVRQAPGKGLEWSA  
CIYGDSSGSSYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCASYGSSSYYSNLWGPGLTVTVSSGQPKA

PSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCN  
VAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINN  
EQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMGPPREE  
LSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALH  
NHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 189)

A11B1\_5F7轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSS TSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNYLAWYQQKPGQPP  
KRLIYESSKLASGVPSRFRGSGGAQFTLTISDLECDAAATYYCLGAYYTTLDFGGGTEVVVRGDPVAPTVLIFPP  
AADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVT  
QGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 190)

A11B1\_5D7重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCKASGFDFSSNAMCWVRQAPGKGLEWIA  
CIYNGDGSTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARGLSNWNRDNLWPGTLVTVSSGQPKAPS  
VFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVA  
HPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQ  
VRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMGPPREELS  
SRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNH  
YTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 191)

A11B1\_5D7轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGTATINCQASQSLYSPKNLAWYQQTPGQPP  
KLLIYSASKLASGVPSRFKGSQSGTQFTLTISGVQCDDAAIYYCQGEFSCTTAACFAFGGGTEVVVKGDPVAPTVL  
IFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 192)

A11B1\_5A7重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGGLVQPEGSLTLACTASGFSFSSYYYICWVRQAPGTGLEWIG  
CINTGSDDTHYASWLKGRFTFSKASSTTLTQMTSLTAADTATYFCARSSGSSDDAYDLWPGTLVTVSSGQPKAP  
SVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNV  
AHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPPPELPGGPSVIFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNE  
QVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPLEPKVYTMGPPREEL  
SSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHN  
HYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 193)

A11B1\_5A7轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVMTQTPASVSEPVGGAVTIKCQASQSIGSNLAWYQHKPGQPPKL  
LIYFASSLASGVSSRFKGGRSQTQFTLTISDLECADAAATYYCHCTYYPLSYVTFGGGTEVVVKGDPVAPTVLIFPP  
AADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVT  
QGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 194)

A11B1\_4E1重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGTSLTSLCTASGFSFGSYYYMCWVRQAPGKGLEWIA  
CIDVGSSGDTYYASWVNGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDDTAAGGFNLELWPGTLVTVSSGQPP

KAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVT  
CNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIKPKKDLMIKSRTPVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYI  
NNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPR  
EELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEA  
LHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 195)

A11B1\_4E1轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVSEPVGGTVTIKCQASQSIYSYFSWYQQKPGQPPKR  
LIYQASTLASGVPSRFKSGSGTDFLTISDLECADAAATYYCQNNYGRGSGSYFFGFGGGTEVVVKGDPVAPTCLI  
FPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 196)

A11B1\_3H9重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKASGIDFSSGYGMWVVRQAPGKLEYIG  
YIDTSGSGSTYYANWAKGRFTISKTSSTMVTLQMTSLTVADTATYFCAKGAIDLWPGTLTVVSSGQPKAPSVFPL  
APCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVT  
CNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIKPKKDLMIKSRTPVTCVVVDVSDDDPEVQFTWY  
INNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPP  
PREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEA  
LHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 197)

A11B1\_3H9轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAIVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSISSYLAWYQQKPGQRPK  
LLIYRASTLASGVPSRFKSGSGTDYTLTISDLECADAAATYYCHTYLSSSISYGNTFGGGTEVVVKGDPVAPTCL  
IFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYT  
CKVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 198)

A11B1\_3G2重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGFSFSSIIYVICWVRQAPGKLEWI  
ACTTVVKSGRYYANWAKGRFTISKTSSTVTLQMTSLTAADTATYFCAREFVDGGGSSGRDLWPGTLTVVSSGQ  
PKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPV  
TCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIKPKKDLMIKSRTPVTCVVVDVSDDDPEVQFTWY  
INNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPP  
REELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEA  
ALHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 199)

A11B1\_3G2轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAVDMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQASQSIKSRDLSWYQQKPGQPPKR  
LIYKASTLASGVPSRFKSGSGTDFLTISDLECADAAATYYCQQGYSSIDVDNDFGGGTEVVVKGDPVAPTCLIFP  
PAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKV  
TQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 200)

A11B1\_3B1重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGFDLSSGYDMCWVRQAPGKLEWI  
ACIYADYSGSTYYASWVNGRFTISSSTSLNTVDLKMSTLTAADTATYFCARGATGNGGYGYFNLWPGTLTVVSS

GQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQ  
PVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFT  
WYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMG  
PPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVM  
HEALHNHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 201)

A11B1\_3B1轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCADIVMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQASQNINSGLAWYQQKPGQPPK  
LLIYKASTLASGVSSRFKSGSGTEFTLTISDLECAATYYCQTYYYSSSSSDNAFGGGTEVVVKGDPVAPTCLI  
FPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 202)

A11B1\_2D3重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWIA  
CIYGGSSGNIAYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDIPSDAFTLDLWGPGLTVTVSSGPKA  
PSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCN  
VAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINN  
EQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREE  
LSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALH  
NHYTQKSISRSPGK\* (SEQ ID NO: 203)

A11B1\_2D3轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGSTVTINCQASQSVYKDNNLAWYQQKPGQPP  
KLLIYKASTLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCEDAATYYCQGEFSCGSADCIAGGGTEVVVKGDPVAPTCL  
IFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 204)

A11B1\_2A7重链

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCKGSGIDFSSGYGMWVVRQAPGKLEYIG  
YIDTGYGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQMTSLTVADTATYFCAKGAIDLWGPGLTVTVSSGPKAPSVFPL  
APCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPAT  
NTKVDKTVAPSTCSKPMCPELPGGPSVFIFFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTA  
RPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSV  
SLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPTVLDSDGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQK  
SISRSPGK\* (SEQ ID NO: 205)

A11B1\_2A7轻链

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPASTSAAVGGTVTINCQSSQSVYRSNWLAWYQQKPGQPP  
KLLIYDVFNLASGVPSRFKSGSGTQFTLTISGVQCADAATYYCQGSYSGNWYSYAFGGGTEVVVKGDPVAPTCLI  
FPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTC  
KVTQGTTSVVQSFNRGDC\* (SEQ ID NO: 206)

人mAb序列

重链和轻链可变区序列

2004\_04\_B03

重链 FR1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
重链 CDR1	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
重链 CDR2	ISSSGSTV (SEQ ID NO: 211)
重链 FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
重链 CDR3	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
重链 FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV3-48
轻链 FR1	DIEMTQSPSSPSASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 215)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链 CDR3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链 FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39;IGKV1D-39
轻链基因座	κ

2004\_05\_A06

重链 FR1	EVQLLESGGGVVQSGRSLRVSCAAS (SEQ ID NO: 222)
重链 CDR1	GFSFSSYG (SEQ ID NO: 223)
重链 FR2	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
重链 CDR2	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
重链 FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 226)
重链 CDR3	DLGHFDSGSSYFDY (SEQ ID NO: 213)
重链 FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV3-48
轻链 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链 CDR1	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
轻链 FR2	LAWYQQKPGKVPKLLIY (SEQ ID NO: 229)

轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 230)
轻链 CDR3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链 FR4	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
轻链 V 基因片段	IGKV1-27
轻链基因座	κ

2004\_04\_C12

重链 FR1	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
重链 CDR1	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
重链 CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO: 233)
重链 FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)
重链 CDR3	GQXDXSDAFDI (SEQ ID NO: 234)
重链 FR4	WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV3OR16-8
轻链 FR1	DIEMTQSPSSPASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 215)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNXYQQKPGKAPKLLXY (SEQ ID NO: 235)
轻链 CDR2	XAS (SEQ ID NO: 236)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDXATYYC (SEQ ID NO: 237)
轻链 CDR3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链 FR4	FGGGXKXEIK (SEQ ID NO: 238)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39; IGKV1D-39
轻链基因座	κ

2002\_02\_B07

重链 FR1	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
重链 CDR1	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
重链 CDR2	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
重链 FR3	YYADSVKGRFAISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 239)

重链 CDR3	ATRYDILTGYS DGVDYFDY (SEQ ID NO: 240)
重链 FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV3-48
轻链 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链 CDR3	HQSYSTPYT (SEQ ID NO: 241)
轻链 FR4	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39; IGKVID-39
轻链基因座	κ

2004\_05\_B04

重链 FR1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAAS (SEQ ID NO: 243)
重链 CDR1	GFTFSYW (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MSWVRQAPGKGLEWVAN (SEQ ID NO: 244)
重链 CDR2	IKQDGSEK (SEQ ID NO: 245)
重链 FR3	YYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 246)
重链 CDR3	VTSPHAFDI (SEQ ID NO: 247)
重链 FR4	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 248)
重链 V 基因片段	IGHV3-7
轻链 FR1	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 249)
轻链 CDR1	QGISNY (SEQ ID NO: 228)
轻链 FR2	LAWFQQKPGKVPKRLIY (SEQ ID NO: 250)
轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链 CDR3	QSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链 FR4	FGGGTKVEVK (SEQ ID NO: 231)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39; IGKVID-17; IGKVID-39
轻链基因座	κ

2003\_03\_E12

重链 FR1	QVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 251)
重链 CDR1	GFTFDDYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 252)
重链 CDR2	INWNGGST (SEQ ID NO: 253)
重链 FR3	GYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCVT (SEQ ID NO: 254)
重链 CDR3	QGSAFDI (SEQ ID NO: 255)
重链 FR4	WGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
重链 V 基因片段	IGHV3-20
轻链 FR1	SYELTQPPSLSVSPGQTARITCSGD (SEQ ID NO: 256)
轻链 CDR1	ALAKQY (SEQ ID NO: 257)
轻链 FR2	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
轻链 CDR2	KDT (SEQ ID NO: 259)
轻链 FR3	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEVDDYYC (SEQ ID NO: 260)
轻链 CDR3	QSTDSSGTYQV (SEQ ID NO: 261)
轻链 FR4	FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 262)
轻链 V 基因片段	IGLV3-25
轻链基因座	λ

1994\_01\_C07

重链 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 263)
重链 CDR1	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
重链 CDR2	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
重链 FR3	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAAYYCAR (SEQ ID NO: 266)
重链 CDR3	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
重链 FR4	WGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 268)
重链 V 基因片段	IGHV1-18
轻链 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链 CDR2	DAS (SEQ ID NO: 269)
轻链 FR3	SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAVYYC (SEQ ID NO: 270)

轻链 CDR3	QQYNNWPQT (SEQ ID NO: 271)
轻链 FR4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
轻链 V 基因片段	IGKV1-13; IGKV1D-13
轻链基因座	κ

1995\_01\_G07

重链 FR1	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 273)
重链 CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
重链 CDR2	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
重链 FR3	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
重链 CDR3	DYGGYDGVYFDY (SEQ ID NO: 277)
重链 FR4	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 248)
重链 V 基因片段	IGHV3-23
轻链 FR1	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD (SEQ ID NO: 278)
轻链 CDR1	SLRSYY (SEQ ID NO: 279)
轻链 FR2	ASWYQQKPGQAPVLIY (SEQ ID NO: 280)
轻链 CDR2	GKN (SEQ ID NO: 281)
轻链 FR3	NRPSGIPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 282)
轻链 CDR3	NSRDSSGNHVV (SEQ ID NO: 283)
轻链 FR4	FGGGTKVTVL (SEQ ID NO: 284)
轻链 V 基因片段	IGLV3-19
轻链基因座	λ

1995\_01\_G05

重链 FR1	EVQLLES GGGLVKPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 285)
重链 CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
重链 CDR2	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
重链 FR3	YYADSVKGRFAISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 288)
重链 CDR3	DRDVGPTYYYYGMDV (SEQ ID NO: 289)
重链 FR4	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 268)
重链 V 基因片段	IGHV3-30
轻链 FR1	SYELTQPPSLSVSPGQTARITCSGH (SEQ ID NO: 290)

轻链 CDR1	ALPKQY (SEQ ID NO: 291)
轻链 FR2	AYWYQQTPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 258)
轻链 CDR2	KDT (SEQ ID NO: 259)
轻链 FR3	ERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 292)
轻链 CDR3	QSADSSGPYQV (SEQ ID NO: 293)
轻链 FR4	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)
轻链 V 基因片段	IGLV3-25
轻链基因座	λ

2004\_03\_G10

重链 FR1	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
重链 CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
重链 CDR2	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
重链 FR3	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 295)
重链 CDR3	DREYIAVAADY (SEQ ID NO: 296)
重链 FR4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
重链 V 基因片段	IGHV3-23
轻链 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDITISITCRAS (SEQ ID NO: 298)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFSGSGSRTDFTLTISVQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 299)
轻链 CDR3	QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
轻链 FR4	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39; IGKV1D-39
轻链基因座	κ

2002\_02\_B05

重链 FR1	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 232)
重链 CDR1	GFTFSTYG (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MHWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 224)
重链 CDR2	ISSSGSTI (SEQ ID NO: 225)
重链 FR3	YYADSVKGRFAISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTALYYCAK

	(SEQ ID NO: 239)
重链 CDR3	ATRYDILTGYS DGVDFDY (SEQ ID NO: 240)
重链 FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV3-48
轻链 FR1	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链 CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链 FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链 CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链 FR3	SLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链 CDR3	QSYSTPFT (SEQ ID NO: 300)
轻链 FR4	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
轻链 V 基因片段	IGKV1-39; IGKV1D-39
轻链基因座	κ

## 2003\_03\_F05

重链 FR1	EVQLVESGA EVKKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 302)
重链 CDR1	GYTFTRY Y (SEQ ID NO: 209)
重链 FR2	MHWVRQAPGQGLEWMGI (SEQ ID NO: 303)
重链 CDR2	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
重链 FR3	IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 305)
重链 CDR3	SLRDGYN YIGSLGY (SEQ ID NO: 306)
重链 FR4	WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 214)
重链 V 基因片段	IGHV1-46
轻链 FR1	QSELTQPPSASGTPGQRVTISCSGS (SEQ ID NO: 307)
轻链 CDR1	SSNIGSN Y (SEQ ID NO: 308)
轻链 FR2	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
轻链 CDR2	RNN (SEQ ID NO: 310)
轻链 FR3	QRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAIRGLQSEDEAGYYC (SEQ ID NO: 311)
轻链 CDR3	AAWDDSLNGLNWV (SEQ ID NO: 207)
轻链 FR4	FGGGTQLTVL (SEQ ID NO: 294)
轻链 V 基因片段	IGLV1-44; IGLV1-47
轻链基因座	λ

## 1994\_01\_A07

重链FR1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAAS (SEQ ID NO: 243)
重链CDR1	GFTFDDYA (SEQ ID NO: 312)
重链FR2	MHWVRQAPGKGLEWVSG (SEQ ID NO: 313)

重链CDR2	ISWNSGST (SEQ ID NO: 314)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAG (SEQ ID NO: 315)
重链CDR3	GSRRYDSSGYYYESFDY (SEQ ID NO: 316)
重链FR4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链CDR2	DAS (SEQ ID NO: 269)
轻链FR3	NLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
轻链CDR3	QQSYHTPYT (SEQ ID NO: 318)
轻链FR4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
轻链基因座	κ

## 1994\_01\_A09

重链FR1	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (SEQ ID NO: 319)
重链CDR1	GGTFSSYA (SEQ ID NO: 320)
重链FR2	ISWVRQAPGQGLEWMGR (SEQ ID NO: 321)
重链CDR2	IIPILGIA (SEQ ID NO: 322)
重链FR3	NYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 323)
重链CDR3	DINRYNWNFRAFDI (SEQ ID NO: 324)
重链FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS (SEQ ID NO: 435)
轻链CDR1	QSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO: 325)
轻链FR2	LAWYQQKPRQPPKLLIY (SEQ ID NO: 326)
轻链CDR2	WAS (SEQ ID NO: 327)
轻链FR3	TRESGVPDRFSGNGSGTDFLTISLQAEDVAAYYC (SEQ ID NO: 328)
轻链CDR3	QQHYSTPLT (SEQ ID NO: 329)
轻链FR4	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
轻链基因座	κ

## 1994\_01\_D12

重链FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS (SEQ ID NO: 330)
重链CDR1	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
重链CDR2	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
重链FR3	NYAQKLQGRVTMTNTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 331)
重链CDR3	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
重链FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链FR2	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
轻链CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 333)

轻链CDR3	QQYDSQSGT (SEQ ID NO: 334)
轻链FR4	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 242)
轻链基因座	κ

## 1995\_01\_F05

重链FR1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 335)
重链CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
重链CDR2	ISYDGVKK (SEQ ID NO: 336)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKSTLYLQMNSLRVDDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 337)
重链CDR3	DLGWQNDY (SEQ ID NO: 338)
重链FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGT DLGWQNDY (SEQ ID NO: 339)
轻链CDR1	SSDVGGHNY (SEQ ID NO: 340)
轻链FR2	VSWYQQHPGKAPKLMYI (SEQ ID NO: 341)
轻链CDR2	DVS (SEQ ID NO: 342)
轻链FR3	NRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 343)
轻链CDR3	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
轻链FR4	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
轻链基因座	λ

## 1995\_01\_F09

重链FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
重链CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSA (SEQ ID NO: 274)
重链CDR2	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKSNALYLQMNSLRAEDTAVYYCRG (SEQ ID NO: 347)
重链CDR3	YCSSTSCYGRRGAFDI (SEQ ID NO: 348)
重链FR4	SGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 349)
轻链FR1	QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGR (SEQ ID NO: 350)
轻链CDR1	NSNIGSNN (SEQ ID NO: 351)
轻链FR2	VNWKYHLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 352)
轻链CDR2	SNN (SEQ ID NO: 353)
轻链FR3	QRPSGVPDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 354)
轻链CDR3	AAWDDRMNGPV (SEQ ID NO: 355)
轻链FR4	IGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 356)
轻链基因座	λ

## 1996\_01\_H07

重链FR1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 243)
重链CDR1	GFTFSSYW (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MHWVRQAPAKGLVWVSR (SEQ ID NO: 357)
重链CDR2	INSDGSST (SEQ ID NO: 358)

重链FR3	SYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 359)
重链CDR3	DFWGRPYYYMDV (SEQ ID NO: 360)
重链FR4	WGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 297)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链CDR1	QDIGDD (SEQ ID NO: 361)
轻链FR2	LAWFQQKPGKAPKRLIY (SEQ ID NO: 362)
轻链CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链FR3	TLQGGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 363)
轻链CDR3	QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 364)
轻链FR4	FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 301)
轻链基因座	κ

## 1997\_02\_B01

重链FR1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAAS (SEQ ID NO: 335)
重链CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
重链CDR2	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SRRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 365)
重链CDR3	WGIVAARNPYYGMDV (SEQ ID NO: 366)
重链FR4	WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT (SEQ ID NO: 367)
轻链CDR1	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
轻链FR2	VSWYQQHPGKAPKLM IY (SEQ ID NO: 341)
轻链CDR2	DVS (SEQ ID NO: 342)
轻链FR3	KRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYHC (SEQ ID NO: 368)
轻链CDR3	SSYANNSPWV (SEQ ID NO: 369)
轻链FR4	FGGGTKVTVLG (SEQ ID NO: 370)
轻链基因座	λ

## 2002\_02\_E01

重链FR1	QVQLVQSGAEVRKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 371)
重链CDR1	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
重链CDR2	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
重链FR3	NYAQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
重链CDR3	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
重链FR4	WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
轻链CDR1	QDISNY (SEQ ID NO: 374)
轻链FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链CDR2	DAS (SEQ ID NO: 269)
轻链FR3	NLETGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 375)
轻链CDR3	QQYANLPLT (SEQ ID NO: 376)

轻链FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
轻链基因座	κ

## 2002\_02\_G11

重链FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
重链CDR1	GFTVSSNY (SEQ ID NO: 377)
重链FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSV (SEQ ID NO: 378)
重链CDR2	IYSGGST (SEQ ID NO: 379)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
重链CDR3	GGLTGDDAFDI (SEQ ID NO: 380)
重链FR4	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链CDR1	QSISSF (SEQ ID NO: 381)
轻链FR2	LNWYQQKPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 382)
轻链CDR2	TTS (SEQ ID NO: 383)
轻链FR3	SLQSGVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链CDR3	QQGNSLPLT (SEQ ID NO: 384)
轻链FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
轻链基因座	κ

## 2003\_03\_A09

重链FR1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
重链CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MHWVRQAPGKGLEWVAV (SEQ ID NO: 286)
重链CDR2	ISYDGSNK (SEQ ID NO: 287)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 276)
重链CDR3	DKELSY (SEQ ID NO: 385)
重链FR4	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	QSGLTQPASVSGSPGQSITISCTGT (SEQ ID NO: 386)
轻链CDR1	SSDVGGYNY (SEQ ID NO: 368)
轻链FR2	VSWYQQHPGKAPKLMYI (SEQ ID NO: 341)
轻链CDR2	EVS (SEQ ID NO: 387)
轻链FR3	NRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYC (SEQ ID NO: 388)
轻链CDR3	SSYTSSSPWV (SEQ ID NO: 344)
轻链FR4	FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO: 345)
轻链基因座	λ

## 2004\_04\_D03

重链FR1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 208)
重链CDR1	GFTFSNYG (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MNWVRQAPGKGLEWVSY (SEQ ID NO: 210)
重链CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO: 233)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAS (SEQ ID NO: 212)

重链CDR3	GQLDTSDAFDI (SEQ ID NO: 213)
重链FR4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 227)
轻链CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链CDR2	KTS (SEQ ID NO: 389)
轻链FR3	NLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYC (SEQ ID NO: 390)
轻链CDR3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链FR4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 221)
轻链基因座	κ

## 2004\_04\_F01

重链FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 346)
重链CDR1	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	MSWVRQAPAKGLEWVSA (SEQ ID NO: 391)
重链CDR2	ISGSGGST (SEQ ID NO: 275)
重链FR3	YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 295)
重链CDR3	DRPYSYGKNDAFDI (SEQ ID NO: 392)
重链FR4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 297)
轻链FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS (SEQ ID NO: 373)
轻链CDR1	QDVSNY (SEQ ID NO: 393)
轻链FR2	LNWYRQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 332)
轻链CDR2	AAS (SEQ ID NO: 218)
轻链FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYC (SEQ ID NO: 219)
轻链CDR3	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 220)
轻链FR4	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
轻链基因座	κ

## 2005\_05\_E05

重链FR1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 395)
重链CDR1	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 396)
重链FR2	MHWVRQAPGQGLEWMI (SEQ ID NO: 303)
重链CDR2	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
重链FR3	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
重链CDR3	SPWLITFGGVAMGY (SEQ ID NO: 402)
重链FR4	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGS (SEQ ID NO: 403)
轻链CDR1	SSNIGSNY (SEQ ID NO: 308)
轻链FR2	VYWYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 309)
轻链CDR2	RNN (SEQ ID NO: 310)
轻链FR3	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC (SEQ ID NO: 404)
轻链CDR3	AAWDDSLSGVV (SEQ ID NO: 405)
轻链FR4	FGGGTQLTVLG (SEQ ID NO: 406)

轻链基因座	λ
1994_01_D04	
重链FR1	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKAS (SEQ ID NO: 371)
重链CDR1	GYTFTSYG (SEQ ID NO: 209)
重链FR2	ISWVRQAPGQGLEWMGW (SEQ ID NO: 264)
重链CDR2	ISAYNGNT (SEQ ID NO: 265)
重链FR3	NYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 372)
重链CDR3	VTGITGTTIDP (SEQ ID NO: 267)
重链FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS (SEQ ID NO: 407)
轻链CDR1	QSISSY (SEQ ID NO: 216)
轻链FR2	LNWYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 217)
轻链CDR2	DAS (SEQ ID NO: 269)
轻链FR3	NLETGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 317)
轻链CDR3	QQFNYYPLT (SEQ ID NO: 408)
轻链FR4	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 394)
轻链基因座	κ

## 1997\_02\_B03

重链FR1	QVQLVESGAEVKPKPGASVKVSKAS (SEQ ID NO: 409)
重链CDR1	GYTFTSYY (SEQ ID NO: 396)
重链FR2	MHWVRQAPGQGLEWMI (SEQ ID NO: 303)
重链CDR2	INPSGGST (SEQ ID NO: 304)
重链FR3	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 397)
重链CDR3	AGGYYYYYMDV (SEQ ID NO: 398)
重链FR4	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 214)
轻链FR1	QSGLTQPPSASGTPGQRTISCSGS (SEQ ID NO: 399)
轻链CDR1	GPNIIGNNY (SEQ ID NO: 400)
轻链FR2	VYWYQQLPGTAPKLLMY (SEQ ID NO: 401)
轻链CDR2	RNN (SEQ ID NO: 310)
轻链FR3	QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 410)
轻链CDR3	AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO: 411)
轻链FR4	FGTGTKLTVLG (SEQ ID NO: 412)
轻链基因座	λ

## 人源化mAb序列

## 人源化79E3E3重链可变区

QIQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYAIGWVRQMPGKGLEWMIINTQTGKPKYSPSFQGGF  
IFSLDTSINTTYLQWSSLKASDTAIYFCTRLGTGNTKGFAYWGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 413)

## 人源化79E3E3轻链可变区

DIQITQSPSSLSASLGDKVTITCRSSQSLLYSENNDYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRF  
SGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCEQTYRYPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID NO: 414)

## 人源化9-G05重链VH\_1

前导序列-VH-hIgG1CH-终止密码子\*

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFPDYNMDWVRQAPGQRLEWMG  
YINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTASASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ  
TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE  
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (SEQ ID NO: 415)

## 人源化9-G05重链VH\_2

前导序列-VH-hIgG1CH-终止密码子\*

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFPDYNMDWVRQAPGQRLEWIG  
YINPDNGGTIYNQKFKGRVTLTVDTASASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ  
TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE  
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (SEQ ID NO: 416)

## 人源化9-G05重链VH\_3

前导序列-VH-hIgG1CH-终止密码子\*

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFPDYNMDWVRQAPGQRLEWMG  
YINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ  
TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE  
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (SEQ ID NO: 417)

## 人源化9-G05重链VH\_4

前导序列-VH-hIgG1CH-终止密码子\*

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFPDYNMDWVRQAPGQSLEWIG  
YINPDNGGTIYNQKFKGRATLTVDTASASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLDSSGYGYYAMDYWGQGTSTVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ  
TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE  
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK\* (SEQ ID NO: 418)

## 人源化9-G05轻链VL\_1

前导序列-VL-hIgKCL-终止密码子\*

MGWSCIIILFLVATATGVHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNYGISFMHWYQQKPGQPPK

LLIYRASNLDSGVPDRFSGSGSGTDFLTITSSSLQAEDVATYYCQQSYKDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVT  
HQLSSPVTKSFNRGEC\* (SEQ ID NO: 419)

人源化9-G05轻链VL\_2

前导序列-VL-hIgKCL-终止密码子\*

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESDNYGISFMHWYQQKPGQPPK  
LLIYRASNLDSGVPDRFSGSGSRTDFLTINPVEANDTATYYCQQSYKDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVT  
HQLSSPVTKSFNRGEC\* (SEQ ID NO: 420)

16E10重链可变区

QSLEESGGDLVKPGASLTLCRVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWIACIGTTRGSTYYATWAKGRF  
TISKISSTTVTLQMTSLTDADTATYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 421)

人源化16E10重链可变区VH\_1

QSLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGRF  
TISKISKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 422)

人源化16E10重链可变区VH\_2

EVQLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGR  
FTISKDNSKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 423)

人源化16E10重链可变区VH\_3

QSLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGRF  
TISKESKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 424)

人源化16E10重链可变区VH\_4

EVQLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGR  
FTISKDNSKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRINTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 425)

人源化16E10重链可变区VH\_5

QSLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGRF  
TISKESKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 426)

人源化16E10重链可变区VH\_6

EVQLLESGGGLVKPGSLRLSCAVSGFSFSSSYMCWVRQAPGKGLEWVSCIGTTRGSTYYADSAKGR  
FTISKDNSKNTVYVYLMQMTSLRAEDTAVYFCARDATGYRIQTIGLYFNLWGPGLVTVSS (SEQ ID NO: 427)

16E10轻链可变区

ELTQTSSVEAAVGGTPTIKCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTD  
YTLTISDLECAATYYCQSYHGTAETNTFGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 428)

人源化16E10轻链可变区VL\_1

QLTQSPSSLSASVGDRTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTD  
YTLTISLQPEDFATYYCQSYHGTAETNTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 429)

人源化16E10轻链可变区VL\_2

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSG  
TDYTLTISLQPEDFATYYCQSYHGTAETNTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 430)

人源化16E10轻链可变区VL\_3

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTD  
YTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 431)

人源化16E10轻链可变区VL\_4

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSG  
TDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYNTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 432)

人源化16E10轻链可变区VL\_5

QLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSGTD  
YTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 433)

人源化16E10轻链可变区VL\_6

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQTIYSYLSWYQQKPGKPPKLLIYEASKLASGVPSRFSGSGSG  
TDYTLTISSLQPEDTATYYCQSYHGTASTEYQTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 434)

等同物

应当理解,虽然已经结合其详细描述对本发明进行了描述,但前面的描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围定义。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围内。



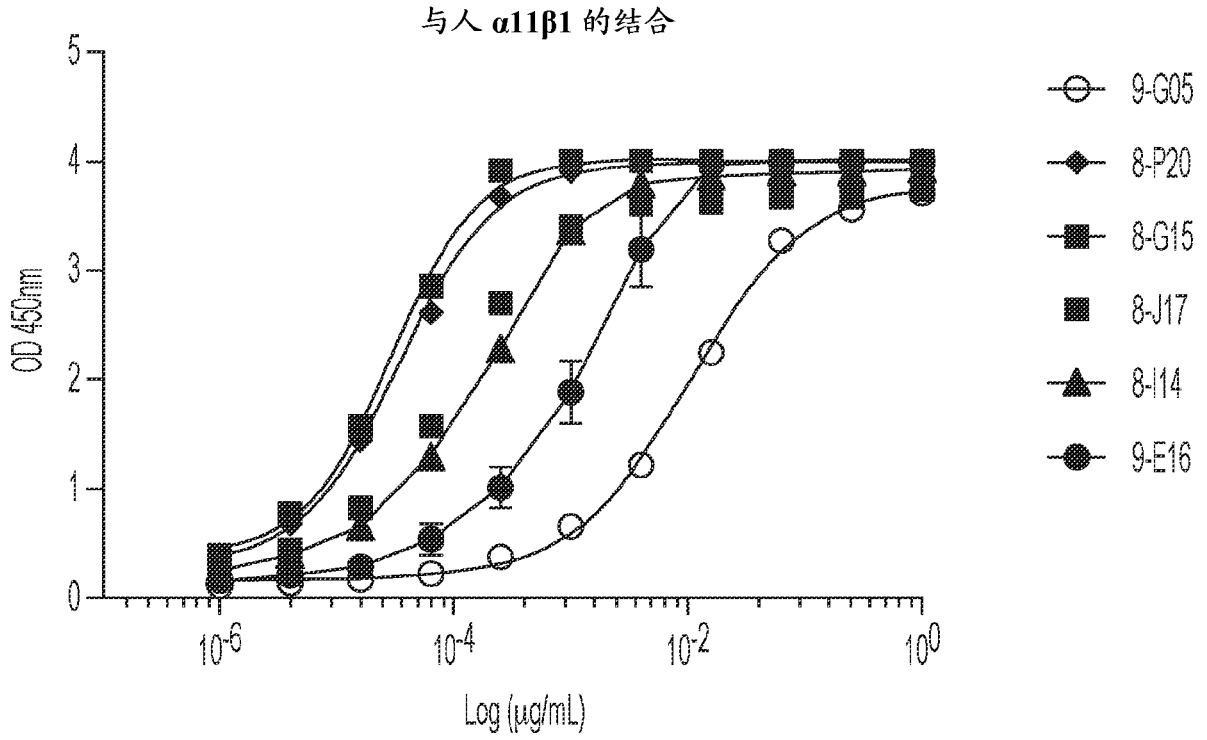


图 2A

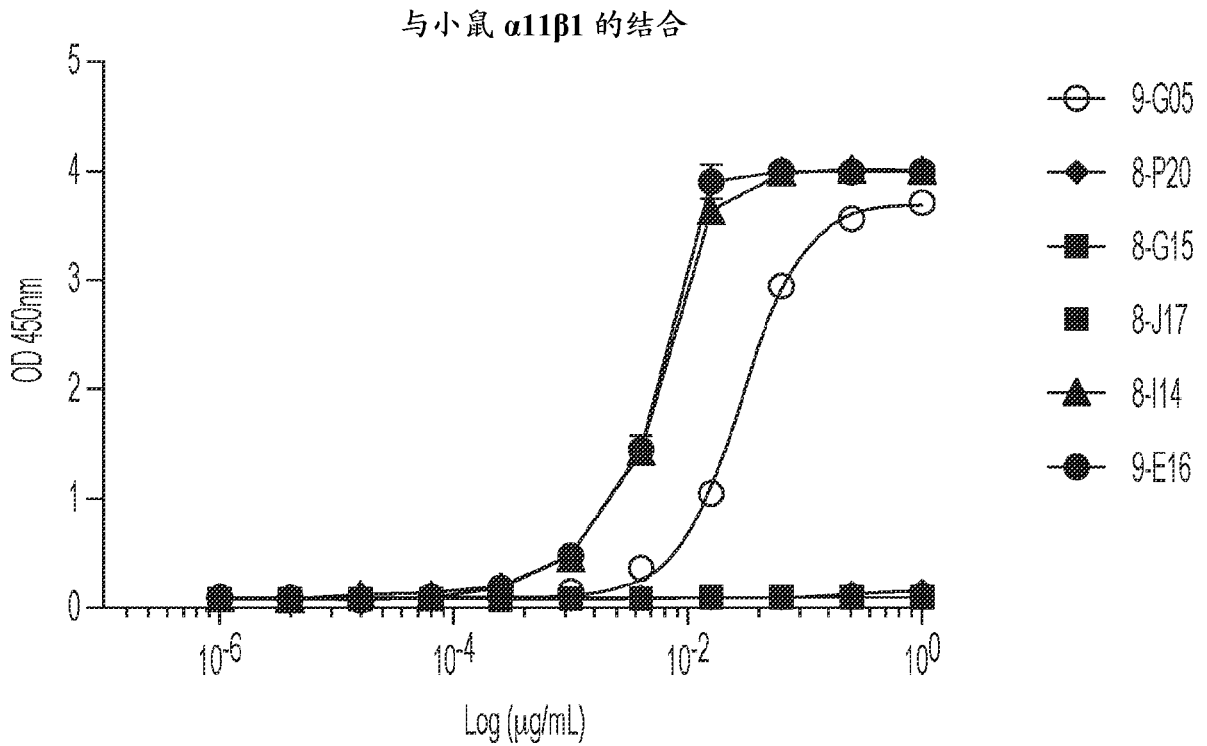


图 2B

大鼠 mAb  
与人 I 结构域的结合

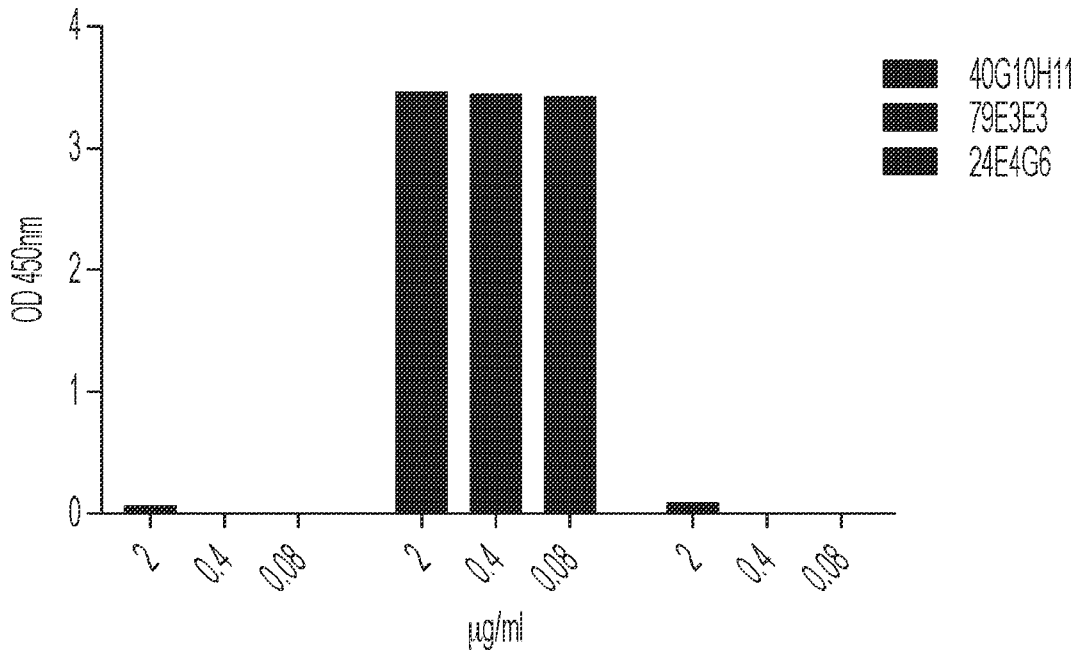


图 3A

小鼠 mAb  
与人 I 结构域的结合

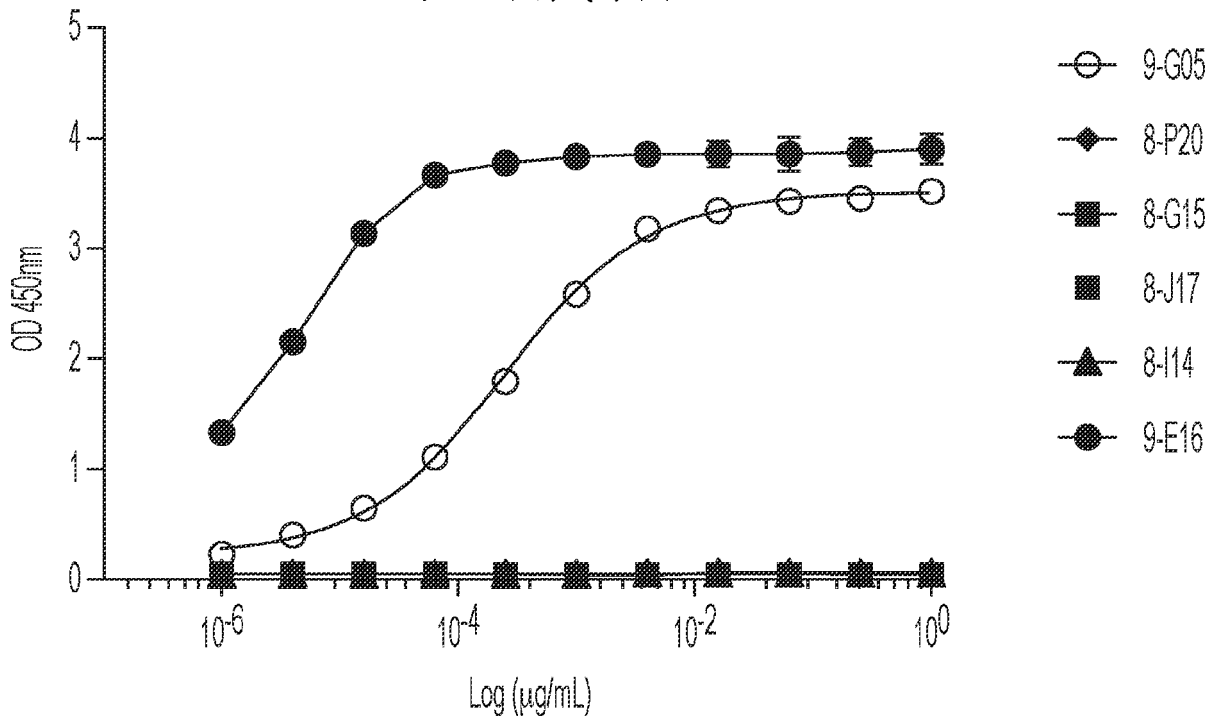


图 3B

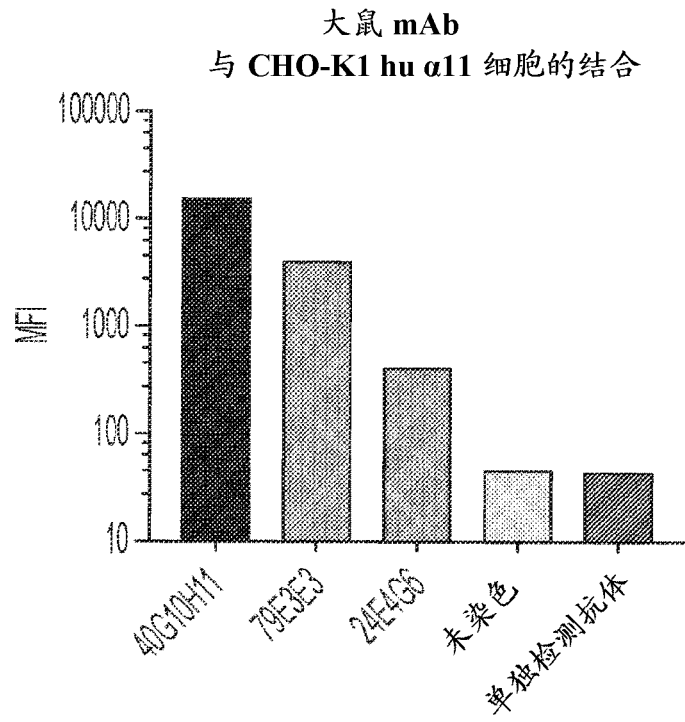


图 4A

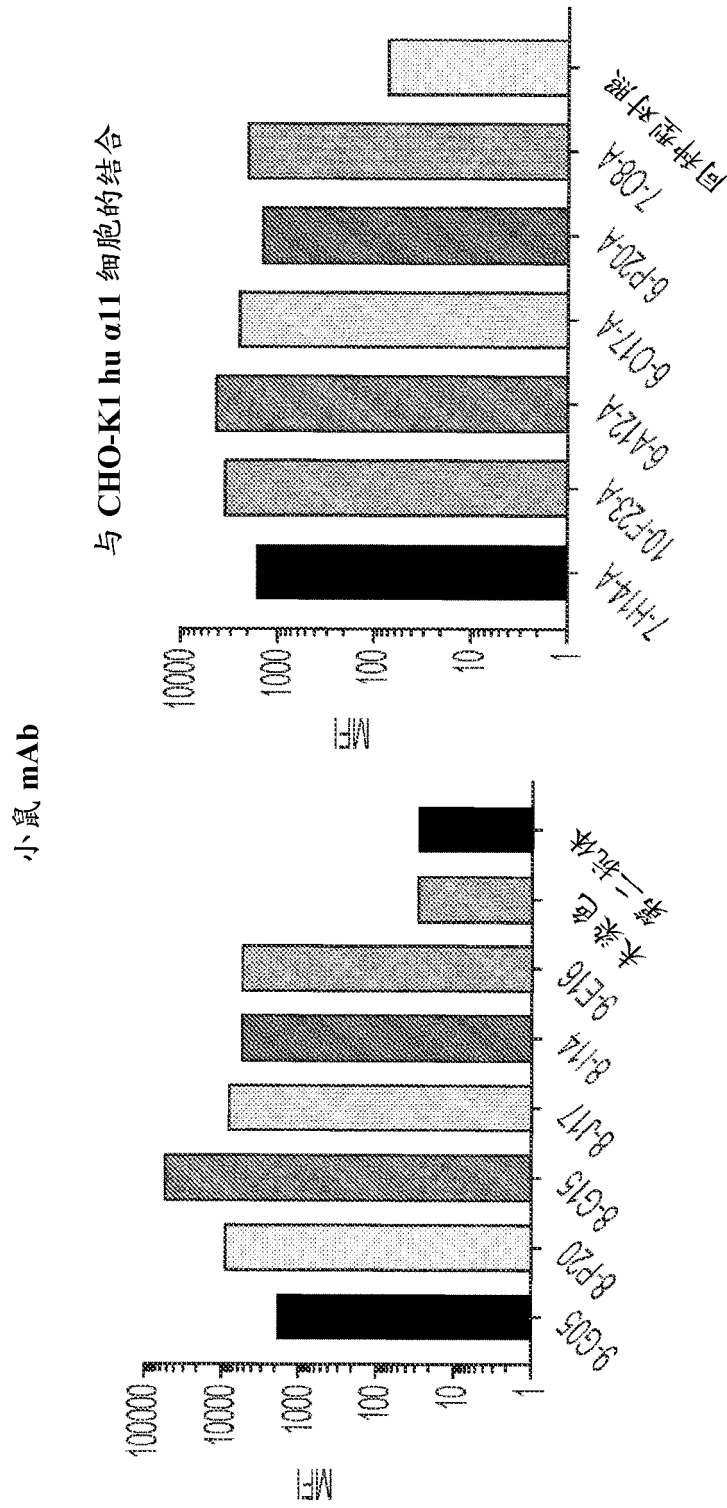


图 4B

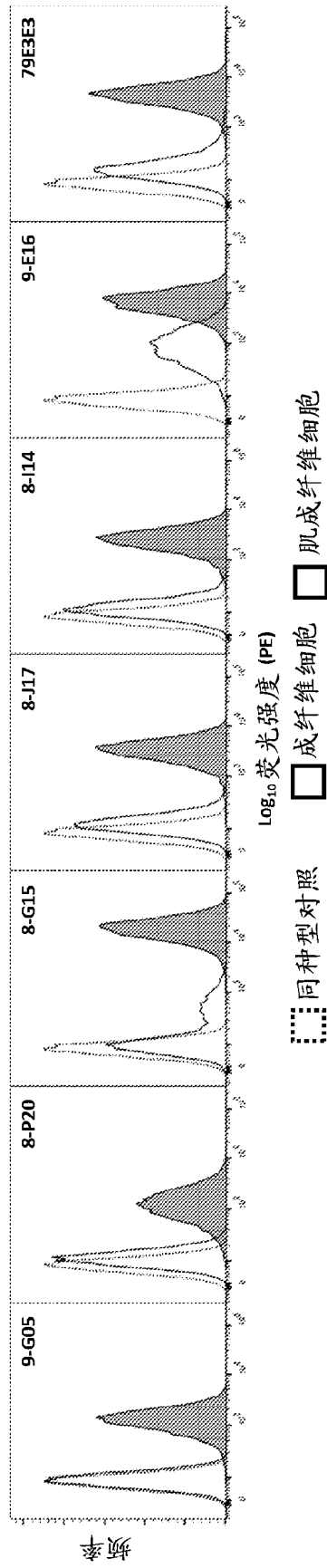


图 5

大鼠 mAb

抑制 CHO-K1-hu  $\alpha 11$  与 I 型胶原的黏附

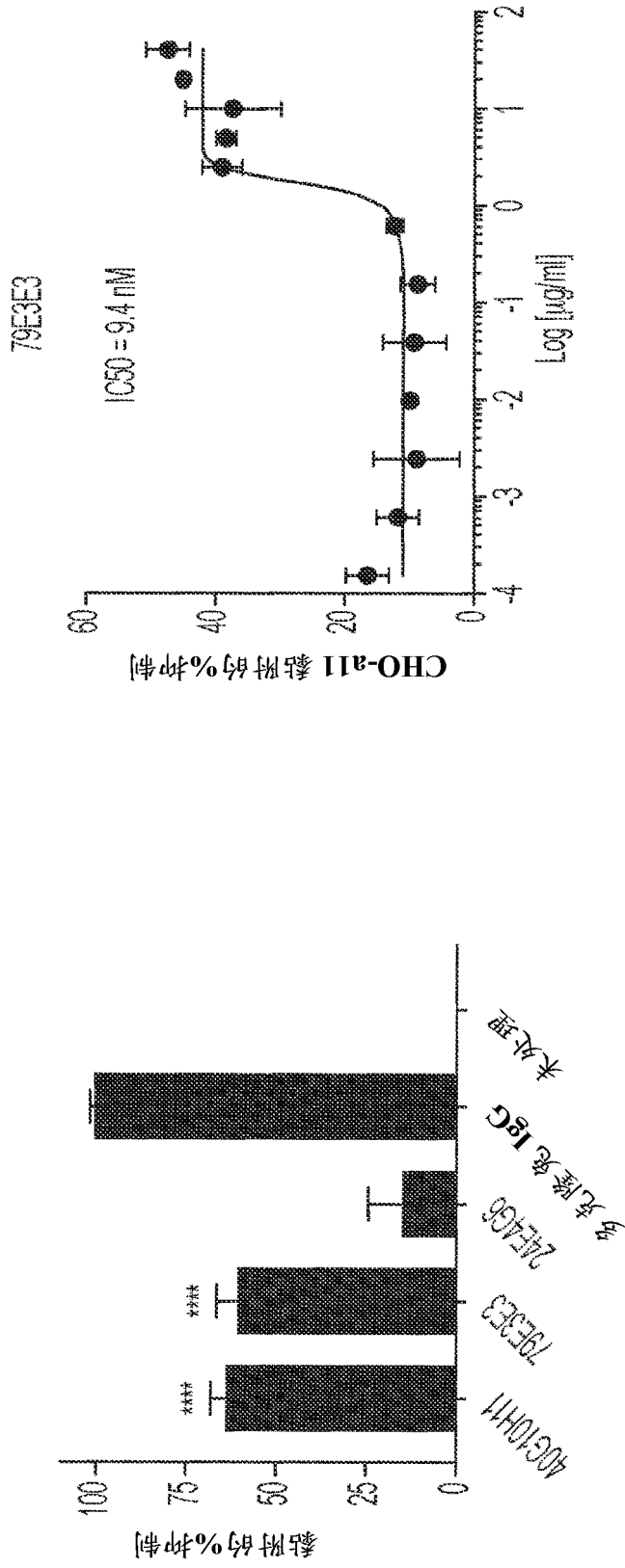


图 6A

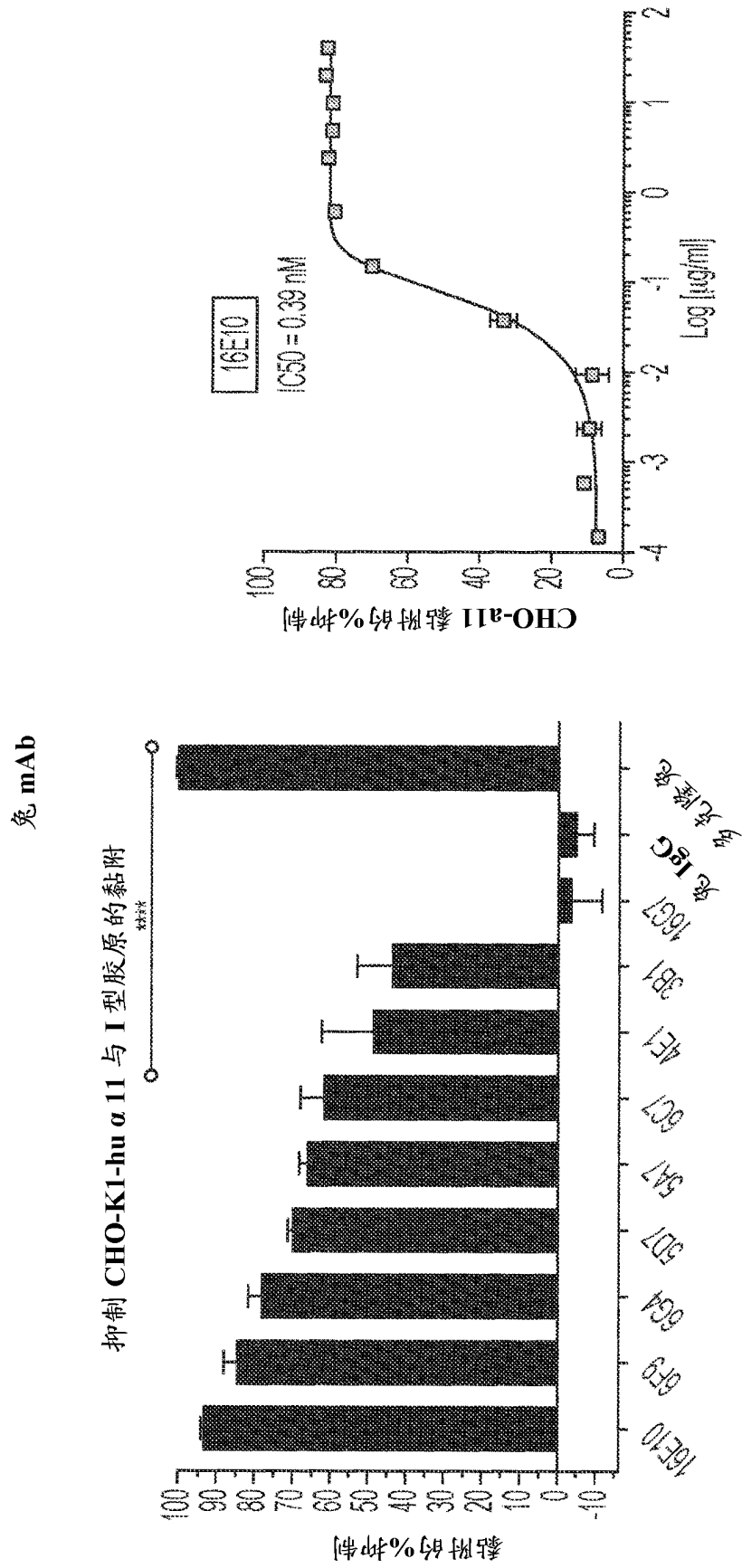


图 6B

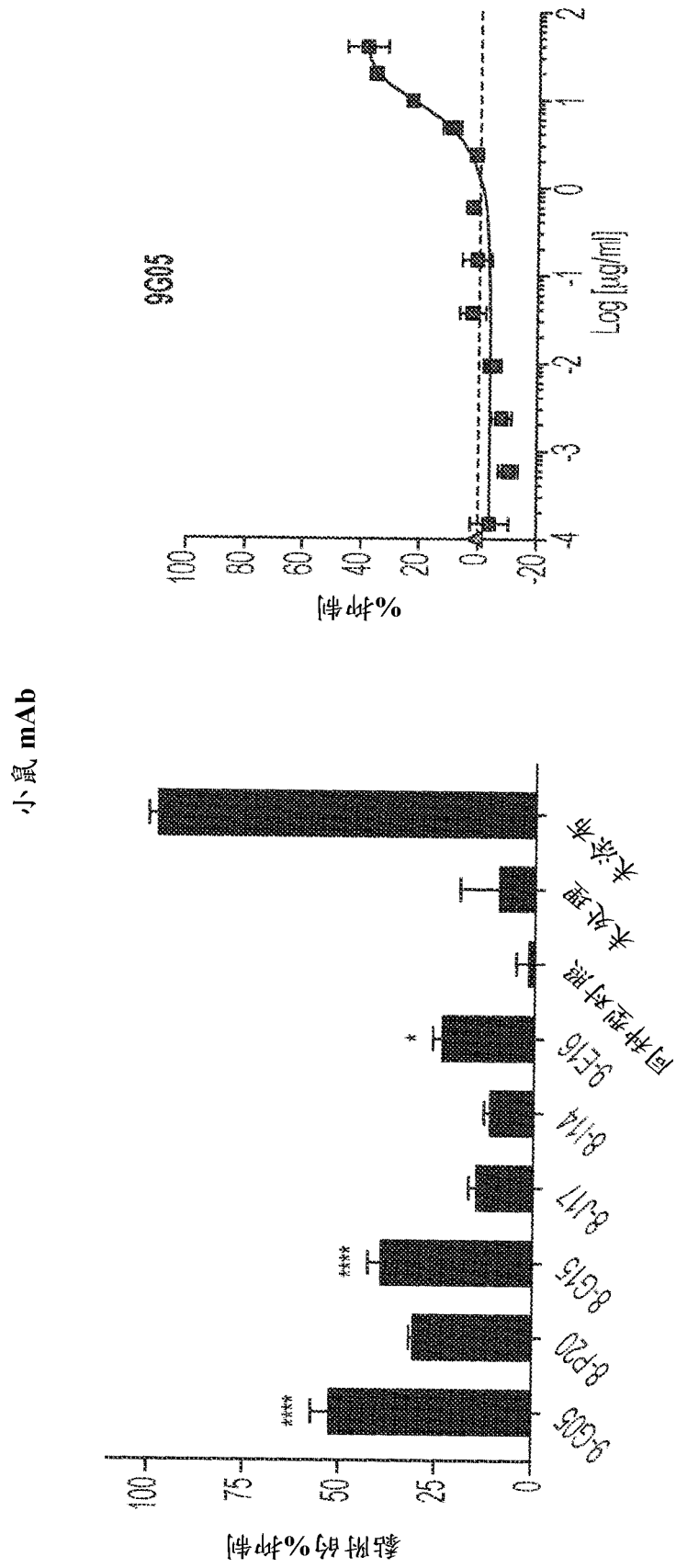


图 6C

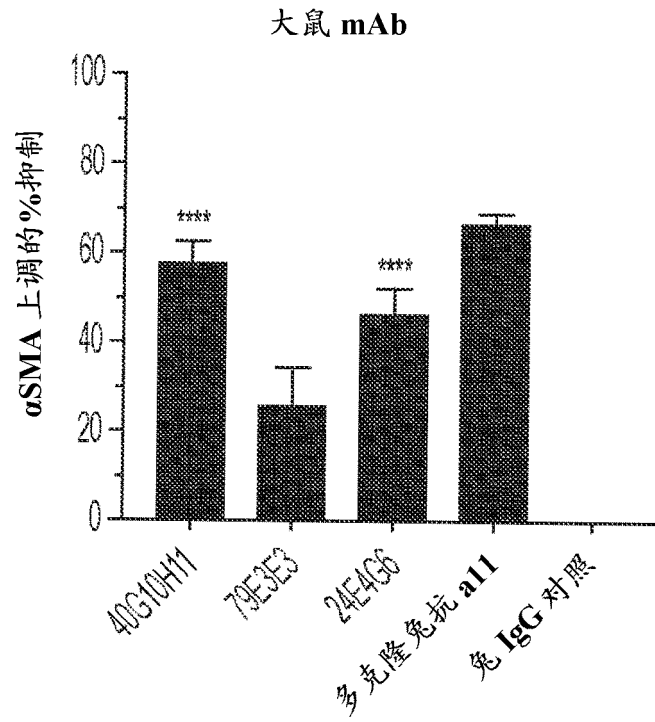


图 7A

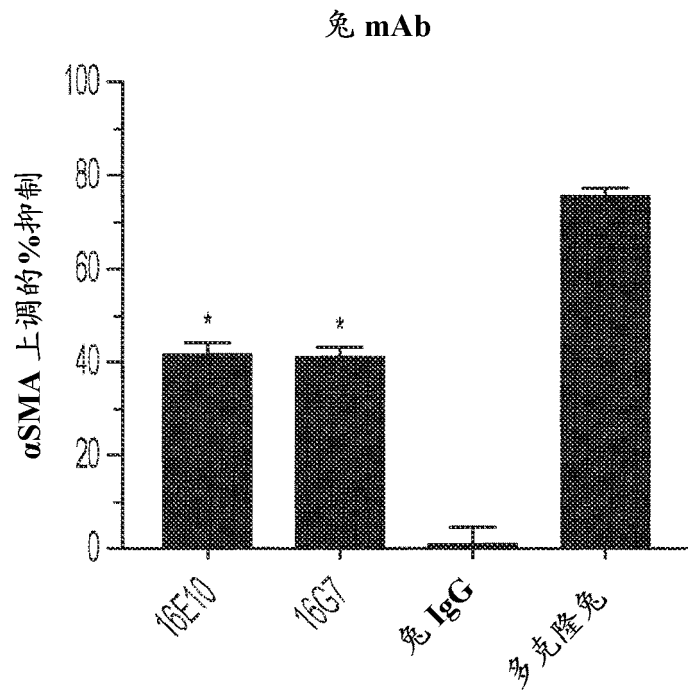


图 7B



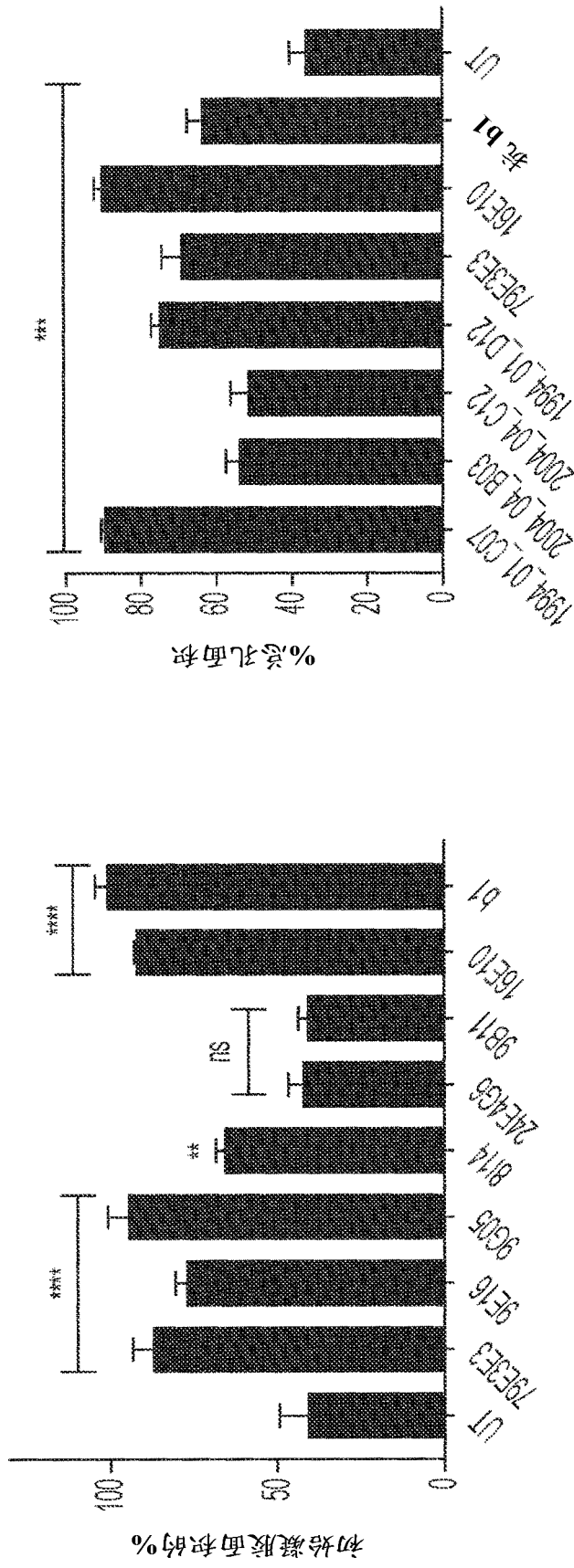


图 8

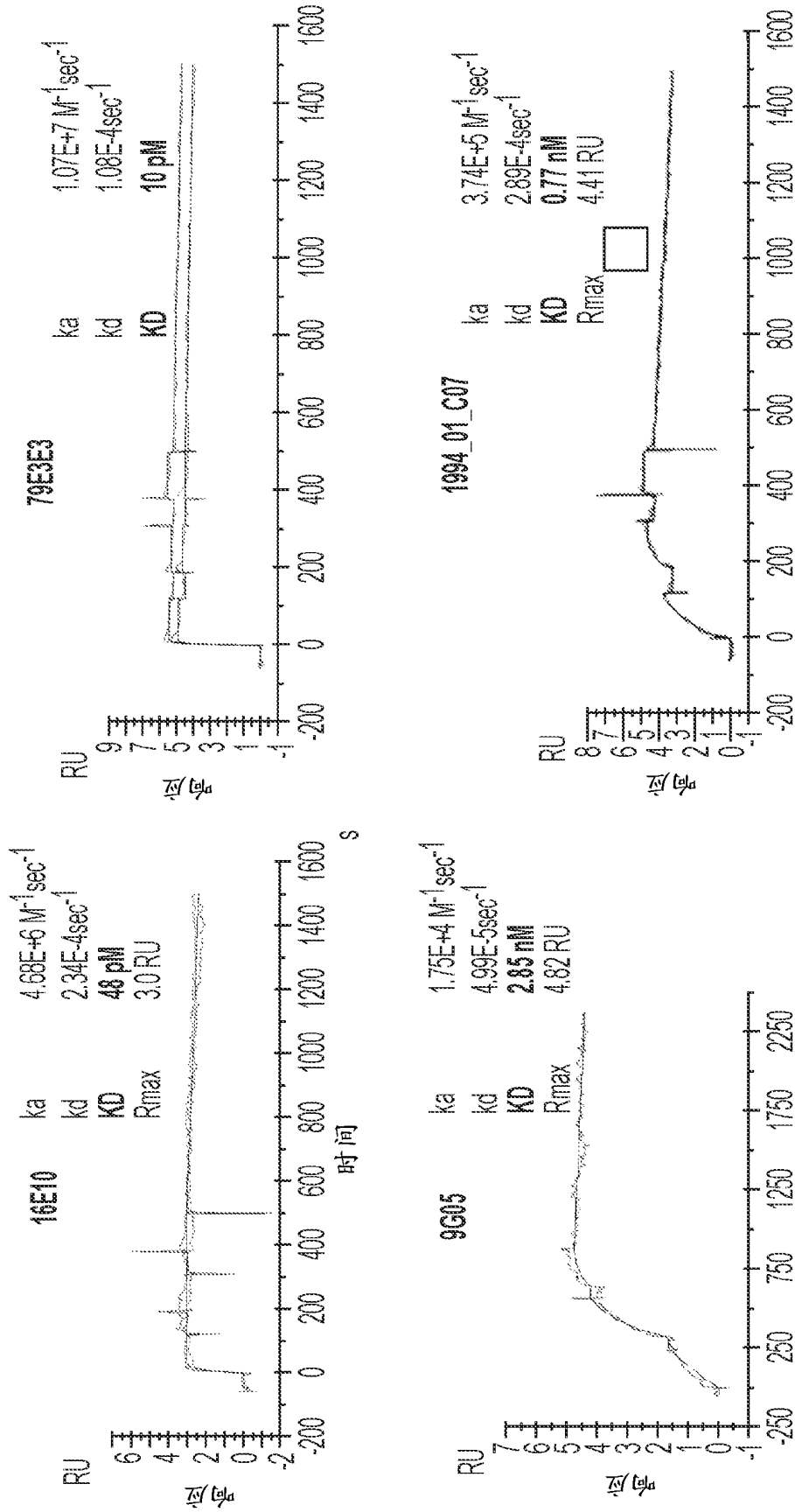


图 9

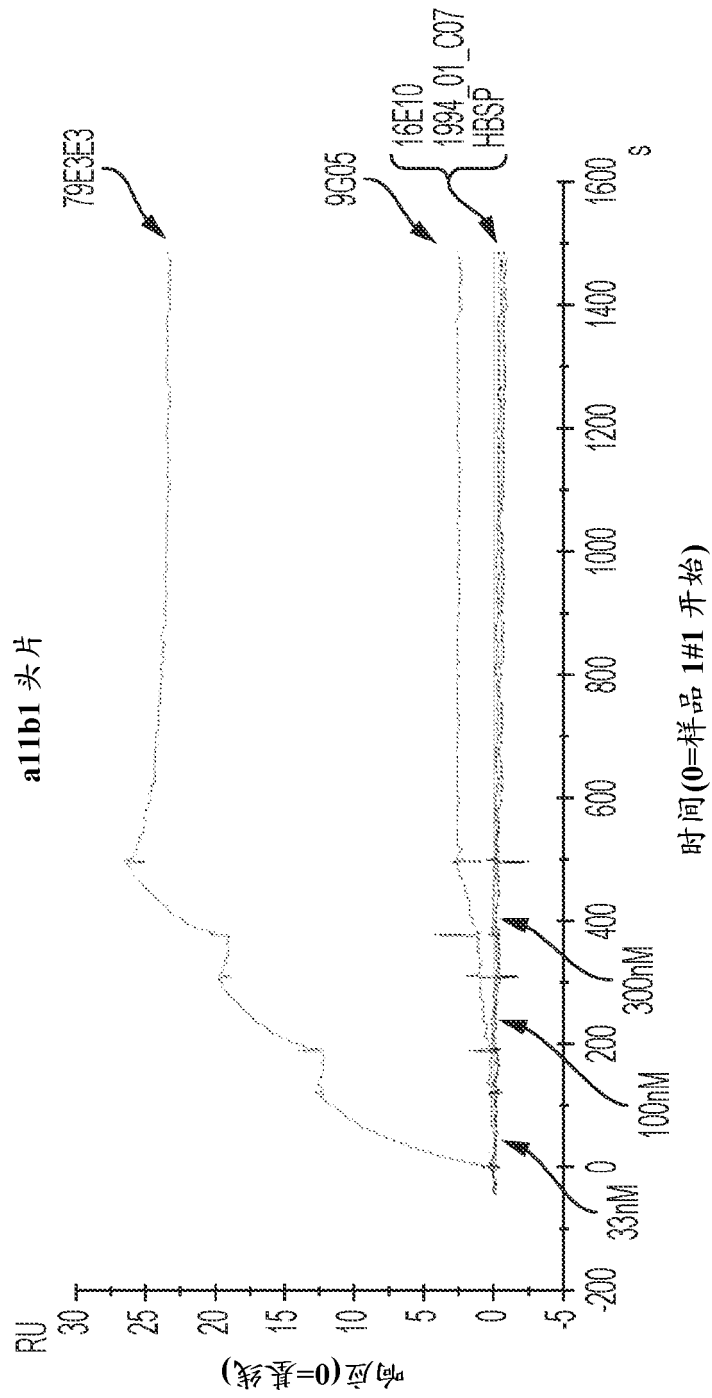


图 10A

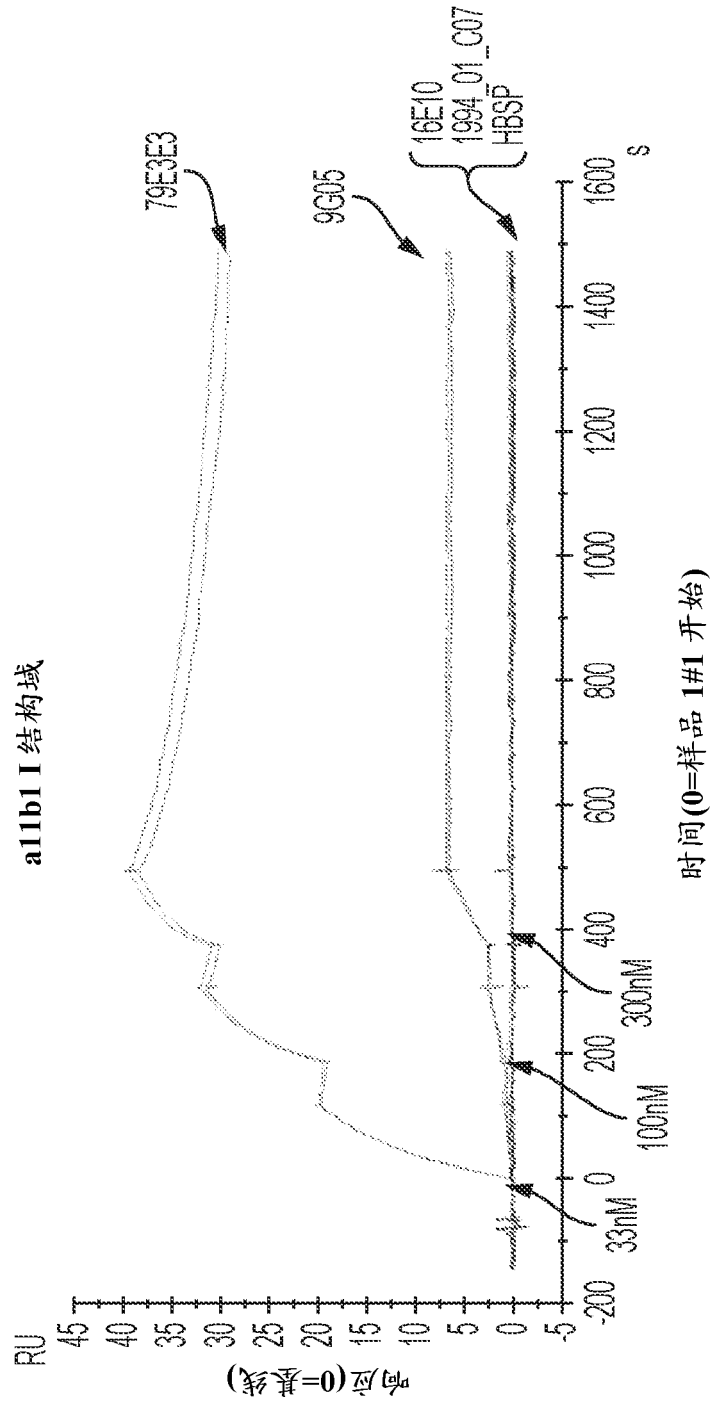


图 10B

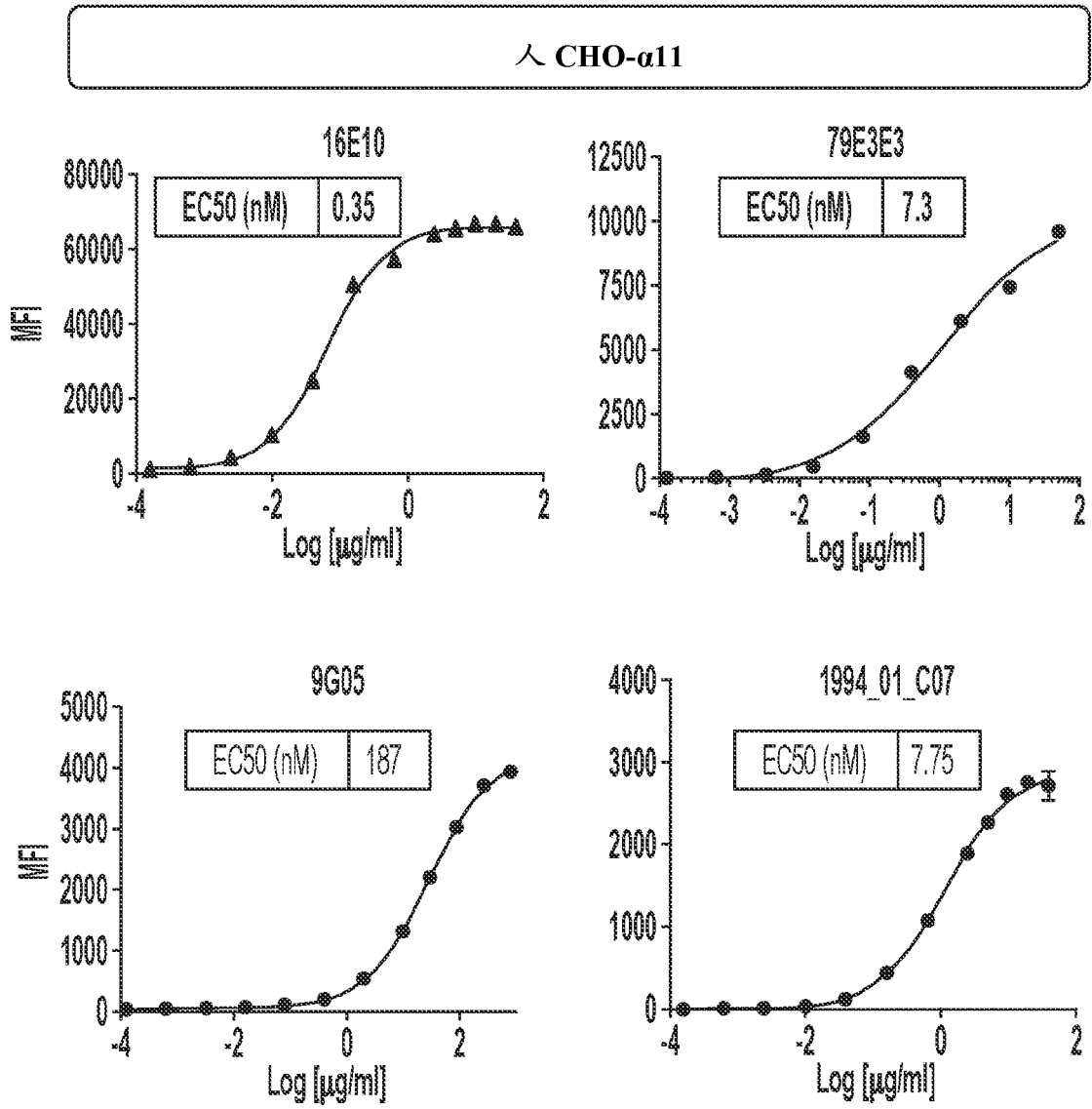


图 11A

小鼠 CHO- $\alpha$ 11

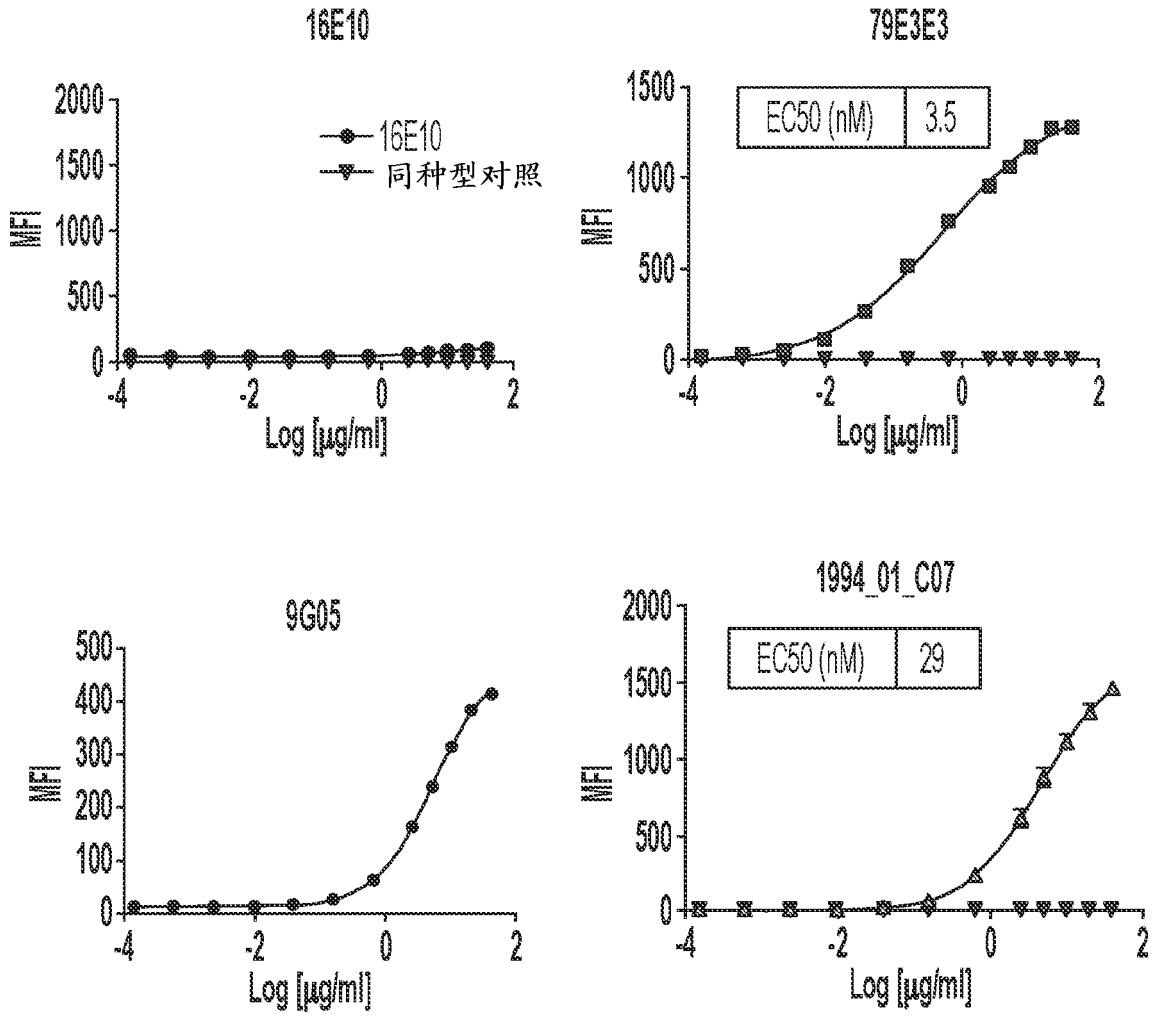


图 11B

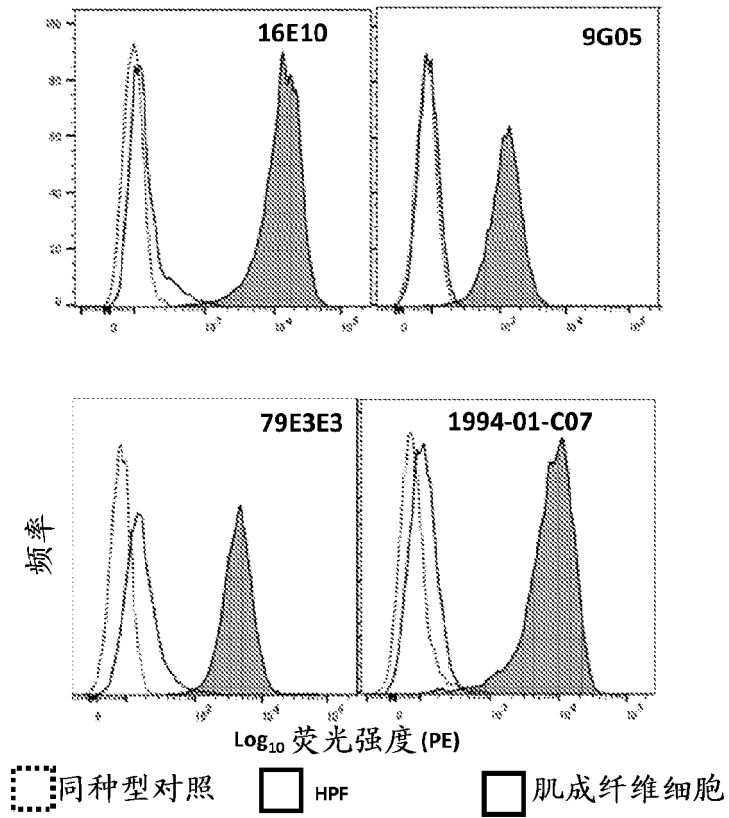


图 12

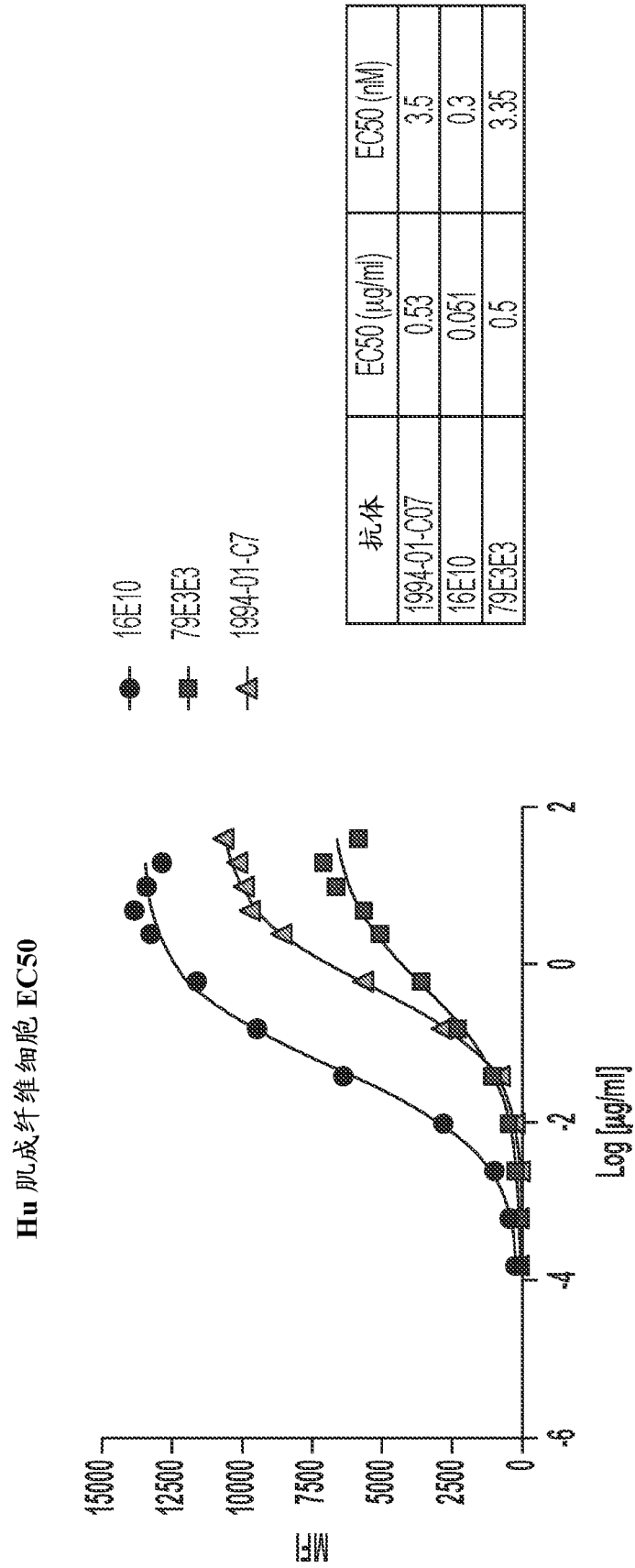


图 13

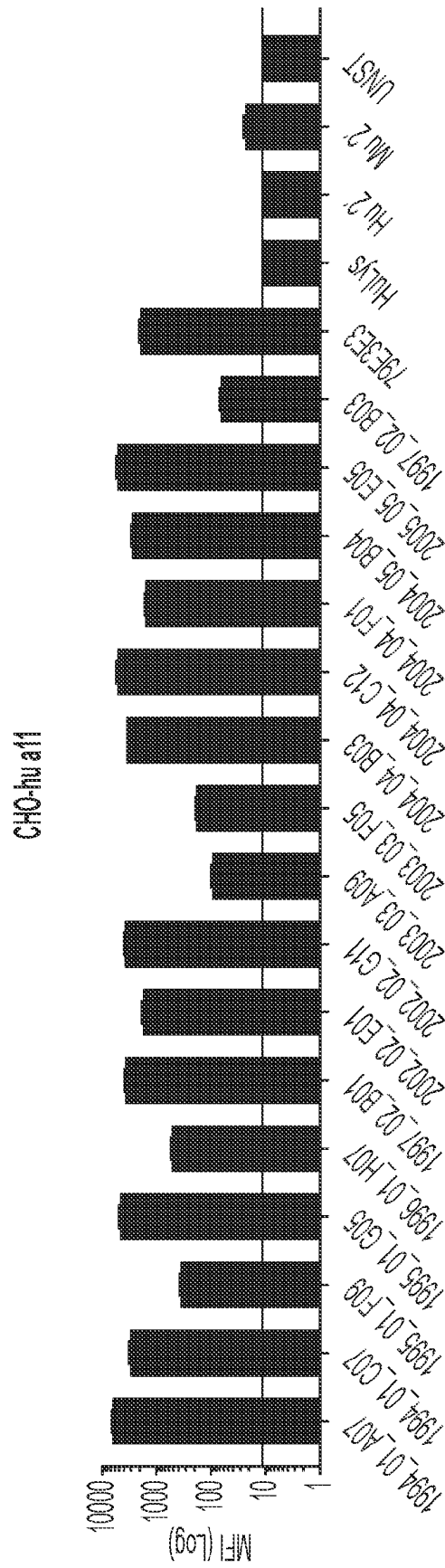


图 14

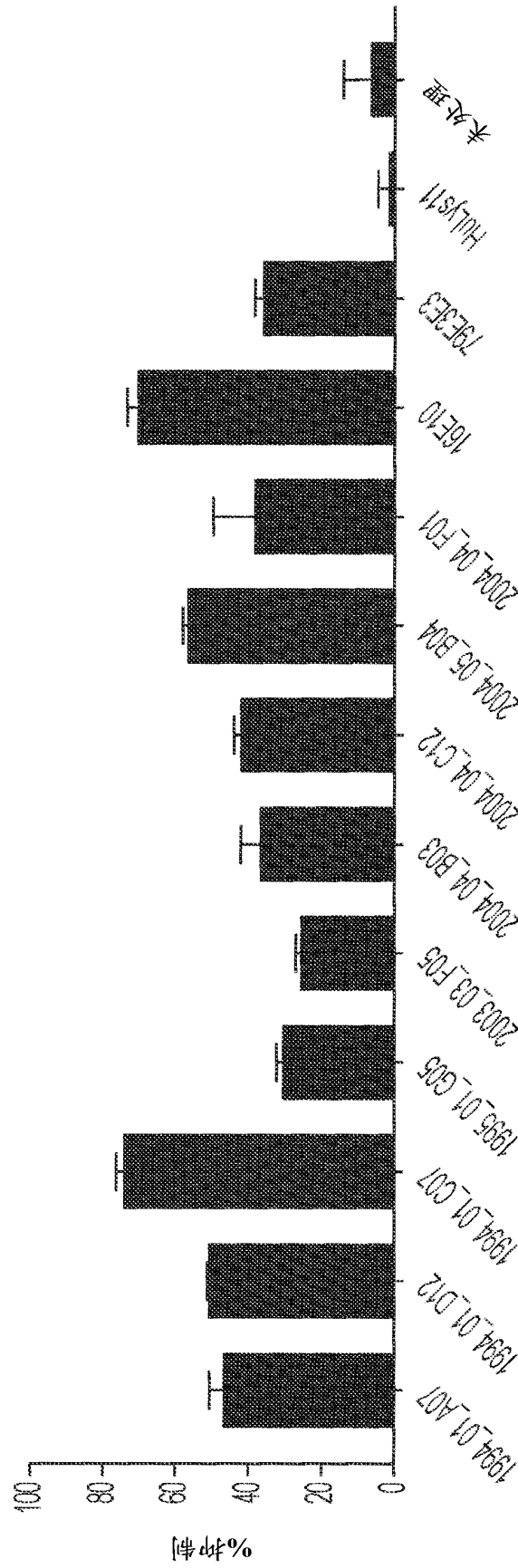


图 15A

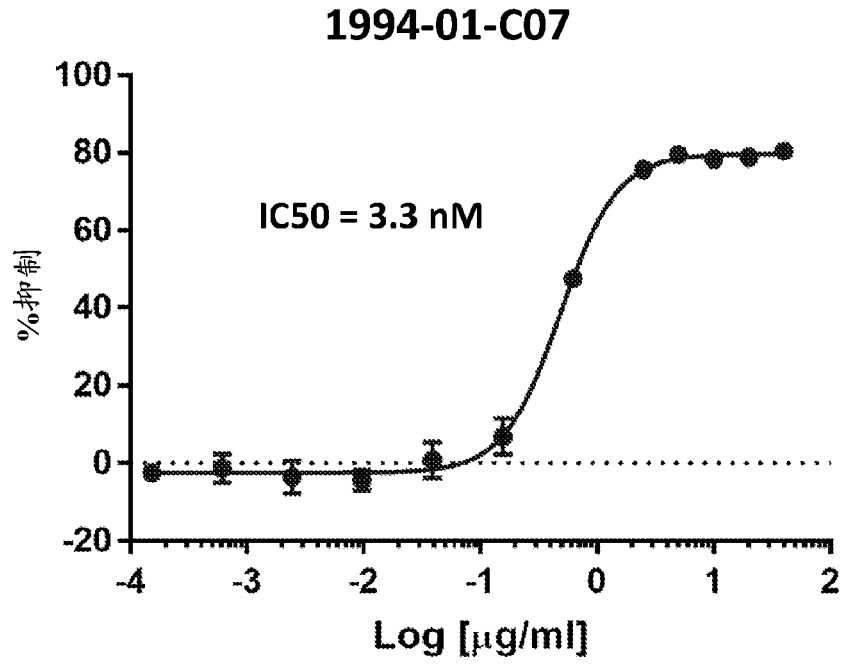


图 15B

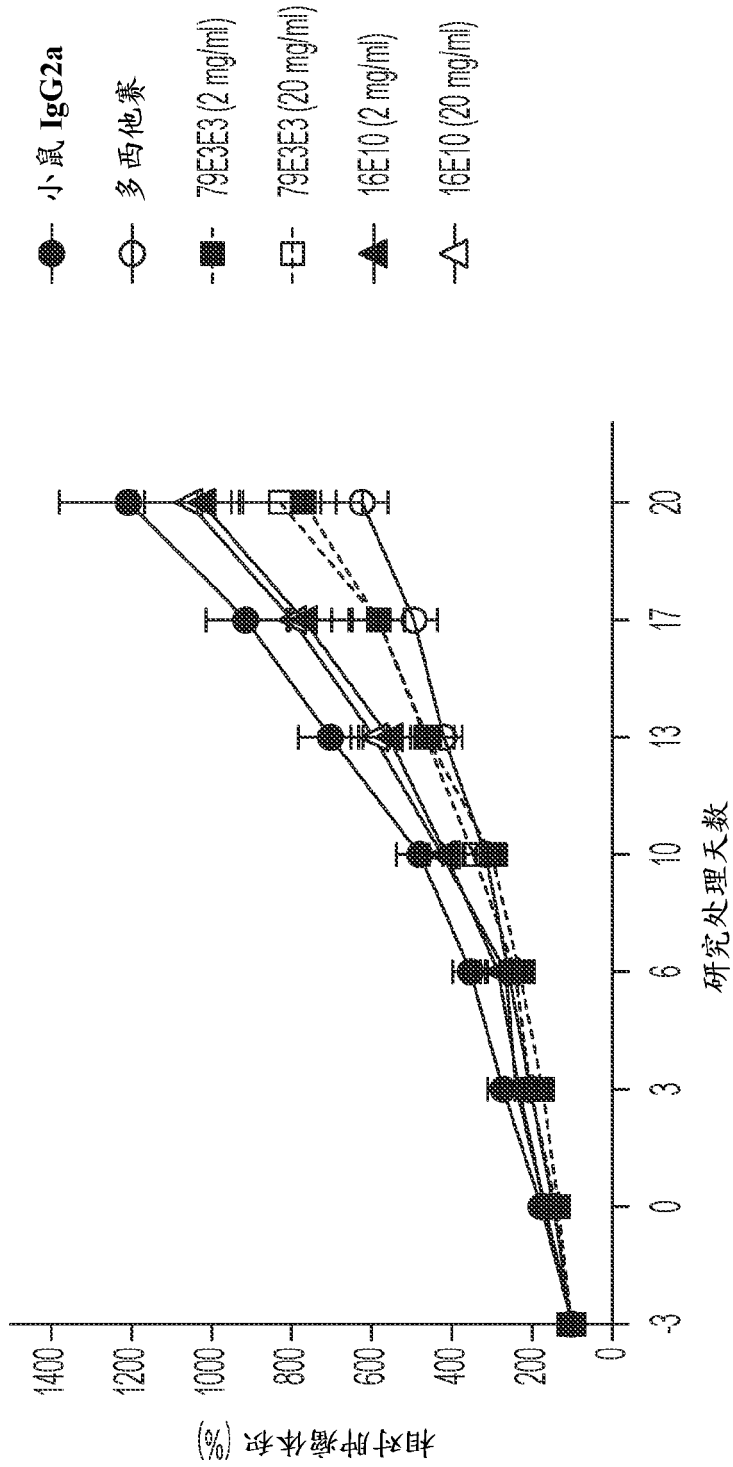


图 16

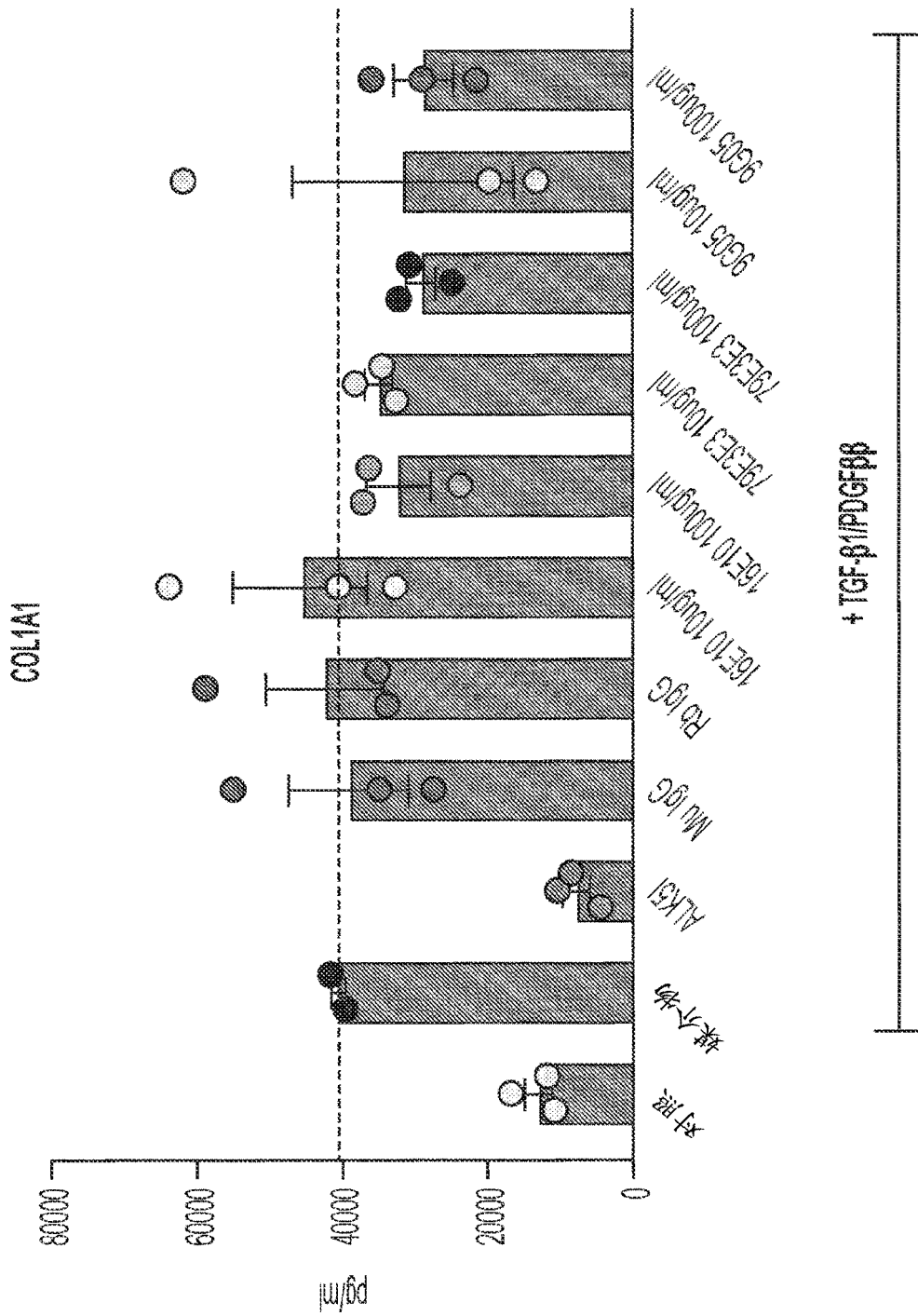


图 17A

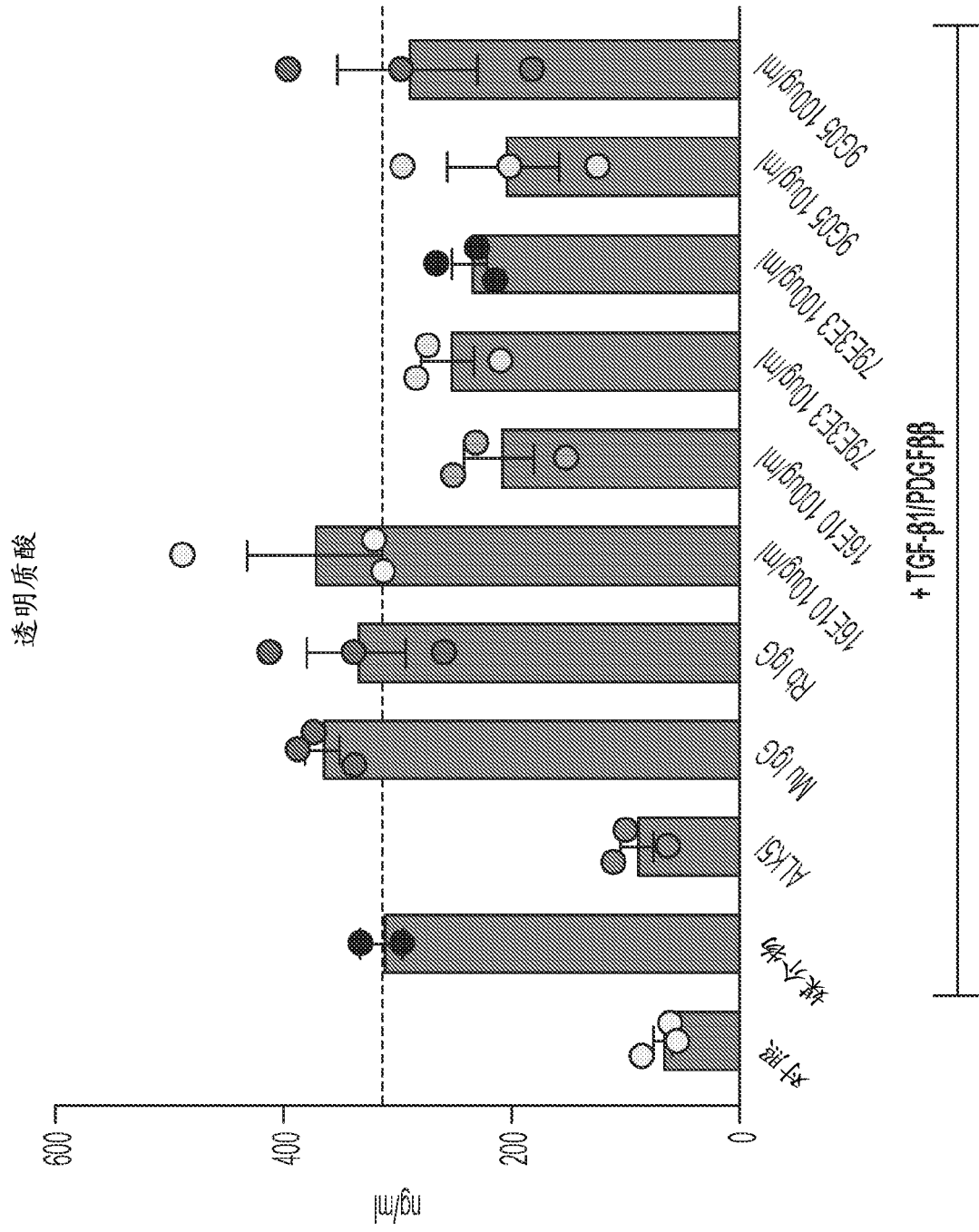


图 17B

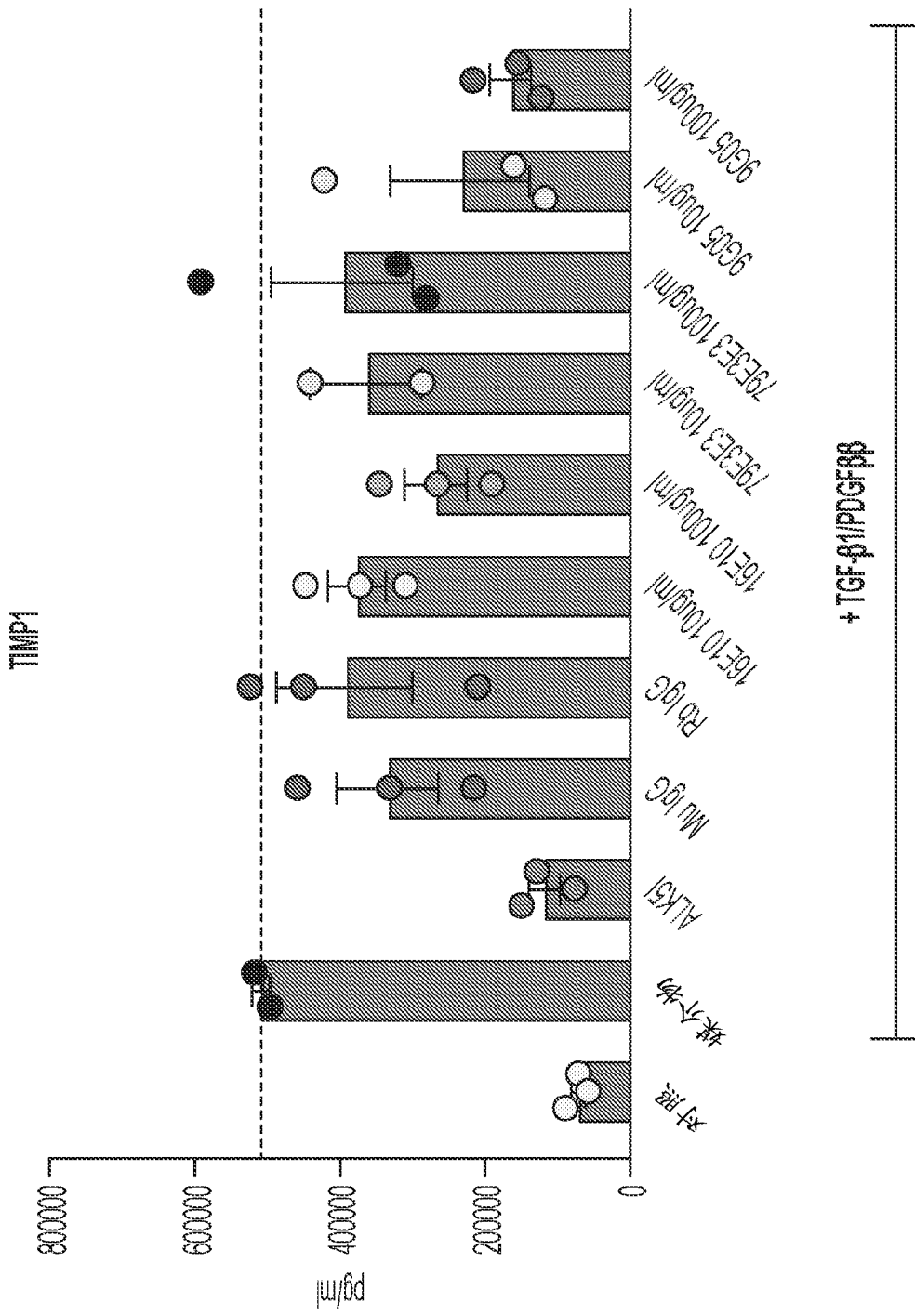


图 17C