



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112384532 B

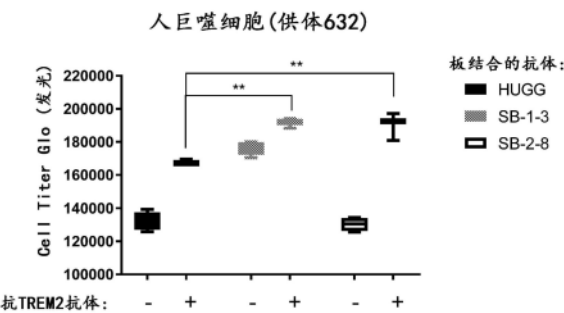
(45) 授权公告日 2025. 01. 10

(21) 申请号 201980040821.9	(73) 专利权人 艾利妥
(22) 申请日 2019.06.28	地址 美国加利福尼亚州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112384532 A	(72) 发明人 A·品斯狄克 P·卡普 A·罗森塔尔
(43) 申请公布日 2021.02.19	(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 专利代理师 岑晓东
(30) 优先权数据 62/691,913 2018.06.29 US	(51) Int.Cl. C07K 16/28 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.12.17	(56) 对比文件 US 2005244415 A1,2005.11.03
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/039757 2019.06.28	审查员 关维
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/006374 EN 2020.01.02	

权利要求书7页 说明书109页
序列表139页 附图23页

(54) 发明名称
抗SIRP-β 1抗体及其使用方法

(57) 摘要
本公开一般涉及包括特异性结合SIRP β 1多肽 (例如人SIRP β 1) 的抗体 (例如单克隆抗体, 抗体片段, 等) 的组合物, 及此类组合物在预防, 降低风险, 或治疗有需要的个体中的用途。



1. 一种结合人SIRPβ1的分离的抗体,其中该抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3,该轻链可变区包含HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3,

(a)HVR-L1如SEQ ID NO:383的氨基酸序列所示,

HVR-L2如SEQ ID NO:16的氨基酸序列所示,

HVR-L3如SEQ ID NO:31的氨基酸序列所示,

HVR-H1如SEQ ID NO:80的氨基酸序列所示,

HVR-H2如SEQ ID NO:101的氨基酸序列所示,且

HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示;

(b)HVR-L1如SEQ ID NO:383的氨基酸序列所示,

HVR-L2如SEQ ID NO:16的氨基酸序列所示,

HVR-L3如SEQ ID NO:31的氨基酸序列所示,

HVR-H1如SEQ ID NO:228的氨基酸序列所示,

HVR-H2如SEQ ID NO:238的氨基酸序列所示,且

HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示;

(c)HVR-L1如SEQ ID NO:383的氨基酸序列所示,

HVR-L2如SEQ ID NO:16的氨基酸序列所示,

HVR-L3如SEQ ID NO:31的氨基酸序列所示,

HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,

HVR-H2如SEQ ID NO:239的氨基酸序列所示,且

HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示;

(d)HVR-L1如SEQ ID NO:383的氨基酸序列所示,

HVR-L2如SEQ ID NO:16的氨基酸序列所示,

HVR-L3如SEQ ID NO:31的氨基酸序列所示,

HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,

HVR-H2如SEQ ID NO:240的氨基酸序列所示,且

HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示;或

(e)HVR-L1如SEQ ID NO:383的氨基酸序列所示,

HVR-L2如SEQ ID NO:16的氨基酸序列所示,

HVR-L3如SEQ ID NO:31的氨基酸序列所示,

HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,

HVR-H2如SEQ ID NO:241的氨基酸序列所示,且

HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示。

2. 权利要求1的抗体,其中该轻链可变区包含选自VL FR1,VL FR2,VL FR3,和VL FR4的一种,两种,三种或四种框架区,其中:VL FR1如SEQ ID NO:174的氨基酸序列所示,VL FR2如SEQ ID NO:186的氨基酸序列所示,VL FR3如SEQ ID NO:192的氨基酸序列所示,和/或VL FR4如SEQ ID NO:200的氨基酸序列所示。

3. 权利要求1的抗体,其中该重链可变区包含选自VH FR1,VH FR2,VH FR3,和VH FR4的一种,两种,三种或四种框架区,其中:

(a) 当HVR-H1如SEQ ID NO:80的氨基酸序列所示,HVR-H2如SEQ ID NO:101的氨基酸序

列所示,且HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示时,

VH FR1如SEQ ID NO:201的氨基酸序列所示,VH FR2如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示,VH FR3如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示,和/或VH FR4如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示;

(b) 当HVR-H1如SEQ ID NO:228的氨基酸序列所示,HVR-H2如SEQ ID NO:238的氨基酸序列所示,且HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示时,

VH FR1如SEQ ID NO:256的氨基酸序列所示,VH FR2如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示,VH FR3如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示,和/或VH FR4如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示;

(c) 当HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,HVR-H2如SEQ ID NO:239的氨基酸序列所示,且HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示时,

VH FR1如SEQ ID NO:257的氨基酸序列所示,VH FR2如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示,VH FR3如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示,和/或VH FR4如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示;

(d) 当HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,HVR-H2如SEQ ID NO:240的氨基酸序列所示,且HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示时,

VH FR1如SEQ ID NO:258的氨基酸序列所示,VH FR2如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示,VH FR3如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示,和/或VH FR4如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示;或

(e) 当HVR-H1如SEQ ID NO:229的氨基酸序列所示,HVR-H2如SEQ ID NO:241的氨基酸序列所示,且HVR-H3如SEQ ID NO:125的氨基酸序列所示时,

VH FR1如SEQ ID NO:202的氨基酸序列所示,VH FR2如SEQ ID NO:210的氨基酸序列所示,VH FR3如SEQ ID NO:215的氨基酸序列所示,和/或VH FR4如SEQ ID NO:222的氨基酸序列所示。

4. 权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

- (a) 与SEQ ID NO:268的氨基酸序列至少90%同一的重链可变区;
- (b) 与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少90%同一的重链可变区;
- (c) 与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少90%同一的重链可变区;
- (d) 与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少90%同一的重链可变区;或
- (e) 与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少90%同一的重链可变区,和/或,

其中该抗体包含:

与SEQ ID NO:267的氨基酸序列至少90%同一的轻链可变区。

5. 权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

- (a) 与SEQ ID NO:268的氨基酸序列至少95%同一的重链可变区;
- (b) 与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少95%同一的重链可变区;
- (c) 与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少95%同一的重链可变区;
- (d) 与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少95%同一的重链可变区;或

(e) 与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少95%同一的重链可变区,和/或,
其中该抗体包含:

与SEQ ID NO:267的氨基酸序列至少95%同一的轻链可变区。

6.权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

- (a) 与SEQ ID NO:268的氨基酸序列至少97%同一的重链可变区;
- (b) 与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少97%同一的重链可变区;
- (c) 与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少97%同一的重链可变区;
- (d) 与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少97%同一的重链可变区;或
- (e) 与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少97%同一的重链可变区,和/或,

其中该抗体包含:

与SEQ ID NO:267的氨基酸序列至少97%同一的轻链可变区。

7.权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

- (a) 与SEQ ID NO:268的氨基酸序列至少99%同一的重链可变区;
- (b) 与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少99%同一的重链可变区;
- (c) 与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少99%同一的重链可变区;
- (d) 与SEQ ID NO:368的氨基酸序列至少99%同一的重链可变区;或
- (e) 与SEQ ID NO:369的氨基酸序列至少99%同一的重链可变区,和/或,

其中该抗体包含:

与SEQ ID NO:267的氨基酸序列至少99%同一的轻链可变区。

8.权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

- (a) 如SEQ ID NO:268的氨基酸序列所示的重链可变区;
- (b) 如SEQ ID NO:366的氨基酸序列所示的重链可变区;
- (c) 如SEQ ID NO:367的氨基酸序列所示的重链可变区;
- (d) 如SEQ ID NO:368的氨基酸序列所示的重链可变区;或
- (e) 如SEQ ID NO:369的氨基酸序列所示的重链可变区。

9.权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区。

10.权利要求1的抗体,

其中该抗体包含:

(a) 如SEQ ID NO:268的氨基酸序列所示的重链可变区和如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区;

(b) 如SEQ ID NO:366的氨基酸序列所示的重链可变区和如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区;

(c) 如SEQ ID NO:367的氨基酸序列所示的重链可变区和如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区;

(d) 如SEQ ID NO:368的氨基酸序列所示的重链可变区和如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区;或

(e) 如SEQ ID NO:369的氨基酸序列所示的重链可变区和如SEQ ID NO:267的氨基酸序列所示的轻链可变区。

11. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体是单克隆抗体。

12. 权利要求11的抗体,其中该抗体是IgG类,IgM类,或IgA类的。

13. 权利要求12的抗体,其中该抗体是IgG类的且具有IgG1,IgG2,或IgG4同种型。

14. 权利要求13的抗体,其中该抗体具有IgG1同种型。

15. 权利要求14的抗体,其中该抗体包含依照EU编号方式的E430G替代和P331S替代。

16. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体是抗体片段。

17. 权利要求16的抗体,其中该片段是Fab,Fab',Fab'-SH,F(ab')₂,Fv或scFv片段。

18. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体结合人SIRPβ1同等型1,但不结合人SIRPβ1同等型3。

19. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体结合人SIRPβ1同等型1,但不结合人SIRPα。

20. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体结合人SIRPβ1同等型1,但不结合人SIRPγ。

21. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体结合人SIRPβ1同等型1,但不结合小鼠SIRPβ1。

22. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体结合人SIRPβ1同等型1,但不结合食蟹猴SIRPβ1同等型1。

23. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体具有至少一项选自下述的特性:

a) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRPβ1活性;

b) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞中的呼吸爆发;

c) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

d) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNFα表达;

e) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬;

f) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

g) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;

h) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

i) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

24. 权利要求1-10任一项的抗体,其中该抗体具有至少两项选自下述的特性:

a) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRPβ1活性;

b) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞中的呼吸爆发;

c) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

d) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNFα表达;

e) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬;

f) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

g) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;
h) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

i) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

25. 权利要求1-10任一项的抗体, 其中该抗体具有至少三项, 选自下述的特性:

a) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;
b) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞中的呼吸爆发;
c) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;
d) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;
e) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬;
f) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;
g) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;
h) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

i) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

26. 权利要求1-10任一项的抗体, 其中该抗体具有至少四项选自下述的特性:

a) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;
b) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞中的呼吸爆发;
c) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;
d) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;
e) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬;
f) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;
g) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;
h) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

i) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

27. 权利要求1-10任一项的抗体, 其中该抗体不结合人SIRP α 或人SIRP γ 。

28. 权利要求1-10任一项的抗体, 其中该抗体具有0.1nM至50nM的对人SIRP β 1同等型1的亲和力(K_D)。

29. 权利要求28的抗体, 其中该抗体具有0.5nM至10nM的对人SIRP β 1同等型1的亲和力(K_D)。

30. 权利要求29的抗体, 其中该抗体具有0.5nM至5nM的对人SIRP β 1同等型1的亲和力(K_D)。

31. 权利要求28的抗体, 其中亲和力是使用ForteBio Octet®系统测量的。

32. 权利要求1-10任一项的抗体, 其中该抗体识别第一和第二抗原, 其中该第一抗原是SIRP β 1且该第二抗原是:

(a) 推动穿越血脑屏障的运输的抗原;

(b) 选自由运铁蛋白受体 (TR), 胰岛素受体 (HIR), 胰岛素样生长因子受体 (IGFR), 低密度脂蛋白受体相关蛋白1和2 (LPR-1和2), 和白喉毒素受体组成的组的推动穿越血脑屏障的

运输的抗原;

(c) 选自由致病肽或蛋白或致病核酸组成的组的致病剂,其中该致病核酸是反义GGCCCC (G2C4) 重复扩充RNA,该致病蛋白选自由淀粉样蛋白 β ,寡聚淀粉样蛋白 β ,淀粉样蛋白 β 斑块,淀粉样蛋白前体蛋白或其片段,Tau,IAPP, α -突触核蛋白,TDP-43,FUS蛋白,C9orf72(染色体9开放阅读框72),c9RAN蛋白,朊病毒蛋白,PrPSc,亨廷顿蛋白,降钙素,超氧化物歧化酶,共济失调蛋白1,共济失调蛋白2,共济失调蛋白3,共济失调蛋白7,共济失调蛋白8,共济失调蛋白10,路易体,心房钠因子,胰岛淀粉样蛋白多肽,胰岛素,载脂蛋白AI,血清淀粉样蛋白A,medin,促乳素,甲状腺素运载蛋白,溶菌酶, β 2微球蛋白,凝溶胶蛋白,角膜上皮蛋白,半胱氨酸蛋白酶抑制剂,免疫球蛋白轻链AL,S-IBM蛋白,重复相关的非ATG(RAN)翻译产物,二肽重复(DPR)肽,甘氨酸-丙氨酸(GA)重复肽,甘氨酸-脯氨酸(GP)重复肽,甘氨酸-精氨酸(GR)重复肽,脯氨酸-丙氨酸(PA)重复肽,泛素,和脯氨酸-精氨酸(PR)重复肽组成的组;和

(d) 在免疫细胞上表达的配体和/或蛋白质,其中该配体和/或蛋白质选自由CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,PD-L1,CTLA-4,PD-L2,PD-1,B7-H3,B7-H4,HVEM,BTLA,KIR,GAL9,TIM3,A2AR,LAG-3,和磷脂酰丝氨酸组成的组。

33.一种分离的核酸,其包含编码权利要求1-32任一项的抗体的核酸序列。

34.一种载体,其包含权利要求33的核酸。

35.一种分离的宿主细胞,其包含权利要求34的载体。

36.一种分离的宿主细胞,其表达权利要求1-32任一项的抗体。

37.一种生成结合人SIRP β 1的抗体的方法,其包含培养权利要求36的细胞,使得该抗体生成。

38.权利要求37的方法,其进一步包含回收由该细胞生成的抗体。

39.一种药学组合物,其包含权利要求1-32任一项的抗体和药学可接受载剂。

40.权利要求1-32任一项的抗体制备供一种治疗结肠癌的方法使用的药物的用途,其中该方法包含对有需要的个体施用治疗有效量的权利要求1-32任一项的抗体。

41.权利要求40的用途,其中该方法进一步包含施用抑制或激动PD1,PDL1,CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,CTLA4,PD-L2,B7-H3,B7-H4,HVEM,LIGHT,BTLA,CD30,TIGIT,VISTA,KIR,GAL9,TIM1,TIM3,TIM4,A2AR,LAG3,DR-5,CD2,CD5,CD39,或CD73的治疗剂。

42.权利要求40的用途,其中该方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体,和/或一种或多种标准或调查性抗癌疗法。

43.权利要求42的用途,其中该方法进一步包含与该抗体组合施用至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体。

44.权利要求42的用途,其中该至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体是选自抗PD-L1抗体,抗CTLA4抗体,抗PD-L2抗体,抗PD-1抗体,抗B7-H3抗体,抗B7-H4抗体,和抗HVEM抗体,抗B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)抗体,抗杀伤抑制性受体(KIR)抗体,抗GAL9抗体,抗TIM-1抗体,抗TIM3抗体,抗TIM-4抗体,抗A2AR抗体,抗CD39抗体,抗CD73抗体,抗LAG-3抗体,抗磷脂酰丝氨酸抗体,抗CD27抗体,抗CD30抗体,抗TNF α 抗体,抗CD33抗体,抗Siglec-5抗体,抗Siglec-7抗体,抗Siglec-9抗体,抗Siglec-11抗体,拮抗性抗TREM1抗体,拮抗性抗

TREM2抗体,抗TIGIT抗体,抗VISTA抗体,抗CD2抗体,抗CD5抗体,和其任何组合。

45. 权利要求42的用途,其中该一种或多种标准或调查性抗癌症疗法选自放射疗法,细胞毒性化学疗法,靶向疗法,伊马替尼疗法,曲妥珠单抗疗法,依那西普疗法,过继细胞转移(ACT)疗法,嵌合抗原受体T细胞转移(CAR-T)疗法,疫苗疗法,和细胞因子疗法。

46. 权利要求40的用途,其中该方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体。

47. 权利要求46的用途,其中该至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体选自抗CCL2抗体,抗CSF-1抗体,抗IL-2抗体,和其任何组合。

48. 权利要求40的用途,其中该方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体。

49. 权利要求48的用途,其中该至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体选自激动性抗CD40抗体,激动性抗OX40抗体,激动性抗ICOS抗体,激动性抗CD28抗体,激动性抗TREM1抗体,激动性抗TREM2抗体,激动性抗CD137/4-1BB抗体,激动性抗CD27抗体,激动性抗糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR抗体,激动性抗CD30抗体,激动性抗BTLA抗体,激动性抗HVEM抗体,激动性抗CD2抗体,激动性抗CD5抗体,和其任何组合。

50. 权利要求40的用途,其中该方法进一步包含对该个体施用至少一种刺激性细胞因子。

51. 权利要求50的用途,其中该至少一种刺激性细胞因子选自IFN- α 4, IFN- β , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, IL-20家族成员, LIF, IFN- γ , OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, MCP-1, MIP-1- β , 和其任何组合。

抗SIRP- β 1抗体及其使用方法

[0001] 对相关申请的交叉援引

[0002] 此申请要求2018年6月29日提交的美国临时申请号62/691,913的优先权,其据此通过援引以其整体收录用于任何目的。

发明领域

[0003] 本公开涉及抗SIRP β 1抗体和此类抗体的治疗用途。

[0004] 发明背景

[0005] 信号调节蛋白 β (SIRP β) 属于SIRP家族的跨膜受体,它们在髓样细胞谱系(包括单核细胞,巨噬细胞,粒细胞,和树突细胞)内和在神经元细胞中表达。SIRP家族的蛋白质特征在于含有2个近膜IgC域和一个远端IgV域的胞外区。与SIRP α 受体不同,SIRP β 蛋白含有缺少能够募集蛋白质酪氨酸磷酸酶SHP-2和SHP-1的胞质序列基序的短胞质域。SIRP β 1同等型1与含有单一胞质免疫受体基于酪氨酸的活化性(ITAM)基序的衔接蛋白DAP12联合。见例如Dietrich等,2000,J Immunol 164:9-12;Liu等,2005,J Biol Chem 280:36132-36140。已经显示SIRP β 是阿尔茨海默氏病中的吞噬作用的小胶质调控物。见例如Gaikwad等,2009,Am J Pathol 175:2528-2539。

[0006] 因而,需要治疗性抗SIRP β 1抗体来治疗与SIRP β 1活性相关的疾病,病症,和状况。

[0007] 发明概述

[0008] 在一些实施方案中,提供了一种结合人SIRP β 1的分离的抗体,其中该抗体具有至少一项,至少两项,至少三项,至少四项,或至少五项选自下述的特性:

[0009] a) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP α ;

[0010] b) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP γ ;

[0011] c) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP β 1同等型3;

[0012] d) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合小鼠SIRP β 1;

[0013] e) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合食蟹猴SIRP β 1同等型1;

[0014] f) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;

[0015] g) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发;

[0016] h) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

[0017] i) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;

[0018] j) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬;

[0019] k) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

[0020] l) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;

[0021] m) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

[0022] n) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

[0023] 在一些实施方案中,该抗体结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP α 或人SIRP β 1

同等型3。在一些实施方案中,该抗体结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP α ,SIRP γ ,或人SIRP β 1同等型3。在一些实施方案中,该抗体具有至少一项,至少两项,或至少三项选自下述的特性:

[0024] a) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;

[0025] b) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发;

[0026] c) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

[0027] d) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;

[0028] e) 在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬;

[0029] f) 在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

[0030] g) 在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达;

[0031] h) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

[0032] i) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

[0033] 在一些实施方案中,提供了一种结合人SIRP β 1的分离的抗体,其中该抗体包含重链可变区和轻链可变区,其中该重链可变区包含(a)包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3;该轻链可变区包含(d)包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该重链可变区包含选自表6中显示的VH FR1,VH FR2,VH FR3,和VH FR4的一种,两种,三种或四种框架区。在一些实施方案中,该轻链可变区包含选自表5中显示的VL FR1,VL FR2,VL FR3,和VL FR4的一种,两种,三种或四种框架区。

[0034] 在一些实施方案中,该抗体包含选自(表3,4,8,和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-H1,HVR-H2,HVR-H3,HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区,该重链可变区包含与选自SEQ ID NO: 268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,或382的序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含选自SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,

379,380,381,或382的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含轻链可变区,该轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:267,269,271,273,275,277,278,280,282,284,286,288,290,292,294,296,298,300,302,304,306,308,310,312,314,316,318,320,322,324,326,328,330,332,334,336,338,340,342,344,346,348,350,352,354,356,358,360,362,364,或370的序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含选自SEQ ID NO:267,269,271,273,275,277,278,280,282,284,286,288,290,292,294,296,298,300,302,304,306,308,310,312,314,316,318,320,322,324,326,328,330,332,334,336,338,340,342,344,346,348,350,352,354,356,358,360,362,364,或370的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含与选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区,和与选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的轻链可变区至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的重链可变区和轻链可变区。

[0035] 在一些实施方案中,该抗体包含选自(表3,4,8,和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-H1,HVR-H2,HVR-H3,HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含与选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的轻链可变区至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。

4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的轻链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的重链可变区, 和与选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的轻链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区和轻链可变区。

[0036] 在一些实施方案中, 该抗体包含选自(表8和9中显示的)SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3。在一些实施方案中, 该抗体包含与选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的轻链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的重链可变区至少90%, 至少95%, 至少97%, 或至少99%同一的重链可变区, 和与选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7,

SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体的轻链可变区至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含选自 SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体的重链可变区和轻链可变区。

[0037] 在一些实施方案中, 该抗体包含 (a) 包含 SEQ ID NO: 80, 228, 或 229 的氨基酸序列的 HVR-H1; (b) 包含 SEQ ID NO: 101, 239, 239, 240, 或 241 的氨基酸序列的 HVR-H2; (c) 包含 SEQ ID NO: 125 的氨基酸序列的 HVR-H3; (d) 包含 SEQ ID NO: 383 的氨基酸序列的 HVR-L1; (e) 包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列的 HVR-L2; 和 (f) 包含 SEQ ID NO: 31 的氨基酸序列的 HVR-L3。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 366, 367, 368, 或 369 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 267 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含重链可变区, 该重链可变区包含 SEQ ID NO: 366, 367, 368, 或 369 的氨基酸序列。在一些实施方案中, 该抗体包含轻链可变区, 该轻链可变区包含 SEQ ID NO: 267 的氨基酸序列。

[0038] 在一些实施方案中, 该抗体包含 (a) 包含 SEQ ID NO: 81, 99, 230, 231, 或 232 的氨基酸序列的 HVR-H1; (b) 包含 SEQ ID NO: 102, 242, 243, 244, 或 245 的氨基酸序列的 HVR-H2; (c) 包含 SEQ ID NO: 126 或 253 的氨基酸序列的 HVR-H3; (d) 包含 SEQ ID NO: 383 的氨基酸序列的 HVR-L1; (e) 包含 SEQ ID NO: 16 的氨基酸序列的 HVR-L2; 和 (f) 包含 SEQ ID NO: 32 的氨基酸序列的 HVR-L3。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 371, 372, 373, 374, 或 375 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 269 或 370 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含重链可变区, 该重链可变区包含 SEQ ID NO: 371, 372, 373, 374, 或 375 的氨基酸序列。在一些实施方案中, 该抗体包含轻链可变区, 该轻链可变区包含 SEQ ID NO: 269 或 370 的氨基酸序列。在一些实施方案中, 该抗体包含重链可变区和轻链可变区, 该重链可变区包含 SEQ ID NO: 371, 372, 或 373 的氨基酸序列且轻链可变区包含 SEQ ID NO: 370 的氨基酸序列, 或该重链可变区包含 SEQ ID NO: 374 或 375 的氨基酸序列且该轻链可变区包含 SEQ ID NO: 269 的氨基酸序列。

[0039] 在一些实施方案中, 该抗体包含 (a) 包含 SEQ ID NO: 85, 233, 或 234 的氨基酸序列的 HVR-H1; (b) 包含 SEQ ID NO: 107, 246, 247, 或 248 的氨基酸序列的 HVR-H2; (c) 包含 SEQ ID NO: 131 或 254 的氨基酸序列的 HVR-H3; (d) 包含 SEQ ID NO: 383 的氨基酸序列的 HVR-L1; (e) 包含 SEQ ID NO: 19 的氨基酸序列的 HVR-L2; 和 (f) 包含 SEQ ID NO: 37 的氨基酸序列的 HVR-L3。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 376, 377, 或 378 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的重链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含与 SEQ ID NO: 280 的氨基酸序列至少 90%, 至少 95%, 至少 97%, 或至少 99% 同一的轻链可变区。在一些实施方案中, 该抗体包含重链可变区, 该重链可变区包含 SEQ ID NO: 376, 377, 或 378 的氨基酸序列。在一些实施方案中, 该抗体包含轻链可变区, 该轻链可变区包含 SEQ ID NO: 280 的氨基酸序列。

[0040] 在一些实施方案中, 该抗体包含 (a) 包含 SEQ ID NO: 97, 235, 236, 或 237 的氨基酸

序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:121,249,250,251,或252的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:379,380,381,或382的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:344的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:379,380,381,或382的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含轻链可变区,该轻链可变区包含SEQ ID NO:344的氨基酸序列。

[0041] 在一些实施方案中,该抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:267的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:367的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含轻链可变区,该轻链可变区包含SEQ ID NO:267的氨基酸序列。

[0042] 在一些实施方案中,该抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:372的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:370的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:372的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含轻链可变区,该轻链可变区包含SEQ ID NO:270的氨基酸序列。

[0043] 在一些实施方案中,该抗体包含(a) 包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的重链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含与SEQ ID NO:280的氨基酸序列至少90%,至少95%,至少97%,或至少99%同一的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含重链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:376的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体包含轻链可变区,该轻链可变区包含SEQ ID NO:280的氨基酸序列。

[0044] 在一些实施方案中,该抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,该抗体是IgG类,IgM类,或IgA类的。在一些实施方案中,该抗体是IgG类的且具有IgG1,IgG2,或IgG4同种型。在一些实施方案中,该抗体具有IgG1同种型。在一些实施方案中,该抗体包含依照EU编号方

式的E430G替代和P331S替代。

[0045] 在一些实施方案中,该抗体是抗体片段。在一些实施方案中,该片段是Fab,Fab', Fab'-SH,F(ab')₂,Fv或scFv片段。

[0046] 在一些实施方案中,该抗体具有0.1nM至50nM,或0.5nM至10nM,或0.5nM至5nM的对人SIRPβ1同等型1的亲和力(K_D)。在一些实施方案中,亲和力是使用ForteBioOctet®系统测量的。

[0047] 在一些实施方案中,该抗体识别第一和第二抗原,其中该第一抗原是SIRPβ1且该第二抗原是:

[0048] (a) 推动穿越血脑屏障的运输的抗原;

[0049] (b) 选自由运铁蛋白受体(TR),胰岛素受体(HIR),胰岛素样生长因子受体(IGFR),低密度脂蛋白受体相关蛋白1和2(LPR-1和2),和白喉毒素受体组成的组的推动穿越血脑屏障的运输的抗原;

[0050] (c) 选自由致病肽或蛋白或致病核酸组成的组的致病剂,其中该致病核酸是反义GGCCCC(G2C4)重复扩充RNA,该致病蛋白选自由淀粉样蛋白β,寡聚淀粉样蛋白β,淀粉样蛋白β斑块,淀粉样蛋白前体蛋白或其片段,Tau,IAPP,α-突触核蛋白,TDP-43,FUS蛋白,C9orf72(染色体9开放阅读框72),c9RAN蛋白,朊病毒蛋白,PrPSc,亨廷顿蛋白,降钙素,超氧化物歧化酶,共济失调蛋白,共济失调蛋白1,共济失调蛋白2,共济失调蛋白3,共济失调蛋白7,共济失调蛋白8,共济失调蛋白10,路易体,心房钠尿因子,胰岛淀粉样蛋白多肽,胰岛素,载脂蛋白AI,血清淀粉样蛋白A,medin,促乳素,甲状腺素运载蛋白,溶菌酶,β2微球蛋白,凝溶胶蛋白,角膜上皮蛋白,半胱氨酸蛋白酶抑制剂,免疫球蛋白轻链AL,S-IBM蛋白,重复相关的非ATG(RAN)翻译产物,二肽重复(DPR)肽,甘氨酸-丙氨酸(GA)重复肽,甘氨酸-脯氨酸(GP)重复肽,甘氨酸-精氨酸(GR)重复肽,脯氨酸-丙氨酸(PA)重复肽,泛素,和脯氨酸-精氨酸(PR)重复肽组成的组;

[0051] (d) 在免疫细胞上表达的配体和/或蛋白质,其中该配体和/或蛋白质选自由CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,PD-L1,CTLA-4,PD-L2,PD-1,B7-H3,B7-H4,HVEM,BTLA,KIR,GAL9,TIM3,A2AR,LAG-3,和磷脂酰丝氨酸组成的组;和

[0052] (e) 在一种或多种肿瘤细胞上表达的蛋白质,脂质,多糖,或糖脂。

[0053] 在一些实施方案中,提供了一种结合人SIRPβ1的分离的抗体,其中该抗体与本文中提供的一种或多种抗体竞争对人SIRPβ1同等型1的结合。在一些实施方案中,提供了一种结合人SIRPβ1的分离的抗体,其中该抗体与本文中提供的一种或多种抗体结合本质上相同或交叠的SIRPβ1同等型1表位。

[0054] 在一些实施方案中,提供了一种分离的核酸,其包含编码本文中提供的抗SIRPβ1抗体的核酸序列。在一些实施方案中,提供了一种载体,其包含该核酸。在一些实施方案中,提供了一种分离的宿主细胞,其包含该载体。在一些实施方案中,提供了一种分离的宿主细胞,其表达本文中提供的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中,提供了一种生成结合人SIRPβ1的抗体的方法,其包含培养表达本文中提供的抗SIRPβ1抗体的宿主细胞,使得该抗体生成。在一些实施方案中,该方法进一步包含回收由该细胞生成的抗体。

[0055] 在一些实施方案中,提供了一种药学组合物,其包含本文中提供的抗SIRPβ1抗体和药学可接受载剂。

[0056] 在一些实施方案中,提供了一种治疗癌症的方法,其包含对有需要的个体施用治疗有效量的本文中提供的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,该癌症是选自选自肉瘤,膀胱癌,脑癌,乳腺癌,结肠癌,直肠癌,子宫内膜癌,肾癌,肾盂癌,白血病,肺癌,小细胞肺癌,黑色素瘤,淋巴瘤,胰腺癌,前列腺癌,卵巢癌,和纤维肉瘤,多形性成胶质细胞瘤,肾透明细胞癌,肾上腺皮质癌,膀胱尿路上皮癌,弥漫性大B细胞淋巴瘤,肺腺癌,胰腺腺癌,肾细胞癌,霍奇金氏淋巴瘤,非霍奇金氏淋巴瘤,无痛性B细胞淋巴瘤,侵袭性B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,急性成淋巴细胞性白血病(ALL),急性髓样白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),慢性髓样白血病(CML),多发性骨髓瘤,骨髓增生异常综合征,骨髓增殖性赘生物,乳腺浸润癌,宫颈鳞状细胞癌,宫颈内腺癌,胆管癌,结肠腺癌,弥漫性大B细胞淋巴瘤,食管癌,头颈部鳞状细胞癌,肾嫌色细胞癌,肾乳头状细胞癌,低级胶质瘤,肝细胞癌,肺鳞状细胞癌,间皮瘤,卵巢浆液性囊腺癌,胰腺腺癌,嗜铬细胞瘤和副神经节瘤,前列腺腺癌,直肠腺癌,皮肤黑色素瘤,胃腺癌,睾丸生殖细胞瘤,甲状腺癌,胸腺瘤,子宫体内膜癌,子宫癌肉瘤,和葡萄膜黑色素瘤。

[0057] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含施用抑制或激动PD1,PDL1,CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,CTLA4,PD-L2,B7-H3,B7-H4,HVEM,LIGHT,BTLA,CD30,TIGIT,VISTA,KIR,GAL9,TIM1,TIM3,TIM4,A2AR,LAG3,DR-5,CD2,CD5,CD39,或CD73的治疗剂。在一些实施方案中,治疗方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体,和/或一种或多种标准或调查性抗癌症疗法。

[0058] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含与该抗SIRPA抗体组合施用至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体。在一些实施方案中,该至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体选自抗PD-L1抗体,抗CTLA4抗体,抗PD-L2抗体,抗PD-1抗体,抗B7-H3抗体,抗B7-H4抗体,和抗HVEM抗体,抗B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)抗体,抗杀伤抑制性受体(KIR)抗体,抗GAL9抗体,抗TIM-1抗体,抗TIM3抗体,抗TIM-4抗体,抗A2AR抗体,抗CD39抗体,抗CD73抗体,抗LAG-3抗体,抗磷脂酰丝氨酸抗体,抗CD27抗体,抗CD30抗体,抗TNF α 抗体,抗CD33抗体,抗Siglec-5抗体,抗Siglec-7抗体,抗Siglec-9抗体,抗Siglec-11抗体,拮抗性抗TREM1抗体,拮抗性抗TREM2抗体,抗TIGIT抗体,抗VISTA抗体,抗CD2抗体,抗CD5抗体,和其任何组合。

[0059] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含施用选自放射疗法,细胞毒性化学疗法,靶向疗法,伊马替尼疗法,曲妥珠单抗疗法,依那西普疗法,过继细胞转移(ACT)疗法,嵌合抗原受体T细胞转移(CAR-T)疗法,疫苗疗法,和细胞因子疗法的一种或多种标准或调查性抗癌症疗法。

[0060] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体。在一些实施方案中,该至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体选自抗CCL2抗体,抗CSF-1抗体,抗IL-2抗体,和其任何组合。

[0061] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含对该个体施用至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体。在一些实施方案中,该至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体选自激动性抗CD40抗体,激动性抗OX40抗体,激动性抗ICOS抗体,激动性抗CD28抗体,激动性抗TREM1抗体,激动性抗TREM2抗体,激动性抗CD137/4-1BB抗体,激动性抗CD27抗体,激动性抗糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR抗体,激动性抗CD30抗体,激动性

抗BTLA抗体,激动性抗HVEM抗体,激动性抗CD2抗体,激动性抗CD5抗体,和其任何组合。

[0062] 在一些实施方案中,治疗方法进一步包含对该个体施用至少一种刺激性细胞因子。在一些实施方案中,该至少一种刺激性细胞因子选自IFN- α 4, IFN- β , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, IL-20家族成员, LIF, IFN- γ , OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, MCP-1, MIP-1- β , 和其任何组合。

[0063] 在一些实施方案中,提供了本文中提供的抗SIRP β 1抗体用于制备药物的用途。在一些实施方案中,该药物用于治疗癌症。在一些实施方案中,提供了本文中提供的抗SIRP β 1抗体,其用于治疗癌症。

[0064] 在一些实施方案中,提供了一种治疗神经变性疾病或病症的方法,其包含对有需要的个体施用治疗有效量的本文中提供的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,该神经变性疾病或病症选自痴呆,额颞叶痴呆,进行性核上性麻痹,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆, Nasu-Hakola病,认知缺陷,记忆丧失,癫痫发作,视网膜营养不良,肌萎缩侧索硬化症,创伤性脑损伤,脊髓损伤,中风,帕金森氏病,急性播散性脑脊髓炎,视网膜变性,年龄相关黄斑变性,青光眼,多发性硬化症。

[0065] 在一些实施方案中,提供了本文中提供的抗SIRP β 1抗体用于制备用于治疗神经变性疾病或病症的药物的用途。在一些实施方案中,该神经变性疾病或病症选自痴呆,额颞叶痴呆,进行性核上性麻痹,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆, Nasu-Hakola病,认知缺陷,记忆丧失,癫痫发作,视网膜营养不良,肌萎缩侧索硬化症,创伤性脑损伤,脊髓损伤,中风,帕金森氏病,急性播散性脑脊髓炎,视网膜变性,年龄相关黄斑变性,青光眼,多发性硬化症。在一些实施方案中,提供了本文中提供的抗SIRP β 1抗体,供治疗神经变性疾病或病症中使用。在一些实施方案中,该神经变性疾病或病症选自痴呆,额颞叶痴呆,进行性核上性麻痹,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆, Nasu-Hakola病,认知缺陷,记忆丧失,癫痫发作,视网膜营养不良,肌萎缩侧索硬化症,创伤性脑损伤,脊髓损伤,中风,帕金森氏病,急性播散性脑脊髓炎,视网膜变性,年龄相关黄斑变性,青光眼,多发性硬化症。

[0066] 要理解的是,可以组合本文中描述的各种实施方案的一项,一些,或所有特性以形成本发明的其它实施方案。本发明的这些和其它方面对于本领域技术人员会变得显而易见。下面的详述进一步描述了本发明的这些和其它实施方案。

[0067] 附图简述

[0068] 图1A显示SIRP β 1同等型1 (SEQ ID NO:1; Uniprot登录号000241) 和SIRP β 1同等型3 (SEQ ID NO:384; Uniprot登录号Q5TFQ8) 的氨基酸序列的比对。图1B显示SIRP β 1同等型1 (SEQ ID NO:1) 与SIRP α (SEQ ID NO:385; Uniprot登录号P78324) 的氨基酸序列的比对,其显示胞外域内的高同源性。

[0069] 图2显示人SIRP β 1同等型1 (SEQ ID NO:1) 和小鼠SIRP β 1 (SEQ ID NO:386; Uniprot登录号Q8BFX8) 的氨基酸序列的比对。

[0070] 图3A-3B显示基于细胞的报告物测定法中人SIRP β 1依赖性萤光素酶表达的诱导。用板结合的抗SIRP β 1抗体 (3A) 或抗SIRP α (SA-9C2) (3B) 或人IgG1同种型对照刺激细胞。结果表述为相对于背景的倍数。背景水平在y轴上设置为1。

[0071] 图4A显示人单核细胞上两种DAP12相关受体 (SIRP β 1和TREM1) 的表达样式。阴影直方图代表来自同种型染色细胞的背景荧光。黑色轮廓直方图代表靶特异性抗体染色细胞的

受体表达水平。图4B显示来自2名健康供体的M1和M2极化巨噬细胞上SIRP β 1的表达。阴影直方图代表来自同种型染色细胞的背景荧光。黑色轮廓直方图代表M2巨噬细胞上的SIRP β 1表达水平,而短划线直方图代表M1巨噬细胞上的SIRP β 1表达水平。图4C显示在有或无LPS刺激的情况下人单核细胞衍生树突细胞(DC)上SIRP β 1和TREM1的表达。阴影直方图代表来自同种型染色细胞的背景荧光。黑色轮廓直方图代表靶特异性抗体染色细胞的受体表达水平。

[0072] 图5A描绘来自人供体的多种组织中SIRP β 1同等型1的RNA表达样式。图5B描绘来自人供体的多种组织中SIRP β 1同等型3的RNA表达样式。SIRP β 1同等型3的峰表达发生在脑中,外周组织中有有限表达。

[0073] 图6A显示来自自两名不同供体获得的原代人嗜中性细胞的SIRP β 1介导的呼吸爆发。图6B显示来自原代人单核细胞的SIRP β 1介导的呼吸爆发(顶部小图)或IL-8释放(底部小图)。图6C显示来自原代人巨噬细胞或树突细胞(DC)的SIRP β 1介导的TNF α 细胞因子释放。

[0074] 图7显示用板结合的抗SIRP β 1抗体刺激的原代人嗜中性细胞的抗肿瘤活性。在相对尺度上呈现发光值,在调理性抗体缺失下与嗜中性细胞共培养的Raji-Luc的信号在y轴上设置为1。

[0075] 图8显示在基于细胞的报告物测定法中亲和成熟抗体对人SIRP β 1依赖性萤光素酶表达的诱导。结果呈现为原始发光值。背景水平在y轴上设置为10,000。

[0076] 图9显示来自原代人树突细胞(DC)的SIRP β 1介导的TNF α 细胞因子释放。

[0077] 图10A-10B显示抗SIRP β 1抗体对多种SIRP β 1抗原的交叉反应性。将可溶性人SIRP β 1-Fc同等型1(000241)或同等型3(Q5TFQ8)或食蟹猴SIRP β 1-Fc(XM005568541)包被到板上并与递增浓度的亲本和亲和成熟形式的抗SIRP β 1抗体SB-1,SB-1-2,SB-2,SB-2-7,SB-8,SB-8-13,SB-40,和SB-40-21一起温育。所有抗SIRP β 1抗体仅仅结合人SIRP β 1-Fc同等型1抗原。

[0078] 图11A显示板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3,SB-2-8,SB-8-13,SB-8-15,和SB-40-20对来自三名不同健康供体的单核细胞衍生人巨噬细胞上的TREM2表达的上调。自在人IgG1同种型对照抗体上温育的细胞确定基线TREM2表达。用与DyLight650荧光团缀合的抗TREM2抗体(克隆ADI-22)检测TREM2。图11B显示在板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3,SB-2-8,SB-8-13,SB-8-15,和SB-40-20上培养的单核细胞衍生人巨噬细胞的存活力。通过在添加Cell Titer Glo底物后测量发光值来量化可存活细胞。在人IgG1同种型对照上或在板结合的抗体缺失下(无抗体)培养的细胞建立细胞的基线存活力。

[0079] 图12显示在递增浓度的板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3和SB-2-8或人IgG1同种型对照上培养的来自两名不同健康供体的单核细胞衍生巨噬细胞的存活力。通过在添加Cell Titer Glo底物后测量发光值来量化可存活细胞。

[0080] 图13显示在巨噬细胞存活力测定法中抗SIRP β 1抗体增强抗TREM2抗体的激动性活性。在可溶性抗TREM2抗体存在或缺失下在板结合的全长SB-1-3,SB-2-8,或huIgG1同种型对照上培养单核细胞衍生巨噬细胞。通过在添加Cell Titer Glo底物后测量发光值来量化可存活细胞。

[0081] 图14A显示在板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13或人IgG1同种型对照上培养的自人SIRP β 1BAC转基因小鼠获得的骨髓衍生巨噬细胞的存活力。图14B显示在板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13或人IgG1同种型对照上培养的

自人SIRP β 1BAC转基因小鼠获得的骨髓衍生树突细胞的存活力。通过在添加Cell Titer Glo底物后测量发光值来量化可存活细胞。在人IgG1同种型对照上或在板结合的抗体缺失下(无抗体)培养的细胞建立细胞的基线存活力。

[0082] 图15A-15C显示抗SIRP β 1抗体对SIRP家族的不同受体的交叉反应性。图15A和图15B分别显示多种抗SIRP受体抗体结合过表达重组人SIRP β 1或重组人SIRP α 的BW5147.G.1.4细胞的滴定曲线。图15C显示抗体结合Jurkat细胞,内源表达SIRP γ 的永生化人T细胞系的滴定曲线。阳性对照抗体是抗SIRP α / β 克隆18D5,抗SIRP α / β / γ 克隆KWAR23,和抗SIRP γ 克隆LSB2.20。

[0083] 发明详述

[0084] 本公开涉及抗SIRP β 1抗体(例如单克隆抗体);生成和使用此类抗体的方法;包含此类抗体的药学组合物;编码此类抗体的核酸;和包含编码此类抗体的核酸的宿主细胞。

[0085] 本文中描述或提及的技术和规程一般得到本领域技术人员较好理解和使用常规方法普遍采用,诸如例如广泛利用的方法,诸如Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual 3d edition(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等,eds., 2003);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach(P.Shepherd and C.Dean,eds., Oxford University Press,2000)中描述的那些。

[0086] 据此通过援引以其整体收录本文中引用的所有参考文献,包括专利申请和出版物。

[0087] I.定义

[0088] 术语“信号调节蛋白 β 1”,“SIRP β 1”,和“SIRP β 1多肽”在本文中可互换使用,在本文中指来自任何脊椎动物来源的任何天然SIRP β 1,包括哺乳动物,诸如灵长动物(例如人和食蟹猴)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。在一些实施方案中,该术语涵盖野生型序列和天然发生变体序列二者,例如剪接变体或等位变体。在一些实施方案中,该术语涵盖“全长”,未加工的SIRP β 1以及源自细胞中的加工的任何形式的SIRP β 1。在一些实施方案中,SIRP β 1是人SIRP β 1。在一些实施方案中,一种例示性SIRP β 1同等型1的氨基酸序列是2018年2月28日的Uniprot登录号000241。在一些实施方案中,一种例示性人SIRP β 1的氨基酸序列是SEQ ID NO:1。在一些实施方案中,一种例示性SIRP β 1同等型3的氨基酸序列是2018年1月31日的Uniprot登录号Q5TFQ8。在一些实施方案中,一种例示性人SIRP β 1同等型3的氨基酸序列是SEQ ID NO:384。除非另外具体指明,如本文中使用的“SIRP β 1”指SIRP β 1同等型1。

[0089] 术语“抗SIRP β 1抗体”,“结合SIRP β 1的抗体”,和“特异性结合SIRP β 1的抗体”指能够以足够亲和力结合SIRP β 1,使得该抗体在靶向SIRP β 1中作为诊断剂和/或治疗剂有用的抗体。在一个实施方案中,抗SIRP β 1抗体对无关,非SIRP β 1多肽的结合程度小于该抗体对SIRP β 1的结合的约10%,如例如通过放射免疫测定法(RIA)测量的。在某些实施方案中,结合SIRP β 1的抗体具有<1 μ M,<100nM,<10nM,<1nM,<0.1nM,<0.01nM,或<0.001nM(例如10⁻⁸M或更小,例如10⁻⁸M至10⁻¹³M,例如10⁻⁹M至10⁻¹³M)的解离常数(KD)。在某些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合在来自不同物种的SIRP β 1多肽中保守的SIRP β 1表位。

[0090] 关于抗体对靶分子的结合,术语“特异性结合”特定多肽或特定多肽靶上的表位或

“对其特异性的”意味着与非特异性相互作用可测量不同的结合。可以例如通过与针对对照分子的结合相比测定分子的结合来测量特异性结合。例如,可以通过同与靶物相似的对照分子,例如过量的未标记的靶物的竞争来测定特异性结合。在这种情况下,如果经标记靶物对探针的结合受到过量未标记靶物的竞争性抑制的话,指示特异性结合。如本文中使用的术语“特异性结合”特定多肽或特定多肽靶上的表位或“对其特异性的”可以例如由具有约 10^{-4} M或更低, 10^{-5} M或更低, 10^{-6} M或更低, 10^{-7} M或更低, 10^{-8} M或更低, 10^{-9} M或更低, 10^{-10} M或更低, 10^{-11} M或更低, 10^{-12} M或更低任一KD或 10^{-4} M至 10^{-6} M或 10^{-6} M至 10^{-10} M或 10^{-7} M至 10^{-9} M范围中的KD的针对靶物的分子展现。正如技术人员会领会的,亲和力和KD值负相关。针对抗原的高亲和力是通过低KD值测量的。在一个实施方案中,术语“特异性结合”指其中分子结合特定多肽或特定多肽上的表位而不实质性结合任何其它多肽或多肽表位的结合。

[0091] 术语“免疫球蛋白”(Ig)在本文中与“抗体”可互换使用。术语“抗体”在本文中以最广义使用且具体涵盖单克隆抗体,多克隆抗体,多特异性抗体(例如双特异性抗体)(包括那些自至少两种完整抗体形成的),和抗体片段,只要它们展现期望生物学活性。

[0092] “天然抗体”通常是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由两条相同轻(“L”)链和两条相同重(“H”)链构成。每条轻链通过一个共价二硫键连接重链,而二硫化物连接的数目在不同免疫球蛋白同种型的重链间变化。每条重和轻链还具有间隔规则的链内二硫化物连接。每条重链具有一端处的可变域(V_H),继以一些恒定域。每条轻链具有一端处的可变域(V_L)和它另一端处的恒定域;轻链的恒定域与重链的第一恒定域对齐,而轻链可变域与重链的可变域对齐。认为特定氨基酸残基形成轻链和重链可变域之间的界面。

[0093] 关于不同类的抗体的结构和性质,参见例如Basic and Clinical Immunology,第8版,Daniel P.Stites,Abba I.Terr和Tristram G.Parslow(编),Appleton&Lange, Norwalk,CT,1994,第71页和第6章。

[0094] 根据其恒定域氨基酸序列,来自任何脊椎动物物种的轻链可归入两种截然不同型中的一种,称作卡帕(“ κ ”)和拉姆达(“ λ ”)。根据其重链恒定域(CH)氨基酸序列,免疫球蛋白可归入不同的类别或同种型。有五类免疫球蛋白:IgA,IgD,IgE,IgG和IgM,分别具有称作阿尔法(“ α ”),德耳塔(“ δ ”),厄普西隆(“ ϵ ”),伽马(“ γ ”)和缪(“ μ ”)的重链。根据CH序列和功能的较小差异, γ 和 α 类可进一步分为亚类(同种型),例如人类表达下列亚类:IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgA1和IgA2。不同类的免疫球蛋白的亚基结构和三维构象是公知的且一般性描述于例如Abbas等,Cellular and Molecular Immunology,4th ed.(W.B.Saunders Co., 2000)。

[0095] 抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体)的“可变区”或“可变域”指抗体重链或轻链的氨基末端结构域。重链可变域和轻链可变域分别可以称为“ V_H ”和“ V_L ”。这些结构域一般是抗体的最易变部分(相对于同一类的其它抗体而言)且包含抗原结合位点。

[0096] 术语“可变的”指可变域中的某些区段在抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体)间序列差异广泛的实情。可变域介导抗原结合且限定特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,变异性并非均匀分布于可变域的整体跨度。而是,它集中于轻链和重链可变域二者中称作高变区(HVR)的三个区段。可变域中更加高度保守的部分称作框架区(FR)。天然重链和轻链的可变域各自包含四个FR区,它们大多采取 β -折叠片构象,通过形成环状连接且在有些情况中形成 β -折叠片结构一部分的三个HVR连接。每条链中的HVR通过FR区非常接近的保持在一

起,并与另一条链的HVR一起促成抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat等,Sequences of Immunological Interest,第5版,National Institute of Health,Bethesda,MD.(1991))。恒定域不直接参与抗体与抗原的结合,但展现出多种效应器功能,诸如抗体在抗体依赖性细胞的细胞毒性中的参与。

[0097] 术语“单克隆抗体”在用于本文时指从一群基本上同质的抗体获得的抗体(诸如本公开的单克隆抗SIRP β 1抗体),即构成群体的各个抗体相同,除了可能以极小量存在的可能的天然存在突变和/或翻译后修饰(例如异构化,酰胺化,等)外。单克隆抗体是高度特异性的,针对单一抗原性位点。与典型的包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物不同,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。在它们的特异性以外,单克隆抗体的优势在于它们是由杂交瘤培养物合成的,未受到其它免疫球蛋白的污染。修饰语“单克隆”指示抗体从基本上同质的抗体群获得的特征,不应解释为要求通过任何特定方法来生成抗体。例如,有待依照本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术来生成,包括例如杂交瘤法,重组DNA法,及用于在具有部分或整个人免疫球蛋白基因座或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中生成人或人样抗体的技术。

[0098] 术语“全长抗体”,“完整抗体”和“全抗体”可互换使用,指基本上完整形式的抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体),与抗体片段不同。具体而言,完整抗体包括那些具有重链和轻链(包括Fc区)的。恒定域可以是天然序列恒定域(例如人天然序列恒定域)或其氨基酸序列变体。在有些情况中,完整抗体可具有一项或多项效应器功能。

[0099] “抗体片段”指与完整抗体不同的分子,其包含完整抗体的一部分,该部分结合完整抗体与之结合的抗原。抗体片段的例子包括Fab,Fab',F(ab')₂和Fv片段;双抗体;线性抗体(参见美国专利5,641,870,实施例2;Zapata等,Protein Eng.8(10):1057-1062(1995));单链抗体分子;及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0100] 用木瓜蛋白酶消化抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体)产生两个相同的抗原结合片段,称作“Fab”片段,和一个残余“Fc”片段,其名称反映了它易于结晶的能力。Fab片段由完整轻链及重链可变区域(V_H)和重链第一恒定域(C_H1)组成。每个Fab片段对于抗原结合是单价的,即它具有一个抗原结合位点。胃蛋白酶处理抗体产生一个较大F(ab')₂片段,它大体相当于两个通过二硫键相连的Fab片段,具有不同抗原结合活性且仍能够交联抗原。Fab'片段因在C_H1结构域的羧基末端增加了少数残基而与Fab片段有所不同,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文中对其中恒定域半胱氨酸残基携带游离硫醇基的Fab'的称谓。F(ab')₂抗体片段最初是作为成对Fab'片段生成的,在Fab'片段之间具有铰链半胱氨酸。还知道抗体片段的其它化学偶联。

[0101] Fc片段包含通过二硫键保持在一起的两条重链的羧基末端部分。抗体的效应器功能由Fc区中的序列来决定,该区域也受到在某些类型的细胞上找到的Fc受体(FcR)识别。

[0102] 本发明抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体)的“功能性片段”包含完整抗体的一部分,一般包括完整抗体的抗原结合或可变区或抗体的保留或具有改良FcR结合能力的Fc区。抗体片段的例子包括线性抗体,单链抗体分子和自抗体片段形成的多特异性抗体。

[0103] 术语“双抗体”指通过在V_H和V_L结构域之间使用短接头(约5-10个残基)构建sFv片段(见上一段)而制备的小型抗体片段,由于接头短,使得可变域实现链间而非链内配对,由此导致二价片段,即具有两个抗原结合位点的片段。双特异性双抗体是两个“交叉”sFv片段

的异二聚体,其中两种抗体的 V_H 和 V_L 结构域存在于不同多肽链上。

[0104] 如本文中使用的,“嵌合抗体”指如下的抗体(免疫球蛋白),诸如本公开的嵌合抗SIRP β 1抗体,其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而链的剩余部分与衍生自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,以及此类抗体的片段,只要它们展现出期望的生物学活性。本文中感兴趣的嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,其中抗体的抗原结合区衍生自通过用例如感兴趣抗原免疫短尾猴(macaque monkey)而生成的抗体。如本文中所使用的,“人源化抗体”是“嵌合抗体”的一个子集。

[0105] “人源化”形式的非人(例如鼠)抗体,诸如本公开的人源化形式的抗SIRP β 1抗体,是包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中,人源化抗体会包含基本上整个如下的至少一种和典型两种可变域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的那些,而且所有或基本上所有FR对应于人抗体的那些。人源化抗体任选地可包含自人抗体衍生的抗体恒定区的至少一部分。抗体,例如非人抗体的“人源化形式”指已经经历人源化的抗体。

[0106] “人抗体”指拥有与由人生成的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列和/或使用本文所公开的用于生成人抗体的任何技术生成的抗体,诸如本公开的抗SIRP β 1抗体。人抗体的这种定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。人抗体可使用本领域已知的多种技术来生成,包括噬菌体展示文库和基于酵母的平台技术。可通过给已经修饰以应答抗原性刺激而生成抗体但其内源基因座已经失去能力的转基因动物例如经过免疫的异种小鼠(xenomice)施用抗原来制备或经人B-细胞杂交瘤技术生成抗体。

[0107] 术语“高变区”或“HVR”在用于本文时指抗体可变域(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体的可变域)中序列上高度可变和/或形成结构上定义的环的区域。通常,抗体包含六个HVR:三个在 V_H 中(H1,H2,H3),三个在 V_L 中(L1,L2,L3)。在天然抗体中,H3和L3展示这六个HVR的最大多样性,而且认为特别是H3在赋予抗体以精密特异性中发挥独特作用。仅由重链组成的天然存在骆驼类抗体在缺乏轻链时是有功能的且稳定的。

[0108] 本文中使用且涵盖许多HVR的叙述。在一些实施方案中,HVR可以是Kabat互补决定区(CDR),其以序列变异性为基础,而且是最常用的(Kabat等,见上文)。在一些实施方案中,HVR可以是Chothia CDR。Chothia改为指结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。在一些实施方案中,HVR可以是AbM HVR。AbM HVR代表Kabat CDR与Chothia结构环之间的折衷,而且得到Oxford Molecular的AbM抗体建模软件的使用。在一些实施方案中,HVR可以是“接触”HVR。“接触”HVR是以对可获得的复合物晶体结构的分析为基础的。下文记录了这些HVR中每一个的残基。

	环	Kabat	AbM	Chothia	接触
[0109]	L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
	L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
	L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
	H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat编号方式)
	H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia编号方式)
	H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
	H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0110] HVR可包括如下“延伸的HVR”:VL中的24-36或24-34(L1),46-56或50-56(L2)和89-97或89-96(L3)及VH中的26-35(H1),50-65或49-65(一个优选的实施方案)(H2)和93-102,94-102,或95-102(H3)。对于这些延伸的HVR定义中的每一个,可变域残基是依照Kabat等,见上文编号的。

[0111] “框架”或“FR”残基指可变域中除本文中所定义的HVR残基外的那些残基。

[0112] 如本文中使用的“受体人框架”是包含自人免疫球蛋白框架或人共有框架衍生的V_L或V_H框架的氨基酸序列的框架。自人免疫球蛋白框架“衍生”的受体人框架或人共有框架可以包含其相同的氨基酸序列,或者它可以包含先前存在的氨基酸序列变化。在一些实施方案中,先前存在的氨基酸变化的数目是10或更少,9或更少,8或更少,7或更少,6或更少,5或更少,4或更少,3或更少,或2或更少。在VH中存在预先存在的氨基酸变化的情况中,优选那些变化存在于位置71H,73H和78H中仅三个,两个,或一个处;例如,那些位置处的氨基酸残基可以是71A,73T和/或78A。在一个实施方案中,VL受体人框架在序列上与V_L人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0113] “人共有框架”指代表人免疫球蛋白V_L或V_H框架序列选集中最常见的氨基酸残基的框架。通常,人免疫球蛋白V_L或V_H序列选集来自可变域序列亚组。通常,序列亚组是如Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991)中的亚组。例子包括对于V_L,亚组可以是亚组κI,κII,κIII或κIV,如在Kabat等,见上文中的。另外,对于V_H,亚组可以是亚组I,亚组II,或亚组III,如在Kabat等,见上文中的。

[0114] (例如本公开的抗SIRPβ1抗体的)指定位置处的“氨基酸修饰”指指定残基的替代或删除,或指定残基附近至少一个氨基酸残基的插入。指定残基“附近”的插入意味着其一个至两个残基内的插入。插入可以在指定残基的N端或C端。本文中优选的氨基酸修饰是替代。

[0115] “亲和力成熟的”抗体(诸如本公开的亲和力成熟的抗SIRPβ1抗体)指在抗体的一个或多个HVR中具有一处或多处改变,导致该抗体对抗原的亲和力与没有这些改变的亲本抗体相比有所改进的抗体。在一个实施方案,亲和力成熟的抗体具有纳摩尔或甚至皮摩尔量级的对靶抗原的亲和力。亲和力成熟的抗体可通过本领域已知规程来生成。例如,Marks等,Bio/Technology 10:779-783(1992)记载了通过V_H和V_L结构域改组进行的亲和力成熟。以下文献记载了HVR和/或框架残基的随机诱变:例如,Barbas等,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 91:3809-3813(1994);Schier等,Gene 169:147-155(1995);Yelton等,J.Immunol.155:1994-2004(1995);Jackson等,J.Immunol.154(7):3310-9(1995);Hawkins等,J.Mol.Biol.226:889-896(1992)。

[0116] “Fv”是包含完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。此片段由紧密,非共价结合的一个重链可变区和一个轻链可变区的二聚体组成。从这两个结构域的折叠中生出六个高变环(重链和轻链各3个环),贡献出抗原结合的氨基酸残基并赋予抗体以抗原结合特异性。然而,即使是单个可变域(或只包含对抗原特异的三个HVR的半个Fv)也具有识别和结合抗原的能力,尽管亲和力低于完整结合位点。

[0117] “单链Fv”,也缩写成“sFv”或“scFv”,是包含连接成一条多肽链的V_H和V_L抗体结构域的抗体片段。优选的是,sFv多肽在V_H与V_L结构域之间进一步包含多肽接头,其使得sFv能

够形成结合抗原的期望结构。

[0118] 抗体“效应器功能”指可归于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)且随抗体同种型变化的那些生物学活性。

[0119] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C端区,包括天然序列Fc区和变异Fc区。虽然免疫球蛋白重链Fc区的边界可以变化,但是人IgG重链Fc区通常定义为自其Cys226或Pro230位置的氨基酸残基至羧基末端的区段。Fc区的C-末端赖氨酸(残基447,依照EU编号系统)可以消除,例如在生产或纯化抗体的过程中,或者通过对编码抗体重链的核酸进行重组工程改造。因而,完整抗体的组合物可包括所有K447残基都被消除的抗体群,无一K447残基被消除的抗体群,以及混合了有和无K447残基的抗体的抗体群。对于在本公开的抗体中使用而言合适的天然序列Fc区包括人IgG1, IgG2, IgG3和IgG4。

[0120] “天然序列Fc区”包含与在自然界中找到的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型);天然序列人IgG2Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;和天然序列人IgG4 Fc区以及其天然发生变体。

[0121] “变体Fc区”包含因至少一处氨基酸修饰,优选一处或多处氨基酸替代而与天然序列Fc区的氨基酸序列不同的氨基酸序列。优选地,变体Fc区与天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区相比具有至少一处氨基酸替代,例如天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区中约一处至约十处氨基酸替代,而且优选约一处至约五处氨基酸替代。本文中的变体Fc区会优选拥有与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区的至少约80%同源性,和最优选与其至少约90%同源性,更优选与其至少约95%同源性。

[0122] “Fc受体”或“FcR”描述结合抗体Fc区的受体。优选的FcR是天然序列人FcR。此外,优选的FcR是结合IgG抗体的FcR(γ 受体),包括Fc γ RI, Fc γ RII和Fc γ RIII亚类的受体,包括这些受体的等位变体和可变剪接形式。Fc γ RII受体包括Fc γ RIIA(“活化受体”)和Fc γ RIIB(“抑制受体”),它们具有相似的氨基酸序列,区别主要在其胞质结构域中。活化受体Fc γ RIIA在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的活化基序(ITAM)。抑制受体Fc γ RIIB在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的抑制基序(ITIM)。术语“FcR”在本文中涵盖其它FcR,包括那些未来将会鉴定的。FcR还能延长抗体的血清半衰期。

[0123] 如本文中使用的,就肽,多肽或抗体序列而言的“百分比(%)氨基酸序列同一性”和“同源性”指在比对序列和在必要时引入缺口以实现最大百分比序列同一性后,而且在不考虑任何保守替代作为序列同一性的一部分的情况下,候选序列中与特定肽或多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定百分比氨基酸序列同一性的目的的比对可以以本领域技术内的多种方式实现,例如使用公众可得的计算机软件,诸如BLAST, BLAST-2, ALIGN或MEGALIGNTM (DNASTAR) 软件。本领域技术人员能确定用于测量比对的适宜参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对需要的本领域知道的任何算法。

[0124] 当在竞争相同表位的抗体(例如中和性抗体)的语境中使用术语“竞争”意味着抗体之间的竞争,如通过其中所测试的抗体阻止或抑制(例如降低)参照分子(例如配体,或参照抗体)对共同抗原(例如SIRP β 1或其片段)的特异性结合的测定法测定的。可使用众多类型的竞争性结合测定法来确定抗体是否彼此竞争,例如:固相直接或间接放射免疫测定法(RIA),固相直接或间接酶免疫测定法(EIA),三明治式竞争测定法(见例如Stahli等, 1983, Methods in Enzymology 9:242-253);固相直接生物素-亲和素EIA(见例如Kirkland

等,1986,J.Immunol.137:3614-3619);固相直接标记测定法,固相直接标记三明治式测定法(见例如Harlow和Lane,1988,Antibodies,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press);使用I-125标记物的固相直接标记RIA(见例如Morel等,1988,Molec.Immunol.25:7-15);固相直接生物素-亲和素EIA(见例如Cheung,等,1990,Virology 176:546-552);和直接标记RIA(Moldenhauer等,1990,Scand.J.Immunol.32:77-82)。典型地,此类测定法牵涉使用结合至固体表面的纯化抗原或携带这些任一细胞的,未标记的测试抗体和经标记的参照抗体。通过测定在测试抗体存在下结合至固体表面或细胞的标记物的量来测量竞争性抑制。通常,测试抗体过量存在。通过竞争测定法鉴定的抗体(竞争性抗体)包括与参照抗体结合相同表位的抗体和结合与受到参照抗体结合的表位足够接近从而发生空间位阻的相邻表位的抗体。本文中的实施例中提供了关于测定竞争性结合的方法的另外的详情。通常,当竞争性抗体过量存在时,它会将参照抗体对共同抗原的特异性结合抑制(例如降低)至少20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,85%,90%,95%,97.5%,和/或接近100%。

[0125] 如本文中使用的,SIRP β 1多肽和第二多肽之间的“相互作用”涵盖但不限于蛋白质-蛋白质相互作用,物理相互作用,化学相互作用,结合,共价结合,和离子结合。如本文中使用的,当抗体破坏,降低,或完全消除两种多肽之间的相互作用时,抗体“抑制两种多肽之间的相互作用”。当抗体结合两种多肽之一时,本公开的抗体“抑制两种多肽之间的相互作用”。在一些实施方案中,可以将相互作用抑制至少约20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,85%,90%,95%,97.5%,和/或接近100%任一。

[0126] 术语“表位”包括能够受到抗体结合的任何决定簇。表位是抗原中受到靶向该抗原的抗体结合的区域,而且当抗原是多肽时,包括直接接触抗体的特定氨基酸。最常见地,表位位于多肽上,但是在一些情况中,可以位于其它种类的分子上,诸如核酸。表位决定簇可以包括诸如氨基酸,糖侧链,磷酸基或磺酰基基团等分子的化学活性表面成组,而且可以具有特定三维结构特征,和/或特定电荷特征。一般地,对特定靶抗原特异性的抗体会优先识别多肽和/或大分子的复杂混合物中靶抗原上的表位。

[0127] “激动性”抗体或“活化性”抗体是在抗体结合抗原后诱导(例如提高)抗原的一种或多种活性或功能的抗体。

[0128] “拮抗性”抗体或“阻断性”抗体或“抑制性”抗体是在抗体结合抗原后降低,抑制,和/或消除(例如减少)抗原结合一种或多种配体,和/或在抗体结合抗原后降低,抑制,和/或消除(例如减少)抗原的一种或多种活性或功能的抗体。在一些实施方案中,拮抗性抗体,或阻断性抗体,或抑制性抗体实质性或完全抑制抗原结合一种或多种配体和/或抗原的一种或多种活性或功能。

[0129] “分离的”抗体,诸如本公开的分离的抗SIRP β 1抗体,是已经自它的生成环境(例如天然或重组)的成分鉴定,分开和/或回收的抗体。优选地,分离的抗体没有与来自它的生成环境的所有其它污染物成分联合。来自它的生成环境的污染物成分,诸如源自重组转染细胞的那些,是典型地会干扰抗体的研究,诊断或治疗用途的物质,而且可以包括酶,激素,和其它蛋白质性质或非蛋白质性质溶质。在优选的实施方案中,抗体会纯化至:(1)以抗体的重量计大于95%,如通过例如Lowry法测定的,和在一些实施方案中,以重量计大于99%;(2)足以通过使用转杯式测序仪获得至少15个残基的N端或内部氨基酸序列的程度,或(3)均质,根据使用考马斯蓝或优选的银染色非还原或还原条件下的SDS-PAGE。分离的抗体包

括重组T细胞内的原位抗体,因为抗体的天然环境的至少一种成分不会存在。然而,分离的多肽或抗体通常会通过至少一个纯化步骤来制备。

[0130] “分离的”编码抗体,诸如本公开的抗SIRPβ1抗体的核酸分子是在生成它的环境中自通常与其相关的至少一种污染物核酸分子鉴定和分开的核酸分子。优选地,分离的核酸没有与生成环境相关的所有成分联合。分离的编码本文中的多肽和抗体的核酸分子处于与在自然界中找到它的形式或设置不同的形式。因此,分离的核酸分子有别于细胞中天然存在的编码本文中的多肽和抗体的核酸。

[0131] 如本文中使用的,术语“载体”旨在指能够转运与其连接的另一核酸的核酸分子。一种类型的载体是“质粒”,指其中可以连接另外的DNA区段的环状双链DNA。另一种类型的载体是噬菌体载体。另一种类型的载体是病毒载体,其中可以将另外的DNA区段连接入病毒基因组。某些载体能够在它们引入其中的宿主细胞中自主复制(例如具有细菌复制起点的细菌载体和附加体哺乳动物载体)。其它载体(例如非附加体哺乳动物载体)能在引入宿主细胞后整合入宿主细胞的基因组,并由此与宿主基因组一起复制。此外,某些载体能够指导与其可操作连接的基因的表达。此类载体在本文中称作“重组表达载体”或简称“表达载体”。一般而言,在重组DNA技术中利用的表达载体常常是质粒的形式。在本说明书中,“质粒”和“载体”可以可互换使用,因为质粒是载体的最常见使用形式。

[0132] 如本文中可互换使用的,“多核苷酸”或“核酸”指任何长度的核苷酸聚合物,而且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸,核糖核苷酸,经修饰的核苷酸或碱基,和/或它们的类似物,或能由DNA或RNA聚合酶或通过合成反应掺入聚合物的任何底物。

[0133] “宿主细胞”包括可以或已经是载体的接受者以掺入多核苷酸插入物的个体细胞或细胞培养物。宿主细胞包括单一宿主细胞的后代,而且由于天然,偶然,或故意突变,后代可以不必与原始亲本细胞完全相同(在形态上或在基因组DNA互补物上)。宿主细胞包括在体内用此发明的多核苷酸转染的细胞。

[0134] “载剂”在用于本文时包括药剂学可接受的载体,赋形剂或稳定剂,它们在所采用的剂量和浓度对暴露于其的细胞或哺乳动物是无毒的。

[0135] 如本文中使用的,术语“预防”包括就个体中特定疾病,病症,或状况的发生或复发而言提供预防。个体可以易患或易感特定疾病,病症,或状况,或有风险发生此类疾病,病症,或状况,但是尚未诊断有该疾病,病症,或状况。

[0136] 如本文中使用的,“有风险”发生特定疾病,病症,或状况的个体可以具有或不具有可检测的疾病或疾病症状,而且可以在本文中描述的治疗方法之前展示或不展示可检测的疾病或疾病症状。“有风险”表示个体具有一种或多种风险因子,它们是与特定疾病,病症,或状况的发生有关的可测量的参数,如本领域知道的。具有一种或多种这些风险因子的个体具有比没有一种或多种这些风险因子的个体要高的概率发生特定疾病,病症,或状况。

[0137] 如本文中使用的,“治疗/处理”指设计用于改变临床病理学过程期间所治疗个体的自然进程的临床干预。治疗的期望效果包括对于特定疾病,病症,或状况降低进展速率,改善或减轻病理状态,和消退或改善的预后。例如,若一种或多种与特定疾病,病症,或状况有关的症状是减轻或消除的,则个体得到成功“治疗”。

[0138] “有效量”指至少在必要的剂量和时间段上有效实现期望的治疗或预防结果的量。可以在一次或多次施用中提供有效量。本文中的有效量可以随诸如个体的疾病状态,年龄,

性别,和重量,和治疗引发个体中期望的应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益效果超过治疗的任何毒性或不利效果的量。为了预防性使用,有益或期望的结果包括如下的结果,诸如消除或降低风险,减轻严重性,或者延迟疾病的发作,包括疾病的生物化学,组织学和/或行为症状,其并发症和疾病形成期间呈现的中间病理学表型。为了治疗性使用,有益或期望的结果包括临床结果,诸如减少源自疾病的一种或多种症状,提高那些患有疾病的对象的生命质量,降低治疗疾病需要的其它药物的剂量,增强另一种药物的效果(诸如经由靶向),延迟疾病的进展,和/或延长存活。药物,化合物,或药物组合物的有效量是足以直接或间接实现预防或治疗性处理的量。如在临床背景中理解的,药物,化合物,或药物组合物的有效量可以与或不与另一种药物,化合物,或药物组合物一起实现。如此,可以在施用一种或多种治疗剂的背景中考虑“有效量”,并且若与一种或多种其它药剂一起,可以实现或者实现期望的结果,则可以认为单一药剂以有效量给予。

[0139] 用于治疗,预防,或降低风险的目的的“个体”指分类为哺乳动物的任何动物,包括人,驯养的和农场动物,和动物园,运动,或宠物动物,诸如犬,马,家兔,牛,猪,仓鼠,沙鼠,小鼠,雪貂,大鼠,猫,等等。在一些实施方案中,个体是人。

[0140] 如本文中使用的,与另一种化合物或组合物“联合”施用包括同时施用和/或不同时间的施用。联合施用还涵盖作为共配制剂的施用或作为分开的组合物的施用,包括以不同给药频率或间隔,和使用相同施用路径或不同施用路径。在一些实施方案中,联合施用是作为相同治疗方案的一部分的施用。

[0141] 如本文中使用的,术语“约”指此技术领域中的技术人员容易知道的相应数值的通常误差范围。本文中提到的“约”数值或参数包括(且描述)涉及该数值或参数本身的实施方案。

[0142] 如本文及所附权利要求书中使用的,单数形式“一个”,“一种”,和“该/所述”包括复数提及物,除非上下文明确另有指明。例如,提到一个/种“抗体”是提到一个/种至多个/种抗体,诸如摩尔量,而且包括本领域技术人员知道的其等同,诸如此类。

[0143] 理解的是,本文中描述本公开的各个方面和实施方案包括“包含”,“由……组成”,和“基本上由……组成”方面和实施方案。

[0144] I. 抗SIRPβ1抗体

[0145] 本文中提供的是抗SIRPβ1抗体。提供的抗体是有用的,例如用于SIRPβ1介导的病症的诊断或治疗。

[0146] 在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体是SIRPβ1活性的激动剂。在一些实施方案中,提供了结合人SIRPβ1同等型1但不结合人SIRPα的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中,提供了结合人SIRPβ1同等型1但不结合人SIRPγ的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中,提供了结合人SIRPβ1同等型1但不结合人SIRPβ1同等型3的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中,提供了结合人SIRPβ1同等型1但不结合小鼠SIRPβ1和/或食蟹猴SIRPβ1的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体激动CD14阳性单核细胞上的SIRPβ1活性。在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体诱导免疫细胞,诸如嗜中性细胞,单核细胞,和/或巨噬细胞中的呼吸爆发。在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体诱导或提高单核细胞中的IL-8表达。在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNFα表达。在一些实施方案中,本公开的抗SIRPβ1抗体诱导嗜中性细胞介导的吞

噬,例如肿瘤细胞的吞噬。在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除。在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体提高或增强嗜中性细胞的抗肿瘤特性或活性。

[0147] 在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体募集免疫细胞。在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体诱导syk磷酸化。在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体在通过表达Fc γ 受体的相邻细胞聚簇时诱导syk磷酸化。

[0148] 在一些实施方案中,本公开的SIRP β 1抗体下调细胞的表面上的SIRP β 1表达。在一些实施方案中,本公开的SIRP β 1抗体并不下调细胞的表面上的SIRP β 1表达。在一些实施方案中,本公开的SIRP β 1抗体阻断配体结合SIRP β 1。在一些实施方案中,本公开的SIRP β 1抗体并不阻断配体结合SIRP β 1。

[0149] 在一些实施方案中,提供了具有选自下述的一项或多项特性的抗SIRP β 1抗体:a) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP α ;

[0150] b) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP γ ;

[0151] c) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP β 1同等型3;

[0152] d) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合小鼠SIRP β 1;

[0153] e) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合食蟹猴SIRP β 1;

[0154] f) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;

[0155] g) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发;

[0156] h) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

[0157] i) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;

[0158] j) 在体外和/或在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬;

[0159] k) 在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

[0160] l) 在体外和/或在体内上调巨噬细胞上的TREM2表达;

[0161] m) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

[0162] n) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

[0163] 在一些实施方案中,提供了具有下面的特性的抗SIRP β 1抗体:

[0164] a) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP α ;

[0165] b) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP γ ;

[0166] c) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合人SIRP β 1同等型3;

[0167] d) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合小鼠SIRP β 1;

[0168] e) 结合人SIRP β 1同等型1,但不结合食蟹猴SIRP β 1;

[0169] f) 在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;

[0170] g) 在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发;

[0171] h) 在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达;

[0172] i) 在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;

[0173] j) 在体外和/或在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬;

[0174] k) 在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;

[0175] l) 在体外和/或在体内上调巨噬细胞上的TREM2表达;

[0176] m) 在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和

[0177] n) 在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

[0178] A. 例示性抗体和某些其它抗体实施方案

[0179] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种选自下述的HVR:(a) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1;(b) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2;(c) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3;(d) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1;(e) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。

[0180] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含HVR-H1,HVR-H2,HVR-H3,HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3,其中:(a) HVR-H1包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列;(b) HVR-H2包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列;(c) HVR-H3包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列;(d) HVR-L1包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列;(e) HVR-L2包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列;且(f) HVR-L3包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列。

[0181] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含选自(表3,4,8,和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的六种HVR。

[0182] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含选自(表3,4,8,和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的六种HVR。

[0183] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含选自(表8和9中显示的)SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的六种HVR。

[0184] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含选自(表8和9中显示的)SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13的抗体的六种HVR。

[0185] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含(a) 包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列的HVR-H1;(b) 包含SEQ ID NO:238的氨基酸序列的HVR-H2;(c) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3;(d) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。

[0186] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。

[0187] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 229的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:240的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。

[0188] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 229的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:241的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。

[0189] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:230的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0190] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 231的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0191] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPB1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 232的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:244的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0192] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:245的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0193] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPB1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 230的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:242的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:253的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0194] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0195] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO: 234的氨基酸序列的HVR-H1; (b) 包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列的HVR-H2; (c) 包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3; (d) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1; (e) 包

含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0196] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:248的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0197] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0198] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:249的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的HVR-L3。

[0199] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:250的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的HVR-L3。

[0200] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:237的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:251的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的HVR-L3。

[0201] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a)包含SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:163的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的HVR-L3。

[0202] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的V_H HVR序列:(a)包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRPβ1抗体包含选自(表4和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRPβ1抗体包含选自(表4和9中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3。

在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表9中显示的)SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表9中显示的)SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13的抗体的HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-H2;和(c)包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3。

[0203] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的V_L HVR序列:(a)包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2;(c)包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表3和8中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-L1,HVR,L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表3和8中显示的)SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-L1,HVR,L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表8中显示的)SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗体的HVR-L1,HVR,L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含选自(表8中显示的)SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13的抗体的HVR-L1,HVR,L2,和HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体包含(a)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(b)包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(c)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0204] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含(a) V_H域,包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的VH HVR序列:(i)包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1,(ii)包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2,和(iii)

包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3;和(b) V_L 域,包含至少一种,至少两种,或所有三种选自下述的 V_L HVR序列:(i) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1, (ii) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2,和(iii) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。

[0205] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含(a) V_H 域,包含(i) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1, (ii) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2,和(iii) 包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3;和(b) V_L 域,包含(i) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1, (ii) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2,和(iii) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。

[0206] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含包含HVR-H1, HVR-H2, 和HVR-H3的 V_H 域,和包含HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3的 V_L 域,其中HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3是选自(表3, 4, 8, 和9中显示的) SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-10, SB-11, SB-12, SB-13, SB-14, SB-15, SB-16, SB-17, SB-18, SB-19, SB-20, SB-21, SB-22, SB-23, SB-24, SB-25, SB-26, SB-27, SB-28, SB-29, SB-30, SB-31, SB-32, SB-33, SB-34, SB-35, SB-36, SB-37, SB-38, SB-39, SB-40, SB-41, SB-42, SB-43, SB-44, SB-45, SB-46, SB-47, SB-48, SB-49, SB-50, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的HVR。

[0207] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含包含HVR-H1, HVR-H2, 和HVR-H3的 V_H 域,和包含HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3的 V_L 域,其中HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3是选自(表3, 4, 8, 和9中显示的) SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的HVR。

[0208] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含包含HVR-H1, HVR-H2, 和HVR-H3的 V_H 域,和包含HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3的 V_L 域,其中HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3是选自(表8和9中显示的) SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和SB-40-21的抗体的HVR。

[0209] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含包含HVR-H1, HVR-H2, 和HVR-H3的 V_H 域,和包含HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3的 V_L 域,其中HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 和HVR-L3是选自(表8和9中显示的) SB-1-3, SB-2-8, 和SB-8-13的抗体的HVR。

[0210] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRP β 1抗体,其包含(a) V_H 域,包含(i) 包含SEQ ID NO:229的氨基酸序列的HVR-H1; (ii) 包含SEQ ID NO:239的氨基酸序列的HVR-H2; (iii) 包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HVR-H3;和(b) V_L 域,包含(iv) 包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1; (v) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(vi) 包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HVR-L3。

[0211] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a) V_H 域,包含(i)包含SEQ ID NO:231的氨基酸序列的HVR-H1;(ii)包含SEQ ID NO:243的氨基酸序列的HVR-H2;(iii)包含SEQ ID NO:126的氨基酸序列的HVR-H3;和(b) V_L 域,包含(iv)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(v)包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的HVR-L2;和(vi)包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HVR-L3。

[0212] 在一些实施方案中,本文中提供的是抗SIRPβ1抗体,其包含(a) V_H 域,包含(i)包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列的HVR-H1;(ii)包含SEQ ID NO:246的氨基酸序列的HVR-H2;(iii)包含SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HVR-H3;和(b) V_L 域,包含(iv)包含SEQ ID NO:383的氨基酸序列的HVR-L1;(v)包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HVR-L2;和(vi)包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HVR-L3。

[0213] 在另一个方面,抗SIRPβ1抗体包含与SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,或382的氨基酸序列具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或100%序列同一性的重链可变域(V_H)序列。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,或365的氨基酸序列具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的 V_H 序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗SIRPβ1抗体保留结合SIRPβ1的能力。在某些实施方案中,已经在SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,或382中替代,插入,和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,已经在SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,或382中替代,插入和/或删除总共1至5个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除在HVR之外(即在FR中)的区域中发生。任选地,抗SIRPβ1抗体包含SEQ ID NO:268,270,272,274,276,279,281,283,285,287,289,291,293,295,297,299,301,303,305,307,309,311,313,315,317,319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,或382的 V_H 序列,包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, V_H 包含一种,两种或三种选自下述的HVR:(a)包含表4和/或表9中显示的HVR-H1氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含表4和/或表9中显示的HVR-H2氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含表4和/或表9中显示的HVR-H3氨基酸序列的HVR-H3。

[0214] 在另一个方面,提供了抗SIRPβ1抗体,其中该抗体包含与SEQ ID NO:267,269,

271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 或370的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 或100%序列同一性的轻链可变域(V_L)。在某些实施方案中, 与SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 或370的氨基酸序列具有至少90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或99%同一性的 V_L 序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代), 插入, 或删除, 但是包含该序列的抗SIRP β 1抗体保留结合SIRP β 1的能力。在一些实施方案中, 已经在SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 或370中替代, 插入和/或删除总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中, 已经在SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 或370中替代, 插入和/或删除总共1至5个氨基酸。在某些实施方案中, 替代, 插入, 或删除在HVR之外(即在FR中)的区域中发生。任选地, 抗SIRP β 1抗体包含SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 或370的 V_L 序列, 包括该序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中, V_L 包含一种, 两种或三种选自下述的HVR: (a) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L1氨基酸序列的HVR-L1; (b) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L2氨基酸序列的HVR-L2; 和(c) 包含表3和/或表8中显示的HVR-L3氨基酸序列的HVR-L3。

[0215] 在一些实施方案中, 提供了抗SIRP β 1抗体, 其中该抗体包含上文提供的任何实施方案中的 V_H 和上文提供的任何实施方案中的 V_L 。在一些实施方案中, 本文中提供的是抗SIRP β 1抗体, 其中该抗体包含上文提供的任何实施方案中的 V_H 和上文提供的任何实施方案中的 V_L 。在一个实施方案中, 抗体包含选自SEQ ID NO: 268, 270, 272, 274, 276, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 366, 367, 368, 369, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 和382的 V_H 序列; 和选自SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 和370的 V_L 序列, 包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中, 抗体包含选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-10, SB-11, SB-12, SB-13, SB-14, SB-15, SB-16, SB-17, SB-18, SB-19, SB-20, SB-21, SB-22, SB-23, SB-24, SB-25, SB-26, SB-27, SB-28, SB-29, SB-30, SB-31, SB-32, SB-33, SB-34, SB-35, SB-36, SB-37, SB-38, SB-39, SB-40, SB-41, SB-42, SB-43, SB-44, SB-45, SB-46, SB-47, SB-48, SB-49, SB-50, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-

5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体的 V_H 序列和 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含选自 SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体的 V_H 序列和 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含选自 SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体的 V_H 序列和 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含选自 SB-1-3, SB-2-8, 和 SB-8-13 的抗体的 V_H 序列和 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含 SEQ ID NO: 367 的 V_H 序列和 SEQ ID NO: 267 的 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含 SEQ ID NO: 372 的 V_H 序列和 SEQ ID NO: 370 的 V_L 序列。在一些实施方案中, 抗体包含 SEQ ID NO: 376 的 V_H 序列和 SEQ ID NO: 280 的 V_L 序列。

[0216] 在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与包含选自SEQ ID NO: 268, 270, 272, 274, 276, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 366, 367, 368, 369, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 和 382 的 V_H 序列和选自SEQ ID NO: 267, 269, 271, 273, 275, 277, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 和 370 的 V_L 序列的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-10, SB-11, SB-12, SB-13, SB-14, SB-15, SB-16, SB-17, SB-18, SB-19, SB-20, SB-21, SB-22, SB-23, SB-24, SB-25, SB-26, SB-27, SB-28, SB-29, SB-30, SB-31, SB-32, SB-33, SB-34, SB-35, SB-36, SB-37, SB-38, SB-39, SB-40, SB-41, SB-42, SB-43, SB-44, SB-45, SB-46, SB-47, SB-48, SB-49, SB-50, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与选自SB-1, SB-2, SB-3, SB-4, SB-5, SB-6, SB-7, SB-8, SB-9, SB-14, SB-28, SB-39, SB-40, SB-49, SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与选自SB-1-2, SB-1-3, SB-1-4, SB-1-5, SB-2-7, SB-2-8, SB-2-9, SB-2-10, SB-2-11, SB-8-13, SB-8-14, SB-8-15, SB-8-16, SB-40-18, SB-40-19, SB-40-20, 和 SB-40-21 的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与选自SB-1-3, SB-2-8, 和 SB-8-13 的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与包含SEQ ID NO: 367 的 V_H 序列和SEQ ID NO: 267 的 V_L 序列的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与包含SEQ ID NO: 372 的 V_H 序列和SEQ ID NO: 370 的 V_L 序列的抗体竞争结合。在一些实施方案中, 抗SIRP β 1抗体与包含SEQ ID NO: 376 的 V_H 序列和SEQ ID NO: 280 的 V_L 序列的抗体竞争结合。

[0217] 在一些实施方案中, 抗体结合与包含选自SEQ ID NO: 268, 270, 272, 274, 276, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317,

319,321,323,325,327,329,331,333,335,337,339,341,343,345,347,349,351,353,355,357,359,361,363,365,366,367,368,369,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,和382的 V_H 序列和选自SEQ ID NO:267,269,271,273,275,277,278,280,282,284,286,288,290,292,294,296,298,300,302,304,306,308,310,312,314,316,318,320,322,324,326,328,330,332,334,336,338,340,342,344,346,348,350,352,354,356,358,360,362,364,和370的 V_L 序列的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗体结合与选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-10,SB-11,SB-12,SB-13,SB-14,SB-15,SB-16,SB-17,SB-18,SB-19,SB-20,SB-21,SB-22,SB-23,SB-24,SB-25,SB-26,SB-27,SB-28,SB-29,SB-30,SB-31,SB-32,SB-33,SB-34,SB-35,SB-36,SB-37,SB-38,SB-39,SB-40,SB-41,SB-42,SB-43,SB-44,SB-45,SB-46,SB-47,SB-48,SB-49,SB-50,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。

[0218] 在一些实施方案中,抗体结合与选自SB-1,SB-2,SB-3,SB-4,SB-5,SB-6,SB-7,SB-8,SB-9,SB-14,SB-28,SB-39,SB-40,SB-49,SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗体结合与选自SB-1-2,SB-1-3,SB-1-4,SB-1-5,SB-2-7,SB-2-8,SB-2-9,SB-2-10,SB-2-11,SB-8-13,SB-8-14,SB-8-15,SB-8-16,SB-40-18,SB-40-19,SB-40-20,和SB-40-21的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗体结合与选自SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合与包含SEQ ID NO:367的 V_H 序列和SEQ ID NO:267的 V_L 序列的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合与包含SEQ ID NO:372的 V_H 序列和SEQ ID NO:370的 V_L 序列的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合与包含SEQ ID NO:376的 V_H 序列和SEQ ID NO:280的 V_L 序列的抗SIRP β 1抗体结合的表位相同或交叠的人SIRP β 1表位。在一些实施方案中,人SIRP β 1表位与抗SIRP β 1抗体结合的表位相同。

[0219] 在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸30至148内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸30至136内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸30至80内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸40至90内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸50至100内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸60至110内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸70至120内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸80至130内的表位。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体结合SEQ ID NO:1的氨基酸90至140内的表位。

[0220] 在一些实施方案中,依照任何上述实施方案的抗SIRP β 1抗体是单克隆抗体,包括人源化和/或人抗体。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体是抗体片段,例如Fv,Fab,Fab',scFv,双抗体,或F(ab')₂片段。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体是实质性全长抗体,例如

IgG1抗体, IgG2a抗体或如本文中定义的其它抗体类或同种型。

[0221] 在一些实施方案中, 依照任何上述实施方案的抗SIRPβ1抗体可以单独或组合掺入如下文1-7节中描述的任何特征:

[0222] (1) 抗SIRPβ1抗体结合亲和力

[0223] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 抗体具有 $<1\mu\text{M}$, $<100\text{nM}$, $<10\text{nM}$, $<1\text{nM}$, $<0.1\text{nM}$, $<0.01\text{nM}$, 或 $<0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 或更小, 例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M , 例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M) 的解离常数 (K_D)。可以经由任何分析技术来确定解离常数, 包括任何生物化学或生物物理技术, 诸如ELISA, 表面等离子共振 (SPR), 生物层干涉测量术 (见例如Octet System, ForteBio), 等温滴定量热法 (ITC), 差示扫描量热法 (DSC), 圆二色性 (CD), 停流分析, 和比色或荧光蛋白解链分析。在一个实施方案中, K_D 是通过放射性标记的抗原结合测定法 (RIA) 测量的。在一些实施方案中, RIA是用Fab型式的感兴趣抗体和它的抗原实施的, 例如如Chen等, J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999) 中描述的。在一些实施方案中, K_D 是使用BIAcore表面等离子共振测定法测量的, 例如, 于 25°C 以 ~ 10 个响应单位 (RU) 用固定化抗原CM5芯片使用BIAcore-2000或BIAcore-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 实施测定法。在一些实施方案中, K_D 是使用ForteBio Octet[®] Red384系统 (ForteBio, Menlo Park, CA) 测量的, 例如如本文中的实施例讨论的。

[0224] 在一些实施方案中, K_D 是使用单价抗体 (例如Fab) 或全长抗体测定的。在一些实施方案中, K_D 是以单价形式使用全长抗体测定的。

[0225] (2) 抗体片段

[0226] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv, 和scFv片段, 及下文所描述的其它片段。对于某些抗体片段的综述, 参见Hudson等, Nat. Med. 9:129-134 (2003)。对于scFv片段的综述, 参见例如W0 93/16185; 和美国专利No. 5,571,894和5,587,458。对包含补救受体结合表位残基且具有延长的体内半衰期的Fab和 $F(ab')_2$ 片段的论述, 参见美国专利No. 5,869,046。

[0227] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段, 其可以是二价或双特异性的。参见, 例如EP 404,097; W0 1993/01161; Hudson等, Nat. Med. 9:129-134 (2003)。三抗体和四抗体也记载于Hudson等, Nat. Med. 9:129-134 (2003)。单域抗体是包含抗体的整个或部分重链可变域, 或整个或部分轻链可变域的抗体片段。在某些实施方案中, 单域抗体是人单域抗体 (参见例如美国专利No. 6,248,516)。

[0228] 可以通过各种技术来制备抗体片段, 包括但不限于对完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞 (例如大肠杆菌或噬菌体) 产生, 如本文中描述的。

[0229] (3) 嵌合和人源化抗体

[0230] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体记载于例如美国专利No. 4,816,567。在一个例子中, 嵌合抗体包含非人可变区 (例如自小鼠, 大鼠, 仓鼠, 家兔, 或非人灵长类, 诸如猴衍生的可变区) 和人恒定区。在又一个例子中, 嵌合抗体是“类转换的”抗体, 其中类或亚类已经自亲本抗体的类或亚类改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0231] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 抗体是人源化抗体。通常, 将非人抗体人源化以降低对人的免疫原性, 同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。在某些实施

方案中,人源化抗体在人中实质性无免疫原性。在某些实施方案中,人源化抗体具有与自其衍生该人源化抗体的来自另一物种的抗体实质性相同的对靶物的亲和力。见例如美国专利No.5530101,5693761;5693762;和5585089。在某些实施方案中,鉴定抗体可变域中能进行修饰而不降低抗原结合域的天然亲和力同时降低它的免疫原性的氨基酸。见例如美国专利No.5766886和5869619。一般地,人源化抗体包含一个或多个可变域,其中HVR(或其部分)自非人抗体衍生,而FR(或其部分)自人抗体序列衍生。任选地,人源化抗体还会至少包含人恒定区的一部分。在一些实施方案中,将人源化抗体中的一些FR残基用来自非人抗体(例如衍生HVR残基的抗体)的相应残基替代,例如为了恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0232] 人源化抗体及其生成方法综述于例如Almagro等,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且进一步记载于例如美国专利No.5,821,337,No.7,527,791,No.6,982,321,和No.7,087,409。可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合(best-fit)”方法选择的框架区(参见例如Sims等,J.Immunol.151:2296(1993));自轻或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列衍生的框架区(参见例如Carter等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA89:4285(1992);和Presta等,J.Immunol.151:2623(1993));人成熟的(体细胞突变的)框架区或人种系框架区(参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));和通过筛选FR文库衍生的框架区(参见例如Baca等,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0233] (4) 人抗体

[0234] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,抗体是人抗体。可以使用本领域中已知的多种技术来生成人抗体。一般地,人抗体记载于van Dijk等,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)和Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)。

[0235] 可以通过对转基因动物施用免疫原来制备人抗体,所述转基因动物已经修饰为响应抗原性攻击而生成完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。可以用人Ig基因座的大片段改造小鼠抗体生成缺陷的小鼠品系,期望此类小鼠会在小鼠抗体缺失下生成人抗体。人Ig大片段可保留较大的可变基因多样性以及抗体生成和表达的适当调节。通过利用小鼠机制进行抗体多样化和选择及缺乏对人蛋白质的免疫学耐受,在这些小鼠品系中再现的人抗体全集能产生针对任何感兴趣抗原,包括人抗原的高亲和力完全人抗体。使用杂交瘤技术,能生成并选择具有期望特异性的抗原特异性人单抗。某些例示性方法描述于美国专利No.5545807,EP 546073,和EP 546073。还参见例如美国专利No.6075181和6150584,其描述XENOMOUSE™技术;美国专利No.5770429,其描述HUMAB®技术;美国专利No.7041870,其描述K-MMOUSE®技术;和美国专利申请公开号US2007/0061900,其描述VELOCIMOUSE®技术。可以例如通过与不同人恒定区组合进一步修饰来自此类动物生成的完整抗体的人可变区。

[0236] 也可以通过基于杂交瘤的方法生成人抗体。已经描述了用于生成人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系(参见例如Kozbor,J.Immunol.133:3001(1984)和Boerner等,J.Immunol.147:86(1991))。经由人B细胞杂交瘤技术生成的人抗体也记载于Li等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 103:3557-3562(2006)。其它方法包括那些记载于例如美国

专利No.7,189,826(其描述自杂交瘤细胞系生成单克隆人IgM抗体)的。人杂交瘤技术(Trioma技术)也记载于Vollmers等,Histology and Histopathology 20(3):927-937(2005)和Vollmers等,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-91(2005)。也可以如下生成抗体,即分离自人衍生的噬菌体展示文库选择的Fv克隆可变域序列。然后,可以将此类可变域序列与期望的人恒定域组合。下文描述了自抗体文库选择人抗体的技术。

[0237] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,抗体是通过体外方法和/或对组合文库筛选具有期望的一种或多种活性的抗体而分离的人抗体。合适的例子包括但不限于噬菌体展示(CAT,Morphosys,Dyax,Biosite/Medarex,Xoma,Symphogen,Alexion(以前的Proliferon),Affimed),核糖体展示(CAT),基于酵母的平台技术(Adimab),等等。在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的全集分别通过聚合酶链式反应(PCR)克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以对所述噬菌体文库筛选抗原结合噬菌体,如记载于Winter等,Ann.Rev.Immunol.12:433-455(1994)。例如,用于生成噬菌体展示文库及对此类文库筛选拥有期望结合特征的抗体的多种方法是本领域中已知的。还参见Sidhu等,J.Mol.Biol.338(2):299-310,2004;Lee等,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093,2004;Fellouse Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等,J.Immunol.Methods 284(-2):119-132(2004)。噬菌体通常以单链Fv(scFv)片段或以Fab片段展示抗体片段。来自经免疫来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而不需要构建杂交瘤。或者,可以(例如自人)克隆未免疫全集以在没有任何免疫的情况中提供针对一大批非自身和还有自身抗原的抗体的单一来源,如由Griffiths等,EMBO J,12:725-734(1993)描述的。最后,也可以通过自干细胞克隆未重排的V基因区段,并使用包含随机序列的PCR引物编码高度可变的HVR3区并在体外实现重排来合成生成未免疫文库,如由Hoogenboom等,J.Mol.Biol.227:381-388(1992)所描述的。描述人抗体噬菌体文库的专利公开文本包括例如:美国专利No.5,750,373和美国专利公开文本No.2007/0292936和2009/0002360。认为自人抗体文库分离的抗体是本文中的人抗体或人抗体片段。

[0238] (5) 包括Fc区的恒定区

[0239] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,抗体包含Fc。在一些实施方案中,Fc是人IgG1,IgG2,IgG3,和/或IgG4同种型。在一些实施方案中,抗体是IgG类,IgM类,或IgA类的。

[0240] 在本文中提供的任何抗体的某些实施方案中,抗体具有IgG2同种型。在一些实施方案中,抗体含有人IgG2恒定区。在一些实施方案中,人IgG2恒定区包括Fc区。在一些实施方案中,抗体诱导一种或多种SIRP β 1活性或独立于结合Fc受体。在一些实施方案中,抗体结合抑制性Fc受体。在某些实施方案中,抑制性Fc受体是抑制性Fc γ 受体IIB(Fc γ IIB)。

[0241] 在本文中提供的任何抗体的某些实施方案中,抗体具有IgG1同种型。在一些实施方案中,抗体含有小鼠IgG1恒定区。在一些实施方案中,抗体含有人IgG1恒定区。在一些实施方案中,人IgG1恒定区包括Fc区。在一些实施方案中,抗体结合抑制性Fc受体。在某些实施方案中,抑制性Fc受体是抑制性Fc γ 受体IIB(Fc γ IIB)。

[0242] 在本文中提供的任何抗体的某些实施方案中,抗体具有IgG4同种型。在一些实施方案中,抗体含有人IgG4恒定区。在一些实施方案中,人IgG4恒定区包括Fc区。在一些实施

方案中,抗体结合抑制性Fc受体。在某些实施方案中,抑制性Fc受体是抑制性Fc γ 受体IIB (Fc γ IIB)。

[0243] 在本文中提供的任何抗体的某些实施方案中,抗体具有杂合IgG2/4同种型。在一些实施方案中,抗体包括包含人IgG2的依照EU编号方式的氨基酸118至260的氨基酸序列和人IgG4的依照EU编号方式的氨基酸261-447(WO 1997/11971;WO 2007/106585)。

[0244] 在一些实施方案中,Fc区与包含不包含该氨基酸替代的Fc区的对应抗体相比提高聚簇但不活化补体。在一些实施方案中,抗体诱导受到该抗体特异性结合的靶物的一种或多种活性。在一些实施方案中,抗体结合SIRP β 1。

[0245] 还可能想要修饰本公开的抗SIRP β 1抗体以修饰抗体的效应器功能和/或提高血清半衰期。例如,可以修饰或突变恒定区上的Fc受体结合位点以去除或降低对某些Fc受体,诸如Fc γ RI, Fc γ RII, 和/或Fc γ RIII的结合亲和力以降低抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。在一些实施方案中,通过去除抗体的Fc区的N-糖基化(例如IgG的CH2域中的)来削弱效应器功能。在一些实施方案中,通过修饰诸如人IgG的233-236, 297, 和/或327-331等区域来削弱效应器功能,如WO 99/58572和Armour等, *Molecular Immunology* 40:585-593(2003); Reddy等, *J. Immunology* 164:1925-1933(2000)中描述的。在其它实施方案中,还可能想要修饰本公开的抗SIRP β 1抗体以修饰效应器功能以提高针对含有ITIM的Fc γ RIIb (CD32b)的寻找选择性以提高SIRP β 1抗体在相邻细胞上的聚簇而不激活体液应答,包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和抗体依赖性细胞吞噬。

[0246] 为了提高抗体的血清半衰期,可以将挽救受体结合表位掺入抗体(尤其是抗体片段),如例如美国专利5739277中描述的。如本文中使用的,术语“挽救受体结合表位”指IgG分子(例如IgG₁, IgG₂, IgG₃, 或IgG₄)的Fc区中负责提高IgG分子的体内血清半衰期的表位。其它氨基酸序列修饰。

[0247] (6) 多特异性抗体

[0248] 多特异性是具有针对至少两种不同表位,包括相同或另一种多肽(例如本公开的一种或多种SIRP β 1多肽)上的那些的结合特异性的抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体是双特异性抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体是三特异性抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体是四特异性抗体。此类抗体可以衍生自全长抗体或抗体片段(例如F(ab')₂双特异性抗体)。在一些实施方案中,多特异性抗体包含结合SIRP β 1上的第一位点的第一抗原结合区且包含结合SIRP β 1上的第二位点的第二抗原结合区。在一些实施方案中,多特异性抗体包含结合SIRP β 1的第一抗原结合区和结合第二多肽的第二抗原结合区。

[0249] 本文中提供的是包含结合SIRP β 1的第一抗原结合区(其中该第一抗原结合区包含本文中描述的抗体的六种HVR)和结合第二多肽的第二抗原结合区的多特异性抗体。在一些实施方案中,第一抗原结合区包含本文中描述的抗体的V_H或V_L。

[0250] 在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是推动穿越血脑屏障的运输的抗原。在一些实施方案中,本文中的抗体是缀合至推动穿越血脑屏障的运输的肽的。本领域知道推动穿越血脑屏障的运输的众多抗原和肽(见例如Gabathuler R., *Neurobiol. Dis.* 37:48-57(2010))。此类第二抗原和肽包括但不限于运铁蛋白受体(TR), 胰岛素受体(HIR), 胰岛素样生长因子受体(IGFR), 低密度脂蛋白受体相关蛋白1和2(LPR-1和2), 白喉毒素受体, 包括CRM197(白喉毒素的一种无毒突变体), TMEM 30(A)(翻转酶), 蛋白

质转导域,诸如TAT, Syn-B,或穿透素 (penetratin),聚精氨酸或一般带正电荷的肽,Angiopep肽,诸如ANG1005(见例如Gabathuler,2010),和在血脑屏障内皮细胞上富集的其他细胞表面蛋白(见例如Daneman等,PLoS One 5(10):e13741(2010))。在一些实施方案中,第二多肽是运铁蛋白。

[0251] 在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是致病蛋白质,选自淀粉样蛋白 β ,寡聚淀粉样蛋白 β ,淀粉样蛋白 β 斑块,淀粉样蛋白前体蛋白或其片段,Tau,IAPP, α -突触核蛋白,TDP-43,FUS蛋白,C9orf72(染色体9开放阅读框72),c9RAN蛋白,朊病毒蛋白,PrPSc,亨廷顿蛋白,降钙素,超氧化物歧化酶,共济失调蛋白,共济失调蛋白1,共济失调蛋白2,共济失调蛋白3,共济失调蛋白7,共济失调蛋白8,共济失调蛋白10,路易体,心房钠尿因子,胰岛淀粉样蛋白多肽,胰岛素,载脂蛋白AI,血清淀粉样蛋白A,medin,促乳素,甲状腺素运载蛋白,溶菌酶, β 2微球蛋白,凝溶胶蛋白,角膜上皮蛋白,半胱氨酸蛋白酶抑制剂,免疫球蛋白轻链AL,S-IBM蛋白,重复相关的非ATG(RAN)翻译产物,二肽重复(DPR)肽,甘氨酸-丙氨酸(GA)重复肽,甘氨酸-脯氨酸(GP)重复肽,甘氨酸-精氨酸(GR)重复肽,脯氨酸-丙氨酸(PA)重复肽,泛素,和脯氨酸-精氨酸(PR)重复肽。在一些实施方案中,第二多肽是Tau。在一些实施方案中,第二多肽是A β 。在一些实施方案中,第二多肽是TREM2。在一些实施方案中,第二多肽是 α -突触核蛋白。

[0252] 在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是在免疫细胞上表达的配体和/或蛋白质,其中该配体和/或蛋白质选自CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,PD-L1,CTLA-4,PD-L2,PD-1,B7-H3,B7-H4,HVEM,BTLA,KIR,GAL9,TIM3,A2AR,LAG-3,和磷脂酰丝氨酸。

[0253] 在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是在一种或多种肿瘤细胞上表达的蛋白质,脂质,多糖,或糖脂和其任何组合。

[0254] 在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是免疫球蛋白样受体,诸如TREM2。在任何多特异性抗体的一些实施方案中,第二多肽是在髓样谱系细胞上表达的免疫球蛋白样受体。

[0255] 多价抗体含有至少一条多肽链(且优选两条多肽链),其中该一条或多条多肽链包含两个或更多个可变域。例如,一条或多条多肽链可包含VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc,其中VD1是第一可变域,VD2是第二可变域,Fc是Fc区的一条多肽链,X1和X2代表氨基酸或多肽,且n是0或1。类似地,一条或多条多肽链可包含V_H-C_H1-柔性接头-V_H-C_H1-Fc区链;或V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc区链。本文中的多价抗体优选进一步包含至少两条(且优选四条)轻链可变域多肽。本文中的多价抗体例如可包含约两条至约八条轻链可变域多肽。本文中涵盖的轻链可变域多肽包含轻链可变域且任选地进一步包含CL域。

[0256] 用于生成多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两对免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见Milstein和Cuellar,Nature 305:537(1983),WO 93/08829,和Traunecker等,EMBO J.10:3655(1991)),和“节-入-穴”工程化(参见例如美国专利No.5,731,168)。还参见WO 2013/026833(CrossMab)。也可以通过用于生成抗体Fc-异二聚体分子的工程化静电操纵效应(WO 2009/089004A1);交联两个或更多个抗体(参见例如美国专利No.4,676,980);使用亮氨酸;使用用于生成双特异性抗体片段的“双抗体”技术(参见例如Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993));及使用单链Fv

(scFv) 二聚体 (参见例如 Gruber 等, J. Immunol., 152:5368 (1994)); 及如例如 Tutt 等, J. Immunol. 147:60 (1991) 中所描述的, 制备三特异性抗体来生成多特异性抗体。

[0257] 本文中还包括具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化改造抗体, 包括“章鱼抗体” (参见例如 US 2006/0025576)。本文中的抗体还包括包含结合多个 SIRPβ1 的抗原结合位点的“双重作用 FAb”或“DAF” (参见例如 US 2008/0069820)。

[0258] (7) 抗体变体

[0259] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 涵盖抗体的氨基酸序列变体。例如, 可能希望改进抗体的结合亲和力和/或其它生物学特性。

[0260] (i) 替代, 插入, 和删除变体

[0261] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中, 提供了具有一处或多处氨基酸替代的抗体变体。抗体的氨基酸序列变体可以通过将适宜的修饰引入编码抗体的核苷酸序列或通过肽合成制备的。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内的残基删除和/或插入和/或替代。

[0262] 表1: 氨基酸替代

[0263]	初始残基	例示性替代	优选的替代
	Ala(A)	Val; Leu; Ile	Val
[0264]	Arg(R)	Lys; Gln; Asn	Lys
	Asn(N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
	Asp(D)	Glu; Asn	Glu
	Cys(C)	Ser; Ala	Ser
	Gln(Q)	Asn; Glu	Asn
	Glu(E)	Asp; Gln	Asp
	Gly(G)	Ala	Ala
	His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
	Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
	Leu(L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
	Lys(K)	Arg; Gln; Asn	Arg
	Met(M)	Leu; Phe; Ile	Leu
	Phe(F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
	Pro(P)	Ala	Ala
	Ser(S)	Thr	Thr
	Thr(T)	Ser	Ser
	Trp(W)	Tyr; Phe	Tyr
	Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
	Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0265] 通过选择在它们维持下述各项的效果方面差异显著的替代来实现抗体的生物学特性的实质性修饰: (a) 替代的区域中多肽主链的结构, 例如作为片层或螺旋构象, (b) 靶位点处分子的电荷或疏水性, 或 (c) 侧链的体积。天然发生残基基于共同侧链特性来分组:

[0266] (1) 疏水性的: 正亮氨酸, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0267] (2) 中性亲水性的: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0268] (3) 酸性的: Asp, Glu;

[0269] (4) 碱性的: His, Lys, Arg;

[0270] (5) 影响链取向的残基: Gly, Pro; 和

[0271] (6) 芳香族的: Trp, Tyr, Phe。

[0272] 例如, 非保守替代可牵涉这些类之一的一个成员交换来自另一类的一个成员。可以将此类替代残基引入例如人抗体中与非人抗体同源的区域或分子的非同源区。

[0273] 在对本文中描述的多肽或抗体进行改变时, 依照某些实施方案, 可以考虑氨基酸的疏水指数。已经基于它疏水性和电荷特征对每种氨基酸指派疏水指数。它们是: 异亮氨酸 (+4.5); 缬氨酸 (+4.2); 亮氨酸 (+3.8); 苯丙氨酸 (+2.8); 半胱氨酸/胱氨酸 (+2.5); 甲硫氨酸 (+1.9); 丙氨酸 (+1.8); 甘氨酸 (-0.4); 苏氨酸 (-0.7); 丝氨酸 (-0.8); 色氨酸 (-0.9); 酪氨酸 (-1.3); 脯氨酸 (-1.6); 组氨酸 (-3.2); 谷氨酸 (-3.5); 谷氨酰胺 (-3.5); 天冬氨酸 (-3.5); 天冬酰胺 (-3.5); 赖氨酸 (-3.9); 和精氨酸 (-4.5)。

[0274] 本领域理解疏水氨基酸指数在赋予蛋白质相互作用生物学功能中的重要性 (Kyte 等, J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982))。已知某些氨基酸能替代具有相似疏水指数或得分的其它氨基酸并仍然保留相似的生物学活性。在基于疏水指数进行改变时, 在某些实施方案中, 包括其疏水指数在 ± 2 内的氨基酸的替代。在某些实施方案中, 包括在 ± 1 内的那些, 而且在某些实施方案中, 包括在 ± 0.5 内的那些。

[0275] 本领域还理解的是可以基于疏水性有效进行类似氨基酸的替代, 特别是在由此创建的生物学功能性蛋白质或肽旨在用于免疫学实施方案的情况中, 如本案中的。在某些实施方案中, 蛋白质的最大局部平均亲水性 (如由它的相邻氨基酸的亲水性决定的) 与它的免疫原性和抗原性, 即蛋白质的生物学特性有关。

[0276] 已经将下面的亲水性值指派给这些氨基酸残基: 精氨酸 (+3.0); 赖氨酸 (+3.0 $\pm$ 1); 天冬氨酸 (+3.0 $\pm$ 1); 谷氨酸 (+3.0 $\pm$ 1); 丝氨酸 (+0.3); 天冬酰胺 (+0.2); 谷氨酰胺 (+0.2); 甘氨酸 (0); 苏氨酸 (-0.4); 脯氨酸 (-0.5 $\pm$ 1); 丙氨酸 (-0.5); 组氨酸 (-0.5); 半胱氨酸 (-1.0); 甲硫氨酸 (-1.3); 缬氨酸 (-1.5); 亮氨酸 (-1.8); 异亮氨酸 (-1.8); 酪氨酸 (-2.3); 苯丙氨酸 (-2.5) 和色氨酸 (-3.4)。在基于相似亲水性值进行改变时, 在某些实施方案中, 包括其亲水性值在 ± 2 内的氨基酸的替代, 在某些实施方案中, 包括在 ± 1 内的那些, 而且在某些实施方案中, 包括在 ± 0.5 内的那些。还能基于亲水性自一级氨基酸序列鉴定表位。这些区域也称作“表位核心区”。

[0277] 在某些实施方案中, 可以在一个或多个 HVR 内发生替代, 插入, 或删除, 只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如, 可以在 HVR 中做出保守变化 (例如保守替代, 如本文中提供的), 其没有实质性降低结合亲和力。此类变化可以例如在 HVR 中的抗原接触残基以外。在上文提供的变体 VH 和 VL 序列的某些实施方案中, 每个 HVR 或是未改变的, 或是含有不多于 1, 2 或 3 处氨基酸替代。

[0278] 氨基酸序列插入包括长度范围为 1 个残基至包含 100 或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合, 以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有 N 端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体的 N 或 C 端与酶 (例如对于 ADEPT) 或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

[0279] 还可以替代不牵涉维持抗体的正确构象的任何半胱氨酸残基, 一般用丝氨酸, 用

于改善分子的氧化稳定性和防止异常交联。反之,可以将半胱氨酸键添加至抗体以改善它的稳定性(特别是在抗体是抗体片段,诸如Fv片段的情况下)。

[0280] (ii) 糖基化变体

[0281] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,改变抗体以提高或降低抗体糖基化的程度。可以通过改变氨基酸序列,使得创建或消除一个或多个糖基化位点来方便地实现对抗体添加或删除糖基化位点。

[0282] 抗体的糖基化通常是N连接的或O连接的。N连接指碳水化合物模块附着至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸)是碳水化合物模块酶促附着至天冬酰胺侧链的识别序列。如此,这些三肽序列任一在多肽中的存在创建潜在的糖基化位点。O连接的糖基化指糖N-乙酰基半乳糖胺,半乳糖,或木糖之一附着至羟基氨基酸,最常见丝氨酸或苏氨酸,尽管也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。

[0283] 通过改变氨基酸序列,使得它含有一个或多个上文描述的三肽序列(用于N连接的糖基化位点)来方便地实现对抗体添加糖基化位点。还可以通过对原始抗体的序列添加或替代一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基来进行改变(用于O连接的糖基化位点)。

[0284] 在抗体包含Fc区的情况中,可以改变附着于Fc区的碳水化合物。由哺乳动物细胞生成的天然抗体通常包含分支的,双触角寡糖,其一般通过N连接附着于Fc区的CH2域的依照Kabat编号方式的Asn297。寡糖可以包括各种碳水化合物,例如甘露糖,N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc),半乳糖,和唾液酸,以及附着于双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可以对本发明抗体中的寡糖进行修饰以创建具有某些改良特性的抗体变体。

[0285] 在一个实施方案中,提供了具有缺乏(直接或间接)附着于Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构的抗体变体。参见例如美国专利公开文本No.2003/0157108和2004/0093621。涉及“脱岩藻糖基化的”或“岩藻糖缺乏的”抗体变体的出版物的例子包括:US 2003/0157108;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;Okazaki等,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够生成脱岩藻糖基化抗体的细胞系的例子包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Led 3 CHO细胞(Ripka等,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);US 2003/0157108),和敲除细胞系,诸如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(见例如Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda等,Biotechnol.Bioeng.94(4):680-688(2006))。

[0286] (iii) 经修饰的恒定区

[0287] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,抗体Fc是抗体Fc同种型和/或修饰。在一些实施方案中,抗体Fc同种型和/或修饰能够结合Fc γ 受体。

[0288] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,经修饰的抗体Fc是IgG1经修饰的Fc。在一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc包含一处或多处修饰。例如,在一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc包含一处或多处氨基酸替代(例如相对于相同同种型的野生型Fc区)。在一些实施方案中,一处或多处氨基酸替代选自N297A(Bolt S等,(1993) Eur J Immunol 23:403-411),D265A(Shields等,(2001) R.J.Biol.Chem.276,6591-6604),L234A,L235A

(Hutchins等, (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984; Alegre等, (1994) Transplantation 57:1537-1543.31; Xu等, (2000) Cell Immunol, 200:16-26), G237A (Alegre等, (1994) Transplantation 57:1537-1543.31; Xu等, (2000) Cell Immunol, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern等, (2007) Blood, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky等, (2008) Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, 和/或 T256E, 其中氨基酸位置依照EU编号规则。

[0289] 在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的N297A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的D265A和N297A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的D270A突变。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的L234A和L235A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的L234A和G237A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的L234A, L235A和G237A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G和A330R突变中的一项或多项(包括所有)。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的S267E/L328F突变中的一项或多项。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G和A330R突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的P238D, L328E, G237D, H268D, P271G和A330R突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G和A330R突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的P238D, S267E, L328E, G237D, H268D, P271G和A330R突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的C226S, C229S, E233P, L234V, 和L235A突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的L234F, L235E, 和P331S突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的S267E和L328F突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含依照EU编号方式的S267E突变。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包含用IgG2的CH1和铰链区(依照EU编号方式的IgG2的氨基酸118-230)替代IgG1的恒定重1(CH1)和铰链区, 及卡帕轻链。

[0290] 在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, Fc包括如下的两处或更多处氨基酸替代, 其与具有不包括该两处或更多处氨基酸替代的Fc区的对应抗体相比提高抗体聚簇但不活化补体。因而, 在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc是包含Fc区的抗体, 其中该抗体包含位置E430G处的氨基酸替代和Fc区中选自依照EU编号方式的L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 和其任何组合的残基位置处的一处或多处氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G, L243A, L235A, 和P331S处的氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和P331S处的氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和K322A处的氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G, A330S, 和P331S处的氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G, K322A, A330S, 和P331S处的氨基酸替代。在一些实施方案中, IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G, K322A, 和A330S

处的氨基酸替代。在一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,K322A,和P331S处的氨基酸替代。

[0291] 在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中,本文中的IgG1经修饰的Fc可以进一步与依照EU编号规则的A330L突变(Lazar等,Proc Natl Acad Sci USA,103:4005-4010(2006)),或L234F,L235E,和/或P331S突变中的一项或多项(Sazinsky等,Proc Natl Acad Sci USA,105:20167-20172(2008))组合以消除补体活化。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc可以进一步包含依照EU编号方式的A330L,A330S,L234F,L235E,和/或P331S中的一项或多项。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc可以进一步包含一处或多处突变以增强抗体在人血清中的半衰期(例如依照EU编号规则的M252Y,S254T,和T256E突变中的一项或多项(包括所有))。在任何IgG1经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG1经修饰的Fc可以进一步包含依照EU编号方式的E430G,E430S,E430F,E430T,E345K,E345Q,E345R,E345Y,S440Y,和/或S440W中的一项或多项。

[0292] 本公开的其它方面涉及具有经修饰的恒定区(即Fc区)的抗体。如果改造成消除Fc γ R结合的话,依赖于结合Fc γ R受体来活化靶定受体的抗体可能丧失它的激动剂活性(见例如Wilson等,Cancer Cell 19:101-113(2011);Armour等,Immunology 40:585-593(2003);和White等,Cancer Cell 27:138-148(2015))。照此,认为当抗体具有来自人IgG2同种型(CH1和铰链区)的Fc域或能够优先结合抑制性Fc γ RIIB受体的另一型的Fc域,或其变异时,具有正确表位特异性的本公开的抗SIRP β 1抗体能活化靶抗原,伴有最低限度的不利作用。

[0293] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,经修饰的抗体Fc是IgG2经修饰的Fc。在一些实施方案中,IgG2经修饰的Fc包含一处或多处修饰。例如,在一些实施方案中,IgG2经修饰的Fc包含一处或多处氨基酸替代(例如相对于相同同种型的野生型Fc区)。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,一处或多处氨基酸替代选自依照EU编号规则的V234A(Alegre等,Transplantation 57:1537-1543(1994);Xu等,Cell Immunol,200:16-26(2000));G237A(Cole等,Transplantation,68:563-571(1999));H268Q,V309L,A330S,P331S(US 2007/0148167;Armour等,Eur J Immunol 29:2613-2624(1999);Armour等,The Haematology Journal 1(Suppl.1):27(2000);Armour等,The Haematology Journal 1(Suppl.1):27(2000)),C219S,和/或C220S(White等,Cancer Cell 27,138-148(2015));S267E,L328F(Chu等,Mol Immunol,45:3926-3933(2008));和M252Y,S254T,和/或T256E。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置V234A和G237A处的氨基酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置C219S或C220S处的氨基酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置A330S和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置S267E和L328F处的氨基酸替代。

[0294] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号规则的C127S氨基酸替代(White等,(2015)Cancer Cell 27,138-148;Lightle等,Protein Sci.19:753-762(2010);和WO 2008/079246)。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,抗体具有IgG2同种型及包含依照EU编号规则的C214S氨基酸替代的卡帕轻链恒定域(White等,Cancer Cell 27:138-148(2015);Lightle等,Protein Sci.19:753-762(2010);和WO 2008/079246)。

[0295] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号规则的C220S氨基

酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,抗体具有IgG2同种型及包含依照EU编号规则的C214S氨基酸替代的卡帕轻链恒定域。

[0296] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号规则的C219S氨基酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,抗体具有IgG2同种型及包含依照EU编号规则的C214S氨基酸替代的卡帕轻链恒定域。

[0297] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包括IgG2同种型重链恒定域1(CH1)和铰链区(White等,Cancer Cell 27:138-148(2015))。在任何IgG2经修饰的Fc的某些实施方案中,IgG2同种型CH1和铰链区包含依照EU编号方式的118-230的氨基酸序列。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,抗体Fc区包含依照EU编号规则的S267E氨基酸替代,L328F氨基酸替代,或二者,和/或N297A或N297Q氨基酸替代。

[0298] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc进一步包含依照EU编号方式的位置E430G,E430S,E430F,E430T,E345K,E345Q,E345R,E345Y,S440Y,和S440W处的一处或多处氨基酸替代。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc可以进一步包含一处或多处突变以增强抗体在人血清中的半衰期(例如依照EU编号规则的M252Y,S254T,和T256E突变中的一项或多项(包括所有))。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc可以进一步包含A330S和P331S。

[0299] 在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc是IgG2/4杂合Fc。在一些实施方案中,IgG2/4杂合Fc包含IgG2 aa 118至260和IgG4 aa 261至447。在任何IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置H268Q,V309L,A330S,和P331S处的一处或多处氨基酸替代。

[0300] 在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含选自依照EU编号方式的A330L,L234F,L235E,或P331S的一处或多处另外的氨基酸替代;和其任何组合。

[0301] 在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的某些实施方案中,Fc包含选自依照EU编号方式的C127S,L234A,L234F,L235A,L235E,S267E,K322A,L328F,A330S,P331S,E345R,E430G,S440Y,和其任何组合的残基位置处的一处或多处氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,L243A,L235A,和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和K322A处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,A330S,和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,K322A,和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,K322A,和A330S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,K322A,和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置S267E和L328F处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置C127S处的氨基酸替代。在任何IgG1和/或IgG2经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E345R,E430G和S440Y处的氨基酸替代。

[0302] 在本文中提供的任何抗体的一些实施方案中,经修饰的抗体Fc是IgG4经修饰的Fc。在一些实施方案中,IgG4经修饰的Fc包含一处或多处修饰。例如,在一些实施方案中,IgG4经修饰的Fc包含一处或多处氨基酸替代(例如相对于相同同种型的野生型Fc区)。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,一处或多处氨基酸替代选自依照EU编号规则的L235A,G237A,S229P,L236E(Reddy等,J Immunol 164:1925-1933(2000)),S267E,E318A,L328F,M252Y,S254T,和/或T256E。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc可以进一步包含依照EU编号规则的L235A,G237A,和E318A。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc可以进一步包含依照EU编号规则的S228P和L235E。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG4经修饰的Fc可以进一步包含依照EU编号规则的S267E和L328F。

[0303] 在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG4经修饰的Fc可以与依照EU编号规则的S228P突变(Angal等,Mol Immunol.30:105-108(1993))和/或(Peters等,J Biol Chem.287(29):24525-33(2012))中描述的一处或多处突变组合以增强抗体稳定化。

[0304] 在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,IgG4经修饰的Fc可以进一步包含一处或多处突变以增强抗体在人血清中的半衰期(例如依照EU编号规则的M252Y,S254T,和T256E突变中的一项或多项(包括所有))。

[0305] 在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的L235E。在任何IgG4经修饰的Fc的某些实施方案中,Fc包含选自依照EU编号方式的C127S,F234A,L235A,L235E,S267E,K322A,L328F,E345R,E430G,S440Y,和其任何组合的残基位置处的一处或多处氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G,L243A,L235A,和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和P331S处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430G和K322A处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E430处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc区包含依照EU编号方式的位置E430G和K322A处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置S267E和L328F处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置C127S处的氨基酸替代。在任何IgG4经修饰的Fc的一些实施方案中,Fc包含依照EU编号方式的位置E345R,E430G和S440Y处的氨基酸替代。

[0306] (8) 其它抗体修饰

[0307] 在任何抗体的一些实施方案中,抗体是衍生物。术语“衍生物”指包括除了氨基酸(或核酸)的插入,删除,或替代以外的化学修饰的分子。在某些实施方案中,衍生物包含共价修饰,包括但不限于与聚合物,脂质,或其它有机或无机模块成化学键。在某些实施方案中,经化学修饰的抗原结合蛋白可具有比未经化学修饰的抗原结合蛋白更长的循环半衰期。在某些实施方案中,经化学修饰的抗原结合蛋白可具有改善的针对期望细胞,组织,和/或器官的靶向能力。在一些实施方案中,衍生物抗原结合蛋白经共价修饰以包括一种或多种水溶性聚合物附着,包括但不限于聚乙二醇,聚氧乙二醇,或聚丙二醇。见例如美国专利No.4640835,4496689,4301144,4670417,4791192和4179337。在某些实施方案中,衍生物抗原结合蛋白包含一种或多种聚合物,包括但不限于单甲氧基-聚乙二醇,右旋糖酐,纤维素,乙二醇/丙二醇的共聚物,羧甲基纤维素,多乙烯吡咯烷酮,聚-1,3-二氧杂环戊烷,聚-1,3,

6-三氧杂环己烷, 乙烯/马来酸酐共聚物, 聚氨基酸 (或是均聚物或是随机共聚物), 聚-(N-乙烯吡咯烷酮)-聚乙二醇, 丙二醇均聚物, 聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物, 聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油) 和聚乙烯醇, 以及此类聚合物的混合物。

[0308] 在某些实施方案中, 衍生物是用聚乙二醇 (PEG) 亚基共价修饰的。在某些实施方案中, 一种或多种水溶性聚合物在衍生物的一个或多个特定位置处, 例如在氨基末端处成键。在某些实施方案中, 一种或多种水溶性聚合物随机附着于衍生物的一个或多个侧链。在某些实施方案中, 使用PEG来改善抗原结合蛋白的治疗能力。在某些实施方案中, 使用PEG来改善人源化抗体的治疗能力。例如在美国专利No. 6133426中讨论了某些此类方法, 据此通过援引将其收录用于任何目的。

[0309] 常常在药学工业中使用肽类似物作为具有与模板肽的那些类似的特性的非肽药物。这些类型的非肽化合物称作肽模拟物 (“peptide mimetics” 或 “peptidomimetics”) (Fauchere, J. Adv. Drug Res., 15:29 (1986); 和 Evans 等, J. Med. Chem., 30:1229 (1987), 通过援引将其收入本文用于任何目的)。常常借助计算机分子建模来开发此类化合物。可以使用在结构上与治疗有用肽相似的肽模拟物来产生相似的治疗或预防效果。一般地, 肽模拟物在结构上与范例多肽 (即具有生化特性或药理学活性的多肽), 诸如人抗体相似, 但是有一处或多处肽连接任选地通过本领域公知的方法用选自下述的连接替换: $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (顺式和反式), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, 和 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。在某些实施方案中可使用将共有序列的一个或多个氨基酸用相同类型的D-氨基酸系统性替代 (例如D-赖氨酸代替L-赖氨酸) 来生成更加稳定的肽。另外, 可以通过本领域已知的方法生成包含共有序列或实质性相同的共有序列变异的受约束的肽 (Rizo和Gierasch, Ann. Rev. Biochem., 61:387 (1992), 通过援引收入本文用于任何目的); 例如通过添加能够形成环化肽的分子内二硫桥的内部半胱氨酸残基。

[0310] 药物缀合牵涉偶联生物学活性细胞毒性 (抗癌) 载荷或药物至特异性靶向某些肿瘤标志物 (例如, 理想地, 仅仅在肿瘤细胞中或上找到的多肽) 的抗体。抗体在身体中追踪这些蛋白质并将它们自身附着至癌细胞的表面。抗体和靶蛋白 (抗原) 之间的生化反应触发肿瘤细胞中的信号, 然后与细胞毒素一起吸收或内在化抗体。ADC内在化后, 细胞毒性药物释放并杀死癌症。由于这种靶向, 理想地, 药物比其它化学治疗剂具有更低的副作用并给出更宽的治疗窗。本领域公开并知道缀合抗体的技术 (见例如 Jane de Lartigue OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; 和 Ducry 等, Bioconjugate Chemistry 21(1):5-13 (2010))。

[0311] II. 抗体活性

[0312] 在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合人SIRPα的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合人SIRPγ的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合人SIRPβ1同等型3的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合小鼠SIRPβ1的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合食蟹猴SIRPβ1的抗SIRPβ1抗体。在一些实施方案中, 提供了结合人SIRPβ1同等型1, 但不结合食蟹猴SIRPβ1同等型1的抗SIRPβ1抗体。

[0313] 在一些实施方案中, 可以使用ForteBio Octet® Red384系统 (ForteBio, Menlo

Park, CA) 测定抗SIRP β 1抗体对抗原的结合,例如如实施例1中描述的。可以使用例如抗体的Fab片段(用于单价结合)或全长抗体诸如IgG(用于二价结合,或亲合力)测定抗体结合。使用ForteBio Octet® Red384系统用于全长抗体的一种例示性结合测定法如下。将抗体加载到AHQ传感器上。然后将加载的抗体暴露于抗原,并以多个时间间隔(诸如3分钟)在测定缓冲液中测量解离速率。然后可以在与系统一起提供的数据分析软件中使用结合模型拟合动力学数据。为了抗体Fab片段亲和力测量,在一些实施方案中,可以将抗原-Fc加载到AHQ传感器上,然后暴露于抗体Fab片段。如上文测量解离速率,并使用与系统一起提供的软件分析数据。

[0314] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,抗SIRP β 1抗体在测定法中在体外激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性,在该测定法中抗SIRP β 1抗体固定化在固体支持物,诸如培养板上,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合。在一些实施方案中,提供了在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的抗SIRP β 1抗体。实施例3和4中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否在体外激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的一种非限制性例示性测定法。例如,将分离的单核细胞饥饿一段时间,诸如4小时,然后与抗SIRP β 1抗体一起温育,例如在抗IgG抗体存在下。温育后,裂解细胞并测量Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化,例如使用抗磷酸酪氨酸和/或抗磷酸丝氨酸抗体。Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化的升高指示SIRP β 1活性的升高(即SIRP β 1活性的激动剂)。作为另一个例子,可以将单核细胞与抗SRP β 1抗体一起在表达Fc γ 受体的辅助细胞,诸如B细胞存在下温育。温育后,裂解细胞并如上文测定Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化。Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化的升高指示SIRP β 1活性的升高(即,抗SIRP β 1抗体是SIRP β 1活性的激动剂)。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性的一种非限制性例示性测定法包含将抗SIRP β 1抗体施用于人SIRP β 1BAC转基因C57BL/6小鼠,并分离CD14阳性单核细胞,例如通过FACS。然后裂解单核细胞并如上文描述的测量Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化。Syk, ERK, AKT, SIRP β 1, 和/或DAP12中一种或多种的磷酸化的升高指示SIRP β 1活性的升高(即SIRP β 1活性的激动剂)。

[0315] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发的抗SIRP β 1抗体。实施例5和6中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否诱导或提高免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发的非限制性例示性体外测定法。例如,使原代嗜中性细胞与抗SIRP β 1抗体接触并使用通用氧化应激指示物,诸如荧光染料CM-H₂DCFDA检测反应性氧种类(ROS)的生成。或者,可以使用在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体进行测定法。

[0316] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表

达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外诱导或提高单核细胞中的IL-8表达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达的抗SIRP β 1抗体。实施例5中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否诱导或提高单核细胞中的IL-8表达的一种非限制性例示性体外测定法。例如,可以用在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体刺激原代单核细胞,例如过夜。可以收集上清液以测定IL-8释放。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内诱导或提高单核细胞中的IL-8表达的一种非限制性例示性测定法包含将抗SIRP β 1抗体施用于人SIRP β 1BAC转基因C57BL/6小鼠并获得一份或多份血液样品。可以使用商品化测定法,诸如Duoset ELISA试剂盒(R&D Systems)测定IL-8的血清浓度。

[0317] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达的抗SIRP β 1抗体。实施例6中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否诱导或提高TNF α 表达的一种非限制性例示性体外测定法。例如,可以在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体存在下用LPS刺激单核细胞衍生巨噬细胞或树突细胞,例如过夜。可以收集上清液以测定TNF α 释放。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内诱导或提高巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达的一种非限制性例示性测定法包含连同LPS(诸如5 μ g LPS/小鼠)将抗SIRP β 1抗体施用于人SIRP β 1BAC转基因C57BL/6小鼠。然后处死小鼠,例如通过CO₂窒息并回收腹膜液并通过离心来澄清。可以使用商品化测定法,诸如Duoset ELISA试剂盒(R&D Systems)测定TNF- α 浓度。

[0318] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除的抗SIRP β 1抗体。实施例7中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬的一种非限制性例示性体外测定法。例如,使原代嗜中性细胞与在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体接触。在调理性抗体,诸如抗CD20抗体存在下与嗜中性细胞和固定化抗SIRP β 1抗体一起共培养造成表达萤光素酶的癌细胞,诸如Raji B细胞淋巴瘤细胞。通过测量萤光素酶活性来量化可存活Raji细胞。在抗SIRP β 1抗体存在下可存活Raji细胞与IgG对照抗体相比的减少指示抗SIRP β 1抗体诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除的一种非限制性例示性测定法包含将表达GFP的B16F10黑色素瘤细胞静脉内注射入人SIRP β 1 BAC转基因小鼠。然后与调理性抗gp75抗体一起用抗SIRP β 1抗体处理小鼠。收集外周血,裂解血红细胞,并在FACS缓冲液中重悬浮血白细胞。将嗜中性细胞用抗CD11b和抗Ly6G抗体染色并通过流式细胞术分析自摄入的肿瘤细胞获取的绿色荧光信号。嗜中性细胞中绿色荧光信号与用同种型匹配对照抗体的相同实验相比的升高指示抗SIRP β 1抗体诱导或提高嗜中性细胞介导的吞噬。

[0319] 用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除的又一种非限制性例示性测定法使用肺转移模型,例如如下。对缺乏活化性Fc γ R表达的Fc受体 γ 链缺陷C57BL/6小鼠静脉内注射B16F10黑色素瘤细胞。然后与调理性抗gp75抗体组合与抗SIRP β 1抗体一起静脉内注射自人SIRP β 1BAC转基因小鼠分离的骨髓嗜中性细胞。一段时间后,对小鼠处以安乐死并收获和固定肺。对具有深色色素沉着的转移性肿瘤结节的数目目测计数。转移性肿瘤结节的数目与用同种型匹配的对照抗体的相同实验相比的减少指示抗SIRP β 1抗体在体内诱导或提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除。

[0320] 在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外提高巨噬细胞上的TREM2表达的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达的抗SIRP β 1抗体。实施例16中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否提高巨噬细胞上的TREM2表达的一种非限制性例示性体外测定法。例如,将在用M-CSF的培养中分化的单核细胞衍生巨噬细胞与在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体一起温育。分析巨噬细胞上的TREM2表达,例如通过FACS分析。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内提高巨噬细胞上的TREM2表达的一种非限制性例示性测定法如下。用注射入腹膜的陈化无菌巯基乙酸盐培养基攻击人SIRP β 1BAC转基因C57BL/6小鼠。攻击后,用抗SIRP β 1抗体处理小鼠。然后处死小鼠,并在安乐死后收获腹膜巨噬细胞,例如通过用PBS冲洗腹膜腔。巨噬细胞定义为CD11b+Ly6C-F4/80+细胞,而且可以通过FACS来分析以测定TREM2表达水平。

[0321] 在一些实施方案中,提供了单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时在体外和/或在体内提高巨噬细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时在体外提高巨噬细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时在体内提高巨噬细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体外提高树突细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。在一些实施方案中,提供了在体内提高树突细胞的存活力的抗SIRP β 1抗体。实施例17,18,和19中描述了用于确定抗SIRP β 1抗体是否单独或与激动性抗TREM2抗体组合时在体外提高巨噬细胞的存活力的非限制性例示性体外测定法。例如,将在用M-CSF培养中分化的单核细胞衍生巨噬细胞与在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体一起且在有或无抗TREM2抗体的情况下温育。测量细胞存活力,例如使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega),一种相对于样品中的ATP浓度生成发光信号的试剂。可以使用一种类似的测定法来确定抗SIRP β 1抗体是否在体外提高骨髓衍生巨噬细胞或树突细胞的存活力。对于这种测定法,用M-CSF(用于分化巨噬细胞)或GM-CSF(用于分化树突细胞)培养骨髓细胞。将巨噬细胞或树突细胞与在固体支持物,诸如培养板上固定化,或受到抗IgG二抗结合,或受到辅助细胞上的Fc γ 受体结合的抗SIRP β 1抗体一起且在有或无抗TREM2抗体的情况下温育。如上文,测量细胞存活力,例如使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega),一种相对于样品中的ATP浓度生成发光信号的试剂。用以确定抗SIRP β 1抗体是否在体内提高巨噬细胞的存活力的一种非限制性例示性测定法如下。由于M-CSF介导的存活信号的消除,用针对CSF1R的阻断性抗体的延长处理消减腹膜和组织驻留F4/80+巨噬

细胞。对于这种测定法,连同抗SIRP β 1抗体对人SIRP β 1BAC转基因C57BL/6小鼠施用抗CSF1R抗体。处理后,处死小鼠,例如通过CO₂窒息,并通过心脏穿刺来收集外周血。通过用PBS灌洗来收集腹膜巨噬细胞。通过在血液和腹膜中的CD11b+Ly6C-F4/80+细胞上设门通过FACS对巨噬细胞群体计数。

[0322] III. 核酸,载体,和宿主细胞

[0323] 可以使用重组方法和组合物来生成本公开的抗SIRP β 1抗体,例如如美国专利No. 4816567中描述的。在一些实施方案中,提供了具有编码本公开的任何抗SIRP β 1抗体的核苷酸序列的分离的核酸。此类核酸可编码包含抗SIRP β 1抗体的V_L的氨基酸序列和/或包含V_H的氨基酸序列(例如抗体的轻和/或重链)。在一些实施方案中,提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如表达载体)。在一些实施方案中,还提供了包含此类核酸的宿主细胞。在一些实施方案中,宿主细胞包含(例如经转导):(1) 包含编码包含抗体的V_L的氨基酸序列和包含抗体的V_H的氨基酸序列的核酸的载体,或(2) 包含编码包含抗体的V_L的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体的V_H的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一些实施方案中,宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0, NS0, Sp20细胞)。本公开的宿主细胞还包括但不限于分离的细胞,体外培养的细胞,和离体培养的细胞。

[0324] 提供了生成本公开的抗SIRP β 1抗体的方法。在一些实施方案中,该方法包括在适合于抗体表达的条件下培养包含编码抗SIRP β 1抗体的核酸的本公开的宿主细胞。在一些实施方案中,随后自宿主细胞(或宿主细胞培养培养基)回收抗体。

[0325] 为了重组生成本公开的抗SIRP β 1抗体,分离编码抗SIRP β 1抗体的核酸并插入一种或多种载体用于进一步在宿主细胞中克隆和/或表达。可以使用常规规程(例如通过使用能够特异性结合编码抗体的重和轻链的基因的寡核苷酸探针)容易地对此类核酸分离和测序。

[0326] 包含编码本公开的任何抗SIRP β 1抗体,或本文中描述的多肽(包括抗体)或其细胞表面表达片段的核酸序列的合适的载体包括但不限于克隆载体和表达载体。合适的克隆载体可以依照标准技术来构建,或者可以选自本领域可得的极其多种克隆载体。虽然选择的克隆载体可以依照预期使用的宿主细胞而变化,但是有用的克隆载体一般具有自我复制的能力,可拥有用于特定限制性内切核酸酶的单一靶,和/或可携带可用于选择包含该载体的克隆的标志物的基因。合适的例子包括质粒和细菌病毒,例如pUC18, pUC19, Bluescript(例如pBS SK+)和它的衍生物, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 噬菌体DNA, 和穿梭载体, 诸如pSA3和pAT28。这些和许多其它克隆载体自供应商, 诸如BioRad, Strategene, 和Invitrogen可得。

[0327] 对于克隆或表达抗体编码载体合适的宿主细胞包括原核或真核细胞。例如,可以在细菌中生成本公开的抗SIRP β 1抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应器功能时。为了在细菌中表达抗体片段和多肽(例如美国专利No. 5648237, 5789199, 和5840523。表达后,可以将抗体在可溶性级分中自细菌细胞团糊分离,并可以进一步纯化。

[0328] 在原核生物外,真核微生物诸如丝状真菌或酵母也是适合于抗体编码载体的克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已经“人源化”,导致生成具有部分或完全人的糖基化样式的抗体的真菌和酵母菌株(例如Gerengross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004); 和Li等, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006))。

[0329] 适合于表达糖基化抗体的宿主细胞也可以自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)衍生。无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已经鉴定出许多杆状病毒株,其可以与昆虫细胞一起使用,特别是用于转染草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。也可以利用植物细胞培养物作为宿主(例如美国专利No.5,959,177,6,040,498,6,420,548,7,125,978和6,417,429,其描述了用于在转基因植物中生成抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0330] 也可以使用脊椎动物细胞作为宿主。例如,适合于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可以是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是经SV40转化的猴肾CV1系(COS-7);人胚肾系(293或293细胞,如记载于例如Graham等,J.Gen Virol.36:59(1977)的);幼年仓鼠肾细胞(BHK);小鼠塞托利(sertoli)细胞(TM4细胞,如记载于例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)的);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);牛鼠(buffalo rat)肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳房肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如记载于例如Mather等,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)的;MRC 5细胞;和FS4细胞。其它有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR⁻CHO细胞(Urlaub等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系诸如Y0,NS0和Sp2/0。关于适合于抗体生成的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见例如Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ),第255-268页(2003)。

[0331] IV. 药学组合物/配制剂

[0332] 本文中提供的是包含本公开的抗SIRPβ1抗体和药学可接受载剂的药学组合物和/或药学配制剂。

[0333] 在一些实施方案中,药学可接受载剂优选是在采用的剂量和浓度对接受者无毒的。本文中描述的抗体可以配制成固体,半固体,液体或气体形式的制剂。此类配制剂的例子包括但不限于片剂,胶囊剂,粉剂,颗粒剂,软膏剂,溶液剂,栓剂,注射剂,吸入剂,凝胶剂,微球剂,和气雾剂。取决于期望的配制剂,药学可接受载剂可包括药学可接受的非毒性载剂稀释剂,其是常常用于配制用于动物或人施用的药学组合物的媒介。在某些实施方案中,药学组合物可包含用于改变,维持或保持例如组合物的pH,渗透性,粘度,澄清度,颜色,等张性,气味,无菌性,稳定性,溶解或释放,吸收或渗透的速率的配制材料。

[0334] 在某些实施方案中,药学可接受载剂包括但不限于氨基酸(诸如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,精氨酸或赖氨酸);抗菌剂;抗氧化剂(诸如抗坏血酸,亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(诸如硼酸盐,碳酸氢盐,Tris-HCl,柠檬酸盐,磷酸盐或其它有机酸);增量剂(诸如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(诸如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(诸如咖啡因,多乙烯吡咯烷酮,β-环糊精或羟丙基β-环糊精);填料;单糖;二糖;和其它碳水化合物(诸如葡萄糖,甘露糖或糊精);蛋白质(诸如血清清蛋白,明胶或免疫球蛋白);着色剂,调味剂和稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐反荷离子(诸如钠);防腐剂(诸如苯扎氯铵,苯甲酸,水杨酸,硫柳汞,苯乙醇,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,氯己定,山梨酸或过氧化氢);溶剂(诸如甘油,丙二醇或聚乙二醇);糖醇(诸如甘露醇或山梨醇);悬浮剂;表面活性剂或湿润剂(诸如Pluronic,PEG,山梨聚糖酯,聚山梨酯诸如聚山梨酯20,聚山梨酯80,Triton,氨丁三醇,卵磷脂,胆固醇,泰洛沙泊);稳定性增强剂(诸如蔗糖或山梨醇);张力增强剂(诸如碱金属卤化物,优选氯化钠或钾,甘露醇山梨醇);投递

媒介;稀释剂;赋形剂和/或药学佐剂。适合于各种类型的施用的配制剂的别的例子可以见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press 22nd ed. (2013)。关于用于药物投递的方法的简短综述见 Langer, Science 249:1527-1533 (1990)。

[0335] 适合于胃肠外施用的配制剂包括水性和非水性等张无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂,缓冲剂,抑菌剂,和溶质,使得配制剂与预期接受者的血液等张,和水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂,增溶剂,增稠剂,稳定剂,和防腐剂。

[0336] 可以为了在脑或中枢神经系统中保留和稳定而优化配制剂。当将药剂施用入颅腔隔室时,期望药剂保留在隔室中,而不是扩散或以其它方式穿过血脑屏障。稳定技术包括交联,多聚化,或连接至基团诸如聚乙二醇,聚丙烯酰胺,中性蛋白质载剂,等以实现分子量的增加。

[0337] 用于增加保留的其它策略包括将抗体(诸如本公开的抗SIRP β 1抗体)包埋在可生物降解或生物可侵蚀的植入物中。通过穿过聚合物基质的转运速率和植入物的生物降解来控制治疗活性剂的释放速率。植入物可以是颗粒,片,贴片,斑块,纤维,微胶囊等等,而且可是与选择的插入部位相容的任何大小或形状。可以采用的可生物降解的聚合物组合物可以是有机酯或醚,它在降解时产生生理学可接受的降解产物,包括单体。可以使用酸酐,酰胺,原酸酯等等,独立地或与其它单体组合使用。聚合物会是缩合聚合物。聚合物可以是交联的或非交联的。特别感兴趣的是羟基脂族羧酸(均聚物或共聚物)和多糖的聚合物。在感兴趣的聚酯中包括的是D-乳酸,L-乳酸,外消旋乳酸,乙醇酸,聚己酸内酯,和其组合的聚合物。在感兴趣的多糖中是藻酸钙和官能化纤维素,特别是羧甲基纤维素酯,其特征在于不溶于水,分子量为约5kD至500kD,等。在本发明的植入物中也可以采用可生物降解的水凝胶。水凝胶典型是共聚物材料,其特征在于能够吸取液体。

[0338] V. 治疗用途

[0339] 如本文中公开的,本公开的抗SIRP β 1抗体可以用于预防,降低风险,或治疗疾病和病症。在多种实施方案中,本文中提供的抗SIRP β 1抗体具有选自下述的一项或多项活性:在体外和/或在体内激动CD14阳性单核细胞上的SIRP β 1活性;在体外和/或在体内诱导免疫细胞,诸如嗜中性细胞和/或单核细胞中的呼吸爆发;在体外和/或在体内诱导单核细胞中的IL-8表达;在体外和/或在体内诱导巨噬细胞和/或树突细胞中的TNF α 表达;在体外和/或在体内诱导嗜中性细胞介导的吞噬,例如肿瘤细胞的吞噬;在体内提高嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除;在体外和/或在体内上调巨噬细胞上的TREM2表达;在体外和/或在体内单独和/或与激动性抗TREM2抗体组合时提高巨噬细胞的存活力;和在体外和/或在体内提高树突细胞的存活力。

[0340] 在多种实施方案中,本文中提供的抗SIRP β 1抗体可以用于预防,降低风险,或治疗痴呆,额颞叶痴呆,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆,混合型痴呆,克雅二氏病,正常压力脑积水,肌萎缩侧索硬化症,亨廷顿氏病,Tau病疾病,Nasu-Hakola病,中风,急性创伤,慢性创伤,狼疮,急性和慢性结肠炎,伤口愈合,克罗恩氏病,炎性肠病,溃疡性结肠炎,肥胖症,疟疾,特发性震颤,中枢神经系统狼疮,贝切特氏病,帕金森氏病,路易体痴呆,多系统萎缩,希-德二氏综合征,进行性核上性麻痹,皮质基底神经节变性,急性播散性脑脊髓炎,肉芽肿病症,结节病,衰老疾病,癫痫发作,脊髓损伤,创伤性脑损伤,年龄相关黄斑变性,青光眼,视网膜色素变性,视网膜变性,呼吸道感染,败血症,眼部感染,全身感染,狼疮,关节炎,多

发性硬化症,低骨密度,骨质疏松症,骨发生,骨硬化疾病,骨的佩吉特氏病,和/或癌症。在一些此类实施方案中,抗SIRP β 1抗体是激动性抗体。

[0341] 在一些实施方案中,本文中提供的是预防,降低风险,或治疗具有痴呆,额颞叶痴呆,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆,混合型痴呆,克雅二氏病,正常压力脑积水,肌萎缩侧索硬化症,亨廷顿氏病,Tau病疾病,Nasu-Hakola病,中风,急性创伤,慢性创伤,狼疮,急性和慢性结肠炎,伤口愈合,克罗恩氏病,炎性肠病,溃疡性结肠炎,肥胖症,疟疾,特发性震颤,中枢神经系统狼疮,贝切特氏病,帕金森氏病,路易体痴呆,多系统萎缩,希-德二氏综合征,进行性核上性麻痹,皮质基底神经节变性,急性播散性脑脊髓炎,肉芽肿病症,结节病,衰老疾病,癫痫发作,脊髓损伤,创伤性脑损伤,年龄相关黄斑变性,青光眼,视网膜色素变性,视网膜变性,呼吸道感染,败血症,眼部感染,全身感染,狼疮,关节炎,多发性硬化症,低骨密度,骨质疏松症,骨发生,骨硬化疾病,骨的佩吉特氏病,和/或癌症的个体的方法,其通过对该个体施用治疗有效量的本公开的抗SIRP β 1抗体。在一些此类实施方案中,抗SIRP β 1抗体是(例如诱导或提高)SIRP β 1活性的激动剂。

[0342] 如本文中公开的,本公开的抗SIRP β 1抗体还可以用于诱导和/或促进先天免疫细胞存活。在一些实施方案中,本公开提供在有需要的个体中诱导或促进先天免疫细胞存活的方法,其通过对该个体施用治疗有效量的本公开的激动性抗SIRP β 1抗体。

[0343] 如本文中公开的,本公开的抗SIRP β 1抗体还可以用于诱导和/或促进伤口愈合,诸如在损伤后。在一些实施方案中,伤口愈合可以是损伤后的结肠伤口修复。在一些实施方案中,本公开提供在有需要的个体中诱导或促进伤口愈合的方法,其通过对该个体施用治疗有效量的本公开的激动性抗SIRP β 1抗体。

[0344] 在一些实施方案中,受试者或个体是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯化的动物(例如牛,绵羊,猫,犬,和马),灵长动物(例如人和非人灵长动物,诸如猴),家兔,和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。在一些实施方案中,受试者或个体是人。

[0345] 本文中提供的抗体(和任何另外的治疗剂)可以通过任何合适手段来施用,包括胃肠外,肺内,鼻内,损害内施用,脑脊髓内,颅内,脊柱内,滑膜内,鞘内,口服,表面,或吸入路径。胃肠外输注包括肌肉内,静脉内施用(作为推注或通过一段时间上的连续输注),动脉内,关节内,腹膜内,或皮下施用。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用是皮下的。剂量给药可以通过任何合适路径,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文中涵盖各种剂量给药进度表,包括但不限于单次或多个时间点上的多次施用,推注施用,和脉冲输注。

[0346] 本文中提供的抗体会以与优秀医学实践一致的方式配制,定剂量,和施用。在此语境中考虑的因素包括所治疗的具体病症,所治疗的具体哺乳动物,患者个体的临床状况,病症的起因,药剂的投递部位,施用的方法,施用的进度,和医学从业人员知道的其它因素。抗体不必但任选与一种或多种当前用于预防或治疗所讨论病症的药剂一起配制。此类其它药剂的有效量取决于配制剂中存在的抗体的量,病症或治疗的类型,和上文讨论的其它因素。这些一般以与本文中描述相同的剂量和施用路径使用,或是本文中描述的剂量的约1至99%,或是凭经验/临床上确定为适宜的任何剂量和任何路径。

[0347] 对于疾病的预防或治疗,本发明的抗体的适宜剂量(单独或与一种或多种其它另外的治疗剂组合使用时)会取决于要治疗的疾病的类型,抗体的类型,疾病的严重程度和过

程,施用抗体是为了预防还是治疗目的,先前的疗法,患者的临床史和对抗体的响应,和主治医师的斟酌。适当地一次性或以一系列治疗将抗体施用于患者。

[0348] 取决于疾病的类型和严重程度,约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $15\text{mg}/\text{kg}$ (例如 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ - $10\text{mg}/\text{kg}$)抗体可以是施用于患者的初始候选剂量,例如无论是通过一次或多次分开的施用,或者是通过连续输注。一种典型的日剂量范围可以是约 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100\text{mg}/\text{kg}$ 或更多,取决于上文提到的因素。对于数天或更长时间上的重复施用,取决于状况,治疗一般会持续直至发生期望的疾病症状遏制。抗体的一种例示性剂量会在约 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $10\text{mg}/\text{kg}$ 的范围中。如此,可以对患者施用一剂或多剂约 $0.5\text{mg}/\text{kg}$, $2.0\text{mg}/\text{kg}$, $4.0\text{mg}/\text{kg}$,或 $10\text{mg}/\text{kg}$ (或其任何组合)。此类剂量可以间歇施用,例如每周或每三周(例如使得患者接受约2至约20,或例如约6剂抗体)。在某些实施方案中,给药频率是每天三次,每天两次,每天一次,隔天一次,一周一次,每两周一次,每四周一次,每五周一次,每六周一次,每七周一次,每八周一次,每九周一次,每十周一次,或一月一次,每两月一次,每三月一次,或更久。可以施用一个初始较高加载剂量,继以一个或多个较低剂量。然而,其它剂量方案可能是有用的。容易通过常规技术和测定法来监测此疗法的进展。

[0349] 痴呆

[0350] 痴呆是一种非特异性综合征(即一系列体征和症状),表现为先前未受损的人中总体认知能力的严重损失,超出根据正常衰老可能预期的程度。痴呆可以是静止的,作为独特整体脑损伤的结果。或者,痴呆可以是进行性的,由于身体中的损害或疾病,导致长期下降。虽然痴呆在老年群体中常见得多,但是它也能在65岁之前发生。受到痴呆影响的认知领域包括但不限于记忆,注意广度,语言,和问题解决。一般地,在个体诊断为痴呆之前症状必须存在至少六个月。

[0351] 例示性形式的痴呆包括但不限于额颞叶痴呆,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆,词义性痴呆,和路易体痴呆。

[0352] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗痴呆。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有痴呆的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0353] 额颞叶痴呆

[0354] 额颞叶痴呆(FTD)是脑额叶逐渐恶化导致的状况。随时间,变性可能进展至颞叶。流行度上仅次于阿尔茨海默氏病(AD),FTD占到早老性痴呆病例的20%。FTD的临床特征包括记忆缺陷,行为异常,人格变化,和语言减退(Cruts,M.&Van Broeckhoven,C.,Trends Genet.24:186-194(2008);Neary,D.等,Neurology 51:1546-1554(1998);Ratnavalli,E.,Brayne,C.,Dawson,K.&Hodges,J.R.,Neurology 58:1615-1621(2002))。

[0355] 相当一部分FTD病例是以常染色体显性方式遗传的,但是甚至在一个家庭中,症状可以跨越具有行为障碍,至原发性进行性失语症,至皮质-基底神经节变性的FTD的范围。像大多数神经变性疾病,FTD可以特征在于患病脑中特定蛋白质聚集体的病理存在。历史上,FTD的第一次描述识别神经原纤维缠结或皮克体中高磷酸化Tau蛋白的神经元内积累的存在。数个家族中编码Tau蛋白的基因中的突变的鉴定支持微管相关蛋白Tau的起因作用(Hutton,M.等,Nature 393:702-705(1998))。然而,大多数FTD脑显示没有高磷酸化Tau的积累,但是确实展现对泛素(Ub)和TAR DNA结合蛋白(TDP43)的免疫反应性(Neumann,M.等,

Arch.Neurol.64:1388-1394(2007))。那些具有Ub包含物的FTD病例(FTD-U)大多数显示携带前颗粒体蛋白基因中的突变。

[0356] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗FTD。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有FTD的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0357] 阿尔茨海默氏病

[0358] 阿尔茨海默氏病(AD)是最常见形式的痴呆。该疾病无法治愈,随进展而恶化,最终导致死亡。最常见地,AD在超过65岁的人中诊断。然而,不太流行的早期发作阿尔茨海默氏病能早得多发生。

[0359] 阿尔茨海默氏病的常见症状包括行为症状,诸如难以记住最近的事件;认知症状,混乱,易怒和攻击,心境不稳,语言麻烦,和长期记忆丧失。随着疾病进展,身体功能丧失,最终导致死亡。阿尔茨海默氏病在变成完全明显之前发展了一段未知且可变的时间,而且它能在未诊断的情况下进展多年。

[0360] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有阿尔茨海默氏病的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0361] Nasu-Hakola病

[0362] Nasu-Hakola病(NHD),可替代地称作多囊性脂膜性骨发育不良及硬化性白质脑病(PLOSL),是一种罕见的遗传性白质营养不良,特征在于与下肢或上肢的多囊性骨损伤所致复发性骨折相关的进行性早老性痴呆。NHD疾病过程一般变成四个阶段:潜伏,骨,早期神经学,和晚期神经学。在儿童期期间的正常发育(潜伏阶段)后,NHD开始在青春期或青年成人期期间显现(典型发作年龄20-30岁),手,腕,踝,和脚中有疼痛。患者然后开始罹患四肢骨中多囊性骨和骨质疏松损伤所致复发性骨折(骨阶段)。在生命的第三个或第四个十年期间(早期神经学阶段),患者呈现明显的额叶综合征的人格变化(例如欣快,注意力不集中,丧失判断力,和社交抑制)特征。患者还典型地罹患进行性记忆障碍。还频繁观察到癫痫发作。最后(晚期神经学阶段),患者进展至严重的痴呆,不能说话和活动,而且通常到50岁时死亡。

[0363] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗Nasu-Hakola病(NHD)。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有NHD的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0364] 帕金森氏病

[0365] 帕金森氏病,可以称作特发性或原发性帕金森综合征,运动功能减退性强直综合征(HRS),或震颤麻痹,是一种影响运动系统控制的神经变性病。脑中多巴胺生成性细胞的逐渐死亡导致帕金森氏病的主要症状。最常见地,帕金森氏病在50岁以上的人中诊断。帕金森氏病在大多数人中是特发性的(具有未知的起因)。然而,遗传因素在该疾病中也发挥作用。

[0366] 帕金森氏病的症状包括但不限于手,臂,腿,颞,和面的震颤,四肢和躯干的肌肉僵硬,运动缓慢(运动徐缓),姿态不稳,行走困难,神经精神问题,言语或行为变化,抑郁,焦虑,疼痛,精神病,痴呆,幻觉,和睡眠问题。

[0367] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗帕金森氏病。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有帕金森氏病的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0368] 肌萎缩侧索硬化症

[0369] 如本文中使用的,肌萎缩侧索硬化症(ALS)或运动神经元疾病或Lou Gehrig病可互换使用,指一种具有不同病因的削弱性疾病,特征在于快速进展的虚弱,肌肉萎缩和肌束震颤,肌肉痉挛状态,难以说话(构音困难),难以吞咽(吞咽困难),和难以呼吸(呼吸困难)。

[0370] 已经显示前颗粒体蛋白在ALS中发挥作用(Schymick, JC等, (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78:754-6)并针对由引起ALS的蛋白质,诸如TDP-43引起的损害提供保护(Laird, AS等, (2010) .PLoS ONE 5:e13368)。还已经证明pro-NGF诱导脊髓损伤后p75介导的少突胶质细胞和皮质脊髓神经元死亡(Beatty等, Neuron (2002), 36, pp. 375-386; Giehl等, Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226-30)。

[0371] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗ALS。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有ALS的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0372] 亨廷顿氏病

[0373] 亨廷顿氏病(HD)是一种由亨廷顿蛋白基因(HTT)中的常染色体显性突变引起的遗传性神经变性疾病。亨廷顿蛋白基因中胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三联体重复的扩充导致由基因编码的亨廷顿蛋白(Htt)的突变体形式的生成。这种突变体亨廷顿蛋白(mHtt)是有毒的且促成神经元死亡。亨廷顿氏病的症状最常见地在35和44岁之间出现,尽管它们能在任何年龄出现。

[0374] 亨廷顿氏病的症状包括但不限于运动控制问题,抽筋,随机运动(舞蹈症),异常眼运动,平衡受损,癫痫发作,难以咀嚼,难以吞咽,认知问题,语言改变,记忆减退,难以思考,失眠,疲劳,痴呆,人格变化,抑郁,焦虑,和强迫行为。

[0375] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗亨廷顿氏病(HD)。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有HD的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0376] Tau病疾病

[0377] Tau病疾病,或Tau病,是一类由脑内微管相关蛋白Tau聚集引起的神经变性疾病。阿尔茨海默氏病(AD)是最著名的Tau病疾病,而且牵涉神经元内不溶性神经原纤维缠结(NFT)形式的Tau蛋白的积累。其它Tau病疾病和病症包括进行性核上性麻痹,拳击员痴呆(慢性外伤性脑病),额颞叶痴呆和与染色体17连锁的帕金森综合征, LYTICO-BODIG病(关岛型帕金森-痴呆复合体),缠结为主的痴呆,神经节神经胶质瘤和神经节细胞瘤,脑膜血管瘤病,亚急性硬化性全脑炎,铅脑病,结节性硬化症,哈-施二氏病,脂褐质沉积症,皮克氏病,皮质基底变性,嗜银颗粒病(AGD),亨廷顿氏病,额颞叶痴呆,和额颞叶变性。

[0378] 在一些实施方案中,施用本公开的抗SIRP β 1抗体能预防,降低风险,和/或治疗Tau病疾病。在一些实施方案中,施用抗SIRP β 1抗体可在具有Tau病疾病的个体中诱导一种或多种SIRP β 1活性。

[0379] 多发性硬化症

[0380] 多发性硬化症 (MS) 也可称作播散性脑硬化或播散性脑脊髓炎。MS 是一种炎症性疾病, 其中脑和脊髓的轴突周围的脂肪髓鞘遭到破坏, 导致脱髓鞘和瘢痕形成以及一系列体征和症状。MS 影响脑和脊髓中神经细胞彼此有效通讯的能力。神经细胞通过沿着称作轴突的长纤维发送称作动作电位的电信号来通讯, 轴突包含在称作髓磷脂的绝缘物质内。在 MS 中, 身体自己的免疫系统攻击并破坏髓磷脂。当髓磷脂丧失时, 轴突不再能有效传导信号。MS 发作通常在年轻成人中发生, 而且在女性中更为常见。

[0381] MS 的症状包括但不限于感觉变化, 诸如失去敏感性或刺痛感; 刺或麻木, 诸如感觉减退和感觉异常; 肌肉虚弱; 阵挛; 肌肉痉挛; 难以移动; 难以协调和平衡, 诸如共济失调; 言语问题, 诸如构音困难, 或吞咽问题, 诸如吞咽困难; 视觉问题, 诸如眼震, 视神经炎, 包括光幻视, 和复视; 疲劳; 急性或慢性疼痛; 和膀胱和肠困难; 不同程度的认知受损; 抑郁或心境不稳的情绪症状; 乌托夫氏现象, 即暴露于高于通常的环境温度所致现存症状加重; 和莱尔米特氏征, 即当弯颈时沿着背下传的电感。

[0382] 在一些实施方案中, 施用本公开的抗 SIRP β 1 抗体能预防, 降低风险, 和/或治疗多发性硬化症。在一些实施方案中, 施用抗 SIRP β 1 抗体可在具有多发性硬化症的个体中诱导一种或多种 SIRP β 1 活性。

[0383] 癌症

[0384] 本公开的还有又一些方面提供用于预防, 降低风险, 或治疗具有癌症的个体的方法, 其包含对该个体施用治疗有效量的本公开的分离的抗 SIRP β 1 抗体。可以在这些方法中使用本公开的任何分离的抗体。在一些实施方案中, 分离的抗体是本公开的激动性抗体。

[0385] 已知肿瘤微环境含有异质的免疫浸润物, 其包括 T 淋巴细胞, 巨噬细胞和髓样/粒细胞谱系的细胞。特别是, 肿瘤中 M2 巨噬细胞的存在与较差的预后相关。减少肿瘤中这些细胞的数目的疗法 (诸如 CSF1R 阻断剂) 在临床前模型和早期阶段临床研究中显示有益效果。一项开创性临床前研究还已经显示靶向肿瘤相关巨噬细胞的药物 (例如 CSF1/CSF1R 阻断性抗体) 和靶向 T 细胞的检查点阻断性抗体之间的协同性, 指示操纵这两种细胞类型在个别疗法效果较差的肿瘤模型中显示功效 (Zhu Y., Cancer Res. 2014 Sep 15; 74 (18): 5057-69)。不希望受任何特定理论束缚, 认为在肿瘤相关巨噬细胞和/或嗜中性细胞中诱导 SIRP β 1 信号传导可抑制肿瘤微环境中免疫应答的遏制, 导致治疗性抗肿瘤免疫应答。

[0386] 在某些实施方案中, 要通过本公开的方法来预防或治疗的癌症包括但不限于鳞状细胞癌 (例如上皮鳞状细胞癌), 肺癌, 小细胞肺癌, 非小细胞肺癌, 鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC), 肺的腺癌, 肺的鳞状癌, 非鳞状 NSCLC, 胶质瘤, 腹膜癌, 肝细胞癌, 胃肠癌, 胃的癌或胃癌 (包括胃肠癌和胃肠基质癌), 肾的癌 (例如透明细胞癌), 卵巢癌, 肝癌, 结肠直肠癌, 子宫内膜癌, 肾癌 (例如肾细胞癌 (RCC)), 前列腺癌 (例如激素不应性前列腺腺癌), 甲状腺癌, 成神经细胞瘤, 胰腺癌, 成胶质细胞瘤 (多形性成胶质细胞瘤), 宫颈癌, 胃癌, 膀胱癌, 肝癌, 乳腺癌, 结肠癌, 和头颈部癌 (或癌瘤), 胃的癌, 生殖细胞肿瘤, 儿科肉瘤, 鼻窦天然杀手, 黑色素瘤 (例如转移性恶性黑色素瘤, 诸如皮肤或眼内恶性黑色素瘤), 骨癌, 皮肤癌, 子宫癌, 肛门区癌, 睾丸癌, 输卵管癌, 子宫内膜癌, 宫颈癌, 阴道癌, 外阴癌, 食管癌, 小肠癌, 内分泌系统癌, 副甲状腺癌, 肾上腺癌, 软组织肉瘤, 尿道癌, 阴茎癌, 儿童的实体瘤, 输尿管癌, 肾盂癌, 中枢神经系统赘生物 (CNS), 原发性 CNS 淋巴瘤, 骨髓增生异常综合征, 结肠直肠赘生物, 实体瘤, 肿瘤血管发生, 脊柱肿瘤, 脑干胶质瘤, 垂

体腺瘤,卡波西氏肉瘤,表皮样癌,鳞状细胞癌,T细胞淋巴瘤,环境诱发的癌症(包括那些由石棉诱发的),病毒相关癌症(例如人乳头瘤病毒(HPV)相关肿瘤),和自两种主要血液细胞谱系,即髓样细胞系(其生成粒细胞,红细胞,血小板,巨噬细胞和肥大细胞)或淋巴样细胞系(其生成B,T,NK和浆细胞)任一衍生的血液学恶性,诸如所有类型的白血病,淋巴瘤,和骨髓瘤,例如急性,慢性,淋巴细胞性和/或骨髓性白血病,诸如急性白血病(ALL),急性骨髓性白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),和慢性骨髓性白血病(CML),未分化的AML(M0),成髓细胞性白血病(M1),成髓细胞性白血病(M2;有细胞成熟),前髓细胞性白血病(M3或M3变体[M3V]),骨髓单核细胞性白血病(M4或有嗜曙红细胞增多的M4变体[M4E]),单核细胞性白血病(M5),红白血病(M6),成巨核细胞性白血病(M7),孤立的粒细胞性肉瘤,和绿色瘤;淋巴瘤,诸如霍奇金氏淋巴瘤(HL),非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),无痛性淋巴瘤,大B细胞弥漫性淋巴瘤,B细胞血液学恶性,例如B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,淋巴浆细胞样淋巴瘤,单核细胞样B细胞淋巴瘤,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤,间变性(例如Ki 1+)大细胞淋巴瘤,成人T细胞淋巴瘤/白血病,套细胞淋巴瘤,血管免疫细胞性T细胞淋巴瘤,血管中心性淋巴瘤,肠T细胞淋巴瘤,原发性纵膈B细胞淋巴瘤,前体T淋巴母细胞性淋巴瘤,T淋巴母细胞性;和淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL),外周T细胞淋巴瘤,成淋巴细胞性淋巴瘤,移植后淋巴增殖性病症,真正的组织细胞性淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,原发性积液性淋巴瘤,成淋巴细胞性淋巴瘤(LBL),淋巴样谱系的造血肿瘤,急性成淋巴细胞性白血病,弥漫性大B细胞淋巴瘤,伯基特氏淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL),成免疫细胞性大细胞淋巴瘤,前体B淋巴母细胞性淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(也称作蕁样肉芽肿病或塞扎里综合征),和有瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症的淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL);骨髓瘤,诸如IgG骨髓瘤,轻链骨髓瘤,非分泌性骨髓瘤,闷热型骨髓瘤(也称作无痛性骨髓瘤),孤立性浆细胞瘤,和多发性骨髓瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL),毛细胞淋巴瘤;髓样谱系的造血肿瘤,间充质起源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;精原细胞瘤,畸胎瘤,中枢和周围神经的肿瘤,包括星形细胞瘤,施旺细胞瘤;间充质起源的肿瘤,包括纤维肉瘤,横纹肌肉瘤,和骨肉瘤;和其它肿瘤,包括黑色素瘤,着色性干皮病,角化棘皮瘤,精原细胞瘤,甲状腺滤泡癌和畸胎瘤,淋巴样谱系的造血肿瘤,例如T细胞和B细胞肿瘤,包括但不限于T细胞病症,诸如T-幼淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞和脑回状细胞类型的;大颗粒淋巴细胞白血病(LGL),优选T细胞类型的;a/d T-NHL七律(heptasyllabic)淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形和成免疫细胞亚型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈部癌,肾癌,直肠癌,甲状腺癌;急性髓样淋巴瘤,以及所述癌症的任何组合。本公开的抗SIRP β 1抗体也可以用于治疗转移性癌症。

[0387] 在一些实施方案中,癌症选自肉瘤,膀胱癌,脑癌,乳腺癌,结肠癌,直肠癌,子宫内膜癌,肾癌,肾盂癌,白血病,肺癌,小细胞肺癌,黑色素瘤,淋巴瘤,胰腺癌,前列腺癌,卵巢癌,和纤维肉瘤。在一些实施方案中,癌症是三重阴性乳腺癌。在一些实施方案中,癌症可以是早期阶段癌症或晚期阶段癌症。在一些实施方案中,癌症可以是原发性肿瘤。在一些实施方案中,癌症可以是第二位点处自任何上述类型的癌症衍生的转移性肿瘤。

[0388] 在一些实施方案中,癌症选自多形性成胶质细胞瘤;肾透明细胞癌;肾上腺皮质癌;膀胱尿路上皮癌;弥漫性大B细胞淋巴瘤;肺腺癌;胰腺腺癌,肾细胞癌,霍奇金氏淋巴瘤,非霍奇金氏淋巴瘤,无痛性B细胞淋巴瘤,侵袭性B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,急性成淋

巴细胞性白血病(ALL),急性髓样白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),慢性髓样白血病(CML),多发性骨髓瘤,骨髓增生异常综合征,骨髓增殖性赘生物,乳腺浸润癌,宫颈鳞状细胞癌,宫颈内腺癌,胆管癌,结肠腺癌,弥漫性大B细胞淋巴瘤,食管癌,头颈部鳞状细胞癌,肾嫌色细胞癌,肾乳头状细胞癌,低级胶质瘤,肝细胞癌,肺鳞状细胞癌,间皮瘤,卵巢浆液性囊腺癌,胰腺腺癌,嗜铬细胞瘤和副神经节瘤,前列腺腺癌,直肠腺癌,皮肤黑色素瘤,胃腺癌,睾丸生殖细胞瘤,甲状腺癌,胸腺瘤,子宫体内膜癌,子宫癌肉瘤,和葡萄膜黑色素瘤。

[0389] 在一些实施方案中,本公开提供预防,降低风险,或治疗具有癌症的个体的方法,其通过该个体施用治疗有效量的本公开的抗SIRP β 1抗体。

[0390] 在一些实施方案中,本公开提供预防,降低风险,或治疗具有癌症的个体的方法,其中该个体对检查点抑制剂疗法不应,其通过该个体施用治疗有效量的本公开的抗SIRP β 1抗体。

[0391] 在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体可以与作为检查点抑制剂起作用的的治疗剂联合施用。在一些实施方案中,该方法进一步包括对该个体施用至少一种特异性结合抑制性免疫检查点分子的抗体,和/或另一种标准或调查性抗癌症疗法。在一些实施方案中,抑制性检查点分子选自PD1,PDL1,CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,CTLA4,PD-L2,B7-H3,B7-H4,HVEM,LIGHT,BTLA,CD30,TIGIT,VISTA,KIR,GAL9,TIM1,TIM3,TIM4,A2AR,LAG3,DR-5,CD2,CD5,CD39,和CD73。在典型的实施方案中,治疗剂是针对选自PD1,PDL1,CD40,OX40,ICOS,CD28,CD137/4-1BB,CD27,GITR,CTLA4,PD-L2,B7-H3,B7-H4,HVEM,LIGHT,BTLA,CD30,TIGIT,VISTA,KIR,GAL9,TIM1,TIM3,TIM4,A2AR,LAG3,DR-5,CD2,CD5,CD39,或CD73的检查点抑制剂的抗体。在一些实施方案中,至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体与本公开的抗SIRP β 1抗体组合施用。在一些实施方案中,针对检查点抑制剂的抗体的组合与本发明的抗SIRP β 1抗体联合施用。

[0392] 在一些实施方案中,本公开的抗SIRP β 1抗体可以与至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体联合施用,例如激动性抗CD40抗体,激动性抗OX40抗体,激动性抗ICOS抗体,激动性抗CD28抗体,激动性抗TREM1抗体,激动性抗TREM2抗体,激动性抗CD137/4-1BB抗体,激动性抗CD27抗体,激动性抗糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR抗体,激动性抗CD30抗体,激动性抗BTLA抗体,激动性抗HVEM抗体,激动性抗CD2抗体,激动性抗CD5抗体,和其任何组合。

[0393] 在一些实施方案中,该方法进一步包括对该个体施用至少一种特异性结合抑制性免疫检查点分子的抗体,和/或另一种标准或调查性抗癌症疗法。在一些实施方案中,至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体与本公开的抗SIRP β 1抗体组合施用。在一些实施方案中,至少一种特异性结合抑制性检查点分子的抗体选自抗PD-L1抗体,抗CTLA4抗体,抗PD-L2抗体,抗PD-1抗体,抗B7-H3抗体,抗B7-H4抗体,和抗HVEM抗体,抗B和T淋巴细胞衰减子(BTLA)抗体,抗杀伤抑制性受体(KIR)抗体,抗GAL9抗体,抗TIM3抗体,抗A2AR抗体,抗LAG-3抗体,抗磷脂酰丝氨酸抗体,抗CD27抗体,和其任何组合。在一些实施方案中,标准或调查性抗癌症疗法是选自放射疗法,细胞毒性化学疗法,靶向疗法,伊马替尼(Gleevec®),曲妥珠单抗(Herceptin®),过继性细胞转移(ACT),嵌合抗原受体T细胞转移(CAR-T),疫苗疗法,和细胞因子疗法的一种或多种疗法。在一些实施方案中,该方法进一步包括对该个体施用

至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体。在一些实施方案中,至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体与本公开的抗SIRP β 1抗体组合施用。在一些实施方案中,至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体选自抗CCL2抗体,抗CSF-1抗体,抗IL-2抗体,和其任何组合。

[0394] 在一些实施方案中,该方法进一步包括对该个体施用至少一种特异性结合刺激性免疫检查点蛋白的激动性抗体。在一些实施方案中,至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体与本公开的抗SIRP β 1抗体组合施用。在一些实施方案中,至少一种特异性结合刺激性检查点蛋白的激动性抗体选自激动性抗CD40抗体,激动性抗OX40抗体,激动性抗ICOS抗体,激动性抗CD28抗体,激动性抗CD137/4-1BB抗体,激动性抗CD27抗体,激动性抗糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR抗体,和其任何组合。

[0395] 在一些实施方案中,本发明的抗SIRP β 1抗体与放射疗法和/或化学治疗剂组合施用。化学治疗剂包括例如下面的组:抗代谢物/抗癌剂,诸如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶,氟尿苷,卡培他滨,吉西他滨和阿糖胞苷(cytarabine))和嘌呤类似物,叶酸拮抗剂和相关抑制剂(甲氨蝶呤,培美曲塞,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨));抗增殖/抗有丝分裂剂,包括天然产物,诸如长春花生物碱(长春碱,长春新碱,和长春瑞滨),微管破坏剂,诸如紫杉烷(帕利他赛,多西他赛),长春新碱,长春碱,诺考达唑,埃坡霉素,艾日布林和诺维本;表鬼臼毒素(依托泊苷,替尼泊苷);DNA破坏剂(放线菌素,安吡啶,蒽环类抗生素,博来霉素,白消安,喜树碱,卡铂,苯丁酸氮芥,顺铂,环磷酰胺,Cytosan,更生霉素,柔红霉素,多柔比星,表柔比星,六甲蜜胺,奥沙利铂,异环磷酰胺,美法仑,双氯乙基甲胺,丝裂霉素,米托蒽醌,亚硝基脲,普卡霉素,丙卡巴肼,泰素,泰索帝,替莫唑胺,替尼泊苷,三亚甲基硫代磷酰胺和依托泊苷(VP 16));DNA甲基转移酶抑制剂(氮胞苷);抗生素,诸如更生霉素(放线菌素D),柔红霉素,多柔比星(阿霉素),伊达比星,蒽环类抗生素,米托蒽醌,博来霉素,普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素;酶(L-门冬酰胺酶,其全身性代谢L-天冬酰胺并剥夺没有能力合成它们自己的天冬酰胺的细胞);抗血小板剂;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,诸如氮芥(双氯乙基甲胺,环磷酰胺和类似物,美法仑,苯丁酸氮芥),乙撑亚胺和甲基蜜胺(六甲蜜胺和塞替派),烷基磺酸盐/酯(白消安),亚硝基脲(卡莫司汀(BCNU)和类似物,链佐星),三嗪(达卡巴嗪(DTIC));抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,诸如叶酸类似物(甲氨蝶呤);铂配位复合物(顺铂,卡铂),丙卡巴肼,羟基脲,米托坦,氨鲁米特;激素,激素类似物(雌激素,他莫昔芬,戈舍瑞林,比卡鲁胺,尼鲁米特)和芳香酶抑制剂(来曲唑,阿那曲唑);抗凝血药(肝素,合成肝素盐和凝血酶的其它抑制剂);溶纤维蛋白剂(诸如组织纤溶酶原活化剂,链激酶和尿激酶),阿司匹林,双嘧达莫,噻氯匹定,氯吡格雷,阿昔单抗;抗迁移剂;抗分泌剂(布雷菲德菌素);免疫遏制药(环孢菌素,他克莫司(FK-506),西罗莫司(雷帕霉素),硫唑嘌呤,霉酚酸吗乙酯);抗血管发生化合物(TNP470,染料木素,泊马度胺)和生长因子抑制剂(血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂,诸如ziv-阿柏西普;成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂);凋亡蛋白抑制剂(IAP)拮抗剂(birinapant);组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(vorinostat,romidepsin,chidamide,panobinostat,mocetinostat,abexinostat,belinostat,entinostat,resminostat,givinostat,quisinostat,SB939);蛋白酶体抑制剂(ixazomib);血管紧张素受体阻断药;一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(曲妥珠单抗,帕尼单抗,帕妥珠单抗,西妥昔单抗,阿达木单抗,戈利木单抗,英夫利昔单抗,利妥昔单抗,

奥瑞珠单抗, 奥法木单抗, 奥滨尤妥珠单抗, 阿仑珠单抗, 阿昔单抗, atlizumab, 达利珠单抗, 地诺单抗, 依法珠单抗, 埃罗妥珠单抗, 罗维珠单抗, 卢利珠单抗, 尤特克单抗, 维西珠单抗, 吉妥珠单抗奥佐米星, brentuximab vedotin); 嵌合抗原受体; 细胞周期抑制剂 (flavopiridol, roscovitine, 苔藓抑素-1) 和分化诱导剂 (tretinoin); mTOR抑制剂, 拓扑异构酶抑制剂 (多柔比星 (阿霉素), 安吡啶, 喜树碱, 柔红霉素, 更生霉素, 替尼泊苷, 表柔比星, 依托泊苷, 伊达比星, 伊立替康 (CPT-11) 和米托蒽醌, 托泊替康, 伊立替康), 皮质类固醇 (可的松, 地塞米松, 氢化可的松, 甲泼尼龙, 泼尼松, 和泼尼松龙); PARP抑制剂 (niraparib, olaparib); 局灶粘附激酶 (FAK) 抑制剂 (defactinib (VS-6063), VS-4718, VS-6062, GSK2256098); 生长因子信号转导激酶抑制剂 (西地尼布, galunisertib, rociletinib, 凡德他尼, 阿法替尼, EGF816, AZD4547); c-Met抑制剂 (卡马替尼, INC280); ALK抑制剂 (赛立替尼, 克唑替尼); 线粒体功能障碍诱导剂, 毒素, 诸如霍乱毒素, 蓖麻毒蛋白, 假单胞菌外毒素, 百日咳博德特氏菌腺苷酸环化酶毒素, 或白喉毒素, 和胱天蛋白酶活化剂; 和染色质破坏剂。在一些实施方案中, 化学治疗剂是 B-Raf 抑制剂, MEK 抑制剂, VEGF 抑制剂, VEGFR 抑制剂, 酪氨酸激酶抑制剂, 抗有丝分裂剂, 或其任何组合。

[0396] 在一些实施方案中, 本公开的抗 SIRP β 1 抗体与过继性细胞转移 (ACT) 疗法, 嵌合抗原受体 T 细胞转移 (CAR-T) 疗法, 疫苗疗法, 和/或细胞因子疗法组合施用。

[0397] 在一些实施方案中, 本公开的抗 SIRP β 1 抗体与至少一种特异性结合抑制性细胞因子的抗体组合施用, 例如抑制性细胞因子, 诸如抗 CCL2 抗体, 抗 CSF-1 抗体, 或抗 IL-2 抗体。

[0398] 在一些实施方案中, 本公开的抗 SIRP β 1 抗体与至少一种刺激性细胞因子组合施用。在可以与任何前述实施方案组合的一些实施方案中, 至少一种刺激性细胞因子选自 IFN- α 4, IFN- β , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, IL-20 家族成员, LIF, IFN- γ , OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, MCP-1, MIP-1- β , 和其任何组合。

[0399] VI. 诊断用途

[0400] 在任何抗体的一些实施方案中, 本文中提供的任何抗 SIRP β 1 抗体对于检测样品或个体中 SIRP β 1 的存在是有用的。如本文中使用的术语“检测”涵盖定量或定性检测。本文中提供的是将此公开的抗体用于诊断目的, 诸如检测个体中或自个体衍生的组织样品中的 SIRP β 1 的方法。在一些实施方案中, 个体是人。

[0401] 检测方法可牵涉量化抗原结合的抗体。生物学样品中的抗体检测可以用本领域已知的任何方法进行, 包括免疫荧光显微术, 免疫细胞化学, 免疫组织化学, ELISA, FACS 分析, 免疫沉淀, 或微正电子发射断层摄影术。在某些实施方案中, 将抗体放射性标记, 例如用 ^{18}F , 随后利用微正电子发射断层摄影术分析来检测。还可以通过非侵入性技术在患者中量化抗体结合, 诸如正电子发射断层摄影术 (PET), X 射线计算机断层摄影术, 单光子发射计算机断层摄影术 (SPECT), 计算机断层摄影术 (CT), 和计算机轴向断层摄影术 (CAT)。

[0402] VII. 制品

[0403] 本文中提供的是包含本文中描述的抗 SIRP β 1 抗体的制品 (例如试剂盒)。制品可以包括装有本文中描述的抗体的一个或多个容器。容器可以是任何合适包装, 包括但不限于管形瓶, 瓶, 罐, 柔性包装 (例如密封的 Mylar 或塑料袋), 等等。容器可以是单位剂量, 散装 (例如多剂量包装) 或亚单位剂量。

[0404] 在一些实施方案中,试剂盒可以进一步包括第二药剂。在一些实施方案中,第二药剂是药学可接受缓冲剂或稀释剂,包括但不限于诸如注射用抑菌水(BWFI),磷酸盐缓冲盐水,林格氏溶液和右旋糖溶液。在一些实施方案中,第二药剂是药学活性剂。在一些实施方案中,第二药剂是本文中描述的药学活性剂。

[0405] 在任何制品的一些实施方案中,制品进一步包括依照此公开的方法的使用说明书。说明书一般包括关于预期治疗的剂量,给药进度表,和施用路径的信息。在一些实施方案中,这些说明书包含依照此公开的任何方法施用本公开的分离的抗体(例如本文中描述的抗SIRP β 1抗体)来预防,降低风险,或治疗具有选自下述的疾病,病症,或损伤的个体的说明:痴呆,额颞叶痴呆,阿尔茨海默氏病,血管性痴呆,混合型痴呆,克雅二氏病,正常压力脑积水,肌萎缩侧索硬化症,亨廷顿氏病,Tau病疾病,Nasu-Hakola病,中风,急性创伤,慢性创伤,狼疮,急性和慢性结肠炎,类风湿性关节炎,伤口愈合,克罗恩氏病,炎性肠病,溃疡性结肠炎,肥胖症,疟疾,特发性震颤,中枢神经系统狼疮,贝切特氏病,帕金森氏病,路易体痴呆,多系统萎缩,希-德二氏综合征,进行性核上性麻痹,皮质基底神经节变性,急性播散性脑脊髓炎,肉芽肿病症,结节病,衰老疾病,癫痫发作,脊髓损伤,创伤性脑损伤,年龄相关黄斑变性,青光眼,视网膜色素变性,视网膜变性,呼吸道感染,败血症,眼部感染,全身感染,狼疮,关节炎,多发性硬化症,低骨密度,骨质疏松症,骨发生,骨硬化疾病,骨的佩吉特氏病,和癌症。在一些实施方案中,说明书包括抗SIRP β 1抗体和第二药剂(例如第二药理学活性剂)的使用说明书。

[0406] 通过参考下面的实施例会更加完全地理解本公开。然而,它们不应解读为限制本公开的范围。据此通过援引明确收录贯穿本公开的所有引用。

实施例

[0407] 仅仅通过举例的方式而非通过限制的方式提供了下面的实施例。本领域技术人员会容易地认识到可以改变或修改各种非关键参数以产生本质上相似的结果。

[0408] 实施例1:激动性抗SIRP β 1抗体的生成,鉴定,和表征

[0409] 人SIRP β 1同型1蛋白(SIRP β 1)的氨基酸序列在下文SEQ ID NO:1中列出。人SIRP β 1含有位于SEQ ID NO:1的氨基残基1-29的信号肽;位于SEQ ID NO:1的氨基残基30-136的胞外免疫球蛋白样可变型(IgV)域;位于SEQ ID NO:1的氨基酸147-246和253-347的两个免疫球蛋白样恒定(IgC)域;位于SEQ ID NO:1的氨基残基372-392的跨膜域;和位于SEQ ID NO:1的氨基残基393-398的胞内域。

[0410] 人SIRP β 1氨基酸序列(SEQ ID NO:1):

	10	20	30	40	50
	MPVPASWPHL	PSPFLLMTLL	LGRLTGVAGE	DELQVIQPEK	SVSVAAGESA
	60	70	80	90	100
	TLRCAMTSLI	PVGPIMWFRG	AGAGRELIYN	QKEGHFPRVT	TVSELTKRNN
	110	120	130	140	150
	LDFSISISNI	TPADAGTYYC	VKFRKGGSPDD	VEFKSGAGTE	LSVRAKPSAP
	160	170	180	190	200
[0411]	VVSGPAVRAT	PEHTVSFTCE	SHGFSRPDIT	LKWFKNGNEL	SDFQTNVDPA
	210	220	230	240	250
	GDSVSYSIHS	TARVVLTRGD	VHSQVICEIA	HITLQGDPLR	GTANLSEAIR
	260	270	280	290	300
	VPPTLEVTTQ	PMRAENQANV	TCQVSNFYPR	GLQLTWLENG	NVSRTETAST
	310	320	330	340	350
	LIENKDGTYN	WMSWLLVNTC	AHRDDVVLTC	QVEHDGQAV	SKSYALEISA
	360	370	380	390	
	HQKEHGS DIT	HEAALAPTAP	LLVALLLGPK	LLLVGVS AI	YICWKQKA

[0412] 人SIRPβ1氨基酸序列包含跨膜域内的赖氨酸残基(aa380),其与DAP12中的天冬氨酸相互作用,DAP12是一种转导来自SIRPβ1,以及TREM1,TREM2,和其它相关IgV家族成员的信号传导的关键衔接蛋白。人SIRPβ1的BLAST分析鉴定出可能衍生自可变剪接的多种同型。在这些转录物变体中,SIRPβ1同型3与SIRPβ1同型1分享最大序列同一性(图1A)。人SIRPβ1也与人SIRPα有关。通过双向BLAST生成了人SIRPβ1和人SIRPα的氨基酸序列的比对(图1B)。两种受体的胞外区分享85%序列同一性。与之对比,人SIRPβ1展示较差的与小鼠SIRPβ1的同源性(图2),提示两种物种中的SIRP基因座经历不同的选择压力。

[0413] 使用小鼠杂交瘤技术,噬菌体展示技术,和基于酵母的平台技术生成了结合人SIRPβ1的胞外域,特别是胞外IgV域(SEQ ID NO:1的氨基酸残基30-136)的抗体。如下文实施例2-20中描述的对抗体筛选它们结合表达SIRPβ1的细胞的能力和它们激活SIRPβ1信号传导的能力,活性,和在体内在细胞中和在完整动物中的功能。例如,能生成靶向IgV域(氨基酸残基30-136)的激动性抗SIRPβ1抗体。根据与SIRPα的类似性,预测SIRPβ1的IgV域结合未知的配体,而且经由受体的多聚化,导致激活。

[0414] 带His标签的和Fc缀合的人SIRPα和人SIRPβ1 IgV域的生成

[0415] 为了人SIRPα和人SIRPβ1IgV域(也称作“域1”)抗原(分别是SEQ ID NO:387和388)的哺乳动物表达,将基于cDNA的合成基因克隆入哺乳动物表达载体,继以HEK293/T细胞中的瞬时转染和表达。构建物包括异源信号肽和C端人IgG1 Fc和/或His标签。简言之,通过与转染试剂复合,继以暴露于HEK293/T细胞1小时,继以培养培养基稀释至终密度 4×10^6 个细胞/mL来转染含有感兴趣抗原的表达载体。然后每48小时用新鲜补料培养基培养细胞7天。7天后,在离心后收集上清液并使用Ni-Sepharose和一些情况中的SEC柱层析实施纯化以达到>95%非聚集的单体含量。通过用FabRICATOR(IdeS)蛋白酶(Genovis,目录号A2-FR2-1000)片段化具有经修饰铰链区(Lynaugh等,MAbs.2013Oct;5(5):641-45)的SIRPα/β1Fc融合抗原,继以蛋白A亲和纯化以除去未消化的Fc融合蛋白和SEC以去除聚集的单体来制备

SIRP α 和SIRP β 1单体抗原。

[0416] 针对抗SIRP β 1抗体的文库筛选

[0417] 如先前描述的(见例如Xu等,2013;W02009036379;W02010105256;W02012009568;Xu等,Protein Eng Des Sel 2013Oct;26(10):663-70)设计,生成,和扩充了8个未免疫(免疫前)人合成酵母文库,每个约 10^9 多样性。实施了10次平行选择,8个未免疫文库用于人SIRP β 1-Fc融合抗原选择和8个文库的2个集合用于人SIRP β 1单体选择。对于前两轮选择,本质上如描述的(Siegel等,J Immunol Methods 2004Mar;286(1-2):141-53),实施了利用Miltenyi MACs系统的磁珠分选技术。简言之,将酵母细胞(约 10^9 个细胞/文库,总密度约 10^{10})与3ml 10nM生物素化SIRP β 1-Fc融合抗原或100nM生物素化SIRP β 1单体抗原一起在FACS清洗缓冲液含0.1%BSA的PBS中于室温温育15分钟。用50ml冰冷的清洗缓冲液清洗一次后,在40mL清洗缓冲液中重悬浮细胞团粒,并将500 μ L链霉亲和素微珠(Miltenyi Biotec,Bergisch Gladbach,Germany,目录号130-048-101)添加至酵母并于4 $^{\circ}$ C温育15分钟。接着,使酵母细胞成团粒,在5mL清洗缓冲液中重悬浮,并加载到MACS LS柱(Miltenyi Biotec,Bergisch Gladbach,Germany,目录号130-042-401)上。加载5mL后,用3ml FACS清洗缓冲液清洗柱3次。然后自磁场取出柱,并用5mL生长培养基洗脱酵母,然后生长过夜。使用流式细胞术实施下面四轮分选。

[0418] 对于第一轮FACS选择,使大约 1×10^8 个酵母成团粒,用清洗缓冲液清洗3次,并与10nM生物素化SIRP β 1-Fc融合抗原或100nM生物素化SIRP β 1单体抗原一起于室温温育10分钟。然后清洗酵母两次并用1:100稀释的山羊抗人F(ab')₂-FITC(Southern Biotech,Birmingham,Alabama,目录号2062-02)和1:500稀释的链霉亲和素-Alexa Fluor633(Life Technologies,Grand Island,NY,目录号S21375)或1:50稀释的Extravidin-藻红蛋白(Sigma-Aldrich,St Louis,目录号E4011)任一第二试剂于4 $^{\circ}$ C染色15分钟。用冰冷的清洗缓冲液清洗两次后,在0.4mL清洗缓冲液中重悬浮细胞团粒并转移至带滤器盖的分选管。使用FACS ARIA分选仪(BD Biosciences)实施分选并确定分选门以仅仅选择SIRP β 1结合性克隆。在下面轮次的选择中,如上制备大约 2×10^7 个酵母但温育是与多特异性反应性试剂一起以进行负选择以减少多特异性结合物(Xu等,PEDS.2013Oct;26(10):663-70),和针对对照蛋白,带His标签的人SIRP α 单体的结合物。下一轮利用用10nM人SIRP β 1-Fc融合抗原和100nM人SIRP β 1单体抗原标记。最后一轮分选后,将酵母细胞涂板并挑取个别菌落用于表征。最后一轮利用用100nM和10nM人SIRP β 1单体抗原标记。

[0419] 使用来自第二和第四轮FACS分选选择输出的重链来制备用于另外的选择的轻链多样化文库。对于这些选择,第一轮选择利用Miltenyi MACs珠并用10nM人SIRP β 1-Fc融合抗原标记。继以四轮FACS分选。第一轮使用100nM人SIRP β 1单体抗原。第二轮FACS是负分选以减少结合试剂的结合物,多特异性结合物,和针对对照蛋白人SIRP α 带His标签的单体的结合物。最后两轮利用人SIRP β 1单体滴定(100nM,10nM,和1nM)以选择最高亲和力结合物,100nM人SIRP α 单体,和与结合SIRP β 1 IgV域的对照AM4-5抗体的竞争以评估富集体中的竞争物代表性(见美国专利申请公开号US2014/0242095)。最后一轮分选后,将酵母细胞涂板并挑取个别菌落用于表征。

[0420] 抗体IgG和Fab生成和纯化

[0421] 使酵母克隆生长至饱和,然后在摇动中于30 $^{\circ}$ C诱导48小时。诱导后,使酵母细胞成

团粒并收获上清液用于纯化。使用蛋白A柱纯化并用乙酸pH 2.0洗脱IgG。通过木瓜蛋白酶消化生成并在CaptureSelect IgG-CH1亲和基质 (LifeTechnologies, 目录号1943200250) 上纯化Fab片段。

[0422] Octet®结合实验

[0423] 通过使用ForteBioOctet®Red384系统 (ForteBio, Menlo Park, CA) 测量抗SIRPβ1抗体的解离常数 (K_D) 来测定它们的亲和力, 一般如先前描述的实施例 (Estep等, MAbs. 2013Mar-Apr; 5(2):270-8)。简言之, 如下实施Octet亲和力测量, 即将IgG线上加载到AHQ传感器上。将传感器在测定缓冲液中线下平衡30分钟, 然后线上监测60秒以建立基线。为了亲和结合测量, 将加载IgG的传感器对100nM抗原 (人SIRPα域1 (D1) Fc融合物或SIRPβ1域1 (D1) Fc融合物) 暴露3分钟, 然后转移至测定缓冲液3分钟进行解离速率测量。通过将生物素化SIRPβ1单体加载到SA传感器上并在溶液中暴露于100nM IgG来测定另外的亲和结合。通过将人SIRPα-或SIRPβ1-Fc融合抗原加载到AHQ传感器上, 继以暴露于100nM抗SIRPβ1抗体Fab来获得单价结合测量。通过将生物素化人SIRPα或SIRPβ1单体加载到SA传感器上, 继以在溶液中暴露于100nM Fab来进行另外的单价测量。在由ForteBio提供的数据分析软件 (ForteBio数据分析软件7.0) 中使用1:1结合模型拟合动力学数据。

[0424] 表位分仓

[0425] 使用标准三明治型式分仓测定法在ForteBioOctet®Red384系统 (ForteBio, Menlo Park, CA) 上实施抗SIRPβ1抗体的表位分仓。将对照抗靶物IgG加载到AHQ传感器上并用无关人IgG1抗体封闭传感器上未占据的Fc结合位点。然后将传感器暴露于100nM靶抗原, 继以第二靶物抗体。使用ForteBio数据分析软件7.0加工数据。抗原联合后第二抗体的另外的结合指示未占据的表位 (非竞争者), 而无结合指示表位封闭 (竞争者)。为两种结合SIRPβ1IgV域的参照抗体重复这个过程: (i) AM4-5, 其定义仓1; 和(ii) SB-17, 其定义仓2。

[0426] 基于抗原结合亲和力选择最终的抗SIRPβ1抗体集合。对结合人SIRPβ1呈阳性的抗体测试与人SIRPα的交叉反应性。每种抗体的仓种类在下文表2中列出。在表2中, “ND”指仓种类未确定的抗体; “NB”指对所示抗原没有结合的抗体; “PF”指抗原结合动力学显示拟合1:1结合模型较差的抗体。对任何抗SIRPβ1抗体没有观察到可检测的对小鼠SIRPβ1D1-Fc, 人SIRPαD1-Fc, 或小鼠SIRPαD1-Fc的结合。

[0427] 表2: 抗SIRPβ1抗体的生化表征

[0428]

克隆索引 (SB-#)	仓代码 (人SIRPβ1)	Fab K _D 人SIRPβ1-Fc (M)单价	IgG K _D 人SIRPβ1 D1-Fc (M)亲合
1*	2	9.79E-08	9.66E-10
2*	2	2.66E-07	1.97E-09
3	2	P.F.	P.F.
4	2	P.F.	P.F.
5	2	P.F.	P.F.
6	2	1.31E-07	1.30E-09
7	2	P.F.	P.F.
8*	2	1.26E-07	2.72E-09
9	2	P.F.	3.66E-09
10	2	P.F.	P.F.
11	2	6.78E-07	3.69E-09
12	1	N.B.	4.94E-09
13	1	P.F.	P.F.
14	2	P.F.	P.F.
15	2	4.07E-07	3.45E-09
16	2	N.B.	P.F.
17	2	2.46E-07	3.32E-09
18	2	P.F.	P.F.
19	2	N.B.	7.41E-09
20	2	P.F.	P.F.
21	1	N.B.	5.86E-09
22	2	N.B.	P.F.
23	2	P.F.	P.F.
24	1	N.B.	P.F.

[0429]

25	2	N.B.	P.F.
26	2	N.B.	6.17E-09
27	2	P.F.	P.F.
28	2	P.F.	5.59E-09
29	2	N.B.	1.07E-08
30	2	N.B.	7.87E-09
31	2	P.F.	3.75E-09
32	1	N.B.	7.13E-09
33	2	N.B.	9.23E-09
34	1	N.B.	P.F.
35	2	N.B.	7.47E-09
36	2	N.B.	P.F.
37	2	N.B.	7.50E-09
38	2	N.B.	7.33E-09
39	1	N.B.	2.14E-08
40*	1, 2	4.27E-07	9.64E-09
41	1, 2	N.B.	1.03E-08
42	1	N.B.	1.23E-08
43	1	N.B.	1.23E-08
44	1, 2	N.B.	1.89E-08
45	1	N.B.	1.39E-08
46	2	N.B.	2.00E-08
47	1, 2	N.B.	1.44E-08
48	1, 2	N.B.	2.77E-08
49	2	1.56E-07	4.39E-09
50	2	P.F.	P.F.

[0430] 抗体重链和轻链可变域序列

[0431] 使用标准技术,测定了编码抗体的轻链可变域和重链可变域的氨基酸序列。抗体的EU或Kabat序列在表3-6中列出,如下。抗体的EU或Kabat轻链HVR序列在表3中列出。抗体的EU或Kabat重链HVR序列在表4中列出。抗体的EU或Kabat轻链框架 (FR) 序列在表5中列出。抗体的EU或Kabat重链框架 (FR) 序列在表6中列出。

[0432] 表3:抗SIRPβ1抗体的EU或Kabat轻链HVR序列

[0433]

Ab ID	HVR L1	SEQ ID NO	HVR L2	SEQ ID NO	HVR L3	SEQ ID NO
SB-1	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-2	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-3	RASQSVSSSYLA	2	DASNRAT	17	QQRLFHPPT	33
SB-4	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQYADAPIT	34

[0434]

SB-5	RASQSVSSYLA	2	DASNRAT	17	QQRLFHPPT	33
SB-6	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSGHLPIT	35
SB-7	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQHYIAPFT	36
SB-8	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-9	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQYHSVPFIT	38
SB-10	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQAIESPLT	39
SB-11	RSSQSLLYSNGYNYLD	5	LGSNRAS	20	VQALQTPIT	40
SB-12	RASQSVSSNLA	6	SASTRAT	21	QQLDNLPYT	41
SB-13	RSSQSLLYSNGYNYLD	5	LGSNRAS	20	MQALRSPIT	42
SB-14	RASQSVSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQFSYYPIT	43
SB-15	RASQSISSYLN	7	AASSLQS	23	QQAYSHPFT	44
SB-16	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQLFSTPFT	45
SB-17	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQYYDDPYT	46
SB-18	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	LQALQTPIT	47
SB-19	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQAIGVPPT	48
SB-20	KSSQSVLYSSNNKNYLA	8	WASTRES	18	QQYYLSPFT	49
SB-21	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQTLRIPPT	50
SB-22	RASQGISSWLA	9	AASNLQS	24	QQGNSYPIT	51
SB-23	RASQSISSYLN	7	AASSLQS	23	QQAYPYPLT	52
SB-24	RASQSVSSNLA	6	GASTRAT	25	QQLNIHPWT	53
SB-25	RASQGISSWLA	9	AASSLQS	23	QQVNSFPWT	54
SB-26	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQARGLPT	55
SB-27	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQAVSDPPT	56
SB-28	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQDGNFPLT	57
SB-29	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQARGSPIT	58
SB-30	RASQSVSSSFLA	10	GASSRAT	16	QQFLSSPWT	59
SB-31	RASQGISSWLA	9	AASSLQS	23	QQAVSHPFT	60
SB-32	KSSQSVLYSSNNKNYLA	8	WASTRES	18	QQDFLTPIT	61
SB-33	QASQDISNYLN	11	DASNLET	26	QQFAFLPLT	62
SB-34	RASQSVSSNLA	6	GASTRAT	25	QQDNTFPYT	63
SB-35	RSSQSLLSNGYNYLD	4	LGSNRAS	20	MQTLQVPLT	64
SB-36	RASQGISSWLA	9	AASSLQS	23	QQAFSHRT	65
SB-37	RASQSVSSYLA	2	DASNRAT	17	QQRHTYPLT	66
SB-38	RASQGISSWLA	9	AASSLQS	23	QQAVSYPIT	67
SB-39	RASQSISSYLN	7	GASSLQS	27	QQSYDFPLT	68
SB-40	RASQSVSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69
SB-41	QASQDITNYLN	12	DASNLET	26	QQADNFPYT	70
SB-42	RASQSISSYLN	7	SASSLQS	28	QQGDSFPIT	71
SB-43	RASQSVSSYLA	2	DASKRAT	29	QQRDFDPIT	72

[0435]

SB-44	RASQSIGSWLA	13	KASSLES	30	QEYGSYRT	73
SB-45	RASQSVSSFLA	10	GASSRAT	16	QQVVSVP	74
SB-46	RASQSVRSSYLA	14	GASSRAT	16	QQLYSSPYT	75
SB-47	QASQDISNYLN	11	DASNLET	26	QQADYFPIT	76
SB-48	RASQGIDSWLA	15	AASSLQS	23	QQASNFPIT	77
SB-49	QASQDITNYLN	12	DASNLET	26	QQYFHPPLT	78
SB-50	KSSQSVLFSSNNKNYLA	3	WASTRES	18	QQFLHTPRT	79

[0436] 表4: 抗SIRPβ1抗体的EU或Kabat重链HVR序列

[0437]

Ab ID	HVR H1	SEQ ID NO	HVR H2	SEQ ID NO	HVR H3	SEQ ID NO
SB-1	SYAMS	80	TISGSGGSTY YADSVKG	101	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-2	SYGMN	81	VIWYDGSNK YYADSVKG	102	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-3	GYMH	82	WINPSSGGT NYAQKFQG	103	EGIAATDAYFDL	127
SB-4	SYGIS	83	WISAYNGNT NYAQKLQG	104	SGTHFGTYSYSNWFD	128
SB-5	GYMH	82	WINPNSGGT NYAQKFQG	105	EGDEDWFD	129
SB-6	SYAMS	80	TISGSGGSTY YADSVKG	101	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-7	SYAIS	84	GIPIFGTASY AQKFQG	106	ETRQDSAHYYGMDV	130
SB-8	SGYYWG	85	SIYHSGSTY YNPSLKS	107	GGAMTPAGMDV	131
SB-9	SYGIH	86	WISAYNGNT NYAQKLQG	104	DGLHYGDYIVYYGMDV	132
SB-10	SYAIS	84	GIPIFGTAN YAQKFQG	108	GVPRGDLGMDV	133
SB-11	NYAIS	87	GIPIFGTAN YAQKFQG	108	PVDSSSYSLGYYYGMDV	134
SB-12	GYMH	82	WINPNSGGT SYAQKFQG	109	DTYAYSYGMDV	135
SB-13	SYYS	88	SIYYSGSTN YNPSLKS	110	GDTSGGAYFDL	136
SB-14	SYAIS	84	GIPIFGTASY AQKFQG	106	DRGGVGFY	137
SB-15	SNSYY	89	SIYYSGSTY	111	EVGAPPSYPFI	138

[0438]

	WG		YNPSLKS			
SB-16	SYAIS	84	SIIPFGTANY AQKFQG	112	ANYYDSSGYSGLDL	139
SB-17	SYGIS	83	WISAYNGNT NYAQKLQG	104	GPLLYGDYHVRYGMDV	140
SB-18	SYAIS	84	GIIPFGTAN YAQKFQG	108	AKPRGDYGMDV	141
SB-19	SYAIS	84	GIIPFGTAN YAQKFQG	108	DGGGGYAYEYFQH	142
SB-20	SYAIS	84	SIIPFGTANY AQKFQG	112	DGREYGGHYYGMDV	143
SB-21	SNGIS	90	WISAYNGNT NYAQKLQG	104	VGNMDQEYFDL	144
SB-22	SNYMS	91	VIYSDGSTY YADSVKG	113	PTRYGYDRLGMDV	145
SB-23	SYAIS	84	GIAPFGTAN YAQKFQG	114	TTYRDYYMDV	146
SB-24	SGYYW A	92	SIYHSGSTY YNPSLKS	107	DRSRGYPVYGMDV	147
SB-25	SLAIS	93	GIIPFGTAN YAQKFQG	108	SGGDYSGYDYASGMDV	148
SB-26	SYAIS	84	GIIPFGTAN YAQKFQG	108	DGSAGRQEHGMDV	149
SB-27	SYAIS	84	GIIPFGTAN YAQKFQG	108	QDLGSSHWHFDL	150
SB-28	SSSYW WG	94	SISYSGSTYY NPSLKS	115	DPRDYSSGSSGGGWGYF DL	151
SB-29	SYAIS	84	SIIPFGTANY AQKFQG	112	APYGSSSGYGYFDL	152
SB-30	SGGYW WS	95	YIYSGSTV YNPSLKS	116	EGPGYPSYFDP	153
SB-31	SYMH	96	IINPGGGSTS YAQKFQG	117	EGLYSSGWYIDV	154
SB-32	SYWWS	88	YIYSSGSTN YNPSLKS	118	GDSSSGGLDL	155
SB-33	SNYMS	91	VIYSGGSTY YADSVKG	119	GQYTGSLDV	156
SB-34	GYMH	82	WINPNSGGT KYAQKFQG	120	DTYYTPYGMDV	157
SB-35	SYAIS	84	GIIPFGTAN	108	GRPQSESYLLDY	158

[0439]

			YAQKFQG			
SB-36	SYMH	96	IINPSGGSTS YAQKFQG	121	EGPEQLWYLDY	159
SB-37	NYAIS	87	GIPIFGTAN YAQKFQG	108	SRWGASGYYYMDV	160
SB-38	SYMH	96	IINPSGGSTS YAQKFQG	121	ESGTDFGTISY	161
SB-39	SGYYW A	92	SIYHSGSTY YNPSLKS	107	GGSNYGDYGRFDY	162
SB-40	SYMS	97	IINPSGGSTS YAQKFQG	121	DTGEYSYSPHGMDV	163
SB-41	SSSYW WG	94	SIYSGSTY YNPSLKS	111	VGQYPIYGMDV	164
SB-42	SYGIS	83	WISAYNGNT NYAQLQG	104	GPGHYVAGMDV	165
SB-43	SGYYW A	92	SIYHSGSTY YNPSLKS	107	DAPGYPLGMDV	166
SB-44	SNYMS	91	VIYSGGDTY YADSVKG	122	EGSSFWSGSAVSYYGM DV	167
SB-45	SGYYW A	92	SIYHSGSTY YNPSLKS	107	DLSRGYAVSGMDV	168
SB-46	SYAMS	80	AISGSGGST YYADSVKG	123	ASPWELDV	169
SB-47	SSSYA WG	98	SIYSGSTY YNPSLKS	111	DLGHYDYWSGSRDY GMDV	170
SB-48	SYGMH	99	VISYDGSNK YYADSVKG	124	DGTIAAAGWPPEYFQH	171
SB-49	SSDYW WG	100	SIYSGSTY YNPSLKS	111	GPTGYKDKWRY DV	172
SB-50	SYAIS	84	GIPIFGTAN YAQKFQG	108	EGGGHASYHYGMDV	173

[0440] 表5:抗SIRPβ1抗体的EU或Kabat轻链框架序列

[0441]

Ab ID	VL FR1	SEQ ID NO	VL FR2	SEQ ID NO	VL FR3	SEQ ID NO	VL FR4	SEQ ID NO
SB-1	EIVMTQ SPGTL SPGERA TLSC	174	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-2	EIVLTQS	175	WYQQKP	186	GIPDRFSGS	192	FGGGT	200

[0442]

	PGTSLSL PGERAT LSC		GQAPRL LIY		GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC		KVEIK	
SB-3	EIVMTQ SPATLSL SPGERA TLSC	176	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-4	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-5	EIVLTQS PATLSLS PGERATI TC	177	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-6	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-7	DIVMTQ SPDSL VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-8	EIVMTQ SPGTLSL SPGERA TLSC	174	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-9	DIVMTQ SPDSL VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-10	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-11	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-12	EIVMTQ	180	WYQQKP	186	GIPARFSGS	196	FGGGT	200

[0443]

	SPATLSV SPGERA TLSC		GQAPRL LIY		GSGTEFTL TISSLQSED FAVYYC		KVEIK	
SB-13	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQV LIY	189	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-14	EIVMTQ SPATLSL SPGERA TLSC	176	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS SGSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-15	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-16	DIVMTQ SPDSLA VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-17	DIVMTQ SPDSLA VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-18	EIVLTQS PATLSLS PGERAT LSC	182	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-19	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-20	DIVMTQ SPDSLA VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-21	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-22	DIQMTQ	183	WYQQKP	190	GVPSRFSG	197	FGGGT	200

[0444]

	SPSSVSA SVGDRV TITC		GKAPKL LIY		SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC		KVEIK	
SB-23	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-24	EIVMTQ SPATLSV SPGERA TLSC	180	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTEFTL TISSLQSED FAVYYC	196	FGGGT KVEIK	200
SB-25	DIQMTQ SPSSVSA SVGDRV TITC	183	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-26	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-27	DIVMTQ SPDSLA VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200
SB-28	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-29	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIF	191	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-30	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-31	DIQMTQ SPSSVSA SVGDRV TITC	183	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-32	DIVMTQ	178	WYQQKP	187	GVPDRFSG	194	FGGGT	200

[0445]

	SPDSLA VSLGER ATINC		GQPPKL LIY		SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC		KVEIK	
SB-33	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT FTISSLQPE DIATYYC	198	FGGGT KVEIK	200
SB-34	EIVMTQ SPATLSV SPGERA TLSC	180	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTEFTL TISSLQSED FAVYYC	196	FGGGT KVEIK	200
SB-35	DIVMTQ SPLSLPV TPGEPAS ISC	179	WYLQKP GQSPQL LIY	188	GVPDRFSG SGSGTDFT LKISRVEAE DVGVYYC	195	FGGGT KVEIK	200
SB-36	DIQMTQ SPSSVSA SVGDRV TITC	183	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-37	EIVLTQS PATLSLS PGERAT LSC	182	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-38	DIQMTQ SPSSVSA SVGDRV TITC	183	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-39	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-40	EIVLTQS PATLSLS PGERAT LSC	182	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-41	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT FTISSLQPE DIATYYC	198	FGGGT KVEIK	200
SB-42	EIVMTQ	184	WYQQKP	190	GVPSRFSG	197	FGGGT	200

[0446]

	SPATLSV SPGERA TITC		GKAPKL LIY		SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC		KVEIK	
SB-43	EIVLTQS PATLSLS PGERAT LSC	182	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPARFSGS GSGTDFTL TISSLEPED FAVYYC	193	FGGGT KVEIK	200
SB-44	DIQMTQ SPSTLSA SVGDRV TITC	185	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTEFTL TISSLQPDD FATYYC	199	FGGGT KVEIK	200
SB-45	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-46	EIVLTQS PGTSLSL PGERAT LSC	175	WYQQKP GQAPRL LIY	186	GIPDRFSGS GSGTDFTL TISRLEPED FAVYYC	192	FGGGT KVEIK	200
SB-47	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT FTISSLQPE DIATYYC	198	FGGGT KVEIK	200
SB-48	DIQMTQ SPSSVSA SVGDRV TITC	183	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT LTISSLQPE DFATYYC	197	FGGGT KVEIK	200
SB-49	DIQMTQ SPSSLSA SVGDRV TITC	181	WYQQKP GKAPKL LIY	190	GVPSRFSG SGSGTDFT FTISSLQPE DIATYYC	198	FGGGT KVEIK	200
SB-50	DIVMTQ SPDSL VSLGER ATINC	178	WYQQKP GQPPKL LIY	187	GVPDRFSG SGSGTDFT LTISSLQAE DVAVYYC	194	FGGGT KVEIK	200

[0447] 表6: 抗SIRPβ1抗体的EU或Kabat重链框架序列

[0448]

Ab ID	VH FR1	SEQ ID NO	VH FR2	SEQ ID NO	VH FR3	SEQ ID NO	VH FR4	SEQ ID NO
SB-1	EVQLLE	201	WVRQAP	210	RFTISRDNS	215	WGQGT	222

[0449]

	SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTFS		GKGLEW VS		KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCA K		TVTVSS	
SB-2	QVQLVE SGGGVV QPGRSL RLSCAA SGFTFS	202	WVRQAP GKGLEW VA	211	RFTISRDNS KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR	216	WGQGT TVTVSS	222
SB-3	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT SISTAYME LSRLSDD TAVYYCAR	217	WGRGT LTVVSS	223
SB-4	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTTDT STSTAYME LRSLRSD TAVYYCAR	218	WGQGT LTVVSS	224
SB-5	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT SISTAYME LSRLSDD TAVYYCAR	217	WGQGT LTVVSS	224
SB-6	EVQLLE SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTFS	201	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNS KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCA K	215	WGQGT TVTVSS	222
SB-7	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED AVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222
SB-8	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCAVS GYSIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR	220	WGQGT TVTVSS	222
SB-9	QVQLVQ	203	WVRQAP	212	RVTMTTDT	218	WGQGT	222

[0450]

	SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT		GQGLEW MG		STSTAYME LRSLRSDD TAVYYCAR		TVTVSS	
SB-10	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222
SB-11	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGKGT TVTVSS	225
SB-12	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT SISTAYME LRSLRSDD TAVYYCAR	217	WGQGT TVTVSS	222
SB-13	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS GGGIS	206	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT TAVYYCAR	220	WGRGT LTVVSS	223
SB-14	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT LTVVSS	224
SB-15	QLQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS GGGIS	207	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT TAVYYCAR	220	WGQGT MVTVS S	226
SB-16	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGRGT LTVVSS	223
SB-17	QVQLVQ	203	WVRQAP	212	RVTMTTDT	218	WGQGT	222

[0451]

	SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT		GQGLEW MG		STSTAYME LRSLRSDD TAVYYCAR		TVTVSS	
SB-18	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222
SB-19	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT LTVTVSS	224
SB-20	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222
SB-21	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTTDT STSTAYME LRSLRSDD TAVYYCAR	218	WGRGT LTVTVSS	223
SB-22	EVQLVE SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTVS	208	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDN S KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR	216	WGQGT TVTVSS	222
SB-23	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGKGT TVTVSS	225
SB-24	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCAVS GYSIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT TAVYYCAR	220	WGQGT TVTVSS	222
SB-25	QVQLVQ	204	WVRQAP	212	RVTITADES	219	WGQGT	222

[0452]

	SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS		GQGLEW MG		TSTAYMEL SSLRSED T AVYYCAR		TVTVSS	
SB-26	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED T AVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222
SB-27	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED T AVYYCAR	219	WGRGT LTVVSS	223
SB-28	QLQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS GGGIS	207	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAAD T AVYYCAR	220	WGRGT LTVVSS	223
SB-29	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED T AVYYCAR	219	WGRGT LTVVSS	223
SB-30	QVQLQE SGPGLV KPSQTL S LTCTVS GGGIS	209	WIRQHP GKGLEW IG	214	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAAD T AVYYCAR	220	WGQGT LTVVSS	224
SB-31	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT STSTVYME LSSLRSED T AVYYCAR	221	WGQGT LTVVSS	224
SB-32	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS GGGIS	206	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAAD T AVYYCAR	220	WGRGT LTVVSS	223
SB-33	EVQLVE	208	WVRQAP	210	RFTISRDN S	216	WGQGT	226

[0453]

	SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTVS		GKGLEW VS		KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR		MVTVS S	
SB-34	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT SISTAYME LSRLRSDD TAVYYCAR	217	WGQGT TVTVSS	222
SB-35	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT LTVVSS	224
SB-36	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT STSTVYME LSSLRSED TAVYYCAR	221	WGQGT LTVVSS	224
SB-37	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED TAVYYCAR	219	WGQGT MVTVS S	226
SB-38	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT STSTVYME LSSLRSED TAVYYCAR	221	WGQGT LTVVSS	224
SB-39	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCAVS GYSIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAAD TAVYYCAR	220	WGQGT LTVVSS	224
SB-40	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT STSTVYME LSSLRSED TAVYYCAR	221	WGQGT TVTVSS	222
SB-41	QLQLQE	207	WIRQPP	213	RVTISVDTS	220	WGQGT	222

[0454]

	SGPGLV KPSETLS LTCTVS GG SIS		GKGLEW IG		KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR		TVTVSS	
SB-42	QVQLVQ SGAEVK KPGASV KVSCKA SGYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTTDT STSTAYME LRSLRSD TAVYYCAR	218	WGQGT TVTVSS	222
SB-43	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCAVS GYSIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR	220	WGQGT TVSVSS	227
SB-44	EVQLVE SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTVS	208	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDN KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR	216	WGQGT TVTVSS	222
SB-45	QVQLQE SGPGLV KPSETLS LTCAVS GYSIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR	220	WGQGT TVTVSS	222
SB-46	EVQLLE SGGGLV QPGGSL RLSCAA SGFTFS	201	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDN KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR	216	WGQGT MVTVS S	226
SB-47	QLQLQE SGPGLV KPSETLS LTCTVS GG SIS	207	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTS KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR	220	WGQGT TVTVSS	222
SB-48	QVQLVE SGGGVV QPGRSL RLSCAA SGFTFS	202	WVRQAP GKGLEW VA	211	RFTISRDN KNTLYLQ MNSLRAED TAVYYCAR	216	WGQGT LTVVSS	224
SB-49	QLQLQE	207	WIRQPP	213	RVTISVDTS	220	WGQGT	222

		SGPGLV KPSETLS LTCTVS GGSIS		GKGLEW IG		KNQFSLKL SSVTAADT AVYYCAR		TVTVSS	
[0455]	SB-50	QVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS	204	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTITADES TSTAYMEL SSLRSED AVYYCAR	219	WGQGT TVTVSS	222

[0456] SIRPβ1抗体结合的特征

[0457] 抗SIRPβ1抗体的初始表征牵涉测定它们结合表达人或小鼠SIRPβ1的细胞系的能力。收获细胞,在96孔板中以 10^6 /ml分配,清洗,并在冰上在100μl含有1μg/ml抗SIRPβ1抗体的FACS缓冲液中温育0.5小时。然后清洗细胞两次并在冰上在100μl含有0.5μg/ml PE缀合的二抗的FACS缓冲液中温育30分钟。在冷的FACS缓冲液中清洗细胞两次并在BD FACS Canto上获取。用FlowJo(TreeStar)软件10.0.7版实施均值荧光强度(MFI)值或%阳性细胞的数据分析和计算。

[0458] 表7显示抗SIRPβ1抗体结合表达低水平的重组人SIRPβ1的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系的均值荧光强度(MFI)值。人IgG1同种型对照建立设置为1的背景荧光信号。在测试的50个抗SIRPβ1抗体克隆中,32个克隆以在背景上 ≥ 2 倍的MFI结合细胞。作为阴性对照,还对抗SIRPβ1抗体筛选对过表达重组小鼠SIRPβ1的CHO细胞的表面结合。如预期的,无一测试抗体结合小鼠SIRPβ1。鉴于SIRP家族的受体之间的高序列相似性,还对抗SIRPβ1抗体筛选对人和小鼠SIRPα的交叉反应性。在细胞结合测定法中,无一抗SIRPβ1抗体结合过表达人或小鼠SIRPα的细胞。

[0459] 表7:抗SIRPβ1抗体的细胞结合表征

克隆索引 (SB-#)	细胞结合 人SIRPβ FOB (在背景上的 倍数)	细胞结合 人SIRPα FOB (在背景上的 倍数)	细胞结合 小鼠SIRPβ FOB (在背景上的 倍数)	细胞结合 小鼠SIRPα FOB (在背景上的 倍数)
1*	5.7	2.3	1.1	1.4
2*	8.7	3.0	1.3	1.1
3	2.5	1.8	1.3	1.3
4	1.7	2.0	1.2	0.9
5	1.6	2.0	1.3	1.5
6	4.3	1.2	1.2	1.0
7	3.7	2.0	1.5	1.0
8*	4.1	2.1	1.7	1.2
9	1.8	2.1	1.0	0.8
10	3.8	2.4	1.4	1.0
11	6.3	2.3	1.2	0.9
12	1.6	2.0	1.3	1.2

[0461]

13	1.9	1.9	1.2	0.9
14	4.5	2.5	1.3	1.2
15	8.0	2.2	1.3	1.4
16	2.0	2.0	1.5	1.4
17	2.8	2.5	1.3	1.6
18	2.8	2.4	1.2	0.9
19	1.8	2.2	1.3	0.9
20	2.6	2.2	1.3	1.2
21	1.9	2.0	1.3	1.2
22	1.4	1.9	1.4	0.9
23	2.4	1.9	1.5	1.4
24	3.7	2.5	1.3	1.1
25	2.1	2.5	1.2	1.3
26	2.0	2.1	1.3	1.2
27	3.9	2.4	1.3	1.1
28	4.1	2.1	1.2	1.0
29	1.8	1.9	1.2	0.9
30	1.7	2.1	1.4	1.5
31	3.1	1.8	1.4	1.0
32	1.5	2.2	1.2	1.2
33	1.4	2.2	1.3	1.4
34	1.8	2.0	1.2	1.3
35	2.1	2.6	1.1	1.0
36	1.7	2.1	1.1	1.2
37	3.8	2.2	1.2	1.0
38	1.5	2.1	1.3	1.1
39	5.0	2.0	1.4	1.1
40*	7.0	2.5	1.1	1.2
41	1.7	2.2	1.3	1.7
42	3.3	2.7	1.2	1.2
43	2.8	2.3	1.1	1.6
44	2.8	2.9	1.5	1.2
45	8.5	2.5	1.4	1.2
46	5.3	2.1	1.3	1.4
47	1.6	2.1	1.3	1.7
48	1.7	2.1	1.1	2.4
49	3.4	2.7	1.2	1.7
50	2.8	2.5	1.2	1.7

[0462] 另外,还通过使用在NFAT(激活的T细胞的核因子)启动子控制下表达萤光素酶基因的报告细胞系对抗SIRP β 1抗体筛选抗原特异性。用Signal Lenti NFAT-萤光素酶病毒(Qiagen)感染自小鼠胸腺淋巴瘤T淋巴细胞衍生的细胞系BW5147.G.1.4(ATCC® TIB48™),产生BWZ/NFAT-萤光素酶报告细胞。随后,用表达人SIRP α -DAP12嵌合物(其中SIRP

α 的胞内ITIM基序用DAP12的胞内ITAM基序替代)的慢病毒或用两种表达人SIRP β 1和人DAP12的慢病毒转导细胞。以10 μ g/mL将测试抗体以及人IgG1同种型对照吸附到96孔板上。清洗后,将10⁵个表达huSIRP α /DAP12嵌合物(BWZ-huSIRP α)或共表达huSIRP β 1和DAP12(BWZ-huSIRP β 1)的NFAT-萤光素酶报告细胞接种到板上并于37℃温育过夜。通过将OneGlo试剂(Promega)添加至每个孔并将样品在摇板仪上于室温温育3分钟来测量萤光素酶活性。使用GEN5™ 2.04软件使用BioTek Synergy™微板读数仪量化发光信号。如图3A中显示的,50个抗SIRP β 1克隆中的48个在BWZ-huSIRP β 1报告细胞中诱导在背景上的倍数>5的萤光素酶表达。与之对比,当将BWZ-huSIRP α 报告细胞添加到抗体包被的孔上时,抗SIRP β 1抗体未能诱导萤光素酶表达(图3B)。总之,只有表达人SIRP β 1的报告细胞在固定化抗SIRP β 1抗体存在下诱导萤光素酶表达,如通过发光信号测量的。这些结果确立了大多数能够结合膜结合抗原的抗SIRP β 1抗体展现针对靶抗原的特异性,不与其它SIRP受体交叉反应。

[0463] 实施例2:髓样细胞上的SIRP β 1表达概况

[0464] SIRP家族包含主要在髓样细胞隔室内表达的数种跨膜糖蛋白。在自健康人供体分离的原代人细胞上验证SIRP β 1的表达样式。使用RosetteSep人单核细胞富集混合物(STEMCELL Technologies)依照制造商的方案自从两种健康供体(Blood Centers of the Pacific)获得的肝素化人外周血分离人原代单核细胞。SIRP β 1和TREM1均优先在CD14^高单核细胞上表达。在含有10%胎牛血清(Hyclone)和50ng/ml M-CSF或GM-CSF(PeproTech)的RPMI(Invitrogen)中接种单核细胞以分别诱导M2样或M1样巨噬细胞的分化。5-6天后,通过刮擦附着于塑料的细胞来收获巨噬细胞。或者,在含有10%胎牛血清(Hyclone)和20ng/ml IL-4和GM-CSF(PeproTech)的RPMI培养基中接种单核细胞以诱导未成熟树突细胞的分化。6-7天后,通过刮擦附着于塑料的细胞来收获树突细胞。

[0465] 如图4A中显示的,CD14表达定义原代人单核细胞的一种子集。经典和中间单核细胞表达高水平的CD14,而非经典单核细胞缺乏CD14表达。像TREM1一样,SIRP β 1在CD14⁺单核细胞中丰富表达。将如上文所述自外周血分离的单核细胞用M-CSF或GM-CSF培养5天以分别生成M2或M1巨噬细胞。SIRP β 1表达在原代单核细胞分化成巨噬细胞时降低,M1样巨噬细胞相对于M2样巨噬细胞表达更高水平的受体(图4B)。类似地,SIRP β 1表达在原代单核细胞分化成未成熟树突细胞时降低。LPS诱导的树突细胞成熟进一步下调SIRP β 1表达,与对TREM1观察到的表达升高形成对比(图4C)。与TREM1不同,LPS处理下调DC上的SIRP β 1表达。SIRP β 1的峰表达发生在血液,脾,和肺中。观测来自RNA-seq数据集(来自自健康供体收集的多种组织样品)的SIRP β 1表达样式确认了SIRP β 1转录物水平在血液中占优势,与循环单核细胞和嗜中性细胞中受体的高表达一致(图5A)。然而,RNA-seq数据揭示SIRP β 1同等型3转录物的表达样式不同于SIRP β 1同等型1的;SIRP β 1同等型3大多在脑而非外周组织中表达(图5B)。(数据是自基因型组织表达(GTex)联合数据库获得的。)

[0466] 实施例3:SIRP β 1抗体诱导Syk磷酸化

[0467] 脾酪氨酸激酶(Syk)是一种胞内信号传导分子,在SIRP β 1下游发挥功能,通过磷酸化数种底物,由此推动信号传导复合物形成,导致细胞激活和炎症过程。通过培养小鼠单核细胞并测量细胞提取物中Syk蛋白的磷酸化状态来测定激动性SIRP β 1抗体诱导Syk激活的能力。在这些实验中,使用二抗来交联细胞上的抗SIRP β 1抗体以诱导胞内信号传导。

[0468] 将来自野生型(WT)小鼠,人SIRP β 1BAC转基因小鼠,和缺乏功能性Fc受体共同 γ 链

基因表达的小鼠 (FcγR KO; REF: Takai T, 1994, Cell, 76 (3): 519-29) 的骨髓衍生单核细胞 (BMDM) 在 1% 血清 RPMI 中饥饿 4 小时, 然后用 PBS-EDTA 自组织培养皿取出, 用 PBS 清洗, 并计数。在冰上将细胞用全长 SIRPβ1 抗体或 huIgG1 同种型对照包被 15 分钟。用冷的 PBS 清洗后, 将细胞在山羊抗人 IgG 存在下于 37°C 温育所示时间段。刺激后, 用裂解缓冲液 (1% v/v NP-40%, 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1.5mM MgCl₂, 10% 甘油, 加蛋白酶和磷酸酶抑制剂) 裂解细胞, 继以于 4°C 以 16,000g 离心 10 分钟以去除不溶性材料。然后将裂解物用抗 Syk 抗体 (用于 BMDM 的 N-19 或用于人 DC 的 4D10, Santa Cruz Biotechnology) 免疫沉淀。通过 SDS-PAGE 将沉淀的蛋白质分级, 转移至 PVDF 膜并用抗磷酸酪氨酸抗体 (4G10, Millipore) 探查。为了确认所有底物充分免疫沉淀, 用抗 Syk 抗体 (Abcam, 用于 BMDM) 或抗 Syk (Novus Biological, 用于人 DC) 再探查免疫印迹。如描述的 (例如 Peng 等, (2010) Sci Signal., 3(122): ra38), 用增强型化学发光 (ECL) 系统 (GE healthcare) 实施显现。这些研究为本发明的抗 SIRPβ1 抗体诱导 syk 磷酸化提供支持。

[0469] 实施例4: 当由表达Fcγ受体的相邻细胞聚簇时SIRPβ1抗体诱导Syk磷酸化

[0470] 脾酪氨酸激酶 (Syk) 的活化受到抗体使两个或更多个 SIRPβ1 受体的交联推动, 由此推动信号传导复合物的形成, 导致细胞激活和炎症过程。体内交联是由表达 Fc 受体 (FcR) 的相邻细胞, 诸如 B 细胞和其它白细胞介导的 (White AL, Cancer Immunol Immunother, 62: 941-948, 2013; Wilson NS, Cancer Cell 19: 101-113, 2011; Bartholomaeus P, J Immunol, 192: 2091-2098, 2014)。在这些实验中, 使用表达 Fcγ 受体的辅助细胞 (即 B 细胞) 来交联抗 SIRPβ1 抗体以诱导胞内信号传导。

[0471] 通过在表达 Fc 受体的细胞存在下培养小鼠单核细胞并测量细胞提取物中 Syk 蛋白的磷酸化状态来测定 Fc 受体经由抗体聚簇诱导 Syk 活化的能力。将来自野生型 (WT) 小鼠和人 SIRPβ1 BAC 转基因小鼠的骨髓衍生单核细胞 (BMDM) 在 1% 血清 RPMI 中饥饿 4 小时, 然后用 PBS-EDTA 自组织培养皿取出, 用 PBS 清洗, 并计数。在冰上将细胞用全长 SIRPβ1 抗体或 huIgG1 同种型对照包被 15 分钟。用冷的 PBS 清洗后, 将细胞与先前如下制备的戊二醛固定的表达 Fc 受体的细胞一起于 37°C 温育 5 分钟。简言之, 表达 Fc 受体的细胞是使用 MACS 微珠 (CD19⁺ B 细胞分离试剂盒, Miltenyi Biotec) 依照制造商的方案自小鼠脾分离的 B 细胞, 或者是过表达 FcR2b 和 FcR3 的 P815 细胞系。将 2x10⁶ 个细胞/ml 细胞用 0.05% 戊二醛于室温固定 1 分钟, 用 1μM 甘氨酸停止反应, 然后用 PBS 充分清洗细胞。刺激后, 用裂解缓冲液 (1% v/v NP-40%, 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1.5mM MgCl₂, 10% 甘油, 加蛋白酶和磷酸酶抑制剂) 裂解细胞, 继以于 4°C 以 16,000g 离心 10 分钟以去除不溶性材料。然后用抗 Syk 抗体 (用于 BMDM 的 N-19 或用于人 DC 的 4D10, Santa Cruz Biotechnology) 免疫沉淀裂解物。通过 SDS-PAGE 将沉淀的蛋白质分级, 转移至 PVDF 膜并用抗磷酸酪氨酸抗体 (4G10, Millipore) 探查。为了确认所有底物得到充分免疫沉淀, 用抗 Syk 抗体 (Abcam, 用于 BMDM) 或抗 Syk (Novus Biological, 用于人 DC) 再探查免疫印迹。如描述的 (例如 Peng 等, (2010) Sci Signal., 3(122): ra38), 用增强型化学发光 (ECL) 系统 (GE healthcare) 实施显现。这些研究为本发明的抗 SIRPβ1 抗体当由表达 Fcγ 受体的相邻细胞聚簇时诱导 syk 磷酸化提供支持。

[0472] 实施例5: SIRPβ1抗体诱导免疫细胞中的呼吸爆发

[0473] 在原代人先天免疫细胞 (例如单核细胞和嗜中性细胞) 中评估本公开的 SIRPβ1 抗体的激动功能。

[0474] 在无血清RPMI培养基中稀释抗SIRPβ1和同种型对照抗体并在96孔板上以10μg/ml的浓度与100,000个嗜中性细胞混合。用EasySep™直接人嗜中性细胞分离试剂盒(STEMCELL)依照制造商的说明书自同一天获得的外周血分离原代嗜中性细胞。为了检测反应性氧种类(ROS)的生成,用2μM荧光染料CM-H₂DCFDA标记细胞。用可溶性全长人IgG1同种型对照或抗SIRPβ1抗体SB-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-11,-14,-15,-17,-27,-28,-31,-39,-40,-41,-45,-46,和-49刺激细胞。于37℃在CM-H₂DCFDA存在下抗体介导刺激1小时后,以激发波长495nm和发射波长530nm测量细胞中的相对荧光单位。通过减去在单独的培养基中和/或与同种型对照抗体(huIgG1)一起温育的经标记细胞的背景荧光来获得经刺激细胞的比荧光指数(specific fluorescence index)。用BioTek Synergy™微板读数仪使用GEN5™ 2.04软件读板。

[0475] 在图6A中,用10μg/mL可溶性全长抗SIRPβ1抗体或人IgG1同种型对照刺激来自2名健康供体的原代人嗜中性细胞并用2μM CM-H₂DCFDA于37℃标记1小时以监测SIRPβ1介导的ROS生成。SIRPβ1抗体SB-1,-2,-3,和-5在溶液中证明高激动性。与之对比,SIRPβ1抗体SB-15,-17,-27,-28,-31,-39,-40,-41,-45,-46,和-49在溶液中微弱激活SIRPβ1介导的呼吸爆发。

[0476] 细胞留置不处理或用可溶性全长人IgG1同种型对照或抗SIRPβ1抗体SB-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-11,-12,-13,-14,-15,-17,-23,-26,-27,-28,-31,-33,-34,-35,-36,-37,-39,-40,-41,-45,-46,和-49刺激。在图6B中,用20μg/mL可溶性全长抗SIRPβ1抗体或人IgG1同种型对照刺激原代人单核细胞并用2μM CM-H₂DCFDA于37℃标记1小时以监测SIRPβ1介导的ROS生成和IL-8生成。SIRPβ1抗体SB-2,-3,-4,-5,-6,-7,-28,和-49在溶液中证明高激动性。与之对比,SIRPβ1抗体SB-14,-15,-17,-27,-41,-45,和-46在溶液中微弱激活SIRPβ1介导的呼吸爆发。另外,将原代单核细胞用以10μg/mL吸附到96孔板上的抗SIRPβ1抗体于37℃刺激过夜。随后收集上清液级分并测定IL-8释放。SIRPβ1抗体SB-1,-2,-3,-7,-8,-9,-14,28,和-49作为板结合的抗体证明高激动性。与之对比,SIRPβ1抗体SB-4,-12,-23,-26,-33,-34,-35,-36,和-37微弱激活SIRPβ1介导的细胞因子释放。

[0477] 实施例6:SIRPβ1提高来自巨噬细胞的炎性细胞因子的分泌

[0478] 已发表的文献描述了当DAP12缺陷时拥有改变的TLR反应的骨髓衍生巨噬细胞(BMDM)或原代腹膜巨噬细胞。为了确定本公开的SIRPβ1抗体是否诱导炎性细胞因子生成的变化,与非饱和水平的TLR刺激物组合与板结合的测试抗体一起培养原代人单核细胞衍生巨噬细胞和树突细胞并在24小时后测量细胞因子的水平。为了生成单核细胞衍生巨噬细胞和树突细胞,使用RosetteSep人单核细胞富集混合物(STEMCELL Technologies)依照制造商的方案自肝素化人血液(Blood Centers of the Pacific)分离人原代单核细胞。在含有10%胎牛血清(Hyclone)和50ng/ml M-CSF的RPMI(Invitrogen)中接种单核细胞以诱导巨噬细胞分化。5-6天后,通过刮擦附着于塑料的细胞来收获巨噬细胞。或者,在含有10%胎牛血清(Hyclone)和20ng/ml IL-4和GM-CSF(PeproTech)的RPMI培养基中接种单核细胞以诱导未成熟树突细胞的分化。6-7天后,通过刮擦附着于塑料的细胞来收获树突细胞。以10⁵个细胞/孔在用所示抗体包被的96孔板上分配巨噬细胞或树突细胞并于37℃温育24小时。用TLR4激动剂LPS(马流产沙门氏菌,Salmonella abortus equi)共刺激细胞。

[0479] 如图6C中显示的,将单核细胞衍生巨噬细胞和树突细胞于37℃在以10μg/mL吸附

到96孔板上的抗SIRPβ1抗体(SB-1,-2,-3,-4,-5,-6,-7,-8,-9,-11,-12,-14,-15,-16,-17,-18,-19,-20,-21,-28,-32,-40,和-49)存在下用0.5ng/mL LPS刺激过夜。随后收集上清液级分并测定TNFα释放。作为阴性对照,在板结合的抗SIRPα抗体SA-56-90(其遏制TNFα释放)存在下用LPS刺激DC。在所有测量呼吸爆发的实验中,通过用2μM荧光指示物CM-H₂DCFDA标记细胞来监测反应性氧种类(ROS)的生成。SIRPβ1抗体SB-1,-2,-6,-8,和-49作为板结合的抗体证明高激动性。与之对比,大多数剩余SIRPβ1抗体微弱激活SIRPβ1介导的细胞因子释放。类似地,板结合的SB-1和SB-40但非SB-32增强LPS诱导的来自单核细胞衍生树突细胞的TNFα释放。与之对比,LPS诱导的TNFα释放在用板结合的抗SIRPα抗体SA-90刺激的树突细胞中降低,确认了激动性抗SIRPβ1抗体激活细胞,而激动性SIRPα抗体抑制细胞活性。

[0480] 实施例7: SIRPβ1刺激的嗜中性细胞的抗肿瘤活性

[0481] 虽然嗜中性细胞对于抗体或补体调理的靶细胞是有效的吞噬细胞,但是在肿瘤微环境的背景下,嗜中性细胞一般朝向肿瘤进展,侵入,和血管发生有贡献。然而,最近的出版物提示肿瘤相关嗜中性细胞像其它髓样细胞一样保留朝向抗肿瘤表型极化的潜力。由于嗜中性细胞表达高水平的SIRPβ1,因此对抗SIRPβ1抗体评估它们在体外诱导嗜中性细胞介导的肿瘤细胞清除的能力。用EasySep™直接人嗜中性细胞分离试剂盒(STEMCELL)依照制造商的说明书自同一天获得的健康供体的外周血分离原代嗜中性细胞。然后将分离的人嗜中性细胞添加到先前用10μg/mL抗SIRPβ1抗体或同种型对照包被的96孔板上。随后,在有或无调理性抗体(抗CD20人IgG1)的情况下将改造成稳定表达萤光素酶的Raji B细胞淋巴瘤细胞与嗜中性细胞以1:1比率混合。将共培养的细胞于37℃温育过夜,并通过在添加OneGlo试剂(Promega)并将样品在摇板仪上于室温温育3分钟后测量萤光素酶活性来量化可存活Raji细胞。使用GEN5™ 2.04软件用BioTek Synergy™微板读数仪检测发光信号。

[0482] 如图7中显示的,当在固定化同种型对照抗体存在下共培养时人嗜中性细胞未能消除Raji细胞。添加抗CD20 huIgG1并不恢复用未刺激的嗜中性细胞的肿瘤细胞清除。类似地,用固定化抗SIRPβ1抗体刺激的嗜中性细胞未能显著消除Raji细胞。然而,SIRPβ1刺激的嗜中性细胞清除抗CD20调理的Raji细胞。激动性抗SIRPβ1抗体SB-1,SB-2,SB-3,和SB-4将来自可存活Raji细胞的发光信号与同种型对照处理的嗜中性细胞相比降低约50%。抗SIRPβ1抗体SB-28和SB-49展现微弱的针对经优化的Raji细胞的活性。这些结果提示激动性抗SIRPβ1抗体增强嗜中性细胞的抗肿瘤特性。

[0483] 实施例8: 抗SIRPβ1抗体的亲和力成熟

[0484] 对具有各种物理和功能属性的五种抗SIRPβ1抗体,SB-1,SB-2,SB-8,和SB-40(称作“亲本”抗体)进行亲和力成熟。简言之,针对每种起始亲本抗体在酵母中创建多样化抗体文库。通过利用标准分子克隆技术组合亲本重链CDR-H3和轻链(LC)与CDR-H1和CDR-H2区中的现有遗传多样性重链(HC)来创建多样性(称作“H1/H2”优化)。这产生六个文库,大小粗略10⁵个克隆;1:755-768用于选择具有改善的亲和力的抗体。用于筛选文库的选择压力包括人SIRPα和SIRPβ1抗原平衡滴定,亲本抗体Fab竞争动力学,和多特异性试剂去选择的使用(如例如WO 2014/179363;Xu等,Protein Eng Des Sel,26(10):663-670中描述的)。然后使用标准技术采用FACS流式细胞术来显现和选择抗体(见例如Chao等,Nature Protocols,2006;1:755-768)。然后将期望的群体向前带入另外的选择轮次。6轮富集后,将酵母细胞涂

板以获得单抗体分离物,然后如实施例1中所述生成和表征它们。如此自5种起始亲本抗体中的4种获得了17种亲和力改善的抗体。

[0485] 抗体IgG和Fab生成和纯化

[0486] 使酵母克隆生长至饱和,然后在摇动中于30℃诱导48小时。诱导后,使酵母细胞成团粒并收获上清液用于纯化。

[0487] 使用蛋白A柱纯化并用乙酸pH 2.0洗脱免疫球蛋白。通过木瓜蛋白酶消化生成并在CaptureSelect IgG-CH1亲和基质(LifeTechnologies)上纯化Fab片段。

[0488] 亲和力测定

[0489] 通过使用ForteBioOctet®和Meso Scale Discovery (MSD) 仪器测量 K_D 值来测定抗SIRPβ1抗体的亲和力。一般如先前所述(Estep等,MAbs.2013Mar-Apr;5(2):270-8),于室温实施Octet®亲和力测量。简言之,如下实施Octet®亲和力测量,即将IgG线上加载到AHQ传感器上。将传感器在测定缓冲液中线下平衡30分钟,然后线上监测60秒以建立基线。为了亲合结合测量,将加载IgG的传感器对100nM抗原(人SIRPα或SIRPβ1Fc融合物)暴露3分钟,然后转移至测定缓冲液3分钟进行解离速率测量。通过将生物素化SIRPβ1单体加载到SA传感器上并在溶液中暴露于100nM IgG来测定另外的亲合结合。通过将人SIRPβ1Fc融合抗原加载到AHQ传感器上,继以暴露于100nM抗SIRPβ1抗体Fab来获得单价结合测量。通过将生物素化人SIRPβ1单体加载到SA传感器上,继以在溶液中暴露于100nM Fab来进行另外的单价测量。在由ForteBio提供的数据分析软件中使用1:1结合模型拟合动力学数据。

[0490] 为了MSD-SET K_D 测量,在有重组人SIRPβ1的PBS+0.1%无IgG的BSA (PBSF) 中实施溶液平衡滴定(SET),保持恒定于100pM并与抗体的3至5倍连续稀释液一起温育,始于50nM左右。将抗体(20nM,在PBS中)包被到标准结合MSD-ECL板上,于4℃过夜或于室温30分钟。然后将板在以700rpm摇动中用1%BSA封闭30分钟,继以用清洗缓冲液(PBSF+0.05%Tween 20)清洗三次。应用SET样品并在以700rpm摇动中在板上温育150秒,继以清洗一次。通过在板上温育3分钟在PBSF中用250ng/ml硫标签标记的链霉亲合素检测在板上捕捉的抗原。将板用清洗缓冲液清洗三次,然后使用有表面活性剂的1x读数缓冲液T在MSD Sector Imager 2400仪器上读数。在Prism中将百分比游离抗原作为滴定的抗体的函数绘图并拟合二次方程以提取 K_D 。为了改善通量,贯穿MSD-SET实验使用液体操作机器人,包括SET样品制备。

[0491] 于4℃使用表达人SIRPα或SIRPβ1的BWZ报告细胞实施细胞结合亲和力测量。简言之,收获细胞,在PBS中清洗并与渐增浓度的抗SIRPβ1抗体或同种型对照一起温育。在FACS缓冲液(PBS+2%FBS)中稀释抗体。在冰上温育30分钟后,在FACS缓冲液中清洗细胞两次并与PE缀合的抗人二抗(BD Biosciences)一起在冰上温育30分钟。然后在200μl FACS缓冲液中清洗细胞两次,随后在FACS Canto筛选仪(BD)上分析。通过非线性曲线拟合(改良OneSiteTotal,Graph Pad Prism)确定表观 K_D 值。

[0492] 抗SIRPβ1抗体选择

[0493] 进一步表征显示与各自亲本抗体相比改善的亲和力的亲和力成熟抗SIRPβ1抗体克隆。所有亲和力成熟抗体克隆的初始筛选后,选择每种亲本抗体的克隆用于进一步分析。

[0494] 抗体重链和轻链可变域序列

[0495] 使用标准技术测定编码亲和力成熟抗体的轻链可变和重链可变域的氨基酸序列。亲和力成熟抗体的Kabat轻链HVR序列在表8中列出。抗体的Kabat重链HVR序列在表9中列

出。抗体的Kabat重链框架 (FR) 序列在表10中列出。抗体的Kabat轻链框架 (FR) 序列在表11中列出。

[0496] 表8:亲和力成熟抗SIRP β 1抗体的Kabat轻链HVR序列

Ab ID	HVR L1	SEQ ID NO	HVR L2	SEQ ID NO	HVR L3	SEQ ID NO
SB-1 (p)	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-1-2	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-1-3	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-1-4	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-1-5	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QLLGSSPRT	31
SB-2 (p)	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-2-7	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-2-8	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-2-9	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-2-10	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-2-11	RASQSVSSSYLA	383	GASSRAT	16	QQSSSHPFT	32
SB-8 (p)	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-8-13	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-8-14	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-8-15	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-8-16	RASQSVSSSYLA	383	GASNRAT	19	QQVYSSPYT	37
SB-40 (p)	RASQSVSSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69
SB-40-18	RASQSVSSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69
SB-40-19	RASQSVSSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69
SB-40-20	RASQSVSSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69
SB-40-21	RASQSVSSSYLA	2	DSSNRAT	22	QQRDEHPPWT	69

[0498] (p) 表示亲本抗体序列

[0499] 表9:亲和力成熟抗SIRP β 1抗体的Kabat重链HVR序列

[0500]

Ab ID	HVR H1	SEQ ID NO	HVR H2	SEQ ID NO	HVR H3	SEQ ID NO
SB-1 (p)	SYAMS	80	TISGSGGSTYYADSVKG	101	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-1-2	SFGMN	228	AITASGGSTFYADSVKG	238	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-1-3	AYGMN	229	AITSSGRSTYYADSVKG	239	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-1-4	AYGMN	229	AIRASGGATYYADSVKG	240	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-1-5	AYGMN	229	AISASGRSTFYADSVKG	241	DFTEVVGWLGMDV	125
SB-2 (p)	SYGMN	81	VIWYDGSNKYYADSVKG	102	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-2-7	RYGMH	230	AISGLAGPT-YADSVKG	242	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-2-8	DYGMH	231	AISAFAGST-YADSVKG	243	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-2-9	TYGMH	232	HIWYEGSNKYYADSVKG	244	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-2-10	SYGMH	99	AISGLAGQT-YADSVKG	245	DQTAAAIWGMMDV	126
SB-2-11	RYGMH	230	AISGLAGPT-YADSVKG	242	DQTAAWGIWGMMDV	253
SB-8 (p)	SGYYWG	85	SIYHSGSTYYNPSLKS	107	GGAMTPAGMDV	131
SB-8-13	AHYYWG	233	SIFHSGHTYYNPSLKS	246	GGAMTPAGMDV	131
SB-8-14	PHYWWG	234	SIYHSGHTYYNPSLKS	247	GGAMTPAGMDV	131
SB-8-15	AHYYWG	233	SIYQSGHTYYNPSLKS	248	GGAMTPAGMDV	131
SB-8-16	AHYYWG	233	SIFHSGHTYYNPSLKS	246	AGAMTPAGMDV	254
SB-40 (p)	SYYS	97	IINPSGGSTSYAQKFQG	121	DTGEYSYSPHGMDV	163
SB-40-18	SYMA	235	WINPAVGATIYSQKFQG	249	DTGEYSYSPHGMDV	163
SB-40-19	SYMV	236	IINPSSGATNYAQKFQG	250	DTGEYSYSPHGMDV	163
SB-40-20	SFYIS	237	IINPSSGHTNYAQKLQG	251	DTGEYSYSPHGMDV	163
SB-40-21	SYMV	236	IINPSSGDTNYAQKFQG	252	DTGEYSYSPHGMDV	163

[0501] (p) 表示亲本抗体序列

[0502] 表10: 亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的Kabat轻链FR序列

[0503]

Ab ID	VL FR1	SEQ ID NO	VL FR2	SEQ ID NO	VL FR3	SEQ ID NO	VL FR4	SEQ ID NO
SB-1 (p)	EIVMTQS PGTSLSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-1-2	EIVMTQS PGTSLSL	174	WYQQK PGQAPR	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS	192	FGGGTK VEIK	200

[0504]

	PGERATL SC		LLIY		RLEPEDFAV YYC			
SB-1-3	EIVMTQS PGTSLSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-1-4	EIVMTQS PGTSLSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-1-5	EIVMTQS PGTSLSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2 (p)	EIVLTQSP GTLSSLSP GERATLS C	175	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2-7	EVVLTQS PGTSLSL PGERATL SC	255	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2-8	EVVLTQS PGTSLSL PGERATL SC	255	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2-9	EVVLTQS PGTSLSL PGERATL SC	255	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2-10	EIVLTQSP GTLSSLSP GERATLS C	175	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-2-11	EIVLTQSP GTLSSLSP GERATLS C	175	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200

[0505]

SB-8 (p)	EIVMTQS PGTSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-8-13	EIVMTQS PGTSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-8-14	EIVMTQS PGTSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-8-15	EIVMTQS PGTSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-8-16	EIVMTQS PGTSL PGERATL SC	174	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYC	192	FGGGTK VEIK	200
SB-40 (p)	EIVLTQSP ATLSLSP GERATLS C	182	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	193	FGGGTK VEIK	200
SB-40-18	EIVLTQSP ATLSLSP GERATLS C	182	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	193	FGGGTK VEIK	200
SB-40-19	EIVLTQSP ATLSLSP GERATLS C	182	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	193	FGGGTK VEIK	200
SB-40-20	EIVLTQSP ATLSLSP GERATLS C	182	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	193	FGGGTK VEIK	200
SB-40-21	EIVLTQSP ATLSLSP GERATLS	182	WYQQK PGQAPR LLIY	186	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY	193	FGGGTK VEIK	200

[0506]

	C				YC			
--	---	--	--	--	----	--	--	--

[0507] (p) 表示亲本抗体序列

[0508] 表11:亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的Kabat重链FR序列

[0509]

Ab ID	VH FR1	SEQ ID NO	VH FR2	SEQ ID NO	VH FR3	SEQ ID NO	VH FR4	SEQ ID NO
SB-1 (p)	EVQLLESGG GLVQPGGSL RLSCAASGF TFS	201	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAK	215	WGQGTT VTVSS	222
SB-1-2	QVQLVESG GGVVQPGR SLRLSCAAS GFTFG	256	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAK	215	WGQGTT VTVSS	222
SB-1-3	EVQLVESGG GLVKPGGSL RLSCAASGF TFS	257	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAK	215	WGQGTT VTVSS	222
SB-1-4	QVQLVESG GGVVQPGG SLRLSCAAS GFTFS	258	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAK	215	WGQGTT VTVSS	222
SB-1-5	QVQLVESG GGVVQPGR SLRLSCAAS GFTFS	202	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAK	215	WGQGTT VTVSS	222
SB-2 (p)	QVQLVESG GGVVQPGR SLRLSCAAS GFTFS	202	WVRQAP GKGLEW VA	211	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR	216	WGQGTT VTVSS	222
SB-2-7	EVQLLESGG GLVQPGGSL RLSCAASGF TFA	259	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR	216	WGQGTT VTVSS	222
SB-2-8	QVQLVESG GGVVQPGR SLRLSCAAS GFTFL	260	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR	216	WGQGTT VTVSS	222
SB-2-9	QVQLVESG	261	WVRQAP	211	RFTISRDNSK	216	WGQGTT	222

[0510]

	GGVVQPGR SLRLSCAAS GFTFK		GKGLEW VA		NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR		VTVSS	
SB-2-10	EVQLLESGG GLVQPGGSL RLSCAASGF TFG	262	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNBSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR	216	WGQGTT VTVSS	222
SB-2-11	QVQLVESG GGLVQPGGS LRLSCAASG FTFA	263	WVRQAP GKGLEW VS	210	RFTISRDNBSK NTLYLQMNS LRAEDTAVY YCAR	216	WGQGTT VTVSS	222
SB-8 (p)	QVQLQESGP GLVKPSETL SLTCAVSGY SIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTSK NQFSLKLSSV TAADTAVYY CAR	220	WGQGTT VTVSS	222
SB-8-13	QVQLQESGP GLVKPSETL SLTCAVSGY SIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTSK NQFSLKLSSV TAADTAVYY CAR	220	WGQGTT VTVSS	222
SB-8-14	QVQLQESGP GLVKPSETL SLTCAVSGY SIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTSK NQFSLKLSSV TAADTAVYY CAR	220	WGQGTT VTVSS	222
SB-8-15	QVQLQESGP GLVKPSETL SLTCAVSGY SIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTSK NQFSLKLSSV TAADTAVYY CAR	220	WGQGTT VTVSS	222
SB-8-16	QVQLQESGP GLVKPSETL SLTCAVSGY SIS	205	WIRQPP GKGLEW IG	213	RVTISVDTSK NQFSLKLSSV TAADTAVYY CAR	220	WGQGTT VTVSS	222
SB-40 (p)	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSKAS GYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDTS TSTVYMELS SLRSEDYAV YYCAR	221	WGQGTT VTVSS	222
SB-40-18	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSKAS	203	WVRQAP GQRLEW MG	264	RVTITRDYSA STAYMELSS LRSEDYAVY	265	WGQGTT VTVSS	222

[0511]

	GYTFT				YCAR			
SB-40-19	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSCAS GYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTTDT TSTAYMELR SLRSDDTAV YYCAR	218	WGQGTT VTVSS	222
SB-40-20	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSCAS GYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTTDT TSTAYMELS SLRSED TAV YYCAR	266	WGQGTT VTVSS	222
SB-40-21	QVQLVQSG AEVKKPGAS VKVSCAS GYTFT	203	WVRQAP GQGLEW MG	212	RVTMTRDT STAYMELSR LRSDDTAVY YCAR	217	WGQGTT VTVSS	222

[0512] (p) 表示亲本抗体序列

[0513] 亲和力成熟抗SIRPβ1抗体结合的表征

[0514] 基于抗原结合亲和力选择了亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的最终集合。对结合人SIRPβ1呈阳性的抗体测试对人SIRPα的交叉反应性。每种抗体的生化特征在下文表12中列出。在表12中,“N.B.”指不结合所示抗原的抗体;“P.F.”指抗原结合动力学显示拟合1:1结合模型较差的抗体;“N.M.”指不可测量。

[0515] 表12:亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的生化表征

[0516]

克隆索引	优化方法	Fab K _D 人SIRPβ Fc (M)单价	IgG K _D 小鼠SIRPβ Fc (M)亲合	IgG K _D 人SIRPα Fc (M)亲合	MSD Fab K _D 人SIRPβ His (M)单价
SB-1	亲本	1.72E-07	N.B.	N.B.	N.M.
SB-1-2	H1H2	3.78E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-1-3	H1H2	4.54E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-1-4	H1H2	4.33E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-1-5	H1H2	8.24E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2	亲本	9.77E-07	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2-7	H1H2	6.21E-09	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2-8	H1H2	5.02E-09	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2-9	H1H2	1.92E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2-10	H1H2	1.23E-08	N.B.	N.B.	N.M.
SB-2-11	H3	4.40E-09	N.B.	N.B.	N.M.
SB-8	亲本	1.51E-07	N.B.	N.B.	N.M.
SB-8-13	H1H2	2.85E-09	N.B.	N.B.	6.3E-11
SB-8-14	H1H2	3.25E-09	N.B.	1.83E-08	5.3E-11
SB-8-15	H1H2	3.73E-09	N.B.	N.B.	4.8E-11
SB-8-16	H3	2.32E-09	N.B.	N.B.	5.5E-11
SB-40	亲本	9.18E-07	N.B.	N.B.	N.M.

[0517]	SB-40-18	H1H2	1.81E-08	N.B.	N.B.	N.M.
	SB-40-19	H1H2	4.48E-08	N.B.	N.B.	N.M.
	SB-40-20	H1H2	9.41E-09	N.B.	N.B.	N.M.
	SB-40-21	H1H2	4.04E-08	N.B.	N.B.	N.M.

[0518] 随后亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的表征牵涉测定它们结合表达人或小鼠SIRPβ1的细胞系的能力。收获细胞,在96孔板中以 10^6 /ml分配,清洗,并在100μl含有1μg/ml抗SIRPβ1抗体的FACS缓冲液中在冰上温育0.5小时。然后清洗细胞两次并在100μl含有0.5μg/ml PE缀合的二抗的FACS缓冲液中在冰上温育30分钟。在冷的FACS缓冲液中清洗细胞两次并在BD FACS Canto上获取。用FlowJo (TreeStar) 软件10.0.7版实施均值荧光强度 (MFI) 值或%阳性细胞的数据分析和计算。

[0519] 表13显示亲和力成熟抗SIRPβ1抗体结合表达低水平的人SIRPβ1的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞系的均值荧光强度 (MFI) 值。人IgG1同种型对照建立设置为1的背景荧光信号。在测试的22个抗SIRPβ1抗体克隆中,17个克隆以在背景上 ≥ 3 倍的MFI结合细胞。作为阴性对照,还对抗SIRPβ1抗体筛选对过表达小鼠SIRPβ1的CHO细胞的表面结合。如预期的,无一测试抗体显示显著的对小鼠SIRPβ1的结合,正如克隆最初是关于结合人抗原而选择的。鉴于SIRP家族的受体之间的高序列相似性,还对抗SIRPβ1抗体筛选对人SIRPα的交叉反应性。在细胞结合测定法中,无一抗SIRPβ1抗体结合过表达人SIRPα的细胞。

[0520] 表13: 亲和力成熟抗SIRPβ1抗体的细胞结合表征

克隆索引	细胞结合 人SIRPβ FOB (在背景上的倍数)	细胞结合 人SIRPα FOB (在背景上的倍数)	细胞结合 小鼠SIRPβ FOB (在背景上的倍数)	EC50 (nM)
SB-1	2	1	1	0.072
SB-1-2	4	1	1	0.059
SB-1-3	4	0	2	0.062
SB-1-4	3	1	1	0.073
SB-1-5	3	1	2	0.038
SB-2	2	1	1	0.235
SB-2-7	5	1	1	0.132
[0521] SB-2-8	5	1	1	0.174
SB-2-9	4	1	2	0.469
SB-2-10	4	1	2	0.234
SB-2-11	6	0	2	0.220
SB-8	2	1	2	0.441
SB-8-13	7	1	2	0.253
SB-8-14	7	1	1	0.304
SB-8-15	7	1	1	0.737
SB-8-16	9	1	2	0.147
SB-40	2	1	1	0.707
SB-40-18	4	1	2	0.320

[0522]	SB-40-19	3	1	2	0.713
	SB-40-20	3	1	2	0.405
	SB-40-21	5	1	2	0.715

[0523] 虽然最初的四种亲本抗SIRP β 1抗体并不展现SIRP α 交叉反应性,但是Octet[®]分析揭示了后代抗体之一(SB-8-14)获取了对SIRP α 的亲合结合,尽管在文库筛选期间应用了负选择压力。见上文表12。为了确定亲合结合是否触发SIRP α 依赖性信号传导,对抗SIRP β 1抗体在人SIRP α 和SIRP β 1报告细胞中评估诱导基因表达的能力。如先前描述的,将测试抗体或两种抗SIRP α 抗体(克隆SA-90, SA-94)以10 μ g/mL吸附到96孔板上。清洗后,将10⁵个BWZ-huSIRP α 或BWZ-huSIRP β 1NFAT-萤光素酶报告细胞接种到孔上并于37℃温育过夜。通过将OneGlo试剂(Promega)添加至每个孔并将样品在摇板仪上于室温温育3分钟来量化萤光素酶活性。使用GEN5[™] 2.04软件使用BioTek Synergy[™]微板读数仪量化发光信号。如图8中显示的,亲本抗SIRP β 1抗体和它们的亲和力改善后代均保留在BWZ-huSIRP β 1报告细胞中诱导萤光素酶表达的能力。所有亲和力成熟克隆(包括SB-8-14)未能在将BWZ-huSIRP α 报告细胞添加到抗体包被孔上时显著诱导萤光素酶表达(图8)。与之对比,抗SIRP α 抗体克隆均在BWZ-huSIRP α 中而非在BWZ-huSIRP β 1报告细胞中诱导萤光素酶表达(图8)。这些结果确立了尽管本文中公开的亲和力成熟后代抗体之一有对可溶性SIRP α 的亲合结合,所有测试的抗SIRP β 1抗体未能功能性啮合膜结合的SIRP α 。相反,抗SIRP β 1抗体展现朝向膜结合的人SIRP β 1的功能特异性。

[0524] 实施例9:亲和力成熟抗SIRP β 1抗体提高来自树突细胞的炎性细胞因子的分泌

[0525] 为了确定亲和力成熟抗SIRP β 1抗体是否保留诱导炎性细胞因子生成改变的能力,与非饱和水平的TLR刺激物组合与板结合的测试抗体一起培养原代人单核细胞衍生树突细胞并在24小时后测量细胞因子的水平。为了生成单核细胞衍生树突细胞,使用RosetteSep人单核细胞富集混合物(STEMCELL Technologies)依照制造商的方案自肝素化人血液(Blood Centers of the Pacific)分离人原代单核细胞。在含有10%胎牛血清(Hyclone)和20ng/ml IL-4和GM-CSF(PeproTech)的RPMI (Invitrogen)中接种单核细胞以诱导未成熟树突细胞的分化。6-7天后,通过刮擦附着于塑料的细胞来收获树突细胞。以10⁵个细胞/孔在用所示抗体包被的96孔板上分配树突细胞并于37℃温育24小时。用TLR4激动剂LPS(马流产沙门氏菌)共刺激细胞。

[0526] 在图9中,将来自3名健康供体的单核细胞衍生树突细胞在以2 μ g/mL吸附到96孔板上的所示亲和力成熟抗SIRP β 1抗体存在下用0.5ng/mL LPS于37℃刺激过夜。随后收集上清液级分并测定TNF α 释放。SIRP β 1抗体SB-1-3, SB-2-8, 和SB-8-13作为板结合的抗体证明高激动性。与之对比,剩余SIRP β 1抗体,SB-2-8, SB-8-15, 和SB-40-20,微弱激活SIRP β 1介导的细胞因子释放。

[0527] 实施例10:抗SIRP β 1抗体是对人SIRP β 1同等型1特异性的

[0528] 在分类的多种SIRP β 1同等型中,同等型1是主要在外周表达的全长型式的受体。使用基于SIRP β 1同等型1序列的重组抗原自酵母文库集合选择抗SIRP β 1抗体。为了确定选择的抗SIRP β 1抗体是否与人SIRP β 1的其它同等型或食蟹猴SIRP β 1交叉反应,通过瞬时转染在HEK293细胞中生成基于人SIRP β 1同等型3序列和食蟹猴SIRP β 1同等型1序列的重组抗原。将纯化的带Fc标签的重组蛋白以1 μ g/mL在96孔板上于4℃吸附过夜。随后用PBS+0.05%

Tween-20清洗板并用1%BSA+PBS于室温封闭2小时。将在封闭缓冲液中稀释的抗体以1 μ g/mL添加至孔,连续稀释,并容许于4 $^{\circ}$ C结合抗原过夜。次日,去除一抗并将在封闭缓冲液中1:10,000稀释的缀合辣根过氧化物酶的抗人 κ 轻链抗体添加至孔并于室温温育1小时。用PBS+0.05%Tween-20清洗板并将100 μ L TMB底物溶液添加至孔以生成与结合至抗原的抗SIRP β 1抗体的量成比例的比色信号。一旦反应达到适宜的颜色强度,就添加100 μ L停止溶液以淬灭酶。使用GEN5TM 2.04软件用BioTek SynergyTM微板读数仪对板读数。

[0529] 图10A-10B显示基于ELISA数据的抗SIRP β 1抗体结合所示SIRP β 1抗原的结合曲线。选择八种抗SIRP β 1抗体(四种亲本抗体和四种相应亲和力成熟抗体)用于分析。自这些结合曲线计算的EC50值证明了所有八种抗SIRP β 1抗体以高亲和力识别人SIRP β 1同等型1。例如,SB-1和SB-1-2的EC50值分别是0.034nM和0.045nM。SB-2和SB-2-7的EC50值分别是0.032nM和0.029nM。SB-8和SB-8-13的EC50值分别是0.022nM和0.019nM。SB-40和SB-40-21的EC50值分别是0.040nM和0.025nM。然而,测试的抗SIRP β 1抗体并不与人SIRP β 1同等型3或食蟹猴SIRP β 1交叉反应。这些结果证明了筛选和选择平台产生针对人SIRP β 1同等型1的高特异性抗体,没有朝向人SIRP α ,人SIRP β 1同等型3,鼠SIRP β 1,或食蟹猴SIRP β 1的交叉反应性的证据。

[0530] 实施例11:在体内抗SIRP β 1抗体在提高免疫细胞募集中的效果的分析

[0531] 如下评估单独或与LPS组合腹膜内(IP)施用抗体后抗SIRP β 1抗体调控人SIRP β 1BAC转基因小鼠的腹膜腔(PEC)中的炎性细胞(嗜中性粒细胞,单核细胞,和巨噬细胞)募集的能力。简言之,小鼠首先接受IP注射40mg/kg抗SIRP β 1抗体或同种型对照抗体mIgG1(克隆MOPC-21,Bioxcell)。14小时后,小鼠接受IP注射4mg/kg LPS或PBS作为对照。LPS或PBS注射后6小时,如描述的(见例如Gawish R等,2014FASEB J)自PEC收获细胞并通过FACS进行分析。为了FACS分析,将PEC细胞与抗CD11b-太平洋蓝,抗CD11c-PeCy7,抗MCH-II-APCCy7,抗Gr1-FITC,抗Ly6G-PE和存活力染料(Life Technologies,目录号L34957)一起在冰上温育1小时,然后用冷的FACS缓冲液清洗两次。然后获取4%PFA固定样品。在BD FACS CANTO II细胞仪(Becton Dickinson)上获取数据并用FlowJo软件进行分析。这些研究为本公开的抗SIRP β 1抗体在体内提高免疫细胞募集提供支持。

[0532] 实施例12:肿瘤微环境中的SIRP β 1表达

[0533] 用在100 μ L PBS中悬浮的1 $\times$ 10⁶个MC38或CT26结肠癌细胞,或EMT-6鼠乳房癌细胞皮下攻击多组3只人SIRP β 1BAC转基因小鼠(雌性,8周龄)。在植入前用异氟烷麻醉动物。当肿瘤达到700-1000mm³的大小时,外植肿瘤以通过FACS分析肿瘤微环境中的SIRP β 1表达。作为比较,还分析携带肿瘤的小鼠的脾或初生小鼠的对照脾。为了通过FACS的表达分析,在含有1mg/mL胶原酶的PBS中温育肿瘤和脾,然后加工穿过细胞滤器以获得单细胞悬浮液。然后将细胞与抗CD45-PerCp-Cy7,抗CD11b-PerCP-Cy5.5,抗CD3-PC,抗Gr1-FITC,抗NK1.1-PE,抗SIRP β 1-APC抗体和存活力染料(Life Technologies,目录号L34957)一起在冰上温育30分钟,然后用冷的FACS缓冲液清洗两次。然后获取4%PFA固定样品。在BD FACS CANTO II细胞仪(Becton Dickinson)上获取数据并用FlowJo软件进行分析。这些研究为髓样细胞或髓样谱系的细胞在肿瘤环境中表达SIRP β 1提供支持。

[0534] 实施例13:人SIRP β 1 BAC转基因小鼠中的肿瘤生长的分析

[0535] 用在100 μ L PBS中悬浮的1 $\times$ 10⁶个MC38结肠癌肿瘤细胞皮下攻击多组野生型(WT,n

=11) 和人SIRP β 1BAC转基因小鼠 (SIRP β 1tg, n=14) 小鼠 (性别和年龄匹配同窝仔, 10周龄 (+/-2周))。然后在肿瘤植入之前用异氟烷麻醉小鼠。肿瘤植入后, 对小鼠施用多种浓度的本发明的抗SIRP β 1抗体。在第5天开始每两周用测径器监测肿瘤生长。实验的终点是肿瘤体积2000mm³或60天。测定抗SIRP β 1抗体施用在降低肿瘤生长或肿瘤大小 (表述为体积, mm³) 上的效果, 与在对照动物中观察到的相比。这些研究为本发明的抗SIRP β 1抗体在体内降低肿瘤生长提供支持。

[0536] 实施例14: 抗SIRP β 1抗体诱导CD83和CD86在人树突细胞 (DC) 上的表达

[0537] 为了评估抗SIRP β 1抗体改变CD83和CD86的表达的能力, 将板结合和可溶性抗体二者与树突细胞 (DC) 一起温育, 并测量CD83, CD86, CCR7, 和磷酸化ERK的表达。将抗体在PBS中以2或10 μ g/ml在12孔板中于4 $^{\circ}$ C分配过夜。次日用PBS清洗孔3次。将自健康供体的外周血分离的原代人单核细胞在补充有10% FBS和20ng/mL IL-4和GM-CSF的RPMI培养基中添加至抗体包被孔并于37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂温育5天。在第5天, 收获未成熟人DC并在BD FACS Canto上通过FACS分析CD86, CD83, CD1a, 和HLA-DR。用FlowJo (TreeStar) 软件10.0.7版实施数据分析。对CD1a+/HLA-/DR+细胞群体评估CD83和CD86的水平。对于胞内ERK磷酸化, 用1% 甲醛固定细胞, 用细胞固定/细胞透化试剂盒 (BD) 透化, 并在用PE-ERK抗体 (BD) 染色后用流式细胞术测定胞内Erk磷酸化。这些研究为本发明的抗SIRP β 1抗体提高人树突细胞中CD83, CD86和CCR7的表达提供支持。另外, 这些研究为本发明的抗SIRP β 1抗体提高或诱导人树突细胞中的ERK磷酸化提供支持。

[0538] 实施例15: 筛选诱导SIRP β 1, DAP12, SYK, ERK, 和AKT磷酸化 (其指示PI3K途径激活) 的抗SIRP β 1和/或抗SIRP β 1双特异性抗体

[0539] 用PBS-EDTA自组织培养皿取出改造成表达人SIRP β 1的原代人髓样细胞或鼠髓样细胞系 (J774, RAW 264.7, BMM细胞, 或破骨细胞), 用PBS清洗, 并计数。以1 μ g/10⁶个细胞将J774 (40x10⁶) 或RAW 264.7细胞 (10x10⁶个BMM或破骨细胞) 与抗SIRP β 1和/或抗SIRP β 1双特异性抗体 (诸如抗SIRP β 1/TREM2双特异性抗体) 或同种型匹配对照抗体一起在冰上或在其它条件下温育20分钟。将细胞在冰冷的放射免疫沉淀测定法 (RIPA) 缓冲液中裂解20分钟, 继以于4 $^{\circ}$ C以16,000g离心10分钟以去除不溶性材料。将所得上清液提交用所示抗体 (DAP12, ERK, 或AKT) 的免疫沉淀反应和蛋白A或蛋白G-琼脂糖 (Sigma)。用RIPA缓冲液充分清洗珠并通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分开蛋白质。然后通过Western印迹将蛋白质转移至硝酸纤维素膜, 与适宜的抗体 (特异性识别磷酸化形式的DAP12, ERK, 或AKT的抗体) 一起温育, 并用增强型化学发光 (ECL) 系统 (Pierce) 显现, 如描述的 (例如Peng等, (2010) Sci Signal., 3 (122):ra38)。这些研究为本发明的抗SIRP β 1抗体诱导SIRP β 1, DAP12, SYK, ERK, 和AKT的磷酸化提供支持。另外, 这些研究为本发明的抗SIRP β 1抗体在激活PI3K途径方面是有效的提供支持。

[0540] 实施例16: 抗SIRP β 1抗体上调人巨噬细胞上的TREM2表达

[0541] SIRP β 1和TREM2是在髓样细胞上表达的DAP12相关受体。为了评估SIRP β 1是否改变TREM2的表达, 在板结合的抗体上培养巨噬细胞并通过流式细胞术分析TREM2的细胞表面水平。

[0542] 将抗体 (SB-1-3, SB-2-8, SB-8-13, SB-8-15, SB-40-20, 和huIgG1对照) 在PBS中以2 μ g/mL在96孔板上于37 $^{\circ}$ C吸附4小时。用PBS清洗孔两次。收获在用M-CSF的培养中分化5-6天

的单核细胞衍生人巨噬细胞并以100,000个细胞/孔分配。将巨噬细胞于37℃,5%CO₂温育过夜。在BD FACS Canto II上实施TREM2表达的FACS分析并用FlowJo (TreeStar) 软件实施数据分析。

[0543] 如图11A中显示的,板结合的抗SIRPβ1抗体SB-2-8,SB-8-15,和SB-40-20将TREM2表达相对于用huIgG1同种型处理的自3名健康供体获得的巨噬细胞对照提高大约2倍。然而,在3名健康供体中的2人(624和626)中,板结合的抗SIRPβ1抗体SB-1-3和SB-8-13相对于huIgG1同种型对照处理的巨噬细胞仅仅部分提高TREM2表达。在来自第三名健康供体(625)的巨噬细胞中,板结合的SB-1-3和SB-8-13将TREM2表达相对于huIgG1同种型对照提高大约2倍。基于这些结果,抗SIRPβ1抗体SB-2-8,SB-8-15,和SB-40-20作为激动剂发挥诱导细胞表面TREM2表达的功能。

[0544] 实施例17:抗SIRPβ1抗体提高人巨噬细胞的存活力

[0545] 文献中的证据提示TREM2促进巨噬细胞/小胶质细胞存活力。由于SIRPβ1与DAP12衔接分子联合且可能影响TREM2表达,因此对抗SIRPβ1抗体评估提高人巨噬细胞存活力的能力。

[0546] 将抗体(SB-1-3,SB-2-8,SB-8-13,SB-8-15,SB-40-20,和huIgG1对照)在PBS中以2 μg/mL在96孔板上于37℃吸附4小时。用PBS清洗孔两次。收获在用M-CSF的培养中分化5-6天的单核细胞衍生人巨噬细胞并清洗以去除残余M-CSF。以500,000个细胞/mL在补充有10% FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI生长培养基中重悬浮巨噬细胞。用等体积的PBS稀释细胞并将含有25,000个细胞的100 μL添加至每个孔。将巨噬细胞于37℃温育2天。使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega)(一种相对于样品中的ATP浓度生成发光信号的试剂)实施存活力分析。使用GEN5 2.04软件用Biotek Synergy微板读数仪对板读数。

[0547] 如图11B中显示的,用在板结合的全长huIgG1同种型对照上培养的巨噬细胞建立基线发光。与在抗体缺失下接种的巨噬细胞(无抗体)相比,用同种型对照时巨噬细胞存活力没有显著变化。然而,在板结合的全长抗SIRPβ1抗体SB-1-3,SB-8-13,和SB-8-15上培养的巨噬细胞展现存活力相对于同种型对照处理细胞的显著提高。板结合的全长抗SIRPβ1抗体SB-2-8和SB-40-20未能相对于同种型对照处理细胞提高巨噬细胞存活力。

[0548] 鉴于最初在抗SIRPβ1抗体之间观察到的活性的差异,随后的测定法确定抗体活性是否依赖于吸附的蛋白质的浓度。将抗SIRPβ1抗体SB-1-3和SB-2-8或人IgG1同种型对照在96孔板上于37℃包被4小时,在PBS中以10 μg/mL开始并3倍连续稀释。如先前描述的,用等体积的PBS稀释巨噬细胞并将含有25,000个细胞的100 μL添加至每个孔。将巨噬细胞于37℃温育2天。使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega)实施存活力分析并使用GEN5 2.04软件用Biotek Synergy微板读数仪对板读数。

[0549] 如图12中显示的,板结合的全长抗SIRPβ1抗体SB-1-3相对于同种型对照处理细胞以剂量依赖性方式提高巨噬细胞存活力。与之对比,板结合的全长抗SIRPβ1抗体SB-2-8未能提高巨噬细胞存活力,甚至在高浓度的包被蛋白质时。如此,抗SIRPβ1抗体SB-1-3,SB-8-13,和SB-8-15在这种测定法中展现激动活性。

[0550] 实施例18:用抗SIRPβ1和抗TREM2抗体组合处理巨噬细胞的叠加和协同效应

[0551] 已经显示激动性抗TREM2抗体在以可溶性型式添加至细胞时提高巨噬细胞存活力。实施存活力测定法以确定用抗SIRPβ1抗体共刺激巨噬细胞是否进一步增强抗TREM2抗

体的激动活性。

[0552] 将抗SIRP β 1抗体SB-1-3和SB-2-8或人IgG1同种型对照在PBS中以10 μ g/mL在96孔板上于37 $^{\circ}$ C包被4小时。如先前描述的,用等体积的PBS稀释巨噬细胞并将含有25,000个细胞的100 μ L添加至每个孔。在有指示的情况下,还用50 μ g/mL抗TREM2抗体处理巨噬细胞。将巨噬细胞于37 $^{\circ}$ C温育2天。使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega)实施存活力分析并使用GEN5 2.04软件用Biotek Synergy微板读数仪对板读数。

[0553] 如图13中显示的,将激动性抗TREM2抗体添加至在人IgG1同种型对照上培养的细胞相对于在激动性抗TREM2抗体缺失下培养的细胞显著提高巨噬细胞存活力,建立了这种测定法的可再现性。此外,在板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3上培养巨噬细胞相对同种型处理细胞显著提高存活力,而抗SIRP β 1抗体SB-2-8并不显示活性(图12)。用板结合的抗SIRP β 1抗体SB-1-3和可溶性激动性抗TREM2抗体共刺激巨噬细胞通过进一步增强巨噬细胞存活力显示叠加性。有趣的是,用板结合的抗SIRP β 1抗体SB-2-8和可溶性抗TREM2抗体共刺激巨噬细胞通过提高巨噬细胞存活力显示协同活性。如此,抗SIRP β 1抗体增强激动性抗TREM2抗体的活性。

[0554] 实施例19:抗SIRP β 1抗体提高骨髓衍生巨噬细胞的存活力

[0555] 生成了再现人抗原在小鼠髓样细胞中的表达的人SIRP β 1BAC转基因小鼠。通过用PBS冲洗胫骨和股骨获得来自人SIRP β 1转基因小鼠的鼠骨髓细胞。在补充有50ng/mL M-CSF(以分化巨噬细胞)或10ng/mL GM-CSF(以分化树突细胞)的RPMI培养基中培养骨髓细胞。对抗SIRP β 1抗体评估它们提高鼠髓样细胞存活力的能力。

[0556] 将抗SIRP β 1抗体SB-1-3,SB-2-8,和SB-8-13或人IgG1同种型对照在PBS中以10 μ g/mL在96孔板上于37 $^{\circ}$ C包被4小时。用等体积的PBS稀释巨噬细胞和树突细胞并将含有25,000个细胞的100 μ L添加至每个孔。将细胞于37 $^{\circ}$ C温育2天。使用Cell Titer Glo试剂盒(Promega)实施存活力分析并使用GEN5 2.04软件用Biotek Synergy微板读数仪对板读数。如图14A中显示的,与人巨噬细胞一致,在板结合的全长抗SIRP β 1抗体SB-1-3和SB-8-13上培养骨髓衍生巨噬细胞相对于同种型对照处理细胞增强巨噬细胞存活力。与之对比,抗SIRP β 1抗体SB-2-8未能提高巨噬细胞存活力。如图14B中显示的,当在板结合的抗体上培养树突细胞(DC)时,所有抗SIRP β 1抗体相对于同种型对照处理细胞提高DC存活力。然而,只有抗SIRP β 1抗体SB-8-13处理DC相对于未处理树突细胞(无抗体)显示提高存活力。如此,抗SIRP β 1抗体对表达人SIRP β 1的鼠髓样细胞显示激动活性。

[0557] 实施例20:亲和力成熟抗SIRP β 1抗体对相关SIRP受体的交叉反应性

[0558] SIRP家族的蛋白质的一项特征性特征是它们在胞外域中的广泛氨基酸序列保守性。例如,SIRP β 1的胞外区分享与SIRP α 的约90%序列同一性和与SIRP γ 的约77%序列同一性。针对一种SIRP蛋白质家族成员开发的抗体常常与多个SIRP受体家族成员交叉反应。

[0559] 尽管有序列/结构的同源性,SIRP受体展现不同功能特性和表达样式。例如,SIRP α 含有胞质ITIM基序以在结合至CD47时介导免疫遏制。与之对比,缺乏胞内信号传导基序且并不结合CD47的SIRP β 1与含有ITAM的DAP12衔接蛋白联合以传播激活信号。与主要在髓样细胞上表达的其它SIRP受体不同,SIRP γ 在淋巴细胞和NK细胞上表达且用来在抗原呈递至T细胞期间稳定化细胞-细胞粘附。

[0560] 为了测定本公开的抗SIRP β 1抗体的抗原特异性,实施基于细胞的亲和力测量以确

定亲和力成熟抗SIRP β 1抗体对细胞表面表达抗原的表观亲和力。永生化小鼠T细胞系BW5147.G.1.4细胞改造成过表达人SIRP β 1(BWZ-huSIRP β 1)或人SIRP α (BWZ-huSIRP α)。永生化人T细胞系Jurkat细胞内源表达SIRP γ 。

[0561] 在这些实验中,使用先前描述的两种抗体作为阳性对照:抗体18D5(与SIRP α 和SIRP β 交叉反应的抗SIRP抗体)和抗体KWAR23(与SIRP α ,SIRP β ,和SIRP γ 交叉反应的抗SIRP抗体)。在人IgG4主链上重组生成这些抗体。使用一种可商购的与藻红蛋白(PE)荧光团缀合的抗SIRP γ 抗体(克隆LSB2.20;Biolegend, San Diego)来验证Jurkat细胞上的SIRP γ 表达。将每种抗SIRP β 1单克隆抗体和对照抗体的连续稀释液添加至 10^5 个细胞并容许于4℃实现结合平衡。添加荧光标记的二抗和简短清洗步骤后,经由FACS分析作为滴定的抗体浓度的函数记录MFI值。

[0562] 在下文表14中,EC₅₀值通过添加递增浓度的抗体变体将相对亲和力指派给过表达SIRP β 1的细胞。通过用PE-抗人IgG二抗(Southern Biotech)对细胞染色来检测受体结合的抗体。用Graphpad Prism 6软件使用非线性回归分析拟合曲线。如图15A中显示的,抗SIRP β 1抗体以独特的EC₅₀概况结合BWZ-huSIRP β 1细胞。抗SIRP β 1抗体SB1-3显示相对于其它抗SIRP β 1抗体以及与阳性对照抗体18D5相比最好的表观亲和力。抗SIRP β 1抗体未能结合表达SIRP α (图15B)或SIRP γ (图15C)的细胞,证明了这些抗体是抗原特异性的。

[0563] 表14:抗体结合BWZ-人SIRP β 1细胞的EC50值

[0564]		SB1-3	SB2-8	SB8-13	SB8-15	SB40-20	18D5
	EC ₅₀ (nM)	0.02837	0.2025	0.1993	0.5962	8.704	0.4769

[0565] 某些序列

[0566] SB-1:轻链可变区

[0567] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLLGSSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:267)

[0568] SB-1:重链可变区

[0569] EVQLLESQGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:268)

[0570] SB-2:轻链可变区

[0571] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:269)

[0572] SB-2:重链可变区

[0573] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWDGNSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAGIWDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:270)

[0574] SB-3:轻链可变区

[0575] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLRFHPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:271)

[0576] SB-3:重链可变区

[0577] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREGIAATDAYFDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:272)

[0578] SB-4:轻链可变区

- [0579] EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADAPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:273)
- [0580] SB-4:重链可变区
- [0581] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSQTHFGTYSYSNWFDPWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:274)
- [0582] SB-5:轻链可变区
- [0583] EIVLTQSPATLSSLSPGERATITCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRLFHPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:275)
- [0584] SB-5:重链可变区
- [0585] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV
TMRDTSISTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGDEDWFDWPWGQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO:276)
- [0586] SB-6:轻链可变区
- [0587] EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGHLPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:277)
- [0588] SB-6:重链可变区
- [0589] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:268)
- [0590] SB-7:轻链可变区
- [0591] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYIAPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:278)
- [0592] SB-7:重链可变区
- [0593] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTASYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARETRQDSAHHYGMVDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:279)
- [0594] SB-8:轻链可变区
- [0595] EIVMTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:280)
- [0596] SB-8:重链可变区
- [0597] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNP SLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGAMTPAGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:281)
- [0598] SB-9:轻链可变区
- [0599] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYHSVPPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:282)
- [0600] SB-9:重链可变区
- [0601] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGIHWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDGLHYGDYIVYYGMVDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:283)
- [0602] SB-10:轻链可变区
- [0603] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSNRASGVPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAIESPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:284)
- [0604] SB-10:重链可变区

- [0605] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVPRGDLGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:285)
- [0606] SB-11:轻链可变区
- [0607] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQALQTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:286)
- [0608] SB-11:重链可变区
- [0609] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPVDSSSYSLGYYYGMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:287)
- [0610] SB-12:轻链可变区
- [0611] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSG
TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQLDNLPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:288)
- [0612] SB-12:重链可变区
- [0613] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGRV
TMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDTYAYSYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:289)
- [0614] SB-13:轻链可变区
- [0615] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQVLIYLGSNRASGVDPDRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALRSPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:290)
- [0616] SB-13:重链可变区
- [0617] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRVT
ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGDTSGGAYFDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:291)
- [0618] SB-14:轻链可变区
- [0619] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISLQEPEDFAVYYCQQFSYYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:292)
- [0620] SB-14:重链可变区
- [0621] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTASYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDRGVGFYWGQGTTLTVTVSS (SEQ ID NO:293)
- [0622] SB-15:轻链可变区
- [0623] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQAYSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:294)
- [0624] SB-15:重链可变区
- [0625] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR
VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVGAPPSYPFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:295)
- [0626] SB-16:轻链可变区
- [0627] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRF
SGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQLFSTPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:296)
- [0628] SB-16:重链可变区
- [0629] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFGTANYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARANYDSSGYSGLDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:297)
- [0630] SB-17:轻链可变区

- [0631] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYDDPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:298)
- [0632] SB-17:重链可变区
- [0633] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGPLLYGDYHVRYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:299)
- [0634] SB-18:轻链可变区
- [0635] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQALQTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:300)
- [0636] SB-18:重链可变区
- [0637] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAKPRGDYGMVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:301)
- [0638] SB-19:轻链可变区
- [0639] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAIGVPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:302)
- [0640] SB-19:重链可变区
- [0641] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGGGYAYEYFQHWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:303)
- [0642] SB-20:轻链可变区
- [0643] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYLSPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:304)
- [0644] SB-20:重链可变区
- [0645] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGREYGGHYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:305)
- [0646] SB-21:轻链可变区
- [0647] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLRIPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:306)
- [0648] SB-21:重链可变区
- [0649] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSNGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVGNMDQEYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:307)
- [0650] SB-22:轻链可变区
- [0651] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:308)
- [0652] SB-22:重链可变区
- [0653] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPTRYGYDRLGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:309)
- [0654] SB-23:轻链可变区
- [0655] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYPYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:310) SB-23:重链可变区
- [0656] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV

TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTTYRDYYMDVWGKTTTVTVSS (SEQ ID NO:311)

[0657] SB-24:轻链可变区

[0658] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQLNHPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:312)

[0659] SB-24:重链可变区

[0660] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRSRGYPVYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:313)

[0661] SB-25:轻链可变区

[0662] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:314)

[0663] SB-25:重链可变区

[0664] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSLAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGDYSGDYASGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:315)

[0665] SB-26:轻链可变区

[0666] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQARGLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:316)

[0667] SB-26:重链可变区

[0668] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGSAGRQEHGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:317)

[0669] SB-27:轻链可变区

[0670] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQAVIDPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:318)

[0671] SB-27:重链可变区

[0672] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQDLGSSHHFDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:319)

[0673] SB-28:轻链可变区

[0674] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGNFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:320)

[0675] SB-28:重链可变区

[0676] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPRDYSSGSSGGWGYFDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:321)

[0677] SB-29:轻链可变区

[0678] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQARGSPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:322)

[0679] SB-29:重链可变区

[0680] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYGSSSGYGYFDLWGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO:323)

[0681] SB-30:轻链可变区

[0682] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS

GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFLSSPWTFGGGTKVENQ (SEQ ID NO:324)

[0683] SB-30:重链可变区

[0684] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTVYNPSLKSR
VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGPGYPSYFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:325)

[0685] SB-31:轻链可变区

[0686] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQAVSHPTFTGGGTKVEIK (SEQ ID NO:326)

[0687] SB-31:重链可变区

[0688] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRV
TMRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREGLYSSGWYIDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:327)

[0689] SB-32:轻链可变区

[0690] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQDFLTPITFTGGGTKVEIK (SEQ ID NO:328)

[0691] SB-32:重链可变区

[0692] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSSGSTNYPNPSLKSRVT
ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGDSSSGGLDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:329)

[0693] SB-33:轻链可变区

[0694] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISLQPEDIATYYCQQFAFLPLTFGGGTKVENQ (SEQ ID NO:330)

[0695] SB-33:重链可变区

[0696] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSSGSTYYADSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQYTGSLDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:331)

[0697] SB-34:轻链可变区

[0698] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG
TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQDNTFPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:332)

[0699] SB-34:重链可变区

[0700] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVWRQAPGGGLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGRV
TMRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDYYTPYGMVWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:333)

[0701] SB-35:轻链可变区

[0702] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSNRASGVPRFS
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQVPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:334)

[0703] SB-35:重链可变区

[0704] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPQSESYLLDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:335)

[0705] SB-36:轻链可变区

[0706] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQAFSHRTFTGGGTKVEIK (SEQ ID NO:336)

[0707] SB-36:重链可变区

[0708] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV

TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPEQLWYLDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:337)

[0709] SB-37:轻链可变区

[0710] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRHTYPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:338)

[0711] SB-37:重链可变区

[0712] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRV
TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSRWGASGYYYYMDVWGQGMVTVSS (SEQ ID NO:339)

[0713] SB-38:轻链可变区

[0714] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQAVSYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:340)

[0715] SB-38:重链可变区

[0716] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV
TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESGTDFGTISYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:341)

[0717] SB-39:轻链可变区

[0718] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYDFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:342) SB-39:重链可变区

[0719] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKS
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGSNYGDYGRFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:343)

[0720] SB-40:轻链可变区

[0721] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRDEHPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:344)

[0722] SB-40:重链可变区

[0723] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV
TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGEYSYSPHGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:345)

[0724] SB-41:轻链可变区

[0725] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISLQPEDIATYYCQQADNFPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:346)

[0726] SB-41:重链可变区

[0727] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKS
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGQYPIYGMVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:347)

[0728] SB-42:轻链可变区

[0729] EIVMTQSPATLSVSPGERATITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQGDSFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:348)

[0730] SB-42:重链可变区

[0731] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGPGHYVAGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:349)

[0732] SB-43:轻链可变区

[0733] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRDFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:350)

[0734] SB-43:重链可变区

[0735] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDAPGYPM LGMDVWGQGTTVSVSS (SEQ ID NO:351)

[0736] SB-44:轻链可变区

[0737] DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPDFAFATYYCQYGSYRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:352)

[0738] SB-44:重链可变区

[0739] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGDTYYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSSFWGSAVSYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:353)

[0740] SB-45:轻链可变区

[0741] VLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVSVPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:354)

[0742] SB-45:重链可变区

[0743] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLSRGYAVSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:355)

[0744] SB-46:轻链可变区

[0745] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQLYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:356)

[0746] SB-46:重链可变区

[0747] EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARASPWELDVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:357)

[0748] SB-47:轻链可变区

[0749] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISLQPEDIAFATYYCQQADYFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:358)

[0750] SB-47:重链可变区

[0751] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGISSSSYAWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR
VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLGHYDWSGSRDY YGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:359)

[0752] SB-48:轻链可变区

[0753] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFAFATYYCQQASNFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:360)

[0754] SB-48:重链可变区

[0755] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTIAAGWPPEYFQHWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO:361)

[0756] SB-49:轻链可变区

[0757] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISLQPEDIAFATYYCQQYFHPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:362)

[0758] SB-49:重链可变区

[0759] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGISSSDYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR
VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPTGYKDKWRY YGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:363)

[0760] SB-50:轻链可变区

[0761] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFLHTPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:364)

[0762] SB-50:重链可变区

[0763] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGGHASYHYGYMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:365)

[0764] SB-1-2:轻链可变区

[0765] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLLGSSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:267)

[0766] SB-1-2:重链可变区

[0767] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSFGMNWVRQAPGKGLEWVSATASGGSTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:366)

[0768] SB-1-3:轻链可变区

[0769] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLLGSSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:267)

[0770] SB-1-3:重链可变区

[0771] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSAYGMNWVRQAPGKGLEWVSATSSGRSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:367)

[0772] SB-1-4:轻链可变区

[0773] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLLGSSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:267)

[0774] SB-1-4:重链可变区

[0775] QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYGMNWVRQAPGKGLEWVS AIRASGGATYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:368)

[0776] SB-1-5:轻链可变区

[0777] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLLGSSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:267)

[0778] SB-1-5:重链可变区

[0779] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSAYGMNWVRQAPGKGLEWVS AISASGRSTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFTEVVGWLGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:369)

[0780] SB-2-7:轻链可变区

[0781] EVVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:370)

[0782] SB-2-7:重链可变区

[0783] EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARYGMHWVRQAPGKGLEWVS AISGLAGPTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAAIWGM DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:371)

[0784] SB-2-8:轻链可变区

[0785] EVVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:370)

[0786] SB-2-8:重链可变区

[0787] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFLDYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISAFAGSTYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAAAIWGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:372)

[0788] SB-2-9:轻链可变区

[0789] EVVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:370)

[0790] SB-2-9:重链可变区

[0791] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFKTYGMHWVRQAPGKGLEWVAHIWYEGSNKVYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAAAIWGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:373)

[0792] SB-2-10:轻链可变区

[0793] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:269)

[0794] SB-2-10:重链可变区

[0795] EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGLAGQTYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAAAIWGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:374)

[0796] SB-2-11:轻链可变区

[0797] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSSHPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:269)

[0798] SB-2-11:重链可变区

[0799] QVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISGLAGPTYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQTAAWGIWGM DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:375)

[0800] SB-8-13:轻链可变区

[0801] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:280)

[0802] SB-8-13:重链可变区

[0803] QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISAHYYWG WIRQPPGKGLEWIGSIFHSGHTYYNPSLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGAMTPAGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:376)

[0804] SB-8-14:轻链可变区

[0805] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:280)

[0806] SB-8-14:重链可变区

[0807] QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISPHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYHSGHTYYNPSLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGAMTPAGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:377)

[0808] SB-8-15:轻链可变区

[0809] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:280)

[0810] SB-8-15:重链可变区

[0811] QVQLQESG PGLVKPSETLSLTCAVSGYSISPHYWG WIRQPPGKGLEWIGSIYHSGHTYYNPSLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGAMTPAGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:377)

[0812] SB-8-16:轻链可变区

[0813] EIVMTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFSGSGS
GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVYSSPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:280)

[0814] SB-8-16:重链可变区

[0815] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISAHYYWGWRQPPGKGLEWIGSIFHSGHTYYNP SLKSRV
TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGAMTPAGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:378)

[0816] SB-40-18:轻链可变区

[0817] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDEHPPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:344)

[0818] SB-40-18:重链可变区

[0819] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMAWVRQAPGQRLEWMGWINPAVGATIYSQKFQGRV
TITRDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGEYSYSPHGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:379)

[0820] SB-40-19:轻链可变区

[0821] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDEHPPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:344)

[0822] SB-40-19:重链可变区

[0823] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSSGATNYAQKFQGRV
TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDTGEYSYSPHGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:380)

[0824] SB-40-20:轻链可变区

[0825] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDEHPPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:344)

[0826] SB-40-20:重链可变区

[0827] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSFYISWVRQAPGQGLEWMGIINPSSGHTNYAQLQGRV
TMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGEYSYSPHGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:381)

[0828] SB-40-21:轻链可变区

[0829] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDEHPPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:344)

[0830] SB-40-21:重链可变区

[0831] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMVWVRQAPGQGLEWMGIINPSSGDTNYAQKFQGRV
TMTRDTISSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDTGEYSYSPHGMDVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO:382)

[0832] SIRP α 域1 (IgV域)

[0833] EELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKR
NNMDFSIRIGNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVR AKPS (SEQ ID NO:387)

[0834] SIRP β 1域1 (IgV域)

[0835] EDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLIPVGPIMWFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTK
RNNLDFSISISNITPADAGTYVCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVR AKPS (SEQ ID NO:388)

[0001]	序列表															
[0002]	<110> 艾利妥 (Alector LLC)															
[0003]	<120> 抗SIRP- β 1抗体及其使用方法															
[0004]	<130> 01209-0006-00PCT															
[0005]	<150> US 62/691,913															
[0006]	<151> 2018-06-29															
[0007]	<160> 388															
[0008]	<170> PatentIn version 3.5															
[0009]	<210> 1															
[0010]	<211> 398															
[0011]	<212> PRT															
[0012]	<213> 人 (Homo sapiens)															
[0013]	<400> 1															
[0014]	Met	Pro	Val	Pro	Ala	Ser	Trp	Pro	His	Leu	Pro	Ser	Pro	Phe	Leu	Leu
[0015]	1				5					10					15	
[0016]	Met	Thr	Leu	Leu	Leu	Gly	Arg	Leu	Thr	Gly	Val	Ala	Gly	Glu	Asp	Glu
[0017]					20					25					30	
[0018]	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Glu	Lys	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Ala	Gly	Glu
[0019]					35					40					45	
[0020]	Ser	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Ala	Met	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro	Val	Gly	Pro
[0021]					50					55					60	
[0022]	Ile	Met	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Arg	Glu	Leu	Ile	Tyr	Asn
[0023]	65					70					75					80
[0024]	Gln	Lys	Glu	Gly	His	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	Glu	Leu	Thr
[0025]						85					90					95
[0026]	Lys	Arg	Asn	Asn	Leu	Asp	Phe	Ser	Ile	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	Pro
[0027]					100					105					110	
[0028]	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	Gly	Ser	Pro
[0029]					115					120					125	
[0030]	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Val	Arg
[0031]					130					135					140	
[0032]	Ala	Lys	Pro	Ser	Ala	Pro	Val	Val	Ser	Gly	Pro	Ala	Val	Arg	Ala	Thr
[0033]	145					150					155					160
[0034]	Pro	Glu	His	Thr	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Glu	Ser	His	Gly	Phe	Ser	Pro
[0035]						165					170					175
[0036]	Arg	Asp	Ile	Thr	Leu	Lys	Trp	Phe	Lys	Asn	Gly	Asn	Glu	Leu	Ser	Asp
[0037]					180					185					190	
[0038]	Phe	Gln	Thr	Asn	Val	Asp	Pro	Ala	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Tyr	Ser	Ile

[0039]	195	200	205
[0040]	His Ser Thr Ala Arg Val Val Leu Thr Arg Gly Asp Val His Ser Gln		
[0041]	210	215	220
[0042]	Val Ile Cys Glu Ile Ala His Ile Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg		
[0043]	225	230	235
[0044]	Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Ala Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu		
[0045]	245	250	255
[0046]	Val Thr Gln Gln Pro Met Arg Ala Glu Asn Gln Ala Asn Val Thr Cys		
[0047]	260	265	270
[0048]	Gln Val Ser Asn Phe Tyr Pro Arg Gly Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu		
[0049]	275	280	285
[0050]	Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ile Glu Asn		
[0051]	290	295	300
[0052]	Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Thr Cys		
[0053]	305	310	315
[0054]	Ala His Arg Asp Asp Val Val Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly		
[0055]	325	330	335
[0056]	Gln Gln Ala Val Ser Lys Ser Tyr Ala Leu Glu Ile Ser Ala His Gln		
[0057]	340	345	350
[0058]	Lys Glu His Gly Ser Asp Ile Thr His Glu Ala Ala Leu Ala Pro Thr		
[0059]	355	360	365
[0060]	Ala Pro Leu Leu Val Ala Leu Leu Leu Gly Pro Lys Leu Leu Leu Val		
[0061]	370	375	380
[0062]	Val Gly Val Ser Ala Ile Tyr Ile Cys Trp Lys Gln Lys Ala		
[0063]	385	390	395
[0064]	<210> 2		
[0065]	<211> 11		
[0066]	<212> PRT		
[0067]	<213> 人工序列		
[0068]	<220>		
[0069]	<223> 轻链 HVR 序列		
[0070]	<400> 2		
[0071]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala		
[0072]	1	5	10
[0073]	<210> 3		
[0074]	<211> 17		
[0075]	<212> PRT		
[0076]	<213> 人工序列		
[0077]	<220>		

[0078]	<223>	轻链 HVR 序列
[0079]	<400>	3
[0080]	Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu	
[0081]	1	5 10 15
[0082]	Ala	
[0083]	<210>	4
[0084]	<211>	16
[0085]	<212>	PRT
[0086]	<213>	人工序列
[0087]	<220>	
[0088]	<223>	轻链 HVR 序列
[0089]	<400>	4
[0090]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp	
[0091]	1	5 10 15
[0092]	<210>	5
[0093]	<211>	16
[0094]	<212>	PRT
[0095]	<213>	人工序列
[0096]	<220>	
[0097]	<223>	轻链 HVR 序列
[0098]	<400>	5
[0099]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp	
[0100]	1	5 10 15
[0101]	<210>	6
[0102]	<211>	11
[0103]	<212>	PRT
[0104]	<213>	人工序列
[0105]	<220>	
[0106]	<223>	轻链 HVR 序列
[0107]	<400>	6
[0108]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala	
[0109]	1	5 10
[0110]	<210>	7
[0111]	<211>	11
[0112]	<212>	PRT
[0113]	<213>	人工序列
[0114]	<220>	
[0115]	<223>	轻链 HVR 序列
[0116]	<400>	7

[0117]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
[0118]	1 5 10
[0119]	<210> 8
[0120]	<211> 17
[0121]	<212> PRT
[0122]	<213> 人工序列
[0123]	<220>
[0124]	<223> 轻链 HVR 序列
[0125]	<400> 8
[0126]	Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
[0127]	1 5 10 15
[0128]	Ala
[0129]	<210> 9
[0130]	<211> 11
[0131]	<212> PRT
[0132]	<213> 人工序列
[0133]	<220>
[0134]	<223> 轻链 HVR 序列
[0135]	<400> 9
[0136]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
[0137]	1 5 10
[0138]	<210> 10
[0139]	<211> 12
[0140]	<212> PRT
[0141]	<213> 人工序列
[0142]	<220>
[0143]	<223> 轻链 HVR 序列
[0144]	<400> 10
[0145]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
[0146]	1 5 10
[0147]	<210> 11
[0148]	<211> 11
[0149]	<212> PRT
[0150]	<213> 人工序列
[0151]	<220>
[0152]	<223> 轻链 HVR 序列
[0153]	<400> 11
[0154]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[0155]	1 5 10

[0156]	<210>	12
[0157]	<211>	11
[0158]	<212>	PRT
[0159]	<213>	人工序列
[0160]	<220>	
[0161]	<223>	轻链 HVR 序列
[0162]	<400>	12
[0163]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn	
[0164]	1	5 10
[0165]	<210>	13
[0166]	<211>	11
[0167]	<212>	PRT
[0168]	<213>	人工序列
[0169]	<220>	
[0170]	<223>	轻链 HVR 序列
[0171]	<400>	13
[0172]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp Leu Ala	
[0173]	1	5 10
[0174]	<210>	14
[0175]	<211>	12
[0176]	<212>	PRT
[0177]	<213>	人工序列
[0178]	<220>	
[0179]	<223>	轻链 HVR 序列
[0180]	<400>	14
[0181]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Leu Ala	
[0182]	1	5 10
[0183]	<210>	15
[0184]	<211>	11
[0185]	<212>	PRT
[0186]	<213>	人工序列
[0187]	<220>	
[0188]	<223>	轻链 HVR 序列
[0189]	<400>	15
[0190]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala	
[0191]	1	5 10
[0192]	<210>	16
[0193]	<211>	7
[0194]	<212>	PRT

[0195] <213> 人工序列
[0196] <220>
[0197] <223> 轻链 HVR 序列
[0198] <400> 16
[0199] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
[0200] 1 5
[0201] <210> 17
[0202] <211> 7
[0203] <212> PRT
[0204] <213> 人工序列
[0205] <220>
[0206] <223> 轻链 HVR 序列
[0207] <400> 17
[0208] Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
[0209] 1 5
[0210] <210> 18
[0211] <211> 7
[0212] <212> PRT
[0213] <213> 人工序列
[0214] <220>
[0215] <223> 轻链 HVR 序列
[0216] <400> 18
[0217] Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
[0218] 1 5
[0219] <210> 19
[0220] <211> 7
[0221] <212> PRT
[0222] <213> 人工序列
[0223] <220>
[0224] <223> 轻链 HVR 序列
[0225] <400> 19
[0226] Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
[0227] 1 5
[0228] <210> 20
[0229] <211> 7
[0230] <212> PRT
[0231] <213> 人工序列
[0232] <220>
[0233] <223> 轻链 HVR 序列

[0234]	<400> 20
[0235]	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
[0236]	1 5
[0237]	<210> 21
[0238]	<211> 7
[0239]	<212> PRT
[0240]	<213> 人工序列
[0241]	<220>
[0242]	<223> 轻链 HVR 序列
[0243]	<400> 21
[0244]	Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[0245]	1 5
[0246]	<210> 22
[0247]	<211> 7
[0248]	<212> PRT
[0249]	<213> 人工序列
[0250]	<220>
[0251]	<223> 轻链 HVR 序列
[0252]	<400> 22
[0253]	Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
[0254]	1 5
[0255]	<210> 23
[0256]	<211> 7
[0257]	<212> PRT
[0258]	<213> 人工序列
[0259]	<220>
[0260]	<223> 轻链 HVR 序列
[0261]	<400> 23
[0262]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0263]	1 5
[0264]	<210> 24
[0265]	<211> 7
[0266]	<212> PRT
[0267]	<213> 人工序列
[0268]	<220>
[0269]	<223> 轻链 HVR 序列
[0270]	<400> 24
[0271]	Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
[0272]	1 5

[0273] <210> 25
[0274] <211> 7
[0275] <212> PRT
[0276] <213> 人工序列
[0277] <220>
[0278] <223> 轻链 HVR 序列
[0279] <400> 25
[0280] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[0281] 1 5
[0282] <210> 26
[0283] <211> 7
[0284] <212> PRT
[0285] <213> 人工序列
[0286] <220>
[0287] <223> 轻链 HVR 序列
[0288] <400> 26
[0289] Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
[0290] 1 5
[0291] <210> 27
[0292] <211> 7
[0293] <212> PRT
[0294] <213> 人工序列
[0295] <220>
[0296] <223> 轻链 HVR 序列
[0297] <400> 27
[0298] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0299] 1 5
[0300] <210> 28
[0301] <211> 7
[0302] <212> PRT
[0303] <213> 人工序列
[0304] <220>
[0305] <223> 轻链 HVR 序列
[0306] <400> 28
[0307] Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0308] 1 5
[0309] <210> 29
[0310] <211> 7
[0311] <212> PRT

[0312]	<213>	人工序列
[0313]	<220>	
[0314]	<223>	轻链 HVR 序列
[0315]	<400>	29
[0316]	Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr	
[0317]	1	5
[0318]	<210>	30
[0319]	<211>	7
[0320]	<212>	PRT
[0321]	<213>	人工序列
[0322]	<220>	
[0323]	<223>	轻链 HVR 序列
[0324]	<400>	30
[0325]	Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser	
[0326]	1	5
[0327]	<210>	31
[0328]	<211>	9
[0329]	<212>	PRT
[0330]	<213>	人工序列
[0331]	<220>	
[0332]	<223>	轻链 HVR 序列
[0333]	<400>	31
[0334]	Gln Leu Leu Gly Ser Ser Pro Arg Thr	
[0335]	1	5
[0336]	<210>	32
[0337]	<211>	9
[0338]	<212>	PRT
[0339]	<213>	人工序列
[0340]	<220>	
[0341]	<223>	轻链 HVR 序列
[0342]	<400>	32
[0343]	Gln Gln Ser Ser Ser His Pro Phe Thr	
[0344]	1	5
[0345]	<210>	33
[0346]	<211>	9
[0347]	<212>	PRT
[0348]	<213>	人工序列
[0349]	<220>	
[0350]	<223>	轻链 HVR 序列

[0351] <400> 33
[0352] Gln Gln Arg Leu Phe His Pro Pro Thr
[0353] 1 5
[0354] <210> 34
[0355] <211> 9
[0356] <212> PRT
[0357] <213> 人工序列
[0358] <220>
[0359] <223> 轻链 HVR 序列
[0360] <400> 34
[0361] Gln Gln Tyr Ala Asp Ala Pro Ile Thr
[0362] 1 5
[0363] <210> 35
[0364] <211> 9
[0365] <212> PRT
[0366] <213> 人工序列
[0367] <220>
[0368] <223> 轻链 HVR 序列
[0369] <400> 35
[0370] Gln Gln Ser Gly His Leu Pro Ile Thr
[0371] 1 5
[0372] <210> 36
[0373] <211> 9
[0374] <212> PRT
[0375] <213> 人工序列
[0376] <220>
[0377] <223> 轻链 HVR 序列
[0378] <400> 36
[0379] Gln Gln His Tyr Ile Ala Pro Phe Thr
[0380] 1 5
[0381] <210> 37
[0382] <211> 9
[0383] <212> PRT
[0384] <213> 人工序列
[0385] <220>
[0386] <223> 轻链 HVR 序列
[0387] <400> 37
[0388] Gln Gln Val Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
[0389] 1 5

[0390]	<210>	38
[0391]	<211>	10
[0392]	<212>	PRT
[0393]	<213>	人工序列
[0394]	<220>	
[0395]	<223>	轻链 HVR 序列
[0396]	<400>	38
[0397]	Gln Gln Tyr His Ser Val Pro Pro Ile Thr	
[0398]	1	5 10
[0399]	<210>	39
[0400]	<211>	9
[0401]	<212>	PRT
[0402]	<213>	人工序列
[0403]	<220>	
[0404]	<223>	轻链 HVR 序列
[0405]	<400>	39
[0406]	Met Gln Ala Ile Glu Ser Pro Leu Thr	
[0407]	1	5
[0408]	<210>	40
[0409]	<211>	9
[0410]	<212>	PRT
[0411]	<213>	人工序列
[0412]	<220>	
[0413]	<223>	轻链 HVR 序列
[0414]	<400>	40
[0415]	Val Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr	
[0416]	1	5
[0417]	<210>	41
[0418]	<211>	9
[0419]	<212>	PRT
[0420]	<213>	人工序列
[0421]	<220>	
[0422]	<223>	轻链 HVR 序列
[0423]	<400>	41
[0424]	Gln Gln Leu Asp Asn Leu Pro Tyr Thr	
[0425]	1	5
[0426]	<210>	42
[0427]	<211>	9
[0428]	<212>	PRT

[0429] <213> 人工序列
[0430] <220>
[0431] <223> 轻链 HVR 序列
[0432] <400> 42
[0433] Met Gln Ala Leu Arg Ser Pro Ile Thr
[0434] 1 5
[0435] <210> 43
[0436] <211> 9
[0437] <212> PRT
[0438] <213> 人工序列
[0439] <220>
[0440] <223> 轻链 HVR 序列
[0441] <400> 43
[0442] Gln Gln Phe Ser Tyr Tyr Pro Ile Thr
[0443] 1 5
[0444] <210> 44
[0445] <211> 9
[0446] <212> PRT
[0447] <213> 人工序列
[0448] <220>
[0449] <223> 轻链 HVR 序列
[0450] <400> 44
[0451] Gln Gln Ala Tyr Ser His Pro Phe Thr
[0452] 1 5
[0453] <210> 45
[0454] <211> 9
[0455] <212> PRT
[0456] <213> 人工序列
[0457] <220>
[0458] <223> 轻链 HVR 序列
[0459] <400> 45
[0460] Gln Gln Leu Phe Ser Thr Pro Phe Thr
[0461] 1 5
[0462] <210> 46
[0463] <211> 9
[0464] <212> PRT
[0465] <213> 人工序列
[0466] <220>
[0467] <223> 轻链 HVR 序列

[0468]	<400> 46
[0469]	Gln Gln Tyr Tyr Asp Asp Pro Tyr Thr
[0470]	1 5
[0471]	<210> 47
[0472]	<211> 9
[0473]	<212> PRT
[0474]	<213> 人工序列
[0475]	<220>
[0476]	<223> 轻链 HVR 序列
[0477]	<400> 47
[0478]	Leu Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
[0479]	1 5
[0480]	<210> 48
[0481]	<211> 9
[0482]	<212> PRT
[0483]	<213> 人工序列
[0484]	<220>
[0485]	<223> 轻链 HVR 序列
[0486]	<400> 48
[0487]	Met Gln Ala Ile Gly Val Pro Pro Thr
[0488]	1 5
[0489]	<210> 49
[0490]	<211> 9
[0491]	<212> PRT
[0492]	<213> 人工序列
[0493]	<220>
[0494]	<223> 轻链 HVR 序列
[0495]	<400> 49
[0496]	Gln Gln Tyr Tyr Leu Ser Pro Phe Thr
[0497]	1 5
[0498]	<210> 50
[0499]	<211> 9
[0500]	<212> PRT
[0501]	<213> 人工序列
[0502]	<220>
[0503]	<223> 轻链 HVR 序列
[0504]	<400> 50
[0505]	Met Gln Thr Leu Arg Ile Pro Pro Thr
[0506]	1 5

[0507] <210> 51
[0508] <211> 9
[0509] <212> PRT
[0510] <213> 人工序列
[0511] <220>
[0512] <223> 轻链 HVR 序列
[0513] <400> 51
[0514] Gln Gln Gly Asn Ser Tyr Pro Ile Thr
[0515] 1 5
[0516] <210> 52
[0517] <211> 9
[0518] <212> PRT
[0519] <213> 人工序列
[0520] <220>
[0521] <223> 轻链 HVR 序列
[0522] <400> 52
[0523] Gln Gln Ala Tyr Pro Tyr Pro Leu Thr
[0524] 1 5
[0525] <210> 53
[0526] <211> 9
[0527] <212> PRT
[0528] <213> 人工序列
[0529] <220>
[0530] <223> 轻链 HVR 序列
[0531] <400> 53
[0532] Gln Gln Leu Asn Ile His Pro Trp Thr
[0533] 1 5
[0534] <210> 54
[0535] <211> 9
[0536] <212> PRT
[0537] <213> 人工序列
[0538] <220>
[0539] <223> 轻链 HVR 序列
[0540] <400> 54
[0541] Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Trp Thr
[0542] 1 5
[0543] <210> 55
[0544] <211> 8
[0545] <212> PRT

[0546] <213> 人工序列
[0547] <220>
[0548] <223> 轻链 HVR 序列
[0549] <400> 55
[0550] Met Gln Ala Arg Gly Leu Pro Thr
[0551] 1 5
[0552] <210> 56
[0553] <211> 9
[0554] <212> PRT
[0555] <213> 人工序列
[0556] <220>
[0557] <223> 轻链 HVR 序列
[0558] <400> 56
[0559] Gln Gln Ala Val Ser Asp Pro Pro Thr
[0560] 1 5
[0561] <210> 57
[0562] <211> 9
[0563] <212> PRT
[0564] <213> 人工序列
[0565] <220>
[0566] <223> 轻链 HVR 序列
[0567] <400> 57
[0568] Gln Gln Asp Gly Asn Phe Pro Leu Thr
[0569] 1 5
[0570] <210> 58
[0571] <211> 9
[0572] <212> PRT
[0573] <213> 人工序列
[0574] <220>
[0575] <223> 轻链 HVR 序列
[0576] <400> 58
[0577] Met Gln Ala Arg Gly Ser Pro Ile Thr
[0578] 1 5
[0579] <210> 59
[0580] <211> 9
[0581] <212> PRT
[0582] <213> 人工序列
[0583] <220>
[0584] <223> 轻链 HVR 序列

[0585] <400> 59
[0586] Gln Gln Phe Leu Ser Ser Pro Trp Thr
[0587] 1 5
[0588] <210> 60
[0589] <211> 9
[0590] <212> PRT
[0591] <213> 人工序列
[0592] <220>
[0593] <223> 轻链 HVR 序列
[0594] <400> 60
[0595] Gln Gln Ala Val Ser His Pro Phe Thr
[0596] 1 5
[0597] <210> 61
[0598] <211> 9
[0599] <212> PRT
[0600] <213> 人工序列
[0601] <220>
[0602] <223> 轻链 HVR 序列
[0603] <400> 61
[0604] Gln Gln Asp Phe Leu Thr Pro Ile Thr
[0605] 1 5
[0606] <210> 62
[0607] <211> 9
[0608] <212> PRT
[0609] <213> 人工序列
[0610] <220>
[0611] <223> 轻链 HVR 序列
[0612] <400> 62
[0613] Gln Gln Phe Ala Phe Leu Pro Leu Thr
[0614] 1 5
[0615] <210> 63
[0616] <211> 9
[0617] <212> PRT
[0618] <213> 人工序列
[0619] <220>
[0620] <223> 轻链 HVR 序列
[0621] <400> 63
[0622] Gln Gln Asp Asn Thr Phe Pro Tyr Thr
[0623] 1 5

[0624] <210> 64
[0625] <211> 9
[0626] <212> PRT
[0627] <213> 人工序列
[0628] <220>
[0629] <223> 轻链 HVR 序列
[0630] <400> 64
[0631] Met Gln Thr Leu Gln Val Pro Leu Thr
[0632] 1 5
[0633] <210> 65
[0634] <211> 8
[0635] <212> PRT
[0636] <213> 人工序列
[0637] <220>
[0638] <223> 轻链 HVR 序列
[0639] <400> 65
[0640] Gln Gln Ala Phe Ser His Arg Thr
[0641] 1 5
[0642] <210> 66
[0643] <211> 9
[0644] <212> PRT
[0645] <213> 人工序列
[0646] <220>
[0647] <223> 轻链 HVR 序列
[0648] <400> 66
[0649] Gln Gln Arg His Thr Tyr Pro Leu Thr
[0650] 1 5
[0651] <210> 67
[0652] <211> 9
[0653] <212> PRT
[0654] <213> 人工序列
[0655] <220>
[0656] <223> 轻链 HVR 序列
[0657] <400> 67
[0658] Gln Gln Ala Val Ser Tyr Pro Ile Thr
[0659] 1 5
[0660] <210> 68
[0661] <211> 9
[0662] <212> PRT

[0663] <213> 人工序列
[0664] <220>
[0665] <223> 轻链 HVR 序列
[0666] <400> 68
[0667] Gln Gln Ser Tyr Asp Phe Pro Leu Thr
[0668] 1 5
[0669] <210> 69
[0670] <211> 10
[0671] <212> PRT
[0672] <213> 人工序列
[0673] <220>
[0674] <223> 轻链 HVR 序列
[0675] <400> 69
[0676] Gln Gln Arg Asp Glu His Pro Pro Trp Thr
[0677] 1 5 10
[0678] <210> 70
[0679] <211> 9
[0680] <212> PRT
[0681] <213> 人工序列
[0682] <220>
[0683] <223> 轻链 HVR 序列
[0684] <400> 70
[0685] Gln Gln Ala Asp Asn Phe Pro Tyr Thr
[0686] 1 5
[0687] <210> 71
[0688] <211> 9
[0689] <212> PRT
[0690] <213> 人工序列
[0691] <220>
[0692] <223> 轻链 HVR 序列
[0693] <400> 71
[0694] Gln Gln Gly Asp Ser Phe Pro Ile Thr
[0695] 1 5
[0696] <210> 72
[0697] <211> 9
[0698] <212> PRT
[0699] <213> 人工序列
[0700] <220>
[0701] <223> 轻链 HVR 序列

[0702]	<400> 72
[0703]	Gln Gln Arg Phe Asp Phe Pro Ile Thr
[0704]	1 5
[0705]	<210> 73
[0706]	<211> 8
[0707]	<212> PRT
[0708]	<213> 人工序列
[0709]	<220>
[0710]	<223> 轻链 HVR 序列
[0711]	<400> 73
[0712]	Gln Glu Tyr Gly Ser Tyr Arg Thr
[0713]	1 5
[0714]	<210> 74
[0715]	<211> 8
[0716]	<212> PRT
[0717]	<213> 人工序列
[0718]	<220>
[0719]	<223> 轻链 HVR 序列
[0720]	<400> 74
[0721]	Gln Gln Val Val Ser Val Pro Thr
[0722]	1 5
[0723]	<210> 75
[0724]	<211> 9
[0725]	<212> PRT
[0726]	<213> 人工序列
[0727]	<220>
[0728]	<223> 轻链 HVR 序列
[0729]	<400> 75
[0730]	Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
[0731]	1 5
[0732]	<210> 76
[0733]	<211> 9
[0734]	<212> PRT
[0735]	<213> 人工序列
[0736]	<220>
[0737]	<223> 轻链 HVR 序列
[0738]	<400> 76
[0739]	Gln Gln Ala Asp Tyr Phe Pro Ile Thr
[0740]	1 5

[0741] <210> 77
[0742] <211> 9
[0743] <212> PRT
[0744] <213> 人工序列
[0745] <220>
[0746] <223> 轻链 HVR 序列
[0747] <400> 77
[0748] Gln Gln Ala Ser Asn Phe Pro Ile Thr
[0749] 1 5
[0750] <210> 78
[0751] <211> 9
[0752] <212> PRT
[0753] <213> 人工序列
[0754] <220>
[0755] <223> 轻链 HVR 序列
[0756] <400> 78
[0757] Gln Gln Tyr Phe His Pro Pro Leu Thr
[0758] 1 5
[0759] <210> 79
[0760] <211> 9
[0761] <212> PRT
[0762] <213> 人工序列
[0763] <220>
[0764] <223> 轻链 HVR 序列
[0765] <400> 79
[0766] Gln Gln Phe Leu His Thr Pro Arg Thr
[0767] 1 5
[0768] <210> 80
[0769] <211> 5
[0770] <212> PRT
[0771] <213> 人工序列
[0772] <220>
[0773] <223> 重链 HVR 序列
[0774] <400> 80
[0775] Ser Tyr Ala Met Ser
[0776] 1 5
[0777] <210> 81
[0778] <211> 5
[0779] <212> PRT

[0780] <213> 人工序列
[0781] <220>
[0782] <223> 重链 HVR 序列
[0783] <400> 81
[0784] Ser Tyr Gly Met Asn
[0785] 1 5
[0786] <210> 82
[0787] <211> 5
[0788] <212> PRT
[0789] <213> 人工序列
[0790] <220>
[0791] <223> 重链 HVR 序列
[0792] <400> 82
[0793] Gly Tyr Tyr Met His
[0794] 1 5
[0795] <210> 83
[0796] <211> 5
[0797] <212> PRT
[0798] <213> 人工序列
[0799] <220>
[0800] <223> 重链 HVR 序列
[0801] <400> 83
[0802] Ser Tyr Gly Ile Ser
[0803] 1 5
[0804] <210> 84
[0805] <211> 5
[0806] <212> PRT
[0807] <213> 人工序列
[0808] <220>
[0809] <223> 重链 HVR 序列
[0810] <400> 84
[0811] Ser Tyr Ala Ile Ser
[0812] 1 5
[0813] <210> 85
[0814] <211> 6
[0815] <212> PRT
[0816] <213> 人工序列
[0817] <220>
[0818] <223> 重链 HVR 序列

[0819] <400> 85
[0820] Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
[0821] 1 5
[0822] <210> 86
[0823] <211> 5
[0824] <212> PRT
[0825] <213> 人工序列
[0826] <220>
[0827] <223> 重链 HVR 序列
[0828] <400> 86
[0829] Ser Tyr Gly Ile His
[0830] 1 5
[0831] <210> 87
[0832] <211> 5
[0833] <212> PRT
[0834] <213> 人工序列
[0835] <220>
[0836] <223> 重链 HVR 序列
[0837] <400> 87
[0838] Asn Tyr Ala Ile Ser
[0839] 1 5
[0840] <210> 88
[0841] <211> 5
[0842] <212> PRT
[0843] <213> 人工序列
[0844] <220>
[0845] <223> 重链 HVR 序列
[0846] <400> 88
[0847] Ser Tyr Tyr Trp Ser
[0848] 1 5
[0849] <210> 89
[0850] <211> 7
[0851] <212> PRT
[0852] <213> 人工序列
[0853] <220>
[0854] <223> 重链 HVR 序列
[0855] <400> 89
[0856] Ser Asn Ser Tyr Tyr Trp Gly
[0857] 1 5

[0858] <210> 90
[0859] <211> 5
[0860] <212> PRT
[0861] <213> 人工序列
[0862] <220>
[0863] <223> 重链 HVR 序列
[0864] <400> 90
[0865] Ser Asn Gly Ile Ser
[0866] 1 5
[0867] <210> 91
[0868] <211> 5
[0869] <212> PRT
[0870] <213> 人工序列
[0871] <220>
[0872] <223> 重链 HVR 序列
[0873] <400> 91
[0874] Ser Asn Tyr Met Ser
[0875] 1 5
[0876] <210> 92
[0877] <211> 6
[0878] <212> PRT
[0879] <213> 人工序列
[0880] <220>
[0881] <223> 重链 HVR 序列
[0882] <400> 92
[0883] Ser Gly Tyr Tyr Trp Ala
[0884] 1 5
[0885] <210> 93
[0886] <211> 5
[0887] <212> PRT
[0888] <213> 人工序列
[0889] <220>
[0890] <223> 重链 HVR 序列
[0891] <400> 93
[0892] Ser Leu Ala Ile Ser
[0893] 1 5
[0894] <210> 94
[0895] <211> 7
[0896] <212> PRT

[0897]	<213> 人工序列
[0898]	<220>
[0899]	<223> 重链 HVR 序列
[0900]	<400> 94
[0901]	Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[0902]	1 5
[0903]	<210> 95
[0904]	<211> 7
[0905]	<212> PRT
[0906]	<213> 人工序列
[0907]	<220>
[0908]	<223> 重链 HVR 序列
[0909]	<400> 95
[0910]	Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
[0911]	1 5
[0912]	<210> 96
[0913]	<211> 5
[0914]	<212> PRT
[0915]	<213> 人工序列
[0916]	<220>
[0917]	<223> 重链 HVR 序列
[0918]	<400> 96
[0919]	Ser Tyr Tyr Met His
[0920]	1 5
[0921]	<210> 97
[0922]	<211> 5
[0923]	<212> PRT
[0924]	<213> 人工序列
[0925]	<220>
[0926]	<223> 重链 HVR 序列
[0927]	<400> 97
[0928]	Ser Tyr Tyr Met Ser
[0929]	1 5
[0930]	<210> 98
[0931]	<211> 7
[0932]	<212> PRT
[0933]	<213> 人工序列
[0934]	<220>
[0935]	<223> 重链 HVR 序列

[0936] <400> 98
 [0937] Ser Ser Ser Tyr Ala Trp Gly
 [0938] 1 5
 [0939] <210> 99
 [0940] <211> 5
 [0941] <212> PRT
 [0942] <213> 人工序列
 [0943] <220>
 [0944] <223> 重链 HVR 序列
 [0945] <400> 99
 [0946] Ser Tyr Gly Met His
 [0947] 1 5
 [0948] <210> 100
 [0949] <211> 7
 [0950] <212> PRT
 [0951] <213> 人工序列
 [0952] <220>
 [0953] <223> 重链 HVR 序列
 [0954] <400> 100
 [0955] Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Gly
 [0956] 1 5
 [0957] <210> 101
 [0958] <211> 17
 [0959] <212> PRT
 [0960] <213> 人工序列
 [0961] <220>
 [0962] <223> 重链 HVR 序列
 [0963] <400> 101
 [0964] Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0965] 1 5 10 15
 [0966] Gly
 [0967] <210> 102
 [0968] <211> 17
 [0969] <212> PRT
 [0970] <213> 人工序列
 [0971] <220>
 [0972] <223> 重链 HVR 序列
 [0973] <400> 102
 [0974] Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0975]	1	5	10	15
[0976]	Gly			
[0977]	<210> 103			
[0978]	<211> 17			
[0979]	<212> PRT			
[0980]	<213> 人工序列			
[0981]	<220>			
[0982]	<223> 重链 HVR 序列			
[0983]	<400> 103			
[0984]	Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[0985]	1	5	10	15
[0986]	Gly			
[0987]	<210> 104			
[0988]	<211> 17			
[0989]	<212> PRT			
[0990]	<213> 人工序列			
[0991]	<220>			
[0992]	<223> 重链 HVR 序列			
[0993]	<400> 104			
[0994]	Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln			
[0995]	1	5	10	15
[0996]	Gly			
[0997]	<210> 105			
[0998]	<211> 17			
[0999]	<212> PRT			
[1000]	<213> 人工序列			
[1001]	<220>			
[1002]	<223> 重链 HVR 序列			
[1003]	<400> 105			
[1004]	Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[1005]	1	5	10	15
[1006]	Gly			
[1007]	<210> 106			
[1008]	<211> 17			
[1009]	<212> PRT			
[1010]	<213> 人工序列			
[1011]	<220>			
[1012]	<223> 重链 HVR 序列			
[1013]	<400> 106			

[1014]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1015]	1 5 10 15
[1016]	Gly
[1017]	<210> 107
[1018]	<211> 16
[1019]	<212> PRT
[1020]	<213> 人工序列
[1021]	<220>
[1022]	<223> 重链 HVR 序列
[1023]	<400> 107
[1024]	Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1025]	1 5 10 15
[1026]	<210> 108
[1027]	<211> 17
[1028]	<212> PRT
[1029]	<213> 人工序列
[1030]	<220>
[1031]	<223> 重链 HVR 序列
[1032]	<400> 108
[1033]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1034]	1 5 10 15
[1035]	Gly
[1036]	<210> 109
[1037]	<211> 17
[1038]	<212> PRT
[1039]	<213> 人工序列
[1040]	<220>
[1041]	<223> 重链 HVR 序列
[1042]	<400> 109
[1043]	Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1044]	1 5 10 15
[1045]	Gly
[1046]	<210> 110
[1047]	<211> 16
[1048]	<212> PRT
[1049]	<213> 人工序列
[1050]	<220>
[1051]	<223> 重链 HVR 序列
[1052]	<400> 110

[1053]	Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1054]	1 5 10 15
[1055]	<210> 111
[1056]	<211> 16
[1057]	<212> PRT
[1058]	<213> 人工序列
[1059]	<220>
[1060]	<223> 重链 HVR 序列
[1061]	<400> 111
[1062]	Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1063]	1 5 10 15
[1064]	<210> 112
[1065]	<211> 17
[1066]	<212> PRT
[1067]	<213> 人工序列
[1068]	<220>
[1069]	<223> 重链 HVR 序列
[1070]	<400> 112
[1071]	Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1072]	1 5 10 15
[1073]	Gly
[1074]	<210> 113
[1075]	<211> 16
[1076]	<212> PRT
[1077]	<213> 人工序列
[1078]	<220>
[1079]	<223> 重链 HVR 序列
[1080]	<400> 113
[1081]	Val Ile Tyr Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1082]	1 5 10 15
[1083]	<210> 114
[1084]	<211> 17
[1085]	<212> PRT
[1086]	<213> 人工序列
[1087]	<220>
[1088]	<223> 重链 HVR 序列
[1089]	<400> 114
[1090]	Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1091]	1 5 10 15

[1092]	Gly
[1093]	<210> 115
[1094]	<211> 16
[1095]	<212> PRT
[1096]	<213> 人工序列
[1097]	<220>
[1098]	<223> 重链 HVR 序列
[1099]	<400> 115
[1100]	Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1101]	1 5 10 15
[1102]	<210> 116
[1103]	<211> 16
[1104]	<212> PRT
[1105]	<213> 人工序列
[1106]	<220>
[1107]	<223> 重链 HVR 序列
[1108]	<400> 116
[1109]	Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Val Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1110]	1 5 10 15
[1111]	<210> 117
[1112]	<211> 17
[1113]	<212> PRT
[1114]	<213> 人工序列
[1115]	<220>
[1116]	<223> 重链 HVR 序列
[1117]	<400> 117
[1118]	Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1119]	1 5 10 15
[1120]	Gly
[1121]	<210> 118
[1122]	<211> 16
[1123]	<212> PRT
[1124]	<213> 人工序列
[1125]	<220>
[1126]	<223> 重链 HVR 序列
[1127]	<400> 118
[1128]	Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[1129]	1 5 10 15
[1130]	<210> 119

[1131]	<211> 16
[1132]	<212> PRT
[1133]	<213> 人工序列
[1134]	<220>
[1135]	<223> 重链 HVR 序列
[1136]	<400> 119
[1137]	Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1138]	1 5 10 15
[1139]	<210> 120
[1140]	<211> 17
[1141]	<212> PRT
[1142]	<213> 人工序列
[1143]	<220>
[1144]	<223> 重链 HVR 序列
[1145]	<400> 120
[1146]	Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1147]	1 5 10 15
[1148]	Gly
[1149]	<210> 121
[1150]	<211> 17
[1151]	<212> PRT
[1152]	<213> 人工序列
[1153]	<220>
[1154]	<223> 重链 HVR 序列
[1155]	<400> 121
[1156]	Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1157]	1 5 10 15
[1158]	Gly
[1159]	<210> 122
[1160]	<211> 16
[1161]	<212> PRT
[1162]	<213> 人工序列
[1163]	<220>
[1164]	<223> 重链 HVR 序列
[1165]	<400> 122
[1166]	Val Ile Tyr Ser Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1167]	1 5 10 15
[1168]	<210> 123
[1169]	<211> 17

[1170]	<212>	PRT
[1171]	<213>	人工序列
[1172]	<220>	
[1173]	<223>	重链 HVR 序列
[1174]	<400>	123
[1175]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[1176]	1	5 10 15
[1177]	Gly	
[1178]	<210>	124
[1179]	<211>	17
[1180]	<212>	PRT
[1181]	<213>	人工序列
[1182]	<220>	
[1183]	<223>	重链 HVR 序列
[1184]	<400>	124
[1185]	Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[1186]	1	5 10 15
[1187]	Gly	
[1188]	<210>	125
[1189]	<211>	13
[1190]	<212>	PRT
[1191]	<213>	人工序列
[1192]	<220>	
[1193]	<223>	重链 HVR 序列
[1194]	<400>	125
[1195]	Asp Phe Thr Glu Val Val Gly Trp Leu Gly Met Asp Val	
[1196]	1	5 10
[1197]	<210>	126
[1198]	<211>	13
[1199]	<212>	PRT
[1200]	<213>	人工序列
[1201]	<220>	
[1202]	<223>	重链 HVR 序列
[1203]	<400>	126
[1204]	Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val	
[1205]	1	5 10
[1206]	<210>	127
[1207]	<211>	12
[1208]	<212>	PRT

[1209]	<213>	人工序列
[1210]	<220>	
[1211]	<223>	重链 HVR 序列
[1212]	<400>	127
[1213]	Glu Gly Ile Ala Ala Thr Asp Ala Tyr Phe Asp Leu	
[1214]	1	5 10
[1215]	<210>	128
[1216]	<211>	16
[1217]	<212>	PRT
[1218]	<213>	人工序列
[1219]	<220>	
[1220]	<223>	重链 HVR 序列
[1221]	<400>	128
[1222]	Ser Gly Thr His Phe Gly Thr Tyr Ser Tyr Ser Asn Trp Phe Asp Pro	
[1223]	1	5 10 15
[1224]	<210>	129
[1225]	<211>	9
[1226]	<212>	PRT
[1227]	<213>	人工序列
[1228]	<220>	
[1229]	<223>	重链 HVR 序列
[1230]	<400>	129
[1231]	Glu Gly Asp Glu Asp Trp Phe Asp Pro	
[1232]	1	5
[1233]	<210>	130
[1234]	<211>	14
[1235]	<212>	PRT
[1236]	<213>	人工序列
[1237]	<220>	
[1238]	<223>	重链 HVR 序列
[1239]	<400>	130
[1240]	Glu Thr Arg Gln Asp Ser Ala His Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[1241]	1	5 10
[1242]	<210>	131
[1243]	<211>	11
[1244]	<212>	PRT
[1245]	<213>	人工序列
[1246]	<220>	
[1247]	<223>	重链 HVR 序列

[1248]	<400> 131
[1249]	Gly Gly Ala Met Thr Pro Ala Gly Met Asp Val
[1250]	1 5 10
[1251]	<210> 132
[1252]	<211> 16
[1253]	<212> PRT
[1254]	<213> 人工序列
[1255]	<220>
[1256]	<223> 重链 HVR 序列
[1257]	<400> 132
[1258]	Asp Gly Leu His Tyr Gly Asp Tyr Ile Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[1259]	1 5 10 15
[1260]	<210> 133
[1261]	<211> 11
[1262]	<212> PRT
[1263]	<213> 人工序列
[1264]	<220>
[1265]	<223> 重链 HVR 序列
[1266]	<400> 133
[1267]	Gly Val Pro Arg Gly Asp Leu Gly Met Asp Val
[1268]	1 5 10
[1269]	<210> 134
[1270]	<211> 17
[1271]	<212> PRT
[1272]	<213> 人工序列
[1273]	<220>
[1274]	<223> 重链 HVR 序列
[1275]	<400> 134
[1276]	Pro Val Asp Ser Ser Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
[1277]	1 5 10 15
[1278]	Val
[1279]	<210> 135
[1280]	<211> 11
[1281]	<212> PRT
[1282]	<213> 人工序列
[1283]	<220>
[1284]	<223> 重链 HVR 序列
[1285]	<400> 135
[1286]	Asp Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val

[1287]	1	5	10
[1288]	<210> 136		
[1289]	<211> 11		
[1290]	<212> PRT		
[1291]	<213> 人工序列		
[1292]	<220>		
[1293]	<223> 重链 HVR 序列		
[1294]	<400> 136		
[1295]	Gly Asp Thr Ser Gly Gly Ala Tyr Phe Asp Leu		
[1296]	1	5	10
[1297]	<210> 137		
[1298]	<211> 9		
[1299]	<212> PRT		
[1300]	<213> 人工序列		
[1301]	<220>		
[1302]	<223> 重链 HVR 序列		
[1303]	<400> 137		
[1304]	Asp Arg Gly Gly Val Gly Phe Asp Tyr		
[1305]	1	5	
[1306]	<210> 138		
[1307]	<211> 12		
[1308]	<212> PRT		
[1309]	<213> 人工序列		
[1310]	<220>		
[1311]	<223> 重链 HVR 序列		
[1312]	<400> 138		
[1313]	Glu Val Gly Ala Pro Pro Ser Tyr Pro Phe Asp Ile		
[1314]	1	5	10
[1315]	<210> 139		
[1316]	<211> 14		
[1317]	<212> PRT		
[1318]	<213> 人工序列		
[1319]	<220>		
[1320]	<223> 重链 HVR 序列		
[1321]	<400> 139		
[1322]	Ala Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Gly Leu Asp Leu		
[1323]	1	5	10
[1324]	<210> 140		
[1325]	<211> 16		

[1326]	<212>	PRT
[1327]	<213>	人工序列
[1328]	<220>	
[1329]	<223>	重链 HVR 序列
[1330]	<400>	140
[1331]	Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Asp Tyr His Val Arg Tyr Gly Met Asp Val	
[1332]	1	5 10 15
[1333]	<210>	141
[1334]	<211>	11
[1335]	<212>	PRT
[1336]	<213>	人工序列
[1337]	<220>	
[1338]	<223>	重链 HVR 序列
[1339]	<400>	141
[1340]	Ala Lys Pro Arg Gly Asp Tyr Gly Met Asp Val	
[1341]	1	5 10
[1342]	<210>	142
[1343]	<211>	13
[1344]	<212>	PRT
[1345]	<213>	人工序列
[1346]	<220>	
[1347]	<223>	重链 HVR 序列
[1348]	<400>	142
[1349]	Asp Gly Gly Gly Gly Tyr Ala Tyr Glu Tyr Phe Gln His	
[1350]	1	5 10
[1351]	<210>	143
[1352]	<211>	14
[1353]	<212>	PRT
[1354]	<213>	人工序列
[1355]	<220>	
[1356]	<223>	重链 HVR 序列
[1357]	<400>	143
[1358]	Asp Gly Arg Glu Tyr Gly Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[1359]	1	5 10
[1360]	<210>	144
[1361]	<211>	11
[1362]	<212>	PRT
[1363]	<213>	人工序列
[1364]	<220>	

[1365]	<223> 重链 HVR 序列
[1366]	<400> 144
[1367]	Val Gly Asn Met Asp Gln Glu Tyr Phe Asp Leu
[1368]	1 5 10
[1369]	<210> 145
[1370]	<211> 13
[1371]	<212> PRT
[1372]	<213> 人工序列
[1373]	<220>
[1374]	<223> 重链 HVR 序列
[1375]	<400> 145
[1376]	Pro Thr Arg Tyr Gly Tyr Asp Arg Leu Gly Met Asp Val
[1377]	1 5 10
[1378]	<210> 146
[1379]	<211> 10
[1380]	<212> PRT
[1381]	<213> 人工序列
[1382]	<220>
[1383]	<223> 重链 HVR 序列
[1384]	<400> 146
[1385]	Thr Thr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Met Asp Val
[1386]	1 5 10
[1387]	<210> 147
[1388]	<211> 13
[1389]	<212> PRT
[1390]	<213> 人工序列
[1391]	<220>
[1392]	<223> 重链 HVR 序列
[1393]	<400> 147
[1394]	Asp Arg Ser Arg Gly Tyr Pro Val Tyr Gly Met Asp Val
[1395]	1 5 10
[1396]	<210> 148
[1397]	<211> 16
[1398]	<212> PRT
[1399]	<213> 人工序列
[1400]	<220>
[1401]	<223> 重链 HVR 序列
[1402]	<400> 148
[1403]	Ser Gly Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Asp Tyr Ala Ser Gly Met Asp Val

[1404]	1	5	10	15
[1405]	<210> 149			
[1406]	<211> 13			
[1407]	<212> PRT			
[1408]	<213> 人工序列			
[1409]	<220>			
[1410]	<223> 重链 HVR 序列			
[1411]	<400> 149			
[1412]	Asp Gly Ser Ala Gly Arg Gln Glu His Gly Met Asp Val			
[1413]	1	5	10	
[1414]	<210> 150			
[1415]	<211> 12			
[1416]	<212> PRT			
[1417]	<213> 人工序列			
[1418]	<220>			
[1419]	<223> 重链 HVR 序列			
[1420]	<400> 150			
[1421]	Gln Asp Leu Gly Ser Ser His Trp His Phe Asp Leu			
[1422]	1	5	10	
[1423]	<210> 151			
[1424]	<211> 19			
[1425]	<212> PRT			
[1426]	<213> 人工序列			
[1427]	<220>			
[1428]	<223> 重链 HVR 序列			
[1429]	<400> 151			
[1430]	Asp Pro Arg Asp Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Trp Gly Tyr			
[1431]	1	5	10	15
[1432]	Phe Asp Leu			
[1433]	<210> 152			
[1434]	<211> 14			
[1435]	<212> PRT			
[1436]	<213> 人工序列			
[1437]	<220>			
[1438]	<223> 重链 HVR 序列			
[1439]	<400> 152			
[1440]	Ala Pro Tyr Gly Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Asp Leu			
[1441]	1	5	10	
[1442]	<210> 153			

[1443]	<211>	11
[1444]	<212>	PRT
[1445]	<213>	人工序列
[1446]	<220>	
[1447]	<223>	重链 HVR 序列
[1448]	<400>	153
[1449]	Glu Gly Pro Gly Tyr Pro Ser Tyr Phe Asp Pro	
[1450]	1	5 10
[1451]	<210>	154
[1452]	<211>	12
[1453]	<212>	PRT
[1454]	<213>	人工序列
[1455]	<220>	
[1456]	<223>	重链 HVR 序列
[1457]	<400>	154
[1458]	Glu Gly Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ile Asp Val	
[1459]	1	5 10
[1460]	<210>	155
[1461]	<211>	10
[1462]	<212>	PRT
[1463]	<213>	人工序列
[1464]	<220>	
[1465]	<223>	重链 HVR 序列
[1466]	<400>	155
[1467]	Gly Asp Ser Ser Ser Gly Gly Leu Asp Leu	
[1468]	1	5 10
[1469]	<210>	156
[1470]	<211>	9
[1471]	<212>	PRT
[1472]	<213>	人工序列
[1473]	<220>	
[1474]	<223>	重链 HVR 序列
[1475]	<400>	156
[1476]	Gly Gln Tyr Thr Gly Ser Leu Asp Val	
[1477]	1	5
[1478]	<210>	157
[1479]	<211>	11
[1480]	<212>	PRT
[1481]	<213>	人工序列

[1482]	<220>
[1483]	<223> 重链 HVR 序列
[1484]	<400> 157
[1485]	Asp Thr Tyr Tyr Thr Pro Tyr Gly Met Asp Val
[1486]	1 5 10
[1487]	<210> 158
[1488]	<211> 12
[1489]	<212> PRT
[1490]	<213> 人工序列
[1491]	<220>
[1492]	<223> 重链 HVR 序列
[1493]	<400> 158
[1494]	Gly Arg Pro Gln Ser Glu Ser Tyr Leu Leu Asp Tyr
[1495]	1 5 10
[1496]	<210> 159
[1497]	<211> 11
[1498]	<212> PRT
[1499]	<213> 人工序列
[1500]	<220>
[1501]	<223> 重链 HVR 序列
[1502]	<400> 159
[1503]	Glu Gly Pro Glu Gln Leu Trp Tyr Leu Asp Tyr
[1504]	1 5 10
[1505]	<210> 160
[1506]	<211> 14
[1507]	<212> PRT
[1508]	<213> 人工序列
[1509]	<220>
[1510]	<223> 重链 HVR 序列
[1511]	<400> 160
[1512]	Ser Arg Trp Gly Ala Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
[1513]	1 5 10
[1514]	<210> 161
[1515]	<211> 11
[1516]	<212> PRT
[1517]	<213> 人工序列
[1518]	<220>
[1519]	<223> 重链 HVR 序列
[1520]	<400> 161

[1521]	Glu Ser Gly Thr Asp Phe Gly Thr Ile Ser Tyr
[1522]	1 5 10
[1523]	<210> 162
[1524]	<211> 13
[1525]	<212> PRT
[1526]	<213> 人工序列
[1527]	<220>
[1528]	<223> 重链 HVR 序列
[1529]	<400> 162
[1530]	Gly Gly Ser Asn Tyr Gly Asp Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr
[1531]	1 5 10
[1532]	<210> 163
[1533]	<211> 14
[1534]	<212> PRT
[1535]	<213> 人工序列
[1536]	<220>
[1537]	<223> 重链 HVR 序列
[1538]	<400> 163
[1539]	Asp Thr Gly Glu Tyr Ser Tyr Ser Pro His Gly Met Asp Val
[1540]	1 5 10
[1541]	<210> 164
[1542]	<211> 11
[1543]	<212> PRT
[1544]	<213> 人工序列
[1545]	<220>
[1546]	<223> 重链 HVR 序列
[1547]	<400> 164
[1548]	Val Gly Gln Tyr Pro Ile Tyr Gly Met Asp Val
[1549]	1 5 10
[1550]	<210> 165
[1551]	<211> 12
[1552]	<212> PRT
[1553]	<213> 人工序列
[1554]	<220>
[1555]	<223> 重链 HVR 序列
[1556]	<400> 165
[1557]	Gly Pro Gly His Tyr Tyr Val Ala Gly Met Asp Val
[1558]	1 5 10
[1559]	<210> 166

[1560]	<211>	12		
[1561]	<212>	PRT		
[1562]	<213>	人工序列		
[1563]	<220>			
[1564]	<223>	重链 HVR 序列		
[1565]	<400>	166		
[1566]	Asp Ala Pro Gly Tyr Pro Met Leu Gly Met Asp Val			
[1567]	1	5	10	
[1568]	<210>	167		
[1569]	<211>	18		
[1570]	<212>	PRT		
[1571]	<213>	人工序列		
[1572]	<220>			
[1573]	<223>	重链 HVR 序列		
[1574]	<400>	167		
[1575]	Glu Gly Ser Ser Phe Trp Ser Gly Ser Ala Val Ser Tyr Tyr Gly Met			
[1576]	1	5	10	15
[1577]	Asp Val			
[1578]	<210>	168		
[1579]	<211>	13		
[1580]	<212>	PRT		
[1581]	<213>	人工序列		
[1582]	<220>			
[1583]	<223>	重链 HVR 序列		
[1584]	<400>	168		
[1585]	Asp Leu Ser Arg Gly Tyr Ala Val Ser Gly Met Asp Val			
[1586]	1	5	10	
[1587]	<210>	169		
[1588]	<211>	8		
[1589]	<212>	PRT		
[1590]	<213>	人工序列		
[1591]	<220>			
[1592]	<223>	重链 HVR 序列		
[1593]	<400>	169		
[1594]	Ala Ser Pro Trp Glu Leu Asp Val			
[1595]	1	5		
[1596]	<210>	170		
[1597]	<211>	20		
[1598]	<212>	PRT		

[1599]	<213>	人工序列
[1600]	<220>	
[1601]	<223>	重链 HVR 序列
[1602]	<400>	170
[1603]	Asp Leu Gly His Tyr Asp Tyr Trp Ser Gly Ser Arg Asp Tyr Tyr Tyr	
[1604]	1	5 10 15
[1605]	Gly Met Asp Val	
[1606]		20
[1607]	<210>	171
[1608]	<211>	16
[1609]	<212>	PRT
[1610]	<213>	人工序列
[1611]	<220>	
[1612]	<223>	重链 HVR 序列
[1613]	<400>	171
[1614]	Asp Gly Thr Ile Ala Ala Ala Gly Trp Pro Pro Glu Tyr Phe Gln His	
[1615]	1	5 10 15
[1616]	<210>	172
[1617]	<211>	17
[1618]	<212>	PRT
[1619]	<213>	人工序列
[1620]	<220>	
[1621]	<223>	重链 HVR 序列
[1622]	<400>	172
[1623]	Gly Pro Thr Gly Tyr Lys Asp Lys Trp Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp	
[1624]	1	5 10 15
[1625]	Val	
[1626]	<210>	173
[1627]	<211>	15
[1628]	<212>	PRT
[1629]	<213>	人工序列
[1630]	<220>	
[1631]	<223>	重链 HVR 序列
[1632]	<400>	173
[1633]	Glu Gly Gly Gly His Ala Ser Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[1634]	1	5 10 15
[1635]	<210>	174
[1636]	<211>	23
[1637]	<212>	PRT

[1638]	<213>	人工序列
[1639]	<220>	
[1640]	<223>	轻链 框架 序列
[1641]	<400>	174
[1642]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1643]	1 5 10 15	
[1644]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	
[1645]	20	
[1646]	<210>	175
[1647]	<211>	23
[1648]	<212>	PRT
[1649]	<213>	人工序列
[1650]	<220>	
[1651]	<223>	轻链 框架 序列
[1652]	<400>	175
[1653]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1654]	1 5 10 15	
[1655]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	
[1656]	20	
[1657]	<210>	176
[1658]	<211>	23
[1659]	<212>	PRT
[1660]	<213>	人工序列
[1661]	<220>	
[1662]	<223>	轻链 框架 序列
[1663]	<400>	176
[1664]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1665]	1 5 10 15	
[1666]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	
[1667]	20	
[1668]	<210>	177
[1669]	<211>	23
[1670]	<212>	PRT
[1671]	<213>	人工序列
[1672]	<220>	
[1673]	<223>	轻链 框架 序列
[1674]	<400>	177
[1675]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1676]	1 5 10 15	

[1677] Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys
[1678] 20
[1679] <210> 178
[1680] <211> 23
[1681] <212> PRT
[1682] <213> 人工序列
[1683] <220>
[1684] <223> 轻链 框架 序列
[1685] <400> 178
[1686] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[1687] 1 5 10 15
[1688] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
[1689] 20
[1690] <210> 179
[1691] <211> 23
[1692] <212> PRT
[1693] <213> 人工序列
[1694] <220>
[1695] <223> 轻链 框架 序列
[1696] <400> 179
[1697] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[1698] 1 5 10 15
[1699] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
[1700] 20
[1701] <210> 180
[1702] <211> 23
[1703] <212> PRT
[1704] <213> 人工序列
[1705] <220>
[1706] <223> 轻链 框架 序列
[1707] <400> 180
[1708] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[1709] 1 5 10 15
[1710] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[1711] 20
[1712] <210> 181
[1713] <211> 23
[1714] <212> PRT
[1715] <213> 人工序列

[1716] <220>
[1717] <223> 轻链 框架 序列
[1718] <400> 181
[1719] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1720] 1 5 10 15
[1721] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[1722] 20
[1723] <210> 182
[1724] <211> 23
[1725] <212> PRT
[1726] <213> 人工序列
[1727] <220>
[1728] <223> 轻链 框架 序列
[1729] <400> 182
[1730] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1731] 1 5 10 15
[1732] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[1733] 20
[1734] <210> 183
[1735] <211> 23
[1736] <212> PRT
[1737] <213> 人工序列
[1738] <220>
[1739] <223> 轻链 框架 序列
[1740] <400> 183
[1741] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[1742] 1 5 10 15
[1743] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[1744] 20
[1745] <210> 184
[1746] <211> 23
[1747] <212> PRT
[1748] <213> 人工序列
[1749] <220>
[1750] <223> 轻链 框架 序列
[1751] <400> 184
[1752] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[1753] 1 5 10 15
[1754] Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys

[1755]	20
[1756]	<210> 185
[1757]	<211> 23
[1758]	<212> PRT
[1759]	<213> 人工序列
[1760]	<220>
[1761]	<223> 轻链 框架 序列
[1762]	<400> 185
[1763]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1764]	1 5 10 15
[1765]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[1766]	20
[1767]	<210> 186
[1768]	<211> 15
[1769]	<212> PRT
[1770]	<213> 人工序列
[1771]	<220>
[1772]	<223> 轻链 框架 序列
[1773]	<400> 186
[1774]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1775]	1 5 10 15
[1776]	<210> 187
[1777]	<211> 15
[1778]	<212> PRT
[1779]	<213> 人工序列
[1780]	<220>
[1781]	<223> 轻链 框架 序列
[1782]	<400> 187
[1783]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1784]	1 5 10 15
[1785]	<210> 188
[1786]	<211> 15
[1787]	<212> PRT
[1788]	<213> 人工序列
[1789]	<220>
[1790]	<223> 轻链 框架 序列
[1791]	<400> 188
[1792]	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
[1793]	1 5 10 15

[1794]	<210>	189
[1795]	<211>	15
[1796]	<212>	PRT
[1797]	<213>	人工序列
[1798]	<220>	
[1799]	<223>	轻链 框架 序列
[1800]	<400>	189
[1801]	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Val Leu Ile Tyr	
[1802]	1	5 10 15
[1803]	<210>	190
[1804]	<211>	15
[1805]	<212>	PRT
[1806]	<213>	人工序列
[1807]	<220>	
[1808]	<223>	轻链 框架 序列
[1809]	<400>	190
[1810]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	
[1811]	1	5 10 15
[1812]	<210>	191
[1813]	<211>	15
[1814]	<212>	PRT
[1815]	<213>	人工序列
[1816]	<220>	
[1817]	<223>	轻链 框架 序列
[1818]	<400>	191
[1819]	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe	
[1820]	1	5 10 15
[1821]	<210>	192
[1822]	<211>	32
[1823]	<212>	PRT
[1824]	<213>	人工序列
[1825]	<220>	
[1826]	<223>	轻链 框架 序列
[1827]	<400>	192
[1828]	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[1829]	1	5 10 15
[1830]	Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1831]		20 25 30
[1832]	<210>	193

[1833]	<211>	32																	
[1834]	<212>	PRT																	
[1835]	<213>	人工序列																	
[1836]	<220>																		
[1837]	<223>	轻链 框架 序列																	
[1838]	<400>	193																	
[1839]		Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr																	
[1840]		1 5 10 15																	
[1841]		Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys																	
[1842]		20 25 30																	
[1843]	<210>	194																	
[1844]	<211>	32																	
[1845]	<212>	PRT																	
[1846]	<213>	人工序列																	
[1847]	<220>																		
[1848]	<223>	轻链 框架 序列																	
[1849]	<400>	194																	
[1850]		Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr																	
[1851]		1 5 10 15																	
[1852]		Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys																	
[1853]		20 25 30																	
[1854]	<210>	195																	
[1855]	<211>	32																	
[1856]	<212>	PRT																	
[1857]	<213>	人工序列																	
[1858]	<220>																		
[1859]	<223>	轻链 框架 序列																	
[1860]	<400>	195																	
[1861]		Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr																	
[1862]		1 5 10 15																	
[1863]		Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys																	
[1864]		20 25 30																	
[1865]	<210>	196																	
[1866]	<211>	32																	
[1867]	<212>	PRT																	
[1868]	<213>	人工序列																	
[1869]	<220>																		
[1870]	<223>	轻链 框架 序列																	
[1871]	<400>	196																	

[1872]	Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
[1873]	1 5 10 15
[1874]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
[1875]	20 25 30
[1876]	<210> 197
[1877]	<211> 32
[1878]	<212> PRT
[1879]	<213> 人工序列
[1880]	<220>
[1881]	<223> 轻链 框架 序列
[1882]	<400> 197
[1883]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[1884]	1 5 10 15
[1885]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[1886]	20 25 30
[1887]	<210> 198
[1888]	<211> 32
[1889]	<212> PRT
[1890]	<213> 人工序列
[1891]	<220>
[1892]	<223> 轻链 框架 序列
[1893]	<400> 198
[1894]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[1895]	1 5 10 15
[1896]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
[1897]	20 25 30
[1898]	<210> 199
[1899]	<211> 32
[1900]	<212> PRT
[1901]	<213> 人工序列
[1902]	<220>
[1903]	<223> 轻链 框架 序列
[1904]	<400> 199
[1905]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
[1906]	1 5 10 15
[1907]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[1908]	20 25 30
[1909]	<210> 200
[1910]	<211> 10

[1911]	<212>	PRT
[1912]	<213>	人工序列
[1913]	<220>	
[1914]	<223>	轻链 框架 序列
[1915]	<400>	200
[1916]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1917]	1	5 10
[1918]	<210>	201
[1919]	<211>	30
[1920]	<212>	PRT
[1921]	<213>	人工序列
[1922]	<220>	
[1923]	<223>	重链 框架 序列
[1924]	<400>	201
[1925]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1926]	1	5 10 15
[1927]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser	
[1928]	20	25 30
[1929]	<210>	202
[1930]	<211>	30
[1931]	<212>	PRT
[1932]	<213>	人工序列
[1933]	<220>	
[1934]	<223>	重链 框架 序列
[1935]	<400>	202
[1936]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1937]	1	5 10 15
[1938]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser	
[1939]	20	25 30
[1940]	<210>	203
[1941]	<211>	30
[1942]	<212>	PRT
[1943]	<213>	人工序列
[1944]	<220>	
[1945]	<223>	重链 框架 序列
[1946]	<400>	203
[1947]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1948]	1	5 10 15
[1949]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr	

[1950]		20		25		30
[1951]	<210>	204				
[1952]	<211>	30				
[1953]	<212>	PRT				
[1954]	<213>	人工序列				
[1955]	<220>					
[1956]	<223>	重链 框架 序列				
[1957]	<400>	204				
[1958]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser					
[1959]	1	5		10		15
[1960]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser					
[1961]		20		25		30
[1962]	<210>	205				
[1963]	<211>	30				
[1964]	<212>	PRT				
[1965]	<213>	人工序列				
[1966]	<220>					
[1967]	<223>	重链 框架 序列				
[1968]	<400>	205				
[1969]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
[1970]	1	5		10		15
[1971]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser					
[1972]		20		25		30
[1973]	<210>	206				
[1974]	<211>	30				
[1975]	<212>	PRT				
[1976]	<213>	人工序列				
[1977]	<220>					
[1978]	<223>	重链 框架 序列				
[1979]	<400>	206				
[1980]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
[1981]	1	5		10		15
[1982]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser					
[1983]		20		25		30
[1984]	<210>	207				
[1985]	<211>	30				
[1986]	<212>	PRT				
[1987]	<213>	人工序列				
[1988]	<220>					

[1989]	<223>	重链 框架 序列
[1990]	<400>	207
[1991]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[1992]	1	5 10 15
[1993]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser	
[1994]	20	25 30
[1995]	<210>	208
[1996]	<211>	30
[1997]	<212>	PRT
[1998]	<213>	人工序列
[1999]	<220>	
[2000]	<223>	重链 框架 序列
[2001]	<400>	208
[2002]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2003]	1	5 10 15
[2004]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser	
[2005]	20	25 30
[2006]	<210>	209
[2007]	<211>	30
[2008]	<212>	PRT
[2009]	<213>	人工序列
[2010]	<220>	
[2011]	<223>	重链 框架 序列
[2012]	<400>	209
[2013]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[2014]	1	5 10 15
[2015]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser	
[2016]	20	25 30
[2017]	<210>	210
[2018]	<211>	14
[2019]	<212>	PRT
[2020]	<213>	人工序列
[2021]	<220>	
[2022]	<223>	重链 框架 序列
[2023]	<400>	210
[2024]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser	
[2025]	1	5 10
[2026]	<210>	211
[2027]	<211>	14

[2028]	<212>	PRT
[2029]	<213>	人工序列
[2030]	<220>	
[2031]	<223>	重链 框架 序列
[2032]	<400>	211
[2033]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala	
[2034]	1	5 10
[2035]	<210>	212
[2036]	<211>	14
[2037]	<212>	PRT
[2038]	<213>	人工序列
[2039]	<220>	
[2040]	<223>	重链 框架 序列
[2041]	<400>	212
[2042]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly	
[2043]	1	5 10
[2044]	<210>	213
[2045]	<211>	14
[2046]	<212>	PRT
[2047]	<213>	人工序列
[2048]	<220>	
[2049]	<223>	重链 框架 序列
[2050]	<400>	213
[2051]	Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[2052]	1	5 10
[2053]	<210>	214
[2054]	<211>	14
[2055]	<212>	PRT
[2056]	<213>	人工序列
[2057]	<220>	
[2058]	<223>	重链 框架 序列
[2059]	<400>	214
[2060]	Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[2061]	1	5 10
[2062]	<210>	215
[2063]	<211>	32
[2064]	<212>	PRT
[2065]	<213>	人工序列
[2066]	<220>	

[2067]	<223>	重链 框架 序列
[2068]	<400>	215
[2069]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln	
[2070]	1	5 10 15
[2071]	Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys	
[2072]		20 25 30
[2073]	<210>	216
[2074]	<211>	32
[2075]	<212>	PRT
[2076]	<213>	人工序列
[2077]	<220>	
[2078]	<223>	重链 框架 序列
[2079]	<400>	216
[2080]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln	
[2081]	1	5 10 15
[2082]	Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[2083]		20 25 30
[2084]	<210>	217
[2085]	<211>	32
[2086]	<212>	PRT
[2087]	<213>	人工序列
[2088]	<220>	
[2089]	<223>	重链 框架 序列
[2090]	<400>	217
[2091]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu	
[2092]	1	5 10 15
[2093]	Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[2094]		20 25 30
[2095]	<210>	218
[2096]	<211>	32
[2097]	<212>	PRT
[2098]	<213>	人工序列
[2099]	<220>	
[2100]	<223>	重链 框架 序列
[2101]	<400>	218
[2102]	Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu	
[2103]	1	5 10 15
[2104]	Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[2105]		20 25 30

[2106]	<210> 219
[2107]	<211> 32
[2108]	<212> PRT
[2109]	<213> 人工序列
[2110]	<220>
[2111]	<223> 重链 框架 序列
[2112]	<400> 219
[2113]	Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
[2114]	1 5 10 15
[2115]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[2116]	20 25 30
[2117]	<210> 220
[2118]	<211> 32
[2119]	<212> PRT
[2120]	<213> 人工序列
[2121]	<220>
[2122]	<223> 重链 框架 序列
[2123]	<400> 220
[2124]	Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
[2125]	1 5 10 15
[2126]	Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[2127]	20 25 30
[2128]	<210> 221
[2129]	<211> 32
[2130]	<212> PRT
[2131]	<213> 人工序列
[2132]	<220>
[2133]	<223> 重链 框架 序列
[2134]	<400> 221
[2135]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
[2136]	1 5 10 15
[2137]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[2138]	20 25 30
[2139]	<210> 222
[2140]	<211> 11
[2141]	<212> PRT
[2142]	<213> 人工序列
[2143]	<220>
[2144]	<223> 重链 框架 序列

[2145]	<400> 222
[2146]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2147]	1 5 10
[2148]	<210> 223
[2149]	<211> 11
[2150]	<212> PRT
[2151]	<213> 人工序列
[2152]	<220>
[2153]	<223> 重链 框架 序列
[2154]	<400> 223
[2155]	Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2156]	1 5 10
[2157]	<210> 224
[2158]	<211> 11
[2159]	<212> PRT
[2160]	<213> 人工序列
[2161]	<220>
[2162]	<223> 重链 框架 序列
[2163]	<400> 224
[2164]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2165]	1 5 10
[2166]	<210> 225
[2167]	<211> 11
[2168]	<212> PRT
[2169]	<213> 人工序列
[2170]	<220>
[2171]	<223> 重链 框架 序列
[2172]	<400> 225
[2173]	Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2174]	1 5 10
[2175]	<210> 226
[2176]	<211> 11
[2177]	<212> PRT
[2178]	<213> 人工序列
[2179]	<220>
[2180]	<223> 重链 框架 序列
[2181]	<400> 226
[2182]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2183]	1 5 10

[2184]	<210> 227
[2185]	<211> 11
[2186]	<212> PRT
[2187]	<213> 人工序列
[2188]	<220>
[2189]	<223> 重链 框架 序列
[2190]	<400> 227
[2191]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
[2192]	1 5 10
[2193]	<210> 228
[2194]	<211> 5
[2195]	<212> PRT
[2196]	<213> 人工序列
[2197]	<220>
[2198]	<223> 重链 HVR 序列
[2199]	<400> 228
[2200]	Ser Phe Gly Met Asn
[2201]	1 5
[2202]	<210> 229
[2203]	<211> 5
[2204]	<212> PRT
[2205]	<213> 人工序列
[2206]	<220>
[2207]	<223> 重链 HVR 序列
[2208]	<400> 229
[2209]	Ala Tyr Gly Met Asn
[2210]	1 5
[2211]	<210> 230
[2212]	<211> 5
[2213]	<212> PRT
[2214]	<213> 人工序列
[2215]	<220>
[2216]	<223> 重链 HVR 序列
[2217]	<400> 230
[2218]	Arg Tyr Gly Met His
[2219]	1 5
[2220]	<210> 231
[2221]	<211> 5
[2222]	<212> PRT

[2223]	<213>	人工序列
[2224]	<220>	
[2225]	<223>	重链 HVR 序列
[2226]	<400>	231
[2227]	Asp Tyr Gly Met His	
[2228]	1	5
[2229]	<210>	232
[2230]	<211>	5
[2231]	<212>	PRT
[2232]	<213>	人工序列
[2233]	<220>	
[2234]	<223>	重链 HVR 序列
[2235]	<400>	232
[2236]	Thr Tyr Gly Met His	
[2237]	1	5
[2238]	<210>	233
[2239]	<211>	6
[2240]	<212>	PRT
[2241]	<213>	人工序列
[2242]	<220>	
[2243]	<223>	重链 HVR 序列
[2244]	<400>	233
[2245]	Ala His Tyr Tyr Trp Gly	
[2246]	1	5
[2247]	<210>	234
[2248]	<211>	6
[2249]	<212>	PRT
[2250]	<213>	人工序列
[2251]	<220>	
[2252]	<223>	重链 HVR 序列
[2253]	<400>	234
[2254]	Pro His Tyr Tyr Trp Gly	
[2255]	1	5
[2256]	<210>	235
[2257]	<211>	5
[2258]	<212>	PRT
[2259]	<213>	人工序列
[2260]	<220>	
[2261]	<223>	重链 HVR 序列

[2262]	<400> 235
[2263]	Ser Tyr Tyr Met Ala
[2264]	1 5
[2265]	<210> 236
[2266]	<211> 5
[2267]	<212> PRT
[2268]	<213> 人工序列
[2269]	<220>
[2270]	<223> 重链 HVR 序列
[2271]	<400> 236
[2272]	Ser Tyr Tyr Met Val
[2273]	1 5
[2274]	<210> 237
[2275]	<211> 5
[2276]	<212> PRT
[2277]	<213> 人工序列
[2278]	<220>
[2279]	<223> 重链 HVR 序列
[2280]	<400> 237
[2281]	Ser Phe Tyr Ile Ser
[2282]	1 5
[2283]	<210> 238
[2284]	<211> 17
[2285]	<212> PRT
[2286]	<213> 人工序列
[2287]	<220>
[2288]	<223> 重链 HVR 序列
[2289]	<400> 238
[2290]	Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2291]	1 5 10 15
[2292]	Gly
[2293]	<210> 239
[2294]	<211> 17
[2295]	<212> PRT
[2296]	<213> 人工序列
[2297]	<220>
[2298]	<223> 重链 HVR 序列
[2299]	<400> 239
[2300]	Ala Ile Thr Ser Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[2301]	1	5	10	15
[2302]	Gly			
[2303]	<210> 240			
[2304]	<211> 17			
[2305]	<212> PRT			
[2306]	<213> 人工序列			
[2307]	<220>			
[2308]	<223> 重链 HVR 序列			
[2309]	<400> 240			
[2310]	Ala Ile Arg Ala Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[2311]	1	5	10	15
[2312]	Gly			
[2313]	<210> 241			
[2314]	<211> 17			
[2315]	<212> PRT			
[2316]	<213> 人工序列			
[2317]	<220>			
[2318]	<223> 重链 HVR 序列			
[2319]	<400> 241			
[2320]	Ala Ile Ser Ala Ser Gly Arg Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[2321]	1	5	10	15
[2322]	Gly			
[2323]	<210> 242			
[2324]	<211> 16			
[2325]	<212> PRT			
[2326]	<213> 人工序列			
[2327]	<220>			
[2328]	<223> 重链 HVR 序列			
[2329]	<400> 242			
[2330]	Ala Ile Ser Gly Leu Ala Gly Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly			
[2331]	1	5	10	15
[2332]	<210> 243			
[2333]	<211> 16			
[2334]	<212> PRT			
[2335]	<213> 人工序列			
[2336]	<220>			
[2337]	<223> 重链 HVR 序列			
[2338]	<400> 243			
[2339]	Ala Ile Ser Ala Phe Ala Gly Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly			

[2340]	1	5	10	15
[2341]	<210> 244			
[2342]	<211> 17			
[2343]	<212> PRT			
[2344]	<213> 人工序列			
[2345]	<220>			
[2346]	<223> 重链 HVR 序列			
[2347]	<400> 244			
[2348]	His Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[2349]	1	5	10	15
[2350]	Gly			
[2351]	<210> 245			
[2352]	<211> 16			
[2353]	<212> PRT			
[2354]	<213> 人工序列			
[2355]	<220>			
[2356]	<223> 重链 HVR 序列			
[2357]	<400> 245			
[2358]	Ala Ile Ser Gly Leu Ala Gly Gln Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly			
[2359]	1	5	10	15
[2360]	<210> 246			
[2361]	<211> 16			
[2362]	<212> PRT			
[2363]	<213> 人工序列			
[2364]	<220>			
[2365]	<223> 重链 HVR 序列			
[2366]	<400> 246			
[2367]	Ser Ile Phe His Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser			
[2368]	1	5	10	15
[2369]	<210> 247			
[2370]	<211> 16			
[2371]	<212> PRT			
[2372]	<213> 人工序列			
[2373]	<220>			
[2374]	<223> 重链 HVR 序列			
[2375]	<400> 247			
[2376]	Ser Ile Tyr His Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser			
[2377]	1	5	10	15
[2378]	<210> 248			

[2379]	<211>	16
[2380]	<212>	PRT
[2381]	<213>	人工序列
[2382]	<220>	
[2383]	<223>	重链 HVR 序列
[2384]	<400>	248
[2385]	Ser Ile Tyr Gln Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
[2386]	1	5 10 15
[2387]	<210>	249
[2388]	<211>	17
[2389]	<212>	PRT
[2390]	<213>	人工序列
[2391]	<220>	
[2392]	<223>	重链 HVR 序列
[2393]	<400>	249
[2394]	Trp Ile Asn Pro Ala Val Gly Ala Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe Gln	
[2395]	1	5 10 15
[2396]	Gly	
[2397]	<210>	250
[2398]	<211>	17
[2399]	<212>	PRT
[2400]	<213>	人工序列
[2401]	<220>	
[2402]	<223>	重链 HVR 序列
[2403]	<400>	250
[2404]	Ile Ile Asn Pro Ser Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[2405]	1	5 10 15
[2406]	Gly	
[2407]	<210>	251
[2408]	<211>	17
[2409]	<212>	PRT
[2410]	<213>	人工序列
[2411]	<220>	
[2412]	<223>	重链 HVR 序列
[2413]	<400>	251
[2414]	Ile Ile Asn Pro Ser Ser Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln	
[2415]	1	5 10 15
[2416]	Gly	
[2417]	<210>	252

[2418]	<211> 17
[2419]	<212> PRT
[2420]	<213> 人工序列
[2421]	<220>
[2422]	<223> 重链 HVR 序列
[2423]	<400> 252
[2424]	Ile Ile Asn Pro Ser Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2425]	1 5 10 15
[2426]	Gly
[2427]	<210> 253
[2428]	<211> 13
[2429]	<212> PRT
[2430]	<213> 人工序列
[2431]	<220>
[2432]	<223> 重链 HVR 序列
[2433]	<400> 253
[2434]	Asp Gln Thr Ala Ala Trp Gly Ile Trp Gly Met Asp Val
[2435]	1 5 10
[2436]	<210> 254
[2437]	<211> 11
[2438]	<212> PRT
[2439]	<213> 人工序列
[2440]	<220>
[2441]	<223> 重链 HVR 序列
[2442]	<400> 254
[2443]	Ala Gly Ala Met Thr Pro Ala Gly Met Asp Val
[2444]	1 5 10
[2445]	<210> 255
[2446]	<211> 23
[2447]	<212> PRT
[2448]	<213> 人工序列
[2449]	<220>
[2450]	<223> 轻链 FR 序列
[2451]	<400> 255
[2452]	Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2453]	1 5 10 15
[2454]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[2455]	20
[2456]	<210> 256

[2457]	<211>	30
[2458]	<212>	PRT
[2459]	<213>	人工序列
[2460]	<220>	
[2461]	<223>	重链 FR 序列
[2462]	<400>	256
[2463]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[2464]	1 5 10 15	
[2465]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly	
[2466]	20 25 30	
[2467]	<210>	257
[2468]	<211>	30
[2469]	<212>	PRT
[2470]	<213>	人工序列
[2471]	<220>	
[2472]	<223>	轻链 FR 序列
[2473]	<400>	257
[2474]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[2475]	1 5 10 15	
[2476]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser	
[2477]	20 25 30	
[2478]	<210>	258
[2479]	<211>	30
[2480]	<212>	PRT
[2481]	<213>	人工序列
[2482]	<220>	
[2483]	<223>	轻链 FR 序列
[2484]	<400>	258
[2485]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
[2486]	1 5 10 15	
[2487]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser	
[2488]	20 25 30	
[2489]	<210>	259
[2490]	<211>	30
[2491]	<212>	PRT
[2492]	<213>	人工序列
[2493]	<220>	
[2494]	<223>	重链 FR 序列
[2495]	<400>	259

[2496]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2497]	1 5 10 15
[2498]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala
[2499]	20 25 30
[2500]	<210> 260
[2501]	<211> 30
[2502]	<212> PRT
[2503]	<213> 人工序列
[2504]	<220>
[2505]	<223> 重链 FR 序列
[2506]	<400> 260
[2507]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2508]	1 5 10 15
[2509]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Leu
[2510]	20 25 30
[2511]	<210> 261
[2512]	<211> 30
[2513]	<212> PRT
[2514]	<213> 人工序列
[2515]	<220>
[2516]	<223> 重链 FR 序列
[2517]	<400> 261
[2518]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2519]	1 5 10 15
[2520]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys
[2521]	20 25 30
[2522]	<210> 262
[2523]	<211> 30
[2524]	<212> PRT
[2525]	<213> 人工序列
[2526]	<220>
[2527]	<223> 重链 FR 序列
[2528]	<400> 262
[2529]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2530]	1 5 10 15
[2531]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly
[2532]	20 25 30
[2533]	<210> 263
[2534]	<211> 30

[2535]	<212>	PRT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
--------	-------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[2574]	20	25	30
[2575]	<210> 267		
[2576]	<211> 108		
[2577]	<212> PRT		
[2578]	<213> 人工序列		
[2579]	<220>		
[2580]	<223> 轻链 可变区		
[2581]	<400> 267		
[2582]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[2583]	1	5	10
[2584]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser		
[2585]	20	25	30
[2586]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
[2587]	35	40	45
[2588]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
[2589]	50	55	60
[2590]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
[2591]	65	70	75
[2592]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Leu Leu Gly Ser Ser Pro		
[2593]	85	90	95
[2594]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2595]	100	105	
[2596]	<210> 268		
[2597]	<211> 122		
[2598]	<212> PRT		
[2599]	<213> 人工序列		
[2600]	<220>		
[2601]	<223> 重链 可变区		
[2602]	<400> 268		
[2603]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2604]	1	5	10
[2605]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2606]	20	25	30
[2607]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2608]	35	40	45
[2609]	Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2610]	50	55	60
[2611]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2612]	65	70	75

[2613]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2614]				85					90					95		
[2615]	Ala	Lys	Asp	Phe	Thr	Glu	Val	Val	Gly	Trp	Leu	Gly	Met	Asp	Val	Trp
[2616]				100					105					110		
[2617]	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[2618]				115					120							
[2619]	<210> 269															
[2620]	<211> 108															
[2621]	<212> PRT															
[2622]	<213> 人工序列															
[2623]	<220>															
[2624]	<223> 轻链 可变区															
[2625]	<400> 269															
[2626]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[2627]	1			5					10					15		
[2628]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
[2629]				20					25					30		
[2630]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
[2631]				35				40					45			
[2632]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[2633]		50					55					60				
[2634]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
[2635]	65					70					75				80	
[2636]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Ser	His	Pro
[2637]				85					90						95	
[2638]	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[2639]				100					105							
[2640]	<210> 270															
[2641]	<211> 122															
[2642]	<212> PRT															
[2643]	<213> 人工序列															
[2644]	<220>															
[2645]	<223> 重链 可变区															
[2646]	<400> 270															
[2647]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[2648]	1			5					10					15		
[2649]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[2650]				20					25					30		
[2651]	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val

[2652]	35	40	45
[2653]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2654]	50	55	60
[2655]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2656]	65	70	75
[2657]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2658]	85	90	95
[2659]	Ala Arg Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val Trp		
[2660]	100	105	110
[2661]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[2662]	115	120	
[2663]	<210> 271		
[2664]	<211> 107		
[2665]	<212> PRT		
[2666]	<213> 人工序列		
[2667]	<220>		
[2668]	<223> 轻链 可变区		
[2669]	<400> 271		
[2670]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[2671]	1	5	10
[2672]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
[2673]	20	25	30
[2674]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[2675]	35	40	45
[2676]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[2677]	50	55	60
[2678]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[2679]	65	70	75
[2680]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Phe His Pro Pro		
[2681]	85	90	95
[2682]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2683]	100	105	
[2684]	<210> 272		
[2685]	<211> 121		
[2686]	<212> PRT		
[2687]	<213> 人工序列		
[2688]	<220>		
[2689]	<223> 重链 可变区		
[2690]	<400> 272		

[2691]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2692]	1 5 10 15
[2693]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[2694]	20 25 30
[2695]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2696]	35 40 45
[2697]	Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[2698]	50 55 60
[2699]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[2700]	65 70 75 80
[2701]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2702]	85 90 95
[2703]	Ala Arg Glu Gly Ile Ala Ala Thr Asp Ala Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
[2704]	100 105 110
[2705]	Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2706]	115 120
[2707]	<210> 273
[2708]	<211> 108
[2709]	<212> PRT
[2710]	<213> 人工序列
[2711]	<220>
[2712]	<223> 轻链 可变区
[2713]	<400> 273
[2714]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2715]	1 5 10 15
[2716]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[2717]	20 25 30
[2718]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2719]	35 40 45
[2720]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2721]	50 55 60
[2722]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2723]	65 70 75 80
[2724]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ala Pro
[2725]	85 90 95
[2726]	Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2727]	100 105
[2728]	<210> 274
[2729]	<211> 125

[2730]	<212>	PRT
[2731]	<213>	人工序列
[2732]	<220>	
[2733]	<223>	重链 可变区
[2734]	<400>	274
[2735]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2736]	1 5 10 15	
[2737]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2738]	20 25 30	
[2739]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2740]	35 40 45	
[2741]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu	
[2742]	50 55 60	
[2743]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2744]	65 70 75 80	
[2745]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2746]	85 90 95	
[2747]	Ala Arg Ser Gly Thr His Phe Gly Thr Tyr Ser Tyr Ser Asn Trp Phe	
[2748]	100 105 110	
[2749]	Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2750]	115 120 125	
[2751]	<210>	275
[2752]	<211>	107
[2753]	<212>	PRT
[2754]	<213>	人工序列
[2755]	<220>	
[2756]	<223>	轻链 可变区
[2757]	<400>	275
[2758]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2759]	1 5 10 15	
[2760]	Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[2761]	20 25 30	
[2762]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2763]	35 40 45	
[2764]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[2765]	50 55 60	
[2766]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[2767]	65 70 75 80	
[2768]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Phe His Pro Pro	

[2769]		85		90		95
[2770]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2771]		100		105		
[2772]	<210> 276					
[2773]	<211> 118					
[2774]	<212> PRT					
[2775]	<213> 人工序列					
[2776]	<220>					
[2777]	<223> 重链 可变区					
[2778]	<400> 276					
[2779]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[2780]	1	5		10		15
[2781]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr					
[2782]		20		25		30
[2783]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[2784]		35		40		45
[2785]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe					
[2786]		50		55		60
[2787]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr					
[2788]	65	70		75		80
[2789]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2790]		85		90		95
[2791]	Ala Arg Glu Gly Asp Glu Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr					
[2792]		100		105		110
[2793]	Leu Val Thr Val Ser Ser					
[2794]		115				
[2795]	<210> 277					
[2796]	<211> 108					
[2797]	<212> PRT					
[2798]	<213> 人工序列					
[2799]	<220>					
[2800]	<223> 轻链 可变区					
[2801]	<400> 277					
[2802]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[2803]	1	5		10		15
[2804]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser					
[2805]		20		25		30
[2806]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu					
[2807]		35		40		45

[2808]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2809]	50 55 60
[2810]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2811]	65 70 75 80
[2812]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly His Leu Pro
[2813]	85 90 95
[2814]	Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2815]	100 105
[2816]	<210> 278
[2817]	<211> 113
[2818]	<212> PRT
[2819]	<213> 人工序列
[2820]	<220>
[2821]	<223> 轻链 可变区
[2822]	<400> 278
[2823]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2824]	1 5 10 15
[2825]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
[2826]	20 25 30
[2827]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2828]	35 40 45
[2829]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[2830]	50 55 60
[2831]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2832]	65 70 75 80
[2833]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2834]	85 90 95
[2835]	His Tyr Ile Ala Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2836]	100 105 110
[2837]	Lys
[2838]	<210> 279
[2839]	<211> 123
[2840]	<212> PRT
[2841]	<213> 人工序列
[2842]	<220>
[2843]	<223> 重链 可变区
[2844]	<400> 279
[2845]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2846]	1 5 10 15

[2847]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[2848]				20					25					30		
[2849]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2850]			35					40					45			
[2851]	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[2852]		50					55					60				
[2853]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2854]	65					70				75					80	
[2855]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2856]				85					90					95		
[2857]	Ala	Arg	Glu	Thr	Arg	Gln	Asp	Ser	Ala	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
[2858]				100					105					110		
[2859]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[2860]			115					120								
[2861]	<210> 280															
[2862]	<211> 108															
[2863]	<212> PRT															
[2864]	<213> 人工序列															
[2865]	<220>															
[2866]	<223> 轻链 可变区															
[2867]	<400> 280															
[2868]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[2869]	1			5					10					15		
[2870]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
[2871]			20						25					30		
[2872]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
[2873]			35					40					45			
[2874]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[2875]		50					55					60				
[2876]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
[2877]	65					70				75					80	
[2878]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Tyr	Ser	Ser	Pro
[2879]				85					90					95		
[2880]	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[2881]			100						105							
[2882]	<210> 281															
[2883]	<211> 120															
[2884]	<212> PRT															
[2885]	<213> 人工序列															

[2886]	<220>
[2887]	<223> 重链 可变区
[2888]	<400> 281
[2889]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[2890]	1 5 10 15
[2891]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[2892]	20 25 30
[2893]	Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[2894]	35 40 45
[2895]	Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
[2896]	50 55 60
[2897]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[2898]	65 70 75 80
[2899]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2900]	85 90 95
[2901]	Ala Arg Gly Gly Ala Met Thr Pro Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[2902]	100 105 110
[2903]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2904]	115 120
[2905]	<210> 282
[2906]	<211> 114
[2907]	<212> PRT
[2908]	<213> 人工序列
[2909]	<220>
[2910]	<223> 轻链 可变区
[2911]	<400> 282
[2912]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2913]	1 5 10 15
[2914]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
[2915]	20 25 30
[2916]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2917]	35 40 45
[2918]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[2919]	50 55 60
[2920]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2921]	65 70 75 80
[2922]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2923]	85 90 95
[2924]	Tyr His Ser Val Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

[2925]	100	105	110
[2926]	Ile Lys		
[2927]	<210> 283		
[2928]	<211> 125		
[2929]	<212> PRT		
[2930]	<213> 人工序列		
[2931]	<220>		
[2932]	<223> 重链 可变区		
[2933]	<400> 283		
[2934]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2935]	1 5 10 15		
[2936]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[2937]	20 25 30		
[2938]	Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2939]	35 40 45		
[2940]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu		
[2941]	50 55 60		
[2942]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[2943]	65 70 75 80		
[2944]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2945]	85 90 95		
[2946]	Ala Arg Asp Gly Leu His Tyr Gly Asp Tyr Ile Val Tyr Tyr Gly Met		
[2947]	100 105 110		
[2948]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[2949]	115 120 125		
[2950]	<210> 284		
[2951]	<211> 112		
[2952]	<212> PRT		
[2953]	<213> 人工序列		
[2954]	<220>		
[2955]	<223> 轻链 可变区		
[2956]	<400> 284		
[2957]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[2958]	1 5 10 15		
[2959]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
[2960]	20 25 30		
[2961]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[2962]	35 40 45		
[2963]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		

[2964]	50	55	60
[2965]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[2966]	65	70	75
[2967]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
[2968]	85	90	95
[2969]	Ile Glu Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2970]	100	105	110
[2971]	<210> 285		
[2972]	<211> 120		
[2973]	<212> PRT		
[2974]	<213> 人工序列		
[2975]	<220>		
[2976]	<223> 重链 可变区		
[2977]	<400> 285		
[2978]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[2979]	1	5	10
[2980]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2981]	20	25	30
[2982]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2983]	35	40	45
[2984]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[2985]	50	55	60
[2986]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[2987]	65	70	75
[2988]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2989]	85	90	95
[2990]	Ala Arg Gly Val Pro Arg Gly Asp Leu Gly Met Asp Val Trp Gly Gln		
[2991]	100	105	110
[2992]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[2993]	115	120	
[2994]	<210> 286		
[2995]	<211> 112		
[2996]	<212> PRT		
[2997]	<213> 人工序列		
[2998]	<220>		
[2999]	<223> 轻链 可变区		
[3000]	<400> 286		
[3001]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[3002]	1	5	10

[3003]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[3004]	20 25 30
[3005]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3006]	35 40 45
[3007]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[3008]	50 55 60
[3009]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3010]	65 70 75 80
[3011]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Ala
[3012]	85 90 95
[3013]	Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3014]	100 105 110
[3015]	<210> 287
[3016]	<211> 126
[3017]	<212> PRT
[3018]	<213> 人工序列
[3019]	<220>
[3020]	<223> 重链 可变区
[3021]	<400> 287
[3022]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3023]	1 5 10 15
[3024]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[3025]	20 25 30
[3026]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3027]	35 40 45
[3028]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3029]	50 55 60
[3030]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3031]	65 70 75 80
[3032]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3033]	85 90 95
[3034]	Ala Arg Pro Val Asp Ser Ser Ser Tyr Ser Leu Gly Tyr Tyr Tyr Gly
[3035]	100 105 110
[3036]	Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3037]	115 120 125
[3038]	<210> 288
[3039]	<211> 107
[3040]	<212> PRT
[3041]	<213> 人工序列

[3042]	<220>
[3043]	<223> 轻链 可变区
[3044]	<400> 288
[3045]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[3046]	1 5 10 15
[3047]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[3048]	20 25 30
[3049]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3050]	35 40 45
[3051]	Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3052]	50 55 60
[3053]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[3054]	65 70 75 80
[3055]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Asn Leu Pro Tyr
[3056]	85 90 95
[3057]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3058]	100 105
[3059]	<210> 289
[3060]	<211> 120
[3061]	<212> PRT
[3062]	<213> 人工序列
[3063]	<220>
[3064]	<223> 重链 可变区
[3065]	<400> 289
[3066]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3067]	1 5 10 15
[3068]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[3069]	20 25 30
[3070]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3071]	35 40 45
[3072]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[3073]	50 55 60
[3074]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[3075]	65 70 75 80
[3076]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3077]	85 90 95
[3078]	Ala Arg Asp Thr Tyr Ala Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[3079]	100 105 110
[3080]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3081]	115	120
[3082]	<210> 290	
[3083]	<211> 112	
[3084]	<212> PRT	
[3085]	<213> 人工序列	
[3086]	<220>	
[3087]	<223> 轻链 可变区	
[3088]	<400> 290	
[3089]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[3090]	1 5 10 15	
[3091]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser	
[3092]	20 25 30	
[3093]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[3094]	35 40 45	
[3095]	Pro Gln Val Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[3096]	50 55 60	
[3097]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[3098]	65 70 75 80	
[3099]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
[3100]	85 90 95	
[3101]	Leu Arg Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[3102]	100 105 110	
[3103]	<210> 291	
[3104]	<211> 119	
[3105]	<212> PRT	
[3106]	<213> 人工序列	
[3107]	<220>	
[3108]	<223> 重链 可变区	
[3109]	<400> 291	
[3110]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[3111]	1 5 10 15	
[3112]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr	
[3113]	20 25 30	
[3114]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[3115]	35 40 45	
[3116]	Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys	
[3117]	50 55 60	
[3118]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu	
[3119]	65 70 75 80	

[3120]	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[3121]					85					90					95	
[3122]	Arg	Gly	Asp	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly
[3123]					100					105					110	
[3124]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[3125]					115											
[3126]	<210>	292														
[3127]	<211>	107														
[3128]	<212>	PRT														
[3129]	<213>	人工序列														
[3130]	<220>															
[3131]	<223>	轻链 可变区														
[3132]	<400>	292														
[3133]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[3134]	1				5					10					15	
[3135]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[3136]					20					25					30	
[3137]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[3138]					35					40				45		
[3139]	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[3140]		50					55					60				
[3141]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[3142]	65					70					75				80	
[3143]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Phe	Ser	Tyr	Tyr	Pro	Ile
[3144]					85					90					95	
[3145]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[3146]					100					105						
[3147]	<210>	293														
[3148]	<211>	118														
[3149]	<212>	PRT														
[3150]	<213>	人工序列														
[3151]	<220>															
[3152]	<223>	重链 可变区														
[3153]	<400>	293														
[3154]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[3155]	1				5					10					15	
[3156]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3157]					20					25					30	
[3158]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met

[3159]	35	40	45
[3160]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3161]	50	55	60
[3162]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[3163]	65	70	75
[3164]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3165]	85	90	95
[3166]	Ala Arg Asp Arg Gly Gly Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[3167]	100	105	110
[3168]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3169]	115		
[3170]	<210> 294		
[3171]	<211> 107		
[3172]	<212> PRT		
[3173]	<213> 人工序列		
[3174]	<220>		
[3175]	<223> 轻链 可变区		
[3176]	<400> 294		
[3177]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[3178]	1	5	10
[3179]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
[3180]	20	25	30
[3181]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[3182]	35	40	45
[3183]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3184]	50	55	60
[3185]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3186]	65	70	75
[3187]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser His Pro Phe		
[3188]	85	90	95
[3189]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3190]	100	105	
[3191]	<210> 295		
[3192]	<211> 122		
[3193]	<212> PRT		
[3194]	<213> 人工序列		
[3195]	<220>		
[3196]	<223> 重链 可变区		
[3197]	<400> 295		

[3198]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[3199]	1				5					10					15	
[3200]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Asn
[3201]				20					25					30		
[3202]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[3203]			35					40					45			
[3204]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[3205]		50					55					60				
[3206]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[3207]	65					70				75					80	
[3208]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[3209]				85					90					95		
[3210]	Cys	Ala	Arg	Glu	Val	Gly	Ala	Pro	Pro	Ser	Tyr	Pro	Phe	Asp	Ile	Trp
[3211]			100					105					110			
[3212]	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[3213]			115					120								
[3214]	<210> 296															
[3215]	<211> 113															
[3216]	<212> PRT															
[3217]	<213> 人工序列															
[3218]	<220>															
[3219]	<223> 轻链 可变区															
[3220]	<400> 296															
[3221]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[3222]	1			5					10					15		
[3223]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Phe	Ser
[3224]			20					25					30			
[3225]	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3226]		35					40				45					
[3227]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3228]		50				55					60					
[3229]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[3230]	65				70				75						80	
[3231]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
[3232]			85					90					95			
[3233]	Leu	Phe	Ser	Thr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[3234]			100					105					110			
[3235]	Lys															
[3236]	<210> 297															

[3237]	<211>	123
[3238]	<212>	PRT
[3239]	<213>	人工序列
[3240]	<220>	
[3241]	<223>	重链 可变区
[3242]	<400>	297
[3243]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[3244]	1	5 10 15
[3245]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3246]	20	25 30
[3247]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3248]	35	40 45
[3249]	Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[3250]	50	55 60
[3251]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[3252]	65	70 75 80
[3253]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3254]	85	90 95
[3255]	Ala Arg Ala Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Gly Leu Asp Leu	
[3256]	100	105 110
[3257]	Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[3258]	115	120
[3259]	<210>	298
[3260]	<211>	113
[3261]	<212>	PRT
[3262]	<213>	人工序列
[3263]	<220>	
[3264]	<223>	轻链 可变区
[3265]	<400>	298
[3266]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[3267]	1	5 10 15
[3268]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser	
[3269]	20	25 30
[3270]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[3271]	35	40 45
[3272]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[3273]	50	55 60
[3274]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[3275]	65	70 75 80

[3276]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[3277]	85 90 95
[3278]	Tyr Tyr Asp Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3279]	100 105 110
[3280]	Lys
[3281]	<210> 299
[3282]	<211> 125
[3283]	<212> PRT
[3284]	<213> 人工序列
[3285]	<220>
[3286]	<223> 重链 可变区
[3287]	<400> 299
[3288]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3289]	1 5 10 15
[3290]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3291]	20 25 30
[3292]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3293]	35 40 45
[3294]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[3295]	50 55 60
[3296]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3297]	65 70 75 80
[3298]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3299]	85 90 95
[3300]	Ala Arg Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Asp Tyr His Val Arg Tyr Gly Met
[3301]	100 105 110
[3302]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3303]	115 120 125
[3304]	<210> 300
[3305]	<211> 112
[3306]	<212> PRT
[3307]	<213> 人工序列
[3308]	<220>
[3309]	<223> 轻链 可变区
[3310]	<400> 300
[3311]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3312]	1 5 10 15
[3313]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[3314]	20 25 30

[3315]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3316]	35 40 45
[3317]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[3318]	50 55 60
[3319]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3320]	65 70 75 80
[3321]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ala
[3322]	85 90 95
[3323]	Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3324]	100 105 110
[3325]	<210> 301
[3326]	<211> 120
[3327]	<212> PRT
[3328]	<213> 人工序列
[3329]	<220>
[3330]	<223> 重链 可变区
[3331]	<400> 301
[3332]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3333]	1 5 10 15
[3334]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3335]	20 25 30
[3336]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3337]	35 40 45
[3338]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3339]	50 55 60
[3340]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3341]	65 70 75 80
[3342]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3343]	85 90 95
[3344]	Ala Arg Ala Lys Pro Arg Gly Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[3345]	100 105 110
[3346]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3347]	115 120
[3348]	<210> 302
[3349]	<211> 112
[3350]	<212> PRT
[3351]	<213> 人工序列
[3352]	<220>
[3353]	<223> 轻链 可变区

[3354]	<400> 302
[3355]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[3356]	1 5 10 15
[3357]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[3358]	20 25 30
[3359]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3360]	35 40 45
[3361]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[3362]	50 55 60
[3363]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3364]	65 70 75 80
[3365]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[3366]	85 90 95
[3367]	Ile Gly Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3368]	100 105 110
[3369]	<210> 303
[3370]	<211> 122
[3371]	<212> PRT
[3372]	<213> 人工序列
[3373]	<220>
[3374]	<223> 重链 可变区
[3375]	<400> 303
[3376]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3377]	1 5 10 15
[3378]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3379]	20 25 30
[3380]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3381]	35 40 45
[3382]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3383]	50 55 60
[3384]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3385]	65 70 75 80
[3386]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3387]	85 90 95
[3388]	Ala Arg Asp Gly Gly Gly Gly Tyr Ala Tyr Glu Tyr Phe Gln His Trp
[3389]	100 105 110
[3390]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3391]	115 120
[3392]	<210> 304

[3393]	<211> 113
[3394]	<212> PRT
[3395]	<213> 人工序列
[3396]	<220>
[3397]	<223> 轻链 可变区
[3398]	<400> 304
[3399]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3400]	1 5 10 15
[3401]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
[3402]	20 25 30
[3403]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3404]	35 40 45
[3405]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3406]	50 55 60
[3407]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3408]	65 70 75 80
[3409]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[3410]	85 90 95
[3411]	Tyr Tyr Leu Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3412]	100 105 110
[3413]	Lys
[3414]	<210> 305
[3415]	<211> 123
[3416]	<212> PRT
[3417]	<213> 人工序列
[3418]	<220>
[3419]	<223> 重链 可变区
[3420]	<400> 305
[3421]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3422]	1 5 10 15
[3423]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3424]	20 25 30
[3425]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3426]	35 40 45
[3427]	Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3428]	50 55 60
[3429]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3430]	65 70 75 80
[3431]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3432]	85								90								95							
[3433]	Ala	Arg	Asp	Gly	Arg	Glu	Tyr	Gly	Gly	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val								
[3434]	100								105								110							
[3435]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
[3436]	115								120															
[3437]	<210> 306																							
[3438]	<211> 112																							
[3439]	<212> PRT																							
[3440]	<213> 人工序列																							
[3441]	<220>																							
[3442]	<223> 轻链 可变区																							
[3443]	<400> 306																							
[3444]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly								
[3445]	1	5				10				15														
[3446]	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser								
[3447]	20				25				30															
[3448]	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser								
[3449]	35				40				45															
[3450]	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro								
[3451]	50				55				60															
[3452]	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile								
[3453]	65	70				75				80														
[3454]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Thr								
[3455]	85				90				95															
[3456]	Leu	Arg	Ile	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
[3457]	100				105				110															
[3458]	<210> 307																							
[3459]	<211> 120																							
[3460]	<212> PRT																							
[3461]	<213> 人工序列																							
[3462]	<220>																							
[3463]	<223> 重链 可变区																							
[3464]	<400> 307																							
[3465]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala								
[3466]	1	5				10				15														
[3467]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Asn								
[3468]	20				25				30															
[3469]	Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met								
[3470]	35				40				45															

[3471]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[3472]	50 55 60
[3473]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3474]	65 70 75 80
[3475]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3476]	85 90 95
[3477]	Ala Arg Val Gly Asn Met Asp Gln Glu Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[3478]	100 105 110
[3479]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3480]	115 120
[3481]	<210> 308
[3482]	<211> 107
[3483]	<212> PRT
[3484]	<213> 人工序列
[3485]	<220>
[3486]	<223> 轻链 可变区
[3487]	<400> 308
[3488]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3489]	1 5 10 15
[3490]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3491]	20 25 30
[3492]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3493]	35 40 45
[3494]	Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3495]	50 55 60
[3496]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3497]	65 70 75 80
[3498]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Tyr Pro Ile
[3499]	85 90 95
[3500]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3501]	100 105
[3502]	<210> 309
[3503]	<211> 121
[3504]	<212> PRT
[3505]	<213> 人工序列
[3506]	<220>
[3507]	<223> 重链 可变区
[3508]	<400> 309
[3509]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3510]	1	5	10	15
[3511]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn			
[3512]	20	25	30	
[3513]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[3514]	35	40	45	
[3515]	Ser Val Ile Tyr Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[3516]	50	55	60	
[3517]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu			
[3518]	65	70	75	80
[3519]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
[3520]	85	90	95	
[3521]	Arg Pro Thr Arg Tyr Gly Tyr Asp Arg Leu Gly Met Asp Val Trp Gly			
[3522]	100	105	110	
[3523]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[3524]	115	120		
[3525]	<210> 310			
[3526]	<211> 107			
[3527]	<212> PRT			
[3528]	<213> 人工序列			
[3529]	<220>			
[3530]	<223> 轻链 可变区			
[3531]	<400> 310			
[3532]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[3533]	1	5	10	15
[3534]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr			
[3535]	20	25	30	
[3536]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[3537]	35	40	45	
[3538]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[3539]	50	55	60	
[3540]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[3541]	65	70	75	80
[3542]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Pro Tyr Pro Leu			
[3543]	85	90	95	
[3544]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3545]	100	105		
[3546]	<210> 311			
[3547]	<211> 119			
[3548]	<212> PRT			

[3549]	<213> 人工序列															
[3550]	<220>															
[3551]	<223> 重链 可变区															
[3552]	<400> 311															
[3553]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[3554]	1				5					10					15	
[3555]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3556]					20					25					30	
[3557]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[3558]					35					40					45	
[3559]	Gly	Gly	Ile	Ala	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[3560]					50					55				60		
[3561]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[3562]	65					70						75				80
[3563]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3564]						85						90				95
[3565]	Ala	Arg	Thr	Thr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly
[3566]						100				105					110	
[3567]	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[3568]						115										
[3569]	<210> 312															
[3570]	<211> 107															
[3571]	<212> PRT															
[3572]	<213> 人工序列															
[3573]	<220>															
[3574]	<223> 轻链 可变区															
[3575]	<400> 312															
[3576]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
[3577]	1					5					10				15	
[3578]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
[3579]						20					25				30	
[3580]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[3581]						35					40				45	
[3582]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[3583]						50					55				60	
[3584]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
[3585]	65						70					75				80
[3586]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Asn	Ile	His	Pro	Trp
[3587]							85					90				95

[3588]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3589]	100 105
[3590]	<210> 313
[3591]	<211> 122
[3592]	<212> PRT
[3593]	<213> 人工序列
[3594]	<220>
[3595]	<223> 重链 可变区
[3596]	<400> 313
[3597]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[3598]	1 5 10 15
[3599]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[3600]	20 25 30
[3601]	Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[3602]	35 40 45
[3603]	Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
[3604]	50 55 60
[3605]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[3606]	65 70 75 80
[3607]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3608]	85 90 95
[3609]	Ala Arg Asp Arg Ser Arg Gly Tyr Pro Val Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3610]	100 105 110
[3611]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3612]	115 120
[3613]	<210> 314
[3614]	<211> 107
[3615]	<212> PRT
[3616]	<213> 人工序列
[3617]	<220>
[3618]	<223> 轻链 可变区
[3619]	<400> 314
[3620]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[3621]	1 5 10 15
[3622]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[3623]	20 25 30
[3624]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3625]	35 40 45
[3626]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[3627]	50	55	60
[3628]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3629]	65	70	75
[3630]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Trp		
[3631]	85	90	95
[3632]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3633]	100	105	
[3634]	<210> 315		
[3635]	<211> 125		
[3636]	<212> PRT		
[3637]	<213> 人工序列		
[3638]	<220>		
[3639]	<223> 重链 可变区		
[3640]	<400> 315		
[3641]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[3642]	1	5	10
[3643]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Leu		
[3644]	20	25	30
[3645]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3646]	35	40	45
[3647]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3648]	50	55	60
[3649]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[3650]	65	70	75
[3651]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3652]	85	90	95
[3653]	Ala Arg Ser Gly Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Asp Tyr Ala Ser Gly Met		
[3654]	100	105	110
[3655]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[3656]	115	120	125
[3657]	<210> 316		
[3658]	<211> 111		
[3659]	<212> PRT		
[3660]	<213> 人工序列		
[3661]	<220>		
[3662]	<223> 轻链 可变区		
[3663]	<400> 316		
[3664]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[3665]	1	5	10

[3666]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[3667]	20 25 30
[3668]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3669]	35 40 45
[3670]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[3671]	50 55 60
[3672]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3673]	65 70 75 80
[3674]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[3675]	85 90 95
[3676]	Arg Gly Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3677]	100 105 110
[3678]	<210> 317
[3679]	<211> 122
[3680]	<212> PRT
[3681]	<213> 人工序列
[3682]	<220>
[3683]	<223> 重链 可变区
[3684]	<400> 317
[3685]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3686]	1 5 10 15
[3687]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3688]	20 25 30
[3689]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3690]	35 40 45
[3691]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3692]	50 55 60
[3693]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3694]	65 70 75 80
[3695]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3696]	85 90 95
[3697]	Ala Arg Asp Gly Ser Ala Gly Arg Gln Glu His Gly Met Asp Val Trp
[3698]	100 105 110
[3699]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3700]	115 120
[3701]	<210> 318
[3702]	<211> 113
[3703]	<212> PRT
[3704]	<213> 人工序列

[3705]	<220>
[3706]	<223> 轻链 可变区
[3707]	<400> 318
[3708]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3709]	1 5 10 15
[3710]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
[3711]	20 25 30
[3712]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3713]	35 40 45
[3714]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3715]	50 55 60
[3716]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3717]	65 70 75 80
[3718]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[3719]	85 90 95
[3720]	Ala Val Ser Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3721]	100 105 110
[3722]	Lys
[3723]	<210> 319
[3724]	<211> 121
[3725]	<212> PRT
[3726]	<213> 人工序列
[3727]	<220>
[3728]	<223> 重链 可变区
[3729]	<400> 319
[3730]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3731]	1 5 10 15
[3732]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3733]	20 25 30
[3734]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3735]	35 40 45
[3736]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3737]	50 55 60
[3738]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3739]	65 70 75 80
[3740]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3741]	85 90 95
[3742]	Ala Arg Gln Asp Leu Gly Ser Ser His Trp His Phe Asp Leu Trp Gly
[3743]	100 105 110

[3744]	Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3745]	115 120
[3746]	<210> 320
[3747]	<211> 108
[3748]	<212> PRT
[3749]	<213> 人工序列
[3750]	<220>
[3751]	<223> 轻链 可变区
[3752]	<400> 320
[3753]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3754]	1 5 10 15
[3755]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[3756]	20 25 30
[3757]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3758]	35 40 45
[3759]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3760]	50 55 60
[3761]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3762]	65 70 75 80
[3763]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Gly Asn Phe Pro
[3764]	85 90 95
[3765]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3766]	100 105
[3767]	<210> 321
[3768]	<211> 129
[3769]	<212> PRT
[3770]	<213> 人工序列
[3771]	<220>
[3772]	<223> 重链 可变区
[3773]	<400> 321
[3774]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[3775]	1 5 10 15
[3776]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[3777]	20 25 30
[3778]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3779]	35 40 45
[3780]	Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[3781]	50 55 60
[3782]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

[3783]	65	70	75	80
[3784]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
[3785]	85	90	95	
[3786]	Cys Ala Arg Asp Pro Arg Asp Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly			
[3787]	100	105	110	
[3788]	Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
[3789]	115	120	125	
[3790]	Ser			
[3791]	<210> 322			
[3792]	<211> 112			
[3793]	<212> PRT			
[3794]	<213> 人工序列			
[3795]	<220>			
[3796]	<223> 轻链 可变区			
[3797]	<400> 322			
[3798]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
[3799]	1	5	10	15
[3800]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser			
[3801]	20	25	30	
[3802]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
[3803]	35	40	45	
[3804]	Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro			
[3805]	50	55	60	
[3806]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[3807]	65	70	75	80
[3808]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala			
[3809]	85	90	95	
[3810]	Arg Gly Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3811]	100	105	110	
[3812]	<210> 323			
[3813]	<211> 123			
[3814]	<212> PRT			
[3815]	<213> 人工序列			
[3816]	<220>			
[3817]	<223> 重链 可变区			
[3818]	<400> 323			
[3819]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[3820]	1	5	10	15
[3821]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr			

[3822]	20	25	30
[3823]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3824]	35	40	45
[3825]	Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3826]	50	55	60
[3827]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[3828]	65	70	75
[3829]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3830]	85	90	95
[3831]	Ala Arg Ala Pro Tyr Gly Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Asp Leu		
[3832]	100	105	110
[3833]	Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3834]	115	120	
[3835]	<210> 324		
[3836]	<211> 108		
[3837]	<212> PRT		
[3838]	<213> 人工序列		
[3839]	<220>		
[3840]	<223> 轻链 可变区		
[3841]	<400> 324		
[3842]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[3843]	1	5	10
[3844]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser		
[3845]	20	25	30
[3846]	Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
[3847]	35	40	45
[3848]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
[3849]	50	55	60
[3850]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
[3851]	65	70	75
[3852]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Leu Ser Ser Pro		
[3853]	85	90	95
[3854]	Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Asn Gln		
[3855]	100	105	
[3856]	<210> 325		
[3857]	<211> 121		
[3858]	<212> PRT		
[3859]	<213> 人工序列		
[3860]	<220>		

[3861]	<223> 重链 可变区																		
[3862]	<400> 325																		
[3863]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln			
[3864]	1				5					10					15				
[3865]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly			
[3866]					20					25					30				
[3867]	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu			
[3868]					35					40					45				
[3869]	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr	Asn	Pro	Ser			
[3870]		50						55					60						
[3871]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe			
[3872]	65						70					75				80			
[3873]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr			
[3874]						85				90					95				
[3875]	Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Pro	Gly	Tyr	Pro	Ser	Tyr	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly			
[3876]						100				105					110				
[3877]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[3878]					115					120									
[3879]	<210> 326																		
[3880]	<211> 107																		
[3881]	<212> PRT																		
[3882]	<213> 人工序列																		
[3883]	<220>																		
[3884]	<223> 轻链 可变区																		
[3885]	<400> 326																		
[3886]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[3887]	1				5					10					15				
[3888]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp			
[3889]					20					25					30				
[3890]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
[3891]					35					40					45				
[3892]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[3893]		50						55					60						
[3894]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
[3895]	65						70					75				80			
[3896]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Val	Ser	His	Pro	Phe			
[3897]						85				90					95				
[3898]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
[3899]						100				105									

[3900]	<210> 327																		
[3901]	<211> 121																		
[3902]	<212> PRT																		
[3903]	<213> 人工序列																		
[3904]	<220>																		
[3905]	<223> 重链 可变区																		
[3906]	<400> 327																		
[3907]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[3908]	1				5					10						15			
[3909]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr			
[3910]				20					25						30				
[3911]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[3912]			35					40					45						
[3913]	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
[3914]		50					55					60							
[3915]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr			
[3916]	65					70					75					80			
[3917]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[3918]					85					90						95			
[3919]	Ala	Arg	Glu	Gly	Leu	Tyr	Ser	Ser	Gly	Trp	Tyr	Ile	Asp	Val	Trp	Gly			
[3920]				100					105						110				
[3921]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[3922]				115					120										
[3923]	<210> 328																		
[3924]	<211> 113																		
[3925]	<212> PRT																		
[3926]	<213> 人工序列																		
[3927]	<220>																		
[3928]	<223> 轻链 可变区																		
[3929]	<400> 328																		
[3930]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly			
[3931]	1				5					10						15			
[3932]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser			
[3933]				20					25						30				
[3934]	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln			
[3935]			35					40					45						
[3936]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val			
[3937]		50					55					60							
[3938]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr			

[3939]	65	70	75	80
[3940]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln			
[3941]	85	90	95	
[3942]	Asp Phe Leu Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[3943]	100	105	110	
[3944]	Lys			
[3945]	<210> 329			
[3946]	<211> 118			
[3947]	<212> PRT			
[3948]	<213> 人工序列			
[3949]	<220>			
[3950]	<223> 重链 可变区			
[3951]	<400> 329			
[3952]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
[3953]	1	5	10	15
[3954]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr			
[3955]	20	25	30	
[3956]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
[3957]	35	40	45	
[3958]	Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
[3959]	50	55	60	
[3960]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
[3961]	65	70	75	80
[3962]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
[3963]	85	90	95	
[3964]	Arg Gly Asp Ser Ser Ser Gly Gly Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr			
[3965]	100	105	110	
[3966]	Leu Val Thr Val Ser Ser			
[3967]	115			
[3968]	<210> 330			
[3969]	<211> 107			
[3970]	<212> PRT			
[3971]	<213> 人工序列			
[3972]	<220>			
[3973]	<223> 轻链 可变区			
[3974]	<400> 330			
[3975]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[3976]	1	5	10	15
[3977]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr			

[3978]	20	25	30
[3979]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[3980]	35	40	45
[3981]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3982]	50	55	60
[3983]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3984]	65	70	75
[3985]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ala Phe Leu Pro Leu		
[3986]	85	90	95
[3987]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Asn Gln		
[3988]	100	105	
[3989]	<210> 331		
[3990]	<211> 117		
[3991]	<212> PRT		
[3992]	<213> 人工序列		
[3993]	<220>		
[3994]	<223> 重链 可变区		
[3995]	<400> 331		
[3996]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[3997]	1	5	10
[3998]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn		
[3999]	20	25	30
[4000]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4001]	35	40	45
[4002]	Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[4003]	50	55	60
[4004]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu		
[4005]	65	70	75
[4006]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[4007]	85	90	95
[4008]	Arg Gly Gln Tyr Thr Gly Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met		
[4009]	100	105	110
[4010]	Val Thr Val Ser Ser		
[4011]	115		
[4012]	<210> 332		
[4013]	<211> 107		
[4014]	<212> PRT		
[4015]	<213> 人工序列		
[4016]	<220>		

[4017]	<223> 轻链 可变区																			
[4018]	<400> 332																			
[4019]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly				
[4020]	1				5					10					15					
[4021]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn				
[4022]					20					25					30					
[4023]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile				
[4024]					35					40					45					
[4025]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly				
[4026]		50							55					60						
[4027]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser				
[4028]	65					70					75					80				
[4029]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Asn	Thr	Phe	Pro	Tyr				
[4030]					85					90					95					
[4031]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
[4032]					100					105										
[4033]	<210> 333																			
[4034]	<211> 120																			
[4035]	<212> PRT																			
[4036]	<213> 人工序列																			
[4037]	<220>																			
[4038]	<223> 重链 可变区																			
[4039]	<400> 333																			
[4040]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala				
[4041]	1				5					10					15					
[4042]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr				
[4043]					20					25					30					
[4044]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
[4045]					35					40					45					
[4046]	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Lys	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe				
[4047]		50							55					60						
[4048]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr				
[4049]	65					70					75					80				
[4050]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[4051]					85					90					95					
[4052]	Ala	Arg	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Thr	Pro	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln				
[4053]					100					105					110					
[4054]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[4055]					115					120										

[4056]	<210>	334
[4057]	<211>	112
[4058]	<212>	PRT
[4059]	<213>	人工序列
[4060]	<220>	
[4061]	<223>	轻链 可变区
[4062]	<400>	334
[4063]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[4064]	1 5 10 15	
[4065]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[4066]	20 25 30	
[4067]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[4068]	35 40 45	
[4069]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[4070]	50 55 60	
[4071]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[4072]	65 70 75 80	
[4073]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr	
[4074]	85 90 95	
[4075]	Leu Gln Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4076]	100 105 110	
[4077]	<210>	335
[4078]	<211>	121
[4079]	<212>	PRT
[4080]	<213>	人工序列
[4081]	<220>	
[4082]	<223>	重链 可变区
[4083]	<400>	335
[4084]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[4085]	1 5 10 15	
[4086]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4087]	20 25 30	
[4088]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[4089]	35 40 45	
[4090]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[4091]	50 55 60	
[4092]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4093]	65 70 75 80	
[4094]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[4095]		85		90		95	
[4096]	Ala Arg Gly Arg Pro Gln Ser Glu Ser Tyr Leu Leu Asp Tyr Trp Gly						
[4097]		100		105		110	
[4098]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser						
[4099]		115		120			
[4100]	<210> 336						
[4101]	<211> 106						
[4102]	<212> PRT						
[4103]	<213> 人工序列						
[4104]	<220>						
[4105]	<223> 轻链 可变区						
[4106]	<400> 336						
[4107]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly						
[4108]	1	5		10		15	
[4109]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp						
[4110]		20		25		30	
[4111]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile						
[4112]		35		40		45	
[4113]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly						
[4114]	50		55		60		
[4115]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro						
[4116]	65		70		75		80
[4117]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser His Arg Thr						
[4118]		85		90		95	
[4119]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys						
[4120]		100		105			
[4121]	<210> 337						
[4122]	<211> 120						
[4123]	<212> PRT						
[4124]	<213> 人工序列						
[4125]	<220>						
[4126]	<223> 重链 可变区						
[4127]	<400> 337						
[4128]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala						
[4129]	1	5		10		15	
[4130]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr						
[4131]		20		25		30	
[4132]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met						
[4133]		35		40		45	

[4134]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[4135]	50 55 60
[4136]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4137]	65 70 75 80
[4138]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4139]	85 90 95
[4140]	Ala Arg Glu Gly Pro Glu Gln Leu Trp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[4141]	100 105 110
[4142]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4143]	115 120
[4144]	<210> 338
[4145]	<211> 107
[4146]	<212> PRT
[4147]	<213> 人工序列
[4148]	<220>
[4149]	<223> 轻链 可变区
[4150]	<400> 338
[4151]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4152]	1 5 10 15
[4153]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[4154]	20 25 30
[4155]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4156]	35 40 45
[4157]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4158]	50 55 60
[4159]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4160]	65 70 75 80
[4161]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Thr Tyr Pro Leu
[4162]	85 90 95
[4163]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4164]	100 105
[4165]	<210> 339
[4166]	<211> 123
[4167]	<212> PRT
[4168]	<213> 人工序列
[4169]	<220>
[4170]	<223> 重链 可变区
[4171]	<400> 339
[4172]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4173]	1	5	10	15
[4174]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr			
[4175]	20	25	30	
[4176]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[4177]	35	40	45	
[4178]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[4179]	50	55	60	
[4180]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[4181]	65	70	75	80
[4182]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4183]	85	90	95	
[4184]	Ala Arg Ser Arg Trp Gly Ala Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val			
[4185]	100	105	110	
[4186]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[4187]	115	120		
[4188]	<210> 340			
[4189]	<211> 107			
[4190]	<212> PRT			
[4191]	<213> 人工序列			
[4192]	<220>			
[4193]	<223> 轻链 可变区			
[4194]	<400> 340			
[4195]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly			
[4196]	1	5	10	15
[4197]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp			
[4198]	20	25	30	
[4199]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[4200]	35	40	45	
[4201]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[4202]	50	55	60	
[4203]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[4204]	65	70	75	80
[4205]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Val Ser Tyr Pro Ile			
[4206]	85	90	95	
[4207]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4208]	100	105		
[4209]	<210> 341			
[4210]	<211> 120			
[4211]	<212> PRT			

[4212]	<213> 人工序列																			
[4213]	<220>																			
[4214]	<223> 重链 可变区																			
[4215]	<400> 341																			
[4216]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala				
[4217]	1				5					10					15					
[4218]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr				
[4219]				20					25					30						
[4220]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
[4221]			35					40					45							
[4222]	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe				
[4223]		50					55					60								
[4224]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr				
[4225]	65					70					75					80				
[4226]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
[4227]					85					90					95					
[4228]	Ala	Arg	Glu	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Gly	Thr	Ile	Ser	Tyr	Trp	Gly	Gln				
[4229]				100					105					110						
[4230]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[4231]			115					120												
[4232]	<210> 342																			
[4233]	<211> 107																			
[4234]	<212> PRT																			
[4235]	<213> 人工序列																			
[4236]	<220>																			
[4237]	<223> 轻链 可变区																			
[4238]	<400> 342																			
[4239]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
[4240]	1				5					10					15					
[4241]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr				
[4242]				20					25					30						
[4243]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile				
[4244]			35					40					45							
[4245]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
[4246]		50					55					60								
[4247]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
[4248]	65					70					75					80				
[4249]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Asp	Phe	Pro	Leu				
[4250]					85					90						95				

[4251]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4252]	100 105
[4253]	<210> 343
[4254]	<211> 122
[4255]	<212> PRT
[4256]	<213> 人工序列
[4257]	<220>
[4258]	<223> 重链 可变区
[4259]	<400> 343
[4260]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4261]	1 5 10 15
[4262]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[4263]	20 25 30
[4264]	Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4265]	35 40 45
[4266]	Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
[4267]	50 55 60
[4268]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4269]	65 70 75 80
[4270]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4271]	85 90 95
[4272]	Ala Arg Gly Gly Ser Asn Tyr Gly Asp Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp
[4273]	100 105 110
[4274]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4275]	115 120
[4276]	<210> 344
[4277]	<211> 108
[4278]	<212> PRT
[4279]	<213> 人工序列
[4280]	<220>
[4281]	<223> 轻链 可变区
[4282]	<400> 344
[4283]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4284]	1 5 10 15
[4285]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[4286]	20 25 30
[4287]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4288]	35 40 45
[4289]	Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[4290]	50	55	60
[4291]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[4292]	65	70	75
[4293]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Glu His Pro Pro		80
[4294]		85	90
[4295]	Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
[4296]		100	105
[4297]	<210> 345		
[4298]	<211> 123		
[4299]	<212> PRT		
[4300]	<213> 人工序列		
[4301]	<220>		
[4302]	<223> 重链 可变区		
[4303]	<400> 345		
[4304]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[4305]	1	5	10
[4306]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		15
[4307]		20	25
[4308]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		30
[4309]		35	40
[4310]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe		45
[4311]	50	55	60
[4312]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[4313]	65	70	75
[4314]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[4315]		85	90
[4316]	Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Ser Tyr Ser Pro His Gly Met Asp Val		95
[4317]		100	105
[4318]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		110
[4319]		115	120
[4320]	<210> 346		
[4321]	<211> 107		
[4322]	<212> PRT		
[4323]	<213> 人工序列		
[4324]	<220>		
[4325]	<223> 轻链 可变区		
[4326]	<400> 346		
[4327]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[4328]	1	5	10
			15

[4329]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
[4330]	20 25 30
[4331]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4332]	35 40 45
[4333]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4334]	50 55 60
[4335]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4336]	65 70 75 80
[4337]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asn Phe Pro Tyr
[4338]	85 90 95
[4339]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4340]	100 105
[4341]	<210> 347
[4342]	<211> 121
[4343]	<212> PRT
[4344]	<213> 人工序列
[4345]	<220>
[4346]	<223> 重链 可变区
[4347]	<400> 347
[4348]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4349]	1 5 10 15
[4350]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[4351]	20 25 30
[4352]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4353]	35 40 45
[4354]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4355]	50 55 60
[4356]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4357]	65 70 75 80
[4358]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4359]	85 90 95
[4360]	Cys Ala Arg Val Gly Gln Tyr Pro Ile Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
[4361]	100 105 110
[4362]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4363]	115 120
[4364]	<210> 348
[4365]	<211> 107
[4366]	<212> PRT
[4367]	<213> 人工序列

[4368]	<220>
[4369]	<223> 轻链 可变区
[4370]	<400> 348
[4371]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[4372]	1 5 10 15
[4373]	Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4374]	20 25 30
[4375]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4376]	35 40 45
[4377]	Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4378]	50 55 60
[4379]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4380]	65 70 75 80
[4381]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Ser Phe Pro Ile
[4382]	85 90 95
[4383]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4384]	100 105
[4385]	<210> 349
[4386]	<211> 121
[4387]	<212> PRT
[4388]	<213> 人工序列
[4389]	<220>
[4390]	<223> 重链 可变区
[4391]	<400> 349
[4392]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4393]	1 5 10 15
[4394]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4395]	20 25 30
[4396]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4397]	35 40 45
[4398]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[4399]	50 55 60
[4400]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4401]	65 70 75 80
[4402]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4403]	85 90 95
[4404]	Ala Arg Gly Pro Gly His Tyr Tyr Val Ala Gly Met Asp Val Trp Gly
[4405]	100 105 110
[4406]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[4407]	115	120
[4408]	<210> 350	
[4409]	<211> 107	
[4410]	<212> PRT	
[4411]	<213> 人工序列	
[4412]	<220>	
[4413]	<223> 轻链 可变区	
[4414]	<400> 350	
[4415]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4416]	1 5 10 15	
[4417]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[4418]	20 25 30	
[4419]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[4420]	35 40 45	
[4421]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[4422]	50 55 60	
[4423]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[4424]	65 70 75 80	
[4425]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asp Phe Pro Ile	
[4426]	85 90 95	
[4427]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4428]	100 105	
[4429]	<210> 351	
[4430]	<211> 121	
[4431]	<212> PRT	
[4432]	<213> 人工序列	
[4433]	<220>	
[4434]	<223> 重链 可变区	
[4435]	<400> 351	
[4436]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[4437]	1 5 10 15	
[4438]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly	
[4439]	20 25 30	
[4440]	Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
[4441]	35 40 45	
[4442]	Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu	
[4443]	50 55 60	
[4444]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser	
[4445]	65 70 75 80	

[4446]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4447]						85				90						95
[4448]	Ala	Arg	Asp	Ala	Pro	Gly	Tyr	Pro	Met	Leu	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly
[4449]						100				105						110
[4450]	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Ser	Val	Ser	Ser							
[4451]						115				120						
[4452]	<210>	352														
[4453]	<211>	106														
[4454]	<212>	PRT														
[4455]	<213>	人工序列														
[4456]	<220>															
[4457]	<223>	轻链 可变区														
[4458]	<400>	352														
[4459]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[4460]	1				5					10					15	
[4461]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Gly	Ser	Trp
[4462]					20					25					30	
[4463]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[4464]					35					40					45	
[4465]	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[4466]					50					55					60	
[4467]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[4468]	65					70					75					80
[4469]	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Glu	Tyr	Gly	Ser	Tyr	Arg	Thr
[4470]						85					90					95
[4471]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[4472]						100					105					
[4473]	<210>	353														
[4474]	<211>	126														
[4475]	<212>	PRT														
[4476]	<213>	人工序列														
[4477]	<220>															
[4478]	<223>	重链 可变区														
[4479]	<400>	353														
[4480]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4481]	1				5					10					15	
[4482]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Val	Ser	Ser	Asn
[4483]					20					25					30	
[4484]	Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val

[4485]	35	40	45
[4486]	Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[4487]	50	55	60
[4488]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu		
[4489]	65	70	75
[4490]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[4491]	85	90	95
[4492]	Arg Glu Gly Ser Ser Phe Trp Ser Gly Ser Ala Val Ser Tyr Tyr Gly		
[4493]	100	105	110
[4494]	Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[4495]	115	120	125
[4496]	<210> 354		
[4497]	<211> 105		
[4498]	<212> PRT		
[4499]	<213> 人工序列		
[4500]	<220>		
[4501]	<223> 轻链 可变区		
[4502]	<400> 354		
[4503]	Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg		
[4504]	1	5	10
[4505]	Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu		
[4506]	20	25	30
[4507]	Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr		
[4508]	35	40	45
[4509]	Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
[4510]	50	55	60
[4511]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu		
[4512]	65	70	75
[4513]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Ser Val Pro Thr Phe		
[4514]	85	90	95
[4515]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4516]	100	105	
[4517]	<210> 355		
[4518]	<211> 122		
[4519]	<212> PRT		
[4520]	<213> 人工序列		
[4521]	<220>		
[4522]	<223> 重链 可变区		
[4523]	<400> 355		

[4524]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4525]	1 5 10 15
[4526]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[4527]	20 25 30
[4528]	Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[4529]	35 40 45
[4530]	Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
[4531]	50 55 60
[4532]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[4533]	65 70 75 80
[4534]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4535]	85 90 95
[4536]	Ala Arg Asp Leu Ser Arg Gly Tyr Ala Val Ser Gly Met Asp Val Trp
[4537]	100 105 110
[4538]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4539]	115 120
[4540]	<210> 356
[4541]	<211> 108
[4542]	<212> PRT
[4543]	<213> 人工序列
[4544]	<220>
[4545]	<223> 轻链 可变区
[4546]	<400> 356
[4547]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4548]	1 5 10 15
[4549]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
[4550]	20 25 30
[4551]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[4552]	35 40 45
[4553]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[4554]	50 55 60
[4555]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[4556]	65 70 75 80
[4557]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
[4558]	85 90 95
[4559]	Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4560]	100 105
[4561]	<210> 357
[4562]	<211> 117

[4563]	<212>	PRT
[4564]	<213>	人工序列
[4565]	<220>	
[4566]	<223>	重链 可变区
[4567]	<400>	357
[4568]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4569]	1 5 10 15	
[4570]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4571]	20 25 30	
[4572]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4573]	35 40 45	
[4574]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[4575]	50 55 60	
[4576]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4577]	65 70 75 80	
[4578]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4579]	85 90 95	
[4580]	Ala Arg Ala Ser Pro Trp Glu Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met	
[4581]	100 105 110	
[4582]	Val Thr Val Ser Ser	
[4583]	115	
[4584]	<210>	358
[4585]	<211>	107
[4586]	<212>	PRT
[4587]	<213>	人工序列
[4588]	<220>	
[4589]	<223>	轻链 可变区
[4590]	<400>	358
[4591]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4592]	1 5 10 15	
[4593]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr	
[4594]	20 25 30	
[4595]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4596]	35 40 45	
[4597]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4598]	50 55 60	
[4599]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4600]	65 70 75 80	
[4601]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Tyr Phe Pro Ile	

[4602]		85		90		95
[4603]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[4604]		100		105		
[4605]	<210> 359					
[4606]	<211> 130					
[4607]	<212> PRT					
[4608]	<213> 人工序列					
[4609]	<220>					
[4610]	<223> 重链 可变区					
[4611]	<400> 359					
[4612]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
[4613]	1	5		10		15
[4614]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser					
[4615]		20		25		30
[4616]	Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu					
[4617]		35		40		45
[4618]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser					
[4619]		50		55		60
[4620]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe					
[4621]	65	70		75		80
[4622]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr					
[4623]		85		90		95
[4624]	Cys Ala Arg Asp Leu Gly His Tyr Asp Tyr Trp Ser Gly Ser Arg Asp					
[4625]		100		105		110
[4626]	Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val					
[4627]		115		120		125
[4628]	Ser Ser					
[4629]		130				
[4630]	<210> 360					
[4631]	<211> 107					
[4632]	<212> PRT					
[4633]	<213> 人工序列					
[4634]	<220>					
[4635]	<223> 轻链 可变区					
[4636]	<400> 360					
[4637]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly					
[4638]	1	5		10		15
[4639]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp					
[4640]		20		25		30

[4641]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[4642]			35					40					45			
[4643]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[4644]			50					55					60			
[4645]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[4646]	65					70					75					80
[4647]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Ser	Asn	Phe	Pro	Ile
[4648]					85					90					95	
[4649]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[4650]					100					105						
[4651]	<210> 361															
[4652]	<211> 125															
[4653]	<212> PRT															
[4654]	<213> 人工序列															
[4655]	<220>															
[4656]	<223> 重链 可变区															
[4657]	<400> 361															
[4658]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[4659]	1				5					10					15	
[4660]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[4661]					20					25				30		
[4662]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4663]			35					40					45			
[4664]	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[4665]		50						55					60			
[4666]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[4667]	65					70					75					80
[4668]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4669]					85					90					95	
[4670]	Ala	Arg	Asp	Gly	Thr	Ile	Ala	Ala	Ala	Gly	Trp	Pro	Pro	Glu	Tyr	Phe
[4671]					100					105					110	
[4672]	Gln	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[4673]					115					120					125	
[4674]	<210> 362															
[4675]	<211> 107															
[4676]	<212> PRT															
[4677]	<213> 人工序列															
[4678]	<220>															
[4679]	<223> 轻链 可变区															

[4680]	<400> 362
[4681]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4682]	1 5 10 15
[4683]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
[4684]	20 25 30
[4685]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4686]	35 40 45
[4687]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4688]	50 55 60
[4689]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4690]	65 70 75 80
[4691]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe His Pro Pro Leu
[4692]	85 90 95
[4693]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4694]	100 105
[4695]	<210> 363
[4696]	<211> 127
[4697]	<212> PRT
[4698]	<213> 人工序列
[4699]	<220>
[4700]	<223> 重链 可变区
[4701]	<400> 363
[4702]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4703]	1 5 10 15
[4704]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[4705]	20 25 30
[4706]	Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4707]	35 40 45
[4708]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4709]	50 55 60
[4710]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4711]	65 70 75 80
[4712]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4713]	85 90 95
[4714]	Cys Ala Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Lys Asp Lys Trp Arg Tyr Tyr Tyr
[4715]	100 105 110
[4716]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4717]	115 120 125
[4718]	<210> 364

[4719]	<211>	113
[4720]	<212>	PRT
[4721]	<213>	人工序列
[4722]	<220>	
[4723]	<223>	轻链 可变区
[4724]	<400>	364
[4725]	Asp	Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4726]	1	5 10 15
[4727]	Glu	Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
[4728]	20	25 30
[4729]	Ser	Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4730]	35	40 45
[4731]	Pro	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[4732]	50	55 60
[4733]	Pro	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4734]	65	70 75 80
[4735]	Ile	Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[4736]	85	90 95
[4737]	Phe	Leu His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[4738]	100	105 110
[4739]	Lys	
[4740]	<210>	365
[4741]	<211>	124
[4742]	<212>	PRT
[4743]	<213>	人工序列
[4744]	<220>	
[4745]	<223>	重链 可变区
[4746]	<400>	365
[4747]	Gln	Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4748]	1	5 10 15
[4749]	Ser	Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[4750]	20	25 30
[4751]	Ala	Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4752]	35	40 45
[4753]	Gly	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4754]	50	55 60
[4755]	Gln	Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4756]	65	70 75 80
[4757]	Met	Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4758]		85		90		95	
[4759]	Ala Arg Glu Gly Gly Gly His Ala Ser Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp						
[4760]		100		105		110	
[4761]	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser						
[4762]		115		120			
[4763]	<210> 366						
[4764]	<211> 122						
[4765]	<212> PRT						
[4766]	<213> 人工序列						
[4767]	<220>						
[4768]	<223> 重链 可变区						
[4769]	<400> 366						
[4770]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg						
[4771]	1	5		10		15	
[4772]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Phe						
[4773]		20		25		30	
[4774]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
[4775]		35		40		45	
[4776]	Ser Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val						
[4777]		50		55		60	
[4778]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr						
[4779]	65	70		75		80	
[4780]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys						
[4781]		85		90		95	
[4782]	Ala Lys Asp Phe Thr Glu Val Val Gly Trp Leu Gly Met Asp Val Trp						
[4783]		100		105		110	
[4784]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser						
[4785]		115		120			
[4786]	<210> 367						
[4787]	<211> 122						
[4788]	<212> PRT						
[4789]	<213> 人工序列						
[4790]	<220>						
[4791]	<223> 重链 可变区						
[4792]	<400> 367						
[4793]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly						
[4794]	1	5		10		15	
[4795]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr						
[4796]		20		25		30	

[4797]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4798]	35 40 45
[4799]	Ser Ala Ile Thr Ser Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4800]	50 55 60
[4801]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4802]	65 70 75 80
[4803]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4804]	85 90 95
[4805]	Ala Lys Asp Phe Thr Glu Val Val Gly Trp Leu Gly Met Asp Val Trp
[4806]	100 105 110
[4807]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4808]	115 120
[4809]	<210> 368
[4810]	<211> 122
[4811]	<212> PRT
[4812]	<213> 人工序列
[4813]	<220>
[4814]	<223> 重链 可变区
[4815]	<400> 368
[4816]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[4817]	1 5 10 15
[4818]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
[4819]	20 25 30
[4820]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4821]	35 40 45
[4822]	Ser Ala Ile Arg Ala Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4823]	50 55 60
[4824]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4825]	65 70 75 80
[4826]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4827]	85 90 95
[4828]	Ala Lys Asp Phe Thr Glu Val Val Gly Trp Leu Gly Met Asp Val Trp
[4829]	100 105 110
[4830]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4831]	115 120
[4832]	<210> 369
[4833]	<211> 122
[4834]	<212> PRT
[4835]	<213> 人工序列

[4836]	<220>
[4837]	<223> 重链 可变区
[4838]	<400> 369
[4839]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4840]	1 5 10 15
[4841]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
[4842]	20 25 30
[4843]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4844]	35 40 45
[4845]	Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Arg Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[4846]	50 55 60
[4847]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4848]	65 70 75 80
[4849]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4850]	85 90 95
[4851]	Ala Lys Asp Phe Thr Glu Val Val Gly Trp Leu Gly Met Asp Val Trp
[4852]	100 105 110
[4853]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4854]	115 120
[4855]	<210> 370
[4856]	<211> 108
[4857]	<212> PRT
[4858]	<213> 人工序列
[4859]	<220>
[4860]	<223> 轻链 可变区
[4861]	<400> 370
[4862]	Glu Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4863]	1 5 10 15
[4864]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[4865]	20 25 30
[4866]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[4867]	35 40 45
[4868]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[4869]	50 55 60
[4870]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[4871]	65 70 75 80
[4872]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser His Pro
[4873]	85 90 95
[4874]	Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4875]	100	105
[4876]	<210> 371	
[4877]	<211> 121	
[4878]	<212> PRT	
[4879]	<213> 人工序列	
[4880]	<220>	
[4881]	<223> 重链 可变区	
[4882]	<400> 371	
[4883]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4884]	1 5 10 15	
[4885]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Arg Tyr	
[4886]	20 25 30	
[4887]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4888]	35 40 45	
[4889]	Ser Ala Ile Ser Gly Leu Ala Gly Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[4890]	50 55 60	
[4891]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[4892]	65 70 75 80	
[4893]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[4894]	85 90 95	
[4895]	Arg Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val Trp Gly	
[4896]	100 105 110	
[4897]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[4898]	115 120	
[4899]	<210> 372	
[4900]	<211> 121	
[4901]	<212> PRT	
[4902]	<213> 人工序列	
[4903]	<220>	
[4904]	<223> 重链 可变区	
[4905]	<400> 372	
[4906]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[4907]	1 5 10 15	
[4908]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Leu Asp Tyr	
[4909]	20 25 30	
[4910]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4911]	35 40 45	
[4912]	Ser Ala Ile Ser Ala Phe Ala Gly Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[4913]	50 55 60	

[4914]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[4915]	65 70 75 80
[4916]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[4917]	85 90 95
[4918]	Arg Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val Trp Gly
[4919]	100 105 110
[4920]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4921]	115 120
[4922]	<210> 373
[4923]	<211> 122
[4924]	<212> PRT
[4925]	<213> 人工序列
[4926]	<220>
[4927]	<223> 重链 可变区
[4928]	<400> 373
[4929]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4930]	1 5 10 15
[4931]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr
[4932]	20 25 30
[4933]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4934]	35 40 45
[4935]	Ala His Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Val Tyr Ala Asp Ser Val
[4936]	50 55 60
[4937]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4938]	65 70 75 80
[4939]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4940]	85 90 95
[4941]	Ala Arg Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val Trp
[4942]	100 105 110
[4943]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4944]	115 120
[4945]	<210> 374
[4946]	<211> 121
[4947]	<212> PRT
[4948]	<213> 人工序列
[4949]	<220>
[4950]	<223> 重链 可变区
[4951]	<400> 374
[4952]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[4953]	1	5	10	15
[4954]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr			
[4955]	20	25	30	
[4956]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4957]	35	40	45	
[4958]	Ser Ala Ile Ser Gly Leu Ala Gly Gln Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[4959]	50	55	60	
[4960]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu			
[4961]	65	70	75	80
[4962]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
[4963]	85	90	95	
[4964]	Arg Asp Gln Thr Ala Ala Ala Ala Ile Trp Gly Met Asp Val Trp Gly			
[4965]	100	105	110	
[4966]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[4967]	115	120		
[4968]	<210> 375			
[4969]	<211> 121			
[4970]	<212> PRT			
[4971]	<213> 人工序列			
[4972]	<220>			
[4973]	<223> 重链 可变区			
[4974]	<400> 375			
[4975]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[4976]	1	5	10	15
[4977]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Arg Tyr			
[4978]	20	25	30	
[4979]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4980]	35	40	45	
[4981]	Ser Ala Ile Ser Gly Leu Ala Gly Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[4982]	50	55	60	
[4983]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu			
[4984]	65	70	75	80
[4985]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
[4986]	85	90	95	
[4987]	Arg Asp Gln Thr Ala Ala Trp Gly Ile Trp Gly Met Asp Val Trp Gly			
[4988]	100	105	110	
[4989]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[4990]	115	120		
[4991]	<210> 376			

246

[5031]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5032]	85 90 95
[5033]	Ala Arg Gly Gly Ala Met Thr Pro Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[5034]	100 105 110
[5035]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[5036]	115 120
[5037]	<210> 378
[5038]	<211> 120
[5039]	<212> PRT
[5040]	<213> 人工序列
[5041]	<220>
[5042]	<223> 重链 可变区
[5043]	<400> 378
[5044]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[5045]	1 5 10 15
[5046]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ala His
[5047]	20 25 30
[5048]	Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[5049]	35 40 45
[5050]	Ile Gly Ser Ile Phe His Ser Gly His Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
[5051]	50 55 60
[5052]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
[5053]	65 70 75 80
[5054]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5055]	85 90 95
[5056]	Ala Arg Ala Gly Ala Met Thr Pro Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[5057]	100 105 110
[5058]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[5059]	115 120
[5060]	<210> 379
[5061]	<211> 123
[5062]	<212> PRT
[5063]	<213> 人工序列
[5064]	<220>
[5065]	<223> 重链 可变区
[5066]	<400> 379
[5067]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5068]	1 5 10 15
[5069]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[5070]		20		25		30													
[5071]	Tyr	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met			
[5072]			35					40					45						
[5073]	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Ala	Val	Gly	Ala	Thr	Ile	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe			
[5074]		50					55					60							
[5075]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[5076]	65					70					75					80			
[5077]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[5078]				85					90					95					
[5079]	Ala	Arg	Asp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Pro	His	Gly	Met	Asp	Val			
[5080]				100					105					110					
[5081]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[5082]			115					120											
[5083]	<210>	380																	
[5084]	<211>	123																	
[5085]	<212>	PRT																	
[5086]	<213>	人工序列																	
[5087]	<220>																		
[5088]	<223>	重链 可变区																	
[5089]	<400>	380																	
[5090]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[5091]	1			5					10					15					
[5092]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr			
[5093]				20					25					30					
[5094]	Tyr	Met	Val	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[5095]			35					40					45						
[5096]	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
[5097]		50					55					60							
[5098]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[5099]	65					70					75					80			
[5100]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[5101]				85					90					95					
[5102]	Ala	Arg	Asp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Pro	His	Gly	Met	Asp	Val			
[5103]				100					105					110					
[5104]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[5105]			115					120											
[5106]	<210>	381																	
[5107]	<211>	123																	
[5108]	<212>	PRT																	

[5109]	<213> 人工序列															
[5110]	<220>															
[5111]	<223> 重链 可变区															
[5112]	<400> 381															
[5113]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[5114]	1				5					10					15	
[5115]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Phe
[5116]					20					25					30	
[5117]	Tyr	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[5118]					35					40					45	
[5119]	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
[5120]					50					55					60	
[5121]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5122]	65									70					75	
[5123]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5124]																
[5125]	Ala	Arg	Asp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Pro	His	Gly	Met	Asp	Val
[5126]																
[5127]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[5128]																
[5129]	<210> 382															
[5130]	<211> 123															
[5131]	<212> PRT															
[5132]	<213> 人工序列															
[5133]	<220>															
[5134]	<223> 重链 可变区															
[5135]	<400> 382															
[5136]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[5137]	1				5					10					15	
[5138]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[5139]					20					25					30	
[5140]	Tyr	Met	Val	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[5141]					35					40					45	
[5142]	Gly	Ile	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[5143]					50					55					60	
[5144]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5145]	65									70					75	
[5146]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5147]																
					85					90					95	

[5148]	Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Ser Tyr Ser Pro His Gly Met Asp Val
[5149]	100 105 110
[5150]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[5151]	115 120
[5152]	<210> 383
[5153]	<211> 12
[5154]	<212> PRT
[5155]	<213> 人工序列
[5156]	<220>
[5157]	<223> 轻链 HVR 序列
[5158]	<400> 383
[5159]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
[5160]	1 5 10
[5161]	<210> 384
[5162]	<211> 398
[5163]	<212> PRT
[5164]	<213> 人(Homo sapiens)
[5165]	<400> 384
[5166]	Met Pro Val Pro Ala Ser Trp Pro His Leu Pro Ser Pro Phe Leu Leu
[5167]	1 5 10 15
[5168]	Met Thr Leu Leu Leu Gly Arg Leu Thr Gly Val Ala Gly Glu Glu Glu
[5169]	20 25 30
[5170]	Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Ile Ser Val Ala Ala Gly Glu
[5171]	35 40 45
[5172]	Ser Ala Thr Leu His Cys Thr Val Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly Pro
[5173]	50 55 60
[5174]	Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr Asn
[5175]	65 70 75 80
[5176]	Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu Thr
[5177]	85 90 95
[5178]	Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Ser Asn Ile Thr Pro
[5179]	100 105 110
[5180]	Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro
[5181]	115 120 125
[5182]	Asp His Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg
[5183]	130 135 140
[5184]	Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr
[5185]	145 150 155 160
[5186]	Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro

[5187]		165		170		175
[5188]	Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp					
[5189]		180		185		190
[5190]	Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Ala Gly Asp Ser Val Ser Tyr Ser Ile					
[5191]		195		200		205
[5192]	His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln					
[5193]		210		215		220
[5194]	Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg					
[5195]	225		230		235	240
[5196]	Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu					
[5197]		245		250		255
[5198]	Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys					
[5199]		260		265		270
[5200]	Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu					
[5201]		275		280		285
[5202]	Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Leu Thr Glu Asn					
[5203]		290		295		300
[5204]	Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser					
[5205]	305		310		315	320
[5206]	Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly					
[5207]		325		330		335
[5208]	Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro					
[5209]		340		345		350
[5210]	Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Pro Gly Pro Ala Leu Ala Ser Ala					
[5211]		355		360		365
[5212]	Ala Pro Leu Leu Ile Ala Phe Leu Leu Gly Pro Lys Val Leu Leu Val					
[5213]		370		375		380
[5214]	Val Gly Val Ser Val Ile Tyr Val Tyr Trp Lys Gln Lys Ala					
[5215]	385		390		395	
[5216]	<210> 385					
[5217]	<211> 504					
[5218]	<212> PRT					
[5219]	<213> 人(Homo sapiens)					
[5220]	<400> 385					
[5221]	Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys					
[5222]	1	5		10		15
[5223]	Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu					
[5224]		20		25		30
[5225]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly					

[5226]	35	40	45
[5227]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly		
[5228]	50	55	60
[5229]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr		
[5230]	65	70	75
[5231]	Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu		
[5232]	85	90	95
[5233]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr		
[5234]	100	105	110
[5235]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser		
[5236]	115	120	125
[5237]	Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val		
[5238]	130	135	140
[5239]	Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala		
[5240]	145	150	155
[5241]	Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser		
[5242]	165	170	175
[5243]	Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser		
[5244]	180	185	190
[5245]	Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser		
[5246]	195	200	205
[5247]	Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser		
[5248]	210	215	220
[5249]	Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu		
[5250]	225	230	235
[5251]	Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu		
[5252]	245	250	255
[5253]	Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr		
[5254]	260	265	270
[5255]	Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu		
[5256]	275	280	285
[5257]	Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu		
[5258]	290	295	300
[5259]	Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val		
[5260]	305	310	315
[5261]	Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp		
[5262]	325	330	335
[5263]	Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His		
[5264]	340	345	350

[5265]	Pro	Lys	Glu	Gln	Gly	Ser	Asn	Thr	Ala	Ala	Glu	Asn	Thr	Gly	Ser	Asn
[5266]					355				360					365		
[5267]	Glu	Arg	Asn	Ile	Tyr	Ile	Val	Val	Gly	Val	Val	Cys	Thr	Leu	Leu	Val
[5268]			370					375					380			
[5269]	Ala	Leu	Leu	Met	Ala	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Arg	Ile	Arg	Gln	Lys	Lys
[5270]	385						390				395					400
[5271]	Ala	Gln	Gly	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Arg	Leu	His	Glu	Pro	Glu	Lys	Asn
[5272]					405					410					415	
[5273]	Ala	Arg	Glu	Ile	Thr	Gln	Asp	Thr	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	Ala	Asp	Leu
[5274]				420					425					430		
[5275]	Asn	Leu	Pro	Lys	Gly	Lys	Lys	Pro	Ala	Pro	Gln	Ala	Ala	Glu	Pro	Asn
[5276]			435					440					445			
[5277]	Asn	His	Thr	Glu	Tyr	Ala	Ser	Ile	Gln	Thr	Ser	Pro	Gln	Pro	Ala	Ser
[5278]		450						455				460				
[5279]	Glu	Asp	Thr	Leu	Thr	Tyr	Ala	Asp	Leu	Asp	Met	Val	His	Leu	Asn	Arg
[5280]	465					470					475					480
[5281]	Thr	Pro	Lys	Gln	Pro	Ala	Pro	Lys	Pro	Glu	Pro	Ser	Phe	Ser	Glu	Tyr
[5282]				485					490						495	
[5283]	Ala	Ser	Val	Gln	Val	Pro	Arg	Lys								
[5284]				500												
[5285]	<210>														386	
[5286]	<211>														397	
[5287]	<212>														PRT	
[5288]	<213>														小鼠 (Mus musculus)	
[5289]	<400>														386	
[5290]	Met	Leu	Leu	Leu	Asp	Ala	Trp	Thr	His	Ile	Pro	His	Cys	Val	Leu	Leu
[5291]	1				5					10					15	
[5292]	Leu	Ile	Leu	Leu	Leu	Gly	Leu	Lys	Gly	Ala	Ala	Val	Arg	Glu	Leu	Lys
[5293]				20					25					30		
[5294]	Val	Ile	Gln	Pro	Val	Lys	Ser	Phe	Phe	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Ala
[5295]			35					40					45			
[5296]	Thr	Leu	Asn	Cys	Thr	Val	Thr	Tyr	Leu	Leu	Pro	Val	Gly	Pro	Ile	Lys
[5297]		50					55					60				
[5298]	Trp	Tyr	Arg	Gly	Val	Gly	Gln	Ser	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Pro	Phe	Thr
[5299]	65				70					75					80	
[5300]	Gly	Glu	Tyr	Phe	Pro	Arg	Ile	Thr	Ser	Val	Ser	Asp	Val	Lys	Lys	Arg
[5301]				85					90					95		
[5302]	Ser	Asn	Leu	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Ser	Asn	Val	Thr	Pro	Ala	Asp
[5303]				100					105					110		

[5304]	Ser Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Gln Arg Gly Ser Ser Glu Pro
[5305]	115 120 125
[5306]	Asp Ile Glu Ile Gln Ser Gly Gly Gly Thr Glu Leu Ser Val Phe Ala
[5307]	130 135 140
[5308]	Lys Pro Ser Ser Pro Met Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Val Pro
[5309]	145 150 155 160
[5310]	Gln Gln Thr Val Thr Phe Thr Cys Arg Ser His Gly Phe Phe Pro Gln
[5311]	165 170 175
[5312]	Asn Leu Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Ile Ser His Leu
[5313]	180 185 190
[5314]	Glu Thr Ser Val Glu Pro Glu Glu Thr Ser Val Ser Tyr Arg Val Ser
[5315]	195 200 205
[5316]	Ser Thr Val Gln Val Val Leu Glu Pro Arg Asp Val Arg Ser Gln Ile
[5317]	210 215 220
[5318]	Ile Cys Glu Val Asp His Val Thr Leu Asp Arg Ala Pro Leu Arg Gly
[5319]	225 230 235 240
[5320]	Ile Ala His Ile Ser Glu Ile Ile Gln Val Pro Pro Thr Leu Glu Ile
[5321]	245 250 255
[5322]	Ser Gln Gln Pro Thr Met Val Trp Asn Val Ile Asn Val Thr Cys Gln
[5323]	260 265 270
[5324]	Ile Gln Lys Phe Tyr Pro Arg Arg Phe Gln Val Thr Trp Leu Glu Asn
[5325]	275 280 285
[5326]	Gly Asn Ile Ser Arg Arg Glu Val Pro Phe Thr His Ile Val Asn Lys
[5327]	290 295 300
[5328]	Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Ile Ser Trp Leu Leu Val Asn Ile Ser Ala
[5329]	305 310 315 320
[5330]	Leu Glu Glu Asn Met Val Val Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly Gln
[5331]	325 330 335
[5332]	Ala Glu Val Ile Glu Thr His Thr Val Val Val Thr Glu His Gln Arg
[5333]	340 345 350
[5334]	Val Lys Gly Thr Ser Thr Met Ser Glu Leu Lys Thr Ala Gly Ile Ala
[5335]	355 360 365
[5336]	Lys Ile Pro Val Ala Val Leu Leu Gly Ser Lys Ile Leu Leu Leu Ile
[5337]	370 375 380
[5338]	Ala Ala Thr Val Ile Tyr Met Arg Lys Lys Gln Asn Ala
[5339]	385 390 395
[5340]	<210> 387
[5341]	<211> 118
[5342]	<212> PRT

[5343]	<213> 人工序列															
[5344]	<220>															
[5345]	<223> SIRP α 域1 (IgV域)															
[5346]	<400> 387															
[5347]	Glu	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Lys	Ser	Val	Leu	Val	Ala	Ala
[5348]	1				5					10					15	
[5349]	Gly	Glu	Thr	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Thr	Ala	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro	Val
[5350]					20					25					30	
[5351]	Gly	Pro	Ile	Gln	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Glu	Leu	Ile
[5352]					35					40					45	
[5353]	Tyr	Asn	Gln	Lys	Glu	Gly	His	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	Asp
[5354]		50						55					60			
[5355]	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Asn	Ile
[5356]	65					70					75				80	
[5357]	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	Gly
[5358]					85					90					95	
[5359]	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser
[5360]					100					105					110	
[5361]	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser										
[5362]					115											
[5363]	<210> 388															
[5364]	<211> 119															
[5365]	<212> PRT															
[5366]	<213> 人工序列															
[5367]	<220>															
[5368]	<223> SIRP β 1域1 (IgV域)															
[5369]	<400> 388															
[5370]	Glu	Asp	Glu	Leu	Gln	Val	Ile	Gln	Pro	Glu	Lys	Ser	Val	Ser	Val	Ala
[5371]	1				5					10					15	
[5372]	Ala	Gly	Glu	Ser	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Ala	Met	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro
[5373]					20					25					30	
[5374]	Val	Gly	Pro	Ile	Met	Trp	Phe	Arg	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Arg	Glu	Leu
[5375]					35					40					45	
[5376]	Ile	Tyr	Asn	Gln	Lys	Glu	Gly	His	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser
[5377]		50						55					60			
[5378]	Glu	Leu	Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Leu	Asp	Phe	Ser	Ile	Ser	Ile	Ser	Asn
[5379]	65					70					75				80	
[5380]	Ile	Thr	Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys
[5381]					85					90					95	

[5382]	Gly	Ser	Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu
[5383]						100				105					110	
[5384]	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Pro	Ser									
[5385]						115										

SIRP β :					
同型1	000241	1	MPVPASWPHLPSPFLLMTLLGLRLTGVA	60	GEDELQVIQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLI
同型3	Q5TFQ8	1	MPVPASWPHLPSPFLLMTLLGLRLTGVA	60	GEELQVIQPKSISVAAGESATLHCTVTSII
			*****;		*****;
同型1	000241	61	PVGPIWFRGAGAGREL	120	IYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPADAGTYYC
同型3	Q5TFQ8	61	PVGPIWFRGAGPGREL	120	IYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRISNITPADAGTYYC
			*****;		*****;
同型1	000241	121	VKFRKGSDDVEFKSGAGTELSVR	180	AKPSAPVWVGPAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDIT
同型3	Q5TFQ8	121	VKFRKGSDDHVEFKSGAGTELSVR	180	AKPSAPVWVGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDIT
			*****;		*****;
同型1	000241	181	LKNFKNGWELSDFQTNVDPAGDS	240	VSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVCEIAHITLQGDPLR
同型3	Q5TFQ8	181	LKNFKNGWELSDFQTNVDPAGDS	240	VSYSIHSTAKVLTREDVHSQVCEVAHVTLQGDPLR
			*****;		*****;
同型1	000241	241	GTANLSEAIRVPPPTLEVTQQPMRA	300	ENQANVTCQVSNFYPRGLQLTWLENGVSR
同型3	Q5TFQ8	241	GTANLSEAIRVPPPTLEVTQQPMRA	300	ENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGVSR
			*****;		*****;
同型1	000241	301	LLENKDGTYNMMMSWLLVNTCAHR	360	DDWVLTQVVEHDGQQAQVSKSYALEISAHQKEHGS
同型3	Q5TFQ8	301	LLENKDGTYNMMMSWLLVNVSAHR	360	DDVKLTQVVEHDGQPAVSKSHDLKVS
			*****;		*****;
同型1	000241	361	HEAALAPTAPLLVALLGPKLLLVG	398	VSATYICWKQKA
同型3	Q5TFQ8	361	PGPALASAAPLLIAFLGPKVLLV	398	GVSVIYVYWKQKA
			*****;		*****;

图1A

SIRP B :					
同等型1	000241	1	MPVPASWPHLPSPFL-LMTLLGLRTGVAGEDELQVQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSL	59	
同等型3	P78324	1	MEPAGPAPGRLGPLCLLLAASCANSGVAGEEELQVQPKSVLVAAGETATLRCATSL	60	
同等型1	000241	60	IPVGPIMNFRGAGAGRELIYNQKEGHFPRVTTVSELTKRNNLDFSISISNITPADAGTYV	119	
同等型3	P78324	61	IPVGPIQWFRGAGPRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTAKNNMDFSIRIGNITPADAGTYV	120	
同等型1	000241	120	CVKFRKGSDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVWSGPAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDI	179	
同等型3	P78324	121	CVKFRKGSDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVWSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI	180	
同等型1	000241	180	TLKWFKNGNELSDFQTNVDPAGDSVSYIHSSTARVVLTRGDVHSQVCEIAHITLQGDPL	239	
同等型3	P78324	181	TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYIHSITAKVVLTRQDVHSQVCEVAHVITLQGDPL	240	
同等型1	000241	240	RGTANLSEAIRVPPTLEVTQOPMRAENQANVTQVSNFYPRGLQLTWLENGNVSRTEATAS	299	
同等型3	P78324	241	RGTANLSEAIRVPPTLEVTQOPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTEATAS	300	
同等型1	000241	300	TLIENKDGTYNMMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHGDQQAQVSKSYALEISAHQKEHGS	359	
同等型3	P78324	301	TVTENKDGTYNMMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHGDQPAVSKSHDLKVSAPKQESNT	360	
同等型1	000241	360	THEAALAPTAPLLVALLGPKLLVVGVSATYICWKQKA-----	398	
同等型3	P78324	361	AAENTGSNERNIYVVGWVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI	420	
同等型1	000241	399	TQDTNDITYADNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSQPASEDTLYADLQWHLNR	398	
同等型3	P78324	421	TPKQPAPKPEPSEYASVQVPRK-----	480	
同等型1	000241	399		398	
同等型3	P78324	481		504	

图1B

人	000241	1	MPVPASWPHLPSPFLMTLLGRLTGVAGEDELOVQPEKSVSVAAGESATLRCAMTSLI	60
小鼠	Q8BFX8	1	MLLLDAWTHIPHCVLILLILLGLKG--AAVRELKVIQPKVSFFVGAGGSATLNCVTYLL	58
			* : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	61	PVGPIWFRGAGAGRELINQKEGHEFPRVTTVSELTKRMNLDISISNITPADAGTYC	120
小鼠	Q8BFX8	59	PVGPIKWYRGVGSRLLIYPTIGEYFPRIITSVDVKKRSNLDISIRISNVTADSGTYC	118
			***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	121	VKFRKGGP-DDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPWVGPAVRATPEHTVSFTCESHGFSPRDI	179
小鼠	Q8BFX8	119	VKFQSGSEPDIEIQSGGGTELSVFAKSSPMVSGPAARAVPQQTVTFTCRSHGFFPQNL	178
			***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	180	TLKWFKNGNELSDFQINVDPAAGDSVSYSIHSTARVVLTRGDVHSQVCEIAHITLQGDPL	239
小鼠	Q8BFX8	179	TLKWFKNGNEISHLETSVEPEITSYRVSSIVQVLEPRDVRSQIICEVDHVTLDRAPL	238
			***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	240	RGIANLSEAIRVPPTLEVTQQPMRAENQANVTCQVSNFYPRGLQLTWLENGNVSRTETAS	299
小鼠	Q8BFX8	239	RGIAHISEIIQVPPTLEISQQPTMVMNVINVTQIQKFYPRRFQVTLWLENGNISREVPF	298
			***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	300	TLIENKDGTYNMMSWLLVNTCAHRDDVVLTCQVEHDGQQAQVSKSYALEISAHQKEHGSDI	359
小鼠	Q8BFX8	299	THIVNKDGTYNWMISWLLVNIISALEENMVVTCQVEHDGQAEVIEHTVTVVTEHQRVKGTST	358
			***** : * * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	
人	000241	360	THEAALAPTAPLLVALLGPKLLLVGVSATYICWKQKA	398
小鼠	Q8BFX8	359	MSELKTAGIAKIPVAVLLGSKILLIAATVIYMRKKQNA	397
			* * * * * : * * * * * : * * * * * : * * * * *	

图2

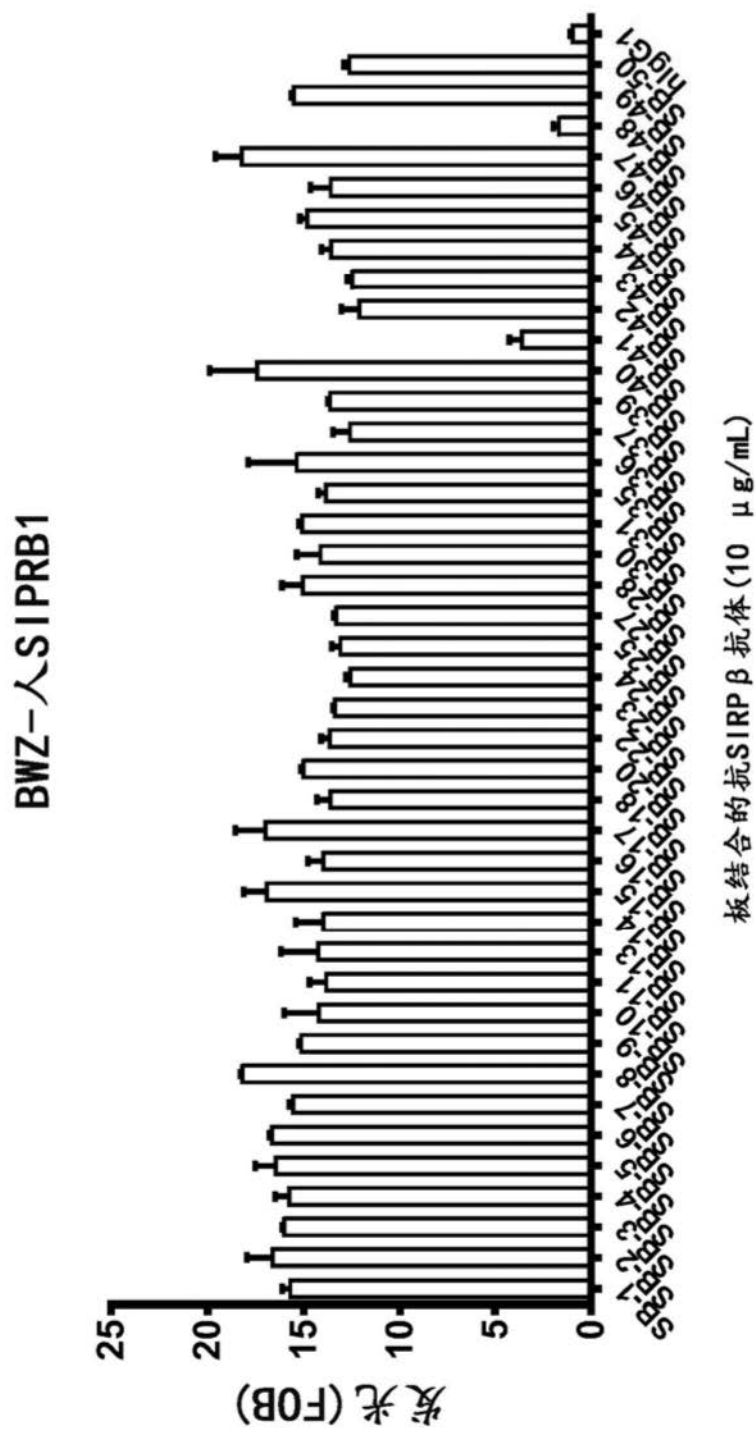


图3A

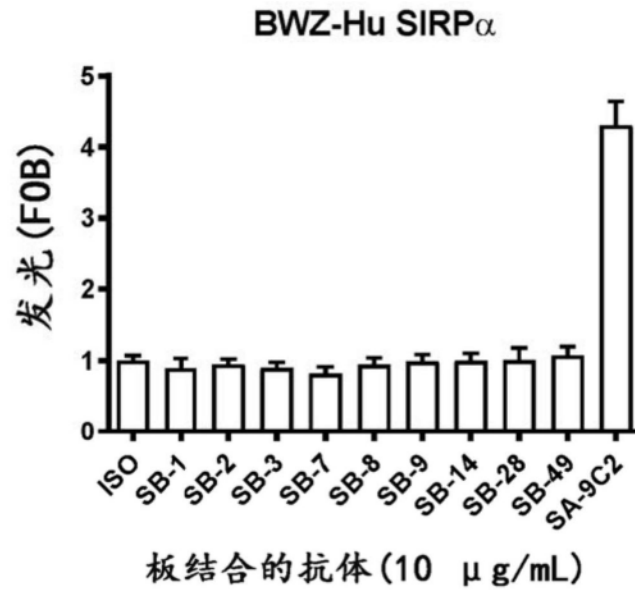


图3B

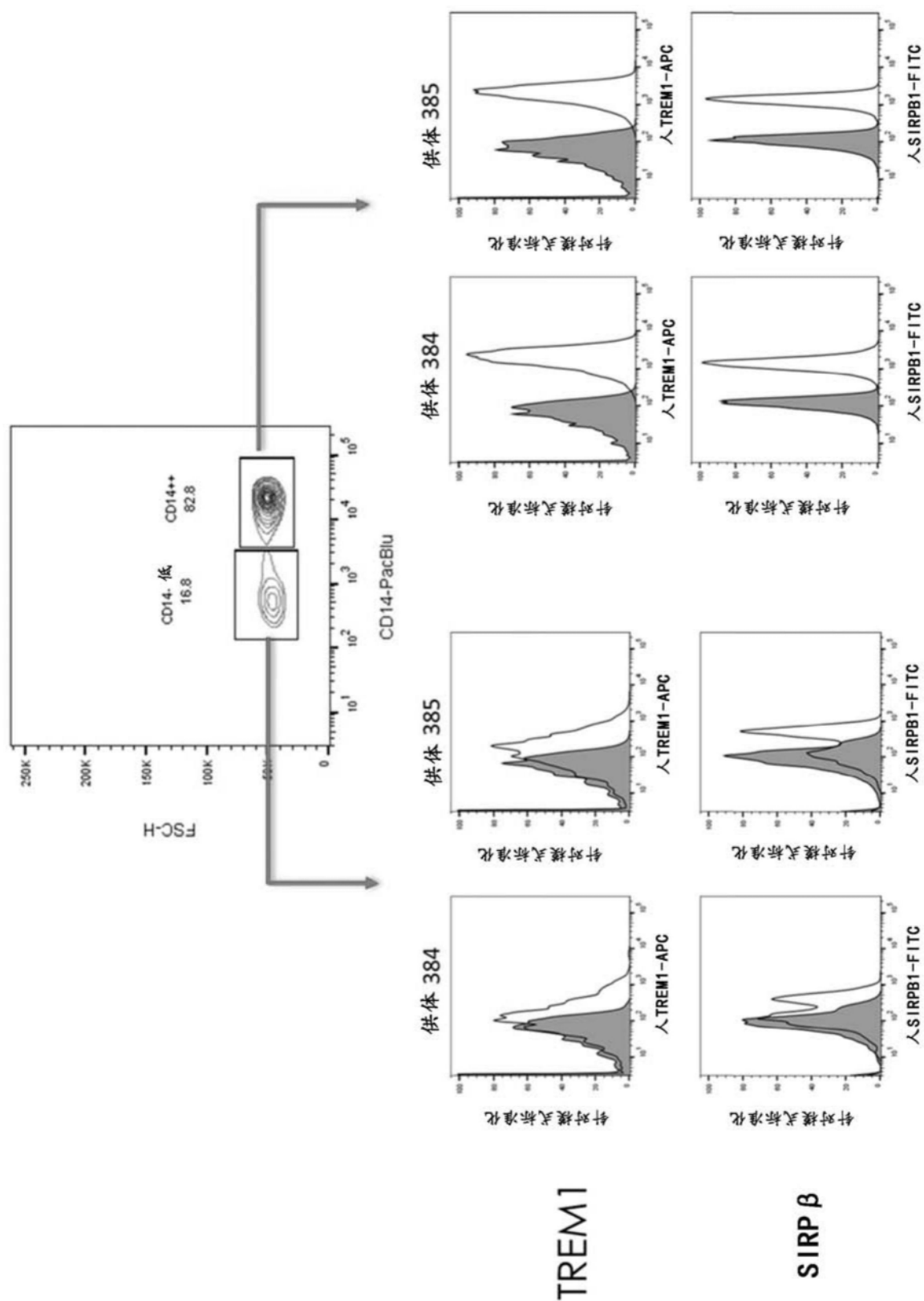


图4A

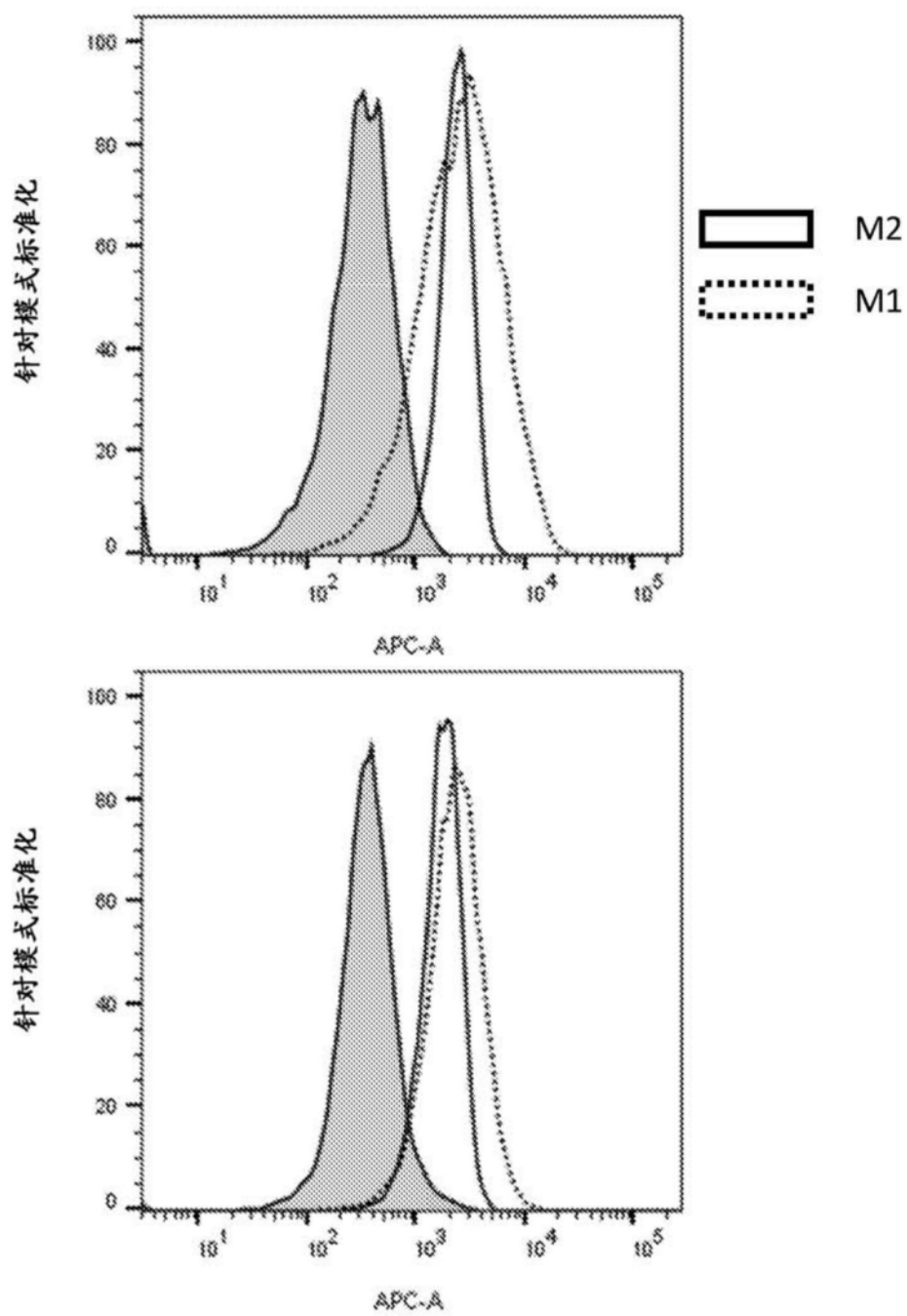


图4B

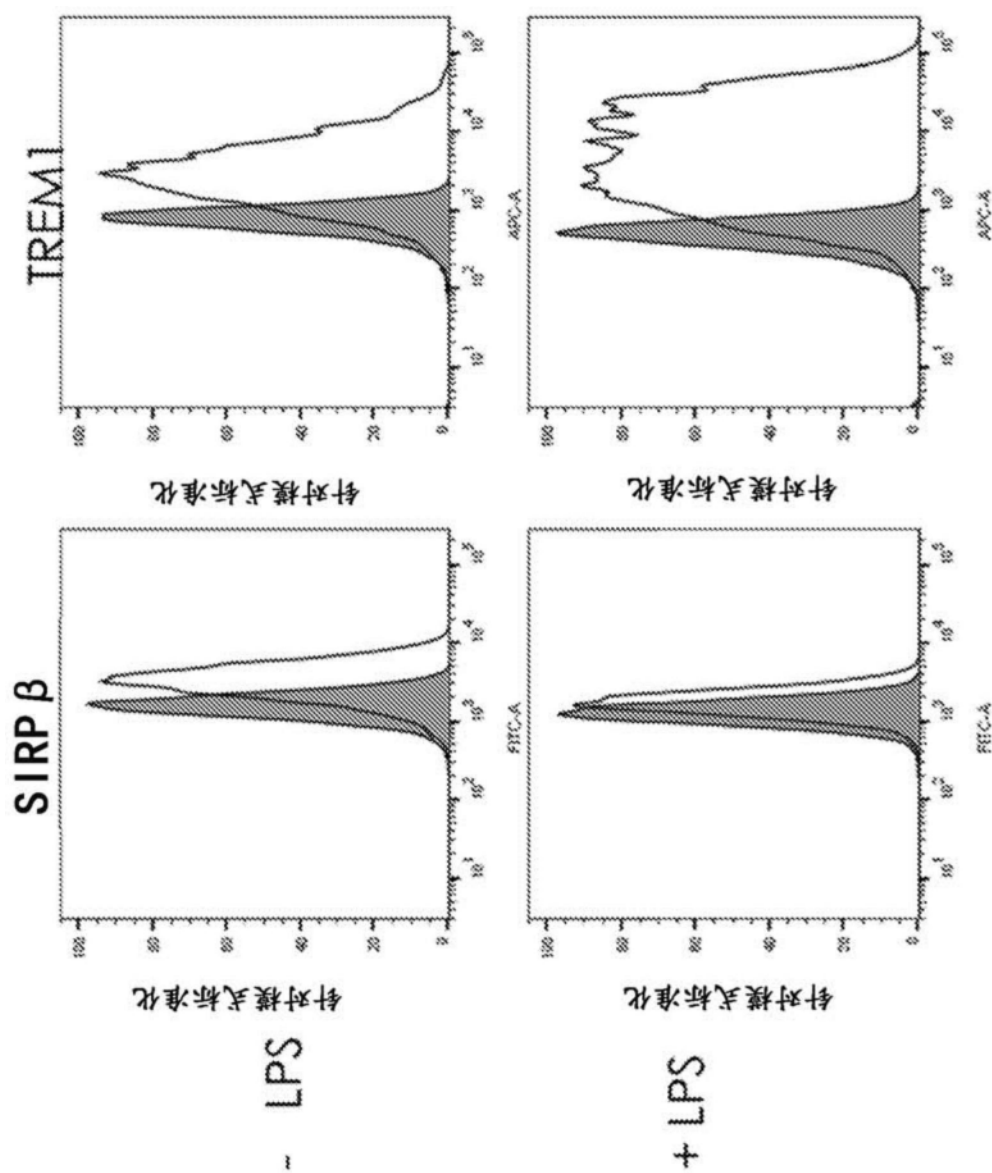


图4C

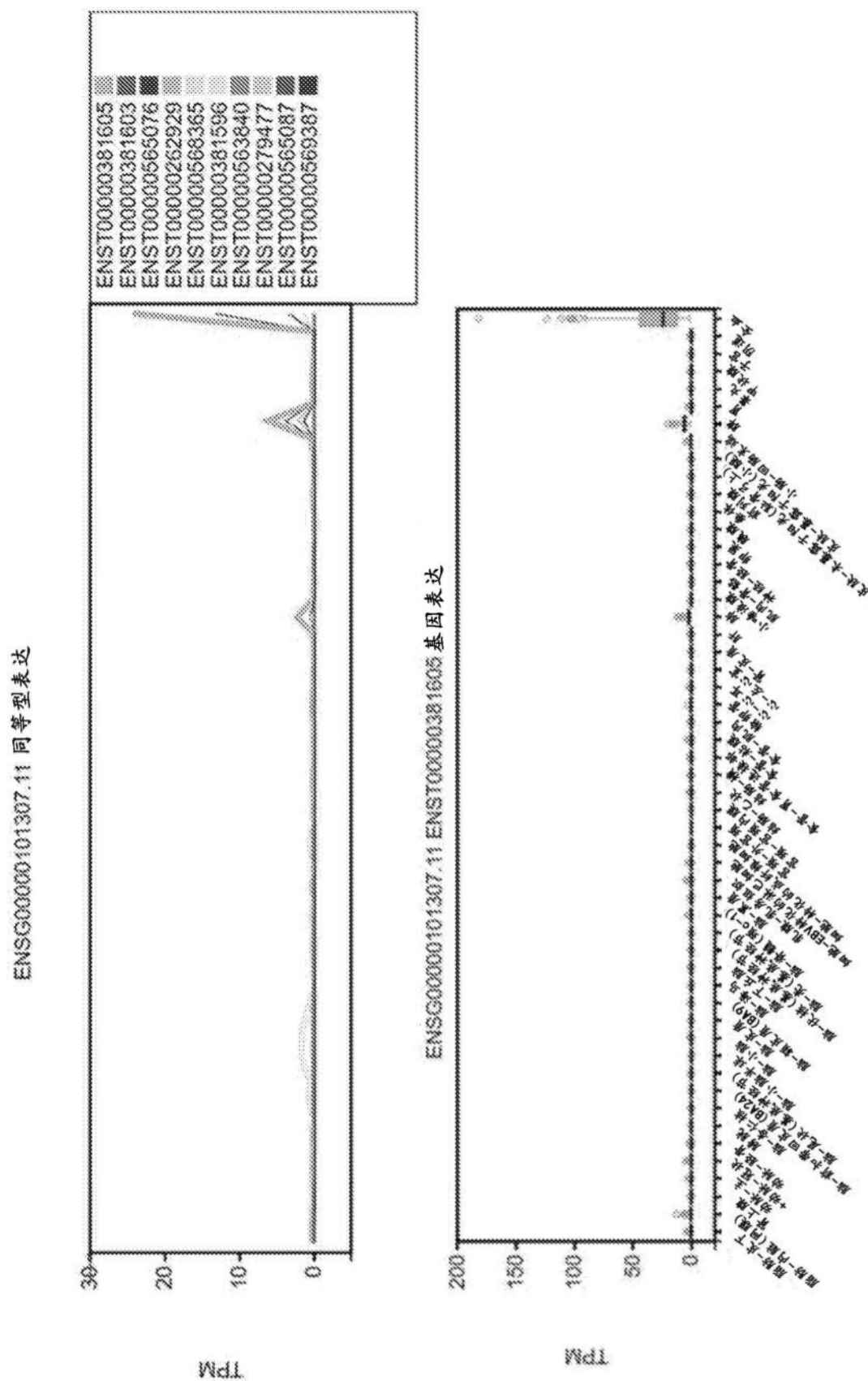


图5A

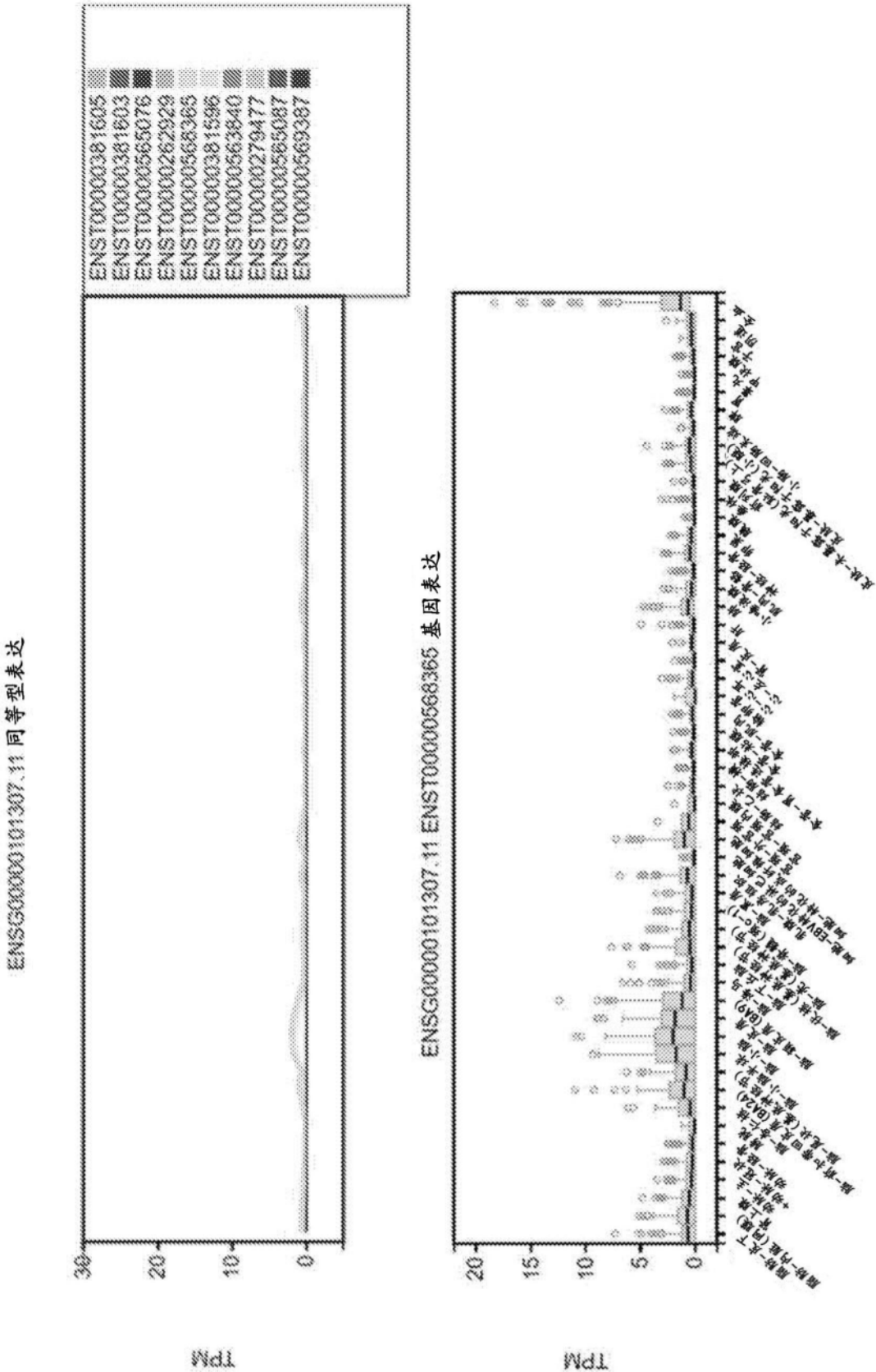


图5B

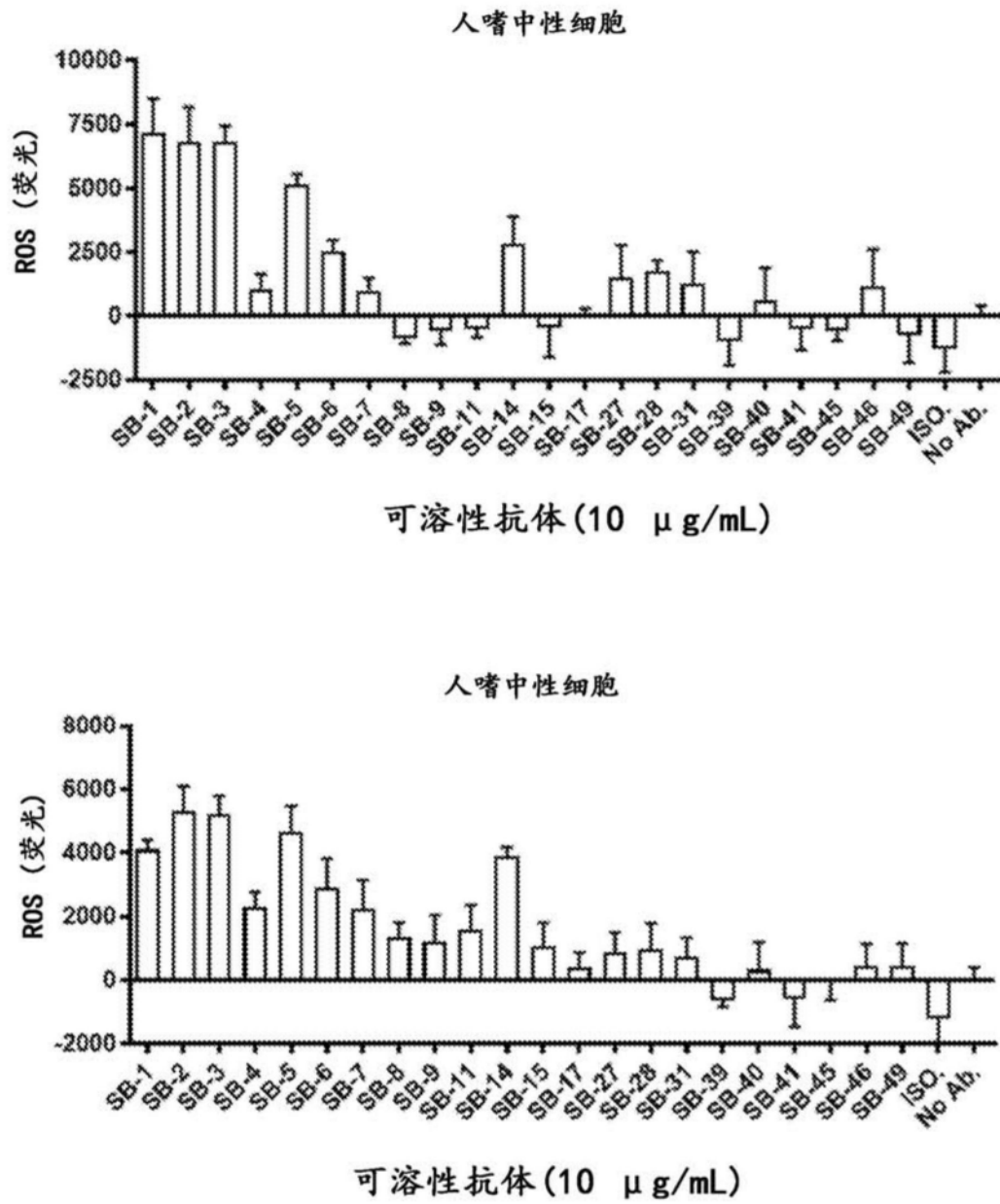


图6A

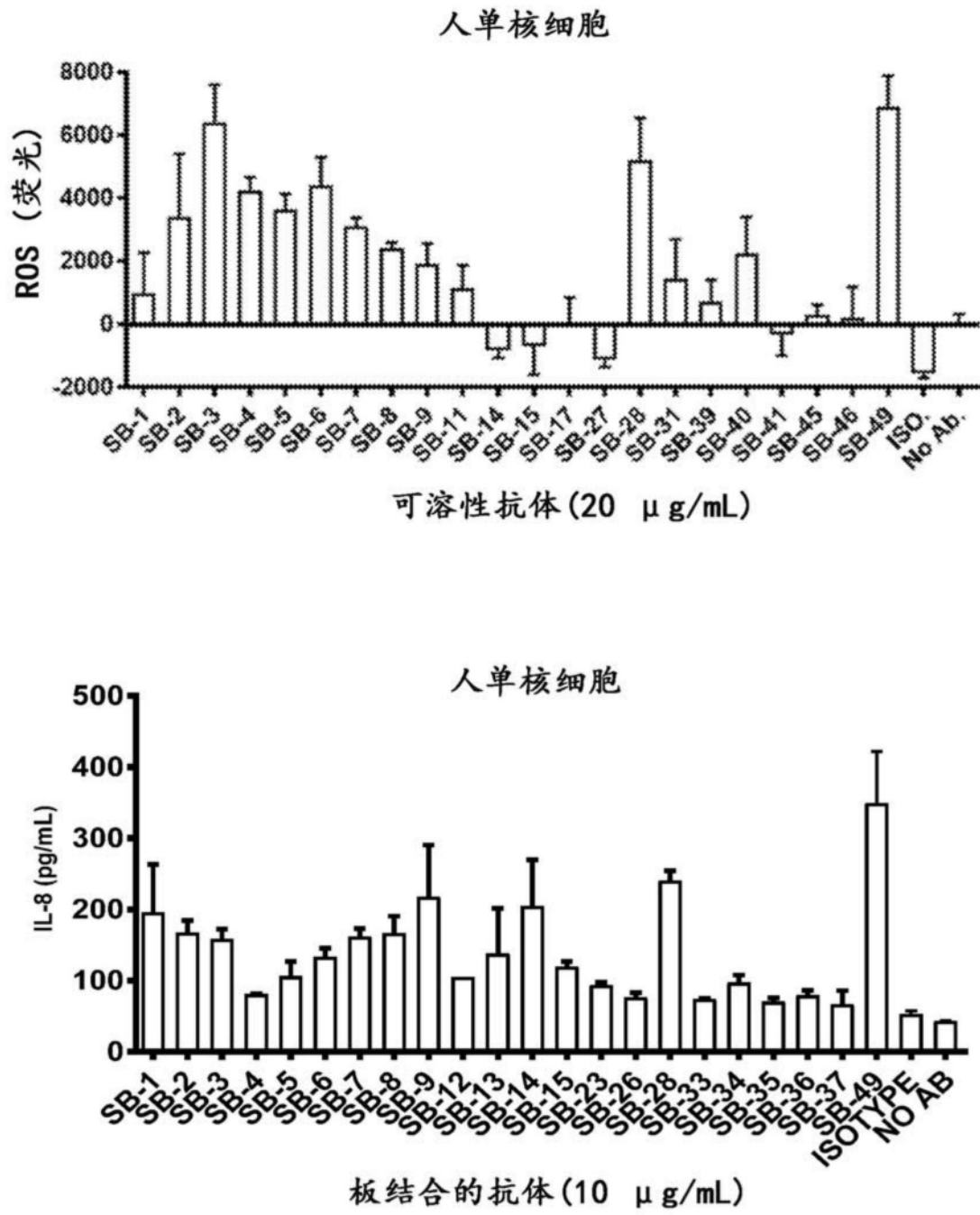
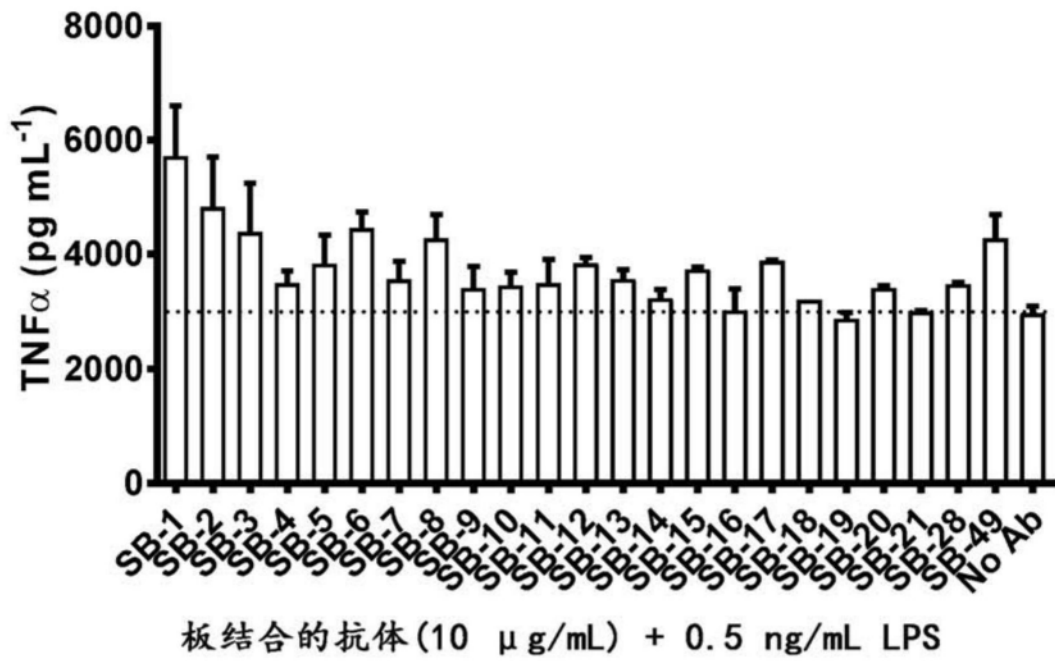


图6B

人巨噬细胞



人DC + LPS

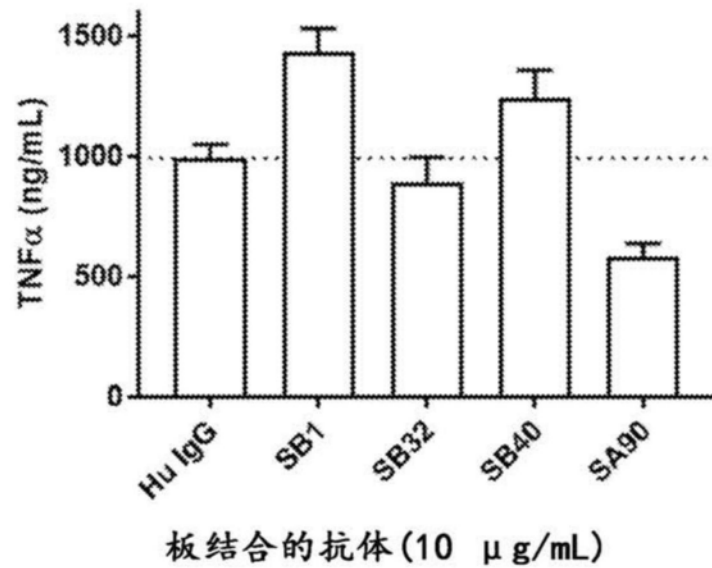


图6C

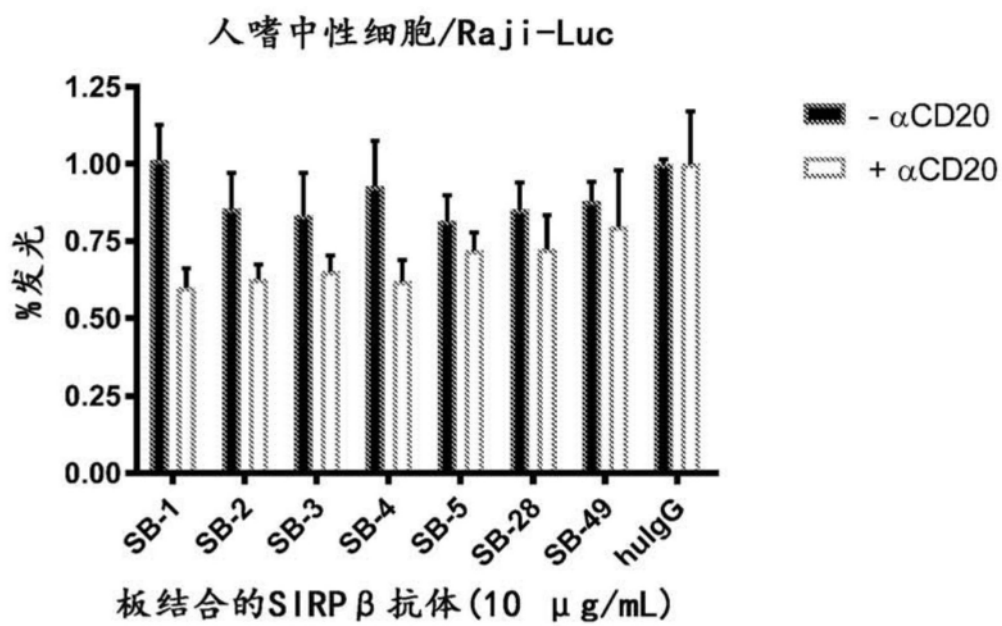


图7

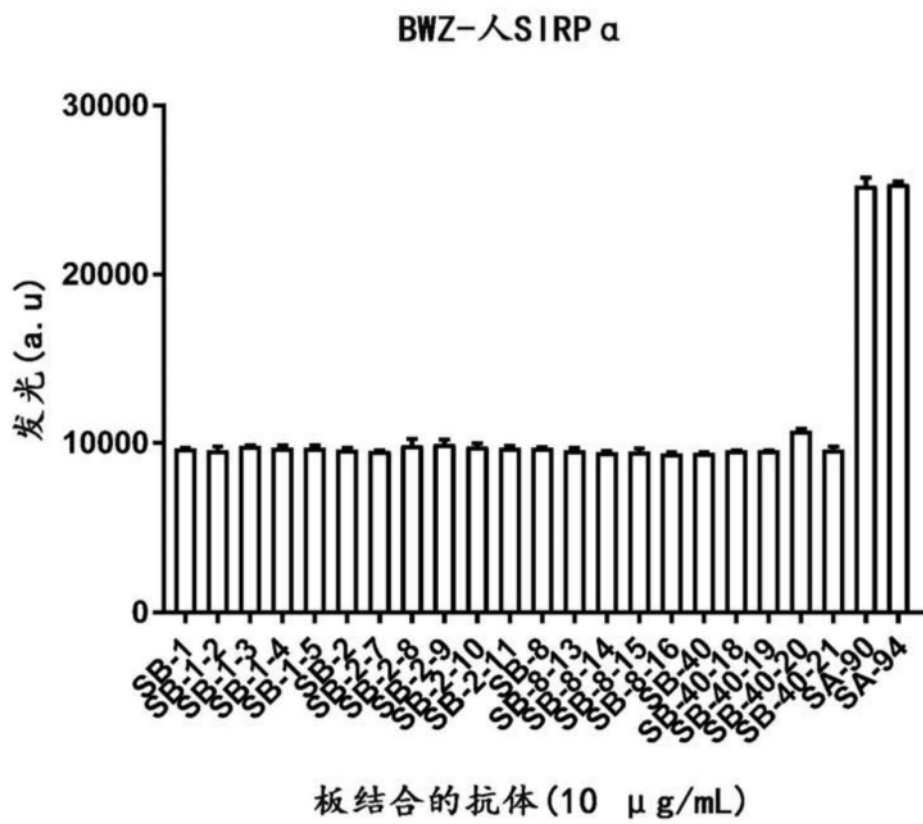
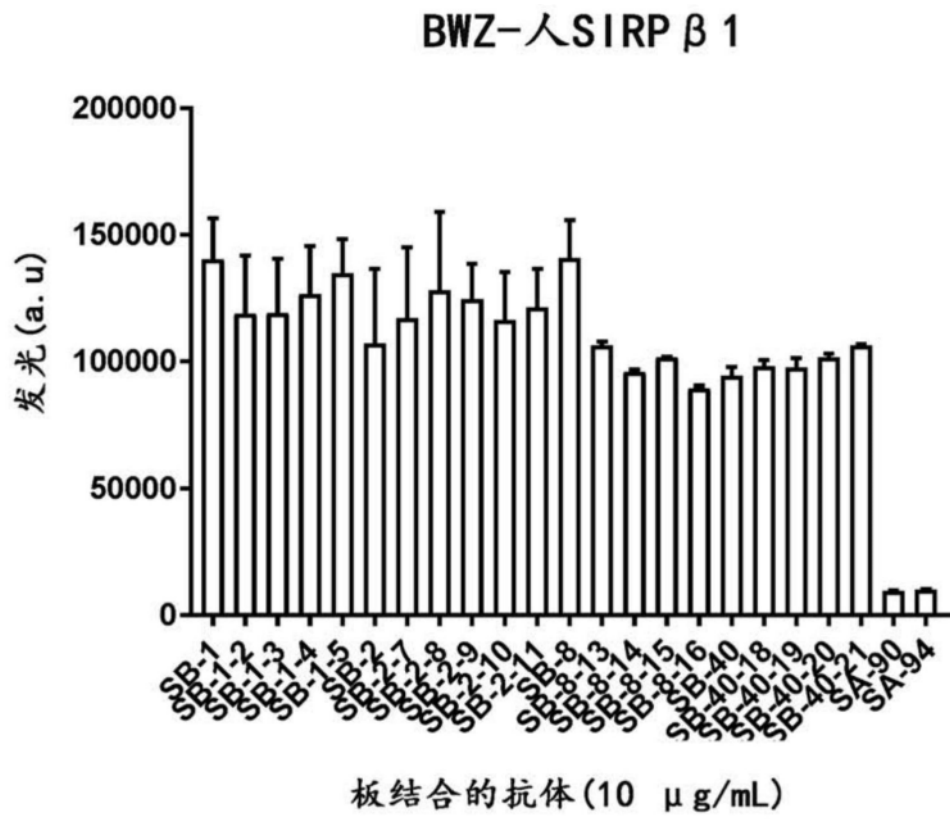


图8

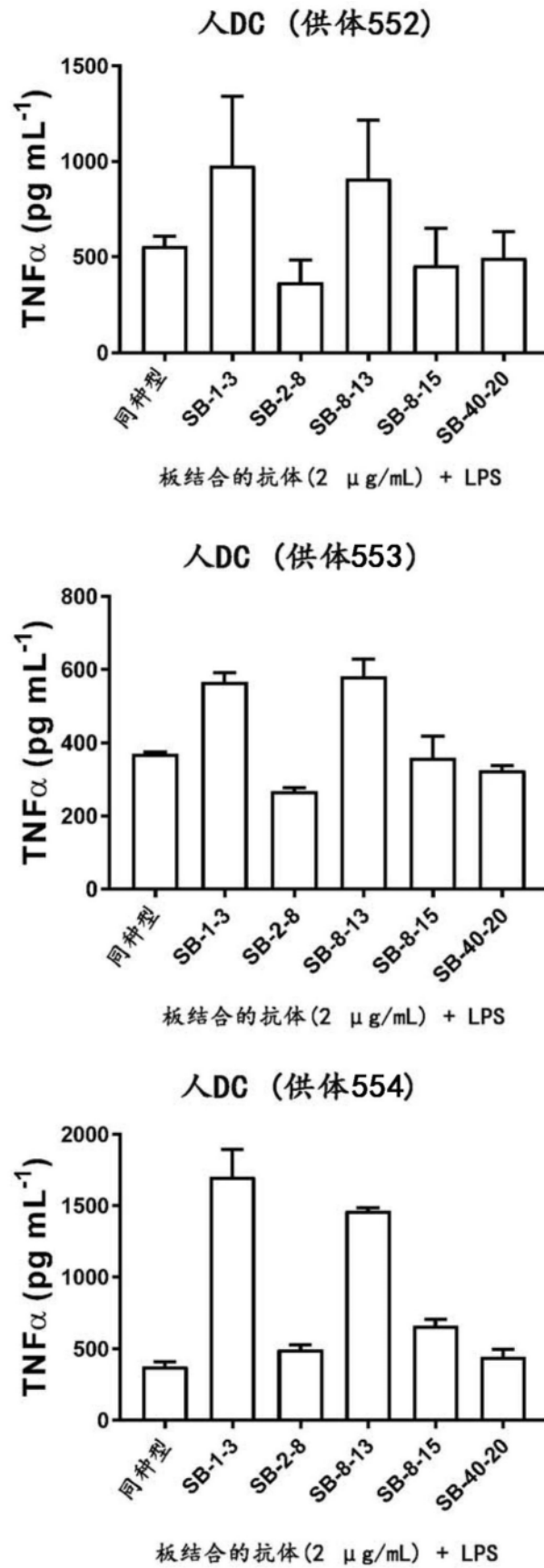


图9

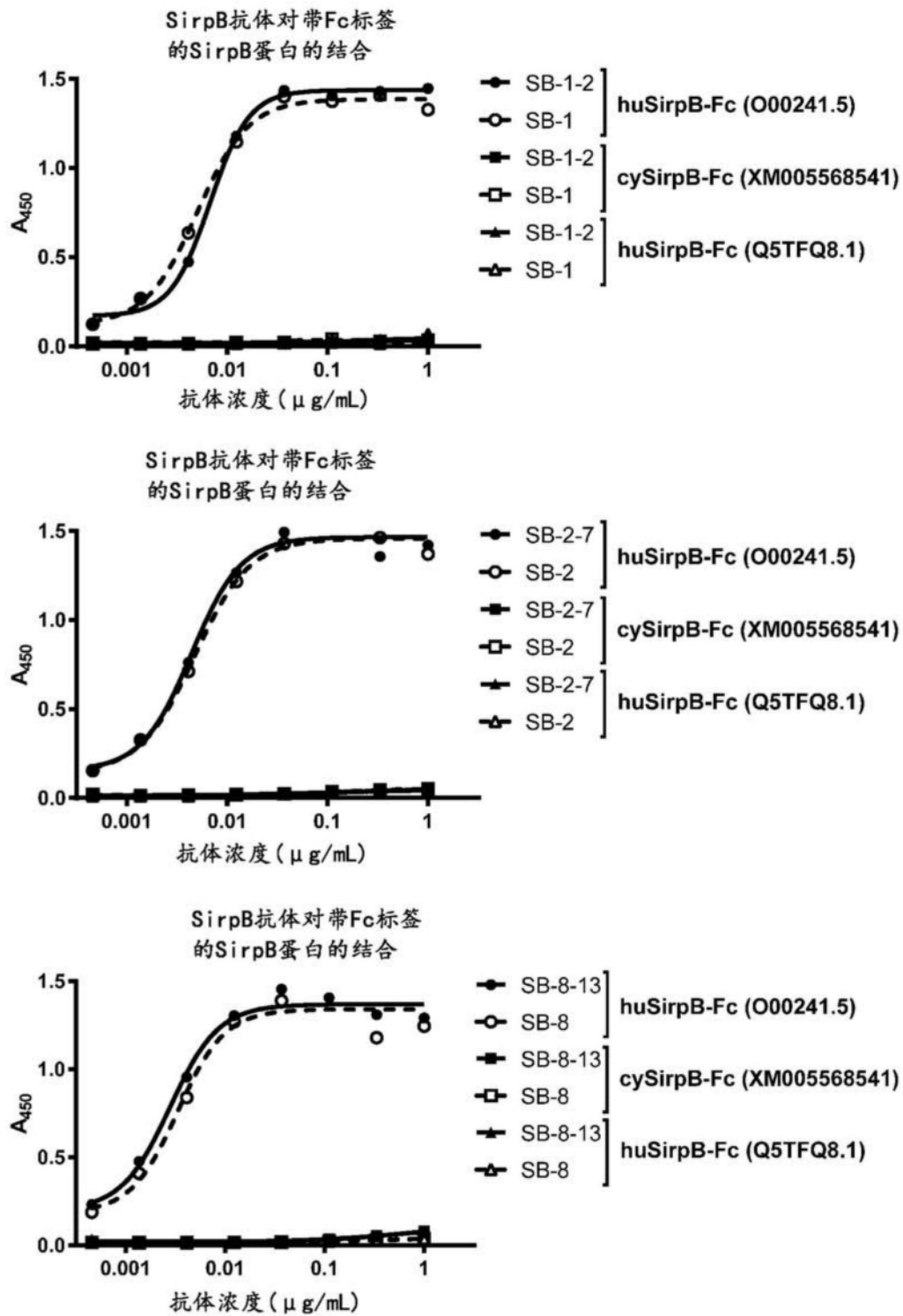


图10A

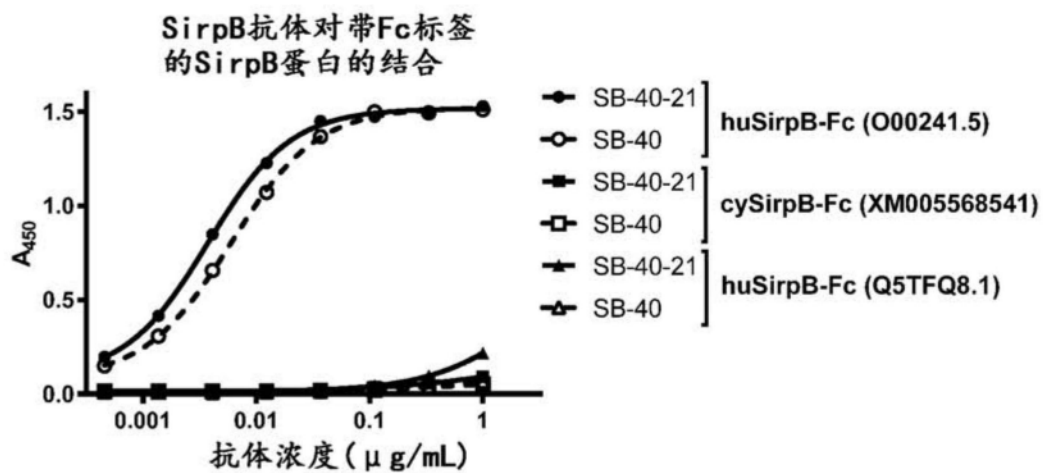


图10B

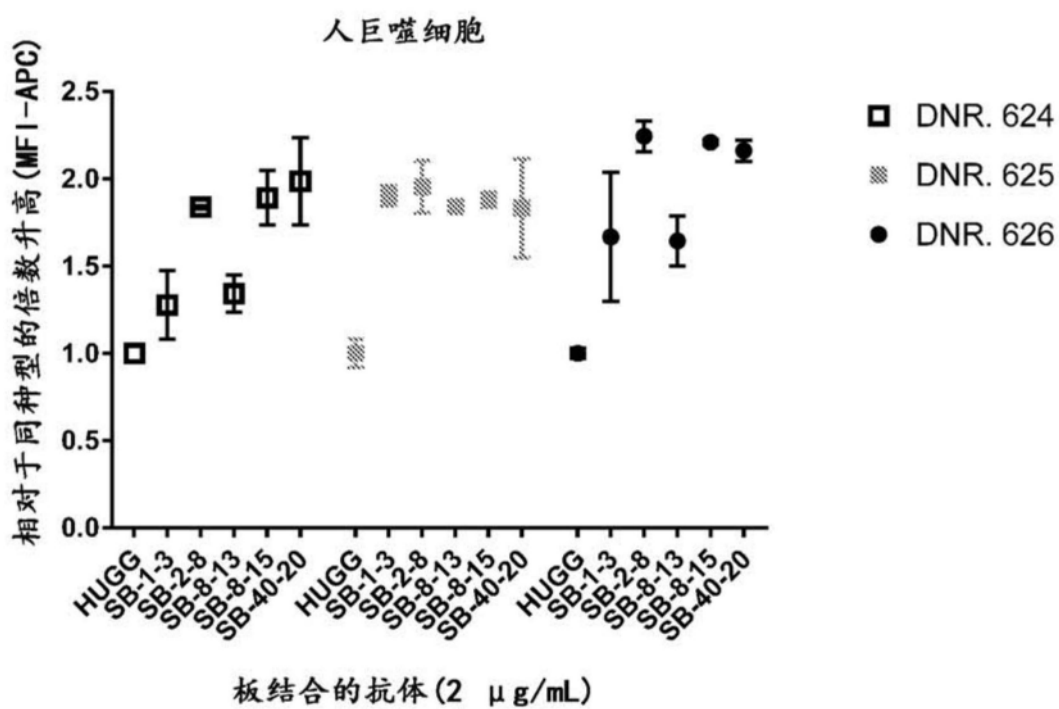


图11A

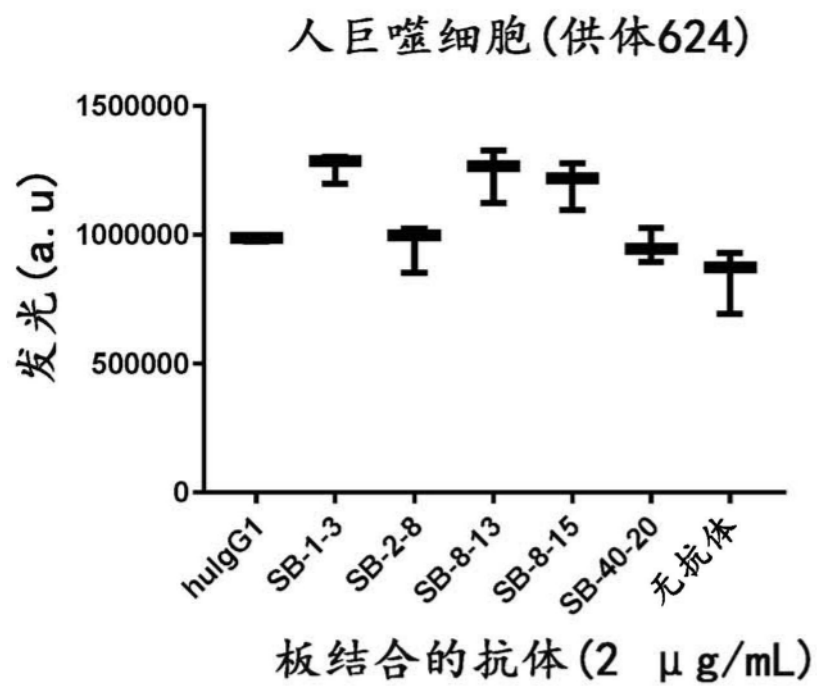


图11B

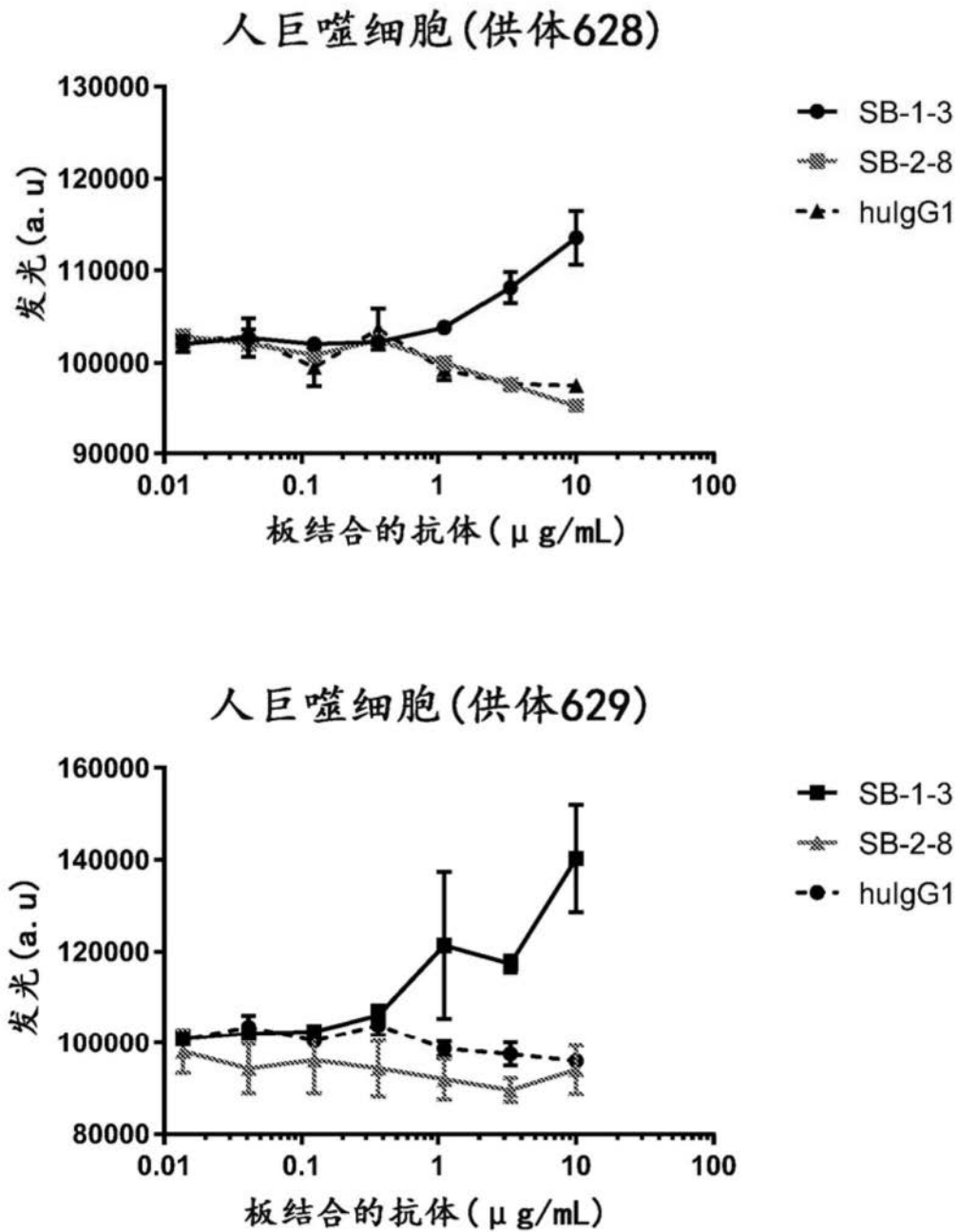


图12

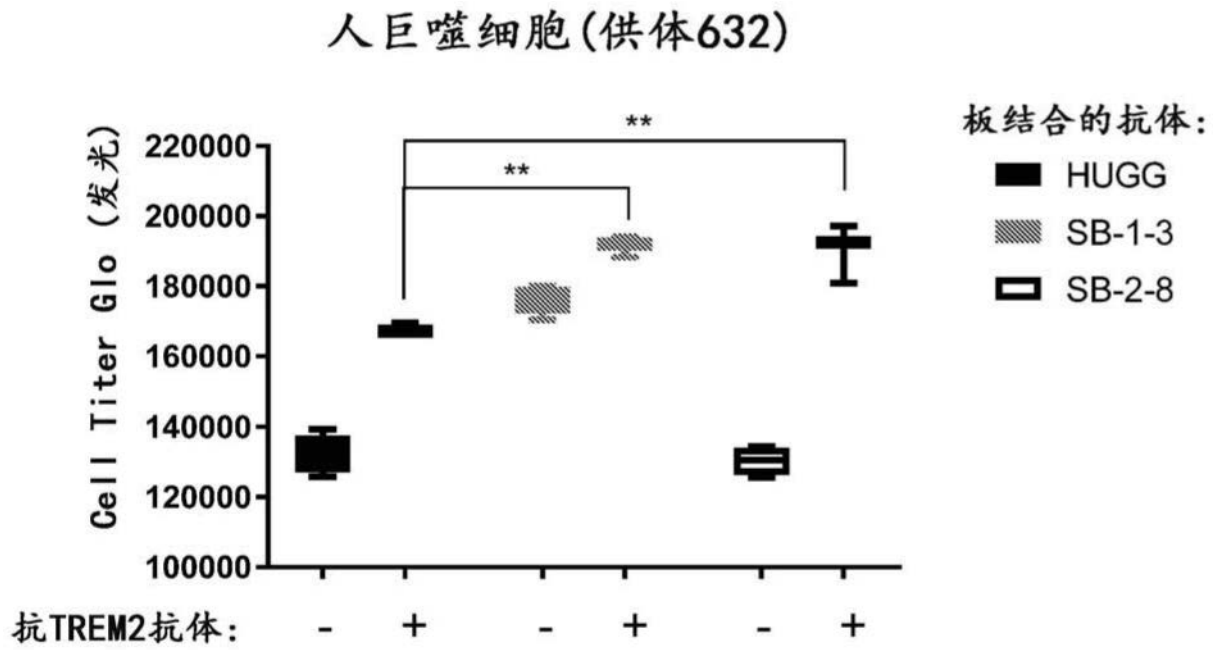


图13

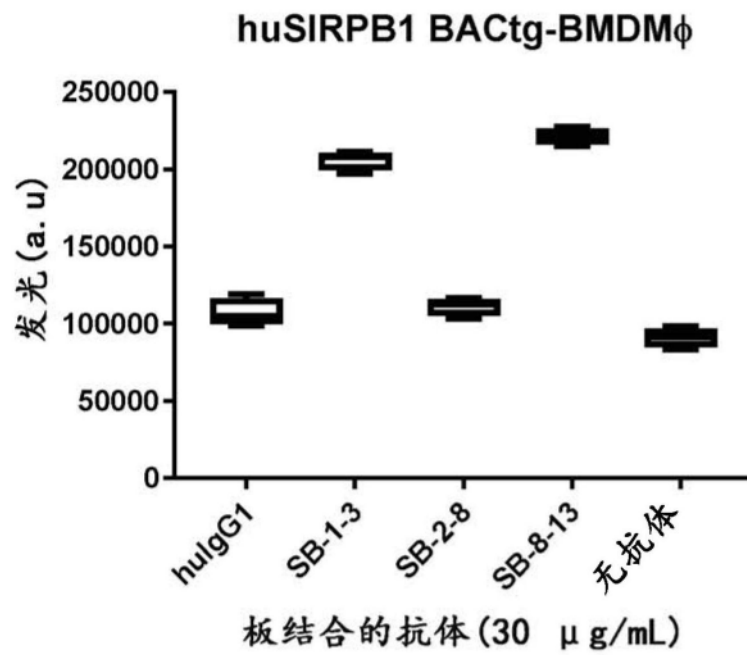


图14A

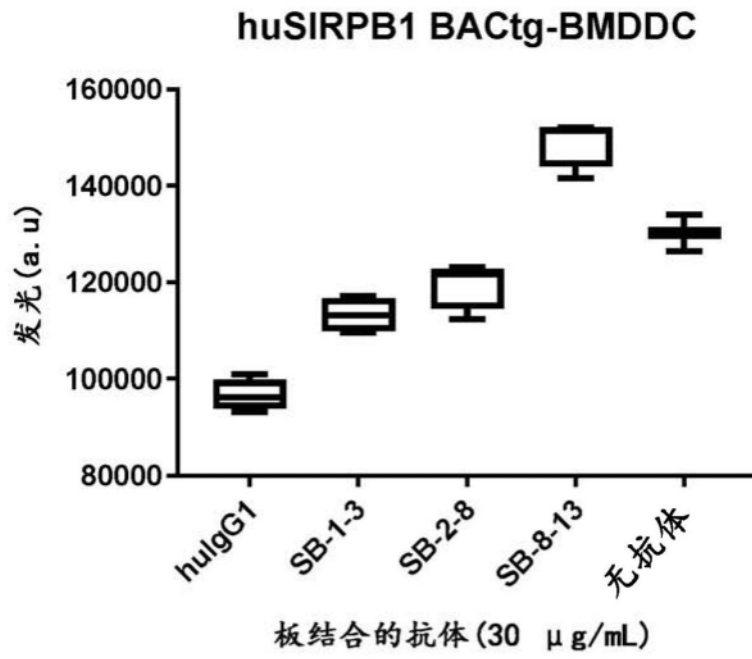


图14B

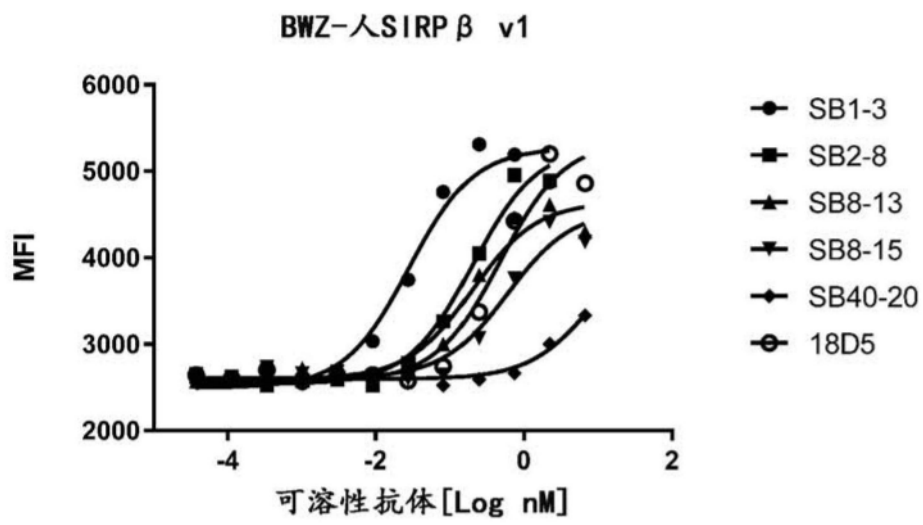


图15A

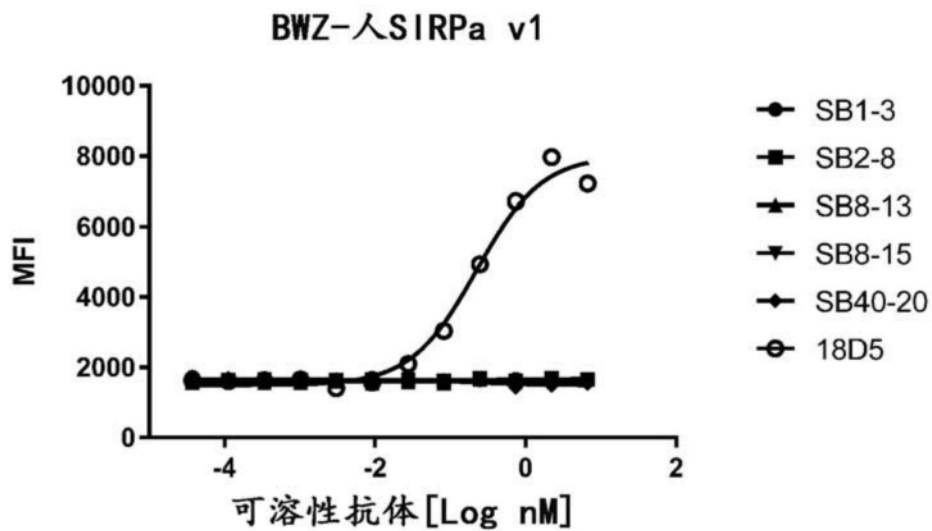


图15B

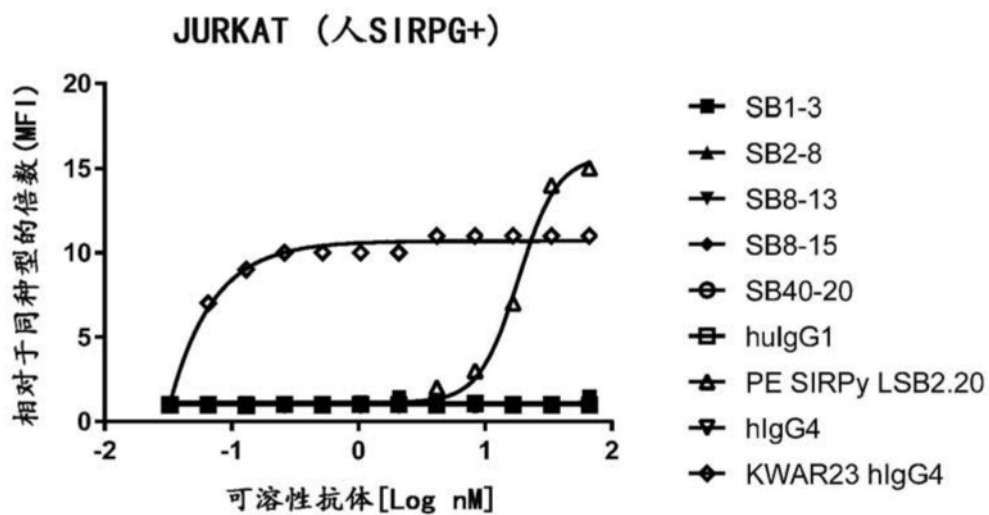


图15C