



1. 一种稳定的抗体配制品, 包含:

a. 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段, 其中:

(I) 该抗体包含一组CDR: HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代, 其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199; 并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369; 并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239; 并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域, 其中:

iv. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362; 或

vi. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232; 并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代, 这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85; 或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域, 其中:

iv. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

v. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367; 或

vi. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237; 并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

i v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

vi. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I) - (V)的任意组合;以及

b. 约50mM至约400mM的黏度调节剂;

c. 约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;以及

d. 配制缓冲液。

2. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该配制缓冲液基本上不含磷酸盐。

3. 如权利要求2所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂选自下组,该组由以下各项组成:组氨酸、精氨酸、赖氨酸、聚乙烯醇、聚烷基纤维素、羟烷基纤维素、甘油、聚乙二醇、葡萄糖、右旋糖和蔗糖。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的抗体配制品,其中该非离子表面活性剂选自下组,该组由以下各项组成:Triton X-100、Tween 80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、壬苯醇醚-9、泊洛沙姆、硬脂醇或脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的抗体配制品,其中该配制缓冲液是乙酸盐缓冲液、TRIS缓冲液、HEPES缓冲液、盐酸盐缓冲液、精氨酸缓冲液、甘氨酸缓冲液、柠檬酸盐缓冲液或TES缓冲液。

6. 如权利要求5所述的抗体配制品,其中该配制缓冲液是精氨酸缓冲液。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品进一步包含约100mM至约200mM NaCl。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品具有约5至约8的pH。

9. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200。

10. 如权利要求9所述的抗体配制品,其中这些氨基酸取代包括在这些CDR内一个或多个以下残基处的氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HCDR2中的53、57;

在HCDR3中的97、98、99、101、102;

在LCDR1中的27、27A、27B、31;

在LCDR2中的56;或

在LCDR3中的92、93、94、95、95A、95B、95C、96、97。

11. 如权利要求9所述的抗体配制品,该抗体配制品另外包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

12. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ), 其中:

(I)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240。

13. 如权利要求9或12所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括抗体VH结构域和抗体VL结构域,其中该VH结构域包括HCDR1、HCDR2、HCDR3和第一框架并且该VL结构域包括LCDR1、LCDR2、LCDR3和第二框架。

14. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括VH结构域,其中:

- a. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;
- b. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或
- c. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113。

15. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括VL结构域,其中:

- a. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- b. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- c. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;  
在LFW2中的38、42;或  
在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

16. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括VH和VL结构域,其中:

- a. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- b. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- c. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;  
在HFW4中的105、108、113;  
在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

17.如权利要求1至16中任一项所述的抗体配制品,其中所述配制品在约40℃下储存至少1个月是稳定的。

18.如权利要求1至17中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在约40℃下储存1个月具有小于1000个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。

19.如权利要求1至88中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在23℃下具有小于20cP的黏度。

20.一种稳定的抗体配制品,包含:

a.约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4Ra)的抗体或其片段,其中:

(I)该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III)该抗体包含VH结构域,其中:

i.该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

ii.该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

iii.该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12；

在HFW2中的37、48；

在HFW3中的68、84、85；或

在HFW4中的105、108、113；

(IV) 该抗体包含VL结构域，其中：

vii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197；

viii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367；或

ix. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237；并且，

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代，这些残基使用卡巴特标准编号：

在LFW1中的1、2、3、9；

在LFW2中的38、42；或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域，其中：

vii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197；

viii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367；或

ix. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237；并且，

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代，这些残基使用卡巴特标准编号：

在HFW1中的11、12；

在HFW2中的37、48；

在HFW3中的68、84、85；

在HFW4中的105、108、113；

在LFW1中的1、2、3、9；

在LFW2中的38、42；或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或 (I) - (V) 的任意组合；以及

b. 约50mM至约400mM的精氨酸；

c. 约0.002%至约0.2%的聚山梨醇酯80；以及

d. 约10mM至约40mM的L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

21. 一种稳定的抗体配制品，包含：

b. 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段，其中：

(I) 该抗体包含一组CDR: HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代，其中：

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;  
HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;  
HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;  
LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;  
LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且  
LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

vii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;  
viii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或  
ix. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

vii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;  
viii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或  
ix. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;  
在LFW2中的38、42;或  
在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

vii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

viii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

ix. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I) - (V)的任意组合;以及

b. 约190mM的精氨酸;

c. 约0.04%的聚山梨醇酯80;以及

d. 约25mM的L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在约25℃下储存至少3个月是稳定的。

23. 如权利要求1至22中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在约5℃下储存至少18个月是稳定的。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的抗体配制品,其中在约40℃下储存至少1个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少80%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的抗体配制品,其中在约5℃下储存至少6个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少80%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

26. 如权利要求1至25中任一项所述的抗体配制品,其中在约40℃下储存至少1个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少50%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

27. 如权利要求1至26中任一项所述的抗体配制品,其中在约5℃下储存至少6个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少50%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

28. 一种适合于向人类肠胃外给予的药物单位剂型,包含在适合容器中的如权利要求1至27中任一项所述的抗体配制品。

29. 一种产生稳定的水性抗体配制品的方法,该方法包括:

c. 使抗体纯化至约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体α(hIL-4Rα)的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有

来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域，其中：

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197；

ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367；或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237；并且，

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代，这些残基使用卡巴特标准编号：

在HFW1中的11、12；

在HFW2中的37、48；

在HFW3中的68、84、85；

在HFW4中的105、108、113；

在LFW1中的1、2、3、9；

在LFW2中的38、42；或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或 (I) - (V) 的任意组合；并且

d. 将该分离的抗体放置于稳定化配制品中以形成该稳定的水性抗体配制品，其中所得的稳定的水性抗体配制品包含：

i. 约100mg/mL至约200mg/mL的该抗体；

ii. 约50mM至约400mM的黏度调节剂；

iii. 约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂；以及

iv. 配制缓冲液。

30. 一种治疗受试者的肺部疾病或障碍或慢性炎性皮肤疾病或障碍的方法，该方法包括给予治疗有效量的如权利要求1至29中任一项所述的抗体配制品。

## 稳定的抗IL-4R- $\alpha$ 抗体配制品

[0001] 本申请要求2014年9月3日提交的美国临时专利申请号62/045,338的权益,将其披露内容以其全文通过引用结合在此。

[0002] 本申请通过引用结合以文本文件通过EFS-Web与本申请一起提交的序列表,该序列表名称为“IL4R300P1”,创建于2013年5月13日,并且具有214千字节的大小。

### 发明背景

#### 发明领域

[0003] 本发明涉及一种稳定的低黏度抗体配制品,其中该配制品包含高浓度的抗IL4R抗体。在一些实施例中,本发明一般涉及一种稳定的抗体配制品,其包含约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段、约50mM至约400mM的黏度调节剂;约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;和配制缓冲液。在一些实施例中,该配制缓冲液基本上不含磷酸盐。在一些实施例中,本发明涉及一种容器、剂型和/或试剂盒。在一些实施例中,本发明涉及一种制造和使用该稳定的抗体配制品的方法。

#### 背景

[0004] 抗体由于其靶标识别的特异性而一直用于治疗不同疾病和病症,借此在全身性给予后产生高度选择性的结果。为了保持抗体有效,抗体必须在生产、纯化、运输和储存期间维持其生物活性。已开发出新的生产和纯化技术以允许生产大量的高度纯化的单克隆抗体。然而,仍然存在使这些抗体稳定以便运输和储存的难题,并且甚至还存在提供呈适合于给药的剂型的抗体的难题。

[0005] 变性、聚集、污染和粒子形成可以构成抗体配制和储存中的重大障碍。由于抗体的多种多样性,没有适合于所有抗体的储存的通用配方或条件。一种抗体的最佳配制品对于该抗体通常是特定的。另外,取决于抗体的浓度、和/或抗体配制品的期望的物理性质(例如黏度),可能需要进一步定制抗体配制品以适应特异性抗体。抗体储存配制品通常是商业抗体研究和开发过程的重要部分。因此,存在提供可以克服与运输和储存相关联的难题的稳定的水性抗体配制品的需要。

[0006] 本文中参考文献的引用或讨论不应被解释为承认这些是本发明的现有技术。

#### 发明概述

[0007] 本发明涉及一种稳定的低黏度抗体配制品,其中该配制品包含高浓度的抗IL4R抗体。在一些实施例中,本发明一般涉及一种稳定的抗体配制品,其包含约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段、约50mM至约400mM的黏度调节剂;约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;和配制缓冲液。

[0008] 在一些实施例中,本发明涉及一种稳定的抗体配制品,其包含:约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自CDR参考组的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;  
HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;  
LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;  
LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且  
LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

- i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;
- ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或
- iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特(Kabat)标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

- i. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- ii 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- iii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;  
在LFW2中的38、42;或  
在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;  
或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域, 其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代, 这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I) - (V) 的任意组合;以及约50mM至约400mM的黏度调节剂;约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;和配制缓冲液。

[0009] 在一些实施例中, 本发明涉及一种稳定的抗体配制品, 其包含: 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段, 其中:

(I) 该抗体包含一组CDR: HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 其中该组CDR具有来自CDR参考组的10个或更少个氨基酸取代, 其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

i. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;以及约50mM至约400mM的精氨酸;约0.002%至约0.2%的聚山梨醇酯80;和约10mM至约40mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

[0010] 在一些实施例中,本发明涉及一种稳定的抗体配制品,其包含:约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ )的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自CDR参考组的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

i. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,  
其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;以及约190mM精氨酸;约0.04%聚山梨醇酯80;和约25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

[0011] 在一些实施例中,本发明涉及一种适合于向人类肠胃外给予的药物单位剂型,该药物单位剂型包含在合适的容器中的本文所述的任何一种抗体配制品。

[0012] 在一些实施例中,本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒包含本文所述的任何抗体配制品、如本文所述的容器、如本文所述的单位剂型或如本文所述的预填充的注射器。

[0013] 在一些实施例中,本发明涉及一种产生稳定的水性抗体配制品的方法,该方法包括:

A. 将抗体纯化至约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ )的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自CDR参考组的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;并且

B. 将该分离的抗体放置在稳定化配制品中以形成该稳定的水性抗体配制品,其中该所得稳定的水性抗体配制品包含:

i. 约100mg/mL至约200mg/mL的抗体;

ii. 约50mM至约400mM的黏度调节剂;

iii. 约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;以及

iv. 配制缓冲液。

[0014] 在一些实施例中,本发明涉及一种治疗受试者的肺部疾病或障碍、或炎性皮肤障碍的方法,该方法包括给予治疗有效量的本文所述的任一种抗体配制品。

附图简要说明

[0015] 出于说明本发明的目的,在附图中描绘了本发明的某些实施例。然而,本发明不限于附图中所描绘的实施例的精确安排和手段。

[0016] 图1展示了离子赋形剂如精氨酸-HCL或氯化钠的添加使在23°C下抗IL4R抗体的黏度降低至<10cP。

[0017] 图2是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6) 的配制品中大约150mg/ml的非搅拌的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。

[0018] 图3是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6) 的配制品中大约150mg/ml的搅拌的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。

[0019] 图4是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6)、0.01%聚山梨醇酯80的配制品中大约150mg/ml的搅拌的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。

[0020] 图5是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6) 的配制品中大约150mg/ml的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。这个样品未经受冻融。

[0021] 图6是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6) 的配制品中大约150mg/ml的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。这个样品经受了5X冻融。

[0022] 图7是在含有25mM组氨酸/组氨酸-HCL、190mM精氨酸-HCL (pH 6)、0.01%聚山梨醇酯80的配制品中大约150mg/ml的抗hIL-4R $\alpha$ 的照片。这个样品经受了5X冻融。

[0023] 图8是在(i) pH 5.5、(ii) pH 6.0、或(iii) pH 6.5的抗IL4R抗体配制品在40℃下的总峰面积吸光度(HPSEC)相对于时间的散点图。

[0024] 图9是在(i) 2℃-8℃、(ii) 25℃或(iii) 40℃下储存的抗IL4R抗体配制品的总峰面积吸光度(HPSEC)相对于时间的散点图。

[0025] 图10是在(i) pH 5.5、(ii) pH 6或(iii) pH 6.5的抗IL4R抗体配制品在40℃下8周后的总峰面积减少百分比(HPSEC)相对于T<sub>m1</sub>的散点图。

[0026] 图11是针对在(i) 2℃-8℃、(ii) 25℃、或(iii) 35℃或(iv) 40℃下储存4周的抗IL4R抗体配制品的 $\geq 10\mu\text{M}$ 颗粒/ml的数量相对于稀释剂的柱状图。

[0027] 图12是针对在40℃下储存4周的抗IL4R抗体配制品的 $\geq 10\mu\text{M}$ 颗粒/ml的数量相对于稀释剂的柱状图。

[0028] 图13显示抗体2-42的VH结构域与抗体1的比对(分成表格A、B、C和D)。

[0029] 图14显示抗体2-42的VI结构域与抗体1的比对(分成表格A、B、C和D)。

[0030] 图15显示抗体1-19和21-42的VH结构域与抗体20的比对(分成表格A、B、C和D)。

[0031] 图16显示抗体1-19和21-42的VI结构域与抗体20的比对(分成表格A、B、C和D)。

[0032] 图17显示含有 $>0.01\%$ 聚山梨醇酯80(PS 80)的样品在搅拌后比最低颗粒标准含有更少的可见颗粒。

[0033] 图18显示需要在搅拌的样品中添加 $>0.02\%$ PS 80和 $<0.7\%$ PS 80以使 $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒的浓度降低至与未经历搅拌的样品相当的水平。

[0034] 图19显示在冻融循环后含有 $>0.005\%$ PS 80的样品相对于最低颗粒标准含有更少的可见颗粒。

## 发明的详细说明

### 定义

[0035] 在详细描述本发明之前,应理解的是本发明不限于特定的组合物或方法步骤,因为这些组合物或方法步骤可以变化。必须注意的是,如本说明书和所附权利要求书中使用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数指代物,除非上下文明确地指示其他的情况。术语“一个”(或“一种”)、连同术语“一个或多个/一种或多种”和“至少一个/一种”在此可以互换地使用。

[0036] 此外,当在此使用时“和/或”被理解为这两个指定的特征或组分每一者与或不与另一者的特定披露。因此,术语“和/或”如在此在词组如“A和/或B”中使用,旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样,术语“和/或”如在词组如“A、B和/或C”中使用是旨在涵盖以下实施例中的每一者:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0037] 贯穿本披露,除非另外指明,所有百分数、比率以及类似物的表达是“按重量计”。如在此使用的,“按重量计”与术语“按质量计”是同义的并且指示在此所定义的比率或百分比是根据重量而不是体积、厚度或一些其他量度来表示的。

[0038] 在此使用术语“约”以意指大约(approximately)、在.....的附近(in the region of)、粗略地(roughly)、或左右(around)。当术语“约”与一个数值范围结合使用时,它通过扩展列举的数值的上限和下限将该范围加以修饰。通常,在此使用术语“约”以将一个数值以高于和低于该规定值的10%的变化加以修饰。

[0039] 除非另外定义,否则在此使用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。例如,生物医学和分子生物学简明词典 (Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology),佐裴秀 (Juo, Pei-Show),第2版,2002年,CRC出版社;细胞与分子生物学词典 (The Dictionary of Cell and Molecular Biology),第3版,1999年,学术出版社;以及牛津大学生物化学与分子生物学词典 (Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology),修订版,2000年,牛津大学出版社,为技术人员提供了许多在本发明中使用的术语的综合词典。

[0040] 单位、前缀和符号是以它们的国际单位系统 (Système International de Unites) (SI) 接受形式表示。数值范围包括定义该范围的数字。除非另外指明,否则氨基酸序列以氨基到羧基的方向从左到右书写。在此提供的小标题不是本发明的不同方面或实施例的限制,可以通过作为一个整体参考本说明书来获得这些方面。因此,通过以其全文参考说明书,更完全地定义了就在以下定义的术语。

[0041] 应当理解,无论在什么情况下在此用语言“包含”描述实施例时,也提供了用“由.....组成”和/或“主要由.....组成”描述的其他类似实施例。

[0042] 氨基酸在本文中通过其通常已知的三字母符号抑或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号来表示。同样地,核苷酸通过它们的普遍公认的单字母代码来提及。

[0043] 本文所用的术语“表位”是指能够结合本发明骨架的蛋白质决定子。表位通常由如氨基酸或糖侧链分子的化学活性表面基团组成,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象表位和非构象表位的区别在于:在变性溶剂存在下,与前者的结合丧失但与后者的结合不丧失。

[0044] 术语“DNA”是指两个或更多个共价键合的、天然存在的或修饰的脱氧核糖核苷酸的序列。

[0045] “蛋白质序列”或“氨基酸序列”是指多肽中氨基末端至羧基末端方向上的氨基酸成分的线性表示,其中在表示中彼此相邻的残基在多肽的一级结构中是连续的。

[0046] 术语“核酸”是指任何两个或更多个共价键合的核苷酸或核苷酸类似物或衍生物。如本文使用的,这个术语包括但不限于DNA、RNA和PNA。“核酸”和“多核苷酸”在本文中可互换使用。

[0047] 术语“多核苷酸”旨在涵盖单数核酸连同复数核酸,并且是指一种分离的核酸分子或构建体,例如,信使RNA (mRNA) 或质粒DNA (pDNA)。术语“分离的”核酸或多核苷酸是指已经从其天然环境中去除的核酸分子、DNA或RNA。例如,出于本发明的目的,载体中所含的编码例如本发明骨架的重组多核苷酸被认为是分离的。分离的多核苷酸的另外实例包括维持在异源宿主细胞中的重组多核苷酸或溶液中的纯化(部分地或基本上)多核苷酸。分离的RNA分子包括本发明的多核苷酸的体内或体外RNA转录物。根据本发明的分离的多核苷酸或核酸进一步包括合成产生的这类分子。另外,多核苷酸或核酸可以是或可以包括调控元件如启动子、核糖体结合位点或转录终止子。

[0048] “多肽”意指通过酰胺键(肽键)线性连接的两个或多个氨基酸的任何序列,而不管长度、翻译后修饰或功能。“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地使用。因此,肽、二肽、三肽或寡肽包括在“多肽”的定义内,并且术语“多肽”可以用于替代这些术语中的任何一个或与这些术语互换地使用。术语“多肽”还旨在指多肽在表达后修饰的产物,包括但不限于

糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/阻断基团来进行的衍生、蛋白水解裂解或通过非天然发生的氨基酸来进行的修饰。多肽可来自天然生物来源或通过重组技术来产生,但不是必然从一个指定的核酸序列翻译而来。多肽可以按任何方式(包括通过化学合成)来产生。

[0049] 本发明的多肽还包括前述多肽的片段、衍生物、类似物或变体,以及其任何组合。变体可以天然发生或非天然发生。非天然发生的变体可以使用本领域已知的诱变技术来产生。变体多肽可以包括保守或非保守氨基酸取代、缺失或添加。含有二十种标准氨基酸的一种或多种天然发生的氨基酸衍生物的那些肽也作为“衍生物”包括在内。

[0050] “随机化的”或“突变的”意指相对于模板序列包括一个或多个氨基酸改变,包括缺失、取代或添加。“随机化”或“突变”意指将例如这种氨基酸改变引入序列中的过程。随机化或突变可以通过(通常是核酸编码序列的)有意的、盲目的或自发的序列变化来完成,并且可以通过任何技术(例如PCR、易错PCR、或化学DNA合成)发生。术语“随机化”、“随机化的”、“突变”、“突变的”等在本文中可互换地使用。

[0051] “同源的”或“同源的、未突变的蛋白质”意指除了引入变体蛋白质的氨基酸突变之外,序列上与变体蛋白质相同的蛋白质,其中变体蛋白质是随机化的或突变的。

[0052] “RNA”意指两个或更多个共价键合的天然发生或修饰的核糖核苷酸的序列。这个术语中所包括的修饰的RNA的一个实例是硫代磷酸酯RNA。

[0053] 如本文使用的术语“表达”是指基因产生生物化学物质例如本发明的骨架或其片段过程。该过程包括基因在细胞内的功能性存在的任何表现,包括但不限于基因敲除和瞬态表达与稳定表达两者。它包括而限于将基因转录成一个或多个mRNA,并将这种mRNA翻译成一个或多个多肽。如果最终所希望的产物是生物化学物质,那么表达包括所述生物化学物质和任何前体的产生。

[0054] “表达产物”可以是核酸(例如通过基因转录来产生的信使RNA),或多肽。本文所述的表达产物进一步包括具有转录后修饰(例如多聚腺苷酸化)的核酸,或具有翻译后修饰(例如甲基化、糖基化、添加脂质、与其他蛋白质亚单位相关联、蛋白裂解等)的多肽。

[0055] 术语“载体”或“表达载体”在本文中用于表示根据本发明用作在宿主细胞中引入并表达期望的表达产物的媒介物的载体。如本领域技术人员已知的,这类载体可以容易地选自下组,该组由以下各项组成:质粒、噬菌体、病毒和逆转录病毒。通常,与本发明相容的载体将包含选择标记物、促进所希望的核酸的克隆和进入和/或在真核或原核细胞中复制的能力的适当限制位点。

[0056] 术语“宿主细胞”是指具有使用重组DNA技术构建并编码至少一种表达产物的载体的细胞。在从重组宿主分离表达产物的过程的描述中,除非另有明确说明,术语“细胞”和“细胞培养物”可互换地使用以表示表达产物的来源,即从“细胞”回收表达产物意指从离心的全细胞回收,或从含有培养基和悬浮细胞的细胞培养物中回收。

[0057] 本文使用的术语“治疗”(treat或treatment)是指治疗性治疗和预防性或预防性措施,其中目的是预防或减缓(减轻)受试者中不期望的生理变化或障碍,例如炎症性疾病或病症的进展。有益或所希望的临床结果包括但不限于症状缓解、疾病程度减轻、疾病状态稳定化(即未恶化)、疾病进展延迟或减缓、疾病状态改善或缓和、以及减轻(无论是部分减轻还是全部减轻),无论是可检测的还是不可检测的。

[0058] 术语“治疗”还指与不接受治疗的预期存活相比延长存活。需要治疗的那些包括已患有病症或障碍的那些以及易于患上病症或障碍的那些或打算预防病症或障碍的那些。

[0059] 术语“受试者”、“个体”、“动物”、“患者”或“哺乳动物”是指希望诊断、预后或治疗的任何个体、患者或动物，特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括人、家畜、农畜、以及动物园动物、体育动物、或宠物动物例如狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛、乳牛等。

[0060] 术语“靶标”是指被本发明的特异性抗体识别的化合物。术语“靶标”和“抗原”在本文中可互换地使用。本文使用的术语“特异性”，例如在术语“特异性结合”(specifically binds或specific binding)中，是指本发明的抗体经由一个或多个抗原结合结构域结合一个或多个抗原并且结合需要一个或多个抗原结合结构域与一个或多个抗原之间的一些互补性的相对亲和力。根据此定义，当与本发明抗体将结合至随机、不相关的表位相比，该抗体更容易结合至表位时，该抗体被认为是“特异性地结合”至该表位。

[0061] 本文所用的术语“亲和力”是指本发明的某种抗体与单个表位的结合强度的量度。

[0062] 本文所用的术语“亲合力”是指本发明抗体群与某一表位之间的复合物的总体稳定性，即复数个抗体与抗原结合的功能组合强度。亲合力与单独抗原结合结构域与特定表位的亲和力相关，并且还与本发明的抗体的效价相关。

[0063] 术语“对靶标的作用”是指本发明的抗体与一个或多个靶标的结合以及由这种结合产生的生物效应。

[0064] 术语“免疫球蛋白”和“抗体”包括可以通过生物化学方法区分的多种多样的多肽。本领域技术人员将理解重链被分为 $\gamma$ 、 $\mu$ 、 $\alpha$ 、 $\delta$ 或 $\epsilon$ 。这种链的性质决定了抗体的“类别”分别为IgG、IgM、IgA、IgG或IgE。本领域技术人员容易辨别这些类别中的每一个的修饰型式。如本文使用的，术语“抗体”包括但不限于完整抗体、修饰抗体、抗体VL或VL结构域、CH1结构域、C $\kappa$ 结构域、C $\lambda$ 结构域、Fc结构域(见下文)、CH2或CH3结构域。

[0065] 如本文使用的，术语“修饰抗体”包括改变的合成形式的抗体使得它们不是天然发生的，例如包含至少两个重链部分但不包含两个完整重链的抗体(例如，结构域缺失的抗体或微抗体)；被改变以结合两个或更多个抗原或单个抗原的不同表位的抗体多特异性形式(例如，双特异性、三特异性等)。另外，术语“修饰抗体”包括多价形式的抗体(例如，针对相同抗原的三个或更多个拷贝的三价、四价等抗体)。(参见，例如，抗体工程(Antibody Engineering)，科特曼&迪贝尔(Kontermann&Dubel)编著，2010，斯普林格试验指南(Springer Protocols)，斯普林格出版社(Springer))。

[0066] 本发明的抗体可以来自任何动物来源，包括鸟类和哺乳动物。在一些实施例中，本发明方法的抗体是人、鼠(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡的。如本文使用的，“人类”抗体包括具有人类免疫球蛋白的氨基酸序列的抗体，并且包括从人类免疫球蛋白文库分离的抗体或来自针对一种或多种人类免疫球蛋白的转基因的且不表达内源性免疫球蛋白的动物。参加，例如，库克拉帕提(Kucherlapati)等人的美国专利号5,939,598。

[0067] 本发明的抗体可包括例如天然抗体、完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体片段(例如结合和/或识别一个或多个抗原的抗体片段)、人源化抗体、人抗体(雅克布维茨(Jakobovits)等人，美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)90:2551(1993)；雅克布维茨(Jakobovits)等人，自然

(Nature) 362:255-258 (1993); 布鲁格曼 (Bruggermann) 等人, 免疫学年鉴 (Year in Immunol.) 7:33 (1993); 美国专利号 5,591,669 和 5,545,807、从抗体噬菌体文库分离的抗体和抗体片段 (麦卡弗蒂 (McCafferty) 等人, 自然 (Nature) 348:552-554 (1990); 克拉克森 (Clackson) 等人, 自然 (Nature) 352:624-628 (1991); 马克斯 (Marks) 等人, 生物化学杂志 (J.Mol.Biol.) 222:581-597 (1991); 马克斯 (Marks) 等人, 生物技术 (Bio/Technology) 10:779-783 (1992); 沃特豪斯 (Waterhouse) 等人, 核酸研究 (Nucl.Acids Res.) 21:2265-2266 (1993))。通过本发明的方法纯化的抗体可以重组地融合至异源多肽的N-或C-末端或用化学方法耦合 (包括共价地和非共价地耦合) 至多肽或其他组合物上。例如, 通过本发明的方法纯化的抗体可以重组地融合或耦合至在检测测定中可用作标记的分子和效应分子 (诸如异源多肽、药物或毒素) 上。参见, 例如, PCT公开WO 92/08495; WO 91/14438; WO 89/12624; 美国专利号 5,314,995; 和 EP 396,387。

#### IL-4R $\alpha$

[0068] IL-4R $\alpha$  是白细胞介素-4受体 $\alpha$ 。除非另有说明, IL-4R $\alpha$  通常是指人 IL-4R $\alpha$ 。野生型成熟人 IL-4R $\alpha$  的序列以登录号 P24394 (Swiss-Prot) 储存, 其显示包括信号肽的全长 IL-4R $\alpha$ 。

[0069] 食蟹猴 IL-4R $\alpha$  在内部测序, 食蟹猴 IL-4R $\alpha$  的 cDNA 序列如 SEQ ID NO:455 所示。

[0070] 如本文别处所述, IL-4R $\alpha$  可以是重组的, 和/或可以是糖基化的或非糖基化的。IL-4R $\alpha$  以 N-连接糖基化形式在体内天然表达。糖基化的 IL-4R $\alpha$  也可以在重组系统中 (例如, 在 HEK-EBNA 细胞中) 表达。IL-4R $\alpha$  也可以以非糖基化形式在大肠杆菌细胞中表达。

#### 抗体分子

[0071] 它描述了无论是天然的或部分或全部合成产生的免疫球蛋白。该术语还涵盖包含抗体抗原结合位点的任何多肽或蛋白质。在此必须理解, 本发明不涉及天然形式的抗体, 也就是说它们不在其天然环境中, 而是能够通过从天然来源纯化分离或获得, 或者通过以下方式获得: 遗传重组或通过化学合成, 并且然后它们可以含有非天然氨基酸, 如下文所述。包含抗体抗原结合位点的抗体片段包括但不限于分子, 例如 Fab、Fab'、Fab'-SH、scFv、Fv、dAb、Fd; 和双抗体。

[0072] 本发明的抗体分子可以是 IgG, 例如 IgG1、IgG4、IgG2 或糖基 IgG2。

[0073] 可以采用单克隆和其他抗体, 并使用重组 DNA 技术来产生结合靶抗原的其他抗体或嵌合分子。此类技术可以涉及将编码抗体的免疫球蛋白可变区或 CDR 的 DNA 引入不同免疫球蛋白的恒定区或恒定区加框架区中。参见例如 EP-A-184187、GB 2188638 A 或 EP-A-239400, 以及大量的后续文献。杂交瘤细胞或产生抗体的其他细胞可经受基因突变或其他变化, 这些基因突变或其他变化可以或不可以改变所产生的抗体的结合特异性。

[0074] 由于抗体能以多种方式被修饰, 术语“抗体分子”应当理解为涵盖具有所需特异性的抗体抗原结合位点和/或与抗原结合的任何结合成员或物质。因此, 这个术语涵盖抗体片段和衍生物, 包括含有抗体抗原结合位点的任何多肽, 无论是天然的还是完全或部分合成的。因此包括与另一多肽 (例如来源于另一物种或属于另一抗体种类或亚类) 融合的包含抗体抗原结合位点或等价物的嵌合分子。嵌合抗体的克隆和表达描述于 EP-A-0120694 和 EP-A-0125023 以及大量的后续文献中。

[0075] 可在抗体工程化领域中获得的其他技术已经使得有可能分离人抗体和人源化抗

体。例如,可以如科特曼&迪贝尔 (Kontermann&Dubel) (抗体工程 (Antibody Engineering), 纽约施普林格出版公司 (Springer-Verlag New York, LLC); 2001, ISBN: 3540413545) 所述来制造人杂交瘤。噬菌体展示, 用于产生抗体的另一种已建立的技术已经在许多出版物中详细描述, 例如 WO 92/01047 (下文进一步讨论) 和美国专利号 5,969,108、美国专利号 5,565,332、美国专利号 5,733,743、美国专利号 5,858,657、美国专利号 5,871,907、美国专利号 5,872,215、美国专利号 5,885,793、美国专利号 5,962,255、美国专利号 6,140,471、美国专利号 6,172,197、美国专利号 6,225,447、美国专利 6,291,650、美国专利 6,492,160、美国专利 6,521,404 以及科特曼&迪贝尔 (见上文)。其中小鼠抗体基因经过钝化并在功能上被人抗体基因替换同时保留小鼠免疫系统的其他组分完整的转基因小鼠可用于分离人抗体 (门德斯 (Mendez) 等人, 自然遗传学 (Nature Genet), 15 (2): 146-156, 1997)。

[0076] 合成的抗体分子可以通过从在合适的表达载体内合成和组装的寡核苷酸产生的基因的表达来产生, 例如如克纳皮克 (Knappik) 等人 (分子生物学杂志 (J. Mol. Biol.) 296, 57-86, 2000) 或克雷布斯 (Krebs) 等人 (免疫学方法杂志 (Journal of Immunological Methods), 254: 67-84, 2001) 所述。

[0077] 已经显示完整抗体的片段可以执行结合抗原的功能。结合片段的实例是 (i) 由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的 Fab 片段; (ii) 由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段; (iii) 由单个抗体的 VL 和 VH 结构域组成的 Fv 片段; (iv) dAb 片段 (沃德 (Ward) 等人, 自然 (Nature) 341: 544-546, 1989; 麦卡弗蒂 (McCafferty) 等人, 自然 (Nature), 348: 552-554, 1990; 霍尔特 (Holt) 等人, 生物技术趋势 (Trends in Biotechnology) 21, 484-490, 2003), 其由 VH 或 VL 结构域组成 (v) 分离的 CDR 区; (vi) F(ab')<sub>2</sub> 片段, 包含两个连接的 Fab 片段的二价片段; (vii) 单链 Fv 分子 (scFv), 其中 VH 结构域和 VL 结构域通过肽接头连接, 缔合以形成抗原结合位点 (伯德 (Bird) 等人, 科学 (Science), 242, 423-426, 1988; 休斯顿 (Huston), PNAS USA, 85, 5879-5883, 1988); (viii) 双特异性单链 Fv 二聚体 (PCT/US 92/09965) 和 (ix) “双抗体”, 通过基因融合构建的多价或多特异性片段 (WO 94/13804; 霍利格 (Holliger) 等人, PNAS USA 90: 6444-6448, 1993a)。Fv、scFv 或双抗体分子可以通过连接连接 VH 和 VL 结构域的二硫桥的合并来稳定 (赖特 (Reiter) 等人, 自然生物技术 (Nature Biotech), 14: 1239-1245, 1996)。也可以制造包含连接到 CH3 结构域的 scFv 的微抗体 (胡 (Hu) 等人, 癌症研究 (Cancer Res), 56, 3055-3061, 1996)。结合片段的其他实例是 Fab', 它与 Fab 片段的不同之处在于重链 CH1 域的羧基末端添加少许残基, 包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸, 以及 Fab'-SH, 它为恒定域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基的 Fab' 片段。

[0078] 本发明的抗体片段可以从本文所述的任何抗体分子 (包含 VH 和/或 VL 结构域或抗体 1 至 42 中任一个的 CDR 的抗体分子) 开始, 通过酶如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化和/或通过化学还原裂解二硫键的方法而获得。在另一种方式中, 包含在本发明中的抗体片段可以通过本领域技术人员已知的基因重组技术获得, 或者通过依靠例如自动肽合成仪 (例如由应用生物系统 (Applied Biosystems) 等公司提供的那些) 的肽合成或通过核酸合成和表达来获得。

[0079] 根据本发明的功能性抗体片段包括半衰期通过化学修饰 (特别是通过聚乙二醇化或通过掺入脂质体) 而增加的任何功能性片段。

[0080] dAb (结构域抗体) 是抗体的小单体抗原结合片段, 即抗体重链或轻链的可变区 (霍

尔特 (Holt) 等人, 生物技术趋势 (Trends in Biotechnology) 21, 484-490, 2003)。VH dAb 天然发生于骆驼 (例如骆驼、美洲驼) 中, 并且可以通过用靶抗原免疫骆驼科动物, 分离抗原特异性 B 细胞和直接从个体 B 细胞克隆 dAb 基因而产生。dAb 也可在细胞培养中产生。它们的小尺寸、良好的溶解性和温度稳定性使得它们在生理学上尤其有用并且适合于选择和亲和力成熟。本发明的抗体可以是包含基本上如本文所示的 VH 或 VL 结构域的 dAb, 或包含基本上如本文所述的一组 CDR 的 VH 或 VL 结构域。

[0081] 如本文使用的, 短语“基本上如所述”是指本文所述抗体的 VH 或 VL 结构域的相关 CDR 的特征将与本文所述的序列的指定区域相同或高度相似。如本文所述, 关于一个或多个可变结构域的指定区域的短语“高度相似”, 预期可以在 VH 和/或 VL 结构域的 CDR 中进行从 1 个至约 12 个, 例如从 1 至 8 个, 包括 1 至 7 个、1 至 6 个、1 至 5 个、1 至 4 个、1 至 3 个、或 1 个或 2 个氨基酸取代。

[0082] 本发明的抗体包括双特异性抗体。双特异性或双功能抗体形成第二代单克隆抗体, 其中两个不同的可变区在同一分子中组合 (霍利格 (Holliger), P 和温特 (Winter), G. 1999, 癌症和转移评论 (Cancer and metastasis rev.) 18: 411-419, 1999)。其用途已经在诊断领域和治疗领域中得到证明, 这是由于它能够募集新的效应功能或将多种分子靶向输送于肿瘤细胞的表面上。当使用双特异性抗体时, 这些可以是常规的双特异性抗体, 其可以以多种方式制备 (霍利格 (Holliger) 等人, PNAS USA 90: 6444-6448, 1993), 例如, 化学制备或从杂交瘤制备, 或可以是上述任何双特异性抗体片段。通过化学方法 (格伦尼 (Glennie) 等人, 1987 免疫学杂志 (J. Immunol.) 139, 2367-2375; 利普 (Repp) 等人, 血液学杂志 (J. Hemat.) 377-382, 1995) 或体细胞方法 (施特茨 (Staerz) U. D. 和贝文 (Bevan) M. J., PNAS, 83, 1986; 等人, 酶学方法 (Method Enzymol.) 121: 210-228, 1986), 但同样通过允许促进异源二聚化并因此促进所寻求的抗体的纯化过程的基因工程技术 (梅尔昌德 (Merchand) 等人, 自然生物技术 (Nature Biotech), 16: 677-681, 1998) 可以获得这些抗体。双特异性抗体的实例包括 BiTE™ 技术的那些抗体, 其中可以使用具有不同特异性的两种抗体的结合结构域并通过短的柔性肽直接连接。这将两个抗体在短的单个多肽链上组合。可以仅使用可变结构域来构建双抗体和 scFv 而没有 Fc 区, 从而潜在地减少抗个体基因型反应的影响。

[0083] 双特异性抗体可以作为完整的 IgG、作为双特异性 F(ab')<sub>2</sub>、作为 Fab' PEG、作为双抗体、或作为双特异性 scFv 构建。此外, 可以使用本领域已知的常规方法连接两种双特异性抗体以形成四价抗体。

[0084] 与双特异性完整抗体相反, 双特异性双抗体也可能是特别有用的, 因为它们可以容易地在大肠杆菌中构建和表达。可使用噬菌体展示 (WO 94/13804) 来从文库中容易地选择具有合适结合特异性的双抗体 (和许多其他多肽, 例如抗体片段)。如果使双抗体的一个臂保持恒定, 例如针对 IL-4R $\alpha$  的特异性, 则可以制备文库, 其中改变另一个臂并选择具有适当特异性的抗体。双特异性完整抗体可以通过如里奇韦 (Ridgeway) 等人 (蛋白质工程 (Protein Eng.), 9: 616-621, 1996) 中所述的替代工程方法进行制造。

[0085] 本领域中可获得用于获得针对 IL-4R $\alpha$  的抗体的多种方法。抗体可以是单克隆抗体, 特别是人、鼠、嵌合或人源化来源的单克隆抗体, 其可以根据本领域技术人员熟知的标准方法获得。

[0086] 通常, 为了制备单克隆抗体或其功能片段 (特别是鼠来源的), 可以参考特别是在

手册“抗体 (Antibodies)” (哈洛 (Harlow) 和莱恩 (Lane), 抗体: 实验室手册 (Antibodies: A Laboratory Manual), 冷泉港实验室 (Cold Spring Harbor Laboratory), 纽约冷泉 (Cold Spring Harbor Ny), 第726页, 1988) 中描述的技术或由科勒 (Kohler) 和米尔斯坦 (Milstein) (自然 (Nature), 256:495-497, 1975) 描述的杂交瘤制备技术。

[0087] 单克隆抗体可以例如从对IL-4R $\alpha$ 免疫的动物细胞或其含有由所述单克隆抗体识别的表位的片段之一获得。特别地, IL-4R $\alpha$ 或其片段之一可以根据通常的工作方法通过基因重组和通过肽合成来产生, 该基因重组从包含在编码IL-4R $\alpha$ 或其片段的cDNA序列中的核酸序列开始, 该肽合成从包含在IL-4R $\alpha$ 和/或其片段的肽序列中的氨基酸序列开始。单克隆抗体可以例如在亲和柱上纯化, 在该亲和柱上IL-4R $\alpha$ 或其含有由所述单克隆抗体识别的表位的其片段之一已预先固定化。更具体地, 单克隆抗体可以通过蛋白A和/或G上的色谱法纯化, 随后进行或不进行本身旨在消除残留的蛋白质污染物连同DNA和LPS的离子交换色谱, 随后进行或不进行在琼脂糖凝胶上的排阻色谱法以便消除由于二聚体或其他多聚体的存在而导致的潜在聚集体。在一个实施例中, 这些技术的全部可以同时或相继使用。

[0088] 抗原结合位点可以通过在非抗体蛋白质骨架如纤连蛋白或细胞色素B等上的CDR排列 (哈恩 (Haan) 和麦克斯 (Maggos), 生物世纪 (BioCentury), 12 (5): A1-A6, 2004; 小出 (Koide), 分子生物学杂志 (Journal of Molecular Biology), 284:1141-1151, 1998; 尼格伦 (Nygren) 等人, 结构生物学当代评论 (Current Opinion in Structural Biology), 7: 463-469, 1997), 或通过随机化或突变蛋白质骨架内环的氨基酸残基以赋予对期望的靶标的结合特异性来提供。用于工程化蛋白质中的新结合位点的骨架已经由尼格伦 (Nygren) 等人 (见上文) 详细地评论。用于抗体模拟物的蛋白质骨架披露于W0/0034784中, 其通过引用以其全文结合在此, 其中本发明人描述了包括具有至少一个随机化环的纤连蛋白III型结构域的蛋白质 (抗体模拟物)。其中接合一个或多个CDR (如一组HCDR或一个HCDR和/或LCDR3) 的合适骨架, 可以由免疫球蛋白基因超家族的任何结构域成员提供。骨架可以是人或非人蛋白质。

[0089] 除了抗体序列和/或抗原结合位点, 根据本发明的抗体可以包含其他氨基酸, 例如形成肽或多肽 (如折叠的结构域), 或赋予分子除结合抗原的能力之外的另一个功能特征。本发明的抗体可以携带可检测的标记, 或者可以与毒素或靶向部分或酶 (例如经由肽键或接头) 轭合。例如, 抗体可包含催化部位 (例如酶域) 以及抗原结合部位, 其中抗原结合部位结合至抗原并且因而将催化部位靶向至抗原。催化部位可例如通过裂解来抑制抗原的生物功能。

[0090] 携带本发明的CDR (如CDR3) 或一组CDR的结构, 通常是抗体重链或轻链序列或其本质部分, 其中CDR或CDR组位于对应于由重排的免疫球蛋白基因编码的天然发生的VH和VL抗体可变结构域的CDR或CDR组的位置。免疫球蛋白可变结构域的结构和位置可以通过参考卡巴特 (Kabat) (免疫学目的的蛋白质序列 (Sequences of Proteins of Immunological Interest), 第4版, 美国健康与人类服务部 (US Department of Health and Human Services), 1987) 及其更新例如第5版 (免疫学目的的蛋白质序列 (Sequences of Proteins of Immunological Interest), 第5版, 美国健康与人类服务部 (US Department of Health and Human Services), 公共服务 (Public Service), NIH, 华盛顿 (Washington), 1991) 来确定。

[0091] 除非另有规定,本文提及的特定残基以及CDR和框架区的位置使用卡巴特编号系统。

[0092] CDR区或CDR意在表示如由卡巴特等人(见上文)所定义的免疫球蛋白的重链和轻链的高变区。抗体通常含有3个重链CDR和3个轻链CDR。术语CDR或一组CDR在此用于根据情况表示这些区域之一或这些区域中的几个或甚至全部,这些区域包含负责通过亲和力结合抗体或其识别的表位的大部分氨基酸残基。

[0093] 在六个短CDR序列中,重链的第三个CDR(HCDR3)具有更大的尺寸变异性(更大的多样性,主要是由于产生它的基因的排列机制)。它可以短至2个氨基酸,尽管已知的最长尺寸是26。在功能上,HCDR3在确定抗体的特异性中起部分作用(西格尔(Segal)等人,PNAS,71:4298-4302,1974;阿米特(Amit)等人,科学(Science),233:747-753,1986;乔西亚(Chothia)等人,分子生物学杂志(J.Mol.Biol.),196:901-917,1987;乔西亚等人,自然(Nature),342:877-883,1989;等人,免疫学杂志(J.Immunol.),144:1965-1968,1990;莎伦(Sharon)等人,PNAS,87:4814-4817,1990(a);莎伦等人,免疫学杂志(J.Immunol.),144:4863-4869,1990;卡巴特(Kabat)等人,免疫学杂志(J.Immunol.),147:1709-1719,1991b)。

HCDR1可以是5个氨基酸长,由卡巴特残基31-35组成。

HCDR2可以是17个氨基酸长,由卡巴特残基50-65组成。

HCDR3可以是7个氨基酸长,由卡巴特残基95-102组成。

LCDR1可以是13个氨基酸长,由卡巴特残基24-34组成。

LCDR2可以是7个氨基酸长,由卡巴特残基50-56组成。

LCDR3可以是12个氨基酸长,由卡巴特残基89-97组成。

抗原结合位点

[0094] 这描述了结合至靶抗原并与其全部或部分互补的分子的部分。在抗体分子中,它被称为抗体抗原结合位点,并且包含结合靶抗原并与其全部或部分互补的抗体部分。当抗原较大时,抗体可以仅结合抗原的特定部分,该部分被称为表位。抗体抗原结合位点可以由一个或多个抗体可变结构域提供。抗体抗原结合位点可以包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)。

分离

[0095] 这是指本发明的抗体或编码此类抗体的核酸通常符合本发明的状态。因此,包括根据本发明的VH和/或VL结构域和编码核酸分子和载体的抗体,可以从它们的天然环境中以大致上纯的或均质的形式提供、分离和/或纯化,或在核酸的情况下,不含或大体上不含除编码具有所需功能的多肽的序列以外来源的核酸或基因。分离的成员和分离的核酸将不含或大体上不含它们天然相关的材料,例如在其天然环境中或其制备环境(例如细胞培养)(当这种制备是通过体外或体内实施的重组DNA技术进行时)中与其一起发现的其他多肽或核酸。成员和核酸可以用稀释剂或佐剂配制,并且仍然为了实用目的可以被分离-例如如果该成员用于包被微量滴定板用于免疫测定,则成员通常与明胶或其他载体混合,或者当用于诊断或治疗时将与药学上可接受的载体或稀释剂混合。抗体可以天然地或通过异源真核细胞系统(例如CHO或NS0(ECACC 85110503))细胞进行糖基化,或者它们可以是未糖基化的(例如如果通过原核细胞中表达产生)。

[0096] 包含抗IL-4R $\alpha$ 抗体分子的异质制剂也形成本发明的一部分。例如,这样的制剂可

以是抗体与具有不同糖基化程度和/或具有衍生氨基酸(例如N末端谷氨酸环化形成的焦谷氨酸残基)的全长重链和缺失C末端赖氨酸的重链的混合物。

[0097] 如上所看到的,根据本发明的抗体调节并可以中和IL-4R $\alpha$ 的生物活性。如本文所述,本发明的IL-4R $\alpha$ 抗体可以针对中和效力进行优化。通常,效力优化涉及使所选抗体(通常为抗体的可变结构域序列)的序列突变以产生抗体文库,然后测定该抗体效力并选择更有效的抗体。因此,选择的“效力优化的”抗体倾向于具有比产生文库的抗体更高的效力。然而,也可以在不优化的情况下获得高效力抗体,例如高效抗体可以直接从初始筛选(如生化中和测定)获得。“效力优化的”抗体是指具有结合或中和IL-4R $\alpha$ 的特定活性或下游功能的最有效力的抗体。测定和效力在本文其他地方更详细地描述。本发明提供了效价优化和非优化的抗体,以及来自所选抗体的效力优化的方法。因此,本发明允许技术人员产生具有高效力的抗体的组合物。

[0098] 虽然效力优化可以用于从给定的结合成员产生更高效力的抗体,但是还应注意,即使没有效力优化也可以获得高效力抗体。

[0099] 具有所述选择的结合成员的抗体VH结构域的氨基酸序列的抗体VH结构域能以分离的形式提供,如抗体包含这样的VH结构域。

[0100] 可以进一步测试结合IL-4R $\alpha$ 的能力和/或与亲本抗体分子(如抗体1)或优化的抗体分子抗体2至42(如以scFv形式和/或IgG形式,如IgG1、IgG2或IgG4)竞争结合IL-4R $\alpha$ 的能力。可以测试中和IL-4R $\alpha$ 的能力,如本文其他地方进一步讨论的。

[0101] 根据本发明的抗体能以抗体1至42之一(例如,以scFv或IgG1或IgG2或IgG4形式)的亲和力或以更好的亲和力结合IL-4R $\alpha$ 。

[0102] 根据本发明的抗体能以抗体1至42之一(例如,以scFv或IgG1或IgG2或IgG4形式)的效力或以更好的效力综合IL-4R $\alpha$ 的生物活性。

[0103] 可以在合适的条件下比较不同抗体的结合亲和力与中和效力。

[0104] 本文披露的抗体分子的变体可以在本发明中产生和使用。效仿将多变量数据分析技术应用于结构/性质-活性关系中的计算化学(沃尔德(Wold)等人,化学中的多变量数据分析(Multivariate data analysis in chemistry),化学计量学-化学中的数学和统计学(Chemometrics-Mathematics and Statistics in Chemistry)(编辑:科瓦尔斯基(B.Kowalski)),赖德尔出版公司,多德雷赫特,荷兰(D.Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland), 1984 (ISBN 90-277-1846-6)),抗体的定量活性-性质关系可以使用熟知的数学技术诸如统计回归、模式识别和分类来推导(诺曼(Norman)等人,应用回归分析(Applied Regression Analysis),威利国际科学(Wiley-Interscience);第3版(1998年4月) ISBN:0471170828;坎德尔(Kandel)、亚伯拉罕(Abraham)和巴克爾(Backer),聚类分析中的计算机辅助推理(Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis),普伦蒂斯·霍尔PTR(Prentice Hall PTR), (1995年5月11日), ISBN:0133418847;多变量分析原理:用户前景(Principles of Multivariate Analysis:A User's Perspective)(牛津统计科学系列(Oxford Statistical Science Series),第22期(论文))。牛津大学出版社(Oxford University Press); (2000年12月), ISBN:0198507089;威腾(Witten)和弗兰克(Frank),数据挖掘:使用Java实现的实用机器学习工具和技术(Data Mining:Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations),摩根·考夫曼

出版社 (Morgan Kaufmann); (1999年10月11日), ISBN:1558605525; 丹尼森 (Denison DGT) (编辑), 福尔摩斯 (Holmes, C.C.) 等人, 用于非线性分类和回归的贝叶斯方法 (Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression) (概率论和统计学的威利系列 (Wiley Series in Probability and Statistics))、约翰威利父子公司 (John Wiley & Sons); (2002年7月), ISBN:0471490369; 高斯 (Ghose), A. K. 和维斯完纳德汗 (Viswanadhan), V. N., 药物发现中组合文库设计、和评估原理、软件、工具与应用 (Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications in Drug Discovery), ISBN:0-8247-0487-8)。抗体的性质可以源自抗体序列的经验和理论模型 (例如, 可能的接触残基或计算的物理化学性质的分析), 并且功能和三维结构和这些性质可以单独和组合考虑。

[0105] 在CDR、抗体VH或VL结构域和抗体的氨基酸序列内进行取代所需的技术通常是本领域可用的。可以制造具有可以预期对活性具有或不具有最小或有益的影响的取代的变体序列, 并测试其结合和/或中和IL-4R $\alpha$ 和/或任何其他期望的性质的能力。

[0106] 如所讨论的, 根据本发明, 可以使用其序列在本文中具体公开的任何VH和VL结构域的可变结构域氨基酸序列变体。特定变体可以包括一个或多个氨基酸序列改变 (氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入), 可以小于约20个改变、小于约15个改变、小于约12个改变、小于约10个改变或小于约6个改变, 可能为5、4、3、2或1个改变。可以在一个或多个构架区和/或一个或多个CDR中进行改变。该改变通常不导致功能丧失, 因此包含如此改变的氨基酸序列的抗体可以保留结合和/或中和IL-4R $\alpha$ 的能力。例如, 它可以保留与其中不进行改变的抗体相同的定量结合和/或中和能力, 例如, 如在本文所述的测定中所测量的。包含如此改变的氨基酸序列的结合成员可以具有改善的结合和/或中和IL-4R $\alpha$ 的能力。实际上, 由抗体20的随机诱变产生的抗体21至42相对于抗体20表现出主要在各种框架区内的取代, 并且这些中的每一个仍然结合和/或中和IL-4R $\alpha$ , 实际上一些显示改善的结合和/或中和IL-4R $\alpha$ 的能力。

[0107] 改变可以包括用非天然发生的或非标准的氨基酸替换一个或多个氨基酸残基, 将一个或多个氨基酸残基修饰成非天然发生的或非标准的形式, 或将一个或多个非天然发生的或非标准的氨基酸插入序列。本发明序列中的实例编号和改变位置在本文其他地方描述。天然发生的氨基酸包括过其标准单字母代码被标识为G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、E的20个“标准”L氨基酸。非标准氨基酸包括可掺入多肽主链或由现有氨基酸残基修饰产生的任何其他残基。非标准氨基酸可以是天然发生的或非天然发生的。几种天然发生的非标准氨基酸是本领域已知的, 例如4-羟基脯氨酸、5-羟基赖氨酸、3-甲基组氨酸、N-乙酰基丝氨酸等 (富特 (Voet) 和富特 (Voet), 生物化学 (Biochemistry), 第2版, (威利出版社 (Wiley)) 1995)。在其N- $\alpha$ 位置被衍生化的那些氨基酸残基将仅位于氨基酸序列的N末端。通常在本发明中, 氨基酸是L-氨基酸, 但在一些实施例中, 其可以是D-氨基酸。因此, 改变可以包括将L-氨基酸修饰为D-氨基酸或用D-氨基酸替代。甲基化、乙酰化和/或磷酸化形式的氨基酸也是已知的, 并且本发明中的氨基酸可以进行这样的修饰。

[0108] 本发明的抗体结构域和抗体中的氨基酸序列可以包含上述非天然或非标准氨基酸。在一些实施例中, 非标准氨基酸 (例如D-氨基酸) 可以在合成期间掺入氨基酸序列, 而在其他实施例中, 非标准氨基酸可以在氨基酸序列合成后通过修饰或替换“原始”标准氨基酸

来引入。

[0109] 使用非标准和/或非天然发生的氨基酸增加结构和功能多样性,并因此可增加在本发明的抗体中实现期望的IL-4R $\alpha$ 结合和中和性质的可能性。另外,由于在给予动物(例如人)后具有L-氨基酸的多肽的体内降解,D-氨基酸和类似物已显示出与标准L-氨基酸相比具有更好的药代动力学特征。

[0110] 携带本发明的CDR-衍生序列的新的VH或VL区可以使用一个或多个选择的VH和/或VL基因的随机诱变来产生,以在整个可变域内产生突变。格拉姆(Gram)等人(美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.,USA),89:3576-3580,1992)描述了这样的技术,他们使用了易错PCR。在一些实施例中,一个或两个氨基酸取代在整个可变域或CDR集合内产生。可使用的另一个方法是将诱变引导至VH或VL基因的CDR区域。巴巴斯(Barbas)等人(美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.)91:3809-3813,1994)和希尔(Schier)等人(分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)263:551-567,1996)披露了这样的技术。

[0111] 所有上述技术在本领域中是已知的,并且本领域技术人员将能够使用此类技术以便采用本领域的常规方法提供本发明的抗体。

[0112] 本发明的进一步方面提供了获得IL-4R $\alpha$ 的抗体抗原结合位点的方法,该方法包括通过在本文陈述的VH结构域的氨基酸序列中添加、缺失、取代或插入一个或多个氨基酸来提供VH结构域,该VH结构域是VH结构域的氨基酸序列变体,任选地将如此提供的VH结构域与一个或多个VL结构域组合,并测试该VH结构域或VH/VL组合或多个组合以鉴定抗体或IL-4R $\alpha$ 的抗体抗原结合位点,并且任选地具有一种或多种功能特性,如中和IL-4R $\alpha$ 活性的能力。所述VL结构域可以具有基本上如本文所述的氨基酸序列。可使用类似方法,其中本文披露的VL结构域的一个或多个序列变体与一个或多个VH结构域组合。

[0113] 如上所看到的,基本上如本文所述的CDR氨基酸序列可以作为人抗体可变结构域或其主要部分中的CDR携带。基本上如本文所述的HCDR3序列代表本发明的实施例,例如这些中的每一个可以作为在人重链可变结构域或其重要部分中的HCDR3携带。

[0114] 本发明中采用的可变结构域可以从任何种系或重排的人可变结构域获得或衍生,或可以是基于已知人可变结构域的共有序列或实际序列的合成可变结构域。可变结构域可以衍生自非人抗体。可以使用重组DNA技术将本发明的CDR序列(例如CDR3)引入缺少CDR(例如CDR3)的可变结构域的谱系中。例如,马克斯(Marks)等人(生物技术(Bio/Technology),10:779-783,1992)描述了产生抗体可变结构域的谱系的方法,其中指向或邻近可变结构域区域的5'末端的共有引物与指向人VH基因的第三框架区的共有引物结合,以提供缺乏CDR3的VH可变结构域的谱系。马克斯(Marks)等人进一步描述了这个谱系可如何与特定抗体的CDR3组合。使用类似技术,本发明的CDR3衍生序列可以与缺少CDR3的VH或VL结构域的谱系进行改组,并且改组的完整VH或VL结构域与同源VL或VH结构域组合以提供本发明的抗体。然后,该谱系可以在合适的宿主系统例如WO 92/01047(其通过引用以其全文结合在此)或任何后续的大量文献(包括凯(Kay)、温特(Winter)和麦卡弗蒂(McCafferty)(肽和蛋白质的噬菌体文库:实验室手册(Phage Display of Peptides and Proteins:A Laboratory Manual),圣地亚哥:学术出版社(San Diego:Academic Press),1996))的噬菌体展示系统中显示,从而可以选择合适的抗体。谱系可以由从 $10^4$ 个以上单独成员,例如至少 $10^5$ 个、至少 $10^6$ 个、至少 $10^7$ 个、至少 $10^8$ 个、至少 $10^9$ 个或至少 $10^{10}$ 个成员的任何组成。其他合适的宿主系

统包括但不限于酵母展示、细菌展示、T7展示、病毒展示、细胞展示、核糖体展示和共价展示系统。

[0115] 施特默尔 (Stemmer) (自然 (Nature) 370:389-391, 1994) 也披露了类似改组或组合技术, 描述了与 $\beta$ -内酰胺酶基因相关的技术但观察到该方法可用于产生抗体。

[0116] 另外, 可使用类似方法, 其中本发明的VL CDR3与编码VL结构域的核酸的谱系组合, 该VL结构域包括待替换的CDR3或缺乏CDR3编码区域。

[0117] 类似地, 可以采用本文披露的其他VH和VL结构域、CDR组和HCDR组和/或LCDR组。

[0118] 类似地, 一个或多个或所有三个CDR可接合至VH或VL结构域的谱系中, 然后筛选IL-4R $\alpha$ 的一个或多个抗体。

[0119] 可替代地, 编码本发明的任何抗体 (例如抗体1-42) 的VH和/或VL结构域的核酸可以进行诱变 (例如靶向或随机) 以产生一种或多种突变的核酸。然后可以产生由这些序列编码的抗体。

[0120] 在一个实施例中, 可以使用抗体1至42的HCDR1、HCDR2和HCDR3或抗体1至42的HCDR组中的一种或多种, 和/或可以使用抗体1至42的LCDR1、LCDR2和LCDR3或抗体1至42的LCDR组中的一种或多种。

[0121] 在具体实施例中, 供体核酸通过VH或VL结构域或其中的任何CDR区的靶向或随机诱变产生。

[0122] 在另一个实施例中, 产物VH或VL结构域附接到抗体恒定区。

[0123] 在另一个实施例中, 产物VH或VL结构域和伴侣VL或VH结构域分别包含在IgG、scFV或Fab抗体分子中。

[0124] 在另一个实施例中, 测试回收的结合成员或抗体分子中和IL-4R $\alpha$ 的能力。

[0125] 在一些实施例中, 免疫球蛋白可变结构域的实质部分将包含至少三个CDR区, 连同它们的中间框架区。该部分还可以包括第一和第四框架区之一或两者的至少约50%, 该50%是第一框架区的C末端50%和第四框架区的N末端50%。可变域的实质性部分的N-末端或C-末端的另外残基可以是通常不与天然存在的可变域区域相关联的那些残基。例如, 通过重组DNA技术构建的本发明的抗体可导致由所引入的接头编码的N-或C-末端残基的引入以便促进克隆或其他操作步骤。其他操作步骤包括引入接头以将本发明的可变结构域连接到包括抗体恒定区、其他可变结构域 (例如在双抗体的产生中) 或可检测/功能标记的其他蛋白质序列, 如本文别处更详细讨论的。

[0126] 虽然在本发明的一些方面, 抗体包含一对VH和VL结构域, 但基于VH或VL结构域序列的单结合结构域形成本发明的另外方面。已知单个免疫球蛋白结构域, 特别是VH结构域能够以特异性方式结合靶抗原。例如, 参见上文对dAb的讨论。

[0127] 在任一单结合结构域的情况下, 这些结构域可用于筛选能够形成能结合IL-4R $\alpha$ 的双结构域结合成员的互补结构域。这可通过噬菌体展示筛选方法使用在WO 92/01047 (通过引用以其全文结合在此) 中披露的所谓分级双重组合方法来完成, 其中含有H或L链克隆的个别集落用于感染编码另一条链 (L或H) 的克隆的完整文库并且根据噬菌体展示技术例如在该参考文献中描述的那些来选择所得的两链结合成员。这个技术也在马克斯 (Marks) 等人 (生物技术 (Bio/Technology), 10:779-783, 1992) 中披露。

[0128] 本发明的抗体可以进一步包含抗体恒定区或其部分, 例如, 人抗体恒定区或其部

分。例如,VL结构域可在其C-末端附接抗体轻链恒定结构域,包括人C $\kappa$ 或C $\lambda$ 链,如C $\lambda$ 链。类似地,基于VH结构域的抗体可以在其C末端附接到衍生自任何抗体同种型(如IgG、IgA、IgD、IgY、IgE和IgM以及任何同种型亚类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2;特别是IgG1和IgG4))的免疫球蛋白重链的全部或部分(例如CH1结构域)。IgG1是有利的,因为其效应子功能和易于制造。具有这些性质并稳定可变区的任何合成或其他恒定区变体也可用于本发明的实施例中。

[0129] 术语“同种型”是指抗体的重链或轻链恒定区的分类。抗体的恒定结构域不参与与抗原的结合,但表现出各种效应子功能。取决于重链恒定区的氨基酸序列,给定的人抗体或免疫球蛋白可以指定为免疫球蛋白的五种主要类型之一: IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。这些类别中的几个可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG1( $\gamma$  1)、IgG2( $\gamma$  2)、IgG3( $\gamma$  3)和IgG4( $\gamma$  4),以及IgA1和IgA2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 。不同类别的免疫球蛋白的结构和三维构型是公知的。在各种人免疫球蛋白类别中,已知只有人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4和IgM活化补体。已知人IgG1和IgG3在人类中介导ADCC。人轻链恒定区可以分为两个主要类别, $\kappa$ 和 $\lambda$ 。

#### 抗体形式

[0130] 本发明还包括本发明的抗体,特别是具有修饰的IgG恒定结构域的本发明的抗体。具有功能特征(例如在血清中长的半衰期和介导不同的效应子功能的能力)的人IgG类别的抗体被用于本发明的某些实施例(单克隆抗体:原理与应用(Monoclonal Antibodies: Principles and Applications),威利-利斯公司(Wiley-Liss, Inc.),第一章(1995))。人IgG类抗体被进一步分成以下4个亚类: IgG1、IgG2、IgG3以及IgG4。迄今为止,已经进行了大量的关于IgG类别抗体对ADCC和CDC的效应子功能的研究,并且已经报道在人IgG类别的抗体中, IgG1亚类在人中具有最高的ADCC活性和CDC活性(化学免疫学(Chemical Immunology), 65, 88 (1997))。

[0131] 因此,根据本发明的进一步方面,提供了抗体,特别是已被修饰以改变即增加、降低或消除抗体(例如具有修饰的Fc区的抗体)的生物效应功能的抗体。在一些实施例中,本文披露的抗体可以被修饰以增强其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。在其他实施例中,可以修饰抗体以增强其激活效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力。在其他实施例中,本文披露的抗体可以被修饰以增强它们激活效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力,并增强其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。

[0132] 在一些实施例中,如本文披露的抗体可以被修饰以降低其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。在其他实施例中,抗体可以被修饰以降低其激活效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力。在其他实施例中,本文披露的抗体可以被修饰以降低其激活效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力,并降低其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性(CDC)的能力。

[0133] 在一个实施例中,相对于可比较的分子,具有Fc变体区的抗体具有增强的ADCC活性。在一个具体实施例中,具有Fc变体区的抗体具有比可比较的分子大至少2倍、或至少3倍、或至少5倍、或至少10倍、或至少50倍、或至少100倍的ADCC活性。在另一个具体实施例中,相对于可比较的分子,具有Fc变体区的抗体对Fc受体Fc  $\gamma$  RIIIA具有增强的结合并且具

有增强的ADCC活性。在其他实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员具有增强的ADCC活性和增大的血清半衰期二者。

[0134] 在一个实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的抗体具有降低的ADCC活性。在一个具体实施例中，具有Fc变体区的抗体具有比可比较的分子低至少2倍、或至少3倍、或至少5倍、或至少10倍、或至少50倍、或至少100倍的ADCC活性。在另一个具体实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体Fc $\gamma$ RIIIA具有降低的结合并且具有降低的ADCC活性。在其他实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员具有降低的ADCC活性和增大的血清半衰期二者。

[0135] 在一个实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员具有增强的CDC活性。在一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员具有比可比较的分子大至少2倍、或至少3倍、或至少5倍、或至少10倍、或至少50倍、或至少100倍的CDC活性。在其他实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员具有增强的CDC活性和增大的血清半衰期二者。

[0136] 在一个实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员对一种或多种Fc配体具有降低的结合。在另一个实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc配体具有亲和力，该亲和力比可比较的分子的亲和力低至少2倍、或至少3倍、或至少5倍、或至少7倍、或至少10倍、或至少20倍、或至少30倍、或至少40倍、或至少50倍、或至少60倍、或至少70倍、或至少80倍、或至少90倍、或至少100倍、或至少200倍。在一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体具有降低的结合。在另一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体Fc $\gamma$ RIIIA具有降低的结合。在另一个具体实施例中，具有本文所述的Fc变体区的结合成员对Fc受体Fc $\gamma$ RIIIA具有亲和力，该亲和力比可比较的分子的亲和力低至少5倍，其中所述Fc变体对Fc受体Fc $\gamma$ RIIB具有亲和力，该亲和力在可比较的分子的亲和力的约2倍之内。在又一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体FcRn具有降低的结合。在又一个具体实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员对C1q具有降低的结合。

[0137] 在一个实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员对一种或多种Fc配体具有增强的结合。在另一个实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc配体具有亲和力，该亲和力比可比较的分子的亲和力大至少2倍、或至少3倍、或至少5倍、或至少7倍、或至少10倍、或至少20倍、或至少30倍、或至少40倍、或至少50倍、或至少60倍、或至少70倍、或至少80倍、或至少90倍、或至少100倍、或至少200倍。在一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体具有增强的结合。在另一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体Fc $\gamma$ RIIIA具有增强的结合。在另一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体Fc $\gamma$ RIIB具有增强的结合。在又一个具体实施例中，具有Fc变体区的结合成员对Fc受体FcRn具有增强的结合。在又一个具体实施例中，相对于可比较的分子，具有Fc变体区的结合成员对C1q具有增强的结合。

[0138] 在一个实施例中，本发明的抗IL-4R $\alpha$ 抗体包含变体Fc结构域，其中相对于可比较的非变体Fc结构域，所述变体Fc结构域对Fc $\gamma$ 受体IIB具有增强的结合亲和力。在另一个实施例中，本发明的抗IL-4R $\alpha$ 抗体包含变体Fc结构域，其中所述变体Fc结构域对Fc $\gamma$ 受体IIB具有亲和力，该亲和力比可比较的非变体Fc结构域的亲和力大至少2倍、或至少3倍、或至少

5倍、或至少7倍、或至少10倍、或至少20倍、或至少30倍、或至少40倍、或至少50倍、或至少60倍、或至少70倍、或至少80倍、或至少90倍、或至少100倍、或至少200倍。

[0139] 在一个实施例中,本发明提供了具有Fc变体区的抗体或包含其的配制品,其中该Fc区包含在选自下组的一个或多个位置处的非天然氨基酸残基,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特(Kabat)中列出的EU索引来编号的228、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、247、251、252、254、255、256、262、263、264、265、266、267、268、269、279、280、284、292、296、297、298、299、305、313、316、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、339、341、343、370、373、378、392、416、419、421、440和443。任选地,Fc区可以在本领域技术人员已知的另外的和/或替代的位置处包含非天然氨基酸残基(参见例如美国专利号5,624,821;6,277,375;6,737,056;PCT专利公开WO 01/58957;WO 02/06919;WO 04/016750;WO 04/029207;WO 04/035752;WO 04/074455;WO 04/099249;WO 04/063351;WO 05/070963;WO 05/040217;WO 05/092925和WO 06/020114)。

[0140] “非天然氨基酸残基”是指不存在于天然发生的蛋白质中所述位置处的氨基酸残基。典型地,这将意味着天然/自然氨基酸残基已经取代一个或多个其他残基,其可以包括其他20种天然发生的(常见)氨基酸或非典型氨基酸或化学氨基酸类似物之一。非典型氨基酸总体上包括但不限于普通氨基酸的D-异构体、 $\alpha$ -氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、7-Abu、 $\epsilon$ -Ahx、6-氨基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、氟代氨基酸、设计者(designer)氨基酸(例如 $\beta$ -甲基氨基酸、Ca-甲基氨基酸、Na-甲基氨基酸、以及氨基酸相似物)。

[0141] 在一个具体实施例中,本发明提供了具有变体Fc区的抗体或包含具有变体Fc区的这种结合成员的配制品,其中该Fc区包含至少一个选自下组的非天然氨基酸残基,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特(Kabat)中列出的EU索引来编号的234D、234E、234N、234Q、234T、234H、234Y、234I、234V、234F、235A、235D、235R、235W、235P、235S、235N、235Q、235T、235H、235Y、235I、235V、235F、236E、239D、239E、239N、239Q、239F、239T、239H、239Y、240I、240A、240T、240M、241W、241L、241Y、241E、241R、243W、243L、243Y、243R、243Q、244H、245A、247L、247V、247G、251F、252Y、254T、255L、256E、256M、262I、262A、262T、262E、263I、263A、263T、263M、264L、264I、264W、264T、264R、264F、264M、264Y、264E、265G、265N、265Q、265Y、265F、265V、265I、265L、265H、265T、266I、266A、266T、266M、267Q、267L、268E、269H、269Y、269F、269R、270E、280A、284M、292P、292L、296E、296Q、296D、296N、296S、296T、296L、296I、296H、269G、297S、297D、297E、298H、298I、298T、298F、299I、299L、299A、299S、299V、299H、299F、299E、305I、313F、316D、325Q、325L、325I、325D、325E、325A、325T、325V、325H、327G、327W、327N、327L、328S、328M、328D、328E、328N、328Q、328F、328I、328V、328T、328H、328A、329F、329H、329Q、330K、330G、330T、330C、330L、330Y、330V、330I、330F、330R、330H、331G、331A、331L、331M、331F、331W、331K、331Q、331E、331S、331V、331I、331C、331Y、331H、331R、331N、331D、331T、332D、332S、332W、332F、332E、332N、332Q、332T、332H、332Y、332A、339T、370E、370N、378D、392T、396L、416G、419H、421K、440Y和434W。任选地,Fc区可以包含本领域技术人员已知的另外的和/或替代的非天然氨基酸残基(参见例如美国专利号5,624,821;6,277,375;6,737,056;PCT专利公开WO 01/58957;WO 02/06919;WO 04/016750;WO

04/029207;WO 04/035752和WO 05/040217)。

[0142] 应当理解,本文使用的Fc区包括含有抗体的除第一恒定区免疫球蛋白结构域之外的恒定区的多肽。因此,Fc是指IgA、IgD、以及IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域、以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域、以及在这些结构域的N末端的柔性铰链。对于IgA和IgM,Fc可以包括J链。对于IgG,Fc包含免疫球蛋白结构域C伽马2和C伽马3(C $\gamma$ 2和C $\gamma$ 3)以及C伽马1(C $\gamma$ 1)和C伽马2(C $\gamma$ 2)之间的铰链。尽管Fc区的边界可以变化,但是人IgG重链Fc区通常被定义为其羧基末端包含残基C226或P230,其中该编号是根据卡巴特(Kabat)等人(1991,NIH出版物91-3242,国家技术信息服务,斯普林菲尔德,弗吉尼亚州(National Technical Information Service, Springfield, Va.))所列出的EU索引进行的。“如卡巴特中列出的EU索引”是指如卡巴特等人(同上)中所述的人IgG1 EU抗体的残基编号。Fc可以是指孤立地这个区,或在抗体、抗体片段或Fc融合蛋白的环境中的这个区。变体Fc蛋白可以是包含Fc区的抗体、Fc融合蛋白或任何蛋白质或蛋白质结构域,该变体Fc蛋白包括但不限于包含变体Fc区的蛋白质,其是Fc的非天然发生的变体。

[0143] 本发明涵盖具有变体Fc区的抗体,其相对于可比较的分子(例如,除了具有野生型Fc区之外,具有相同氨基酸序列的蛋白质)对Fc配体(例如Fc受体,C1q)具有改变的结合特性。结合特性的实例包括但不限于结合特异性、平衡解离常数( $K_D$ )、解离和缔合速率(分别为 $k_{\text{解离}}$ ( $k_{\text{off}}$ )和 $k_{\text{缔合}}$ ( $k_{\text{on}}$ ))、结合亲和力和/或亲合力。通常理解的是,具有低 $K_D$ 的结合分子(例如,变体Fc蛋白(如抗体))可能优于具有高 $K_D$ 的结合分子。然而,在一些情况下,与 $K_D$ 的值相比, $k_{\text{缔合}}$ 或 $k_{\text{解离}}$ 的值可能更加有意义。本领域技术人员可以确定哪个动力学参数对于给定的抗体应用来说是最重要的。

[0144] Fc结构域对其配体的亲和力和结合性质可以通过本领域已知的用于测定Fc-Fc $\gamma$ R相互作用(即Fc区与Fc $\gamma$ R的特异性结合)的多种体外测定方法(基于生物化学或免疫学的测定)来确定,该体外测定方法包括但不限于平衡方法(例如,酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射免疫测定(RIA))、或动力学(例如BIACORE®分析)、以及其他方法如间接结合测定、竞争性抑制测定、荧光共振能量转移(FRET)、凝胶电泳和色谱法(例如,凝胶过滤)。这些方法和其他方法可以利用所检查的一种或多种组分上的标记,和/或采用多种检测方法包括但不限于发色标记、荧光标记、发光标记或同位素标记。结合亲和力和动力学的详细描述可以在保罗W.E. (Paul, W.E.) 编辑,基础免疫学(Fundamental Immunology),第4版,利平科特-雷文出版社(Lippincott-Raven),费城(Philadelphia) (1999)中找到,其重点在于抗体-免疫原相互作用。可以通过增加Fc区对FcRn的结合亲和力来增加包含Fc区的蛋白质的血清半衰期。在一个实施例中,相对于可比较的分子,Fc变体蛋白具有增大的血清半衰期。

#### 辄合和半衰期

[0145] 本文使用的术语“抗体半衰期”意指一种抗体的药物代谢动力学特性,它是抗体分子在它们的给予之后的平均存活时间的量度。抗体半衰期可以表示为从患者的身体或其特定区室(例如,如在血清或血浆中测量的,即循环半衰期),或在其他组织中消除50%已知量的免疫球蛋白所需要的时间。从一种免疫球蛋白或免疫球蛋白类别到另一种免疫球蛋白或免疫球蛋白类别,半衰期可以不同。通常,抗体半衰期的增加导致循环中所给予抗体的平均停留时间(MRT)的增加。

[0146] 在某些实施例中,本发明的抗IL-4R $\alpha$ 抗体或组合物和方法的半衰期为至少约4天

至7天。在某些实施例中,本发明的组合物和方法的抗IL-4R $\alpha$ 抗体的平均半衰期为至少约2天至5天、3天至6天、4天至7天、5天至8天、6天至9天、7天至10天、8天至11天、8天至12天、9天至13天、10天至14天、11天至15天、12天至16天、13天至17天、14天至18天、15天至19天、或16天至20天。在其他实施例中,本发明的组合物和方法的抗IL-4R $\alpha$ 抗体的平均半衰期为至少约17天至21天、18天至22天、19天至23天、20天至24天、21天至25天、22天至26天、23天至27天、24天至28天、25天至29天、或26天至30天。在再另外的实施例中,本发明的组合物和方法的抗IL-4R $\alpha$ 抗体的半衰期可以长达约50天。在某些实施例中,本发明的组合物和方法的抗体的半衰期可以通过本领域已知的方法进行延长。这种延长可以反过来减少抗体组合物的给药量和/或频率。具有改善的体内半衰期的抗体及其制备方法披露于美国专利号6,277,375、美国专利号7,083,784;和国际公开号WO 98/23289和WO 97/3461中。

[0147] 抗IL-4R $\alpha$ 抗体在体内的血清循环还可以通过将使用或不使用多功能接头,通过PEG与抗体的N-或C-末端的位点特异性耦合或经由存在于赖氨酰残基上的 $\epsilon$ -氨基基团将惰性聚合物分子例如高分子量聚乙二醇(PEG)附接到抗体上来延长。将使用导致生物活性最小损失的线性或分支聚合物衍生化。可以通过SDS-PAGE和质谱法密切监测耦合的程度,以确保PEG分子与抗体的正确耦合。可以通过尺寸排阻法或通过离子交换层析法从抗体-PEG偶联物中分离未反应的PEG。可以使用本领域技术人员已知的方法,例如通过本文所述的免疫测定,来测试PEG衍生的抗体的结合活性连同体内功效。

[0148] 此外,本发明的组合物和方法的抗体可以与白蛋白耦合,以便使抗体在体内更稳定或在体内具有更长的半衰期。这些技术是本领域众所周知的,参见例如国际公开号WO 93/15199、WO 93/15200和WO 01/77137;和欧洲专利号EP 413,622,所有这些专利通过引用结合在此。

[0149] 在某些实施例中,如本文披露的抗体和本发明的组合物的半衰期为至少约4天至7天。在某些实施例中,如本文披露的抗体和本发明的组合物的平均半衰期为至少约2天至5天、3天至6天、4天至7天、5天至8天、6天至9天、7天至10天、8天至11天、8天至12天、9天至13天、10天至14天、11天至15天、12天至16天、13天至17天、14天至18天、15天至19天、或16天至20天。在其他实施例中,如本文披露的抗体和本发明的组合物的平均半衰期为至少约17天至21天、18天至22天、19天至23天、20天至24天、21天至25天、22天至26天、23天至27天、24天至28天、25天至29天、或26天至30天。在再另外的实施例中,如本文披露的抗体和本发明的组合物的半衰期可以长达约50天。在某些实施例中,本发明的抗体和组合物的半衰期可以通过本领域已知的方法进行延长。这种延长可以反过来减少抗体组合物的给药量和/或频率。具有改善的体内半衰期的抗体及其制备方法披露于美国专利号6,277,375;美国专利号7,083,784;和国际公开号WO 1998/23289和WO 1997/34361中。

#### 突变和修饰

[0150] 在另一个实施例中,本发明提供了具有变体Fc区的抗体或包含其的配制品,其中该Fc区包含在选自下组的一个或多个位置处的至少一个非天然的修饰,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特(Kabat)中列出的EU索引来编号的239、330和332。在一个具体实施例中,本发明提供了Fc变体,其中该Fc区包含至少一个选自下组的非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特(Kabat)中列出的EU索引来编号的239D、330L和332E。任选地,该Fc区可以进一步包含在选自下组的一个或多个位置处的另外的非天然氨基酸,该组

由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的252、254和256。在一个具体实施例中,本发明提供了Fc变体,其中该Fc区包含至少一个选自下组的非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的239D、330L和332E,以及在选自下组的一个或多个位置处的至少一个标准的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的252Y、254T和256E。

[0151] 在另一个实施例中,本发明提供了具有变体Fc区的抗体或包含其的配制品,其中该Fc区包含在选自下组的一个或多个位置处的至少一个非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的234、235和331。在一个具体实施例中,本发明提供了Fc变体,其中该Fc区包含至少一个选自下组的非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的234F、235F、235Y、和331S。在又一个具体实施例中,本发明的Fc变体包含如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的234F、235F和331S氨基酸残基。在另一个具体实施例中,本发明的Fc变体包含如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的234F、235Y和331S氨基酸残基。任选地,该Fc区可以进一步包含在选自下组的一个或多个位置处的另外的非天然氨基酸残基,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的252、254和256。在一个具体实施例中,本发明提供了Fc变体,其中该Fc区包含至少一个选自下组的非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的234F、235F、235Y、和331S,以及在选自下组的一个或多个位置处的至少一个非天然的氨基酸,该组由以下各项组成:如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的252Y、254T和256E。

[0152] 在一个特定实施例中,本发明提供了本发明的具有变体Fc区的抗体,其中该变体包含在位置252处的酪氨酸(Y)残基、在位置254处的苏氨酸(T)残基和在位置256处的谷氨酸(E)残基,如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的。

[0153] 如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的M252Y、S254T和T256E突变(在下文中称为YTE突变),已经被报道增加了特定IgG1抗体分子的血清半衰期(达尔阿夸(Dall'Acqua)等人,生物化学杂志(J.Biol.Chem.) 281 (33):23514-23524,2006)。

[0154] 在另一个实施例中,本发明提供了本发明的具有变体Fc区的抗体,其中该变体包含在位置252处的酪氨酸(Y)残基、在位置254处的苏氨酸(T)残基、在位置256处的谷氨酸(E)残基和在位置241的脯氨酸(P)残基,如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的。

[0155] 已有报道,如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的丝氨酸228脯氨酸突变(S228P)(下文称为P突变)增加了特定IgG4分子的稳定性(卢(Lu)等人,药物科学杂志(J Pharmaceutical Sciences) 97 (2):960-969,2008)。注意:在卢(Lu)等人中,它被称为位置241,因为它们使用了卡巴特编号系统,而不是卡巴特中列出的“EU索引”。

[0156] 这个P突变可以与L235E组合以进一步敲除ADCC。这种突变组合在下文中称为双突变(DM)。

[0157] 在一个特定实施例中,本发明提供了本发明的具有变体Fc区的抗体,其中该变体包含在位置234处的苯丙氨酸(F)残基、在位置235处的苯丙氨酸(F)残基或谷氨酸(E)残基和在位置331处的丝氨酸(S)残基,如通过如在卡巴特 (Kabat) 中列出的EU索引来编号的。这

样的突变组合在下文中称为三重突变体(TM)。

[0158] 根据另一个实施例,本发明提供了在Fc区具有YTE突变的处于IgG1形式的本发明的抗体。

[0159] 根据另一个实施例,本发明提供了在Fc区具有TM突变的处于IgG1形式的本发明的抗体。

[0160] 根据另一个实施例,本发明提供了在Fc区具有YTE突变和TM突变的处于IgG1形式的本发明的抗体。

[0161] 根据实施例,本发明提供了在Fc区具有YTE和P突变的处于IgG4形式的本发明的抗体。

[0162] 根据实施例,本发明提供了在Fc区具有YTE和DM突变的处于IgG4形式的本发明的抗体。

[0163] 根据本发明的特定实施例,提供了选自以下形式的本发明的抗体:IgG1 YTE、IgG1 TM、IgG1 TM+YTE、IgG4 P、IgG4 DM、IgG4 YTE、IgG4 P+YTE和IgG4 DM+YTE。

[0164] 就所使用的命名法而言,应当理解,DM+YTE意指恒定结构域Fc区具有双突变(S228P和L235E)和YTE突变(M252Y、S254T和T256E)二者。

[0165] 用于产生非天然发生的Fc区的方法是本领域已知的。例如,可通过诱变方法产生氨基酸取代和/或缺失,这些诱变方法包括但不限于定点诱变(孔克尔(Kunkel),美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 82:488-492,1985)、PCR诱变(樋口(Higuchi),“PCR协议:方法与应用指南”(PCR Protocols:A Guide to Methods and Applications),学术出版社(Academic Press),圣地亚哥(San Diego),第177-183页,1990)和盒式诱变(威尔斯(Wells)等人,基因(Gene) 34:315-323,1985)。优选地,通过重叠延伸PCR方法进行定点诱变(樋口(Higuchi),“PCR技术:DNA扩增的原理和应用”(PCR Technology:Principles and Applications for DNA Amplification),纽约斯托克顿出版社(Stockton Press,New York),第61-70页,1989)。重叠延伸PCR技术(樋口(Higuchi),出处同上)也可以用于将任何期望的一个或多个突变引入靶序列(起始DNA)中。例如,重叠延伸方法中的第一轮PCR涉及用外部引物(引物1)和内部诱变引物(引物3)以及单独用第二外部引物(引物4)和内部引物(引物2)扩增靶序列,从而产生两个PCR片段(片段A和B)。将内部诱变引物(引物3)设计为包含指定期望的一个或多个突变的靶序列的错配。在第二轮PCR中,使用两个外部引物(引物1和4)通过PCR扩增第一轮PCR的产物(片段A和B)。将所得的全长PCR片段(片段C)用限制性内切酶消化,并将所得的限制性片段克隆到合适的载体中。作为诱变的第一步,将起始DNA(例如,编码Fc融合蛋白、抗体或仅Fc区)可操作地克隆到诱变载体中。设计引物以反映期望的氨基酸取代。用于产生变体Fc区的其他方法是本领域已知的(参见例如美国专利号5,624,821;5,885,573;5,677,425;6,165,745;6,277,375;5,869,046;6,121,022;5,624,821;5,648,260;6,528,624;6,194,551;6,737,056;6,821,505;6,277,375;美国专利公开号2004/0002587和PCT公开WO 94/29351;WO 99/58572;WO 00/42072;WO 02/060919;WO 04/029207;WO 04/099249;WO 04/063351;WO 06/23403)。

[0166] 在本发明的一些实施例中,对本文提供的抗体的糖基化模式进行修饰以增强ADCC和CDC效应子功能。(参见希尔兹R L(Shields R L)等人,(JBC,277:26733-26740,2002;新川T(Shinkawa T)等人,JBC,278:3466-3473,2003;和冈崎A(Okazaki A)等人,分子生物学

杂志(J.Mol.Biol),336:1239,2004)。在一些实施例中,Fc变体蛋白包含一种或多种工程化的糖型,即共价附接于包含Fc区的分子上的碳水化合物组合物。工程化的糖型可用于多种目的,包括但不限于增强或降低效应子功能。工程化的糖型可以通过本领域的技术人员已知的任何方法来产生,例如,通过使用工程化的或变体的表达菌株、通过与一种或多种酶(例如,DI N-乙酰葡萄糖胺转移酶III(GnTIII))进行共表达、通过在各种生物体或来自各种生物体的细胞系中表达包含Fc区的分子,或通过在该包含Fc区的分子被表达之后修饰一种或多种碳水化合物。用于产生工程化的糖型的方法是本领域中已知的,并且包含但不限于在以下文献中描述的那些:乌马纳(Umana)等人,自然生物技术(Nat.Biotechnol),17:176-180,1999;戴维斯(Davies)等人,生物技术生物工程(Biotechnol Bioeng),74:288-294,2007;希尔兹(Shields)等人,生物化学杂志(J Biol Chem),277:26733-26740,2002;新川(Shinkawa)等人,生物化学杂志(J Biol Chem),278:3466-3473,2003;美国专利号6,602,684;美国系列号10/277,370;美国系列号10/113,929;PCT WO 00/61739 A1;PCT WO 01/292246 A1;PCT WO 02/311140 A1;PCT WO 02/30954 A1;Potillegent™技术(Biowa公司,新泽西州普林斯顿(Princeton,N.J.));GlycoMAb™糖基化工程技术(GlycoMAb™glycosylation engineering technology)(Glycart生物技术公司,瑞士苏黎世)。参见例如WO 00/061739;EA 01229125;US 20030115614;冈崎(Okazaki)等人,JMB,336:1239-49,2004。

#### 标记

[0167] 本发明的抗体配制品的抗体可以用可检测或功能标记进行标记。标记可以是产生或可被诱导产生信号的任何分子,包括但不限于荧光剂、放射性标记、酶、化学发光剂或光敏剂。因此,可以通过检测荧光或发光、放射性、酶活性或光吸收率来检测和/或测量结合。

[0168] 合适的标记包括,通过说明而不是通过限制的方式,酶,例如碱性磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(“G6PDH”)和辣根过氧化物酶;染料;荧光剂,例如荧光素、罗丹明化合物、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛、荧光胺、荧光团例如镧系穴合物和螯合物(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)并且C是生物国际(Biointernational));化学发光剂如异鲁米诺;敏化剂;辅酶;酶底物;放射性标记,包括但不限于<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>35</sup>S、<sup>32</sup>P、<sup>14</sup>C、<sup>3</sup>H、<sup>57</sup>Co、<sup>99</sup>Tc和<sup>75</sup>Se和本文提及的其他放射性标记;颗粒如胶乳或碳颗粒;金属溶胶;微晶;脂质体;细胞等,其可进一步用染料、催化剂或其他可检测基团进行标记。合适的酶和辅酶披露于美国专利号4,275,149和美国专利号4,318,980中,其各自通过引用以其全文结合在此。合适的荧光剂和化学发光剂也披露于美国专利号4,275,149中,其以其全文通过引用结合在此。标记进一步包括化学部分,如生物素,其可经由结合至特定同源可检测部分(例如标记的抗生物素蛋白或链霉亲和素)来检测。可检测标记可以使用本领域中已知的常规化学附接到本发明的抗体上。

[0169] 存在许多方法,通过这些方法标记可以产生可通过外部手段检测的信号,例如通过目视检查、电磁辐射、热和化学试剂。标记还可以结合至结合本发明的抗体的另一结合成员,或结合至支撑物。

[0170] 标记可以直接产生信号,并且因此不需要另外的组分来产生信号。许多有机分子例如荧光剂能够吸收紫外和可见光,其中光吸收将能量转移到这些分子并将它们提升到激发能状态。然后,这种吸收的能量通过第二波长下的光的发射而耗散。这种第二波长发射还

可以将能量转移到经标记的受体分子,并且通过发射光(例如荧光共振能量转移(FRET))从受体分子耗散所得的能量。直接产生信号的其他标记包括放射性同位素和染料。

[0171] 可替代地,标记可能需要其他组分以产生信号,并且然后信号产生系统将包括产生可测量信号所需的所有组分,其可以包括底物、辅酶、增强子、另外的酶、与酶产物反应的物质、催化剂、活化剂、辅助因子、抑制剂、清除剂、金属离子和结合信号产生物质所需的特异性结合物质。合适的信号产生系统的详细讨论可以在美国专利号5,185,243中发现,该专利以其全文通过引用结合在此。

[0172] 结合成员、抗体或其功能片段之一可以以免疫偶联物的形式存在,从而获得可检测和/或可量化的信号。免疫偶联物可以例如与酶(例如过氧化物酶、碱性磷酸酶、 $\alpha$ -D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖淀粉酶、碳酸酐酶、乙酰胆碱酯酶、溶菌酶、苹果酸脱氢酶或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)进行轭合,或通过分子(例如生物素、洋地黄毒苷或5-溴脱氧尿苷)进行轭合。荧光标记同样可以轭合至根据本发明的免疫偶联物或其功能片段,并且尤其包括荧光素及其衍生物、荧光染料、罗丹明及其衍生物、GFP(GFP为“绿色荧光蛋白”)、丹磺酰、伞形酮、镧系螯合物或穴状化合物如铈等。

[0173] 免疫偶联物或其功能片段可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。它们可以直接与酶或荧光标记偶联,或通过间隔基团或连接基团(例如多醛如戊二醛、乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA))的中间体或在偶联剂(例如上述关于治疗偶联物所提到的那些偶联剂)的存在下与酶或荧光标记偶联。含有荧光素类型标记的偶联物可以通过与异硫氰酸酯反应来制备。其他免疫偶联物同样可以包括化学发光标记如鲁米诺和二氧杂环丁烷,生物发光标记如荧光素酶和荧光素,或者放射性标记如碘123、碘125、碘126、碘131、碘133、溴77、钨99m、铟111、铟113m、镓67、镓68、硫35、磷32、碳14、氚(氢3)、钴57、硒75、钆95、钆97、钆103、钆105、汞107、汞203、铈99m、铈101、铈105、钷47、碲121m、碲122m、碲125m、铪165、铪167、铪168、氟8、钇199。本领域技术人员已知的用于将治疗性放射性同位素直接或经由螯合剂例如上述EDTA、DTPA与抗体偶联的现有方法可用于可在诊断中使用的放射性元素。同样可以提及通过氯胺T法(亨特(Hunter)和格林伍德(Greenwood),自然(Nature),194:495,1962)用Na[I 125]进行标记或者通过克罗克福德(Crockford)等人的技术(美国专利号4,424,200,以其全文通过引用结合在此)用钨99m进行标记,或经由如Hnatowich(美国专利号4,479,930,以其全文通过引用结合在此)所述的DTPA衔接来标记。另外,免疫偶联物可包括毒素部分,例如选自下组的毒素部分:假单胞菌外毒素(PE或其细胞毒性片段或突变体)、白喉毒素或其细胞毒性片段或突变体、肉毒杆菌毒素A至F、蓖麻毒素或其细胞毒性片段、相思豆毒蛋白或其细胞毒性片段、皂草毒素或其细胞毒性片段、美洲商陆抗病毒毒素或其细胞毒性片段以及异株泻根毒蛋白1或其细胞毒性片段。

[0174] 本发明提供了包括引起或允许如本文提供的抗体与IL-4R $\alpha$ 结合的方法。如上所提及的,此类结合可以发生在体内,例如,在给予抗体或编码抗体的核酸后,或其可以发生在体外,例如在ELISA、蛋白质印迹、免疫细胞化学、免疫沉淀、亲和层析法和基于生物化学或细胞的测定中,如本文所述的。本发明还提供了在例如生物传感器系统中采用根据本发明的抗体直接测量抗原水平。

[0175] 可以确定结合成员与IL-4R $\alpha$ 结合的量。定量可以与测试样品中抗原的量相关,其可能具有诊断重要性。筛选IL-4R $\alpha$ 结合和/或其定量可用于例如筛选患者中与IL-4R $\alpha$ 相关

的疾病或障碍,例如本文其他地方所提及的。在一个实施例中,除了别的之外,本发明的诊断方法包括(i)从受试者获得组织或体液样品,(ii)将所述组织或体液样品暴露于本发明的一种或多种抗体;和(iii)与对照样品相比检测结合的IL-4R $\alpha$ ,其中与对照相比,IL-4R $\alpha$ 结合量的增加可以指示IL-4R $\alpha$ 表达或活性的异常水平。待测试的组织或体液样品包括血液、血清、尿液、活组织检查材料、肿瘤或任何疑似含有异常IL-4R $\alpha$ 水平的组织。对于异常IL-4R $\alpha$ 水平或活性测试为阳性的受试者也可以受益于本文后面披露的治疗方法。

[0176] 鉴于本文披露的方法,本领域技术人员能够根据他们的偏好和常识来选择确定结合成员与抗原结合的合适模式。

#### IL-4R $\alpha$ 抗体

[0177] 本发明涉及针对白细胞介素(IL)-4受体 $\alpha$ (IL-4R $\alpha$ ,也称为CD124)的抗体及其治疗用途,例如用于治疗或预防与IL-4R $\alpha$ 、IL-4和/或IL-13相关的障碍,这些障碍的实例是哮喘、COPD和炎性皮肤障碍,例如特应性皮炎。参见例如美国专利号8,092,804,其全部内容通过引用结合在此。

[0178] 人IL-4R $\alpha$ 亚基(Swiss Prot登录号P24394)是以高亲和力结合人IL-4的140kDa 1型膜蛋白(安德鲁斯(Andrews)等人,生物化学杂志(J.Biol.Chem.) (2002) 277:46073-46078)。IL-4/IL-4R $\alpha$ 复合物可以经由IL-4上的结构域与共同的 $\gamma$ 链( $\gamma$ c,CD132)或IL-13R $\alpha$ 1(IL-13R $\alpha$ 1)亚基进行二聚化,以产生两种不同的信号复合物,分别通常称为I型和II型受体。可替代地,IL-13可结合IL-13R $\alpha$ 1以形成IL-13/IL-13R $\alpha$ 1复合物,该复合物募集IL-4R $\alpha$ 亚基以形成II型受体复合物。因此,IL-4R $\alpha$ 介导IL-4和IL-13二者的生物活性(由格斯纳(Gessner)等人,免疫学(Immunobiology),201:285,2000综述)。体外研究已经显示IL-4和IL-13在许多细胞类型中激活效应子功能,例如在T细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、气道平滑肌细胞、呼吸上皮细胞、肺成纤维细胞和内皮细胞(由施泰因克(Steinke)等人,呼吸研究(Resp Res),2:66,2001以及由威利斯-卡普(Willis-Karp),免疫学评论(Immunol Rev),202:175,2004综述)。

[0179] IL-4R $\alpha$ 在多种细胞类型(例如,外周血T细胞、单核细胞、气道上皮细胞、B细胞和肺成纤维细胞)上低数量(100-5000个分子/细胞)表达(洛温塔尔(Lowenthal)等人,免疫学杂志(J Immunol),140:456,1988)。I型受体在造血细胞中占优势,而II型受体在造血细胞和非造血细胞上均有表达。

[0180] 已经描述了针对IL-4R $\alpha$ 的抗体。两个实例是中和鼠抗IL-4R $\alpha$ 单克隆抗体MAB230(克隆25463)和16146(克隆25463.11),其分别由R&D系统公司(R&D Systems)(明尼苏达州明尼阿波利斯(Minneapolis, Minn.))和西格玛公司(圣路易斯,密苏里州)(Sigma (St Louis, Mo))提供。这些抗体属于IgG2a亚型,并且开发自从用纯化的重组人IL-4R $\alpha$ (杆状病毒衍生的)免疫的小鼠开发的小鼠杂交瘤。两种另外的中和鼠抗IL-4R $\alpha$ 抗体M57和X2/45-12分别由BD生物科学公司(BD Biosciences)(富兰克林湖,新泽西州(Franklin Lakes, N.J.))和eBioscience公司(圣地亚哥,加利福尼亚州(San Diego, Calif.))提供。这些是IgG1抗体,并且也通过从用重组可溶性IL-4R $\alpha$ 免疫的小鼠开发的小鼠杂交瘤产生。

[0181] 完全人抗体可能比鼠或嵌合抗体具有更好的临床效用。这是因为通常产生针对小鼠免疫球蛋白的FC部分的人抗小鼠抗体(HAMA),由此导致快速清除和可能的过敏反应(布罗希尔(Brochier)等人,国际免疫药理学杂志(Int.J. Immunopharm.),17:41-48,1995)。尽

管嵌合抗体(小鼠可变区和人恒定区)比鼠mAb的免疫原性更小,但已经报道了人抗嵌合抗体(HACA)应答(贝尔(Bell)和卡姆(Kamm),营养药理学与治疗学(Aliment.Pharmacol.Ther.),14:501-514,2000)。

[0182] WO 01/92340(英姆纳克斯公司(Immunex))描述了由涉及用可溶性IL-4R肽使转基因小鼠免疫和产生分泌针对IL-4R的抗体的杂交瘤细胞系的程序产生的针对IL-4受体的人单克隆抗体,该主要抗体12B5是作为IgG1抗体和完全人披露的。WO 05/047331(英姆纳克斯公司(Immunex))披露了经由VH区的寡核苷酸诱变从12B5(重命名为H1L1)衍生的其他抗体。每个突变的VH链与6种不同的VL链之一进行配对,以产生抗体分子的小型谱系。

[0183] WO 07/082,068(Aerovance公司)披露了治疗哮喘的方法,该方法包括给予具有R121D和Y124D取代的突变型人IL-4蛋白。该说明书教导了以药物组合物给予的此类IL4突变蛋白可以拮抗野生型huIL-4和野生型huIL-13与受体的结合。

[0184] WO 08/054,606(再生元公司(Regeneron))披露了在能够产生人抗体的转基因小鼠中产生的针对人IL-4R的特定抗体。

[0185] 在对与来自另一物种(例如食蟹猴)的直系同源蛋白也展示交叉反应的人IL-4R $\alpha$ 的抗体发现和开发中也存在优势和益处。关于药理学和体内安全性,这样的抗体将促进此类抗体的表征。对另一物种的效力或亲和力(例如小于人类活性的10倍),可能适合于这种评价。然而,人IL-4R $\alpha$ 蛋白显示与来自除黑猩猩以外的其他物种的直系同源IL-4R $\alpha$ 蛋白相对较少的相似性。因此,发现适合临床使用、与广泛认为适合于临床开发的安全性和毒理学评价的物种的具有交叉反应的高亲和力和效力抗体将是非常具有挑战性的。

[0186] 通过适当设计的选择技术和测定,本发明的诸位发明人已经开发了用于抑制人和食蟹猴IL-4R $\alpha$ 的生物活性的针对IL-4R $\alpha$ 的稳定抗体组合物。

[0187] 如美国专利号8,092,804详细描述,从初始先导识别程序中选择了针对人IL-4R $\alpha$ 的、也显示出一些但是弱的对猕猴IL-4R $\alpha$ 的结合和功能中和的单一抗体分子。在计划和定义的靶向和随机诱变过程和从这一亲本抗体分子进一步选择突变体之后,开发了更大系列的具有极大改进性质的抗体分子。VH和VL区,包括亲本抗体(抗体1)和优化抗体的互补决定区(CDR)显示于图13、14、15和16中。这些抗体分子、VH、VL和CDR形成本发明的多个方面。

[0188] 除了野生型IL-4R $\alpha$ 之外,还发现本发明的抗体结合一种常见的人类变体175V IL-4R $\alpha$ 。

[0189] 本文描述了以高效力中和IL-4R $\alpha$ 的生物学作用、以高亲和力结合IL-4R $\alpha$ 并抑制由IL-4和IL-13诱导的信号传导的抗体。值得注意的是,这些抗体抑制来自高亲和力复合物如IL-4:IL-4R $\alpha$ : $\gamma$ c、IL-4:IL-4R $\alpha$ :IL-13R $\alpha$ 1、IL-13 IL-13R $\alpha$ 1:IL-4R $\alpha$ 的信号传导。此类作用阻止IL-4和IL-13二者的信号传导。另外,数据表明这些抗体抑制IL-4R $\alpha$ 1型和2型复合物的相互作用和信号传导。下面进一步详细描述抗体的这些和其他性质和作用。

[0190] 这些抗体可用于治疗其中表达IL-4R $\alpha$ 、IL-4或IL-13的障碍,例如,本文其他地方提及的一种或多种IL-4R $\alpha$ 、IL-4或IL-13相关障碍,例如哮喘、COPD或炎性皮肤障碍如特应性皮炎。

[0191] 如本文其他地方所述,抗体与IL-4R $\alpha$ 的结合可以使用表面等离子体共振如BIAcore来确定。

[0192] 表面等离子体共振数据可以拟合到1:1朗缪尔(Langmuir)结合模型(同时ka kd)

并且从速率常数 $k_{d1}/k_{a1}$ 的比率来计算亲和常数 $K_D$ 。本发明的抗体可以具有小于20nM的结合人IL-4R $\alpha$ 的单价亲和力。在其他实施例中,结合人IL-4R $\alpha$ 的单价亲和力小于10nM,例如小于8nM、小于5nM。在其他实施例中,结合成员还结合食蟹猴IL-4R $\alpha$ 。在一个实施例中,本发明的抗体具有在0.05nM至12nM范围内结合人IL-4R $\alpha$ 的单价亲和力。在一个实施例中,本发明的抗体具有在0.1nM至5nM范围内结合人IL-4R $\alpha$ 的单价亲和力。在一个实施例中,本发明的抗体具有在0.1nM至2nM范围内结合人IL-4R $\alpha$ 的单价亲和力。

[0193] 在一个实施例中,本发明的抗体可以免疫特异性地结合至人IL-4R $\alpha$ ,并且可以具有小于5000pM、小于4000pM、小于3000pM、小于2500pM、小于2000pM、小于1500pM、小于1000pM、小于750pM、小于500pM、小于250pM、小于200pM、小于150pM、小于100pM、小于75pM的亲和力(KD),如使用本文所述的或本领域技术人员已知的方法(例如,BIAcore试验,ELISA)(Biacore International AB公司,瑞典乌普萨拉(Uppsala,Sweden))所评估的。

[0194] 在一个实施例中,本发明的抗IL-4R $\alpha$ 抗体可以免疫特异性地结合至人IL-4R $\alpha$ ,并且可以具有500pM、100pM、75pM或50pM的亲和力(KD),如使用本文所述的或本领域技术人员已知的方法(例如,BIAcore测定,ELISA)所评估的。

[0195] 在一些实施例中,根据本发明的抗体能以高效力中和IL-4R $\alpha$ 。中和意指抑制由IL-4R $\alpha$ 介导的生物活性。本发明的抗体可以中和由IL-4R $\alpha$ 介导的一种或多种活性。被抑制的生物活性可能是通过防止IL-4R $\alpha$ 与 $\gamma$ 链(或IL-13R $\alpha$ )和任一相关的可溶性配体(如IL-4或IL-13)形成信号复合物来介导的。

[0196] 通过其含有受体复合物的IL-4R $\alpha$ 的IL-4或IL-13信号传导的中和可以通过抑制IL-4或IL-13刺激的TF-1细胞增殖来测量。

[0197] 通过诱变和结构域交换的组合来定位本发明的抗体结合的人IL4R $\alpha$ 的表位。全结构域交换嵌合体将表位定位于人IL4R $\alpha$ (残基M1-E119)的结构域1(D1)。人IL-4R $\alpha$ 含有五个环区域,其非常接近处于晶体结构的IL4(哈格(Hage)等人,细胞(Cell)97:271-281,1999)。环交换嵌合体能够将由本发明的抗体结合的人IL-4R $\alpha$ 表位进一步定位于环3中的主要组分(残基L89-N98)和环2中的次要组分(残基V65-H72)。没有人环3的嵌合体不能抑制人IL-4R $\alpha$ 与抗体的结合,并且没有环2的嵌合体产生比人IL-4R $\alpha$ 高100倍的 $IC_{50}$ (表5)。与结构域交换数据一致,环2和环3都位于结构域1(D1)中(哈格(Hage)等人,细胞(Cell)97:271-281,1999)。

[0198] 抗体表位位于人IL-4R $\alpha$ 的两个环区中的18个氨基酸的不连续表位;V65-H72和L89-N98。表位可以进一步定位于环2的氨基酸残基L67和L68以及环3的D92和V93(对于残基67、68、92和93的位置,参见SEQ ID NO:454或460)。D92残基是最重要的,其次是V93,因为测试的抗体仍然能够结合在环2中缺少L67和/或L68残基的嵌合IL-4R $\alpha$ 。当然,除了L67、L68、D92和V93之一之外,本发明的抗体很可能还将结合人IL-4R $\alpha$ 蛋白的残基。

[0199] 根据本发明的一个方面,提供了一种抗体配制品,该抗体配制品包含能够结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$ (hIL-4R $\alpha$ )的抗体,该抗体包含选自在位置67、68、92和93处的氨基酸中的至少一个氨基酸残基,根据SEQ ID NO:460中的位置。根据本发明的一个方面,提供了一种抗体配制品,该抗体配制品包含分离的结合成员(例如抗体),该结合成员能够结合天然人白细胞介素-4受体 $\alpha$ (hIL-4R $\alpha$ )的氨基酸残基67、68、92和93(根据SEQ ID NO:460中的位置)中的至少一个。在一个特定实施例中,该分离的结合成员(例如抗体)能够结合在hIL-4R

$\alpha$ 的位置92处的氨基酸,根据SEQ ID NO:460中的位置。在另一个实施例中,该分离的结合成员(例如抗体)能够结合D92和选自L67、L68和V93的至少一个其他残基。在另一个实施例中,该分离的结合成员(例如抗体)能够结合D92和V93。在另一个实施例中,该分离的结合成员(例如抗体)能够结合D92、V93以及L67或L68之一。在另一个实施例中,该抗体能够结合L67、L68、D92和V93中的每一个。这些实施例中的每一个涉及hIL-4R $\alpha$ 中的氨基酸位置,其位置可根据SEQ ID NO:460中所述的hIL-4R $\alpha$ 氨基酸序列(从位置1-229)来鉴定。在一个实施例中,该结合成员(例如抗体)能够结合全长hIL-4R $\alpha$ 的所述表位残基(即,位置67、68、92和93中的至少一个)。在一个实施例中,该结合成员(例如抗体)能够结合在细胞表面上表达的天然的hIL-4R $\alpha$ 的所述表位残基(即,位置67、68、92和93中的至少一个)。在一个实施例中,该结合成员(例如抗体)能够结合重组表达的全长(229个氨基酸)hIL-4R $\alpha$ 的所述表位残基(即,位置67、68、92和93中的至少一个)。

[0200] 根据本发明的另一个方面,提供了包含能够结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$ (hIL-4R $\alpha$ )的分离的结合成员(例如抗体)的抗体配制品。在一个特定实施例中,该结合成员是人抗体。在另一个实施例中,该结合成员还能够结合食蟹猴白细胞介素-4受体 $\alpha$ (cyIL-4R $\alpha$ )。

[0201] 根据本发明的另一方面,提供了包含人白细胞介素-4受体 $\alpha$ (hIL-4R $\alpha$ )的分离的结合成员的抗体配制品,该结合成员在使用18pM可溶性人IL-4蛋白的TF-1增殖测定中对于抑制人IL-4(hIL-4)诱导的细胞增殖具有小于50pM的IC<sub>50</sub>几何平均值,并且该结合成员也能够结合cyIL-4R $\alpha$ 。

[0202] 在本发明的这个方面的特定实施例中,该结合成员在使用18pM的可溶性人IL-4的TF-1增殖测定中对于抑制人IL-4(hIL-4)诱导的细胞增殖具有小于50pM、小于35pM、小于25pM或小于20pM的IC<sub>50</sub>几何平均值。在特定实施例中,本发明的结合成员在本文所述的(例如实例3.2.1)或本领域技术人员已知的方法中使用18pM的可溶性人IL-4,对于抑制人IL-4(hIL-4)诱导的细胞增殖具有1pM至50pM、1pM至35pM、2pM至30pM、2pM至25pM、2pM至12pM的IC<sub>50</sub>几何平均值。可以通过任何合适的方法测量与cyIL-4R $\alpha$ 的结合。

[0203] 类似地,本发明范围内的抗体对于使用400pM可溶性人IL-13(hIL-13)的抑制人IL-13(hIL-13)介导的TF-1增殖(经由hIL-4R $\alpha$ 的中和)具有小于200pM的IC<sub>50</sub>几何平均值。在一个特定实施例中,使用400pM可溶性人IL-13(hIL-13)的抑制人IL-13(hIL-13)介导的TF-1增殖(经由hIL-4R $\alpha$ 的中和)的IC<sub>50</sub>几何平均值在5pM和75pM之间或5pM和45pM之间。

[0204] 在特定实施例中,本发明的抗体配制品包含基本上不能结合鼠IL-4R $\alpha$ 的抗体。由此,我们意指本发明的抗体对人白细胞介素-4受体 $\alpha$ 的结合比对鼠IL-4R $\alpha$ 的结合能力大至少500倍(例如至少500倍、至少1000倍、至少1500倍、至少2000倍、至少3000倍、至少4000倍)(即,与鼠IL-4R $\alpha$ 的结合比与人IL-4R $\alpha$ 的结合弱至少500倍)。这可以例如通过HTRF竞争测定来测量。

[0205] 生物活性的抑制可以是部分的或完全的。在具体实施例中,提供的抗体在结合成员不存在的情况下对IL-4R $\alpha$ 生物学活性抑制至少95%、至少90%、至少85%、至少80%、至少75%、至少70%、至少60%、或至少50%的活性。抗体中和IL-4R $\alpha$ 的程度被称为其中和效力。效力可以使用本领域技术人员已知的和/或如本文描述或提及的一种或多种测定来确定或测量。例如,效力可以在以下测定法中测定:

—荧光(例如HTRF或DELFI)或放射性形式的受体-配体结合测定

--荧光 (例如HTRF或DELFI A) 表位竞争测定

--基于细胞的功能测定法,包括人或食蟹猴PBMC的STAT6磷酸化、TF-1细胞的增殖、来自人或食蟹猴体成纤维细胞系的嗜酸性粒细胞趋化因子释放、人内皮静脉细胞上的VCAM-1上调或人T细胞的增殖。

[0206] 这些测定法中的一些也描述于美国专利号8,092,804的实例中。

[0207] 如在使用来自第一物种 (例如人) 的IL-4R $\alpha$ 的测定中计算的抗体的中和效力可以与使用来自第二物种 (例如食蟹猴) 的IL-4R $\alpha$ 在相同测定中的结合成员的中和效力进行比较,以便评估该结合成员对两种物种的IL-4R $\alpha$ 的交叉反应性程度。具有结合来自另一物种的人靶标和直向同源靶标两者的抗体存在很大的益处。当结合成员作为治疗产品推进并且需要在另一物种中进行安全研究 (例如毒性) 时,产生了关键益处。对另一物种的效力或亲和力 (例如小于人类活性的10倍) 可能适合于这种评价。

[0208] 根据本发明的一个特定实施例,使用受体-配体结合测定法测量的作为scFv的结合成员 (例如抗体) 与hIL-4R $\alpha$ 和cyIL-4R $\alpha$ 的结合比例为至少6:1。如本文所使用的,“至少”6:1包括8:1、10:1等;而不是2:1、1:1。

[0209] 本发明的抗体结合人IL-4R $\alpha$ 和食蟹猴IL-4R $\alpha$ ,并且可以具有如在受体-配体结合测定中确定的对于中和人和食蟹猴IL-4R $\alpha$ 的小于250倍 (例如小于150、100、75、50、25、20、15、10倍) 的效力差异,其中结合成员是处于scFv格式,如在美国专利号8,092,804中所述。

[0210] 在一些实施例中,使用受体-配体结合测定法测量的本发明抗体 (当以scFv形式时) 对于人和食蟹猴IL-4R $\alpha$ 的中和效力在25倍以内。在一个实施例中,本发明的抗体对人和食蟹猴IL-4R $\alpha$ 的中和效力在210倍以内;即与人IL-4R $\alpha$ 的结合不大于对食蟹猴IL-4R $\alpha$ 结合的210倍。在另一个实施例中,所述中和效力在5:1至210:1之间,例如在5:1至100:1之间。

[0211] 对于基于功能细胞的测定,除非另有说明,效力通常表示为IC<sub>50</sub>值,以nM计。在功能测定中,IC<sub>50</sub>是将生物 (或生化) 响应降低其最大值的50%的结合成员的摩尔浓度。IC<sub>50</sub>可通过对最大生物学响应的%作为结合成员浓度的对数的函数绘图,并使用软件程序如棱柱 (Prism) (图板公司 (GraphPad)) 或起源 (Origin) (起源实验室 (Origin Labs)) 将S形函数拟合数据以产生IC<sub>50</sub>值来计算。

[0212] 对于受体-配体结合测定,效力通常表示为K<sub>i</sub> (抑制常数),如果不存在标记的配体,则是占据50%受体的结合成员的浓度。而IC<sub>50</sub>可以根据配体浓度在实验之间变化,K<sub>i</sub>是从Cheng Prusoff方程计算的绝对值。

[0213] 本发明的抗体在如本文所述的人IL-4R $\alpha$ HTRF<sup>®</sup>测定中可具有高达5nM的中和效力或K<sub>i</sub>。这个测定可用于确定scFv形式的抗体的K<sub>i</sub>。K<sub>i</sub>可以例如高达5.0nM、4.0nM、3.0nM、2.0nM、1.0nM、0.5nM、0.2nM、0.1nM、0.05nM或0.02nM。

[0214] 另外,可以确定IL-4R $\alpha$ 抗体对IL-4R $\alpha$ 的结合动力学和亲和力 (表示为平衡解离常数,KD),例如使用表面等离子体共振如BIAcore<sup>®</sup>,或K<sub>d</sub>可从pA<sub>2</sub>分析来估计。

[0215] 在一些实施例中,本发明的抗体能够结合糖基化的hIL-4R $\alpha$ 。

[0216] 在一些实施例中,本发明的抗体可以任选地对IL-4R $\alpha$ 特异而优先于其他结构相关分子 (例如其他白细胞介素受体),并因此选择性结合IL-4R $\alpha$ 。例如,本发明的抗体可以不与IL-13R $\alpha$ 1或IL-13R $\alpha$ 2中的任一种以及共同的 $\gamma$ 链 ( $\gamma$ c) 交叉反应。

[0217] 本发明的抗体可以包含抗体分子,例如人抗体分子。结合成员包含抗体VH和/或VL

结构域。抗体的VH结构域也作为本发明的一部分来提供。在每个VH和VL结构域内是互补决定区(“CDR”)和框架区(“FR”)。VH结构域包含一组HCDR,并且VL结构域包含一组LCDR。抗体分子可以包括抗体VH结构域,该VH结构域包含VH CDR1、CDR2和CDR3以及框架。它可以可替代地或还包括抗体VL结构域,该VL结构域包含VL CDR1、CDR2和CDR3以及框架。VH或VL结构域框架包含四个框架区:FR1、FR2、FR3和FR4,在以下结构中 with CDR 交错:

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

[0218] 根据本发明的抗体VH和VL结构域、FR和CDR的实例如所附序列表中列出,该序列表形成本披露的一部分。本文披露的所有VH和VL序列、CDR序列、CDR组和HCDR组以及LCDR组代表本发明的多个方面和实施例。如本文所述,一“组CDR”包括CDR1、CDR2和CDR3。因此,一组HCDR是指HCDR1、HCDR2和HCDR3,并且一组LCDR是指LCDR1、LCDR2和LCDR3。除非另有说明,“全组CDR”包括HCDR和LCDR。典型地,本发明的抗体是单克隆抗体。

[0219] 本发明的另一个方面是包含VH结构域和/或包含VL结构域的抗体分子,该VH结构域与所附序列表中所示的抗体1至42中任一个的VH结构域具有至少75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%的氨基酸序列同一性,该VL结构域与所附序列表中所示的抗体1至42中任一个的VL结构域具有至少75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%氨基酸序列同一性。Accelrys的“MacVector™”程序可用于计算两个氨基酸序列的同一性%。

[0220] 本发明的抗体可以包含非抗体分子内的抗原结合位点,该抗原结合位点通常由非抗体蛋白质骨架中的一个或多个CDR(例如HCDR3和/或LCDR3)或一组CDR来提供,如下文进一步讨论的。

[0221] 诸位发明人用一组CDR序列分离了亲本抗体分子(抗体1),如图13(VH结构域)和14(VL结构域)所示。通过优化过程,他们产生了一组抗体克隆,包括编号2至20的抗体克隆,其中CDR3序列衍生自亲本CDR3序列并且在图13(VH结构域)和图14(VL结构域)中指示的位置处具有取代。因此,例如,从图13(A至D)中可以看出,抗体2具有亲本HCDR1、HCDR2、LCDR1和LCDR2序列,并且具有亲本LCDR3序列,其中卡巴特残基95被Q替代,卡巴特残基95A、95B和96各自被P替代且卡巴特残基97被L替代;并且具有亲本HCDR3序列,其中卡巴特残基101被Y替代并且卡巴特残基102被N替代。

[0222] 如本文所述的亲本抗体分子和抗体分子2至20分别是指具有亲本抗体分子的CDR的抗体分子和具有抗体分子2至20的CDR的抗体分子。通过另外的优化过程,诸位发明人产生了一组编号为21-42的抗体克隆,在VH和VL结构域中具有另外的取代。因此,例如,抗体21具有与抗体20相同的LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1和HCDR3;它具有抗体20的亲本HCDR2序列,但卡巴特残基57被A替代;并且卡巴特残基85和87(在LFW3中)分别被V和F替代。

[0223] 本文描述的是参比结合成员,其包含如图15(VH)和16(VL)所示的抗体20CDR组,其中HCDR1是SEQ ID NO:193(卡巴特残基31-35)、HCDR2是SEQ ID NO:194(卡巴特残基50-65)、HCDR3是SEQ ID NO:195(卡巴特残基95-102)、LCDR1是SEQ ID NO:198(卡巴特残基24-34)、LCDR2是SEQ ID NO:199(卡巴特残基50-56)并且LCDR3是SEQ ID NO:200(卡巴特残基89-97)。可参考参比结合成员中的序列来描述另外的抗体。

[0224] 包含抗体的抗体配制品可包含如本文所述的一个或多个CDR(即至少一个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个和至少6个),例如CDR3,以及任选地还有CDR1和CDR2以形成一组CDR。CDR或一组CDR可以是亲本CDR或亲本组CDR,或可以是抗体2至42中任一个的CDR或

一组CDR,或者可以是如本文所述的其变体。

[0225] 例如,根据本发明的抗体或VL结构域可以包含参比LCDR3,其中卡巴特残基92-97中的一个或多个被另一种氨基酸取代。示例性取代包括:

卡巴特残基92被Phe (F)、Val (V) 或Ala (A) 替代;

卡巴特残基93被Gly (G) 或Ser (S) 替代;

卡巴特残基94被Thr (T) 替代

卡巴特残基95被Leu (L)、Gln (Q)、Pro (P) 或Ser (S) 替代;

卡巴特残基95a被Ser (S)、Pro (P)、Ala (A)、Thr (T)、His (H) 或Gly (G) 替代;

卡巴特残基95b被Ala (A)、Pro (P)、Ser (S)、Tyr (Y)、Met (M)、Leu (L)、Thr (T)、Arg (R) 或Asp (D) 替代;

卡巴特残基95c被Asn (N)、Gln (Q)、His (H)、Tyr (Y)、Thr (T)、Ile (I)、Lys (K)、Arg (R) 或Met (M) 替代;

卡巴特残基96被Tyr (Y) 或Pro (P) 替代;

卡巴特残基97被Val (V)、Leu (L) 或Ile (I) 替代。

[0226] 抗体或VH结构域可以包含参比HCDR3,其中卡巴特残基97-102中的一个或多个被另一种氨基酸取代。示例性取代包括:

卡巴特残基97被Trp (W) 或Leu (L) 替代;

卡巴特残基98被Leu (L) 替代;

卡巴特残基99被Leu (L)、Lys (K)、Phe (F) 或Trp (W) 替代;

卡巴特残基101被Asp (D)、Asn (N) 或Gln (Q) 替代;

卡巴特残基102被Tyr (Y)、Asn (N)、Pro (P) 或His (H) 替代。

[0227] 本发明的抗体可以包含抗体1至42中任一个的HCDR1、HCDR2和/或HCDR3和/或抗体1至42中任一个的LCDR1、LCDR2和/或LCDR3。抗体可以包含这些抗体之一的一组VH CDR。任选地,该抗体还可以包含这些抗体之一的一组VL CDR,并且VL CDR可以来自与VH CDR相同或不同的抗体。包含抗体1至42中任一个的一组HCDR的VH结构域和/或包含抗体1至42中任一个的一组LCDR的VL结构域也是本发明的个别实施例。

[0228] 典型地,VH结构域与VL结构域配对以提供抗体抗原结合位点,尽管如下文进一步讨论,VH或VL结构域可单独用于结合抗原。在一个实施例中,抗体1VH结构域与抗体1VL结构域配对,以便形成包含抗体1VH和VL结构域二者的抗体抗原结合位点。提供了本文披露的其他VH和VL结构域类似实施例。在其他实施例中,抗体1VH与除抗体1VL之外的VL结构域配对。轻链混杂在本领域中为沿用已久的。而且,本发明提供了本文披露的其他VH和VL结构域的类似实施例。因此,亲本(抗体1)或抗体2至42中任一个的VH可以与亲本或抗体2至42中任一个的VL配对。

[0229] 本发明的一个方面是包含VH和VL结构域的抗体,其中该VH结构域包含图13或15中披露的序列。

[0230] 本发明的另一个方面是包含VH和VL结构域的抗体,其中该VL结构域包含图14或16中披露的序列。

[0231] 本发明的另一方面是包含VH结构域和VL结构域的分离的抗体分子,该VH结构域具有SEQ ID NO:362、442、232、422或432中所示的VH结构域氨基酸序列,该VL结构域具有SEQ

ID NO:367、237、447、437或427中所示的VL结构域氨基酸序列。

[0232] 抗体可包含亲本抗体或抗体2至42中任何一个的一组H和/或L CDR,其中在所披露的H和/或L CDR组中有具有十二个或十个或九个或更少个,例如一个、两个、三个、四个或五个取代。例如,本发明的抗体可以包含具有12个或更少个取代(例如,7个或更少个取代,如零个、一个、两个、三个、四个、五个或六个取代)的抗体16或抗体20的H和/或L CDR组。潜在地,可以在CDR组内的任何残基处进行取代,并且取代可以在CDR1、CDR2和/或CDR3内。

[0233] 因此,根据本发明的一个方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的12个或更少个的氨基酸改变,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:153;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:154;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:155;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:158;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:159;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:160。

[0234] 在这种情况下,参考抗体是抗体16。

[0235] 分离的结合成员可以具有来自参比组CDR的10个或更少个、8个或更少个、7个或更少个、例如6个、5个、4个、3个、2个、1个或0个氨基酸改变。特定的改变是氨基酸取代。

[0236] 根据本发明的另一个方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的12个或更少个的氨基酸改变,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200。

[0237] 在这种情况下,参考抗体是抗体20。

[0238] 分离的结合成员可以具有来自参比组CDR的10个或更少个、8个或更少个、7个或更少个、例如6个、5个、4个、3个、2个、1个或0个氨基酸改变。特定的改变是氨基酸取代。在一个特定实施例中,分离的结合成员具有来自以上鉴定的参比组CDR的4个或更少个氨基酸取代。

[0239] 根据本发明的另一个方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的6个或更少个的氨基酸改变,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370。

[0240] 在这种情况下,参考抗体是抗体37。

[0241] 取代可以在CDR3内,例如,在抗体2至42的任一个中被取代的位置,如图13或15 (VH结构域) 和14或16 (VL结构域) 所示。因此,一个或多个取代可以包括在以下残基处的一个或多个取代:

HCDR3中的卡巴特残基97、98、99、101或102;或

LCDR3中的卡巴特残基92、93、94、95、95A、95B、95C、96或97。

[0242] 因此,CDR3可以例如是在卡巴特残基92、93、94、95、95A、95B、95C、96或97处具有一个或多个取代的参比LCDR3。

[0243] 亲本/参比CDR中的取代的实例在本文别处描述。如所描述的,取代可以包括一个或多个如图13至16所示的取代。

[0244] 本发明的抗体可以包含参考抗体20的HCDR1、HCDR2和/或HCDR3,或具有一个或多个以下取代:

HCDR2,其中卡巴特残基53是Arg (R) ;

HCDR2,其中卡巴特残基57是Ala (A) ;

HCDR3,其中卡巴特残基97是Trp (W) 或Leu (L) ;卡巴特残基98是Leu;卡巴特残基99是Leu (L) 、Lys (K) 或Trp (W) ;卡巴特残基101是Asn (N) 或Gln (Q) ;和/或卡巴特残基102是Tyr (Y) 、Asn (N) 、Pro (P) 或His (H) 。

[0245] 本发明的抗体可以包含参考抗体20的LCDR1、LCDR2和/或LCDR3,或具有一个或多个以下取代:

LCDR1,其中卡巴特残基27是Gly (G) ;

卡巴特残基27A是Thr (T) ;

卡巴特残基27B是Ser (S) ;

卡巴特残基31是Asn (N) ;

LCDR2,其中卡巴特残基56是Pro (P) ;

LCDR3,其中卡巴特残基92是Phe (F) 、Val (V) 或Ala (A) ;

卡巴特残基93是Gly (G) 或Ser (S) ;

卡巴特残基94是Thr (T) ;

卡巴特残基95是Leu (L) 、Gln (Q) 、Pro (P) 或Ser (S) ;

卡巴特残基95A是Ser (S) 、Pro (P) 、Ala (A) 、Thr (T) 、His (H) 或Gly (G) ;

卡巴特残基95B是Ala (A) 、Pro (P) 、Ser (S) 、Tyr (Y) 、Met (M) 、Leu (L) 、Thr (T) 、Asp (D) 或Arg (R) ;

卡巴特残基95C是Asn (N) 、Gln (Q) 、His (H) 、Tyr (Y) 、Ile (I) 、Lys (K) 、Arg (R) 、Thr (T) 或Met (M) ;

卡巴特残基96是Tyr (Y) 或Pro (P) ;

和/或卡巴特残基97是Val (V) 、Leu (L) 或Ile (I) 。

[0246] 在一个特定实施例中,关于抗体20序列,HCDR2中的卡巴特残基53被Arg (R) 替代;和/或HCDR2中的卡巴特残基57被Ala (A) 替代;和/或LCDR1中的卡巴特残基27被Gly (G) 替

代;和/或LCDR1中的卡巴特残基27B被Ser (S) 替代;和/或LCDR3中的卡巴特残基95被Pro (P) 替代。

[0247] 根据本发明的一个特定方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,其中

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370。

[0248] 根据本发明的另一个特定方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,其中

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

[0249] 在本发明的抗体中:

HCDR1可以是5个氨基酸长,由卡巴特残基31-35组成;  
HCDR2可以是17个氨基酸长,由卡巴特残基50-65组成;  
HCDR3可以是9个氨基酸长,由卡巴特残基95-102组成;  
LCDR1可以是13个氨基酸长,由卡巴特残基24-34组成;  
LCDR2可以是7个氨基酸长,由卡巴特残基50-56组成;和/或,  
LCDR3可以是9个氨基酸长,由卡巴特残基89-97组成。

一组HCDR的卡巴特编号显示于图13和15中,其中HCDR1是卡巴特残基31-35,HCDR2是卡巴特残基50-65,HCDR3是卡巴特残基95-102;一组LCDR的卡巴特编号显示于图14和16中,其中LCDR1是卡巴特残基24-34,LCDR2是卡巴特残基50-56,并且LCDR3是卡巴特残基89-97。

[0250] 根据本发明的另一个方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的6个或更少个的氨基酸改变,该参比组CDR存在于2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中。

[0251] 根据本发明的另一方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,其包含如在于2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中发现的VH序列。

[0252] 根据本发明的另一方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,其包含如在于2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中发现的VL序列。

[0253] 根据本发明的另一方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结

合成员,其包含如在于2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中发现的VH和VL序列。

[0254] 根据本发明的另一个方面,提供了分离的抗体或抗体片段,其中该抗体或片段免疫特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$ ,并且包含:

(a) VH CDR1,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VH CDR1具有相同的氨基酸序列或相对于该VH CDR1包含1个、2个或3个氨基酸残基取代;

(b) VH CDR2,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VH CDR2具有相同的氨基酸序列或相对于该VH CDR2包含1个、2个或3个氨基酸残基取代;

(c) VH CDR3,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VH CDR3具有相同的氨基酸序列或相对于该VH CDR3包含1个、2个或3个氨基酸残基取代;

(d) VL CDR1,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VL CDR1具有相同的氨基酸序列或相对于该VL CDR1包含1个、2个或3个氨基酸残基取代;

(e) VL CDR2,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VL CDR2具有相同的氨基酸序列或相对于该VL CDR2包含1个、2个或3个氨基酸残基取代;以及

(f) VL CDR3,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VL CDR3具有相同的氨基酸序列或相对于该VL CDR3包含1个、2个或3个氨基酸残基取代。

[0255] 根据本发明的另一个方面,提供了分离的抗体或抗体片段,其中该抗体或片段免疫特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$ ,并且包含:

(a) VH序列,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VH序列具有相同的氨基酸序列或相对于该VH序列包含1个、2个、3个、4个、5个或6个氨基酸残基取代;

(b) VL序列,其与在2008年12月9日以登录号:NCIMB 41600在NCIMB保藏的克隆中存在的VL序列具有相同的氨基酸序列或相对于该VL序列包含1个、2个、3个、4个、5个或6个氨基酸残基取代。

[0256] 抗体可以包含在抗体框架内具有一个或多个CDR例如一组CDR的抗体分子。例如,可以将抗体的一个或多个CDR或一组CDR枝接到框架(例如人框架)中以提供抗体分子。框架区可以包含人种系基因区段序列。因此,框架可以是种系化的,从而改变框架内的一个或多个残基以匹配最相似的人种系框架中等同位置处的残基。普通技术人员可以在种系化之前选择序列上最接近抗体框架序列的种系区段,并且在本文所述的测定中测试抗体的亲和力或活性以便确认种系化不显著降低抗原结合或效力。人种系基因区段序列是本领域技术人员已知的,并且可以例如从VBase编译中获得(参见汤姆林森(Tomlinson),分子生物学杂志(Journal of Molecular Biology),224.487-499,1997)。

[0257] 在一个实施例中,本发明的抗体是具有VH结构域的分离的人抗体分子,该VH结构域在人种系框架例如Vh1\_DP-7\_(1-46)中包含一组HCDR。因此,VH结构域框架区FR1、FR2和/或FR3可以包含人种系基因区段Vh1\_DP-7\_(1-46)的框架区。FR4可以包含人种系j区段JH1、JH4或JH5(这些j区段具有相同的氨基酸序列)的框架区,或者它可以包含人种系j区段JH3的框架区。VH FR1的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:442(残基1-30)。VH FR2的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:442(残基36-49)。VH FR3的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:442(残基66-

94)。VH FR4的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:442(残基103-113)。通常,结合成员还具有包含一组LCDR的VL结构域,例如在人种系框架如V $\lambda$ 1\_DPL5中。因此,VL结构域构架区FR1、FR2和/或FR3可以包含人种系基因区段V $\lambda$ 1\_DPL5的构架区。FR4可以包含人种系j区段JL2或JL3的构架区(这些j区段具有相同的氨基酸序列)。VL FR1的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:447(残基1-23)。VL FR2的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:447(残基35-49)。VL FR3的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:447(残基57-88)。VL FR4的氨基酸序列可以是SEQ ID NO:447(残基98-107)。种系化的VH或VL结构域可在一个或多个游标(Vernier)残基处进行种系化或可未种系化,但是通常未种系化。

[0258] 本发明的抗体分子或VH结构域可以包含以下组的重链框架区:

FR1 SEQ ID NO:442(残基1-30);  
FR2 SEQ ID NO:442(残基36-49);  
FR3 SEQ ID NO:442(残基66-94);  
FR4 SEQ ID NO:442(残基103-113);

或可以包含具有一个、两个、三个、四个、五个或六个氨基酸改变(例如取代)的所述重链框架区组。

[0259] 本发明的抗体分子或VL结构域可以包含以下组的轻链框架区:

FR1 SEQ ID NO:447(残基1-23);  
FR2 SEQ ID NO:447(残基35-49);  
FR3 SEQ ID NO:447(残基57-88);  
FR4 SEQ ID NO:447(残基98-107);

或可以包含具有一个、两个、三个、四个、五个或六个氨基酸改变(例如取代)的所述重链框架区组。

[0260] 氨基酸改变可以是取代、插入(添加)或缺失。最常见的改变可能是取代。例如,本发明的抗体分子可以包含一组重链和轻链框架区,其中:

重链FR1是SEQ ID NO:192(残基1-30);  
重链FR2是SEQ ID NO:192(残基36-49);  
重链FR3是SEQ ID NO:192(残基66-94);  
重链FR4是SEQ ID NO:192(残基103-113);  
轻链FR1是SEQ ID NO:197(残基1-23);  
轻链FR2是SEQ ID NO:197(残基35-49);  
轻链FR3是SEQ ID NO:197(残基57-88);  
轻链FR4是SEQ ID NO:197(残基98-107);或

可以包含具有七个或更少个,例如六个或更少个氨基酸改变(例如取代)的所述重链和轻链框架区组。例如,在重链和轻链框架区组中可以存在一个或两个氨基酸取代。

[0261] 抗体21-42是基于抗体20,但在CDR和框架区内具有某些另外的改变。与抗体20一样,抗体21-42结合hIL-4R $\alpha$ 和cyIL-4R $\alpha$ 。因此,此类CDR和/或框架取代可以被认为是产生具有潜在更强结合的抗体的任选的或另外的取代。

[0262] 因此,除了在VH和VL结构域的任何6个CDR区内的取代之外,抗体还可以包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

[0263] 合适的框架取代显示在图13至16中。并且本发明的抗体可以包含图13至16中所示的一个或多个特定的取代。

[0264] 本发明的抗体分子或VH结构域可以包含VH FR1,其中卡巴特残基11是Val或Glu,和/或卡巴特残基12是Lys或Arg;本发明的抗体分子或VH结构域可以包含VH FR2,其中卡巴特残基37是Ala或Val,和/或卡巴特残基48是Met或Val;本发明的抗体分子或VH结构域可以包含VH FR3,其中卡巴特残基68是Ser、Ala或Thr,和/或卡巴特残基84是Ser或Pro,和/或卡巴特残基85是Glu或Gly;本发明的抗体分子或VH结构域可以包含VHFR4,其中卡巴特残基105是Lys或Asn,和/或卡巴特残基108是Gln、Arg或Leu,和/或卡巴特残基113是Ser或Gly。

[0265] 本发明的抗体分子或VL结构域可以包含VL FR1,其中卡巴特残基1是Gln或Leu,和/或卡巴特残基2是Ser或Pro或Ala,和/或卡巴特残基3是Val或Ala,和/或卡巴特残基9是Ser或Leu;本发明的抗体分子或VL结构域可以包含VL FR2,其中卡巴特残基38是Gln或Arg,和/或卡巴特残基42是Thr或Ala;本发明的抗体分子或VL结构域可以包含VL FR3,其中卡巴特残基58是Ile或Val,和/或卡巴特残基65是Ser或Phe,和/或卡巴特残基66是Lys或Arg,和/或卡巴特残基70是Ser或Thr,和/或卡巴特残基74是Ala或Gly,和/或卡巴特残基85是Asp或Val,和/或卡巴特残基87是Tyr或Phe。

[0266] 与种系化抗体相比,非种系化抗体具有相同的CDR,但是具有不同的框架。在本文所示的抗体序列中,抗体24PGL和37GL的VH和VL结构域是种系化的。

[0267] 根据本发明的一个另外的方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,该结合成员与抗体1-42中任一个的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3的复合序列在线序列中具有至少73%氨基酸序列同一性,而没有任何干预框架序列。在一个特定实施例中,分离的结合成员与抗体1-42中任一个的复合分数具有至少78%的氨基酸序列同一性。

[0268] 根据本发明的一个另外的方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,该分离的结合成员包括一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,该结合成员与抗体1-42中任一个的HCDR1、HCDR2和HCDR3的复合序列具有至少75%的氨基酸序列同一性。

[0269] 根据本发明的一个另外的方面,提供了用于人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的分离的结合成员,其包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,该结合成员与抗体1-42中任一个的LCDR1、LCDR2和LCDR3的复合序列具有至少65%的氨基酸序列同一性。

[0270] 本发明的抗体可以是与结合IL-4R $\alpha$ 并包含本文披露的抗体、VH和/或VL结构域、CDR(例如HCDR3)和/或一组CDR的任何结合成员竞争结合IL-4R $\alpha$ 的抗体。可以在体外容易地

测定抗体之间的竞争,例如使用ELISA和/或通过将特异性报道分子标记至一个结合成员,该结合成员可以在一种或多种其他未标记的抗体存在下检测,以使得能够鉴定结合相同表位或重叠表位的抗体。竞争可以例如使用ELISA测定来确定,其中将IL-4R $\alpha$ 固定在平板上,并将第一标记的结合成员连同—个或多个其他未标记的抗体加入到平板中。通过标记的结合成员发射的信号减少观察与标记的结合成员竞争的未标记的结合成员的存在。此类方法是本领域普通技术人员容易知道的,并且在本文中更详细地描述。在一个实施例中,使用本文所述的表位竞争测定法来测定竞争性结合。本发明的抗体可以包含与抗体分子(例如特别是包含VH和/或VL结构域、CDR例如HCDR3或亲本抗体或抗体2至42中任一个的一组CDR的抗体分子)竞争结合IL-4R $\alpha$ 的抗体抗原结合位点。

[0271] 本发明的方面提供了与本文定义的任何结合成员竞争结合IL-4R $\alpha$ 的抗体,例如,与亲本抗体或抗体2至42(例如,处于scFv或IgG1、IgG2或IgG4形式)中的任一个竞争。与本文定义的任何结合成员竞争结合IL-4R $\alpha$ 的抗体可以具有本发明的抗体的本文披露的任何一种或多种结构和/或功能特性。

#### 治疗方法

[0272] 根据本发明的抗体可用于人或动物体的治疗或诊断的方法中,例如治疗(其可包括预防性治疗)人类患者的疾病或障碍的方法,该方法包括向所述患者给予有效量的本发明的抗体。根据本发明可治疗的病症包括其中IL-4R $\alpha$ 、IL-4和/或IL-13起作用的任何疾病,如本文别处详细讨论的。

[0273] 下面进一步详细描述了本发明的这些和其他方面。

[0274] 本发明的抗体可用于在人或动物受试者(例如人类)中诊断或治疗的方法。例如,抗体可用于诊断或治疗IL-4R $\alpha$ 相关的疾病或障碍,其实例参见本文其他地方。

[0275] 本发明的抗体可用于治疗或诊断的特定病症包括:哮喘、COPD(包括慢性支气管炎、小气道疾病和肺气肿)、炎性肠病、纤维化病症(包括全身性硬化、肺纤维化、寄生虫诱导的肝纤维化和囊性纤维化)、过敏症(包括例如特应性皮炎和食物过敏)、用于预防移植排斥的移植治疗、以及抑制迟发型超敏反应或接触性超敏反应、作为过敏性免疫治疗的佐剂和作为疫苗佐剂。在一些实施例中,本发明涉及一种通过给予如本文所述的抗体配制品来治疗炎性皮肤病障碍的方法。在一些实施例中,炎性皮肤病障碍是特应性皮炎。

[0276] 在某些方面,本披露提供了一种治疗被诊断患有肺部疾病或障碍(例如哮喘、特发性肺病(IPF)或COPD)或慢性炎性皮肤病疾病或障碍(例如或特应性皮炎)的患者的方法,该方法包括给予本文所述的抗体配制品。在一些实施例中,本发明涉及一种治疗慢性炎性皮肤病疾病或障碍的方法,该方法包括给予本文所述的抗体配制品。在一些实施例中,慢性炎性皮肤病选自下组,该组由以下各项组成:特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、湿疹或牛皮癣。

[0277] 术语“特发性肺纤维化”(IPF)是指一种以肺部的渐进性瘢痕形成或纤维化为表征的疾病。它是间质性肺病的一种特定类型,其中肺泡逐渐被纤维组织代替。患有IPF,渐进性瘢痕形成引起正常薄的以及可弯曲的组织增厚并变硬,使得肺部更难扩展,阻止氧轻易进入血流。参见,例如,美国呼吸和重症监护医学杂志(Am. J. Respir. Crit. Care Med.) 2000, 161:646-664。

[0278] 特应性皮炎是常见的慢性炎性皮肤病,它常常与其他特应性障碍如过敏性鼻炎和哮喘相关(比伯(Bieber),新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine), 2008,

358:1483-1494)。已经在特应性皮炎的亚急性和慢性损伤中观察到IL-13mRNA的上调(田泽(Tazawa)等人,皮肤病学研究档案(Arch.Dermatol.Res.),2004,295:459-464;普瓦尔(Purwar)等人,皮肤病学研究杂志(J.Invest.Derm.),2006,126,1043-1051;Oh等人,免疫学杂志(J.Immunol.),2011,186:7232-42)。

[0279] 如本文所使用的术语“特应性皮炎”是指慢性炎性、复发性、非传染性和瘙痒性皮肤病,其常常与其他特应性疾病如过敏性鼻炎和哮喘相关(比伯(Bieber),新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine),2008,358:1483-1494)。术语“特应性皮炎”等同于“神经性皮炎”、“特应性湿疹”或“内源性湿疹”。根据本披露,特应性皮炎的特殊形式,从它们出现的地方或从它们的外观或从引起它们的应激因素得到它们的名称,也被术语“特应性皮炎”所包括。这些包括但不限于屈侧性湿疹(eczema flexurarum)、马鲁斯图姆湿疹(eczema mulluscatum)、维茹斯图姆湿疹(eczema verrucatum)、痘性湿疹(eczema vaccinatum)、迪斯卡德斯湿疹(eczema dyskoides)、迪赛多提克湿疹(dyshydrotic eczema)、微生物性湿疹(microbial eczema)、钱币状湿疹(nummular eczema)、脂溢性湿疹(seborrhobic eczema)及其他形式的湿疹;口周皮炎和眶周皮炎。如本文所使用的术语特应性皮炎还包括经常发生的细菌继发性感染(如由于例如金黄色葡萄球菌感染引起的那些)、化脓性皮肤病(如接触传染性脓疱病及其衍生物连同毛囊须疮)或病毒性继发性感染。IL-13参与疾病的发病机理并且是重要的体内诱导物。参见例如Oh等人,免疫学杂志(J.Immunology)186:7232-42(2011);田泽(Tazawa)等人,皮肤病学研究档案(Arch.Dermatol.Res.)295:459-464(2004);梅特瓦利(Metwally)等人,埃及免疫学杂志(Egypt J.Immunol.)11:171-7(2004)。

[0280] 因此,本发明的抗体可用作治疗涉及IL-4、IL-13或IL-4R $\alpha$ 表达和/或活性的病症的治疗剂。一个实施例是除了其他之外的治疗方法,其包括向对其有需要的患者给予有效量的本发明的抗体,其中IL-4R $\alpha$ 激活的功能性后果降低。另一个实施例是除了其他之外的治疗方法,其包括(i)例如使用上述诊断方法来鉴定展示IL-4、IL-13或IL-4R $\alpha$ 表达或活性的患者,和(ii)向该患者给予有效量的本发明抗体,其中IL-4R $\alpha$ 激活的功能性后果被减弱。根据本发明的有效量是调节(例如降低)IL-4R $\alpha$ 激活的功能性结果以便调节(例如降低或减轻)所治疗的特定疾病或障碍的至少一种症状的严重性但不一定治愈疾病或障碍的量。因此,本发明的一个实施例是治疗或降低本文提及的任何障碍的至少一种症状的严重性的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予有效量的本发明的一种或多种抗体(单独或在组合治疗方案中与本领域已知或本文描述的另一种适当的药物组合),使得任何障碍的至少一种症状的严重性降低。本发明的另一个实施例是除了其他之外的拮抗IL-4R $\alpha$ 的至少一种作用的方法,该方法包括与有效量的本发明的一种或多种抗体接触或给予该抗体使得所述IL-4R $\alpha$ 的至少一种作用被拮抗,例如IL-4R $\alpha$ 与IL-4形成复合物(活性信号转导的前体)的能力。

[0281] 因此,本发明的另外方面提供了治疗方法,该方法包括给予所提供的抗体或包含这种抗体的药物组合物,和/或此类抗体在制造用于给予的药物中,例如在制造药物或药用组合物的方法中的用途,包含将结合成员与药学上可接受的赋形剂一起配制。药学上可接受的赋形剂可以是进入药物组合物中而不引起次级反应的化合物或化合物的组合,并且该赋形剂允许例如促进活性化合物的给予、增加其使用期限和/或在体内的功效、增加其在溶

液中的溶解度或改善其保存。这些药学上可接受的载体是众所周知的,并且由本领域技术人员将根据所选择的活性化合物的性质和给予模式进行调整。

#### 抗体配制品

[0282] 本发明的另外方面提供了含有本发明的抗体的抗体配制品,及其在抑制和/或中和IL-4R $\alpha$ 的方法中的用途,包括通过疗法治疗人或动物体的方法。

[0283] 在一些实施例中,抗体配制品是药学上可接受的。术语“药学上可接受的”是指可以给予至动物(例如哺乳动物)而没有显著不利的医疗后果的化合物或蛋白质。

[0284] 在一些实施例中,抗体配制品包含生理学上可接受的载体。术语“生理学上可接受的载体”是指对所治疗的宿主不具有显著有害影响并且保留给予的化合物的治疗性质的载体。一种示例性的生理学可接受的载体是生理盐水。其他生理学上可接受的载体及其配制品是本领域技术人员已知的,并且描述于例如雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), (第18版), A. 热纳罗(A. Gennaro) 编辑, 1990, 麦克出版公司(Mack Publishing Company), 宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton, Pa), 通过引用结合在此。

[0285] 本发明的抗体通常将以药物组合物的形式给予, 该药物组合物除抗体外还可包含至少一种组分。因此, 根据本发明的药物组合物和根据本发明使用的药物组合物, 除了抗体之外, 还可以包含一种或多种黏度调节剂、非离子表面活性剂、配制缓冲液、药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员已知的其他材料。这些材料应当是无毒的, 并且不应干扰抗体的功效。载体或其他材料的确切性质将取决于给予途径, 该途径可以是口服、吸入、或通过注射, 例如静脉内注射。在一个实施例中, 该组合物是无菌的。

[0286] 对于静脉内注射, 或病痛部位的注射, 活性成分将处于肠胃外可接受的水性溶液形式, 该水性溶液为无热原的并且具有合适pH、等渗性以及稳定性。本领域技术人员完全能够使用例如等渗媒介物, 例如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸盐林格氏注射液来制备合适溶液。根据需要, 可以使用防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂, 包括缓冲剂, 例如磷酸盐、柠檬酸盐、组氨酸和其他有机酸; 抗氧化剂如抗坏血酸和甲硫氨酸; 防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵; 六甲基氯化铵; 苯扎氯铵、苄索氯铵; 苯酚、丁醇或苄醇; 对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯; 儿茶酚; 间苯二酚; 环己醇; 3'-戊醇和间甲酚) 低分子量多肽; 蛋白质例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白; 亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮; 氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸; 单糖、二糖和其他碳水化合物, 包括葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合剂如EDTA; 糖, 例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇; 成盐反离子如钠; 金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物); 和/或非离子表面活性剂如TWEEN<sup>TM</sup>、PLURONICS<sup>TM</sup>或聚乙二醇(PEG)。

[0287] 本发明的抗体可以配制成液体、半固体或固体形式, 这取决于分子的物理化学性质和递送途径。配制品可包括赋形剂或赋形剂的组合, 例如: 糖、氨基酸和表面活性剂。液体配制品可包括广泛范围的抗体浓度和pH。固体配制品可以通过例如冷冻干燥、喷雾干燥或通过超临界流体技术干燥来生产。抗IL-4R $\alpha$ 的配制品将取决于递送的预期路线: 例如, 对于肺递送的配制品可以由具有确保吸入后渗入肺部深处的物理性质的颗粒组成; 局部配制品可以包括黏度改性剂, 其延长该药物在作用部位的驻留时间。在某些实施例中, 结合成员可与将保护它避免快速释放的载体一起制备, 例如控释配制品, 包括植入物、经皮贴片和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物, 如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞类、聚乙

醇酸、胶原、聚原酸酯类、以及聚乳酸。许多用于制备此类配制品的方法是本领域的技术人员已知的。参见例如罗宾逊 (Robinson), 1978。

[0288] 用本发明的抗体进行的抗IL-4R $\alpha$ 治疗可以口服(例如纳米抗体)给予,通过注射(例如,皮下、关节内、静脉内、腹膜内、动脉内或肌内)给予、通过吸入给予、通过囊内途径给予(滴入膀胱中)、或局部(例如眼内、鼻内、直肠、伤口内、皮肤上)给予。治疗可以通过脉冲输注给予,特别是使用递减剂量的结合成员来给予。给予途径可以通过治疗的物理化学特性、通过对疾病的特殊考虑或通过优化功效或使副作用最小化的要求来确定。一种具体的给予途径是静脉内。给予本发明的药物组合物的另一途径是皮下。设想抗IL-4R $\alpha$ 治疗将不限于在医院或医生的办公室中使用,而是可以包括家庭和工作场所。因此,使用无针装置的皮下注射是有利的。

[0289] 在本发明的一些实施例中,抗体配制品含有高浓度的抗体。在一些实施例中,抗体配制品中的抗体浓度大于100mg/mL的抗体。在一些实施例中,抗体浓度为约100mg/mL至约200mg/mL、约120mg/mL至约180mg/mL、约140mg/mL至约160mg/mL或约150mg/mL。

[0290] 在一些实施例中,抗体配制品含有较低浓度的抗体,例如约10mg/mL至约100mg/mL。在一些实施例中,抗体形成中的抗体浓度为约20mg/mL至约80mg/mL、约30mg/mL至约70mg/mL、约40mg/mL至约60mg/mL、或约50mg/mL。在一些实施例中,包含较低浓度抗体的抗体配制品进一步包含赋形剂。术语赋形剂是指与本文所述的抗体一起配制的无药理学活性的物质。在一些实施例中,赋形剂可以有助于预防变性或以其他方式有助于稳定较低浓度的抗体。

[0291] 可用于药物组合物中的合适的赋形剂是本领域已知的。可以采用例如来自手册:热纳罗,阿方索R (Gennaro, Alfonso R.), 雷明顿氏药物科学 (“Remington’s Pharmaceutical Sciences”), 麦克出版公司 (Mack Publishing Company), 宾夕法尼亚州伊斯顿 (Easton, Pa), 1990中的实例。在一些实施例中,赋形剂是“不带电荷”的赋形剂,即赋形剂不带有正“+”或负“-”电荷。在一些实施例中,赋形剂选自下组,该组由以下各项组成:果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、乳糖、麦芽糖、蔗糖、葡聚糖、支链淀粉、糊精、环糊精、可溶性淀粉、海藻糖、山梨醇、赤藓糖醇、异麦芽糖、乳糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、甘油、乳糖醇、羟乙基淀粉、水溶性葡聚糖。在一些实施例中,赋形剂是海藻糖。

[0292] 在一些实施例中,在抗体配制品(例如包含20mg/mL至100mg/mL抗体的抗体配制品)中,该海藻糖是约50mM至约800mM、约100mM至约500mM、约150mM至约400mM、约200mM、约400mM、约200mM、约300mM、或约250mM。在一个实施例中,抗体配制品中的海藻糖为约250mM。

[0293] 在一些实施例中,配制缓冲液基本上不含磷酸盐。当提及配制缓冲液时,术语“基本上不含磷酸盐”是指磷酸盐离子不用于缓冲pH的缓冲体系。因此,基本上不含磷酸盐的缓冲液可以在工作pH下在化合物上存在磷酸盐部分(即共价键合),但不存在磷酸盐离子。在一些实施例中,抗体配制品基本上不含磷酸盐。当提及抗体配制品时,术语“基本上不含磷酸盐”是指磷酸盐离子不用于缓冲抗体配制品中的pH的缓冲体系。

[0294] 在一些实施例中,抗体配制品包含黏度调节剂。在一些情况下,由于抗体的高浓度,抗体配制品具有高黏度。各种黏度调节剂是本领域技术人员已知的。在一些实施例中,黏度调节剂选自下组,该组由以下各项组成:组氨酸、精氨酸、赖氨酸、聚乙烯醇、聚烷基纤维素、羟烷基纤维素、甘油、聚乙二醇、葡萄糖、右旋糖和蔗糖。在一些实施例中,黏度调节剂

是赖氨酸、精氨酸或组氨酸。在一些实施例中，黏度调节剂是精氨酸。在一些实施例中，黏度调节剂包含盐形式，例如精氨酸、赖氨酸或组氨酸的盐。在一些实施例中，黏度调节剂是氨基酸，例如L-型氨基酸、例如L-精氨酸、L-赖氨酸或L-组氨酸。在一些实施例中，黏度调节剂的浓度为约50mM至约400mM、或约100mM至约250mM。在一些实施例中，黏度调节剂的浓度为约190mM。在一些实施例中，黏度调节剂是浓度为约100mM至约250mM的精氨酸。在一些实施例中，黏度调节剂是浓度为约100mM至约250mM的精氨酸-HCl。在一些实施例中，黏度调节剂是浓度为约190mM的精氨酸。在一些实施例中，黏度调节剂是浓度为约190mM的精氨酸-HCl。

[0295] 在一些实施例中，黏度调节剂以获得在23℃下小于约40cP、在23℃下小于约30cP、在23℃下小于约25cP、或在23℃下小于约20cP的黏度的量添加。在一些实施例中，黏度调节剂以获得在23℃下为约1cP至约40cP、在23℃下为约2cP至约30cP、在23℃下为约5cP至约25cP、或在23℃下为约10cP至约20cP的黏度的量添加。

[0296] 在一些实施例中，表面活性剂存在于抗体形成中。各种表面活性剂是本领域技术人员已知的。在一些实施例中，表面活性剂是非离子表面活性剂。在一些实施例中，非离子表面活性剂选自下组，该组由以下各项组成：Triton X-100、Tween 80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、壬苯醇醚-9、泊洛沙姆、硬脂醇或脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。在一些实施例中，非离子表面活性剂是聚山梨醇酯80。诸位发明人已经发现，当配制IL-4R $\alpha$ 抗体时，在一些实施例中，配制品包含约0.002%至约0.4%、0.005%至约0.15%、约0.002%至约0.2%、约0.01%至约0.1%、或约0.02%至约0.08%的非离子表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含约0.04%的非离子表面活性剂。在一些实施例中，配制品包含约0.002%至约0.4%、约0.002%至约0.2%、约0.005%至约0.15%、约0.01%至约0.1%、或约0.02%至约0.08%的聚山梨醇酯80。在一些实施例中，配制品包含约0.04%的聚山梨醇酯80。在一些实施例中，非离子表面活性剂为或高于至多0.5%的CMC值。在一些实施例中，非离子表面活性剂的浓度足以防止或抑制聚集。在一些实施例中，通过目测分析确定聚集。

[0297] 在一些实施例中，抗体配制品包含配制缓冲液。在一些实施例中，配制缓冲液是乙酸盐缓冲液、TRIS缓冲液、HEPES缓冲液、盐酸盐缓冲液、精氨酸缓冲液、甘氨酸缓冲液、柠檬酸盐缓冲液或TES缓冲液。在一些实施例中，配制缓冲液是精氨酸缓冲液。在一些实施例中，精氨酸缓冲液包含精氨酸盐酸盐。在一些实施例中，精氨酸缓冲液进一步包含组氨酸。在一些实施例中，组氨酸是L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

[0298] 配制缓冲液可以包含各种浓度的精氨酸。在一些实施例中，配制缓冲液包含约10mM至约40mM的L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。在一些实施例中，配制缓冲液包含约25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

[0299] 在抗体配制品中可以发现各种另外的赋形剂。在一些实施例中，配制品还包含盐，例如NaCl或KCl盐。在一些实施例中，盐为约100mM至约200mM NaCl。

[0300] 抗体配制品可以具有各种pH水平。在一些实施例中，配制品具有约5至约8、约5.5至约8、约6至约8、约6.5至约8、约7至约8的pH。在一些实施例中，配制品具有约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8或约7.9的pH。在一些实施例中，配制品具有约7.2至约7.6、或约7.4的pH。在一些实施例中，配制品具有约5.5至约6.5的pH。在一些实施例中，配制品具有约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3或约6.4的pH。在一些实施例中，配制品具有约6.0的pH。

[0301] 在一些实施例中,抗体配制品是适于皮下给予的液体配制品。在一些实施例中,抗体配制品是冻干配制品。在一些实施例中,冻干配制品在给予前重构成液体(例如水性)形式。在一些实施例中,抗体未经历冻干。

[0302] 本发明的抗体配制品可适合于长时间储存。在一些实施例中,配制品在约40℃下储存至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月、至少约1年、或至少约18个月后是稳定的。在一些实施例中,抗体配制品在约40℃下储存约2周至约1年、约1个月至约1年、约2个月至约1年、或约3个月至约1年后是稳定的。在一些实施例中,抗体配制品在约40℃下储存约2周至约6个月、约1个月至约6个月、约2个月至约6个月、或约3个月至约6个月是稳定的。

[0303] 在一些实施例中,本文所述的抗体配制品在搅拌期间具有减少的颗粒形成。颗粒配制品分析在本文实例5中描述。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于1,000个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于500个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于100个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于1,000个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于500个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。在一些实施例中,当暴露于实例5的搅拌实验时,抗体配制品具有小于100个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。

[0304] 在一些实施例中,配制品在约25℃下储存至少3个月、至少6个月、至少9个月、或至少1年后是稳定的。在一些实施例中,配制品在约5℃下储存至少18个月、至少24个月、或至少36个月是稳定的。

[0305] 在一些实施例中,在约40℃下储存至少1个月的抗体与未被储存的参考抗体相比,保留至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或至少95%的对hIL-4R $\alpha$ 多肽的结合能力。在一些实施例中,在约5℃下储存至少6个月的抗体与未被储存的参考抗体相比,保留至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或至少95%的对hIL-4R $\alpha$ 多肽的结合能力。在一些实施例中,在约40℃下储存至少1个月的抗体与未被储存的参考抗体相比,保留至少50%或至少95%的对hIL-4R $\alpha$ 多肽的结合能力。在一些实施例中,在约5℃下储存至少6个月的抗体与未被储存的参考抗体相比,保留至少50%或至少95%的对hIL-4R $\alpha$ 多肽的结合能力。

[0306] 在一些实施例中,配制品是可注射配制品。在一些实施例中,配制品适合于静脉内、皮下或肌肉内给予。

[0307] 本发明的抗体配制品可以置于用于运输、储存和/或给予的密封容器中。在一些实施例中,密封容器是密封小瓶或密封注射器。在一些实施例中,容器是预填充的注射器。在一些实施例中,容器是含有一个剂量的抗体的单次使用的容器。在一些实施例中,本发明涉及一种适合于向人类肠胃外给予的药物单位剂型,该药物单位剂型包含在合适的容器中的抗体配制品。

[0308] 本发明还可涉及一种试剂盒,该试剂盒包含本文所述的抗体配制品、本文所述的容器、本文所述的单位剂型和/或本文所述的预填充的注射器。

[0309] 取决于所治疗的病症,组合物可以单独或与其他治疗组合同时或顺序给予,或作为与另一种或多种治疗剂的联合制剂给予。

[0310] IL-4R $\alpha$ 的抗体可以与另外的药物组分结合用作联合治疗的一部分。组合治疗可用于提供显著的协同效应,特别是抗IL-4R $\alpha$ 结合成员与一种或多种其他药物的组合。针对IL-4R $\alpha$ 的抗体可以同时地或顺序地或作为与另一种或多种治疗剂的组合制剂给予,用于治疗本文所列的一种或多种病症。

[0311] 在一些实施例中,本发明的抗体组合物可以包含本文所述的抗体与一种或多种以下药剂的组合或加成:

[0312] ●细胞因子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂(例如作用于细胞因子信号传导通路的药剂,例如SOCS系统的调节剂),例如 $\alpha$ -、 $\beta$ -和/或 $\gamma$ -干扰素;胰岛素样生长因子I型(IGF-1),其受体和相关结合蛋白;白细胞介素(IL),如IL-1至IL-33中的一种或多种,和/或白细胞介素拮抗剂或抑制剂,例如阿那白滞素;白细胞介素家族成员的受体抑制剂或这些受体的特异性亚基的抑制剂,肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂,例如抗TNF单克隆抗体(例如英夫利昔单抗、阿达木单抗和/或CDP-870)和/或TNF受体拮抗剂,如免疫球蛋白分子(例如依那西普)和/或低分子量试剂,例如己酮可可碱;

[0313] ●B细胞的调节剂,例如靶向B淋巴细胞的单克隆抗体(例如CD20(利妥昔单抗)或MRA- $\alpha$ IL16R)或靶向T淋巴细胞的单克隆抗体(例如CTLA4-Ig或阿巴西普(Abatacept));

[0314] ●抑制破骨细胞活性的调节剂,例如针对RANKL的抗体;

[0315] ●趋化因子或趋化因子受体功能的调节剂,例如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10或CCR11(对于C-C家族)的拮抗剂;CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6或CXCL13(对于C-X-C家族)的拮抗剂或CX<sub>3</sub>CR1(对于C-X<sub>3</sub>-C家族)的拮抗剂;

[0316] ●基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂,即一种或多种溶基质素、胶原酶和明胶酶连同聚集蛋白聚糖酶,特别是胶原酶-1(MMP-1)、胶原酶-2(MMP-8)、胶原酶-3(MMP-13)、溶基质素-1(MMP-3)、溶基质素-2(MMP-10)和/或溶基质素-3(MMP-11)和/或MMP-9和/或MMP-12,例如诸如多西环素的药剂;

[0317] ●白细胞三烯生物合成抑制剂,5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂,如齐留通;ABT-761;芬莱顿;替泊沙林;艾博特(Abbott)-79175;艾博特(Abbott)-85761;N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺酰胺;2,6-二叔丁基苯酚胺;甲氧基四氢吡喃例如泽尼卡(Zeneca)ZD-2138;化合物SB-210661;吡啶基取代的2-氰基萘化合物,例如L-739,010;2-氰基喹啉化合物,例如L-746,530;吡啶和/或喹啉化合物,例如MK-591、MK-886和/或BAY x 1005;

[0318] ●用于白细胞三烯(LT)B<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>和LTE<sub>4</sub>的受体拮抗剂,选自下组,该组由以下各项组成:吩噻嗪-3-1s,例如L-651,392;脒基化合物,例如CGS-25019c;苯并恶唑胺,例如唑菌胺;苯羧酰亚胺酰胺(benzenecarboximidamide),例如BIIL 284/260;和化合物,例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普鲁司特、维鲁司特(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊鲁司特(CGP 45715A)和BAY x 7195;

[0319] ●磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,例如甲基黄嘌呤(methylxanthanine),如茶碱和/或氨茶碱;和/或选择性PDE同工酶抑制剂,如PDE4抑制剂和/或同种型PDE4D抑制剂和/或PDE5抑制剂;

[0320] ●组胺1型受体拮抗剂,例如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿司

匹林、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪和/或咪唑斯汀(通常口服、局部或非肠道应用)；

[0321] ●质子泵抑制剂(例如奥美拉唑)或胃保护性组胺2型受体拮抗剂；

[0322] ●组胺4型受体的拮抗剂；

[0323] ● $\alpha$ -1/ $\alpha$ -2肾上腺素受体激动剂血管收缩剂拟交感神经药,例如丙己君、苯肾上腺素、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸二甲苯唑啉、盐酸曲马唑啉和盐酸乙基去甲肾上腺素；

[0324] ●抗胆碱能剂,如毒蕈碱受体(例如M1、M2、M3、M4或M5)拮抗剂,例如阿托品、东莨菪碱、格隆溴铵、异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平和替仑西平；

[0325] ● $\beta$ 肾上腺受体激动剂(包括 $\beta$ 受体亚型1-4),例如异丙肾上腺素、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、特布他林、奥西那林、甲磺酸比托特罗和/或吡布特罗,如其手性对映体；

[0326] ●色酮,如色甘酸钠和/或奈多罗米钠；

[0327] ●糖皮质激素,例如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德和/或糠酸莫米他松；

[0328] ●调节核激素受体的药剂,例如PPAR；

[0329] ●免疫球蛋白(Ig)或Ig制剂或调节Ig功能的拮抗剂或抗体,例如抗IgE(例如奥马珠单抗)；

[0330] ●其他全身或局部应用的抗炎剂,如沙利度胺或其衍生物、类视黄醇、地萘酚和/或卡泊三醇；

[0331] ●氨基水杨酸盐和磺胺吡啶的组合,例如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉嗪；和免疫调节剂,例如硫嘌呤；和皮质类固醇,例如布地奈德；

[0332] ●抗菌剂,如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 $\beta$ -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑和/或吸入的氨基糖苷；和/或抗病毒剂,如阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦；金刚烷胺、金刚烷乙胺；利巴韦林；扎那米韦和/或奥司他韦；蛋白酶抑制剂,例如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和/或沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂,例如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他宾、齐多夫定；非核苷逆转录酶抑制剂,例如奈韦拉平、依法韦仑；

[0333] ●心血管类药剂,例如钙通道阻断剂、 $\beta$ -肾上腺素受体阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素-2受体拮抗剂；降脂剂,例如他汀类和/或贝特类；血细胞形态的调节剂,例如戊氧苯乙醇；溶栓剂和/或抗凝血剂,例如血小板聚集抑制剂；

[0334] ●CNS剂,例如抗抑郁药(例如舍曲林)、抗帕金森药(例如地普雷尼尔、L-多巴、罗匹尼罗、普拉克索)；MAOB抑制剂,例如司来吉兰和雷沙吉兰；comp抑制剂,例如托卡朋片；A-2抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂和/或神经元一氧化氮合酶抑制剂)和抗阿尔茨海默病药物,例如多奈哌齐、利伐斯的明、他克林、COX-2抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酯；

[0335] ●用于治疗急性和慢性疼痛的药剂,如中枢或外周作用的镇痛药,例如阿片类似物或衍生物、卡马西平、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林或其他抗抑郁药、扑热息痛或非甾体抗炎药；

[0336] ●肠胃外或局部应用(包括吸入)局部麻醉剂,例如利多卡因或其类似物；

[0337] ●抗骨质疏松剂,如激素类药剂,例如雷洛昔芬、或双膦酸盐,例如阿仑膦酸盐；

[0338] ● (i) 类胰蛋白酶抑制剂; (ii) 血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂; (iii) 白细胞介素转化酶 (ICE) 抑制剂; (iv) IMPDH 抑制剂; (v) 包括 VLA-4 拮抗剂的粘附分子抑制剂; (vi) 组织蛋白酶; (vii) 激酶抑制剂, 例如酪氨酸激酶抑制剂 (例如抑制剂的 Btk、Itk、Jak3MAP 实例可包括吉非替尼、甲磺酸伊马替尼)、丝氨酸/苏氨酸激酶 (例如 MAP 激酶抑制剂, 例如 p38、JNK、蛋白激酶 A、B 和 C 和 IKK)、或参与细胞周期调节的激酶 (例如, 细胞周期蛋白依赖性激酶); (viii) 葡萄糖-6-磷酸盐脱氢酶抑制剂; (ix) 激肽-B.sub1.-和/或 B.sub2-受体拮抗剂; (x) 抗痛风剂, 如秋水仙碱; (xi) 黄嘌呤氧化酶抑制剂, 如别嘌呤醇; (xii) 尿酸排泄剂, 如丙磺舒、磺吡酮、和/或苯溴马隆; (xiii) 生长激素促分泌素; (xiv) 转化生长因子 (TGF $\beta$ ); (xv) 血小板衍生生长因子 (PDGF); (xvi) 成纤维细胞生长因子, 如碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF); (xvii) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF); (xviii) 辣椒素膏; (xix) 速激肽 NK.sub1 和/或 NK.sub3 受体拮抗剂, 例如 NKP-608C、SB-233412 (他奈坦) 和/或 D-4418; (xx) 弹性蛋白酶抑制剂, 如 UT-77 和/或 ZD-0892; (xxi) TNF- $\alpha$  转换酶抑制剂 (TACE); (xxii) 诱导的一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制剂或 (xxiii) 在 TH2 细胞上表达的化学引诱物受体同源分子 (例如 CRTH2 拮抗剂); (xxiv) P38 抑制剂; (xxv) 调节 Toll 样受体 (TLR) 功能的药剂和 (xxvi) 调节嘌呤能受体的活性的药剂, 例如 P2 $\times$ 7; (xxvii) 转录因子活化的抑制剂, 例如 NF $\kappa$ B、API 和/或 STATs。

[0339] 抑制剂可以是特异性的或可以是混合的抑制剂, 如靶向多于一种上述分子 (例如受体) 或分子类型的抑制剂。

[0340] 结合成员还能与化疗剂或另一种酪氨酸激酶抑制剂联合共同给予使用或以免疫偶联物的形式使用。所述抗体的片段也可以用于通过重组机制或生物化学偶联, 然后将上述抗体的特异性与能够识别与 IL-4R $\alpha$  相关的活性中涉及的其他分子的其他抗体的特异性联合获得的双特异性抗体中。

[0341] 对于治疗炎症性疾病, 如类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、炎性皮肤病如特应性皮炎或银屑病, 本发明的抗体可与一种或多种以下药剂组合: 例如非甾体抗炎药剂 (以下称 NSAID), 其包括局部应用或全身应用的非选择性环加氧酶 (COX)-1/COX-2 抑制剂, 例如吡罗昔康、双氯芬酸; 丙酸, 例如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬; 芬那酸盐, 例如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗; 吡唑啉酮, 例如保泰松; 水杨酸盐, 例如阿司匹林; 选择性 COX-2 抑制剂 (例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁米昔布、帕瑞考昔和依托考昔); 环加氧酶抑制性一氧化氮供体 (CINOD); 糖皮质激素 (无论通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内途径给予); 甲氨蝶呤、来氟米特; 羟基氯喹、d-青霉胺、金诺芬或其他肠胃外或口服金制剂; 镇痛药; 双醋瑞因; 关节内治疗, 例如透明质酸衍生物; 和营养补充剂, 例如葡糖胺。

[0342] 本发明的抗体还能与用于治疗癌症的现有治疗剂组合使用。组合使用的合适药剂包括:

[0343] (i) 如用于医学肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药及其组合, 例如格列卫 (Gleevec) (甲磺酸伊马替尼)、烷化剂 (例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲); 抗代谢物 (例如抗叶酸制剂, 例如, 氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶和喃氟啶、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨和紫杉醇); 抗肿瘤抗生素 (例如, 蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、更生霉素和光神霉素); 抗

有丝分裂药剂(例如,长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉烷类如紫杉醇和泰索帝);和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼脂素,如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康和喜树碱);

[0344] (ii) 细胞静止素,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬以及艾多昔芬),雌激素受体下调因子(例如氟维司群)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙氯地孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏罗唑和依西美坦)和5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,例如非那雄胺;

[0345] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂(例如,金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能的抑制剂);

[0346] (iv) 生长因子功能抑制剂,例如,此类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如,抗erbb2抗体曲妥珠单抗和抗erbb1抗体西妥昔单抗[C225])、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板衍生生长因子家族的抑制剂,以及例如肝细胞生长因子家族的抑制剂;

[0347] (v) 抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些药剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗、化合物,例如披露于国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354(其各自以其全文结合在此)中的那些)和通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺(linomide),整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑制素);

[0348] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀A4和披露于国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213(其各自以其全文结合在此)中的化合物;

[0349] (vii) 反义治疗,例如针对以上列出的靶标的那些治疗,例如ISIS 2503,抗ras反义;

[0350] (viii) 基因治疗方法,包括例如置换异常基因(例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法、GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法,和增加患者对化疗或放疗的耐受性的方法,例如多药物抗性基因治疗;和

[0351] (ix) 免疫治疗方法,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法(例如用细胞因子例如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的转染)、降低T细胞无效能的方法、使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突细胞)的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0352] 本发明的抗体和一种或多种上述另外的药物组分可以用于制造药物。药物可以用于向个体单独或组合给予,因此可以包含结合成员和作为组合制剂或作为单独制剂的附加组分。可以使用单独的配制品来促进单独和顺序或同时给予,并且允许组分通过不同途径(例如口服和胃肠外给予)给予。

[0353] 根据本发明,所提供的组合物可以向哺乳动物给予。给予可以是以“治疗有效量”进行,这个量足以对患者显示益处。这种益处可以是至少减轻至少一种症状。实际给予的量以及给予的速率和时间过程将取决于所治疗的疾病的性质和严重性、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、障碍的原因、组合物递送的位点、结合成员的类型、给予方法、给予时间表和医疗从业者已知的其他因素。治疗的处方,如剂量决定等,在执业医师和其他医生的责任范围内,并且可取决于症状严重度和/或所治疗的疾病的进展。抗体的合适剂量是本领域公知的(莱德曼(Ledermann)等人,国际癌症杂志(Int.J.Cancer) 47:659-664,1991;巴格肖(Bagshawe)等人,抗体、免疫轭合无和放射性药物(Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals) 4:915-922,1991)。可以使用本文指出的具体剂量或在医师案头参考(Physician's Desk Reference) (2003)中针对所给予的药物类型适当的具体剂量。本发明的抗体的治疗有效量或合适剂量可以通过比较其在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。将小鼠和其他试验动物中的有效剂量外推至人的方法是已知的。精确的剂量将取决于许多因素,包括抗体是否用于诊断、预防或治疗、所治疗区域的大小和位置、抗体的确切性质(例如完整抗体、片段或双抗体)、以及任何可检测标记或附连接到抗体的其他分子的性质。典型的抗体剂量在全身应用的范围为100 $\mu$ g至1g,而局部应用的范围为1 $\mu$ g至1mg。可以给予初始较高的负荷剂量,然后给予一个或多个较低剂量。典型地,抗体将是完整抗体,如IgG1同种型。这是用于成年患者的单次治疗的剂量,其可以针对儿童和婴儿按比例调整,并且还可针对与分子量成比例的其他抗体形式进行调整。在医师判别下,治疗可以按每日、每周两次、每周或每月的间隔来重复。治疗可每两周至四周用于皮下给予并且每四周至八周用于静脉内给予。在本发明的一些实施例中,治疗是周期性的,并且给予之间的时间段为约两周或更长,如约三周或更长、约四周或更长,或约每月一次。在本发明的其他实施例中,可以在手术之前和/或之后给予治疗,并且可直接给予或应用于手术治疗的解剖部位。

[0354] 本发明还涉及一种产生稳定的水性抗体配制品的方法,该方法包括:将抗体纯化至约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ )的如本文所述的抗体或其片段,然后将分离的抗体置于稳定的配制品中以形成稳定的水性抗体配制品,其中所得的稳定的水性抗体配制品包含:(1)约100mg/mL至约200mg/mL的抗体;(2)约50mM至约400mM的黏度调节剂;(3)约0.01%至约0.2%的非离子表面活性剂;和(4)配制缓冲液。在一些实施例中,在海藻糖、精氨酸或其组合存在下浓缩抗体。在一些实施例中,添加海藻糖、精氨酸或其组合以帮助切向流过滤过程。

[0355] 在某些实施例中,本发明涉及以下各项:

1. 一种稳定的抗体配制品,包含:

a. 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ )的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;  
LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且  
LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;  
(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

- i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;
- ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或
- iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

- i. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- ii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- iii. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;  
在LFW2中的38、42;或  
在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

- i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID

NO:197;

ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;以及

b. 约50mM至约400mM的黏度调节剂;

c. 约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂;以及

d. 配制缓冲液。

2. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该配制缓冲液基本上不含磷酸盐。

3. 如权利要求2所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂选自下组,该组由以下各项组成:组氨酸、精氨酸、赖氨酸、聚乙烯醇、聚烷基纤维素、羟烷基纤维素、甘油、聚乙二醇、葡萄糖、右旋糖和蔗糖。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂是赖氨酸、精氨酸或组氨酸。

5. 如权利要求4所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂是精氨酸。

6. 如权利要求1至4中任一项所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂的浓度为约100mM至约250mM。

7. 如权利要求1至5中任一项所述的抗体配制品,其中该黏度调节剂的浓度为约190mM。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的抗体配制品,其中该非离子表面活性剂选自下组,该组由以下各项组成:Triton X-100、Tween 80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、壬苯醇醚-9、泊洛沙姆、硬脂醇或脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。

9. 如权利要求8所述的抗体配制品,其中该非离子表面活性剂是聚山梨醇酯80。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的抗体配制品,其中配制品包含约0.02%至约0.08%的非离子表面活性剂。

11. 如权利要求10所述的抗体配制品,其中配制品包含约0.04%的非离子表面活性剂。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的抗体配制品,其中该配制缓冲液是乙酸盐缓冲液、TRIS缓冲液、HEPES缓冲液、盐酸盐缓冲液、精氨酸缓冲液、甘氨酸缓冲液、柠檬酸盐缓冲液或TES缓冲液。

13. 如权利要求12所述的抗体,其中该配制缓冲液是精氨酸缓冲液。

14. 如权利要求13所述的抗体配制品,其中该精氨酸缓冲液包含精氨酸盐酸盐。
15. 如权利要求14所述的抗体配制品,其中该精氨酸缓冲液进一步包含组氨酸。
16. 如权利要求15所述的抗体配制品,其中该组氨酸是L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。
17. 如权利要求16所述的抗体配制品,其中该精氨酸缓冲液包含约10mM至约40mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。
18. 如权利要求17所述的抗体配制品,其中该精氨酸缓冲液包含约25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。
19. 如权利要求1至18中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品进一步包含约100mM至约200mM NaCl。
20. 如权利要求1至19中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品具有约5至约8的pH。
21. 如权利要求20所述的抗体配制品,其中该配制品具有约6的pH。
22. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:
  - HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;
  - HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;
  - HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;
  - LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;
  - LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且
  - LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200。
23. 如权利要求22所述的抗体配制品,其中该氨基酸取代包含如图15和16所示的一个或多个取代。
24. 如权利要求22所述的抗体配制品,其中该氨基酸取代包括在CDR内的一个或多个以下残基处的氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:
  - 在HCDR2中的53、57;
  - 在HCDR3中的97、98、99、101、102;
  - 在LCDR1中的27、27A、27B、31;
  - 在LCDR2中的56;或
  - 在LCDR3中的92、93、94、95、95A、95B、95C、96、97。
25. 如权利要求22所述的抗体配制品,该抗体配制品另外包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:
  - 在HFW1中的11、12;
  - 在HFW2中的37、48;
  - 在HFW3中的68、84、85;
  - 在HFW4中的105、108、113;
  - 在LFW1中的1、2、3、9;
  - 在LFW2中的38、42;或
  - 在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。
26. 如权利要求25所述的抗体配制品,其中在该框架区内的氨基酸取代包含如图15和16所示的一个或多个取代。

27. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4Ra),其中:

(I)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240。

28. 如权利要求22或27所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括抗体VH结构域和抗体VL结构域,其中该VH结构域包括HCDR1、HCDR2、HCDR3和第一框架并且该VL结构域包括LCDR1、LCDR2、LCDR3和第二框架。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的抗体配制品,其中该抗体是scFv。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的抗体配制品,其中该抗体包括抗体恒定区。

31. 如权利要求1至30中任一项所述的抗体配制品,其中该抗体分子是IgG1、IgG2或IgG4分子。

32. 如权利要求1所述的抗体配制品,其中该抗体或其片段包括VH结构域,其中:

- a. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;
- b. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或
- c. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113。

33. 如权利要求32所述的抗体配制品,其中在该框架区内的氨基酸取代包含如图15和16所示的一个或多个取代。

34. 如权利要求32所述的抗体配制品,其中该抗体是scFv。

35. 如权利要求32所述的抗体配制品,其中该抗体包括抗体恒定区。

36. 如权利要求32所述的抗体配制品,其中该抗体分子是IgG1、IgG2或IgG4分子。

37. 如权利要求1所述的抗体配制品, 其中该抗体或其片段包括VL结构域, 其中:

- a. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- b. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- c. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代, 这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

38. 如权利要求37所述的抗体配制品, 其中该抗体分子是scFv。

39. 如权利要求37所述的抗体配制品, 其中该抗体分子包括抗体恒定区。

40. 如权利要求37所述的抗体配制品, 其中该抗体分子是IgG1、IgG2或IgG4分子。

41. 如权利要求1所述的抗体配制品, 其中该抗体或其片段包括VH和VL结构域, 其中:

a. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

b. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

c. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代, 这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

42. 如权利要求41所述的抗体配制品, 其中在该框架区内的氨基酸取代包含如图15和16所示的一个或多个取代。

43. 如权利要求41所述的抗体配制品, 其中该抗体分子是scFv。

44. 如权利要求41所述的抗体配制品, 其中该抗体分子包括抗体恒定区。

45. 如权利要求41所述的抗体配制品, 其中该抗体分子是IgG1、IgG2或IgG4分子。

46. 如权利要求1至45中任一项所述的抗体配制品, 其中所述抗体未经受冻干。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的抗体配制品, 其中所述配制品在约40℃下储存至少1个月是稳定的。

48. 如权利要求1至47中任一项所述的抗体配制品, 其中该配制品在约40℃下储存1个月具有小于1000个“ $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒”/mL。

49. 如权利要求1至48中任一项所述的抗体配制品, 其中该配制品在23℃下具有小于

20cP的黏度。

50. 一种稳定的抗体配制品, 包含:

a. 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段, 其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代, 其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199; 并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369; 并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239; 并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域, 其中:

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362; 或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232; 并且

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代, 这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85; 或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域, 其中:

iv. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

v. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367; 或

vi. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

iv. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

vi. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;以及

b. 约50mM至约400mM的精氨酸;

c. 约0.002%至约0.2%的聚山梨醇酯80;以及

d. 约10mM至约40mM的L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

51. 一种稳定的抗体配制品,包含:

a. 约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) 的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR: HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自参比组CDR的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;  
该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;  
该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;  
该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;  
该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且  
该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

- iv. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;
- v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或
- vi. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;  
在HFW2中的37、48;  
在HFW3中的68、84、85;或  
在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

- iv. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;
- v. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或
- vi. 该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在LFW1中的1、2、3、9;  
在LFW2中的38、42;或  
在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域,其中:

iv. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

v. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

vi. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且该VL结构域具有氨基酸序列SEQ

ID NO:237;并且,

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;

在HFW4中的105、108、113;

在LFW1中的1、2、3、9;

在LFW2中的38、42;或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87;

或(I)-(V)的任意组合;以及

b.约190mM的精氨酸;

c.约0.04%的聚山梨醇酯80;以及

d.约25mM的L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐。

52.如权利要求1至51中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在约25℃下储存至少3个月后是稳定的。

53.如权利要求1至52中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品在约5℃下储存至少18个月后是稳定的。

54.如权利要求1至53中任一项所述的抗体配制品,其中在约40℃下储存至少1个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少80%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

55.如权利要求1至54中任一项所述的抗体配制品,其中在约5℃下储存至少6个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少80%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

56.如权利要求1至55中任一项所述的抗体配制品,其中在约40℃下储存至少1个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少50%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

57.如权利要求1至56中任一项所述的抗体配制品,其中在约5℃下储存至少6个月的该抗体与未被储存的参考抗体相比,保留了至少50%的对hIL-4Rα多肽的结合能力。

58.如权利要求1至57中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品是可注射的配制品。

59.如权利要求1至58中任一项所述的抗体配制品,其中该配制品适合于静脉内、皮下或肌肉内给予。

60.一种密封容器,含有如权利要求1至59中任一项所述的抗体配制品。

61.一种适合于向人类肠胃外给予的药物单位剂型,包含在适合容器中的如权利要求1至59中任一项所述的抗体配制品。

62.如权利要求61所述的药物单位剂型,其中该抗体配制品是静脉内、皮下或肌肉内给予的。

63.如权利要求61或62所述的药物单位剂型,其中该合适容器是预填充的注射器。

64.一种试剂盒,包含如权利要求1至59中任一项所述的配制品、如权利要求60所述的容器、如权利要求61至62中任一项所述的单位剂型或如权利要求63所述的预填充的注射器。

65.一种产生稳定的水性抗体配制品的方法,该方法包括:

a. 使抗体纯化至约100mg/mL至约200mg/mL的特异性结合人白细胞介素-4受体 $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ )的抗体或其片段,其中:

(I) 该抗体包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中该组CDR具有来自CDR参考组的10个或更少个氨基酸取代,其中:

HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193;

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194;

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195;

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198;

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;并且

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;

(II)

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;

或者

该HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233;

该HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234;

该HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235;

该LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238;

该LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;并且

该LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:240;

(III) 该抗体包含VH结构域,其中:

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192;

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362;或

该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232;并且,

其中该VH结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用卡巴特标准编号:

在HFW1中的11、12;

在HFW2中的37、48;

在HFW3中的68、84、85;或

在HFW4中的105、108、113;

(IV) 该抗体包含VL结构域,其中:

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197;

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367;或

该VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237;并且,

其中该VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代,这些残基使用

卡巴特标准编号：

在LFW1中的1、2、3、9；

在LFW2中的38、42；或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或者

(V) 其中该抗体或其片段包含VH和VL结构域，其中：

i. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:192并且VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:197；

ii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:362并且VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:367；或

iii. 该VH结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:232并且VL结构域具有氨基酸序列SEQ ID NO:237；并且

其中该VH结构域和VL结构域包含在框架区内以下残基处的一个或多个氨基酸取代，这些残基使用卡巴特标准编号：

在HFW1中的11、12；

在HFW2中的37、48；

在HFW3中的68、84、85；

在HFW4中的105、108、113；

在LFW1中的1、2、3、9；

在LFW2中的38、42；或

在LFW3中的58、65、66、70、74、85、87；

或(I) - (V) 的任意组合；并且

b. 将该分离的抗体放置于稳定化配制品中以形成该稳定的水性抗体配制品，其中所得的稳定的水性抗体配制品包含：

i. 约100mg/mL至约200mg/mL的该抗体；

ii. 约50mM至约400mM的黏度调节剂；

iii. 约0.002%至约0.2%的非离子表面活性剂；以及

iv. 配制缓冲液。

66. 如权利要求65所述的方法，其中该抗体是在海藻糖、精氨酸或其组合存在下浓缩的。

67. 一种治疗受试者的肺部疾病或障碍或慢性炎性皮肤疾病或障碍的方法，该方法包括给予治疗有效量的如权利要求1至60中任一项所述的抗体配制品。

68. 如权利要求67所述的方法，其中该疾病或障碍选自下组，该组由以下各项组成：哮喘、COPD (包括慢性支气管炎、小气道疾病和肺气肿)、炎性肠病、纤维化病症 (包括全身性硬化、肺纤维化、寄生虫诱导的肝纤维化和囊性纤维化)、过敏症 (包括例如特应性皮炎和食物过敏)、用于预防移植排斥的移植治疗、以及抑制迟发型超敏反应或接触性超敏反应、作为过敏性免疫治疗的佐剂和作为疫苗佐剂。

69. 如权利要求67所述的方法，其中该肺部疾病或障碍是哮喘、COPD、嗜酸性粒细胞性气喘、嗜酸性粒细胞性和嗜中性粒细胞性合并哮喘、阿司匹林敏感的哮喘、变应性支气管肺

曲菌病、急性和慢性嗜酸性粒细胞性支气管炎、急性和慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、丘-施二氏综合征、高嗜酸性粒细胞综合征、药品、刺激物和辐射诱发的肺嗜酸性粒细胞增多症、感染诱发的肺嗜酸性粒细胞增多症(真菌、结核病、寄生虫)、自体免疫相关的肺嗜酸性粒细胞增多症、嗜酸性粒细胞性食管炎、克罗恩病或它们的组合。

70. 如权利要求69所述的方法,其中该肺部疾病或障碍是哮喘。

71. 如权利要求67所述的方法,其中该慢性炎性皮肤障碍选自下组,该组由以下各项组成:特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、湿疹或牛皮癣。

72. 如权利要求71所述的方法,其中该炎性皮肤障碍是特应性皮炎。

等效物

[0356] 本领域技术人员将认识到或能够确定采用普通常规实验进行的在此所述的本发明的特定实施例的许多等效物。此类等效物意图由以下权利要求书涵盖。

[0357] 本说明书中提及的全部出版物、专利和专利申请通过引用方式以相同的程度结合在此说明书,如同每份单独的出版物、专利和专利申请具体地且个别地指出通过引用的方式结合。

实例

[0358] 现在参考以下实例来描述本发明。这些实例仅是说明性的,并且本发明决不应被解释为局限于这些实例,而是应当被解释为包括作为本文提供的传授的结果变得明显的任何以及所有变体。

实例1

材料与方法

材料

[0359] 所有使用的材料都是USP级或多药典级(Multicompendial grade)。所有溶液和缓冲液使用USP或HPLC水制备,并在进一步使用之前通过0.2 $\mu$ m PVDF过滤器(密理博(Millipore))过滤。纯化的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体如表1中所概述的进行纯化。纯化的用于稳定性研究的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体样品在生物安全柜(BSC)中在无菌防腐条件下制备。散装材料在2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下储存。

表1

| 批号              | 规模    | 纯化过程                                                            |
|-----------------|-------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>SP09-339</b> | 250 L | MabSelect SuRe (w/洗涤) ; 低 pH, Fractogel, TFF                    |
| <b>SP10-383</b> | 22 L  | MabSelect SuRe (w/洗涤) ; 低 pH, Poros HS50, Chromasorb, 病毒过滤, TFF |
| <b>SP13-108</b> | 50 L  | MabSelect SuRe (w/洗涤) ; 低 pH, Poros HS50, Chromasorb, 病毒过滤, TFF |
| <b>SP13-406</b> | 5 L   | MabSelect SuRe (w/洗涤) ; 低 pH, Poros HS50, Mustang Q, 病毒过滤, TFF  |
| <b>SP13-118</b> | 100 L | MabSelect SuRe (w/洗涤) ; 低 pH, Poros HS50, Mustang Q, 病毒过滤, TFF  |

#### 蛋白质浓度确定

[0360] 通过使用安捷伦 (Agilent) UV-Vis 分光光度计, 根据目前的配制品科学指南测量在 280nm 处的吸光度来确定抗 hIL-4R $\alpha$  蛋白质浓度。用 PBS 或配制缓冲液进行稀释。使用  $1.77 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{cm}^{-1}$  的消光系数来计算所有研究的蛋白质浓度。这个图对应于为分子确定的理论消光系数。当材料受限时, 使用 Nanodrop 2000 (热科技公司 (ThermoScientific)) 测量 280nm 处的吸光度。

#### 通过尺寸排阻色谱法 (HPSEC) 确定纯度

[0361] SEC 分析在具有 TSK-GeI G3000 的安捷伦 (Agilent) HPLC 系统上根据当前配制品科学指南进行。调节注射体积以对于低于 10mg/mL 但大于 2.5mg/mL 的浓度维持 250 $\mu$ g 的恒定质量。用于 HPSEC 的稀释剂是磷酸盐缓冲盐水 (西格玛公司 (Sigma)) 或配制缓冲液。

#### 目视现象

[0362] 根据从 PhEur (章节 2.9.20) 改编的程序, 通过使用颗粒标准检测在其各自的容器中的颗粒来进行样品的目视检查。

#### 亚可见粒子分析

[0363] 使用任一光遮蔽流动显微镜 (布赖特威尔微流成像仪 (Brightwell Microflow Imager), MFI), 使用当前的配制品科学指南进行亚可见颗粒分析。

#### 重量摩尔渗透压浓度

[0364] 重量摩尔渗透压浓度在 Gonotec Osmomat 030-D 渗压计冰点低气压渗压计上测量。通过运行参比标准来评估系统适用性。

#### 黏度评估

[0365] 使用具有锥体和平板附件 (40mm) 的 Anton Paar MCR301 流变仪测量不同浓度的抗 hIL-4R $\alpha$  配制品的黏度。在 1000/秒剪切速率的高剪切极限下记录黏度。

#### 配制品稳定性研究

[0366] 将用不同赋形剂配制的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体装入透明的3cc、13mm玻璃小瓶中。为了加速筛选,将样品于40℃/75%RH下稳定放置。对于先导配制品的长期稳定性研究,除了增加40℃条件外,还在25℃/60%RH和5℃下进行研究。通过SEC HPLC和生物分析仪(Bioanalyzer)分析样品,并且目视检查小瓶的颗粒。另外,如适用,分析选择的时间点的效力、重量摩尔渗透压浓度、pH和微流动成像(MFI)。

使用差示扫描量热法的热稳定性

[0367] 在VP-DSC超灵敏差示扫描量热计(Microcal公司,马萨诸塞州北安普敦(Northampton,MA))上使用96孔板以5mg/mL的蛋白质浓度进行差示扫描量热法(DSC)实验。将样品以95℃/小时的速率在25℃-100℃加热。针对缓冲液基线校正归一化热容(Cp)数据。

实例2

稳定性50mg/mL筛选评估

[0368] 评估并发现多种抗hIL-4R $\alpha$ 抗体配制品的稳定性从稳定性的角度来看是可比的。在40℃的应激温度下的构象(热)稳定性和聚集率是研究中研究的主要参数。

[0369] 表2总结了缓冲液类型、糖类型、糖水平和精氨酸-HCL水平对浓度为大约50mg/mL的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体配制品在40℃下的构象稳定性(Tm1)和聚集率/月的影响的研究。

表2

| Ab 浓度<br>(mg/mL) | 配制品                                              | 渗透压<br>浓度<br>(mosm/kg) | Tm1<br>测量的<br>(°C) | 在<br>40℃<br>的聚<br>集率 / (%<br>月) |
|------------------|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------------|
| 66.1             | 1) 20 mM 柠檬酸盐、<br>290 mM 蔗糖, pH 6.0              | 400                    | 61.8               | 1.7                             |
| 53.3             | 2) 20 mM 组氨酸、260<br>mM 海藻糖, pH 6.0               | 320                    | 59.4               | 2.0                             |
| 48.9             | 3) 20 mM 组氨酸、260<br>mM 海藻糖、50 mM 精<br>氨酸, pH 6.0 | 431                    | 58.1               | 1.6                             |
| 54.9             | 4) 20 mM 组氨酸、290<br>mM 蔗糖、50 mM 精氨<br>酸, pH 6.0  | 480                    | 58.2               | 1.7                             |
| 57.6             | 5) 20 mM 组氨酸、175<br>mM 蔗糖、100 mM 精氨<br>酸, pH 6.0 | 404                    | 57.9               | 1.5                             |

[0370] 表2显示所有抗hIL-4R $\alpha$ 抗体配制品在40℃下孵育1个月后具有可比较的构象稳定性(Tm1)和聚集率。样品2和3显示精氨酸-HCL的添加不影响构象稳定性或聚集率。样品4和5显示增加精氨酸-HCL的浓度不会改善40℃下的构象稳定性或聚集率。

实例3

## 黏度筛选评估

[0371] 评估多种配制品中浓度为 $109.8\text{mg/ml} \pm 5.8\text{mg/ml}$ 的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体的黏度。图1显示在组氨酸缓冲液配制品和包含蔗糖的配制品中的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体在 $23^{\circ}\text{C}$ 下的黏度为 $>50\text{cP}$ 。数据显示离子赋形剂对于将高浓度的抗hIL-4R $\alpha$ 抗体的黏度降低至适于皮下递送的水平是必要的。以前的数据表明这个水平在 $23^{\circ}\text{C}$ 下将为 $<20\text{cP}$ 。

## 实例4

## 稳定性高浓度筛选评估

[0372] 在窄的pH范围内在组氨酸/精氨酸-HCL配制品中评价抗hIL-4R $\alpha$ 抗体的稳定性和黏度。这个实验设计为在产品规格所涵盖以允许制造极限的pH范围内显示稳定性和黏度的鲁棒性。表3显示稳定性和黏度在可接受的限度内并且在 $\text{pH } 6.0 \pm 0.5$ 的范围内稳健。

[0373] 纯度损失是基于 $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ 下的10个月数据,并且外推以计算通过HPSEC(高性能尺寸排阻色谱法)测量的每年的纯度损失。

表3

| pH         | 配制品                                 | 抗体浓度<br>(mg/ml) | 测量的 Tm<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) | 在 $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ 下的<br>纯度损失/<br>年 | 在 $23^{\circ}\text{C}$ 下的<br>黏度 |
|------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1 )        | 25 mM 组氨酸、190 mM                    | 142.8           | 52.0                             | 0.7                                                          | 10                              |
| 5.5        | 精氨酸, 0.02% PS80                     |                 |                                  |                                                              |                                 |
| 2 )<br>6.0 | 25 mM 组氨酸、190 mM<br>精氨酸, 0.02% PS80 | 153.9           | 56.1                             | 0.7                                                          | 11                              |
| 3 )<br>6.5 | 25 mM 组氨酸、190 mM<br>精氨酸, 0.02% PS80 | 150.2           | 58.4                             | 1                                                            | 11                              |

## 实例5

## IL4R抗体对搅拌的敏感性

## 材料

[0374] 将抗hIL-4R $\alpha$ 抗体以 $140\text{mg/ml}$ 的浓度在 $25\text{mM}$ 组氨酸/组氨酸-HCL、 $190\text{mM}$ 精氨酸-HCL,  $\text{pH } 6$ 中配制。使用的聚山梨醇酯80(植物来源的)是多药典的特鲁利贝克(J.T.Baker)商标的。水从内部USP水系统获得。所有其他试剂均为药典级。

## 样品制备

[0375] 将抗hIL-4R $\alpha$ 抗体样品通过 $0.22\mu\text{m}$  PVDF注射器式过滤器过滤并分装到聚丙烯管中。如表4所示,将多山梨醇酯80以不同的浓度添加到每个样品中。还制备了不含聚山梨醇酯80的对照样品(样品1-3,表4)。每个样品通过 $0.22\mu\text{m}$ 注射器式过滤器再过滤,并无菌填充到 $3\text{cc}$ 玻璃小瓶中,塞住并用铝外封口密封。使用轨道振荡器(科学工业有限公司(Scientific Industries, Inc))将小瓶在 $600\text{rpm}$ 下搅拌四小时,或者在实验期间直立地放在试验台上。在搅拌时间结束时,样品通过高性能尺寸排阻色谱法分析可溶性聚集体含量,通过流动成像分析亚可见颗粒表征并且目视检查大颗粒或纤维的存在。

表4

| 样品编号 | hIL4R 抗体的浓度 | 最终 PS80 浓度和应激条件。 |
|------|-------------|------------------|
| 1    | 0           | 0% PS80; 未搅拌     |
| 2    | 140         | 0 % PS80; 未搅拌    |
| 3    | 140         | 0% PS80; 搅拌      |
| 4    | 140         | 0.005% PS80; 搅拌  |
| 5    | 140         | 0.01% PS80; 搅拌   |
| 6    | 140         | 0.02% PS80; 搅拌   |
| 7    | 140         | 0.03% PS80; 搅拌   |
| 8    | 140         | 0.04% PS80; 搅拌   |
| 9    | 140         | 0.05% PS80; 搅拌   |
| 10   | 140         | 0.07% PS80; 搅拌   |

纯度和可溶性聚集。

[0376] 使用具有280nm UV检测的TSK-GEL G3000SWXL柱和SW保护柱(东曹生物科学(Tosoh Bioscience))进行高性能尺寸排阻色谱法(HPSEC)。将含有0.1M磷酸钠、0.1M硫酸钠和0.05% (w/v) 叠氮化钠的pH 6.8流动相以1.0mL/min的流速持续20分钟用于测定样品。注射约250μg的蛋白质。可溶性聚集体、单体和片段的洗脱分别在约6至8分钟、8.6分钟、和9至10分钟时发生。

目视检查。

[0377] 将样品中的颗粒水平与一系列内部硫酸钡可见颗粒标准进行比较。使用具有暗背景和光背景的灯箱检查3cc玻璃小瓶中样品的颗粒和纤维物质的存在。样品被指定为没有可见颗粒,实际上没有可见颗粒或许多颗粒。

亚可见粒子分析

[0378] 使用流动显微镜(布赖特威尔微流成像仪(Brightwell Microflow Imager), MFI),使用当前的配制品科学指南进行亚可见颗粒分析。分析纯的样品,并在每个样品之间用超纯水彻底清洗流动池。

结果与讨论

[0379] 发现抗hIL-4Rα抗体在不存在聚山梨醇酯80的情况下对搅拌诱导的聚集非常敏感。表5是来自这个实验的数据的总结。表5中的样品2和3显示,在不存在聚山梨醇酯80的情况下的搅拌将可溶性聚集体的百分比增加2.5倍,并且导致可见颗粒和纤维数量的大量增加;图2和图3。由于样品中存在高水平的沉淀,样品3不能通过微流动成像进行分析。这些颗粒可以阻塞最大直径为100μm的流动池。表5中的样品4-10显示,>0.005%PS80的存在保护抗体在搅拌时不形成大的可见颗粒;图4。在>0.02%PS80(样品6-10)的水平下,搅拌的样品具有与非搅拌样品(样品2)相当水平的亚可见颗粒、可溶性聚集体和目视现象。这些数据显示在抗hIL-4Rα配制品中需要最低水平>0.02%PS80以完全保护抗体免于搅拌诱导的聚集。

表5

| 样品编号 | hIL4R 抗体的浓度 (mg/ml) | 最终 PS80 浓度和应激条件。 | 可溶的聚集 (%) | $\geq 10 \mu\text{m}$ 颗粒的数量 | 目视现象      |
|------|---------------------|------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| 1    | 0                   | 0% PS80, 未搅拌     | N/A       | 0                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 2    | 140                 | 0 % PS80, 未搅拌    | 1.0       | 14                          | 实际上无可视的颗粒 |
| 3    | 140                 | 0% PS80, 搅       | 2.5       | N/D                         | 许多颗粒      |

| 样品编号 | hIL4R 抗体的浓度 (mg/ml) | 最终 PS80 浓度和应激条件。 | 可溶的聚集 (%) | $\geq 10 \mu\text{m}$ 颗粒的数量 | 目视现象      |
|------|---------------------|------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|      |                     | 拌                |           |                             |           |
| 4    | 140                 | 0.005% PS80, 搅拌  | 1.4       | 555                         | 实际上无可视的颗粒 |
| 5    | 140                 | 0.01% PS80。搅拌    | 1.1       | 83                          | 实际上无可视的颗粒 |
| 6    | 140                 | 0.02% PS80, 搅拌   | 1.0       | 5                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 7    | 140                 | 0.03% PS80, 搅拌   | 1.0       | 18                          | 实际上无可视的颗粒 |
| 8    | 140                 | 0.04% PS80, 搅拌   | 1.0       | 9                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 9    | 140                 | 0.05% PS80, 搅拌   | 1.0       | 0                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 10   | 140                 | 0.07% PS80, 搅拌   | 1.1       | 28                          | 实际上无可视的颗粒 |

## 实例6

hIL4R抗体对冻融的敏感性

## 材料

[0380] 将抗hIL-4R $\alpha$ 抗体以140mg/ml的浓度在25mM组氨酸/组氨酸-HCl、190mM精氨酸-HCl, pH 6中配制。使用的聚山梨醇酯80(植物来源的)是多药典的特鲁利贝克(J.T.Baker)商标的。水从内部USP水系统获得。所有其他试剂均为药典级。

## 样品制备

[0381] 将抗hIL-4R $\alpha$ 抗体样品通过0.22 $\mu\text{m}$  PVDF注射器式过滤器过滤并分装到聚丙烯管中。如表6所示,将多山梨醇酯80以不同的浓度添加到每个样品中。还制备了不含聚山梨醇

酯80的对照样品(样品1-3,表6)。每个样品通过0.22 $\mu$ m注射器式过滤器再过滤,并无菌填充到3cc玻璃小瓶中,塞住并用铝外封口密封。将小瓶进行5X不受控冻融(FT)循环(一个循环由在-40℃下1小时,然后在室温下1小时组成),或者在试验期间直立地放置在试验台上。在冻融循环结束时,样品通过高性能尺寸排阻色谱法分析可溶性聚集体含量,通过流动成像分析亚可见颗粒表征并且目视检查大颗粒或纤维的存在。

表6

| 样品编号 | hIL4R 抗体的浓度 (mg/ml) | 最终 PS80 浓度和应激条件。    |
|------|---------------------|---------------------|
| 1    | 0                   | 0% PS80, 无 FT       |
| 2    | 140                 | 0 % PS80, 无 FT      |
| 3    | 140                 | 0% PS80, 5 X FT     |
| 4    | 140                 | 0.005% PS80, 5 X FT |
| 5    | 140                 | 0.01% PS80, 5 X FT  |
| 6    | 140                 | 0.02% PS80, 5 X FT  |
| 7    | 140                 | 0.03% PS80, 5 X FT  |
| 8    | 140                 | 0.04% PS80, 5 X FT  |
| 9    | 140                 | 0.05% PS80, 5 X FT  |
| 10   | 140                 | 0.07% PS80, 5 X FT  |

纯度和可溶性聚集。

[0382] 使用具有280nm UV检测的TSK-GEL G3000SWXL柱和SW保护柱(东曹生物科学(Tosoh Bioscience))进行高性能尺寸排阻色谱法(HPSEC)。将含有0.1M磷酸钠、0.1M硫酸钠和0.05% (w/v) 叠氮化钠的pH 6.8流动相以1.0mL/min的流速持续20分钟用于测定样品。注射约250 $\mu$ g的蛋白质。可溶性聚集体、单体和片段的洗脱分别在约6至8分钟、8.6分钟、和9至10分钟时发生。

目视检查。

[0383] 将样品中的颗粒水平与一系列内部硫酸钡可见颗粒标准进行比较。使用具有暗背景和光背景的灯箱检查3cc玻璃小瓶中样品的颗粒和纤维物质的存在。样品被指定为没有可见颗粒,实际上没有可见颗粒或许多颗粒。

亚可见粒子分析

[0384] 使用流动显微镜(布赖特威尔微流成像仪(Brightwell Microflow Imager), MFI),使用当前的配制品科学指南进行亚可见颗粒分析。分析纯的样品,并在每个样品之间用超纯水彻底清洗流动池。

结果与讨论

[0385] 发现抗hIL-4R $\alpha$ 抗体在不存在聚山梨醇酯80的情况下对冻融诱导的聚集非常敏感。表7是来自这个实验的数据的总结。表7中的样品2和3显示在不存在聚山梨醇酯80的情况下冻融循环导致可见颗粒和纤维的数量的大量增加;图5和图6。然而,在不存在聚山梨醇酯80的情况下,冻融循环使亚可见颗粒数减少(样品2和3)。这可能是由于样品3中存在高水

平的大可见颗粒。这可能会阻塞最大直径为100 $\mu$ m的流动池,并导致更少的颗粒数量可用于成像。表7中的样品4-10显示在冻融循环中>0.005%PS80的存在保护抗体免于形成大的可见颗粒;图7。在这个实验中没有观察到冻融循环对可溶性聚集体形成 (HPSEC) 的影响。

表7

| 样品编号 | hIL4R 抗体的浓度 (mg/ml) | 最终 PS80 浓度 (%) 和应激条件。 | 可溶的聚集 (%) | $\geq 10 \mu\text{m}$ 颗粒的数量 | 目视现象      |
|------|---------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| 1    | 0                   | 0% PS80, 无 FT         | N/A       | 0                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 2    | 140                 | 0 % PS80, 无 FT        | 1.0       | 2891                        | 实际上无可视的颗粒 |
| 3    | 140                 | 0% PS80, 5 X FT       | 1.0       | 96                          | 许多颗粒      |
| 4    | 140                 | 0.005% PS80, 5 X FT   | 1.0       | 23                          | 实际上无可视的颗粒 |
| 5    | 140                 | 0.01% PS80。5 X FT     | 1.0       | 0                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 6    | 140                 | 0.02% PS80, 5 X FT    | 1.0       | 9                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 7    | 140                 | 0.03% PS80, 5 X FT    | 1.0       | 5                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 8    | 140                 | 0.04% PS80, 5 X FT    | 1.0       | 5                           | 实际上无可视的颗粒 |
| 9    | 140                 | 0.05% PS80, 5 X FT    | 1.0       | 14                          | 实际上无可视的颗粒 |
| 10   | 140                 | 0.07% PS80, 5 X FT    | 1.0       | 9                           | 实际上无可视的颗粒 |

## 实例7

## hIL4R抗体构象稳定性和聚集评估

[0386] 在不同pH(5.5-6.5)的25mM组氨酸/组氨酸-HCl、190mM精氨酸-HCL、0.02%PS80中以149 $\pm$ 4.6mg/ml制备抗hIL-4R $\alpha$ 抗体。将药物产品无菌填充到3cc玻璃小瓶中,塞住并用铝外封口密封。为了加速筛选,将样品在40 $^{\circ}$ C下稳定放置。对于除增加的40 $^{\circ}$ C条件之外的更长期稳定性研究,还在5 $^{\circ}$ C进行研究。通过SEC HPLC、生物分析仪 (Bioanalyzer) 分析样品,目视检查小瓶的颗粒。此外,分析初始时间点的重量摩尔渗透压浓度、pH、HIAC和DSC。

[0387] 图7显示随着pH增加的构象稳定性(T<sub>m1</sub>)增加(pH 6.5>pH 6>pH 5.5)。

[0388] 图8显示在40 $^{\circ}$ C储存的样品的HPSEC分析期间总峰面积的UV吸收的时间依赖性损失。当样品在2 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C或25 $^{\circ}$ C下储存1个月时,总峰面积的损失不明显,如图9所示。总峰面积

的UV吸光度是所分析的总蛋白浓度的间接测量。通常假定可溶性蛋白质的损失是由于不直接分析的不溶性聚集体。

[0389] 图10显示在40℃下8周后相对于每种配制品的Tm1的总面积吸光度百分比降低的图。这些数据显示在40℃下随时间的不溶性聚集体形成取决于分子的构象稳定性。

#### 实例8

研究稀释剂对hIL4R抗体不溶性聚集体形成的影响

[0390] 以前的数据显示,在40℃储存1个月的样品在通过尺寸排阻色谱法分析期间显示出总峰吸光度的时间依赖性损失,这可能是由于在分析之前或期间形成不溶性聚集体。将样品在磷酸盐缓冲盐水中稀释,并在HPSEC分析前通过0.2μm过滤器过滤。以下研究将评估稀释对亚可见颗粒形成的影响。

[0391] 在25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐一水合物、190mM精氨酸盐酸盐、0.04% (w/v) 聚山梨醇酯80 (pH 6.0) 中制备包含148.2mg/mL的抗hIL-4Rα抗体的抗hIL-4Rα抗体配制品。

[0392] 将药物产品无菌填充到3cc玻璃小瓶中,塞住并用铝外封口密封。将样品在2℃-8℃、25℃、35℃或40℃储存1个月。将样品在配制缓冲液(25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐一水合物、190mM精氨酸盐酸盐,pH 6)或磷酸盐缓冲盐水中稀释1/16。另外,在40℃下储存的样品也以1/16稀释到25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐一水合物、190mM盐酸精氨酸(pH 7.4),25mM L-组氨酸/L-组氨酸盐酸盐一水合物、140mM NaCl (pH 7.4),或10mM磷酸盐、190mM精氨酸(pH 7.4)中。

[0393] 通过微流动成像(Microflowimaging)分析来自每个温度条件的稀释样品和未稀释样品的亚可见颗粒数。

#### 亚可见粒子分析

[0394] 使用流动显微镜(布赖特威尔微流成像仪(Brightwell Microflow Imager), MFI),使用当前的配制品科学指南进行亚可见颗粒分析。分析纯的或在磷酸盐缓冲盐水或配制缓冲液中稀释后的样品。在每个样品之间用超纯水彻底清洗流动池。

#### 结果与讨论

[0395] 图11显示了在适当的情况下考虑稀释因子的绝对 $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒数。在磷酸盐缓冲盐水和配制缓冲液中稀释后,在40℃下孵育4周的样品形成高水平的 $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒。抗hIL-4Rα抗体在磷酸盐缓冲盐水中的稀释比该抗体在配制缓冲液中的稀释对亚可见颗粒形成具有更大的影响。还研究了pH、离子强度和离子类型对热应激抗hIL-4Rα抗体中亚可见颗粒形成的影响。图12显示在热应激的抗hIL-4Rα抗体中的亚可见颗粒形成由于磷酸盐离子的存在而加剧。

[0396] 以上所示的实例说明了本发明的各个方面和本发明方法的实践。这些实例不旨在提供本发明的许多不同实施例的详尽描述。因此,尽管出于清晰理解的目的已经借助于说明和实例相当详细地描述了本发明,但本领域的普通技术人员将容易地意识到可以进行许多变化和修改而不偏离所附权利要求的精神或范围。

[0397] 本说明书中提及的全部出版物、专利和专利申请通过引用方式以相同的程度结合在此说明书,如同每份单独的出版物、专利和专利申请具体地且个别地指出通过引用的方式结合。

## 序列表

- <110> 科恩,苏珊娜(COHEN, SUZANNE)  
 多布森,克莱尔露易丝(DOBSON, CLAIRE LOUISE)  
 埃里克森,博尔奥勒夫 弗雷德里克(ERIKSSON, PER-OLOF FREDRIK)  
 莱恩,黛博拉·露易丝(LANE, DEBORAH LOUISE)  
 范沃彻菲尔特,卡琳(VON WACHENFELDT, KARIN)
- <120> 白细胞介素-4受体 $\alpha$ (IL-4RA)-173的结合成员
- <130> IL4R-100US2
- <140> US 13/911,256
- <141> 2013-06-06
- <150> 13/311,715
- <151> 2011-12-06
- <150> 12/338,161
- <151> 2008-12-18
- <150> 61/015,869
- <151> 2007-12-21
- <160> 461
- <170> PatentIn 版本3.5
- <210> 1
- <211> 348
- <212> DNA
- <213> 智人
- <220>
- <223> 抗体1
- <400> 1
- |                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggttag cacaagctac  | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac   | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa   | 300 |
| tgggtggcttg actactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt               | 348 |
- <210> 2
- <211> 116
- <212> PRT
- <213> 智人
- <220>
- <223> 抗体1
- <400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体1

<400> 3

Ser Tyr Tyr Met His

1                      5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体1

<400> 4

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1                      5                      10                      15

Gly

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 5

Gly Lys Trp Trp Leu Asp Tyr

1

5

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 6

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcctgag tgccaattat 300

gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 7

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Leu

85

90

95

Ser Ala Asn Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 8

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 9

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体1

&lt;400&gt; 10

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Asn Tyr Val

1 5 10

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 11

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tgggtggctgt acaactggggg caaaggcacc ctgtgcaccg tctcgagt 348  
 <210> 12  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <220>  
 <223> 抗体2  
 <400> 12  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 13  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <220>  
 <223> 抗体2  
 <400> 13  
 Ser Tyr Tyr Met His  
 1 5  
 <210> 14  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <220>  
 <223> 抗体2

&lt;400&gt; 14

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 15

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn

1

5

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 16

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagccagcc cccgaacccc 300

ctcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 17

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |
| 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Thr | Leu | Ala | Ile | Thr | Gly | Leu | Gln |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Gln |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Pro | Pro | Asn | Pro | Leu | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 18

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser | Tyr | Val | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 19

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体2

&lt;400&gt; 20

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Gln | Pro | Pro | Asn | Pro | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体3

&lt;400&gt; 21

|            |            |            |            |             |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| cagg       | tccagc     | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc  | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcaactgggc | gcgacaggcc |            | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag  | cacaagctac |            | 180 |
| gcacagaagt | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag  | cacagtctac |            | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc  | gagaggaaag |            | 300 |
| ttgttgaaga | acccctgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt    |            |            | 348 |

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体3

&lt;400&gt; 22

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |  |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |  |
| Ala | Arg | Gly | Lys | Leu | Leu | Lys | Asn | Pro | Trp | Gly | Lys | Gly | Thr | Leu | Val |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体3

&lt;400&gt; 23

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 24

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 25

Gly Lys Leu Leu Lys Asn Pro

1 5

<210> 26

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 26

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatggttcg gcacccccgc gagcaattat 300

gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 27

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 27

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1                    5                    10                    15  
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
                  20                    25                    30  
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                  35                    40                    45  
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                  50                    55                    60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
65                    70                    75                    80  
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro  
                  85                    90                    95  
Ala Ser Asn Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                  100                    105                    110

<210> 28

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 28

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
1                    5                    10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体3

<400> 29

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
1                    5

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

&lt;223&gt; 抗体3

&lt;400&gt; 30

Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro Ala Ser Asn Tyr Val

1 5 10

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 31

|             |             |            |            |            |            |     |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tgggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata  | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag  | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaaa | 300 |
| tgggtggctgt | acaactgggg  | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 32

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr |  |
| 20 25 30                                                        |  |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |  |
| 35 40 45                                                        |  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |  |
| 50 55 60                                                        |  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |  |
| 65 70 75 80                                                     |  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |  |
| 85 90 95                                                        |  |
| Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |  |
| 100 105 110                                                     |  |
| Thr Val Ser Ser                                                 |  |

115

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 33

Ser Tyr Tyr Met His

1

5

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 34

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 35

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn

1

5

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 36

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tctgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240  
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg 300  
 atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 37

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体4

<400> 37

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95  
 Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体4

<400> 38

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体4

&lt;400&gt; 39

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体4

&lt;400&gt; 40

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile

1

5

10

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5

&lt;400&gt; 41

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tggtggttgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5

&lt;400&gt; 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |
| 115                                                             |     |     |

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5

&lt;400&gt; 43

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5

&lt;400&gt; 44

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体5

&lt;400&gt; 45

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 333

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <212> DNA                                                         |     |
| <213> 智人                                                          |     |
| <220>                                                             |     |
| <223> 抗体5                                                         |     |
| <400> 46                                                          |     |
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag | 240 |
| actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg | 300 |
| atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                              | 333 |
| <210> 47                                                          |     |
| <211> 111                                                         |     |
| <212> PRT                                                         |     |
| <213> 智人                                                          |     |
| <220>                                                             |     |
| <223> 抗体5                                                         |     |
| <400> 47                                                          |     |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln   |     |
| 1 5 10 15                                                         |     |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser   |     |
| 20 25 30                                                          |     |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu   |     |
| 35 40 45                                                          |     |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser   |     |
| 50 55 60                                                          |     |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln   |     |
| 65 70 75 80                                                       |     |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser   |     |
| 85 90 95                                                          |     |
| Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu       |     |
| 100 105 110                                                       |     |
| <210> 48                                                          |     |
| <211> 13                                                          |     |
| <212> PRT                                                         |     |
| <213> 智人                                                          |     |
| <220>                                                             |     |
| <223> 抗体5                                                         |     |
| <400> 48                                                          |     |

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体5

<400> 49

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体5

<400> 50

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile

1 5 10

<210> 51

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体6

<400> 51

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 52

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体6

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体6

<400> 53

Ser Tyr Tyr Met His  
 1                      5

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体6

<400> 54

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

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体6

&lt;400&gt; 55

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体6

&lt;400&gt; 56

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgtgt | tgacgcagcc | gccctcagtg | tctgcggccc | caggacagaa | ggtcaccatc | 60  |
| tcttgctctg | gaggcagctc | caacattggg | aatagttatg | tatcctggta | ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacag | cccccaaact | cctcatttac | gacaataata | agcgaccctc | agggattcct | 180 |
| gaccgattct | ctggctccaa | gtctggcacg | tcagccaccc | tggccatcac | cggactccag | 240 |
| actggggacg | aggccgatta | ttactgcgga | acatgggata | ccagcacgac | ctaccacccc | 300 |
| atcttcggaa | ctgggaccaa | gctgaccgtc | cta        |            |            | 333 |

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体6

&lt;400&gt; 57

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Ser | Ala | Ala | Pro | Gly | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr | Val | Ser | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Thr | Leu | Ala | Ile | Thr | Gly | Leu | Gln |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Thr |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |
| Thr | Tyr | His | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |

|                                                                    | 100 | 105 | 110 |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| <210> 58                                                           |     |     |     |
| <211> 13                                                           |     |     |     |
| <212> PRT                                                          |     |     |     |
| <213> 智人                                                           |     |     |     |
| <220>                                                              |     |     |     |
| <223> 抗体6                                                          |     |     |     |
| <400> 58                                                           |     |     |     |
| Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser                |     |     |     |
| 1                                                                  | 5   | 10  |     |
| <210> 59                                                           |     |     |     |
| <211> 7                                                            |     |     |     |
| <212> PRT                                                          |     |     |     |
| <213> 智人                                                           |     |     |     |
| <220>                                                              |     |     |     |
| <223> 抗体6                                                          |     |     |     |
| <400> 59                                                           |     |     |     |
| Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser                                        |     |     |     |
| 1                                                                  | 5   |     |     |
| <210> 60                                                           |     |     |     |
| <211> 12                                                           |     |     |     |
| <212> PRT                                                          |     |     |     |
| <213> 智人                                                           |     |     |     |
| <220>                                                              |     |     |     |
| <223> 抗体6                                                          |     |     |     |
| <400> 60                                                           |     |     |     |
| Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile                    |     |     |     |
| 1                                                                  | 5   | 10  |     |
| <210> 61                                                           |     |     |     |
| <211> 348                                                          |     |     |     |
| <212> DNA                                                          |     |     |     |
| <213> 智人                                                           |     |     |     |
| <220>                                                              |     |     |     |
| <223> 抗体7                                                          |     |     |     |
| <400> 61                                                           |     |     |     |
| caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt |     |     | 60  |
| tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc  |     |     | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac  |     |     | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac  |     |     | 240 |

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300  
tggtggtggc agtactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348  
<210> 62  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>  
<223> 抗体7  
<400> 62  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115  
<210> 63  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>  
<223> 抗体7  
<400> 63  
Ser Tyr Tyr Met His  
1 5  
<210> 64  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>

<223> 抗体7

<400> 64

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体7

<400> 65

Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr

1

5

<210> 66

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体7

<400> 66

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg 300

atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 67

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体7

<400> 67

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体7

&lt;400&gt; 68

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser |
| 1                      5                      10    |

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体7

&lt;400&gt; 69

|                             |
|-----------------------------|
| Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser |
| 1                      5    |

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体7

&lt;400&gt; 70

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile  |
| 1                      5                      10 |

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 71

|             |            |            |            |             |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc  | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcaactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag  | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag  | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc  | gagaggaaaa | 300 |
| tggtggtggc  | agtactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt    |            | 348 |

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 72

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |  |
|     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |  |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Ala | Arg | Gly | Lys | Trp | Trp | Trp | Gln | Tyr | Trp | Gly | Lys | Gly | Thr | Leu | Val |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 73

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 74

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 75

Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr

1 5

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 76

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300

atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 77

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                     85                      90                      95  
 Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 78

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 79

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                      5

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体8

&lt;400&gt; 80

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

1

5

10

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9

&lt;400&gt; 81

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9

&lt;400&gt; 82

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 83

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 84

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 85

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn

1 5

<210> 86

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 86

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180  
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240  
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac gatgtaccgc 300  
ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 87

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 87

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
20 25 30  
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80  
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
85 90 95  
Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体9

<400> 88

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
1 5 10

<210> 89

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

&lt;223&gt; 抗体9

&lt;400&gt; 89

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体9

&lt;400&gt; 90

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体10

&lt;400&gt; 91

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcttgcaagg | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaaa | 300 |
| tggtggctct | acgactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体10

&lt;400&gt; 92

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体10

<400> 93

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体10

<400> 94

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体10

<400> 95

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp

1 5

<210> 96

|                                                                 |                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----|
| <211>                                                           | 333                                                     |     |
| <212>                                                           | DNA                                                     |     |
| <213>                                                           | 智人                                                      |     |
| <220>                                                           |                                                         |     |
| <223>                                                           | 抗体10                                                    |     |
| <400>                                                           | 96                                                      |     |
| cagtctgtgt                                                      | tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc  | 60  |
| tcctgctctg                                                      | gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc  | 120 |
| ccaggaacag                                                      | cccccaaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct                                                      | ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag  | 240 |
| actggggacg                                                      | aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacctg cctcaccccc  | 300 |
| atcttcggaa                                                      | ctgggaccaa gctgaccgtc cta                               | 333 |
| <210>                                                           | 97                                                      |     |
| <211>                                                           | 111                                                     |     |
| <212>                                                           | PRT                                                     |     |
| <213>                                                           | 智人                                                      |     |
| <220>                                                           |                                                         |     |
| <223>                                                           | 抗体10                                                    |     |
| <400>                                                           | 97                                                      |     |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln |                                                         |     |
| 1                                                               | 5                                                       | 10  |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser |                                                         |     |
| 20                                                              | 25                                                      | 30  |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |                                                         |     |
| 35                                                              | 40                                                      | 45  |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |                                                         |     |
| 50                                                              | 55                                                      | 60  |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln |                                                         |     |
| 65                                                              | 70                                                      | 75  |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr |                                                         |     |
| 85                                                              | 90                                                      | 95  |
| Val Leu Thr Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |                                                         |     |
| 100                                                             | 105                                                     | 110 |
| <210>                                                           | 98                                                      |     |
| <211>                                                           | 13                                                      |     |
| <212>                                                           | PRT                                                     |     |
| <213>                                                           | 智人                                                      |     |
| <220>                                                           |                                                         |     |
| <223>                                                           | 抗体10                                                    |     |

&lt;400&gt; 98

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1

5

10

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体10

&lt;400&gt; 99

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体10

&lt;400&gt; 100

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Leu Thr Pro Ile

1

5

10

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体11

&lt;400&gt; 101

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tgggtggttct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 102

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

<223> 抗体11

<400> 102

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体11

<400> 103

Ser Tyr Tyr Met His

1                      5

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体11

<400> 104

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

Gly

<210> 105

<211> 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体11

&lt;400&gt; 105

Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体11

&lt;400&gt; 106

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggteaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagccccag catgateccg 300

ctcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体11

&lt;400&gt; 107

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro

85

90

95

Ser Met Ile Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 108

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体11

<400> 108

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体11

<400> 109

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体11

<400> 110

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Ser Met Ile Pro Leu  
 1 5 10

<210> 111

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 111

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300  
tggtggttct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 112

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 112

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 113

Ser Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体12

&lt;400&gt; 114

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体12

&lt;400&gt; 115

Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 116

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体12

&lt;400&gt; 116

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac gatgtaccgc 300

ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体12

&lt;400&gt; 117

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
 85 90 95  
 Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 118

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体12

<400> 120

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu  
 1 5 10

<210> 121

<211> 348

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| <212> DNA                                                           |     |
| <213> 智人                                                            |     |
| <220>                                                               |     |
| <223> 抗体13                                                          |     |
| <400> 121                                                           |     |
| cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac   | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac   | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag   | 300 |
| tgggtggctct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt               | 348 |
| <210> 122                                                           |     |
| <211> 116                                                           |     |
| <212> PRT                                                           |     |
| <213> 智人                                                            |     |
| <220>                                                               |     |
| <223> 抗体13                                                          |     |
| <400> 122                                                           |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala     |     |
| 1 5 10 15                                                           |     |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr     |     |
| 20 25 30                                                            |     |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met     |     |
| 35 40 45                                                            |     |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe     |     |
| 50 55 60                                                            |     |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr     |     |
| 65 70 75 80                                                         |     |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys     |     |
| 85 90 95                                                            |     |
| Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val     |     |
| 100 105 110                                                         |     |
| Thr Val Ser Ser                                                     |     |
| 115                                                                 |     |
| <210> 123                                                           |     |
| <211> 5                                                             |     |
| <212> PRT                                                           |     |
| <213> 智人                                                            |     |
| <220>                                                               |     |

<223> 抗体13

<400> 123

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体13

<400> 124

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体13

<400> 125

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp

1 5

<210> 126

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体13

<400> 126

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc  | 60  |
| tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc  | 120 |
| ccaggaacag cccccaaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct ctggtcccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag  | 240 |
| actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac cttgcagccg  | 300 |
| ctgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                               | 333 |

<210> 127

<211> 111

<212> PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体13

&lt;400&gt; 127

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                     85                      90                      95  
 Thr Leu Gln Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体13

&lt;400&gt; 128

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体13

&lt;400&gt; 129

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                      5

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体13

&lt;400&gt; 130

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Leu Gln Pro Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14

&lt;400&gt; 131

|             |             |            |            |            |            |     |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtccagc  | tgggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcttgcaagg  | catctggata  | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag  | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaaa | 300 |
| tgggtggctgt | acaactgggg  | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14

&lt;400&gt; 132

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
|     |     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |
| Ala | Arg | Gly | Lys | Trp | Trp | Leu | Tyr | Asn | Trp | Gly | Lys | Gly | Thr | Leu | Val |

|                                                                   | 100 | 105 | 110 |
|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Thr Val Ser Ser                                                   |     |     |     |
| 115                                                               |     |     |     |
| <210> 133                                                         |     |     |     |
| <211> 5                                                           |     |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |     |
| <220>                                                             |     |     |     |
| <223> 抗体14                                                        |     |     |     |
| <400> 133                                                         |     |     |     |
| Ser Tyr Tyr Met His                                               |     |     |     |
| 1 5                                                               |     |     |     |
| <210> 134                                                         |     |     |     |
| <211> 17                                                          |     |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |     |
| <220>                                                             |     |     |     |
| <223> 抗体14                                                        |     |     |     |
| <400> 134                                                         |     |     |     |
| Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln   |     |     |     |
| 1 5 10 15                                                         |     |     |     |
| Gly                                                               |     |     |     |
| <210> 135                                                         |     |     |     |
| <211> 7                                                           |     |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |     |
| <220>                                                             |     |     |     |
| <223> 抗体14                                                        |     |     |     |
| <400> 135                                                         |     |     |     |
| Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn                                       |     |     |     |
| 1 5                                                               |     |     |     |
| <210> 136                                                         |     |     |     |
| <211> 333                                                         |     |     |     |
| <212> DNA                                                         |     |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |     |
| <220>                                                             |     |     |     |
| <223> 抗体14                                                        |     |     |     |
| <400> 136                                                         |     |     |     |
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc |     |     | 60  |

tectgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctgta ccagcaactc 120  
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggaattcct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240  
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagccccc gaccaagccc 300  
 ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 137

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体14

<400> 137

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro  
 85 90 95  
 Pro Thr Lys Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 138

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体14

<400> 138

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14

&lt;400&gt; 139

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体14

&lt;400&gt; 140

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Pro Thr Lys Pro Leu

1

5

10

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 141

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggttag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 142

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 142

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |

115

&lt;210&gt; 143

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 143

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 144

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 144

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 145

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 145

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn

1 5

|                                                                 |                                                        |     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|
| <210>                                                           | 146                                                    |     |
| <211>                                                           | 333                                                    |     |
| <212>                                                           | DNA                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |
| <223>                                                           | 抗体15                                                   |     |
| <400>                                                           | 146                                                    |     |
| cagtctgtgt                                                      | tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg                                                      | gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacag                                                      | cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct                                                      | ctggctccaa gtctggcacg tcageccacc tggccatcac cggactccag | 240 |
| actggggacg                                                      | aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcaccca ccggcatccc | 300 |
| ctcttcggaa                                                      | ctgggaccaa gctgaccgtc cta                              | 333 |
| <210>                                                           | 147                                                    |     |
| <211>                                                           | 111                                                    |     |
| <212>                                                           | PRT                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |
| <223>                                                           | 抗体15                                                   |     |
| <400>                                                           | 147                                                    |     |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln |                                                        |     |
| 1                                                               | 5 10 15                                                |     |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser |                                                        |     |
| 20 25 30                                                        |                                                        |     |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |                                                        |     |
| 35 40 45                                                        |                                                        |     |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |                                                        |     |
| 50 55 60                                                        |                                                        |     |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln |                                                        |     |
| 65 70 75 80                                                     |                                                        |     |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr |                                                        |     |
| 85 90 95                                                        |                                                        |     |
| His Arg His Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |                                                        |     |
| 100 105 110                                                     |                                                        |     |
| <210>                                                           | 148                                                    |     |
| <211>                                                           | 13                                                     |     |
| <212>                                                           | PRT                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 148

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体15

&lt;400&gt; 150

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr His Arg His Pro Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 151

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体16

&lt;400&gt; 151

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaage ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggttag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300

tgggtggtgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

<220>

<223> 抗体16

<400> 152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1                      5                      10                      15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                    20                      25                      30  
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                    35                      40                      45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                    50                      55                      60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65                      70                      75                      80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                    85                      90                      95  
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                    100                      105                      110  
Thr Val Ser Ser  
                    115

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体16

<400> 153

Ser Tyr Tyr Met His  
1                      5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体16

<400> 154

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

<210> 155

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体16

&lt;400&gt; 155

Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn

1

5

&lt;210&gt; 156

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体16

&lt;400&gt; 156

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tctgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300

atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 157

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体16

&lt;400&gt; 157

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300  
tggtggtggc agcactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 162

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体17

<400> 162

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln His Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体17

<400> 163

Ser Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 164

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 165

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 165

Gly Lys Trp Trp Trp Gln His

1

5

&lt;210&gt; 166

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 166

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggg ggacaggccg 300

atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 167

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 167

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | 20  |     | 25  |     | 30  |
| Tyr | Val | Ser | Trp | Tyr | Gln |
|     |     |     |     | Gln | Leu |
|     |     |     |     | Pro | Gly |
|     |     |     |     | Thr | Ala |
|     |     |     |     | Pro | Lys |
|     |     |     |     | Leu | Leu |
|     | 35  |     | 40  |     | 45  |
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys |
|     |     |     |     | Arg | Pro |
|     |     |     |     | Ser | Gly |
|     |     |     |     | Ile | Pro |
|     |     |     |     | Asp | Arg |
|     |     |     |     | Phe | Ser |
|     | 50  |     | 55  |     | 60  |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr |
|     |     |     |     | Ser | Ala |
|     |     |     |     | Thr | Leu |
|     |     |     |     | Ala | Ile |
|     |     |     |     | Thr | Gly |
|     |     |     |     | Leu | Gln |
| 65  |     |     | 70  |     | 75  |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp |
|     |     |     |     | Tyr | Tyr |
|     |     |     |     | Cys | Gly |
|     |     |     |     | Thr | Trp |
|     |     |     |     | Asp | Thr |
|     |     |     |     | Ser | Pro |
|     |     | 85  |     | 90  | 95  |
| Val | Asp | Arg | Pro | Ile | Phe |
|     |     |     |     | Gly | Thr |
|     |     |     |     | Gly | Thr |
|     |     |     |     | Lys | Leu |
|     |     |     |     | Thr | Val |
|     |     |     |     | Leu |     |
|     | 100 |     | 105 |     | 110 |

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 168

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser | Tyr | Val | Ser |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 169

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体17

&lt;400&gt; 170

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Pro | Val | Asp | Arg | Pro | Ile |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |

&lt;210&gt; 171

|            |        |     |
|------------|--------|-----|
| <211>      | 348    |     |
| <212>      | DNA    |     |
| <213>      | 智人     |     |
| <220>      |        |     |
| <223>      | 抗体18   |     |
| <400>      | 171    |     |
| cagg       | tccagc | 60  |
| tggt       | gcagtc |     |
| tggg       | gctgag |     |
| gtga       | agaagc |     |
| ctgg       | ggcctc |     |
| agtga      | aggtt  |     |
| tcct       | gcaagg | 120 |
| catct      | ggata  |     |
| cgcctt     | cacc   |     |
| agctactata |        |     |
| tgcact     | gggc   |     |
| gcgacaggcc |        |     |
| cctggacaag |        | 180 |
| ggctt      | gagt   |     |
| gatgggaata |        |     |
| atcaacccta |        |     |
| gtggtggtag |        |     |
| cacaagctac |        |     |
| gcacagaagt |        | 240 |
| tccagg     | gcag   |     |
| agtcac     | catg   |     |
| accagg     | gaca   |     |
| cgtccacgag |        |     |
| cacagtctac |        |     |
| atggagctga |        | 300 |
| gcagcctgag |        |     |
| atctgaggac |        |     |
| acggccgtgt |        |     |
| attactgtgc |        |     |
| gagaggaaaa |        | 348 |
| tggtggtggc |        |     |
| agcactgggg |        |     |
| caaaggcacc |        |     |
| ctggtcaccg |        |     |
| tctcgagt   |        |     |
| <210>      | 172    |     |
| <211>      | 116    |     |
| <212>      | PRT    |     |
| <213>      | 智人     |     |
| <220>      |        |     |
| <223>      | 抗体18   |     |
| <400>      | 172    |     |
| Gln        | Val    |     |
| Gln        | Leu    |     |
| Val        | Gln    |     |
| Ser        | Gly    |     |
| Ala        | Glu    |     |
| Val        | Lys    |     |
| Lys        | Pro    |     |
| Gly        | Ala    |     |
| 1          | 5      | 10  |
| Ser        | Val    |     |
| Lys        | Val    |     |
| Ser        | Cys    |     |
| Lys        | Ala    |     |
| Ser        | Gly    |     |
| Tyr        | Ala    |     |
| Phe        | Thr    |     |
| Ser        | Tyr    |     |
| 20         | 25     | 30  |
| Tyr        | Met    |     |
| His        | Trp    |     |
| Ala        | Arg    |     |
| Gln        | Ala    |     |
| Pro        | Gly    |     |
| Gln        | Gly    |     |
| Leu        | Glu    |     |
| Trp        | Met    |     |
| 35         | 40     | 45  |
| Gly        | Ile    |     |
| Ile        | Asn    |     |
| Pro        | Ser    |     |
| Gly        | Gly    |     |
| Ser        | Thr    |     |
| Ser        | Tyr    |     |
| Ala        | Gln    |     |
| Lys        | Phe    |     |
| 50         | 55     | 60  |
| Gln        | Gly    |     |
| Arg        | Val    |     |
| Thr        | Met    |     |
| Thr        | Arg    |     |
| Asp        | Thr    |     |
| Ser        | Thr    |     |
| Ser        | Thr    |     |
| Val        | Tyr    |     |
| 65         | 70     | 75  |
| Met        | Glu    |     |
| Leu        | Ser    |     |
| Ser        | Leu    |     |
| Arg        | Ser    |     |
| Glu        | Asp    |     |
| Thr        | Ala    |     |
| Val        | Tyr    |     |
| Tyr        | Cys    |     |
| 85         | 90     | 95  |
| Ala        | Arg    |     |
| Gly        | Lys    |     |
| Trp        | Trp    |     |
| Trp        | Gln    |     |
| His        | Trp    |     |
| Gly        | Lys    |     |
| Gly        | Thr    |     |
| Leu        | Val    |     |
| 100        | 105    | 110 |
| Thr        | Val    |     |
| Ser        | Ser    |     |
| 115        |        |     |
| <210>      | 173    |     |
| <211>      | 5      |     |
| <212>      | PRT    |     |
| <213>      | 智人     |     |

<220>

<223> 抗体18

<400> 173

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体18

<400> 174

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体18

<400> 175

Gly Lys Trp Trp Trp Gln His

1 5

<210> 176

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体18

<400> 176

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcaccac cccgatgccc 300

gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 177

<211> 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体18

&lt;400&gt; 177

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                     85                      90                      95  
 Thr Pro Met Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

&lt;210&gt; 178

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体18

&lt;400&gt; 178

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体18

&lt;400&gt; 179

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                      5

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体18

&lt;400&gt; 180

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Pro Met Pro Val

1 5 10

&lt;210&gt; 181

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体19

&lt;400&gt; 181

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcttgcaagg | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gtggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaaa | 300 |
| tggtggtggc | agcactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

&lt;210&gt; 182

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体19

&lt;400&gt; 182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln His Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 183

Ser Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 184

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

Gly

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 185

Gly Lys Trp Trp Trp Gln His  
1 5

<210> 186

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 186

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
 tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120  
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240  
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300  
 atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 187

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 187

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
 85 90 95  
 Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体19

<400> 188

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体19

&lt;400&gt; 189

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 190

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体19

&lt;400&gt; 190

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile

1

5

10

&lt;210&gt; 191

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体20

&lt;400&gt; 191

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 192

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体20

&lt;400&gt; 192

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体20

<400> 193

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体20

<400> 194

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体20

<400> 195

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

|             |             |             |             |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1           | 5           |             |             |
| <210>       | 196         |             |             |
| <211>       | 333         |             |             |
| <212>       | DNA         |             |             |
| <213>       | 智人          |             |             |
| <220>       |             |             |             |
| <223>       | 抗体20        |             |             |
| <400>       | 196         |             |             |
| cagtctgtgt  | tgacgcagcc  | gccctcagtg  | tctgcggccc  |
| caggacagaa  | ggtcaccatc  |             | 60          |
| tcctgctctg  | gaggcagctc  | caacattggg  | aatagttatg  |
| tatcctggta  | ccagcaactc  |             | 120         |
| ccaggaacag  | cccccaaaact | cctcatttac  | gacaataata  |
| agcgaccctc  | agggattcct  |             | 180         |
| gaccgattct  | ctggctccaa  | gtctggcacg  | tcagccaccc  |
| tggccatcac  | cggactccag  |             | 240         |
| actggggacg  | aggccgatta  | ttactgcgga  | acatgggata  |
| ccagcacggg  | gtgggagtg   |             | 300         |
| cgttcggaa   | ctgggaccaa  | gctgaccgtc  | cta         |
|             |             |             | 333         |
| <210>       | 197         |             |             |
| <211>       | 111         |             |             |
| <212>       | PRT         |             |             |
| <213>       | 智人          |             |             |
| <220>       |             |             |             |
| <223>       | 抗体20        |             |             |
| <400>       | 197         |             |             |
| Gln Ser Val | Leu Thr Gln | Pro Pro Ser | Val Ser Ala |
| Ala Pro Gly | Gln         |             |             |
| 1           | 5           | 10          | 15          |
| Lys Val Thr | Ile Ser Cys | Ser Gly Gly | Ser Ser Asn |
| Ile Gly Asn | Ser         |             |             |
| 20          | 25          | 30          |             |
| Tyr Val Ser | Trp Tyr Gln | Gln Leu Pro | Gly Thr Ala |
| Pro Lys Leu | Leu         |             |             |
| 35          | 40          | 45          |             |
| Ile Tyr Asp | Asn Asn Lys | Arg Pro Ser | Gly Ile Pro |
| Asp Arg Phe | Ser         |             |             |
| 50          | 55          | 60          |             |
| Gly Ser Lys | Ser Gly Thr | Ser Ala Thr | Leu Ala Ile |
| Thr Gly Leu | Gln         |             |             |
| 65          | 70          | 75          | 80          |
| Thr Gly Asp | Glu Ala Asp | Tyr Tyr Cys | Gly Thr Trp |
| Asp Thr Ser | Thr         |             |             |
| 85          | 90          | 95          |             |
| Val Trp Glu | Trp Pro Phe | Gly Thr Gly | Thr Lys Leu |
| Thr Val Leu |             |             |             |
| 100         | 105         | 110         |             |
| <210>       | 198         |             |             |
| <211>       | 13          |             |             |
| <212>       | PRT         |             |             |
| <213>       | 智人          |             |             |

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体20

&lt;400&gt; 198

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1

5

10

&lt;210&gt; 199

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体20

&lt;400&gt; 199

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 200

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体20

&lt;400&gt; 200

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1

5

10

&lt;210&gt; 201

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 201

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggggata atcaacceta gtggtggttag cgcaagctac 180

gcgcagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggeacc ctggteaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 202

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

&lt;210&gt; 203

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 203

Ser Tyr Tyr Met His  
 1                      5

&lt;210&gt; 204

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 204

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

&lt;210&gt; 205

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 205

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 206

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 206

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcgggtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgttta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体21

&lt;400&gt; 207

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Val Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                             85                            90                            95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                             100                            105                            110

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体21

<400> 208

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                            5                            10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体21

<400> 209

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                            5

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体21

<400> 210

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro  
 1                            5                            10

<210> 211

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 211

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ccggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300  
 tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 212

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 213

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 213

Ser Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 214

<211> 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体22

&lt;400&gt; 214

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 215

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体22

&lt;400&gt; 215

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 216

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体22

&lt;400&gt; 216

cagcccgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 217

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体22

&lt;400&gt; 217

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
 85 90 95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 218

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 218

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 219

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 220

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体22

<400> 220

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro  
 1 5 10

&lt;210&gt; 221

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体23

&lt;400&gt; 221

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc  | 120 |
| cccgggcaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac  | 180 |
| gcgcagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac  | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag  | 300 |
| tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt               | 348 |

&lt;210&gt; 222

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体23

&lt;400&gt; 222

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala |  |
| 1                  5                  10                  15    |  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr |  |
| 20                  25                  30                      |  |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |  |
| 35                  40                  45                      |  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |  |
| 50                  55                  60                      |  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |  |
| 65                  70                  75                  80  |  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |  |
| 85                  90                  95                      |  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |  |
| 100                  105                  110                   |  |
| Thr Val Ser Ser                                                 |  |
| 115                                                             |  |

&lt;210&gt; 223

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体23

<400> 223

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体23

<400> 224

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体23

<400> 225

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

<210> 226

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体23

<400> 226

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tctgtctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccccc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggeacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 227

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体23

&lt;400&gt; 227

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                     85                      90                      95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

&lt;210&gt; 228

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体23

&lt;400&gt; 228

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

&lt;210&gt; 229

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体23

&lt;400&gt; 229

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro  
 1                      5

&lt;210&gt; 230

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体23

<400> 230

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 231

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24

<400> 231

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcttgcaagg | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gaggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt | tcagggcag  | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaag | 300 |
| tactggatgt | acgactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

<210> 232

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24

<400> 232

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Arg | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |

|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |     |
|                                                                 | 115 |     |     |

&lt;210&gt; 233

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

&lt;400&gt; 233

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 234

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

&lt;400&gt; 234

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 235

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

&lt;400&gt; 235

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 236

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

<400> 236  
 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
 tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120  
 ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240  
 actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300  
 ccgttcggaa ctgggaccaaa gctgaccgtc cta 333

<210> 237

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24

<400> 237

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
 85 90 95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 238

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24

<400> 238

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 239

<211> 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

&lt;400&gt; 239

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 240

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24

&lt;400&gt; 240

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1

5

10

&lt;210&gt; 241

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 241

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cgcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtctccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag gtctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 242

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 242

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

|                                                     |                                     |     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----|
| 20                                                  | 25                                  | 30  |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln                         | Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |
| 35                                                  | 40                                  | 45  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly                     | Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe     |     |
| 50                                                  | 55                                  | 60  |
| Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr             | Ser Thr Ser Thr Val Tyr             |     |
| 65                                                  | 70                                  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr         | Ala Val Tyr Tyr Cys                 |     |
| 85                                                  | 90                                  | 95  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly | Thr Leu Val                         |     |
| 100                                                 | 105                                 | 110 |
| Thr Val Ser Ser                                     |                                     |     |
| 115                                                 |                                     |     |

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 243

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 244

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 244

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 245

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 245

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

<210> 246

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体25

<400> 246

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc cgggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggtcccaa gtctggcagc acagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggtta ccagcacggt gtgggagtg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 247

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体25

<400> 247

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Val Thr Ser Thr

85

90

95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 248

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 249

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 249

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 250

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体25

&lt;400&gt; 250

Gly Thr Trp Val Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 251

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 251

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 252

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 252

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

&lt;210&gt; 253

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 253

Ser Tyr Tyr Met His  
 1                      5

&lt;210&gt; 254

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 254

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

Gly

&lt;210&gt; 255

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 255

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 256

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 256

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tctgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 257

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 257

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

|                                                                 |     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr |     |     |    |
|                                                                 | 85  | 90  | 95 |
| Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |     |     |    |
| 100                                                             | 105 | 110 |    |

&lt;210&gt; 258

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 258

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser |
| 1 5 10                                              |

&lt;210&gt; 259

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 259

|                             |
|-----------------------------|
| Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser |
| 1 5                         |

&lt;210&gt; 260

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体26

&lt;400&gt; 260

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro |
| 1 5 10                                          |

&lt;210&gt; 261

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体27

&lt;400&gt; 261

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agttaccatg accagggaca cgtccacgag cacggtctac 240  
 atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300  
 tactggatgt acgactgggg caaaggcacc caggtcaccc tctcgagt 348

<210> 262

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 262

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 263

Ser Tyr Tyr Met His  
 1 5

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 264

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 265

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

<210> 266

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 266

cagtctgtgt tgacgcagcc gcccttagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcgactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 267

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体27

<400> 267

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Leu Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser |     |     |     |
|                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |     |     |     |
|                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |     |     |     |
|                                                                 | 50  | 55  | 60  |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |

&lt;210&gt; 268

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体27

&lt;400&gt; 268

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

&lt;210&gt; 269

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体27

&lt;400&gt; 269

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

|   |   |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

&lt;210&gt; 270

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体27

&lt;400&gt; 270

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

| 1                                                                  | 5 | 10 |     |
|--------------------------------------------------------------------|---|----|-----|
| <210> 271                                                          |   |    |     |
| <211> 348                                                          |   |    |     |
| <212> DNA                                                          |   |    |     |
| <213> 智人                                                           |   |    |     |
| <220>                                                              |   |    |     |
| <223> 抗体28                                                         |   |    |     |
| <400> 271                                                          |   |    |     |
| caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt |   |    | 60  |
| tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc  |   |    | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac  |   |    | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac  |   |    | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag  |   |    | 300 |
| tactggatgt acgactgggg caacggcacc ctggtcaccg tctcgagt               |   |    | 348 |
| <210> 272                                                          |   |    |     |
| <211> 116                                                          |   |    |     |
| <212> PRT                                                          |   |    |     |
| <213> 智人                                                           |   |    |     |
| <220>                                                              |   |    |     |
| <223> 抗体28                                                         |   |    |     |
| <400> 272                                                          |   |    |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala    |   |    |     |
| 1 5 10 15                                                          |   |    |     |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr    |   |    |     |
| 20 25 30                                                           |   |    |     |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met    |   |    |     |
| 35 40 45                                                           |   |    |     |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe    |   |    |     |
| 50 55 60                                                           |   |    |     |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr    |   |    |     |
| 65 70 75 80                                                        |   |    |     |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys    |   |    |     |
| 85 90 95                                                           |   |    |     |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Asn Gly Thr Leu Val    |   |    |     |
| 100 105 110                                                        |   |    |     |
| Thr Val Ser Ser                                                    |   |    |     |
| 115                                                                |   |    |     |
| <210> 273                                                          |   |    |     |
| <211> 5                                                            |   |    |     |

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 273

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 274

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 274

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 275

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 275

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 276

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 276

ctgcctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc cagcattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaacaata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggcttcag gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggg gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 277

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 277

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Phe Arg Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro

85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

&lt;210&gt; 278

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 278

Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 279

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 279

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 280

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体28

&lt;400&gt; 280

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 281

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体29

&lt;400&gt; 281

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc cgggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 282

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体29

&lt;400&gt; 282

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Arg Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 283

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体29

<400> 283

Ser Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体29

<400> 284

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

Gly

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体29

<400> 285

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp  
1 5

<210> 286

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

&lt;223&gt; 抗体29

&lt;400&gt; 286

```

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc      120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggg gtgggagtgg      300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                                     333

```

&lt;210&gt; 287

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体29

&lt;400&gt; 287

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
          20          25          30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
          35          40          45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
          50          55          60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65          70          75          80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
          85          90          95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100         105         110

```

&lt;210&gt; 288

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体29

&lt;400&gt; 288

```

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
1           5           10

```

&lt;210&gt; 289

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体29

<400> 289

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 290

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体29

<400> 290

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 291

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 291

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatggggata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 292

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 292

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 293

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 293

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 294

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

&lt;400&gt; 295

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 296

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体30

&lt;400&gt; 296

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg ggggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcgactc 120

ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 297

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体30

&lt;400&gt; 297

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr

85

90

95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

&lt;210&gt; 298

&lt;211&gt; 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 298

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 299

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 299

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 300

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体30

<400> 300

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 301

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体31

<400> 301

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaage ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 302

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体31

&lt;400&gt; 302

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

&lt;210&gt; 303

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体31

&lt;400&gt; 303

Ser Tyr Tyr Met His  
 1                      5

&lt;210&gt; 304

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体31

&lt;400&gt; 304

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

| 1                                                                 | 5  | 10 | 15  |
|-------------------------------------------------------------------|----|----|-----|
| Gly                                                               |    |    |     |
| <210> 305                                                         |    |    |     |
| <211> 7                                                           |    |    |     |
| <212> PRT                                                         |    |    |     |
| <213> 智人                                                          |    |    |     |
| <220>                                                             |    |    |     |
| <223> 抗体31                                                        |    |    |     |
| <400> 305                                                         |    |    |     |
| Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp                                       |    |    |     |
| 1                                                                 | 5  |    |     |
| <210> 306                                                         |    |    |     |
| <211> 333                                                         |    |    |     |
| <212> DNA                                                         |    |    |     |
| <213> 智人                                                          |    |    |     |
| <220>                                                             |    |    |     |
| <223> 抗体31                                                        |    |    |     |
| <400> 306                                                         |    |    |     |
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc |    |    | 60  |
| tcttgctctg gaggcagctc cagcattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc |    |    | 120 |
| ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct |    |    | 180 |
| gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag |    |    | 240 |
| actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggcta ccagcccggg gtgggagtgg |    |    | 300 |
| ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                              |    |    | 333 |
| <210> 307                                                         |    |    |     |
| <211> 111                                                         |    |    |     |
| <212> PRT                                                         |    |    |     |
| <213> 智人                                                          |    |    |     |
| <220>                                                             |    |    |     |
| <223> 抗体31                                                        |    |    |     |
| <400> 307                                                         |    |    |     |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln   |    |    |     |
| 1                                                                 | 5  | 10 | 15  |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser   |    |    |     |
|                                                                   | 20 | 25 | 30  |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu   |    |    |     |
|                                                                   | 35 | 40 | 45  |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser   |    |    |     |
| 50                                                                | 55 | 60 |     |

〈223〉 抗体32

<400> 311  
 cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
 tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300  
 tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 312

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体32

<400> 312

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体32

<400> 313

Ser Tyr Tyr Met His  
 1 5

&lt;210&gt; 314

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体32

&lt;400&gt; 314

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 315

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体32

&lt;400&gt; 315

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 316

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体32

&lt;400&gt; 316

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggc gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 317

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体32

&lt;400&gt; 317

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
                     85                      90                      95  
 Ala Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体32

<400> 318

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

<210> 319

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体32

<400> 319

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                      5

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体32

<400> 320

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 321

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体33

<400> 321

|             |             |            |            |            |            |     |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tgggtgcagtc | tggggctgag | gagaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata  | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg  | gatgggaata | atcaacceta | gtggtggtag | cactagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag  | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaag | 300 |
| tactggatgt  | acgactgggg  | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

<210> 322

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体33

<400> 322

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Glu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 323



ccgttcggaa ccgggaccaa gctgaccgtc cta

333

&lt;210&gt; 327

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体33

&lt;400&gt; 327

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr

85 90 95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

&lt;210&gt; 328

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体33

&lt;400&gt; 328

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 329

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体33

&lt;400&gt; 329

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

192

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |     |

115

&lt;210&gt; 333

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 333

Ser Tyr Tyr Met His

1

5

&lt;210&gt; 334

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 334

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 335

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 335

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 336

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 336

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagtctgtgt | tgacgcagcc | gccctcagtg | tccgcggccc | caggacagaa | ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg | gaggcagctc | caacattggg | aatagttatg | tgctctggta | ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacgg | ccccaaact  | cctcatttac | gacaataata | agcgaccctc | agggattcct | 180 |
| gaccgattct | ctggctccaa | gtctggcacg | tcagccaccc | tggccatcac | cggactccag | 240 |
| actggggacg | aggccgatta | tttctgcgga | acatgggata | ccagcacggt | gtgggagtgg | 300 |
| ccgttcggaa | ctgggaccaa | gtgaccgtc  | cta        |            |            | 333 |

&lt;210&gt; 337

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 337

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Ser | Ala | Ala | Pro | Gly | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |
| Tyr | Val | Ser | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |
|     |     |     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Thr | Leu | Ala | Ile | Thr | Gly | Leu | Gln |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     |     | 80  |     |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Phe | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Thr |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Val | Trp | Glu | Trp | Pro | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |
|     |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |

&lt;210&gt; 338

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体34

&lt;400&gt; 338

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser | Tyr | Val | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体34

<400> 339

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 340

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体34

<400> 340

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 341

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体35

<400> 341

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 342

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体35

<400> 342

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

|                                                                 |     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr |     |     |    |
| 20                                                              | 25  | 30  |    |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |     |    |
| 35                                                              | 40  | 45  |    |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |    |
| 50                                                              | 55  | 60  |    |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |     |    |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |    |
| 85                                                              | 90  | 95  |    |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |    |
| 100                                                             | 105 | 110 |    |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |    |
| 115                                                             |     |     |    |

&lt;210&gt; 343

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体35

&lt;400&gt; 343

Ser Tyr Tyr Met His

|   |   |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

&lt;210&gt; 344

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体35

&lt;400&gt; 344

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Gly

&lt;210&gt; 345

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体35

&lt;400&gt; 345

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 346

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体35

&lt;400&gt; 346

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag | 240 |
| actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtg | 300 |
| ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                              | 333 |

&lt;210&gt; 347

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体35

&lt;400&gt; 347

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser |  |
| 20 25 30                                                        |  |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |  |
| 35 40 45                                                        |  |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |  |
| 50 55 60                                                        |  |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln |  |
| 65 70 75 80                                                     |  |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro |  |
| 85 90 95                                                        |  |
| Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |  |
| 100 105 110                                                     |  |

&lt;210&gt; 348

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体35

<400> 348

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1

5

10

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体35

<400> 349

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

<210> 350

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体35

<400> 350

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

1

5

10

<210> 351

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体36

<400> 351

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactaca tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cgcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 352

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体36

&lt;400&gt; 352

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
           20           25           30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
           100          105          110
Thr Val Ser Ser
           115

```

&lt;210&gt; 353

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体36

&lt;400&gt; 353

```

Ser Tyr Tyr Met His
1           5

```

&lt;210&gt; 354

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体36

&lt;400&gt; 354

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 355

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体36

<400> 355

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

<210> 356

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体36

<400> 356

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tectgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatt ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 357

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体36

<400> 357

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

$\langle 220 \rangle$

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 361

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcttgcaagg  | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gaggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcgccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag | acctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaag | 300 |
| tactggatgt  | acgactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

&lt;210&gt; 362

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 362

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |  |
|     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |  |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Arg | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Gln | Gly | Arg | Val | Ala | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |  |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     |     | 80  |     |  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |
| Ala | Arg | Gly | Lys | Tyr | Trp | Met | Tyr | Asp | Trp | Gly | Lys | Gly | Thr | Leu | Val |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

&lt;210&gt; 363

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 363

Ser Tyr Tyr Met His

|                                                                    |      |       |
|--------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 1                                                                  | 5    |       |
| <210>                                                              | 364  |       |
| <211>                                                              | 17   |       |
| <212>                                                              | PRT  |       |
| <213>                                                              | 智人   |       |
| <220>                                                              |      |       |
| <223>                                                              | 抗体37 |       |
| <400>                                                              | 364  |       |
| Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln    |      |       |
| 1                                                                  | 5    | 10 15 |
| Gly                                                                |      |       |
| <210>                                                              | 365  |       |
| <211>                                                              | 7    |       |
| <212>                                                              | PRT  |       |
| <213>                                                              | 智人   |       |
| <220>                                                              |      |       |
| <223>                                                              | 抗体37 |       |
| <400>                                                              | 365  |       |
| Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp                                        |      |       |
| 1                                                                  | 5    |       |
| <210>                                                              | 366  |       |
| <211>                                                              | 333  |       |
| <212>                                                              | DNA  |       |
| <213>                                                              | 智人   |       |
| <220>                                                              |      |       |
| <223>                                                              | 抗体37 |       |
| <400>                                                              | 366  |       |
| cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tcageggccc caggacagaa ggtcaccatc  |      | 60    |
| tcctgctctg gaggcggctc cagcattggg aatagetatg tatectggta ccagcaactc  |      | 120   |
| ccaggaacag cccccaaact cctcatctac gacaataata agcgaccctc aggggttcct  |      | 180   |
| gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcggccaccc tggccatcac cggactccag  |      | 240   |
| actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccgggt gtgggagtgg |      | 300   |
| ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                               |      | 333   |
| <210>                                                              | 367  |       |
| <211>                                                              | 111  |       |
| <212>                                                              | PRT  |       |
| <213>                                                              | 智人   |       |
| <220>                                                              |      |       |
| <223>                                                              | 抗体37 |       |

&lt;400&gt; 367

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                     35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                     50                      55                      60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro  
                     85                      90                      95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                     100                      105                      110

&lt;210&gt; 368

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 368

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1                      5                      10

&lt;210&gt; 369

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 369

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
 1                      5

&lt;210&gt; 370

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37

&lt;400&gt; 370

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 371

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 371

|             |            |            |            |            |             |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| cagggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaagggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggc | gcgacaggcc  | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagt  | gatgggaata | atcaacceta | gtggtggtag | cgcaagctac  | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac  | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaag  | 300 |
| tactggatgt  | acgactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |             | 348 |

&lt;210&gt; 372

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 372

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr |  |
| 20 25 30                                                        |  |
| Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |  |
| 35 40 45                                                        |  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |  |
| 50 55 60                                                        |  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |  |
| 65 70 75 80                                                     |  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |  |
| 85 90 95                                                        |  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |  |
| 100 105 110                                                     |  |
| Thr Val Ser Ser                                                 |  |
| 115                                                             |  |

&lt;210&gt; 373

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 373

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 374

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 374

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 375

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 375

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 376

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体38

&lt;400&gt; 376

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggteaccatc 60

tcttgcctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggaattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300  
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333  
<210> 377  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>  
<223> 抗体38  
<400> 377  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
20 25 30  
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
65 70 75 80  
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
85 90 95  
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110  
<210> 378  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>  
<223> 抗体38  
<400> 378  
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
1 5 10  
<210> 379  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人  
<220>  
<223> 抗体38  
<400> 379

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 380

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体38

<400> 380

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 381

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体39

<400> 381

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 382

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体39

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体39

<400> 383

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体39

<400> 384

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 385

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体39

<400> 385

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

<210> 386

<211> 333

<212> DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体39

&lt;400&gt; 386

```

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcaactc      120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggc gtgggagtg      300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                                     333

```

&lt;210&gt; 387

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体39

&lt;400&gt; 387

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
          20           25           30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
          35           40           45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
          50           55           60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65           70           75           80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
          85           90           95
Ala Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110

```

&lt;210&gt; 388

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体39

&lt;400&gt; 388

```

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

```

| 1                                                                   | 5 | 10  |
|---------------------------------------------------------------------|---|-----|
| <210> 389                                                           |   |     |
| <211> 7                                                             |   |     |
| <212> PRT                                                           |   |     |
| <213> 智人                                                            |   |     |
| <220>                                                               |   |     |
| <223> 抗体39                                                          |   |     |
| <400> 389                                                           |   |     |
| Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser                                         |   |     |
| 1                                                                   | 5 |     |
| <210> 390                                                           |   |     |
| <211> 12                                                            |   |     |
| <212> PRT                                                           |   |     |
| <213> 智人                                                            |   |     |
| <220>                                                               |   |     |
| <223> 抗体39                                                          |   |     |
| <400> 390                                                           |   |     |
| Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Glu Trp Pro                     |   |     |
| 1                                                                   | 5 | 10  |
| <210> 391                                                           |   |     |
| <211> 348                                                           |   |     |
| <212> DNA                                                           |   |     |
| <213> 智人                                                            |   |     |
| <220>                                                               |   |     |
| <223> 抗体40                                                          |   |     |
| <400> 391                                                           |   |     |
| cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt |   | 60  |
| tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc   |   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gtggtggtag cacaagctac   |   | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac   |   | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag   |   | 300 |
| tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt                |   | 348 |
| <210> 392                                                           |   |     |
| <211> 116                                                           |   |     |
| <212> PRT                                                           |   |     |
| <213> 智人                                                            |   |     |
| <220>                                                               |   |     |
| <223> 抗体40                                                          |   |     |
| <400> 392                                                           |   |     |

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 393

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体40

<400> 393

Ser Tyr Tyr Met His

1                      5

<210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体40

<400> 394

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1                      5                      10                      15

Gly

<210> 395

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 395

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 396

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 396

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatt ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 397

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 397

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr

85

90

95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

&lt;210&gt; 398

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 398

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1

5

10

&lt;210&gt; 399

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 399

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

&lt;210&gt; 400

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体40

&lt;400&gt; 400

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1

5

10

&lt;210&gt; 401

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 401

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgggt 348

<210> 402

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体41

<400> 402

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Gly

115

<210> 403

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体41

<400> 403

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 404

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体41

&lt;400&gt; 404

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 405

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 405

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 406

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 406

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgctctg gaggcagcac caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcgactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccccc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 407

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 407

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Thr Asn Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Pro | Gly | Ile | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |
| 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Thr | Leu | Ala | Ile | Thr | Gly | Leu | Gln |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Thr |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Val | Trp | Glu | Trp | Pro | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |
|     |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |

&lt;210&gt; 408

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 408

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser | Tyr | Val | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |

&lt;210&gt; 409

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 409

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Pro |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |

&lt;210&gt; 410

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体41

&lt;400&gt; 410

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Thr | Val | Trp | Glu | Trp | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |

&lt;210&gt; 411

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体42

&lt;400&gt; 411

|             |             |            |            |             |            |     |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tgggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc  | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata  | cgcctttacc | agctactata | tgcaactgggc | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacagg  | ggcttgagtg  | ggtgggaata | atcaacccta | gcggtggtag  | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag  | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag  | atctggggac | acggccgtgt | attactgtgc  | gagaggaaag | 300 |
| tactggatgt  | acgactgggg  | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt    |            | 348 |

&lt;210&gt; 412

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体42

&lt;400&gt; 412

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Ala | Phe | Thr | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Tyr | Met | His | Trp | Ala | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Gly | Ile | Ile | Asn | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Ser | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Gly | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |
| Ala | Arg | Gly | Lys | Tyr | Trp | Met | Tyr | Asp | Trp | Gly | Lys | Gly | Thr | Leu | Val |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

&lt;210&gt; 413

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体42

&lt;400&gt; 413

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 414

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 414

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 415

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 415

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

<210> 416

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 416

caggctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatectggta ccagcgactc 120

ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggg gtgggagtg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 417

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 417

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Ser | Ala | Ala | Pro | Gly | Gln |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Lys | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |     |
| Tyr | Val | Ser | Trp | Tyr | Gln | Arg | Leu | Pro | Gly | Ala | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |
|     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |
| Ile | Tyr | Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |
|     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Thr | Leu | Ala | Ile | Thr | Gly | Leu | Gln |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |
| Thr | Gly | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Thr | Ser | Thr |
|     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |
| Gly | Trp | Glu | Trp | Pro | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |
|     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |

<210> 418

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 418

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Gly | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Ser | Tyr | Val | Ser |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |

<210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 419

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |

<210> 420

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体42

<400> 420

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Gly Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 421

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 PGL

<400> 421

|             |            |            |            |            |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| cagggtccagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctggggcctc | agtgaaggtt | 60  |
| tcctgcaagg  | catctggata | cgccttcacc | agctactata | tgcactgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag  | ggcttgagtg | gatgggaata | atcaacccta | gaggtggtag | cacaagctac | 180 |
| gcacagaagt  | tccagggcag | agtcaccatg | accagggaca | cgtccacgag | cacagtctac | 240 |
| atggagctga  | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gagaggaaag | 300 |
| tactggatgt  | acgactgggg | caaaggcacc | ctggtcaccg | tctcgagt   |            | 348 |

<210> 422

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 PGL

<400> 422

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr |  |
| 20 25 30                                                        |  |
| Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |  |
| 35 40 45                                                        |  |
| Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe |  |
| 50 55 60                                                        |  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |  |
| 65 70 75 80                                                     |  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |  |
| 85 90 95                                                        |  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |  |
| 100 105 110                                                     |  |
| Thr Val Ser Ser                                                 |  |

115

&lt;210&gt; 423

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 423

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 424

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 424

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 425

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 425

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 426

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 426

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tctgtctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240  
 actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300  
 ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 427

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 PGL

<400> 427

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser  
 20 25 30  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr  
 85 90 95  
 Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 428

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 PGL

<400> 428

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser  
 1 5 10

<210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 429

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

&lt;210&gt; 430

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 PGL

&lt;400&gt; 430

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

&lt;210&gt; 431

&lt;211&gt; 348

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 GL

&lt;400&gt; 431

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tctctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

&lt;210&gt; 432

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 GL

&lt;400&gt; 432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

|                                                                 |     |     |     |  |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|--|--|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |  |  |
| Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |     |     |  |  |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |  |  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |  |  |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |  |  |
| Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val |     |     |     |  |  |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |  |  |
| Thr Val Ser Ser                                                 |     |     |     |  |  |
| 115                                                             |     |     |     |  |  |

&lt;210&gt; 433

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 GL

&lt;400&gt; 433

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

&lt;210&gt; 434

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 GL

&lt;400&gt; 434

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 435

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体24 GL

&lt;400&gt; 435

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1 5

&lt;210&gt; 436

&lt;211&gt; 333

|                                                                 |                                                        |     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----|
| <212>                                                           | DNA                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |
| <223>                                                           | 抗体24 GL                                                |     |
| <400>                                                           | 436                                                    |     |
| cagtctgtgt                                                      | tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc | 60  |
| tcctgctctg                                                      | gaggcagctc caacattggg aatagttatg tctcctggta ccagcaactc | 120 |
| ccaggaacag                                                      | cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct | 180 |
| gaccgattct                                                      | ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatac cggactccag  | 240 |
| actggggacg                                                      | aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtg  | 300 |
| ccgttcggaa                                                      | ctgggaccaa gctgaccgtc cta                              | 333 |
| <210>                                                           | 437                                                    |     |
| <211>                                                           | 111                                                    |     |
| <212>                                                           | PRT                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |
| <223>                                                           | 抗体24 GL                                                |     |
| <400>                                                           | 437                                                    |     |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln |                                                        |     |
| 1                                                               | 5 10 15                                                |     |
| Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser |                                                        |     |
| 20 25 30                                                        |                                                        |     |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |                                                        |     |
| 35 40 45                                                        |                                                        |     |
| Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser |                                                        |     |
| 50 55 60                                                        |                                                        |     |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln |                                                        |     |
| 65 70 75 80                                                     |                                                        |     |
| Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr |                                                        |     |
| 85 90 95                                                        |                                                        |     |
| Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu     |                                                        |     |
| 100 105 110                                                     |                                                        |     |
| <210>                                                           | 438                                                    |     |
| <211>                                                           | 13                                                     |     |
| <212>                                                           | PRT                                                    |     |
| <213>                                                           | 智人                                                     |     |
| <220>                                                           |                                                        |     |
| <223>                                                           | 抗体24 GL                                                |     |
| <400>                                                           | 438                                                    |     |

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 439

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 GL

<400> 439

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 440

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体24 GL

<400> 440

Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro

1 5 10

<210> 441

<211> 348

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 抗体37 GL

<400> 441

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacceta gaggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300

tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 442

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 抗体37 GL

&lt;400&gt; 442

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                     35                      40                      45  
 Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
                     50                      55                      60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser  
                     115

&lt;210&gt; 443

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37 GL

&lt;400&gt; 443

Ser Tyr Tyr Met His  
 1                      5

&lt;210&gt; 444

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37 GL

&lt;400&gt; 444

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

&lt;210&gt; 445

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37 GL

&lt;400&gt; 445

Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp

1

5

&lt;210&gt; 446

&lt;211&gt; 333

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37 GL

&lt;400&gt; 446

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tcagcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcttgcctctg gaggcggctc cagcattggg aatagctatg tatectggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatctac gacaataata agcgaccctc aggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccgggt gtgggagtgg 300

ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

&lt;210&gt; 447

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体37 GL

&lt;400&gt; 447

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro

85

90

95

Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

| 100                                                               | 105 | 110 |
|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| <210> 448                                                         |     |     |
| <211> 13                                                          |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |
| <220>                                                             |     |     |
| <223> 抗体37 GL                                                     |     |     |
| <400> 448                                                         |     |     |
| Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser               |     |     |
| 1 5 10                                                            |     |     |
| <210> 449                                                         |     |     |
| <211> 7                                                           |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |
| <220>                                                             |     |     |
| <223> 抗体37 GL                                                     |     |     |
| <400> 449                                                         |     |     |
| Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser                                       |     |     |
| 1 5                                                               |     |     |
| <210> 450                                                         |     |     |
| <211> 12                                                          |     |     |
| <212> PRT                                                         |     |     |
| <213> 智人                                                          |     |     |
| <220>                                                             |     |     |
| <223> 抗体37 GL                                                     |     |     |
| <400> 450                                                         |     |     |
| Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro                   |     |     |
| 1 5 10                                                            |     |     |
| <210> 451                                                         |     |     |
| <211> 96                                                          |     |     |
| <212> DNA                                                         |     |     |
| <213> 人工序列                                                        |     |     |
| <220>                                                             |     |     |
| <223> 人工序列的描述:合成的                                                 |     |     |
| Cyno IL4R引物1                                                      |     |     |
| <400> 451                                                         |     |     |
| ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggett ctttaacttt aagaaggaga tataaccatg |     | 60  |
| gggtggcttt gctctgggct cctgttgccet gtgagc                          |     | 96  |
| <210> 452                                                         |     |     |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| <211> 63                                                          |    |
| <212> DNA                                                         |    |
| <213> 人工序列                                                        |    |
| <220>                                                             |    |
| <223> 人工序列的描述:合成的                                                 |    |
| Cyno IL4R引物2                                                      |    |
| <400> 452                                                         |    |
| ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc ctgctcgaag ggctccctgt aggagttgta | 60 |
| cca                                                               | 63 |
| <210> 453                                                         |    |
| <211> 32                                                          |    |
| <212> DNA                                                         |    |
| <213> 人工序列                                                        |    |
| <220>                                                             |    |
| <223> 人工序列的描述:合成的                                                 |    |
| I75V寡核苷酸突变引物                                                      |    |
| <400> 453                                                         |    |
| gaagcccaca cgtgtgccct gagaacaacg ga                               | 32 |
| <210> 454                                                         |    |
| <211> 478                                                         |    |
| <212> PRT                                                         |    |
| <213> 智人                                                          |    |
| <400> 454                                                         |    |
| Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val   |    |
| 1 5 10 15                                                         |    |
| Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro   |    |
| 20 25 30                                                          |    |
| Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met   |    |
| 35 40 45                                                          |    |
| Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu   |    |
| 50 55 60                                                          |    |
| Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly   |    |
| 65 70 75 80                                                       |    |
| Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala   |    |
| 85 90 95                                                          |    |
| Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys   |    |
| 100 105 110                                                       |    |
| Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn   |    |
| 115 120 125                                                       |    |

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 |
| Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 |
| Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 |
| Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 |
| Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Ala Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 |
| Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 |
| Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 |
| Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 |
| Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 |
| Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 |
| Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 |
| Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr |     |     |
|                                                                 | 370 | 375 |
| Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr |     |     |
|                                                                 | 405 | 410 |
| Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr |     |     |
|                                                                 | 420 | 425 |
| Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe |     |     |
|                                                                 |     | 430 |

|                                                                     |     |     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 435                                                                 | 440 | 445 |     |
| Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys     |     |     |     |
| 450                                                                 | 455 | 460 |     |
| Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His His His His His             |     |     |     |
| 465                                                                 | 470 | 475 |     |
| <210> 455                                                           |     |     |     |
| <211> 693                                                           |     |     |     |
| <212> DNA                                                           |     |     |     |
| <213> 食蟹猴                                                           |     |     |     |
| <220>                                                               |     |     |     |
| <223> 食蟹猴IL-4Ra cDNA核苷酸                                             |     |     |     |
| <400> 455                                                           |     |     |     |
| atgggggtggc tttgctctgg gctcctgttg cctgtgagct gcctggteect gctgcaggtg |     |     | 60  |
| gcaagctctg ggagcatgaa ggtcctgcag gageccacct gcgtctccga ctacatgagc   |     |     | 120 |
| atctctacct gtgagtggaa gatgggcgggt cccaccaatt gcagcgccga gctccgtctg  |     |     | 180 |
| ttgtaccagc tggtttttca gtccctccgaa acccacacgt gtgtccccga gaacaacggc  |     |     | 240 |
| gggtgtgggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgatgtgg tcagtatgga caactatacg |     |     | 300 |
| ctggacctgt gggctggaca gcagctgctg tggaagggt ccttcaagcc cagcgagcat    |     |     | 360 |
| gtgaaaccca gggccccagg aaacctcacg gttcacacca atgtctccga cactgtgctg   |     |     | 420 |
| ctgacctgga gcaaccata tccccctgac aattacctgt ataatgatct cacctatgca    |     |     | 480 |
| gtcaacattt ggagtgaata cgaccgggca tattccagaa tccataacgt gacctaccta   |     |     | 540 |
| aaaccacccc tccgcatccc agccagcacc ctgaagtctg gaatttcta cagggcacgg    |     |     | 600 |
| gtgagggcct gggctcagca ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag   |     |     | 660 |
| tggtacaact cctacaggga gcccttcgag cag                                |     |     | 693 |
| <210> 456                                                           |     |     |     |
| <211> 1428                                                          |     |     |     |
| <212> DNA                                                           |     |     |     |
| <213> 食蟹猴                                                           |     |     |     |
| <220>                                                               |     |     |     |
| <223> 食蟹猴IL-4Ra/Fc cDNA核苷酸                                          |     |     |     |
| <400> 456                                                           |     |     |     |
| atgggggtggc tttgctctgg gctcctgttg cctgtgagct gcctggteect gctgcaggtg |     |     | 60  |
| gcaagctctg ggagcatgaa ggtcctgcag gageccacct gcgtctccga ctacatgagc   |     |     | 120 |
| atctctacct gtgagtggaa gatgggcgggt cccaccaatt gcagcgccga gctccgtctg  |     |     | 180 |
| ttgtaccagc tggtttttca gtccctccgaa acccacacgt gtgtccccga gaacaacggc  |     |     | 240 |
| gggtgtgggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgatgtgg tcagtatgga caactatacg |     |     | 300 |
| ctggacctgt gggctggaca gcagctgctg tggaagggt ccttcaagcc cagcgagcat    |     |     | 360 |
| gtgaaaccca gggccccagg aaacctcacg gttcacacca atgtctccga cactgtgctg   |     |     | 420 |
| ctgacctgga gcaaccata tccccctgac aattacctgt ataatgatct cacctatgca    |     |     | 480 |

```

gtcaacattt ggagtga aaa cgacccggca tattccagaa tccataacgt gacctaccta      540
aaaccacccc tccgcatccc agccagcacc ctgaagtctg gaatttccta cagggcacgg      600
gtgagggcct gggctcagca ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag      660
tggtacaact cctacaggga gcccttcgag caggaccag ctttcttgta caaagtggtt      720
cgattcgagg agcccaaata tagcgacaaa actcacacat gcccacctg cccagcacct      780
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg      840
atctccccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag      900
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg      960
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac     1020
tggtctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc     1080
gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc     1140
ccatccccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc     1200
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaaa     1260
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcacctg      1320
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctg      1380
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaataa      1428

```

&lt;210&gt; 457

&lt;211&gt; 475

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 食蟹猴

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 食蟹猴IL-4Ra/Fc蛋白质

&lt;400&gt; 457

```

Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Leu Pro Val Ser Cys Leu Val
1           5           10           15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Ser Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
          20           25           30
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
          35           40           45
Gly Gly Pro Thr Asn Cys Ser Ala Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
          50           55           60
Val Phe Gln Ser Ser Glu Thr His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
65           70           75           80
Gly Val Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Met
          85           90           95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
          100          105          110
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
          115          120          125

```

|                                                                 |     |         |
|-----------------------------------------------------------------|-----|---------|
| Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Val Leu Leu Thr Trp Ser |     |         |
| 130                                                             | 135 | 140     |
| Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn Asp Leu Thr Tyr Ala |     |         |
| 145                                                             | 150 | 155 160 |
| Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Tyr Ser Arg Ile His Asn |     |         |
|                                                                 | 165 | 170 175 |
| Val Thr Tyr Leu Lys Pro Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ser Thr Leu Lys |     |         |
|                                                                 | 180 | 185 190 |
| Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln His Tyr |     |         |
|                                                                 | 195 | 200 205 |
| Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp Tyr Asn Ser |     |         |
|                                                                 | 210 | 215 220 |
| Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val |     |         |
| 225                                                             | 230 | 235 240 |
| Arg Phe Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro |     |         |
|                                                                 | 245 | 250 255 |
| Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |         |
|                                                                 | 260 | 265 270 |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |         |
|                                                                 | 275 | 280 285 |
| Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn |     |         |
|                                                                 | 290 | 295 300 |
| Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg |     |         |
| 305                                                             | 310 | 315 320 |
| Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val |     |         |
|                                                                 | 325 | 330 335 |
| Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser |     |         |
|                                                                 | 340 | 345 350 |
| Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys |     |         |
|                                                                 | 355 | 360 365 |
| Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp |     |         |
|                                                                 | 370 | 375 380 |
| Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe |     |         |
| 385                                                             | 390 | 395 400 |
| Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu |     |         |
|                                                                 | 405 | 410 415 |
| Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe |     |         |
|                                                                 | 420 | 425 430 |
| Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly |     |         |

|                                                                     |     |     |      |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| 435                                                                 | 440 | 445 |      |
| Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr     |     |     |      |
| 450                                                                 | 455 | 460 |      |
| Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                         |     |     |      |
| 465                                                                 | 470 | 475 |      |
| <210> 458                                                           |     |     |      |
| <211> 1422                                                          |     |     |      |
| <212> DNA                                                           |     |     |      |
| <213> 智人                                                            |     |     |      |
| <220>                                                               |     |     |      |
| <223> 人 I75V IL-4Ra/Fc cDNA核苷酸                                      |     |     |      |
| <400> 458                                                           |     |     |      |
| atgggggtggc tttgctctgg gctcctgttc cctgtgagct gcctggteect gctgcaggtg |     |     | 60   |
| gcaagctctg ggaacatgaa ggtcttgcag gagcccacct gcgtctccga ctacatgagc   |     |     | 120  |
| atctctactt gcgagtggaa gatgaatggt cccaccaatt gcagcaccga gctccgcctg   |     |     | 180  |
| ttgtaccagc tggtttttct gctctccgaa gcccacacgt gtgtccctga gaacaacgga   |     |     | 240  |
| ggcgcggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgacgtgg tcagtgcgga taactataca   |     |     | 300  |
| ctggacctgt gggctgggca gcagctgctg tggaagggt ccttcaagcc cagcgagcat    |     |     | 360  |
| gtgaaaccca gggccccagg aaacctgaca gtacacacca atgtctccga cactctgctg   |     |     | 420  |
| ctgacctgga gcaaccgta tccccctgac aattacctgt ataatcatct cacctatgca    |     |     | 480  |
| gtcaacattt ggagtgaata cgaccgggca gatttcagaa tctataacgt gacctaccta   |     |     | 540  |
| gaaccctccc tccgcatcgc agccagcacc ctgaagtctg ggatttecta cagggcacgg   |     |     | 600  |
| gtgagggcct gggctcagtg ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag   |     |     | 660  |
| tggcacaact cctacaggga gcccttcgac ccagctttct tgtacaaagt ggttcgattc   |     |     | 720  |
| gaggagccca aatctagcga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc   |     |     | 780  |
| ctgggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc  |     |     | 840  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacct tgaggtcaag   |     |     | 900  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag   |     |     | 960  |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg   |     |     | 1020 |
| aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa    |     |     | 1080 |
| accatctcca aagccaaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc    |     |     | 1140 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc  |     |     | 1200 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caaaaccacg   |     |     | 1260 |
| cctcccgtgc tggactccga cggtctcttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag    |     |     | 1320 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgetccgtga tgcatgaggc tctgcacaac   |     |     | 1380 |
| cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga                      |     |     | 1422 |
| <210> 459                                                           |     |     |      |
| <211> 473                                                           |     |     |      |
| <212> PRT                                                           |     |     |      |

&lt;213&gt; 智人

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人 I75V IL-4Ra/Fc蛋白质

&lt;400&gt; 459

```

Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
1           5           10           15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
          20           25           30
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
          35           40           45
Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
          50           55           60
Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
65           70           75           80
Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
          85           90           95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
          100          105          110
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
          115          120          125
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
          130          135          140
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145          150          155          160
Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
          165          170          175
Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
          180          185          190
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
          195          200          205
Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
          210          215          220
Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Arg Phe
225          230          235          240
Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
          245          250          255
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
          260          265          270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

```

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |
| Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln |     |     |
| 450                                                             | 455 | 460 |
| Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys                             |     |     |
| 465                                                             | 470 |     |
| <210> 460                                                       |     |     |
| <211> 261                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> 智人                                                        |     |     |
| <220>                                                           |     |     |
| <223> 人 IL-4Ra/HIS标签多肽                                          |     |     |
| <400> 460                                                       |     |     |
| Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  |
| Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |
| Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu |     |     |

|                                                                 |     |     |     |  |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|--|--|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |  |  |
| Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly |     |     |     |  |  |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |  |  |
| Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala |     |     |     |  |  |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |  |  |
| Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys |     |     |     |  |  |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |  |  |
| Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn |     |     |     |  |  |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |  |  |
| Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser |     |     |     |  |  |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |  |  |
| Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala |     |     |     |  |  |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |  |  |
| Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn |     |     |     |  |  |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |  |  |
| Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys |     |     |     |  |  |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |  |  |
| Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr |     |     |     |  |  |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |  |  |
| Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser |     |     |     |  |  |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |  |  |
| Tyr Arg Glu Pro Phe Asn Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala |     |     |     |  |  |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |  |  |
| Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala His His His His His |     |     |     |  |  |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |  |  |
| His His His His His                                             |     |     |     |  |  |
| 260                                                             |     |     |     |  |  |

&lt;210&gt; 461

&lt;211&gt; 262

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 小家鼠

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 鼠科动物IL-4Ra/HIS标签多肽

&lt;400&gt; 461

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Met Gly Arg Leu Cys Thr Lys Phe Leu Thr Ser Val Gly Cys Leu Ile |    |    |    |
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Leu Leu Leu Val Thr Gly Ser Gly Ser Ile Lys Val Leu Gly Glu Pro |    |    |    |
| 20                                                              | 25 | 30 |    |
| Thr Cys Phe Ser Asp Tyr Ile Arg Thr Ser Thr Cys Glu Trp Phe Leu |    |    |    |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Ser | Ala | Val | Asp | Cys | Ser | Ser | Gln | Leu | Cys | Leu | His | Tyr | Arg | Leu |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Met | Phe | Phe | Glu | Phe | Ser | Glu | Asn | Leu | Thr | Cys | Ile | Pro | Arg | Asn | Ser |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Ala | Ser | Thr | Val | Cys | Val | Cys | His | Met | Glu | Met | Asn | Arg | Pro | Val | Gln |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Asp | Arg | Tyr | Gln | Met | Glu | Leu | Trp | Ala | Glu | His | Arg | Gln | Leu | Trp |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Gly | Ser | Phe | Ser | Pro | Ser | Gly | Asn | Val | Lys | Pro | Leu | Ala | Pro | Asp |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Leu | Thr | Leu | His | Thr | Asn | Val | Ser | Asp | Glu | Trp | Leu | Leu | Thr | Trp |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Asn | Leu | Tyr | Pro | Ser | Asn | Asn | Leu | Leu | Tyr | Lys | Asp | Leu | Ile | Ser |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Met | Val | Asn | Ile | Ser | Arg | Glu | Asp | Asn | Pro | Ala | Glu | Phe | Ile | Val | Tyr |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Val | Thr | Tyr | Lys | Glu | Pro | Arg | Leu | Ser | Phe | Pro | Ile | Asn | Ile | Leu |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Met | Ser | Gly | Val | Tyr | Tyr | Thr | Ala | Arg | Val | Arg | Val | Arg | Ser | Gln | Ile |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Thr | Gly | Thr | Trp | Ser | Glu | Trp | Ser | Pro | Ser | Ile | Thr | Trp | Tyr | Asn |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| His | Phe | Gln | Leu | Pro | Leu | Asn | Pro | Ala | Phe | Leu | Tyr | Lys | Val | Val | Gly |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Ala | Ala | Asp | Tyr | Lys | Asp | Asp | Asp | Asp | Lys | Ala | Ala | His | His | His | His |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
| His | His | His | His | His | His |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 260 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

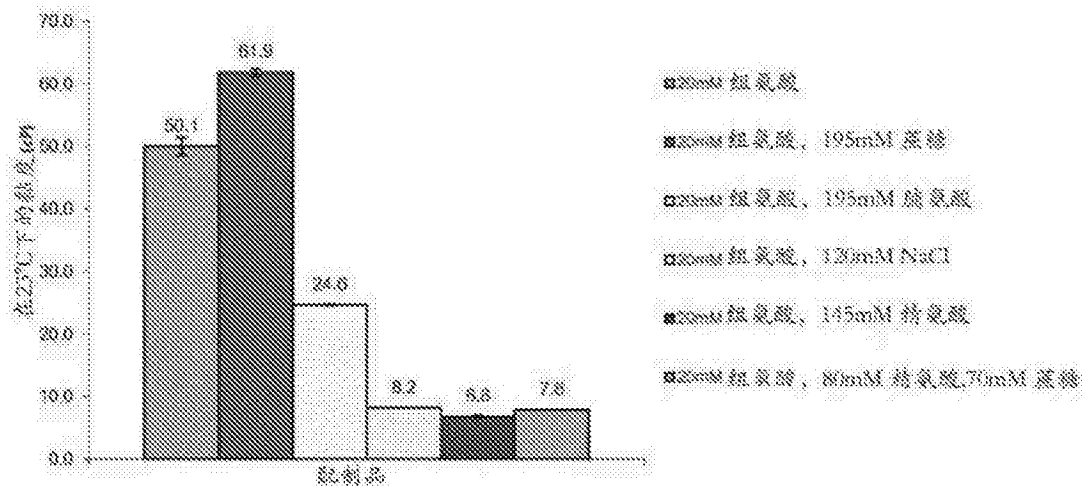


图1

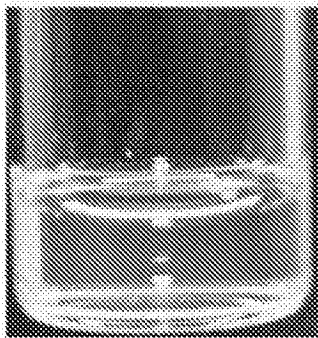


图2



图3

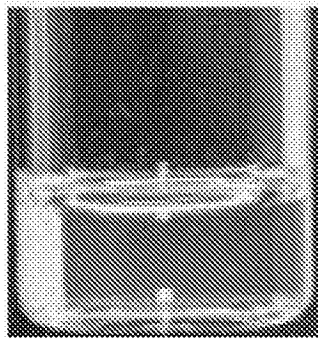


图4

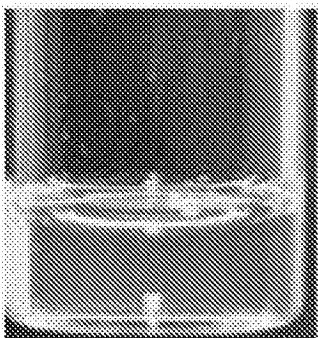


图5

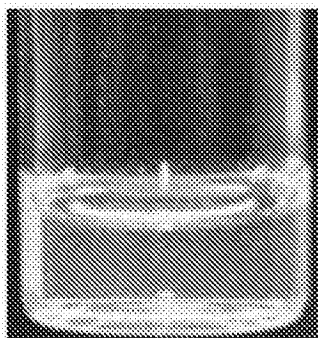


图6

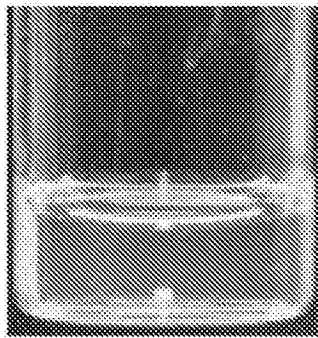


图7

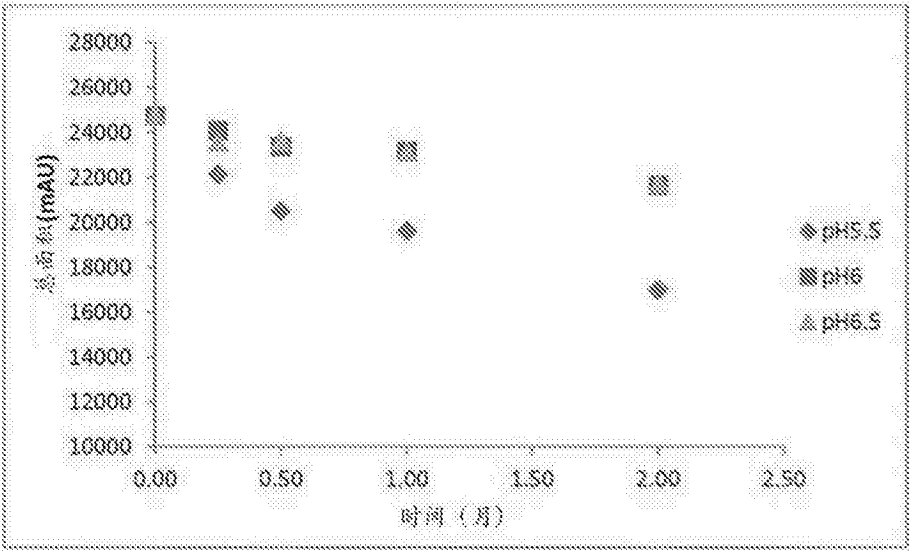


图8

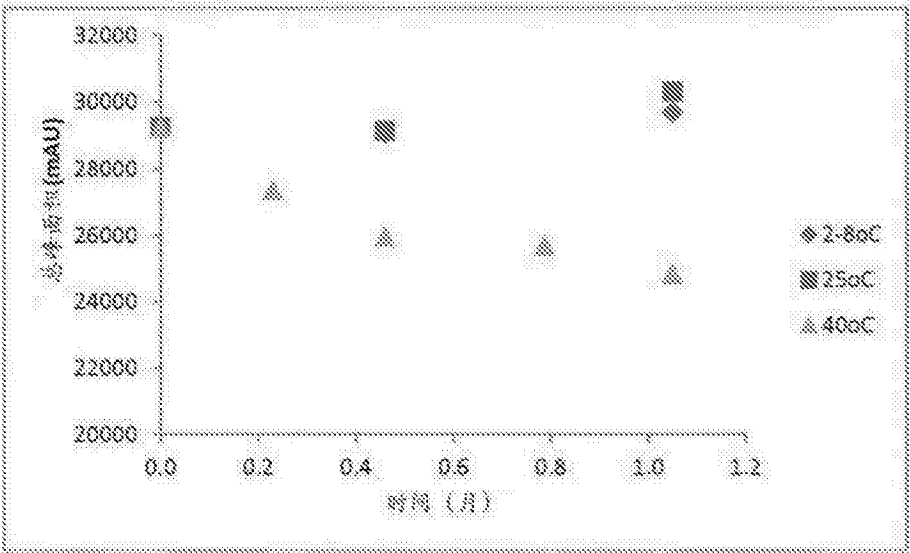


图9

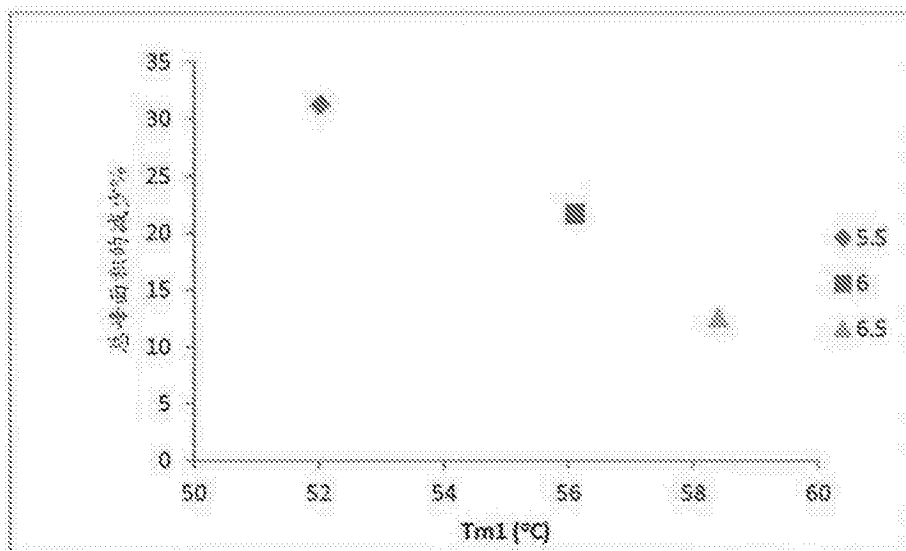


图10

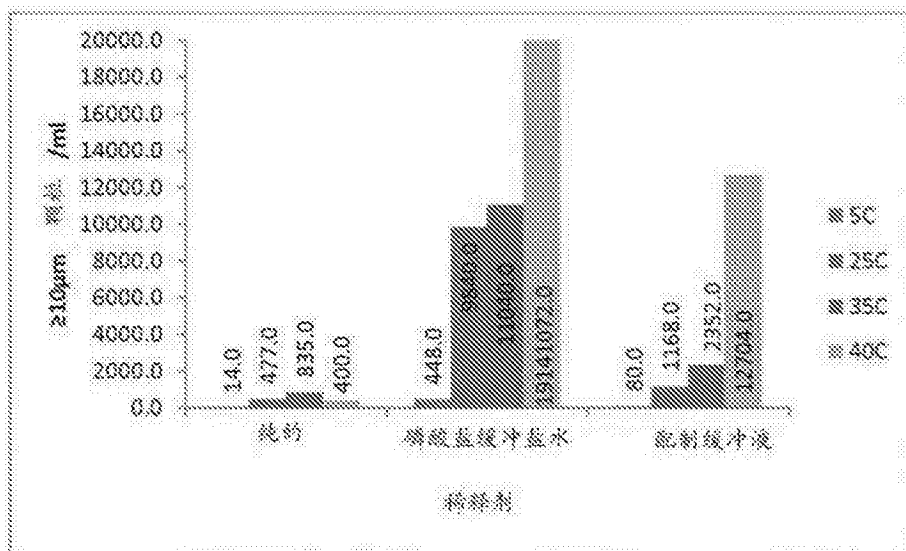


图11

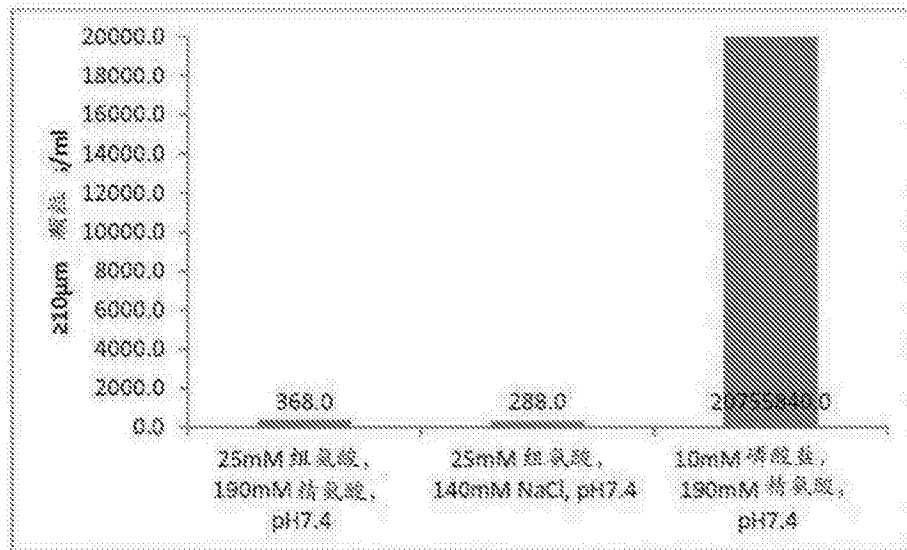


图12

| 卡巴特编号    | FW1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|          | Q   | V | Q | L | V | Q | S | G | A | E | V | K | K | P | G | A | S | V | K | V |
| 抗体 1     | Q   | V | Q | L | V | Q | S | G | A | E | V | K | K | P | G | A | S | V | K | V |
| 抗体 2     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 3     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 4     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 5     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 6     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 7     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 8     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 9     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 10    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 11    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 12    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 13    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 14    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 15    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 16    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 17    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 18    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 19    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 20    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 21    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 22    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 23    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 24    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 24FGL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 24PGL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 25    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 26    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 27    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 28    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 29    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 30    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 31    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 32    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 33    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 34    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 35    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 36    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 37    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 37GL  |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 38    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 39    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 40    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 41    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 42    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

图13A



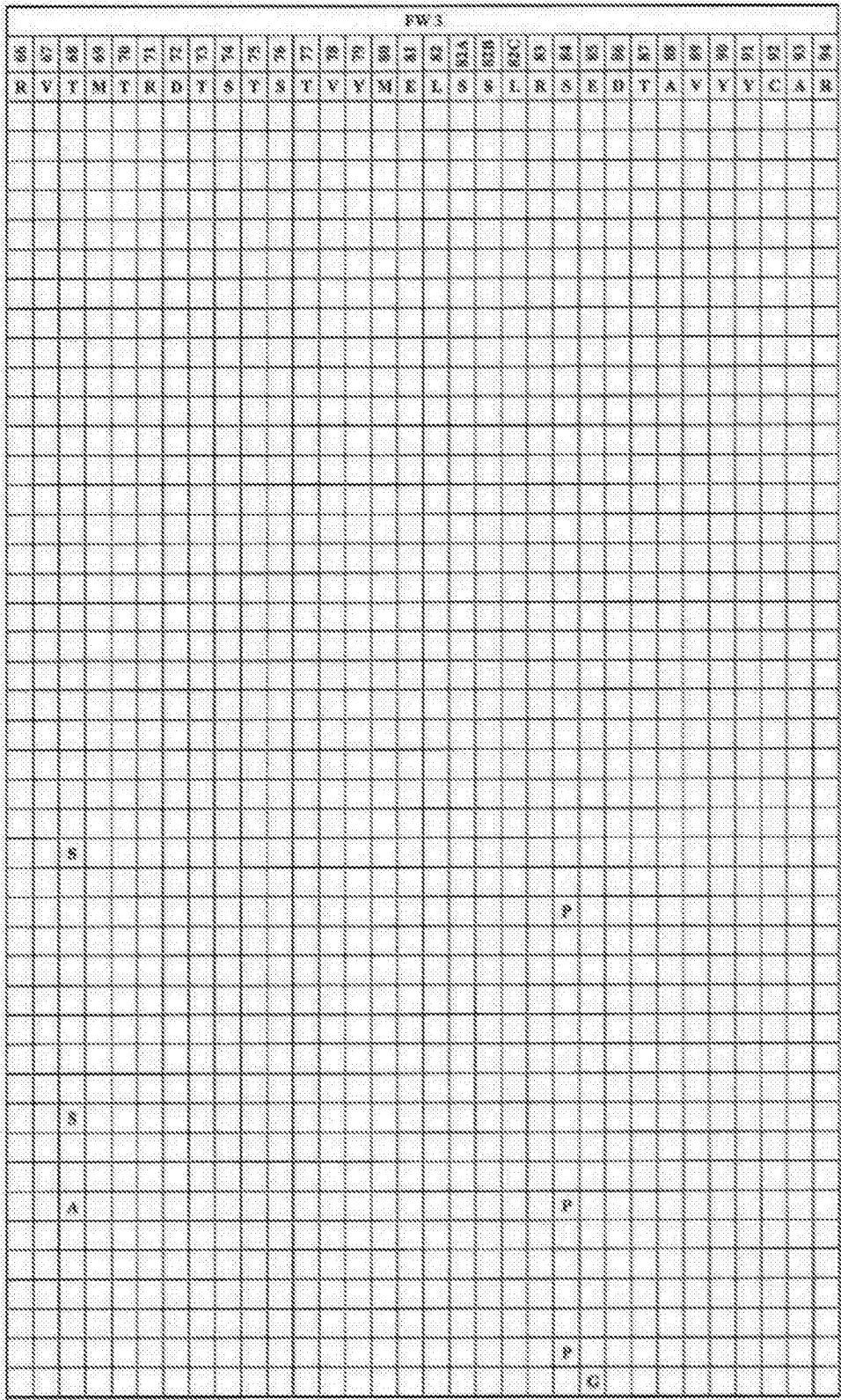


图13C



| 卡巴特编号    | FW3 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | CX883 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
|----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|
|          | Q   | S | Y | L | T | Q | F | P | S | Y | S | A | F | G | Q | S | Y | T | I | S | C     | S | G | G | S | S | N | I | G | N | S | Y | V | S |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 1     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 2     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 3     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 4     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 5     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 6     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 7     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 8     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 9     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 10    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 11    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 12    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 13    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 14    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 15    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 16    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 17    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 18    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 19    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 20    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 21    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 22    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 23    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 24    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 24FGL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 24PGL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 25    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 26    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 27    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 28    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 29    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 30    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 31    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 32    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 33    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 34    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 35    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 36    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 37    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 37G1  |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 38    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 39    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 40    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 41    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| 抗体 42    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |

图14A

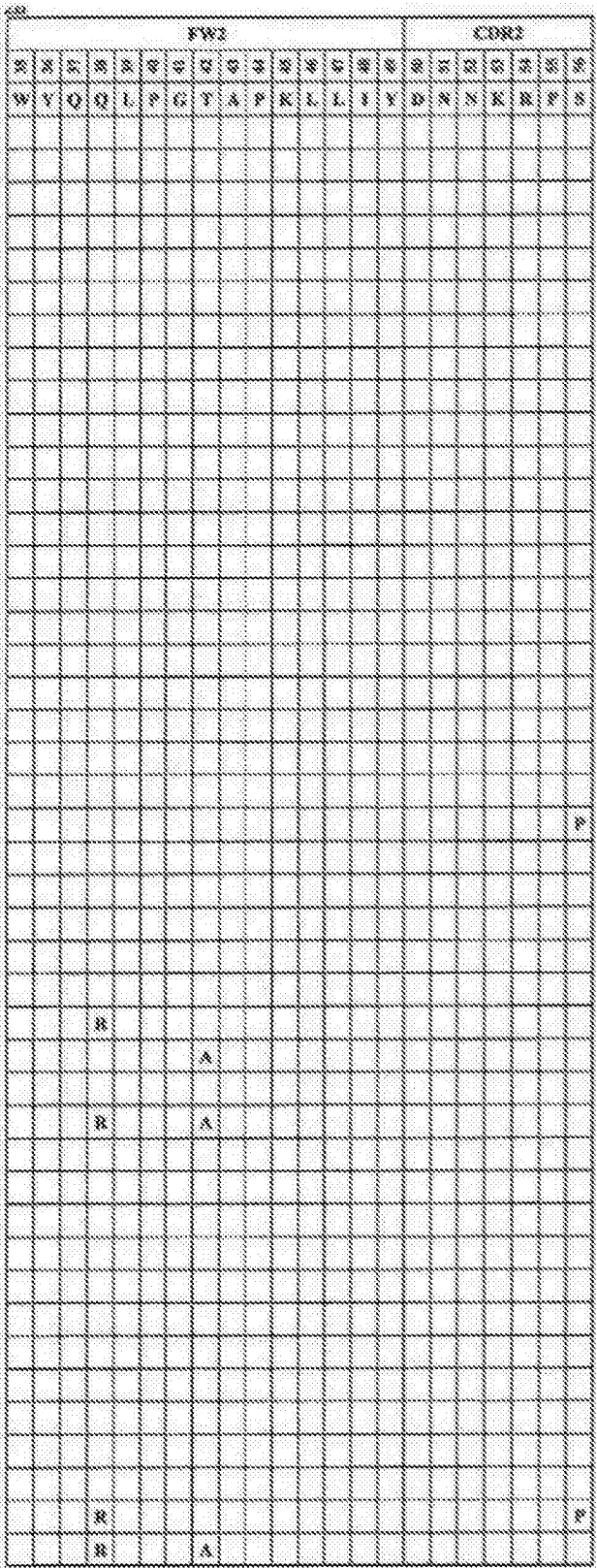


图14B

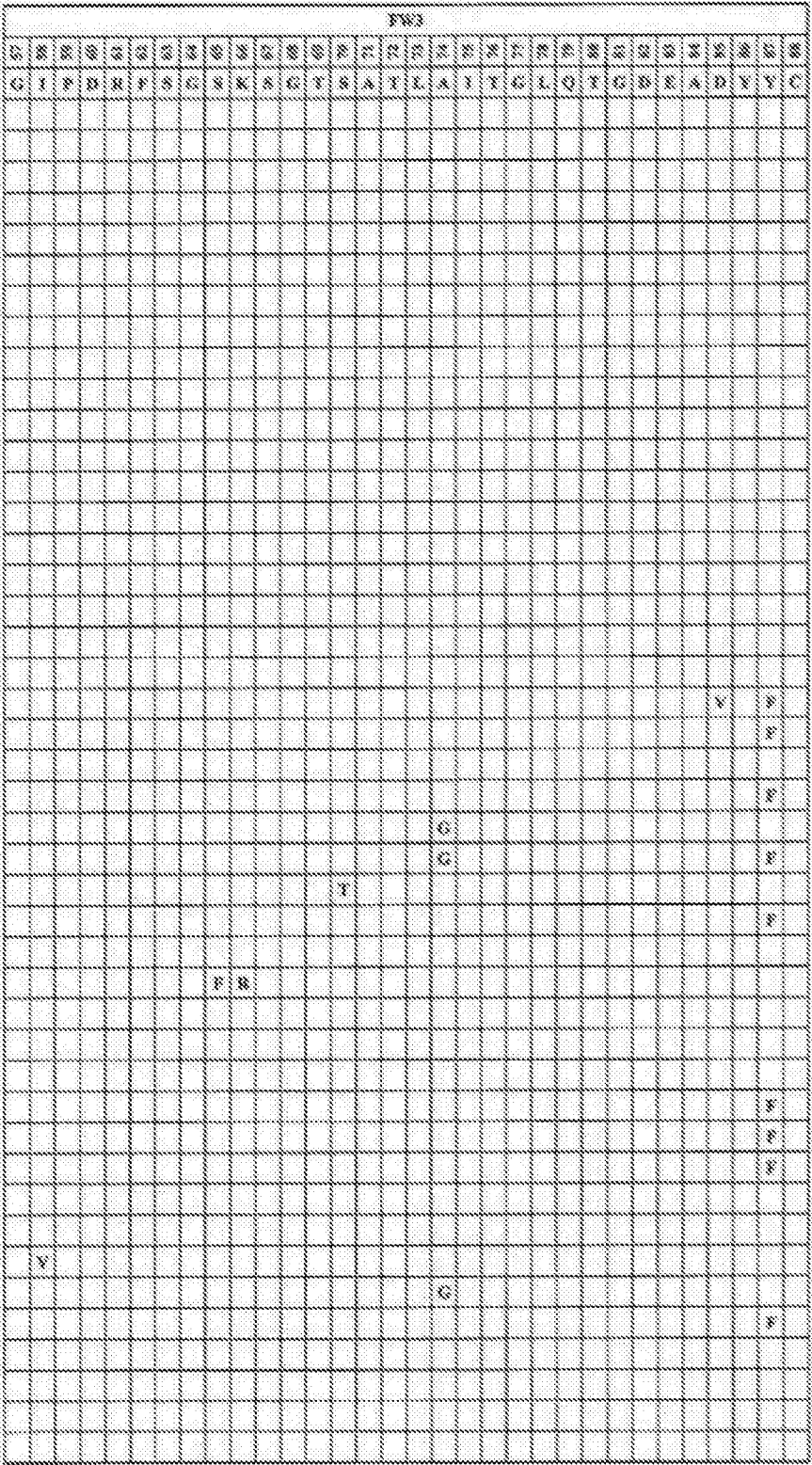


图14C



| 卡巴特编号    | FWY |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|          | Q   | Y | Q | L | Y | Q | S | G | A | E | Y | K | K | F | G | A | S | Y | K | V |
| 抗体 20    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 1     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 2     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 3     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 4     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 5     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 6     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 7     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 8     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 9     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 10    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 11    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 12    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 13    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 14    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 15    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 16    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 17    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 18    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 19    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 21    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 22    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 23    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 24    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 24PGL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 25    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 26    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 27    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 28    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 29    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 30    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 31    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 32    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 33    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 34    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 35    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 36    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 37    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 37 GL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 38    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 39    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 40    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 41    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 抗体 42    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

图15A



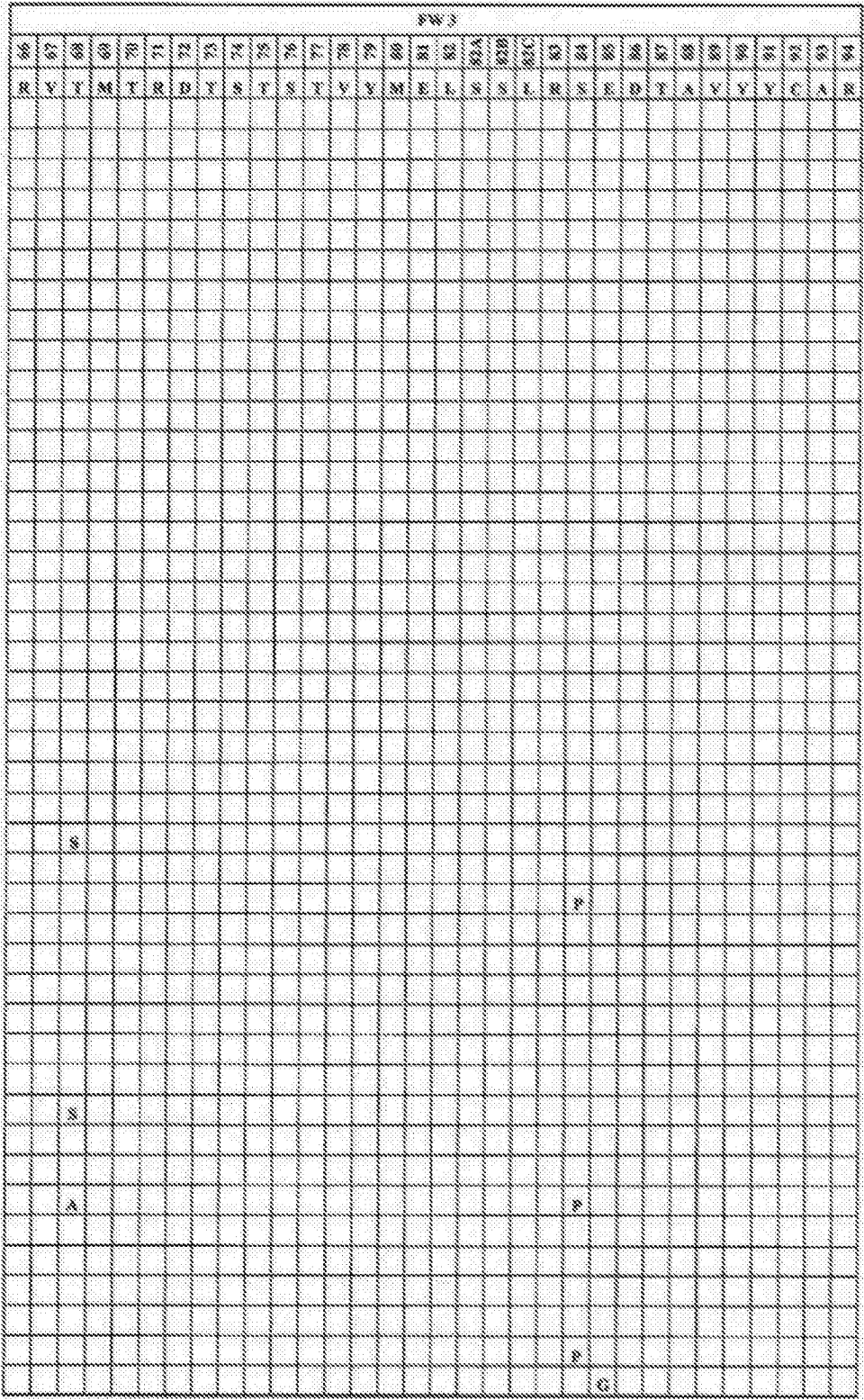


图15C



| 卡巴特编号    | FW1 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | CDR3 |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
|----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
|          | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22   | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 27A | 27B | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 |
| 抗体 20    | Q   | S | V | L | T | Q | P | P | S | V  | S  | A  | A  | P  | G  | Q  | K  | V  | T  | I  | S    | C  | S  | G  | G  | S  | S   | N   | I  | G  | N  | S  | V  | S  |    |
| 抗体 1     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 2     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 3     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 4     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 5     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 6     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 7     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 8     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 9     |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 10    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 11    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 12    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 13    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 14    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 15    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 16    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 17    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 18    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 19    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 21    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 22    |     | P |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 23    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 24    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 24 GL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 25    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 26    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 27    |     |   |   |   |   |   |   |   | L |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 28    | L   | P |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     | S  |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 29    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 30    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 31    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 32    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 33    |     |   |   | A |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 34    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 35    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 36    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 37    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    | G   |     | S  |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 37 GL |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    | G   |     | S  |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 38    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 39    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 40    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 41    |     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |
| 抗体 42    | A   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |      |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |

图16A

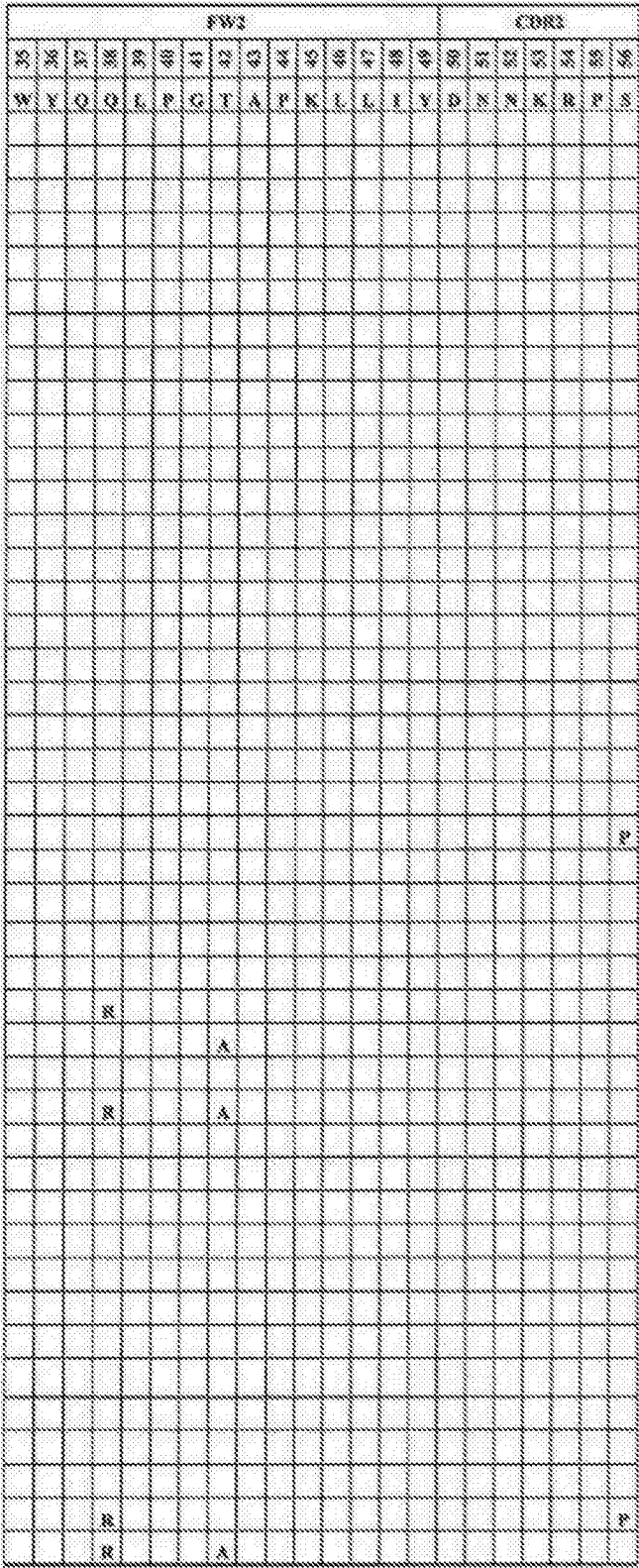


图16B

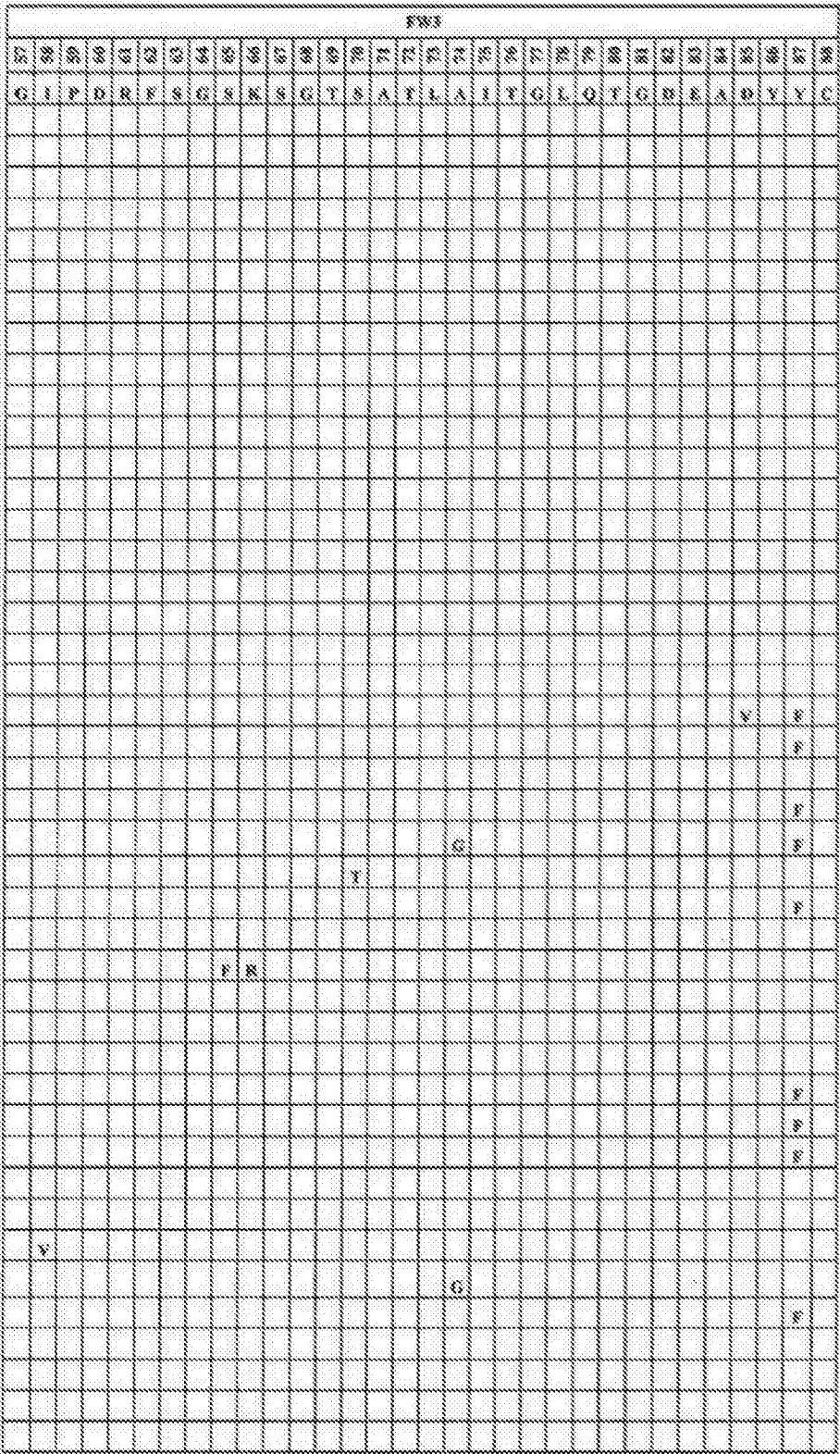


图16C



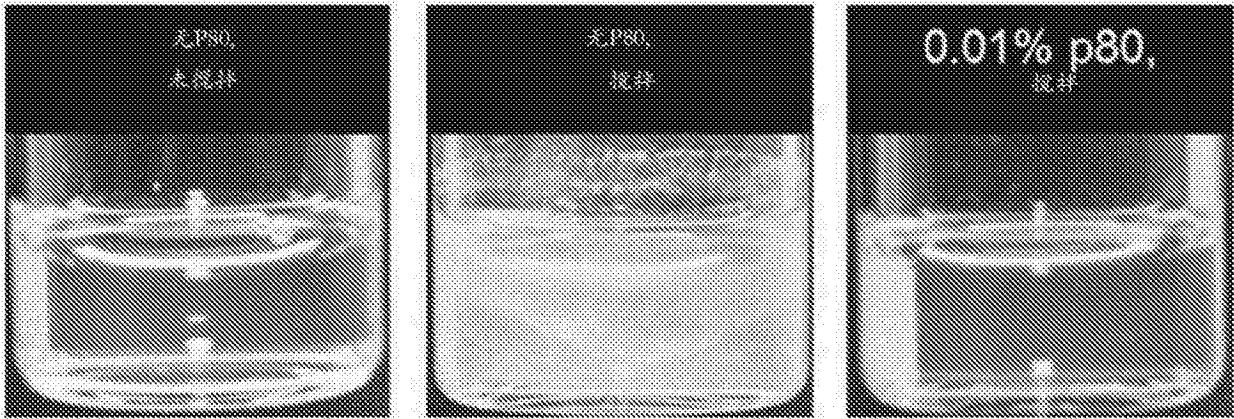


图17

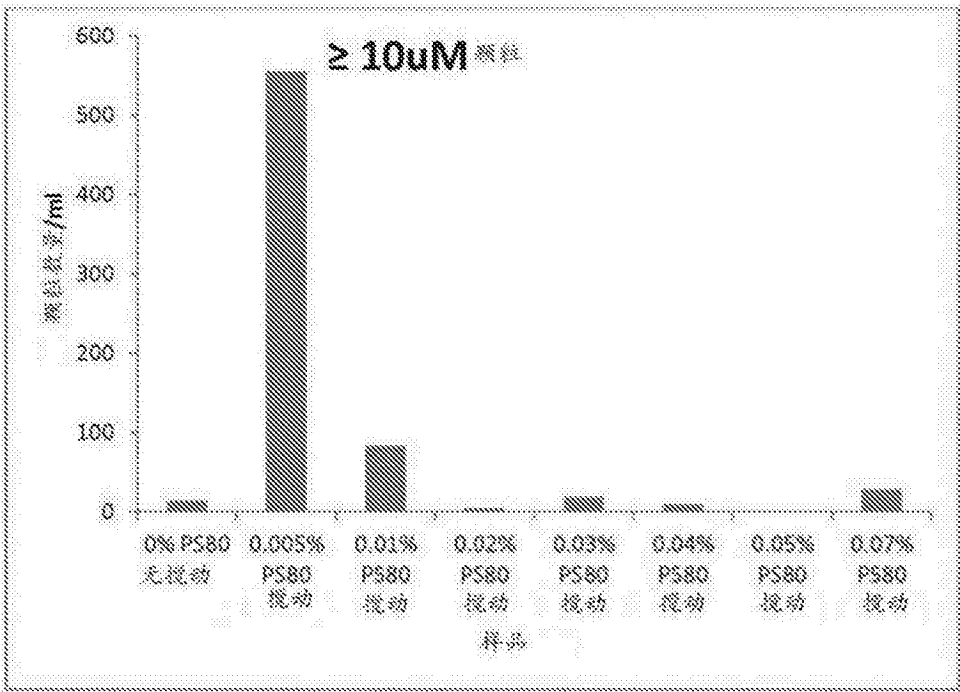


图18



图19