

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101426816 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200780014024. 0

(22) 申请日 2007. 02. 21

(30) 优先权数据

60/774, 596 2006. 02. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 10. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/004430 2007. 02. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02007/098170 EN 2007. 08. 30

(73) 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

专利权人 医疗免疫有限公司

(72) 发明人 李竞 D·S·吉尔 G·M·韦尔德曼

L·A·福瑟尔 V·瓦尔格-阿歇尔

D·C·洛 C·S·拉塞尔

S·E·科昂 A·B·汤姆

R·R·明特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07K 16/24 (2006. 01)

C07K 14/54 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1461310 A, 2003. 12. 10, 全文.

WO 03092597 A3, 2005. 03. 31, 全文.

WO 2005000897 A2, 2005. 01. 06, 摘要.

董标等. 单克隆抗体-白介素 2 融合蛋白一级结构的确证. 《分析测试学报》. 2005, 第 24 卷 (第 06 期), 125-127.

审查员 奚静

权利要求书 1 页 说明书 47 页

序列表 228 页 附图 82 页

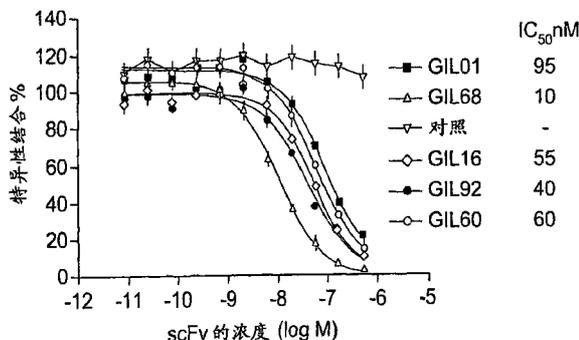
(54) 发明名称

抗人白介素 22 的抗体及其用途

(57) 摘要

本申请提供特异性结合人白介素 22 (IL-22) 的人抗体和其抗原结合片段。所述抗体可作为 IL-22 活性的拮抗剂, 由此调节总免疫反应, 特别是 IL-22 介导的免疫反应。所公开组合物和方法可用于, 例如诊断、治疗或预防炎症性疾病、自身免疫疾病、过敏症、败血性休克、传染性病症、移植排斥、癌症和其它免疫系统紊乱。

先导克隆图



1. 特异性结合 IL-22 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:氨基酸序列如 SEQ ID NO:617 所示的 V_H 结构域和氨基酸序列如 SEQ ID NO:618 所示的 V_L 结构域。

2. 特异性结合 IL-22 的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:氨基酸序列如 SEQ ID NO:599 所示的 V_H 结构域和氨基酸序列如 SEQ ID NO:600 所示的 V_L 结构域。

3. 特异性结合 IL-22 的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(a) V_H 结构域,该 V_H 结构域包含氨基酸序列在 SEQ ID NO:602 中给出的互补决定区(CDR)1、氨基酸序列在 SEQ ID NO:603 中给出的 CDR2、和氨基酸序列在 SEQ ID NO:604 中给出的 CDR3,和 V_L 结构域,该 V_L 结构域包含氨基酸序列在 SEQ ID NO:605 中给出的 CDR1、氨基酸序列在 SEQ ID NO:606 中给出的 CDR2、和氨基酸序列在 SEQ ID NO:607 中给出的 CDR3 ;或

(b) V_H 结构域,该 V_H 结构域包含氨基酸序列在 SEQ ID NO:620 中给出的 CDR1、氨基酸序列在 SEQ ID NO:621 中给出的 CDR2、和氨基酸序列在 SEQ ID NO:622 中给出的 CDR3,和 V_L 结构域,该 V_L 结构域包含氨基酸序列在 SEQ ID NO:623 中给出的 CDR1、氨基酸序列在 SEQ ID NO:624 中给出的 CDR2、和氨基酸序列在 SEQ ID NO:625 中给出的 CDR3。

4. 权利要求 1 到 3 任一项的抗体,其中

(a) 所述抗体抑制 IL-22 与 IL-22R 或包含 IL-22R 和 IL-10R2 的受体复合物的结合 ;

(b) 所述抗体为人抗体 ;或

(c) 所述抗体为 IgG1 或 IgG4。

5. 药物组合物,其包含如权利要求 1 到 4 任一项所述的抗体。

6. 分离的核酸,其编码如权利要求 1 到 4 任一项所述的抗体。

7. 表达载体,其含有如权利要求 6 所述的核酸。

8. 用权利要求 7 所述的载体转化的宿主细胞。

9. 如权利要求 8 所述的宿主细胞,其中宿主细胞为细菌、哺乳动物细胞、酵母细胞、植物细胞或昆虫细胞。

10. 制备结合 IL-22 的抗体的方法,包括在允许抗体表达的条件下培养如权利要求 9 所述的宿主细胞,从细胞培养物中分离抗体。

11. 诊断试剂盒,其包含如权利要求 1 到 4 任一项所述的抗体。

抗人白介素 22 的抗体及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及结合白介素 22(IL-22)、特别是人 IL-22 的人抗体及其抗原结合片段,及其调节 IL-22 相关活性的用途。本文所公开的抗体可用于诊断、预防,和 / 或治疗 IL-22 相关病症,例如自身免疫病症,包括关节炎。

[0002] 发明背景

[0003] 抗原引发免疫反应并激活两最大淋巴细胞群:T 细胞及 B 细胞。接触抗原后,T 细胞增生并分化成效应细胞,而 B 细胞增生并分化成分泌抗体的浆细胞。这些效应细胞可分泌成细胞因子和 / 或应答之,所述细胞因子为淋巴细胞及其它细胞类型分泌的小蛋白质 (< 约 30kDa =。

[0004] 白介素 22(IL-22) 为与 IL-10 显示出序列同源性的 II 类细胞因子。IL-9 或 ConA 上调其在 T 细胞中的表达 (Dumoutier L. 等人, (2000)Proc Natl Acad Sci USA97(18): 10144-9)。进一步研究已证明 IL-22mRNA 的表达响应 LPS 给药而在体内诱导,且已证明 IL-22 调节象征急性期反应的参数 (Dumoutier L. 等人, (2000);Pittman D. 等人, (2001)Genes and Immunity2:172)。此外,IL-22 增强与宿主防御有关的抗微生物肽的表达,包括 β - 防卫素、S100A7、S100A8 及 S100A。Wolk 等人, Immunity,21:241-54(2004); Boniface 等人, J. Immunol.174:3695-3702(2005); Liaug 等人, J. Exp. Med., 203(10): 2271-79(2006)。综上,这些观察资料表明 IL-22 在炎症反应中有作用 (Kotenko S. V. (2002)Cytokine&Growth Factor Reviews13(3):223-40)。

[0005] 据信 IL-22 结合由 IL-22R 和 IL-10R2(II 型细胞因子受体家族 (CRF2) 的两个成员) 所组成的受体复合物 (Xie M.H. 等人 (2000)J Biol Chem275(40):31335-9;Kotenko S. V. 等人 (2001)J Biol Chem276(4):2725-32)。IL-22 受体的两条链在许多器官中组成型表达。来源于这些器官的上皮细胞系在体外应答 IL-22 (Kotenko S. V. (2002)Cytokine&GrowthFactorReviews13(3):223-40)。IL-22 诱导 JAK/STAT3 和 ERK 通路、以及其它 MAPK 通路中间体的激活 (Dumoutier L. 等人 (2000) 同前;Xie M.H. 等人 (2000) 同前;Dumoutier L. 等人 (2000)J Immunol164(4):1814-9;Kotenko S. V. 等人 (2001)JBiolChem276(4): 2725-32;Lejeune, D. 等人 (2002)JBiolChem277(37):33676-82)。

[0006] CRF2 成员有如下细胞因子的受体:INF α / β 、IFN γ 、凝血因子 VIIa、IL-10 及 IL-10 相关蛋白 IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26,以及最近鉴定的 IFN 样细胞因子 IL-28 和 IL-29 (Kotenko S. V. (2002)Cytokine&GrowthFactorReviews13(3):223-40;Kotenko, S. V. 等人 (2000)Oncogene19(21):2557-65;Sheppard, P. 等人 (2003)Nature Immunology4(1):63-8;Kotenko, S. V. 等人 (2003)Nature Immunology4(1):69-77)。除这些膜受体外,该 CRF2 家族亦包括可溶性蛋白即 IL-22 结合蛋白 (IL-22BP),其特异于 IL-22 并阻断其活性 (Dumoutier, L. 等人 (2001)JImmunol166(12):7090-5;Kotenko, S. V. 等人 (2001)J Immunol166(12):7096-103;Xu, W. 等人 (2001)Proc Natl Acad Sci USA98(17): 9511-6;Gruenberg, B. H. 等人 (2001)Genes & Immunity2(6):329-34;Wei C-C 等人 (2003) Gene & Immunity4:204-211)。虽然 IL-22 受体复合物独特于 IL-22,但是各条链 (即 IL-22R

及 IL-10R2) 与其它 CRF2 成员共享,以定义其它细胞因子包括 IL-20、IL-24(IL-22R/IL-20R2)、IL-28、IL-29(IFN- λ R1/IL-10R2) 及 IL-10(IL-10R1/IL-10R2) 的功能性受体 (Dumoutier, L. Dumoutier, L. 等人 (2001) *J. Immunol.* 167(7) :3545-9; Wang, M. 等人 (2002) *JBiolChem* 277(9) :7341-7; Parrish-Novak, J. 等人 (2002) *JBiolChem* 277(49) :47517-23; Kotenko, S. V. 等人 (1997) *EMBO J.* 16(19) :5894-903; Spencer, S. D. 等人 (1998) *JExp Med* 187(4) :571-8)。

[0007] CRF2 构成的受体的两条链都是信号转导所必需的。所述组合受体的一条链过去已经根据其对 IL-22 细胞因子的高亲和性定义为配体结合链 (例如 IFN γ R1)。另一链 (例如 IFN γ R2) 已经表征为辅链或佐链 (helper or accessory chain), 仅对 IL-22 细胞因子具最低限度的亲和力 (Kotenko, S. V. 等人 (2000) *Oncogene* 19(21) :2557-65)。就 IL-22 而言, IL-22R 为高亲和力受体亚基, 继之 IL-10R2 与 IL-22/IL-22R 复合物结合 (Li, J. 等人 (2004) *Int. Immunopharmacol.* 4(5) :673-708; Logsdon, N. J. 等人 (2002) *J. Interferon Cytokine Res* 22(11) :1099-1112)。

[0008] 发明概述

[0009] 本申请至少部分地提供了 IL-22 结合剂, 例如以高亲和力及特异性结合白介素 22 (“IL-22”) 特别是人 IL-22 的抗体及其抗原结合片段。本发明所述抗体及其抗原结合片段在本文亦分别称为“抗 IL-22 抗体”及“其片段”。在一个实施方案中, 抗体或其片段减少、抑制或拮抗 IL-22 活性。这样的抗体可通过拮抗 IL-22 活性而用以调节免疫反应或 IL-22 相关病症。在其它实施方案中, 抗 IL-22 抗体可在诊断上使用, 或作为标抗体以将治疗剂或细胞毒性剂递送至 IL-22 表达细胞。因此, 本发明所述抗 IL-22 抗体可用于诊断、治疗, 和 / 或预防 IL-22 相关病症, 例如自身免疫病症, 例如关节炎 (包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、干癣性关节炎, 狼疮相关性关节炎或强直性脊柱炎)、硬皮病、系统性红斑狼疮、HIV (人免疫缺陷病毒)、舍格伦综合症 (Sjogren's syndrome)、血管炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、皮炎 (包括异位性皮炎及湿疹性皮炎)、重症肌无力、炎症性肠病 (IBD)、克罗恩病 (Crohn's disease)、结肠炎、糖尿病 (I 型); 例如皮肤的炎症 (例如牛皮癣)、心血管系统的炎症 (例如动脉粥样硬化)、神经系统的炎症 (例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease))、肝脏的炎症 (例如肝炎)、肾脏的炎症 (例如肾炎) 及胰脏的炎症 (例如胰腺炎); 心血管紊乱, 例如胆固醇代谢紊乱、氧自由基损伤、局部缺血; 创伤愈合相关病症; 呼吸道紊乱, 例如哮喘和 COPD (例如纤维囊泡症); 急性炎症性病况 (例如内毒素血症、脓毒症及败血症、中毒性休克综合症及传染性疾病); 移植排斥及过敏症。在一个实施方案中, IL-22 相关病症为关节炎病症, 例如选自以下的一或多种的病症: 类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、干癣性关节炎或强直性脊柱炎; 呼吸道紊乱 (例如哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)); 或例如皮肤的炎症 (例如牛皮癣)、心血管系统的炎症 (例如动脉粥样硬化)、神经系统的炎症 (例如阿尔茨海默病)、肝脏的炎症 (例如肝炎)、肾脏的炎症 (例如肾炎)、胰脏的炎症 (例如胰腺炎) 以及胃肠器官的炎症, 例如结肠炎、克罗恩病及 IBD。

[0010] 因此, 本发明一方面涉及结合 IL-22、特别是人 IL-22 的分离的抗体。在某些实施方案中, 抗 IL-22 抗体可具有至少一种以下特征: (1) 为单克隆或单特异性抗体; (2) 为人抗体; (3) 为体外产生的抗体; (4) 为体内产生的抗体 (例如转基因小鼠系统); (5) 以至少

10^{12}M^{-1} 的结合常数结合 IL-22 ;(6) 以至少 10^{11}M^{-1} 的结合常数结合 IL-22 ;(7) 以至少 10^{10}M^{-1} 的结合常数结合 IL-22 ;(8) 以至少 10^9M^{-1} 的结合常数结合 IL-22 ;(9) 以至少 10^6M^{-1} 的结合常数结合 IL-22 ;(10) 以 500nM 或更低的解离常数结合 IL-22 ;(11) 以 10nM 或更低的解离常数结合 IL-22 ;(12) 以 150pM 或更低的解离常数结合 IL-22 ;(13) 以 60pM 或更低的解离常数结合 IL-22 ;(14) 以 10nM 或更低的 IC_{50} 抑制 IL-22 与 IL-22R 或 IL-22R 和 IL-10R2 的受体复合物结合 ;(15) 在一实施方案中以 1nM 或更低的 IC_{50} , 在另一实施方案中以 150pM 或更低的 IC_{50} , 在另一实施方案中以 100pM 或更低的 IC_{50} , 而在另一实施方案中以 10pM 或更低的 IC_{50} 阻断 IL-22 介导的 IL-22 受体工程化 BaF3 细胞的增殖 ;及 (16) 在一实施方案中以 1nM 或更低的 IC_{50} , 在另一实施方案中以 150pM 或更低的 IC_{50} , 而在另一实施方案中以 10pM 或更低的 IC_{50} 阻断 IL-22 介导的 HT29 细胞的 GRO α 分泌。可以如实施例所述测定 IL-22 介导的 BaF3 细胞增殖及 IL-22 介导的 HT29 细胞的 GRO α 分泌。

[0011] 本发明所述抗体的非限制性例示性实施方案在本文称为：“GIL01”、“GIL16”、“GIL45”、“GIL60”、“GIL68”、“GIL92”、“097D09”、“062A09”、“062G05”、“087B03”、“367D04”、“368D04”、“166B06”、“166G05”、“375G06”、“376B10”、“354A08”、“355B06”、“355E04” 及 “356A11”。这些抗体可以是生殖系化或非生殖系化的。在另一实施方案中, 抗体选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04。本发明所述抗体可以特异性结合 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 所结合的共同 IL-22 表位或类似表位 (例如重叠表位)。在其它实施方案中, 抗体特异性结合 IL-22 的片段, 例如具有与 SEQ ID NO :1 所示氨基酸序列相邻的至少 10、20、50、75、100、150 或 200 个氨基酸的片段或与之具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列。在其他实施方案中, 抗体竞争性抑制至少 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 中之一与其靶表位的结合。

[0012] 在一实施方案中, 本发明抗体包括 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 的 V_H 片段的 V_H 结构域、 V_L 结构域或其组合。例如抗体包括的 V_H 和 / 或 V_L 结构域具有如表 1 和 7 (就 V_H 而言, SEQ ID NO :5、23、41、59、77、95、113、131、149、167、185、203、221、239、257、275、293、311、329、347、365、383、401、419、437、455、473、491、509、527、545、563、581、599 或 617 ;就 V_L 而言, SEQ ID NO :6、24、42、60、78、96、114、132、150、168、186、204、222、240、258、276、294、312、330、348、366、384、402、420、438、456、474、492、510、528、546、564、582、600 或 618) 所示的氨基酸序列或与之基本上相同的序列 (例如与 SEQ ID NO :5、6、23、24、41、42、59、60、77、78、95、96、113、114、131、132、149、150、167、168、185、186、203、204、221、222、239、240、257、258、275、276、293、294、311、312、329、330、347、348、365、366、383、384、401、402、419、420、437、438、455、456、473、474、491、492、509、510、527、528、545、546、563、564、581、582、599、600、617 或 618 具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列, 或与其差异不超过 1、2、5、10 或 15 个氨基酸残基的序列)。

[0013] 在另一实施方案中, 本发明抗体包括选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗

体的 F_V 片段的 V_H 结构域、 V_L 结构域或其组合。在本实施方案中, 抗体或其抗原结合片段包含:

[0014] 含 SEQ ID NO :167 或 491 所示氨基酸序列的 V_H 结构域和 / 或含 SEQ IDNO :168 或 492 所示氨基酸序列的 V_L 结构域 (087B03);

[0015] 含 SEQ ID NO :293 或 545 所示氨基酸序列的 V_H 结构域和 / 或含 SEQ IDNO :294 或 546 所公开的氨基酸序列的 V_L 结构域 (354A08);

[0016] 含 SEQ ID NO :203 或 617 所示氨基酸序列的 V_H 结构域和 / 或含 SEQ IDNO :204 或 618 所示氨基酸序列的 V_L 结构域 (368D04); 或

[0017] 含 SEQ ID NO :347 或 599 所示氨基酸序列的 V_H 结构域和 / 或含 SEQ IDNO :348 或 600 所示氨基酸序列的 V_L 结构域 (356A11)。

[0018] 在另一实施方案中, 抗体包括由这样的核酸编码的 V_H 和 / 或 V_L 结构域, 所述核酸具有如表 1 及 7 (就 V_H 而言, SEQ ID NO :14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356、374、392、410、428、446、464、482、500、518、536、554、572、590、608 或 626, 且就 V_L 而言, SEQ ID NO :15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357、375、393、411、429、447、465、483、501、519、537、555、573、591、609 或 627) 所示的核苷酸序列或与之基本上相同的序列 (例如与 SEQ IDNO :14、15、32、33、50、51、68、69、86、87、104、105、122、123、140、141、158、159、176、177、194、195、212、213、230、231、248、249、266、267、284、285、302、303、320、321、338、339、356、357、374、375、392、393、410、411、428、429、446、447、464、465、482、483、500、501、518、519、536、537、554、555、572、573、590、591、608、609、626 或 627 具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列, 或与其差异不超过 1、2、3、6、15、30 或 45 个核苷酸的序列)。

[0019] 在其它实施方案中, 抗体包括的 F_V 结构域具有如表 1 及 7 (SEQ ID NO :7、25、43、61、79、97、115、133、151、169、187、205、223、241、259、277、295、313、331、349、367、385、403、421、439、457、475、493、511、529、547、565、583、601 或 619) 所示的氨基酸序列与之基本上相同的序列 (例如与 SEQ ID NO :7、25、43、61、79、97、115、133、151、169、187、205、223、241、259、277、295、313、331、349、367、385、403、421、439、457、475、493、511、529、547、565、583、601 或 619 具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列, 或与其差异不超过 1、2、5、10、15、20、30 或 35 个氨基酸残基的序列)。在另一实施方案中, 本发明抗体包括选自 356A11 (SEQ ID NO :349 或 601)、354A08 (SEQ ID NO :295 或 547)、087B03 (SEQ ID NO :169 或 493) 和 368D04 (SEQ ID NO :205 或 619) 的抗体的 F_V 结构域。在另一实施方案中, 抗体包括由这样的核酸编码的 F_V 结构域, 所述核酸具有如表 1 及 7 (SEQ IDNO :16、34、52、70、88、106、124、142、160、178、196、214、232、250、268、286、304、322、340、358、376、394、412、430、448、466、484、502、520、538、556、574、592、610 或 628) 所示的核苷酸序列或与之基本上相同的序列 (例如与 SEQ ID NO :16、34、52、70、88、106、124、142、160、178、196、214、232、250、268、286、304、322、340、358、376、394、412、430、448、466、484、502、520、538、556、574、592、610 或 628 具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列, 或与其差异不超过 1、2、3、6、15、30、45、60、90 或 105 个核苷酸的序列)。又在其它实施方案中, 抗体包含这些 V_H 及 V_L 结构域中的至少一个互补决定区 (CDR)。例如抗体可

包括 V_H 结构域的 1、2 或 3 个 CDR, 所述 V_H 结构域具有如表 1 及 7 (SEQ ID NO :5、7、8、9、10、23、25、26、27、28、41、43、44、45、46、59、61、62、63、64、77、79、80、81、82、95、97、98、99、100、113、115、116、117、118、131、133、134、135、136、149、151、152、153、154、167、169、170、171、172、185、187、188、189、190、203、205、206、207、208、221、223、224、225、226、239、241、242、243、244、257、259、260、261、262、275、277、278、279、280、293、295、296、297、298、311、313、314、315、316、329、331、332、333、334、347、349、350、351、352、365、367、368、369、370、383、385、386、387、388、401、403、404、405、406、419、421、422、423、424、437、439、440、441、442、455、457、458、459、460、473、475、476、477、478、491、493、494、495、496、509、511、512、513、514、527、529、530、531、532、545、547、548、549、550、563、565、566、567、568、581、583、584、585、586、599、601、602、603、604、617、619、620、621 或 622) 所示的氨基酸序列或所述序列中所包含的氨基酸序列或与之基本上同源的序列 (例如与之具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列)。在另一实施方案中, 本发明抗体包括选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗体的 V_H 结构域的 1、2 或 3 个 CDR。在本实施方案中, 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区, 所述重链可变区包含:

[0020] a) SEQ ID NO :170 或 494 ;b) SEQ ID NO :171 或 495 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :172 或 496 (087B03) ;

[0021] a) SEQ ID NO :296 或 548 ;b) SEQ ID NO :297 或 549 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :298 或 550 (354A08) ;

[0022] a) SEQ ID NO :206 或 620 ;b) SEQ ID NO :207 或 621 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :208 或 622 (368D04) ;或

[0023] a) SEQ ID NO :350 或 602 ;b) SEQ ID NO :351 或 603 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :352 或 604 (356A11) 。

[0024] 在另一实施方案中, 抗体可包括 V_L 结构域的 1、2 或 3 个 CDR, 所述 V_L 结构域具有如表 1 及 7 (SEQ ID NO :6、7、11、12、13、24、25、29、30、31、42、43、47、48、49、60、61、65、66、67、78、79、83、84、85、96、97、101、102、103、114、115、119、120、121、132、133、137、138、139、150、151、155、156、157、168、169、173、174、175、186、187、191、192、193、204、205、209、210、211、222、223、227、228、229、240、241、245、246、247、258、259、263、264、265、276、277、281、282、283、294、295、299、300、301、312、313、317、318、319、330、331、335、336、337、348、349、353、354、355、366、367、371、372、373、384、385、389、390、391、402、403、407、408、409、420、421、425、426、427、438、439、443、444、445、456、457、461、462、463、474、475、479、480、481、492、493、497、498、499、510、511、515、516、517、528、529、533、534、535、546、547、551、552、553、564、565、569、570、571、582、583、587、588、589、600、601、605、606、607、618、619、623、624 或 625) 所示的氨基酸序列或所述序列中所包含的氨基酸序列或与之基本上相同的序列 (例如与之具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列)。在另一实施方案中, 本发明抗体包括选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗体的 V_L 结构域的 1、2 或 3 个 CDR。在本实施方案中, 抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区, 所述轻链可变区包含:

[0025] a) SEQ ID NO :173 或 497 ;b) SEQ ID NO :174 或 498 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :175 或 499 (087B03) ;

[0026] a) SEQ ID NO :299 或 551 ;b) SEQ ID NO :300 或 552 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :301 或 553 (354A08) ;

[0027] a) SEQ ID NO :209 或 623 ;b) SEQ ID NO :210 或 624 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :211 或 625 (368D04) ;或

[0028] a) SEQ ID NO :353 或 605 ;b) SEQ ID NO :354 或 606 ;和 / 或 c) SEQ IDNO :355 或 607 (356A11) 。

[0029] 又在另一实施方案中, 抗体包含 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 的 V_H 结构域的 H3 片段, 例如具有如表 1 及 7 (SEQ ID NO :10、28、46、64、82、100、118、136、154、172、190、208、226、244、262、280、298、316、334、352、370、388、406、424、442、460、478、496、514、532、550、568、586、604 或 622) 所述氨基酸序列或与之基本上相同序列 (例如与之具有至少约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列) 的 H3 片段。

[0030] 本发明抗体可以是全长的 (例如包括至少一条完整的重链及至少一条完整的轻链) 或可以仅包括抗原结合片段 (例如 Fab、 $F(ab')_2$ 、 F_V 、单链 F_V 片段、Fd 片段或 dAb 片段)。抗体可与包括选自以下任一种的恒定区或其部分: K、 λ 、 α 、 γ 、 δ 、 ϵ 和 μ 恒定区基因。例如, 可以使用多个同种型的重链恒定区, 包括 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgM、IgA₁、IgA₂、IgD 和 IgE。轻链恒定区可选自 K 或 λ 。抗体可以是 IgG 或其亦可以是 IgG_{1K} 或 IgG_{1 λ} 。

[0031] 本文所述抗 IL-22 抗体可以进行衍生或与其他功能性分子 (诸如另一肽或蛋白质 (例如 Fab 片段)) 相连。例如本发明的抗体可以与至少一种其它分子实体如其他抗体 (例如双特异性或多特异性抗体)、毒素、放射性同位素、细胞毒性剂或细胞生长抑制剂功能性相连 (例如通过化学偶联、基因融合、非共价缔合或以其它方式)。

[0032] 本发明的另一方面涉及包括至少一种抗 IL-22 抗体及可药用载体的药物组合物。药物组合物可进一步包括至少一种抗 IL-22 抗体及至少一种治疗剂 (例如, 如本文更为详述的细胞因子及生长因子抑制剂、免疫抑制剂、抗炎剂、代谢抑制剂、酶抑制剂、细胞毒性剂、细胞生长抑制剂或它们的组合的组合。抗 IL-22 抗体及治疗剂的组合亦落入本发明的范围。本发明所述组合物及组合可用以调节与 IL-22 有关的炎症, 例如, 介由其受体通过调节 IL-22 的信号传递而实现, 除了潜在活化及组织局限性免疫细胞之外, 所述受体还位于多种组织的上皮细胞, 包括但不限于以下的上皮细胞: 胰脏、皮肤、肺、肠、肝、肾、唾液腺和血管内皮。

[0033] 本发明的另一方面涉及治疗罹患 IL-22 相关病症的受试者的方法。方法包括向受试者给药足以抑制免疫细胞的至少一种 IL-22 活性的量的抗 IL-22 抗体, 由此治疗 IL-22 相关病症。

[0034] 抗 IL-22 抗体可单独或与如本文所述的其它治疗剂一起向受试者给药。受试者可以是哺乳动物, 例如人。例如, 可使用所述方法治疗罹患 IL-22 相关病症的受试者, 如自身免疫病症, 例如关节炎 (包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、干燥性关节炎, 狼疮相关性关节炎或强直性脊柱炎)、硬皮病、系统性红斑狼疮、HIV、舍格伦综合症、血管炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、皮炎 (包括异位性皮炎及湿疹性皮炎)、重症肌无力、炎症性肠病 (IBD)、克罗恩病、结肠炎、糖尿病 (I 型); 例如皮肤的炎症 (例

如牛皮癣)、心血管系统的炎症(例如动脉粥样硬化)、神经系统的炎症(例如阿尔茨海默病)、肝脏的炎症(例如肝炎)、肾脏(例如肾炎)及胰脏(例如胰腺炎)的炎症;心血管紊乱,例如胆固醇代谢紊乱、氧自由基损伤、局部缺血;创伤愈合相关病症;呼吸道紊乱,例如哮喘及 COPD(例如纤维囊泡症);急性炎症(例如内毒素血症、脓毒症及败血症、中毒性休克综合征及传染性疾病);移植排斥及过敏症。在一实施方案中,IL-22 相关病症为关节炎病症,例如选自以下的一或多种的病症:类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、干燥性关节炎或强直性脊柱炎;呼吸道紊乱(例如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD));或,例如皮肤的炎症(例如牛皮癣)、心血管系统的炎症(例如动脉粥样硬化)、神经系统的炎症(例如阿尔茨海默病)、肝脏的炎症(例如肝炎)、肾脏的炎症(例如肾炎)、胰脏的炎症(例如胰腺炎)和胃肠器官的炎症,例如结肠炎、克罗恩病及 IBD。

[0035] 本发明的另一方面涉及降低、抑制或减少受试者急性期反应的方法。方法包括向受试者给药足以降低、抑制或减少受试者急性期反应的量的 IL-22 结合剂,例如 IL-22 拮抗剂(例如,本文所述的抗 IL-22 抗体或其片段)。在一实施方案中,受试者为哺乳动物,例如罹患 IL-22 相关病症的人,例如包括呼吸道紊乱、炎症性紊乱及自身免疫病症。在一实施方案中,IL-22 结合剂局部性给药,例如局部、皮下或不经全身循环的其它给药方式。

[0036] 在另一方面,可使用 IL-22 结合剂以改变免疫反应的类型和/或增加用以免疫受试者的疫苗制剂的效力。例如本发明抗 IL-22 抗体可以在免疫接种之前、期间和/或其后给药以增加疫苗效力。在一实施方案中,疫苗制剂含有一或多种 IL-22 拮抗剂及抗原,即免疫原,例如包括病毒、细菌或肿瘤抗原。在另一实施方案中,IL-22 拮抗剂和免疫原分开给药,例如彼此相隔在 1 小时、3 小时、一天或两天之内。

[0037] 本发明另一方面提供一种体外检测样品中存在 IL-22 的方法。样品可包括生物样品,诸如血清、血浆、组织及活检切片。所述方法可用以诊断病症,诸如本文所述的 IL-22 相关病症。所述方法包括:(1) 以抗 IL-22 抗体接触样品或对照样品,和(2) 检测抗 IL-22 抗体与样品或对照样品之间的复合物形成,其中相对于对照样品,样品中复合物形成统计学显著的变化表示样品中存在 IL-22。

[0038] 本发明另一方面提供一种体内检测 IL-22 存在的方法(例如对受试者体内成像)。所述方法可用以诊断病症,例如本文所述的 IL-22 相关病症。所述方法包括:(1) 在允许抗体结合 IL-22 的条件下,向受试者或对照受试者给药抗 IL-22 抗体,和(2) 检测抗体与 IL-22 之间的复合物形成,其中相对于对照、例如对照受试者,受试者体内复合物形成统计学显著的变化表示存在 IL-22。

[0039] 抗体可直接或间接地以可检测物质标记,以利于结合或未结合抗体的检测。适宜的可检测物质包括多种酶、辅基、荧光物质、发光物质及放射性物质。

[0040] 本发明另一方面提供一种将药剂、例如治疗剂或细胞毒性剂在体内递送或靶向至 IL-22 表达细胞的方法。所述方法包括在允许抗体结合 IL-22 的条件下向受试者给药抗 IL-22 抗体。抗体可以与第二治疗部分如毒素偶联。

[0041] 本公开提供来自 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 和 356A11 的 V_H 及 V_L 结构域的核酸序列。亦提供含来自 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、

354A08、355B06、355E04 和 356A11 的至少一个 CDR 的核酸序列。本公开亦提供含有这样的核酸的载体及宿主细胞。

[0042] 本公开还提供制备新 V_H 和 V_L 结构域以及含所有或部分衍生自 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 的 V_H 或 V_L 结构域的这类结构域的功能性抗体。

[0043] 本公开的另外方面部分公开在本说明书中，部分因本说明书而显而易见，或可通过实施本发明而获悉。本发明如权利要求书所示并在其中特别阐释，且公开内容不应解释为对权利要求书范围的限制。以下详述的说明书包括本发明多种实施方案的例示性陈述，并非是对所要求保护的发明的限制。附图构成申请文件的一部分，其与说明书一起仅用以阐明实施方案而非限制本发明。

[0044] 附图的简短说明

[0045] 图 1. 亲本抗 IL-22scFv 克隆在 IL-22 受体复合物测定即 bio. IL-22 结合 IL-22 受体复合物 DELFIA 竞争测定中的效力。

[0046] 图 2. 先导 scFv 克隆在 IL-22 受体复合物测定即 bio. IL-22 结合 IL-22 受体复合物 DELFIA 竞争测定中的谱图。(A)GIL1 衍生的。(B)GIL16 衍生的。(C)GIL16、GIL60、及 GIL68 衍生的。(D)GIL60 衍生的。(E)GIL68 衍生的。(F)GIL68 衍生的。(G)GIL92 衍生的。

[0047] 图 3. IgG 在基于 GRO α 细胞的测定中的效力。优化的 GIL-IgG 在 huIL-22GRO α 测定中的效力。(A) 生殖系化 IgG。(B) 非生殖系化 IgG。

[0048] 图 4. ELISA 试验中 IL-22 抗体的物种交叉反应性。优化的 GIL-IgG 特异性地与 IL-22 结合。(A) 生殖系化 IgG。(B) 非生殖系化 IgG。

[0049] 图 5. 人 IL-22 的氨基酸及核苷酸序列。人 IL-22 的核苷酸序列为 SEQ ID NO :2 且包括多聚 (A) 尾巴。所公开的核苷酸序列包括开放读框，且对应于前述核苷酸序列的全长 IL-22 蛋白的氨基酸序列如 SEQ ID NO :1 所示。成熟 IL-22 的氨基酸序列对应于 SEQ ID NO :1 大约第 34-179 位氨基酸。

[0050] 图 6. 小鼠 IL-22 的氨基酸及核苷酸序列。

[0051] 图 7. 非生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 及 356A11 的氨基酸及核苷酸序列，包括 V_H 和 V_L 结构域及 CDR(H1、H2、H3、L1、L2 和 L3)。

[0052] 图 8. 生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、062A09、087B03、166B06、166G05、354A08、355B06、355E04、356A11 及 368D04 的氨基酸及核苷酸序列，包括 V_H 和 V_L 结构域及 CDR(H1、H2、H3、L1、L2 和 L3)。

[0053] 图 9. 非生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 及 356A11 的 scFv 氨基酸及核苷酸序列，CDR(H1、H2、H3、L1、L2 和 L3) 以下划线标出。

[0054] 图 10. 生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、062A09、087B03、166B06、166G05、354A08、355B06、355E04、356A11 及 368D04 的 scFv 氨基酸及核苷酸序列，CDR(H1、H2、H3、L1、L2 和 L3) 以下划线标出。

[0055] 发明详述

[0056] I. 定义

[0057] 为了使本发明可更容易理解,首先定义某些术语。另外的定义在详细说明中通篇阐释。

[0058] 术语“抗体”是指免疫球蛋白或其片段,包括含抗原结合片段或抗原结合结构域的任何多肽。该术语包括但不限于:多克隆抗体、单克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体、非特异性抗体、人源化抗体、人抗体、单链抗体、嵌合抗体、合成抗体、重组抗体、杂合抗体、突变抗体、移植抗体和体外产生的抗体。除非前面出现措辞“完整”,否则术语“抗体”包括抗体片段,如 Fab、F(ab')₂、F_v、scF_v、Fd、dAb 和保留抗原结合功能的其它抗体片段。通常这样的片段包含抗原结合结构域。

[0059] 术语“抗原结合结构域”及“抗原结合片段”是指抗体分子的一部分,其包含负责抗体抗原特异性结合的氨基酸。被抗体特异性地识别和结合的抗原部分称为“表位”。抗原结合结构域可包含抗体轻链可变区 (V_L) 及抗体重链可变区 (V_H);然而其不必两者均包含。例如, Fd 片段具有两个 V_H 区,且通常仍保留完整抗原结合结构域的一些抗原结合功能。抗体的抗原结合片段的实例包括 (1) Fab 片段,具有 V_L、V_H、C_L 及 C_H1 结构域的单价片段;(2) F(ab')₂ 片段,具有两个 Fab 片段的双价片段,在铰链区通过二硫桥彼此相连;(3) Fd 片段,具有两 V_H 及 C_H1 结构域;(4) F_v 片段,具有单臂抗体的 V_L 及 V_H 结构域;(5) dAb 片段 (Ward 等人, (1989) Nature 341 :544-546),具有 V_H 结构域;(6) 分离的互补决定区 (CDR);和 (7) 单链 F_v (scF_v)。虽然 F_v 片段的两结构域即 V_L 及 V_H 由不同的基因编码,但是它们可以利用重组方法通过合成接头连接在一起,所述接头能够使它们制备为单条蛋白链,其中 V_L 及 V_H 区配对形成单价分子(称为单链 F_v (scF_v);参见例如 Bird 等人 (1988) Science 242 :423-426 ;及 Huston 等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 :5879-5883)。这些抗体片段系使用本领域技术人员公知的常规技术获得,且以如同完整抗体的方式评价所述片段的功能。

[0060] 术语“有效量”是指足以调节 IL-22 活性以改善临床症状或获得期望生物结果的剂量或含量,例如降低 T 细胞和 / 或 B 细胞活性、抑制自身免疫、抑制移植排斥等。

[0061] 术语“人抗体”包括具有基本上对应于本领域已知的人生殖系免疫球蛋白序列的可变及恒定区,包括例如由 Kabat 等人所述的序列(见 Kabat 等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版,美国卫生与人类服务部国立卫生研究院 (U. S. Department of Health and Human Services, NIH) 出版号 No. 91-3242)。本发明的人抗体可包括不是人生殖系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如通过体外随机或定点诱变或通过体内体细胞突变而引入的突变),例如 CDR、且尤其 CDR3 中的突变。人抗体中 1、2、3、4、5 个或 5 个以上的位置可替换为不是人生殖系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基。

[0062] 短语“抑制”或“拮抗”IL-22 活性及其同源词是指由于结合抗 IL-22 抗体而减少、抑制或以其他方式削减 IL-22 的至少一种活性,其中减少是相对于无相同抗体存在下的 IL-22 的活性而言。可使用本领域已知的任何技术测定活性,包括,例如如实施例 7 及 9 中所述的技术。抑制或拮抗作用并不必然表明 IL-22 多肽生物活性的总削减。活性的减少可以是约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或更高。

[0063] 术语“白介素 22”或“IL-22”是指能够结合 IL-22R 和 / 或 IL-22R 与 IL-10R2 的受体复合物的 II 类细胞因子(其可以是哺乳动物的细胞因子),具有至少一种以下特征:(1) 天然存在的哺乳动物 IL-22 多肽(全长或成熟形式)的氨基酸序列或其片段,例如 SEQ ID

NO:1(人)或SEQ ID NO:3(鼠)所示的氨基酸序列或其片段;(2)与SEQ ID NO:1或其第34-179位氨基酸(人)或SEQ ID NO:3(鼠)或其片段所示的氨基酸序列基本上相同的氨基酸序列,例如与之具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%的同一性;(3)由天然存在的哺乳动物IL-22核苷酸序列或其片段(例如SEQ ID NO:2或第71-610位核苷酸(人)或SEQ ID NO:4(鼠)或其片段)编码的氨基酸序列;(4)由这样的核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述核苷酸序列与如SEQ ID NO:2或其第71-610位核苷酸(人)或SEQ ID NO:4(鼠)或其片段所示的核苷酸序列基本上相同,例如与之具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%的同一性;(5)由这样的核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述核苷酸序列为天然存在的IL-22核苷酸序列或其片段[例如SEQ ID NO:2(人)或SEQ ID NO:4(鼠)或其片段]的简并序列;或(6)与前述核苷酸序列在严谨条件、例如高严谨条件下杂交的核苷酸序列。IL-22可以与哺乳动物来源[例如人或小鼠]的IL-22R和/或IL-22R与IL-10R2的受体复合物结合。

[0064] 人IL-22的核苷酸序列及预测的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:1所示。人IL-22的成熟氨基酸序列对应于SEQ ID NO:1的第34-179位氨基酸。重组人IL-22的分析揭示了许多结构域(Nagem等人(2002)Structure,10:1051-62;美国专利申请US2002/0187512A1)。

[0065] 术语“IL-22活性”是指由于IL-22结合由细胞上的IL-22R及IL-10R2所组成的受体复合物而引发或中断的至少一种细胞过程。IL-22活性包括但不限于以下至少一种:(1)结合IL-22R或IL-22R与IL-10R2的受体复合物(例如具有或不具有人IL-10R2的人IL-22R);(2)与信号转导分子(例如JAK-1)缔合;(3)刺激STAT蛋白(例如STAT5、STAT3或其组合)的磷酸化;(4)活化STAT蛋白;和(5)调节(例如增加或降低)上皮细胞、成纤维细胞或免疫细胞的增殖、分化、效应细胞功能、细胞溶解活性、细胞因子分泌、存活或它们的组合。上皮细胞包括但不限于:皮肤细胞、肠细胞、肾细胞以及内皮细胞。成纤维细胞包括但不限于滑膜成纤维细胞。免疫细胞可以包括CD8+及CD4+细胞、NK细胞、B细胞、巨噬细胞和巨核细胞。IL-22活性可在体外测定,例如使用如实施例2及6所述的IL-22受体抑制测定、实施例9所述的GRO α 分泌测定或实施例7所述的BAF3增殖测定。IL-22活性亦可在体内测定,例如如实施例13所述,对免疫反应或病症的进程进行评分。

[0066] 如本文使用,“体外产生的抗体”是指其中所有或部分可变区(例如至少一个CDR)在非免疫细胞选择(例如体外噬菌体展示、蛋白质芯片或可测试候选序列与抗原结合的能力的任何其它方法)中产生。此术语不包括通过免疫细胞中的基因组重排而产生的序列。

[0067] 术语“分离的”是指基本上脱离其天然环境的分子。例如,分离的蛋白质基本上不含细胞材料或来自获取之的细胞或组织源的其它蛋白质。此术语亦指就药物组合物而言,分离蛋白质是基本上纯的、或至少70-80%(w/w)纯、或至少80-90%(w/w)纯、或至少90-95%纯度或至少95%、96%、97%、98%、99%,或100%(w/w)纯的制品。

[0068] 用语“同一性百分比”是指至少两不同序列间的相似性。同一性百分比可通过以下标准比对算法而测定:例如由Altschul等人所述的基础局部比对算法工具(Basic Local Alignment Tool)(BLAST)((1990)J. Mol. Biol., 215:403-410);Needleman等人的算法((1970)J. Mol. Biol., 48:444-453);或Meyers等人的算法((1988)Comput. Appl. Biosci., 4:11-17)。参数集可以是Blosum62计分矩阵,空位罚分12、空位延伸罚分4和移码空位罚

分 5。亦可使用已并入 ALIGN 程序（第 2.0 版）的 E. Meyers 及 W. Miller 的算法（(1989) CABIOS, 4 :11-17），利用 PAM120 权重残基表、空位长度罚分 12 及空位罚分 4，来测定两个氨基酸或核苷酸序列间的同一性百分比。同一性百分比通常通过比较相似长度的序列而计算。

[0069] 术语“谱库 (repertoire)”是指全部或部分由编码至少一种免疫球蛋白的至少一种序列衍生的至少一种核苷酸序列。可通过重链 V、D、J 区段以及轻链 V 与 J 区段的体内重排而产生序列。或者，可由对重排发生（例如体外刺激）有反应的细胞产生序列。或者，部分或所有序列可通过 DNA 剪接、核苷酸合成、诱变和其它方法（见美国专利 5,565,332）而获得。谱库可仅包括一种序列或可包括多种序列，包括基因多样性库中的序列。

[0070] 术语“特异性结合”是指两个分子形成在生理条件下相对稳定的复合物。特异性结合的特征在于高亲和力、低至中的结合能力；这有别于非特异性结合，后者通常具有低亲和力、中至高的结合能力。通常，当结合常数 K_A 高于 $10^6 M^{-1}$ 时，结合被视为是特异性的。必要的情况下，可以通过改变结合条件减少非特异性结合，而不会实质上影响特异性结合。熟练的技术人员可通过使用常规技术对适宜的结合条件如抗体浓度、溶液的离子强度、进行结合的温度及时间、封闭剂（例如血清白蛋白、乳酪蛋白）的浓度等进行优化。举例说明性条件公开在实施例 3 中，但是普通技术人员已知的其它条件皆落入本发明的范围。

[0071] 如本文使用，术语“严谨”描述杂交和洗涤条件。严谨条件为本领域技术人员公知，且可见于 Current Protocols in Molecular Biology, JohnWiley&Sons, N. Y. (1989), 6. 3. 1-6. 3. 6。水性及非水性方法系描述在参考资料中且任一种均可使用。严谨杂交条件的一个实例为于约 45°C 在 $6\times$ 氯化钠/柠檬酸钠 (SSC) 中进行杂交，继而是于 50°C 在 $0.2\times$ SSC、0.1% SDS 中进行至少一次洗涤。严谨杂交条件的另一实例为于约 45°C 在 $6\times$ SSC 中进行杂交，继而是于 55°C 在 $0.2\times$ SSC、0.1% SDS 中进行至少一次洗涤。严谨杂交条件的另一个实例为于约 45°C 在 $6\times$ SSC 中进行杂交，继而是于 60°C 在 $0.2\times$ SSC、0.1% SDS 中进行至少一次洗涤。严谨杂交条件的另一实例为于约 45°C 在 $6\times$ SSC 中进行杂交，继而是于 65°C 在 $0.2\times$ SSC、0.1% SDS 中进行至少一次洗涤。高严谨条件包括于 65°C 在 0.5M 磷酸钠、7% SDS 中进行杂交，继而是于 65°C，在 $0.2\times$ SSC、1% SDS 中进行至少一次洗涤。

[0072] 用语“基本上如... 所示”、“基本上相同”或“基本上同源”意指有关的氨基酸或核苷酸序列（例如 CDR、 V_H 或 V_L 结构域）与所阐释的序列相同或无实质差异（保守氨基酸取代）。无实质差异包括微小的氨基酸改变，如在指定区域的 5 氨基酸序列中进行 1 或 2 个取代。就抗体而言，第二抗体与第一抗体具有相同的特异性，且具有第一抗体至少 50% 的亲和力。

[0073] 与本文所公开的序列基本上相同或同源的序列（例如至少约 85% 序列同一性）亦为本申请的一部分。在一些实施方案中，序列同一性可以是约 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高。或者，当核酸区段在选择性杂交条件（例如高严谨杂交条件）下与互补链杂交时，则存在基本上同一性或同源性。核酸可存在于全细胞中、细胞裂解物中或以部分纯化或基本上纯的形式存在。

[0074] 术语“治疗剂”为治疗或协助治疗医学病症的物质。治疗剂可包括但不限于：以补偿抗 IL-22 抗体的 IL-22 活性的方式调节免疫细胞或免疫反应的物质。治疗剂的非限制性实例及用途描述于本文。

[0075] 如本文使用,抗 IL-22 抗体的“治疗有效量”是指经过对受试者(如病人)进行单剂或多剂给药,抗体的量能有效治疗、预防、治愈、延缓、减轻病症或复发病症的严重性,和/或改善至少其至少一种症状,或延长受试者的存活时间,长于无此类治疗的预期存活时间。

[0076] 术语“治疗”是指治疗或预防措施。对罹患医学病症的受试者或最终可能会罹患病症的受试者给予治疗,以预防、治愈、延缓、减轻病症或复发病症的严重性,和/或改善其一或多种症状,或延长受试者的存活时间,长于无此类治疗的预期存活时间。

[0077] II. 抗 IL-22 抗体

[0078] 本公开提供包含新颖抗原结合片段的新颖抗 IL-22 抗体。

[0079] 本领域技术人员已知的众多方法皆适用于获得抗体或其抗原结合片段。例如可使用重组 DNA 方法制备抗体(美国专利 4,816,567)。亦可根据已知方法通过产生杂交瘤而生产单克隆抗体(见例如 Kohler 和 Milstein(1975)Nature, 256:495-499)。然后使用标准方法,如酶联免疫吸附试验(ELISA)及表面等离子体共振(BIACORE™)分析,筛选以这种方式形成的杂交瘤,以鉴定产生能够与指定抗原特异性结合的抗体的一个或多个杂交瘤。任何形式的指定抗原皆可作为免疫原,例如重组抗原、天然存在的形式、任何变体或其片段,及其抗原性肽。

[0080] 制备抗体的一种例示性方法包括筛选蛋白质表达文库,例如噬菌体或核糖体展示文库。噬菌体展示技术描述在例如以下资料中:Ladner 等人,美国专利号 5,223,409;Smith(1985)Science228:1315-1317;Clackson 等人(1991)Nature, 352:624-628;Marks 等人(1991)J. Mol. Biol., 222:581-597W092/18619;W091/17271;W092/20791;W092/15679;W093/01288;W092/01047;W092/09690;及 W090/02809。

[0081] 除所述展示文库的使用外,可使用指定抗原以免疫非人动物,例如啮齿类动物,如小鼠、仓鼠或大鼠。在一实施方案中,非人动物包括人免疫球蛋白基因的至少一部分。例如,有可能使用人免疫球蛋白基因座(Ig loci)的大片段工程化的小鼠抗体生产缺陷型的小鼠株系。使用杂交瘤技术,可制备并选择衍生自所述基因的具有期望特异性的抗原特异性单克隆抗体。见例如 XENOMOUSE™,Gree 等人(1994)Nature Genetics7:13-21、US2003-0070185、1996 年 10 月 31 日公开的 W096/34096 和 1996 年 4 月 29 日递交的 PCT 申请 PCT/US96/05928。

[0082] 在另一实施方案中,自非人动物获得单克隆抗体,然后可使用本领域公知的重组 DNA 技术制备经修饰的抗体,例如人源化、去免疫化、嵌合抗体。制备嵌合抗体的多种方法业已描述。见例如 Morrison 等人,Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81:6851,1985;Takeda 等人,Nature314:452,1985;Cabilly 等人,美国专利 4,816,567;Boss 等人,美国专利 4,816,397;Traaguchi 等人,欧洲专利公开 EP171496;欧洲专利公开 0173494;英国专利 GB2177096B。例如,亦可使用表达人重链及轻链基因但是不能表达内源性小鼠免疫球蛋白重链及轻链基因的转基因小鼠来生产人源化抗体。Winter 描述了可用以制备本文所述的人源化抗体的例示性 CDR 移植方法(美国专利 5,225,539)。特定人抗体的所有 CDR 可替换为非人 CDR 的至少一部分,或仅有些 CDR 可替换为非人 CDR。仅需要替换人源化抗体与预定抗原结合所需的 CDR。

[0083] 可通过将不直接参与抗原结合的 F_v 可变结构域替换为来自人 F_v 可变结构域的等同序列,而产生人源化抗体或其片段。产生人源化抗体或其片段的例示性方法由:

Morrison(1985)Science229:1202-1207;Oi 等人 (1986)Bio Techniques4:214;及美国专利 5,585,089;美国专利 5,693,761;美国专利 5,693,762;美国专利 5,859,205;美国专利 6,407,213 提供。这些方法包括分离、操纵和表达编码至少一种重链或轻链中的所有或部分免疫球蛋白 F_v 可变结构域的核酸序列。如上所述,这样的核酸可由产生抗预定靶标的抗体的杂交瘤以及其它来源获得。然后可将编码人源化抗体分子的重组 DNA 克隆入适宜的表达载体内。

[0084] 在某些实施方案中,可通过引入保守性取代、共有序列取代、生殖系取代和/或回复突变而对人源化抗体进行优化。可通过本领域已知的几种技术中的任一种制备这样的经改变的免疫球蛋白分子(见例如 Teng 等人,Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 80:7308-7312, 1983;Kozbor 等人,ImmunologyToday, 4:7279,1983;Olsson 等人,Meth. Enzymol., 92:3-16,1982),且可根据 PCT 公开 W092/06193 或 EP0239400 的教导而制备。

[0085] 亦可通过特异性缺失人 T 细胞表位或通过 W098/52976 及 W000/34317 中所公开的“去免疫化”方法来修饰抗体或其片段。简言之,可分析抗体的重链及轻链可变结构域中结合 MHC II 类的肽;这些肽代表潜在的 T 细胞表位(如 W098/52976 及 W000/34317 中所定义)。为检测潜在的 T 细胞表位,可应用称为“肽穿线法(peptide threading)”的计算机建模方法,此外如 W095/52976 及 W000/34317 所述,可在人 MHC II 类结合肽数据库中搜索 V_H 及 V_L 序列中存在的基序。这些基序结合 18 种主要 MHC II 类 DR 同种异型中的任一种,因此构成潜在的 T 细胞表位。可通过取代可变结构域中的少数氨基酸残基或优选通过单一氨基酸取代而消除所检测的潜在 T 细胞表位。通常进行保守性取代。通常,但并非绝对,可使用人生殖系抗体序列位置上共有的氨基酸。人生殖系序列公开在以下资料中:例如 Tomlinson 等人(1992)J. Mol. Biol., 227:776-798;Cook, G. P. 等人(1995)Immunol. Today Vol. 16(5):237-242;Chothia, D. 等人(1992)J. Mol. Biol. 227:799-817;及 Tomlinson 等人(1995)EMBOJ. 14:4628-4638。V BASE 目录提供人免疫球蛋白可变区序列的综合目录(由 Tomlinson, I. A. 等人汇编, MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK)。这些序列可作为人序列例如构架区及 CDR 的来源。例如,如美国专利 6,300,064 所述,亦可使用共有人构架区。

[0086] 在某些实施方案中,抗体可含有经改变的免疫球蛋白恒定区或 Fc 区。例如根据本文教导所制备的抗体可以更强地或以更高的特异性结合效应分子如补体和/或 Fc 受体,这可以控制抗体的几种免疫功能,如效应细胞活性、裂解作用、补体介导的活性、抗体清除率和抗体半衰期。结合抗体(例如 IgG 抗体)的 Fc 区的典型 Fc 受体包括但不限于以下的受体:Fc γ RI、Fc γ RII 和 Fc γ RIII 与 FcRn 亚类,包括这些受体的等位基因变体或备选剪接形式。Fc 受体在 Ravetch 和 Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92, 1991;Capel 等人, Immunomethods4:25-34, 1994;及 de Haas 等人, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41, 1995 中有综述。

[0087] 关于另外的抗体制备技术,见 Antibodies:A Laboratory Manual, Harlow 等人编辑, Gold Spring Harbor Laboratory, 1988。本发明不必受限于抗体的任何特定来源、制备方法或其它特别特征。

[0088] 抗体亦称为免疫球蛋白,通常为由各约 25kDa 的两条轻(L)链及各约 50kDa 的两条重(H)链所组成的四聚体糖基化蛋白。在抗体内可见到两种轻链,亦即 λ 和 K。根据重

链恒定结构域的氨基酸序列,可将免疫球蛋白分成 5 大类:A、D、E、G 和 M,且其中一些可进一步分成亚类(同种型),例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 和 IgA₂。各轻链包括 N-末端可变(V)结构域(VL)及恒定(C)结构域(CL)。各重链包括 N-末端 V 结构域(VH)、3 或 4 个 C 结构域(CH)和铰链区。最靠近 VH 的 CH 结构域称为 CH1。VH 及 VL 结构域由 4 个称为构架区(FR1、FR2、FR3 和 FR4)的相对保守的序列区域组成,所述构架区形成 3 个超变序列区域(互补决定区,CDR)的支架。CDR 含有负责抗体与抗原特异性相互作用的大多数残基。CDR 称为 CDR1、CDR2 和 CDR3。相应地,重链上的 CDR 组份称为 H1、H2 和 H3,而轻链上的 CDR 组份称为 L1、L2 和 L3。

[0089] CDR3 通常为抗体结合位点内分子多样性的最大来源。例如 H3 可以短至两个氨基酸残基或长于 26 个氨基酸。不同的免疫球蛋白种类的亚基结构及立体构象在本领域众所周知。有关抗体结构的综述,见 *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow 等人编辑,1988。本领域技术人员了解各亚基结构,例如 CH、VH、CL、VL、CDR、FR 结构,包含活性片段,例如与抗原结合的 VH、VL 或 CDR 亚基的部分,亦即抗原结合性片段,或例如与例如 Fc 受体和 / 或补体结合和 / 或活化之的 CH 亚基的部分。CDR 通常是指 Kabat CDR,如 Kabat 等人编辑的 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Department of Health and Human Services (1991) 中所述。表征抗原结合位点的另一标准参照 Chothia 所述的超变环。见例如 Chothia, D. 等人 (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; 及 Tomlinson 等人 (1995) *EMBO J.* 14:4628-4638。又一标准为 Oxford Molecular 的 AbM 抗体建模软件所用的 AbM 定义。一般参见例如 *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. 出自 *Antibody Engineering Lab Manual* (编辑: Duebel, S. 和 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。或者,可利用与 Chothia 超变环或 AbM 定义环类似的描述关系来实施与 Kabat CDR 有关的实施方案。

[0090] Fab 片段(抗原结合片段,即 *Fragment antigen-binding*)包括 V_H-C_{H1} 及 V_L-C_L 结构域,它们通过恒定区之间的二硫键共价相连。F_V 片段较小,由非共价连接的 V_H 及 V_L 结构域组成。为了克服非共价连接结构域解离的趋势,可构建单链 F_V 片段(scF_V)。scF_V 含有柔性多肽,使 (1) V_H 的 C-末端与 V_L 的 N-末端连接起来,或使 (2) V_L 的 C-末端与 V_H 的 N-末端连接起来。十五肽 (Gly₄Ser)₃ 可用作为接头,但是其它接头在本领域公知。

[0091] 抗体基因序列在组装和体细胞突变后高度可变,且这些变异基因据估计编码 10¹⁰ 种不同的抗体分子 (*Immunoglobulin Genes*, 第 2 版, Jonio 等人编辑, Academic Press, San Diego, CA, 1995)。

[0092] “双特异性”或“双功能性抗体”为具有两个不同重 / 轻链对和两个不同结合位点的人工杂合抗体。双特异性抗体可通过多种方法制备,包括杂交瘤的融合成 Fab 的片段的连接。见例如 Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990); Kostelny 等人, *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。在一实施方案中,双特异性抗体包含第一结合结构域多肽如 Fab' 片段,其通过免疫球蛋白恒定区而与第二结合结构域多肽连接。

[0093] 小模块免疫药物 (Small Modular ImmunoPharmaceuticals, SMIP™) 提供了包含结合结构域多肽的变体分子实例。SMIP 及其用途与应用公开在以下专利申请中:例如美国公开专利申请 2003/0118592、2003/0133939、2004/0058445、2005/0136049、2005/0175614、2005/0180970、2005/0186216、2005/0202012、2005/0202023、2005/0202028、

2005/0202534、2005/0238646 以及相关同族专利成员,所有这些专利申请的全文在此皆并入本案作为参考。

[0094] SMIP™ 通常是指结合结构域-免疫球蛋白融合蛋白,包括结合结构域多肽,与免疫球蛋白铰链区或铰链作用区多肽融合或以其他方式与之连接,后者进而与包含一个或多个天然或工程化的免疫球蛋白重链恒定区的区域融合或以其他方式与之连接,所述恒定区是不同于 CH1 的恒定区,例如 IgG 及 IgA 的 CH2 及 CH3 区,或 IgE 的 CH3 及 CH4 区(见例如 Ledbetter, J. 等人的 US2005/0136049,为更完整地进行说明,其在此并入本案以作为参考)。结合结构域-免疫球蛋白融合蛋白可进一步包括这样的区域,所述区域包括与铰链区多肽融合或以其他方式与之连接的天然或工程化的免疫球蛋白重链 CH2 恒定区多肽(或就全部或部分衍生自 IgE 的构建体而言为 CH3),和与 CH2 恒定区多肽(或就全部或部分衍生自 IgE 的构建体而言为 CH3)融合或以其他方式与之连接的天然或工程化的免疫球蛋白重链 CH3 恒定区多肽(或就全部或部分衍生自 IgE 的构建体而言为 CH4)。通常,这样的结合结构域-免疫球蛋白融合蛋白能够具有至少一种选自以下的免疫活性:抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、补体结合作用,和/或与靶标例如靶抗原如人 IL-22 结合。

[0095] 治疗性蛋白质,亦即对其所作用的身体区域或对其介由中间体所远程作用的身体区域具有生物学效应的蛋白质或肽,亦可用于实施本发明。治疗性蛋白质可包括肽模拟物。模拟物为模拟蛋白质二级结构元件的含肽分子。见例如 Johnson 等人,“Peptide Turn Mimetics” in BIOTECHNOLOGY AND PHARMACY, Pezzuto 等人编辑, Chapman and Hall, New York (1993),其在此并入本案以作为参考。使用肽模拟物的根本原因在于蛋白质的肽主链存在的主要功能是定向氨基酸侧链,从而促进分子相互作用,如抗体与抗原的相互作用。预期肽模拟物可以进行与天然分子类似的分子相互作用。可利用这些原理来设计二代分子,其不仅具有本文公开的靶向肽的许多天然性质,而且具有改变和潜在改良的特征。

[0096] 治疗性蛋白质的其它实施方案包括融合蛋白。这些分子通常具有整个或大部分靶向肽,例如 IL-22 或抗 IL-22 抗体,与整个或大部分第二多肽或蛋白质在 N- 或 C- 末端相连。例如融合可采用来自其它物种的前导序列以允许蛋白质在异源宿主中进行重组表达。另一有用的融合包括添加免疫活性结构域,如抗体表位,以促进融合蛋白的纯化。在融合接合处或附近纳入切割位点可促进纯化后无关多肽的移除。其它有用的融合包括连接功能结构域,如酶活性位点、糖基化结构域、细胞靶向信号或跨膜区域。可掺入融合蛋白的蛋白质或肽实例包括细胞生长抑制蛋白、杀细胞蛋白、促细胞凋亡剂、抗血管生成剂、激素、细胞因子、生长因子、肽药物、抗体、抗体的 Fab 片段、抗原、受体蛋白、酶、外源凝集素、MHC 蛋白、细胞粘附蛋白及结合蛋白。产生融合蛋白的方法为本领域技术人员所熟知。例如可通过化学附着法,使用双官能交联剂,通过完整融合蛋白的从头合成;或通过将编码靶向肽的 DNA 序列附着于编码第二肽或蛋白质的 DNA 序列,继而表达完整的融合蛋白,而制备这样的蛋白质。

[0097] 在一实施方案中,靶向肽,例如 IL-22 或抗 IL-22 抗体,与免疫球蛋白重链恒定区如 Fc 片段[含两 g 恒定区结构域和铰链区但无可变区]融合(参见例如美国专利 6,018,026 及 5,750,375,均在此并入本案以作为参考)。Fc 区可以是天然存在的 Fc 区,或可以经改变以改良某些性质,诸如治疗特性、循环时间、聚集降低等。与 Fc 区融合的肽及蛋白质的体内半衰期大于未经融合的对应用物。而且与 Fc 区融合允许融合多肽进行二聚化/

多聚化。

[0098] 熟练技术人员公知的 VHH 分子（或纳米抗体）为衍生自天然缺乏轻链的免疫球蛋白的重链可变结构域，诸如衍生自如 W09404678（其在此并入本案以作为参考）中所述骆驼科的那些 VHH 分子。此种 VHH 分子可衍生自在骆驼科物种，例如骆驼、美洲驼、单峰驼、羊驼及原驼中所产生的抗体，且有时称为骆驼科动物的或骆驼科动物化可变结构域。见例如 Muylldermans., J. Biotechnology (2001) 74(4) :277-302, 其在此并入本案以作为参考。除骆驼科外，其它物种也可产生天然无轻链的重链抗体。VHH 分子比 IgG 分小大约 10 倍。其为单链多肽且非常稳定，可以抗极端 pH 及温度条件。而且，其可抗蛋白酶的作用，传统抗体则不然。而且，VHH 的体外表达可产生高产率、正确融合的功能性 VHH。此外，在骆驼科动物中所产生的抗体所识别的表位不同于使用抗体文库在体外产生的、或通过免疫非骆驼科动物的哺乳动物而产生的抗体所识别的表位（见 W09749805, 其在此并入本案以作为参考）。

[0099] 本发明一方面包括结合 IL-22 的抗体及抗原结合片段。本公开提供衍生自人免疫球蛋白基因文库的新颖 CDR。携带 CDR 的结构通常为抗体重链或轻链或其一部分，其中 CDR 位于天然存在的 CDR 区内。可以如 Kabat 等人 Sequences of Proteins of Immunological Interest, No. 91-3242 (National Institutes of Health Publications, Bethesda, MD (1991)) 中所述的方法测定所述结构及可变结构域的位置。

[0100] 本发明所述抗 IL-22 抗体的说明性实施方案的 DNA 及氨基酸 (AA) 序列，包括其 scFv 片段、V_H 和 V_L 结构域及 CDR，公开在图 7 至 10 中且在表 1 及 7 中列举。非生殖系化抗体的 20 种具体实施方案标识为 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 和 356A11。非生殖系化抗体 V_H 及 V_L 结构域中的 CDR 位置示于表 2。生殖系化抗体的 15 种具体实施方案标识为 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、062A09、087B03、166B06、166G05、354A08、355B06、355E04、356A11 和 368D04。

[0101]

表 1A: 非生殖系抗体抗体的 V_H 和 V_L 结构域、Fv 结构域及 CDR 的氨基酸和核苷酸序列

区域	类型	GIL01 SEQ ID	GIL16 SEQ ID	GIL45 SEQ ID	GIL60 SEQ ID	GIL68 SEQ ID	GIL92 SEQ ID	097D09 SEQ ID	062A09 SEQ ID	062G05 SEQ ID	087B03 SEQ ID
V _H	AA	NO:5	NO:23	NO:41	NO:59	NO:77	NO:95	NO:113	NO:131	NO:149	NO:167
V _L	AA	NO:6	NO:24	NO:42	NO:60	NO:78	NO:96	NO:114	NO:132	NO:150	NO:168
scFv	AA	NO:7	NO:25	NO:43	NO:61	NO:79	NO:97	NO:115	NO:133	NO:151	NO:169
H1	AA	NO:8	NO:26	NO:44	NO:62	NO:80	NO:98	NO:116	NO:134	NO:152	NO:170
H2	AA	NO:9	NO:27	NO:45	NO:63	NO:81	NO:99	NO:117	NO:135	NO:153	NO:171
H3	AA	NO:10	NO:28	NO:46	NO:64	NO:82	NO:100	NO:118	NO:136	NO:154	NO:172
L1	AA	NO:11	NO:29	NO:47	NO:65	NO:83	NO:101	NO:119	NO:137	NO:155	NO:173
L2	AA	NO:12	NO:30	NO:48	NO:66	NO:84	NO:102	NO:120	NO:138	NO:156	NO:174
L3	AA	NO:13	NO:31	NO:49	NO:67	NO:85	NO:103	NO:121	NO:139	NO:157	NO:175
V _H	DNA	NO:14	NO:32	NO:50	NO:68	NO:86	NO:104	NO:122	NO:140	NO:158	NO:176
V _L	DNA	NO:15	NO:33	NO:51	NO:69	NO:87	NO:105	NO:123	NO:141	NO:159	NO:177
scFv	DNA	NO:16	NO:34	NO:52	NO:70	NO:88	NO:106	NO:124	NO:142	NO:160	NO:178
H1	DNA	NO:17	NO:35	NO:53	NO:71	NO:89	NO:107	NO:125	NO:143	NO:161	NO:179
H2	DNA	NO:18	NO:36	NO:54	NO:72	NO:90	NO:108	NO:126	NO:144	NO:162	NO:180
H3	DNA	NO:19	NO:37	NO:55	NO:73	NO:91	NO:109	NO:127	NO:145	NO:163	NO:181
L1	DNA	NO:20	NO:38	NO:56	NO:74	NO:92	NO:110	NO:128	NO:146	NO:164	NO:182
L2	DNA	NO:21	NO:39	NO:57	NO:75	NO:93	NO:111	NO:129	NO:147	NO:165	NO:183
L3	DNA	NO:22	NO:40	NO:58	NO:76	NO:94	NO:112	NO:130	NO:148	NO:166	NO:184

[0102]

表 1B: 非生殖系抗体 V_H 和 V_L 结构域、Fv 结构域及 CDR 的氨基酸和核苷酸序列

区域	类型	367D04 SEQ ID	368D04 SEQ ID	166B06 SEQ ID	166G05 SEQ ID	375G06 SEQ ID	376B10 SEQ ID	354A08 SEQ ID	355B06 SEQ ID	355E04 SEQ ID	356A11 SEQ ID
V _H	AA	NO:185	NO:203	NO:221	NO:239	NO:257	NO:275	NO:293	NO:311	NO:329	NO:347
V _L	AA	NO:186	NO:204	NO:222	NO:240	NO:258	NO:276	NO:294	NO:312	NO:330	NO:348
scF _v	AA	NO:187	NO:205	NO:223	NO:241	NO:259	NO:277	NO:295	NO:313	NO:331	NO:349
H1	AA	NO:188	NO:206	NO:224	NO:242	NO:260	NO:278	NO:296	NO:314	NO:332	NO:350
H2	AA	NO:189	NO:207	NO:225	NO:243	NO:261	NO:279	NO:297	NO:315	NO:333	NO:351
H3	AA	NO:190	NO:208	NO:226	NO:244	NO:262	NO:280	NO:298	NO:316	NO:334	NO:352
L1	AA	NO:191	NO:209	NO:227	NO:245	NO:263	NO:281	NO:299	NO:317	NO:335	NO:353
L2	AA	NO:192	NO:210	NO:228	NO:246	NO:264	NO:282	NO:300	NO:318	NO:336	NO:354
L3	AA	NO:193	NO:211	NO:229	NO:247	NO:265	NO:283	NO:301	NO:319	NO:337	NO:355
V _H	DNA	NO:194	NO:212	NO:230	NO:248	NO:266	NO:284	NO:302	NO:320	NO:338	NO:356
V _L	DNA	NO:195	NO:213	NO:231	NO:249	NO:267	NO:285	NO:303	NO:321	NO:339	NO:357
scF _v	DNA	NO:196	NO:214	NO:232	NO:250	NO:268	NO:286	NO:304	NO:322	NO:340	NO:358
H1	DNA	NO:197	NO:215	NO:233	NO:251	NO:269	NO:287	NO:305	NO:323	NO:341	NO:359
H2	DNA	NO:198	NO:216	NO:234	NO:252	NO:270	NO:288	NO:306	NO:324	NO:342	NO:360
H3	DNA	NO:199	NO:217	NO:235	NO:253	NO:271	NO:289	NO:307	NO:325	NO:343	NO:361
L1	DNA	NO:200	NO:218	NO:236	NO:254	NO:272	NO:290	NO:308	NO:326	NO:344	NO:362
L2	DNA	NO:201	NO:219	NO:237	NO:255	NO:273	NO:291	NO:309	NO:327	NO:345	NO:363
L3	DNA	NO:202	NO:220	NO:238	NO:256	NO:274	NO:292	NO:310	NO:328	NO:346	NO:364

[0103]

表 2: 非生殖系抗体 V_H 和 V_L 结构域中 CDR 的位置

CDR	GIL01	GIL16	GIL45	GIL60	GIL68	GIL92	097D09	062A09	062G05	087B03
H1	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35
H2	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66
H3	99-108	99-108	99-108	99-110	99-108	99-110	99-108	99-108	99-108	99-110
L1	24-34	24-34	23-36	23-36	23-33	23-36	24-34	24-34	24-34	23-36
L2	50-56	50-56	52-58	52-58	49-55	52-58	50-56	50-56	50-56	52-58
L3	89-97	89-97	91-100	91-100	88-98	91-101	89-97	89-97	89-97	91-100

CDR	367D04	368D04	166B06	166G05	375G06	376B10	354A08	355B06	355E04	356A11
H1	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	30-34	31-35	31-35	31-35
H2	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	49-65	50-66	50-66	50-66
H3	99-110	99-110	99-108	99-108	99-108	99-108	98-109	99-110	99-110	99-110
L1	23-36	23-36	23-33	23-33	23-33	23-33	23-36	23-36	23-36	22-35
L2	52-58	52-58	49-55	49-55	49-55	49-55	52-58	52-58	52-58	51-58
L3	91-100	91-100	88-98	88-98	88-98	88-98	91-101	91-101	91-101	90-100

[0104] 本发明的抗 IL-22 抗体可任选包含抗体恒定区或其部分。例如 V_L 结构域可以在其 C-末端处附着轻链恒定结构域象 C_k 或 C_λ 。类似地, V_H 结构域或其部分可以附着整个

或部分重链象 IgA、IgD、IgE 和 IgM 及任何同种型亚类。恒定区在本领域中已知（见例如 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, No. 91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, MD (1991)）。因此,落入本发明范围的抗体包括与本领域已知的恒定区组合的 V_H 及 V_L 结构域或其部分。

[0105] 某些实施方案包括来自 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 的 F_V 片段的 V_H 结构域、 V_L 结构域或其组合。另一实施方案包括选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗体的 F_V 片段的 V_H 结构域、 V_L 结构域或其组合。其他实施方案包含来自 V_H 及 V_L 结构域的 1、2、3、4、5 或 6 个互补决定区 (CDR)。其 CDR 序列包括在 SEQ ID NO :5-13、23-31、41-49、59-67、77-85、95-103、113-121、131-139、149-157、167-175、185-193、203-211、221-229、239-247、257-265、275-283、293-301、311-319、329-337、347-355、365-373、383-391、401-409、419-427、437-445、455-463、473-481、491-499、509-517、527-535、545-553、563-571、581-589、599-607 或 617-625 中的抗体落入本发明范围。例如在一实施方案中,抗体包含生殖系化或非生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 或选自 356A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗体的 V_H 结构域的 H3 片段。

[0106] 在某些实施方案中, V_H 和 / 或 V_L 结构域可以生殖系化,亦即使用常规分子生物学技术突变这些结构域的构架区 (FR) 以与生殖系细胞所产生的构架区相匹配。在其它实施方案中,FR 序列依然与共有生殖系序列相异。在本发明的一实施方案中,生殖系化抗体示于表 7 中。

[0107] 在一实施方案中,本发明提供了生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 的氨基酸及核酸序列。生殖系化 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、062A09、087B03、166B06、166G05、354A08、355B06、355E04、356A11 和 368D04 的 V_H 结构域的氨基酸及核苷酸序列公开在表 7 及图 8 中。

[0108] 在一实施方案中,通过诱变使抗体更类似于一种或多种生殖系序列。这可以期望通过体细胞诱变或通过易错 PCR 向抗体构架区内引入突变。可通过对 VBASE 数据库 (英国医学研究委员会蛋白质工程中心 (MRC Center for Protein Engineering, UK)) 进行氨基酸及核酸序列比对而鉴定 V_H 及 V_L 结构域的生殖系序列。VBASE 为汇编自千种以上已公开序列 [包括 Genbank 和 EMBL 数据库当前发布的序列] 的所有人生殖系细胞可变区序列的综合目录。在有些实施方案中,突变 scF_V 的 FR 区,使之与 VBASE 数据库中最匹配的序列一致,而 CDR 部分保持原样。

[0109] 在某些实施方案中,本发明的抗体与 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 所识别的相同表位特异性反应,从而竞争性地抑制 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 与人 IL-22 结合。可以在竞争性结合分析中测定这样的抗体。在一实施方案中,抗体或其抗原结合片段与 368D04 所识

别的 IL-22 表位结合,从而竞争性地抑制 368D04 与人 IL-22 结合。在另一实施方案中,抗体或其抗原结合片段与 356A11 所识别的 IL-22 表位结合,从而竞争性地抑制 356A11 与人 IL-22 结合。在另一实施方案中,抗体或其抗原结合片段与 354A08 所识别的 IL-22 表位结合,从而竞争性地抑制 354A08 与人 IL-22 结合。在另一实施方案中,抗体或其抗原结合片段与 087B03 所识别的 IL-22 表位结合,从而竞争性地抑制 087B03 与人 IL-22 结合。在一实施方案中,这些抗体对人 IL-22 的结合常数 (K_d) 为至少 $10^6 M^{-1}$ 。在另一实施方案中,这些抗体对人 IL-22 的结合常数为至少 $10^9 M^{-1}$ 。在其它实施方案中,这些抗体对人 IL-22 的结合常数为至少 $10^{10} M^{-1}$ 、至少 $10^{11} M^{-1}$ 或至少 $10^{12} M^{-1}$ 。可使用本领域中已知的技术来测定结合亲和力,如 ELISA、生物传感器技术如生物特异性相互作用分析或其它技术,包括本申请所述的技术。

[0110] 预期本发明的抗体可结合其它蛋白质,如含全部或部分 IL-22 的重组蛋白质。

[0111] 本领域普通技术人员明白,可使用所公开抗体以检测、测定和 / 或抑制在某种程度上有别于 IL-22 的蛋白质。例如这些蛋白质可以是 IL-22 的同源物。预期抗 IL-22 抗体结合的蛋白质包含这样的序列,所述序列与 SEQ ID NO :1 所示序列中至少 100、80、60、40 或 20 个相邻氨基酸的任何序列具有至少约 60%、70%、80%、90%、95% 或更高的同一性。

[0112] 除了序列同源性分析,可进行表位绘图 (见例如 Epitope Mapping Protocols, Morris 编辑, Humana Press, 1996) 以及二级和三级结构分析,以鉴定通过本发明公开的抗体及其与抗原的复合物所采取的特定 3D 结构。这样的方法包括但不限于: X 射线结晶学 (Engstem (1974) Biochem. Exp. Biol. , 11 : 7-13) 及本发明抗体的计算机建模视觉呈现 (Fletterick 等人 (1986) Computer Graphics and Molecular Modeling, in Current Communications in Molecular Biology, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) 。

[0113] 本公开提供获得抗 IL-22 抗体的方法,包括创建具有改变的表 V_H 和 / 或 V_L 序列的抗体。可通过熟练的技术人员使用本领域已知的技术而衍生这样的抗体。例如可向 FR 和 / 或 CDR 区引入氨基酸取代、缺失或添加。FR 变化通常设计用以改良抗体的稳定性及免疫原性,而 CDR 变化通常设计用以增加抗体对其抗原的亲和力。可通过改变 CDR 序列并测定抗体对其靶标的亲和力而测试增加亲和力的变化 (见 Antibody Engineering, 第 2 版, Oxford University Press, Borrebaeck 编辑, 1995) 。

[0114] 其 CDR 序列基本上不同于 SEQ ID NO : 5-13、23-31、41-49、59-67、77-85、95-103、113-121、131-139、149-157、167-175、185-193、203-211、221-229、239-247、257-265、275-283、293-301、311-319、329-337、347-355、365-373、383-391、401-409、419-427、437-445、455-463、473-481、491-499、509-517、527-535、545-553、563-571、581-589、599-607 或 617-625 的序列所包含的 CDR 序列的抗体落入本发明范围。通常,这包括以具有类似电荷、疏水或立体化学特性的氨基酸进行氨基酸取代。与 CDR 区不同, FR 区亦可进行更大程度的取代,只要所述取代并不不利地影响 (例如与未经取代的抗体比较,减少超过 50% 的亲和力) 抗体的结合性质即可。还可进行取代以使抗体生殖系化或使抗原结合位点稳定化。

[0115] 保守性修饰产生的分子将具有类似于对之进行这样的修饰的分子的功能及化学性质。相反,而分子的功能和 / 或化学性质的实质性修饰可这样进行,即选择对于维持如下

功能的效应显著不同的氨基酸序列取代：(1) 维持取代区域分子主链的结构，例如片层或螺旋构型，(2) 维持靶位点处分子的电荷或疏水性或 (3) 维持分子的大小。

[0116] 例如“保守性氨基酸取代”可包括以非天然残基取代天然氨基酸残基，从而对于该位置上的氨基酸残基的极性 or 电荷很少或没有影响（见例如 MacLennan 等人，1998, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 643 :55-67 ;Sasaki 等人，1998, *Adv. Biophys.* 35 :1-24）。

[0117] 在期望进行取代时，本领域技术人员可决定期望的氨基酸取代类型（保守性或非保守性）。例如可利用氨基酸取代来鉴定分子序列的重要残基，或增加或降低本文所述分子的亲和力。例示性氨基酸取代包括但不限于：表 3 中所公开的那些取代。

[0118] 表 3：氨基酸取代

[0119]

原始残基	例示性取代	更为保守的取代
Ala(A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg(R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn(N)	Gln	Gln
Asp(D)	Glu	Glu
Cys(C)	Ser, Ala	Ser
Gln(Q)	Asn	Asn
Gly(G)	Pro, Ala	Ala
His(H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile(I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 正亮氨酸	Leu
Leu(L)	正亮氨酸, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys(K)	Arg, 1,4-二氨基丁酸, Gln, Asn	Arg
Met(M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe(F)	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro(P)	Ala	Gly
Ser(S)	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr(T)	Ser	Ser
Trp(W)	Tyr, Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val(V)	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, 正亮氨酸	Leu

[0120] 在某些实施方案中，保守性氨基酸取代亦包括通常通过化学肽合成法（而非在生物系统中进行的合成法）掺入的非天然存在的氨基酸残基。

[0121] 在一实施方案中，制备变体 V_H 结构域的方法包括在所公开的 V_H 结构域中进行至少一个氨基酸的添加、缺失或取代，或将所公开的 V_H 结构域与至少一个 V_L 结构域组合，并测试变体 V_H 结构域对 IL-22 的结合或对 IL-22 活性的调节作用。

[0122] 制备变体 V_L 结构域的方法包括在所公开的 V_L 结构域中进行至少一个氨基酸的添加、缺失或取代，或将所公开的 V_L 结构域与至少一个 V_H 结构域组合，并测试变体 V_L 结构域对 IL-22 的结合或对 IL-22 活性的调节作用。

[0123] 本公开另一方面提供制备了特异性结合 IL-22 的抗体或抗结原结合片段的方法。所述方法包括：

[0124] (a) 提供 V_H 结构域编码核酸的起始谱库，所述 V_H 结构域缺乏至少一个 CDR 或含有至少一个待替换的 CDR；

[0125] (b) 向起始谱库的 CDR 区插入或将其替换为至少一种供体核酸以得到产物谱库，

所述供体核酸编码基本上如本文所公开的 V_H CDR 氨基酸序列；

[0126] (c) 表达产物谱库的核酸；

[0127] (d) 选择结合 IL-22 的特异性抗原结合片段；和

[0128] (e) 回收特异性抗原结合片段或其编码核酸。

[0129] 在类似方法中,将本发明的至少一种 V_L CDR 与编码 V_L 结构域的核酸谱库组合,所述 V_L 结构域缺乏至少一个 CDR 或含有至少一个待替换的 CDR。所述至少一个 V_H 或 V_L CDR 可以是 CDR1、CDR2、CDR3 或其组合,包括 V_H CDR 与 V_L CDR 的组合,如表 1 或 7 中所公开的组合,包括 SEQ ID NO :8、9、11、12、13、26、27、28、29、30、31、44、45、46、47、48、49、62、63、64、65、66、67、80、81、82、83、84、85、98、99、100、101、102、103、116、117、118、119、120、121、134、135、136、137、138、139、152、153、154、155、156、157、170、171、172、173、174、175、188、189、190、191、192、193、206、207、208、209、210、211、224、225、226、227、228、229、242、243、244、245、246、247、260、261、262、263、264、265、278、279、280、281、282、283、296、297、298、299、300、301、314、315、316、317、318、319、332、333、334、335、336、337、350、351、352、353、354、355、368、369、370、371、372、373、386、387、388、389、390、391、404、405、406、407、408、409、422、423、424、425、426、427、440、441、442、443、444、445、458、459、460、461、462、463、476、477、478、479、480、481、494、495、496、497、498、499、512、513、514、515、516、517、530、531、532、533、534、535、548、549、550、551、552、553、566、567、568、569、570、571、584、585、586、587、588、589、602、603、604、605、606、607、620、621、622、623、624 或 625 所示的组合。

[0130] 在一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR3 或缺乏 CDR3 编码区,且至少一种供体核酸编码基本上如 SEQ ID NO :10、13、28、31、46、49、64、67、82、85、100、103、118、121、136、139、154、157、172、175、190、193、208、211、226、229、244、247、262、265、280、283、298、301、316、319、334、337、352、355、370、373、388、391、406、409、424、427、442、445、460、463、478、481、496、499、514、517、532、535、550、553、568、571、586、589、604、607、622 或 625 所公开的氨基酸。

[0131] 在另一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR1 或缺乏 CDR1 编码区,且至少一种供体核酸编码基本上如 SEQ ID NO :8、11、26、29、44、47、62、65、80、83、98、101、116、119、134、137、152、155、170、173、188、191、206、209、224、227、242、245、260、263、278、281、296、299、314、317、332、335、350、353、368、371、386、389、404、407、422、425、440、443、458、461、476、479、494、497、512、515、530、533、548、551、566、569、584、587、602、605、620 或 623 所公开的氨基酸序列。

[0132] 在另一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR2 或无 CDR2 编码区,且至少一种供体核酸编码基本上如 SEQ ID NO :9、12、27、30、45、48、63、66、81、84、99、102、117、120、135、138、153、156、171、174、189、192、207、210、225、228、243、246、261、264、279、282、297、300、315、318、333、336、351、354、369、372、387、390、405、408、423、426、441、444、459、462、477、480、495、498、513、516、531、534、549、552、567、570、585、588、603、606、621 或 624 所公开的氨基酸序列。

[0133] 在另一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR3 或缺乏 CDR3 编码区,且进一步包含待替换的 CDR1 或缺乏 CDR1 编码区,其中至少一种供体核酸编码基本上如表 1 或 7 所公开的氨基酸序列。

[0134] 在另一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR3 或缺乏 CDR3 编码区,且进一步包含待替换的 CDR2 或缺乏 CDR2 编码区,其中至少一种供体核酸编码基本上如表 1 或 7 所公开的氨基酸序列。

[0135] 在另一实施方案中,可变结构域包括待替换的 CDR3 或缺乏 CDR3 编码区,且进一步包含待替换的 CDR1 和 CDR2 或缺乏 CDR1 和 CDR2 编码区,其中至少一种供体核酸编码基本上如表 1 或 7 所公开的氨基酸序列。

[0136] 使用重组 DNA 技术,可将所公开的 CDR 序列引入缺乏相应 CDR 的 V_H 或 V_L 结构域文库内 (Marks 等人, Bio Technology (1992) 10 :779-783)。例如,可使用靠近可变结构域的 5' 端的引物及靠近第三 FR 的引物来产生缺乏 CDR3 的可变结构域序列谱库。谱库可以与所公开抗体的 CDR3 组合。使用类似的技术,所公开的 CDR 序列的不同部分可改组为来自其它抗体的 CDR 序列的不同部分,以提供结合 IL-22 的抗原结合片段谱库。任一种谱库均可在宿主系统如噬菌体展示系统 (描述在 W092/01047, 其对应美国专利 5,969,108) 中表达,从而可以选择能结合 IL-22 的合适抗原结合片段。

[0137] 另一种可选方法使用所公开 V_H 或 V_L 序列的随机诱变以产生仍能够结合 IL-22 的变体 V_H 或 V_L 结构域。使用易错 PCR 的技术由 Gram 等人描述在 Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. (1992) 89 :3576-3580 中。

[0138] 另一种方法使用所公开 V_H 或 V_L 序列的直接诱变。这样的技术由 Barbas 等人 (Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. (1994) 91 :3809-3813) 及 Schier 等人 (J. Mol. Biol. (1996) 263 :551-567) 公开。

[0139] 可变结构域的“部分”将包含至少一个基本上如本文公开的 CDR 区,任选包含来自如本文所公开的 V_H 或 V_L 结构域的居间构架区。所述部分可包括 C 末端的半个 FR1 和 / 或 N 末端的半个 FR4。可变结构域 N 末端或 C 末端的另外残基可以不同于在天然存在的抗体中所发现的残基。例如通过重组 DNA 技术构建抗体通常由于使用接头而引入 N- 或 C- 末端残基。可使用某些接头以使可变结构域与其它可变结构域 (例如双体抗体 (diabody))、恒定结构域或蛋白性标记连接。

[0140] 虽然在实施例中所阐明的实施方案包含“匹配”的 V_H 及 V_L 结构域对,熟练的技术人员知道可选的实施方案可包含仅含来自 V_L 或 V_H 结构域的单个 CDR 的抗原结合片段。可利用所述单链特异性抗原结合结构域中的任一结构域来筛选互补结构域,所述互补结构域能够形成能结合例如 IL-22 的双结构域特异性抗原结合片段。可通过噬菌体展示筛选方法,使用 W092/01047 中所公开的所谓双结构组合方法 (hierarchical dual combinatorial approach) 实现所述筛选。在该方法中,使用含 H 或 L 链克隆的独立菌落感染编码另一链 (L 或 H) 的全部克隆库,并根据所述的噬菌体展示技术选择所产生的双链特异性抗原结合结构域。

[0141] 在某些可选实施方案中,可通过化学交联或重组方法而使抗 IL-22 抗体与蛋白质 (例如白蛋白) 相连。亦可以使用美国专利 4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192 或 4,179,337 中所公开的方式使所公开的抗体与多种非蛋白性聚合物 (例如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯) 连接。抗体可通过与例如聚合物共价缀合而进行化学修饰,以增加其在血液循环中的半衰期。例示性的聚合物及附着方法示于美国专利 4,766,106、4,179,337 和 4,609,546 中。

[0142] 所公开的抗体可进行修饰以改变其糖基化;亦即抗体可缺失或添加至少一种糖部分。可通过改变氨基酸序列以缺失或产生本领域熟知的糖基化共有位点而进行糖基化位点的缺失或添加。添加糖部分的另一种方法为糖苷与抗体氨基酸残基的化学或酶促偶联(见 W087/05330 及 Aplin 等人 (1981) *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 22:259-306)。亦可化学或酶促去除糖部分(见 Hakimuddin 等人 (1987) *Arch. Biochem. Biophys.*, 259:52; Edge 等人 (1981) *Anal. Biochem.*, 118:131; Thotakura 等人 (1987) *Meth. Enzymol.*, 138:350)。

[0143] 改变抗体恒定区的方法在本领域中已知。可通过用不同残基替换抗体恒定部分的至少一个氨基酸残基而制备具有改变功能(例如对效应配体如细胞上的 FcR 或补体 C1 组份的不同亲和力)的抗体(见例如 EP388, 151A1、US5, 624, 821 及 US5, 648, 260)。相似类型的改变可予以描述,若应用于鼠或其它物种抗体,其将减少或消除相似的功能。

[0144] 例如,有可能改变抗体(例如 IgG, 如人 IgG)的 Fc 区对 FcR(例如 Fc γ R1)或 C1q 的亲和力。可通过用至少一个侧链上具有合适官能团的残基替换至少一个指定残基、或通过引入带电荷官能如谷氨酸或天冬氨酸、或者可能是芳族非极性残基如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸或丙氨酸,来改变亲和力(见例如 US5, 624, 821)。

[0145] 例如在 IgG 恒定区内以丙氨酸替换残基 297(天冬酰胺)则显著抑制效应细胞的募集,而仅稍微减少(约弱 3 倍)对 C1q 的亲和力(见例如 US5, 624, 821)。重链中的残基编号为 EU 索引的编号(见上文, Kabat 等人, 1991)。此改变破坏糖基化位点,据信糖的存在为 Fc 受体结合作用所必需。据信此位点上破坏糖基化的任何其它取代会导致裂解活性相似的降低。其它氨基酸取代,例如残基 318(Glu)、320(Lys)及 322(Lys)中任一改变成 Ala, 已知亦完全破坏 C1q 与 IgG 抗体 Fc 区的结合(见例如 US5, 624, 821)。

[0146] 可制备与 Fc 受体的相互作用减小的修饰抗体。例如,业已证明结合人 Fc γ R1 受体的人 IgG₃ 若 Leu235 改变成 Glu, 则破坏其与受体的相互作用。亦可利用抗体铰链连接区中相邻或接近位点上的突变(例如用 Ala 替换残基 234、236 或 237)来影响抗体对 Fc γ R1 受体的亲和力。重链中的残基编号基于 EU 索引(见上述 Kabat 等人, 1991)。

[0147] W094/29351(Morgan 等人)和 US5, 624, 821 描述了改变抗体裂解活性的另外方法,例如改变 CH2 结构域 N 末端区域的至少一个氨基酸。

[0148] 本发明所述抗体可用可检测或功能性标记进行标记。这些标记包括放射性标记(例如 ¹³¹I 或 ⁹⁹Tc)、酶促标记(例如辣根过氧化酶或碱性磷酸酶)和其它化学部分(例如生物素)。

[0149] 本发明还涉及结合 IL-22、特别是人 IL-22 的分离的抗体。在某些实施方案中,抗 IL-22 抗体可具有至少一种以下特征:(1) 为单克隆或单特异性抗体;(2) 为人抗体;(3) 为体外产生的抗体;(4) 为体内产生的抗体(例如转基因小鼠系统);(5) 结合 IL-22, 结合常数为至少 10¹²M⁻¹; (6) 结合 IL-22, 结合常数为至少 10¹¹M⁻¹; (7) 结合 IL-22, 结合常数为至少 10¹⁰M⁻¹; (8) 结合 IL-22, 结合常数为至少 10⁹M⁻¹; (9) 结合 IL-22, 结合常数为至少 10⁸M⁻¹; (10) 结合 IL-22, 解离常数为 500nM 或更低;(11) 结合 IL-22, 解离常数为 10nM 或更低;(12) 结合 IL-22, 解离常数为 150pM 或更低;(13) 结合 IL-22, 解离常数为 60pM 或更低;(14) 以 10nM 或更低的 IC₅₀ 抑制 IL-22 与 IL-22R 或 IL-22R 和 IL-10R2 的受体复合物结合;(15) 在一实施方案中,以 1nM 或更低的 IC₅₀; 在另一实施方案中,以 150pM 或更低的 IC₅₀; 在另一实施方案中,以 100pM 或更低的 IC₅₀; 在另一实施方案中,以 10pM 或更低的 IC₅₀ 阻断

IL-22 介导的 IL-22 受体工程化 BaF3 细胞的增殖；及 (16) 在一实施方案中，以 1nM 或更低的 IC_{50} ；在另一实施方案中，以 150pM 或更低的 IC_{50} ；而在另一实施方案中，以 10pM 或更低的 IC_{50} 阻断 IL-22 介导的 HT29 细胞的 GRO α 分泌。

[0150] 本领域技术人员明了上述修饰并非详尽性的，根据本公开的教导，许多其它修饰是熟练技术人员显而易见的。

[0151] III. 核酸、克隆及表达系统

[0152] 本公开提供了编码所公开抗体的分离的核酸。所述核酸可包含 DNA 或 RNA，且可以是合成的（全部或部分）或重组的（全部或部分）。如本文公开的核苷酸序列涵盖具有指定序列的 DNA 分子，也涵盖具有其中 U 取代为 T 的指定序列的 RNA 分子。

[0153] 还提供了这样的核酸，其包含如本文公开的 1、2 或 3 个 CDR、 V_H 结构域、 V_L 结构域或其组合的编码序列，或与之基本上相同的序列（例如与之具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高同一性的序列，或能够在严谨条件下与所公开的序列杂交的序列）。

[0154] 在一实施方案中，分离的核酸具有这样的核苷酸序列，所述核苷酸序列编码抗 IL-22 抗体的重链及轻链可变区，所述抗体具有选自 SEQ ID NO :8-13、26-31、44-49、62-67、80-85、98-103、116-121、134-139、152-157、170-175、188-193、206-211、224-229、242-247、260-265、278-283、296-301、314-319、332-337、350-355、368-373、386-391、404-409、422-427、440-445、458-463、476-481、494-499、512-517、530-535、548-553、566-571、584-589、602-607 或 620-625 的氨基酸序列的至少一个 CDR；或所述核苷酸序列编码的 CDR 与本文所述序列差异 1 或 2 个氨基酸。

[0155] 核酸可仅编码轻链或重链可变区，或亦可编码抗体轻或重链恒定区，后者任选地与相应可变区连接。在一实施方案中，轻链可变区与选自 K 或 λ 恒定区的恒定区连接。轻链恒定区以可以是人 κ 或 λ 型。在另一实施方案中，重链可变区与选自 IgG（例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄）、IgM、IgA₁、IgA₂、IgD 和 IgE 的抗体同种型的重链恒定区连接。

[0156] 本发明所述核酸组合物（虽然除了经修饰的限制性位点等，其通常为（cDNA 或基因组 DNA 或其混合物的）天然序列）可根据标准技术进行突变以提供基因序列。就编码序列而言，这些突变可根据需要影响氨基酸序列。特别是涵盖与天然 V、D、J、恒定序列、转换序列以及本文公开的其它这类序列基本上相同、或自其衍生的核苷酸序列（其中“衍生”表示序列与另一序列相同或由其修饰而来）。

[0157] 在一实施方案中，核酸（例如因为取代、插入或缺失）有别于所提供的序列（例如相差至少一个但少于 10、20、30 或 40 个核苷酸；至少一个但少于本发明核酸中核苷酸的 1%、5%、10% 或 20%）。对于此分析而言，必要的话应当对所述序列进行比对以获得最大同源性。由于缺失或插入或错配所“圈出（loop out）”的序列视为有差异。差异可以是编码非必需残基的核苷酸，或差异可以是保守性取代。

[0158] 本公开亦提供质粒、载体、转录或表达盒形式的核酸构建体，其含有至少一种如本文所述的核酸。

[0159] 本公开还提供了宿主细胞，其含有至少一种本文所述的核酸构建体。

[0160] 亦提供由包含本文所述序列的核酸制备所编码的蛋白质的方法。所述方法包括在合适的条件下培养宿主细胞以使之由核酸表达蛋白质。在表达和生产之后，可使用任何合适技术以分离和 / 或纯化 V_H 或 V_L 结构域或特异性结合部分，然后酌情使用。所述方法亦

可包括将编码 scFv 的核酸与编码抗体 Fc 部分的核酸融合,在细胞内表达融合核酸的步骤。所述方法亦可包括生殖系化步骤。

[0161] 抗原结合片段、 V_H 和 / 或 V_L 结构域和编码核酸分子及载体可自其天然环境分离和 / 或纯化为基本上纯或均质的形式,或就核酸而言,不含或基本上不含除具所需功能多肽的编码序列以外的其他来源的核酸或基因。

[0162] 用于在多种宿主细胞中克隆或表达多肽的系统在本领域中已知。适于生产抗体的细胞系描述在例如 Fernandez 等人 (1999) Gene Expression Systems, Academic Press 编辑中。简言之,合适的宿主细胞包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母细胞或原核性细胞,例如大肠杆菌 (E. coli)。本领域可利用的进行异源多肽表达的哺乳动物细胞包括淋巴细胞系 (例如 NS0)、HEK293 细胞、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、COS 细胞、HeLa 细胞、幼仓鼠肾细胞、卵母细胞和来自转基因动物的细胞,例如乳腺上皮细胞。在一实施方案中,在 HEK293 或 CHO 细胞中表达 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 和 356A11 抗体。在另一实施方案中,在 HEK293 或 CHO 细胞中表达选自 365A11、354A08、087B03 和 368D04 的抗体集合。在其它实施方案中,本发明抗体的编码核酸置于组织特异性启动子 (例如乳腺特异性启动子) 的控制下,在转基因动物体内产生抗体。例如抗体分泌到转基因动物如转基因奶牛、猪、马、绵羊、山羊或啮齿类动物的乳中。

[0163] 可选择或构建合适的载体,使之含有合适的调控序列,包括启动子序列、终止子序列、多聚腺苷酸化序列、增强子序列、标记基因和其它序列。载体亦可含有质粒或病毒骨架。就细节而言,见 Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第 2 版, Gold Spring Harbor Laboratory Press (1989)。使用载体的许多已经确立的技术,包括 DNA 操作、制备、诱变、测序和转染,描述在 Current Protocols in Molecular Biology, 第 2 版, Ausubel 等人编辑, John Wiley & Sons (1992) 中。

[0164] 本公开的另一方面提供将核酸引入宿主细胞的方法。就真核细胞而言,合适的转染技术可以包括磷酸钙、DEAE-葡聚糖、电穿孔、脂质体介导的转染以及使用逆转录病毒或其它病毒 [例如牛痘或杆状病毒] 转导。就细菌细胞而言,合适的技术可包括氯化钙转化、电穿孔和使用噬菌体转染。DNA 引入后可实施选择方法 (例如抗药性) 以选择含核酸的细胞。

[0165] IV. 抗 IL-22 抗体的用途

[0166] 可使用作为 IL-22 拮抗剂的抗 IL-22 抗体以调节至少一种 IL-22 介导的免疫反应,如作用于实体组织的上皮细胞,间接地调节下游的免疫反应,如阻断 T 细胞亚群 (包括例如 T_H17 细胞) 的扩增。在一实施方案中,本发明抗体用于调节免疫反应的方法,所述方法包括使 IL-22 接触本发明的抗体,由此调节免疫反应。在一实施方案中,免疫反应包括细胞增殖、细胞裂解活性、细胞因子分泌或趋化因子分泌。

[0167] 相应地,本发明所述抗体可用以直接或间接抑制免疫或造血细胞 (例如髓系、淋巴系或成红细胞系的细胞或其前体细胞) 的活性 (例如增殖、分化,和 / 或存活),从而可用以治疗多种免疫病症及过度增生性病症。能够治疗的免疫病症的非限制性实例包括但不限于:自身免疫病症,例如关节炎 (包括类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、干癣性关节炎,狼疮相关性关节炎或强直性脊柱炎)、硬皮病、系统性红斑狼疮、HIV、舍格伦综合症、血管炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、皮炎 (包括异位性皮炎及湿疹

性皮炎)、重症肌无力、炎症性肠病 (IBD)、克罗恩病、结肠炎、糖尿病 (I 型);例如皮肤的炎症 (例如牛皮癣)、心血管系统的炎症 (例如动脉粥样硬化)、神经系统的炎症 (例如阿尔茨海默病)、肝脏的炎症 (例如肝炎)、肾脏 (例如肾炎) 及胰脏 (例如胰腺炎) 的炎症;心血管紊乱,例如胆固醇代谢紊乱、氧自由基损伤、局部缺血;创伤愈合相关病症;呼吸道紊乱,例如哮喘及 COPD (例如纤维囊泡症);急性炎症 (例如内毒素血症、脓毒症及败血症、中毒性休克综合征及传染性疾病);移植排斥及过敏症。在一实施方案中,IL-22 相关病症为关节炎的病症,例如选自以下的一或多种的病症:类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎或强直性脊柱炎;呼吸道紊乱 (例如哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD));或例如以下的炎症:皮肤 (例如牛皮癣)、心血管系统 (例如动脉粥样硬化)、神经系统 (例如阿尔茨海默病)、肝脏 (例如肝炎)、肾脏 (例如肾炎)、胰脏 (例如胰腺炎) 和胃肠器官 (例如结肠炎)、克罗恩病及 IBD;急性炎症,例如内毒素血症、脓毒症及败血症、中毒型休克综合征及感染疾病;多器官衰竭;呼吸道疾病 (ARD);淀粉样变病;肾病,如肾小球硬化、膜性肾病、肾动脉硬化症、肾小球肾炎、肾纤维增生性疾病,以及其它肾功能障碍及肾肿瘤。由于 IL-22 对上皮细胞有影响,所以可使用抗 IL-22 抗体以治疗上皮癌,例如癌、黑色素瘤等。关于 IL-22 抑制这些及其它病症的原理说明,见 W003/083062 (第 58-75 页)。

[0168] 多发性硬化症为中枢神经系统疾病,其特征为髓鞘 (为保护神经的脂肪物质,且是正确的神经能够所需的) 的炎症及丧失。起因于依赖 IL-22 的免疫反应的炎症可经本发明所述抗体及组合物治疗。在多发性硬化症的实验性自身免疫性脑炎 (EAE) 小鼠模型 (Tuohy 等人 (J. Immunol. (1988) 141 :1126-1130)、Sobel 等人 (J. Immunol. (1984) 132 : 2393-2401) 和 Traugott (Cell Immunol. (1989) 119 :114-129)) 中,在 EAE 诱导前注射 (持续注射) GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 或 356A11 治疗小鼠,可重大地延缓疾病的发作。这可作为确认本发明抗体用途的模型。可类似地使用本发明的抗体治疗人多发性硬化症。

[0169] 关节炎为以关节为特征的炎症。类风湿性关节炎 (RA) 为关节炎最常发生的形式,包括结缔组织及滑膜 (其为沿关节排列的膜) 炎症。发炎的滑膜通常浸润关节并损害关节软骨及骨。IL-22 及 IL-22 蛋白和 / 或其转录物皆与这两种人类疾病相关。在 RA 滑膜活检中,IL-22 蛋白在波形蛋白⁺ (vimentin⁺) 滑膜成纤维细胞及一些 CD68⁺ 巨噬细胞内检测到,而 IL-22R 在滑膜成纤维细胞内检测到。以 IL-22 处理滑膜成纤维细胞诱导产生单核细胞趋化蛋白-1 即 MCP-1,以及一般代谢活性 (Ikeuchi, H. 等人 (2005) Arthritis Rheum. 52 :1037-46)。IL-22 抑制剂改善类风湿性关节炎症状 (W02005/000897A2;美国专利 6,939,545)。可以使用本发明所述抗体治疗炎症性细胞因子及趋化因子分泌的增加,更重要的是,可治疗起因于依赖 IL-22 的免疫反应所增加的疾病。类似地,本发明所述抗体及组合物可用于治疗人类 RA 及其它关节炎疾病。

[0170] 移植排斥为宿主免疫细胞特异性地“攻击”来自供体的组织的免疫现象。所述主要“攻击”细胞为 T 细胞,其 T 细胞受体将供体 MHC 分子识别为“异己”。此识别激活 T 细胞,使之增殖、分泌多种细胞因子和细胞裂解蛋白质,最后破坏移植物。MLR 及移植模型业已在以下参考文献中说明:Current Protocols in Immunology,第 2 版,Coligan 等人编辑,John Wiley&Sons,1994;Kasaian 等人 (Immunity (2002) 16 :559-569);Fulmer 等人 (Am. J. Anat.

(1963) 113 :273-285) 和 Lenschow 等人 (Science(1992) 257 :789-792)。本发明所述抗体及组合物可用以减少 MLR 并治疗依赖 IL-22 的人类移植排斥及相关疾病 (例如移植抗宿主疾病)。

[0171] 本发明所述抗体亦可用以治疗与 IL-22 反应性细胞及 IL-22R/IL-10R2 反应性细胞的异常活性相关的过度增生性病征,通过给药足以抑制或减少受试者 IL-22 和 / 或 IL-22R 和 / 或 IL-10R2 反应性细胞过度增生、允许抗体治疗或预防病症量的抗体。IL-22 及 IL-22R 在许多组织 [包括但不限于胰脏、肺、皮肤、肠、肝脏、肾] 的上皮细胞上组成型表达 (Kotenko, S. V. 等人 (2001) J. Biol. Chem. 276 :2725-32 ;Xie, M. H. 等人 (2000) J. Biol. Chem. 275 :31335-9 ;Wolk, K. 等人 (2004) Immunity 21 :241-54)。此外, IL-22 受体复合物亦在来自患病关节及正常肠的成纤维细胞表面表达上 (Ikeuchi, H. 等人 (2005) Arthritis Rheum. 52 :1037-46 ;Andoh, A. 等人 (2005) Gastroenterology 129 :969-84)。这些细胞类型的瘤形成性衍生物可以对 IL-22 具高反应性,因此可调节这些细胞在生物内的存活能力。因此可使用抗 IL-22 抗体以抑制这样的肿瘤发展,例如鳞状细胞癌、基底细胞癌、移行细胞乳头状瘤及癌、腺瘤、腺癌、革囊胃、胰岛腺瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、血管活性肠肽瘤、胆管癌、肝细胞癌、腺样囊性癌、阑尾类癌、催乳素瘤、嗜酸细胞瘤 (oncocytoma)、许特尔氏细胞腺瘤 (hurthle cell adenoma)、肾细胞癌、格拉维茨瘤 (Grawitz tumor)、多发性内分泌腺瘤、子宫内膜样腺瘤、子宫附件及皮肤附件赘瘤 (adnexal and skin appendage neoplasms)、粘液表皮样赘瘤、囊性、粘液性及浆液性赘瘤 (cystic, mucinous and serous neoplasms)、囊腺瘤、腹膜假性粘液瘤、管、小叶及髓样赘瘤 (ductal, lobular and medullary neoplasms)、腺泡细胞赘瘤、复杂型上皮性赘瘤、沃辛瘤 (Warthin's tumor)、胸腺瘤、特化性腺赘瘤、性索间质肿瘤、泡膜细胞瘤、颗粒细胞瘤、男性细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤 (sertoli-leydig cell tumor)、副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、嗜铬母细胞、血管球瘤、黑色素细胞痣、恶性黑色素瘤、黑色素瘤、结节性黑色素瘤、发育不良性痣、恶性小痣、浅表扩散性黑素瘤或肢端雀斑样痣黑素瘤。虽然在离体的幼稚或激活免疫细胞上并未检测出 IL-22 受体,但是受体的调节障碍可能使这样的衍生性赘生细胞对 IL-22 有反应,从而被抗 IL-22 抗体抑制。

[0172] 本发明另一方面涉及降低、抑制或减少受试者急性期反应的方法。所述方法包括向受试者给药如本文所述的抗 IL-22 抗体或其片段,给药量足以降低、抑制或减少受试者的急性期反应。在一实施方案中,受试者为哺乳动物,例如罹患本文所述的 IL-22 相关病症,包括例如呼吸道紊乱、炎症性病征及自身免疫病症的人。在一实施方案中,IL-22 结合剂局部性给药,例如局部、皮下或不经全身循环的其它给药方式给药。

[0173] 据信 IL-22 可局部性地发挥其炎症作用,例如与直接系统性作用不同,其作为组织炎症的调节剂或调控剂起作用 (例如直接作用)。因此,使用例如本发明的抗 IL-22 抗体抑制 IL-22 活性可提供比系统性抗炎用药方式更有效 (例如低毒性) 的组织特异性抗炎剂。而且,使用例如本文所述的抗 IL-22 抗体或其片段抑制局部 IL-22 可提供与系统性抗炎用药方式组合的有用候选物。

[0174] V. 组合疗法

[0175] 在一实施方案中,在组合疗法中给药包括至少一种抗 IL-22 抗体及至少一种治疗剂的药物组合物。疗法可用于治疗病理性症状或病症,如免疫及炎症性病征。本文的术语

“组合”意指基本上同时期、同时或序贯地给药抗体组合物及治疗剂。在一实施方案中，若序贯给药，在开始给药第二种化合物时，治疗部位仍可检测到有效浓度的这两种化合物中的第一种化合物。在另一实施方案中，若序贯给药，在开始给药第二种化合物时，治疗部位不可检测到有效浓度的这两种化合物中的第一种化合物。

[0176] 例如组合疗法可包括将至少一种抗 IL- 抗体与至少一种另外的治疗剂共配制和 / 或共给药。所述另外的药剂可包括如下文更为详述的至少一种细胞因子抑制剂、生长因子抑制剂、免疫抑制剂、抗炎剂、代谢抑制剂、酶抑制剂、细胞毒性剂和细胞生长抑制剂。在一实施方案中，另外的药剂为用于治疗关节炎的标准药剂，包括但不限于：非甾醇类抗炎药 (NSAID)；皮质类固醇，包括泼尼松龙、强的松 (prednisone)、可的松 (cortisone) 和曲安西龙 (triamcinolone)；及缓解疾病的抗风湿药 (DMARD)，诸如甲氨蝶呤 (methotrexate)、羟氯喹 (羟氯喹 (Plaquenil)) 及柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、来氟米特 (leflunomide) (Arava)；肿瘤坏死因子抑制剂，包括依那西普 (etanercept) (Enbrel)、英利昔单抗 (infliximab) (Remicade) (带或不带甲氨蝶呤) 和阿达木单抗 (adalimumab) (Humira)、抗 CD20 抗体 (例如美罗华 (Rituxan))；可溶性白介素 -1 受体，如阿那白滞素 (anakinra) (Kineret)、金、米诺环素 (minocycline) (Minocin)、青霉胺和细胞毒性剂，包括硫唑嘌呤 (azathioprine)、环磷酰胺和环孢菌素。这样的组合疗法可有利地使用较低剂量所给药的治疗剂，从而避免与多种单一疗法有关的毒性或并发症。而且，本文所述的另外的治疗剂可作用于除了 IL-22/IL-22R/IL-10R2 路径之外的或与之不同的路径，因此预期可增强所述抗 IL-22 抗体的作用和 / 或与之协同作用。

[0177] 与抗 IL-22 抗体组合使用的治疗剂可以是干扰不同阶段自身免疫及后续炎症反应中的药剂。在一实施方案中，至少一种本文所述的抗 IL-22 抗体可以与至少一种细胞因子和 / 或生长因子拮抗剂共配制，和 / 或共给药。拮抗剂可包括可溶性受体、肽抑制剂、小分子、配体融合体、抗体及其结合片段 (结合细胞因子或生长因子或其受体或其它细胞表面分子) 和“抗炎细胞因子”及其激动剂。

[0178] 可与本文所述的抗 IL-22 抗体组合使用的药剂的非限制性实例包括但不限于以下至少一种的拮抗剂：白介素 (例如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12 (或其亚基 p35 或 p40 之一)、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A-F (包括其杂二聚体，例如 IL-17A/IL-17F 杂二聚体)、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21 和 IL-23 (或其亚基 p19 或 p40 之一))；细胞因子 (例如 TNF α 、LT、EMAP-II 和 GM-CSF)；及生长因子 (例如 FGF 及 PDGF)。药剂亦可包括但不限于白介素、细胞因子和生长因子的至少一种受体的拮抗剂。抗 IL-22 抗体可亦与以下细胞表面分子的抑制剂 (例如抗体或其结合片段) 组合使用：如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD20 (例如美罗华 (Rituxan))、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7. 1)、CD86 (B7. 2)、CD90 或它们的配体 (例如 CD154 (gp39、CD40L))，或 LFA-1/ICAM-1 及 VLA-4/VCA M-1 (Yusuf-Makagiansar 等人 (2002) Med Res Rev 22 (2) :146-67)。在某些实施方案中，可以与本文所述的抗 IL-22 抗体组合使用的拮抗剂可包括以下的拮抗剂：IL-1、IL-12 (或其亚基 p35 或 p40 之一)、TNF α 、IL-15、IL-17A-F (包括其杂二聚体，例如 IL-17A/IL-17F 杂二聚体)、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21 和 IL-23 (或其亚基 p19 或 p40 之一) 以及它们的受体。

[0179] 那些药剂的实例包括 IL-22 拮抗剂 (如结合 IL-22 或其亚基 p35 或 p40 之一的抗

体（见例如 W000/56772）；IL-12 受体抑制剂（如 IL-12 受体的抗体）；及可溶性 IL-12 受体及其片段。IL-15 拮抗剂的实例包括抗 IL-15 或其受体的抗体、IL-15 受体的可溶性片段和 IL-15 结合蛋白。IL-18 拮抗剂的实例包括 IL-18 的抗体、IL-18 受体的可溶性片段和 IL-18 结合蛋白（IL-18BP, Mallet 等人 (2001) *Circ. Res.* 28）。IL-1 拮抗剂的实例包括白介素-1-转化酶（ICE）抑制剂（如 Vx70）、IL-1 拮抗剂（例如 IL-1RA (ANIKINRA, AMGEN)）、sIL-1RII (Immunex) 和抗 IL-1 受体抗体。

[0180] 在一实施方案中，组合疗法包括至少一种与拮抗剂共配制、和 / 或共给药的抗 IL-22 抗体，如 IL-17A、IL-17F、IL-17A/IL-17F 杂二聚体或 IL-23（或其亚基 p19 或 p40 之一）中至少一种的抗体或其抗原结合片段或可溶性受体。

[0181] TNF 拮抗剂的实例包括 TNF（例如人 TNF α ）的抗体，诸如 D2E7（人抗 TNF α 抗体，美国专利 6, 258, 562, HumiraTM, BASF）；CDP-571/CDP-870/BAY-10-3356（抗 TNF α 人源化抗体，Celltech/Pharmacia）；cA2（抗 TNF 嵌合抗体，RemicadeTM, Centocor）；及抗 TNF 抗体片段（例如 CPD870）。其它实例包括可溶性 TNF 受体（例如人 p55 或 p75）片段及衍生物，诸如 p55kdTNFR-IgG（55kd TNF 受体-IgG 融合蛋白，LenerceptTM）及 75kd TNFR-IgG（75kdTNF 受体-IgG 融合蛋白，EnbrelTM, Immunex，见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1994) 第 37 卷，S295；*J. Invest. M* 编辑 (1996) 44 卷，235A）。其它实例包括酶拮抗剂（例如 TNF α 转化酶抑制剂（TACE），诸如 α -磺酰基羟肟酸衍生物（W001/55112）或 N-羟基甲酰胺抑制剂（GW3333、-005 或 -022））及 TNF-bp/s-TNFR（可溶性 TNF 结合蛋白，见例如 *Arthritis & Rheumatism*(1996) 39 卷，9 期（增刊），S284；及 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (1995) 268 卷，37-42 页）。TNF 拮抗剂可以是可溶性 TNF 受体（例如人 p55 或 p75）片段及衍生物，如 75kd TNFR-IgG；及 TNF α 转化酶（TACE）抑制剂。

[0182] 在其它实施方案中，本文所述抗 IL-22 抗体可以与下述的至少一种组合给药：IL-13 拮抗剂，如可溶性 IL-13 受体和 / 或抗 IL-13 抗体；及 IL-2 拮抗剂，如 IL-2 融合蛋白（例如 DAB486-IL-2 和 / 或 DAB389-IL-2, Seragen，见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1993) 36 卷，1223）及抗 IL-2R 抗体（例如抗 Tac（人源化抗体，Protein Design Labs，见 *Cancer Res.* 1990Mar1；50(5)：1495-502)）。另一组合包括抗 IL-22 抗体与非耗竭性抗 CD4 抑制剂如 IDEC-CE9.1/SB210396（抗 CD4 抗体，IDEC/Smithkline）的组合。又有其它组合包括抗 IL-22 抗体与如下组合：共刺激性分子如 CD80 (B7. 1) 及 CD86 (B7. 2) 的拮抗剂（如抗体、可溶性受体或拮抗性配体）；ICOSL、ICOS、CD28 和 CTLA4（例如 CTLA4-Ig）；P-选择素糖蛋白配体 (PSGL)；及抗炎性细胞因子及其激动剂（例如抗体）。抗炎性细胞因子可包括 IL-4 (DNAX/Schering)；IL-10 (SCH52000、重组 IL-10、DNAX/Schering)；IL-13；及 TGF。

[0183] 在其它实施方案中，至少一种抗 IL-22 抗体可以与至少一种抗炎药、免疫抑制剂、代谢抑制剂和酶抑制剂共配制和 / 或共给药。可与本文所述的 IL-22 拮抗剂组合之使用的药物或抑制剂的非限制性实例包括但不限于以下的至少一种：非甾醇类抗炎药 (NSAID)（如布洛芬 (ibuprofen)、替尼达普 (Tenidap)（见例如 *Arthritis & Rheumatism*(1996) 39 卷，9 期（增刊），S280）、萘普生 (Naproxen)（见例如 *Neuro Report*(1996) 7 卷 1209-1213 页）、美洛昔康 (Meloxicam)、吡罗昔康 (Piroxicam)、双氯芬酸 (Diclofenac) 和吲哚美辛 (Indomethacin)；柳氮磺吡啶（见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1996) 39 卷，9 期（增刊），S281）；皮质类固醇（如泼尼松龙）；细胞因子抑制性抗炎药 (CSAID)；及核苷酸生

物合成的抑制剂（如嘌呤生物合成的抑制剂（例如叶酸拮抗剂，如甲氨蝶呤）及嘧啶生物合成的抑制剂（例如二氢乳清酸脱氢酶（DHODH）抑制剂，诸如来氟米特（见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1996) 39 卷, 9 期（增刊）, S131 ; *Inflammation Research*(1996) 45 卷, 103-107 页））。与 IL-22/IL-22R 或 IL-22/IL-10R2 拮抗剂组合使用的治疗剂可包括 NSAID、CSAID、DHODH 抑制剂（如来氟米特）和叶酸拮抗剂（如甲氨蝶呤）。

[0184] 另外的抑制剂的实例包括以下的至少一种：皮质类固醇（口服、吸入及局部注射）；免疫抑制剂（诸如环孢菌素）及他克莫司（tacrolimus）（FK-506）；mTOR 抑制剂（诸如西罗莫司（sirolimus）（雷帕霉素（rapamycin））或雷帕霉素衍生物（例如雷帕霉素酯衍生物，诸如 CCI-779（*Elit. L.* (2002) *Current Opinion Investig. Drugs* 3(8) : 1249-53 ; Huang, S. 等人 (2002) *Current Opinion Investig. Drugs* 3(2) : 295-304))）；干扰促炎细胞因子如 TNF α 及 IL-1 信号传递的药剂（例如 IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制剂）；COX2 抑制剂（例如塞来昔布（celecoxib）及其变体（MK-966），见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1996) 39 卷, 9 期（增刊）, S81）；磷酸二酯酶抑制剂（例如 R973401，见例如 *Arthritis&Rheumatism*(1996) 39 卷, 9 期（增刊）, S282）；磷脂酶抑制剂（例如胞浆型磷脂酶 2（cPLA2）抑制剂，如三氟甲基酮类似物（U. S. 6, 350, 892））；血管内皮细胞生长因子（VEGF）抑制剂；VEGF 受体抑制剂；及血管生成抑制剂。与抗 IL-22 抗体组合使用的治疗剂可包括免疫抑制剂（诸如环孢菌素及他克莫司（FK-506））；及 mTOR 抑制剂（诸如西罗莫司（雷帕霉素）或雷帕霉素衍生物（例如雷帕霉素酯衍生物，诸如 CCI-779））；COX2 抑制剂（诸如塞来昔布及其变体）；及磷脂酶抑制剂（诸如胞浆型磷脂酶 2（cPLA2）抑制剂（例如三氟甲基酮类似物））。

[0185] 可以与至少一种抗 IL-22 抗体共给药和 / 或共配制的治疗剂实例包括但不限于以下的至少一种：TNF 拮抗剂（诸如抗 TNF 抗体）；TNF 受体（例如人 p55 及 p75）的可溶性片段及其衍生物（诸如 p55kd TNFR-IgG（55kd TNF 受体 -IgG 融合蛋白，Lenercept™）及 75kd TNFR-IgG（75kd TNF 受体 -IgG 融合蛋白，Enbrel™））；酶拮抗剂（诸如 TACE 抑制剂）；以下的拮抗剂：IL-12（或其亚基 p35 或 p45 之一）的拮抗剂、IL-15、IL-17A-F（包括其杂二聚体，例如 IL-17A/IL-17F 杂二聚体）、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22 和 IL-23（或其亚基 p19 或 p40 之一）；T 细胞及 B 细胞耗竭剂（诸如抗 CD4 或抗 CD22 抗体）；小分子抑制剂（诸如甲氨蝶呤及来氟米特）；西罗莫司（雷帕霉素）及其类似物（诸如 CCI-779）；Cox-2 及 cPLA2 抑制剂；p38、TPL-2、Mk-2 及 MF κ B 抑制剂；RAGE 及可溶性 RAGE；P- 选择素及 PSGL-1 抑制剂（诸如其抗体及小分子抑制剂）；及雌激素受体 β （ERB）激动剂和 ERB-NF κ b 拮抗剂。可以与至少一种抗 IL-22 抗体共给药和 / 或共配制的治疗剂可包括以下的至少一种：TNF 受体（例如人 p55 或 p75）的可溶性片段，诸如 75kd TNFR-IgG（75kd TNF 受体 -IgG 融合蛋白，Enbrel™）；甲氨蝶呤；来氟米特；及西罗莫司（雷帕霉素）及其类似物（诸如 CCI-779）。

[0186] 本文公开的所述 IL-22 抗体可以与其它治疗剂组合使用以治疗如下文更详细讨论的具体免疫病症。

[0187] 可组合使用抗 IL-22 抗体以治疗关节炎病症（例如类风湿性关节炎、炎症性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎及牛皮癣性关节炎）的药剂的非限制性实例包括以下至少一种：TNF 拮抗剂（诸如抗 TNF 抗体）；TNF 受体（例如人 p55 及 p75）的可溶性片段及其衍生物（诸如 p55kd TNFR-IgG（55kd TNF 受体 -IgG 融合蛋白，Lenercept™）及 75kd

TNFR-IgG(75kDTNF 受体 -IgG 融合蛋白, Enbrel™); TNF 酶拮抗剂(诸如 TACE 抑制剂); 以下的拮抗剂: IL-12(或其亚基 p35 或 p40 之一)、IL-15、IL-17A-F(包括其杂二聚体, 例如 IL-17A/IL-17F 杂二聚体)、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23(或其亚基 p19 或 p40 之一); T 细胞及 B 细胞耗竭剂(诸如抗 CD4、抗 CD20 或抗 CD22 抗体); 小分子抑制剂(如甲氨蝶呤及来氟米特); 西罗莫司(雷帕霉素)及其类似物(例如 CCI-779); Cox-2 及 cPLA2 抑制剂; NSAID; p38、TPL-2、Mk-2 和 NF κ B 抑制剂; RAGE 或可溶性 RAGA; P- 选择素或 PSGL-1 抑制剂(诸如小分子抑制剂及其抗体); 雌激素受体 β (ERB) 激动剂和 ERB-NF κ B 拮抗剂。可以与至少一种 IL-22/IL-22R/IL-10R2 拮抗剂共给药和/或共配制的治疗剂可包括以下的至少一种: TNF 受体(例如人 p55 或 p75)的可溶性片段, 诸如 75kd TNFR-IgG(75kd TNF 受体 -IgG 融合蛋白, Enbrel™); 甲氨蝶呤; 来氟米特; 及西罗莫司(雷帕霉素)或其类似物(例如 CCI-779)。

[0188] 可组合使用抗 IL-22 抗体以治疗多发性硬化症的药剂的非限制性实例包括干扰素 β (例如 IFN β -1a 及 IFN β -1b)、科巴酮(copaxone)、皮质类固醇、IL-1 抑制剂、TNF 抑制剂、CD40 配体的抗体、CD80 的抗体和 IL-12 拮抗剂, 包括结合 IL-12(或其亚基 p35 或 p40 之一)的抗体。

[0189] 可组合使用抗 IL-22 抗体以治疗炎症性肠病或克罗恩病的药剂的非限制性实例包括布地奈德(budesonide); 上皮细胞生长因子; 皮质类固醇; 环孢菌素; 柳氮磺吡啶; 氨基水杨酸; 6- 巯基嘌呤; 硫唑嘌呤; 甲硝唑(metronidazole); 脂肪氧合酶抑制剂; 美少胺(mesalamine); 奥沙拉秦(olsalazine); 巴柳氮(balsalazide); 抗氧化剂; 血栓烷(thromboxane) 抑制剂; IL-1 受体拮抗剂; 抗 IL-1 单克隆抗体; 抗 IL-6 单克隆抗体; 生长因子; 弹性蛋白酶抑制剂; 吡啶基咪唑化合物; 本文所述的 TNF 拮抗剂; IL-4、IL-10、IL-13 和/或 TGF β 或它们的激动剂(例如激动剂抗体); IL-11; 波尼松龙、地塞米松(dexamethasone) 或布地奈德的葡糖苷酸-或葡聚糖-缀合的前药; ICAM-1 反义硫代磷酸寡脱氧核苷酸(ISIS2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); 可溶性补体受体 1(TP10; T Cell Sciences, Inc.); 缓释美沙拉秦(mesalazine); 甲氨蝶呤; 血小板活化因子(PAF) 的拮抗剂; 环丙沙星(ciprofloxacin); 及利多卡因(lignocaine)。

[0190] 在其它实施方案中, 抗 IL-22 抗体可以与针对参与免疫反应[例如移植排斥或移植植物抗宿主疾病调节]的其它靶标的至少一种抗体组合使用。可组合使用本发明 IL-22/IL-22R/IL10R2 拮抗剂以治疗免疫反应的药剂的非限制性实例包括以下: 抗细胞表面分子的抗体, 包括但不限于: CD25(IL-2 受体 α)、CD11a(LFA-1)、CD54(ICAM-1)、CD4、CD45、CD28/CTLA4、CD80(B7-1)、CD86(B7-2) 或其组合。在另一实施方案中, 抗 IL-22 抗体与至少一种常用免疫抑制剂, 诸如环孢菌素 A 或 FK506 一起使用。

[0191] 因此, 本发明另一方面涉及实施抗 IL-22 抗体与其它治疗剂组合给药的试剂盒。在一实施方案中, 试剂盒包含至少一种配制在药学载体中的抗 IL-22 抗体, 和至少一种治疗剂, 酌情配制在一种或多种不同药物制品中。

[0192] VI. 诊断用途

[0193] 抗体亦可用以检测生物样品中 IL-22 的存在。通过将这些蛋白质的存在或水平与医学病况关联起来, 本领域技术人员可诊断有关的医学病况。例如 IL-22 诱导与炎症性细胞因子(诸如 IL-1 及 TNF α) 所致的病症有关的变化, 且 IL-22 的抑制剂可改善类风湿性

关节炎的症状 (WO2005/000897A2)。可通过本发明所述抗体而诊断的例示性病征包括多发性硬化症、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎症性肠病、胰腺炎和移植排斥。

[0194] 基于抗体的检测方法在本领域中众所周知,且包括 ELISA、放射免疫测定、免疫印迹、蛋白质分析 (Western 印迹)、流式细胞计数、免疫荧光、免疫沉淀和其它相关技术。可在并入至少一种这些方法的诊断试剂盒中提供抗体以检测 IL-22。试剂盒可含有其它组份、包装、说明书或有助于检测蛋白质及使用试剂盒的其它材料。

[0195] 抗体可用可检测标记修饰,包括配基 (例如生物素)、荧光团及发色团、放射性同位素、电子密试剂或酶。酶通过其活性而检测。例如辣根过氧化酶通过其将四甲基联苯胺 (TMB) 转化成蓝色颜料的能力而检测,以分光光度计定量。其它合适的结合配偶体包括生物素及抗生物素蛋白、IgG 及蛋白质 A,以及本领域已知的其它受体-配体对。

[0196] 抗体亦可以与至少一种分子实体功能性连接 (例如通过化学偶联、基因融合、非共价缔合或以其它方式连接),例如其他抗体 (例如双特异性或多特异性抗体)、毒素、放射性同位素、细胞毒性剂或细胞生长抑制剂等。其它改变及可能性对于普通技术人员而言是显而易见的,这些视为落入本发明范围的等同物。

[0197] VII. 药物组合物及给药方法

[0198] 本发明的某些实施方案包括含所公开抗体的组合物。组合物可适于药学用途及向受试者给药。组合物包含本发明的抗体及药物赋形剂。如本文使用,“药物赋形剂”包括与药物给药兼容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂、抗真菌剂、等渗剂及吸收延缓剂等。这些药剂作为药物活性物质在本领域众所周知。组合物亦可含有补充、附加或增强治疗功用的其它活性化合物。药物组合物亦可包含带有给药说明书的容器、包装或配药器。

[0199] 本发明药物组合物配制为适合其目的给药途径。实现给药的方法为普通技术人员所知。药物组合物可局部或以口服方式或能够跨粘膜输送的方式而给药。药物组合物的给药实例包括口服或吸入。亦可进行静脉内、腹膜内、肌内、腔内、皮下、皮肤或经皮给药。

[0200] 皮内或皮下应用的溶液或悬浮液通常包括以下组份的至少一种:无菌稀释剂,诸如水、盐液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸 (EDTA);缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;及等渗剂,诸如氯化钠或右旋糖。pH 可经酸或碱调整。这样的制剂可包封在安瓶、一次性注射器或多剂量瓶中。

[0201] 用于静脉内给药的溶液或悬浮液包括载体,诸如生理盐水、制菌剂、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ)、乙醇或多元醇。在所有情况下,组合物必需无菌且为容易注射的流体。通常可使用卵磷脂或表面活性剂以获得合适流动性。组合物在制备及贮存条件下亦必需具稳定性。可使用抗菌剂及抗真菌剂以防止微生物,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,组合物可包含等渗剂 (糖)、多元醇 (甘露醇及山梨糖醇) 或氯化钠。可通过添加能延缓吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶,而延长组合物的吸收。

[0202] 口服组合物包括惰性稀释剂及可食用载体。可将组合物包封在明胶内或压制在片剂内。为口服给药目的,抗体可与赋形剂掺在一起,置于片剂、锭剂或胶囊内。组合物可包含药学上兼容的粘合剂或佐剂物质。所述片剂、锭剂或胶囊可含有:(1) 粘合剂,诸如微晶状纤维素、黄耆胶或明胶;(2) 赋形剂,诸如淀粉或乳糖;(3) 崩解剂,诸如褐藻酸、Primogel 或

玉米淀粉；(4) 润滑剂，诸如硬脂酸镁；(5) 助滑剂，诸如胶态二氧化硅；或(6) 增甜剂或调味剂。

[0203] 组合物亦可通过经粘膜或经皮途径给药。例如含 Fc 部分的抗体可穿越肠、口或肺（经由 Fc 受体）粘膜。可通过使用含片（lozenge）、鼻喷雾剂、吸入剂或栓剂而进行经粘膜给药。亦可通过使用含本领域已知的含组合物的膏剂、油膏剂、凝胶剂或霜剂的而进行经皮给药。就经粘膜或经皮给药而言，使用适于待穿透屏障的渗透剂。就吸入给药而言，自含有推进剂（例如液体或气体）或雾化器的加压容器或分配器以气溶胶喷射剂形式递送所述抗体。

[0204] 在某些实施方案中，使用可保护所述抗体免于自身体快速消除的载体以制备本发明所述抗体。通常使用生物可分解的聚合物（例如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸）。这样的制剂的制备方法为本领域技术人员所知。脂质体悬浮液亦可作为可药用载体。可根据本领域中已确定的方法制备脂质体（美国专利 4, 522, 811）。

[0205] 本发明所述抗体或抗体组合物以所述的治疗有效量给药。治疗有效量可根据受试者年龄、病况、性别和病情的严重性而不同。可由医师根据临床指征而决定合适剂量。可以以团状剂量提供所述抗体或组合物而最长时间地最大化抗体循环量。在团状剂量后，亦可使用连续输注。

[0206] 如本文使用，术语“受试者”旨在包括人及非人动物。受试者可包括人类患者，罹患以 IL-22 表达细胞如癌细胞或免疫细胞为特征的病症。本发明术语“非人动物”包括所有脊椎动物，诸如非人的灵长类、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

[0207] 可向受试者给药的剂量范围的实例可选自： $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 至 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $2\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $15\text{mg}/\text{kg}$ 至 $20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 至 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $15\text{mg}/\text{kg}$ 至 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}$ 至 $25\text{mg}/\text{kg}$ 和 $20\text{mg}/\text{kg}$ 至 $30\text{mg}/\text{kg}$ （或更高）。根据剂量、给药方法、待治疗的病症或症状和个体受试者的特征，这些剂量可每日、每周、每两周、每月或以更低的频率例如一年两次给药。亦可通过连续输注（如通过泵）给药剂量。所给药剂量亦可取决于给药途径。例如皮下给药所需的剂量可能高于静脉内给药。

[0208] 在某些情况下，最好以剂量单位的形式配制组合物以便容易给药及剂量之一致性。如本文使用的剂量单位形式是指适于患者的物理上分离的单位。各剂量单位含有预定量的抗体，经计算可与载体一起产生治疗作用。剂量单位取决于抗体的特征及欲实现的具体治疗作用。

[0209] 可在细胞培养物或实验动物中通过标准药理学方法测定组合物的毒性及疗效，例如测定 LD_{50} （对 50% 群体致死的剂量）及 ED_{50} （对 50% 群体有疗效的剂量）。毒性与疗效间的剂量比为治疗指数，其可表达为 $\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$ 的比率。呈现大治疗指数的抗体可以是毒性更低和 / 或疗效更高。

[0210] 可使用来自细胞培养测定及动物研究的数据以配制适人用的剂量范围。这些化合物的剂量可落在血液循环抗体浓度的范围内，包括没有或无毒性的 ED_{50} 。根据所使用组合物剂量形式及给药途径，剂量在此范围内可变动。就用于本发明的任何抗体而言，可首先使用

细胞培养测定以估计治疗有效剂量。剂量可以在动物模型中配制,以获得包括 IC_{50} (亦即获得症状半数最大抑制的抗体浓度) 的循环血浆浓度。可通过合适生物测定法监测任何具体剂量的效用。合适的生物测定法的实例包括 DNA 复制测定、基于转录的测定、IL-22/IL-22R 结合测定、IL-22/IL-10R2 结合测定、IL-22/IL-22R/IL-10R2 和其它免疫学测定法。

[0211] 实施例

[0212] 实施例 1 :抗 IL-22scFv 的选择

[0213] 亲本 GIL01 及 GIL68 的选择

[0214] 通过对 IL-22 进行可溶性选择而自 scFv 文库分离 GIL01 及 GIL68。使用带有 N-末端 His/FLAG 标记蛋白的生物素化 IL-22 (bio. IL-22H/F) 进行可溶性选择。首先使用 100nM 浓度的 Bio. IL-22H/F。使用 scFv 噬质粒文库,其为 (Vaughan 等人,1996) 所述 1.38×10^{10} 个文库的增殖形式,以选择对 IL-22 具特异性的抗体。纯化的 scFv 噬菌体 (10^2 转导单位 (tu)) 在 $100 \mu\text{l}$ 13% MPBS (3% 奶粉 PBS 溶液) 中封闭 30 分钟,然后添加 bio. IL-22H/F,于室温孵育 1 小时。向已于 37°C 在 1ml 13% MPBS 中封闭 1 小时的 $50 \mu\text{l}$ Dynal M280 链霉抗生物素蛋白磁珠内添加噬菌体 / 抗原,然后于室温再孵育 15 分钟。使用磁力架捕获磁珠并在 1ml 13% MPBS/0.1% (v/v) Tween20 中洗涤 4 次,继而在 PBS 中洗涤 3 次。末次洗涤后,使磁珠重新悬浮于 $100 \mu\text{l}$ PBS 内,并用以感染 5ml 呈指数生长的大肠杆菌 TG-1 细胞。磁珠上的细胞及噬菌体于 37°C 孵育 1 小时 (30 分钟静止,30 分钟于 250rpm 震动),然后涂布在 2TYAG 板上。平板于 30°C 过夜孵育,隔天观察菌落。将平板上菌落刮入 10ml 2TY 肉汤内,添加 15% 甘油,于 -70°C 贮存。

[0215] 用辅助噬菌重复感染来自第一轮淘选的甘油储备培养物,回收以得到表达 scFv 抗体的噬菌体颗粒,进行第二轮选择。如上所述进行第 2 及第 3 轮可溶性选择,使 bio. IL-22H/F 的浓度降至 50nM。

[0216] 亲本 GIL16、GIL45、GIL60 及 GIL92 的分离

[0217] 通过对 IL-22 融合蛋白进行淘选,联合对 bio. IL-22H/F 进行可溶性选择,而自 scFv 文库分离 GIL16、GIL45、GIL60 及 GIL92。以 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Dulbecco PBS, pH7.4) 人 IL-22 融合蛋白包埋微量滴定板的各孔并于 4°C 孵育过夜。用 PBS 洗涤各孔,并于 37°C 在 3% MPBS 中封闭 2 小时。向封闭的各孔添加纯化噬菌体 (10^{12}tu) 的 $100 \mu\text{l}$ 13% MPBS 溶液,并于室温孵育 1 小时。以 PBST (含 0.1% v/v Tween20 的 PBS) 洗涤各孔 10 次,然后以 PBS 洗涤 10 次。结合的噬菌体颗粒于 37°C 以 $100 \mu\text{l}$ 胰蛋白酶溶液 (在 50mM Tris pH8、 1mM CaCl_2 内的 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 胰蛋白酶) 洗脱 30 分钟。使用洗脱的噬菌体感染 10ml 呈指数成长的大肠杆菌 TG1。如上所述,感染的细胞于 37°C 在 2TY 肉汤中培养 1 小时,然后在 2TYAG 板上划线接种并于 30°C 孵育过夜。自平板刮下长出的菌落,并如上所述回收噬菌体。使用 100nM bio. IL-22H/F 如上所述进行第二轮可溶性选择。

[0218] 实施例 2 :ScFv 阻断 IL-22 与 IL-22R 结合

[0219] 对亲本抗体 GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68 和 GIL92 进行抑制测定,以鉴定阻断或改变 IL-22 与 IL-22R 和 / 或 IL-22 受体复合物的结合的抗体。筛选含粗 scFv 的周质提取物抑制 bio. IL-22H/F 与人 IL-22 受体蛋白 (hIL-22R) 结合的能力。挑取通过选择长出的菌落,置于含 $100 \mu\text{l}$ 2TYAG 的 96 孔板内。向呈指数成长的培养物中添加 1mM IPTG,并于 30°C 孵育过夜,诱导 ScFv 生产。在 50mM MOPS (pH7.4) / 0.5mM EDTA / 0.5M 山梨糖醇中制

备周质提取物 (Griffiths 等人, 1993)。

[0220] 于室温以 $1.25 \mu\text{g/ml}$ 的 IL-22 受体蛋白抗体 (在 PBS 中) 包埋微量滴定板 1.5 小时。然后在 PBS 中洗涤平板共 3 次, 并于室温用含 2% 奶粉的 PBS (2% MPBS) 封闭 1 小时。再洗涤 3 次后, 向各孔添加含 IL-22 受体蛋白的 $50 \mu\text{l}$ 125% 细胞条件培养基, 并于 4°C 孵育过夜。第二天向洗涤过的板中添加 $25 \mu\text{l}$ 样品及 $25 \mu\text{l}$ bio. IL-22H/F (54ng/ml , 溶于 PBS/0.05% BSA/0.05% Tween 中), 并于室温孵育 1.5 小时。在 PBST 中洗涤 3 次后, 以钨-链霉抗生物素蛋白检测 bio. IL-22H/F 的结合, 以 DELFIA[®] 试剂盒及 Victor2[™] 板读数器 (Perkin Elmer) 检测 TRF。

[0221] 对显示抑制 IL-22 结合的克隆作为纯化的 scFv 进行重新测试。使用 IL-22/IL-22R 结合测定 (如上文所述) 及 IL-22/IL-22 受体复合物测定 (如下文所述) 两种方法。滴定法 ScFv 浓度以确认以 IC_{50} 值所衡量的克隆效力。这些利用 GraphPad Prism 软件及四参数逻辑方程式曲线拟合法来确定。来自 IL-22 受体复合物测定的样品结果系示于图 1 中。

[0222] 实施例 3: 通过噬菌体 ELISA 验证 IL-22 的结合

[0223] 为确定 scFv 对 IL-22 的特异性, 使用 IL-22 融合蛋白、IL-22H/F 及无关蛋白质进行噬菌体 ELISA。在每孔含 $100 \mu\text{l}$ 2TYAG 培养基的 96 孔板内接种含噬质粒的大肠杆菌个体菌落。向指数生长的培养物中添加多重感染指数 (moi) 为 10 的 M13K07 辅助噬菌体, 平板于 37°C 再孵育 1 小时。板在台式离心机中以 2000rpm 离心 10 分钟。除去上清液, 将细胞沉淀重新悬浮于 $100 \mu\text{l}$ 2TYAK 中, 然后于 30°C 震动孵育过夜。隔天, 板以 2000rpm 离心 10 分钟, 并将各孔的 $100 \mu\text{l}$ 含上清液的噬菌体移至新的 96 孔板内。于室温在终浓度 3% 的 MPBS 中封闭噬菌体样品 1 小时。

[0224] 以 $1 \mu\text{g/ml}$ IL-22 融合蛋白、IL-22H/F 或无关蛋白质包埋微量滴定板并于 4°C 孵育过夜。包埋后, 自孔中除去溶液, 板于室温在 3% MPBS 中封闭 1 小时。以 PBS 冲洗板, 然后向各孔添加 $50 \mu\text{l}$ 预封闭的噬菌体。板于室温孵育 1 小时, 然后先后经替换 3 次的 PBST 及替换 3 次的 PBS 洗涤。向各孔添加 $50 \mu\text{l}$ 抗 M13-HRP 缀合物 (Pharmacia) 的 1:5000 稀释液, 板于室温孵育 1 小时。板经 PBST 洗涤 3 次, 然后经 PBS 洗涤 3 次。向各孔添加 $50 \mu\text{l}$ TMB 基质并孵育直至显色为止。通过添加 $25 \mu\text{l}$ 的 0.5M H_2SO_4 而中止反应, 测定 450nm 处的吸光度。这些实验确认了 scFv 克隆对 IL-22 的特异性结合作用。

[0225] 实施例 4: scFv 转化成 IgG

[0226] 以克隆特异性引物扩增来自 scFv 克隆的重及轻链 V 区。以合适限制性酶消化 PCR 产物, 酌情亚克隆到含有人 IgG4 重链恒定结构域 (就 V_H 结构域而言) 的载体中或含有人 λ 或 κ 轻链恒定结构域 (V_L 结构域) 的载体中。测定最接近人生殖系的 V_H 及 V_L 区段, 使用此信息以显示是使用 κ 或是 λ 轻链恒定结构域 (表 4)。通过测序来自单个大肠杆菌菌落的质粒 DNA 而证实 V 区结构域正确地插入质粒内。通过标准技术而自大肠杆菌培养物中制备质粒, 使用标准技术将重及轻链构建体共转染到 HEK293EBNA 细胞内。使用蛋白质 A 琼脂糖凝胶 (Pharmacia) 纯化分泌的 IgG, 并将缓冲剂换成 PBS。

[0227] 表 4: V_H 和 V_L 生殖系的 IL-22 中和性克隆

[0228]

克隆	V_H 生殖系	V_L 生殖系
GIL01	3-11 (DP35)	Vk1:L12
GIL16	1-18 (DP14)	Vk1:L12

GIL45	3-33(DP50)	VL2:2a2(DPL11)
GIL60	3-20(DP32)	VL2:2a2(DPL11)
GIL68	1-2(DP8)	VL3:3h
GIL92	1-2(DP8)	VL1:1e(DPL8)

[0229] 在如下述的生物化学 IL-22 受体复合物抑制测定中证实纯化 IgG 的效力。滴定 IgG 浓度以获得效力值。样品效力数据示于表 5 中。

[0230] 表 5 :IL-22scFv 及 IgG 在 IL-22 受体复合物抑制测定中的效力

[0231]

克隆	ScFv 效力 (nM)	IgG 效力 (nM)
GIL01	104	13
GIL16	49	10
GIL60	43	15
GIL68	7	2
GIL92	16	不能获得
GIL45	358	180

[0232] 实施例 5 :IL-22 抗体的优化

[0233] 基本上如 Hanes 等人 (2000) 所述,建立大核糖体展示文库并筛选特异性识别重组人 IL-22 的 scFv。首先将 5 种亲本克隆 (GIL01、GIL16、GIL60、GIL68 及 GIL92) 转化成核糖体展示形式,接着使用次此模板建立文库。在 DNA 水平上,在 5' - 端添加 T7 启动子以有效转录为 mRNA。在 mRNA 水平上,为实现 mRNA 的稳定性,构建体包含原核核糖体结合位点 (Shine-Dalgarno 序列) 及 5' 和 3' 茎环。在单链的 3' 末端处,移除终止密码子并添加一部分 gIII 作为间隔物,以折迭远离核糖体隧道的 scFv (Hanes 等人,2000)。

[0234] 通过 PCR 使用非校对型 Taq DNA 聚合酶诱变单链互补决定区而建立衍生自先导克隆的核糖体展示文库。进行基于亲和力的选择,其中文库先与 bio. IL-22H/F、随后与链霉抗生物素蛋白包裹的顺磁珠 (Dyna1 M280) 孵育。通过磁性分离回收三级复合物 (mRNA-核糖体-scFv),洗掉未结合的复合物。然后通过 (Hanes 等人,2000) 所述的 RT-PCR 而回收编码所结合的 scFv 的 mRNA,并以递减浓度的 bio. IL-22H/F (在 5 轮操作内 100nM 减至 10pM) 进行重复选择。

[0235] 引入易错 PCR 以进一步增加文库大小。根据 Cadwell 及 Joyce 的方法 (1992),在标准 PCR 反应后产生每 1,000bp 平均 7.2 次突变的所使用的错误率。最初的易错 PCR 反应在第一及第二轮选择之间进行。

[0236] 在进行第二或第四轮选择后,自 V_H 及 V_L CDR 核糖体展示输出制备各亲本克隆的 V_H/V_L 重组文库。使用克隆特异性引物特异性地 PCR 扩增特定世系的 V_H CDR 选择输出的 V_H 部分。分别扩增相同世系的 V_L CDR 选择输出的 V_L 部分。这两类 PCR 产物通过重叠 PCR 反应进行重组。这可产生含有进行更多轮核糖体展示选择所需的所有组份的 scFv 产物的完整文库。

[0237] 就某些克隆而言,亦使用噬菌体展示文库。使用合适引物通过 PCR 反应诱变单链 CDR 建立了噬菌体文库,并如上所述进行了选择。这些输出亦与核糖体展示选择输出组合以建立 V_H/V_L 重组文库。来自第四轮核糖体展示的 V_H 选择输出,连同来自第三轮噬菌体展示的输出,一起与来自相同世系的 V_L 输出重组。这可使用克隆特异性引物及重叠 PCR 产生 V_H/V_L 重组文库而实现。如上所述,在核糖体展示形式中继续进行可溶性 bio. IL-22H/F 的选择。将选择输出的 scFv 区定向克隆到 pCANTAB6 中以产生适于生物化学性高通量筛选的 scFv。

[0238] 实施例 6 :优化克隆的鉴定

[0239] 使用两种测定法以进行选择输出的高通量筛选。在均相时间分辨荧光测定法 (**HTRF**[®], Cis Biointernational) 中筛选衍生自克隆 GIL01、GIL16 及 GIL68 的输出,而在 **DELFLIA**[®] (Perkin Elmer) 测定法中筛选 GIL60 及 GIL92 输出。

[0240] **HTRF**[®]表位竞争测定法

[0241] 如上所述制备含来自 GIL01、GIL16 及 GIL68 输出克隆的、含粗 scFv 的培养物上清液,并在 HTRF 测定中筛选对 bio. IL-22H/F 结合 GIL68 的抑制作用。

[0242] 在测定缓冲剂 (PBS/0.4M KF/0.05% BSA/0.05% Tween) 中将穴状化合物 (Cryptate) 标记的 GIL68IgG (来自 Cis Biointernational 的标记试剂盒) 稀释 400 倍,继而添加 7.5nM 链霉抗生物素蛋白 XL665 (Xlent, CisBiointernational)。使溶液在 Packard black384well Optiplate (PerkinElmer) 中与粗 scFv 样品 (稀释 125 倍) 和 bio. IL-22H/F 混合。于室温孵育平板 1 小时,然后使用 Victor2[™] 平板读数器 (Perkin Elmer) 读取。利用 665nm/620nm 发光比来计算各孔中的特异性结合百分比。

[0243] **DELFLIA**[®]时间分辨荧光测定法

[0244] 筛选 GIL60 及 GIL92 输出克隆对 bio. IL-22H/F 与 IL-22 受体复合物结合的抑制作用。

[0245] 以 IL-22 受体复合物抗体 (在 PBS 中 1 μ g/ml) 包埋微量滴定板,并于室温孵育 1.5 小时。在 PBST 中洗涤平板共 3 次,并于室温经 2% MPBS 封闭 1 小时。再经 3 次洗涤后,添加含 IL-22 受体复合物的经稀释的细胞条件培养基,并于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。如上所述制备粗 ScFv 上清液。隔天,向所洗涤的平板中添加 25 μ l 经稀释的 scFv 样品及 25 μ l bio. IL-22H/F (6ng/ml),并于室温孵育 1.5 小时。在 PBST 中洗涤平板共 3 次,然后使用钨-链霉抗生物素蛋白及 **DELFLIA**[®] 试剂盒 (Perkin Elmer) 以检测 bio. IL-22H/F 与 IL-22 受体复合物的结合作用。使用 Victor2[™] 平板读数器 (Perkin Elmer) 测定时间分辨荧光。

[0246] 如上所述在 **DELFLIA**[®] IL-22 受体复合物竞争测定法中测试在筛选中鉴定的阳性克隆的纯化 scFv。利用 scFv 浓度的滴定以确认在测定法以 IC₅₀ 值衡量的克隆效力。样品结果示于图 2 中。14 种优化克隆被称为 097D09、062A09、062G05、087B03、367D04、368D04、166B06、166G05、375G06、376B10、354A08、355B06、355E04 和 356A11。

[0247] 实施例 7 :优化克隆在 BAF3-IL-22 增殖测定中的排序

[0248] 进行增殖测定以评估抗体封闭经 IL-22 介导的 BaF3 细胞增殖的能力。通过用 hIL-22R-GFP 及 hIL10R2-YFR 共转染 BaF3 细胞而产生表达 hIL22R/hIL10R2 的 BaF3 细胞。通过 FACS 分选和收集表达 hIL22R 及 hIL10R2 的 BaF3 细胞 (BaF3-IL-22 受体细胞)。

[0249] BaF3-IL-22 受体细胞常规地在具有 10% FBS 及 1ng/ml 鼠 IL-3 的 RPMI1640 内维持。在测定开始前即刻在测定培养基 (具有 10% FBS、100 单位 /ml 青霉素及 100 μ g/ml 链霉素的 RPMI1640) 中洗涤细胞共 4 次,重新悬浮在测定培养基内,并于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 中孵育 6 至 8 小时。为了制备测定板,向 96 孔平底组织培养板 (Costar) 的中央 60 孔内添加 100 μ l 细胞 (在测定培养基中 1 \times 10⁵ 个 /ml)。通过在测定培养基内稀释储备样品,继而经由 0.22 μ M 过滤器过滤而制备测试 scFv 或 IgG 样品。在不同的稀释板中制备连续 5 倍的样品。先后以 50 μ l 样品及 50 μ l 人 IL-22 (在测定培养基内 40ng/ml) 处理含细胞的各

孔,然后于 37°C 在 5% CO₂ 中孵育 40 小时。对照孔仅包含培养基和单独或 10ng/ml 人 IL-22 存在下的细胞。

[0250] 通过向各孔中添加 20 μ l Alamar 蓝 (Serotec), 继而于 37°C 在 5% CO₂ 中孵育 5 小时 \pm 30 分钟而检测细胞增殖。在进行荧光测定 (激发 = 560nm, 发光 = 590nm) 前, 通过轻敲混合平板以确保信号均匀地遍及各孔。使用四参数逻辑曲线拟合法 (Graphpad Prism2 软件) 以估计 EC₅₀ 及 IC₅₀ 值, 并用于对抗体进行排序。优化的 scFv 及 IgG 样品效力数据示于表 6 中。

[0251] 表 6. 在 BaF3-IL-22 增殖测定中 scFv 及 IgG 克隆的 IC₅₀ 值

[0252]

克隆	亲本	scFv 的 IC ₅₀	IgG 的 IC ₅₀
		(pM)	(pM)
097D09	GIL01	298 \pm 246	197 \pm 42
062A09	GIL16	267	83 \pm 37
062G05	GIL16	182	112 \pm 30
087B03	GIL60	212	105 \pm 17
367D04	GIL60	160 \pm 49	126 \pm 6
368D04	GIL60	186 \pm 66	127 \pm 10
166B06	GIL68	460	71 \pm 23
166G05	GIL68	204	97 \pm 23
375G06	GIL68	118 \pm 98	100 \pm 1
376B10	GIL68	104 \pm 47	119 \pm 6
354A08	GIL92	219 \pm 83	79 \pm 15 \star
355B06	GIL92	183 \pm 3	92 \pm 14 \star
355E04	GIL92	192 \pm 47	100 \pm 14 \star
356A11	GIL92	124 \pm 21	53 \pm 5 \star

[0253] \star GIL92 衍生的克隆作为生殖系化 IgG 进行测试。

[0254] 实施例 8 : 生殖系化

[0255] 使用 6 种亲本克隆的序列数据以鉴定各克隆重链及轻链的最接近的生殖系序列。适宜的突变通过标准定点诱变技术利用适宜的诱变引物进行。通过序列分析来确认序列突变。生殖系化克隆及其 scFv 与 V_H 及 V_L 结构域的序列示于表 7 中。在如先前所述的生物素化 IL-22 结合 IL-22 受体复合物竞争测定中测试来自所述生殖系化亲本克隆的纯化 scFv, 以确认在测定中以 IC₅₀ 值衡量的克隆效力。结果综述在表 8 内。

[0256]

表 7A: 生殖系抗体(GIL01、GIL16、GIL45、GIL60、GIL68、GIL92、062A09 和 087B03)的
VH 和 VL 结构域、Fv 及 CDR 的氨基酸和核苷酸序列

区域	类型	GIL01 SEQ ID	GIL16 SEQ ID	GIL45 SEQ ID	GIL60 SEQ ID	GIL68 SEQ ID	GIL92 SEQ ID	062A09 SEQ ID	087B03 SEQ ID
V _H	AA	NO: 365	NO: 383	NO: 401	NO: 419	NO: 437	NO: 455	NO: 473	NO: 491
V _L	AA	NO: 366	NO: 384	NO: 402	NO: 420	NO: 438	NO: 456	NO: 474	NO: 492
ScFv	AA	NO: 367	NO: 385	NO: 403	NO: 421	NO: 439	NO: 457	NO: 475	NO: 493
H1	AA	NO: 368	NO: 386	NO: 404	NO: 422	NO: 440	NO: 458	NO: 476	NO: 494
H2	AA	NO: 369	NO: 387	NO: 405	NO: 423	NO: 441	NO: 459	NO: 477	NO: 495
H3	AA	NO: 370	NO: 388	NO: 406	NO: 424	NO: 442	NO: 460	NO: 478	NO: 496
L1	AA	NO: 371	NO: 389	NO: 407	NO: 425	NO: 443	NO: 461	NO: 479	NO: 497
L2	AA	NO: 372	NO: 390	NO: 408	NO: 426	NO: 444	NO: 462	NO: 480	NO: 498
L3	AA	NO: 373	NO: 391	NO: 409	NO: 427	NO: 445	NO: 463	NO: 481	NO: 499
V _H	DNA	NO: 374	NO: 392	NO: 410	NO: 428	NO: 446	NO: 464	NO: 482	NO: 500
V _L	DNA	NO: 375	NO: 393	NO: 411	NO: 429	NO: 447	NO: 466	NO: 483	NO: 501
ScFv	DNA	NO: 376	NO: 394	NO: 412	NO: 430	NO: 448	NO: 466	NO: 484	NO: 502
H1	DNA	NO: 377	NO: 395	NO: 413	NO: 431	NO: 449	NO: 467	NO: 485	NO: 503
H2	DNA	NO: 378	NO: 396	NO: 414	NO: 432	NO: 450	NO: 468	NO: 486	NO: 504
H3	DNA	NO: 379	NO: 397	NO: 415	NO: 433	NO: 451	NO: 469	NO: 487	NO: 505
L1	DNA	NO: 380	NO: 398	NO: 416	NO: 434	NO: 452	NO: 470	NO: 488	NO: 506
L2	DNA	NO: 381	NO: 399	NO: 417	NO: 435	NO: 453	NO: 471	NO: 489	NO: 507
L3	DNA	NO: 382	NO: 400	NO: 418	NO: 436	NO: 454	NO: 472	NO: 490	NO: 508

[0257]

表 7B: 生殖系化抗体(166B06、166G05、354A08、355B06、355E04、356A11 和 368D04)的
VH 和 VL 结构域、Fv 及 CDR 的氨基酸和核苷酸序列

区域	类型	166B06 SEQ ID	166G05 SEQ ID	354A08 SEQ ID	355B06 SEQ ID	355E04 SEQ ID	356A11 SEQ ID	368D04 SEQ ID
V _H	AA	NO: 509	NO: 527	NO: 545	NO: 563	NO: 581	NO: 599	NO: 617
V _L	AA	NO: 510	NO: 528	NO: 546	NO: 564	NO: 582	NO: 600	NO: 618
ScFv	AA	NO: 511	NO: 529	NO: 547	NO: 565	NO: 583	NO: 601	NO: 619
H1	AA	NO: 512	NO: 530	NO: 548	NO: 566	NO: 584	NO: 602	NO: 620
H2	AA	NO: 513	NO: 531	NO: 549	NO: 567	NO: 585	NO: 603	NO: 621
H3	AA	NO: 514	NO: 532	NO: 550	NO: 568	NO: 586	NO: 604	NO: 622
L1	AA	NO: 515	NO: 533	NO: 551	NO: 569	NO: 587	NO: 605	NO: 623
L2	AA	NO: 516	NO: 534	NO: 552	NO: 570	NO: 588	NO: 606	NO: 624
L3	AA	NO: 517	NO: 535	NO: 553	NO: 571	NO: 589	NO: 607	NO: 625
V _H	DNA	NO: 518	NO: 536	NO: 554	NO: 572	NO: 590	NO: 608	NO: 626
V _L	DNA	NO: 519	NO: 537	NO: 555	NO: 573	NO: 591	NO: 609	NO: 627
ScFv	DNA	NO: 520	NO: 538	NO: 556	NO: 574	NO: 592	NO: 610	NO: 628
H1	DNA	NO: 521	NO: 539	NO: 557	NO: 575	NO: 593	NO: 611	NO: 629
H2	DNA	NO: 522	NO: 540	NO: 558	NO: 576	NO: 594	NO: 612	NO: 630
H3	DNA	NO: 523	NO: 541	NO: 559	NO: 577	NO: 595	NO: 613	NO: 631
L1	DNA	NO: 524	NO: 542	NO: 560	NO: 578	NO: 596	NO: 614	NO: 632
L2	DNA	NO: 525	NO: 543	NO: 561	NO: 579	NO: 597	NO: 615	NO: 633
L3	DNA	NO: 526	NO: 544	NO: 562	NO: 580	NO: 598	NO: 616	NO: 634

[0258] 表 8: 在 IL-22 受体竞争测定中非生殖系化及生殖系化亲本克隆的 ScFv 效力

[0259]

亲本克隆 scFv	在IL-22竞争测定中的平均IC ₅₀ nM	
	亲本	完全生殖化
GIL01	124 ± 50	143 ± 45
GIL16	44 ± 1	38 ± 1
GIL60	51 ± 16	82 ± 3
GIL68	9 ± 1	14 ± 1
GIL92	18 ± 2	40 ± 11

[0260] 如上所述将9种优化抗体生殖系化。8种生殖系化IgG如上所述在BaF3-IL-22增殖测定中测试。来自例示性实验的抗体IC₅₀值示于表9中。

[0261] 然后将抗体序列送交GENEART North America(28Kirk Bradden Rd.East, Toronto, ON, Canada M8Y2E6),在此使用GENEART的专利优化算法合成在CHO细胞中进行优化表达的所述抗体。

[0262] 表9:在BaF3-IL-22R增殖测定中生殖系化优化克隆的IgG效力

[0263]

克隆	亲本	非生殖化 IgG 的 IC ₅₀ (pM)	生殖化 IgG 的 IC ₅₀ (pM)
087B03	GIL60	72 ± 6	118 ± 19
166B06	GIL68	109 ± 16	169 ± 32
166G05	GIL68	366 ± 226 *	109 ± 31
356A11	GIL92	ND	53 ± 5
355B06	GIL92	ND	92 ± 14
355E04	GIL92	ND	100 ± 14
354A08	GIL92	ND	79 ± 15
062A09	GIL16	108 ± 23	未能获得

[0264] *样品含有沉淀物 ND = 未测

[0265] 实施例9:抗体抑制IL-22诱导的HT29细胞的GRO α 分泌

[0266] 进行GRO测定以评估抗体封闭IL-22诱导的HT29细胞GRO α 分泌的能力。将HT29细胞接种在含DMEM培养基(DMEM+10%FBS+100U/ml青霉素及链霉素+2mM谷氨酰胺)的96孔平底组织培养板(Corning Inc.Cat.#3595)中(5×10^4 个/孔)。使10ng/ml IL-22与系列稀释的抗体在DMEM培养基中混合,于37°C孵育30分钟。接种后24小时,自HT29细胞除去培养基,并向96孔板中的细胞添加预混的IL-22和抗体。

[0267] 于37°C在5%CO₂中孵育48小时后,收集培养基并使用人GRO α 免疫测定试剂盒(R & D Systems, Cat. DGR00),根据生产商的说明来测试分泌的GRO α 。结果示于图3中。

[0268] 实施例10:抗体结合并抑制不同物种的IL-22

[0269] 生殖系化及非生殖系化优化抗体的物种交叉反应性测定如下:以1 μ g/ml大鼠、小鼠或人IL-22或人IL-26的PBS缓冲溶液过夜包埋ELISA平板(Costar, Cat. #3590)。使平板经PBST缓冲液(在PBS中0.05% Tween20)洗涤3次,然后于室温经1%BSA(Sigma

A8918)/PBST 封闭一小时。添加 $1 \mu\text{g/ml}$ 的抗体,于 25°C 孵育 1 小时。洗涤平板,然后添加 HRP 缀合的山羊抗人 IgG 抗体 (Southern Biotech Association, Cat. #2040-05)。于 25°C 孵育平板 1 小时,然后经 PBST 洗涤,并经 TMB (KPL, Cat. #50-76-04) 显影。以 $0.18\text{MH}_2\text{SO}_4$ 终止反应。于 $OD_{450\text{nm}}$ 读取平板。结果示于图 4 中。

[0270] 亦在 GROa 细胞测定及 BaF3-22 增殖测定中评估这些抗体。如表 10(a) 及 10(b) 中所示,所述抗体阻断人、猴子、大鼠和小鼠 IL-22 通过人 IL-22 受体的信号传递。如实施例 11 中进一步所讨论的那样,使用实时生物特异性相互作用分析 (BIA),亦证明 356A11 及 368D04 对小鼠、大鼠及猴子 IL-22 具物种交叉反应性。

[0271] 表 10(a). 如基于 GROa 细胞的测定系统所示, IL-22 抗体高度有力地封闭其他物种的 IL-22。所示的数值代表以 pM 表示的 IC_{50} 值。

[0272]

蛋白质 ID	人 IL-22	小鼠 IL-22	大鼠 IL-22	猴子 IL-22
356A11	123.64	143.76	210.91	89.57
368D04	154.07	156.25	281.12	184.10
对照 1	353.18	468.34	1161.57	343.19
对照 2	1955.80	3399.79	10697.17	1459.27

[0273] 表 10(b). 如基于 BaF3 细胞的测定系统所示, IL-22 抗体高度有力地封闭其他物种的 IL-22。所示的数值代表以 pM 表示的 IC_{50} 值。

[0274]

蛋白质 ID	人 IL-22	小鼠 IL-22	大鼠 IL-22	猴子 IL-22
356A11	3.57	2.53	10.69	2.58
368D04	3.63	1.47	12.07	3.87
对照 1	6.40	5 ~ 6	27.37	7.18
对照 2	204.98	1033.26	2500.00	134.27

[0275] 实施例 11:大鼠抗 IL-22 单克隆抗体与人抗 IL-22 单克隆抗体的结合动力学比较

[0276] 通过实时生物特异性相互作用分析 (BIA),使用表面等离子共振技术以评估人单克隆抗 IL-22 抗体 (356A11 及 368D04) 及大鼠单克隆抗 IL-22 抗体 (来自 W02005/000897 及 W002/068476 的 P3/3 (Ab-02) 与 P3/2 (Ab-04)) 对人 IL-22 的结合动力学。

[0277] 为了制备适于所述大鼠单克隆抗体的生物传感器表面,利用胺偶联将蛋白质 A/G (Pierce#21186, Rockford, IL) 固定在研究级羧甲基葡聚糖芯片 (CM5) 上。以 EDC/NHS 活化表面。蛋白质 A/G 以 $50 \mu\text{g/ml}$ 浓度的乙酸钠缓冲液 (pH4.0) 注射。使用 wizard 工具进行固定化,以实现 3000 (RU) 的蛋白质 A/G。以 1.0M 乙醇胺 (pH8.0) 封闭剩下的活化基团。使用第一流动室作为参比表面以校正整体折射率、基质效应和非特异性结合作用。以捕获分子包埋第 2、第 3 和第 4 流动室。通过注射 $30 \mu\text{l}$ 的 $1 \mu\text{g/ml}$ 溶液而在蛋白质 A/G 表面上捕获结合蛋白质 A/G 的大鼠单克隆抗体 Ab-02 及 Ab-04。完成 Ab-02 或 Ab-04 注射后,基线与约 90 秒时间点之间的净差值代表结合的配体量。

[0278] 为了制备适于人单克隆抗体的生物传感器表面,利用标准胺偶联将人单克隆抗体 (356A11 或 368D04) 或对照抗体 PD-1 (#17) 固定在研究级羧甲基葡聚糖芯片 (CM5) 上。以 EDC/NHS 活化表面。捕获抗体以 $1 \mu\text{g/ml}$ 浓度的乙酸钠缓冲液 (pH5.5) 注射。以 1.0M 乙醇胺 (pH8.0) 封闭剩下的活化基团。使用第一流动室作为参比表面以校正整体折射率、基质效应和非特异性结合作用。以捕获分子包埋第 2、第 3 和第 4 流动室。

[0279] 就 Ab-02 及 Ab-4 而言,以每分钟 $30 \mu\text{l}$ 的流速一式三份注射 300、100、50、25、

12.5、6.4、3.2、1.6 和 0nM 浓度的人 IL-22 溶液,为时 3 分钟,且记录作为时间函数的结合物质的量以作为感应图。以相同的流速在 HBS/EP 缓冲液中监测解离相,继而注射 5 μ 10.1% TFA、注射 5 μ 1 pH5.5 的甘氨酸,以再生完全活化的捕获表面。

[0280] 就 356A11 及 368D04 而言,以每分钟 100 μ 1 的流速(高流量可避免非特异性结合)一式三份注射 400、200、100、50、25、12.5、6.25 及 0nM 浓度的人 IL-22 溶液,并记录作为时间函数的结合物质的量以作为感应图。以相同的流速在 HBS/EP 缓冲液中监测解离相,继而两次注射 5 μ 1 甘氨酸(pH1.5),以再生完全活化的捕获表面。

[0281] 于 22.5°C 在 HBS/EP 缓冲液内进行所有动力学实验。使用双参比法,自各感应图扣除空白及缓冲液效应。在对照实验中,第一次注射包含缓冲液。

[0282] 使用适用 1:1 模型的 BIA 评估软件 3.0.2 来分析动力学数据。利用全局分析,自感应图的合适区域计算出表观解离(K_d)及结合(K_a)率常数。通过以下公式而自所述动力学速率常数计算出抗体与分析物之间相互作用的亲和力常数: $K_D = K_d/K_a$,其中 K_D 为解离常数,且 $K_A = K_a/K_d$,其中 K_A 为结合常数。Ab-02 及 Ab-04 的结合数据总结在表 11A 及 11B 中。356A11 及 368D04 的结合数据总结在表 12 中。

[0283] 表 11A. 人 IL-22 与抗 IL-22 抗体即 Ab-02 和 Ab-4 之间相互作用的动力学参数

[0284]

	Ab-02	Ab-02	Ab-04	Ab-04
	$k_a(M^{-1}s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$	$k_a(M^{-1}s^{-1})$	$k_d(s^{-1})$
蛋白质 A/G	2.78E+05	1.45E-03	5.15E+05	1.23E-03

[0285] 表 11B. 大鼠单克隆抗体对人 IL-22 的动力学数据

[0286]

抗体	$K_a(1/MS)$	$K_d(1/s)$	$K_A(1/M)$	$K_D(M)$	Chi2
Ab-02	2.78E+05	1.45E-03	1.92E+08	5.22E-08	0.49
Ab-04	5.15E+05	1.23E-03	4.22E+08	2.38E-09	0.53

[0287] 表 12. 人单克隆抗体对人 IL-22 的的动力学数据

[0288]

抗体	$K_a(1/MS)$	$K_d(1/s)$	$K_A(1/M)$	$K_D(M)$	Chi2
356A11	7.91E+04	4.27E-06	1.85E+10	5.40E-11	0.223
368D04	1.89E+05	2.50E-05	7.56E+09	1.32E-10	0.298

[0289] 这些结果显示本发明所述人单克隆抗 IL-22 抗体对人 IL-22 的亲和力显著高于如 W02005/000897 及 W002/068476 中所述中和人 IL-22 的大鼠单克隆抗 IL-22 抗体即 Ab-02 及 Ab-04。具体而言,356A11 对人 IL-22 的解离常数($K_D = 5.40 \times 10^{-11}M$ 或 0.054nM)与 Ab-02($K_D = 5.22 \times 10^{-8}M$ 或 52nM)及 Ab-04($K_D = 2.38 \times 10^{-9}M$ 或 2.38nM)的解离常数相比,分别是大约 1000 倍或者大 40 倍以上。类似地,368D04($K_D = 1.32 \times 10^{-10}M$ 或 0.132nM)对人 IL-22 的亲和力与 Ab-02 及 Ab-04 的亲和力相比,分别是大约 400 倍或者强 18 倍。356A11 及 368D04 对猴子、小鼠和大鼠 IL-22 的结合特性与其对人 IL-22 的结合特性类似(数据未显示)。

[0290] 亦使用 BIA 评估了 356A11 及 368D04 的结合特异性。任一种抗体皆未显示与人 IL-10、人 IL-19、人 IL-20、人 IL-24、人 IL-28A、人 IL-29、人 IFN- α 2c 或人 IFN- ω 交叉反应(数据未显示)。

[0291] 实施例 12:关节炎治疗模型

[0292] 关节炎是以关节炎为特征的疾病。类风湿性关节炎 (RA) 为最常见的关节炎形式,包括结缔组织及滑膜(沿关节排列的薄膜)的炎症。发炎的滑膜通常会浸润关节并损害关节软骨及骨。IL-22 及 IL-22R 蛋白质和 / 或转录物均与人疾病有关。在 RA 滑膜活检中,在波形蛋白⁺滑膜成纤维细胞及一些 CD68⁺ 巨噬细胞中可检测出 IL-22 蛋白,而在滑膜成纤维细胞中可检测出 IL-22R。以 IL-22 处理滑膜成纤维细胞诱导产生单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1),以及一般代谢活性 (Ikeuchi, H 等人 (2005) *Arthritis Rheum.* 52 :1037-46)。

[0293] 利用 IL-22 研究了其对来自滑膜(沿关节排列的薄膜)的细胞的影响。从经历关节手术的类风湿性关节炎患者的滑膜组织分离人成纤维细胞样滑膜细胞 (HFLS) (Cell Applications (San Diego, CA))。使 HFLS 与人 IL-22 一起培养 48 小时,取上清液通过 ELISA 测试趋化因子及细胞因子。IL-22 增加趋化因子 MCP-1、白细胞诱素 (Eotaxin) 和 IP-10 以及细胞因子 TNF α 、IL-6 和 IL-8 的 HFLS 分泌。在本领域中已知这些趋化因子及细胞因子可经由许多活性而促进炎症,且在关节中由 IL-22 引起的浓度增加会使炎症及 RA 恶化。

[0294] 使用 IL-22 来调节 CIA (胶原诱发的关节炎) 的临床病情演变。CIA 为用于研究类风湿性关节炎的标准小鼠及大鼠模型,见例如 Holmdahl 等人, (2002) *Ageing Res. Rev.*, 1 :135。在第 0 天,对小鼠注射 100 μ g II 型胶原完全弗佐剂,在第 21 天,再对小鼠注射 100 μ g II 型胶原不完全弗氏佐剂进行加强。第 21 天时,小鼠亦每日注射 1 μ g IL-22,且每天检查小鼠的疾病。临床迹象记分如下: 0 = 无肿胀, 1 = 1 至 2 个肿胀的趾或肿胀的踝, 2 = 超过两个肿胀的趾或轻微的爪肿胀, 3 = 广泛的爪肿胀, 4 = 爪关节强直 (ankylosis)。在胶原注射之后注射 PBS 的小鼠逐渐地患病。在胶原注射后注射 IL-22 的小鼠逐渐地患上更严重的疾病。由于使用 IL-22 进行治疗明确地会使 CIA 恶化,所以使用抗 IL-22 抗体,例如生殖系化 087B03、368D04、354A08 或 356A11 进行治疗,预期将抑制或延缓 CIA。因此,由于此模型可预测 RA 的疗效,所以使用抗 IL-22 抗体,包括生殖系化或非生殖系化的 087B03、368D04、354A08 或 356A11 进行治疗,预期将抑制或延缓人 RA。

[0295] 实施例 13 :患者治疗

[0296] 可经本发明所述抗体治疗的患者为罹患自身免疫症、呼吸道紊乱、皮肤、心血管系统、神经系统、肾脏、肝脏及胰脏炎症性病或移植患者。下文提供根据本发明的抗体,包括 087B03、368D04、354A08 和 356A11 的例示性治疗方案及预期结果。亦可使用与表 13 中所述不同的给药剂量及频率。若必要,熟练的技术人员可根据给药路径或其它已知变量,如待治疗患者的年龄、体重、病症、性别、病况的严重性等而调整治疗方案。

[0297] 表 13 :治疗方式

[0298]

病症	用以下抗体治疗	剂量范围	频率	预期结果
多发性硬化症	087B03、368D04、356A11 或 354A08	250 μ g/kg 至 2 mg/kg	每周一次、每两周一次,或每月一次	病症改善或病情稳定
类风湿性关节炎	087B03、368D04、356A11 或 354A08	250 μ g/kg 至 2 mg/kg	每周一次、每两周一次,或每月一次	病症改善或病情稳定
牛皮癣	087B03、368D04、356A11 或 354A08	250 μ g/kg 至 2 mg/kg	每周一次、每两周一次,或每月一次	病症改善或病情稳定

IBD	087B03、368D04、 356A11 或 354A08	250 μ g/kg 至 2 mg/kg	每周一次、 每两周一次、 或每月一次	病症改善或 病情稳定
阿尔茨海 默病	087B03、368D04、 356A11 或 354A08	250 μ g/kg 至 2 mg/kg	每周一次、每 两周一次、或 每月一次	病症改善或 病情稳定

[0299] 根据本专利说明书所引述的参考文献的教导可最为彻底地了解本说明书。本说明书内的实施方案提供本发明实施方案的举例说明，而不应被视为对本发明范围的限制。熟练的技术人员很容易了解本发明所囊括的许多其它实施方案。本公开中所引述的所有出版物及专利的全文在此并入本案以作为参考。在并入本案以作为参考的材料与本说明书抵触或不一致的情况下，说明书将优于此类材料。本文任何参考文献的引证并非承认这样的参考文献为本发明的现有技术。

[0300] 除非另有说明，本说明书、包括权利要求书中所用的表达成分、反应条件等的所有数目应理解为在所有情况下受术语“大约”的修饰。因此，除非另行有相反说明，所述数值参数为近似值，且可根据本发明要求保护的期望性质而不同。至少，且并非试图限制权利要求书范围等同原则的应用，各数值参数应根据有效数字的数值及一般舍入方法予以阐释。

[0301] 除非另有说明，位于一系列要素之前的术语“至少”应理解为意指系列中的每一要素。本领域技术人员将会理解、或者仅通过常规实验就能够确定本文所述本发明具体实施方案的许多等同方案。这样的等同方案旨在为如下权利要求书所涵盖。

[0001]

序列表

<110> 惠氏公司 (WYETH)
 医疗免疫有限公司 (MEDIMMUNE LIMITED)

<120> 抗人白介素 22 的抗体及其用途

<130> 8702.0204-00304

<150> 60/774,596
 <151> 2006-02-21

<160> 634

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 178
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1
 Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu
 1 5 10 15
 Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala
 20 25 30
 Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln
 35 40 45
 Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60
 Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe
 65 70 75 80
 His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95
 Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110

[0002]

Pro Tyr Met Gln Glu Trp Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 115 120 125

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 130 135 140

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 145 150 155 160

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 165 170 175

Cys Ile

- <210> 2
- <211> 1191
- <212> DNA
- <213> 智人

<400> 2

```

gaattcggcc aaagaggcct acaggttctc cttccccagt caccagttgc tcgagttaga      60
attgtctgca atggccgccc tgcagaaatc tgtgagctct ttccttatgg ggaccctggc      120
caccagctgc ctcttctct tggccctctt ggtacagggg ggagcagctg cgcccatcag      180
ctcccactgc aggcttgaca agtccaactt ccagcagccc tatatcacca accgcacctt      240
catgctggct aaggaggcta gcttggtgta taacaacaca gacgttcgct tcattgggga      300
gaaactgttc cacggagtca gtatgagtga gcgctgctat ctgatgaagc aggtgctgaa      360
cttcaccctt gaagaagtgc tgttcctca atctgatagg ttccagcctt atatgcagga      420
ggtggtgccc ttcctggcca ggctcagcaa caggctaagc acatgtcata ttgaaggatga      480
tgacctgcat atccagagga atgtgcaaaa gctgaaggac acagtgaaaa agcttgagga      540
gagtggagag atcaaagcaa ttggagaact ggatttgctg tttatgtctc tgagaaatgc      600
ctgcatttga ccagagcaaa gctgaaaaat gaataactaa cccccttcc ctgctagaaa      660
taacaattag atgccccaaa gcgatttttt ttaacaaaaa ggaagatggg aagccaaact      720
ccatcatgat ggggtggattc caaatgaacc cctgcgttag ttacaaagga aaccaatgcc      780
acttttgttt ataagaccag aaggtagact ttctaagcat agatatttat tgataacatt      840
tcattgtaac tggtgttcta tacacagaaa acaatttatt ttttaataa ttgtcttttt      900
ccataaaaaa gattactttc cattccttta ggggaaaaaa cccctaaata gcttcatggt      960
tcataatca gtactttata tttataaatg tatttattat tattataaga ctgcatttta     1020
tttatatcat tttattaata tggatttatt tatagaaaca tcattcgata ttgctacttg     1080
agtgtaagge taatattgat atttatgaca ataattatag agctataaca tgtttatttg     1140
acctcaataa acacttggat atcctaaaaa aaaaaaaaaa aaagcggccg c              1191
    
```

[0003]

<210> 3
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 3
 Met Ala Val Leu Gln Lys Ser Met Ser Phe Ser Leu Met Gly Thr Leu
 1 5 10 15
 Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn
 20 25 30
 Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln
 35 40 45
 Gln Pro Tyr Ile Val Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60
 Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe
 65 70 75 80
 Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95
 Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110
 Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln
 115 120 125
 Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn
 130 135 140
 Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
 145 150 155 160
 Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
 165 170 175
 Ala Cys Val

<210> 4

[0004]

<211> 540

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 4

```

atggctgtcc tgcagaaatc tatgagtttt tcccttatgg ggactttggc cgccagctgc      60
ctgcttctca ttgccctgtg ggcccaggag gcaaatgcgc tgcccgtcaa cacccggtgc      120
aagcttgagg tgtccaactt ccagcagccg tacatcgtca accgcacctt tatgctggcc      180
aaggaggcca gccttgcaga taacaacaca gacgtccggc tcatcgggga gaaactgttc      240
cgaggagtca gtgctaaaga tcagtgtac  ctgatgaagc aggtgctcaa cttcacctg      300
gaagacgttc tgctcccca gtcagacagg ttccagccct acatgcagga ggtggtacct      360
ttcctgacca aactcagcaa tcagctcagc tcctgtcaca tcagcgggta cgaccagaac      420
atccagaaga atgtcagaag gctgaaggag acagtgaaaa agcttgaga gagtggagag      480
atcaaggcga ttggggaact ggacctgctg tttatgtctc tgagaaatgc ttgcgtctga      540

```

<210> 5

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
          100          105          110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

```

[0005]

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 9

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 11

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

[0008]

<213> 智人

<400> 12

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 13

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 14

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 14

```

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180
gcagactccg tgaaggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggcctt 300
tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacce tggtcaccgt ctctca 357

```

<210> 15

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 15

```

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtga ggtatttat cactggttgg cctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacaa tatagtaatt atccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

```

[0009]

<210> 16
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 16
 gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggtt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc tggtcaccgt ctcttcaggt 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcactg ccgggccagt 480
 gaggtatatt atcaactggtt ggcttggat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caagttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag atttcaactc caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatatagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgca 735

<210> 17
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 17
 gactactaca tgagc 15

<210> 18
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 18
 gctattagtg gtagtggtgg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 19
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

[0010]

<400> 19		
gggctttggg tttgggatcc tcttgactac		30
<210> 20		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 20		
cgggccagtg agggatttta tcaactggtg gcc		33
<210> 21		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 21		
aaggcctcta gtttagccag t		21
<210> 22		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 22		
caacaatata gtaattatcc gctcact		27
<210> 23		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 23		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20 25 30		

[0011]

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

[0012]

100 105

<210> 25
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 25
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140
 Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160
 Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala
 180 185 190

[0013]

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

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

Gly

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 28

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile

[0014]

ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 33

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 33

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggatatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaaactct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caactatta ctgccaaca tatagtaatt atccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

<210> 34

<211> 735

<212> DNA

<213> 智人

<400> 34

caggtgcagc tggaggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aacttgtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctcaggt 360
 ggaggcggtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca cctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggtattt atcactggtt ggcttggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt gggccccc atcaaggttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag atttactct caccatcagc agcctgcage ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatatagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgca 735

<210> 35

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 35

[0016]

agttatggta tcagc	15
<210> 36	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 36	
tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c	51
<210> 37	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 37	
gatcgtggat actatgatgc ttttgatatac	30
<210> 38	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 38	
cgggccagtg aggtattta tcaactggttg gcc	33
<210> 39	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 39	
aaggcctcta gtttagccag t	21
<210> 40	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人	

[0017]

<400> 40
caacaatata gtaattatcc getcact 27

<210> 41
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

[0018]

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Arg
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 43

<211> 249

<212> PRT

<213> 智人

<400> 43

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly

[0019]

100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val		
130	135	140
Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser		
145	150	155
Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro		
165	170	175
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser		
180	185	190
Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser		
195	200	205
Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys		
210	215	220
Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys		
225	230	235
Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His		
245		

<210> 44
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 44
 Asn Tyr Gly Met Tyr
 1 5

<210> 45
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

[0020]

<400> 45
 His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 46
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 46
 Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 47
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 48
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 48
 Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 49
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

[0021]

cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggcaccc tggtcaccgt ctctcaggt	360
ggaggcggtt caggcgcagg tggcagcggc ggtggcggat cgcagtctgt gctgactcag	420
cctgcctccg tgtctgggtc tcctggacag tcgatcacca tctcctgcac tggaccagc	480
agtgacgttg gtggttataa ctatgtctcc tggtagcaac aacaccagg caaagccccc	540
aaactcatga tttatgaggc cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc	600
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgaca atctctgggc tccaggctga ggacgagct	660
gattattact gcagctcata tacaaccagg agcaactcgag ttttcggcgg agggaccaag	720
ctgaccgtcc taggtgcggc cgca	744

<210> 53

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 53

aactatggca tgtac 15

<210> 54

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 54

catatttggc atgatggaag taatgaaaag tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 55

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 55

gagcaacact ggattactgc tttgatatc 30

<210> 56

<211> 42

<212> DNA

<213> 智人

<400> 56

actggaacca gcagtgacgt tggtaggttat aactatgtct cc 42

[0023]

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 60
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 60
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 61
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 61
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15

[0025]

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

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

Ser Gly Val Asn Gly Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala
 245 250

[0026]

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 62

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 63

Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 64

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 65

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser

1 5 10

[0027]

<210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 66
 Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 67
 Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val
 1 5 10

<210> 68
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 68
 gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttattgga atggtgttac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcttctacta ctttggttac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 69
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 69
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tctgtcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctctg gtaccaacaa 120

[0028]

caccaggca aaaccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcgcc ctcaggggt	180
tctaactgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc	240
caggccgagg acgagtctga ttattactgc agctcatata caagcacctt ctctgtggta	300
tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt	333

<210> 70

<211> 750

<212> DNA

<213> 智人

<400> 70

gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc	60
tctgtgcag cctctggatt caccttgac gattatggca tgaactgggt cgcceaagct	120
ccaggaagg gctggagtg ggtctctggt gtaaatggga atggtggtag cagagattat	180
gcagcctccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg	300
tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg	360
agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcgtg gcggaagtgc acaggctgtg	420
ctgaactcagc cgtcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgateccat ctctgcact	480
ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc	540
aaaaccccaa aactcataat ttatgatgtc aataagcgcc cctcaggggt ttctaactgc	600
ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggccgag	660
gacgagtctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcgga	720
gggaccaagg tcaccgtcct aggtgcggcc	750

<210> 71

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 71

gattatggca tgaac	15
------------------	----

<210> 72

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 72

ggtgttaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaagg c	51
---	----

[0029]

<210> 73		
<211> 36		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 73		
ggatggtata gtgggagctt ctactacttt ggctac		36
<210> 74		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 74		
actggagcca gcggtgacgt tggtgcttat aactttgtct cc		42
<210> 75		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 75		
gatgtcaata agcggccctc a		21
<210> 76		
<211> 30		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 76		
agctcatata caagcacctt ctctgtggta		30
<210> 77		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 77		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

[0030]

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr	20	25	30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met	35	40	45
Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60
Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Pro Arg Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		
<210> 78			
<211> 109			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 78			
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys	1	5	10
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val	20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	35	40	45
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	50	55	60
Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly	65	70	75
			80

[0031]

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg
85 90 95

Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 79

<211> 247

<212> PRT

<213> 智人

<400> 79

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn
145 150 155 160

[0032]

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val
 210 215 220

Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
 245

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 80

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 81

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 82

<211> 10

[0033]

<212> PRT
<213> 智人

<400> 82
Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 83
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83
Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
1 5 10

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84
Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85
Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu
1 5 10

<210> 86
<211> 357
<212> DNA
<213> 智人

<400> 86

[0034]

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgtcagg	cttctggata	caccttcage	gattactata	ttcactgggt	gcgacagacc	120
cctggacaag	ggtttgagtg	gatgggatgg	gtcaaccctg	acactggtgg	cacaagatac	180
gcgcagaagt	ttcagggtg	ggtcacatg	accagggaca	tgtccaacac	cacagcctac	240
atggagctgc	ccaggctgag	agacgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gagagatcta	300
actggatttg	atccttttga	tatctggggc	cagggaacce	tggtcacctg	ctcctca	357

<210> 87

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

<400> 87

cagtctgtgc	tgactcagcc	accctcagtg	tcagtggccc	caggaaagac	ggccacgatt	60
acctgtgggg	gaaacaactt	tcgaaataaa	agagtacact	ggtatcagca	gaggccaggc	120
caggcccctg	tcctggatcat	ctattatgat	tcagaccggc	cctcagggat	ccctgagcga	180
ttctctggct	cccgtctg	gaacacggcc	accctgacca	tcagcagggt	cgaggccggg	240
gatgagccg	acttttactg	tcagggtg	gatagtagta	ctgatcgtcc	gctgttcggc	300
ggagggacca	agctgaccgt	cctaggt				327

<210> 88

<211> 741

<212> DNA

<213> 智人

<400> 88

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgtcagg	cttctggata	caccttcage	gattactata	ttcactgggt	gcgacagacc	120
cctggacaag	ggtttgagtg	gatgggatgg	gtcaaccctg	acactggtgg	cacaagatac	180
gcgcagaagt	ttcagggtg	ggtcacatg	accagggaca	tgtccaacac	cacagcctac	240
atggagctgc	ccaggctgag	agacgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gagagatcta	300
actggatttg	atccttttga	tatctggggc	cagggaacce	tggtcacctg	ctcgagtgga	360
ggcggcgggt	caggcggagg	tggtctg	ggtggcggaa	gtgcacagtc	tgtgctgact	420
cagccacct	cagtgtcagt	ggcccagga	aagacggcca	cgattacctg	tgggggaaac	480
aactttcgaa	ataaaagagt	acactggtat	cagcagaggc	caggccaggc	ccctgtcctg	540
gtcatctatt	atgattcaga	ccggccctca	gggatccctg	agcgattctc	tggctcccgc	600
tctgggaaca	cggccacct	gaccatcagc	agggtcgagg	ccggggatga	ggccgacttt	660
tactgtcagg	tgtgggatag	tagtactgat	cgtccgctgt	tcggcggagg	gaccaagctg	720
accgtcctag	gtcggccgc	a				741

<210> 89

[0035]

<211> 15	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 89	
gattactata ttcac	15
<210> 90	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 90	
tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c	51
<210> 91	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 91	
gatctaactg gatttgatcc tttgatatc	30
<210> 92	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 92	
ggsggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac	33
<210> 93	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 93	
tatgattcag accggcctc a	21

[0036]

<210> 94
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 94
 caggtgtggg atagtagtac tgatcgtccg ctg

33

<210> 95
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 95
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

[0037]

<400> 96

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 97

<211> 252

<212> PRT

<213> 智人

<400> 97

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

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

[0038]

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Ser Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala Ala Ala
245 250

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 98

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

[0039]

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 99

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 100

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn

1 5 10

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 101

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 102

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

[0040]

<210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 103
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 104
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 104
 cagggccagc tggcagcagc tggggctgag gtaagaagc ctggggcctc agtgaaggc 60
 tctgcaagg cttctggata cacctcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg atttttgggg gggtgacaac tggggccggg ggacaatggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 105
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 105
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcacc tatggtaaca gcaatcggcc ctgagggtc 180
 cctgaccgat tctctggtc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gactgggtat 300
 gtcttcggaa ctgggacca gctcaccgct ctaggt 336

<210> 106
 <211> 756
 <212> DNA
 <213> 智人

[0041]

<400> 106
 cagggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt ataactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg atttttgggg ggggtgacaac tggggccggg ggacaatggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acagctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga ggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatgtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccttgcca tcaactgggct ccagctgag 660
 gatgagctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtggta tgtcttcgga 720
 actgggacc agctcaccgt ttaagtgcg gccgca 756

<210> 107

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 107

gactactata tgcac 15

<210> 108

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 108

tggatcaacc cttatactgg tggegcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

<210> 109

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 109

gaacctgaaa aattcgatt ttgggggggt gacaac 36

<210> 110

[0042]

<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 110	
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 111	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 111	
ggtaacagca atcgccctc a	21
<210> 112	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 112	
cagtcctatg acagcagcct gagtggttat gtc	33
<210> 113	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 113	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Thr Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
20 25 30	
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	

[0043]

<213> 智人

<400> 119

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 120

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 121

Gln Gln Tyr Ser Glu Phe Ala Trp Thr

1 5

<210> 122

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 122

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtcacgc	ctggagggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	gactactaca	tgagctgggt	ccgccaggct	120
ccagggaggg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtggtg	gtggtggtag	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gatcaccatc	tccagagaca	acccaagaa	ctcaactgtat	240
ctgcaaatga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagggtt	300
tgggtttggg	atcctcttga	ctactggggc	agaggaaccc	tggtcacctg	ctctca	357

<210> 123

<211> 324

<212> DNA

[0047]

<213> 智人

<400> 123

```

gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc    60
atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggatca gcagaagcca    120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagt tagccagtgg ggccccatca    180
aggttcagcg gcagtggatt tgggaccgat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gatgatcttg caacttatta ctgccaacaa tacagcgagt tcgacctggac cttcggcgga    300
gggaccaagc tggagatcaa acgt                                           324

```

<210> 124

<211> 738

<212> DNA

<213> 智人

<400> 124

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc    60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctgggt ccgccaggct    120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac    180
gcagactccg tgaaggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat    240
ctgcaaatga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggtt    300
tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc tggtcacctg ctcttcaggt    360
gggggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag    420
tccccttcca cctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt    480
gaggtatctt atcactggtt ggctgtgat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc    540
ctgatctata aggcctctag tttagccagt gggcccccac caaggttcag cggcagtgga    600
tttgggacag atttactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgatt tgcaacttat    660
tactccaac aatacagcga gttcgctgg accttcggcg gagggaccaa gctggagatc    720
aaacgtgcgg ccgcacat                                                  738

```

<210> 125

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 125

```

gactactaca tgagc                                                         15

```

<210> 126

<211> 51

<212> DNA

[0048]

<213> 智人	
<400> 126	
gctattagtg gtagtggtgg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c	51
<210> 127	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 127	
gggctttggg tttgggatcc tcttgactac	30
<210> 128	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 128	
cgggccagtg agggatttta tcaactggttg gcc	33
<210> 129	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 129	
aaggcctcta gtttagccag t	21
<210> 130	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 130	
caacaataca gcgagttcgc ctggacc	27
<210> 131	
<211> 119	

[0049]

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Gly Glu Tyr Asn Ala
 85 90 95

Thr Ile Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 133

<211> 246

<212> PRT

<213> 智人

<400> 133

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

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

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

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr

[0051]

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136
Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137
Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138
Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139
Gln Gln Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr
1 5

<210> 140

[0053]

<211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 140

```
caggtgcagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc    60
tcttcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc    120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaactgtaa cacaaactat    180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac    240
atggaactga ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt    300
ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcacctg ctctca      357
```

<210> 141
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 141

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc    60
atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggatca gcagaagcca    120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca    180
aggttcagcg gcagtgatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gatgattttg caactatta ctgccaacaa atgggcgagt acaacgccac catcggcgga    300
gggaccaagc tggagatcaa acgt      324
```

<210> 142
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 142

```
caggtgcagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc    60
tcttcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc    120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaactgtaa cacaaactat    180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac    240
atggaactga ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt    300
ggatactatg atgcttatga tatctggggc caaggcacc tggtcacctg ctctcaggt    360
ggagggcgtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag    420
tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg cggggccagt    480
gagggatatt atcaactggtt ggccctggtat cagcagaagc cagggaaagc ccttaaactc    540
ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga    600
tttgggacag atttactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat    660
```

[0054]

tactgccaac aaatgggcga gtacaacgcc accatcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgcacat 738

<210> 143
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 143
 agttatggta tcagc 15

<210> 144
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 144
 tgggtcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c 51

<210> 145
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 145
 gatcgtggat actatgatgc tttgatatc 30

<210> 146
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 146
 cgggccagtg aggtattta tcaactggttg gcc 33

<210> 147
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 智人

[0055]

<400> 147
 aaggcctcta gtttagccag t 21

<210> 148
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 148
 caacaaatgg gcgagtacaa cgccacc 27

<210> 149
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 149
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

[0056]

<210> 150
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 150

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Gly Glu Trp Lys Ala
 85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 151
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 151

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

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

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

[0057]

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Met Gly Glu Trp Lys Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala Ala Ala His
 245

<210> 152
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

[0058]

<400> 152

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 153

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

1 5 10 15

Gly

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 154

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 155

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 155

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

[0059]

<400> 156

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 157

Gln Gln Met Gly Glu Trp Lys Ala Ala

1 5

<210> 158

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 158

caggtgcagc	tggtaggagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctgggta	cacctttacc	agttatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcgctt	acactggtaa	cacaaactat	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagcctac	240
atggaactga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagatcgt	300
ggatactatg	atgctttcga	tatctggggc	caaggcacc	tggtcacctg	ctcctca	357

<210> 159

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 159

gacatccaga	tgaccagtc	tcctccacc	ctgtctgcat	ctattggaga	cagagtcacc	60
atcacctgcc	gggccagtga	gggtatztat	cactggttgg	cctggatatca	gcagaagcca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctataag	gcctctagtt	tagccagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatt	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gatgatattg	caacttatta	ctgccaacaa	atgggggagt	ggaaggcggc	cttcggcgga	300
gggaccaagc	tggagatcaa	acgt				324

<210> 160

[0060]

<211> 738
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 160

```

caggtgcagc tggaggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc      60
tcttgcaagg cttctggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaactggtaa cacaaactat      180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac      240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt      300
ggatactatg atgctttcga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctcaggt      360
ggggcggtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag      420
tctccttcca cctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt      480
gagggtatth atcactggtt ggcttggat cagcagaagc cagggaaagc ccctaaactc      540
ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga      600
tttggacag atttactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat      660
tactgccaac aaatggggga gtggaaggcg gccttcggcg gagggaccaa gctggagatc      720
aacgtgcgg ccgcacat                                     738
  
```

<210> 161
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 161

```

agttatggta tcagc                                     15
  
```

<210> 162
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 162

```

tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c      51
  
```

<210> 163
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 163

[0061]

gatcgtggat actatgatgc ttcgatatc	30
<210> 164	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 164	
cgggccagtg agggtattta tcaactggtg gcc	33
<210> 165	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 165	
aaggcctcta gtttagccag t	21
<210> 166	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 166	
caacaaatgg gggagtggaa ggcggcc	27
<210> 167	
<211> 121	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 167	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr	
20 25 30	

[0062]

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 168

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<400> 168

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Ser Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

[0063]

Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 169

<211> 252

<212> PRT

<213> 智人

<400> 169

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

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

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

[0064]

Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Ser Asn
 195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 245 250

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 170

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 171

Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 172

<211> 12

[0065]

gaggtgcagc	tggtggagtc	cgggggaggt	gtggtacggc	ctggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgac	gattatggca	tgaactgggt	ccgccaagct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtctctggt	gttaattgga	atggtgttac	cagagattat	180
gcagcctccg	tgaagggccg	attcacatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agccgaggac	acggccttgt	attactgtgc	gagaggatgg	300
tatagtgggg	ccgctggaa	catgggctac	tggggccgag	gaaccctggt	caccgtctcc	360
tca						363

<210> 177

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<400> 177

caggctgtgc	tgactcagcc	gtcctccgtg	tctgggtctc	ctggacagtc	gatcaccatc	60
tcctgcactg	gagccagcgg	tgacgttgg	gcttataact	ttgtctcctg	gtaccaacaa	120
caccaggca	aaaccccaa	actcataatt	tatgatgtca	ataagcggc	ctcaggggtt	180
tetaatcgt	tctctggctc	caagtetage	aacacggcct	ccctgaccat	ctctgggctc	240
caggccgagg	acgagtctga	ttattactgc	agctcatata	caagcacctt	ctctgtggta	300
tttgccggag	ggaccaaggt	caccgtccta	ggt			333

<210> 178

<211> 757

<212> DNA

<213> 智人

<400> 178

cgaggtgcag	ctggtggagt	ccgggggagg	tgtggtacgg	cctgggggggt	ccctgagact	60
ctcctgtgca	gcctctggat	tcacctttga	cgattatggc	atgaactggg	tccgccaagc	120
tccaggaag	gggctggagt	gggtctctgg	tgtaattgg	aatggtgta	ccagagatta	180
tgcagcctcc	gtgaagggcc	gattcacat	ctccagagac	aacgccaaga	actccctgta	240
tctgcaaatg	aacagtctga	gagccgagga	cacggccttg	tattactgtg	cgagaggatg	300
gtatagtggg	gccgctgga	acatgggcta	ctggggccga	ggaaccctgg	tcaccgtctc	360
gagtggaggc	ggcggttcag	gcgagggtg	ctctggcggt	ggcggaagtg	cacaggctgt	420
gctgactcag	ccgtcctccg	tgtctgggtc	tcctggacag	tcgateacca	tctcctgcac	480
tggagccagc	ggtgacgtg	gtgcttataa	ctttgtctcc	tggtaccaac	aacaccagg	540
caaaacccc	aaactcataa	tttatgatgt	caataagcgg	ccctcagggg	tttctaactg	600
cttctctggc	tccaagtcta	gcaacacggc	ctccctgacc	atctctgggc	tccaggccga	660
ggacgagtct	gattattact	gcagtcata	tacaagcacc	ttctctgtgg	tatttggcgg	720
agggaccaag	gtcaccgtcc	taggtgcggc	cgcacat			757

[0067]

<210> 179	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 179	
gattatggca tgaac	15
<210> 180	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 180	
ggtgттаatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaaggg c	51
<210> 181	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 181	
ggatggtata gtggggccgc gtggaacatg ggctac	36
<210> 182	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 182	
actggagcca gcggtgacgt tggtgcttat aactttgtct cc	42
<210> 183	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 183	
gatgtcaata agcggccctc a	21

[0068]

<210> 184
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 184
 agctcatata caagcacctt ctctgtggta

30

<210> 185
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 185
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Pro Trp Ser Leu Gly His Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 186
 <211> 111
 <212> PRT

[0069]

<213> 智人

<400> 186

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Arg
 85 90 95

Tyr Thr Thr Glu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 187

<211> 271

<212> PRT

<213> 智人

<400> 187

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

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

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

[0070]

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Pro Trp Ser Leu Gly His Trp Gly			
	100	105	110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
	130	135	140
Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu			
145	150	155	160
Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile			
	165	170	175
Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser			
	180	185	190
Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp			
	195	200	205
Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys			
	210	215	220
Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Asp			
225	230	235	240
Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Arg Tyr Thr Thr Glu			
	245	250	255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His			
	260	265	270

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

[0071]

<400> 188

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 189

Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 190

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 190

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Pro Trp Ser Leu Gly His

1 5 10

<210> 191

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 191

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser

1 5 10

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 192

[0072]

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 193
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193
Ser Ser Tyr Thr Ser Arg Tyr Thr Thr Glu
1 5 10

<210> 194
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 194
gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
gcagcctccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
tatagtggga gcccgtggtc gctgggccac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 195
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人

<400> 195
caggctgtgc tgactcagcc gtcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc ggtcaccatc 60
tctgcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
caccagcga aaaccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcagggggt 180
tctaatcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctaggtc 240
caggccgagg acgagtctga ttattactgc agtcatata catcgaggta cacgaccgag 300
tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 196

[0073]

<211> 813
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 196
 gaggtgcagc tggtagagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt gtttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcccgtggtc gctgggccac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaggtgg ctctggcggg 420
 agcggaggtg gctctagcgg aggtggctct ggcggtggcg gaagtgcaca ggctgtgctg 480
 actcagccgt cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcgg tcaccatctc ctgcaactgga 540
 gccagcggtg acgttgggtc ttataacttt gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 600
 acccccaaac tcataattta tgatgtcaat aagcggccct caggggtttc taatcgttc 660
 tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctaggctcca ggccgaggac 720
 gagtctgatt attactgcag ctcatataca tcgaggtaca cgaccgagtt tggcggaggg 780
 accaaggtca ccgtcctagg tgcggccgca cat 813

<210> 197
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 197
 gattatggca tgaac 15

<210> 198
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 198
 ggtgttaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaaggg c 51

<210> 199
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 智人

[0074]

35	40	45
Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly		
100	105	110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 204		
<211> 111		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 204		
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
1	5	10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr		
20	25	30
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu		
35	40	45
Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe		
50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
65	70	75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Val Ser Asp		
85	90	95
Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly		
100	105	110

[0076]

<210> 205
 <211> 266
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 205
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala
 165 170 175
 Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His
 180 185 190

[0077]

Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro
 195 200 205

Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala
 210 215 220

Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr
 225 230 235 240

Cys Ala Ser Leu Val Ser Asp Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 245 250 255

Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 260 265

<210> 206
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 206
 Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

<210> 207
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 207
 Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 208
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

[0078]

gcagcctccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg	300
tatagtgggg ccgctggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 213
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 213	
caggctgtgc tgaactcagcc gtctctcgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcttgcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa	120
caccagcga aaacccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctccagggtt	180
tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc	240
caggccgagg acgagtctga ttattactgc gcctccctcg tctccgactt ctctgtggta	300
tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt	333

<210> 214
 <211> 798
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 214	
gagggtgcagc tggaggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc	60
tcttgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt gtttaattgga atggtgttac cagagattat	180
gcagcctccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg	300
tatagtgggg ccgctggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg	360
agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggtggtg gcggaggtgg ctctggcggg	420
ggcggaggtg gctctggcgg tggcgggaagt gcacaggctg tgctgactca gccgtcctcc	480
gtgtctgggt ccctggaca gtcgacacc atctcctgca ctggagccag cggtgacgtt	540
ggtgcttata actttgtctc ctggtaccaa caacaccag gcaaaacccc caaactcata	600
atattatgatg tcaataagcg gccctcaggg gtttctaata gcttctctgg ctccaagtct	660
ggcaacacgg cctccctgac catctctggg ctccaggccg aggacgagtc tgattattac	720
tgcgcctccc tcgtctccga cttctctgtg gtatttggcg gagggaccaa ggtcaccgtc	780
ctaggtgcgg ccgcacat	798

<210> 215
 <211> 15

[0080]

<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 215	
gattatggca tgaac	15
<210> 216	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 216	
ggtgttaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaaggg c	51
<210> 217	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 217	
ggatggtata gtggggccgc gtggaacatg ggctac	36
<210> 218	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 218	
actggagcca gcggtgacgt tgggtcttat aactttgtct cc	42
<210> 219	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 219	
gatgtcaata agcggccctc a	21
<210> 220	

[0081]

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 220

gcctccctcg tctccgactt ctctgtggta

30

<210> 221

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

[0082]

<400> 222

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

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

Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 223

<211> 248

<212> PRT

<213> 智人

<400> 223

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

[0083]

Met Glu Leu Pro Arg Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val
 210 215 220
 Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 245

<210> 224

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 224

Asp Tyr Tyr Ile His

1

5

[0084]

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 225

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 226

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 226

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 227

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His

1 5 10

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 228

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 229

[0085]

<211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 229
 Gln Val Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val
 1 5 10

<210> 230
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 230
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aacttggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcaggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 231
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 231
 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccacgatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaggccaggc 120
 caggcccctg tcctggatcat ctattatgac tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg acttttactg tcagggtgtg gatctcttca acgacaacgg cgtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 232
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 232
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

[0086]

tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc	120
cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac	180
gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accaggggaca tgtccaacac cacagcctac	240
atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta	300
actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaacce tggtcaccgt ctcgagtgga	360
ggcggcagtt caggtggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact	420
cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca cgattacctg tgggggaaac	480
aactttcgaa ataaaagagt aactggatg cagcagaggc caggccaggc ccctgtcctg	540
gtcatctatt atgattcaga cggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc	600
tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagag ccggggatga ggccgacttt	660
tactgtcagg tgtgggatct cttcaacgac aacggcgtgt tcggcggagg gaccaagctg	720
accgtcctag gtgcggccgc acat	744

<210> 233
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 233
 gattactata ttcac 15

<210> 234
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 234
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c 51

<210> 235
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 235
 gatctaactg gatttgatcc ttttgatatac 30

<210> 236
 <211> 33
 <212> DNA

[0087]

<213> 智人

<400> 236

gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

<210> 237

<211> 21

<212> DNA

<213> 智人

<400> 237

tatgactcag accggccctc a 21

<210> 238

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 238

caggtgtggg atctcttcaa cgacaacggc gtc 33

<210> 239

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 239

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

[0088]

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

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 240

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser
85 90 95

Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 241

<211> 248

<212> PRT

<213> 智人

[0089]

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
245

<210> 242
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242
Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243
Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244
Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

[0091]

<400> 245

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His

1 5 10

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 246

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 247

Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 248

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 248

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttactgggt gcgacagacc      120
cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacaagatac      180
gcgcagaagt ttcaggctg gtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac      240
atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta      300
actggatttg atccttttga tatctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctccctca      357

```

<210> 249

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

[0092]

<400> 249

cagtctgtgc	tgactcagcc	accctcagtg	tcagtggccc	caggaaagac	ggccacaatt	60
acctgtgggg	gaaacaactt	tcgaaataaa	agagtacact	ggtatcagca	gaggccaggc	120
caggcgcctg	tcctggatcat	ctattatgat	tcagaccggc	cctcagggat	cctgagcga	180
ttctctgget	cccgtcttg	gaacacggcc	accctgacca	tcagcagggt	cgaggccggg	240
gatgaggccg	acttttactg	tcaggtgtgg	gatttcctca	ccgactcggg	gtcgttcggc	300
ggagggacca	agctgaccgt	cctaggt				327

<210> 250

<211> 744

<212> DNA

<213> 智人

<400> 250

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgtcagg	cttctggata	caccttcagc	gattactata	ttcactgggt	gcgacagacc	120
cctggacaag	ggtttgagtg	gatgggatgg	gtcaacctg	acactggtgg	cacaagatac	180
gcgcagaagt	ttcagggctg	ggtcacaatg	accagggaca	tgtccaacac	cacagcctac	240
atggagctgc	ccaggctgag	agacgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gagagatcta	300
actggatttg	atccttttga	tatctggggc	cagggaaacc	tggtcacctg	ctcgagtgga	360
ggcggcggtt	caggcggagg	tggctctggc	ggtggcggaa	gtgcacagtc	tgtgctgact	420
cagccaccct	cagtgtcagt	ggccccagga	aagacggcca	caattacctg	tgggggaaac	480
aactttcgaa	ataaaagagt	acactggtat	cagcagaggc	caggccaggc	gcctgtcctg	540
gtcatctatt	atgattcaga	ccggccctca	gggatccctg	agcgattctc	tggctcccgc	600
tctgggaaca	cggccaccct	gaccatcagc	agggtcgagg	ccggggatga	ggccgacttt	660
tactgtcagg	tgtgggattt	cctcaccgac	tcggggtcgt	tcggcggagg	gaccaagctg	720
accgtcctag	gtgcggccgc	acat				744

<210> 251

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 251

gattactata	ttcac	15
------------	-------	----

<210> 252

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

[0093]

<400> 252		
tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c		51
<210> 253		
<211> 30		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 253		
gatctaactg gatttgatcc ttttgatata		30
<210> 254		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 254		
gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac		33
<210> 255		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 255		
tatgattcag accggccctc a		21
<210> 256		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 256		
caggtgtggg atttcctcac cgactcgggg tcg		33
<210> 257		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 智人		

[0094]

Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser
145 150 155 160

Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe
165 170 175

Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro
180 185 190

Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp
225 230 235 240

Phe Leu Ala Asp Glu Ala Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
245 250 255

Leu Gly Ala Ala Ala His
260

<210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260
Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261
Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

[0097]

Gly

<210> 262

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 262

Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Arg

1 5 10

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 263

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His

1 5 10

<210> 264

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 264

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 265

Gln Val Trp Asp Phe Leu Ala Asp Glu Ala Met

1 5 10

[0098]

<210> 266
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 266

```
gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc      60
tcctgtcagg  cttctggata  caccttcagc  gattactata  ttcactgggt  gcgacagacc     120
cctggacaag  ggtttgagtg  gatgggatgg  gtcaaccctg  aacttggtgg  cacaagatac     180
gcgcagaagt  ttcagggtcg  ggtcacaatg  accagggaca  tgtccaacac  cacagcctac     240
atggagctgc  ccaggctgag  agacgacgac  acggccgtat  attactgtgc  gagagatcta     300
actggatacg  actactacga  ccggtggggc  caggaaccc  tggtcaccgt  ctctca         357
```

<210> 267
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 267

```
cagtctgtgc  tgactcagcc  gccctcaatg  tcagtggccc  caggaaagac  ggccacgatt      60
acctgtgggg  gaaacaactt  tcgaaataaa  agagtacact  ggtatcagca  gaggccaggc     120
caggcccctg  tcctggatcat  ctattatgat  tcagaccggc  cctcagggat  ccctgagcga     180
ttctctggct  cccgctctgg  gaacacggcc  accctgacca  tcagcagggt  cgaggccggg     240
gatgaggccg  acttttactg  tcagggtggt  gatttcctcg  ccgacgaggc  gatgttcggc     300
ggagggacca  agctgaccgt  cctaggt                                327
```

<210> 268
 <211> 786
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 268

```
gaagtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc      60
tcctgtcagg  cttctggata  caccttcagc  gattactata  ttcactgggt  gcgacagacc     120
cctggacaag  ggtttgagtg  gatgggatgg  gtcaaccctg  aacttggtgg  cacaagatac     180
gcgcagaagt  ttcagggtcg  ggtcacaatg  accagggaca  tgtccaacac  cacagcctac     240
atggagctgc  ccaggctgag  agacgacgac  acggccgtat  attactgtgc  gagagatcta     300
actggatacg  actactacga  ccggtggggc  caggaaccc  tggtcaccgt  ctcgagtgga     360
ggcggcggtt  caggcggagg  tggctctggc  ggtggtggag  gtggctctgg  cggtgccgga     420
ggtggctctg  gcggtggcgg  aagtgcacag  tctgtgctga  ctcagccgcc  ctcaatgtca     480
gtggccccag  gaaagacggc  cacgattacc  tgtgggggaa  acaactttcg  aaataaaaga     540
gtacactggt  atcagcagag  gccaggccag  gccctgtcc  tggtcactta  ttatgattca     600
```

[0099]

gaccggccct cagggatccc tgagcgattc tctggctccc gctctgggaa cacggccacc	660
ctgaccatca gcagggtcga ggccggggat gaggccgact tttactgtca ggtgtgggat	720
ttctctgccg acgaggcgat gttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct aggtgcggcc	780
gcacat	786

<210> 269
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 269 gattactata ttcac	15
-------------------------------	----

<210> 270
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 270 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c	51
---	----

<210> 271
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 271 gatctaactg gatagcacta ctacgaccgg	30
---	----

<210> 272
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 272 gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac	33
---	----

<210> 273
 <211> 21

[0100]

<212> DNA
 <213> 智人

 <400> 273
 tatgattcag accggccctc a 21

 <210> 274
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

 <400> 274
 caggtgtggg atttcctcgc cgacgaggcg atg 33

 <210> 275
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 智人

 <400> 275
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Pro Gly Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Gln Tyr Thr Ala Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0101]

115

<210> 276

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 276

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Ser Thr Phe Asp Pro Phe Thr Asp Arg
 85 90 95

Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 277

<211> 248

<212> PRT

<213> 智人

<400> 277

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

[0102]

<212> PRT

<213> 智人

<400> 278

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 279

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 279

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 280

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 280

Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Gln Tyr Thr Ala

1 5 10

<210> 281

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 281

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His

1 5 10

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

[0104]

<213> 智人

<400> 282

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 283

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 283

Ser Thr Phe Asp Pro Phe Thr Asp Arg Pro Leu
1 5 10

<210> 284

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 284

```
gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc      60
tcctgtcagg  cttctggata  caccttcagc  gattactata  ttcactgggt  gcgacagacc     120
ccaggacaag  ggtttgagtg  gatgggatgg  gtcaaccctg  aacttggtgg  cagagatac      180
ggcagaagt  ttcagggctg  ggtcacaatg  accagggaca  tgtccaacac  cacagcctac     240
atggagctgc  cggggctgag  agacgacgac  acggcctgat  attactgtgc  gagagatcta     300
actgggtacg  accagtacac  ggcttggggc  caggaaccc  tggtcaccgt  ctctca         357
```

<210> 285

<211> 327

<212> DNA

<213> 智人

<400> 285

```
cagtctgtgc  tgactcagcc  accctcagtg  tcagtggccc  caggaaagac  ggccacgatt      60
acctgtgggg  gaaacaactt  tcgaaataaa  agagtacact  ggtatcagca  gaggccaggc     120
caggcccctg  tcctggatcat  ctattatgat  tcagaccggc  cctcagggat  cctgagcgga     180
ttctctggct  cccgctcttg  gaacacggcc  accctgacca  tcagcagggt  cgaggccggg     240
gatgaggccg  acttttactg  tagcaccttc  gacccttca  ctgatcgtcc  gctgttcggc     300
ggagggacca  agctgaccgt  cctaggt                                327
```

[0105]

<210> 286
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 286
 gaagtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttacttgggt gcgacagacc 120
 ccaggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aacttgggtg cacgagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggtc ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actgggtacg accagtacac ggccctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
 ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca cgattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aacttggat cagcagaggc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcattctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc aggtcagagg ccggggatga ggccgacttt 660
 tactgtagca ctttcgacc cttactgat cgtccgctgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gtgcggccgc acat 744

<210> 287
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 287
 gattactata ttcac 15

<210> 288
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 288
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacgaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

<210> 289
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

[0106]

<400> 289		
gatctaactg ggtacgacca gtacacggcc		30
<210> 290		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 290		
gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac		33
<210> 291		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 291		
tatgattcag accggcctc a		21
<210> 292		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 292		
agcaccttcg accccttcac tgatcgtccg ctg		33
<210> 293		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 293		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Lys Lys Pro Gly Ala Ser		
1 5 10 15		
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr		
20 25 30		

[0107]

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

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

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80

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

Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 294

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人

<400> 294

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu
 85 90 95

Gln Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser

[0108]

	100	105	110
Ala			
<210> 295			
<211> 249			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 295			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Lys Lys Pro Gly Ala Ser			
1	5	10	15
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr			
	20	25	30
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Gly			
	35	40	45
Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg			
	50	55	60
Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr Met			
65	70	75	80
Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly Arg			
	100	105	110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
	115	120	125
Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser			
	130	135	140
Ser Val Ser Gly Ala Pro Arg Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly			
145	150	155	160
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln			
	165	170	175

[0109]

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg
 180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
 195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240

Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245

<210> 296

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 296

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 297

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 297

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 298

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

[0110]

<400> 298

Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val

1 5 10

<210> 299

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 299

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 300

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 300

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 301

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 301

Tyr His Trp Asp Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 302

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 302

caggtccagt tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tctctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

[0111]

cctggacaag	ggcttgagtg	ggtgggatgg	atcaaccctt	atactggtgg	cgcatcttat	180
gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgtccatcaa	cacagcctac	240
atggagctaa	gcagactggg	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
gaaagattcg	gcgactccac	ggggcaggtc	tggggccggg	ggacaatggt	caccgtctcg	360
agt						363

<210> 303

<211> 339

<212> DNA

<213> 智人

<400> 303

caggctgtgc	tgactcagcc	gtcctcagtg	tctggggccc	caaggcagag	ggtcaccatc	60
tctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttatg	gtgtacactg	gtaccaacag	120
cttcaggaa	cagcccccaa	actcctcctc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240
cagctgagg	atgaggtga	ttattactgc	taccactggg	acaaggagca	gagtggttat	300
gtcttcggaa	ctgggaccca	gctcaccgtt	ttaagtgcg			339

<210> 304

<211> 750

<212> DNA

<213> 智人

<400> 304

caggccagt	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tctgcaagg	cttctggata	cacctcacc	gactactata	tgcaactggg	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	ggtgggatgg	atcaaccctt	atactggtgg	cgcatcttat	180
gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgtccatcaa	cacagcctac	240
atggagctaa	gcagactggg	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
gaaagattcg	gcgactccac	ggggcaggtc	tggggccggg	ggacaatggt	caccgtctcg	360
agtggggcgc	gcggttcagg	cggaggtggc	tctggcggta	gcagaagtgc	acaggctgtg	420
ctgactcagc	cgtcctcagt	gtctggggcc	ccaaggcaga	gggtcaccat	ctcctgcaact	480
gggagcagct	ccaacatcgg	ggcaggttat	ggtgtacact	ggtaccaaca	gcttccagga	540
acagcccca	aactcctcat	ctatggtaac	agcaatcggc	cctcaggggt	ccctgaccga	600
ttctctgget	ccaagtctgg	cacctcagcc	tccttggeca	tcaactgggt	ccaggctgag	660
gatgaggctg	attattactg	ctaccactgg	gacaaggagc	agagtgggta	tgtcttcgga	720
actgggaccc	agctcaccgt	ttaagtgcg				750

<210> 305

<211> 15

[0112]

<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 305	
gactactata tgcac	15
<210> 306	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 306	
tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c	51
<210> 307	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 307	
gaacctgaaa gattcggcga ctccacgggg caggtc	36
<210> 308	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 308	
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 309	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 309	
ggtaacagca atcggccctc a	21
<210> 310	

[0113]

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 310

taccactggg acaaggagca gagtggttat gtc

33

<210> 311

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<400> 311

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

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

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

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

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser
115 120

<210> 312

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人

[0114]

<400> 312

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser
 100 105 110

Ala

<210> 313

<211> 250

<212> PRT

<213> 智人

<400> 313

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

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

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

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

[0115]

1

5

<210> 315

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 315

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

1

5

10

15

Gly

<210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 316

Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu

1

5

10

<210> 317

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 317

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Gly Tyr Gly Val His

1

5

10

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 318

Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser

1

5

[0117]

<213> 智人

<400> 322

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgtcagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggggtg atcaaccctt ataactgtag cgcattctat      180
gcacagaagt ttcggggcag ggccacaatg accaggaaca cgtccatcaa cacagcctac      240
atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct      300
gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacaatggt caccatctcg      360
agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg      420
ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgcaact      480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gttccagga      540
acagcccca aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga      600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tcctggcca tcaactgggt ccaggccgag      660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcggcc tgagtggta tgtcttcgga      720
actgggaccc agctcaccgt ttaagtgcg

```

<210> 323

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 323

```

gactactata tgcac

```

15

<210> 324

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 324

```

tggatcaacc cttatactgg tagcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c

```

51

<210> 325

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 325

```

gaacctgaaa aattcggcga gtccagcggc cagttg

```

36

[0119]

<210> 326
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 智人

 <400> 326
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

 <210> 327
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 智人

 <400> 327
 ggtgacagca atcgccctc a 21

 <210> 328
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

 <400> 328
 cagtcctatg acagcggcct gagggttat gtc 33

 <210> 329
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

 <400> 329
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

[0120]

50		55		60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr				
65		70		75
				80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
		85		90
				95
Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile Trp Gly				
		100		105
				110
Arg Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser				
		115		120

<210> 330
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 330
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser
 100 105 110

Ala

[0121]

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245 250

<210> 332
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 332
 His Tyr Tyr Met His
 1 5

<210> 333
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 333
 Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 334
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 334
 Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile
 1 5 10

[0123]

<210> 335
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 335
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

<210> 336
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 336
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 337
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 337
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 338
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 338
 caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacaatggt caccatctcg 360

[0124]

agt 363

<210> 339

<211> 339

<212> DNA

<213> 智人

<400> 339

```
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc    60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag    120
cttcaggaa cagcccccaa actcctcadc tatggtaaca gcaatcgccc ctcaggggtc    180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccttgccat cactgggctc    240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgttat    300
gtcttcggaa ccgggacca gtcaccgtt ttaagtgcg                                339
```

<210> 340

<211> 750

<212> DNA

<213> 智人

<400> 340

```
caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc    60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc    120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat    180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac    240
atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct    300
gaaaaattcg actcggcga ccccgagatc tggggccggg ggacaatggt caccatctcg    360
agtgaaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcgta gcggaagtgc acaggctgtg    420
ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctcctgcaact    480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga    540
acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt cctgaccga    600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tcctggcca tcaactgggt ccaggctgag    660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtgtta tgtcttcgga    720
accgggacc cagtcaccgt ttaagtgcg                                750
```

<210> 341

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 341

[0125]

cactactata tgcac	15
<210> 342	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 342	
tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcaggg c	51
<210> 343	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 343	
gaacctgaaa aattcgactc gccgaacgcc gagatc	36
<210> 344	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 344	
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 345	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 345	
ggtaacagca atcggccctc a	21
<210> 346	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	

[0126]

<400> 346
cagtcctatg acagcagcct gagtggttat gtc 33

<210> 347

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<400> 347

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

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Gly
115 120

<210> 348

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 348

Gln Ala Val Leu Thr Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
1 5 10 15

[0127]

Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr
 20 25 30

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

Ile Tyr Gly Asp Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 100 105 110

<210> 349
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 349
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly

[0128]

	100		105		110
Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly					
	115		120		125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Pro Pro					
	130		135		140
Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly					
	145		150		155
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln					
			165		170
Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Gly Asp Ser Ser Arg					
			180		185
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser					
			195		200
Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr					
			210		215
Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr					
			225		230
Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala					
			245		

<210> 350

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 350

Asn Tyr Tyr Met His

1

5

<210> 351

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

[0129]

<400> 351

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

Gly

<210> 352

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 352

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val
1 5 10

<210> 353

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 353

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 354

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 354

Gly Asp Ser Ser Arg Pro Ser Gly
1 5

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

[0130]

atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct	300
gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggccgcg ggacaatggt caccgtctcg	360
ggtggaggcg gcagttcagg cggagggtggc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg	420
ctgactcagc cgccctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact	480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gttccagga	540
acagccccc aactcatcat ctatggtgac agcagtcggc cctcaggggt cctgaccga	600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tcctggcca tcaactgggct ccaggctgag	660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacaacagcc tgagcggtta tgtcttcgga	720
actgggaccc agctcacctg ttaagtgcg	750

<210> 359

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 359

aactactata tgcac

15

<210> 360

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 360

tggatcaacc cttatactgg tagcgattc tatgcacaga agtttcgggg c

51

<210> 361

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 361

gaacctgaaa aattcgactc cgacgactcc gacgtc

36

<210> 362

<211> 42

<212> DNA

<213> 智人

<400> 362

[0132]

actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 363	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 363	
ggtgacagca gtcggcctc aggg	24
<210> 364	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 364	
cagtcctatg acaacagcct gagcggttat gtc	33
<210> 365	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 365	
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
20 25 30	
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
65 70 75 80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	

[0133]

Ala Arg Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 366

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 366

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 367

<211> 243

<212> PRT

<213> 智人

<400> 367

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

[0134]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160
 Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220
 Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Arg Ala

[0135]

<210> 368

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 368

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 369

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 369

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 370

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 370

Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 371

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 371

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

[0136]

<210> 372
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 372
 Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

<210> 373
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 373
 Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 374
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 374
 caagtgcagc tggaggagtc tgggggagge ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggcctggagt ggtctcagct attagtggtg gtggtggtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggtt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 375
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 375
 gacatccaga tgaccagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggtatca gcagaagcca 120

[0137]

gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgatTTTg caacttatta ctgccaacaa tataagtaatt atccgctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgt	324

<210> 376

<211> 729

<212> DNA

<213> 智人

<400> 376

caagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggcctt	300
tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc tggtcaccgt ctcttcaggt	360
ggaggcggtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag	420
tctcctcca ccctgtctgc atctgttga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt	480
gagggtattt atcactggtt ggcttggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc	540
ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggtccat caaggttcag cggcagtgga	600
tctgggacag atttactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgatt tgcaacttat	660
tactgccaac aatataagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc	720
aaacgtgcg	729

<210> 377

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 377

gactactaca tgagc	15
------------------	----

<210> 378

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 378

gctattagtg gtagtggtag tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c	51
--	----

[0138]

<210> 379	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 379	
gggctttggg tttgggatcc tcttgactac	30
<210> 380	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 380	
cgggccagtg agggatttta tcaactggttg gcc	33
<210> 381	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 381	
aaggcctcta gtttagccag t	21
<210> 382	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 382	
caacaatata gtaattatcc gctcact	27
<210> 383	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 383	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[0139]

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	20	25	30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	35	40	45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		
<210> 384			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 384			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly	1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			

[0140]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala

<210> 386

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 386

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 387

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

1 5 10 15

[0142]

Gly

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 388

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 389

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 390

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 390

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 391

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

[0143]

<210> 392
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 392
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgtt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 393
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 393
 gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaca tatagtaatt atccgctcac tttcggcgga 300
 ggaccaag tggagatcaa acgt 324

<210> 394
 <211> 729
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 394
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgtt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctcaggt 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctcttcca ccctgtctgc atctgttga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggatttt atcactggtt ggcttggtat cagcagaagc cagggaaagc ccctaaactc 540

[0144]

ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga	600
tctgggacag agttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat	660
tactgccaac aatataagtaa ttatccgctc acittcggcg gagggaccaa ggtggagatc	720
aaacgtgcg	729

<210> 395

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 395

agttatggta tcagc

15

<210> 396

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 396

tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c

51

<210> 397

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 397

gatcgtggat actatgatgc ttttgatatac

30

<210> 398

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 398

cgggccagtg agggatttta tcaactggttg gcc

33

<210> 399

<211> 21

[0145]

<212> DNA

<213> 智人

<400> 399

aaggcctcta gtttagccag t

21

<210> 400

<211> 27

<212> DNA

<213> 智人

<400> 400

caacaatata gtaattatcc getcact

27

<210> 401

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 401

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0146]

115

<210> 402

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<400> 402

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Arg
 85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 403

<211> 246

<212> PRT

<213> 智人

<400> 403

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0147]

35	40	45
Ala His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Thr Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly		
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val		
130	135	140
Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser		
145	150	155 160
Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro		
165	170	175
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser		
180	185	190
Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser		
195	200	205
Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys		
210	215	220
Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys		
225	230	235 240
Leu Thr Val Leu Gly Ala		
245		

<210> 404

<211> 5

[0148]

<212> PRT

<213> 智人

<400> 404

Asn Tyr Gly Met Tyr

1 5

<210> 405

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 405

His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 406

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 406

Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 407

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 407

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 408

<211> 7

<212> PRT

[0149]

<213> 智人

<400> 408

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 409

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 409

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val

1 5 10

<210> 410

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 410

cagatgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	aactatggca	tgtactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcacat	atttggatg	atggaagtaa	tgaaaagtat	180
gcagactccg	tgaaggccg	aatgaccgtc	tccagagaca	attccaagaa	cacgttgat	240
ttgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gacagagcaa	300
cactggatta	ctgcttttga	tatctggggc	aaaggaacct	tggtcacctg	ctcctca	357

<210> 411

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<400> 411

cagtctgcc	tgactcagcc	tgccctcgtg	tctgggtctc	ctggacagtc	gatcaccatc	60
tcctgcactg	gaaccagcag	tgacgttgg	ggtataact	atgtctcctg	gtaccaacaa	120
caccaggca	aagcccccaa	actcatgatt	tatgagggca	gtaagcggcc	ctcaggggtt	180
tctaactgct	tctctggctc	caagtctggc	aacacggcct	cctgacaat	ctctgggctc	240
caggctgagg	acgaggctga	ttactactgc	agctcatata	caaccaggag	cactcgagtt	300
ttcggcggag	ggaccaagct	gaccgtccta	ggt			333

[0150]

<210> 412
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 412
 cagatgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggte cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacat atttggatg atggaagtaa tgaaaagtat 180
 gcagactccg tgaagggcgc aatgaccgtc tccagagaca attccaagaa cacgttgat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagagcaa 300
 cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggcacc tggtcaccgt ctcctcaggt 360
 ggaggcggtt caggcgcagg tggcagcggc ggtggcggat cacagtctgc gctgactcag 420
 cctgcctccg tgtctgggtc tcctggacag tcgatcacca tctcctgcac tggaaccagc 480
 agtgacgttg gtggttataa ctatgtctcc tggtagcaac aacaccagg caaagccccc 540
 aaactcatga tttatgaggg cagtaagcgg ccctcagggg tttctaactg cttctctggc 600
 tccaagtctg gcaacacggc ctccctgaca atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 660
 gattattact gcagctcata tacaaccagg agcactcgag ttttcggcgg agggaccaag 720
 ctgaccgtcc taggtgcg 738

<210> 413
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 413
 aactatggca tgtac 15

<210> 414
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 414
 catatttgggt atgatggaag taatgaaaag tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 415
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 智人

[0151]

<400> 415
gagcaacact ggattactgc ttttgatata 30

<210> 416
<211> 42
<212> DNA
<213> 智人

<400> 416
actggaacca gcagtgacgt tggtaggtat aactatgtct cc 42

<210> 417
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人

<400> 417
gagggcagta agcggccctc a 21

<210> 418
<211> 30
<212> DNA
<213> 智人

<400> 418
agctcatata caaccaggag cactcgagtt 30

<210> 419
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 419
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

[0152]

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 420

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

<400> 420

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

[0153]

100	105	110
<210> 421		
<211> 249		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 421		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr		
	20	25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40 45
Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val		
	50	55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys		
	85	90 95
Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly		
	100	105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	115	120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Ala Leu Thr Gln Pro		
	130	135 140
Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr		
145	150	155 160
Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln		
	165	170 175
Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys		
	180	185 190

[0154]

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
 245

<210> 422

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 422

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 423

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 423

Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 424

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 424

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr

[0155]

tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 429

<211> 333

<212> DNA

<213> 智人

<400> 429

caggctgcgc tgactcagcc ggcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcaactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
cacccaggca aagccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcaggggtt 180
tctaatoget tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
caggccgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcacctt ctctgtggta 300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 430

<211> 747

<212> DNA

<213> 智人

<400> 430

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
ccaggaagg ggcctggagt ggtctctggt gttaatgga atggtgttac cagagattat 180
gcagcctccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300
tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
agtggaggcg gcggttcagg cggagggtggc tctggcgggt gcggaagtgc acaggctgcg 420
ctgactcagc cggcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctctgcaact 480
ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc 540
aaagcccca aactcataat ttatgatgtc aataagcggc cctcaggggt ttctaactgc 600
ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tcctgacca tctctgggct ccaggccgag 660
gacgagctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcggg 720
gggaccaagc tcaccgtcct aggtgcg 747

<210> 431

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

[0157]

<400> 431 gattatggca tgaac	15
<210> 432 <211> 51 <212> DNA <213> 智人	
<400> 432 ggtgttaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaaggg c	51
<210> 433 <211> 36 <212> DNA <213> 智人	
<400> 433 ggatggtata gtgggagctt ctactacttt ggctac	36
<210> 434 <211> 42 <212> DNA <213> 智人	
<400> 434 actggagcca gcggtgacgt tggtgcttat aactttgtct cc	42
<210> 435 <211> 21 <212> DNA <213> 智人	
<400> 435 gatgtcaata agcggccctc a	21
<210> 436 <211> 30 <212> DNA <213> 智人	

[0158]

<400> 436
 agtcatata caagcacctt ctctgtgta 30

<210> 437
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 437
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 438
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 438
 Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15

[0159]

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg
 85 90 95

Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 439

<211> 245

<212> PRT

<213> 智人

<400> 439

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

[0160]

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
 210 215 220

Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala
 245

<210> 440

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 440

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 441

<211> 17

<212> PRT

[0161]

atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta	300
actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggcaccgt ctcgagtga	360
ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcatcgtc tgtgctgact	420
cagccaccct cagtgtcagt ggcccagga aagacggccc gcattacctg tgggggaaac	480
aactttcgaa ataaaagagt aacttggtat cagcagaagc caggccaggc ccctgtcctg	540
gtcatctatt atgattcaga cggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc	600
tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagg ccgggatga ggccgactat	660
tactgtcagg tgtgggatag tagtactgat cgtccgctgt tcggcggagg gaccaagctg	720
accgtcctag gtgcg	735

<210> 449

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 449

gattactata ttcac 15

<210> 450

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 450

tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c 51

<210> 451

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 451

gatctaactg gatttgatcc tttgatatc 30

<210> 452

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 452

[0164]

gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

<210> 453
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 453
 tatgattcag accggcctc a 21

<210> 454
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 454
 caggtgtggg atagtagtac tgatcgtccg ctg 33

<210> 455
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 455
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0165]

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 456

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 456

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 457

<211> 250

<212> PRT

<213> 智人

<400> 457

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

[0166]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala

[0167]

245

250

<210> 458

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 458

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 459

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 459

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 460

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 460

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn

1 5 10

<210> 461

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 461

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

1 5 10

[0168]

tctgcaactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttatg	gtgtacactg	gtaccaacag	120
cttccaggaa	cagcccccaa	actcctcatt	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240
caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc	cagtcctatg	acagcagcct	gagtggttat	300
gtcttcggag	gtgggacca	gctcaccgtc	ctaggt			336

<210> 466

<211> 750

<212> DNA

<213> 智人

<400> 466

caggtcacgc	tggtgcagtc	tgggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	gactactata	tgactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	ggtggatgg	atcaaccctt	atactgggtg	cgcatctat	180
gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcagactgag	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
gaaaaattcg	atTTTTGGGG	gggtgacaac	tggggccggg	ggacattggt	caccgtctcg	360
agtggaggcg	gcggttcagg	cggagggtgc	tctggcggtg	gcggaagtgc	acaggtgtg	420
ctgactcagc	cgccgtcagt	gtctggggcc	ccagggcaga	gggtcacct	ctcctgcaact	480
gggagcagct	ccaacatcgg	ggcaggttat	ggtgtacact	ggtaccaaca	gcttccagga	540
acagccccca	aactcctcat	ctatggtaac	agcaatcggc	cctcaggggt	ccctgaccga	600
ttctctggct	ccaagtctgg	caactcagcc	tcctggcca	tactgggct	ccaggtgag	660
gatgaggctg	attattactg	ccagtcctat	gacagcagcc	tgagtgtta	tgtcttcgga	720
ggtgggacce	agctcaccgt	ttaagtgcg				750

<210> 467

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 467

gactactata	tgcaac	15
------------	--------	----

<210> 468

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 468

tggatcaacc	cttatactgg	tggegcattc	tatgcacaga	agtttcgggg	c	51
------------	------------	------------	------------	------------	---	----

[0170]

<210> 469	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 469	
gaacctgaaa aattcgattt ttgggggggt gacaac	36
<210> 470	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 470	
actgggagca gtcccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 471	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 471	
ggtaacagca atcgccctc a	21
<210> 472	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 472	
cagtcctatg acagcagcct gagtggttat gtc	33
<210> 473	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 473	

[0171]

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

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

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

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 474

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 474

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0172]

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg

<210> 476
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 476
 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 477
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 477
 Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 478

[0174]

<400> 482
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aacttggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 483

<211> 324

<212> DNA

<213> 智人

<400> 483
 gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactgggttg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaca atgggcgagt acaacgccac cttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 484

<211> 726

<212> DNA

<213> 智人

<400> 484
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aacttggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctcaggt 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca cctgtctgc atctgttga gacagagtca ccatcacctg cggggccagt 480
 gagggtatct atcactgggt ggccctggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggtcccat caagttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag agttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactccaac aaatgggcga gtacaacgcc accttcggcg gagggaccaa ggtggagatc 720
 aaacgt 726

[0176]

<210> 485	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 485	
agttatggta tcagc	15
<210> 486	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 486	
tgggtcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c	51
<210> 487	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 487	
gatcgtggat actatgatgc ttttgatac	30
<210> 488	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 488	
cgggccagtg agggatttta tcaactggtg gcc	33
<210> 489	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 489	
aaggccteta gtttagccag t	21

[0177]

<210> 490
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 490
 caacaaatgg gcgagtacaa cgccacc

27

<210> 491
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 491
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 492
 <211> 111
 <212> PRT

[0178]

<213> 智人

<400> 492

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 493

<211> 248

<212> PRT

<213> 智人

<400> 493

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

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

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

[0179]

65		70		75		80									
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	His	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Gly	Trp	Tyr	Ser	Gly	Ala	Ala	Trp	Asn	Met	Gly	Tyr	Trp	Gly
		100						105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		115					120						125		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Ala	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro
		130					135						140		
Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr
145						150					155				160
Gly	Ala	Ser	Gly	Asp	Val	Gly	Ala	Tyr	Asn	Phe	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln
				165						170					175
Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	Ile	Tyr	Asp	Val	Asn	Lys
			180							185					190
Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn
			195					200						205	
Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp
			210				215						220		
Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Thr	Phe	Ser	Val	Val	Phe	Gly	Gly
225						230					235				240
Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly								
						245									

<210> 494

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 494

Asp Tyr Gly Met Asn

1

5

[0180]

<210> 495
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 495
 Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 496
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 496
 Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
 1 5 10

<210> 497
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 497
 Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

<210> 498
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 498
 Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

[0181]

<400> 502
 gaggtgcagc tggtagagag cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtgggg ccgctggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tcaggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcgggt gcggaagtgc acaggctgcg 420
 ctgactcagc cggcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcacat ctctgcact 480
 ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc 540
 aaagcccca aactcataat ttatgatgtc aataagcggc cctcaggggt ttctaactgc 600
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tcctgacca tctctgggct ccaggccgag 660
 gacgaggctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcgga 720
 gggaccaagc tgaccgtcct aggt 744

<210> 503
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 503
 gattatggca tgaac 15

<210> 504
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 504
 ggtgttaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtgaaggg c 51

<210> 505
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 505
 ggatgttata gtggggccgc gtggaacatg ggctac 36

[0183]

<210> 506	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 506	
actggagcca gcggtgacgt tgggtcttat aactttgtct cc	42
<210> 507	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 507	
gatgtcaata agcggccctc a	21
<210> 508	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 508	
agctcatata caagcacctt ctctgtgta	30
<210> 509	
<211> 119	
<212> PRT	
<213> 智人	
<400> 509	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr	
20 25 30	
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe	
50 55 60	

[0184]

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

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

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 510

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 510

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

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

Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 511

<211> 244

[0185]

210	215	220
Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu		
225	230	235
		240

Thr Val Leu Gly

<210> 512
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 512
 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 513
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 513
 Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 514
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 514
 Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 515
 <211> 11

[0187]

<212> PRT

<213> 智人

<400> 515

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
1 5 10

<210> 516

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 516

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 517

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 517

Gln Val Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val
1 5 10

<210> 518

<211> 357

<212> DNA

<213> 智人

<400> 518

caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aacttggtgg cacaagatac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 519

<211> 327

[0188]

<212> DNA

<213> 智人

<400> 519

tcgtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccccgatt	60
acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaagccaggc	120
caggccccctg tcctggtcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg	240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatctcttca acgacaacgg cgtgttcggc	300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt	327

<210> 520

<211> 732

<212> DNA

<213> 智人

<400> 520

caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgtgtgg cacaagatac	180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac	240
atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta	300
actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaacce tggtcaccgt ctctcagga	360
ggcggcagtt caggtggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcatcgtc tgtgctgact	420
cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggccc gcattacctg tgggggaaac	480
aactttcgaa ataaaagagt acactggtat cagcagaagc caggccaggc ccctgtcctg	540
gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctccgc	600
tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctgagg ccggggatga ggccgactat	660
tactgtcagg tgtgggatct cttcaacgac aacggcgtgt tcggcggagg gaccaagctg	720
accgtcctag gt	732

<210> 521

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 521

gattactata ttcac	15
------------------	----

<210> 522

<211> 51

[0189]

<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 522	
tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcbaga agtttcagg c	51
<210> 523	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 523	
gatctaactg gatttgatcc tttgatatc	30
<210> 524	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 524	
gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac	33
<210> 525	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 525	
tatgattcag accggccctc a	21
<210> 526	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 526	
caggtgtggg atctcttcaa cgacaacggc gtg	33
<210> 527	

[0190]

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<400> 527

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 528

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 528

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

[0191]

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser
85 90 95

Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 529

<211> 244

<212> PRT

<213> 智人

<400> 529

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

[0192]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
 210 215 220
 Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly

<210> 530
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 530
 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 531
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 531
 Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

[0193]

Gly

<210> 532

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 532

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 533

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 533

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His

1 5 10

<210> 534

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 534

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 535

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 535

Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser

1 5 10

[0194]

<210> 536
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 536
 caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 537
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 537
 tcgtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaagac ggccccatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaataaa agagtacact ggtatcagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tcctggtcat ctattatgat tcagaccggc cctcaggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgagccg actattactg tcaggtgtgg gatttcctca ccgactcggg gtcgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 538
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 538
 caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctcagga 360
 ggcgccggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcgga gtgcatcgtc tgtctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggccc gcattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactggtat cagcagaagc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcattctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600

[0195]

tctgggaaca cggccaccct gaccatcage agggctcagg ccgggatga ggccgactat 660
 tactgtcagg tgtgggattt cctcaccgac tggggctgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gt 732

<210> 539

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 539

gattactata ttcac 15

<210> 540

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 540

tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c 51

<210> 541

<211> 30

<212> DNA

<213> 智人

<400> 541

gatctaactg gatttgatcc ttttgatatac 30

<210> 542

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 542

gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

[0196]

<213> 智人

<400> 543

tatgattcag accggccctc a

21

<210> 544

<211> 33

<212> DNA

<213> 智人

<400> 544

caggtgtggg atttcctcac cgactcgggg tcg

33

<210> 545

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<400> 545

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

[0197]

<210> 546
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

 <400> 546
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu
 85 90 95
 Gln Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 547
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 智人

 <400> 547
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

[0198]

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 548

<211> 5

<212> PRT

[0199]

<213> 智人

<400> 548

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 549

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 549

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 550

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 550

Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val

1 5 10

<210> 551

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 551

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 552

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

[0200]

<400> 552

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 553

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 553

Tyr His Trp Asp Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 554

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 554

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	gactactata	tgcaactggg	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	ggtgggatgg	atcaaccctt	atactggtgg	cgcaattctat	180
gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcagactgag	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
gaaagattcg	gcgactccac	ggggcaggtc	tggggccggg	ggacattggt	caccgtctcc	360
tca						363

<210> 555

<211> 336

<212> DNA

<213> 智人

<400> 555

caggetgtgc	tgactcagcc	gccgtcagtg	tctggggccc	cagggcagag	ggtcaccatc	60
tcctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttatg	gtgtacactg	gtaccaacag	120
cttcaggaa	cagccccaa	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240
caggetgagg	atgaggctga	ttattactgc	taccactggg	acaaggagca	gagtggttat	300
gtcttcggag	gtgggacca	gctcaccgct	ctaggt			336

[0201]

<210> 556
 <211> 747
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 556
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaagattcg gcgactccac ggggcaggtc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tcagggggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcagaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttcagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatgtaac agcaatcggc cctcagggtt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ctaccactgg gacaaggagc agagtgggta tgtcttcgga 720
 ggtgggaccc agctcacctg cctaggt 747

<210> 557
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 557
 gactactata tgcac 15

<210> 558
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 558
 tggatcaacc cttatactgg tggcgcatte tatgcacaga agtttcggg c 51

<210> 559
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> 智人

[0202]

<400> 559
 gaacctgaaa gattcggcga ctccacgggg caggtc 36

<210> 560
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 560
 actgggagca gtcceaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

<210> 561
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 561
 ggtaacagca atcggccctc a 21

<210> 562
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 562
 taccactggg acaaggagca gagtggttat gtc 33

<210> 563
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 563
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

[0203]

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 564

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<400> 564

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

[0204]

100	105	110
<210> 565 <211> 249 <212> PRT <213> 智人		
<400> 565 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 1 5 10 15		
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr 20 25 30		
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45		
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe 50 55 60		
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95		
Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly 100 105 110		
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 115 120 125		
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro 130 135 140		
Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr 145 150 155 160		
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln 165 170 175		
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn 180 185 190		

[0205]

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 566

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 566

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 567

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 567

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

1 5 10 15

Gly

<210> 568

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 568

Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu

[0206]

gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 573

<211> 336

<212> DNA

<213> 智人

<400> 573

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
cttcaggaa cagccccaa actcctcctc tatggtgaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcggcct gagtggttat 300
gtcttcggag gtgggacca gctcacctgc ctaggt 336

<210> 574

<211> 747

<212> DNA

<213> 智人

<400> 574

caggctgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgctttctat 180
gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
tcaggaggcg gcggttcagg cggagggtgc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg 420
ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgcact 480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttcagga 540
acagcccca aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcggcc tgagtggta tgtcttcgga 720
ggtgggacc agctcacctg cctaggt 747

<210> 575

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

[0208]

<400> 575 gactactata tgcac	15
<210> 576 <211> 51 <212> DNA <213> 智人	
<400> 576 tggatcaacc cttatactgg tagcgctttc tatgcacaga agtttcgggg c	51
<210> 577 <211> 36 <212> DNA <213> 智人	
<400> 577 gaacctgaaa aattcggcga gtccagcggc cagttg	36
<210> 578 <211> 42 <212> DNA <213> 智人	
<400> 578 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 579 <211> 21 <212> DNA <213> 智人	
<400> 579 ggtgacagca atcggccctc a	21
<210> 580 <211> 33 <212> DNA <213> 智人	

[0209]

<400> 580
cagtcctatg acagcggcct gactggttat gtc 33

<210> 581
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 581
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 582
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 582
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

[0210]

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 583

<211> 249

<212> PRT

<213> 智人

<400> 583

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

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

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

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

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

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

[0211]

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 584

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 584

His Tyr Tyr Met His

1

5

<210> 585

<211> 17

<212> PRT

[0212]

<213> 智人

<400> 585

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

1 5 10 15

Gly

<210> 586

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<400> 586

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile

1 5 10

<210> 587

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 587

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 588

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 588

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 589

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

[0213]

<400> 589

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 590

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 590

```

caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
gaaaaattcg actcgcgcaa cgccgagatc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 591

<211> 336

<212> DNA

<213> 智人

<400> 591

```

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcttgcaactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagggttat 300
gtcttcggag gtgggacca gctcacgctc ctaggt 336

```

<210> 592

<211> 747

<212> DNA

<213> 智人

<400> 592

```

caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180

```

[0214]

gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct	300
gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc	360
tcagaaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg	420
ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact	480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga	540
acagccccc aactcctcat ctatgtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga	600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tcctggcca tctctgggct ccaggctgag	660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtgtta tgtcttcgga	720
ggtgggaccc agctcaccgt cctaggt	747

<210> 593

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 593

cactactata tgcac 15

<210> 594

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 594

tggatcaacc cttatactgg tggcgcatc tatgcacaga agtttcaggg c 51

<210> 595

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 595

gaacctgaaa aattcgactc gccgaacgcc gagatc 36

<210> 596

<211> 42

<212> DNA

<213> 智人

[0215]

<400> 596
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

<210> 597
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 597
 ggtaacagca atcggccctc a 21

<210> 598
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 598
 cagtcctatg acagcagcct gagtggttat gtc 33

<210> 599
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 599
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0216]

85	90	95
Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly		
100	105	110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 600		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 600		
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln		
1	5	10
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly		
20	25	30
Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu		
35	40	45
Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu		
65	70	75
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser		
85	90	95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly		
100	105	110
<210> 601		
<211> 249		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 601		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

[0217]

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe	50	55	60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95
Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly	100	105	110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly	115	120	125
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro	130	135	140
Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr	145	150	155
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln	165	170	175
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn	180	185	190
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr	195	200	205
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp	210	215	220
Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly	225	230	235
			240

[0218]

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
245

<210> 602
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 602
Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 603
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 603
Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 604
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 604
Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val
1 5 10

<210> 605
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 605
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His

[0219]

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc	60
tcttgcaactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag	120
cttccaggaa cagccccaa actcctcacc tatggtgaca gcaatcggcc ctgagggtc	180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc	240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gagecgttat	300
gtcttcggag gtgggacca gctcacctgc ctaggt	336

<210> 610

<211> 747

<212> DNA

<213> 智人

<400> 610

cagggtgcagc tgggtcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcttgcaagg cttctggata caccttcacc aactactata tgcaactggg gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgcattctat	180
gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcagactgag atctgacgac acggcctgtg attattgtgc gagagaacct	300
gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggccgcg ggacattggt cacctctcc	360
tcaggaggcg gcagttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg	420
ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgcaact	480
gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gttccagga	540
acagccccca aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga	600
ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag	660
gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacaacagcc tgagcggta tgccttcgga	720
ggtgggaccc agctcacctg ctaggt	747

<210> 611

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 611

aactactata tgcaac	15
-------------------	----

<210> 612

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 612

[0221]

tggatcaacc cttatactgg tagcgcatcc tatgcacaga agtttcgggg c	51
<210> 613	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 613	
gaacctgaaa aattcgactc cgacgactcc gacgtc	36
<210> 614	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 614	
actgggagca gtcacaacat cggggcaggt tatggtgtac ac	42
<210> 615	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 615	
ggtgacagca atcgccctc a	21
<210> 616	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 616	
cagtcctatg acaacagcct gagcggttat gtc	33
<210> 617	
<211> 121	
<212> PRT	
<213> 智人	

[0222]

145	150	155	160
Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala			
	165	170	175
Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His			
	180	185	190
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro			
	195	200	205
Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala			
	210	215	220
Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr			
	225	230	235
Cys Ala Ser Leu Val Ser Asp Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr			
	245	250	255
Lys Leu Thr Val Leu			
	260		

<210> 620

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 620

Asp Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 621

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 621

Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

[0225]

<210> 622
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 622
Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
1 5 10

<210> 623
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 623
Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
1 5 10 15

<210> 624
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 624
Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 625
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 625
Ala Ser Leu Val Ser Asp Phe Ser Val Val
1 5 10

<210> 626

[0226]

<211> 363

<212> DNA

<213> 智人

<400> 626

```
gaggtgcagc  tgggtggagag  cggcggaggc  gtggtgagac  caggcggcag  cctgagactg      60
agctgcgccg  ccagcggcctt  caccttcgac  gactacggca  tgaactgggt  gaggcaggcc     120
ccaggcaagg  gcctggagtg  ggtgtccggc  gtgaactgga  acggcggcac  cagagactac     180
gccgcctctg  tgaagggcag  attcaccatc  agccgggaca  acgccaagaa  cagcctgtac     240
ctgcagatga  acagcctgag  agccgaggac  accgccctgt  accactgcgc  cagaggctgg     300
tacagcggag  ccgcctggaa  catgggctac  tggggcagag  gcaccctggt  gaccgtgtcc     360
agc
```

<210> 627

<211> 330

<212> DNA

<213> 智人

<400> 627

```
caggccgccc  tgaccagcc  cggcagcgtg  tctggcagcc  caggccagag  catcaccatc      60
agctgcaccg  ggcagcagg  cgatgtgggc  gcctacaact  tcgtgtcctg  gtatcagcag     120
caccgccgca  aggccccaa  gctgatcatc  tacgacgtga  acaagagacc  cagcggcgtg     180
tccaacagat  tcagcggcag  caagagcggc  aacaccgcca  gcctgaccat  cagcggactg     240
caggccgagg  acgaggccga  ctactactgc  gccagcctgg  tgtccgactt  cagcgtggtg     300
ttcggcggag  gcaccaagct  gaccgtgctg
```

<210> 628

<211> 783

<212> DNA

<213> 智人

<400> 628

```
gaggtgcagc  tgggtggagag  cggcggaggc  gtggtgagac  caggcggcag  cctgagactg      60
agctgcgccg  ccagcggcctt  caccttcgac  gactacggca  tgaactgggt  gaggcaggcc     120
ccaggcaagg  gcctggagtg  ggtgtccggc  gtgaactgga  acggcggcac  cagagactac     180
gccgcctctg  tgaagggcag  attcaccatc  agccgggaca  acgccaagaa  cagcctgtac     240
ctgcagatga  acagcctgag  agccgaggac  accgccctgt  accactgcgc  cagaggctgg     300
tacagcggag  ccgcctggaa  catgggctac  tggggcagag  gcaccctggt  gaccgtgtcc     360
agcggaggcg  gcggttcagg  cggaggtggc  tctggtggtg  gcggaggtgg  ctctggcggg     420
ggcggaggtg  gctctggcgg  tggcggaaat  gcacaggccg  cctgaccaca  gcccgccagc     480
gtgtctggca  gccagggcca  gagcatcacc  atcagctgca  ccggcggcag  cggcgatgtg     540
ggcgccctaca  acttcgtgtc  ctggtatcag  cagcaccacc  gcaaggcccc  caagctgatc     600
```

[0227]

atctacgacg tgaacaagag acccagcggc gtgtccaaca gattcagcgg cagcaagagc	660
ggcaacaccg ccagcctgac catcagcggg ctgcaggccg aggacgagc cgactactac	720
tgcgccagcc tgggtgccga cttcagcgtg gtgttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtg	780
ctg	783

<210> 629

<211> 15

<212> DNA

<213> 智人

<400> 629

gactacggca tgaac 15

<210> 630

<211> 51

<212> DNA

<213> 智人

<400> 630

ggcgtgaact ggaacggcgg caccagagac tacgccgcct ctgtgaaggg c 51

<210> 631

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 631

ggctggtaca gcggagccgc ctggaacatg ggctac 36

<210> 632

<211> 42

<212> DNA

<213> 智人

<400> 632

accggcgcca gcggcgatgt gggcgctac aacttcgtgt cc 42

<210> 633

<211> 21

[0228]

<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 633	
gacgtgaaca agagaccag c	21
<210> 634	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 634	
gccagcctgg tgcgactt cagcgtggtg	30

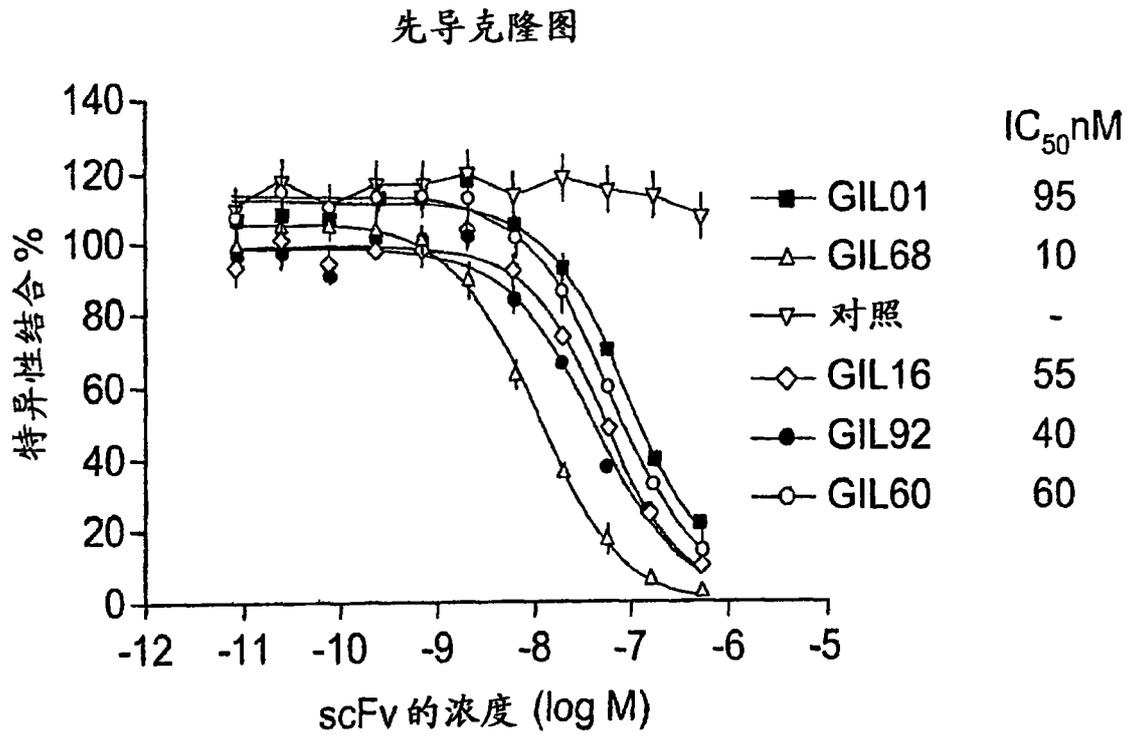


图 1

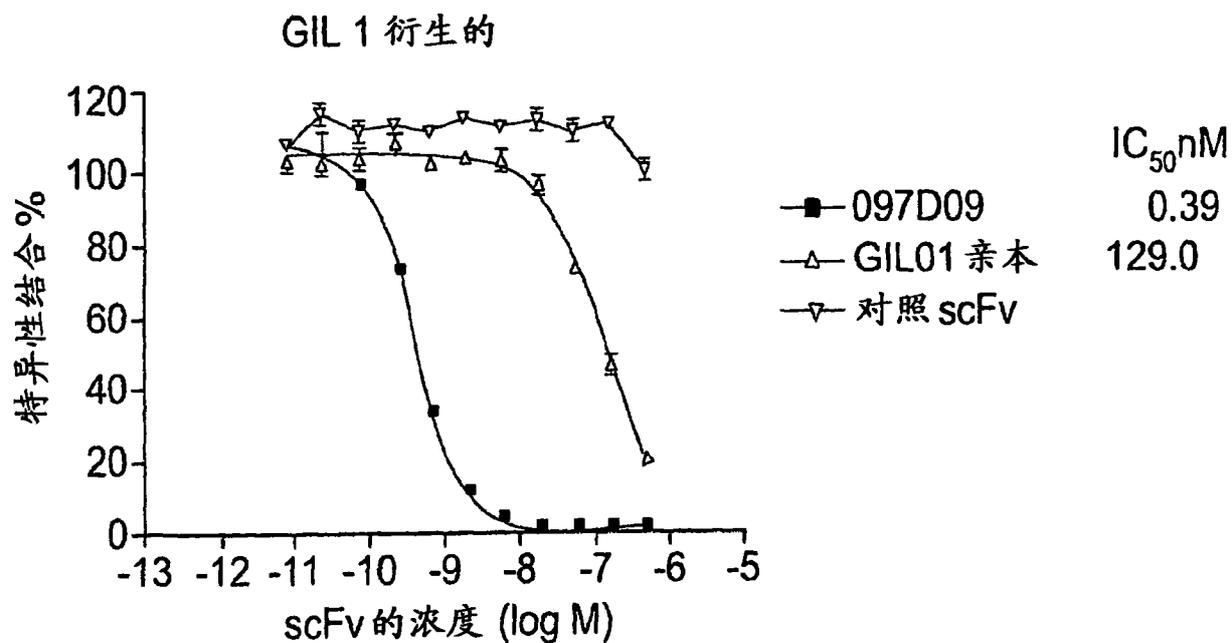


图 2 A

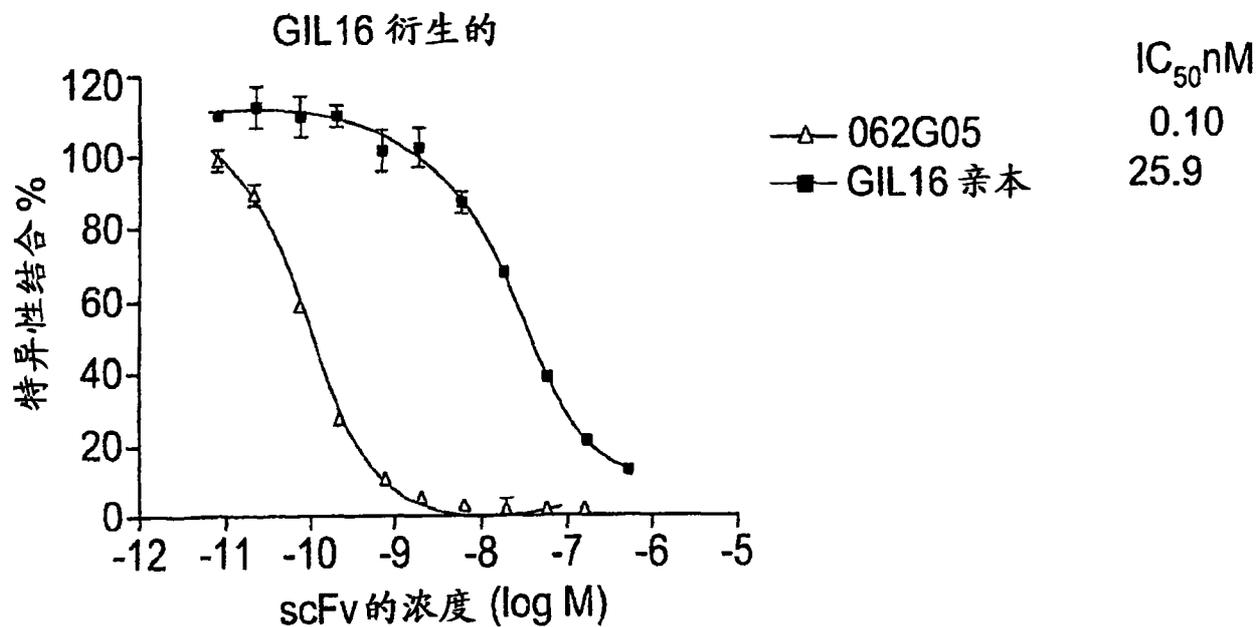


图 2 B

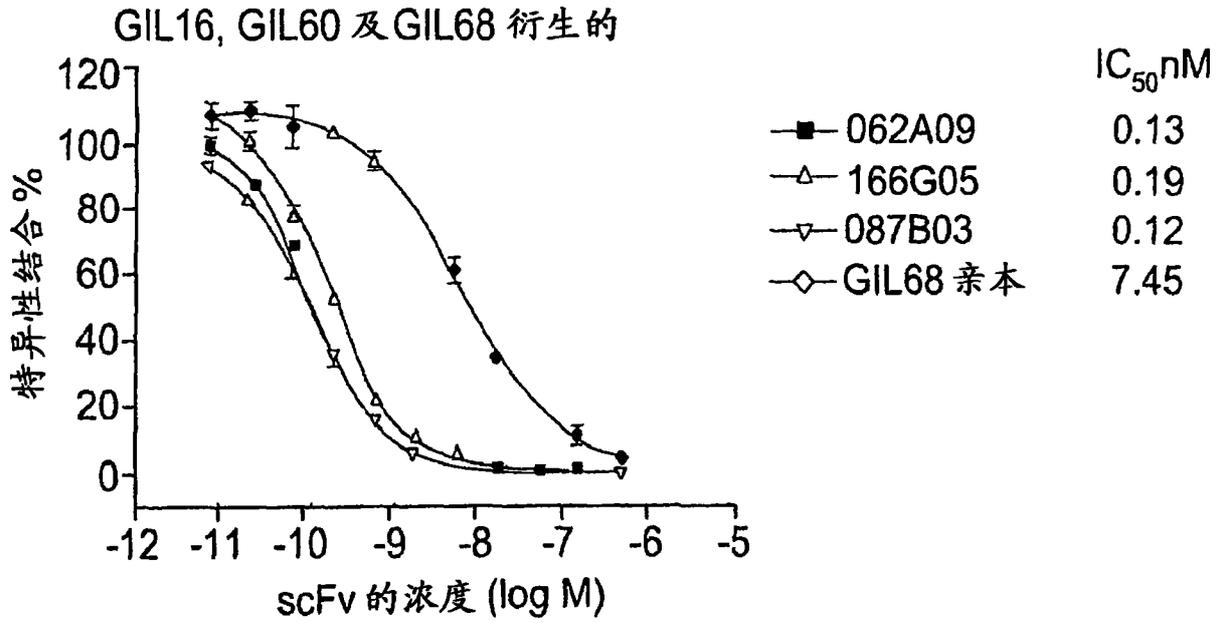


图 2 C

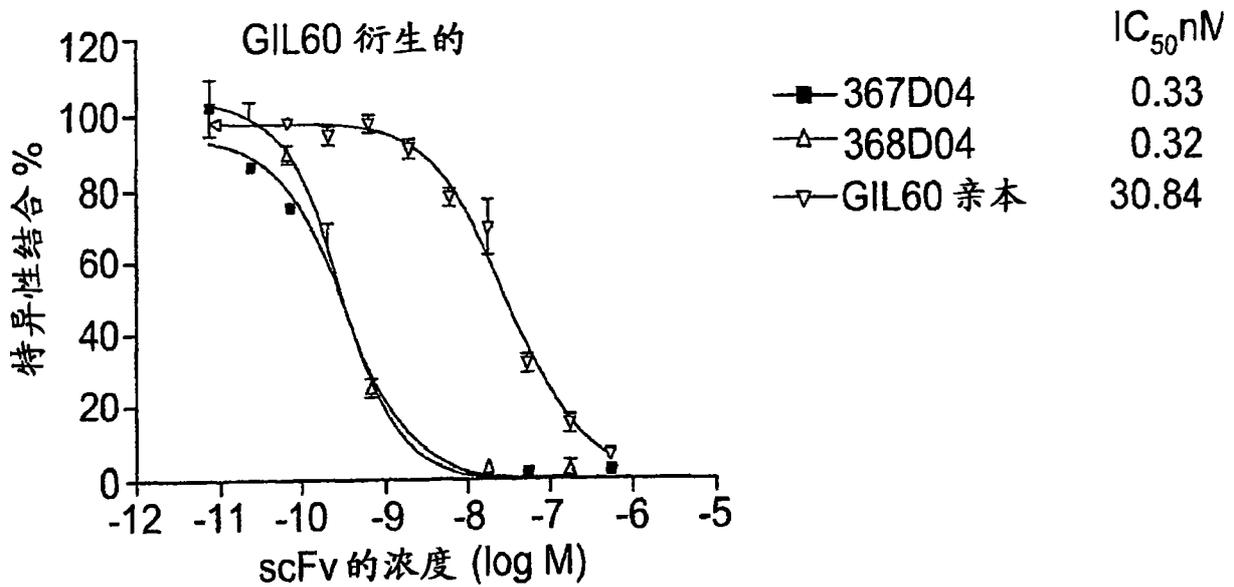


图 2 D

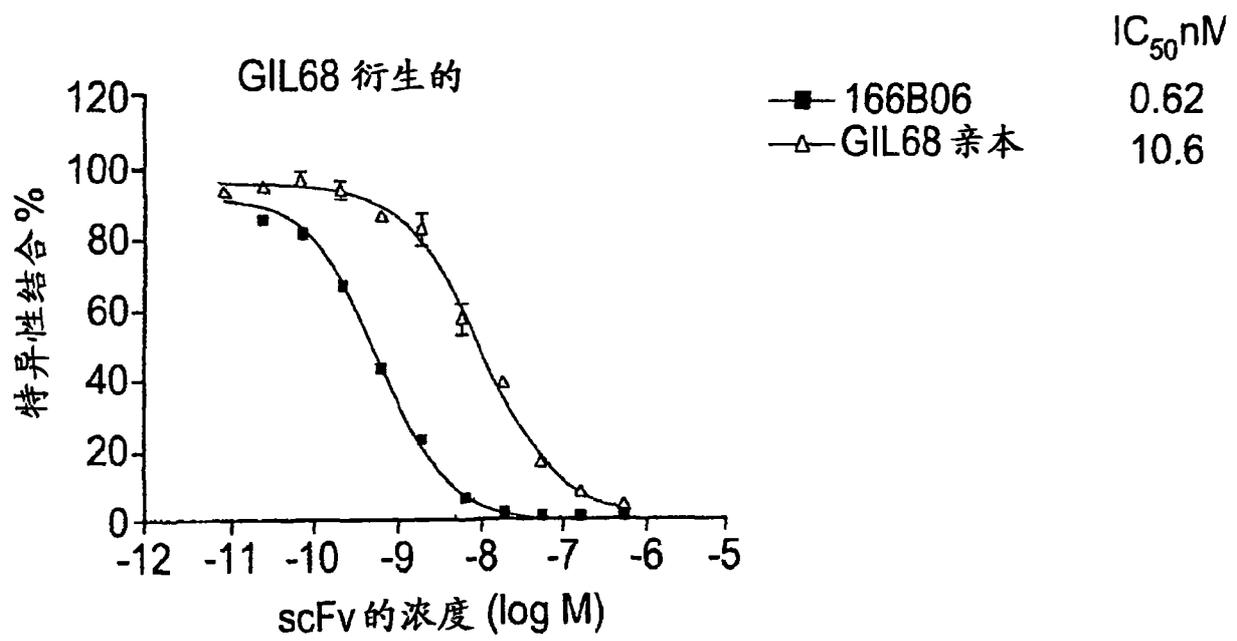


图 2 E

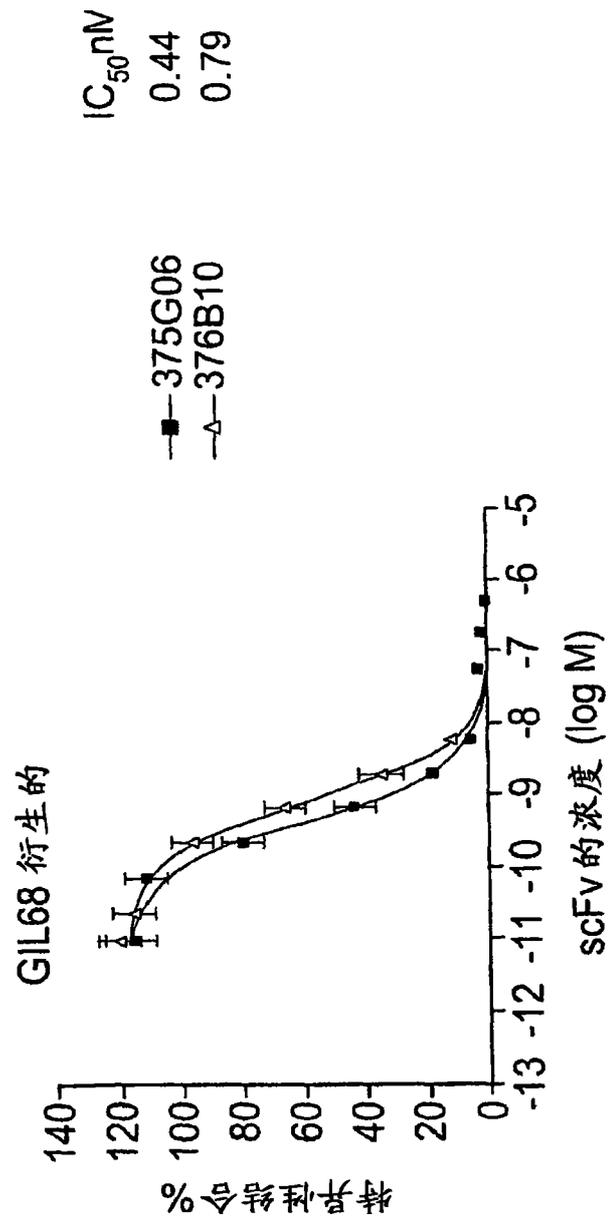


图 2 F

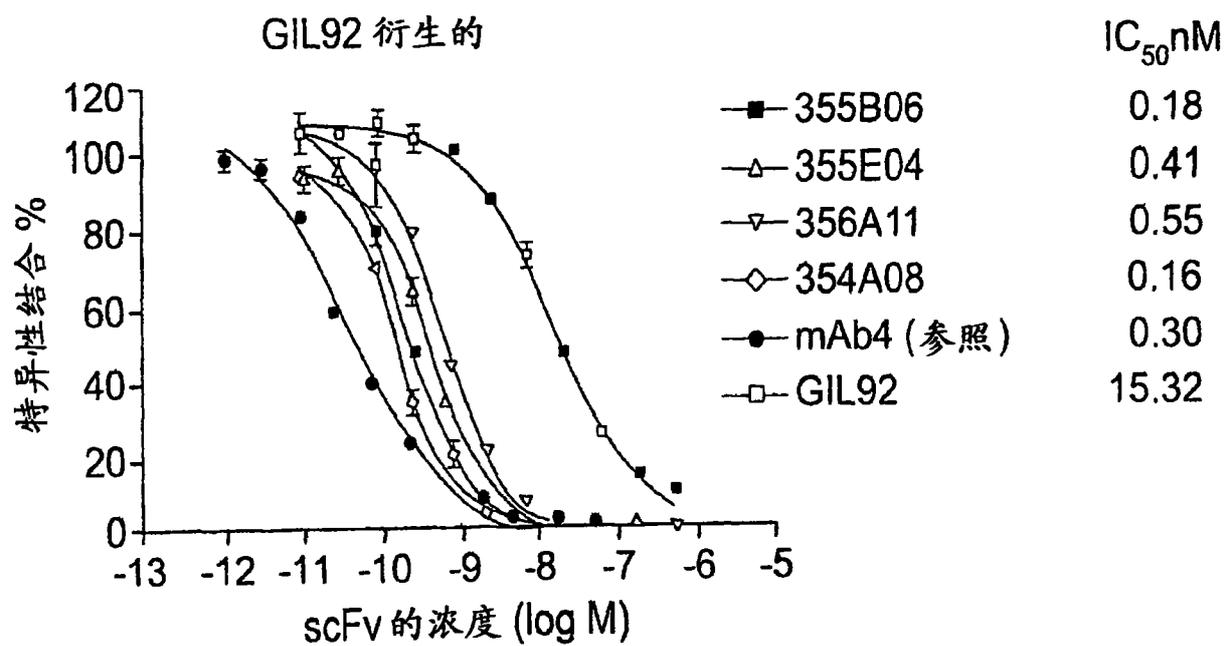


图 2G

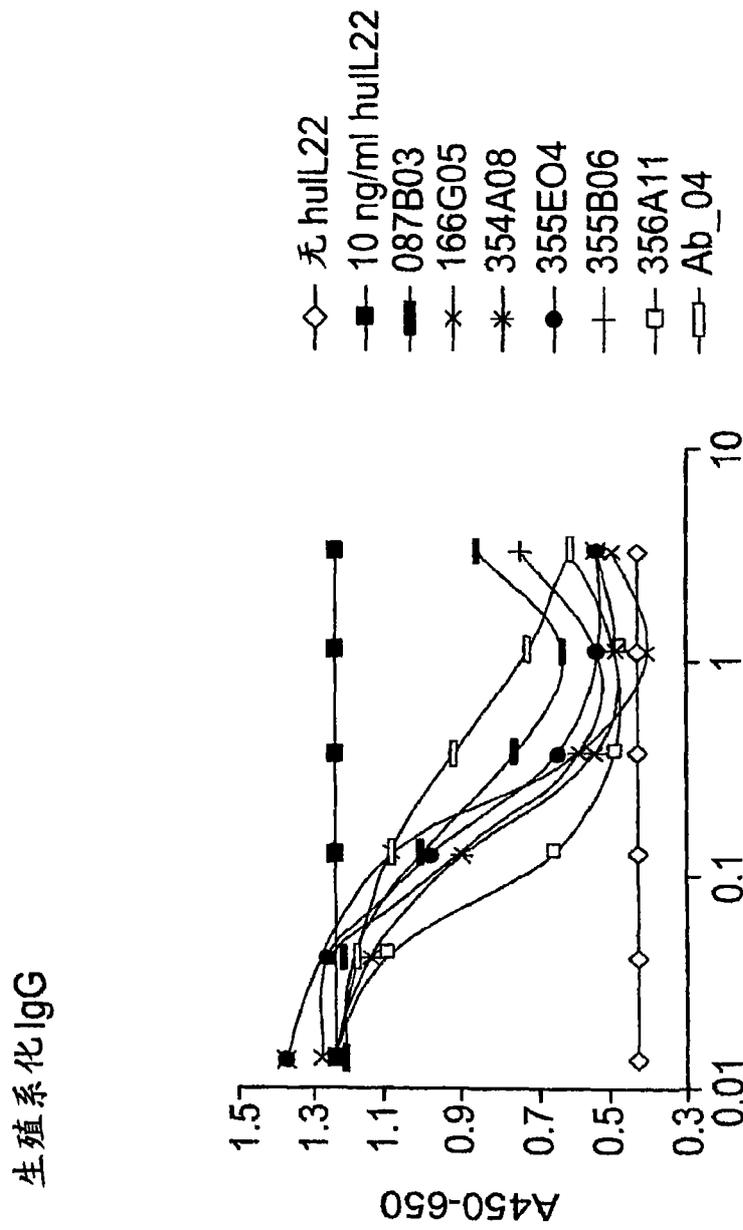


图 3 A

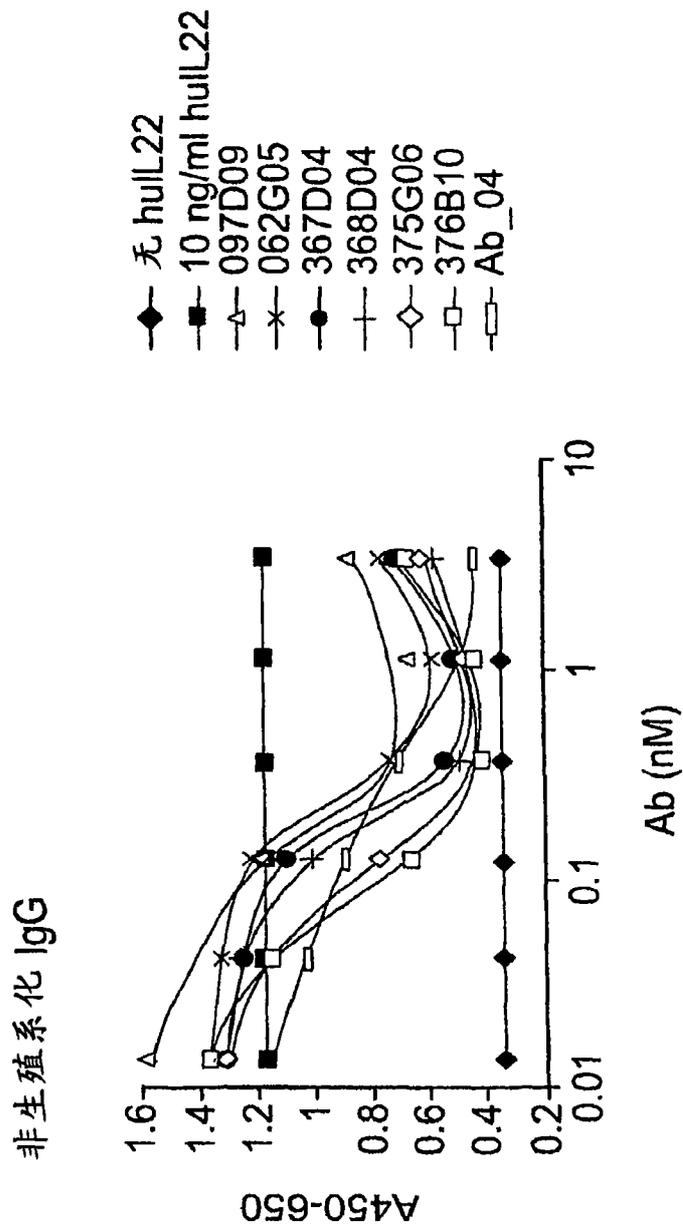


图 3 B

生殖系化IgG

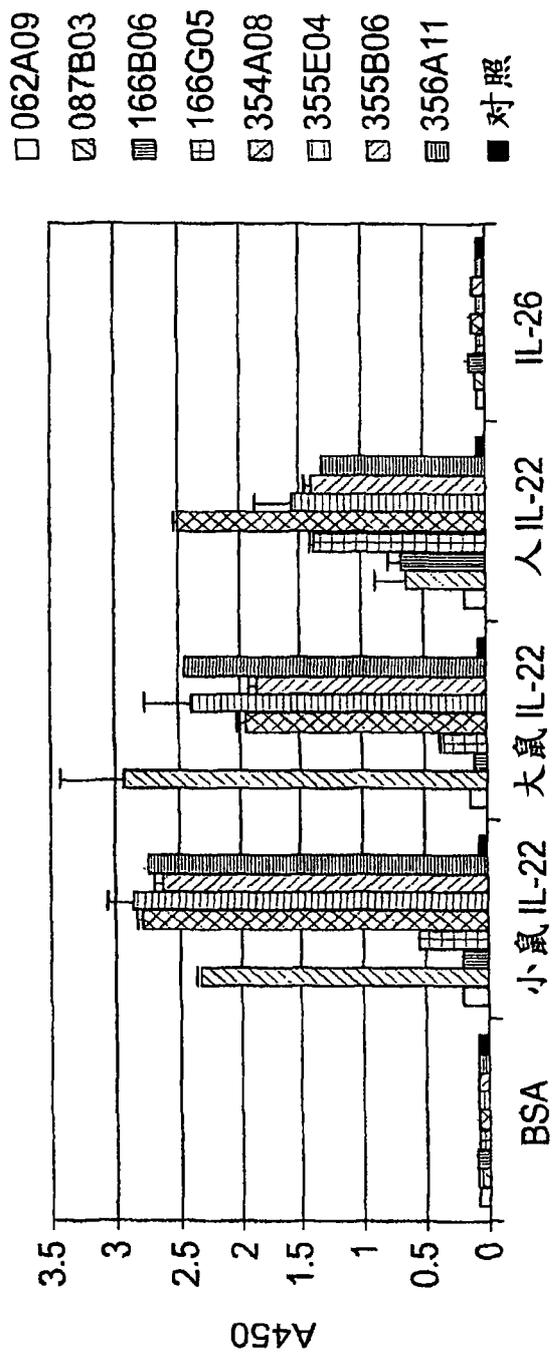


图 4 A

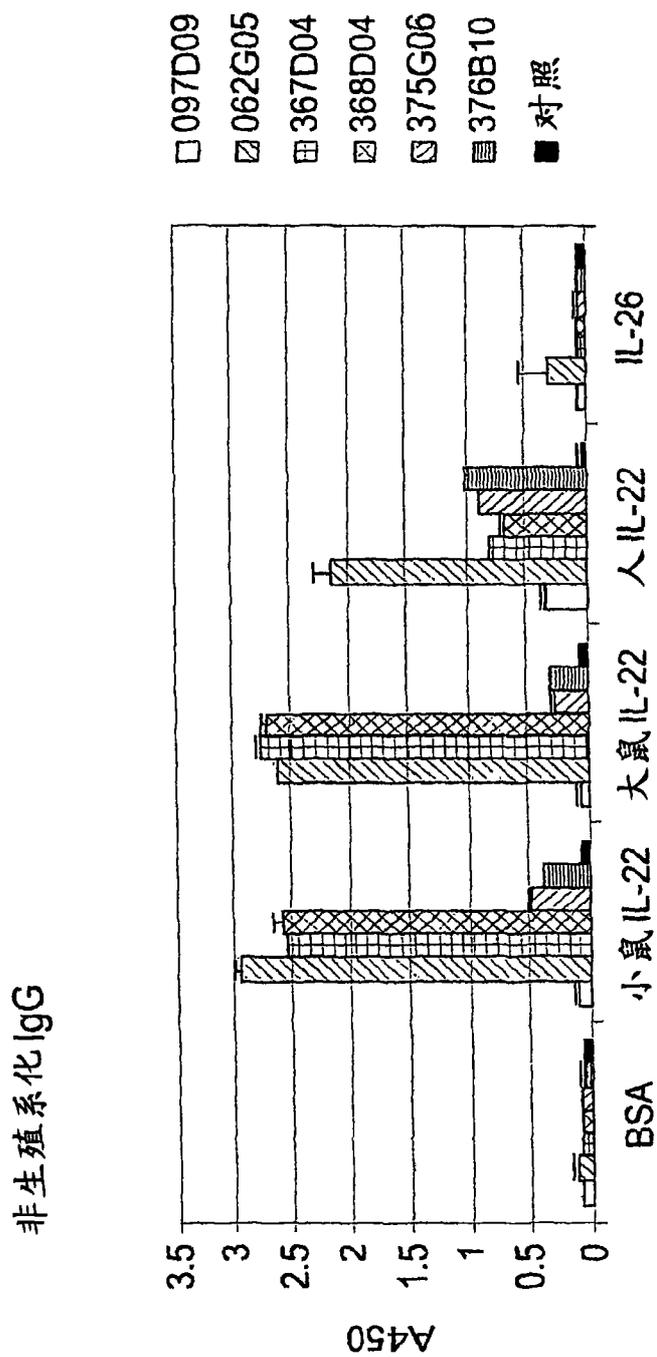


图 4 B

SEQ ID NO:1

```
1 MAALQKSVSS FLMGTLATSC LLLLALLVQG GAAAPISSH C RLDKSNFQOP
51 YITNRTFMLA KEASLADNNT DVRLIGEKLF HGVSMSERCY LMKQVLNFTL
101 EEVLFPQSDR FQPYMQEWPFLARLSNRLST CHIEGDDLHI QRNVQKCLKD
151 TVKKLGESEGE IKAIGELDLL FMSLRNACI
```

SEQ ID NO:2

```
1 GAATTCGGCC AAAGAGGCCT ACAGGTTCTC CTTCCCCAGT CACCAGTTGC
51 TCGAGTTAGA ATTGTCTGCA ATGGCCGCCC TGCAGAAATC TGTGAGCTCT
101 TTCCTTATGG GGACCCTGGC CACCAGCTGC CTCCTTCTCT TGGCCCTCTT
151 GGTACAGGGA GGAGCAGCTG CGCCCATCAG CTCCCCTGAGC AGGCTTGACA
201 AGTCCAACCT CCAGCAGCCC TATATCACCA ACCGCACCTT CATGCTGGCT
251 AAGGAGGCTA GCTTGGCTGA TAACAACACA GACGTTTCGTC TCATTGGGGA
301 GAAACTGTTC CACGGAGTCA GTATGAGTGA GCGCTGCTAT CTGATGAAGC
351 AGGTGCTGAA CTTACCCCTT GAAGAAGTGC TGTTCCTCA ATCTGATAGG
401 TTCCAGCCTT ATATGCAGGA GGTGGTGCCC TTCCTGGCCA GGCTCAGCAA
451 CAGGCTAAGC ACATGTCATA TTGAAGGTGA TGACCTGCAT ATCCAGAGGA
501 ATGTGCAAAA GCTGAAGGAC ACAGTGAAAA AGCTTGGAGA GAGTGGAGAG
551 ATCAAAGCAA TTGGAGAACT GGATTTGCTG TTTATGTCTC TGAGAAATGC
601 CTGCATTTGA CCAGAGCAA GCTGAAAAAT GAATAACTAA CCCCCTTTCC
651 CTGCTAGAAA TAACAATTAG ATGCCCAA GCGATTTTTT TTAACCAAAA
701 GGAAGATGGG AAGCCAACT CCATCATGAT GGGTGGATTC CAAATGAACC
751 CCTGCGTTAG TTACAAAGGA AACCAATGCC ACTTTTGTTT ATAAGACCAG
801 AAGGTAGACT TTCTAAGCAT AGATATTTAT TGATAACATT TCATTGTAAC
851 TGGTGTTCTA TACACAGAAA ACAATTTATT TTTTAAATAA TTGTCTTTTT
901 CCATAAAAAA GATTACTTTC CATTCTTTA GGGGAAAAAA CCCCTAAATA
951 GCTTCATGTT TCCATAATCA GACTTTATA TTTATAAATG TATTTATTAT
1001 TATTATAAGA CTGCATTTTA TTTATATCAT TTTATTAATA TGGATTTATT
1051 TATAGAAACA TCATTCGATA TTGCTACTTG AGTGTAAGGC TAATATTGAT
1101 ATTTATGACA ATAATTATAG AGCTATAACA TGTTTATTTG ACCTCAATAA
1151 ACACTTGGAT ATCCTAAAAA AAAAAAAAAA AAAGCGGCCG C
```

图 5

SEQ ID NO:3

MAVLQKSMSFSLMGTLAASCLLLIALWAQEANALPVNTRCKLEVSNFQOPYI
VNRTFMLAKEASLADNNTDVRLIGEKLFRGVS AKDQCYLMKQVLNFTLEDVL
LPQSDRFQPYMQEVVPFLTKLSNQLSSCHISGDDQNIQKNVRRLLKETVKKLG
ESGEIKAIGELDLLFMSLRNACV

SEQ ID NO:4

ATGGCTGTCCTGCAGAAATCTATGAGTTTTTCCCTTATGGGGACTTTGGC
CGCCAGCTGCCTGCTTCTCATTGCCCTGTGGGCCAGGAGGCAAATGCGC
TGCCCGTCAACACCCGGTGCAAGCTTGAGGTGTCCAAC TTCCAGCAGCCG
TACATCGTCAACCGCACCTTTATGCTGGCCAAGGAGGCCAGCCTTGCAGA
TAACAACACAGACGTCCGGCTCATCGGGGAGAACTGTTCCGAGGAGTCA
GTGCTAAAGATCAGTGCTACCTGATGAAGCAGGTGCTCAACTTCACCCTG
GAAGACGTTCTGCTCCCCAGTCAGACAGGTTCCAGCCCTACATGCAGGA
GGTGGTACCTTTCCTGACCAAAC TCAGCAATCAGCTCAGCTCCTGTCACA
TCAGCGGTGACGACCAGAACATCCAGAAGAATGTCAGAAGGCTGAAGGAG
ACAGTGAAAAAGCTTGGAGAGAGTGGAGAGATCAAGGCGATTGGGGAACT
GGACCTGCTGTTTATGTCTCTGAGAAATGCTTGCGTCTGA

图 6

GIL01

V_H (SEQ ID NO:5) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 8-10)

E V Q L V E S G G L V T P G G S L R L S C A A S G F T F S
D Y Y M S W I R Q A P G R G L E W V S A I S G S G G S T Y Y
A D S V K G R I T I S R D N A K N S L Y L Q M S S L R S E D
T A V Y Y C A R G L W V W D P L D Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:14) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 17-19)

G A G G T G C A G T T G G T G G A G C T T G G T C A C G C C T G G A G G T C C C T G A G A C T C C C T G C A G C C T G G A T T C A C C T T C A G T G A C T A C A T G A G C T G G A T C C G C C A G G C T C C A G G
G A G G G G C T G G A G T G G T C A G C T A T A G T G G T A G T G G T A G C A C A T A C C A G A C T C C G T A G G G C G G A T C A C C A T C T C A G A G A C A C G C C A A G A A C T C A C T G T A T C T G C A A A T G A
G C A G C C T G A G A T C T G A G G A C A C G G C C G T G T A T T A C T G T G C G A G A G G C T T T G G G T T G G G A T C C T T G A C T A C T G G G C A G A G G A C C C T G T C A C C G T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:6) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 11-13)

D I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H
W L A W Y Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F
S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D F A T Y Y C Q Q Y S N
Y P L T F G G G T K L E I K R

V_L (SEQ ID NO:15) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 20-22)

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C C C T T C C A C C C T G T C T G C A T T A T T G G A C A G A G T C A C C A T C A C C T G C C G G C C A G T G A G G G T A T T A T C A C T G G T T G C C T G G T A T C A G C A G A G C C A G G
G A A G C C C T A A A C T C C T G A T C T A T A A G G C C I T A G T T A G C C A G T G G G C C C C A T C A A G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G A C A G A T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T G
A T T T G C A A C T A T T A C T G C C A C R A T A T A G T A T T A T C C G C T C A C T T T G G G G A G G G A C C A A G C T G G A G A T C A A A C G T

图 7

G1L45

V_H (SEQ ID NO:41) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 44-46)

Q M Q L V Q S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S N Y G M Y W V R Q
A P G K G L E W V A H I W Y D G S N E K Y A D S V K G R M T V S R D N S R N T
L Y L Q M N S L R A E D T A V Y C A T E Q H W I T A F D I W G K G T L V T V
S S

V_H (SEQ ID NO:50) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 53-55)

CAGATGCAGCTGGGGGAGGGCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACATATGGCATGTACTGGGTCGGCCA
GGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGACATATTTGGTATGATGGAATGAAAGTATGCAGACTCCGTGAGGGCCGAATGACCGTCTCCAGAGACAATCCAGGAACA
CGTTGATTTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACCGGCTGTGTATTACTGTGGACAGCACTGGATTACTGCTTTTGATATCTGGGCAAGGCACCCCTGGTACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:42) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 47-49)

Q S V L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q
Q H P G K A P K L M I Y E G S K R P S G V S N R F S S G S K S G N T A S L T I S
G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S T R V F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:51) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 56-58)

CAGTCTGTGACTCAGCCTCCGTCCTGGTCTCTGGTCCAGTCCATCCATCCCTGCCTGGAACCCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCTGGTACCA
ACACACCCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGAGGCACTAAGGCCCTCAGGGGTTCTAATCGCTTCTGGCTCCAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACAACT
CTGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTAATTACTGCAGCTCATATACACCAGGACTCGAGTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGCTTAGGT

图 7 (续)

GIL60

V_H (SEQ ID NO:59) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 62-64)

E V Q L V E S G G G V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N
W V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I
S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G S F
Y Y F G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:68) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 71-73)

G A G G T G C A G C T G T G G A G T C C G G G G G T G T G T A C G G C T G G G G T C C C T G A G A C T C T C C T G T G C A G C C T G G A T T C A C C T T T G A C G A T T A T G C C A T G A A
C T G G T C C G C C A G C T C C A G G A G G G T G G A G T G G T C T G T G T A T T G G A T G G T G T A C C A G A G A T T A T G C A G C C T C C G T G A G G G C G A T T C A C C A
T C T C A G A G A C A C G C C A G A C T C C C T G T A T C T G C A A T G A C A G T G A G A G C C G A G G C C T T G T A T T A C T C T G G A G A G A T G G T A T A G T G G G A G C
T T C T A C T A C T T T G G C T A C T G G G C C G A G G A A C C C T G G T C A C C G T C T C T C A

V_L (SEQ ID NO:60) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 65-67)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N E V
S W Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S S N R R F S G S K S G
N T A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G G T
K V T V L L G

V_L (SEQ ID NO:69) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 74-76)

C A G G T G T G A C T C A G C C G T C C G T G T G G G T C T G G C A G T C G A C C A C T C C T G C A C T G G A G C C A G G G T G A C G T T G G T C T T A A C T T T G T
C T C C T G T A C C A A C A C C C A G G C A A A C C C C A A C T A T A T T A T G A T G C A A T A G C G C C C T C A G G G T T T C T A A T C C C T T C T G G C T C C A A G T C T G
G C A A C G G C C T C C C T G A C C A T C T G G G T C C A G G C C G A G C G A G T G A T T A T A C T G C A G C T C A T A T A C A A G C A C C T C T C T G T G G T A T T T G C C G G A G G G
A C C A A G G T C A C C G T C C T A G G T

图 7 (续)

G1L68

V_H (SEQ ID NO:77) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 80-82)

E V Q L V Q S S G A E V K K P G A S V K V S S C Q A S G Y T F S S D Y Y I H W V R Q T P G
Q G F E W M G W N P D T G G T R Y A O K F O G W V T M T R D M S N T T A Y M E L P
R L R D D T A V Y C A R D L T G F D P F D I W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:86) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 89-91)

G A G T G C A G C T G G T G C A G T C T G G G C T G A G G T C C T G T C A G G C T T C T G G A T A C C C T T C A G C C T T C A G C C T T A C T A T A T C A C T G G G T C G G A C A G A C C C C T G G A
C A A G G T T G A G T G G A T G G T C A C C T G A C T G T G C A G A G A T A C G G C A G A G T T C A G G G T G G T C A C A T G C A C C A G G A C A T G T C C A C A C C A C A G C C T A C A T G G A G C T G C C C
A G C T G A G A C A C G A C C G C C T A T A T T A C T G T G C G A G A T C T A C T G G A T T G A T C C T T T G A T A T C T G G G C C A G G A A C C C T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:78) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 83-85)

Q S V L T Q P P S S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q R P G Q A
P V L V I Y D S D R P S G I P E R F S S R S G N T A T L T I S R V E A G D E A D
F Y C Q V W D S S T D R R P L F F G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:87) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 92-94)

C A G T C T G T G C T G A C C C C T C A G T G T C A G T G C C C C A G G A A G A C G G C C A C G A T T A C C T G T G G G G A A C A C A C T T C G A A A T A A A G A G T A C T G G T A T C A G C A G G C C C A G G C C C A G G
C C C C T G C T G T C A T C T A T A T A G T T C A G A C C C C C T C A G G A T C C T G A C G A T T C T G G C T C C C G T T G G G A C A C G G C C C T G A C C A T C A G C A G G T C G A G C C C G G G A T G A G G C
C G A C T T T T A C T G T C A G G T G G G A T A G T A C T G A T C G I C C C T G T C G C C G A G G A C C A G C T G A C C C T C T A G T

图 7 (续)

GIL92

V_H (SEQ ID NO:95) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 98-100)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y
M H W V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A O K F R G
R V T M T R R D T S I N T A Y M E L S R R L G S D D T A V Y Y C A R E
P E K F D F W G G D N W G R G T M V T V S S

V_H (SEQ ID NO:104) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 107-109)

CAGGTCACGCTGGTGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTA
TATGCATGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGACTGGTGGATGGATCAACCCCTATATCTGGTGGCGCATTCATGCACAGAAAGTTTCGGG
GCAGGGTCACAAATGACCAGGGACAGTCCATCAACACAGCTACATGGAGCTGAGCAGACTGGGATCTGACGACACGGCGGTGTATTATTGTGCGAGA
GAACCTGAAAAAATTCGAATTTTGGGGGGTGGACAACCTGGGGCCGGGGACAAATGGTCAACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:96) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 101-103)

Q A V L T Q P S S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y
G V H W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S S G V P D R F S G
S K S G T S A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D S S L S G
Y V F G T G T Q L L T V L G

V_L (SEQ ID NO:105) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 110-112)

CAGGCTGTGCTAGCTACCGTCTCAGTGTGGGGCCCGGACAGGGTACCATCTCTGCACCTGGGAGCAGTCCACATCGGGGCGAGGTA
TGGTGTACTGGTACCAACAGCTCCAGGACAGCCCAACTCCTCATCTATGGTACAGGATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTG
GCTCCAAAGTCTGGACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGGCAGTCTCTATGACAGCAGCCCTGAGT
GGTATTGCTTCGGAACCTGGGACCCAGCTCACCGTCTCCTAGGT

图 7 (续)

097D09

V_H (SEQ ID NO:113) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 116-118)

E V Q L V E S G G L V T P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y Y M
S W V R Q A P G R G L E W V S A I S G S G S T Y Y A D S V K G R I
T I S R D N A K N S L Y L Q M S S L R S E D T A V Y Y C A R G L W V
W D P L D Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:122) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 125-127)

G A G G T C A G C T G G T G G G G A G G T T G G T C A C C C T G G A G G T C C C T G A G A C T C T C T G T G C A G C T C T G G A T T C A C C T T C A G T G A C T A C A T G
A G C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G A G G G T G G A G T G G T C A G C T A T T A G T G G T A G T G T G T A G C A T A C T A C C A G A C T C C G T G A A G G C C G G A T C
A C C A T T C C A G A C A C G C C A A G A A C T C A C T G T A T C T G C A A T G A C A G C C C T G A G A T C T G A G G A C A C G G C C G T G T A T T A C T G T G C G A G A G G G C T T G G G T T
T G G G A T C C T T T G A C T A C T G G G C A G A G G A A C C C T G G T C A C C G T C T C T C A

V_L (SEQ ID NO:114) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 119-121)

D I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A
W Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F S G S G F G
T D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C O Y S E F A W T F G G G T
K L E I K R

V_L (SEQ ID NO:123) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 128-130)

G A C A T C C A G T G A C C C A G T C T C C C C T G T G C A T C T A T T G G A G A C A G A T C A C C A T C A C C T G C C G G C C A G T G A G G T A T T A T C A C T G T G C C
T G G T A T C A G C A G A G C C A G G A A G C C C T A A C T C C T G A T C T A T A A G G C C T A G T T A G C A G T G G G C C C A T C A A G T T C A G C G C A T G G A T T G G G
A C C G A T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C T T T G C A C T A T T A C T G C C A A C A A T A C A G A G A T T C C C T G G A C C T T C G G C G G A G G G A C C
A A G C T G G A G A T C A A C G T

图 7 (续)

062A09

V_H (SEQ ID NO:131) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:134-136)

Q V Q L V E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I
S W V R Q A P G Q G L E W M G W V S A Y T G N T N Y A O K F O G R R V
T M T T D T S T S T A Y M E L R G L R S D D T A V Y Y C A R D R G Y
Y D A F D I W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:84) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:143-145)

AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCTCAGTGAAGTCTCCTCCAAGGCTTCTGTTACACCTTTACCAAGTATGGTATCA
GCTGGTCCGACAGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGATGGCTCAGCCTTACCTGGTACACAACTATGCACAGAACTCCAGGGCAGAGTCA
CCATGACCACAGACATCCACGACACAGCCTACATGGAACCTGAGGGCCCTGAGATCTGACGACACGGCCGCTGTTACTGTCCGAGAGATCGTGGATACT
ATGATGCTTTGATATCTGGGCCAAGGCACCTGGTCAACCGTCTCTCA

L (SEQ ID NO:132) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:137-139)

I Q M T Q S P S T L S A S I G D R R V T I T C R A S E G I Y H W L A W
Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F S G S G F G T
D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C O Q M G E Y N A T I G G G T K
L E I K R

L (SEQ ID NO:141) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:146-148)

ACATCCAGATGACCAGTCTCCTCCACCCTGCTGCATCTATTGGACAGAGTCACCATCACCTGCCGGCCAGTGAAGGTTATTTATCATCTGGTTGGCCT
GGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAGCCCTTAACCTCTGATCTATAGCCCTCTAGTTAGCCAGTGGGCCCCATCAAGTTCAGCCGACGTGGATTGGGA
CAGATTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACTTATTACTGCCACAAATGGCGGAGTACAAGCCCATCGCCGGAGGGACCA
AGCTGGAGATCAACCT

图 7 (续)

087B03

V_H (SEQ ID NO:167) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:170-172)

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D Y G M N
W V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I
S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G A A
W N M G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:176) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:179-181)

G A G G T G C A G T G G T G G A G T C C G G G G A G G T G G T A C G G C T G G G G G T C C C T G A C A C T C C T G T G C A G C C T T G A C C T T T G A C G A T T A T G C A T G A A C
T G G T C C G C A G C T C C A G G A A G G G C T G A G T G G T C T G G T G T A A T T G G A T G G T G G T A C C A G A G A T T A T G C A G C C T C C G T G A A G G G C C G A T T C A C C A T C
T C C A G A C A A C G C C A A G A C T C C C T G T A T C T C A A T A T A C A G T C T G A G A G C C G A G C A C G C C T T G T A T T A C T G T G C A G A G A G G A T G T A T A G T G G G G C C G C G
T G G A A C A T G G G C T A C T G G G G C C G A G G A A C C C T G G T C A C C G T C C C T C A

V_L (SEQ ID NO:168) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:173-175)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V
S W Y Q Q H P G K T P K L I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S S
N T A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G G T
K V T V L G

V_L (SEQ ID NO:177) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:182-184)

C A G G T G T G T A C T C A G C C G T C C C G T G T C T G G G T C T C T G G A C A G T C A C C A T C T C C T G C A C T G G A G C C A G G G T G A C G T T G G T G C T T A T A C T T T G T C
T C C T G G T A C C A C A C A C C C A G G C A A A C C C C A A C T C A T A T T T A T G A T G T C A T A F A G C G G C C T C A G G G T T C T A T G C C T T C T G G T C C A A G T C T A G C
A A C A C G G C C T C C C T G A C C A T C T C T G G G C T C C A G G C C G A G C C A G T C T G A T T A T T A C T G C A G C T A T A T A C A G C A C C T C T C T G T G T T T T G C G G A G G G A C C
A A G G T C A C C G T C C T A G T

图 7 (续)

367D04

V_H (SEQ ID NO:185) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:188-190)

E V Q L V E S G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I S R D N
A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G S P W S L G H W
G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:194) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:197-199)

G A G G T C A G C T G G T G G A G C C G G G G A G G T G G T A G G C C T G G G G G T C C C T G A G A C T C C T G T C C A G C C T T G A C C T T T G A C G A T T A T G G C A T G A A C T G G G T
C C G C C A A G C T C C A G G G A G G G C T G G A G T G G T C T G G T G T A T T G G A T T G G A T T G G I G G T A C C A G A T T A T G C A G A T T A T G C A G C C T C C G T G A G G C C G A T T C A C C A T C C A G A G A C A
A C G C C A A G A C T C C C T G T A T C T G C A A T G A C A G T C T G A G A G C C G A G C A C G G C C T T G T A T T A C T G T G C G A G A G G A T G G T A T A T G T G G A G C C C G T G G T C G C T G G G C C A C
T G G G G C C G A G G A A C C C T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:186) 其中 L1、L1 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:191-193)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S V T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
L T I S R L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S R Y T T E F G G G T K V T V L G

V_L (SEQ ID NO:195) 其中 L1、L1 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:200-202)

C A G G C T G T G C T A C T C A G C C G T C C T C C G T C T G G T C C T G G A C A G T C G G T C A C C A T C T C T G C A C T G G A G C C A G C C G G T G G T G C T T A T A C T T T G T C T C T G
G T A C C A A C A C A C C C A G G C A A A C C C C A A C T C A T A T T A T G A T G T C A A T A A G C G C C C T C A G G G T T T C T A A T C G T T C T G C T C C A A G T C T G G C A A C A C G G C C T
C C C T G A C C A T C T A G G C T C C A G G C C G A G G A G G A G T G A T T A C T G C A G C T C A T A T A C A T C G A G G T A C A G C C G A G T T T G C G G A G G A C C A A G G T C A C C G T C C T A G G T

图 7 (续)

368D04

V_H (SEQ ID NO:203) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:206-208)

E V Q L V E S G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W
V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I S R
D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G A A W N M
G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:212) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:215-217)

G A G G T C A G C T G G T G G A G T C C G G G G G T G G T A C G G C C T G G G G T C C C T G A G A C T C T C T G T G C A G C C T T G G A T T C A C C T T T G A C G A T T A T G G C A T G A A C T G
G G T C C G C C A G C T C C A G G A G G G C T G G A G T G G T C T G G T G T T A A T T G G A T G G T G G T A C C A G A T A T G C A G C C T C C G T G A G G C C G A T T C A C C A T C T C C A
G A G A C A G C C C A A G B A C T C C C T G T A T C T G C A A T G A A C A G T C T G A G A C C C G A G G C C T T G T A T T A C T G T C C G A G A G G A T G G T A T A G T G G G C C C G G T G G A C
A T G G G C T A C T G G G C C G A G G A C C C T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:204) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:209-211)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S
W Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T
A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C A S L V S D F S V V F G G G T K V T
V L G

V_L (SEQ ID NO:213) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:218-220)

C A G G C T G T G A C T C A G C C G T C C T C C G T G T G G G T C C C T G G A C A G T C G A T C A C C A T C T C C T G C A C T G G A C C C A G C G T G A C C T T A T A C T T T G T C T C
C T G G T A C C A A C A C A C C C A G G C A A A C C C C A A C T A T A T T A T G A T G T C A A T A A G G G C C C T C A G G G T T C T A A T C G C T T C T C T G G C T C C A A G T C T G G C A A C A
C G G C C T C C C T G A C C A T C T G G G C T C C A G G C C G A G A C C G A G T C G A T T A T T A C T C C C T C C T C C G A C T C T C T G T G G T A T T G G C G A G G A C C A A G G T C A C C G T C C T A G G T

图 7 (续)

166B06

V_H (SEQ ID NO:221) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:224-226)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W
V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G W V T M T R
D M S N T T A Y M E L P R L R D D T T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I
W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:230) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:233-235)

GAGTGCAGCTGTTGAGTCTGGGGCTGAGTGAAGCCCTGGGCCCTCAGTGAAGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACCTG
GGTCCACAGACCCCTGGACAGGGTTGAGTGGATGGGTAACCCCTGACACTGGTGGCACAGATACCGCGAGAAGTTTCAGGCTGGTCCACAATGACCA
GGGACATGTCCACACACAGCCACAGCTACATGGAGCTGCCAGGCTGAGAGACGACACCGCCGCTATATTACTGTCCGAGAGATCTAACTGGATTGTGATCCCTTTGAT
ATCTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTCAACCCCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:222) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:227-229)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G N N F R N K R V H W Y Q
Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L
T I S R V E A G D E A D F Y C Q V W D L F N D N G V F G G T K L T V L
G

V_L (SEQ ID NO:231) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:236-238)

CAGTCTGTCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCAGGAAAGACGGCCAGGATTTACTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGTACACTGGTATCA
GCAGAGCCAGGCCAGCCCTGCTGGTCACTATATGACTCAGACCCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTTGGTCCGCTCTGGAAACACGGCCACCC
TGACCATCAGCAGGGTCCAGGCCGGGATGAGCCGACCTTTACTGTCCAGGTGGGATCTCTTCACCAACGACCGGGTGTGGCCGAGGACCAAGCTGACCGTCTCTAGGT

图 7 (续)

166G05

V_H (SEQ ID NO:239) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 242-244)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W V
R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F Q G W V T M T R D M
S N T T A Y M E L P R L R D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q
G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:248) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 251-253)

GAGTGCAGCTGGTGCAGCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCCTGTCCAGCTTCTGGATACACCTTCAGCGGATACTATAATTCACCTGGGT
GGACAGACCCCTGGACAGGGTTGAGTGGATGGATGGGTCAACCTGACACTGGTGGCACAAGATAGCGGCAGAAAGTTTCAGGGCTGGGTCAAAATGACACGGGACA
TGTCCACACCCACAGCTACATGGAGCTGCCAGGCTGAGAGACGACACGGCCGTATATTACTGTGGAGAGATCTAACCTGGATTTGATTCCTTTTGAATCTGGGGC
CAGGGAACCCCTGGTCAACCCCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:240) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 245-247)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G G N N F R R N K R V H W Y Q Q
R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I
S R V E A G D E A D F Y C Q V W D F L T D S G S F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:249) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 254-256)

CAGTCTGTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCGAGGAAGACGGCCACAATTAAGTGGGGGAACAACCTTCGAAATPAAAGAGTACACTGGTATCAGCA
GAGCCAGCCCGGCGCTGTCTGGTCAATTAATGATTCAGACGGCCCTCAGGGATCCTGAGCCATCTCTGGCTCCCGCTGGGAACAGCCACCCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCAGCCCGGGATGAGCCGACTTTTACTGTGAGTGGGATTCCTCACCAGCTGGGGTCGTTCCGGGGAGGACCAAGCTGACCCCTCCTAGGT

图 7 (续)

375G06

V_H (SEQ ID NO:257) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 260-262)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W
V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G W V T M T R
D M S N T T A Y M E L P R L R D D T A V Y Y C A R D L T G Y D Y Y D R
W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:266) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 269-271)

GAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGTGAAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGTCAGGCTTCCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACTG
GGTCCGACAGACCCCTGGACAGGGTTGAGTGGATGGTGGTCAACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCAGAAAGTTTCAGGGTGGGTACAAATGACCA
GGGACATGTCCACACCACAGCCTACATGGAGTCCCCAGGCTGAGAGACGACACGGCCGTATATTACTGTGGGAGAGATCTAATCTGGATACGACTACTACGAC
CGGTGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCCTCA

V_L (SEQ ID NO:258) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 263-265)

Q S V L T Q P P S M S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y Q
Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L
T I S R V E A G D E A D F Y C Q V W D F L A D E A M F F G G T K L L T V L

V_L (SEQ ID NO:267) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 272-274)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCCCCTCAAATGTCAGTGGCCCCAGGAAGACGGCCACCGATTACCTGTGGGGAACAACCTTCGAAATAAAGAGTACACTGGTATCA
GCAGAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATTATGATTAGATTCAGACGGCCCTCAGGATCCCTGAGCGATCTCTGGTCCCGCTGGGAACACGGCCACCC
TGACCATCAGCAGGCTCAGCCGGGATGAGCCGACTTTTACTGTCAAGTGTGGGATTTCCCTCCCGACGAGCGGATGTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTTAGT

图 7 (续)

376B10

V_H (SEQ ID NO:275) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:278-280)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H
W V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F O G W V T M
T R D M S N T T A Y M E L P G L R R D D T A V Y Y C A R D L T G Y D Q
Y T A W G Q T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:284) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:287-289)

G A G T C A G C T G G T G C A G T G A G A G C C T G G G C C T C A G T G A A G G T C T C T G T C A G G C T T C T G G A T A C A C C T T C A G C G A T T A C T A T T C A
C T G G T C C G A C A G C C C C A G G A A G G T T G A G T G G A T G G G T C A C C C T G A C A C T G T G G C A C G A G A T A C G C G A G A G T T C A G G C T G G G T C A C A A
T G A C C A G G G A C A T G T C C A C A C C A C A G C C T A C A T G G A G T G C C C G G C T G A G A C C A C G C C C T A T T A C T G T G C G A G A G A T C T A A C T G G G T A C G G A C
C A G T A C A C G G C C T G G G G C C C A G G A A C C C T G G T C A C C G T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:276) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:281-283)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G G N N F R R N K R V H W Y
Q Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A
T L T I S R V E A G D E A D F Y C S T F D P F T D R R P L F G G T K L
T V L G

V_L (SEQ ID NO:285) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:290-292)

C A G T C T G T G A C T C A G C C C C T C A G T C A G T G T C A G T G C C C C A G G A A G A C G G C C A C G A T T A C C T G T G G G G A A C A C A C T T C G A A A A A A G A G A C A C T G G T A
T C A G C A G G C C C A G C C C C T G C C T G T C A T C T A T A T A G A T C A G A C C G G C C C T C A G G A T C C C T G A G C G A T T C T G G C T C C C G T C T G G G A C A C C G G
C C A C C C T G A C C A T C A G C A G G T C A G C C C G G G A T G A G C C C A C T T T A C T G T A G C A C C T T C G A C C C C T T C A C T G A T C C T C C G C T G T C G G C G G A G G A C C A A G
T C G A C C C T C C T A G G T

图 7 (续)

354A08

V_H (SEQ ID NO:293) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 296-298)

QVQLVQSGAEKRPFGASVKVSKASGYTFTDYYMHVVRQAPGQGLEWVWVGINPETGGAEYAOKERGRVTRDRDTSINTAYMELSRLGSDDTAVYYCAREPERFESGSTG
QVWGRGTMVTVSS

V_H (SEQ ID NO:302) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 305-307)

CAGGTCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGHAGCCCTGGGGCCCTCAGTGAAGGTCCTCGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCCGACTACTATATGCACTG
 GGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGGATGGATCAACCCCTATACCTGGTGGCCATCTATGCACAGAGATTTTCGGGGCCAGGGTCACAAATGACCA
 GGGACAGTCCATCAACACACAGCCTACATGGAGCTAAGCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGGGAGAGAACCCIGAAAGATTCGGGGACCTCCACG
GGGCAGGTCTGGGGCCGGGACAAATGGTCACCCGTCCTCGAGT

V_L (SEQ ID NO:294) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 299-301)

QAVLTQPSSVSGAPRQRVTSCTGSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNISNRESQVDPDRFSGSKSGLTGLQAEDEADYCYYHMDKEOSGYFCTGTQTLVLSA

V_L (SEQ ID NO:303) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 308-310)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCCCAAGGCAAGGGTCACCATCTCCTGCACITGGGAGCAGCTCCCAACATCGGGCAGGTTATGGTGTACA
 CTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCAACTCCTCATCTATGGTAAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCCTGGCTCCAAAGTCTGGACCT
 CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATATTACTGCTACCACTGGGCAAGGAGCAGAGTGGTAAATGCTTTCGGAACTGGGACCCAG
 CTCACCGTTTTAAGTGCG

图 7 (续)

355E04

V_H (SEQ ID NO:329) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 332-334)

QVQLVQSGAEVKKPKASVKVSCKASGYTFTHYMHWRQAPGQGLEWVGINPITGGAFLYAKQKFOGRVTMRDTSINPAYMELSRIGSDDTAVVYICAREPEKFDSPN
AEIWRGRTMVTISS

V_H (SEQ ID NO:338) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 341-343)

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAANAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCCTCTGCAAGGTTCTGGATACACCTTCACCCACTATATATGCACTG
GGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGATGGGTGGATGGATCAACCCCTTACTGGTGGCCATTCTATGCCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACAATGACCA
GGACACGTCCTCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGACTGGGATCTGACGACAGCCGCGTGTATTATGTGCGGAGAGAACCCIGAAAATTCGACTCGCCGAAAC
GCCGAGATCTGGGGCCGGGACAATGGTCACCATCTCGAGT

V_L (SEQ ID NO:330) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 335-337)

QAVLTQPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRPESGVPDRFSGSKGTSASLAITGLQAEDEADYYICOSYDSSLGIVFGTGLTLVLSA

V_L (SEQ ID NO:339) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 344-346)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCCGAGGCGAGAGGGTCACCATCTCCCTGCCTGGGAGCAGCTCCGACACATCGGGCCAGGTATGGTGTACA
CTGGTACCAACAGCTTCAGGAACAGCCCCCAACTCCTCATCTATGEPAAACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTCAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCCTGATGGTATTGTCCTCGGAACCGGGGACCCAG
CTCACCGTTTAAAGTGGC

图 7 (续)

356A11

V_H (SEQ ID NO:347) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 350-352)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYMMHWVRQAFPGGLEWVGINPYTGSAFYAKFERGRVMTTRDTSINTAYMELSRLGSDDTAVVYCAREPE
KEDSDSDYWGRGTMVTVSG

V_H (SEQ ID NO:356) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 359-361)

CAGGTCAGGTGCTGCGCTGGGGCTGAGGTGAAGCCTGGGCCCTCAGTGAAGGCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTACTATAT
GCACTGGGTCCGACAGGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGGATCAACCCTATACTGGTAGCGCATCTATGGCACAGAGTTTCGGGGCAGG
TTACAATGACAGGGACAGCTCCATCAACAGCTACATGGAGCTGAGCACTGGATCTGACCACACGGCCGTGTATTTGTGCGAGAACCTGA
AAATTCGACTCCGACTCCGACTCTGGCCCGGGCAATGGTCACCGTCTCGGGT

V_L (SEQ ID NO:348) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 353-355)

QAVLTPPSVSGAPQRVTISCTGSSNIGAGGVHWYQLLPGTAPKLIIYDSSRPSGVPDRFSGKSGTSASIAITGLQEDEADYYCOSIDNSLSSVFGTQLVLSA

V_L (SEQ ID NO:357) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 362-364)

CAGGCTGTGCTCACGCCCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCTCGCACTGGAGCACTCCCACATCCGGGCAGGTTATGG
TGTACACTGGTACCAAGCTCCAGGAACAGCCCCCAACTCATCATATGGTAGCAGCAGCTCGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCGCTCCA
AGTCTGGCACTCAGCCTCCCTGGCATCACTGGCTCCAGGTGAGCTGATTATTACTCCAGTCCATGCACAGCAGCCTAGGGTTATGC
TTCGGAACTGGACCCAGCTCACCGTTTAAGTGG

图 7 (续)

GIL01

V_H (SEQ ID NO:365) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 368-370)

Q V Q L V E S G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y Y M S W I R Q
A P G K G L E W V S A I S G S G S T Y Y A D S V K G R I T I S R D N A K N S
L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G L W V W D P L D Y W G R G T L V T V
S S

V_H (SEQ ID NO:374) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 377-379)

CAAGTCCAGTGGTGGGGAGGCTTGGTCAAGCCCTGGAGGCTCCCTGACTCTCCTGTGCAGCCCTGGATTACCTTCAGTACTACTACATGAGCTGGATCCGGCCA
GGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTGTAGTGGTAGCACATACTACGAGACTCCGTGAGGGCGGATCACCATCTCCAGAGACACAGCCCAAGAACT
CACTGTATCTCCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACAGGGCGGTGTATTACTGTGGGAGGGCTTGGGTTGGGATCCCTGTGACTACTGGGGCAGAGAACCTGGTCAACGGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:366) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 371-373)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y Q Q K
P G K A P K L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L
Q P D D F A T Y Y C Q O Y S N Y P L T F F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:375) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 380-382)

GACATCCAGATCACCCAGTCTCCACCCCTGCTGCACTCTGTGGACAGAGTACCATCACCTCCGGGCGAGTGAGGATTTATCACTGGTGGCTGGTATCAGCAGAA
GCCAGGAAAGCCCCCTAACTCCTGTATATAAGGCTCTAGTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGTTCAGCCGACGTGGATCTGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCC
TGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTATFACCTGCCAACATATAGTAAATATCCGCTCACCTTCGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAAGT

图 8

G11L16

V_H (SEQ ID NO:383) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 386-388)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S W V
R Q A P G Q G L E W M G W I S A Y T G N T N Y A O K F Q G R R V T M T T D T
S T S T A Y M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R D R G Y Y D A F D I W G Q
G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:392) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 395-397)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAGAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGGCTCCTGCAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCCAGTATGGTATCAGCTGGGT
GCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGATGGATCAGCGCTTACACTGGTACACAACTATCCACAGAGTCCAGGGCAGAGTCCATGACCCACAGACA
CATCCAGGACAGCCACATGGAACCTGAGGAGCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCCGAGAGATCGTGGATACTATGATGCTTTTGTATATCTGGGGC
CAAGCACCCCTGGTCCACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:384) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 389-391)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y Q
Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G T E F T L T
I S S L Q P D D F A T Y Y C Q O Y S N Y P L T F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:393) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 398-400)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCTGTCTGCATCTGTGGAGACAGAGTCACCATCACCTGCCGGCCAGTGGGATTTATCACTGGTGGCTGGTATCA
GCAGAACCCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTAAAGCCCTAGTTAGCCAGTGGGTCCTCCATCAAGTTCCAGCCGCACTGGATCTGGGACAGAGTTCATCTCA
CCATCAGCAGCCCTGCAGCCGTGATGATTTTGCACCTTATTACTGCCAACATATAGTAAATATCCGCTCACTTCGGCGGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACGCT

图 8 (续)

GII45

V_H (SEQ ID NO:401) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:404-406)

Q M Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S N Y G M
Y W V R Q A P G K G L E W V A H I W Y D G S N E K Y A D S V K G R R M
T V S R R D N S K N T L L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E O H W
L T A F D I W G K G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:410) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:413-415)

C A G A T G C A G C T G T G G A G T C T G G G G G A G C C T G C C A G C C T C C T G A G A C T C C T G T G C A G C C T C T G G A T T C A C C T T C A G T A A C T A T G G C A T
G T A C T G G G T C C G C C A G G C T C A G G C A A G G G G T G G A G T G G C A C A T A T T G G T A T G A I G G A G T A T G A A A A G T A T G C A G A C T C C G T G A G G G C C G A A
T G A C C G T C C A G A G A C A T T C C A G A C A C G T T G T A T T G C A A T G A C A G C C T G A G A G C C G A G G A C A G C G G C T G T A T T A C T G T C C G A C A G A C A A C A C
T G G A T T A C T G C T T T G A T A T C T G G G G C A A G G A A C C T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:402) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:407-409)

Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y
V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y E G S K R P S G V S N R F S G S K
S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S T R V F G
G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:411) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:416-418)

C A G T G C C C T G A C T C A G C C T C C G T G T G G T C T C C T G G A C A G T C G A T C A C C A T C C T G C A T G G A C C A G C A G I G A C G T G G T G T A T A C T A
T G I C T C C T G G T A C C A C A C A C C C A G G A A G C C C C A A C T C A T G A T T A T G A G G G C A T A A G C C C T C A G G G T T C T A A T C G C T T C T G G C T C C A
A C T G G C A C A C G G C C T C C C T G A C A A T C T C T G G C T C C A G G C T G A T T A C T A C T G C A C T C A T A T A C A C C A G G A C A C T C G A G T T T C
G C C G A G G A C C A A G C T G A C C C T C T A G G T

图 8 (续)

GIL60

V_H (SEQ ID NO:419) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 422-424)

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I S R D N
A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y H C A R G W Y S G S F Y Y F G Y W
G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:428) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 431-433)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGGCGGGGAGGTGTGGTACGGCCCTGGGGGCTCCCTGAGACTTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGACGATATGGCAATGAACTGGGTC
CGCCAAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGCTCTGGTGTAAATGGATGGTGGTACGAGATTATGCAGCCCTCCGTAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAC
GCCAAGAATCCCTGTATCTGCAATGAAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCCTGTATCACTGTGCAGAGGATGGTATAGTGGAGCTTCTACTACTTTGGCTACTGG
GGCCGAGGAACCTGGTCAACCGTCTCCICA

V_L (SEQ ID NO:420) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 425-427)

Q A A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
Y Q Q H P G K A P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:429) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 434-436)

CAGGTGGGTGACTCAGCCGCCCTCCGTGTGGTCTCCCTGGACAGTCGATCACCATCTCTGCACTGGAGCCAGGGTGACGTGGTGTATATACTTTGTCCTGG
TACCACACACCCAGGCAAGCCCCAACTCATAATTTATGATGTCATAGCGGCCCTCAGGGTTTCTAATCGCTCTCTGGCTCCAAGTGGCAACACGGCCTCC
CTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTATTACTGACGTCATATACAGCACCTTCTCTGTGGHATTTGGCGGAGGACCAAGCTGACCCCTCCTAGGT

图 8 (续)

GIL92

V_H (SEQ ID NO:455) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:458-460)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y M H W V R
Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A O K F R G R V T M T R R D T S I
S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E K F D F W G G D N W G R G
T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:464) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:467-469)

CAGGTGCAGCTGGTGGCTGAGTGAAGAGCC TGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTACCGACTACTATATGACTGGGTGCC
ACAGCCCTGGACAAGGCTGAGTGGATGGATCAACCTTAFAC TGGGGCCATCTATGCCAGAGTTTCGGGGCAGGTCACAATGACCCAGGGACACGTCCA
TCAGCAGCC TACATGGAGCTGAGCAGACTGAGATCTGACGACACGCGCTGTATATTTGTGCCAGAGACTGAAAAATTCGATTTTGGGGGGTGGACAACTGGGGCCGG
GGGACATGGTCACCGTCTCC TCA

V_L (SEQ ID NO:456) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:461-463)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H W Y
Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S S G S K S G T S A S L A
I T G L Q A E D E A D Y Y C O S Y D S S L S G Y V F F G G G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:465) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:470-472)

CAGGCTGTGCTCAGCCGCTCAGTGTCTGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCAACATCTCCTGCAC TGGGAGCCACACATCGGGCCAGGTATGGTGTACACTGGTA
CCACAGTCCAGGACAGCCCCAACTCCTCATCTATGGTACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGG
CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTA TCTCCACTATGACAGCAGCCTGAGTGGTATGCTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCGTCTCTAGGT

图 8 (续)

062A09

V_H (SEQ ID NO:473) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 476-478)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S W
V R Q A P G Q G L E E W M G W V S A Y T G N T N Y A O K F O G R V T M T T
D T S T S T A Y M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R D R G Y Y D A F D I
W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:482) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 485-487)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGCTGGAGCTGAGTGAAGAAGCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTCTGGTTACACCTTTACCAAGTTAIGGTATCAGCTG
GGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGATGGGTGAGCTGGTACACTGGTAAACAACTATGACACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCCACCATGACCA
CAGACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGGAAGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATTACTGTCCGAGAGATCGTGGATACTATGATGCTTTTGT
ATCTGGGGCCCAAGGCACCCTGGTCAACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:474) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 479-481)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y
Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G T E F T
L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q O M G E Y N A T F F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:483) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 488-490)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCTGCTGCATCTGTTGGACACAGATCACCATCACCTGCGGGCCAGTGGGGTATTTATCACTGGTTGGCCTGGTA
TCAGCAGAACCCAGGAAAGCCCTAACTCCTGATCTATAGCCCTAGTTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGTTACGGCCAGTGGATCTGGGACACAGATTCA
CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTATTACIGCCCAAAATGGGCGAGTCAAGCCACTTCGGGGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACGT

图 8 (续)

087B03

V_H (SEQ ID NO:491) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:494-496)

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I S R D N
A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y H C A R G W Y S G A A W N M G Y W
G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:500) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:503-505)

G A G T G C A G C T G G T G G A G A G G G G G T G G T A C G G C C T G G G G G T C C T G A G A C T C T C T G T G C A C C T C T G G A T T C A C C T T T G A C G A T T A T G G C A T G A A C T G G G T C
C G C A A G C T C C A G G A G G G T G G A G T G G T C T G G T G T A A T T G G A T G G T G T A C C A G A G A T T A T G C A G C C T C C G T G A G G S C C G A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A C
G C C A G A A C T C C C T G T A T C T G C A A T G A A C A G T C T G A G A C C G A C A C G G C C T T G T A T C A C T G T C G G A G A G G A T G G T A T A G T G G G G C C C G G T G G A C A C A T G G G C T A C T G G
G G C C G A G G A C C C T G G T C A C C G T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:492) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:497-499)

Q A A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
Y Q Q H P G K A P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:501) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:506-508)

C A G G T G C C T A C T C A G C C C C C T C C G T G T C T G G T C C T G G A C A G T C G A T C A C C A T C T C T G C A C T G G A G C C A G G G T G A C T T G G T G C T T A T A A C T T T G T C T C C T G G
T A C C A A C A C A C C A G G C A A G C C C C A A C T C A T A A T T A T G A T G T C A T A A G C G G C C C T C A G G G T T C T A A T C G C T T C T C T G C C C A G T C G G C A C A C G G C C T C C
C T G A C C A T C T C T G G C T C C A G C C G A G G A C G G T G A T T A T T A C T G C A G C T C A T A T A C A G C A C C T T C T G T G G A T T T G C C G A G G G A C C A A G C T G A C C C T C C T A G G T

图 8 (续)

166B06

V_H (SEQ ID NO:509) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:512-514)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S D Y Y I H W V
R Q A P G Q G L E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F O G R R V T M T R R D M
S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q
G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:518) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:521-523)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCACTGAAGTCTCTTAAGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACCTGGGT
GCCACAGGCCCTGGACAGGGTGGAGTGGATGGTCAACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCCAGAGTTTCAGGCCCCGGTTCACATGACCCAGGGACA
TGTCATCTCCACAGCCTACATGGAGCTCCAGGCTGAGAGCGGACACAGCCGCTATTAATCTGTGGAGAGATCTAAGTGGATTTGATCCTTTTGATATCTGGGGC
CAGGGAACCTGGTCAACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:510) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:515-517)

S S V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N N F R N K V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S
R V E A G D E A D Y Y C Q V W D L L F N D N G V F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:519) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:524-526)

TCGTCGTGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCAAGTGGCCCCCAGGAAGACGGCCCGCATTTACCTGTGGGGAACAACACTTTCGAAATAAAGATACACTGTGTATCAGCA
GAAGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATTATGATTCAGACCGGCCCTCAGGATCCCTGAGCGATTTCTTGGCTCCCGCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCAGGCCGGGATGAGCCGACTATTACTGTCAAGTGGGATCTCTCAACGACAAACCGCGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGCTCCTAGGT

图 8 (续)

166G05

V_H (SEQ ID NO:527) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:530-532)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S D Y Y I H W V R
Q A P G Q G L E W M G W V N P D T G G T R Y A O K E O G R V T M T R D M S I
S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q G T L
V T V S S

V_H (SEQ ID NO:536) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:539-541)

CAGGTCAGCTGGYGCAGCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGTAGGCTTCGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACCTGGGTGCC
ACAGCCCCTGGACAGGGTTGGAGTGGATGGGTCAACCTGACACTGGTGGCAAGAATACGGCCGGGTTCAGGGCCGGGTCAACAATGACACCGGACATGTCCA
TCTCCACAGCCTACATGGAGCTGTCCAGGCTGAGAAGCGGACACGGCGGTATATTACTGTGCGAGAGATCTAATGATTGATCCCTTTGATACTGGGGCCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:528) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:533-535)

S S V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q K
P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S R
V E A G D E A D Y Y C O V W D F L T D S G S F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:537) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:542-544)

TCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCGCCAGGAAGACGGCCCGGATACCTGTGGGGBAACAACCTTCGAAVAAAGATACACTGGTATCAGCAGAA
GCCAGGCCAGGCCCTGTCTGTCATCTATATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCA
GGGTTCAGGGCCGGATGAGCCGACTATTACTCTCAGTGTGGGATTTCTCACCGACTCGGGTTCGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTAGGT

图 8 (续)

354A08

V_H (SEQ ID NO:545) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 548-550)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y M H W V R
Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A O K F R G R R V T M T R R D T S I
S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E R F G D S T G O V W G R G
T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:554) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 557-559)

CAGGTGCAGCTGGTGGCTGAGTGAAGAAGCCCTGGGGCCCTCAGTGAAGTCTCCGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGCACTGGGTGGC
ACAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAGTGGGTGGATGGATCAACCCCTTATACCTGGTGGGCACTTCTATGCCACAGAAGTTTCGGGGCAGGTCACAATGACCAGGGACACGTCCA
TCAGCACAGCCTACATGCAGCTGAGCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTTATGTCGAGAGAACCTGAAGATTCGGCGACTCCACGGGGCAGGCTCAGGGGCCCCGG
GGGACATTTGCTCACCCGTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:546) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 551-553)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H W Y
Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R R F S S G S K S G T S A S L A
I T G L Q A E D E A D Y Y C Y H W D K E O S G Y V F F G G G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:555) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 560-562)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCCCGCAGGGTCACCATCTCCCTGCCTGGGAGCAGCTCAACAATCGGGGCAGGTTATGGTGTACTGGTA
CCAACAGCTCCAGGARACAGCCCAACTCCCTCATCTATGGTACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGG
CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTATTTACTGCTACCACTGGGCAAGGAGCAGAGTGGTTATGTCTTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCCGTCCTAGGT

图 8 (续)

355E04

V_H (SEQ ID NO:581) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:584-586)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T H Y Y
M H W V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A Q K F Q G
R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E
P E K F D S P N A E I W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:590) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:593-595)

CAGGTGCGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGCCTTCGGATACACCTTCACCACACTACTAT
ATGCACTGGTGGACAGGCCCTGGACAGGCTTGTGGTGGATGGATCAACCCCTTATCTGGTGGGCACTCTATGCACAGAGTTCAGGGC
AGGGTCACATGACCAGGACAGCTCCATCAGCAGCCTACATGGAGCTGAGCTGAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGGGAGAGAA
CCTGAAAAATTCGACTCGCCGACCCGGAGATCTGGGGCCGGGGACATTGGTCACCCCTCCCTCA

V_L (SEQ ID NO:582) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:587-589)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y
G V H W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G
S K S G T S A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D S S L S G
Y V F G G T Q L L T V L G

V_L (SEQ ID NO:591) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO:596-598)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCCCAAGGGTCACCACTCCTGCCTGGGAGCAGCTCCACATCGGGCAGGTTAT
GGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCAGGAACAGCCCCCAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCCGATCTCTGGC
TCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCACTGGCTCCAGGCTGAGGCTGATTAATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGT
TATGTCCTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCCTCCTAGT

图 8 (续)

356A11

V_H (SEQ ID NO:599) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 602-604)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y Y M H W
V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G S S A F Y A O K F R G R V T M T R
D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E K F D S D S
D V W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:608) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 611-613)

CAGGTG CAGTGTG CAGTGTGGGGCTGAGGTGAAGACCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCACTGG
GTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAAGGCTTGAAGGATGGATCAACCTTACTGGTAGCGCATTCATGCACAGAAGTTTCGGGGCAGGTCACAAATGACCAGG
GACACGTCCTCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTTATGTCCGAGAGAACCTTGAAAAATTCGACTCCGACGACTCC
GACGTCGGGGCCCGGGACATGGTCACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:600) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 605-607)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H
W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G -D S N R P S G V P D R F S G S K S G T S
A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D N S L S G Y V F G G T Q L
T V L G

V_L (SEQ ID NO:609) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 614-616)

CAGGCTGTGCTCAGCCGCCGTCAGTGTCTGGGGCCCGCAGGAGGCTCACCATCTCTGCACITGGGAGCAGCTCCCAACATCGGGCCAGGTTATGGTGTACAC
TGGTACCACAGCTTCCAGGACAGCCCCAACTCCTCATCTATGCTGACAGCAATCGGCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCA
GCCTCCCTGGCCATCAGGCTCCAGGCTAGGCTGATTTACTCCACTCCATGACACGCTGAGGGTTAATGCTTCGGAGGTGGAGCCAGCTCACCGTCTCTAGGT

图 8 (续)

368D04

V_H (SEQ ID NO:617) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 620-622)

EVQLVESGGG VVRPGGSLRL SCAASGFTFD DYGMNWRQA FGKGLEVVSG

VNWNGGTRDY AASVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMSLRRAED TALIHCARGW

YSGAWNMGY WGRGTLVTVS S

V_H (SEQ ID NO:626) 其中 H1、H2 和 H3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 629-631)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGGGGGGCTGGTGAGACCAGGGCGAGCCTGAGACTGAGCTGCGCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTAGCGGCATGAA
CTGGGTGAGGCAGGCCCCAGGCAAGGCTGGAGTGGGTGCCGGGTGAACGAAAGGGGACCCAGAGACTAGCGCGCCTCTGTGAAAGGGCAGATTACCCA
TCAGCCGGGACAAACCCCAAGACAGCCTGTACTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCCTGTACTCCACTGCGCCAGAGGCTGGTACAGCGGGAGCC
GCCTGGAACATGGGCTACTGGGCCAGAGGCCACCCCTGGTCAACCGTGTCCAGC

V_L (SEQ ID NO:618) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 623-625)

QAALTQPAV SGPFGQSITI SCTGASGDVIG AYNFVSWYQQ HPGKAPKLLI

YDYNKRPESGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC ASIVSDEFSVY

FGGGTKLTVL

V_L (SEQ ID NO:627) 其中 L1、L2 和 L3 以下划线标出 (分别为 SEQ ID NO: 632-634)

CAGGGCCCTGACCCAGCCCGGCGGCTGTGGCAGCCAGGCCAGGATCACCATCAGCTGCACCAGGGCCAGGGCGGATGTGGCGCCCTACAACCTTCGT
GTCCYGGTATCAGGACACCCCGCAAGGCCCAAGCTGATCATCTACGACGTAACAAGAGACCCAGCGCGGTGCCAACAGATTACGGCCAGCAAGAGCCG
GCAACACCCCGCCTGACCATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGACGAGCCGACTACTGTGCGCCAGCCCTGGTGTCCGACTTCAGCGGTGGTGTTCGGCCGGAGCC
ACCAAGCTGACCCGTGCTG

图 8 (续)

GIL45

SEQ ID NO:43

Q M Q L V Q S V Q S G G Q A V G V V Q P G R G R S L R A L H L S C A A S G F T F S
 N Y G M Y W V R M T E Q T V S R D I T A F D I W T Q G G T L Y L Q M N S L R R A E K Y
A D S V K G C A G G S G G G G S Q S V L W T Q P A S I W Q G T L N S L T V S A S S E D
 T A V Y Y C A G S G G G G S Q S V L W T Q P A S I W Q G T L N S L T V S A S S E D
 G G S G A G S G G G G S Q S V L W T Q P A S I W Q G T L N S L T V S A S S E D
 S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S G S G S K S Y T T R S L Y L Q M N S L T V S A S S E D
 K L M I Y E G S K R P S G V S N R R F S G S G S K S Y T T R S L Y L Q M N S L T V S A S S E D
 I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S L Y L Q M N S L T V S A S S E D
 L T V L G A A H

SEQ ID NO:52

CAGATGACGCTGGTGCAGTCTGGGGAGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT
 CCTGAGACTCTCCGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCACTTCACTAAGTATGG
CATGACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGTGGCA
 CATATTGGTATGATGGAAGTATGAAAAGTATGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGAATGACCGTCTCCAGAGACAATCCAGGAACACCGTTGATTTGCA
 AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGGACA
 GAGCAACACTGGATTACTGCTTTTGTATCTGGGGCAAGGCACCCCTGG
 TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGGCGTTCAAGCCAGGTGGCAGCCGGCGG
 TGGCGGATCGCAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCCTCCGTCTTGGGTCT
 CCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACI~~GG~~AACAGCAGTGCCTTG
 GTGGTTATACTAATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGCCCC
 CAAACTCATGATTTATGAGGGCAGTAAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAAT
 CGCTTCTGCTCCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACAAATCTCTG
 GGTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTA~~TACTG~~CAGCTCATATACAAC
CAGGACACTCGAGTTTTCGGGGAGGGACCAAGCTGACCCGCTCCTAGGT
 GCGGGCGGCA

图 9 (续)

GIL60

SEQ ID NO:61.

E V Q L V E S G G Q A P G V V R K G L E G S L V S L R S L Y L S V C N G A A S G L G G T R A D
 D Y G M N W V R F R G T I S R G A P G L E W N S V S L G Y L W G R M A G N S G L R A E D
 A S V K G C A R G S G T W Y S G S G A S G D V G A Y N R Y L S V L Q M N G P W S K S V V
 T A L Y Y C A G S G G S G G G G T G A S G A S G D V G A Y N R Y L S V L Q M N G P W S K S V V
 S G G Q S I T I I Y D V N K R P S G V C S S S Y T S S G T S G S Q S V G P T A G
 K T P K L I I Y D V N K R P S G V C S S S Y T S S G T S G S Q S V G P T A G
 S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S S Y T S S G T S G S Q S V G P T A G
 G T K V T V L G A A

SEQ ID NO:70

GAGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGTGTGGTACGGCCCTGGGGGGT
 CCTGAGACTCCTGTGAGCCCTCTGGATTCACCTTGACGATTATGG
 CATGAAGTGGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCT
 GGTCTAATGGGAATGGTGGTACCAGATATGCAGCCCTCCGTGAAGG
 GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAGCCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
 AATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTGTATTACTGTCCGAGA
 GGATGGTATAGTGGGAGCTTCTACTTCTGGCTACTGGGGCCGAGGAA
 CCTGGTCAACCGTCTCGAGTGGAGGGGGGGTTCAGGGGGAGGTGGCTC
 TGGCGGTGGCGGAAGTGCACAGGCTGTCTGACTCAGCCGCTCCCTCCGTG
 TCTGGTCTCTGGACAGTCCATCACCATCTCTCTGACTGGAGCCAGCG
 GTGACGTTGGTCTTATACTTTGCTCTCTGGTACCAACAACACCCAGG
 CAAACCCCAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGGGCCCTCAGGG
 GTTCTAATCGTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTGA
 CCATCTCTGGCTCCAGGGCCGAGGACGAGTGTGATTTACTGACGCTC
 ATATACAAGCACCTCTCTGTGGTATTGGCGGAGGACCAAGGTCAAC
 GTCCTAGGTGCGGCC

图 9 (续)

GIL92

SEQ ID NO:97

Q V Q L V R Q S G A P G Q E V K L E V K K P W G A S W L S R R L V L G S Y T S C K A S G Y T F T D Y Y
M H W V R Q A P G Q I N T A Y M E L S R R T V S S G D T A F Y A Q K F R G
R V T M T R D T S I N T A Y M E L S R R T V S S G D T A F Y A Q K F R G
P E K F D F W G G D N W G R G T M V V T M V S S G D T A F Y A Q K F R G
G G G S A Q A V L T Q P S S V S G A P K L L Q A A
I G A G Y G V H W Y Q Q L P G T A P G L L Q A A
D R F S G S K S G T S A S L A I T V L S A A
S S L S G Y V F G T G T Q L L T V L S A A

SEQ ID NO:106

CAGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCTGGGGCTC
AGTGAAGTCTCCGCAAGGCTTCGGATACACCTTCACCCACTACTATA
TGCACCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGTAGTGGTGGATGG
ATCAACCTTATACCTGGTGGGCTTCTATGACAGAACTTCGGGGCAG
GGTCAACATGACAGGACCGTCCATCACACAGCCATACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTAATTGCGGAGAGAACCT
GAAAAATCGATTTTGGGGGGTGGACAACTGGGGCCGGGGGACAAATGGT
CACCGTCTGAGTGGAGGGGGGGTTCAGGGGAGGTGGCTTCGGCGGTG
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCTCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGCTCACCATCTCCCTGACCTGSSAGCAGCTCCAACTCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCACAGCTTCACAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCCTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCGAGTCCCTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTATGTCCTGGAACTGGGACCCAGCTCACCCTTTAAGTGGC
GCCGCA

图 9 (续)

097D09

SEQ ID NO:115

EVQLVESGGGLVTPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGRGLEWVSAIS
GSGGSTYYADSVKGRITISRDNAKNSLYLQMSSLRSEDTAVYYCARGLWVWD
PLDYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRVTIT
CRASEGIYHWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSGSGFGTDFTLT
ISSLPDDFATYYCQOYSEFAWTFGGGTKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:124

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCACGCCTGGAGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATCACCTTCAGTGACTACTA
CATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCA
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGGATCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA
AATGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA
GGGCTTTGGGTTGGGATCCTCTTGACTACTGGGGCAGAGGAACCCTGG
TCACCGTCTCTTCAGGTGGGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGG
TGGCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCACCCTGTCTGCA
TCTATTGGAGACAGAGTACCATCACCTGCCGGCCAGTGAGGGTATTT
ATCACTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAACT
CCTGATCTATAAGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAAGGTC
AGCGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC
AGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAACAATACAGCGAGTTCGC
CTGGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGCGGCCGCA
CAT

图 9 (续)

062A09

SEQ ID NO:133

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGW
SAYTGNTNYAQKFOGRVTMTTDSTSTAYMELRGLRSDDTAVYYCARDRGY
YDAYDIWGQGLVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRV
TITCRASEGIYHWLAWYQOKPGKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSGSGFGTD
FTLTISSLOPDDFATYYCQOMGEYNATIGGGTKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:142

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAGCGCTTACACTGGTAACACAAACTATGCACAGAAGTTCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGA
GGGGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTATGATATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGT
CTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTATTGGA
GACAGAGTCACCATCACCTGCCGGCCAGTGAGGGTATTTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAAGGTCAGCGGCAGTGGA
TTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATGGGCGAGTACAACGCCACCATCGGCG
GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

062G05

SEQ ID NO:151

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI
SAYTGNTNYAOKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDRGY
YDAFDIWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRV
TITCRASEGIYHWLAWYQOKPGKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSGSGFGTD
FTLTISSLQPDDFATYYCQOMGEWKAAFGGGTKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:160

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG
ATCAGCGCTTACACTGGTAACACAACTATGCACAGAAGTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCTACATGGAACTGA
GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTTCGATATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGT
CTCCTCAGGTGGGGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTATTGGA
GACAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATTTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAAGGTCAGCGGCAGTGGA
TTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATGGGGGAGTGGAAGGCGGCCTTCGGCG
GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

087B03

SEQ ID NO:169

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRSLCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSGV
NWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGWYS
GAAWNMGYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSSAQAVALTQPSSVSGSPGQ
SITISCTGASGDVGAYNEVSWYQOHPGKTPKLIIDVNRPSGVSNRFSGS
KSSNTASLTISGLQAEDESYYCSSYTSTFSVVFGGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:178

CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGGCATGAACTGGG
TCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTGTTAATTGGAATGG
TGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC
AACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGG
CCTTGTATTACTGTGCGAGAGGATGGTATAGTGGGGCCGCGTGGAACATGGGCTA
CTGGGGCCGAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGA
GGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCCG
TGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAGCCAGCGGTGA
CGTTGGTGCTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAACACCAGGCAAACCCCC
AAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCT
CTGGCTCCAAGTCTAGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCCGA
GGACGAGTCTGATTATTACTGCAGCTCATATAACAAGCACCTTCTCTGTGGTATTT
GGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

367D04

SEQ ID NO:187

EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSG
VNWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGW
YSGSPWSLGHWGRGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSSGGGS
GGGSAQAVLTQPSSVSGSPGQSVTISCTGASGDVGAYNEVSWYQQHPGK
TPKLIIYDVKRPSGVSNRFSKSGNTASLTISRLQAEDESDYCSSYT
SRYTTEFGGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:196

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATCACCTTTGACGATTATGG
CATGAACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCT
GGTGTTAATTGGAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGG
GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
AATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGA
GGATGGTATAGTGGGAGCCCGTGGTCGCTGGGCCACTGGGGCCGAGGAA
CCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTC
TGGCGGTAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTAGCGGAGGTGGCTCTAGCGGA
GGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGT
CCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGGTCACCATCTCCTGCCTGG
AGCCAGCGGTGACGTTGGTGCTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAA
CACCCAGGCAAAACCCCAAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGC
CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC
CTCCCTGACCATCTCTAGGCTCCAGGCCGAGGACGAGTCTGATTATTAC
TGCAGCTCATATACATCGAGGTACACGACCGAGTTTGGCGGAGGGACCA
AGGTCACCGTCCCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

368D04

SEQ ID NO:205

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSG
VNWNNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGW
YSGAAWNMGYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGGSGGGGS
AQAVLTQPSSVSGSPGQSITISCTGASGDVGAYNFVSWYQQHPGKTPKLI
IYDVNKRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDESDYCASLVSDFSV
VFGGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:214

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATCACCTTTGACGATTATGG
CATGAACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCT
GGTGTTAATTGGAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGG
GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
AATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTACTGTGCGAGA
GGATGGTATAGTGGGGCCGCGTGGAACATGGGCTACTGGGGCCGAGGAA
CCCTGGTCACCGTCTCGAGTGGAGGCGGCGTTCAGGCGGAGGTGGCTC
TGGTGGTAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT
GGCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCCTCCGTGCTGGGT
CCCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCCTGGAGCCAGCGGTGACGT
TGGTCTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAACC
CCCAAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTA
ATCGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACCAGGCCCTCCCTGACCATCTC
TGGGCTCCAGGCCGAGGACGAGTCTGATTATTACTGCGCCTCCCTCGTC
TCCGACTTCTCTGTGGTATTTGGCGGAGGACCAAGGTCACCGTCCTAG
GTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

166B06

SEQ ID NO:223

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFSSDYYIHWVRQTPGQGFFEWMGWV
NPDTGGTRYAOKFOGWVTMTRDMSNTTAYMELPRLRDDDTAVYYCARDLTG
FDPFDIWGQTLVTVSSGGGSSGGGSSGGGSSAQSVLTQPPSVSVAPGKTA
TITCGGNFRNKRVHWYQORPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGSRSGNT
ATLTISRVEAGDEADFYCOVWDLFNDNGVFGGTKLTVLGAAAH

SEQ ID NO:232

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGCGACAGACCCCTGGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGCGCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCAGGCTGAGAGACGACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTA
ACTGGATTTGATCCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGCGGCAGTTCAGGTGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCACGATTACCTGTGGGGGAAACAACTTTCGAAATAAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGGATGA
GGCCGACTTTTACTGTCAGGTGTGGGATCTCTTCAACGACAACGGCGTGT
TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

166G05

SEQ ID NO:241

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFSDIYIHWVRQTPGQGFEWMGWV
NPDTGGTRYAQKEOGWVTMTRDMSNTTAYMELPRLRDDTAVYYCARDLTG
FDPFDIWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSAQSVLTQPPSVSVAPGKTA
TITCGNNFRNKRVHWYQQRPGQAPVLVIIYDSDRPSGIPERFSGSRSGNT
ATLTISRVEAGDEADFYCQVWDELTDSGSFGGGTKLTVLGAAAH

SEQ ID NO:250

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGCGACAGACCCCTGGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGCGCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCAGGCTGAGAGACGACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTA
ACTGGATTTGATCCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGCGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCACAATTACCTGTGGGGGAAACAACTTTCGAAATAAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCGCCTGTCCTGGTCATCTAT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGGATGA
GGCCGACTTTTACTGTCAGGTGTGGGATTTCTCACCGACTCGGGGTCCGT
TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

375G06

SEQ ID NO:259

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFSDYYIHWVRQTPGQGFVWGW
VNPDTGGTRYAOKFOGWVMTTRDMSNTTAYMELPRLRDDDTAVYYCARDL
TGYDYYDRWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSA
SVLTQPPSMSVAPGKTATITCGGNFERNKRVHWYQORPGQAPVLVIYYDS
DRPSGIPERFSGSRSGNTATLTI SRVEAGDEADFYCOVWDFLADEAMFGG
GTKLTVLGAHAH

SEQ ID NO:268

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCAGTGGGTGCGACAGACCCCTGGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTC AACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGCGCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGT CACAATGACCAGGGACATGTCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCAGGCTGAGAGACGACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTA
ACTGGATACGACTACTACGACCGGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGCGCGGTT CAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGTGGAG
GTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAG
TCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAATGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CACGATTACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAAGAGTACACTGGT
ATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCCTGGTCATCTATTATGATTCA
GACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCTCTGGGAA
CACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGATGAGGCCGACT
TTTACTGT CAGGTGTGGGATTTCCCTCGCCGACGAGGCGATGTTCGGCGGA
GGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

376B10

SEQ ID NO:277

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFSDYYIHWVRQTPGQGF
EWMGWVNPDTGGTRYAOKFOGWVTMTRDMSNTTAYMELPGLR
DDDTAVYYCARDL
TGYDQYTAWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSAQSVLTQPPSV
SVAPGKTATITCGNNFERNKRVHWYQORPGQAPVLVIYYDS
DRPSGIPERFSGSR
SGNTATLTISRVEAGDEADFYCSTFDPFTDRPLFGGGTKLTVL
GAAAH

SEQ ID NO:286

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGCGACAGACCCAGGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCTGACACTGGTGGCAGGATACGCGCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCGGGCTGAGAGACGACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTA
ACTGGGTACGACCAGTACACGGCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGCGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCACGATTACCTGTGGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCCTGGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGGATGA
GGCCGACTTTTACTGTAGCACCTTCGACCCCTTCACTGATCGTCCGCTGT
TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGCGGCCGCACAT

图 9 (续)

354A08

SEQ ID NO:295

QVQLVQSGAEKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWVGWIN
PYTGGAFYAOKFRGRVTMTRDTSINTAYMELSRLGSDDTAVYYCAREPERF
GDSTGOVWGRGTMVTVSSGGGGSGGGSGGSRSAQAVLTQPSSVSGAPRQR
VTISCTGSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSK
SGTSASLAITGLQAEDEADYCYHWDKEOSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:304

CAGGTCCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATAT
TGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCTTATACTGGTGGCGATTCTATGCACAGAAGTTTCGGGGCAG
GGTCACAATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTAA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGAACCT
GAAAGATTCGGCGACTCCACGGGCAGGTCTGGGGCCGGGGGACAATGGT
CACCGTCTCGAGTGGGGCGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCAGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTGAGTGCTGGGGCC
CCAAGGCAGAGGGTACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTATGGTGTACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTACTGCTACCACTGGGACAAGGAGC
AGAGTGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCCAGCTCACCGTTTAAGTGCG

图 9 (续)

355B06

SEQ ID NO:313

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFDYYMHVVRQAPGQGLEWVGI
NPYTGSAFYAOKFRGRATMTRNTSINTAYMELSRIGSDDTAVYYCAREPEK
FGESSGOLWGRGTMVTISSGGGSGGGGSGGSAQAVLTQPSSVSGAPGQ
RVTISCTGSSSNIGPGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGDSNRPSGVPDRFSGS
KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSGLSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:322

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTACCGACTACTATA
TGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGGTGG
ATCAACCCTTATACTGGTAGCGCATTCATGCACAGAAGTTTCGGGGCAG
GGCCACAATGACCAGGAACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGGCGAGTCCAGCGGCCAGTTGTGGGGCCGGGGGACAATGGT
CACCATCTCGAGTGGAGGCGGGGTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTGACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCATGACAGCGGCC
TGAGTGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCCAGCTCACCGTTTTAAGTGCG

图 9 (续)

355E04

SEQ ID NO:331

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMHWVRQAPGQGLEWVGI
NPYTGGAFYAQKFOGRVTMTRDTSINTAYMELSRIGSDDTAVYYCAREPEK
FDSPNAEIWGRGTMVTISSEGGGSGGGGSGGSAQAVLTQPSSVSGAPGQ
RVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGS
KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGIVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:340

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCCACTACTATA
TGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCCTTATACTGGTGGCGCATTCTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAG
GGTCACAATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGACTCGCCGAACGCCGAGATCTGGGGCCGGGGACAATGGT
CACCATCTCGAGTGAAGGCCGGGTTTCAGGCCGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGTCTTCGGAACCGGGACCCAGCTCACCGTTTTAAGTGCG

图 9 (续)

356A11

SEQ ID NO:349

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYYMHWRQAPGQGLEWVGI
NPYTGSAFYAOKFRGRVTMTRDTSINTAYMELSRIGSDDTAVYYCAREPEK
FDSDDSDVWGRGTMVTVSGGGSSGGGGSSGSAQAVLTPPSVSGAPGQR
VTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLIYGDSSRPSGVPDRFSGSK
SGTSASLAITGLQAEEADYYCQSYDNL~~SL~~SGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:358

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAACTACTATA
TGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCCTTACTGGTAGCGCATTCATGCACAGAAGTTTCGGGGCAG
GGTTACAATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGACTCCGACGACTCCGACGTCTGGGGCCGCGGGACAATGGT
CACCGTCTCGGGTGGAGGCGGCAGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GCGAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
AACTCATCATCTATGGTGACAGCAGTCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTTATGACAACAGCC
TGAGCGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCCAGCTCACCCTTTAAGTGCG

图 9 (续)

GIL01

SEQ ID NO:367

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSAIS
GSGGSTYYADSVKGRITISRDNAKNSLYLOMNSLRAEDTAVYYCARGLWVWD
PLDYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT
CRASEGIYHWLAWYQOKPGKAPKLLIYKASSLASGVPSRFSSGSGSGTDFTLT
ISSLOPDDFATYYCQOYSNYPLTFGGGTKVEIKRA

SEQ ID NO:376

CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACA
TGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGTCTCAGCT
ATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
GATCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCTT
TGGGTTTGGGATCCTCTTGACTACTGGGGCAGAGGAACCCTGGTCACCGT
CTCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTTGGA
GACAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATTTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA
TCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATATAGTAATTATCCGCTCACTTTCGGCG
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTGCG

图 10

GIL16

SEQ ID NO:385

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI
SAYTGNTNYAOKFOGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDRGY
YDAFDIWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRV
TITCRASEGIYHWLAWYQOKPGKAPKLLIYKASSLASGVPSRFSSGSGSGTE
FTLTISSLQPDDFATYYCOOYSNYPLTFGGGTKVEIKRA

SEQ ID NO:394

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG
ATCAGCGCTTACACTGGTAACACAACTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGA
GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCCT
CTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTTGGA
GACAGAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATTTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCCCTAACTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGA
TCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAATATAGTAATTATCCGCTCACTTTCGGCG
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTGCG

图 10 (续)

GIL45

SEQ ID NO:403

QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMYWVRQAPGKGLEWVAHI
WYDGSNEKYADSVKGRMTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEQHW
ITAFDIWGKGLVTVSSGGGGSGAGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSIT
ISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSNRFSGSKSG
NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTTRSTRVFGGGTKLTVLGA

SEQ ID NO:412

CAGATGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGG
CATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCA
CATATTTGGTATGATGGAAGTAATGAAAAGTATGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGAATGACCGTCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGTTGTATTTGCA
AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACA
GAGCAACACTGGATTACTGCTTTTGATATCTGGGGCAAAGGCACCCTGG
TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGCGGTTTCAGGCGCAGGTGGCAGCGGCGG
TGGCGGATCACAGTCTGCGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCT
CCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCCTGGAACCAGCAGTGACGTTG
GTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCC
CAAACATGATTTATGAGGGCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAAT
CGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACAATCTCTG
GGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAC
CAGGAGCACTCGAGTTTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT
GCG

图 10 (续)

GIL60

SEQ ID NO:421

EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSG
VNWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARGW
YSGSFYYFGYWGRGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAQAALTQPASVSGS
PGQSITISCTGASGDVGAYNFVSWYQOHPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNR
FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSTFSVVFGGGTKLTVLGA

SEQ ID NO:430

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATCACCTTTGACGATTATGGCA
TGAACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGT
GTTAATTGGAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGA
ACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATCACTGTGCGAGAGGATGG
TATAGTGGGAGCTTCTACTACTTTGGCTACTGGGGCCGAGGAACCTGGT
CACCGTCTCGAGTGGAGGCGGCGGTTCCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTG
GCGGAAGTGCACAGGCTGCGCTGACTCAGCCGGCCTCCGTGTCTGGGTCT
CCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAGCCAGCGGTGACGTTGG
TGCTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCA
AACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGC
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCT
CCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTACTGCAGCTCATATAACAAGCACCT
TCTCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTAGGTGCG

图 10 (续)

GIL68

SEQ ID NO: 439

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWV
NPDTGGTRYAOKFOGRVTMTRDMSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDLTG
FDPFDIWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSASSVLTQPPSVSVAPGKTA
RITCGGNFRNKRVHWYQQKPGQAPVLVIIYDSDRPSGIPERFSGSRSGNT
ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSDRPLFGGGTKLTVLGA

SEQ ID NO:448

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCAGTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGTTGGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCATCTCCACAGCCTACATGGAGCTGT
CCAGGCTGAGAAGCGACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTA
ACTGGATTTGATCCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGCGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCCGCATTACCTGTGGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTACTGATCGTCCGCTGT
TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGCG

图 10 (续)

GIL92

SEQ ID NO:457

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWVGI
NPYTGGAFYAOKFRGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAREPEK
FDFWGGDNWGRGTLVTVSSGGGSGGGGSSAQAVLTPPSVSGAPGQ
RVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFGSG
KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGGGTQLTVLSA

SEQ ID NO:466

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAACACCTTACCGACTACTATA
TGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCCTTATACTGGTGGCGCATTCTATGCACAGAAGTTCGGGGCAG
GGTCACAATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGATTTTTGGGGGGTGACAACTGGGGCCGGGGGACATTGGT
CACCGTCTCGAGTGGAGGCGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTG
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCGTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGTCTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCGTTTAAGTGCG

图 10 (续)

062A09

SEQ ID NO:475

Q V Q L V Q S G A E R Q A G T A G A S V K K P G Q A G A S V K A S V E T K W M S C K V A S A S G Y T G
F T S Y G I S W V Q R Y C A T R D T R G S L D T S A Y M E L R
N T N Y A Q K F Q V Y G G Y C A G S Y D A F D I W Q M T L R
S L R S D V S S A S V G V G D R G S G G S D I I Q M T Q
T L V T L S S A S V G V G D R G S G G S D I I Q M T Q
S P S T L S S A S V G V G D R G S G G S D I I Q M T Q
W Y Q Q K P G A P T L T I S S L A S V P Y C
S G S G S G T E F T L T I S S L A S V P Y C
M G E Y N A T F G G T T K V Y Y C Q Q

SEQ ID NO:484

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAGTGGATGGATGG
GTCAGCCCTTACACTGGTAACACAAACTATGCACAGAAGTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAATGA
GGAGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACATAGATGCTTTTGATACTGGGGCCAAAGCACCCCTGGTCAACCGT
CTCCTCAGGTGGAGCGGTTACAGCGGAGGTGGCAGCGCGGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCACCCCTGTGCATCTGTTGGA
GACAGATCACCATCACCTGCCGGCCAGTGGGGTATTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAGCCCTAACTCCTGATCTATA
AGGCCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGCCAGTGGGA
TCTGGGACAGATTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTCCCAACAAATGGGGCAGTACAACGCCACCTTCGGCCG
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAACCGT

图 10 (续)

166B06

SEQ ID NO:511

Q V Q L V Q S G A E R Q
F S D Y Y I H W V Q
G T R Y A Q K F Q
R L R S D D T A V Y
T L V T V S S V A P G G
Q P S V S V A P G Q
W Y Q K P G Q A P T A
S G S R S G N T A T F
W D L F N D N G V F

V E M S I S T F D L T
K W S I S T F D L T
V E M S I S T F D L T
A G L D T G S G S G
G Q T R D L T G S G S
P G M R D L T G S G S
K P T A R G G I T C G
K A V C S S T A R I Y
V Q R Y S S K V L T I
E R G Y G G K V L T I
A V Q R Y S S K V L T
S G A P G Q A P T A F
V V A P G Q A P T A F
T A V Y G G K V L T I
S S V A P G Q A P T A
N T A T F V E M S I S
D D T A V Y G G K V L
T A V Y G G K V L T I
G S G S G S G S G S G
S T F D L T G S G S G
T F D L T G S G S G S
G S G S G S G S G S
S G S G S G S G S G
T A V Y G G K V L T I
S S V A P G Q A P T A
N T A T F V E M S I S
D D T A V Y G G K V L
T A V Y G G K V L T I

SEQ ID NO:520

CAGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCCTCTAAGGCTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGTTGGAGTGGATGGGATGG
GTC AACCTGACACTGGTGGCACAAAGATACGGGAGAAGTTTCAGGGCCG
GGTCACAAATGACCAGGGACATGTCATCTCCACAGCCTACATGGAGCTGT
CCAGGCTGAGAAGCGACGACACGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGATTGATCCTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGT
CTCCTCAGGAGGGCCAGTTCAGGTGGAGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGTGTGCTGAGTGGCCAGGA
AAGACGGCCCGCATACCTGTGGGGAACAACCTTCGAAATAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAACCCAGGCCAGCCCTGTCTGGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGTCGAGCCCGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTCAAGTGGGATCTCTCAACCGACAACGGGGTGT
TCCGGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTAGGT

图 10 (续)

166G05

SEQ ID NO:529

Q V Q L V Q S G A E R Q V K K P G P G Q A S V
F S D Y I H W V R Y Q A V G G Y G S C A G L E S
G T R Y A Q K F Q T A V G G Y G S C A G L E S
R L R S D D T A V G G Y G S C A G L E S
T L V T V S S V A P G Q A P V L T I S T K L T G
Q P P S V S V A P G Q A P V L T I S T K L T G
W Y Q Q K P G Q A P V L T I S T K L T G
S G S R S G N T A T F L G G T I S R V E A G D E
W D F L T D S G S F F L G G T I S R V E A G D E

SEQ ID NO:538

CAGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACCTCAGCCATTACTATA
TTCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGTTGGAGTGGATGGATGG
GTCAACCCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCAGAAGTTTCAGGGCCG
GGTACAAATGACCAGGACATGTCATCTCCACAGCTACATGGAGCTGT
CCAGGCTGAGAA GCGACGACACGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGATTGATCCCTTTGATAATCTGGGGCCAGGAAACCCCTGGTACCCTG
CTCCTCAGGAGGGCCGGTTCAGGGGGAGGTGGCTCTGGCCGTGGCCGAA
GTGCATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCCCGATACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTCCCTGGTCACTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGTCGAGGCCGGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTACGGTGGGATTCTCACCAGACTCGGGGTCTGT
TCGGGGAGGGACCAAGCTGACCCCTCCTAGGT

图 10 (续)

354A08

SEQ ID NO: 547

Q V Q L V Q S V R V Q S G A Q T E G G S G S R S A Q A V T G V V T A S S A S K G A S V V K V V V W Y M E L S C K A Y S T R L L S Q S G Y R S T A F T Y D
 D Y Y M H R C S G G S T I S C T G S G S S N I G A V R A Q A V L W L T Q R P W Y Q V S T S L S D F F T T Y D S S A G
A Q K F R G C S G G S T I S C T G S G S S N I G A V R A Q A V L W L T Q R P W Y Q V S T S L S D F F T T Y D S S A G
 T A V Y Y C S G G S T I S C T G S G S S N I G A V R A Q A V L W L T Q R P W Y Q V S T S L S D F F T T Y D S S A G
 S G G Q R V T I S Y G N S N R P S G V P D H W D K E Q S S G Y Y
 P A P K L I Y Q A E D E A D Y Y C
 S L A I T L G L Q A E D E A D Y Y C
 G G T Q L T V L G

SEQ ID NO: 556

CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGGTGAAGTGAAGAACCTGGGGCTC
 AGTGAAGTCTCCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTACCCGACTACTATA
TGCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGTGGATGG
ATCAACCCTTACTGGTGGCCATTCTATGCACAGAAGTTCTGGGGCAG
 GGTCACAATGACCAGGGACCGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
 GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTATTATTGTGGAGAACCTI
GAAAGATTCGGCCACTCCACGGGGCAGGCTTGGGGCCGGGGACAATTGGT
CACCGTCTCTCAGGGGGGGGGTTCAGGGGGAGGTGGCTTGGCCGTA
 GCAGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGTCACTGTGGGGCC
CCAGGGCAGGGTCCCATCTCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACAATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
AACCTCATTCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCCGA
TTCTCTGGTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTACCCTGGGACAAGGAGC
AGAGTGGTTATGCTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCCGCTCCCTAGGT

图 10 (续)

355E04

SEQ ID NO:583

Q V Q L V Q S G A E R Q V Q A V R Y Q V S S E A P S G G S L E T K
F T H Y Y M H K F Q V V S S G A P G Q R Y C A V C A P T M R E P E K G S L D E T S
G A F Y A Q K T A V S S G A P G Q R Y C A V C A P T M R E P E K G S L D E T S
R L R S D D T V S S G A P G Q R Y C A V C A P T M R E P E K G S L D E T S
R G T L V T V S S G A P G Q R Y C A V C A P T M R E P E K G S L D E T S
L T Q P P S V S G A P G Q R Y C A V C A P T M R E P E K G S L D E T S
G Y G V H W Y Q Q L P P G T S A S L A I T I Y G L Q T V L G
V P D R F S G S K S L S S L S G Y V F G G G A G C C T G G G C C T C
Y Y C Q S Y D S S L S S L S G Y V F G G G A G C C T G G G C C T C

SEQ ID NO:592

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTTACCTCACCCTACTATA
TGCACCTGGGTGGACAGCCCTGGACAAGGCTTGGTGGTGGATGG
ATCAACCCTTACTGGTGGGCATCTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAG
GGTCAATGACCAGGGACACCTCCATCAGCACAGCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGAGTCTGACGACACGGCCGTATATTGTCGAGAGAACCT
GAAATTCGACTCGCCGAACGCCGAGATCTGGGGCCGGGGACATTTGGT
CACCGTCTCCTCAGAAGGGGGGTTGAGGGAGGTTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGGTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGTCACCACTCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCCGA
TTCTTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGCTCTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCCGTCCTTAGGT

图 10 (续)

368D04

SEQ ID NO:619

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSGV
NWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARGWYS
GAAWNMGYWGRGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGGGSGGGGSAQA
ALTQPASVSGSPGQSITISCTGASGDVGAYNFVSWYQQHPGKAPKLIIYDV
NKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCASLVSDFSVVFGGG
TKLTVL

SEQ ID NO:628

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGAGGCGTGGTGAGACCAGGCGGCA
GCCTGAGACTGAGCTGCGCCGACGGCTTCACCTTCGACGACTACGG
CATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCC
GGCGTGAACGGGACCGGCGCCAGAGACTACGCCGCTCTGTGAAGG
GCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA
GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCCTGTACCACTGCGCCAGA
GGCTGGTACAGCGGAGCCGCTGGAACATGGGCTACTGGGGCAGAGGCA
CCCTGGTGACCGTGTCCAGCGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTC
TGGTGGTAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT
GGCGGAAGTGACAGGCCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGTGTCTGGCA
GCCCAGGCCAGAGCATCACCATCAGCTGCACCGGCGCCAGCGGCGATGT
GGGCGCCTACAACCTCGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCC
CCCAAGCTGATCATCTACGACGTGAACAAGAGACCCAGCGGCGTGTCCA
ACAGATTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACCATCAG
CGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGCCAGCCTGGTG
TCCGACTTCAGCGTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG

图 10 (续)