(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104788563 A
(43)申请公布日 2015.07.22

(21)申请号 201410733833.9

(22)申请日 2008.12.19

(30)优先权数据
61/015,869 2007.12.21 US

(62)分案原申请数据
200880123045.0 2008.12.19

(83)生物保藏信息
NCIMB 41600 2008.12.09

(71)申请人 米迪缪尼有限公司
地址 英国剑桥郡

(72)发明人 S·科恩 C·L·多布森
P·-O·F·埃里克森 D·L·莱恩
K·冯 瓦彻菲尔德特

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 陶家蓉

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书81页
序列表117页 附图17页

(54)发明名称

白介素-4受体α(IL-4Rα)-173的结合成员

(57)摘要

本发明涉及白介素-4受体α(IL-4R)的结合成员,特别是抗体分子,及其在例如治疗或预防IL-4R、IL-4和/或IL-13有关病症,例如哮喘和COPD中的治疗应用。

CN 104788563 A

1.一种特异结合人白介素-4受体α(hIL-4Rα)的分离的抗体或其片段，

其中所述分离的抗体或其片段包含一组CDR:HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中：

(i)HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:193；

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:194；

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:195；

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:198；

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:199;和

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:200;或

(ii)HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:363；

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:364；

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:365；

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:368；

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:369;和

LCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:370;或

(iii)HCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:233；

HCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:234；

HCDR3具有氨基酸序列SEQ ID NO:235；

LCDR1具有氨基酸序列SEQ ID NO:238；

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:239;和

LCDR2具有氨基酸序列SEQ ID NO:240,

其中所述分离的抗体或片段包含CDR内的以下一个或多个残基处的氨基酸取代,采用的是Kabat标准编号：

HCDR2中的53、57；

HCDR3中的97、98、99、101、102；

LCDR1中的27、27A、27B、31；

LCDR2中的56;或

LCDR3中的92、93、94、95、95A、95B、95C、96或97

和/或其中所述分离的抗体或片段包含构架区内的以下一个或多个残基处的氨基酸取代,采用的是Kabat标准编号：

HFW1中的11、12；

HFW2中的37、48；

HFW3中的68、84、85；

HFW4中的105、108、113；

LFW1中的1、2、3、9；

LFW2中的38、42;或

LFW3中的58、65、66、70、74、85、87。

2.如权利要求1所述的分离的抗体或其片段,其特征在于,所述分离的抗体或其片段是IgG1、IgG2或IgG4分子。

3. 如权利要求 1 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述分离的抗体或其片段包括抗体 VH 结构域和抗体 VL 结构域，其中所述 VH 结构域包含 HCDR1、HCDR2、HCDR3 和第一构架区，所述 VL 结构域包含 LCDR1、LCDR2、LCDR3 和第二构架区。

4. 如权利要求 1 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述分离的抗体或其片段包括 VH 结构域和 VL 结构域，其中

(i) 所述 VH 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:192，且所述 VL 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:197；

(ii) 所述 VH 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:362，且所述 VL 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:367；或

(iii) 所述 VH 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:232，且所述 VL 结构域具有氨基酸序列 SEQ ID NO:237；

并且，其中 VH 结构域和 VL 结构域包含构架区内的以下残基处的一个或多个氨基酸取代，采用的是 Kabat 标准编号：

HFW1 中的 11、12；

HFW2 中的 37、48；

HFW3 中的 68、84、85；

HFW4 中的 105、108、113；

LFW1 中的 1、2、3、9；

LFW2 中的 38、42；或

LFW3 中的 58、65、66、70、74、85、87。

5. 如权利要求 4 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述抗体分子是 scFv。

6. 如权利要求 4 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述抗体分子包含抗体恒定区。

7. 如权利要求 4 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述抗体分子是 IgG1、IgG2 或 IgG4 分子。

8. 如权利要求 1 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述抗体或其片段能结合短尾猴白介素 -4 受体 α (cyIL-4Rα)。

9. 一种分离的抗体或其片段，其特征在于，所述抗体或其片段特异结合人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 上的表位，其中所述表位包含第 2 环的 L67 和 L68 和第 3 环的 D92 和 V93。

10. 如权利要求 9 所述的分离的抗体或其片段，其特征在于，所述表位包含第 2 环的 V65-H72 和第 3 环的 L89-N98 内的氨基酸残基或其部分。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的分离的抗体或其片段，其应用于治疗个体中异常 IL-4Rα 表达和 / 或 IL-4Rα 活性相关疾病，所述疾病选自下组：变态反应、气喘、支气管炎、COPD、炎性肠病、纤维变性病症、移植排异、延迟型过敏或接触过敏性反应。

12. 权利要求 1-10 中任一项所述的分离的抗体或其片段在制备用于治疗个体中异常 IL-4Rα 表达和 / 或 IL-4Rα 活性相关疾病的药物中的应用，所述疾病选自下组：变态反应、气喘、支气管炎、COPD、炎性肠病、纤维变性病症、移植排异、延迟型过敏或接触过敏性反应。

13. 权利要求 11 所述应用的分离的抗体或其片段，或如权利要求 12 所述的应用，其中

所述疾病是特应性皮炎。

14. 权利要求 11 所述应用的分离的抗体或其片段，或如权利要求 12 所述的应用，其中所述疾病是哮喘。

白介素-4受体α(IL-4Rα)-173的结合成员

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/GB2008/051212,国际申请日为2008年12月19日,进入中国国家阶段的申请号为200880123045.0,名称为“白介素-4受体α(IL-4Rα)-173的结合成员”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及白介素-4受体α(IL-4Rα,亦称CD124)的结合成员,特别是抗体分子,及其在例如治疗或预防IL-4Rα、IL-4和/或IL-13有关病症,例如哮喘和COPD——中的治疗应用。

[0003] 人IL-4Rα亚单位(Swiss Prot登录号P24394)是一个以高亲和力结合人IL-4的140kDa I型膜蛋白质(Andrews等,J.Biol.Chem(2002)277:46073-46078)。IL-4/IL-4Rα复合体可以经由IL-4上的结构域与共同γ链(γc,CD132)或IL-13Rα1(IL-13Rα1)亚单位发生二聚作用,形成两个不同的信号转导复合物,通常分别称作I型和II型受体。或者,IL-13可以结合IL-13Rα1形成IL-13/IL-13Rα1复合物,这种复合物募集IL-4Rα亚单位形成II型受体复合物。因而,IL-4Rα介导IL-4和IL-13的生物活性(有关综述见Gessner等,Immunobiology,201:285,2000)。体外研究表明,IL-4和IL-13激活众多细胞类型中的效应功能,例如T细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、气道平滑肌细胞、呼吸道上皮细胞、肺成纤维细胞和内皮细胞(有关综述参见Steinke等,Resp Res,2:66,2001,和Willis-Karp,Immunol Rev,202:175,2004)。

[0004] IL-4Rα在许多种细胞类型上的表达数量不高(100-5000分子/细胞)(Lowenthal等,J Immunol,140:456,1988),例如外周血T细胞、单核细胞、气道上皮细胞、B细胞和肺成纤维细胞。造血细胞中I型受体占优势,而II型受体在造血细胞和非造血细胞上都有表达。

[0005] IL-4Rα在人群中的多态性已有人做过描述(有关综述参见Gessner等,Immunobiology,201:285,2000),据报道,在部分人群中与IgE水平或临床特应性有关。例如,V75R576 IL-4Rα与变应性哮喘以及IL-4Rα功能增强有关(Risma等,J.Immunol.169(3):1604-1610,2002)。

[0006] 许多证据表明,IL-4/IL-13途径在哮喘病理学(有关综述参见Chatila,Trends in Molecular Med,10:493,2004)以及大量罗列于本文它处的其它病症中起着重要作用。据信,IL-4和IL-13分泌的增加引发并维持这种疾病过程。IL-13被认为是触发气道高反应性(AHR)、粘液分泌过多以及气道重塑的支配性配偶体(partner),而IL-4提示是Th2极化和IgE产生的主要诱发因素(Wynn,Annu Rev Immunol,21:425,2003)。

[0007] 疾病动物模型的证据进一步支持IL-4Rα在哮喘中的作用。在用卵清蛋白(OVA,一种模型变应原)进行变应原刺激的过程中给予功能性鼠IL-4R拮抗剂(IL-4突变体;C118缺失)抑制了原先用OVA敏化的小鼠中过敏性气道嗜曙红细胞增多以及AHR的发生(Tomkinson等,J.Immunol.166(9):5792-5800,2001)。此外,多项体内研究证实了在哮喘动物模型中阻断IL-13或IL-14的正面作用。例如,在OVA-诱导持续性气道炎症的慢性模型中,治疗性给予抗-IL-13单克隆抗体抑制了AHR、中止了上皮下纤维化和炎症的进展、并将粘液分泌过多恢复到了基础水平(Yang等,J.Pharmacol.Exp.Ther.313(1):8-15,2005)。

在小鼠 OVA 模型中，但在免疫期间给予时，用抗 -IL-4 抗体抑制 -IL-4 显示出使嗜酸性粒细胞浸润的显著降低 (Coyle 等，Am J Resp Cell Mol Biol,13:54,1995)。在类似模型中，OVA 刺激后，IL-4- 缺陷型小鼠在支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞明显较少，支气管周围炎症少得多 (Brusselle 等，Clin Exp Allergy,24:73,1994)。

[0008] 对于人，IIa 期研究显示，IL-4Rα 拮抗剂（所谓 IL-4 突变蛋白）降低变应原诱导的延迟哮喘反应并减弱哮喘患者肺的静息期炎症状态 (Wenzel 等，Lancet,370:1422,2007)。这些人数据进一步强化了 IL-4Rα 拮抗剂在哮喘方面具有临床实用性的主张。

[0009] 除了其在哮喘中的作用，IL-4Rα 与许多其它病理学情形有关，例如：

[0010] 慢性阻塞性肺疾患 (COPD) 包括患各种程度的慢性支气管炎、小气道疾病和肺气肿的患者群，以对目前哮喘的疗法反应差的渐进性不可逆转肺功能减退为特征。对 COPD 的根本原因仍知之不详。一种“荷兰假说”认为，对 COPD 和哮喘存在着共同的易感性，因此，类似的机理可造成这两种病症发病 (Sluiter 等，Eur Respir J,4(4):p.479-89,1991)。Zheng 等人 (J Clin Invest,106(9):1081-93,2000) 证实，IL-13 在小鼠肺中的过度表达引起肺气肿、提高粘膜产量及炎症，反映了人 COPD 的诸多方面。此外，作为过敏性炎症的小鼠模型中的 IL-13 依赖性应答，AHR 显示可预测吸烟者的肺功能减退 (Tashkin 等，Am J Respir Crit Care Med,153(6Pt 1):1802-11,1996)。另外还确立了 IL-13 启动子多态性与产生 COPD 易感性之间的关联 (Van Der Pouw Kraan 等人，Genes Immun,3(7):436-9,2002)。因此，征兆是 IL-4/IL-13 途径，尤其是 IL-13，在 COPD 的发病机理中起着重要作用。

[0011] IL-13 在炎性肠病的发病机理可能有作用。Heller 等人 (Heller 等，Immunity,17(5):629-38,2002) 报道，给予可溶性 IL-13Rα2 中和 IL-13 改善了人溃疡性结肠炎的鼠模型中的结肠炎症。相应地，与对照相比，溃疡性结肠炎患者的直肠活检试样中 IL-13 的表达较高 (Inoue 等，Am J Gastroenterol,94(9):2441-6,1999)。

[0012] 除哮喘外，IL-4/IL-13 途径还与其它纤维化病症相关，像全身性硬皮病 (Hasegawa 等，J Rheumatol,24(2):328-32,1997)、肺纤维化 (Hancock 等，Am J Respir Cell Mol Biol,18(1):60-5,1998)、寄生虫诱导的肝纤维化 (Fallon 等，J Immunol,164(5):2585-91,2000；Chiaramonte 等，J Clin Invest,104(6):777-85,1999；Chiaramonte，Hepatology 34(2):273-82,2001)、以及膀胱纤维化 (Hauber 等，J.Cyst Fibr,2:189,2003)。

[0013] IL-4，在一定程度上还有 IL-13，对于 B 细胞介导的活性是决定性的，比如 B 细胞增生、免疫球蛋白分泌、以及 FcεR 的表达。IL-4Rα 抑制剂的临床应用包括例如在变态反应治疗中用于遏制 IgE 合成（例如包括特应性皮炎和食物变态反应）、在移植治疗中用于预防移植排异、以及遏制延迟型过敏性或接触过敏性反应。

[0014] IL-4R 拮抗剂还可用作变态反应免疫疗法的佐剂以及用作疫苗佐剂。

[0015] 针对 IL-4Rα 的抗体已有描述。两个例子是中和性鼠抗 -IL-4Rα 单克隆抗体 MAB230（克隆 25463）和 I6146（克隆 25463.11），分别由明尼苏达州明尼阿波利斯的 R&D 系统公司 (R&D Systems) 和密苏里州圣路易斯的西格马公司提供。这些抗体属于 IgG2a 亚型，是从纯化重组人 IL-4Rα（杆状病毒源）免疫的小鼠产生的小鼠杂交瘤开发出的。另外两个中和性鼠抗 -IL-4Rα 抗体 M57 和 X2/45-12 分别由新泽西州富兰克林湖市 BD 生物科学

公司 (BD Biosciences,Franklin Lakes,NJ) 和加利福尼亚州圣迭哥市电子生物科学公司 (eBioscience,San Diego,CA) 提供。这些是 IgG1 抗体,也是由用重组可溶性 IL-4Rα 免疫的小鼠的小鼠杂交瘤产生的。

[0016] 全人抗体似乎比鼠或嵌合抗体有更好的临床实用性。这是因为,经常生产的是针对鼠免疫球蛋白的 FC 部分的人抗鼠抗体 (HAMA),导致迅速的清除以及可能的过敏反应 (Brochier 等, Int. J. Immunopharm.,17:41-48,1995)。虽然嵌合抗体 (鼠可变区及人恒定区) 比鼠单克隆抗体的免疫原性差,但已经报道了人抗嵌合抗体 (HACA) 反应 (Bell 和 Kamm,Aliment. Pharmacol. Ther.,14:501-514,2000)。

[0017] WO 01/92340(Immunex) 描述针对 IL-4 受体的人单克隆抗体,是通过涉及用可溶性 IL-4R 肽对转基因小鼠进行免疫以及形成分泌 IL-4R 的抗体的杂交瘤细胞系的步骤生成的,公开的主要抗体 12B5 是一种 IgG1 抗体,而且是完全人抗体。

[0018] WO 05/047331(Immunex) 进一步披露了通过 VH 结构域的寡核苷酸诱变而衍生自 12B5(改名为 H1L1) 的抗体。每一个突变的 VH 链都与 6 个不同的 VL 链中的一个配对,产生一个小型抗体分子库。

[0019] WO 07/082068(Aerovance) 披露了一种治疗哮喘的方法,包括给予具有 R121D 和 Y124D 取代的突变型人 IL-4 蛋白质。该专利说明书指导,药物组合物中给予的此类 IL4 突变蛋白能拮抗野生型 huIL-4 和野生型 huIL-13 结合受体。

[0020] WO 08/054606(Regeneron) 披露了针对人 IL-4R 的特定抗体,其在能产生人抗体的转基因小鼠中产生。

[0021] 发现并开发对另一物种例如短尾猴的直向同源蛋白也显示交叉反应性的人 IL-4Rα 抗体是有利和有益的。这样的抗体有助于表征此类抗体的药理学和体内安全性。效力或者对另一物种的亲和力,例如与人活性的差异小于 10 倍,是一种适当的评价。然而,人 IL-4Rα 蛋白与除猩猩之外的其它物种的直向同源 IL-4Rα 蛋白的相似性较低。因此,发现亲和力高、效力高、适合临床应用、对广泛认为适于临床开发的安全及毒理学评价的物种有交叉反应性的抗体是非常具有挑战性。

[0022] 通过恰当设计的选择技术和试验,本发明人开发出了抑制人及短尾猴 IL-4Rα 生物活性的 IL-4Rα 结合成员。

[0023] 如实施例所详述的,本发明人从初始的先导鉴定项目中选择了针对人 IL-4Rα 的单个抗体分子,这个抗体分子同时对短尾猴 IL-4Rα 具有一定的 - 尽管弱 - 结合能力和功能中和作用。遵循计划并设计的靶向及随机诱变,并进一步从这个亲代抗体分子选择突变体,开发出了大量性质极大改善的抗体分子。VH 和 VL 区,包括亲代抗体 (抗体 1)、以及优化的抗体的互补决定区 (CDR),示于图 1、2、3 和 4。这些抗体分子、VH、VL、CDR、以及包含一个或多个 CDR 的结合成员,构成本发明的诸方面。

[0024] 除野生型 IL-4Rα,发现本发明的结合成员还结合一种普通的人变体 I75VIL-4Rα。

[0025] 这里描述的结合成员高效中和 IL-4Rα 的生物学效应、高亲和力结合 IL-4Rα 并抑制 IL-4 和 IL-13 诱导的信号传导。需指出,结合成员抑制来自高亲和力复合物,例如 IL-4:IL-4Rα:γc、IL-4:IL-4Rα:IL-13Rα1、IL-13:IL-13Rα1:IL-4Rα 的信号传导。此类动作阻止 IL-4 和 IL-13 的信号传导。此外,数据显示,结合成员抑制 IL-4Rα1 型和 2 型

复合物的相互作用及信号传导。下文进一步详述了结合成员的这些和其它特性与作用。

[0026] 这些结合成员可用于治疗涉及 IL-4Rα、IL-4 或 IL-13 表达的病症，例如在本文它处提及的一种或多种 IL-4Rα-、IL-4- 或 IL-13- 有关病症，比如哮喘或 COPD。

[0027] 如本文它处所述，可采用表面等离振子共振，例如 BIAcore 测定结合成员与 IL-Rα 的结合。

[0028] 可将表面等离振子共振数据拟合至 1:1 朗格缪尔结合模型（同时 ka kd）以及从速度常数之比 kd1/ka1 计算的亲和力常数 Kd。本发明的结合成员结合人 IL-4Rα 的单价亲和力小于 20nM。在其它实施方式中，结合人 IL-4Rα 的单价亲和力小于 10nM，例如小于 8、小于 5nM。在其它实施方式中，结合成员还结合短尾猴 IL-4Rα。在一个实施方式中，本发明的结合成员结合人 IL-4Rα 的单价亲和力在 0.05 至 12nM 的范围内。在一个实施方式中，本发明的结合成员结合人 IL-4Rα 的单价亲和力在 0.1 至 5nM 的范围内。在一个实施方式中，本发明的结合成员结合人 IL-4Rα 的单价亲和力在 0.1 至 2nM 的范围内。

[0029] 在一个实施方式中，本发明的结合成员可以与人 IL-4Rα 发生免疫特异性结合，利用本文所述或本领域技术人员已知的方法（如 BIAcore 试验，ELISA）（瑞典乌普萨拉的比亚科国际公司 (Biacore International AB，Uppsala，Sweden)）评估，其亲和力 (KD) 可能小于 5000pM、小于 4000pM、小于 3000pM、小于 2500pM、小于 2000pM、小于 11500pM、小于 1000pM、小于 750pM、小于 500pM、小于 250pM、小于 200pM、小于 150pM、小于 100pM、小于 75pM。

[0030] 在一个具体实施方式中，本发明的结合成员可与人 IL-4Rα 发生免疫特异性结合，利用本文所述或本领域技术人员已知的方法（如 BIAcore 试验，ELISA）评估，其亲和力 (KD) 可以是 25-5000pM、25-4000pM、25-3500pM、25-3000pM、25-2500pM、25-2000pM、25-1500pM、25-1000pM、25-750pM、25-500pM、25-250pM、25-100pM、25-75pM、25-50pM。在另一实施方式中，本发明的抗 -IL-4Rα 结合成员（包括抗体）可与 IL-4Rα 发生免疫特异性结合，利用本文所述或本领域技术人员已知的方法（如 BIAcore 试验，ELISA）评估，其亲和力 (KD) 可以是 500pM、100pM、75pM 或 50pM。

[0031] 如实施例中更详细地描述，本发明的结合成员能高效中和 IL-4Rα。“中和”是指抑制 IL-4Rα 介导的生物学活性。本发明的结合成员可以中和 IL-4Rα 所介导的一种或多种生物学活性。被抑制的生物学活性似乎是通过阻止 IL-4Rα 与 γ 链（或 IL-13Rα）以及有关的可溶性配体例如 IL-4 或 IL-13 形成信号传导复合物来介导的。

[0032] 可以通过抑制 IL-4 或 IL-13 刺激的 TF-1 细胞增殖来测定 IL-4 或 IL-13 信号传导受到其包含 IL-4Rα 的受体复合物的中和。

[0033] 本发明的抗体所结合的人 IL4Rα 的表位通过组合诱变与结构域对换来定位。全结构域对换嵌合体将该表位定位在人 IL4Rα 的结构域 1(D1)（残基 M1-E119）。人 IL-4Rα 包含 5 个环区域，在晶体结构中与 IL4 紧邻 (Hage 等，Cell 97:271-281，1999)。环对换嵌合体还能够进一步地将本发明抗体所结合的人 IL-4Rα 表位定位在第 3 环中的主要组分（残基 L89-N98）和第 2 环中的次要组分（残基 V65-H72）。没有人第 3 环的嵌合体无法抑制人 IL-4Rα 与抗体的结合，而没有第 2 环的嵌合体的 IC_{50} 比人 IL-4Rα 高 100 倍（表 5）。与结构域对换数据相一致，第 2 环和第 3 环都在域 1(D1) 中 (Hage 等，Cell 97:271-281，1999)。

[0034] 该抗体表位定位为人 IL-4Rα 的两个环区域中的 18 氨基酸不连续表位：V65-H72

和 L89-N98。表位可进一步定位至第 2 环的氨基酸残基 L67 和 L68 以及第 3 环的 D92 和 V93(残基 67、68、92 和 93 的位置见 SEQ ID NO:454 或 460)。D92 残基是最重要的,其次是 V93,因为测试的抗体仍然能够结合在第 2 环中缺少 L67 和/或 L68 残基的嵌合体 IL-4Rα。当然,本发明的抗体似乎还结合除 L67、L68、D92 和 V93 之外的人 IL-4Rα 蛋白质的残基。

[0035] 本发明一个方面提供一种分离的结合成员,根据 SEQ ID NO:460 的位置,其能够在至少一个选自位置 67、68、92 和 93 的氨基酸残基处结合人白介素 -4 受体 α(hIL-4Rα)。本发明一个方面提供一种分离的结合成员,根据 SEQ ID NO:460 中的位置,其能够结合天然人白介素 -4 受体 α(hIL-4Rα)的氨基酸残基 67、68、92 和 93 的至少一个。在一特定实施方式中,根据 SEQ ID NO:460 中的位置,该分离的结合成员能够结合 hIL-4Rα 中的位置 92 处的氨基酸。在另一个实施方式中,该分离的结合成员能够结合 D92 以及选自 L67、L68 或 V93 的至少一个其它残基。在另一个实施方式中,该分离的结合成员能够结合 D92 和 V93。在另一个实施方式中,该分离的结合成员能够结合 D92、V93 以及 L67 或 L68 中任意者。在另一个实施方式中,抗体能够结合 L67、L68、D92 和 V93 中的每一个。这些实施方式各自指向 hIL-4Rα 中的氨基酸位置,其位置可以依据 SEQ ID NO:460 所示 hIL-4Rα 氨基酸序列(从位置 1 到位置 229)确定。在一个实施方式中,结合成员能够结合全长 hIL-4Rα 中所引述的表位残基(即位置 67、68、92 和 93 中的至少一个位置)。在一个实施方式中,结合成员能够结合在细胞表面表达的天然 hIL-4Rα 中所引述的表位残基(即位置 67、68、92 和 93 中的至少一个位置)。在一个实施方式中,结合成员能够结合重组表达的全长(229 个氨基酸)hIL-4Rα 中所引述的表位残基(即位置 67、68、92 和 93 中的至少一个位置)。

[0036] 本发明的另一方面提供一种分离的结合成员,其能够结合人白介素 -4 受体 α(hIL-4Rα)。在一个特定实施方式在中,结合成员是人抗体。在另一个实施方式中,结合成员能够结合短尾猴白介素 -4 受体 α(cyIL-4Rα)。

[0037] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α(hIL-4Rα)的分离结合成员,该结合成员在用 18pM 可溶性人 IL-4 蛋白的 TF-1 增殖试验中抑制人 IL-4(hIL-4) 诱导细胞增殖的 IC_{50}几何平均值小于 50pM,且该结合成员还能够结合 cyIL-4Rα。

[0038] 在本发明这一方面的特定实施方式中,结合成员在用 18pM 可溶性人 IL-4 的 TF-1 增殖试验中抑制人 IL-4(hIL-4) 诱导细胞增殖的 IC_{50}几何平均值小于 50pM、小于 35pM、小于 25pM、或小于 20pM。在本发明这一方面的一个特定实施方式中,结合成员在用 18pM 可溶性人 IL-4 的本文描述方法(例如,实施例 3.2.1)或本领域已知方法中抑制人 IL-4(hIL-4) 诱导细胞增殖的 IC_{50}几何平均值在 1-50pM 之间、在 1-35pM 之间、在 1-25pM 之间、或在 1-12pM 之间。

[0039] 与 cyIL-4Rα 结合可以采用任何合适的手段测定。

[0040] 类似地,使用 400pM 可溶性人 IL-13(hIL-13),本发明范围内的结合成员抑制人 IL-13(hIL-13)- 介导 TF-1 增殖(通过中和 hIL-4Rα)的 IC_{50}几何平均值小于 200pM。在一个特定实施方式中,使用 400pM 可溶性人 IL-13(hIL-13),抑制人 IL-13(hIL-13)- 介导的 TF-1 增殖(通过中和 hIL-4Rα)的 IC_{50}几何平均值在 5-75pM 之间或 5-45pM 之间。

[0041] 在一个特定实施方式中,本发明结合成员基本不能结合鼠 IL-4Rα。我们的意思是,本发明的结合成员对人白介素 -4 受体 α 的结合要比对鼠 IL-4Rα 的结合强至少 500 倍(比如至少 500 倍、至少 1000 倍、至少 1500 倍、至少 2000 倍、至少 3000 倍、至少 4000 倍)

（即，与鼠 IL-4Rα 的结合至少比与人 IL-4Rα 的结合弱 500 倍）。这可以例如通过实施例 5.1.2 揭示的 HTRF 竞争试验来测定。

[0042] 几何平均值（亦称几何平均）在本发明中是指重新换算成底 10 的数时数据集对数值的平均数。这要求至少有两次测量，例如重复至少 2 次，优选至少 5 次，更优选至少 10 次。本领域技术人员会明白，重复次数越多，则几何平均值就越可靠。重复次数的选择可由本领域技术人员慎重决定。

[0043] 可以部分或完全抑制生物学活性。在具体实施方式中，与没有结合成员存在下的活性相比，提供的结合成员能将 IL-4Rα 生物学活性抑制至少 95％、至少 90％、至少 85％、至少 80％、至少 75％、至少 70％、至少 60％或至少 50％。结合成员中和 IL-4Rα 的程度称为其中和效力。可采用本领域技术人员已知或本文所述或述及的一种或多种试验测定或检测效力。例如，可在以下试验中检验效力：

[0044] －荧光（例如 HTRF 或 DELFIA）或放射形式的受体－配体结合试验

[0045] －荧光（例如 HTRF 或 DELFIA）表位竞争试验

[0046] －基于细胞的功能试验，包括人或短尾猴 PBMC 的 STAT6 磷酸化、TF-1 细胞增殖、人或短尾猴成纤维细胞系的嗜伊红粒细胞趋化蛋白释放、VCAM-1 上调人内皮静脉细胞或人 T 细胞增殖。

[0047] 实施例中还描述了其中的一些试验方法。

[0048] 可将在利用第一物种（例如，人）的 IL-4Rα 的试验中计算的结合成员的中和效力与该结合成员在利用第二物种（例如，短尾猴）的 IL-4Rα 的相同试验中的中和效力作比较，从而评估该结合成员与两种物种的 IL-4Rα 的交叉反应程度。如果有一种结合成员，例如抗体或抗体片段，能够既结合人标靶，又结合来自另一物种的直向同源标靶，是会有巨大优势的。当结合成员发展成一种治疗产品时会产生关键优点，需要在另一个物种中进行安全研究（例如毒性）。对另一物种的效力或者亲和力，例如与人活性的差异小于 10 倍，是一种适当的评价。

[0049] 有各种方法确定本发明的结合成员与人及“其他物种”（例如短尾猴）IL-4Rα 的结合比率。一种方法即受体－配体结合试验，如实施例 4.3 中所用。

[0050] 依据本发明结合成员的一个特定实施方式，采用受体－配体结合试验检测的结合成员作为 scFv 与 hIL-4Rα 和 cyIL-4Rα 的结合比率至少是 6:1。在本发明中，“至少”6:1 包括 8:1、10:1 等；但不是 2:1、1:1。

[0051] 本发明的结合成员结合人 IL-4Rα 及短尾猴 IL-4Rα，用受体－配体结合试验确定，中和人与短尾猴 IL-4Rα 的效力之差小于 250 倍，例如小于 150 倍、100 倍、75 倍、50 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍，其中结合成员是 scFv 形式，如实施例 4.3。

[0052] 这里的数据标明，例如当抗体 2、4-8、12、16、19、20、22、23、24、26、28、32、33、34、37 和 37GL 以 scFv 形式在本文所述受体－配体结合试验中测定时，其分别中和人与短尾猴 IL-4Rα 方面的效力之差小于或等于 25 倍。数据示于实施例 4.3 和表 1。因而，在一些实施方式中，受体－配体结合试验测定的本发明结合成员对人与短尾猴 IL-4Rα 的中和效力（scFv 形式）是 25 倍以内。对人与短尾猴 IL-4Rα 的中和效力显示小于或等于 10 倍的本发明抗体的具体例子包括抗体 2、4、5、20 和 22。在一个实施方式中，本发明结合成员对人与短尾猴 IL-4Rα 的中和效力是 210 倍以内；即对人 IL-4Rα 的结合比对短尾猴 IL-4Rα

的结合强不超过 210 倍。在另一个实施方式中，所述中和效力在 5:1 和 210:1 之间，比如在 5:1 和 100:1 之间。

[0053] 对于基于细胞的功能试验，效力通常表示为以 nM 计的 IC_{50}值，除非另有表述。在功能试验中，IC_{50}是将生物学（或化学）反应从其最高值降低 50％的结合成员摩尔浓度。可通过绘制最高生物学反应％与 log（结合成员浓度）的函数图，利用诸如图垫公司 (GraphPad) 的 Prism 或起源实验室 (Origin Labs) 的 Origin 等软件程序来计算 IC_{50}，从而能根据数据拟合 S 形函数以产生 IC_{50}值。

[0054] 对于受体－配体结合试验，效力通常表示成 Ki（抑制常数），在没有标记配体存在的情况下占据 50％的受体时的结合成员浓度。然而，取决于配体的浓度，每次试验的 IC_{50}可能有所变化，Ki 是用 Cheng Prusoff 方程计算出的绝对值。

[0055] 在本文描述的人 IL-4Rα HTRF® 试验中，本发明的结合成员的中和效力或 Ki 最高为 5nM。

[0056] 可采用该试验测定 scFV 形式的结合成员的 Ki。例如，Ki 可以是最高 5.0、4.0、3.0、2.0、1.0、0.5、0.2、0.1、0.05、或 0.02nM。Ki 数据的示例示于实施例 4.3（参见表 1），其中在 HTRF® 受体－配体结合试验中使用的最终浓度是 0.125nM 人 IL-4Rα 和 2nM IL-4，并提供了一种详尽方法。

[0057] 此外，可测定 IL-4Rα 结合成员对 IL-4Rα 的结合动力学和亲和力（表示为平衡解离常数，KD），例如采用表面等离振子共振，如 BIAcore，或者可通过 pA2 分析估算 Kd。

[0058] 表面等离振子共振是测定结合成员对标靶的亲和力的惯常技术。其包括使分析物在液相中流过与支持物相连的配体，并测定分析物与配体之间的结合情况。例如，可使得重组 IL-Rα 在液相中流过与支持物相连的结合成员来实施等离振子共振。可根据二价分析物数据模型或单价分析物数据模型拟合表面等离振子共振数据。如本文的实施例章节所述，发现单价分析物数据模型尤其适于测定结合成员与 IL-4Rα 的亲和力。可采用 1:1 朗格缪尔结合模型通过表面等离振子共振测定速度常数之比 kd1/ka1，由该速度常数之比计算亲和力常数 Kd。

[0059] 采用表面等离振子共振计算的示例性 IL-4Rα 结合 KD 估算值见实施例 4.7（参见表 4）。这些数据证实抗体 37GL 对重组产生的人及短尾猴 IL-4Rα 有良好的结合性质。能与 HEK-EBNA 细胞的 IL-4Rα 结合证明该抗体能与天然糖基化的人 IL-4Rα 结合。因为抗体 37GL 结合天然糖基化 IL-4Rα 形式使人们可以预言，本发明的所有抗体（例如抗体 1-42）均能结合天然糖基化的人 IL-4Rα，假定这些抗体均衍生自一种亲代抗体（抗体 1），因此，相信它们均与 IL-4Rα 的相同或高度相似的表位结合。

[0060] 因而，依据一个特定实施方式，本发明结合成员能够结合糖基化的 hIL-4Rα。

[0061] 如实施例 4.7 和表 4 所述，衍生自抗体 1 的一部分代表性抗体的表面等离振子共振确定了结合人及短尾猴 IL-4Rα 的交叉反应性。

[0062] 本发明的结合成员可任选对 IL-4Rα 的特异性胜过其它结构相关性分子（例如其他白介素受体），因此选择性结合 IL-4Rα。例如，本发明的结合成员不会与 IL-13Rα1 或 IL-13Rα2 中的任何一个以及共同的 γ 链（γc）普通的交叉反应。这可以例如以例示于实施例 4.6 中的 DELFIA® 表位竞争试验确定或证实。

[0063] 本发明结合成员可包含抗体分子，例如人抗体分子。结合成员包含抗体 VH 和／或

VL 结构域。结合成员的 VH 结构域也作为本发明的部分提供。各 VH 和 VL 结构域内是互补决定区（“CDR”）和构架区（“FR”）。VH 结构域包含一组 HCDR,VL 结构域包含一组 LCDR。抗体分子可包含含有 VH CDR1、CDR2 和 CDR3 的抗体 VH 结构域及构架区。或者其还可包含含有 VL CDR1、CDR2 和 CDR3 的抗体 VL 结构域及构架区。VH 或 VL 结构域构架区包含散布有 CDR 的四个构架区 FR1、FR2、FR3 和 FR4,结构如下：

[0064] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

[0065] 本发明的抗体 VH 和 VL 结构域,FR 和 CDR 的例子见随附的构成本文一部分的序列表。本文披露的所有 VH 和 VL 序列、CDR 序列、多组 CDR 和多组 HCDR 及多组 LCDR 代表着本发明的诸方面和实施方式。本文所述的“CDR 组”包括 CDR1、CDR2 和 CDR3。因此,一组 HCDR 指 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,一组 LCDR 指 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。除非另有表述,“整组 CDR”包括 HCDR 和 LCDR。本发明的结合成员通常是单克隆抗体。

[0066] 本发明的另一方面是包含 VH 结构域和 / 或包含 VL 结构域的抗体分子,所述 VH 结构域与随附序列表所示抗体 1-42 中任一种的 VH 结构域有至少 75、80、85、90、95、98 或 99％氨基酸序列相同性,所述 VL 结构域与随附序列表所示抗体 1-42 中任一种的 VL 结构域有至少 75、80、85、90、95、98 或 99％氨基酸序列相同性。阿克赛勒里公司 (Accelerys) 的 MacVector™程序可以用来计算两个氨基酸序列的％相同性。

[0067] 本发明的结合成员可包含非抗体分子内的抗原结合位点,通常由非抗体蛋白支架中的一个或多个 CDR 提供,例如 HCDR3 和 / 或 LCDR3,或一组 CDR,下文将进一步讨论。

[0068] 如实验部分更详细描述的,本发明人分离了具有如图 1(VH 结构域）和 2(VL 结构域）所示一组 CDR 序列的亲代抗体分子（抗体 1)。通过一个优化过程,发明人产生了包括 2-20 号在内的一组抗体克隆,其 CDR3 序列衍生自亲代 CDR3 序列并在图 1(VH 结构域）和 2(VL 结构域）所示的位置具有取代。因而,从图 1(a 和 b) 可以看出,抗体 2 具有亲代 HCDR1、HCDR2、LCDR1 和 LCDR2 序列,具有亲代 LCDR3 序列,其中 Kabat 残基 95 被 Q 置换,Kabat 残基 95A、95B 和 96 各自被 P 置换、Kabat 残基 97 被 L 置换；并具有亲代 HCDR3 序列,其中 Kabat 残基 101 被 Y 置换、Kabat 残基 102 被 N 置换。

[0069] 本文所述的亲代抗体分子和抗体分子 2-20 分别指含亲代抗体分子的 CDR 的抗体分子和含抗体 2-20 的 CDR 的抗体分子。经进一步的优化过程,发明人生成了一组编号 21-42 的抗体克隆,在整个 VH 和 VL 结构域中有其它取代。因此,例如,抗体 21 具有与抗体 20 相同的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、和 HCDR3；抗体 21 具有抗体 20 的亲代 HCDR2 序列,但 Kabat 残基 57 被 A 置换了；其 Kabat 残基 85 和 87(在 LFW3) 分别被 V 和 F 置换。

[0070] 这里描述了包含图 3(VH 结构域）和 4(VL 结构域）所示抗体 20 的一组 CDR 的参比结合成员,其中 HCDR1 是 SEQ ID NO:193(Kabat 残基 31-35)、HCDR2 是 SEQ ID NO:194(Kabat 残基 50-65)、HCDR3 是 SEQ ID NO:195(Kabat 残基 95-102)、LCDR1 是 SEQ ID NO:198(Kabat 残基 24-34)、LCDR2 是 SEQ ID NO:199(Kabat 残基 50-56),而 LCDR3 是 SEQ ID NO:200(Kabat 残基 89-97)。其它结合成员可以参照参比结合成员的序列来描述。

[0071] 本发明的结合成员可包含本文描述的一个或多个 CDR(即至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个和至少六个),例如一个 CDR3、以及任选的 CDR1 和 CDR2 以构成一组 CDR。CDR 或 CDR 组可以是亲代 CDR 或亲代 CDR 组,或者可以是抗体 2-42 中任一种的 CDR 或 CDR 组,或者可以是其变体,如本文所述。

[0072] 例如，本发明的结合成员或 VL 结构域包含参比 LCDR3，其中 Kabat 残基 92 - 97 中的一个或多个取代成另一种氨基酸。示例性取代包括：

[0073] Kabat 残基 92 被 Phe(F)、Val(V) 或 Ala(A) 置换；

[0074] 残基 93 被 Gly(G) 或 Ser(S) 置换；

[0075] Kabat 残基 94 被 Thr(T) 置换；

[0076] Kabat 残基 95 被 Leu(L)、GLn(Q)、Pro(P) 或 Ser(S) 置换；

[0077] Kabat 残基 95a 被 Ser(S)、Prol(P)、Ala(A)、Thr(T)、His(H) 或 Gly(G) 置换；

[0078] Kabat 残基 95b 被 Ala(A)、Pro(P)、Ser(S)、Tyr(Y)、Met(M)、Leu(L)、Thr(T)、Arg(R) 或 Asp(D) 置换；

[0079] Kabat 残基 95c 被 Asn(N)、Gln(Q)、His(H)、Tyr(Y)、Thr(T)、Ile(I)、Lys(K)、Arg(R) 或 Met(M) 置换；

[0080] Kabat 残基 96 被 Tyr(Y) 或 Pro(P) 置换；

[0081] Kabat 残基 97 被 Val(V)、Leu(L) 或 Ile(I) 置换。

[0082] 结合成员或 VH 结构域包含参比 HCDR3，其中 Kabat 残基 97 - 102 中的一个或多个取代成另一种氨基酸。示例性取代包括：

[0083] Kabat 残基 97 被 Trp(W) 或 Leu(L) 置换；

[0084] Kabat 残基 98 被 Leu(L) 置换；

[0085] Kabat 残基 99 被 Leu(L)、Lys(K)、Phe(F) 或 Trp(W) 置换；

[0086] Kabat 残基 101 被 Asp(D)、Asn(N) 或 Gln(Q) 置换；

[0087] Kabat 残基 102 被 Tyr(Y)、Asn(N)、Pro(P) 或 His(H) 置换。

[0088] 本发明结合成员可包含抗体 1-42 中任一个的 HCDR1、HCDR2 和 / 或 HCDR3 和 / 或抗体 1-42 中任一个的 LCDR1、LCDR2 和 / 或 LCDR3，例如图 1 或 2 所示的抗体 1-42 中任一个的一组 CDR。结合成员可包含这些抗体之一的一组 VH CDR。其还可任选包含这些抗体之一的一组 VL CDR，所述 VL CDR 可以来自与 VH CDR 相同或不同的抗体。包含抗体 1-42 中任一个的一组 HCDR 的 VL 结构域和 / 或包含抗体 1-42 中任一个的一组 LCDR 的 VL 结构域也是本发明的各种实施方式。

[0089] VH 结构域通常与 VL 结构域配对以提供抗体抗原 - 结合位点，虽然如下文进一步讨论的，VH 或 VL 结构域可单独用于结合抗原。在一个实施方式中，抗体 1VH 结构域与抗体 1VL 结构域配对，从而形成同时包含抗体 1VH 和 VL 结构域的抗体抗原 - 结合位点。提供了本文所述其它 VH 和 VL 结构域的类似实施方式。在其它实施方式中，抗体 1VH 与抗体 1VL 以外的 VL 结构域配对。本领域熟知轻链混杂。本发明还提供了本文所述其它 VH 和 VL 结构域的类似实施方式。因此，亲代（抗体 1）或抗体 2-42 中任意抗体的 VH 可以与亲代或抗体 2-42 中任意抗体的 VL 配对。

[0090] 本发明的一个方面是包含 VH 和 VL 结构域的抗体，其中的 VH 结构域包含图 1 或 3 中揭示的序列。

[0091] 本发明的一个方面是包含 VH 和 VL 结构域的抗体，其中的 VH 结构域包含图 2 或 4 中揭示的序列。

[0092] 本发明的另一方面是包含 VH 结构域和 VL 结构域的分离抗体分子，其中的 VH 结构域氨基酸序列如 SEQ ID NO:362、442、232、422 或 432 所示，VL 结构域氨基酸序列如 SEQ ID

NO:367、237、447、437 或 427 所示。

[0093] 结合成员可以包含亲代抗体或抗体 2-42 中任一种的一组 H 和 / 或 L CDR,其中在所披露的 H 和 / 或 L CDR 组内含有 12 或 10 个或 9 个或更少的,例如 1、2、3、4 或 5 个取代。例如,本发明结合成员可包含抗体 16 或抗体 20 的 H 和 / 或 L CDR 组,其中可包含 12 个或更少的取代,例如 7 或更少的取代,例如 0、1、2、3、4、565 个取代。有可能对 CDR 组内的任何残基进行取代,可以在 CDR1、CDR2 和 / 或 CDR3 内。

[0094] 因此,本发明一个面提供一种人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员,其包含一组 CDR :HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3,其中该组 CDR 含有相对于参比组 CDR 的 12 个或更少的氨基酸改变,其中 :

[0095] HCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:153 ;

[0096] HCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:154 ;

[0097] HCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:155 ;

[0098] LCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:158 ;

[0099] LCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:159 ;而

[0100] LCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:160。

[0101] 本实例中的参比抗体是抗体 16。

[0102] 分离的结合成员相对于参比组 CDR 可以有 10 个或更少的、8 个或更少的、7 个或更少的,例如 6、5、4、3、2、1 或 0 个氨基酸改变。具体的改变是氨基酸取代。

[0103] 本发明另一方面提供一种人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员,其包含一组 CDR :HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3,其中该组 CDR 相对于参比组 CDR 有 12 个或更少的的氨基酸改变,其中 :

[0104] HCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:193 ;

[0105] HCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:194 ;

[0106] HCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:195 ;

[0107] LCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:198 ;

[0108] LCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:199 ;而

[0109] LCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:200。

[0110] 本实例中的参比抗体是抗体 20。

[0111] 分离的结合成员相对于参比组 CDR 可以有 10 或更少的、8 个或更少的、7 个或更少的,例如 6、5、4、3、2、1 或 0 个氨基酸改变。具体的改变是氨基酸取代。在一特定实施方式中,分离的结合成员相对于上述的参比组 CDR 有 4 个或更少的的氨基酸改变。

[0112] 本发明另一方面提供一种人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员,其包含一组 CDR :HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3,其中该组 CDR 相对于参比组 CDR 有 6 个或更少的的氨基酸改变,其中 :

[0113] HCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:363 ;

[0114] HCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:364 ;

[0115] HCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:365 ;

[0116] LCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:368 ;

[0117] LCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:369 ;而

[0118] LCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:370。

[0119] 本实例中的参比抗体是抗体 37。

[0120] 取代可以是在 CDR3 之内，例如在抗体 2-42 中任意抗体的取代位置处，如图 1 或 3(VH 结构域）和 2 或 4(VL 结构域）所示。因此，所述一个或多个取代可包含以下残基处的一个或多个取代：

[0121] HCDR3 中的 Kabat 残基 97、98、99、101 或 102；或

[0122] LCDR3 中的 Kabat 残基 92、93、94、95、95A、95B、95C、96 或 97。

[0123] 因此，CDR3 可以例如是参比 LCDR3，在 Kabat 残基 92、93、94、95、95A、95B、95C、96 或 97 处具有一个或多个取代。

[0124] 本文它处描述了亲代 / 参比 CDR 中取代的例子。所述的取代可以包含图 1 － 4 所示的一个或多个取代。

[0125] 本发明的结合成员包含参比抗体 20 的 HCDR1、HCDR2 和 / 或 HCDR3，或者具有以下取代中的一个或多个：

[0126] HCDR2，其中 Kabat 残基 53 是 Arg(R)；

[0127] HCDR2，其中 Kabat 残基 57 是 Ala(A)；

[0128] HCDR3，其中 Kabat 残基 97 是 Trp(W) 或 Leu(L)；Kabat 残基 98 是 Leu；Kabat 残基 99 是 Leu(L)、Lys(K) 或 Trp(W)；Kabat 残基 101 是 Asn(N) 或 Gln(Q)；和 / 或 Kabat 残基 102 是 Tyr(Y)、Asn(N)、Pro(P) 或 His(H)。

[0129] 本发明的结合成员包含参比抗体 20 的 LCDR1、LCDR2 和 / 或 LCDR3，或者具有以下取代中的一个或多个：

[0130] LCDR1，其中 Kabat 残基 27 是 Gly(G)；

[0131] Kabat 残基 27A 是 Thr(T)；

[0132] Kabat 残基 27B 是 Ser(S)；

[0133] Kabat 残基 31 是 Asn(N)；

[0134] LCDR2，其中 Kabat 残基 56 是 Pro(P)；

[0135] LCDR3，其中 Kabat 残基 92 是 Phe(F)、Val(V) 或 Ala(A)；

[0136] Kabat 残基 93 是 Gly(G) 或 Ser(S)；

[0137] Kabat 残基 94 是 Thr(T)；

[0138] Kabat 残基 95 是 Leu(L)、Gln(Q)、Pro(P) 或 Ser(S)；

[0139] Kabat 残基 95A 是 Ser(S)、Pro(P)、Ala(A)、Thr(T)、His(H) 或 Gly(G)；

[0140] Kabat 残基 95B 是 Ala(A)、Pro(P)、Ser(S)、Tyr(Y)、Met(M)、Leu(L)、Thr(T)、Asp(D) 或 Arg(R)；

[0141] Kabat 残基 95C 是 Asn(N)、Gln(Q)、His(H)、Tyr(Y)、Ile(I)、Lys(K)、Arg(R)、Thr(T) 或 Met(M)；

[0142] Kabat 残基 96 是 Tyr(Y) 或 Pro(P)；

[0143] 和 / 或 Kabat 残基 97 是 Val(V)、Leu(L) 或 Ile(I)。

[0144] 在一特定实施方式中，参比抗体 20 序列，HCDR2 的 Kabat 残基 53 被 Arg(R) 置换；

[0145] 和 / 或 HCDR2 的 Kabat 残基 57Ala(A) 被置换；

[0146] 和 / 或 LCDR1 的 Kabat 残基 27 被 Gly(G) 置换；和 / 或 LCDR1 的 Kabat 残基 27B

被 Ser(S) 置换；和 / 或 LCDR3 的 Kabat 残基 95 被 Pro(P) 置换。

[0147] 依据本发明的一个特定方面，提供：

[0148] 人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其中

[0149] HCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:363；

[0150] HCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:364；

[0151] HCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:365；

[0152] LCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:368；

[0153] LCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:369；而

[0154] LCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:370。

[0155] 依据本发明的另一个特定方面，提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其中

[0156] HCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:233；

[0157] HCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:364；234；

[0158] HCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:235；

[0159] LCDR1 有氨基酸序列 SEQ ID NO:238；

[0160] LCDR2 有氨基酸序列 SEQ ID NO:239；而

[0161] LCDR3 有氨基酸序列 SEQ ID NO:240。

[0162] 在本发明的结合成员中：

[0163] HCDR1 的长度可以是 5 个氨基酸，由 Kabat 残基 31-35 构成；

[0164] HCDR2 的长度可以是 17 个氨基酸，由 Kabat 残基 50-65 构成；

[0165] HCDR3 的长度可以是 9 个氨基酸，由 Kabat 残基 95-102 构成；

[0166] LCDR1 的长度可以是 11 个氨基酸，由 Kabat 残基 24-34 构成。

[0167] LCDR2 的长度可以是 7 个氨基酸，由 Kabat 残基 50-56 构成；和 / 或 LCDR3 的长度可以是 9 个氨基酸，由 Kabat 残基 89-97 构成。

[0168] 图 1 和 3 示出一组 HCDR 和 LCDR 的 Kabat 编号，其中 HCDR1 是 Kabat 残基 31-35，HCDR2 是 Kabat 残基 50-65，HCDR3 是 Kabat 残基 95-102；在图 2 和 4 中，LCDR1 是 Kabat 残基 24-34，LCDR2 是 Kabat 残基 50-56，而 LCDR3 是 Kabat 残基 89-97。

[0169] 本发明的另一个特定方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含一组 CDR：HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中该组 CDR 相对于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）存在的参比组 CDR 有 6 个或更少的的氨基酸改变.

[0170] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含一个 VH 序列，该序列见于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆，保藏号是：NCIMB 41600.

[0171] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含一个 VL 序列，该序列见于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆，保藏号是：NCIMB 41600.

[0172] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含 VH 和 VL 序列，该二序列见于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆，保藏号是：NCIMB

41600.

[0173] 本发明的另一个方面提供分离的抗体或抗体片段，其中该抗体或抗体片段免疫特异性结合人白介素 -4 受体 α（hIL-4Rα）并包含：

[0174] (a)VH CDR1，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VH CDR1，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代；

[0175] (b)VH CDR2，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VH CDR2，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代；

[0176] (c)VH CDR3，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VH CDR3，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代；

[0177] (d)VL CDR1，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VL CDR1，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代；

[0178] (e)VL CDR2，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VL CDR2，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代；而

[0179] (f)VL CDR3，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VL CDR3，或包含 1、2、或 3 个氨基酸残基取代。

[0180] 本发明的另一个方面提供分离的抗体或抗体片段，其中该抗体或抗体片段免疫特异性结合人白介素 -4 受体 α（hIL-4Rα）并包含：

[0181] (a)VH 序列，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VH 序列，或包含 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸残基取代；

[0182] (b)VL 序列，其氨基酸序列等同于 2008 年 12 月 9 日由 NCIMB 保藏的克隆中（保藏号是：NCIMB 41600）的 VL 序列，或包含 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸残基取代。

[0183] 结合成员可以包含在抗体构架中具有一个或多个 CDR，例如一组 CDR 的抗体分子。例如，可以将抗体的一个或多个 CDR 或一组 CDR 嫁接入构架（例如，人构架）以提供抗体分子。构架区可包含人种系基因区段序列。因此，可以将构架种系化 (germlined)，从而将构架内的一个或多个残基更换以与大多数相似的人种系构架中等价位置处的残基相匹配。技术人员可以选择序列最接近种系化之前的抗体构架序列的种系区段，并在本文所述试验中测试该抗体的亲和力或活性以证实种系化未明显降低抗原结合或效力。人种系基因区段序列是本领域技术人员熟知的，并且可以通过例如 Vbase 编译（软件）存取（参见 Tomlinson, Journal of Molecular Biology, 224, 487-499, 1997）。

[0184] 在一个实施方式中，本发明结合成员是具有包含人种系构架中一组 HCDR 的 VH 结构域，例如 Vh1_DP-7_(1-46) 的分离人抗体分子。因此，VH 结构域构架区 FR1、FR2 和 / 或 FR3 可包含人种系基因区段 Vh1_DP-7_(1-46) 的构架区。FR4 可包含人种系 j 区段 JH1、JH4 或 JH5（这些 j 区段具有相同的氨基酸序列）的构架区，或者可包含人种系 j 区段 JH3 的构架区。VH FR1 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:442（残基 1 — 30）。VH FR2 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:442（残基 36 — 49）。VH FR3 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:442（残基 66 — 94）。VH FR4 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:442（残基 103 — 113）。结合成员通常还具有 VL 结构域，其包含例如人种系构架，如 Vλ1_DPL5 中的一组 LCDR。因此，VL 结构域构架区 FR1、FR2 和 / 或 FR3 可包含人种系基因区段 Vλ1_DPL5 的构架区。FR4 可包含人种系 j 区段 JL2 或 JL3（这些 j 区段具有相同的氨基酸序列）的构架区。VL FR1 的氨基酸序

列可以是 SEQ ID NO:447(残基 1 — 23)。VL FR2 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:447(残基 35 — 49)。VL FR3 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:447(残基 57 — 88)。VL FR4 的氨基酸序列可以是 SEQ ID NO:447(残基 98 — 107)。种系化的 VH 或 VL 结构域可以在或不在一个或多个微调残基 (Vernier residue) 处种系化,但通常不在。

[0185] 本发明的抗体分子或 VH 结构域可包含下组重链构架区 :

[0186] FR1,SEQ ID NO:442(残基 1-30) ;

[0187] FR2,SEQ ID NO:442(残基 36-49) ;

[0188] FR3,SEQ ID NO:442(残基 66-94) ;

[0189] FR4,SEQ ID NO:442(残基 103-113) ;或者,包含的所述一组重链构架区含有 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸改变,例如取代。

[0190] 本发明的抗体分子或 VL 结构域可包含下组轻链构架区 :

[0191] FR1,SEQ ID NO:447(残基 1-23) ;

[0192] FR2,SEQ ID NO:447(残基 35-49) ;

[0193] FR3,SEQ ID NO:447(残基 57-88) ;

[0194] FR4,SEQ ID NO:447(残基 98-107) ;或者,包含的所述一组重链构架区含有 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸改变,例如取代。

[0195] 氨基酸改变可以是取代、插入 (添加) 或缺失。最常见的改变可能是取代。

[0196] 例如,本发明抗体分子可包含一组重链和轻链构架区,其中 :

[0197] 重链 FR1 是 SEQ ID NO:192(残基 1-30) ;

[0198] 重链 FR2 是 SEQ ID NO:192(残基 36-49) ;

[0199] 重链 FR3 是 SEQ ID NO:192(残基 66-94) ;

[0200] 重链 FR4 是 SEQ ID NO:192(残基 103-113) ;

[0201] 轻链 FR1 是 SEQ ID NO:197(残基 1-23) ;

[0202] 轻链 FR2 是 SEQ ID NO:197(残基 35-49) ;

[0203] 轻链 FR3 是 SEQ ID NO:197(残基 57-88) ;

[0204] 轻链 FR4 是 SEQ ID NO:197(残基 98-107) ;或者,包含的所述一组重链及轻链构架区含有 7 个或更少的,例如 6 个或更少的的氨基酸改变,例如取代。例如,在所述一组重链和轻链构架区中可以有 1 或 2 个氨基酸取代。

[0205] 如实施例 4.2 所示,抗体 21 — 42 是以抗体 20 为基础的,但在 CDR 及构架区中有特定的其它改变。像抗体 20,抗体 21 — 42 结合 hIL-4Rα 和 cyIL-4Rα 。此类 CDR 和 / 或构架取代因此可以视作任选的或额外的取代,从而产生结合力可能更大的结合成员。

[0206] 因而,除了在 VH 和 VL 结构域的 6 个 CDR 中任一之内的取代外,结合成员还在构架区内的以下残基处包括一个或多个氨基酸取代,使用的是标准 Kabat 编号 :

[0207] HFW1 中的 11、12 ;

[0208] HFW2 中的 37、48 ;

[0209] HFW3 中的 68、84、85 ;

[0210] HFW4 中的 105、108、113 ;

[0211] LFW1 中的 1、2、3、9 ;

[0212] LFW2 中的 38、42 ;或

[0213] LFW3 中的 58、65、66、70、74、85、87。

[0214] 合适的构架取代示于图 1 － 4。本发明的结合成员可包含图 1 － 4 中的一个或多个具体取代。

[0215] 本发明的抗体分子或 VH 结构域可以包含 VH FR1，其中 Kabat 残基 11 是 Val 或 Glu 和 / 或 Kabat 残基 12 是 Lys 或 Arg ；本发明的抗体分子或 VH 结构域可以包含 VH FR2，其中 Kabat 残基 37 是 Ala 或 Val 和 / 或 Kabat 残基 48 是 Met 或 Val ；本发明的抗体分子或 VH 结构域可以包含 VH FR3，其中 Kabat 残基 68 是 Ser、Ala 或 Thr 和 / 或 Kabat 残基 84 是 Ser 或 Pro 和 / 或 Kabat 残基 85 是 Glu 或 Gly ；本发明的抗体分子或 VH 结构域可以包含 VH FR4，其中 Kabat 残基 105 是 Lys 或 Asn 和 / 或 Kabat 残基 108 是 Gln、Arg 或 Leu 和 / 或 Kabat 残基 113 是 Ser 或 Gly。

[0216] 本发明的抗体分子或 VL 结构域可以包含 VL FR1，其中 Kabat 残基 1 是 Gln 或 Leu 和 / 或 Kabat 残基 2 是 Ser 或 Pro 或 Ala 和 / 或 Kabat 残基 3 是 Val 或 Ala 和 / 或 Kabat 残基 9 是 Ser 或 Leu ；本发明的抗体分子或 VL 结构域可以包含 VL FR2，其中 Kabat 残基 38 是 Gln 或 Arg 和 / 或 Kabat 残基 42 是 Thr 或 Ala ；本发明的抗体分子或 VL 结构域可以包含 VL FR3，其中 Kabat 残基 58 是 Ile 或 Val 和 / 或 Kabat 残基 65 是 Ser 或 Phe 和 / 或 Kabat 残基 66 是 Lys 或 Arg 和 / 或 Kabat 残基 70 是 Ser 或 Thr 和 / 或 Kabat 残基 74 是 Ala 或 Gly 和 / 或 Kabat 残基 87 是 Tyr 或 Phe。

[0217] 与种系化抗体相比，未种系化的抗体具有相同的 CDR，但构框架不同。这里的抗体序列中，24PGL 和 37GL 的 VH 和 VL 结构域抗体是种系化的。

[0218] 图 5、6 和 7 显示了抗体 1 － 42 彼此之间的复合序列相同性。复合序列是关键 CDR 区的比对。因此，对于图 5，这 6 个 CDR 结构域 (LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2、HCDR3 ；6xCDR) 已作比对，从而 LCDR1 的最后一个密码子紧邻 LCDR2 的第一个密码子，LCDR2 的最后一个密码子紧邻 LCDR3 的第一个密码子，等等。这就形成了一个缺少间插构架区的序列。复合序列可以是全部的 CDR 区，如图 5 所示，或者只是重链或轻链 CDR 序列（分别如图 6 和图 7)。随后可生成每一个抗体复合序列与另一抗体复合序列的序列比对，相同性得分在图 5、6、7 的图表中表示。从图 5 可以看到，关于全部的 6 个 CDR 区，抗体 1 - 42 中的任一个与另一个抗体的最低序列相同性是 73％（这是抗体 3 与抗体 23、25、37、37GL 和 41 相比）；如果排除抗体 3，序列相同性是 78％。仅比较三个重链 CDR(3xHCDR) 区时，最低序列相同性在排除抗体 3 时分别是 75％和 79％。仅比较三个轻链 CDR(3xLCDR) 区时，最低序列相同性在排除抗体 3 时分别是 65％和 75％。

[0219] 在一特定实施方式中，分离的结合成员与抗体 1 － 42 中任一个的 6xCDR 复合序列有至少 73％的氨基酸序列相同性。

[0220] 本发明另一个方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含一组 CDR ：HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，该结合成员与抗体 1 － 42 任一个中直线、无任何间插构架序列的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的复合序列有至少 73％的氨基酸序列相同性。在一个特定实施方式中，分离的结合成员与抗体 1 － 42 中任一个的复合序列有至少 78％的氨基酸序列相同性。

[0221] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α (hIL-4Rα) 的分离的结合成员，其包含一组 CDR ：HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，该结合成员与抗体 1 － 42 中

任一个的 HCDR1、HCDR2、HCDR3 的复合序列有至少 75％的氨基酸序列相同性。

[0222] 本发明的另一个方面提供人白介素 -4 受体 α（hIL-4Rα）的分离的结合成员，其包含一组 CDR：HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，该结合成员与抗体 1 － 42 中任一个的 LCDR1、LCDR2、LCDR3 的复合序列有至少 65％的氨基酸序列相同性。

[0223] 本发明的结合成员可以与任何结合成员竞争结合 IL-4Rα（均结合 IL-4Rα）的，并包括本文披露的结合成员、VH 和 / 或 VL 结构域、CDR（例如 HCDR3）和 / 或 CDR 组。不难在体外检验结合成员之间的竞争，例如采用 ELISA 和 / 或用特定的报道分子给一种结合成员作标记（可在一种或多种其它未标记的结合成员存在下检测），从而能鉴定结合相同表位或重叠表位的结合成员。例如，可采用 ELISA 测定竞争，其中 IL-4Rα 固定于平板，将标记的第一结合成员连同一种或多种未标记的其它结合成员一起加入该平板。通过标记的结合成员发出的信号降低观察到有能与标记的结合成员竞争的未标记结合成员存在。本领域普通技术人员不难知晓这些方法，本文详细描述了这些方法。在一个实施方式中，采用本文所述的表位竞争试验检验竞争结合。本发明的结合成员可包含与抗体分子竞争的抗体抗原结合位点，例如特别是包含亲代抗体或结合 IL-4Rα 的抗体 2-42 中任一个的 VH 和 / 或 VL 结构域、CDR（例如 HCDR3）或 CDR 组的抗体分子。本发明的诸方面提供与本文所述任何结合成员竞争，例如与亲代抗体或抗体 2-42 中任一种竞争结合 IL-4Rα 的结合成员，例如 scFv 或 IgG1 或 IgG2 形式。与本文所述任何结合成员竞争结合 IL-4Rα 的结合成员可以具有本文披露的本发明结合成员的任一种或多种结构和 / 或功能特性。

[0224] 在其它方面，本发明提供包含编码本发明结合成员，如 VH 结构域和 / 或 VL 结构域的分离核酸，以及制备本发明结合成员，如 VH 结构域和 / 或 VL 结构域的方法，包括：在所述结合成员如 VH 结构域和 / 或 VL 结构域能产生的条件下表达所述核酸，以及回收。

[0225] 本发明另一方面提供编码本文披露的 VH CDR 或 VL CDR 序列的核酸，通常是分离的。

[0226] 另一方面提供含有本发明核酸或用本发明核酸转化的宿主细胞。

[0227] 本发明其它方面提供含有本发明结合成员的组合物，和它们在抑制和 / 或中和 IL-4Rα 的方法中的应用，包括治疗人或动物体的方法。

[0228] 本发明的结合成员可用于治疗或诊断人或动物体的方法，例如治疗（可包括预防性治疗）人患者的疾病或病症的方法，该方法包括给予所述患者有效量的本发明结合成员。可按照本发明治疗的病症包括 IL-4Rα、IL-4 和 / 或 IL-13 在其中起作用的任何病症，如本文它处详述的。

[0229] 下文进一步详述了本发明的这些和其它方面。

[0230] 术语

[0231] 本文中应指出，本文使用“和 / 或”之处应理解成具体公开了两种所述特征或组分的每一种，包括或不包括另一种。例如，“A 和 / 或 B”应该理解成具体公开了 (i)A、(ii)B 及 (iii)A 和 B 中每一种，就如同各自在本文中专门列出一样。

[0232] IL-4Rα

[0233] IL-4Rα 是白介素 -4 受体 α。除非另有表述，述及 IL-4Rα 通常是指人 IL-4Rα。野生型成熟人 IL-4Rα 的序列以登录号 P24394 保藏 (Swiss-Prot)，其显示包含信号肽的全长 IL-4Rα。

[0234] 还对短尾猴IL-4Rα 作了内部测序，短尾猴IL-4Rα 的cDNA序列如SEQ ID NO:455所示。

[0235] 如本文它处所述，IL-4Rα 可以是重组体和／或可以是糖基化或非糖基化的。IL-4Rα 在体内表达为N-连接的糖基化形式天然。糖基化 IL-4Rα 还可在重组系统，例如在 HEK EBNA 细胞中表达。IL-4Rα 还可在大肠杆菌细胞中表达为非糖基化形式。

[0236] 结合成员

[0237] 该术语描述了彼此结合的一对分子中的一个成员。结合对的成员可以天然产生或完全或部分合成产生。分子对的一个成员在其表面具有一定区域或空腔，从而能结合该分子对的另一成员，因此与之在特定空间和极性结构上互补。各类型的结合对的例子是抗原－抗体、生物素－亲和素、激素－激素受体、受体－配体、酶－底物。本发明涉及抗原－抗体型反应。

[0238] 结合成员通常包括具有抗原结合位点的分子。例如，结合成员可以是抗体分子或含有抗原结合位点的非抗体蛋白。

[0239] 可通过在例如纤连蛋白或细胞色素B等非抗体蛋白支架上排列CDR(Haan和 Maggos，BioCentury，12(5):A1-A6，2004；Koide，Journal of Molecular Biology，284:1141-1151，1998；Nygren 等，Current Opinion in Structural Biology，7:463-469，1997)，或通过使蛋白支架内环的氨基酸残基随机化或突变来提供抗原结合位点，从而能赋予对所需靶标的结合特异性。Nygren 等（同上）详细回顾了用于工程改造蛋白质中新型结合位点的支架。抗体模拟物的蛋白支架披露于通过引用全文纳入本文的 WO/0034784，其中发明人描述了包含具有至少一个随机化环的纤连蛋白 III 型结构域的蛋白质（抗体模拟物）。可通过免疫球蛋白基因超家族的任何结构域成员提供要嫁接入一个或多个 CDR，例如一组 HCDR 或一个 HCDR 和／或 LCDR3 的合适支架。所述支架可以是人或非人蛋白。非抗体蛋白支架的优点之一是其可在至少比一些抗体分子更小和／或更易于制备的支架分子中提供抗原结合位点。结合成员的体积小可赋予有用的生理学特性，例如能进入细胞、更深地穿透入组织或到达其它结构内的靶标，或结合靶抗原的蛋白质空腔内。Wess 在 2004 年回顾了抗原结合位点在非抗体蛋白支架中的应用。蛋白质通常具有稳定的骨架和一个或多个可变环，其中所述一个或多个环的氨基酸序列经专门或随机突变从而产生与靶抗原结合的抗原结合位点。这些蛋白质包含金黄色葡萄球菌 A 蛋白、转铁蛋白、四连接素、纤连蛋白（例如，第 10 个 III 型纤连蛋白结构域）和脂笼蛋白的 IgG- 结合结构域。其它方法包括西莱科股份有限公司 (Selecore GmbH) 的合成“微体”，以环肽 (cyclotide) 为基础的——含有分子内二硫键的小蛋白质。

[0240] 除了抗体序列和／或抗原结合位点，本发明的结合成员可包含其它氨基酸，例如形成肽或多肽，如折叠域，或赋予该分子除结合抗原的能力以外的另一种功能特征。本发明结合成员可携带可检测标记物，或者可与毒素或靶向部分或酶偶联（例如，通过肽键或接头）。例如，结合成员可包含催化位点（例如，在酶结构域中）以及抗原结合位点，其中所述抗原结合位点与抗原结合，因此将催化位点靶向抗原。催化位点可以，例如通过切割来抑制抗原的生物学功能。

[0241] 虽然知道非抗体支架可携带 CDR，但携带 CDR，例如 CDR3 或本发明的一组 CDR 的结构通常是抗体重链或轻链序列或其实质部分，其中 CDR 或 CDR 组位于重排的免疫球

蛋白基因编码的天然产生 VH 和 VL 抗体可变域的 CDR 或 CDR 组的相应位置。可以参照 Kabat((Sequences of Proteins of Immunological Interest(免疫学感兴趣的蛋白质的序列), 第 4 版。US Department of Health and Human Devices(美国健康的人类服务部),1987),及其更新,比如第 5 版(免疫学感兴趣的蛋白质的序列,第 5 版。美国健康的人类服务部,公益服务,NIH,华盛顿,1991 年)确定免疫球蛋白可变结构域的结构和位置。

[0242] 除非有相反指示,本发明中的特定残基以及 CDR 和构架区的位置使用 Kabat 编号体系。

[0243] 依 Kabat 等的定义(同上),CDR 区域或 CDR 是指示免疫球蛋白的重链和轻链的超变区。抗体通常含有 3 个重链 CDR 和 3 个轻链 CDR。本文利用术语 CDR 表示(视情形而定)这些区域中的一个或几个或甚至全部,这些区域含有负责通过抗体与其识别的抗原或表位的亲和力来结合的大多数氨基酸残基。

[0244] 在 6 个短 CDR 序列中,重链的第三 CDR(HCDR3) 的体积可变性较大(主要是因为产生它的基因重排机制而导致差异较大)。其可短至 2 个氨基酸,虽然已知的最大长度是 26。从功能看,HCDR3 在决定抗体特异性方面有部分作用 (Segal 等,PNAS,71:4298-4302,1974;Amit 等,Science,233:747-753,1986;Chothia 等,J.Mol.Biol.,196:901-917,1987;Chothia 等,Nature,342:877-883,1989;等,J.Immunol.,144:1965-1968,1990;Sharon 等,PNAS,87:4814-4817,1990(a);Sharon 等,J.Immunol.,144:4863-4869,1990;Kabat 等,J.Immunol.,147:1709-1719,1991b)。

[0245] HCDR1 的长度可以是 5 个氨基酸,由 Kabat 残基 31-35 构成。

[0246] HCDR2 的长度可以是 17 个氨基酸,由 Kabat 残基 50-65 构成。

[0247] HCDR3 可以是 7 个氨基酸长,由 Kabat 残基 95-102 构成。

[0248] LCDR1 的长度可以是 13 个氨基酸,由 Kabat 残基 24-34 构成。

[0249] LCDR2 可以是 7 个氨基酸长,由 Kabat 残基 50-56 构成。

[0250] LCDR3 可以是 12 个氨基酸长,由 Kabat 残基 89-97。

[0251] 抗体分子

[0252] 该术语描述了无论天然或部分或完全合成产生的免疫球蛋白。该术语还涵盖包含抗体抗原-结合位点的任何多肽或蛋白质。在本文中必须知道,本发明不涉及天然形式的抗体,即它们不处于其天然环境中,但它们能经纯化从天然来源分离或获得,或者可通过遗传重组或化学合成获得,它们随后可含有非天然氨基酸,下文将进一步描述。含有抗体抗原-结合位点的抗体片段包括但不限于:诸如 Fab、Fab'、Fab'-SH、scFv、Fv、dAb、Fd 等分子;和双抗体 (diabody)。

[0253] 本发明的抗体分子可以是 IgG,例如 IgG1、IgG4、IgG2 或无糖基 (aglycosyl)IgG2.

[0254] 可能利用单克隆抗体或其它抗体并采用重组 DNA 技术等技术来产生结合靶抗原的其它抗体或嵌合型分子。这些技术可包括将编码某抗体的免疫球蛋白可变区,或 CDR 的 DNA 引入不同免疫球蛋白的恒定区或恒定区加构架区。参见,例如 EP-A-184187、GB 2188638A 或 EP-A-239400,和大量的后续文献。可对产生抗体的杂交瘤或其它细胞作出遗传突变或其它改变,从而可改变或不改变所产生抗体的结合特异性。

[0255] 由于可以多种方式修饰抗体,术语“抗体分子”应理解成涵盖具有所需特异性,具有抗体抗原-结合位点和/或能与抗原结合的任何结合成员或物质。因此,该术语涵盖抗

体片段和衍生物，包括含有抗体抗原－结合位点的任何多肽，而无论其是天然或完全或部分合成的。因此包括包含抗体抗原－结合位点并与另一多肽（例如，衍生自另一物种或属于另一抗体类型或亚类）融合的嵌合型分子，或其等价物。EP-A-0120694 和 EP-A-0125023 以及大量的后续文献描述了嵌合型抗体的克隆和表达。

[0256] 抗体工程改造领域中可用的其它技术能分离人和人源化抗体。例如，人杂交瘤的制作方法可以参见 Kontermann 和 Dubel(Antibody Engineering（抗体工程改造），S-V 公司 (Springer-Verlag) 纽约，LLC 出版；2001 年，ISBN:3540413545)。例如以下许多出版物详细描述了产生结合成员的另一种现有技术－噬菌体展示：WO92/01047（下文进一步讨论）和美国专利 US5969108、US5565332、US5733743、US5858657、US5871907、US5872215、US5885793、US5962255、US6140471、US6172197、US6225447、US6291650、US6492160、US6521404，Kontermann 和 Dubel（同上）。可利用小鼠抗体基因被灭活并功能性替换为人抗体基因、但小鼠免疫系统的其它组分维持完好的转基因小鼠分离人抗体 (Mendez 等，Nature Genet，15(2)：146－156，1997)。

[0257] 可借助寡核苷酸合成并在合适的表达载体中装配产生基因，通过表达基因产生合成的抗体分子，如 Knappik 等，(J.Mol.Biol.296，57-86，2000) 或 Krebs 等，(Journal of Immunological Methods，254：67－84，2001) 所述。

[0258] 现已证明完整抗体的片段可执行结合抗原的功能。结合片段的例子是 (i) 由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域构成的 Fab 片段；(ii) 由 VH 和 CH1 结构域构成的 Fd 片段；(iii) 由单一抗体的 VL 和 VH 结构域构成的 Fv 片段；(iv) 由 VH 或 VL 结构域构成的 dAb 片段 (Ward 等，Nature 341：544-546，1989；McCafferty 等，Nature，348：552-554，1990；Holt 等，Trends in Biotechnology 21，484-490，2003)；(v) 分离的 CDR 区域；(vi)F(ab')2 片段，其是包含两个连接的 Fab 片段的一种二价片段；(vii) 单链 Fv 分子 (scFv)，其中 VH 结构域和 VL 结构域通过肽接头相连，从而能连接两个结构域以形成抗原结合位点 (Bird 等，Science，242，423-426，1988；Huston，PNAS USA，85，5879-5883，1988)；(viii) 双 特异性单链 Fv 二聚体 (PCT/US92/09965) 和 (ix) 通过基因融合构建的“双抗体”，其是多价或多特异性片段 (WO94/13804；Holliger 等，PNAS USA 90：6444-6448，1993a)。可通过包含连接 VH 和 VL 结构域的二硫键来稳定 Fv、scFv 或双抗体分子 (Reiter 等，Nature Biotech，14：1239-1245，1996)。还可制备包含与 CH3 结构域相连的 scFv 的小体 (minibody) (Hu 等，Cancer Res.，56，3055-3061，1996)。结合片段的其它例子是 Fab'，其与 Fab 片段的区别在于在重链 CH1 结构域的羧基末端加入少许残基，包含抗体绞链区的一个或多个半胱氨酸，以及 Fab'-SH，其是恒定区的半胱氨酸残基携带游离巯基的 Fab' 片段。

[0259] 可通过例如酶（如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶）消化和／或化学还原以切割二硫键等方法，从本文所述的任何抗体分子，例如包含 VH 和／或 VL 结构域或抗体 1-42 中任一个的 CDR 的抗体分子开始获得本发明的抗体片段。在另一种方式中，可通过本领域技术人员熟知的遗传重组等技术，或者借助，例如自动肽合成仪，如应用生物系统公司 (Applied Biosystems) 等公司提供的那些仪器通过肽合成或通过核酸合成和表达来获得本发明的抗体片段。

[0260] 本发明的功能性抗体片段包括通过化学修饰，特别是通过 PEG 化，或通过掺入脂质体而增加半衰期的任何功能性片段。

[0261] dAb(结构域抗体)是抗体的小单体性抗原结合片段,即抗体重链或轻链的可变区(Holt 等,Trends in Biotechnology 21,484-490,2003)。VH dAb 在驼科动物(例如,骆驼、美洲驼)中天然产生,并可通过用靶抗原免疫驼类动物,分离抗原特异性 B 细胞和直接克隆各 B 细胞的 dAb 基因来产生。还可在细胞培养物中产生 dAb。体积小、溶解性良好和温度稳定性使得它们在生理学上特别有用,从而适于选择和亲和力成熟。本发明的结合成员可以是包含基本上如本文所述的 VH 或 VL 结构域或包含基本上如本文所述一组 CDR 的 VH 或 VL 结构域的 dAb。

[0262] 本文所用的短语“基本上所述”表示本文所述结合成员的 VH 或 VL 结构域的相关 CDR 的特征与本文所述序列的特定区域相同或高度相似。如本文所述,对于一个或多个可变区的指定区域,短语“高度相似”包括在 VH 或 VL 结构域的 CDR 中可进行 1- 约 12 个,例如 1-8,包括 1-7 个、1-6 个、1-5 个、1-4 个、1-3 个、1-2 个氨基酸取代。

[0263] 本发明的抗体包括双特异性抗体。双特异性或双功能抗体构成将两个不同的可变区组合在同一分子中的第二代单克隆抗体(Holliger,P. 和 Winter,G.1999Cancer and metastasis rev.18:411-419,1999)。现已证明它们因能募集新的效应功能或靶向肿瘤细胞表面的几种分子而可用于诊断领域和治疗领域。如果要利用双特异性抗体,这些抗体可以是用各种方法(Holliger 等,PNAS USA 90:6444-6448,1993b),例如化学方法制备或从杂交瘤制备的常规双特异性抗体,或者可以是上述双特异性抗体片段的任一种。这些抗体可以通过化学方法获得(Glennie 等,1987J.Immunol.139,2367-2375;Repp 等,J.Hemat.377-382,1995)或通过体细胞法(Staerz U.D. 和 Bevan M.J.PNAS 83,1986;等,Method Enzymol.121:210-228,1986),但也可类似地采用遗传工程技术,其强制进行异源二聚化,因而便于所需抗体的纯化过程(Merchand 等,Nature Biotech,16:677-681,1998)。双特异性抗体的例子包括 BiTE™技术获得的那些抗体,其中可以利用特异性不同的两种抗体的结合结构域并通过短的柔韧性肽直接相连。该抗体在短的单一多肽链上组合两种抗体。可只利用可变区构建不含 Fc 区的双抗体和 scFv,从而可能降低抗独特型反应的效应。

[0264] 可将双特异性抗体构建成完整的 IgG、双特异性 Fab'2、Fab'PEG、双抗体或者双特异性 scFv。此外,可采用本领域已知的常规方法连接两个双特异性抗体以形成四价抗体。

[0265] 与完整的双特异性抗体相比,双特异性双抗体可能还特别有用,因为它们不难在大肠杆菌中构建并表达。采用噬菌体展示(WO94/13804)不难从文库中选择结合特异性合适的双抗体(和许多其它多肽,例如抗体片段)。如果要将双抗体的一根臂维持恒定,例如对 IL-4Rα 的特异性,则可制备另一臂不同的文库并选择特异性合适的抗体。可如 Ridgeway 等(Protein Eng.,9:616-621,1996)所述通过交替工程改造方法制备完整的双特异性抗体。

[0266] 本领域可采用各种方法获得针对 IL-4Rα 的抗体。这些抗体可以是单克隆抗体,特别是人、鼠科、嵌合型或人源化来源的,这些抗体可通过本领域技术人员熟知的标准方法获得。

[0267] 就制备单克隆抗体或它们的功能片段,特别是鼠源的而言,通常可能指手册“Antibodies(抗体)”(Harlow 和 Lane,Antibodies:A Laboratory Manual(抗体:实验室手册),冷泉港实验室(Cold Spring Harbor Laboratory),冷泉港(Cold Spring Harbor)纽

约，第726页，1988)特别描述的技术或如Kohler和Milstein(Nature,256:495-497,1975)所述从杂交瘤制备的技术。

[0268] 单克隆抗体可以从，例如用 IL-4Rα 或含有所述单克隆抗体识别的表位的它们片段之一免疫的动物细胞获得。尤其可按照常规方法，通过自含有编码 IL-4Rα 或其片段的 cDNA 序列的核酸序列开始的遗传重组，通过自包含在 IL-4Rα 和／或其片段的肽序列中的氨基酸序列开始的肽合成来制备所述 IL-4Rα 或其片段之一。单克隆抗体可以利用，例如亲和柱纯化，所述亲和柱上已经固定了含有所述单克隆抗体识别的表位的 IL-4Rα 或其片段之一。更具体地说，可通过 A 蛋白和／或 G 蛋白层析，然后进行或不进行离子交换层析以除去自身中残留蛋白污染物以及 DNA 和 LPS，再进行或不进行琼脂糖凝胶排阻层析以除去因存在二聚体或其它多聚体而导致的潜在凝聚体来纯化单克隆抗体。在一个实施方式中，可以同时或连续采用所有这些技术。

[0269] 抗原结合位点

[0270] 该术语描述了分子中结合靶抗原的全部或部分并与之互补的部分。在抗体分子中，该术语表示抗体抗原－结合位点，包括抗体中结合靶抗原的全部或部分并与之互补的部分。如果抗原较大，抗体可以只结合该抗原的特定部分，该部分称为表位。可以由一个或多个抗体可变区提供抗体抗原－结合位点。抗体抗原－结合位点可包含抗体轻链可变区 (VL) 和抗体重链可变区 (VH)。

[0271] 分离的

[0272] 该术语表示本发明的结合成员，或编码这种结合成员的核酸通常合乎本发明的状态。因此，提供的本发明结合成员，包括 VH 和／或 VL 结构域和编码核酸分子及载体，可以是例如从其天然环境分离的和／或纯化的、基本上纯的或均质的形式，或者在核酸的情形中，为不含或基本上不含编码具有所需功能的多肽的序列以外来源的核酸或基因。分离的成员和分离的核酸不含或基本上不含天然与其相连的物质，例如在其天然环境或在体外或体内实施重组 DNA 技术之时在其制备环境（例如细胞培养液）中发现的其它多肽或核酸。可用稀释剂或佐剂配制诸成员和核酸，但为实际目的仍是分离的－例如，如果用于包被免疫测定所用的微量滴定板，通常将这些成员与明胶或其它载体混合，或者用于诊断或治疗中时，将其与药学上可接受的载体或稀释剂混合。结合成员可以天然地或通过异源真核细胞（例如，CHO 或 NS0(ECACC 85110503)）的系统而糖基化，或者它们可以是（例如，如果在原核细胞中表达）非糖基化的。

[0273] 包含抗 IL-4Rα 抗体分子的异质制品也构成本发明的一部分。例如，这些制品可以是抗体混合物，所述抗体具有全长重链、缺乏 C- 末端赖氨酸的重链、糖基化程度不同和／或具有衍生化的氨基酸，例如 N- 末端谷氨酸环化以形成吡咯型谷氨酸残基。

[0274] 如上所述，本发明结合成员能调节并可能中和 IL-4Rα 的生物学活性。如本文所述，可以优化本发明的 IL-4Rα 结合成员的中和效力。效力优化通常包括使选择的结合成员的序列（通常是抗体的可变区序列）突变以产生结合成员文库，然后检验效力并选择更强效的结合成员。因此，选择的“效力优化的”结合成员的效力可能高于产生文库的结合成员。然而，还可不经优化获得高效力结合成员，例如可从最初的筛选，例如生物化学中和试验直接获得高效力结合成员。“效力优化的”结合成员指结合或中和 IL-4Rα 的特定活性或下游功能的效力得到优化的结合成员。本文它处更详细描述了试验和效力。本发明提供效

力优化的和未优化的结合成员，以及优化所选结合成员效力的方法。因此，本发明使得技术人员能产生高效结合成员。

[0275] 虽然可采用效力优化从给定的结合成员中产生效力较高的结合成员，但应该注意甚至可以不用效力优化而获得高效结合成员。

[0276] 在另一方面，本发明提供获得能结合抗原的一种或多种结合成员的方法，该方法包括使本发明的结合成员文库与所述抗原接触，选择该文库中能结合所述抗原的一种或多种结合成员。

[0277] 该文库可展示在颗粒或分子复合物上，例如可复制的遗传包装体 (replicable genetic package)，如酵母菌、细菌或细菌噬菌体（例如，T7）颗粒、病毒、细胞或共价、核糖体或其它体外展示系统，各颗粒或分子复合物含有编码展示于其上的抗体 VH 可变区和任选展示的 VL 结构域（如果存在的话）的核酸。以下文献描述了噬菌体展示：WO92/01047 和例如，美国专利 US5969108、US5565332、US5733743、US5858657、US5871907、US5872215、US5885793、US5962255、US6140471、US6172197、US6225447、US6291650、US6492160 和 US6521404，各篇文献通过引用的方式全文纳入本文。

[0278] 选择能结合抗原并展示在细菌噬菌体或其它文库颗粒或分子复合物上的结合成员后，可从展示所述选择的结合成员的细菌噬菌体或其它颗粒或分子复合物上获得核酸。这种核酸随后可用于通过表达含有从展示所述选择的结合成员的细菌噬菌体或其它颗粒或分子复合物获得核酸序列的核酸来产生结合成员或抗体 VH 或 VL 可变区。

[0279] 含所述选择的结合成员的抗体 VH 区的氨基酸序列的抗体 VH 区可以是分离形式，例如可以是包含这种 VH 结构域的结合成员。

[0280] 还可以进一步测试结合 IL-4Rα 的能力和／或与例如亲代抗体分子（例如抗体 1）或优化抗体分子，抗体分子 2-42（例如，scFv 形式和／或 IgG 形式，如 IgG1、IgG2 或 IgG4）竞争结合 IL-4Rα 的能力。中和 IL-4Rα 的能力可如本文它处所述测试。

[0281] 本发明结合成员结合 IL-4Rα 的亲和力与抗体 1-42 之一（例如，scFv 或 IgG1 或 IgG2 或 IgG4 形式）相同或更好。

[0282] 本发明结合成员中和 IL-4Rα 的生物学活性的效力与抗体 1-42 之一（例如，scFv 或 IgG1 或 IgG2 或 IgG4 形式）相同或更好。

[0283] 可以在合适条件下比较不同结合成员的结合亲和力与中和效力。

[0284] 可以制备本文公开的抗体分子的变体并用于本发明。遵循计算化学中将多变量数据分析技术应用到结构／性质－活性关系中去的最新潮流 (Wold 等，Multivariate data analysis in chemistry.Chemometrics－Mathematics and Statistics in Chemistry(化学中的多变量数据分析．化学计量学－化学中的数学和统计学)(B.Kowalski 著)，DR 出版公司 (D.Reidel Publishing Company)，荷兰多德雷赫特市 (Dordrecht)，1984(ISBN 90-277-1846-6))，抗体的定量活性－性质关系可以用众所周知的数学技术来推导，比如统计回归、模式识别和分类 (Norman 等，Applied Regression Analysis(应用回归分析).W-I 公司 (Wiley-Interscience)；第 3 版 (1998 年 4 月)ISBN:0471170828；Kandel,Abraham 和 Backer,Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis(簇分析中计算机辅助的推理).PHP 公司 (Prentice Hall PTR)，(1995 年 5 月 11 日)，ISBN:0133418847；Principles of Multivariate Analysis:A User's Perspective(多变量分析远离：用户观点)(牛津统

计学丛书(Oxford Statistical Science Series,No 22(纸件)).牛津大学出版社;(2000年12月),ISBN:0198507089;Witten和Frank,Data Mining:Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations.(数据挖掘:Java实施的实际机器学习工具和技术)MK公司(Morgan Kaufmann);(1999年10月11日),ISBN:1558605525;Denison DGT.(著者),Holmes,CC.等,Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression(非线性分类和回归的贝叶斯方法)(威利出版社概率论与统计学丛书(Wiley Series in Probability and Statistics)),约翰威利父子公司(John Wiley&Sons);(2002年7月),ISBN:0471490369;Ghose,AK. 和 Viswanadhan,VN. Combinatorial Library Design and Evaluation Principles,Software,Tools,and Applications in Drug Discovery(药物发现中组合文库设计和评估原理、软件、工具和应用).ISBN:0-8247-0487-8)。可从抗体序列、功能和三维结构的经验和理论模型(例如,分析可能接触的残基或计算的理化特性)获得抗体的特性,这些特性可单独考虑,也可组合考虑。

[0285] 由VH结构域和VL结构域组成的抗体抗原-结合位点通常由6个多肽环形成:3个来自轻链可变区(VL),3个来自重链可变区(VH)。对原子结构已知的抗体的分析阐明了序列和抗体结合位点的三维结构之间的关系(Chothia等,Journal Molecular Biology,1992227,799-817;Al-Lazikani等,Journal Molecular Biology 273(4):927-948,1997)。这些关系暗示,除了VH结构域中的第三区(环)外,结合位点环具有少量主链构象:经典结构之一。在特定环中形成经典结构显示由其大小和在环及框架区的关键位点中存在某些残基决定(Chothia等,Journal Molecular Biology 1992227,799-817,1992;Al-Lazikani同上)。

[0286] 可采用这种序列-结构关系研究预测序列已知但三维结构未知的抗体中,对于维持其CDR环的三维结构从而维持结合特异性至关重要的那些残基。通过比较预测与前导优化实验的结果可支持这些预测。在结构方法中,使用任何可以免费获取或购得的软件包,例如WAM(Whitelegg和Rees,Prot.Eng.,12:815-824,2000年)可产生抗体分子的模型(Chothia等,Science,223:755-758,1986年)。然后可采用蛋白质目测和分析软件包,例如阿克赛勒里公司(Accelerys,Inc.)的Insight II或Deep View(Guex和Peitsch,Electrophoresis,(1997)18,2714-2723)评估CDR中各位置处可能的取代。然后可利用该信息进行可能对活性的影响最小或有利的取代。

[0287] 在CDR、抗体VH或VL结构域和结合成员的氨基酸序列内进行取代所需的技术是本领域广为普及的。可以制备含有取代的变体序列,测试其结合和/或中和IL-4Rα的能力和/或任何其它所需特性,其中的取代可以预计或无法预计对活性的影响是最小的或有利的。

[0288] 本发明可利用序列由本文特别公开的任何VH和VL结构域的可变区氨基酸序列变体,如本文所述。具体变体可以包含一个或多个氨基酸序列改变(一个氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入),可以小于约20个改变,小于约15个改变、小于约12个改变、小于约10个改变、或小于约6个改变,可以是5、4、3、2或1个。可以在一个或多个构架区和/或一个或多个CDR中作出改变。改变通常不导致功能丧失,因此包含如此改变的氨基酸序列的结合成员可保留结合和/或中和IL-4Rα的能力。例如,其可保留与未作改变的结合

成员同样的定量结合和/或中和能力，例如在本文所述试验中测得。包含如此改变的氨基酸序列的结合成员结合和/或中和 IL-4Rα 的能力可能提高。的确，从抗体 20 的随机诱变生成的抗体 21-42 相对于抗体 20 显示有取代发生，主要是在各框架区域内，而且其中的每一个仍然结合和/或中和 IL-4Rα，事实上有一些还表现出改善的结合和/或中和 IL-4Rα 的能力。

[0289] 改变可包括用非天然产生或非标准氨基酸替代一个或多个氨基酸残基，将一个或多个氨基酸残基修饰成非天然产生或非标准形式，或者将一个或多个非天然产生或非标准氨基酸插入序列。本文它处描述了本发明序列中改变的示例性数目和位置。天然产生的氨基酸包括 20 种“标准”L- 氨基酸，根据它们的标准单字母密码鉴别为 G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、E。非标准氨基酸包括可掺入多肽主链中的任何其它残基或由现有氨基酸残基修饰产生。非标准氨基酸可以是天然产生的或非天然产生的。本领域已知几种天然的非标准氨基酸，例如 4- 羟脯氨酸、5- 羟赖氨酸、3- 甲基组氨酸、N- 乙酰基丝氨酸等 (Voet 和 Voet，Biochemistry(生物化学)，第 2 版，1995，威利公司 (Wiley))。在其 N-α 位置衍生的那些氨基酸残基只位于氨基酸序列的 N- 末端。在本发明中，氨基酸通常是 L- 氨基酸，但在一些实施方式中，也可以是 D- 氨基酸。因此，改变包括将 L- 氨基酸修饰成 D- 氨基酸，或用 D- 氨基酸替代 L- 氨基酸。氨基酸的甲基化、乙酰化和/或磷酸化形式也是已知的，在本发明中，氨基酸可进行这种修饰。

[0290] 本发明的抗体结构域和结合成员的氨基酸序列可包含上述非天然或非标准氨基酸。在一些实施方式中，可以在合成期间将非标准氨基酸(例如，D- 氨基酸)掺入氨基酸序列，虽然在其它实施方式中，可以在合成氨基酸序列后通过修饰或替代“原始的”标准氨基酸的方式引入非标准氨基酸。

[0291] 利用非标准和/或非天然产生的氨基酸能增加结构和功能差异，因此能增加本发明结合成员获得所需 IL-4Rα 结合与中和特性的可能性。此外，与标准 L- 氨基酸相比，D- 氨基酸和类似物已显示更好的药代动力学分布概况，因为具有 L- 氨基酸的多肽在给予动物，例如人后会体内降解。

[0292] 可采用随机诱变一个或多个选择的 VH 和/或 VL 基因以在整个可变区中产生突变，从而产生本发明的携带 CDR 衍生序列的新型 VH 或 VL 结构域。Gram 等 (Proc. Natl. Acad. Sci.，USA，89:3576-3580，1992) 描述了这种技术，他采用易错 PCR。在一些实施方式中，在整个可变区或 CDR 组中作出一个或两个氨基酸取代。可采用的另一种方法是直接诱变 VH 或 VL 基因的 CDR 区域。Barbas 等 (Proc. Natl. Acad. Sci.，91:3809-3813，1994) 和 Schier 等 (J. Mol. Biol. 263:551-567，1996) 公开了这些技术。

[0293] 本领域已知所有上述技术，技术人员能采用这些技术，从而能利用本领域常规方法提供本发明结合成员。

[0294] 本发明另一方面提供获得 IL-4Rα 的抗体抗原结合位点的方法，该方法包括通过将一个或多个氨基酸添加、删除、取代或插入本文所示 VH 结构域的氨基酸序列来提供 VH 结构域，其是本文所示 VH 结构域的氨基酸序列变体，任选组合如此提供的 VH 结构域与一个或多个 VL 结构域，并测试该 VH 结构域或一种或多种 VH/VL 组合以鉴定 IL-4Rα 的结合成员或抗体抗原结合位点，和任选一种或多种功能特性，例如中和 IL-4Rα 活性的能力。所述 VL 结构域的氨基酸序列基本上如本文所示。可采用类似方法，其中本文公开的 VL 结构域的一

个或多个序列变体与一个或多个 VH 结构域组合。

[0295] 如上所述，所携带的基本上如本文所示的 CDR 氨基酸序列可以是人抗体可变区中的 CDR 或其实质性部分。基本上如本文所示的 HCDR3 序列代表着本发明的诸多实施方式，例如携带的各这些序列可以是人重链可变域中的 HCDR3 或其实质性部分。

[0296] 本发明所用的可变域可以从任何种系或重排人可变域获得或衍生，或者可以是基于已知人可变域的共有或实际序列的合成可变域。可变区可以衍生自非人抗体。可以采用重组 DNA 技术将本发明的 CDR 序列（例如，CDR3）引入缺乏 CDR（例如，CDR3）的可变区库（repertoire）。例如，Marks 等（Bio/Technology，10:779-783，1992）描述了产生抗体可变区库的方法，其中可变区 5’端处或与之毗邻的共有引物与人 VH 基因的第三构架区的共有引物连用以提供缺乏 CDR3 的 VH 可变区库。Marks 等还描述了如何将该库与特定抗体的 CDR3 组合。采用类似的技术，本发明的 CDR3 衍生序列可以与缺乏 CDR3 的 VH 或 VL 结构域库改组，改组的完整 VH 和 VL 结构域与同源 VL 或 VH 结构域组合以提供本发明的结合成员。然后可以在合适的宿主系统中展示该库，因而可以选择合适的结合成员，其中的宿主系统可以是通过引用方式全文纳入本文的 WO92/01047 或包括 Kay、Winter 和 McCafferty 的文献（Phage Display of Peptides and Proteins:A Laboratory Manual（肽和蛋白质的噬菌体展示：实验室手册），圣迭戈：学术出版社，1996）在内的大量后续文献中的噬菌体展示系统。一个库可由 10^4 以上单个成员的构成，例如至少 10^5、至少 10^6、至少 10^7、至少 10^8、至少 10^9 或至少 10^{10} 个成员。其它合适的宿主系统包括但不限于：酵母菌展示、细菌展示、T4 展示、病毒展示、细胞展示、核糖体展示和共价展示。

[0297] Stemmer（Nature，370:389-391，1994）还公开了类似改组或重组技术，他描述的是涉及 β－内酰胺酶基因的技术，但指出该方法可以用于生成抗体。

[0298] 提供了制备 IL-4Rα 抗原的结合成员的方法，该方法包括：

[0299] (a) 提供编码 VH 结构域的核酸起始库，所述核酸包含待替代的 CDR3 或缺乏 CDR 编码区；

[0300] (b) 将所述核酸库与编码基本上如本文所示 VH CDR3 的氨基酸序列的供体核酸组合，从而将所述供体核酸插入核酸库的 CDR3 区域，进而提供编码 VH 结构域的核酸产物库；

[0301] (c) 表达所述产物库的核酸；

[0302] (d) 选择 IL-4Rα 的结合成员；和

[0303] (e) 回收所述结合成员或其编码核酸。

[0304] 还可采用类似方法，其中本发明的 VL CDR3 与编码 VL 结构域的核酸库组合，所述核酸包含待替代的 CDR3 或缺乏 CDR3 编码区。

[0305] 类似地，可以利用本文公开的其它 VH 和 VL 结构域，多组 CDR 和多组 HCDR 和／或多组 LCDR。

[0306] 类似地，可以将一个或多个或所有 3 个 CDR 嫁接入 VH 或 VL 结构域库，然后筛选该库中 IL-4Rα 的一种或多种结合成员。

[0307] 或者，编码本发明任一结合成员例如抗体 1-42 中的 VH 和／或 VL 域的核酸可经诱变（例如靶向的或随机的）生成一种或多种突变型核酸。随后可以生成由这些序列编码的结合成员。

[0308] 在一个实施方式中，可以采用抗体 1-42HCDR1、HCDR2 和 HCDR3、或抗体 1-42 组

HCDR 中的一种或多种，和／或可以采用抗体 1-42LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 或抗体 1-42 组 LCDR 中的一种或多种。

[0309] 本发明一个方面提供一种生产结合 IL-4Rα 的结合成员的方法，该方法包括：

[0310] 提供编码 VH 结构域或 VL 结构域的起始核酸，或各自编码 VH 结构域或 VL 结构域的核酸起始库，其中的 VH 结构域或 VL 结构域或者包含即将被置换的 CDR1、CDR2 和／或 CDR3 或者缺乏 CDR1、CDR2 和／或 CDR3 编码区；

[0311] 将所述起始核酸或起始核酸库与编码抗体 1-42 中任一抗体的 CDR1、CDR2、和／或 CDR3 的氨基酸序列或由其突变所产生的一种或多种供体核酸组合，从而使一个或多个所述供体核酸插入起始核酸或起始核酸库中的 CDR1、CDR2 和／或 CDR3 区，以便提供编码 VH 或 VL 域的产物核酸库；

[0312] 表达所述产物库中的核酸，产生产物 VH 或 VL 结构域；

[0313] 可任选地，将所述产物 VH 或 VL 结构域与一个或多个陪伴 VL 或 VH 结构域 (companion VL or VH domain) 合并；

[0314] 选择一个 IL-4Rα 结合成员，该结合成员包括产物 VH 或 VL 结构域以及任选的陪伴 VL 或 VH 结构域；以及

[0315] 回收所述结合成员或其编码核酸。

[0316] 在特定实施方式中，供体核酸通过 VH 或 VL 结构域或其中的任意 CDR 区的靶向或随机诱变产生。

[0317] 在另一个实施方式中，产物 VH 或 VL 结构域连接于抗体恒定区。

[0318] 在另一个实施方式中，产物 VH 结构域或 VL 结构域以及陪伴 VL 结构域或 VH 结构域分别包含在 IgG、scFV 或 Fab 抗体分子中。

[0319] 在另一个实施方式中，测试回收的结合成员或抗体分子中和 IL-4Rα 的能力。

[0320] 在另一个实施方式中，抗体分子配制成包含至少一种附加组分的组合物。例如，这样的组分可以是惰性药物赋形剂或载体。

[0321] 在一个实施方式中，免疫球蛋白可变域的实质性部分包含至少所述三个 CDR 区，以及它们的间插框架区。该部分还可包含至少约 50％的第一或第四构架区或二者，所述 50％是第一构架区的 C- 末端 50％和第四构架区的 N- 末端 50％。可变区的实质性部分的 N- 末端或 C- 末端处其它残基可以是通常不与天然产生的可变区相连的那些残基。例如，通过重组 DNA 技术构建本发明的结合成员可导致将引入以促进克隆或其它操作步骤的接头所编码的 N- 或 C- 末端残基引入。其它操作步骤包括引入接头以连接本发明的可变区与包含抗体恒定区、其它可变区（例如，在双抗体的产生中）或可检测／功能标记物的其它蛋白质序列，如本文它处详述的。

[0322] 虽然在本发明的一些方面，结合成员包含一对 VH 和 VL 结构域，但基于 VH 或 VL 结构域序列的单一结合结构域构成本发明的其它方面。已知单一免疫球蛋白结构域，特别是 VH 结构域能以特定方式结合靶抗原。例如，参见以上 dAb 的讨论。

[0323] 在每一种单一结合结构域的情形中，可用这些结构域筛选能形成与 IL-4Rα 能结合的两维结合成员的互补结构域。可采用以引用方式全文纳入的 WO92/01047 公开的所谓分级双重组合方案，通过噬菌体展示筛选方法实施，其中含有 H 或 L 链克隆的各集落用于感染编码另一链 (L 或 H) 的克隆的完整文库，按照噬菌体展示技术，例如该参考文献中描述的

那些技术选择得到的双链结合成员。Marks 等 (Bio/Technology,10:779-783,1992) 也披露了该技术。

[0324] 本发明的结合成员还可包含抗体恒定区或其诸部分,例如人抗体恒定区或其诸部分。例如,可将 VL 结构域在其 C- 末端与包括人 Cκ 或 Cλ 链,例如 Cλ 链在内的抗体轻链恒定区相连。类似地,基于 VH 结构域的结合成员可以在其 C- 末端与衍生自任何抗体同种型,例如 IgG、IgA、IgD、IgE、IgY 和 IgM 和任何同种型亚类 (例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、和 IgA2 ;特别是 IgG1 和 IgG4) 的免疫球蛋白重链的全部或部分 (例如,CH1 结构域) 相连。IgG1 因其效应功能和便于操作而优选。具有这些特性并稳定可变区的任何合成或其它恒定区变体也可用于本发明实施方式中。

[0325] 术语“同种型”指抗体的重链或轻链恒定区的分类。抗体的恒定区不参与抗原结合,但具有各种效应功能。根据重链恒定区的氨基酸序列,可将给定的人抗体或免疫球蛋白指定为物种主要免疫球蛋白类型之一 :IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM。这些类型中的若干类型可进一步分成亚类 (同种型),如 IgG1(γ1)、IgG2(γ2)、IgG3(γ3)、和 IgG4(γ4) 以及 IgA1 和 IgA2。对应于不同类型的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α、δ、ε、γ 和 μ。不同类型的免疫球蛋白的结构和三维构型是众所周知的。在各种人免疫球蛋白分子类型中,已知只有 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 和 IgM 能激活补体。已知人 IgG1 和 IgG3 在人体中介导 ADCC。人轻链恒定区可分成两个主要类型,即 κ 和 λ。

[0326] 抗体形式

[0327] 本发明还包括具有修饰的 IgG 恒定结构域的本发明结合成员,特别是本发明的抗体。

[0328] 在本发明的某些实施方式中,使用了具有诸如血清半衰期长且能够介导各种效应功能的功能特征的人 IgG 类型的抗体 (单克隆抗体 : 原理和应用 (Monoclonal Antibodies:Principles and Applications),威利斯公司 (Wiley-Liss, Inc.),第 1 章 (1995))。人 IgG 类抗体还可分为以下四种子类 :IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。迄今为止,进行了有关 IgG 类抗体效应物功能 ADCC 和 CDC 的大量研究,曾报道在 IgG 类抗体中,IgG1 子类在人体中的 ADCC 活性和 CDC 活性最高 (Chemical Immunology,65,88(1997))。

[0329] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用摂和“ADCC”指细胞介导的反应,其中非特异性细胞毒性细胞 (如自然杀伤 (NK) 细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞) 能识别靶细胞上结合的抗体,随后引起靶细胞裂解。在一个实施方式中,这类细胞是人细胞。虽然不希望受任何特定作用机理的限制,但介导 ADCC 的这些细胞毒性细胞通常表达 Fc 受体 (FcR)。介导 ADCC 的原始细胞 NK 细胞表达 FcγRIII,而单核细胞表达 FcγRI、FcγRII、FcγRIII 和 / 或 FcγRIV。Ravetch 和 Kinet,Annu.Rev.Immunol 9:457 - 92(1991) 小结了造血细胞上的 FcR 表达情况。为了评估分子的 ADCC 活性,可进行体外 ADCC 实验,如美国专利 5,500,362 或 5,821,337 所述。可用于这类测定的效应细胞包括外周血单核细胞 (PBMC) 和自然杀伤 (NK) 细胞。或者或此外,可在体内评价感兴趣分子的 ADCC 活性,例如在 Clynes 等的 Proc. Natl.Acad.Sci.USA 95:652-656(1998) 所述的动物模型中进行评价。

[0330] “补体依赖性细胞毒作用”或“CDC”指某分子启动补体活化和在补体存在下裂解靶点的能力。通过补体系统第一组分 (C1q) 与复合关联抗原的分子 (如抗体) 结合,启动补体激活途径。为了评估补体激活,可进行 CDC 测定,如 Gazzano-Santoro 等, J.Immunol.

Methods,202:163(1996) 所述。

[0331] 人 IgG1 亚类抗体的 ADCC 活性和 CDC 活性的表现通常包括抗体 Fc 区与效应细胞如杀伤细胞、天然杀伤细胞或活化的巨噬细胞表面上的该抗体受体（下文中称为“FcγR”）结合。可结合各种补体组分。关于结合，有文献提示抗体的绞链区和 C 区第二结构域（下文中称为“Cγ2 结构域”）中的若干氨基酸残基至关重要 (Eur. J. Immunol.,23,1098(1993), Immunology,86,319(1995),Chemical Immunology,65,88(1997)),Cγ2 结构域中的糖链也很重要 (Chemical Immunology,65,88(1997))。

[0332] “效应细胞”是表达一种或多种 FcR 并执行效应功能的白细胞。该细胞至少表达 FcγRI、FCγRII、FcγRIII 和 / 或 FcγRIV 并执行 ADCC 效应功能。介导 ADCC 的人白细胞的例子包括外周血单核细胞 (PBMC)、自然杀伤 (NK) 细胞、单核细胞、细胞毒性 T 细胞和嗜中性粒细胞。

[0333] 使用术语“Fc 受体”或“FcR”描述结合于抗体 Fc 区的受体。在一个实施方式中，FcR 是天然序列人 FcR。而且，在某些实施方式中，FcR 结合于 IgG 抗体（γ 受体），包括 FcγRI、FcγRII、FcγRIII 和 FcγRIV 亚型的受体，包括这些受体的等位基因变体和另路剪接形式。FcγRII 受体包括 FcγRIIA(“活化受体”) 和 FcγRIIB(“抑制受体”)，它们具有相似的氨基酸序列，主要是其胞质结构域不同。活化受体 FcγRIIA 的胞质结构域中包含基于免疫受体酪氨酸激活基序 (ITAM)。抑制受体 FcγRIIB 的胞质结构域中包含免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM)。（参见，Daëron，Annu. Rev. Immunol.,15:203-234(1997))。Ravetch 和 Kinet，Annu. Rev. Immunol.,9:457-92(1991) ;Capel 等，Immunomethods,4:25-34(1994) ; 和 de Haas 等，J. Lab. Clin. Med.,126:330-41(1995) 对 FcR 进行了综述。本文所用术语“FcR”还涵盖其他 FcR，包括那些将来鉴定的 FcR。该术语还包括新生儿受体 FcRn，该受体负责将母体 IgG 转移到胎儿 (Guyer 等，Immunol.,117:587(1976) 和 Kim 等，J. Immunol., 24:249(1994))。

[0334] 可修饰抗 -IL-4Rα 抗体的效应功能，以提高该抗体的 ADCC 和 / 或补体依赖性细胞毒性 (CDC)。可通过在抗体 Fc 区中引入一个或多个氨基酸取代实现这一目的。也可将半胱氨酸残基引入 Fc 区，从而在该区域中形成链间二硫键。这样，可产生内化能力提高和 / 或补体介导的细胞杀伤能力和 ADCC 增强的同源二聚体抗体 (Caron 等，J. Exp. Med.,176:1191-1195(1992) 和 Shopes，J. Immunol.,148:2918-2922(1992))。也可利用异源双功能交联剂产生抗肿瘤活性提高的同源二聚体抗体 (Wolff 等，Cancer Research, 53:2560-2565(1993))。也可对抗体进行工程改造，使其具有两个或更多个 Fc 区，从而增强补体裂解和 ADCC 能力 (Stevenson 等，Anti-Cancer Drug Design,(3)219-230(1989))。

[0335] 本领域已知工程改造抗体 Fc 区以改变效应功能的其它方法（例如，Koenig 等的美国专利公开号 20040185045 和 PCT 公开号 WO 2004/016750，它们描述了改变 Fc 区以便与 FCγRIIA 结合亲和力相比，提高与 FcγRIIB 的结合亲和力 ;另参见 Armour 等的 PCT 公开号 WO 99/58572、Idusogie 等的 WO 99/51642 和 Deo 等的美国 6,395,272 ;通过引用将其全文纳入本文）。本领域也了解修饰 Fc 区以降低与 FcγRIIB 的结合亲和力的方法（例如，Ravetch 等的美国专利公开号 20010036459 和 PCT 公开号 WO 01/79299，通过引用将其全文纳入本文）。也记载过具有与野生型 Fc 区相比，与 FcγRIIIA 和 / 或 FcγRIIA 结合亲和力提高的变异 Fc 区的修饰抗体（如，Stavenhagen 等的 PCT 公开号 WO 2004/063351，通过引

用将其全文纳入本文）。

[0336] 已发现至少四种不同类型的FcγR，它们分别称为FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16) 和 FcγRIV。在人中，FcγRII 和 FcγRIII 还分别分为 FcγRIIa 和 FcγRIIb，以及 FcγRIIIa 和 FcγRIIIb。FcγR 是属于免疫球蛋白超家族的膜蛋白，FcγRII、FcγRIII 和 FcγRIV 具有胞外区含有两个免疫球蛋白样结构域的 α 链作为结构组分，FcγRI 具有胞外区含有三个免疫球蛋白样结构域的 α 链作为结构组分，α 链与 IgG 结合活性有关。此外，FcγRI 和 FcγRIII 具有 γ 链或 ζ 链结构组分，其是具有 α 链相关信号转导功能的组成型组分 (Annu.Rev.Immunol.,18,709(2000)，Annu.Rev.Immunol.,19,275(2001))。Bruhns 等，Clin.Invest.Med.（加拿大）27:3D(2004) 记载了 FcγRIV。

[0337] 为了评估感兴趣抗 -IL-4Rα 抗体的 ADCC 活性，可采用体外 ADCC 实验，如美国专利号 US5500362 或 US5821337 所述。也可采用市售试剂盒，如 CytoTox 96®（普洛麦格公司 (Promega)）进行该实验。可用于这类测得的效应物细胞包括但不限于：外周血单核细胞 (PBMC)、天然杀伤 (NK) 细胞和 NK 细胞系。表达转基因 Fc 受体（如 CD16) 和相关信号转导多肽（如 FCεRI-γ）的 NK 细胞系也可用作效应细胞（参见例如 Campbell 的 WO 2006/023148 A2)。例如，可测定特定抗体通过补体活化和 / 或 ADCC 介导靶细胞裂解的能力。在体外培养和标记感兴趣的细胞；将抗体与免疫细胞加入细胞培养物中，所述免疫细胞可以是由抗原抗体复合物激活的免疫细胞，即参与 ADCC 应答的效应细胞。也可检测抗体的补体激活。在任一种情况下，通过裂解细胞释放的标记来检测靶细胞的细胞裂解。可通过检测释放到上清液中的胞质蛋白（如 LDH) 来确定靶细胞裂解程度。实际上，可利用患者自身的血清作为补体和 / 或免疫细胞来源来筛选抗体。然后，将能够在体外实验中介导人 ADCC 的抗体用于治疗该特定患者。也可在体内评价感兴趣分子的 ADCC 活性，例如在 Clynes 等，Proc. Natl.Acad.Sci.USA 95:652-656(1998) 所述的动物模型中进行评价。而且，调节（即提高或降低）抗体的 ADCC 水平和任选的 CDC 活性的技术是本领域熟知的。参见例如，美国专利 US6194551。本发明抗体可能能够或可能经修饰而能够诱导 ADCC 和 / 或 CDC。可利用人效应细胞进行测定 ADCC 功能的实验，以评估人 ADCC 功能。这类实验也可包括用于筛选通过坏死和 / 或凋亡机制诱导、介导、增强、阻断细胞死亡的抗体的实验。这类方法包括利用活细胞染料的实验、检测和分析胱冬酶的方法以及测定 DNA 断裂的实验，它们可用于评估与感兴趣抗 -IL-4Rα 抗体一起体外培养的细胞的凋亡活性。

[0338] 例如，可以如 Decker 等，Blood(USA)103:2718-2725(2004) 所述进行膜联蛋白 V 或 TdT- 介导的 dUTP 切口末端标记 (TUNEL) 实验来检测凋亡活性。TUNEL 实验包括将培养感兴趣细胞与荧光素标记的 dUTP 一起培养，使荧光素标记的 dUTP 掺入 DNA 链断裂处。然后加工处理细胞，以便用流式细胞术进行分析。膜联蛋白 V 实验利用偶联荧光素的膜联蛋白 V 检测凋亡细胞的质膜外侧出现的磷脂酰丝氨酸 (PS)，所述偶联荧光素的膜联蛋白 V 能特异性识别暴露的 PS 分子。可并行使用活细胞染料如碘化丙锭，以排除晚期凋亡细胞。用标记的膜联蛋白 V 对细胞染色并用流式细胞术进行分析。

[0339] 因此，本发明的又一方面提供结合成员，具体是抗体，其经修饰从而改变，例如提高、降低或去除结合成员的生物效应功能，例如 Fc 区经修饰的抗体。在一些实施方式中，在此揭示的结合成员或抗体可以经修饰以提升其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性反应 (CDC) 的能力。在其它实施方式中，结合成员或抗体可以经过修饰以提升其活化效应细胞和

参与补体依赖性细胞毒性反应 (CDC) 的能力。在另一些实施方式中，在此揭示的结合成员或抗体可以经过修饰同时提升其活化效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性反应 (ADCC) 的能力以及提升其固定补体并参与补体依赖性细胞毒性反应 (CDC) 的能力。

[0340] 在一些实施方式中，在此揭示的结合成员或抗体可经修饰以降低其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性反应 (CDC) 的能力。在其它实施方式中，结合成员或抗体可以经修饰以降低其活化效应细胞并参和抗体依赖性细胞毒性反应 (ADCC) 的能力。在另一些实施方式中，在此揭示的结合成员或抗体可经修饰同时降低其活化效应细胞和参与抗体依赖性细胞毒性反应 (ADCC) 的能力以及降低其固定补体和参与补体依赖性细胞毒性反应 (CDC) 的能力。

[0341] 在一个实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员 ADCC 活性增强。在一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员 ADCC 活性比可比分子高至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 10 倍、或至少 50 倍或至少 100 倍。在另一具体实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 Fc γ RIIIA 的结合增强且 ADCC 活性增强。在其它实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员 ADCC 活性提高、血清半衰期延长。

[0342] 在一个实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员的 ADCC 活性下降。在一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员的 ADCC 活性比可比分子低至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 10 倍、或至少 50 倍或至少 100 倍。在另一具体实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 Fc γ RIIIA 的结合水平降低且 ADCC 活性下降。在其它实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员 ADCC 活性下降但血清半衰期延长。

[0343] 在一个实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员 CDC 活性增强。在一个具体实施方式中，有 Fc 变异且的结合成员 CDC 活性比可比分子高至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 10 倍、或至少 50 倍或至少 100 倍。在其它实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员 ADCC 活性提高且血清半衰期延长。

[0344] 在一个实施方式中，相对于可比分子，有 Fc 变体区的结合成员对一种或多种 Fc 配体的结合水平降低。在另一实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 配体的亲和力比可比分子低至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 7 倍、或至少 10 倍、或至少 20 倍、或至少 30 倍、或至少 40 倍、或至少 50 倍、或至少 60 倍、或至少 70 倍、或至少 80 倍、或至少 90 倍、或至少 100 倍或至少 200 倍。在一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体的结合水平降低。在另一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 Fc γ RIIIA 的结合水平降低。在一个具体实施方式中，本文所述的有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 Fc γ RIIIA 的亲和力比可比分子的低至少 5 倍，其中所述 Fc 变体与 Fc 受体 Fc γ RIIB 的亲和力是可比分子亲和力的约 2 倍以内。在又一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 FcRn 的结合水平降低。在再一具体实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员与 C1q 的结合水平降低。

[0345] 在一个实施方式中，相对于可比分子，有 Fc 变体区的结合成员对一种或多种 Fc 配体的结合水平增高。在另一实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 配体的亲和力比可比分子的高至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 7 倍、或至少 10 倍、或至少 20 倍、或

至少 30 倍、或至少 40 倍、或至少 50 倍、或至少 60 倍、或至少 70 倍、或至少 80 倍、或至少 90 倍、或至少 100 倍或至少 200 倍。在一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体的结合水平增高。在另一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 FcγRIIIA 的结合水平增高。在又一具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 FcγRIIB 的结合增强。在再一个具体实施方式中，有 Fc 变体区的结合成员与 Fc 受体 FcRn 的结合水平增高。在又一个具体实施方式中，与可比分子相比，有 Fc 变体区的结合成员与 C1q 的结合水平增高。

[0346] 在一个实施方式中，本发明抗 -IL-4Rα 抗体包含变异 Fc 结构域，其中与可比的非变异 Fc 结构域相比，所述变异 Fc 结构域与 Fcγ 受体 IIB 的结合亲和力增强。在另一实施方式中，本发明抗 -IL-4Rα 抗体包含变异 Fc 结构域，其中与可比的非变异 Fc 结构域相比，所述变异 Fc 结构域与 Fcγ 受体 IIB 的亲和力高至少 2 倍、或至少 3 倍、或至少 5 倍、或至少 7 倍、或至少 10 倍、或至少 20 倍、或至少 30 倍、或至少 40 倍、或至少 50 倍、或至少 60 倍、或至少 70 倍、或至少 80 倍、或至少 90 倍、或至少 100 倍或至少 200 倍。

[0347] 在一个实施方式中，本发明提供有 Fc 变体区的结合成员或包含这些物质的制剂，其中 Fc 区在一个或多个选自下组的位置上包含非天然产生的氨基酸残基：228、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、247、251、252、254、255、256、262、263、264、265、266、267、268、269、279、280、284、292、296、297、298、299、305、313、316、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、339、341、343、370、373、378、392、416、419、421、440 和 443，它们是按照 Kabat 沉述的 EU 索引编号的。任选地，Fc 区可在本领域技术人员已知的其它和 / 或另选的位置上包含非天然氨基酸残基（参见例如，美国专利 US5624821、US6277375、US6737056；PCT 专利公开 WO 01/58957、WO 02/06919、WO 04/016750、WO 04/029207、WO 04/035752、WO 04/074455、WO 04/099249、WO 04/063351、WO 05/070963、WO 05/040217、WO 05/092925 和 WO 06/020114）。

[0348] 我们用“非天然氨基酸残基”表示在天然产生的蛋白质中引述位置上不存在的氨基酸残基。通常，这就意味着该或某天然 / 自然的氨基酸残基被一个或多个其它残基取代了，这可能包含其它 20 个天然产生的（普通）氨基酸或非经典氨基酸或化学氨基酸同系物。非经典氨基酸一般包括但不限于：普通氨基酸的 D- 异构体、α - 氨基异丁酸、4- 氨基丁酸、Abu、2- 氨基丁酸、γ -Abu、ε -Ahx、6- 氨基己酸、Aib、2- 氨基异丁酸、3- 氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟基脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、β - 丙氨酸、氟代 - 氨基酸、设计氨基酸如 β - 甲基氨基酸、Cα - 甲基氨基酸、Nα - 甲基氨基酸和氨基酸类似物。

[0349] 在一个具体实施方式中，本发明提供有 Fc 变体区的结合成员或包含这种有 Fc 变体区的结合成员的制剂，其中该 Fc 区包含至少一个选自下组的非天然的氨基酸残基：234D、234E、234N、234Q、234T、234H、234Y、234I、234V、234F、235A、235D、235R、235W、235P、235S、235N、235Q、235T、235H、235Y、235I、235V、235F、236E、239D、239E、239N、239Q、239F、239T、239H、239Y、240I、240A、240T、240M、241W、241L、241Y、241E、241R. 243W、243L 243Y、243R、243Q、244H、245A、247L、247V、247G、251F、252Y、254T、255L、256E、256M、262I、262A、262T、262E、263I、263A、263T、263M、264L、264I、264W、264T、264R、264F、264M、264Y、264E、265G、265N、265Q、265Y、265F、265V、265I、265L、265H、265T、266I、266A、266T、266M、267Q、

267L、268E、269H、269Y、269F、269R、270E、280A、284M、292P、292L、296E、296Q、296D、296N、296S、296T、296L、296I、296H、269G、297S、297D、297E、298H、298I、298T、298F、299I、299L、299A、299S、299V、299H、299F、299E、305I、313F、316D、325Q、325L、325I、325D、325E、325A、325T、325V、325H、327G、327W、327N、327L、328S、328M、328D、328E、328N、328Q、328F、328I、328V、328T、328H、328A、329F、329H、329Q、330K、330G、330T、330C、330L、330Y、330V、330I、330F、330R、330H、331G、331A、331L、331M、331F、331W、331K、331Q、331E、331S、331V、331I、331C、331Y、331H、331R、331N、331D、331T、332D、332S、332W、332F、332E、332N、332Q、332T、332H、332Y、332A、339T、370E、370N、378D、392T、396L、416G、419H、421K、440Y 和 434W，它们是按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号的。任选地，Fc 区可包含本领域技术人员已知的其它和／或替换的非天然氨基酸残基（参见例如，美国专利 5624821、6277375、6737056；PCT 专利公开 WO 01/58957、WO 02/06919、WO 04/016750、WO 04/029207、WO 04/035752 和 WO 05/040217）。

[0350] 应理解，本文所用的 Fc 区包括含有除第一恒定区免疫球蛋白结构域之外的抗体恒定区的多肽。因此，Fc 指 IgA、IgD 和 IgG 的后两个恒定区免疫球蛋白结构域，IgE 和 IgM 的后三个恒定区免疫球蛋白结构域，以及这些结构域的 N 末端柔性绞链区。对 IgA 和 IgM，Fc 可包括 J 链。就 IgG 而言，Fc 包括免疫球蛋白结构域 Cγ2 和 Cγ3 以及 Cγ1 和 Cγ2 之间的绞链区。虽然 Fc 区的边界可变，但人 IgG 重链 Fc 区通常被定义为羧基末端包括残基 C226 或 P230，其中编号是按照 Kabat 等所述的 EU 索引进行的。(1991，NIH 出版物 91-3242，弗吉尼亚州斯普林菲尔德的国家技术信息服务中心 (National Technical Information Service, Springfield, VA))。“Kabat 所述的 EU 索引”指 Kabat 等（同上）所述的人 IgG1EU 抗体的残基编号。Fc 可单独指该区域，或抗体、抗体片段或 Fc 融合蛋白中的这个区域。变体 Fc 蛋白可以是抗体、Fc 融合物或包含 Fc 区的任何蛋白质或蛋白质结构域，包括但不限于：包含变体 Fc 区即 Fc 的非天然变体的蛋白质。

[0351] 本发明包括有 Fc 变体区的结合成员，其相对于可比分子（如除了含有野生型 Fc 区之外其它的氨基酸序列相同的蛋白质）对 Fc 配体（如 Fc 受体，C1q) 的结合特性发生了改变。结合特性的例子包括但不限于：结合特异性、平衡解离常数 (K_D)、解离和结合速率（分别是 $K_{解离}$ 和 $K_{结合}$）、结合亲和力和／或亲合力。通常应理解，具有低 K_D 的结合分子（例如变异 Fc 蛋白，如抗体）可能更优于具有高 K_D 的结合分子。然而，在一些情况下，$K_{解离}$ 和 $K_{结合}$ 值可能比 K_D 值更相关。本领域技术人员可确定对给定抗体应用而言哪一个动力学参数最重要。

[0352] 可通过本领域已知用于测定 Fc-FcγR 相互作用，即 Fc 区与 FcγR 的特异性结合的各种体外测定法（生化或免疫测定法）确定 Fc 区与其配体的亲和力和结合特性，这些方法包括但不限于：平衡法（如酶联免疫吸附实验 (ELISA)；或放射性免疫实验 (RIA)）或动力学方法（如 BIACORE® 分析），以及其它方法，如直接结合实验、竞争性抑制实验、荧光共振能量转移 (FRET)、凝胶电泳和色谱法（如凝胶过滤）。这些和其它方法可利用所检测的一种或多种组分上的标记和／或利用各种检测方法，包括但不限于显色、荧光、发光或同位素标记。有关结合亲和力和动力学的详细描述可参见 Paul，W.E. 编，Fundamental Immunology（基础免疫学），第 4 版，Lippincott-Raven，费城 (1999)，其关注于抗体－免疫原相互作用。可通过提高 Fc 区与 FcRn 的结合亲和力来延长含有 Fc 区的蛋白质的血清半

衰期。在一个实施方式中，与可比分子相比，Fc 变体蛋白的血清半衰期延长。

[0353] 本文所述术语“抗体半衰期”指抗体的一个药代动力学特性，是给药后抗体分子平均残留时间的衡量。抗体的半衰期可表示为从病人体内或其特定部位将已知量的免疫球蛋白清除 50％所需时间，例如在血清或血浆中测量，即循环半衰期，或在其它组织中测量。一种免疫球蛋白或一类免疫球蛋白的半衰期与另一种不同。通常，增加抗体半衰期引起所给抗体在循环中的平均滞留时间 (MRT) 增加。

[0354] 在某些实施方式中，本发明组合物和方法的抗 IL-4Rα 抗体的半衰期为至少约 4-7 天。在某些实施方式中，本发明组合物和方法的抗 IL-4Rα 抗体的平均半衰期为至少约 2-5 天、3-6 天、4-7 天、5-8 天、6-9 天、7-10 天、8-11 天、8-12、9-13、10-14、11-15、12-16、13-17、14-18、15-19 或 16-20 天。在其它实施方式中，本发明组合物和方法的抗 IL-4Rα 抗体的平均半衰期为至少约 17-21 天、18-22 天、19-23 天、20-24 天、21-25 天、22-26 天、23-27 天、24-28 天、25-29 天或 26-30 天。在其它实施方式中，本发明组合物和方法的抗 IL-4Rα 抗体的半衰期可以是至多约 50 天。在某些实施方式中，可通过本领域已知方法延长本发明组合物和方法的抗体的半衰期。这种延长可进而降低抗体组合物的给予量和 / 或频率。体内半衰期改善的抗体及其制备方法参见美国专利号 US6277375、US7083784 和国际公开号 WO 98/23289 和 WO 97/3461。

[0355] 也可利用或不用多功能接头，通过 PEG 与抗体 N 末端或 C 末端的位点特异性偶联或通过赖氨酰残基上的 ε - 氨基，将惰性聚合物分子如高分子量聚乙二醇 (PEG) 连接于抗体，从而延长抗 -IL-4Rα 抗体的体内血清循环时间。可利用导致生物活性损失最小的线型或分支聚合物衍生化。通过 SDS-PAGE 和质谱密切监测偶联程度，以确保 PEG 分子适当地偶联于所述抗体。可通过大小排阻或离子交换层析将未反应的 PEG 与抗体 -PEG 偶联物分开。可利用本领域技术人员已知的方法，例如本文所述的免疫实验检测 PEG- 衍生抗体的结合活性及体内功效。

[0356] 另外，可将本发明组合物和方法的抗体与白蛋白偶联，以制备在体内更稳定或体内半衰期更长的抗体。本领域熟知这些技术，参见例如国际公开号 WO 93/15199、WO 93/15200 和 WO 01/77137 ；以及欧洲专利号 EP 413,622，通过引用将所有这些文献纳入本文。

[0357] 在某些实施方式中，本文所述结合成员或抗体以及本发明组合物的半衰期为至少约 4-7 天。在某些实施方式中，本文所述结合成员或抗体和本发明组合物的平均半衰期为至少约 2-5 天、3-6 天、4-7 天、5-8 天、6-9 天、7-10 天、8-11 天、8-12、9-13、10-14、11-15、12-16、13-17、14-18、15-19 或 16-20 天。在其它实施方式中，本文所述结合成员或抗体和本发明组合物的平均半衰期为至少约 17-21 天、18-22 天、19-23 天、20-24 天、21-25 天、22-26 天、23-27 天、24-28 天、25-29 天或 26-30 天。在另一些实施方式中，本文所述结合成员或抗体以及本发明组合物的半衰期为至多约 50 天。在某些实施方式中，可通过本领域已知方法延长本发明抗体以及组合物的半衰期。这种延长可进而降低抗体组合物的给予量和 / 或频率。体内半衰期改善的抗体及其制备方法参见美国专利号 US6277375、US7083784 和国际公开号 WO 1998/23289 和 WO 1997/3461。

[0358] 在另一实施方式中，本发明提供结合成员，特别是有 Fc 变体区的抗体，或包含这些物质的组合物，其中所述 Fc 区在选自按照 Kabat 所述 EU 索引编号的 239、330 或 332 的

一个或多个位置上包含至少一个非天然修饰。在一个具体实施方式中，本发明提供 Fc 变体，其中 Fc 区包含至少一个选自 239D、330L 或 332E 的非天然氨基酸，它们是按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号的。任选地，所述 Fc 区在选自按照 Kabat 所述 EU 索引编号的 252、254 或 256 的一个或多个位置上还可包含其它非天然氨基酸。在一个具体实施方式中，本发明提供 Fc 变体，其中 Fc 区包含至少一个选自 239D、330L 或 332E（按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号）的非天然氨基酸，并且在选自 252Y、254T 或 256E（按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号）的一个或多个位置上包含至少一个非天然氨基酸。

[0359] 在另一实施方式中，本发明提供结合成员，特别是有 Fc 变体区的抗体，或包含这些物质的组合物，其中所述 Fc 区在选自按照 Kabat 所述 EU 索引编号的 234、235 或 331 的一个或多个位置上包含至少一个非天然氨基酸。在一个具体实施方式中，本发明提供 Fc 变体，其中 Fc 区包含至少一个选自 234F、235F、235Y 或 331S 的非天然的氨基酸，它们是按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号的。在另一个具体实施方式中，本发明 Fc 变体包含 234F、235F 和 331S 氨基酸残基，它们是按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号的。在另一个具体实施方式中，本发明 Fc 变体包含 234F、235Y 和 331S 氨基酸残基，它们是按照 Kabat 陈述的 EU 索引编号的。任选地，所述 Fc 区还可在选自按照 Kabat 所述 EU 索引编号的 252、254 或 256 的一个或多个位置上包含其它非天然氨基酸残基。在一个具体实施方式中，本发明提供 Fc 变体，其中 Fc 区包含至少一个选自 234F、235F、235Y 或 331S（按照 Kabat 所述 EU 索引编号）的非天然氨基酸，并且在选自 252Y、254T 或 256E（按照 Kabat 所述 EU 索引编号）的一个或多个位置上包含至少一个非天然氨基酸。

[0360] 在一个具体实施方式中，本发明提供有变体 Fc 区的结合成员，其中该变体在位置 252 包含酪氨酸 (Y)、在位置 254 包含苏氨酸 (T)、在位置 256 包含谷氨酸 (E)，按照 Kabat 所述的 EU 索引编号。

[0361] 据报道，下称为 YTE 突变的 M252Y、S254T 和 T256E 突变（按照 Kabat 所述的 EU 索引编号）会提高特定 IgG1 抗体分子的血清半衰期 (Dall' Acqua 等，J.Biol. Chem.281(33):23514-23524,2006)。

[0362] 在又一实施方式中，本发明提供有变体 Fc 区的结合成员，其中该变体在位置 252 包含酪氨酸 (Y)、在位置 254 包含苏氨酸 (T)、在位置 256 包含谷氨酸 (E)、在位置 241 包含脯氨酸 (P)，按照 Kabat 所述的 EU 索引编号。

[0363] 据报道，下文称为 P 突变的丝氨酸 228 脯氨酸突变 (S228P)（按照 Kabat 所述的 EU 索引编号）会提高特定 IgG4 分子的稳定性 (Lu 等，J Pharmaceutical Sciences 97(2):960-969,2008)。注：在 Lu 等人的文章中，其指位置 241，因为他们使用的是 Kabat 编号体系，而不是 Kabat 所述的“EU 索引”。

[0364] 该 P 突变可以与 L235E 组合，进一步敲除 ADCC。下文将这种突变组合称为双突变 (DM)。

[0365] 在一具体实施方式中，本发明提供有变体 Fc 区的结合成员，其中该变体在位置 234 包含苯丙氨酸 (F) 残基、在位置 235 包含苯丙氨酸 (F) 或谷氨酸 (E) 残基、在位置 331 包含丝氨酸 (S) 残基，按照 Kabat 所述的 EU 索引编号。下文将这样一种突变组合称为三突变 (TM)。

[0366] 依据又一实施方式，本发明提供在 Fc 区有 YTE 突变的 IgG1 形式的抗体。

[0367] 依据又一实施方式，本发明提供在 Fc 区有 TM 突变的 IgG1 形式的抗体。

[0368] 依据又一实施方式，本发明提供在 Fc 区有 YTE 突变及 TM 突变的 IgG1 形式的抗体。

[0369] 依据一实施方式，本发明提供在 Fc 区有 YTE 突变及 P 突变的 IgG4 形式的抗体。

[0370] 依据一实施方式，本发明提供在 Fc 区有 YTE 突变及 DM 突变的 IgG4 形式的抗体。

[0371] 依据本发明的具体实施方式，提供选自下组形式的抗体：IgG1 YTE、IgG1 TM、IgG1 TM+YTE、IgG4 P、IgG4 DM、IgG4 YTE、IgG4 P+YTE 和 IgG4 DM+YTE。

[0372] 按照所用命名法，应当明白，DM+YTE 意味着恒定区 Fc 区同时拥有双突变 (S228P 和 L235E) 以及 YTE 突变 (M252Y、S254T 和 T256E)。

[0373] 产生非天然产生的 Fc 区的方法是本领域众所周知的。例如，可通过诱变法产生氨基酸取代和 / 或缺失，诱变法包括但不限于：定位诱变 (Kunkel, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-492, 1985)、PCR 诱变 (Higuchi，刊于 "PCR Protocols:A Guide to Methods and Applications"(《PCR 实验方案：方法和应用指南》)，Academic Press(学术出版社)，圣迭戈，第 177-183 页 (1990)) 和盒式诱变 (Wells 等，Gene 34:315-323(1985 年))。优选地，通过重叠延伸 PCR 方法进行定位诱变 (Higuchi，刊于 "PCR Technology:Principles and Applications for DNA Amplification" (《PCR 技术：用于 DNA 扩增的原理和应用》)，纽约斯托克顿出版社 (Stockton Press, New York)，第 61-70 页 (1989 年))。可利用重叠衍生 PCR 的技术 (Higuchi，同上)，将任何所需突变引入靶序列 (初始 DNA)。或者，重叠延伸法中的第一轮 PCR 包括用外部引物 (引物 1) 和内部诱变引物 (引物 3) 扩增靶序列，分别用第二种外部引物 (引物 4) 和内部引物 (引物 2) 扩增，产生两种 PCR 节段 (节段 A 和 B)。设计内部诱变引物 (引物 3)，以使靶序列含有指向所需突变的错配。在第二轮 PCR 中，用两种外部引物 (引物 1 和 4) 借助 PCR 扩增第一轮 PCR 的产物 (节段 A 和 B)。用限制性酶消化得到的全长 PCR 节段 (节段 C)，将得到的限制性片段克隆入合适载体中。诱变的第一个步骤是，将初始 DNA(如编码 Fc 融合蛋白、抗体或 Fc 区的 DNA) 操作性克隆到诱变载体中。设计引物，以反应所需的氨基酸取代。本领域已知用于产生变异 Fc 区的其它方法 (参见例如，美国专利 5624821、5885573、5677425、6165745、6277375、5869046、6121022、5624821、5648260、6528624、6194551、6737056、6821505、6277375、美国专利公开号 2004/0002587 和 PCT 公开 WO 94/29351、WO 99/58572、WO 00/42072、WO 02/060919、WO 04/029207、WO 04/099249、WO 04/063351、WO06/23403)。

[0374] 在本发明的一些实施方式中，修饰本文提供的结合成员的糖基化模式以增强 ADCC 和 CDC 效应功能。(参见 Shields RL 等，JBC, 277:26733-26740, 2002；Shinkawa T 等，JBC. 278:3466-3473, 2003；以及 Okazaki A 等，J. Mol. Biol., 336:1239, 2004)。在一些实施方式中，Fc 变体蛋白包含一种或多种工程改造的糖形式 (glycoform)，即共价连接于含有 Fc 区的分子的碳水化合物组分。工程改造的糖形式可用于各种目的，包括但不限于提高或降低效应功能。工程改造的糖形式可通过本领域技术人员已知的任何方法产生，例如，采用工程改造或变异的表达株，与一种或多种酶如 DI N- 胰腺葡糖胺基转移酶 III(GnTI11) 共同表达，在各种生物体或来自各种生物体的细胞系中表达含有 Fc 区的分子，或者在含有 Fc 区的分子表达后修饰碳水化合物。本领域已知产生工程改造的糖形式的方法，包括但不限于 Umana 等，Nat. Biotechnol 17:176-180, 1999 年；Davies 等，Biotechnol Bioeng 74:288-294, 2007 年；Shields 等，J Biol Chem 277:26733-26740, 2002 年；Shinkawa 等，J

Biol Chem 278:3466-3473,2003 年;美国专利 6602684;美国专利申请序列号 10/277370;美国专利申请序列号 10/113929;PCT WO 00/61739A1;PCT WO 01/292246A1;PCT WO 02/311140A1;PCT WO 02/30954A1 所述的方法;Potillegent™技术(新泽西州普林斯顿的波娃公司(Biowa,Inc.Princeton,N.J.));GlycoMAb™糖基化工程技术(瑞士苏黎世的 GLYCART 生物技术公司(GLYCART biotechnology AG,Zurich,Switzerland))。参见例如 WO 00/061739、EA01229125、US 20030115614、Okazaki 等的 JMB,336:1239-49,2004。

[0375] 可用可检测或功能标记物标记本发明的结合成员。标记物可以是能产生或经诱导产生信号的任何分子,包括但不限于:荧光剂、放射性标记、酶、化学发光剂或光敏剂。因此,可以通过检测荧光或发光、放射性、酶活性或吸光度来检测和/或测量结合情况。

[0376] 合适的标记物包括(示例性而非限制性)酶,例如碱性磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶("G6PDH")和辣根过氧化物酶;染料;荧光剂,例如荧光素、罗丹明化合物、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛、荧光胺、荧光团,例如穴合镧系化合物和螯合剂(帕金埃尔默公司和 CIS 生物国际公司(Perkin Elmer and Cis Biointernational));化学发光剂,例如异氨基苯二酰肼;致敏剂;辅酶;酶底物;放射性标记,包括但不限于 ^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{32}P、^{14}C、^{3}H、^{57}Co、^{99}Tc 和 ^{75}Se,和本文所述的其它放射性标记;颗粒,例如乳胶或碳颗粒;金属溶胶;微晶;脂质体;细胞,等等,还可用染料、催化剂或其它可检测基团进一步标记。合适的酶和辅酶公开于美国专利 4275149 和美国专利 4318980,其各自以引用的方式全文纳入本文。合适的荧光剂和化学发光剂公开于以引用的方式全文纳入本文的美国专利 4275149。标记物还包括化学部分,例如可通过与特定的相关可检测部分,如标记的亲和素或链霉亲和素结合来检测的生物素。可检测标记物可以采用本领域已知的常规化学方法连接于本发明抗体。

[0377] 可以通过许多方法使标记物产生可通过外部方法检测的信号,例如通过目测、电磁辐射、加热和化学试剂。所述标记物还可与结合本发明抗体的另一结合成员结合,或与支持物结合。

[0378] 标记物可直接产生信号,因此,无需其它组分来产生信号。许多有机分子,例如荧光剂能吸收紫外线和可见光,吸收的光将能量转移给这些分子并将它们提高到激发能级。然后该吸收的能量通过发射第二波长的光而消散。该第二波长的射线也能将能量转移给标记的接受分子,得到的能量通过发射光,例如荧光共振能量转移(FRET)而从接受分子消散。直接产生信号的其它标记物包括放射性同位素和染料。

[0379] 或者,标记物可能需要其它组分来产生信号,那么信号产生系统将包括产生可检测信号所需的所有组分,包括底物、辅酶、增强剂、其它酶、与酶产物反应的物质、催化剂、激活剂、辅因子、抑制剂、清除剂、金属离子和结合信号产生物质所需的特定结合物质。合适的信号产生系统的详述见以引用方式全文纳入本文的美国专利 5185243。

[0380] 存在的结合成员、抗体或其功能片段之一可以是免疫偶联物的形式,从而能获得可检测和/或可定量的信号。免疫偶联物可以与酶偶联,例如过氧化物酶、碱性磷酸酶、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖淀粉酶、碳酸酐酶、乙酰胆碱酯酶、溶菌酶、苹果酸脱氢酶或葡萄糖 6-磷酸脱氢酶,或通过例如生物素、洋地黄毒苷或 5-溴脱氧尿苷等分子偶联。荧光标记物可同样与本发明的免疫偶联物或它们的功能片段偶联,尤其包括荧光素及其衍生物、荧光染料、罗丹明及其衍生物、GFP(GFP 即"绿色荧光蛋白")、丹酰、伞形酮、镧系

金属螯合物或穴合物，例如铕等。

[0381] 免疫偶联物或它们的功能片段可通过本领域技术人员已知的方法制备。它们可以直接或通过间隔基团或连接基团，例如聚醛，如戊二醛、乙二胺四乙酸 (EDTA)、二乙三胺五乙酸 (DPTA) 的中介作用，或在偶联剂，例如以上治疗性偶联物所述那些偶联剂存在下偶联于酶或荧光标记物。含有荧光素型标记物的偶联物可以通过与异硫氰酸酯反应来制备。同样地，其它免疫偶联物可包括化学发光标记物如鲁米诺和二氧杂环丁烷，生物发光标记物如萤光素酶和萤光素，或其它放射性标记物如碘 123、碘 125、碘 126、碘 131、碘 133、溴 77、锝 99m、铟 111、铟 113m、镓 67、镓 68、硫 35、磷 32、碳 14、氚（氢 3)、钴 57、硒 75、钌 95、钌 97、钌 103、钌 105、汞 107、汞 203、铼 99m、铼 101、铼 105、钪 47、碲 121m、碲 122m、碲 125m、铥 165、铥 167、铥 168、氟 8、钇 199。本领域技术人员已知将治疗性放射性同位素直接或通过螯合剂，例如上述 EDTA、DATA 偶联于抗体的现有方法可利用诊断所用的放射性元素。还可能通过氯胺 T 方法 (Hunter 和 Greenwood, Nature, 194:495, 1962 年）用 Na[I 125] 标记，或通过 Crockford 等的技术（以引用方式全文纳入本文的美国专利号 4424200) 用锝 99m 标记或通过 Hnatowich（以引用方式全文纳入本文的美国专利号 4479930) 所述经 DPTA 相连。其它免疫偶联物可包含毒素部分，例如选自下组的毒素部分：假单胞菌外毒素 (PE 或其细胞毒素片段或突变体）、白喉毒素或其细胞毒素片段或突变体、肉毒杆菌毒素 A-F、蓖麻毒蛋白或其细胞毒素片段或突变体、相思豆毒素或其细胞毒素片段、皂草毒蛋白或其细胞毒素片段、商陆抗病毒毒素或其细胞毒素片段和异株泻根毒蛋白 1 或其细胞毒素片段。

[0382] 本发明提供的方法包括使得本文提供的结合成员与 IL-4Rα 结合。应注意，这种结合可在体内发生，例如在给予结合成员或编码结合成员的核酸后，或者可在体外发生，例如在 ELISA、蛋白质印迹、免疫细胞化学、免疫沉淀、亲和层析和生物化学或细胞试验，例如本文所述的。本发明还能利用本发明结合成员，例如在生物传感器系统中直接检测抗原水平。

[0383] 例如，本发明包括检测和 / 或测量与 IL-4Rα 的结合情况的方法，包括 (i) 使所述结合成员与 IL-4Rα 接触和 (ii) 检测所述结合成员与 IL-4Rα 的结合情况，其中采用本文所述任何方法或可检测标记物检测结合情况。该方法和本文所述的任何其它结合检测方法可直接由实施该方法的人员解读，例如目测观察可检测标记物。或者，该方法或本文所述的任何其它结合检测方法可产生放射自显影照片、照片、计算机打印输出、流式细胞术报道、图片、图表、含有结果的试管或容器或孔、或该方法结果的任何其它可见或物理表现形式的报道。

[0384] 可以测定结合成员与 IL-4Rα 的结合量。定量测定可与测试样品中诊断感兴趣的抗原量有关。筛选 IL-4Rα 结合情况和 / 或其定量测定可用于，例如筛选 IL-4Rα 相关疾病或病症的患者，例如本文它处所述。在一个实施方式中，本发明诊断方法包括 (i) 获得对象的组织或液体样品；(ii) 使所述组织或液体样品与一种或多种本发明结合成员接触；和 (iii) 与对照样品相比，检测结合的 IL-4Rα 等步骤，其中与对照相比，IL-4Rα 结合量增加可表明 IL-4Rα 表达或活性水平异常。待测试的组织或液体样品包括怀疑含有 IL-4Rα 水平异常的血液、血清、尿、生物活检材料、肿瘤或任何组织。经测试 IL-4Rα 水平或活性异常的阳性对象还可受益于本文随后公开的治疗方法。

[0385] 借鉴本文公开的方法，本领域技术人员可根据他们的偏好和普通知识选择测定结

合成员与抗原结合的合适方式。

[0386] 可通过任何合适的方式测定样品中结合成员的反应性。放射免疫测定(RIA)是可能的一种。放射性标记的抗原与未标记的抗原(测试样品)混合,使之与结合成员结合。将结合的抗原与未结合的抗原物理分离,测定与结合成员结合的放射性抗原量。测试样品中的抗原越多,与结合成员结合的放射性抗原越少。还可采用含非放射性抗原的竞争性结合试验,利用与报道分子相连的抗原或类似物。报道分子可以是具有光谱学上分开的吸收或发射特征的荧光染料、磷或激光染料。合适的荧光染料包括荧光素、罗丹明、藻红蛋白、德克萨斯红和镧系螯合剂或穴合物。合适的生色染料包括二氨基联苯胺。

[0387] 其它报道分子包括大分子胶态颗粒或颗粒材料,例如有色的、磁性或顺磁性的乳胶珠和能直接或间接产生可通过目测观察、电子检测或其它方式记录的可检测信号的生物学或化学活性剂。例如,这些分子可以是酶,其催化反应以产生或改变颜色或导致电子特性改变。它们可以是可激发的分子,因而能级之间的电子转移可导致特征性吸收光谱或发射光谱。它们可包括与生物传感器联用的化学实体。可以采用生物素/亲和素或生物素/链霉亲和素和碱性磷酸酶检测系统。

[0388] 可利用各结合成员-报道分子偶联物产生的信号获得样品(普通和测试)中与结合成员结合情况有关的可定量绝对或相对数据。

[0389] 本发明一方面还提供包含本发明任何方面或实施方式的结合成员的试剂盒。在试剂盒中,可标记结合成员,从而能测定其在样品中的反应性,例如下文所述。结合成员还可与或不与固体支持物相连。试剂盒的诸组分通常是无菌的,放置在密封小瓶或其它容器中。试剂盒可用于利用结合成员的诊断分析或其它方法。试剂盒可装有在某方法,例如本发明方法中使用这些组分的使用说明书。本发明试剂盒中可装有辅助物质从而能协助或实施这种方法。辅助物质包括第二种不同的结合成员,其能结合第一结合成员并偶联于可检测标记物(例如,荧光标记物、放射性同位素或酶)。抗体试剂盒还可装有用于实施免疫沉淀的珠。试剂盒的各组分通常装在自身的合适容器中。因此,这些试剂盒通常包含适合于各结合成员的不同容器。此外,这些试剂盒可装有实施试验及解读和分析实施试验所得数据的方法的使用说明书。

[0390] 本发明还提供以上结合成员在竞争试验中检测抗原水平的应用,即在竞争试验中利用本发明提供的结合成员检测样品中抗原水平的方法。这可能无需物理分离结合的与未结合的抗原。将报道分子连接于结合成员,从而结合时可能发生物理或光学改变。报道分子可以直接或间接产生可定量的可检测信号。可以直接或间接,共价,例如通过肽键或非共价连接报道分子。经由肽键连接可能是重组表达编码抗体或报道分子的基因融合所致。

[0391] 例如,本发明包括鉴定 IL-4Rα 结合化合物的方法,包括(i)将 IL-4Rα 固定于支持物,(ii)使所述固定的 IL-4Rα 同时或分步接触至少一种标记的本发明结合成员和一种或多种未标记的测试结合化合物,和(iii)通过观察标记的结合成员的结合标签量的降低来鉴定新 IL-4Rα 结合化合物。

[0392] 鉴定 IL-4Rα 结合化合物的另一种方法可包括(i)将结合成员固定于支持物,(ii)使所述固定的结合成员同时或分步接触标记的 IL-4Rα 和一种或多种未标记的测试结合成员或结合化合物,和(iii)通过观察标记的 IL-4Rα 的结合标签量降低来鉴定新 IL-4Rα 结合化合物。

[0393] 可采用多孔或阵列形式，以高通量方式实施这些方法。还可在溶液中进行这些试验，例如实施例 4.3 描述的 HTRF® 试验。例如，参见以引用方式全文纳入本文的 US5814468。如上所述，结合的检测可以直接由实施该方法的人员解读，例如通过目测观察可检测标记物，或其存在量降低。或者，本发明的结合成员可产生放射自显影照片、照片、计算机打印输出、流式细胞术报道、图片、图表、含有结果的试管或容器或孔、或该方法结果的任何其它可见或物理表现形式的报道。

[0394] 竞争试验还可用于表位作图。在一个例子中，表位作图可用于鉴定 IL-4Rα 结合成员所结合的表位，所述结合成员可任选具有优化的中和和 / 或调节特征。这种表位可以是线形表位或构象表位。构象表位可包含至少两个不同的 IL-4Rα 片段，其中当 IL-4Rα 折叠成其三级或四级结构以形成 IL-4Rα 抑制剂，例如 IL-4Rα 结合成员识别的构象表位时所述片段的位置彼此毗邻。在测试竞争时，可利用抗原的肽片段，特别是包含感兴趣表位或基本上由其构成的肽。可利用具有表位序列并在各端加有一个或多个氨基酸的肽。本发明结合成员可以如下所示，即它们与抗原的结合被具有或包含所给定序列的肽抑制。

[0395] 本发明还提供编码本发明结合成员的分离核酸。核酸可包含 DNA 和 / 或 RNA。在一方面，本发明提供编码上述本发明的 CDR 或 CDR 组或 VH 结构域或 VL 结构域或抗体抗原 - 结合位点或抗体分子，例如 scFv 或 IgG，如 IgG1、IgG2 或 IgG4 的核酸。

[0396] 本发明还提供质粒、载体、转录或表达盒形式的构建物，其包含至少一种上述多核苷酸。

[0397] 本发明还提供包含以上一种或多种构建物的重组宿主细胞。编码提供的任何 CDR 或 CDR 组或 VH 结构域或 VL 结构域或抗体抗原 - 结合位点或抗体分子，例如 scFv 或 IgG1、IgG2 或 IgG4 的核酸本身构成本发明的一个方面，这与产生所编码产物的方法一样，该方法包括表达其编码核酸。在合适的条件下培养含有该核酸的重组宿主细胞不难实现表达。通过表达产生后，可采用任何合适的技术分离和 / 或纯化 VH 或 VL 结构域或结合成员，然后适当使用。

[0398] 本发明核酸可包含 DNA 或 RNA，其可以是完全或部分合成的。除非另有表述，述及本文所示核苷酸序列包括具有所示序列的 DNA 分子，还包括具有所示序列的 RNA 分子，其中 U 取代 T。

[0399] 还有另一方面提供产生抗体 VH 可变区的方法，该方法包括表达编码核酸。该方法可包括在产生所述抗体 VH 可变区的条件下培养宿主细胞。

[0400] 产生 VL 结构域和包含 VH 和 / 或 VL 结构域的结合成员的类似方法是本发明的其它方面。

[0401] 制备方法可包括分离和 / 或纯化产物的步骤。制备方法可包括将产物配制成含有至少一种其它组分，例如药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0402] 熟知在各种不同的宿主细胞中克隆和表达多肽的系统。合适的宿主细胞包括细菌、哺乳动物细胞、植物细胞、丝状真菌、酵母菌和杆状病毒系统及转基因植物和动物。本领域熟知在原核细胞中表达抗体和抗体片段。综述可参见 Plückthun 1991。常用的细菌宿主是大肠杆菌。

[0403] 作为制备结合成员的另一选择，本领域技术人员还能在培养的真核细胞中表达，例如 Chadd 和 Chamow，Current Opinion in Biotechnology 12:188-194,2001)，

Andersen 和 Krummen(Current Opinion in Biotechnology 13:117,2002)，Larrick 和 Thomas(Current Opinion in Biotechnology 12:411-418,2001)。本领域可用于表达异源多肽的哺乳动物细胞系包括中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、HeLa 细胞、幼仓鼠肾细胞、NS0 小鼠黑色素瘤细胞、YB2/0 大鼠骨髓瘤细胞、人胚胎肾细胞、人胚胎视网膜细胞和许多其它细胞。

[0404] 可以选择或构建含有合适的调节序列的合适载体，包括启动子序列、终止子序列、多腺苷酸化序列、增强子序列、标记基因和其它序列（如果需要的话）。载体可以是质粒，例如噬菌粒，或病毒，例如噬菌体（如果需要的话）。其它细节可参见例如 Sambrook 和 Russell(Molecular Cloning:a Laboratory Manual(分子克隆：实验室手册)，第 3 版，2001 年，冷泉港实验室出版社)。Ausubel 等编著的 Short Protocols in Molecular Biology:A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology(分子生物学简便方法：最新分子生物学方法概要)(约翰威利父子公司，第 4 版，1999) 详细描述了操作核酸的许多已知技术和方法，例如制备核酸构建物、诱变、测序、将 DNA 引入细胞和基因表达以及分析蛋白质。

[0405] 本发明的另一方面提供含有本文公开的核酸的宿主细胞。这种宿主细胞可以在体外并可处于培养物中。这种宿主细胞可以在体内。宿主细胞的体内存在可以将本发明结合成员表达成“胞内抗体”或细胞内的抗体。胞内抗体可用于基因疗法。

[0406] 还有另一方面提供了包括将本发明核酸引入宿主细胞的方法。可采用任何合适的技术实施这种引入。对于真核细胞，合适的技术可包括磷酸钙转染、DEAE- 葡聚糖、电穿孔、脂质体介导的转染和利用逆转录病毒或其它病毒的转导，例如痘苗病毒，或者就昆虫细胞而言是杆状病毒。将核酸引入宿主细胞，特别是真核细胞可利用病毒或质粒系统。质粒系统可以维持于附加体或可掺入宿主细胞或掺入人工染色体。掺入可以是将一份或多份拷贝随机或靶向整合在单一或多个基因座处。对于细菌细胞，合适的技术可包括氯化钙转化、电穿孔和利用细菌噬菌体转染。

[0407] 引入后可表达核酸，例如通过在表达基因的条件下培养宿主细胞。可通过本领域技术人员已知的方法纯化表达的产物。

[0408] 在一个实施方式中，本发明核酸整合入宿主细胞的基因组（例如，染色体）。按照标准技术，纳入促进与基因组重组的序列可促进整合。

[0409] 本发明还提供包括在表达系统中利用上述构建物以表达上述结合成员或多肽的方法。

[0410] 本发明结合成员可用于诊断或治疗人或动物对象，例如人的方法中。例如，结合成员可用于诊断或治疗 IL-4Rα 相关疾病或病症，其例子如本文它处所述。

[0411] 可利用本发明结合成员治疗或诊断的具体病症包括：哮喘、COPD(包括慢性支气管炎、小气道疾病、和肺气肿)、炎性肠病、纤维化病症（包括全身性硬皮病、肺纤维化、寄生虫诱发的肝纤维化、囊性纤维变性)、变态反应（包括例如特应性皮炎和食物变态反应)、防止抑制排异的抑制疗法、以及遏制延迟型过敏性或接触过敏性反应、作为变态反应的佐剂以及作为疫苗佐剂。

[0412] 因此，本发明结合成员可用作治疗涉及 IL-4、IL-13 或 IL-4Rα 表达和 / 或活性的病症的治疗剂。其中的一种实施方式是一种治疗方法，包括将有效量的本发明结合成员给予有此需要的患者，其中 IL-4Rα 活化的功能结果 (functional consequences) 降低。其

中的另一种实施方式是一种治疗方法，包括 (i) 鉴定显露 IL-4、IL-13 和 IL-4Rα 表达或活性的患者，例如采用上述诊断方法，和 (ii) 将有效量的本发明结合成员给予该患者，其中 IL-4Rα 活化的功能结果减弱。本发明的有效量是能调节 IL-4Rα 活化的功能结果的用量，从而能调节（例如减少或减轻）所治疗疾病或病症的至少一种症状的严重性，但不一定治愈该疾病或病症。因此，本发明的一个实施方式是治疗或减轻本文所述任何疾病的至少一种症状的严重程度的方法，包括将有效量的一种或多种本发明结合成员单独或以组合治疗方案与本领域已知或本文所述的另一种合适药物联合给予有此需要的患者，从而能降低所述疾病的至少一种症状的严重程度。其中本发明的另一种实施方式是拮抗 IL-4Rα 的至少一种效应的方法，包括接触或给予有效量的一种或多种本发明结合成员，从而能拮抗 IL-4Rα 的所述至少一种效应，例如 IL-4Rα 与 IL-4 形成复合物（有效信号传导的前体）的能力。

[0413] 因此，本发明的其它方面提供治疗方法，包括给予所提供的结合成员、或包含这种结合成员的药物组合物，和 / 或这种结合成员在制备给予的药物中的应用，例如制备药物或药物组合物的方法，包括用药学上可接受的赋形剂配制结合成员。药学上可接受的赋形剂可以是化合物或化合物的组合，其可纳入药物组合物但不会造成继发性反应并能，例如促进活性化合物的给予，增加其体内寿命和 / 或其效力，增加其在溶液中的溶解度或者延长其储存时间。这些药学上可接受的载体是熟知的，本领域技术人员可改进这些载体以适应所选择活性化合物的性质和给药方式。

[0414] 本发明结合成员通常以药物组合物的形式给予，所述组合物可包含除结合成员外的至少一种成分。因此，为用于本发明，除活性成分外，本发明的药物组合物可包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲液、稳定剂或本领域技术人员熟知的其它物质。这些物质应无毒，不应干扰活性成分的效力。载体或其它物质的精确性质取决于给药途径，其可以是口服、吸入或经注射，例如静脉内给药。在一个实施方式中，该组合物是无菌的。

[0415] 本发明还考虑了口服给予的药物组合物，例如纳米体 (nanobody) 等。这种口服制剂可以是片剂、胶囊、粉末、液体或半固体形式。片剂可以包含固体载体，例如明胶或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体，例如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成的油。可以包括生理盐溶液、葡萄糖或其它糖溶液或甘油，例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。

[0416] 对于静脉内注射，或在病患部位注射，活性成分可以是胃肠外可接受的水溶液形式，其不含热原，pH、等渗性和稳定性合适。本领域相关技术人员能利用，例如等渗载体，例如氯化钠注射液、林格注射液、乳酸林格注射液制备合适的溶液。如果需要，可利用防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和 / 或其它添加剂，包括缓冲液，例如磷酸、柠檬酸、组氨酸和其它有机酸；抗氧化剂，例如抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂（例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵；氯化苯甲烃铵，氯化苄乙氧铵；苯酚、丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷酯，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3’- 戊醇；和间 - 甲酚）；低分子量多肽；蛋白质，例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，例如 EDTA；糖，例如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨醇；成盐抗衡离子，例如钠；金属络合物（例如，Zn- 蛋白络合物）；和 / 或非离子表面活性剂，例如 TWEENTM、PLURONICSTM 或聚乙二醇 (PEG)。

[0417] 根据分子的理化特性和递送途径，可将本发明结合成员配制成液体、半固体或固体形式。制剂可包含，例如以下赋形剂或赋形剂的组合：糖、氨基酸和表面活性剂。液体制剂包含的抗体浓度和 pH 范围很广。可通过，例如冷冻干燥、喷雾干燥或超临界液体技术干燥来制备固体制剂。抗 -IL-4Rα 的制剂取决于所需递送途径：例如，肺部递送的制剂可由颗粒构成，其物理特性确保在吸入后能透入肺深部；局部制剂可包含能延长药物在作用部位停留时间的粘性改性剂。在某些实施方式中，可用能防止结合成员快速释放的载体制备结合成员，例如控释制剂，包括植入体、透皮贴剂和微囊化递送系统。可利用生物可降解的、生物相容的聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。本领域技术人员已知制备这些制剂的许多方法。参见，例如 Robinson，1978。

[0418] 可口服（例如，纳米体）、通过注射（例如，皮下、关节内、静脉内、腹膜内、动脉内或肌肉内）、通过吸入、通过囊泡内途径（滴注入膀胱）或通过局部（例如，眼内、鼻内、直肠、给予入伤口或给予皮肤上）给予利用本发明结合成员的抗 -IL-4Rα 治疗。可通过脉冲输注，特别是以剂量渐降的结合成员来给予治疗。可以通过治疗的理化特征、通过疾病的具体考虑因素或优化效力或尽可能降低副作用的要求来决定给药途径。一种具体的给药途径是静脉内。给予本发明药物组合物的另一种途径是皮下。可以设想，抗 -IL-4Rα 治疗将不局限于在医院或诊所中使用，而可以包括家庭和工作场所。因此，优选利用无针头装置的皮下注射。

[0419] 依据待治疗的疾病，组合物可以单独或与其它治疗组合，同时或依次或作为含另一种治疗剂或多种药剂的组合制品给予。

[0420] IL-4Rα 的结合成员可用作与其它药物组分联用的组合治疗的一部分。可采用组合治疗提供明显的协同作用，特别是抗 -IL-4Rα 结合成员与一种或多种其它药物的组合。就治疗本文所述的一种或多种疾病而言，IL-4Rα 的结合成员可同时或依次或作为含另一种或多种治疗剂的组合制品而给予。

[0421] 可以组合或加入了一种或多种以下药剂的形式提供本发明结合成员：

[0422] - 细胞因子或者细胞因子功能的激动剂或拮抗剂（例如，作用于细胞因子信号传导途径的药剂，例如 SOCS 系统的调节剂），例如 α-、β- 和 / 或 γ- 干扰素；I 型胰岛素样生长因子 (IGF-1)、其受体和相关结合蛋白；白介素 (IL)，例如 IL-1-33 中的一种或多种，和 / 或白介素拮抗剂或抑制剂，例如阿那白滞素；白介素家族成员的受体的抑制剂或这些受体的特定亚单位的抑制剂；肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 抑制剂，例如抗 -TNF 单克隆抗体（例如，英夫利昔单抗；阿达木单抗和 / 或 CDP-870)、和 / 或 TNF 受体拮抗剂，例如免疫球蛋白分子（例如依那西普）和 / 或低分子量药剂，例如已酮可可碱 (pentoxyfylline)；

[0423] -B 细胞调节剂，例如靶向 B- 淋巴细胞（例如 CD20（利妥昔单抗）或 MRA-aIL16R) 或 T- 淋巴细胞（例如 CTLA4-Ig、或阿巴西普 (Abatacept)）的单克隆抗体；

[0424] - 抑制破骨细胞活性的调节剂，例如 RANKL 的抗体；

[0425] - 趋化因子或趋化因子受体功能的调节剂，例如以下趋化因子的拮抗剂：CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 或 CCR11（就 C-C 家族而言）；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5 或 CXCR6（就 C-X-C 家族而言）和 CX3CR1（就 C-X3-C 家族而言）；

[0426] - 基质金属蛋白酶 (MMP)，即以下一种或多种的抑制剂：间质溶解素、胶原

酶和明胶酶以及聚集蛋白聚糖酶；特别是胶原酶 -1(MMP-1)、胶原酶 -2(MMP-8)、胶原酶 -3(MMP-13)、间质溶解素 -1(MMP-3)、间质溶解素 -2(MMP-10) 和 / 或间质溶解素 -3(MMP-11) 和 / 或 MMP-9 和 / 或 MMP-12，例如强力霉素等药剂；

[0427] - 白三烯生物合成抑制剂、5- 脂肪氧合酶 (5-LO) 抑制剂或 5- 脂肪氧合酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗剂，例如：齐留通；ABT-761；芬留顿；替泊沙林；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5- 取代的)- 噻吩 -2- 烷基磺酰胺；2,6- 二叔丁基苯酚腙；甲氧基四氢吡喃，例如泽尼卡 ZD-2138；化合物 SB-210661；吡啶基 - 取代的 2- 氰基萘化合物，例如 L-739,010；2- 氰基喹啉化合物，例如 L-746,530；吲哚和 / 或喹啉化合物，例如 MK-591、MK-886 和 / 或 BAY x 1005；

[0428] - 白三烯 (LT)B4、LTC4、LTD4 和 LTE4 的受体拮抗剂，选自：吩噻嗪 -3-1s，例如 L-651,392；脒基化合物，例如 CGS-25019c；氨基苯并恶唑类 (benzoxalamines)，例如昂唑司特；苄脒类 (benzenecarboximidamides)，例如 BIIL 284/260；和诸如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特 (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特 (CGP 45715A) 和 BAY x 7195 等化合物；

[0429] - 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂，例如甲基黄嘌呤 (methylxanthanine)，如茶碱和 / 或氨茶碱；和 / 或选择性 PDE 同工酶抑制剂，例如 PDE4 抑制剂和 / 或同种型 PDE4D 的抑制剂，和 / 或 PDE5 抑制剂；

[0430] -1 型组胺受体拮抗剂，例如西替立嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴司汀、氯苯那敏、普鲁本近、赛克利嗪和 / 或咪唑斯汀（通常口服、局部或胃肠外应用）；

[0431] - 质子泵抑制剂（例如奥美拉唑）或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂；

[0432] - 组胺 4 型受体拮抗剂；

[0433] - α -1/ α -2 肾上腺素受体激动剂、血管收缩剂、拟交感神经药，例如环己丙甲胺、苯福林、苯丙醇胺、麻黄素、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸氧甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉和盐酸乙基去甲肾上腺素；

[0434] - 抗胆碱能药，例如毒蕈碱受体 (M1、M2、M3、M4 和 M5) 拮抗剂，例如阿托品、东莨菪碱、甘罗溴铵 (glycopyrrrolate)、异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平和替仑西平；

[0435] - β - 肾上腺素受体激动剂（包括 β 受体亚型 1-4)，例如异丙肾上腺素、柳丁氨醇、福莫特罗、沙美特罗、叔丁喘宁、间羟异丙肾上腺素、双甲苯喘定甲磺酸盐和 / 或吡布特罗，例如它们的手性对映体；

[0436] - 色酮，例如色甘酸钠和 / 或奈多罗米钠；

[0437] - 糖皮质激素，例如氟尼缩松、曲安西龙缩丙酮、二丙酸氯地米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德和 / 或糠酸莫米松；

[0438] - 调节核激素受体的药剂，例如 PPAR；

[0439] - 免疫球蛋白 (Ig) 或 Ig 制品或调节 Ig 功能的拮抗剂或抗体，例如抗 -IgE（例如，奥玛立珠单抗（奥马珠单抗））；

[0440] - 其它全身性或局部应用的抗炎药，例如沙利度胺或其衍生物、类维生素 A、蒽三酚和 / 或卡泊三醇；

[0441] －氨基水杨酸盐和磺胺吡啶的组合，例如柳氮磺吡啶、美沙拉秦、巴柳氮和奥沙拉秦；免疫调节剂，例如巯基嘌呤（thiopurines）和皮质类固醇，例如布地奈德；

[0442] －抗菌剂，例如青霉素衍生物、四环素、大环内酯类、β－内酰胺、氟喹诺酮、甲硝哒唑和／或吸入性氨基糖苷类；和／或抗病毒剂，例如阿昔洛维、泛昔洛韦、缬昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦；三环癸烷胺、金刚乙胺；利巴韦林；扎那米韦和／或奥塞米韦；蛋白酶抑制剂，例如印地那韦、那非那韦、利托那韦和／或沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂，例如地达诺新、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定；非核苷逆转录酶抑制剂，例如奈韦拉平、依法韦仑；

[0443] －心血管药物，例如钙通道阻断剂、β－肾上腺素受体阻断剂、血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、血管紧张素－2 受体拮抗剂；降脂剂，例如他汀类和／或贝特类；血细胞形态的调节剂，例如已酮可可碱；溶解血栓和／或抗凝剂，例如血细胞聚集抑制剂；

[0444] －CNS 药，例如抗抑郁药（例如舍曲林）、抗－帕金森药（例如塞利吉林、左旋多巴、罗平尼咯、普拉克索、MAOB 抑制剂，如塞乐金（selegine）和雷沙吉兰、comP 抑制剂，如托卡朋、A-2 抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA 拮抗剂、烟碱激动剂、多巴胺激动剂和／或神经元一氧化氮合酶抑制剂）和抗阿尔茨海默病药物，例如多奈哌齐、利凡斯的明、他克林、COX-2 抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酯；

[0445] －治疗急性和慢性疼痛的药剂，例如中枢或外周作用的镇痛剂，例如阿片类似物或衍生物、卡巴米嗪、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林（amitryptiline）或其它抗抑郁药、对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药；

[0446] －胃肠外或局部－应用的（包括吸入的）局部麻醉剂，例如利诺卡因或其类似物；

[0447] －抗－骨质疏松剂，例如激素药物，如雷洛昔芬或双膦酸盐，如阿伦膦酸盐；

[0448] （i）胰蛋白酶抑制剂；（ii）血小板活化因子（PAF）拮抗剂；（iii）白介素转换酶（ICE）抑制剂；（iv）IMPDH 抑制剂；（v）粘附分子抑制剂，包括 VLA-4 拮抗剂；（vi）组织蛋白酶；（vii）激酶抑制剂，例如酪氨酸激酶抑制剂（例如，Btk、Itk、Jak3MAP 抑制剂的例子可包括吉非替尼（Gefitinib）、甲磺酸伊马替尼）、丝氨酸／苏氨酸激酶（例如，MAP 激酶，如 p38、JNK、蛋白激酶 A、B 和 C 及 IKK 的抑制剂）、或参与细胞周期调节的激酶（例如，依赖周期蛋白的激酶）；（viii）葡萄糖－6 磷酸脱氢酶抑制剂；（ix）激肽－B1－和／或 B2－ 受体拮抗剂；（x）抗－痛风药剂，例如秋水仙素；（xi）黄嘌呤氧化酶抑制剂，例如别嘌呤醇；（xii）排尿酸剂，例如，丙磺舒、苯磺唑酮和／或苯溴马隆；（xiii）生长激素促分泌素；（xiv）转化生长因子（TGFβ）；（xv）血小板衍生的生长因子（PDGF）；（xvi）成纤维细胞生长因子，例如碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）；（xvii）粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）；（xviii）辣椒碱乳膏；（xix）速激肽 NK1 和／或 NK3 受体拮抗剂，例如 NKP-608C、SB-233412（他奈坦）和／或 D-4418；（xx）弹性蛋白酶抑制剂，例如 UT-77 和／或 ZD-0892；（xxi）TNF-α 转化酶抑制剂（TACE）；（xxii）诱导型一氧化氮合酶（iNOS）抑制剂或（xxiii）表达在 TH2 细胞上的化学引诱物受体－同源分子，（例如，CRTH2 拮抗剂）；（xxiv）P38 的抑制剂；（xxv）调节 Toll－样受体（TLR）的功能的药剂和（xxvi）调节嘌呤能受体活性的药剂，例如 P2X7；（xxvii）转录因子活化的抑制剂，例如 NFkB、API 和／或 STATS。

[0449] 抑制剂可以是特异性抑制剂或可以是混合型抑制剂，例如靶向上述多种分子（例如受体）或分子类型的抑制剂。

[0450] 结合成员还可以共同给予或免疫偶联物的形式与化疗剂或另一种酪氨酸激酶抑制剂联用。所述抗体非片段还可用在通过重组机制或生物化学偶联获得的双特异性抗体中，从而能结合上述抗体的特异性与其它抗体的特异性，所述其它抗体能识别涉及 IL-4Rα 有关活性的其它分子。

[0451] 为了治疗炎性疾病，例如类风湿性关节炎、骨性关节炎、气喘、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺疾患 (COPD)、或牛皮癣，本发明结合成员可与一种或多种药物联用，诸如非类固醇抗炎药（下称 NSAID)，包括无选择性环加氧酶 (COX)-1/COX-2 抑制剂（无论局部应用或全身性应用），例如吡罗昔康、双氯芬酸、丙酸类如甲氧萘丙酸、氟联苯丙酸、苯氧苯丙酸、酮洛芬和布洛芬、灭酸酯类如甲灭酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗、吡唑酮，例如苯丁唑酮、水杨酸盐，例如阿司匹林）；选择性 COX-2 抑制剂（例如，美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、陆玛考昔 (lumarocoxib)、帕瑞考昔和艾托考昔）；抑制一氧化氮供体的环加氧酶 (CINOD)；糖皮质激素（无论通过局部、口服、肌肉内、静脉内或关节内途径）；甲氨蝶呤、来氟米特；羟氯喹、d- 青霉胺、金诺芬或其它胃肠外或口服金制品；镇痛剂；双醋瑞因；关节内治疗，例如透明质酸衍生物；和营养添加剂，例如葡糖胺。

[0452] 本发明结合成员还可与治疗癌症的现有治疗剂组合使用。可组合使用的合适药剂包括：

[0453] (i) 用于医学肿瘤学的抗增殖 / 抗肿瘤药物和它们的组合，例如格列卫（甲磺酸伊马替尼）、烷化剂（例如，顺铂、碳铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、瘤可宁、白消安和亚硝基脲）；抗代谢物（例如，抗叶酸剂，如氟嘧啶，如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨和紫杉醇；抗肿瘤抗生素（例如，蒽环类抗生素，如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 -C、更生霉素和光辉霉素）；抗（有丝分）裂剂（例如，长春花碱，如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨及紫杉烷，如紫杉酚和泰索帝）；和拓扑异构酶抑制剂（例如，鬼臼乙叉甙，如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康及喜树碱）；

[0454] (ii) 细胞抑制药，例如抗雌激素（例如，他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和吲哚昔芬 (iodoxyfene))、雌激素受体下调剂（例如，氟维司群）、抗雄激素（例如，比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙氯地孕酮）、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂（例如，戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林）、孕激素（例如，醋酸甲地孕酮）、芳香酶抑制剂（例如，阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦）和 5α- 还原酶的抑制剂，例如非那雄胺；

[0455] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂（例如，金属蛋白酶抑制剂，如马立马司他和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能的抑制剂）；

[0456] (iv) 生长因子功能的抑制剂，例如，这种抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体（例如，抗 -erbb2 抗体，曲妥珠单抗和抗 -erbb1 抗体西妥昔单抗 [C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂，例如，表皮生长因子家族抑制剂（例如，EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂，如 N-(3- 氯 -4- 氟苯基）-7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉基丙氧基）喹唑啉 -4- 胺（吉非替尼、AZD1839)、N-(3- 乙炔基苯基）-6,7- 二 (2- 甲氧基乙氧基）喹唑啉 -4- 胺（埃罗替尼（埃罗替尼）、OSI-774) 和 6- 丙烯基酰氨基 -N-(3- 氯 -4- 氟苯基）-7-(3- 吗啉基丙氧基）喹唑啉 -4- 胺 (CI 1033))，例如，血小板衍生的生长因子家族的抑制剂和例如，肝细胞生长因子家族的抑制剂；

[0457] (v) 抗血管生成药剂，例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些药剂，（例如，抗血管内皮生长因子抗体贝伐珠单抗、国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 公开的化合物，各份专利全文纳入本文）和以其它机制起作用的化合物（例如，利诺胺、整联蛋白 αvα3 功能的抑制剂和血管他丁）；

[0458] (vi) 血管破坏剂，例如考布他汀 A4 和国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物（通过引用将各份专利全文纳入本文）；

[0459] (vii) 反义治疗，例如，针对上述靶标的那些，如 ISIS 2503、抗 -ras 反义；

[0460] (viii) 基因治疗方法，包括例如，替代异常基因，如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT（基因指导的酶前药治疗）方法，例如利用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法和增加患者对化疗或放疗耐受性的方法，例如多药抗性基因治疗；和

[0461] (ix) 免疫治疗方法，包括例如，离体和体内方法以增加患者肿瘤细胞的免疫原性，如用细胞因子，如白介素 2、白介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染，降低 T 细胞无反应性的方法，利用转染的免疫细胞，例如细胞因子转染的树突细胞的方法，利用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和利用抗独特型抗体的方法。

[0462] 本发明的结合成员和一种或多种上述其它医学组分可用于制备药物。药物可以单独或组合给予个体，因此可包含结合成员和其它组分，例如组合制品或单独的制品。单独的制品可用于促进单独且依次或同时给药，并能通过不同途径，例如口服和胃肠外给药而给予诸组分。

[0463] 按照本发明，提供的组合物可给予哺乳动物。给药可以是足以向患者显示益处的“治疗有效量”。这种益处可以至少缓解至少一种症状。所给予的实际量和给药速度及时程取决于所治疗疾病的性质和严重程度，所治疗的具体哺乳动物，各患者的临床情况，疾病的诱因，组合物的递送部位，结合成员的类型，给药方法，给药时间表和医学从业人员已知的其它因素。普通开业人员和其它医生负责治疗处方，例如剂量的决定等，其取决于所治疗疾病症状的严重程度和 / 或进展。抗体的恰当剂量在本领域是众所周知的 (Ledermann 等，Int. J. Cancer47:659-664, 1991；Bagshawe 等，Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4:915-922, 1991)。可利用适合于所给予药物类型的本文所述或 Physician's Desk Reference（医师案头参考）(2003 年版）的具体剂量。可通过在动物模型中比较其体外活性和体内活性来测定本发明结合成员的治疗有效量或合适剂量。已知将小鼠和其它测试动物中的有效剂量外推至人的方法。精确剂量取决于许多因素，包括抗体是用于诊断、预防还是治疗，治疗区域的大小和部位，抗体的精确性质（例如，全抗体、片段或双抗体）和任何可检测标记物或与抗体相连的其它分子的性质。对于全身性给药，典型抗体剂量是 100 μg-1g，对于局部应用是 1 μg-1mg。可以先给予较高的加载剂量，然后给予一次或多次较低剂量。抗体一般是全抗体，例如 IgG1 同种型。这是成年患者单次治疗的剂量，对于儿童和婴儿可作适当调整，对于其它抗体形式也可根据分子量成比例地调节。治疗可遵医嘱以每日一次、每周两次、每周一次或每月一次的间隔重复。治疗可以是每 2-4 周皮下给予和每 4-8 周静脉内给予。在本发明的一些实施方式中，治疗是周期性的，给药之间的时期约为两周或更长，例如约 3 周或更长，约 4 周或更长，或约每月一次。在本发明的其它

实施方式中，治疗可以在外科手术之前和/或之后给予，可以直接给予或应用于外科手术治疗的解剖部位。

[0464] 以下非限制性实施例和附图对本发明作出进一步描述，其中：

[0465] 图 1 是抗体 2 — 42 与抗体 1 的 VH 结构域的比对（分为表 a 和表 b）。

[0466] 图 2 是抗体 2 — 42 与抗体 1 的 VL 结构域的比对（分为表 a 和表 b）。

[0467] 图 3 是抗体 1 — 19 和 21-42 与抗体 20 的 VH 结构域的比对（分为表 a 和表 b）。

[0468] 图 4 是抗体 1 — 19 和 21-42 与抗体 20 的 VL 结构域的比对（分为表 a 和表 b）。

[0469] 图 5 是 6xCDR 的序列相同性表（分为 a、b、和 c）。

[0470] 图 6 是 3xVH CDR 的序列相同性表（分为 a、b、和 c）。

[0471] 图 7 是 3xVL CDR 的序列相同性表（分为 a、b、和 c）。

实施例

[0472] 实施例 1

[0473] 1.1 人 IL-4Rα 胞外结构域的克隆

[0474] 使用基于人 IL-4Rα cDNA 序列 (RefSeq NM_000418) 的引物，经 PCR 从 HUVEC cDNA 文库扩增编码人 IL-4Rα 胞外结构域序列（氨基酸残基 1-229，Swiss-Prot 保藏号 P24394) 的 cDNA。所得 cDNA 遵循生产商（英杰公司 (Invitrogen)）的使用说明书亚克隆到 pDONR201 中。

[0475] 编码 IL-4Ra 胞外结构域的 cDNA 片段随后用 LR Gateway® 反应（英杰公司）转移到哺乳动物表达载体 pDEST12.2（英杰公司）。pDEST12.2 载体已经修饰，包含人 IgG1Fc 编码区，聚组氨酸 (His6) 标签与插入的感兴趣基因同框，还通过插入 pCEP4 载体（英杰公司）的 oriP 复制起点，从而在转染入细胞系后（比如 HEK293-EBNA 细胞）附加质粒能复制进而表达 EBNA-1 基因产物。

[0476] 人 IL-4Rα mRNA 的公共数据库登录号是 NM-000418；感兴趣的关键区在该数据库序列中是 243-929。所得人 IL-4Rα/Fc 的预见性氨基酸序列示于 SEQ ID NO:454。

[0477] 1.1.1 表达与纯化

[0478] HEK-EBNA 细胞用 PEI 转染。依次采用 G 蛋白层析和尺寸排阻层析从条件化的培养液纯化蛋白质。

[0479] 1.2 重组短尾猴 IL-4Rα 及人 IL-4Rα I75V 突变体的克隆

[0480] 使用以下寡核苷酸作为引物，通过聚合酶链反应 (PCR) 从短尾猴胸腺和淋巴结 (BC 股份有限公司 (BioCat GmbH)) 扩增短尾猴 IL-4Rα 亚基：

[0481] 5’ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt ctttaacttt aagaaggaga tataaccatg gggtggcttt gctctgggct cctgttgcct gtgagc-3’(SEQ ID NO:451)

[0482] 5’-ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc ctgctcgaag ggctccctgt aggagttgta cca-3’(SEQ ID NO:452)

[0483] 所得 cDNA 遵循生产商（英杰公司）的使用说明书亚克隆到 pDONR201 中。短尾猴 IL-4Rα 胞外结构域的序列示于 SEQ ID NO:455。

[0484] 1.3 人 IL-4Rα I75V 变体的克隆

[0485] 使用包含人 IL-4Rα 编码序列（氨基酸残基 1-229NP_000409) 的 pDONR201 载

体产生的人 IL-4Rα,I75V 的多态性。利用以下寡核苷酸作为突变引物,使用斯特拉塔基因公司的快变多定点诱变试剂盒(QuikChange Multi site-directed mutagenesis kit, Stratagene)将氨基酸位置 75 处的异亮氨酸突变为缬氨酸:5'-gaagcccacacgtgtgccctgagaacaacgga-3'(SEQ ID NO:453)

[0486] 1.4 产生短尾猴和 I75V 变体 IL-4Rα/Fc 的重组杆状病毒

[0487] 短尾猴 IL-4Rα 和人 IL-4Rα I75V 变体随后插入含有人 IgG1Fc 编码区的 Gateway 适应的 pFastBac 载体(内部)。短尾猴 IL4Rα/Fc 核苷酸和蛋白序列分别示于 SEQ ID NO:456 和 SEQ ID NO:457。I75V IL4Rα/Fc 核苷酸及蛋白质序列分别示于 SEQ ID NO:458 和 SEQ ID NO:459。重组杆状病毒穿梭载体的产生如下所示:转化 DH10Bac 大肠杆菌(英杰公司),用选择培养基涂覆在 LB 琼脂上。Sfp 细胞用重组杆状病毒穿梭载体转染,得到高滴度重组杆状病毒。

[0488] 1.5 人 I75V 及短尾猴 Fc 标记 IL-4Rα 蛋白变体的表达和纯化

[0489] 在 SF-900II SFM 培养基(英杰公司)中,用病毒 MOI 1 感染的 Sf21 细胞(400ml)表达蛋白质,细胞密度 $3x10^6$细胞/毫升。分别在 72 和 96 小时后收获含有分泌的 IL-4Rα-Fc 融合蛋白的培养液。将 Sf21 细胞(400ml)的生长培养液调节至 pH 8.0。依次用 G 蛋白层析和尺寸排阻层析纯化蛋白质。

[0490] 2. 实施例 2. 先导物分离

[0491] 2.1 选择

[0492] 利用克隆入基于丝状噬菌体 M13 的噬菌粒载体的原初人单链 Fv(scFv)噬菌体展示文库进行选择(Vaughan 等,Nature Biotechnology 14(3):309-314,1996 年;Hutchings,C.Generation of Naïve Human Antibody Libraries(产生原初人抗体文库),刊于 Antibody Engineering(抗体工程改造),R.Kontermann 和 S.Dubel 编,2001,斯普林格实验室手册(Springer Laboratory Manuals),伯林,第 93 页)。基本如以前 Vaughan 等(Vaughan,TJ. 等,Nature Biotechnology 14(3):309-14,1996)和 Hawkins 等(Journal of Molecular Biology 226:889-896,1992)所述,利用一系列重组人 IL-4Rα Fc 的选择循环由噬菌体展示文库分离抗 IL-4Rα 特异性 scFv 抗体。简言之,为淘选,将 PBS(杜贝克(Dulbecco)PBS,pH 7.4)配制的人 IL-4Rα Fc 吸附至 Immobilizer™微量滴定板(Nunc)的各孔上,4℃过夜。用 PBS 洗涤各孔,然后用 PBS-Marvel(3% w/v)封闭 1 小时。将包含 10 倍过量的无关 Fc 标记蛋白质的 PBS-Marvel(3% w/v)配制的纯化噬菌体加入各孔,使之与包被的抗原结合 1 小时。用 PBS-吐温(0.1% v/v)和 PBS 进行多轮洗涤以除去未结合的噬菌体。洗脱结合的噬菌体颗粒,感染入大肠杆菌 TG1 细菌并拯救以进行下一轮选择(Vaughan 等,Nature Biotechnology 14(3):309-314,1996)。

[0493] 2.2 用未纯化的 scFv 抑制 IL4 与 IL-4 受体结合

[0494] 在两个平行进行的时间分辨的均一荧光(HTRF®)受体-配体实验中筛选周质制品中的未纯化 scFv,以测定对人和短尾猴 IL4Rα 的抑制活性。在人试验中,未纯化的 scFv 样品和人生物素化 IL4(Peprotec,进行内部生物素化)竞争与人 IL4Rα-Fc 受体结合(R&D 系统公司(R and D Systems),604-4R)。在短尾猴试验中,未纯化的 scFv 样品和短尾猴生物素化 IL4(内部大肠杆菌表达,内部生物素化)竞争与短尾猴 IL4Rα-Fc-HIS6 结合(内部 HEK 表达)。详细的试验方法参见材料和方法章节(2.4)。

[0495] 对作为未纯化的周质提取物在人及短尾猴受体-配体试验中对 IL4 结合 IL4Rα 显示抑制作用的 ScFv 进行 DNA 测序(参见:Osbourn 等,Immunotechnology.2:181-196,1996)。在细菌中表达有独特序列的 scFv,并通过亲和层析纯化(如 Bannister 等所述,Biotechnology and bioengineering,94.931-937,2006)。

[0496] 2.3 纯化的 scFv 抑制 IL-4 与 IL-4 受体结合

[0497] 通过将一系列的纯化 scFv 稀释制品与 IL4 竞争结合 IL4Rα 来测定了 scFv 样品的效力。平行进行人及短尾猴受体-配体试验,如材料与方法章节 2.4 所述。抗体 1 的纯化 scFv 制品抑制人 IL4 与 IL4Rα 的结合,Ki 值是 12nM(95% CI8.7,16.6)。抗体 1 对短尾猴 IL4 与 IL4Rα 结合的抑制不完全,观测到 10%的试验信号抑制。因此,不可能由所得结果计算准确的 Ki 效力数据。

[0498] 2.4 材料和方法

[0499] 抑制 IL4 与 IL4Rα 结合的受体-配体 HTRF® 试验

[0500] 高通量筛选

[0501] 在两个平行进行的时间分辨的均一荧光(HTRF®)受体-配体试验中筛选选择结果,以测定对人和短尾猴 IL4Rα 的抑制活性。

[0502] 在这两个试验中,选择结果作为在 50mM MOPS 缓冲剂 pH 7.4、0.5mM EDTA 及 0.5M 蔗糖中配制的含 scFv 的未稀释或稀释的未纯化细菌周质提取物进行筛选。所有稀释在含有 0.4M 氟化钾和 0.1% BSA 的磷酸盐缓冲盐水(PBS)(试验缓冲液)中进行。

[0503] 3.2nM 的铕穴合物标记的山羊抗人 Fc 抗体(CIS 生物国际公司(CIS Bio International)61HFCKLB)与 0.5nM 的人 IL4Rα/Fc(R&D 系统公司 604-4R)进行预混(预混“A”)。10nM 的 XL665-偶联的链霉亲和素(CIS 生物国际公司 611SAXLB)与 4nM 的人生物素化 IL4 预混(Peprotec,经内部生物素化)(预混“B”)。

[0504] 对于短尾猴试验,同时将 3.2nM 的铕穴合物标记的山羊抗人 Fc 抗体(CIS 生物国际公司 61HFCKLB)与 0.5nM 的短尾猴 IL4Rα/Fc(分离/Sf21 表达的)或短尾猴 IL4Ra/Fc HIS6(优化/HEK-表达的)进行预混(预混“A”)。10nM 的 XL665-偶联的链霉亲和素(CIS 生物国际公司 611SAXLB)与 3nM 的短尾猴生物素化 IL4 预混(经内部大肠杆菌表达及内部生物素化)(预混“B”)。

[0505] 对于每一试验,将 5μl 的预混“A”添加到 384 孔低体积试验平板(Costar3676)。随后添加 5μl 未纯化的 scFv 样品。之后添加 10μl 的预混“B”。

[0506] 对于人和短尾猴 IL4Rα 受体-配体结合试验,分别利用最终 10nM 的单克隆小鼠 IgG2a 克隆 25463(R&D 系统公司)或最终 50nM 的短尾猴 IL4(内部大肠杆菌表达)定义非特异性结合。

[0507] 然后在室温下将试验平板温育 4 小时,再用 EnVision 平板读数计(帕金埃尔默公司(Perkin Elmer))读取 620nm 和 665nm 发射波长的时间-分辨荧光。

[0508] 通过计算各样品的% ΔF 值分析数据。按照方程 1 测定 ΔF。

[0509] 方程 1:

[0510]

$$\%\Delta F=\frac{(\text{样品 665nm/620nm 比值})-(\text{非特异性对照 665nm/620nm 比值})}{(\text{非特异性 665nm/620nm 比值})}\times 100$$

[0511] 随后用% ΔF 值计算%特异性结合，如方程 2 所述。

[0512] 方程 2：

[0513]

$$\%\text{特异性结合}=\frac{\text{样品的}\%\Delta F}{\text{总结合对照的}\%\Delta F}\times 100$$

[0514] K_i确定

[0515] 制备一系列稀释浓度的纯化 scFv，以在人和短尾猴试验中确定 scFv 效力 K_i值。5μl 的预混“A”添加到 384 孔低体积试验平板 (Costar 3676)。随后添加 5μl 的 scFv 稀释样品。之后添加 10μl 的预混“B”。

[0516] 对于人和短尾猴 IL4Rα 受体 - 配体结合试验，分别利用最终 10nM 的单克隆小鼠 IgG2a 克隆 25463(R&D 系统公司）或最终 50nM 的短尾猴 IL4（内部大肠杆菌表达）定义非特异性结合。

[0517] 然后在室温下将试验平板温育 4 小时，再用 EnVision 平板读数计（帕金埃尔默公司）读取 620nm 和 665nm 发射波长的时间 - 分辨荧光。

[0518] 通过计算各样品的% ΔF 值分析数据。按照方程 1 测定 ΔF。

[0519] 方程 1：

[0520]

$$\%\Delta F=\frac{(\text{样品 665nm/620nm 比值})-(\text{非特异性对照 665nm/620nm 比值})}{(\text{非特异性 665nm/620nm 比值})}\times 100$$

[0521] 随后用% ΔF 值计算%特异性结合，如方程 2 所述。

[0522] 方程 2：

[0523]

$$\%\text{特异性结合}=\frac{\text{样品的}\%\Delta F}{\text{总结合对照的}\%\Delta F}\times 100$$

[0524] 利用 4- 参数逻辑方程（方程 3)，采用图垫公司 Prism 软件通过曲线拟合测定 IC_{50} 值。

[0525] 方程 3：

[0526] Y ＝底 +（顶 - 底）/(1+10^((LogEC50-X)* 斜率 (HillSlope)))

[0527] X 是浓度的对数。Y 是特异性结合。

[0528] Y 从“底”开始，以 S 形上升到“顶”。

[0529] IC_{50}值用方程式 4 描述的 Cheng-Prusoff 方程转换为 K_i：

[0530] 方程 4：

[0531] $Ki = IC_{50}/(1+[L]/Kd)$

[0532] 实施例 3：将 scFv 变型 (reformatting) 成 IgG2

[0533] 3.1

[0534] 通过将 V_H和 V_L结构域分别亚克隆入表达完整的抗体重链和轻链的载体而将克隆从 scFv 转换成 IgG 形式。将 V_H结构域克隆入含有人重链恒定区和调节元件的载体(pEU9.2) 以在哺乳动物细胞中表达完整的 IgG 重链。类似地,将 V_L结构域克隆入表达人 λ 轻链恒定结构区和调节元件的载体 (pEU4.4),以在哺乳动物细胞中表达完整的 IgG 轻链。Persic 等 (Gene 187:9-18,1997) 首先描述了表达重链和轻链的载体。可简单地通过引入 OriP 元件工程改造这些载体。为获得 IgG,将重链和轻链 IgG 表达载体转染入 EBNA-HEK293 哺乳动物细胞(英杰公司 R620-07-)。IgG 经表达分泌入培养基。合并收集物,过滤后纯化。采用 A 蛋白层析纯化 IgG。将培养物上清液加载于大小合适的 A 蛋白陶瓷柱(生物谱公司 (BioSepra)) 上,用 50mM Tris-HCl pH 8.0,250mM NaCl 洗涤。利用 0.1M 柠檬酸钠 (pH 3.0) 将结合的 IgG 从柱上洗脱,加入 Tris-HCl(pH 9.0) 中和。利用 Nap10 柱(安玛西亚公司 (Amersham),第 17-0854-02 号)将洗脱物质的缓冲液替换成 PBS,利用基于 IgG 的氨基酸序列的消光系数,通过分光光度法测定 IgG 的浓度 (Mach 等,Anal Biochem.200(1):20-26,1992)。采用 SEC-HPLC 和 SDS-PAGE 分析纯化 IgG 的凝聚或降解。

[0535] 3.2IgG 对 IL-13 和 IL-4 诱导的 TF-1 细胞增殖的抑制

[0536] 利用 TF-1 细胞增殖试验评估纯化 IgG 制品对人 IL-13 和 IL-14 生物活性的中和效力。TF-1 是从红白血病患者建立的人早幼粒细胞系 (premyeloid cell line)(Kitamura 等,J.Cell Physiol.140(2):323-34,1989)。TF-1 细胞系的存活和增殖依赖某些因子。TF-1 细胞能对人 IL-13 和 IL-4 起反应(派普罗泰克公司 (Peprotech),大肠杆菌来源)。通过检测氚化胸苷向分裂细胞的新合成 DNA 中掺入减少来确定 IL-4 和 IL-13 依赖性增殖的抑制。该方法的详述参见材料和方法章节 3.2.1。

[0537] 抗体 1 的变型 IgG 制品以浓度依赖性方式抑制 IL-13 和 IL-14 诱导的 TF-1 细胞增殖。抗体 1 对 IL-13 和 IL-4 的 IC_{50}几何平均值的计算值分别是 18nM 和 38nM。

[0538] 3.2.1 材料和方法—纯化 IgG 对 IL-13 和 IL-4 诱导的 TF-1 细胞增殖的抑制

[0539] 按照提供的方案培养 TF-1 细胞 (R&D 系统公司)。测定培养基包括含有 GLUTAMAX I(英杰公司)、5%胎牛血清 (JRH)、1%丙酮酸钠(西格玛公司 (Sigma))、1-2%青霉素/链霉素的 RPMI-1640。各测定前,300x g 离心 5 分钟以沉淀 TF-1 细胞,吸除培养基,将细胞重悬于测定培养基。利用以 2x105 个细胞/毫升的终浓度重悬于测定培养基的细胞重复该过程两次。用 100 微升/孔的密度将细胞接种于 96 孔测定板。用测定培养基将 IgG 测试溶液(一式两份)滴定至所需浓度。不针对 IL-4Rα 的无关抗体用作阴性对照。试验以竞争形式设定,各为 50 微升的细菌衍生重组人 IL-4 或 IL-1313(派普罗泰克公司)和恰当的测试抗体滴定液依次添加到 100 微升细胞中。试验中最终试验体积是 200 微升/孔,浓度为 18pM(IL-4) 或 400pM(IL-13)。IL-4 和 IL-13 的浓度选定为产生最大增殖反应的约 50%时的剂量。在 37℃和 5% CO_2下培育平板 72 小时。然后,在各测定点加入 20μl 氚标记的胸苷 (5μCi/ml),然后将平板放回培养箱再温育 4-5 小时。用细胞收获器在玻璃纤维滤板(帕金埃尔默公司)上收获细胞。用帕克托克 (Packard TopCount) 微孔板液体闪烁计数器测定胸苷掺入。然后,用图垫公司 Prism 软件分析数据。

[0540] 实施例 4:抗体优化

[0541] 4.1 通过靶向诱变优化亲代克隆

[0542] 发现并开发对另一物种例如短尾猴的直向同源蛋白也显示交叉活性的人 IL-4Rα

抗体是有利和有益的。这样的抗体有助于表征此类抗体的药理学和体内安全性。效力和对另一物种的亲和力,例如与人活性的差异小于 10 倍,是一种适当的评价。

[0543] 为实现所需的物种交叉反应,对亲代抗体(抗体 1)进行优化,改善对人及短尾猴 IL4Rα 的亲和力。这可以采用靶向诱变法通过基于亲和力的噬菌体展示选择实现。对于靶向诱变方法,采用 Clackson 和 Lowman(A Practical Approach(实用方法),2004 年牛津大学出版社)所述的标准分子生物学技术,通过寡核苷酸指导的可变重链(V_H)和轻链(V_L)互补决定区 3(CDR3)诱变产生衍生自抗体 1 的 scFv- 噬菌体大文库。

[0544] 对这些文库进行基于亲和力的噬菌体展示选择以选择对 IL-4Rα 的人和短尾猴形式亲和力较高的变体。基本上如前所述(Thompson,Journal of Molecular Biology.256:77-88,1996)进行选择。简言之,scFv 噬菌体颗粒用重组生物素化人或短尾猴 IL-4Rα 在溶液(bio-huIL-4Rα FLAG HIS 或 bio-cyno-IL-4RαFc HIS,均为内部 HEK-EBNA 衍生的)中培育。所用抗原的种类在每一轮选择中交替使用。然后按照生产商的推荐用链霉亲和素包被的顺磁性珠(Dynabeads® M280)捕捉与抗原结合的 scFv- 噬菌体。所选 scFv- 噬菌体颗粒随后按先前描述(Osbourn,JK. 等,Immunotechnology,2(3):181-96,1996)拯救,选择过程在 bio-huIL-4Rα 或 bio-cyno-IL-4Rα 浓度下降的情况下重复进行,在每轮选择之间交替种类(500nM-250pM,6 轮)。

[0545] 完成 6 轮选择后,则合并 VH 和 VL 随机化文库以形成单一文库,其中的克隆含有随机配对的单独随机化的 VH 和 VL 序列。如前所述,选择随后在 bio-huIL-4Rα 或 bio-cyno-IL-4Rα 浓度下降的情况下(2.5nM-0.5pM,另外 5 轮)继续进行,适当时交替抗原的种类。

[0546] 4.2 通过随机诱变优化抗体

[0547] 采用随机诱变方式进一步优化抗体之一(抗体 20),以鉴定抗体序列中会改善与人及短尾猴 IL4Rα 结合的关键残基。在抗体 20scFv 序列的整个可变区引入随机突变,生成大的 scFv- 噬菌体文库。利用 Diversify™ PCR 随机诱变试剂盒(BD 生物科学公司(BD biosciences)),按照生产商说明书进行两轮诱变,以便在每轮诱变中,在每一千个核酸序列的碱基中平均掺入 8.1 个突变。该策略中的方案与国际专利申请公开 WO2006/072801(剑桥抗体技术公司(Cambridge Antibody Technology))一致。对这些文库进行基于亲和力的噬菌体展示选择以选择对 IL-4Rα 的人和短尾猴形式亲和力较高的变体。

[0548] 基本上如前所述(Thompson,Journal of Molecular Biology.256:77-88,1996)进行选择。简言之,scFv 噬菌体颗粒用重组生物素化的人或短尾猴 IL-4Rα 在溶液(bio-huIL-4Rα FLAG HIS 或 bio-cyno-IL-4RαFc HIS,均为内部 HEK-EBNA 衍生的)中培育。在人与短尾猴之间交替抗原的种类以便相应地改善对特定 IL-4Rα 的亲和力。然后按照生产商的推荐用链霉亲和素包被的顺磁性珠(Dynabeads® M280)捕捉与抗原结合的 scFv- 噬菌体。所选 scFv- 噬菌体颗粒随后按先前描述(Osbourn,JK. 等,Immunotechnology,2(3):181-96,1996)拯救,选择过程在 bio-huIL-4Rα 或 bio-cyno-IL-4Rα 浓度下降的情况下重复进行(20nM-1pM,4 轮)。

[0549] 4.3 采用受体 - 配体结合试验从随机诱变鉴定改善的克隆

[0550] 来自靶向及随机诱变选择的 scFv 在细菌周质中表达并在两个平行进行的时间分

辨的均一荧光(HTRF®)受体－配体试验中筛选，以测定对人和短尾猴 IL4Rα 的抑制活性。详细的测定方法参见材料和方法章节 2.4。对在两个试验中显示出显著抑制效果的 ScFv 进行 DNA 测序，有独特序列的 scFv 制备成纯制品。

[0551] 通过将一系列的纯化 scFv 稀释制品与 IL4 竞争结合 IL4Rα 来测定纯化 scFv 抗体的效力。平行进行人及短尾猴受体－配体试验，参见测量与方法章节 2.4。

[0552] 各样品的 scFv 示例性效力数据见表 1。

[0553]

	Ki (nM) 几何平均值，括号中是 95% 置信极限				
scFv	**人 IL4R**	**短尾猴 IL4R**	**scFv**	**人 IL4R**	**短尾猴 IL4R**
抗体 1	12.0 (8.7, 16.6)	不完全	**抗体 24**	49pM (25, 94)	0.8 (0.5, 1.0)
抗体 2	0.6 (0.5, 0.7)	4.3 (2.1, 8.9)	**抗体 24PGL**	65pM	0.7
抗体 3	0.5	48.0	**抗体 25**	39pM (20, 79)	1.3 (0.7, 2.7)
抗体 4	0.8 (0.4, 1.8)	6.8 (3.4, 13.6)	**抗体 26**	0.1	1.2
抗体 5	0.6 (0.1, 2.8)	3.8 (1.8, 8.2)	**抗体 27**	63pM	2.8
抗体 6	0.3	3.5	**抗体 28**	94pM	1.8
抗体 7	1.1	16.5	**抗体 29**	61pM	2.4

[0554]

抗体 8	0.4	9.4	**抗体 30**	69pM	3.6
抗体 9	0.1 (0.1, 0.3)	12.9 (9.0, 19)	**抗体 31**	44pM (26, 76)	2.2 (1.4, 3.4)
抗体 10	0.5	19.6	**抗体 32**	75pM	1.3
抗体 11	0.7	26.1	**抗体 33**	92pM	1.4
抗体 12	0.3	7.2	**抗体 34**	56pM	1.2
抗体 13	0.3	22.2	**抗体 35**	71pM	2.6
抗体 14	0.6 (0.4, 0.9)	27.7	**抗体 36**	0.1	5.3
抗体 15	1.0 (0.8, 1.2)	32.3	**抗体 37**	40pM (30, 51)	0.8 (0.7, 1.0)
抗体 16	0.4 (0.2, 1.0)	8.7	**抗体 37 GL**	61pM (40, 92)	0.7 (0.5, 1.1)
抗体 17	0.9	43.5	**抗体 38**	66pM	2.7
抗体 18	0.7	56.5	**抗体 39**	27pM	1.6
抗体 19	0.8 (0.4, 1.6)	18.5	**抗体 40**	31pM	6.5
抗体 20	0.7 (0.6, 0.8)	4.2 (3.4, 5.3)	**抗体 41**	53pM	2.7

[0555]

抗体 21	31pM (13, 76)	1.0 (0.5, 1.9)	**抗体 42**	27pM (16, 49)	2.5 (1.4, 4.5)
抗体 22	0.3	2.6			
抗体 23	0.2	4.8			

[0556] 4.4 优化克隆对 IL-13 和 IL-4 诱导的 TF-1 细胞增殖的抑制

[0557] 在 TF-1 增殖试验中还测定了纯化 scFv 抗体效力。

[0558] TF-1 增殖试验中效力最强的克隆如先前所述转化成 IgG，并在 TF-1 增殖试验中重新测试。各样品的 IgG 示例性效力数据见表 2。

[0559] 表 2：用 TF-1 细胞增殖试验测试时改善型克隆的示例性效力

[0560]

克隆(非种系化)	**IC50 (pM)**	
	IL-4	**IL-13**
抗体 2	41.7 (33.2, 52.3)	171 (68.0, 429)
抗体 4	20.9 (13.5, 32.3)	58.1
抗体 7	12.3	42.7
抗体 8	7.9	22.4
抗体 9	8.88 (5.94, 13.3)	20.4 (13.9, 29.9)
抗体 10	10.1	25.4
抗体 11	18.8	32.7
抗体 12	18.2	40.7
抗体 14	3.8	27.2
抗体 15	2.8	17.8
抗体 16	6.2	19.5
抗体 19	7.6	22.4
抗体 20	31.1 (19.9, 48.6)	66.1 (34.2, 128)
抗体 13	15.7 (7.47, 33.1)	24.6
抗体 21	19.7	34.7
抗体 24	12.6 (9.5, 16.7)	30.2 (14.5, 62.8)
抗体 25	9.8	23.2
抗体 31	20.2	44.2
抗体 37	10.4 (7.5, 14.5)	22.1 (11.7, 41.8)
抗体 42	20.2	42.7
12B5 *	42.7 (25.9, 70.4)	79.1 (34.7, 180)

[0561] 12B5 ＝依据 WO 01/92340 的教导制备基准抗体 (benchmark antibody)。

[0562] 4.5. 种系化

[0563] 将优化的抗 -IL-4Rα 抗体的 V_H和 V_L结构域的氨基酸序列与 VBASE 数据库（蛋白质工程改造 MRC 中心 (MRC Centre For Protein Engineering)）中的已知人种系序列比对，通过序列相似性鉴定最接近的种系。对于优化抗体谱系的 V_H结构域，其是 Vh1_DP-7_(1-46)。对于 VL 结构域，其是 Vλ1_DPL5。

[0564] 如果不考虑并未曾发生改变的微调残基 (Foote&Winter, J Mol Biol. Mar

20:224(2):487-99,1992),抗体 37 的 V_H结构域的构架中有三个改变,V_L结构域中有 2 个改变,它们都回复成最接近的种系序列以便等同匹配人抗体。对于最接近的人种系匹配,抗体 24 在 V_H结构域有 1 个改变,在 V_L结构域中有 2 个改变。V_H结构域中 Kabat 37 位处的改变以及 V_L结构域中 Kabat 73 位处的改变回复成最接近的人种系匹配时的。为保持效力,V_L结构域中 87 号位置处的氨基酸改变保留不动(抗体 24PGL)。氨基酸残基的种系化采用标准定位诱变技术以恰当的诱变引物进行。

[0565] 将抗体 37GL scFv 序列克隆进克隆载体、转化入大肠杆菌 Top10 细胞(F-mcrAΔ(mrr-hsdRMS-mcrBC)Φ80lacZΔM15ΔlacX74recA1araD139Δ(araleu)7697galU galK rpsL(StrR)endA1nupG)并根据布达佩斯条约于 2008 年 12 月 9 日在 NCIMB(苏格兰阿伯丁)交付保藏。申请人的克隆标记是“抗体 37GL”,而 NCIMB 登录号是 NCIMB 41600。

[0566] 然后,在 IL-4 和 IL-13 诱导的 TF-1 增殖实验中再次评估种系化 IgG,以确认效力未降低。种系化的 (GL) 抗体的示例性效力见表 3。

[0567] 表 3:在 IL-4 和 IL-13 诱导的 TF-1 细胞增殖实验中评估时种系化的优化克隆的示例性效力数据

[0568]

克隆(种系化)	IC_{50} (pM)	
	IL-4	IL-13
抗体 24 (PGL)	15.3 (6.63, 35.1)	55.0 (29.3, 103.1)
抗体 37 (PGL)	14.9 (7.8, 28.6)	41.7 (18.6, 93.4)
抗体 37 (FGL)	11.4 (9.8, 13.3)	21.1 (12.4, 35.9)

[0569] 数据表示为几何平均值,置信区间 95%

[0570] 4.6 在 DELFIA®表位竞争试验中优化抗体的选择性和物种交叉反应性

[0571] 采用 DELFIA® 表位竞争试验确立了抗体对 IL-4Rα 和结构相关性分子 IL13Rα1Fc、IL13Rα2Fc 及共同的 γ 链 (IL-2Rγ) 的物种交叉反应性以及选择性。该试验通过检测结合于各固定的抗 -IL-4Rα 抗体的生物素化 IL-4RαHISFLAG(内部 HEK-EBNA 衍生的)的抑制作用来测定相对交叉反应性法。

[0572] 在各试验中检测纯化的 IL13Rα1Fc、IL13Rα2Fc 及共同的 γ 链 (IL-2Rγ)(均来自 R&D 系统公司)的滴度,以确定各结构相关蛋白质的特异性状况,如试验中 IC_{50}值所测的。

[0573] 在各试验中测试包括短尾猴 IL-4RαHIS Fc(内部 HEK-EBNA 衍生的)、人 IL-4RαI75V Fc(AstraZeneca 公司)、人 IL-4RαFc、和鼠 IL-4Rα(均来自 R&D 系统公司)在内的各种 IL-4Rα 物质的滴度,以确定这些抗体的物种交叉反应性。未生物素化的人 IL-4RαHIS FLAG 用作阳性对照。人及短尾猴 IL-4RαHIS Fc 连同人 IL-4RαI75V Fc 得到重叠的抑制曲线,IC_{50}值不确定。测试的鼠 IL-4Rα 或相关人蛋白质未观察到抑制作用。结果表明,抗体 37GL 对于短尾猴 IL-4Rα 和人 IL-4RαI75V 有交叉反应性,但并不结合鼠 IL-4Rα 或与人 IL-4Rα 最相关的任何人源蛋白质。该方法的详述参见材料和方法章节 4.6.1。

[0574] 4.6.1 材料和方法 - DELFIA® 表位竞争试验

[0575] 在PBS中将纯化的IgG吸附到96-孔Maxisorp微量滴定板(Nunc)上,其浓度为当将生物素化人IL-4Rα HIS FLAG大致以该特定IgG的估计KD加入时能获得明显的信号。用PBS-吐温(0.1% v/v)洗去过量的IgG,用PBS-Marvel(3% w/v)封闭各孔1小时。用PBS配制以下竞争物中各自的系列稀释液,起始浓度是生物素化人IL-4Rα 和各自IgG之间相互作用的KD值的约400倍:的人IL-4RαFc(R&D系统公司,604-4R-050)、人IL-4RαI75V Fc(阿斯特拉赞卡公司(AstraZeneca))、短尾猴IL-4RαHIS Fc(内部)、鼠IL4RαFc(R&D系统公司530-MR-100)、人共同γ链(sIL-2Rγ)(R&D系统公司384-RG-050-CF)、人IL-13Rα1Fc(R&D系统公司,146-IR-100)、人IL-13Rα2Fc(R&D Systems,614-IR-100)。未生物素化的人IL-4RαHIS FLAG用作阳性对照。向该系列稀释液中加入浓度约是KD两倍的等体积生物素化重组人IL-4Rα(获得竞争抗原:生物素化人IL-4Rα 的起始比例约为200:1的连续稀释液)。然后将这些混合物转移到封闭的IgG上,平衡1.5小时。用PBS-吐温(0.1% v/v)洗涤除去未结合的抗原,而用链霉亲和素-铕3+偶联物(DELFIA®检测,帕金埃尔默公司)检测剩下的生物素化人IL-4Rα。利用EnVision平板读数计(帕金埃尔默公司)检测620nm的时间-分辨荧光。将荧光数据转换为%特异性结合(100%是从含有生物素化人IL-4Rα 但不含竞争物的对照孔测定,0%是从含有生物素化人IL-4Rα 和超过100倍的未生物素化人IL-4Rα 的孔测定)。利用图垫公司(Graphpad)的Prism曲线拟合软件分析得到的数据以测定IC_{50}值。

[0576] 4.7 利用BIAcore计算优化克隆的亲和力数据

[0577] 基本如参考文献Karlsson等(J.Immunol.Methods,145(1-2):229-240,1991)所述,通过表面等离振子共振,利用BIAcore 2000生物传感器(比阿可公司(BIAcore AB))测定代表性的部分抗体的纯化IgG样品与人和短尾猴IL-4Rα 的结合亲和力。简言之,根据生产商的使用说明书(比阿可公司),利用标准胺连接试剂将G'蛋白(西格玛-阿尔德里奇公司(Sigma Aldrich),P4689)共价偶联于CM5传感器芯片表面。G'蛋白表面用于通过Fc结构域俘获恒定量的纯化抗IL4Rα 抗体或同种型对照。用HBS-EP缓冲液(比阿可公司)配制浓度范围在100nM和0.2nM之间的人或短尾猴IL-4Rα HIS FLAG,使其流过传感器芯片表面。在抗体的每次注射之间用10mM、pH为1.75的甘氨酸使表面再生。用BIA评估软件4.1版评估得到的传感器图,并拟合至1:1朗格缪尔结合模型,以提供相对结合数据。实验在至少不同的三天的时程里进行,以便计算平均的单价亲和力。从获得的数据拟合,抗体37GL与人及短尾猴IL-4Rα 的亲和力分别测定为大约504pM和4.4nM,见表4。

[0578] 表4:代表性的部分抗体与人及短尾猴IL4Rα 结合的示例性动力学分析

[0579]

	人 IL4Rα HIS FLAG			短尾猴 IL4Rα HIS FLAG		
	Ka ($M^{-1}s^{-1}$)	Kd (s^{-1})	KD (nM)	Ka ($M^{-1}s^{-1}$)	Kd (s^{-1})	KD (nM)
抗体 2	$6.51x10^5$	$2.94x10^{-3}$	4.51	$9.67x10^4$	$4.59x10^{-3}$	47.5
抗体 9	$5.43x10^5$	$2.29x10^{-4}$	0.422	$1.31x10^5$	$1.63x10^{-2}$	124
抗体 20	$6.98x10^5$	$8.73x10^{-4}$	1.25	$1.63x10^5$	$4.52x10^{-3}$	27.7
抗体 37	$6.40x10^5$	$1.62x10^{-4}$	0.255 (0.313, 0.250, 0.203)	$2.43x10^5$	$6.88x10^{-4}$	2.97 (2.59, 2.36, 3.96)
抗体 37GL	$6.88x10^5$	$3.46x10^{-4}$	0.504 (0.533, 0.531, 0.459)	$2.44x10^5$	$1.08x10^{-3}$	4.41 (4.67, 4.34, 4.41)

[0580] 实施例 5 使用嵌合人 / 鼠 IL4Ra 胞外结构域对 IL-4Rα：抗体相互作用进行表位作图

[0581] 5.1 产生全结构域对换嵌合 IL-4Rα 分子

[0582] 本发明的结合成员强力结合人 IL-4Rα，但对鼠 IL-4Rα 结合极差，几乎观察不到。利用这个性质，产生了嵌合 IL-4Rα 分子进行表位作图。全结构域对换嵌合体的形成是通过用相应的鼠 IL-4Rα 序列置换人 IL-4Rα 胞外域中的结构域 1(D1)(M1-E119) 或结构域 2(D2)(H120-F229)。环对换嵌合体的生成是通过用鼠 IL-4Rα 的相应区域置换人 IL-4Rα 中已知与 IL4 相互作用的环区 (Hage 等，Cell 97:271-281,1999)。采用 HTRF(时间分辨的均一荧光）竞争试验测定嵌合体与抗体的结合。在试验中，Eu^{3+}穴合物标记的抗体与生物素标记的人 IL-4Rα 相互作用。这种相互作用通过 Eu^{3+}穴合物和 XL665 标记的链霉亲和素之间的 FRET(荧光共振能转移）信号检测 (Mathis 等，Clin Chem 41:1391-1397,1995)。

[0583] 5.1.1 材料和方法 - 嵌合体克隆化、表达和纯化

[0584] 编码人 IL-4Rα 胞外结构域（氨基酸残基 1-229NP_000409) 和鼠 IL-4Rα 胞外结构域（氨基酸残基 1-230NP_001008700) 的嵌合体的 cDNA 分子通过引物延伸 PCR 克隆合成并克隆入 pDONR221(英杰公司目录号 12536-017)。随后根据生产商的使用说明书（英杰公司目录号 12538-120)，用 LR Gateway Clonase II 酶将编码 IL-4Rα 胞外结构域的 cDNA 片段转移到哺乳动物表达载体 pDEST12.2(英杰公司）。pDEST12.2 载体已经修饰，包含 FLAG 10xhis 标签 (DYKDDDDKAAHHHHHHHHHH；例如参见 SEQ ID NO:460，位置 252-261)，框内插有感兴趣的基因，还插入了 pCEP4 载体（英杰公司的入 oriP 复制起点，从而在转移进入表达 EBNA-1 基因产物的细胞系（比如 HEK293-EBNA 细胞）后附加质粒能复制。HEK293-EBNA 上清液中的表达蛋白质依次采用 Ni-NTA 亲和层析 (Histrap HP 柱 (GE 保健公司 (GE Healthcare) 目录号 17-5248-02)) 和尺寸排阻层析 (Superdex 200 柱 (GE 保健公司目录号 17-1069-01)) 进行纯化。

[0585] 人 IL-4Rα 胞外结构域（位置 1-229；同样的在 NP_000409 中）、载体编码序列（位置 230-241)、FLAG 标签（位置 242-249) 以及 10xhis 标签（位置 252-261)，见 SEQ ID NO:460。鼠 IL-4Rα 胞外结构域（位置 1-230；同样的在 NP_001008700 中）、载体编码序列

（位置 233-242）、FLAG 标签（位置 243-250）以及 10xhis 标签（位置 253-262），见 SEQ ID NO:461。

[0586] 5.1.2 抗体与 IL-4Rα 嵌合体的结合

[0587] 根据生产商的使用说明书，用 Eu^{3+}穴合物标记试剂盒对抗体进行穴合物标记（Cis 生物国际公司目录号 62EUSPEA），IL-4Rα/Fc（R&D 系统公司目录号 604-4R-050），根据生产商的使用说明书，用 EZ Link NHS- 生物素进行生物素标记（PB 公司（Perbio）目录号 20217）。试验条件是 0.4nM 穴合物标记的抗体、0.25nM 生物素标记的 IL-4Rα/Fc、2.5nM 链霉亲和素 XL665（Cis 生物国际公司目录号 611SAXLB），用 1x DPBS、0.1％ BSA、0.4M 氟化钾配制成总体积为 20μl，用 384 孔微孔板（吉内公司（Greiner））。向试验添加的测试蛋白的系列稀释液（从 1000nM 到 0.017nM），并将其在 4℃温育过夜。采用 PerkinElmer EnVision 读板器用 320nm 激发过滤器以及 620nm 和 665nm 发射过滤器检测 FRET 信号。从 665/620 比例计算结果，表示成特异性结合（specific binding）百分数（无竞争抗原时的信号）。采用图垫软件公司的 Prism（GraphPad Software）用 S 形剂量反应模型分析这些结果。

[0588] 5.2 结果

[0589] 嵌合体分子的抗体结合在 HTRF（时间分辨的均一荧光）竞争试验中测试。在与人 IL-4Rα 相同的互补位结合抗体的分子抑制结合相互作用，导致信号下降。从抑制曲线计算人 IL-4Rα、鼠 IL-4Rα 和嵌合分子的 IC_{50}值（表 5）。如果一个分子不完全抑制结合，则计算最高浓度时观察到的抑制百分数。产生类似于天然人 IL-4Rα 的 IC_{50}的嵌合体仍然含有相关表位。未完全地抑制 IL-4Rα 与抗体的结合，或者 IC_{50}值有所增长的嵌合体不含有全部表位。这些数据可以定位抗体表位。

[0590]

嵌合体	NP_000409 的序列	NP_001008700 的序列	竞争试验中的 IC_{50} (nM
HuIL-4Rα	M1-F229		0.673
MoIL-4Rα		M1-L230	45% 抑制*
HuD1MoD2IL-4Rα	M1-E119	N121-L230	3.4
MoD1HuD2IL-4Rα	H120-F229	M1-G120	34% 抑制*
MoLoop1HuIL-4Rα	M1-Y38; S42-F229	I39-T41	1.9
MoLoop2HuIL-4Rα	M1-L64; T73-F229	M65-L73	23
MoLoop3HuIL-4Rα	M1-L88; Y99-F229	E90-R99	58% 抑制*
MoLoop4HuIL-4Rα	M1-W143; N151-F229	N145-N151	0.663
MoLoop5HuIL-4Rα	M1-W204;T211-F229	S206-G211	1.4
AllMoLoopsHuIL-4Rα	M1-Y38; S42-L88; Y99-W143;	I39-T41; M65-l73; E90-R99; N145-N151;	41% 抑制 *

[0591]

	N151-W204; T211-F229	S206-G211	

[0592] 表 5：与人 IL-4Rα 竞争结合抗体的嵌合 IL-4Rα 分子的 IC_{50}（单位：nM）。测试了包含人（NP_000409）和鼠（NP_001008700）IL-4Rα 的氨基酸序列的嵌合体人 IL-4Rα 竞争结合抗体的能力。在获得完全竞争曲线时计算 IC_{50}值。*当嵌合体无法完全抑制人 IL-4Rα 结合抗体时，显示的是在嵌合体最高浓度（1000nM）观察到的抑制百分数。

[0593] 嵌合的人/鼠 IL-4Rα 嵌合体的结合作用能够定位抗体所结合的人 IL-4Rα 表

位。全结构域对换嵌合体将表位定位在人 IL-4Rα 的 D1(残基 M1-E119),因为人 D1- 鼠 D2 嵌合体能够与人 IL-4Rα 竞争,而鼠 D1- 人 D2 嵌合体无法完全抑制人 IL-4Rα 结合(表 5)。表位几乎完全由环区组成,由于 AllMoLoops 嵌合体和 MoIL-4Rα 显示非常类似的抑制百分数(表 5)。

[0594] 人 IL-4Rα 包含 5 个环区域,其在晶体结构中与 IL4 紧邻(Hage 等,Cell 97:271-281,1999)。环对换嵌合体还能够将人 IL-4Rα 表位定位在第 3 环中的主要组分(残基 L89-N98)和第 2 环中的次要组分(残基 V65-H72)。没有人第 3 环的嵌合体无法抑制人 IL-4Rα 与抗体的结合,而没有第 2 环的嵌合体得到比人 IL-4Rα 高 100 倍的 IC_{50}(表 5)。与结构域对换数据相一致,第 2 环和第 3 环都在 D1 中(Hage 等,Cell 97:271-281,1999)。

[0595] 从这些数据将该抗体表位定于人 IL-4Rα 的两个环区域,V65-H72 和 L89-N98 中 18 氨基酸的不连续表位。

[0596] 5.3 采用 MoLoop2Hu IL-4Rα 和 MoLoop3HuIL-4Rα 的突变体进一步定位抗体的 IL-4Rα 表位

[0597] 为定位人 IL-4Rα 抗体表位的重要残基,生成了 MoLoop2HuIL-4Rα 和 MoLoop3HuIL-4Rα 的突变体,并在 HTRF 竞争试验中测试活性。

[0598] MoLoop2HuIL-4Rα(表 5)经突变使鼠残基转化回人。当表位重要的残基发生突变,IC_{50}值就比 MoLoop2HuIL-4Rα 的低(表 6)。三个突变体(构建物 EM18、EM22 和 EM23)得到类似于 MoLoop2HuIL-4Rα 的 IC_{50}值(表 6)。除此之外,当鼠残基 N72 和 L73 被置换成人 IL-4Rα 时,所得嵌合分子能够强力抑制人 IL-4Rα/抗体相互作用(表 6)。这些数据表明,人 IL-4Rα 残基 V65、A71 和 H72 不是抗体表位中的重要部分。

[0599] 第 2 环的其余三个小鼠残基(F67、E68、F69)对应于两个人残基(L67、L68)。在 MoLoop2HuIL-4Rα 突变体中,当两个小鼠苯丙氨酸残基中的任一个被人赖氨酸残基置换时,IC_{50}下降(表 6)。当小鼠 E68 从 MoLoop2HuIL-4Rα 除去时,IC_{50}也下降,表明鼠第 2 环中的酸性谷氨酸残基是抗体表位的阻滞部分。除此之外,当所有的三个小鼠残基(F67、E68、F69)置于人 IL-4Rα 中时,嵌合体仅微弱抑制人 IL-4Rα/抗体相互作用(表 6)。这些数据显示,人残基 L67 和 L68 是人 IL-4Rα 的抗体交换表位的部分。

[0600]

构建物名称	第 2 环序列	竞争试验中的 IC_{50}(nM)
人 IL-4Rα	VfL-LseAH	0.673
MoLoop2HuIL-4Rα	MfFEFseNL	25
EM18	VfFEFseNL	20
EM19	MfLEFseNL	4.5
EM20	MfF-FseNL	3.8
EM21	MfFELseNL	5.7

EM22	MfFEFseAL	19
EM23	MfFEFseNH	56
EM24	VfFEFseAH	13
EM25	VfL-LseNL	0.448

[0601] 表 6：与人 IL-4Rα 竞争结合抗体的嵌合 IL-4Rα 分子的 IC_{50}（单位：nM）。测试了包含人 IL-4Rα (NP_000409) 的 M1-L64 和 T73-F229 氨基酸、带有不同第 2 环区域的嵌合体与人 IL-4Rα 竞争结合抗体的能力。人与小鼠之间的保守性残基用小写表示，与小鼠残基不同的人残基用大写粗体斜体表示，不同于人残基的小鼠残基用普通大写表示。在获得完全竞争曲线时计算 IC_{50}值。

[0602] 对于第 3 环，构建了人 IL-4Rα 的突变体，其中个别残基变成了小鼠残基（表 7）。当表位重要性残基发生突变时，观察到 IC_{50}比人 IL-4Rα 低。

[0603] 两个突变体的阻滞人 IL-4Rα / 抗体相互作用的能力急剧下降，表明它们是表位的一部分。当人 IL-4Rα D92 突变成 R（在突变体 EM03 中），该突变型蛋白在 1000nM 时也不能够阻滞 IL-4Rα / 抗体相互作用。当人 IL-4Rα V93 突变成 P（在突变体 EM04 中），IC_{50}值比人 IL-4Rα 高 20 倍（表 7）。比较而言，人 IL-4Rα 突变体 L89E、D91N、S95Q、A96V 和 N98R（嵌合体 EM01、EM02、EM05、EM06 和 EM07）都得到类似人 IL-4Rα 的 IC_{50}值（表 3）。这些数据表明，抗体表位包含人 IL-4Rα D92 和 V93，且 D92 是人 IL-4Rα / 抗体相互作用最重要的残基。

[0604]

构建物名称	第 3 环序列	竞争试验中的 IC_{50}(nM)
人 IL-4Rα	LmDDVvSAdN	0.673
MoLoop3HuIL-4Rα	EmNRPvQSdR	45％抑制 *
EM01	EmDDVvSAdN	0.71
EM02	LmNDVvSAdN	2.25
EM03	LmDRVvSAdN	29％抑制 *
EM04	LmDDPvSAdN	15
EM05	LmDDVvQAdN	1.65
EM06	LmDDVvSSdN	3.25
EM07	LmDDVvSAdR	1.41

[0605] 表 7：与人 IL-4Rα 竞争结合抗体的嵌合 IL-4Rα 分子的 IC_{50}（单位：nM）。测试了

包含人 IL-4Rα (NP_000409) 的 M1-L88 和 Y99-F229 氨基酸、带有不同第 3 环区域的嵌合体与人 IL-4Rα 竞争结合抗体的能力。人与小鼠之间的保守性残基用小写表示，与小鼠残基不同的人残基用大写粗体斜体表示，不同于人残基的小鼠残基用普通大写表示。在获得完全竞争曲线时计算 IC_{50}值。* 当嵌合体无法完全抑制人 IL-4Rα 对抗体的结合时，显示的是在嵌合体最高浓度 (1000nM) 观察到的抑制百分数。

[0606] 结构域对换和诱变将抗体表位定位在人 IL-4Rα 的第 2 环（残基 65-72) 和第 3 环（残基 89-98)。表位可进一步定位至第 2 环的氨基酸残基 L67 和 L68 以及第 3 环的 D92 和 V93(残基 67、68、92 和 93 的位置见 SEQ ID NO:454)。

[0607] 本发明的抗体对短尾猴 IL-4Rα 也有交叉反应性。令人感兴趣的事实是，表位残基 D92 和 V93 同样出现在短尾猴 IL-4Rα 中。

[0608] 序列

[0609] 本发明对换成员的序列显示在所附的序列表中，其中 SEQ ID 编号对应如下：

[0610]

序列	描述
1	抗体 1VH DNA

[0611]

2	抗体 1VH PRT
3	抗体 1CDR1PRT
4	抗体 1CDR2PRT
5	抗体 1CDR3PRT
6	抗体 1VL DNA
7	抗体 1VL PRT
8	抗体 1CDR1PRT
9	抗体 1CDR2PRT
10	抗体 1CDR3PRT
11	抗体 2VH DNA
12	抗体 2VH PRT
13	抗体 2CDR1PRT
14	抗体 2CDR2PRT

15	抗体 2CDR3PRT
16	抗体 2VL DNA
17	抗体 2VL PRT
18	抗体 2CDR1PRT
19	抗体 2CDR2PRT
20	抗体 2CDR3PRT
21	抗体 3VH DNA
22	抗体 3VH PRT
23	抗体 3CDR1PRT
24	抗体 3CDR2PRT
25	抗体 3CDR3PRT
26	抗体 3VL DNA
27	抗体 3VL PRT
28	抗体 3CDR1PRT
29	抗体 3CDR2PRT
30	抗体 3CDR3PRT
31	抗体 4VH DNA
32	抗体 4VH PRT
33	抗体 4CDR1PRT
34	抗体 4CDR2PRT
35	抗体 4CDR3PRT
36	抗体 4VL DNA
37	抗体 4VL PRT
38	抗体 4CDR1PRT

39	抗体 4CDR2PRT
40	抗体 4CDR3PRT

[0612]

41	抗体 5VH DNA
42	抗体 5VH PRT
43	抗体 5CDR1PRT
44	抗体 5CDR2PRT
45	抗体 5CDR3PRT
46	抗体 5VL DNA
47	抗体 5VL PRT
48	抗体 5CDR1PRT
49	抗体 5CDR2PRT
50	抗体 5CDR3PRT
51	抗体 6VH DNA
52	抗体 6VH PRT
53	抗体 6CDR1PRT
54	抗体 6CDR2PRT
55	抗体 6CDR3PRT
56	抗体 6VL DNA
57	抗体 6VL PRT
58	抗体 6CDR1PRT
59	抗体 6CDR2PRT
60	抗体 6CDR3PRT
61	抗体 7VH DNA

62	抗体 7VH PRT
63	抗体 7CDR1PRT
64	抗体 7CDR2PRT
65	抗体 7CDR3PRT
66	抗体 7VL DNA
67	抗体 7VL PRT
68	抗体 7CDR1PRT
69	抗体 7CDR2PRT
70	抗体 7CDR3PRT
71	抗体 8VH DNA
72	抗体 8VH PRT
73	抗体 8CDR1PRT
74	抗体 8CDR2PRT
75	抗体 8CDR3PRT
76	抗体 8VL DNA
77	抗体 8VL PRT
78	抗体 8CDR1PRT
79	抗体 8CDR2PRT

[0613]

80	抗体 8CDR3PRT
81	抗体 9VH DNA
82	抗体 9VH PRT
83	抗体 9CDR1PRT
84	抗体 9CDR2PRT

85	抗体 9CDR3PRT
86	抗体 9VL DNA
87	抗体 9VL PRT
88	抗体 9CDR1PRT
89	抗体 9CDR2PRT
90	抗体 9CDR3PRT
91	抗体 10VH DNA
92	抗体 10VH PRT
93	抗体 10CDR1PRT
94	抗体 10CDR2PRT
95	抗体 10CDR3PRT
96	抗体 10VL DNA
97	抗体 10VL PRT
98	抗体 10CDR1PRT
99	抗体 10CDR2PRT
100	抗体 10CDR3PRT
101	抗体 11VH DNA
102	抗体 11VH PRT
103	抗体 11CDR1PRT
104	抗体 11CDR2PRT
105	抗体 11CDR3PRT
106	抗体 11VL DNA
107	抗体 11VL PRT
108	抗体 11CDR1PRT

109	抗体 11CDR2PRT
110	抗体 11CDR3PRT
111	抗体 12VH DNA
112	抗体 12VH PRT
113	抗体 12CDR1PRT
114	抗体 12CDR2PRT
115	抗体 12CDR3PRT
116	抗体 12VL DNA
117	抗体 12VL PRT
118	抗体 12CDR1PRT

[0614]

119	抗体 12CDR2PRT
120	抗体 12CDR3PRT
121	抗体 13VH DNA
122	抗体 13VH PRT
123	抗体 13CDR1PRT
124	抗体 13CDR2PRT
125	抗体 13CDR3PRT
126	抗体 13VL DNA
127	抗体 13VL PRT
128	抗体 13CDR1PRT
129	抗体 13CDR2PRT
130	抗体 13CDR3PRT
131	抗体 14VH DNA

132	抗体 14VH PRT
133	抗体 14CDR1PRT
134	抗体 14CDR2PRT
135	抗体 14CDR3PRT
136	抗体 14VL DNA
137	抗体 14VL PRT
138	抗体 14CDR1PRT
139	抗体 14CDR2PRT
140	抗体 14CDR3PRT
141	抗体 15VH DNA
142	抗体 15VH PRT
143	抗体 15CDR1PRT
144	抗体 15CDR2PRT
145	抗体 15CDR3PRT
146	抗体 15VL DNA
147	抗体 15VL PRT
148	抗体 15CDR1PRT
149	抗体 15CDR2PRT
150	抗体 15CDR3PRT
151	抗体 16VH DNA
152	抗体 16VH PRT
153	抗体 16CDR1PRT
154	抗体 16CDR2PRT
155	抗体 16CDR3PRT

156	抗体 16VL DNA
157	抗体 16VL PRT

[0615]

158	抗体 16CDR1PRT
159	抗体 16CDR2PRT
160	抗体 16CDR3PRT
161	抗体 17VH DNA
162	抗体 17VH PRT
163	抗体 17CDR1PRT
164	抗体 17CDR2PRT
165	抗体 17CDR3PRT
166	抗体 17VL DNA
167	抗体 17VL PRT
168	抗体 17CDR1PRT
169	抗体 17CDR2PRT
170	抗体 17CDR3PRT
171	抗体 18VH DNA
172	抗体 18VH PRT
173	抗体 18CDR1PRT
174	抗体 18CDR2PRT
175	抗体 18CDR3PRT
176	抗体 18VL DNA
177	抗体 18VL PRT
178	抗体 18CDR1PRT

179	抗体 18CDR2PRT
180	抗体 18CDR3PRT
181	抗体 19VH DNA
182	抗体 19VH PRT
183	抗体 19CDR1PRT
184	抗体 19CDR2PRT
185	抗体 19CDR3PRT
186	抗体 19VL DNA
187	抗体 19VL PRT
188	抗体 19CDR1PRT
189	抗体 19CDR2PRT
190	抗体 19CDR3PRT
191	抗体 20VH DNA
192	抗体 20VH PRT
193	抗体 20CDR1PRT
194	抗体 20CDR2PRT
195	抗体 20CDR3PRT
196	抗体 20VL DNA

[0616]

197	抗体 20VL PRT
198	抗体 20CDR1PRT
199	抗体 20CDR2PRT
200	抗体 20CDR3PRT
201	抗体 21VH DNA

202	抗体 21VH PRT
203	抗体 21CDR1PRT
204	抗体 21CDR2PRT
205	抗体 21CDR3PRT
206	抗体 21VL DNA
207	抗体 21VL PRT
208	抗体 21CDR1PRT
209	抗体 21CDR2PRT
210	抗体 21CDR3PRT
211	抗体 22VH DNA
212	抗体 22VH PRT
213	抗体 22CDR1PRT
214	抗体 22CDR2PRT
215	抗体 22CDR3PRT
216	抗体 22VL DNA
217	抗体 22VL PRT
218	抗体 22CDR1PRT
219	抗体 22CDR2PRT
220	抗体 22CDR3PRT
221	抗体 23VH DNA
222	抗体 23VH PRT
223	抗体 23CDR1PRT
224	抗体 23CDR2PRT
225	抗体 23CDR3PRT

226	抗体 23VL DNA
227	抗体 23VL PRT
228	抗体 23CDR1PRT
229	抗体 23CDR2PRT
230	抗体 23CDR3PRT
231	抗体 24VH DNA
232	抗体 24VH PRT
233	抗体 24CDR1PRT
234	抗体 24CDR2PRT
235	抗体 24CDR3PRT

[0617]

236	抗体 24VL DNA
237	抗体 24VL PRT
238	抗体 24CDR1PRT
239	抗体 24CDR2PRT
240	抗体 24CDR3PRT
241	抗体 25VH DNA
242	抗体 25VH PRT
243	抗体 25CDR1PRT
244	抗体 25CDR2PRT
245	抗体 25CDR3PRT
246	抗体 25VL DNA
247	抗体 25VL PRT
248	抗体 25CDR1PRT

249	抗体 25CDR2PRT
250	抗体 25CDR3PRT
251	抗体 26VH DNA
252	抗体 26VH PRT
253	抗体 26CDR1PRT
254	抗体 26CDR2PRT
255	抗体 26CDR3PRT
256	抗体 26VL DNA
257	抗体 26VL PRT
258	抗体 26CDR1PRT
259	抗体 26CDR2PRT
260	抗体 26CDR3PRT
261	抗体 27VH DNA
262	抗体 27VH PRT
263	抗体 27CDR1PRT
264	抗体 27CDR2PRT
265	抗体 27CDR3PRT
266	抗体 27VL DNA
267	抗体 27VL PRT
268	抗体 27CDR1PRT
269	抗体 27CDR2PRT
270	抗体 27CDR3PRT
271	抗体 28VH DNA
272	抗体 28VH PRT

273	抗体 28CDR1PRT
274	抗体 28CDR2PRT

[0618]

275	抗体 28CDR3PRT
276	抗体 28VL DNA
277	抗体 28VL PRT
278	抗体 28CDR1PRT
279	抗体 28CDR2PRT
280	抗体 28CDR3PRT
281	抗体 29VH DNA
282	抗体 29VH PRT
283	抗体 29CDR1PRT
284	抗体 29CDR2PRT
285	抗体 29CDR3PRT
286	抗体 29VL DNA
287	抗体 29VL PRT
288	抗体 29CDR1PRT
289	抗体 29CDR2PRT
290	抗体 29CDR3PRT
291	抗体 30VH DNA
292	抗体 30VH PRT
293	抗体 30CDR1PRT
294	抗体 30CDR2PRT
295	抗体 30CDR3PRT

296	抗体 30VL DNA
297	抗体 30VL PRT
298	抗体 30CDR1PRT
299	抗体 30CDR2PRT
300	抗体 30CDR3PRT
301	抗体 31VH DNA
302	抗体 31VH PRT
303	抗体 31CDR1PRT
304	抗体 31CDR2PRT
305	抗体 31CDR3PRT
306	抗体 31VL DNA
307	抗体 31VL PRT
308	抗体 31CDR1PRT
309	抗体 31CDR2PRT
310	抗体 31CDR3PRT
311	抗体 32VH DNA
312	抗体 32VH PRT
313	抗体 32CDR1PRT

[0619]

314	抗体 32CDR2PRT
315	抗体 32CDR3PRT
316	抗体 32VL DNA
317	抗体 32VL PRT
318	抗体 32CDR1PRT

319	抗体 32CDR2PRT
320	抗体 32CDR3PRT
321	抗体 33VH DNA
322	抗体 33VH PRT
323	抗体 33CDR1PRT
324	抗体 33CDR2PRT
325	抗体 33CDR3PRT
326	抗体 33VL DNA
327	抗体 33VL PRT
328	抗体 33CDR1PRT
329	抗体 33CDR2PRT
330	抗体 33CDR3PRT
331	抗体 34VH DNA
332	抗体 34VH PRT
333	抗体 34CDR1PRT
334	抗体 34CDR2PRT
335	抗体 34CDR3PRT
336	抗体 34VL DNA
337	抗体 34VL PRT
338	抗体 34CDR1PRT
339	抗体 34CDR2PRT
340	抗体 34CDR3PRT
341	抗体 35VH DNA
342	抗体 35VH PRT

343	抗体 35CDR1PRT
344	抗体 35CDR2PRT
345	抗体 35CDR3PRT
346	抗体 35VL DNA
347	抗体 35VL PRT
348	抗体 35CDR1PRT
349	抗体 35CDR2PRT
350	抗体 35CDR3PRT
351	抗体 36VH DNA
352	抗体 36VH PRT

[0620]

353	抗体 36CDR1PRT
354	抗体 36CDR2PRT
355	抗体 36CDR3PRT
356	抗体 36VL DNA
357	抗体 36VL PRT
358	抗体 36CDR1PRT
359	抗体 36CDR2PRT
360	抗体 36CDR3PRT
361	抗体 37VH DNA
362	抗体 37VH PRT
363	抗体 37CDR1PRT
364	抗体 37CDR2PRT
365	抗体 37CDR3PRT

366	抗体 37VL DNA
367	抗体 37VL PRT
368	抗体 37CDR1PRT
369	抗体 37CDR2PRT
370	抗体 37CDR3PRT
371	抗体 38VH DNA
372	抗体 38VH PRT
373	抗体 38CDR1PRT
374	抗体 38CDR2PRT
375	抗体 38CDR3PRT
376	抗体 38VL DNA
377	抗体 38VL PRT
378	抗体 38CDR1PRT
379	抗体 38CDR2PRT
380	抗体 38CDR3PRT
381	抗体 39VH DNA
382	抗体 39VH PRT
383	抗体 39CDR1PRT
384	抗体 39CDR2PRT
385	抗体 39CDR3PRT
386	抗体 39VL DNA
387	抗体 39VL PRT
388	抗体 39CDR1PRT
389	抗体 39CDR2PRT

390	抗体 39CDR3PRT
391	抗体 40VH DNA

[0621]

392	抗体 40VH PRT
393	抗体 40CDR1PRT
394	抗体 40CDR2PRT
395	抗体 40CDR3PRT
396	抗体 40VL DNA
397	抗体 40VL PRT
398	抗体 40CDR1PRT
399	抗体 40CDR2PRT
400	抗体 40CDR3PRT
401	抗体 41VH DNA
402	抗体 41VH PRT
403	抗体 41CDR1PRT
404	抗体 41CDR2PRT
405	抗体 41CDR3PRT
406	抗体 41VL DNA
407	抗体 41VL PRT
408	抗体 41CDR1PRT
409	抗体 41CDR2PRT
410	抗体 41CDR3PRT
411	抗体 42VH DNA
412	抗体 42VH PRT

413	抗体 42CDR1PRT
414	抗体 42CDR2PRT
415	抗体 42CDR3PRT
416	抗体 42VL DNA
417	抗体 42VL PRT
418	抗体 42CDR1PRT
419	抗体 42CDR2PRT
420	抗体 42CDR3PRT
421	抗体 24PGLVH DNA
422	抗体 24PGLVH PRT
423	抗体 24PGLCDR1PRT
424	抗体 24PGLCDR2PRT
425	抗体 24PGLCDR3PRT
426	抗体 24PGLVL DNA
427	抗体 24PGLVL PRT
428	抗体 24PGLCDR1PRT
429	抗体 24GLCDR2PRT
430	抗体 24GLCDR3PRT

[0622]

431	抗体 24GLVH DNA
432	抗体 24GLVH PRT
433	抗体 24GLCDR1PRT
434	抗体 24GLCDR2PRT
435	抗体 24GLCDR3PRT

436	抗体 24GLVL DNA
437	抗体 24GLVL PRT
438	抗体 24GLCDR1PRT
439	抗体 24GLCDR2PRT
440	抗体 24GLCDR3PRT
441	抗体 37GLVH DNA
442	抗体 37GLVH PRT
443	抗体 37GLCDR1PRT
444	抗体 37GLCDR2PRT
445	抗体 37GLCDR3PRT
446	抗体 37GLVL DNA
447	抗体 37GLVL PRT
448	抗体 37GLCDR1PRT
449	抗体 37GLCDR2PRT
450	抗体 37GLCDR3PRT
451	短尾猴 IL4R 引物 1
452	短尾猴 IL4R 引物 2
453	I75V 寡核苷酸突变引物
454	人 IL-4Rα/Fc 蛋白
455	短尾猴 IL-4Rα cDNA 核苷酸
456	短尾猴 IL-4Rα/Fc cDNA 核苷酸
457	短尾猴 IL-4Rα/Fc cDNA 蛋白质

458	人 I75V IL-4Rα/Fc cDNA 核苷酸序列
459	人 I75V IL-4Rα/Fc 蛋白质
460	人 IL-4Rα/FLAG/HIS 标签氨基酸序列
461	小鼠 IL-4Rα/FLAG/HIS 标签氨基酸序列

[0001]

序列表

<110> 米迪缪尼有限公司(MedImmune Ltd)
S.科恩(Cohen, Suzanne)
C.L.多布森(Dobson, Claire L)
P.F.埃里克森(Eriksson, Per-Olof)
D.L.莱恩(Lane, Deborah L)
K.冯瓦彻菲尔德特(Von Wachenfeldt, Karin)

<120> 白介素-4受体α(IL-4Rα)-173的结合成员
<130> 103173-1L US
<140>
<141>

<150> US 61/015,869<151> 2007-12-21

<160> 461

<170> 剑桥抗体技术专利软件版本1.0

<210> 1
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体1

<400> 1
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggcttg actactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 2
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体1

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 5

[0002]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 1

<400> 3
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 1

<400> 4
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 1

<400> 5
Gly Lys Trp Trp Leu Asp Tyr
5

<210> 6
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 1

<400> 6
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcctgag tgccaattat 300
gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 7
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 1

<400> 7
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

[0003]

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

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体1

<400> 8
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体1

<400> 9
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 10
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体1

<400> 10
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Asn Tyr Val
5 10

<210> 11
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体2

<400> 11
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

[0004]

<210> 12
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 2

<400> 12
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 2

<400> 13
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 2

<400> 14
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 2

<400> 15
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

[0005]

<210> 16
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体2

<400> 16
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagccagcc cccgaacccc 300
ctcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 17
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体2

<400> 17
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Gln
85 90 95
Pro Pro Asn Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体2

<400> 18
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体2

<400> 19
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

[0006]

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 2

<400> 20
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Gln Pro Pro Asn Pro Leu
5 10

<210> 21
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 21
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
ttgttgaaga acccctgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 22
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Leu Leu Lys Asn Pro Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 23
Ser Tyr Tyr Met His

[0007]

5

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体3

<400> 24
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体3

<400> 25
Gly Lys Leu Leu Lys Asn Pro
5

<210> 26
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体3

<400> 26
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatggttcg gcacccccgc gagcaattat 300
gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 27
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体3

<400> 27
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro

[0008]

85 90 95
Ala Ser Asn Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 28
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 29
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 3

<400> 30
Gly Thr Trp Phe Gly Thr Pro Ala Ser Asn Tyr Val
5 10

<210> 31
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

<400> 31
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 32
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

[0009]

<400> 32
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

<400> 33
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

<400> 34
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

<400> 35
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

<210> 36
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 4

[0010]

<400> 36
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 37
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体4

<400> 37
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser
85 90 95
Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体4

<400> 38
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体4

<400> 39
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 40
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体4

[0011]

<400> 40
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile
5 10

<210> 41
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体5

<400> 41
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccctа gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggttgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 42
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体5

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体5

<400> 43
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0012]

<223> 抗体 5

<400> 44
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 5

<400> 45
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
5

<210> 46
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 5

<400> 46
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 47
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 5

<400> 47
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser
85 90 95
Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 48
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0013]

<220>
<223> 抗体 5

<400> 48
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 5

<400> 49
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 5

<400> 50
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile
5 10

<210> 51
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 51
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 52
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

[0014]

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

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体6

<400> 53
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体6

<400> 54
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体6

<400> 55
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 56
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体6

<400> 56
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

[0015]

<210> 57
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 57
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 58
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 58
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 59
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 6

<400> 60
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile
5 10

<210> 61
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0016]

<220>
<223> 抗体 7

<400> 61
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggtggc agtactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 62
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 63
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 64
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

[0017]

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 65
Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr
5

<210> 66
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 66
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag ccccccaaact cctcatttac gacaataata agcgacccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcagccc cccccagccg 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 67
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 67
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser
85 90 95
Pro Pro Gln Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 68
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 7

<400> 68
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

[0018]

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体7

<400> 69
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 70
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体7

<400> 70
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Ser Pro Pro Gln Pro Ile
5 10

<210> 71
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体8

<400> 71
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggtggc agtactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 72
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体8

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser

[0019]

115

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 8

<400> 73
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 8

<400> 74
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 8

<400> 75
Gly Lys Trp Trp Trp Gln Tyr
5

<210> 76
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 8

<400> 76
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag ccccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 77
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 8

[0020]

<400> 77
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体8

<400> 78
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体8

<400> 79
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 80
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体8

<400> 80
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile
5 10

<210> 81
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 81
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

[0021]

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

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 83
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 84
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

[0022]

<400> 85
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

<210> 86
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 86
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac gatgtacccg 300
ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 87
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 87
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 88
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 88
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

[0023]

<400> 89
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体9

<400> 90
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu
5 10

<210> 91
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体10

<400> 91
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 92
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体10

<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0024]

<223> 抗体 10

<400> 93
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 94
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 95
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
5

<210> 96
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 96
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcaccgt cctcacccccc 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 97
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 97
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[0025]

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

<210> 98
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 98
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 99
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 10

<400> 100
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Leu Thr Pro Ile
5 10

<210> 101
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 11

<400> 101
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggttct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 102
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0026]

<220>
<223> 抗体 11

<400> 102
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 11

<400> 103
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 11

<400> 104
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 11

<400> 105
Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp
5

<210> 106
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0027]

<220>
<223> 抗体11

<400> 106
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagccccag catgatcccg 300
ctcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 107
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体11

<400> 107
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Ser Met Ile Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 108
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体11

<400> 108
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体11

<400> 109
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0028]

<220>
<223> 抗体 11

<400> 110
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Ser Met Ile Pro Leu
5 10

<210> 111
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 111
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggttct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 112
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 112
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 113
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 114
<211> 17

[0029]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 114
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 115
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 115
Gly Lys Trp Trp Phe Tyr Asp
5

<210> 116
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 116
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac gatgtacccg 300
ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 117
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 117
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Met Tyr Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0030]

<210> 118
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 118
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 119
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 120
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 12

<400> 120
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Met Tyr Pro Leu
5 10

<210> 121
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 121
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tggtggctct acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 122
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 122
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

[0031]

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

<210>   123
<211>   5
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体13

<400>   123
Ser Tyr Tyr Met His
                5

<210>   124
<211>   17
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体13

<400>   124
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
                5                   10                  15
Gly


<210>   125
<211>   7
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体13

<400>   125
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asp
                5

<210>   126
<211>   333
<212>   DNA
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体13

<400>   126
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc     120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct     180
```

[0032]

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac cttgcagccg 300
ctgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 127
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 127
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Leu Gln Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 128
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 129
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 130
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 13

<400> 130
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Leu Gln Pro Leu
5 10

[0033]

<210> 131
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 131
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 132
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 132
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 133
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 134
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0034]

5 10 15
Gly

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 135
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

<210> 136
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 136
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag ccccccaaact cctcatttac gacaataata agcgacccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccccc gaccaagccc 300
ttgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 137
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 137
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Pro Thr Lys Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 138
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

[0035]

<400> 138
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 139
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 140
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 14

<400> 140
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Pro Thr Lys Pro Leu
5 10

<210> 141
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 15

<400> 141
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 142
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 15

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0036]

85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体15

<400> 143
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体15

<400> 144
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体15

<400> 145
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

<210> 146
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体15

<400> 146
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcaccca ccggcatccc 300
ctcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 147
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0037]

<220>
<223> 抗体 15

<400> 147
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
His Arg His Pro Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 15

<400> 148
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 15

<400> 149
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 150
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 15

<400> 150
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr His Arg His Pro Leu
5 10

<210> 151
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 16

[0038]

<400> 151
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggctgt acaactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 152
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 16

<400> 152
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 16

<400> 153
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 16

<400> 154
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0039]

<220>
<223> 抗体16

<400> 155
Gly Lys Trp Trp Leu Tyr Asn
5

<210> 156
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体16

<400> 156
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag ccccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 157
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体16

<400> 157
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 158
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体16

<400> 158
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0040]

<220>
<223> 抗体 16

<400> 159
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 160
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 16

<400> 160
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile
5 10

<210> 161
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 161
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggtggc agcactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 162
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln His Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 163
<211> 5

[0041]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 163
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 164
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 165
Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
5

<210> 166
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 166
cagtctgtgt tgacgcagcc gcccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt ggacaggccg 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 167
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 167
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

[0042]

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

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 168
```
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
                5                   10
```

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 169
```
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
                5
```

<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 17

<400> 170
```
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Asp Arg Pro Ile
                5                   10
```

<210> 171
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 171
```
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac     180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa     300
tggtggtggc agcactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt                  348
```

[0043]

<210> 172
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 172
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln His Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 173
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 174
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 175
Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
5

[0044]

<210> 176
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 176
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcaccac cccgatgccc 300
gtcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 177
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 177
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Thr Pro Met Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 178
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 179
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

[0045]

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 18

<400> 180
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Pro Met Pro Val
5 10

<210> 181
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 181
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaaa 300
tggtggtggc agcactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 182
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 182
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Trp Trp Trp Gln His Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 183
Ser Tyr Tyr Met His

[0046]

5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 184
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 185
Gly Lys Trp Trp Trp Gln His
5

<210> 186
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 186
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacgac ctaccacccc 300
atcttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 187
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 187
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr

[0047]

85 90 95
Thr Tyr His Pro Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 188
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 188
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 189
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 19

<400> 190
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Thr Tyr His Pro Ile
5 10

<210> 191
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

<400> 191
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 192
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

[0048]

<400> 192
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 193
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体20

<400> 193
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体20

<400> 194
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体20

<400> 195
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 196
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体20

[0049]

<400> 196
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 197
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

<400> 197
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

<400> 198
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

<400> 199
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 200
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 20

[0050]

<400> 200
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 201
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 201
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggata atcaacccta gtggtggtag cgcaagctac 180
gcgcagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 202
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 203
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0051]

<223> 抗体 21

<400> 204
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 205
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 206
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 206
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcggtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgttta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 207
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 207
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Val Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0052]

<220>
<223> 抗体 21

<400> 208
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 209
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 21

<400> 210
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 211
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 211
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ccggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 212
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 212
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

[0053]

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

<210>   213
<211>   5
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体22

<400>   213
Ser Tyr Tyr Met His
                5

<210>   214
<211>   17
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体22

<400>   214
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
                5                   10                  15
Gly


<210>   215
<211>   7
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体22

<400>   215
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
                5

<210>   216
<211>   333
<212>   DNA
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体22

<400>   216
cagcccgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc     120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct     180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag     240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg     300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta                                  333
```

[0054]

<210> 217
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 217
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 218
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 218
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 219
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 220
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 22

<400> 220
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 221
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0055]

<220>
<223> 抗体 23

<400> 221
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cccgggcaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcgcagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 222
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 23

<400> 222
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 23

<400> 223
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 23

<400> 224
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

[0056]

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体23

<400> 225
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 226
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体23

<400> 226
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 227
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体23

<400> 227
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 228
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体23

<400> 228
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
5 10

[0057]

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 23

<400> 229
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
5

<210> 230
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 23

<400> 230
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 231
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 231
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 232
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 232
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser

[0058]

115

<210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 233
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 234
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 235
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 236
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

<400> 236
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 237
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24

[0059]

<400> 237
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24

<400> 238
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24

<400> 239
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 240
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24

<400> 240
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 241
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

<400> 241
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cgcaagctac 180

[0060]

gcacagaagt tccagggcag agtctccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag gtctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 242
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 25

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 243
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 25

<400> 243
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 244
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 25

<400> 244
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 25

[0061]

<400> 245
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 246
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

<400> 246
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc cgggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg acagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggtta ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggua ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 247
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

<400> 247
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Val Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 248
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

<400> 248
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

[0062]

<400> 249
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体25

<400> 250
Gly Thr Trp Val Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 251
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体26

<400> 251
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaaccccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 252
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体26

<400> 252
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 253
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0063]

<223> 抗体 26

<400> 253
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 26

<400> 254
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 26

<400> 255
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 256
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 26

<400> 256
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 257
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 26

<400> 257
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[0064]

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

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体26

<400> 258
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体26

<400> 259
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 260
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体26

<400> 260
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 261
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体27

<400> 261
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agttaccatg accagggaca cgtccacgag cacggtctac 240
atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc caggtcaccg tctcgagt 348

<210> 262
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0065]

<220>
<223> 抗体 27

<400> 262
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 263
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 264
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 265
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 265
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 266
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0066]

<220>
<223> 抗体 27

<400> 266
cagtctgtgt tgacgcagcc gcccttagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcgactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 267
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 267
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Leu Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 268
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 27

<400> 269
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0067]

<220>
<223> 抗体 27

<400> 270
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 271
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 271
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caacggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 272
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 272
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Asn Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 273
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 273
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 274
<211> 17

[0068]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 274
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 275
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 276
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 276
ctgcctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc cagcattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaacaata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggcttcag gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 277
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 277
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Phe Arg Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0069]

<210> 278
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 278
Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 279
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 280
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 28

<400> 280
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 281
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 281
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc cgggtcaccg tctcgagt 348

<210> 282
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

[0070]

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

<210>   283
<211>   5
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体29

<400>   283
Ser Tyr Tyr Met His
                5

<210>   284
<211>   17
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体29

<400>   284
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
                5                   10                  15
Gly


<210>   285
<211>   7
<212>   PRT
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体29

<400>   285
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
                5

<210>   286
<211>   333
<212>   DNA
<213>   智人(Homo sapiens)

<220>
<223>   抗体29

<400>   286
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc     120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct     180
```

[0071]

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 287
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 287
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 288
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 289
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 289
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 290
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 29

<400> 290
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

[0072]

<210> 291
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 291
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatggggata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 292
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 292
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 293
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 294
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

[0073]

5 10 15
Gly

<210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 30

<400> 295
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 296
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 30

<400> 296
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg ggggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcgactc 120
ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 297
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 30

<400> 297
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 30

[0074]

<400> 298
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 299
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体30

<400> 300
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 301
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 301
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 302
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 302
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0075]

85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 303
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 304
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 304
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 305
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 306
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 306
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc cagcattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggcta ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 307
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0076]

<220>
<223> 抗体31

<400> 307
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Ala Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 308
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 308
Ser Gly Gly Ser Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 309
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 310
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体31

<400> 310
Gly Thr Trp Ala Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 311
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体32

[0077]

<400> 311
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 312
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体32

<400> 312
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 313
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体32

<400> 313
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体32

<400> 314
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0078]

<220>
<223> 抗体 32

<400> 315
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 316
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 32

<400> 316
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggc gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 317
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 32

<400> 317
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Ala Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 318
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 32

<400> 318
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0079]

<220>
<223> 抗体 32

<400> 319
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 32

<400> 320
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 321
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 321
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gagaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cactagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 322
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 322
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Glu Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 5

[0080]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 323
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 324
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 324
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 325
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 326
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 326
cagtctgcgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
cctggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ccgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 327
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 33

<400> 327
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser

[0081]

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

<210> 328
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体33

<400> 328
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
                5   10

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体33

<400> 329
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
                5

<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体33

<400> 330
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
                5   10

<210> 331
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 331
```
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc     120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac     180
gcacagaagt tccagggcag agtctccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac     240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag     300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt                  348
```

[0082]

<210> 332
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 34

<400> 332
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 34

<400> 333
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 334
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 34

<400> 334
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 34

<400> 335
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

[0083]

<210> 336
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 336
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tccgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tgtcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 337
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 337
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 338
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 338
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 339
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

[0084]

<210> 340
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体34

<400> 340
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 341
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 341
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 342
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 342
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 343
Ser Tyr Tyr Met His

[0085]

5

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 344
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 345
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 346
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 346
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgattn ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 347
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体35

<400> 347
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro

[0086]

85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 348
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 35

<400> 348
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 35

<400> 349
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 35

<400> 350
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 351
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 36

<400> 351
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactaca tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cgcaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 352
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 36

[0087]

<400> 352
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 353
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 354
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 354
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 355
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 356
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

[0088]

<400> 356
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatt ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 357
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 357
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 358
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 358
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

<400> 359
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体36

[0089]

<400> 360
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 361
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 361
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcgccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 362
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 362
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ala Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 363
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 363
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0090]

<223> 抗体 37

<400> 364
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 365
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 365
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 366
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 366
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tcagcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcggctc cagcattggg aatagctatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatctac gacaataata agcgaccctc aggggttcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcggccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 367
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 367
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 368
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0091]

<220>
<223> 抗体 37

<400> 368
Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 369
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 369
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37

<400> 370
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 371
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 371
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cgcaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 372
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 372
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

[0092]

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

<210> 373
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体38

<400> 373
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 374
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体38

<400> 374
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体38

<400> 375
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 376
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体38

<400> 376
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

[0093]

<210> 377
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 377
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 378
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 378
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 379
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 380
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 38

<400> 380
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 381
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0094]

<220>
<223> 抗体 39

<400> 381
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gggggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 382
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 382
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 383
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 383
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 384
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 384
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

[0095]

<210> 385
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 385
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 386
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 386
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggc gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 387
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 387
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Ala Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 388
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 388
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

[0096]

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 389
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 39

<400> 390
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ala Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 391
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 391
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 392
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 392
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser

[0097]

115

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 393
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 394
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 394
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 395
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 396
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 396
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatt ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 397
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

[0098]

<400> 397
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 398
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 398
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 399
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 40

<400> 400
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 401
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 41

<400> 401
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

[0099]

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag acctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgggt 348

<210> 402
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 402
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Gly
115

<210> 403
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 403
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 404
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 404
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 405
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

[0100]

<400> 405
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 406
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 406
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagcac caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcgactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 407
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 407
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Thr Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 408
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

<400> 408
Ser Gly Gly Ser Thr Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体41

[0101]

<400> 409
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
5

<210> 410
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 41

<400> 410
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 411
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 411
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgcctttacc agctactata tgcactgggc gcgacaggcc 120
cctggacagg ggcttgagtg ggtgggaata atcaacccta gcggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctggggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 412
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

[0102]

<223> 抗体 42

<400> 413
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 414
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 415
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 416
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 416
caggctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcgactc 120
ccaggagcag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggg gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 417
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 417
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[0103]

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

<210> 418
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 418
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 419
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 42

<400> 420
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Gly Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 421
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 421
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 422
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0104]

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 422
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 423
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 424
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 424
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 425
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 425
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 426
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

[0105]

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 426
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 427
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 427
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 428
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 PGL

<400> 429
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

[0106]

<220>
<223> 抗体24 PGL

<400> 430
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 431
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24 GL

<400> 431
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 432
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24 GL

<400> 432
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 433
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体24 GL

<400> 433
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 434
<211> 17

[0107]

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 434
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 435
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 436
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 436
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aatagttatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcacggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 437
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 437
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0108]

<210> 438
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 438
Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 439
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 440
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 24 GL

<400> 440
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Thr Val Trp Glu Trp Pro
5 10

<210> 441
<211> 348
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 441
caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata cgccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gaggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggaaag 300
tactggatgt acgactgggg caaaggcacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 442
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 442
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

[0109]

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

<210> 443
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 443
Ser Tyr Tyr Met His
5

<210> 444
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 444
Ile Ile Asn Pro Arg Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
5 10 15
Gly

<210> 445
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 445
Gly Lys Tyr Trp Met Tyr Asp
5

<210> 446
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 446
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tcagcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcggctc cagcattggg aatagctatg tatcctggta ccagcaactc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatctac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

[0110]

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata ccagcccggt gtgggagtgg 300
ccgttcggaa ctgggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 447
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 447
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro
85 90 95
Val Trp Glu Trp Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 448
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 448
Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ile Gly Asn Ser Tyr Val Ser
5 10

<210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 449
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
5

<210> 450
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 抗体 37 GL

<400> 450
Gly Thr Trp Asp Thr Ser Pro Val Trp Glu Trp Pro
5 10

[0111]

<210> 451
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 短尾猴 IL4R 引物 1

<400> 451
ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt ctttaacttt aagaaggaga tataaccatg 60
gggtggcttt gctctgggct cctgttgcct gtgagc 96

<210> 452
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 短尾猴 IL4R 引物 2

<400> 452
ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtc ctgctcgaag ggctccctgt aggagttgta 60
cca 63

<210> 453
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> I75V 寡核苷酸 突变引物

<400> 453
gaagcccaca cgtgtgccct gagaacaacg ga 32

<210> 454
<211> 478
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 454
Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
1 5 10 15

Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30

Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
35 40 45

Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80

Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
85 90 95

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125

[0112]

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140

Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175

Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190

Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
195 200 205

Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220

Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala
225 230 235 240

Ala Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

[0113]

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys His His His His His His
465 470 475

<210> 455
<211> 693
<212> DNA
<213> 短尾猴(Macaca fascicularis)

<220>
<223> 短尾猴 IL-4Ra cDNA 核苷酸

<400> 455
atggggtggc tttgctctgg gctcctgttg cctgtgagct gcctggtcct gctgcaggtg 60
gcaagctctg ggagcatgaa ggtcctgcag gagcccacct gcgtctccga ctacatgagc 120
atctctacct gtgagtggaa gatgggcggt cccaccaatt gcagcgccga gctccgtctg 180
ttgtaccagc tggtttttca gtcctccgaa acccacacgt gtgtccccga gaacaacggc 240
ggtgtggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgatgtgg tcagtatgga caactatacg 300
ctggacctgt gggctggaca gcagctgctg tggaagggct ccttcaagcc cagcgagcat 360
gtgaaaccca gggccccagg aaacctcacg gttcacacca atgtctccga cactgtgctg 420
ctgacctgga gcaacccata tccccctgac aattacctgt ataatgatct cacctatgca 480
gtcaacattt ggagtgaaaa cgacccggca tattccagaa tccataacgt gacctaccta 540
aaacccaccc tccgcatccc agccagcacc ctgaagtctg gaatttccta cagggcacgg 600
gtgagggcct gggctcagca ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag 660
tggtacaact cctacaggga gcccttcgag cag 693

<210> 456
<211> 1428
<212> DNA
<213> 短尾猴(Macaca fascicularis)

<220>
<223> 短尾猴 IL-4Ra/Fc cDNA 核苷酸

<400> 456
atggggtggc tttgctctgg gctcctgttg cctgtgagct gcctggtcct gctgcaggtg 60
gcaagctctg ggagcatgaa ggtcctgcag gagcccacct gcgtctccga ctacatgagc 120
atctctacct gtgagtggaa gatgggcggt cccaccaatt gcagcgccga gctccgtctg 180
ttgtaccagc tggtttttca gtcctccgaa acccacacgt gtgtccccga gaacaacggc 240
ggtgtggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgatgtgg tcagtatgga caactatacg 300
ctggacctgt gggctggaca gcagctgctg tggaagggct ccttcaagcc cagcgagcat 360
gtgaaaccca gggccccagg aaacctcacg gttcacacca atgtctccga cactgtgctg 420
ctgacctgga gcaacccata tccccctgac aattacctgt ataatgatct cacctatgca 480
gtcaacattt ggagtgaaaa cgacccggca tattccagaa tccataacgt gacctaccta 540
aaacccaccc tccgcatccc agccagcacc ctgaagtctg gaatttccta cagggcacgg 600
gtgagggcct gggctcagca ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag 660
tggtacaact cctacaggga gcccttcgag caggacccag ctttcttgta caaagtggtt 720
cgattcgagg agcccaaatc tagcgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 780
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 840
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020
tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cacccctgccc 1140
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaaa 1260
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1320
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1428

<210> 457
<211> 475
<212> PRT
<213> 短尾猴(Macaca fascicularis)

[0114]

<220>
<223> 短尾猴 IL-4Ra/Fc 蛋白

<400> 457
Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Leu Pro Val Ser Cys Leu Val
1 5 10 15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Ser Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
35 40 45
Gly Gly Pro Thr Asn Cys Ser Ala Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60
Val Phe Gln Ser Ser Glu Thr His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80
Gly Val Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Met
85 90 95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Val Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn Asp Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160
Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Tyr Ser Arg Ile His Asn
165 170 175
Val Thr Tyr Leu Lys Pro Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln His Tyr
195 200 205
Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp Tyr Asn Ser
210 215 220
Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val
225 230 235 240
Arg Phe Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

[0115]

<210> 458
<211> 1422
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人 I75V IL-4Ra/Fc cDNA 核苷酸

<400> 458
atggggtggc tttgctctgg gctcctgttc cctgtgagct gcctggtcct gctgcaggtg 60
gcaagctctg ggaacatgaa ggtcttgcag gagcccacct gcgtctccga ctacatgagc 120
atctctactt gcgagtggaa gatgaatggt cccaccaatt gcagcaccga gctccgcctg 180
ttgtaccagc tggtttttct gctctccgaa gcccacacgt gtgtccctga gaacaacgga 240
ggcgcggggt gcgtgtgcca cctgctcatg gatgacgtgg tcagtgcgga taactataca 300
ctggacctgt gggctgggca gcagctgctg tggaagggct ccttcaagcc cagcgagcat 360
gtgaaaccca gggccccagg aaacctgaca gttcacacca atgtctccga cactctgctg 420
ctgacctgga gcaacccgta tccccctgac aattacctgt ataatcatct cacctatgca 480
gtcaacattt ggagtgaaaa cgacccggca gatttcagaa tctataacgt gacctaccta 540
gaaccctccc tccgcatcgc agccagcacc ctgaagtctg ggatttccta cagggcacgg 600
gtgagggcct gggctcagtg ctataacacc acctggagtg agtggagccc cagcaccaag 660
tggcacaact cctacaggga gcccttcgac ccagctttct tgtacaaagt ggttcgattc 720
gaggagccca aatctagcga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caaaaccacg 1260
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1422

<210> 459
<211> 473
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人 I75V IL-4Ra/Fc 蛋白

<400> 459
Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
1 5 10 15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
35 40 45
Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60
Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Val Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80
Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
85 90 95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110
Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160

[0116]

Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175
Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
195 200 205
Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220
Tyr Arg Glu Pro Phe Asp Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Arg Phe
225 230 235 240
Glu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
370 375 380
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 460
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人 IL-4Ra/HIS 标签多肽

<400> 460
Met Gly Trp Leu Cys Ser Gly Leu Leu Phe Pro Val Ser Cys Leu Val
1 5 10 15
Leu Leu Gln Val Ala Ser Ser Gly Asn Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
20 25 30
Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
35 40 45
Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60
Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
65 70 75 80
Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
85 90 95
Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
100 105 110

[0117]

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
115 120 125
Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser
130 135 140
Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
145 150 155 160
Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
165 170 175
Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
180 185 190
Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
195 200 205
Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
210 215 220
Tyr Arg Glu Pro Phe Asn Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly Ala
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala His His His His His
245 250 255
His His His His His
260

<210> 461
<211> 262
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus musculus)

<220>
<223> 鼠 IL-4Ra/HIS 标签多肽

<400> 461
Met Gly Arg Leu Cys Thr Lys Phe Leu Thr Ser Val Gly Cys Leu Ile
1 5 10 15
Leu Leu Leu Val Thr Gly Ser Gly Ser Ile Lys Val Leu Gly Glu Pro
20 25 30
Thr Cys Phe Ser Asp Tyr Ile Arg Thr Ser Thr Cys Glu Trp Phe Leu
35 40 45
Asp Ser Ala Val Asp Cys Ser Ser Gln Leu Cys Leu His Tyr Arg Leu
50 55 60
Met Phe Phe Glu Phe Ser Glu Asn Leu Thr Cys Ile Pro Arg Asn Ser
65 70 75 80
Ala Ser Thr Val Cys Val Cys His Met Glu Met Asn Arg Pro Val Gln
85 90 95
Ser Asp Arg Tyr Gln Met Glu Leu Trp Ala Glu His Arg Gln Leu Trp
100 105 110
Gln Gly Ser Phe Ser Pro Ser Gly Asn Val Lys Pro Leu Ala Pro Asp
115 120 125
Asn Leu Thr Leu His Thr Asn Val Ser Asp Glu Trp Leu Leu Thr Trp
130 135 140
Asn Asn Leu Tyr Pro Ser Asn Asn Leu Leu Tyr Lys Asp Leu Ile Ser
145 150 155 160
Met Val Asn Ile Ser Arg Glu Asp Asn Pro Ala Glu Phe Ile Val Tyr
165 170 175
Asn Val Thr Tyr Lys Glu Pro Arg Leu Ser Phe Pro Ile Asn Ile Leu
180 185 190
Met Ser Gly Val Tyr Tyr Thr Ala Arg Val Arg Val Arg Ser Gln Ile
195 200 205
Leu Thr Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Ile Thr Trp Tyr Asn
210 215 220
His Phe Gln Leu Pro Leu Asn Pro Ala Phe Leu Tyr Lys Val Val Gly
225 230 235 240
Ala Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala His His His His
245 250 255
His His His His His His
260

	FW1																													
Kabat编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
抗体1	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	A	F	T
抗体2																														
抗体3																														
抗体4																														
抗体5																														
抗体6																														
抗体7																														
抗体8																														
抗体9																														
抗体10																														
抗体11																														
抗体12																														
抗体13																														
抗体14																														
抗体15																														
抗体16																														
抗体17																														
抗体18																														
抗体19																														
抗体20																														
抗体21																														
抗体22																														
抗体23												R																		
抗体24																														
抗体24FGL																														
抗体24PGL																														
抗体25																														
抗体26																														
抗体27												R																		
抗体28																														
抗体29																														
抗体30																														
抗体34																														
抗体32																														
抗体33											E																			
抗体34																														
抗体35																														
抗体36																														
抗体37																														
抗体37GL																														
抗体38																														
抗体39																														
抗体40																														
抗体41												R																		
抗体42																														

	CDR1					FW2													
Kabat编号	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
抗体1	S	Y	Y	M	H	W	A	R	Q	A	P	G	Q	G	L	E	W	M	G
抗体2																			
抗体3																			
抗体4																			
抗体5																			
抗体6																			
抗体7																			
抗体8																			
抗体9																			
抗体10																			
抗体11																			
抗体12																			
抗体13																			
抗体14																			
抗体15																			
抗体16																			
抗体17																			
抗体18																			
抗体19																			
抗体20																			
抗体21																			
抗体22																			
抗体23																			
抗体24																			
抗体24FGL							V												
抗体24PGL							V												
抗体25																			
抗体26																			
抗体27																			
抗体28																			
抗体29																			
抗体30																			
抗体34																			
抗体32																			
抗体33																			
抗体34																			
抗体35																			
抗体36																			
抗体37																			
抗体37GL							V												
抗体38																			
抗体39																			
抗体40																			
抗体41																			
抗体42																		V	

	CDR2																
Kabat编号	50	51	52	52A	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
抗体1	I	I	N	P	S	G	G	S	T	S	Y	A	Q	K	F	Q	G
抗体2																	
抗体3																	
抗体4																	
抗体5																	
抗体6																	
抗体7																	
抗体8																	
抗体9																	
抗体10																	
抗体11																	
抗体12																	
抗体13																	
抗体14																	
抗体15																	
抗体16																	
抗体17																	
抗体18																	
抗体19																	
抗体20																	
抗体21									A								
抗体22																	
抗体23																	
抗体24					R												
抗体24FGL					R												
抗体24PGL					R												
抗体25					R				A								
抗体26																	
抗体27																	
抗体28																	
抗体29																	
抗体30																	
抗体34																	
抗体32																	
抗体33																	
抗体34																	
抗体35																	
抗体36									A								
抗体37					R												
抗体37GL					R												
抗体38									A								
抗体39					R												
抗体40																	
抗体41																	
抗体42																	

图 1a

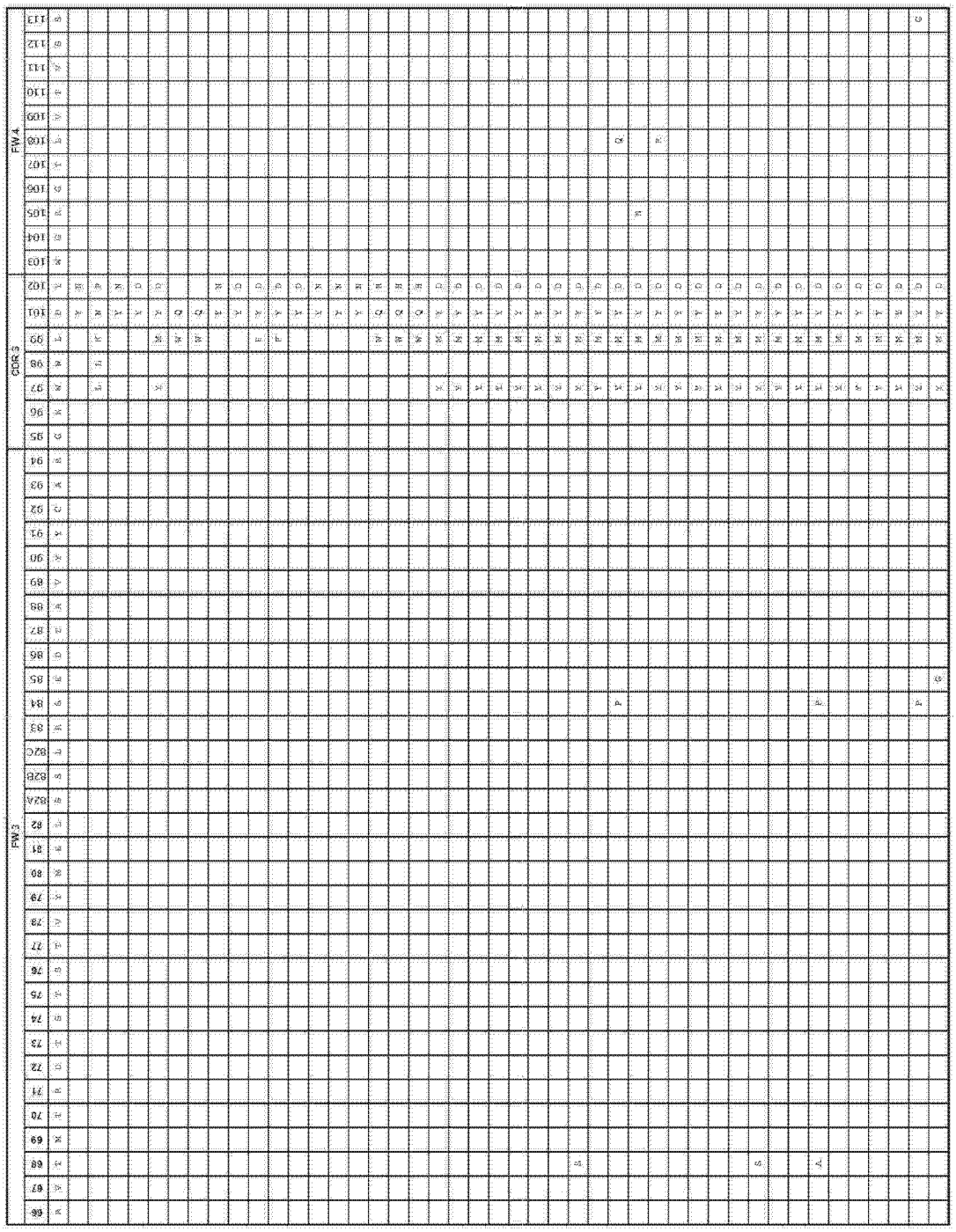

图 1b

Kabat编号	FW1																						CDR1															FW2													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27A	27B	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
抗体1	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	V	S	A	A	P	G	Q	K	V	T	I	S	C	S	G	G	S	S	N	I	G	N	S	Y	V	S	W	Y	Q	Q	L	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y
抗体2																																																		
抗体3																																																		
抗体4																																																		
抗体5																																																		
抗体6																																																		
抗体7																																																		
抗体8																																																		
抗体9																																																		
抗体10																																																		
抗体11																																																		
抗体12																																																		
抗体13																																																		
抗体14																																																		
抗体15																																																		
抗体16																																																		
抗体17																																																		
抗体18																																																		
抗体19																																																		
抗体20																																																		
抗体21																																																		
抗体22		P																																																
抗体23																																N																		
抗体24																																																		
抗体24FGL																																																		
抗体24PGL																																																		
抗体25																																																		
抗体26																																																		
抗体27									L																													R												
抗体28	L	P																										S															A							
抗体29																																																		
抗体30																																							R				A							
抗体34																												S																						
抗体32																																																		
抗体33			A																																															
抗体34																																																		
抗体35																																																		
抗体36																																																		
抗体37																										G		S																						
抗体37GL																										G		S																						
抗体38																																																		
抗体39																																																		
抗体40																																																		
抗体41																											T												R												
抗体42		A																																					R				A								

图 2a

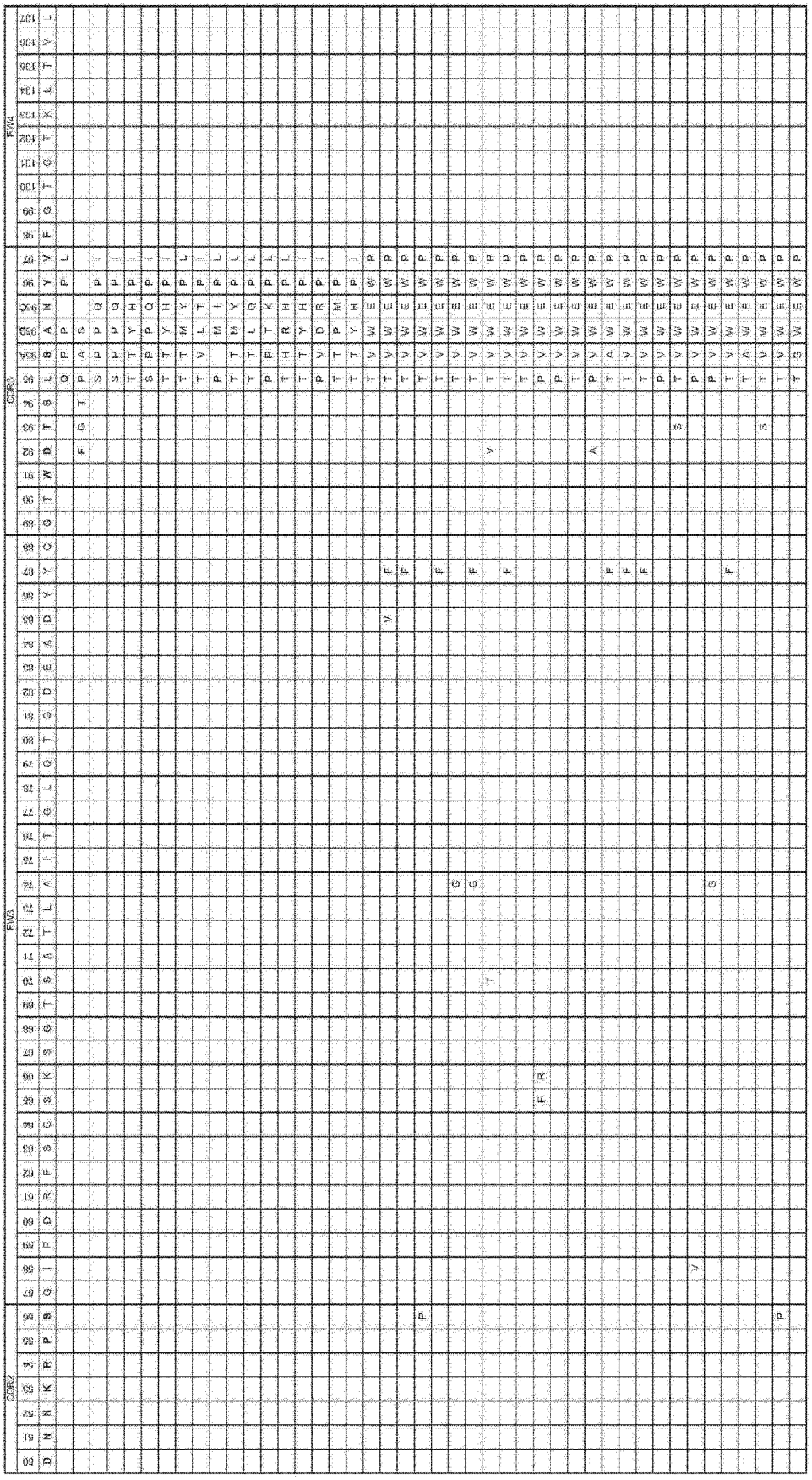

图 2b

Kabat编号	FW1																														CDR1					FW2													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
抗体20	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	A	F	T	S	Y	Y	M	H	W	A	R	Q	A	P	G	Q	G	L	E	W	M	G
抗体1																																																	
抗体2																																																	
抗体3																																																	
抗体4																																																	
抗体5																																																	
抗体6																																																	
抗体7																																																	
抗体8																																																	
抗体9																																																	
抗体10																																																	
抗体11																																																	
抗体12																																																	
抗体13																																																	
抗体14																																																	
抗体15																																																	
抗体16																																																	
抗体17																																																	
抗体18																																																	
抗体19																																																	
抗体21																																																	
抗体22																																																	
抗体23												R																																					
抗体24																																																	
抗体24PGL																																					V												
抗体25																																																	
抗体26																																																	
抗体27												R																																					
抗体28																																																	
抗体29																																																	
抗体30																																																	
抗体34																																																	
抗体32																																																	
抗体33											E																																						
抗体34																																																	
抗体35																																																	
抗体36																																																	
抗体37																																																	
抗体37GL																																					V												
抗体38																																																	
抗体39																																																	
抗体40																																																	
抗体41												R																																					
抗体42																																															V	

图 3a

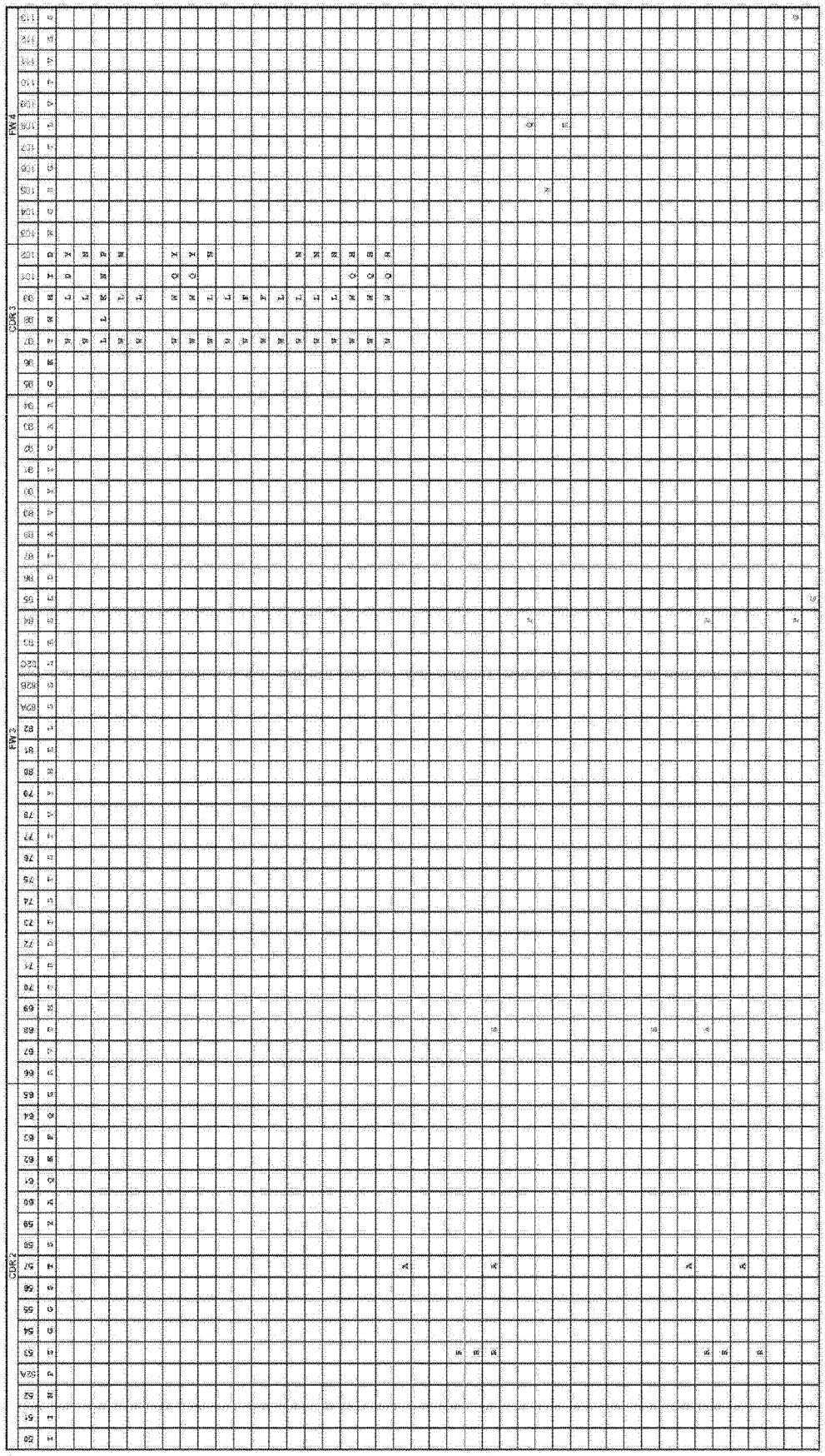

图 3b

Kabat编号	FW1																						CDR1													FW2															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27A	27B	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
抗体20	Q	E	V	H	T	Q	P	P	S	V	S	A	M	P	G	Q	K	V	T	I	S	C	S	G	G	S	S	N	I	G	N	S	K	V	S	W	Y	Q	Q	L	P	G	T	A	E	K	L	D	H	K
抗体1																																																				
抗体2																																																				
抗体3																																																				
抗体4																																																				
抗体5																																																				
抗体6																																																				
抗体7																																																				
抗体8																																																				
抗体9																																																				
抗体10																																																				
抗体11																																																				
抗体12																																																				
抗体13																																																				
抗体14																																																				
抗体15																																																				
抗体16																																																				
抗体17																																																				
抗体18																																																				
抗体19																																																				
抗体21																																																				
抗体22		E																																																		
抗体23																																N																				
抗体24																																																				
抗体24PGL																																																				
抗体25																																																				
抗体26																																																				
抗体27									L																														R													
抗体28	L	E																										S																A								
抗体29																																																				
抗体30																																							K				A									
抗体34																												S																								
抗体32																																																				
抗体33			A																																																	
抗体34																																																				
抗体35																																																				
抗体36																																																				
抗体37																										G		S																								
抗体37GL																										G		S																								
抗体38																																																				
抗体39																																																				
抗体40																																																				
抗体41																											T												R													
抗体42		A																																					R				A									

图 4a

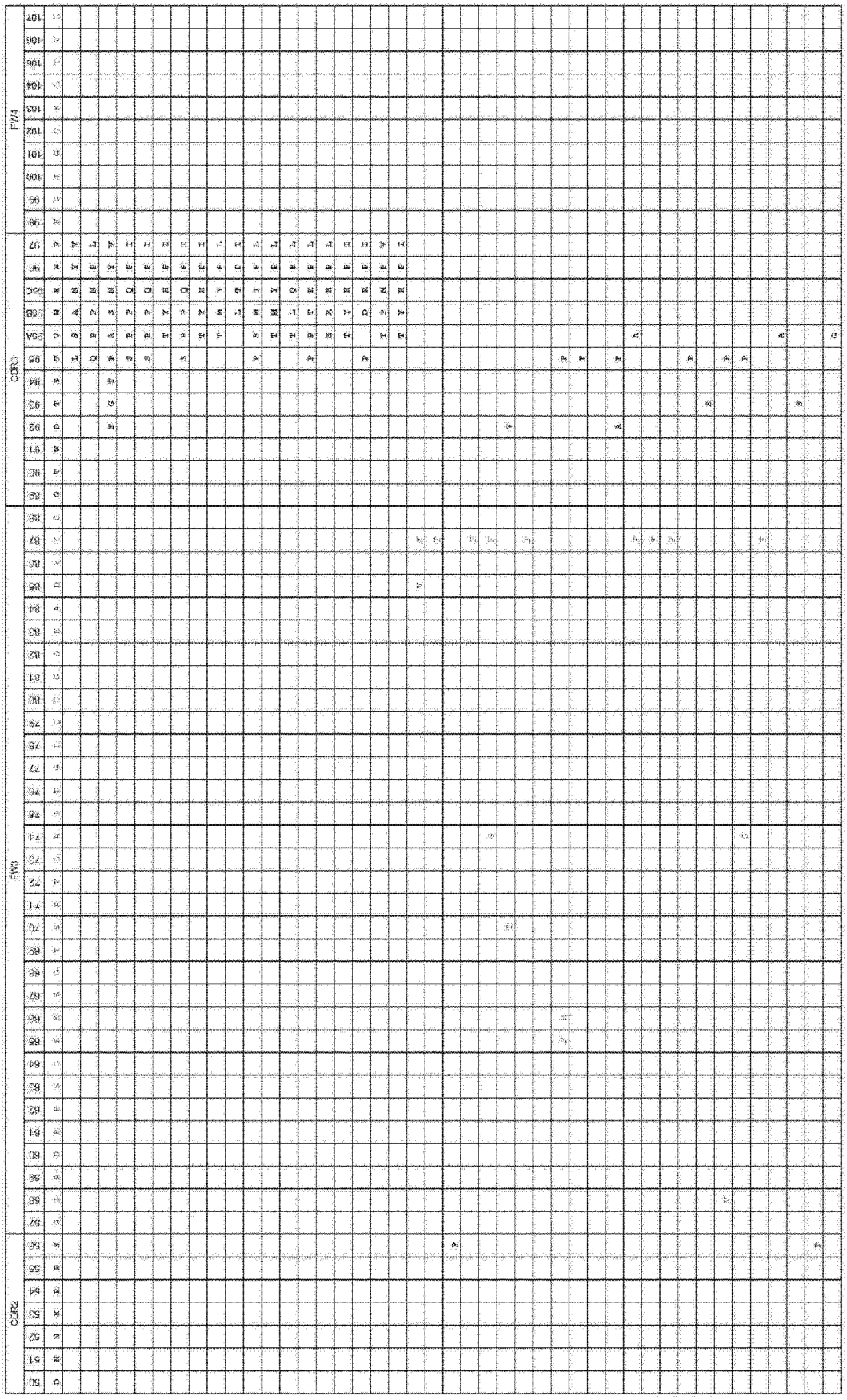

图 4b

	抗体1	抗体2	抗体3	抗体4	抗体5	抗体6	抗体7	抗体8	抗体9	抗体10	抗体11	抗体12	抗体13	抗体14	抗体15
抗体1	-	88%	81%	86%	86%	83%	86%	86%	86%	86%	86%	85%	86%	86%	86%
抗体2		-	78%	95%	93%	86%	90%	86%	93%	90%	90%	90%	91%	95%	93%
抗体3			-	77%	77%	77%	77%	77%	77%	77%	78%	77%	77%	78%	77%
抗体4				-	98%	88%	95%	88%	91%	91%	88%	88%	91%	93%	91%
抗体5					-	90%	95%	88%	90%	93%	90%	90%	93%	91%	90%
抗体6						-	86%	93%	90%	91%	88%	91%	91%	86%	90%
抗体7							-	93%	86%	88%	86%	86%	88%	88%	86%
抗体8								-	90%	90%	86%	90%	90%	86%	90%
抗体9									-	91%	91%	96%	95%	93%	95%
抗体10										-	90%	91%	95%	90%	91%
抗体11											-	55%	91%	91%	90%
抗体12												-	95%	90%	91%
抗体13													-	91%	93%
抗体14														-	93%
抗体15															-
抗体16															
抗体17															
抗体18															
抗体19															
抗体20															
抗体21															
抗体22															
抗体23															
抗体24															
抗体24PGL															
抗体24GL															
抗体25															
抗体26															
抗体27															
抗体28															
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 5a

	抗体16	抗体17	抗体18	抗体19	抗体20	抗体21	抗体22	抗体23	抗体24	抗体24PGL	抗体24GL	抗体25	抗体26	抗体27	抗体28
抗体1	86%	85%	86%	85%	83%	81%	83%	80%	81%	81%	81%	78%	83%	83%	81%
抗体2	81%	86%	88%	86%	85%	83%	85%	83%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
抗体3	77%	78%	78%	77%	77%	75%	77%	70%	75%	75%	75%	73%	77%	77%	77%
抗体4	83%	88%	88%	88%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
抗体5	83%	88%	86%	88%	86%	85%	86%	83%	85%	85%	85%	81%	86%	86%	85%
抗体6	91%	90%	88%	93%	91%	90%	91%	88%	90%	90%	90%	86%	91%	91%	88%
抗体7	88%	91%	91%	91%	83%	81%	83%	80%	81%	81%	81%	78%	83%	83%	81%
抗体8	88%	91%	93%	88%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	81%
抗体9	85%	85%	90%	90%	86%	85%	86%	83%	83%	85%	85%	81%	85%	86%	83%
抗体10	93%	90%	88%	90%	90%	88%	90%	88%	88%	88%	88%	85%	90%	90%	86%
抗体11	88%	88%	90%	86%	86%	85%	86%	83%	85%	85%	85%	81%	86%	86%	86%
抗体12	91%	86%	90%	90%	88%	86%	88%	85%	86%	88%	86%	83%	88%	88%	83%
抗体13	93%	86%	90%	90%	88%	86%	88%	86%	86%	86%	86%	83%	88%	88%	85%
抗体14	91%	88%	86%	86%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	83%
抗体15	85%	86%	88%	90%	86%	85%	86%	83%	85%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
抗体16	-	88%	90%	88%	88%	85%	86%	83%	85%	85%	85%	81%	86%	86%	83%
抗体17		-	91%	93%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	85%
抗体18			-	95%	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	81%
抗体19				-	85%	83%	85%	81%	83%	83%	83%	80%	85%	85%	81%
抗体20					-	98%	100%	96%	98%	98%	98%	95%	100%	100%	96%
抗体21						-	98%	95%	96%	96%	96%	96%	98%	98%	95%
抗体22							-	96%	98%	98%	98%	95%	100%	100%	96%
抗体23								-	95%	95%	95%	91%	96%	96%	93%
抗体24									-	100%	100%	96%	98%	98%	95%
抗体24PGL										-	100%	96%	98%	98%	95%
抗体24GL											-	96%	98%	98%	95%
抗体25												-	95%	95%	93%
抗体26													-	100%	96%
抗体27														-	96%
抗体28															-
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 5b

	抗体29	抗体30	抗体31	抗体32	抗体33	抗体34	抗体35	抗体36	抗体37	抗体37GL	抗体38	抗体39	抗体40	抗体41	抗体42
抗体1	83%	83%	80%	83%	83%	83%	83%	80%	78%	78%	81%	81%	81%	80%	83%
抗体2	85%	85%	81%	85%	85%	85%	85%	83%	80%	80%	83%	83%	83%	83%	85%
抗体3	76%	77%	77%	78%	77%	77%	78%	75%	73%	73%	75%	77%	77%	75%	77%
抗体4	85%	85%	81%	85%	85%	85%	85%	81%	80%	80%	83%	83%	83%	81%	85%
抗体5	86%	86%	83%	86%	86%	86%	86%	83%	81%	81%	85%	85%	85%	83%	86%
抗体6	90%	91%	85%	91%	91%	91%	90%	88%	85%	85%	90%	90%	90%	88%	91%
抗体7	83%	83%	80%	83%	83%	83%	83%	80%	78%	78%	83%	81%	81%	80%	83%
抗体8	83%	85%	80%	85%	85%	85%	83%	81%	78%	78%	83%	83%	81%	81%	85%
抗体9	85%	85%	81%	86%	86%	86%	85%	83%	80%	80%	85%	85%	85%	83%	85%
抗体10	86%	90%	85%	86%	90%	90%	88%	86%	83%	83%	88%	86%	86%	86%	88%
抗体11	88%	86%	85%	86%	86%	86%	88%	83%	83%	83%	85%	85%	85%	83%	86%
抗体12	86%	88%	83%	88%	88%	88%	86%	85%	81%	81%	86%	86%	86%	85%	88%
抗体13	86%	88%	85%	88%	88%	88%	86%	85%	81%	81%	86%	86%	86%	85%	88%
抗体14	86%	85%	83%	85%	85%	85%	86%	81%	81%	81%	83%	83%	83%	81%	85%
抗体15	85%	86%	81%	86%	86%	86%	85%	83%	80%	80%	85%	85%	85%	83%	86%
抗体16	85%	86%	81%	86%	86%	86%	85%	83%	80%	80%	85%	85%	85%	83%	86%
抗体17	86%	85%	83%	83%	85%	85%	86%	81%	81%	81%	83%	81%	83%	81%	83%
抗体18	83%	85%	80%	85%	85%	85%	83%	81%	78%	78%	83%	83%	83%	81%	85%
抗体19	83%	85%	80%	85%	85%	85%	83%	81%	78%	78%	83%	83%	83%	81%	85%
抗体20	98%	100%	95%	98%	100%	100%	98%	96%	93%	93%	98%	98%	98%	96%	98%
抗体21	96%	98%	93%	96%	98%	98%	96%	98%	91%	91%	100%	96%	96%	95%	96%
抗体22	98%	100%	95%	98%	100%	100%	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体23	95%	96%	91%	95%	96%	96%	95%	93%	90%	90%	95%	93%	95%	96%	95%
抗体24	96%	98%	93%	96%	98%	98%	96%	95%	95%	95%	96%	98%	96%	95%	96%
抗体24PGL	96%	98%	93%	96%	98%	98%	96%	95%	95%	95%	96%	98%	96%	95%	96%
抗体24GL	96%	98%	93%	96%	98%	98%	96%	95%	95%	95%	96%	98%	96%	95%	96%
抗体25	93%	95%	91%	93%	95%	95%	93%	95%	91%	91%	96%	95%	93%	91%	93%
抗体26	98%	100%	95%	98%	100%	100%	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体27	98%	100%	95%	98%	100%	100%	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体28	98%	96%	98%	95%	96%	96%	98%	93%	95%	95%	95%	93%	95%	93%	95%
抗体29	-	98%	95%	96%	98%	96%	100%	95%	95%	95%	96%	95%	95%	95%	96%
抗体30		-	95%	98%	100%	100%	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体34			-	93%	95%	95%	96%	93%	95%	95%	93%	91%	93%	91%	93%
抗体32				-	98%	96%	96%	95%	91%	91%	96%	98%	96%	95%	98%
抗体33					-	100%	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体34						-	98%	96%	93%	93%	98%	96%	98%	96%	98%
抗体35							-	95%	95%	95%	96%	96%	96%	95%	98%
抗体36								-	90%	90%	98%	93%	98%	93%	95%
抗体37									-	100%	93%	93%	93%	90%	93%
抗体37GL										-	93%	93%	93%	90%	93%
抗体38											-	96%	96%	95%	96%
抗体39												-	95%	95%	96%
抗体40													-	95%	96%
抗体41														-	95%
抗体42															-

图 5c

	抗体1	抗体2	抗体3	抗体4	抗体5	抗体6	抗体7	抗体8	抗体9	抗体10	抗体11	抗体12	抗体13	抗体14	抗体15
抗体1	-	93%	82%	93%	93%	86%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体2		-	82%	100%	96%	82%	89%	86%	100%	96%	93%	93%	96%	100%	100%
抗体3			-	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%
抗体4				-	96%	89%	89%	89%	100%	96%	93%	93%	96%	100%	100%
抗体5					-	82%	89%	89%	96%	100%	96%	96%	100%	96%	96%
抗体6						-	86%	86%	89%	93%	93%	93%	93%	89%	89%
抗体7							-	100%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%
抗体8								-	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%
抗体9									-	96%	93%	93%	96%	100%	100%
抗体10										-	96%	96%	100%	96%	96%
抗体11											-	100%	96%	93%	93%
抗体12												-	96%	93%	93%
抗体13													-	96%	96%
抗体14														-	100%
抗体15															-
抗体16															
抗体17															
抗体18															
抗体19															
抗体20															
抗体21															
抗体22															
抗体23															
抗体24															
抗体24PGL															
抗体24GL															
抗体25															
抗体26															
抗体27															
抗体28															
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 6a

	抗体16	抗体17	抗体18	抗体19	抗体20	抗体21	抗体22	抗体23	抗体24	抗体24PGL	抗体24GL	抗体25	抗体26	抗体27	抗体28
抗体1	93%	89%	89%	89%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体2	100%	89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体3	82%	82%	82%	82%	82%	79%	82%	82%	79%	79%	79%	75%	82%	82%	82%
抗体4	100%	89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体5	96%	89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
抗体6	89%	86%	86%	86%	100%	96%	100%	100%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	100%
抗体7	89%	96%	96%	96%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体8	89%	96%	96%	96%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体9	100%	89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体10	96%	89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
抗体11	93%	89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
抗体12	93%	89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
抗体13	96%	89%	89%	89%	93%	89%	93%	93%	89%	89%	89%	86%	93%	93%	93%
抗体14	100%	89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体15	100%	89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体16		89%	89%	89%	89%	86%	89%	89%	86%	86%	86%	82%	89%	89%	89%
抗体17		-	100%	100%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体18			-	100%	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体19				-	86%	82%	86%	86%	82%	82%	82%	79%	86%	86%	86%
抗体20					-	96%	100%	100%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	100%
抗体21						-	96%	96%	93%	93%	93%	90%	96%	96%	96%
抗体22								100%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	100%
抗体23								-	96%	96%	96%	93%	100%	100%	100%
抗体24									-	100%	100%	96%	96%	96%	96%
抗体24PGL										-	100%	96%	96%	96%	96%
抗体24GL											-	96%	96%	96%	96%
抗体25												-	93%	93%	93%
抗体26													-	100%	100%
抗体27														-	100%
抗体28															-
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 6b

	抗体29	抗体30	抗体31	抗体32	抗体33	抗体34	抗体35	抗体36	抗体37	抗体37GL	抗体38	抗体39	抗体40	抗体41	抗体42
抗体1	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体2	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体3	82%	82%	82%	82%	82%	82%	82%	79%	79%	79%	79%	79%	82%	82%	82%
抗体4	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体5	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	89%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体6	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体7	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体8	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体9	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体10	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	89%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体11	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	89%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体12	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	89%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体13	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	89%	89%	89%	89%	89%	93%	93%	93%
抗体14	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体15	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体16	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	86%	86%	86%	86%	86%	89%	89%	89%
抗体17	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体18	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体19	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	82%	82%	82%	82%	82%	86%	86%	86%
抗体20	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体21	96%	96%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	93%	93%	100%	93%	96%	96%	96%
抗体22	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体23	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体24	96%	96%	96%	96%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	93%	100%	96%	96%	96%
抗体24PGL	96%	96%	96%	96%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	93%	100%	96%	96%	96%
抗体24GL	96%	96%	96%	96%	96%	96%	96%	93%	100%	100%	93%	100%	96%	96%	96%
抗体25	93%	93%	93%	93%	93%	93%	93%	96%	96%	96%	96%	96%	93%	93%	93%
抗体26	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体27	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体28	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体29	-	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体30		-	100%	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体34			-	100%	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体32				-	100%	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体33					-	100%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体34						-	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体35							-	96%	96%	96%	96%	96%	100%	100%	100%
抗体36								-	93%	93%	100%	93%	96%	96%	96%
抗体37									-	100%	93%	100%	96%	96%	96%
抗体37GL										-	93%	100%	96%	96%	96%
抗体38											-	93%	96%	96%	96%
抗体39												-	96%	96%	96%
抗体40													-	100%	100%
抗体41														-	100%
抗体42															-

图 6c

	抗体1	抗体2	抗体3	抗体4	抗体5	抗体6	抗体7	抗体8	抗体9	抗体10	抗体11	抗体12	抗体13	抗体14	抗体15
抗体1	-	84%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	81%	84%	81%	81%	81%	81%
抗体2		-	75%	90%	90%	84%	90%	84%	87%	84%	87%	87%	87%	90%	87%
抗体3			-	71%	71%	71%	71%	71%	71%	71%	75%	71%	71%	75%	71%
抗体4				-	100%	87%	100%	87%	84%	87%	84%	84%	87%	87%	84%
抗体5					-	87%	100%	87%	84%	87%	84%	84%	87%	87%	84%
抗体6						-	87%	100%	90%	90%	84%	90%	90%	84%	90%
抗体7							-	87%	84%	87%	84%	84%	87%	87%	84%
抗体8								-	90%	90%	84%	90%	90%	84%	90%
抗体9									-	87%	90%	100%	93%	87%	90%
抗体10										-	84%	87%	90%	84%	87%
抗体11											-	90%	87%	90%	87%
抗体12												-	93%	87%	90%
抗体13													-	87%	90%
抗体14														-	87%
抗体15															-
抗体16															
抗体17															
抗体18															
抗体19															
抗体20															
抗体21															
抗体22															
抗体23															
抗体24															
抗体24PGL															
抗体24GL															
抗体25															
抗体26															
抗体27															
抗体28															
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 7a

	抗体16	抗体17	抗体18	抗体19	抗体20	抗体21	抗体22	抗体23	抗体24	抗体24PGL	抗体24GL	抗体25	抗体26	抗体27	抗体28
抗体1	81%	81%	84%	81%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	78%
抗体2	84%	84%	87%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	78%
抗体3	71%	75%	75%	71%	71%	71%	71%	65%	71%	71%	71%	71%	71%	71%	71%
抗体4	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	78%
抗体5	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	78%
抗体6	100%	87%	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体7	87%	87%	87%	87%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	78%
抗体8	100%	87%	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体9	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体10	90%	90%	87%	90%	87%	87%	87%	81%	87%	87%	87%	84%	87%	87%	81%
抗体11	84%	87%	84%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
抗体12	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体13	90%	84%	90%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体14	84%	87%	84%	84%	81%	81%	81%	75%	81%	81%	81%	78%	81%	81%	81%
抗体15	90%	84%	87%	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体16	-	87%	90%	100%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体17		-	84%	87%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	84%
抗体18			-	90%	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体19				-	84%	84%	84%	78%	84%	84%	84%	81%	84%	84%	78%
抗体20					-	100%	100%	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
抗体21						-	100%	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
抗体22							-	93%	100%	100%	100%	96%	100%	100%	93%
抗体23								-	93%	93%	93%	90%	93%	93%	87%
抗体24									-	100%	100%	96%	100%	100%	93%
抗体24PGL										-	100%	96%	100%	100%	93%
抗体24GL											-	96%	100%	100%	93%
抗体25												-	96%	96%	90%
抗体26													-	100%	93%
抗体27														-	93%
抗体28															-
抗体29															
抗体30															
抗体34															
抗体32															
抗体33															
抗体34															
抗体35															
抗体36															
抗体37															
抗体37GL															
抗体38															
抗体39															
抗体40															
抗体41															
抗体42															

图 7b

	抗体29	抗体30	抗体31	抗体32	抗体33	抗体34	抗体35	抗体36	抗体37	抗体37GL	抗体38	抗体39	抗体40	抗体41	抗体42
抗体1	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体2	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体3	75%	71%	71%	75%	71%	71%	75%	71%	68%	68%	71%	75%	71%	65%	71%
抗体4	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体5	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体6	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体7	81%	81%	75%	81%	81%	81%	81%	78%	75%	75%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体8	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体9	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体10	84%	87%	78%	84%	87%	87%	84%	84%	78%	78%	87%	84%	84%	81%	84%
抗体11	84%	81%	78%	81%	81%	81%	84%	78%	78%	78%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体12	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体13	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体14	84%	81%	78%	81%	81%	81%	84%	78%	78%	78%	81%	81%	78%	75%	81%
抗体15	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体16	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体17	87%	84%	81%	81%	84%	84%	87%	81%	81%	81%	84%	81%	81%	78%	81%
抗体18	81%	84%	75%	84%	94%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体19	81%	84%	75%	84%	84%	84%	81%	81%	75%	75%	84%	84%	81%	78%	84%
抗体20	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体21	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体22	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体23	90%	93%	84%	90%	93%	93%	90%	90%	84%	84%	93%	90%	90%	93%	90%
抗体24	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体24PGL	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体24GL	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体25	93%	96%	90%	93%	96%	96%	93%	93%	87%	87%	96%	93%	93%	90%	93%
抗体26	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体27	96%	100%	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体28	96%	93%	96%	90%	93%	93%	96%	90%	96%	96%	93%	90%	90%	87%	90%
抗体29	-	96%	93%	93%	96%	96%	100%	93%	93%	93%	96%	93%	93%	90%	93%
抗体30		-	90%	96%	100%	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体34			-	87%	90%	90%	93%	87%	93%	93%	90%	87%	87%	84%	87%
抗体32				-	96%	96%	93%	93%	87%	87%	96%	100%	93%	90%	96%
抗体33					-	100%	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体34						-	96%	96%	90%	90%	100%	96%	96%	93%	96%
抗体35							-	93%	93%	93%	96%	93%	93%	90%	93%
抗体36								-	87%	87%	96%	93%	100%	90%	93%
抗体37									-	100%	90%	87%	87%	84%	87%
抗体37GL										-	90%	87%	87%	84%	87%
抗体38											-	96%	96%	93%	96%
抗体39												-	93%	90%	96%
抗体40													-	90%	93%
抗体41														-	90%
抗体42															-

图 7c

Abstract

Binding members, especially antibody molecule s, for interleukin (IL)-4 receptor alpha (IL- 4R), and their therapeutic use e.g. in treating or preventing diso rders associated with IL-4R, IL-4 and/or IL-13, examples of which are asthma and COPD.