



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113527470 B

(45) 授权公告日 2023.08.25

(21) 申请号 202110657776.0

(22) 申请日 2016.05.23

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113527470 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(66) 本国优先权数据  
PCT/CN2015/079534 2015.05.22 CN

(62) 分案原申请数据  
201680029377.7 2016.05.23

(73) 专利权人 华辉安健(北京)生物科技有限公司  
地址 102200 北京市昌平区科技园区生命  
园路20号院7号楼1层102室

(72) 发明人 隋建华 李丹 李文辉

(74) 专利代理机构 北京睿阳联合知识产权代理  
有限公司 11758  
专利代理师 景鹏 郭奥博

(51) Int.Cl.

*G07K 16/08* (2006.01)

*G12N 15/13* (2006.01)

*A61K 39/42* (2006.01)

*A61P 31/20* (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1733798 A, 2006.02.15

WO 2013159243 A1, 2013.10.31

US 7115723 B1, 2006.10.03

US 2005053914 A1, 2005.03.10

US 7601351 B1, 2009.10.13

C Y Maeng等. Fine mapping of virus-  
neutralizing epitopes on hepatitis B  
virus PreS1.《Virology》.2000,第270卷(第1  
期),9-16.

审查员 杨啸天

权利要求书2页 说明书21页  
序列表41页 附图1页

(54) 发明名称

抗前-S1 HBV抗体

(57) 摘要

本发明提供特异性结合至前HBV前-S1结构域配体且抑制HBV或HDV感染的人类抗体、结合至对病毒受体接合至关重要的一组氨基酸残基的抗体和这些抗体用于预防或治疗或诊断HBV或HDV感染的用途。

1. 一种抗体或其抗原结合片段,其特异性结合乙型肝炎病毒表面抗原的前-S1结构域且包含:

i) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:59的残基6-10中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:60中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:61的残基3-11中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:62中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:63中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:64中所示;

ii) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:65的残基5-9中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:66中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:67的残基3-10中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:68的残基1-12中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:69中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:70中所示;

iii) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:71的残基6-10中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:72中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:73的残基3-7中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:74中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:75中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:76中所示;

iv) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:77的残基6-12中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:78中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:79的残基3-13中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:80中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:81中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:82中所示;

v) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:83的残基6-10中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:84中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:85的残基3-9中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:86中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:87中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:88中所示;

vi) 重链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:95的残基6-10中所示,重链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:96中所示,和重链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:97的残基3-12中所示;和轻链可变区CDR1,其氨基酸序列如SEQ ID NO:98中所示,轻链可变区CDR2,其氨基酸序列如SEQ ID NO:99中所示,和轻链可变区CDR3,其氨基酸序列如SEQ ID NO:100中所示;

上述CDR命名系统为卡巴系统,

其中,所述乙型肝炎病毒表面抗原的前-S1结构域具有如SEQ IN NO:146所示的氨基酸序列。

2. 根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其包含

i) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:3中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:4中所示;

ii) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:7中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如

SEQ ID NO:8中所示;

iii) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:11中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:12中所示;

iv) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:15中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:16中所示;

v) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:19中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:20中所示;

vi) 重链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:27中所示,和轻链可变区,其氨基酸序列如SEQ ID NO:28中所示。

3. 根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,进一步包含Fc结构域。

4. 根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在ADCC测定中表现出抗体依赖性细胞介导的细胞毒性活性。

5. 根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其特异性结合乙型肝炎病毒表面抗原的前-S1结构域,其中所述抗体或其抗原结合片段与对应于SEQ ID NO:147的位置30、31和33的肽59C中前S1的氨基酸残基D20、P21和F23结合。

6. 根据权利要求5所述的抗体或其抗原结合片段,其与对应于SEQ ID NO:147的位置30至37的肽59C中前S1的氨基酸残基20-27特异性结合。

7. 根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是单克隆抗体。

8. 根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体是人单克隆抗体。

9. 编码权利要求1-8任一项所述抗体或其抗原结合片段的核酸分子。

10. 包含权利要求9所述核酸分子的表达载体。

11. 包含权利要求9所述核酸分子或权利要求10所述表达载体的宿主细胞。

12. 权利要求1-8任一项所述抗体或其抗原结合片段、权利要求9所述核酸分子、权利要求10所述表达载体或权利要求11所述宿主细胞在制备用于治疗HBV或HDV感染的药物中的应用。

## 抗前-S1 HBV抗体

[0001] 本发明是申请日为2016年05月23日、申请号为201680029377.7、发明名称为“抗前-S1 HBV抗体”的分案申请。

### 背景技术

[0002] 三分之一以上的世界人口已感染B型肝炎病毒(HBV),且240百万人目前受长期感染。HBV感染和相关疾病导致每年约一百万人死亡。

[0003] HBV的表面抗原由大(L)、中(M)和小(S)蛋白构成。与仅具有S结构域的S蛋白相比,L和M蛋白在其N末端具有额外结构域。L含有前-S1,前-S2和S结构域;M含有前-S2和S结构域;S蛋白仅含S结构域。L蛋白中的前-S1结构域是在人类肝细胞表面上表达的HBV受体的靶分子,且业内已报道针对HBV的前-S1结构域的抗体,例如瓦特史(Watashi)等人,国家分子科学杂志(Int.J.Mol.Sci.)2014,15,2892-2905,参考文献22-27。相关文献包括W02013159243A1中的HBV受体、US 7115723中的来自小鼠杂交瘤的人类化抗体KR127和US7892754中的前-S1肽的描述。

### 发明内容

[0004] 本发明提供通过抑制HBV和/或HDV进行免疫活化的方法和组合物。在一个方面中,本发明提供抗体抗原结合结构域,其特异性结合HBV前-S1且包含呈选自如下(a)-(r)的组合的互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3,其中衍生出CDR组合的抗体(Ab)、重链(HC)或轻链(LC)和CDR命名系统(卡巴(Kabat)、IMGT或复合系统)显示于第一列中,且粗体文字中的残基是卡巴系统,且加下划线的残基是IMGT系统:

[0005] 独特HBV前-S1特异性抗体的HCDR

[0006]

<b>MAbs</b>	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
<b>m36-HC</b>	<b><u>GF</u>TFDDYAMH</b>	<b><u>GIS</u>WNSGSIGYADSVKG</b>	<b><u>AK</u>TSYGGAFDI</b>
	K: SEQ ID NO:59, res. 6-10	K: SEQ ID NO:60	K: SEQ ID NO:61, res. 3-11
	I: SEQ ID NO:59, res. 1-8	I: SEQ ID NO:60, res. 2-9	I: SEQ ID NO:61
	C: SEQ ID NO:59	C: SEQ ID NO:60	C: SEQ ID NO:61
<b>m36-LC</b>	<b><u>SG</u>NTSNIGSYAY</b>	<b><u>DNN</u>QRPS</b>	<b><u>AT</u>WDDSLNGPV</b>
	K: SEQ ID NO:62	K: SEQ ID NO:63	K: SEQ ID NO:64
	I: SEQ ID NO:62, res. 4-11	I: SEQ ID NO:63, res. 1-3	I: SEQ ID NO:64
	C: SEQ ID NO:62	C: SEQ ID NO:63	C: SEQ ID NO:64
<b>71-HC</b>	<b><u>GY</u>TTGYIYH</b>	<b><u>RIN</u>PNSGGTN</b>	<b><u>ARE</u>GRGGMDV</b>
	K: SEQ ID NO:65, res. 5-9	K: SEQ ID NO:66	K: SEQ ID NO:67, res. 3-10

	I: SEQ ID NO:65, res. 1-7	I: SEQ ID NO:66	I: SEQ ID NO:67
	C: SEQ ID NO:65	C: SEQ ID NO:66	C: SEQ ID NO:67
71-LC	<u>RSSQSLHNSGYNY</u>	<u>LGSNRAS</u>	<u>MOGLQFPIT</u>
	K: SEQ ID NO:68, res. 1-12	K: SEQ ID NO:69	K: SEQ ID NO:70
	I: SEQ ID NO:68, res. 4-14	I: SEQ ID NO:69	I: SEQ ID NO:70
	C: SEQ ID NO:68	C: SEQ ID NO:69	C: SEQ ID NO:70
76-HC	<u>GFTFSSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYADSVKG</u>	<u>ASGAFDI</u>
	K: SEQ ID NO:71, res. 6-10	K: SEQ ID NO:72	K: SEQ ID NO:73, res. 3-7
	I: SEQ ID NO:71, res. 1-8	I: SEQ ID NO:72, res. 2-9	I: SEQ ID NO:73
	C: SEQ ID NO:71	C: SEQ ID NO:72	C: SEQ ID NO:73
76-LC	<u>RSSHSLVYSDGNTYLS</u>	<u>KVSNRDF</u>	<u>MOGTHWPGT</u>
	K: SEQ ID NO:74	K: SEQ ID NO:75	K: SEQ ID NO:76
	I: SEQ ID NO:74, res. 4-14	I: SEQ ID NO:75, res. 1-3	I: SEQ ID NO:76
	C: SEQ ID NO:74	C: SEQ ID NO:75	C: SEQ ID NO:76
T47-HC	<u>GDSVSSNSVAWN</u>	<u>RTYRSKQWYNDYAVSVKS</u>	<u>ARADGSRGGGYDQ</u>
	K: SEQ ID NO:77, res. 6-12	K: SEQ ID NO:78	K: SEQ ID NO:79, res. 3-13
	I: SEQ ID NO:77, res. 1-10	I: SEQ ID NO:78, res. 2-10	I: SEQ ID NO:79
	C: SEQ ID NO:77	C: SEQ ID NO:78	C: SEQ ID NO:79
T47-LC	<u>KSSQSILYRSNNKNYLA</u>	<u>WASTRES</u>	<u>QQYYTTPQT</u>
	K: SEQ ID NO:80	K: SEQ ID NO:81	K: SEQ ID NO:82
	I: SEQ ID NO:80, res. 4-15	I: SEQ ID NO:81, res. 1-3	I: SEQ ID NO:82, res. 1-8
	C: SEQ ID NO:80	C: SEQ ID NO:81	C: SEQ ID NO:82
m1Q-HC	<u>GFTFSSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYVDSVKG</u>	<u>ARSTYGM DV</u>
	K: SEQ ID NO:83, res. 6-10	K: SEQ ID NO:84	K: SEQ ID NO:85, res. 3-9
	I: SEQ ID NO:83, res. 1-8	I: SEQ ID NO:84, res. 2-9	I: SEQ ID NO:85
	C: SEQ ID NO:83	C: SEQ ID NO:84	C: SEQ ID NO:85
m1Q-LC	<u>RSSQSLVHSDGNTYLN</u>	<u>KVSNRDS</u>	<u>MOGTHWWT</u>
	K: SEQ ID NO:86	K: SEQ ID NO:87	K: SEQ ID NO:88
	I: SEQ ID NO:86, res. 4-14	I: SEQ ID NO:87, res. 1-3	I: SEQ ID NO:88
	C: SEQ ID NO:86	C: SEQ ID NO:87	C: SEQ ID NO:88
2H5-HC	<u>GDSVSSKSAAWN</u>	<u>RTYRSKWHNDYAVS</u>	<u>ARGQMGALDV</u>
	K: SEQ ID NO:89, res. 6-12	K: SEQ ID NO:90	K: SEQ ID NO:91, res. 3-10
	I: SEQ ID NO:89, res. 1-10	I: SEQ ID NO:90, res. 3-10	I: SEQ ID NO:91
	C: SEQ ID NO:89	C: SEQ ID NO:90	C: SEQ ID NO:91
2H5-LC	<u>SGSSNIGSYVYVWY</u>	<u>GNNQRPS</u>	<u>QSYDSSLGVI</u>
	K: SEQ ID NO:92	K: SEQ ID NO:93	K: SEQ ID NO:94
	I: SEQ ID NO:92, res. 4-11	I: SEQ ID NO:93, res. 1-3	I: SEQ ID NO:94
	C: SEQ ID NO:92	C: SEQ ID NO:93	C: SEQ ID NO:94
m150-HC	<u>GFTFSSYAMH</u>	<u>VISYDGSNKYYADSVKG</u>	<u>ARLVAGRSAFDI</u>
	K: SEQ ID NO:95, res. 6-10	K: SEQ ID NO:96	K: SEQ ID NO:97, res. 3-12
	I: SEQ ID NO:95, res. 1-8	I: SEQ ID NO:96, res. 2-9	I: SEQ ID NO:97
	C: SEQ ID NO:95	C: SEQ ID NO:96	C: SEQ ID NO:97
m150-LC	<u>RASQSVSSNLA</u>	<u>GASTRAT</u>	<u>QQYNNWFPIT</u>

[0007]

	K: SEQ ID NO:98	K: SEQ ID NO:99	K: SEQ ID NO:100
	I: SEQ ID NO:98, res. 4-9	I: SEQ ID NO:99, res. 1-3	I: SEQ ID NO:100
	C: SEQ ID NO:98	C: SEQ ID NO:99	C: SEQ ID NO:100

[0008] 衍生自2H5 VH链改组文库的抗体的HCDR

[0009]

Mabs	HCDR1	HCDR2	HCDR3
------	-------	-------	-------

编号4 VH	<u>GDSVSSKSVTWN</u>	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARAKMGGMDV</u>
	K:SEQ ID NO:101,res 6-12	K:SEQ ID NO:102	K:SEQ ID NO:103,res 3-10
	I:SEQ ID NO:101,res.1-10	I:SEQ ID NO:102,res.2-10	I:SEQ ID NO:103
	C:SEQ ID NO:101	C:SEQ ID NO:102	C:SEQ ID NO:103
编号31 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAVS</u>	<u>TRQSWHGMEV</u>
	K:SEQ ID NO:104,res 6-12	K:SEQ ID NO:105	K:SEQ ID NO:106,res 3-10
	I:SEQ ID NO:104,res.1-10	I:SEQ ID NO:105,res.2-10	I:SEQ ID NO:106
	C:SEQ ID NO:104	C:SEQ ID NO:105	C:SEQ ID NO:106
编号32 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAVS</u>	<u>ARSIATGTDY</u>
	K:SEQ ID NO:107,res 6-12	K:SEQ ID NO:108	K:SEQ ID NO:109,res 3-10
	I:SEQ ID NO:107,res.1-10	I:SEQ ID NO:108,res.2-10	I:SEQ ID NO:109
	C:SEQ ID NO:107	C:SEQ ID NO:108	C:SEQ ID NO:109
编号69 VH	<u>GDSVSSSRATWN</u>	<u>RTYYRSKWFNDYAVS</u>	<u>ARAKMGGMDV</u>
	K:SEQ ID NO:110,res 6-12	K:SEQ ID NO:111	K:SEQ ID NO:112,res 3-10
	I:SEQ ID NO:110,res.1-10	I:SEQ ID NO:111,res.2-10	I:SEQ ID NO:112
	C:SEQ ID NO:110	C:SEQ ID NO:111	C:SEQ ID NO:112
A14 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAV8</u>	<u>ARGTRWGM DV</u>
	K:SEQ ID NO:113,res 6-12	K:SEQ ID NO:114	K:SEQ ID NO:115,res 3-10
	I:SEQ ID NO:113,res.1-10	I:SEQ ID NO:114,res.2-10	I:SEQ ID NO:115
	C:SEQ ID NO:113	C:SEQ ID NO:114	C:SEQ ID NO:115
A21 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAVS</u>	<u>ARAKVYGV DV</u>
	K:SEQ ID NO:116,res 6-12	K:SEQ ID NO:117	K:SEQ ID NO:118,res 3-10
	I:SEQ ID NO:116,res.1-10	I:SEQ ID NO:117,res.2-10	I:SEQ ID NO:118
	C:SEQ ID NO:116	C:SEQ ID NO:117	C:SEQ ID NO:118
B103 VH	<u>GDSVSSK SATWN</u>	<u>RTYYRSRWFNDYAVS</u>	<u>ARGNMGAM DV</u>
	K:SEQ ID NO:119,res 6-12	K:SEQ ID NO:120	K:SEQ ID NO:121,res 3-10
	I:SEQ ID NO:119,res.1-10	I:SEQ ID NO:120,res.2-10	I:SEQ ID NO:121
	C:SEQ ID NO:119	C:SEQ ID NO:120	C:SEQ ID NO:121
B129 VH	<u>GDRVSSNRAAWN</u>	<u>RTYYRSQWYNDYAVS</u>	<u>ARGTAMG-DA</u>
	K:SEQ ID NO:122,res 6-12	K:SEQ ID NO:123	K:SEQ ID NO:124,res 3-9
	I:SEQ ID NO:122,res.1-10	I:SEQ ID NO:123,res.2-10	I:SEQ ID NO:124
	C:SEQ ID NO:122	C:SEQ ID NO:123	C:SEQ ID NO:124
B139 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAVS</u>	<u>ARQASNGFDI</u>
	K:SEQ ID NO:125,res 6-12	K:SEQ ID NO:126	K:SEQ ID NO:127,res 3-10
	I:SEQ ID NO:125,res.1-10	I:SEQ ID NO:126,res.2-10	I:SEQ ID NO:127
	C:SEQ ID NO:125	C:SEQ ID NO:126	C:SEQ ID NO:127
B172 VH	<u>GDSVSSNSAAWN</u>	<u>RTYYRSKWYNDYAVS</u>	<u>ARQGTGFDY</u>
[0010]	K:SEQ ID NO:128,res 6-12	K:SEQ ID NO:129	K:SEQ ID NO:130,res 3-10
	I:SEQ ID NO:128,res.1-10	I:SEQ ID NO:129,res.2-10	I:SEQ ID NO:130
	C:SEQ ID NO:128	C:SEQ ID NO:129	C:SEQ ID NO:130

[0011] 衍生自A14 VL链改组文库的抗体的HCDR

[0012]

MAbs	LCDR1	HCDR2	HCDR3
编号8 VH	<u>SGSSSNIGNYYVSWY</u>	<u>DNAKRPS</u>	<u>QSYDNLSGIV</u>
	K:SEQ ID NO:131	K:SEQ ID NO:132	K:SEQ ID NO:133
	I:SEQ ID NO:131,res.4-11	I:SEQ ID NO:132,res.1-3	I:SEQ ID NO:133
	C:SEQ ID NO:131	C:SEQ ID NO:132	C:SEQ ID NO:133

编号20 VL	SGTSSNIGSKYVYVY	TNDQRPS	QSYDSSLRAVV
	K:SEQ ID NO:134	K:SEQ ID NO:135	K:SEQ ID NO:136
	I:SEQ ID NO:134,res.4-11	I:SEQ ID NO:135,res.1-3	I:SEQ ID NO:136
	C:SEQ ID NO:134	C:SEQ ID NO:135	C:SEQ ID NO:136
编号20-m1 VL	SGTSSNIGSFYVYVY	TNDQRPS	QSYDSSLRAVV
	K:SEQ ID NO:137	K:SEQ ID NO:138	K:SEQ ID NO:139
	I:SEQ ID NO:137,res.4-11	I:SEQ ID NO:138,res.1-3	I:SEQ ID NO:139
	C:SEQ ID NO:137	C:SEQ ID NO:138	C:SEQ ID NO:139
编号20-m2 VL	SGTSSNIGSFYVYVY	TNDQRPS	QSYDSSLRAVV
	K:SEQ ID NO:140	K:SEQ ID NO:141	K:SEQ ID NO:142
	I:SEQ ID NO:140,res.4-11	I:SEQ ID NO:141,res.1-3	I:SEQ ID NO:142
	C:SEQ ID NO:140	C:SEQ ID NO:141	C:SEQ ID NO:142
编号20-m3 VL	SGTSSNIGSYVYVY	TNDQRPS	QSYDSSLRAVV.
	K:SEQ ID NO:143	K:SEQ ID NO:144	K:SEQ ID NO:145
	I:SEQ ID NO:143,res.4-11	I:SEQ ID NO:144,res.1-3	I:SEQ ID NO:145
	C:SEQ ID NO:143	C:SEQ ID NO:144	C:SEQ ID NO:145

[0013] 在实施例中,本发明提供抗体抗原结合结构域,其包含包括CDR1、CDR2和CDR3组合的重链可变区(Vh)和包括CDR1、CDR2和CDR3组合的轻链可变区(Vl),或包含选自以下的重链可变区(Vh)和/或轻链可变区(Vl):m36、71、76、T47、m1Q、2H5、m150;和4、31、32、69、A14、A21、B103、B129、B139、B172;和8、20、20-m1、20-m2、20-m3。

[0014] 在实施例中,抗体抗原结合结构域特异性结合前-S1的aa11-28或aa19-25。

[0015] 本发明还提供抗体、具体来说单克隆抗体和包含标的结合结构域的F(ab)或F(ab)<sub>2</sub>。

[0016] 本发明还提供编码标的抗原结合结构域的新颖多核苷酸(例如cDNA和表达载体)和包含所述多核苷酸的细胞以及包含所述细胞的非人类动物。多核苷酸可操作连接至异源转录调控序列用于表达,且可纳入所述载体、细胞等中。

[0017] 本发明提供使用标的结构域治疗HBV或HDV感染、或诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的方法,其包含将结构域给予经测定患有HBV或HDV感染、已暴露于HBV或HDV、具有高HBV或HDV暴露或感染风险、需要前-S1结构域拮抗作用、或其它有需要的个人。本发明进一步提供标的组合物的用途,其用来制造任选地与病毒复制抑制剂结合用于HBV或HDV感染的药剂。

[0018] 本发明包括所列举具体实施例的所有组合。根据下文所给出的详细描述将明了其它实施例和本发明应用的全部范围。然而,应理解,尽管详细描述和特定实例指示本发明的优选实施例,但其仅以说明方式给出,这是因为所属领域技术人员根据此详细描述将明了本发明精神和范围内的各种改变和修改。出于所有目的,本文所引用的所有公开案、专利和专利申请案(包括其中的引用)的全文均以引用方式并入本文中。

## 附图说明

[0019] 图1. 来自2H5 VH链改组文库选择的10种抗体对HBV的中和。

## 具体实施方式

[0020] 除非上下文另外指示,否则术语“抗体”是在最广泛意义上使用且明确涵盖抗体(包括全长单克隆抗体)和抗体片段,只要其识别HBV/HDV前-S1或以其它方式抑制HBV/HDV即可。抗体分子通常为单特异性,但也可描述为个体特异性(idiospecific)、异源特异性(heterospecific)或多特异性。抗体分子借助特异性结合位点结合至特异性抗原决定簇或抗原表位。“抗体片段”包含全长抗体的一部分,通常为其抗原结合区或可变区。抗体片段的实例可包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>和Fv片段;双价抗体;线性抗体;单链抗体分子;和自抗体片段形成的多特异性抗体。

[0021] 天然和工程改造的抗体结构为业内所熟知,例如斯绰(Strohl)等人,治疗抗体的工程改造:推动医药工业中增长最快的领域的当前和将来进步(Therapeutic antibody engineering:Current and future advances driving the strongest growth area in the pharmaceutical industry),伍德海德出版社生物学系列(Woodhead Publishing Series in Biomedicine)第11期,2012年10月;霍利格(Holliger)等人,自然生物技术(Nature Biotechnol)23,1126-1136(2005);查尔斯(Chames)等人,英国药理学杂志(Br J Pharmacol.)2009年5月;157(2):220-233。

[0022] 单克隆抗体(MAb)可通过所属领域技术人员已知的方法获得。参见例如科勒(Kohler)等人(1975);US4,376,110;奥苏贝尔(Ausubel)等人(1987-1999);哈洛(Harlow)等人(1988);和考利甘(Colligan)等人(1993)。本发明的mAb可为任一免疫球蛋白类别,包括IgG、IgM、IgE、IgA和其任一子类。产生mAb的杂交瘤可在试管内或在活体内培养。MAb的高效价可在活体内产生中获得,其中将来自个别杂交瘤的细胞腹膜内注射至小鼠(例如降植烷致敏(pristine-primed)的Balb/c小鼠)中以产生含有高浓度的所需mAb的腹水。可使用所属领域技术人员所熟知的柱色谱方法从所述腹水或从自培养物上清液提纯同种型IgM或IgG的mAb。

[0023] “分离的多核苷酸”是指与在天然状态下侧接其的序列分离的多核苷酸区段或片段,例如从正常情况下与所述片段邻接的序列(例如在其中天然存在所述片段的基因组中与所述片段邻接的序列)脱离的DNA片段。因此,所述术语包括例如重组DNA,其纳入载体中、纳入自主复制质粒或病毒中或纳入原核生物或真核生物的基因组DNA中,或以独立于其它序列的单独分子(例如,以cDNA或通过PCR或限制酶消化产生的基因组或cDNA片段)存在。其还包括作为编码其它多肽序列的杂合基因的一部分的重组DNA。

[0024] “构筑体”意指衍生自任一来源的能够进行基因组整合或自主复制的任何重组多核苷酸分子,例如质粒、粘粒、病毒、自主复制多核苷酸分子、噬菌体或线性或环状单链或双链DNA或RNA多核苷酸分子,包含其中一或多个多核苷酸分子以功能操作方式连接(即可操作连接)的多核苷酸分子。重组构筑体通常将包含本发明的多核苷酸,其可操作连接至转录起始调控序列,所述转录起始调控序列引导多核苷酸在预期宿主细胞中的转录。可采用异源和非异源(即内源)启动子来引导本发明核酸的表达。

[0025] “载体”是指可用于转化目的、即将异源DNA引入宿主细胞中的任一重组多核苷酸构筑体。一类载体为“质粒”,其是指其它DNA区段可连接至其中的环状双链DNA环。另一类载体为病毒载体,其中其它DNA区段可连接至病毒基因组中。某些载体能够在已引入其的宿主细胞中进行自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体和游离型哺乳动物载体)。其它

载体(例如,非游离型哺乳动物载体)可在引入宿主细胞中时整合至宿主细胞的基因组中,并由此与宿主基因组一同复制。另外,某些载体能够引导与其可操作连接的基因的表达。所述载体在本文中称为“表达载体”。

[0026] 如本文所用“表达载体”是指在转化、转染或转导至宿主细胞中时能够复制和表达所关注基因的核酸分子。表达载体包含一或多种表型可选择标记物和复制起点以确保维持载体且(若需要)提供宿主内的扩增。表达载体进一步包含启动子以驱动细胞内的多肽表达。适宜表达载体可为衍生自例如pBR322或多个市售pUC质粒的质粒。其它表达载体可衍生自噬菌体、噬菌粒或粘粒表达载体。

[0027] 实例

[0028] 人类单克隆抗体阻断B型和D型肝炎病毒的病毒感染在此处揭示可阻断HDV和HBV病毒感染的人类单克隆抗体。这些抗体是自噬菌体展示抗体文库鉴别而来,所述文库是使用来自93个健康供体的末梢血单核细胞建立。通过使用HBV包膜蛋白的前-S1结构域作为靶来选择和筛选抗体文库,鉴别出具有针对HBV和HDV感染的中和活性的人类单克隆抗体组。其中,2H5显示针对HBV和HDV感染的最好的中和活性。2H5与其靶(前-S1结构域的8个氨基酸)的复合物的共晶体结构已解出。通过链改组方法最佳化2H5,研发出甚至更强效的中和抗体。这些抗体识别与2H5相似的表位且所述表位在HBV的不同基因型中高度保守。在带有类人NTCP的小鼠中测试实例性抗体A14并为小鼠提供全面保护免于HDV感染,且动物研究确认针对HBV感染的保护。

[0029] 抗原靶:前-S1肽。使用衍生自HBV的前-S1结构域的两个肽作为抗原用于选择。其是通过中科亚光(Scilight-peptide)(中国北京)以大于95%的纯度合成。NC36b:在其C末端具有生物素修饰的包含HBV L蛋白的前-S1结构域的残基4-38的肽。m47b:具有C末端生物素修饰和N末端肉豆蔻酰化修饰的包含前-S1结构域的氨基酸2-48的肉豆蔻酰化脂肽。

[0030] 前-S1(2-48)	GTNLSVNPPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPKNKDHWPEANQVG (SEQ ID NO:146)
m47b	Myr-G.....K-生物素
NC36b	N.....K-生物素

[0031] 基于修改的噬菌体展示抗体技术[1、2]产生针对前-S1肽的人类单克隆抗体。

[0032] 噬菌体展示抗体文库。自93个健康供体的末梢血单核细胞(PBMC)构筑人类非免疫scFv(单链可变片段)抗体文库。所述文库具有总共 $1.1 \times 10^{10}$ 个成员的大小。

[0033] 选择和筛选噬菌体抗体文库。自文库制备在其表面上表达scFv的噬菌体粒子(噬菌体-scFv)且将其用于选择针对合成NC36b和m47b的scFv。在抗生蛋白链菌素偶联的磁M-280Dynabeads®(生命技术(Life Technologies))上捕获各肽,且然后分别与 $5 \times 10^{12}$ 个自文库制备的噬菌体粒子一起培育。对于每一肽,进行两轮选择。对于每轮选择,为获得高亲和力抗体,使捕获至磁珠上的肽量最佳化且施加大量洗涤步骤。另外,为自磁珠回收高亲和力结合物且增加所回收噬菌体-scFv的多样性,使用两种洗脱方法,包括肽竞争洗脱和常规碱性三乙醇胺溶液。随后,挑选且拯救总共约2000个单克隆以在细菌培养物上清液中产生噬菌体-scFv,并通过酶联免疫吸附分析(ELISA)筛选与m47b和/或NC36b的特异性结合。在

450nm下以 $>1.0$ 的光密度值结合至m47b和/或NC36b的克隆评分为阳性,而阴性克隆给出 $<0.1$ 的值。对于m47b和/或NC36b特异性结合克隆,对重链(VH)和轻链(VL)可变区的基因进行测序且比对其相应氨基酸序列以消除重复克隆并鉴别出具有不同序列的抗体以供进一步表征。鉴别出总共109个具有独特序列的克隆。

[0034] 进一步表征具有独特抗体序列的抗体以鉴别出最好的候选抗体。以经提纯噬菌体-scFv粒子原样产生具有独特序列的抗体克隆或将其转化成scFv-Fc微小抗体或全长人类IgG1,且然后通过ELISA测试其结合活性以及细胞培养物中的HBV和HDV中和活性。通过这些分析,基于抗体的结合活性和中和活性对其分级。选择具有最高中和活性的顶级抗体来进一步研发。

[0035] 制备经提纯噬菌体-scFv用于ELISA或中和分析。通过PEG/NaCl使10-30mL细菌培养物的上清液中的噬菌体-scFv沉淀且然后通过光谱仪量化。基于正规化至相同浓度的经连续稀释的噬菌体-Ab的剂量-反应评估不同噬菌体-scFv对抗原结合或中和病毒感染的活性。

[0036] 制备scFv-Fc微小抗体。将来自噬菌体-scFv表达载体的scFv编码基因亚克隆至在scFv的C末端含有人类IgG1 Fc片段的表达载体中。为产生scFv-Fc,用scFv-Fc表达质粒瞬时转染293F(生命技术)或293T细胞(ATCC),在转染后72小时,收获细胞培养物上清液且通过蛋白A亲和色谱(蛋白A Sepharose CL-4B,GE医疗(GE Healthcare))提纯scFv-Fc。

[0037] 制备全长IgG1抗体。将scFv的VH和VL编码序列单独亚克隆至抗体重链(HC)表达载体和轻链(LC)表达载体中。为制备IgG1抗体,用1:1比率的两种表达质粒(HC+LC质粒)瞬时共转染293F或293T细胞。在转染后72小时,收获细胞培养物上清液以通过蛋白A亲和色谱提纯IgG1。

[0038] ELISA分析。将磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗生蛋白链菌素(西格玛(Sigma))以 $100\mu\text{L}/\text{孔}$ 涂布于U形底96孔板(Nunc, MaxiSorp™)中,在 $4^\circ\text{C}$ 下过夜或在 $37^\circ\text{C}$ 下保持1小时。然后通过 $30^\circ\text{C}$ 下培育0.5-1小时将 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ (370nM)的m47b或NC36b肽以 $100\mu\text{L}/\text{孔}$ 捕获至板上。对于基于噬菌体-scFv的ELISA,将含有2%脱脂奶粉的PBS中的经连续稀释的非噬菌体-scFv以 $100\mu\text{L}/\text{孔}$ 添加至每孔中。通过添加HRP偶联的小鼠抗M13抗体(GE医疗)检测特异性结合的噬菌体-scFv且在 $30^\circ\text{C}$ 下培育30min。在每一培育步骤之间,用PBST溶液(含有0.05%Tween20的PBS)以 $200\mu\text{L}/\text{孔}$ 将ELISA板洗涤6次。在HRP偶联的抗体培育后,通过在 $30^\circ\text{C}$ 下与TMB底物(西格玛)一起培育5-10min使ELISA信号显影且然后用 $2\text{M H}_2\text{SO}_4$ 以 $25\mu\text{L}/\text{孔}$ 终止反应。通过微量板读数器(伯乐(Bio-Rad))读取450nm下的吸光度。对于基于scFv-Fc或IgG1的ELISA,所述方法与上文针对噬菌体-scFv所描述基本上相同,只是结合抗体是通过HRP偶联的小鼠抗人类IgG Fc抗体(西格玛)来检测。

[0039] 制备HBV和HDV病毒。HBV和HDV是如先前所描述产生[3]。HDV。简单来说,在CMV启动子控制下用从头合成的HDV cDNA构筑含有基因型I病毒(基因库登录号:AF425644.1)的 $1.0\times\text{HDV cDNA}$ 的头至尾三聚体的质粒以产生HDV RNP。使用含有HBV(基因型D,基因库登录号:U95551.1)的核苷酸2431~1990的pUC18质粒在内源HBV启动子控制下表达HBV包膜蛋白。如苏瑞(Sureau)等人先前所描述[4]通过转染Huh-7中的质粒产生HDV病毒体。收获经转染的细胞培养物上清液且直接用于HDV中和分析。HBV。通过在CMV启动子控制下用含有1.05个拷贝的HBV基因组的质粒转染Huh-7细胞产生HBV基因型B、C和D病毒。基因型B或C HBV病毒还

来自HBV患者的血浆。

[0040] HBV和HDV中和分析. 中和分析是如先前所描述[3、5]并在少量修改后进行。将HepG2-hNTCP细胞(稳定表达HBV和HDV受体hNTCP(人类牛磺胆酸钠共转运多肽)的HepG2细胞系)用于这些分析中。在48孔板中将HepG2-hNTCP细胞于PMM培养基[3]中培养12-24小时, 然后进行病毒感染。在5%PEG8000存在下用HepG2-hNTCP细胞接种混有不同形式的抗体: 噬菌体-scFv、scFv-Fc或IgG1的约500基因组当量倍数(multiplicities of genome equivalents, mge)的HDV或200mge的HBV且培育16小时。然后用培养基将细胞洗涤三次且维持于PMM中。每2-3天将细胞培养基更换为新鲜PMM培养基。对于HDV感染, 在感染后(dpi) 7天, 在室温下用100%甲醇将HDV感染的细胞固定10min, 用5 $\mu$ g/mL的FITC偶联的4G5(小鼠抗HDV $\delta$ 抗原单克隆抗体)对细胞内 $\delta$ 抗原染色且用DAPI对核染色。通过荧光显微镜(尼康(Nikon))收集影像。基于染色的 $\delta$ 抗原量和强度确定针对HDV的中和活性。对于HBV感染, 在dpi 3、5和7, 收集培养物上清液且用商业ELISA试剂盒(万泰(Wantai), 中国北京)测试HBV分泌性病毒抗原HBsAg和/或HBeAg。使用HBeAg和/或HBsAg的含量来评估抗体的HBV中和活性。

[0041] 通过上述ELISA和HBV中和分析, 鉴别出一些顶级抗体, 其显示与NC36b以及m47b和47b(所述肽与m47b类似但未肉豆蔻酰化且显示HBV中和活性)的特异性结合。

[0042] 在这些顶级抗体中, m36、2H5和m1Q是显示最好HBV(基因型D)中和活性的前三种抗体。m36自进一步测试排除, 此乃因其在转化成全长IgG1时显示减少的表达。进一步比较2H5和m1Q的HDV中和活性, 2H5显示较好的中和HDV感染的活性。基于与肽的高结合活性和针对HBV和HDV的强效中和活性, 选择2H5来进一步研发。另外, 2H5显示大于先前公开的前-S1肽抗体KR127[6-8]的HBV和HDV中和活性。在HBV感染分析中, 2H5-IgG1比KR127强效11倍, 如通过IC<sub>50</sub>(引起50%HBV感染抑制的抗体浓度)所指示; 2H5还显示对HDV感染分析的较大抑制作用。

[0043] 映射2H5抗体的结合表位. 为映射2H5的前-S1区域上的表位, 合成涵盖前-S1结构域的不同区域的短肽且通过竞争ELISA分析测试其竞争2H5与m47b结合的能力。可竞争结合的最短肽是LN16肽(对应于HBV L蛋白(基因型D)的前-S1结构域的NT氨基酸(aa) 11-28), 此指示2H5的结合表位位于此区域内。LD15和LA15肽还显示一定程度的竞争活性, 但水平低于LN16。由三种肽LN16、LD15和LA15共享的共用氨基酸是前-S1的aa19-25。因此测试各自在19位、20位、22位和23位携带单丙氨酸突变的LN16肽LN16-L19A、LN16-D20A、LN16-P21A、LN16-F23A的竞争活性, 结果显示其均具有降低的竞争活性(LN16-L19A)或完全丢失此活性(LN16-D20A、LN16-P21A、LN16-F23A), 此指示这些氨基酸对前-S1与2H5结合至关重要。

[0044] 2H5表位在大多数HBV基因型中高度保守. 8个HBV基因型的前-S1肽的序列比对显示, 表位在其中高度保守。主要可变氨基酸处于24位: 基因型A和C中的甘氨酸、基因型D和其它基因型中的赖氨酸或精氨酸。为测试此氨基酸变化是否会影响2H5与前-S1肽的结合, 合成含有24位精氨酸的NC36b肽且通过ELISA测试与2H5的结合。结果显示, 此氨基酸变化对结合仅具有最小作用。此与2H5中和基因型D的HBV和携带HBV基因型D包膜的HDV的HBV和HDV病毒中和结果一致。

[0045] 2H5-scFv和前-S1肽复合物的结构表征. 还测定与前-S1肽59C复合的2H5(呈scFv片段形式, 所述片段在其N末端与His<sub>6</sub>标签融合)的晶体结构。59C的氨基酸序列对应于基因

型C的前-S1的aa-10~48:

[0046] GGWSSKPRQGGMGTNLSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPNKDHWPANQV (SEQ ID NO: 147)。使2H5-scFv和59C在大肠杆菌(E.coli)中共表达。通过使用Ni-NTA琼脂糖珠粒(凯杰(QIAGEN))的固定化金属离子亲和色谱(IMAC)、然后通过使用Superdex S200 10/300柱(GE医疗)的粒径排阻色谱-HPLC(SEC-HPLC)将所述复合物提纯为复合物。然后将1 $\mu$ L蛋白质(29mg/mL于10mM Tris-HCl(pH 8.0)和100mM NaCl中)和1 $\mu$ L含有2.8M乙酸钠的储藏溶液(pH 7.0)混合,使用悬滴蒸汽扩散方法使经提纯的2H5-scFv/59C复合物在20 $^{\circ}$ C下浓缩且结晶。在10天后出现针状晶体。在上海光源(Shanghai Synchrotron Radiation Facility)束线BL17U收集X射线衍射数据且通过HKL2000处理[9]。在2.7  $\text{\AA}$ 分辨率下通过分子置换在相位器[10、11]中使用衍生自贺癌平(Herceptin)-Fab复合物的结构(PDB 3HOT)[12]的VH和VL作为起始模型来确定结构。在Phenix中进一步优化得自分子置换的初始模型[13]且用Coot人工重建[14]。最终模型包括2H5 scFv的220个残基、59C肽的残基20-27。RAMPAGE分析显示,96.71%的残基处于有利区域中且3.29%的残基处于容许区域中[15]。结构揭露2H5 scFv的VH和VL均参与与肽的相互作用。结构中所包括的肽的八个氨基酸是D<sub>20</sub>P<sub>21</sub>A<sub>22</sub>F<sub>23</sub>G<sub>24</sub>N<sub>25</sub>A<sub>26</sub>S<sub>27</sub>。其中,D<sub>20</sub>、P<sub>21</sub>、A<sub>22</sub>、F<sub>23</sub>、A<sub>26</sub>和S<sub>27</sub>引起与2H5的相互作用。三个氨基酸D<sub>20</sub>、P<sub>21</sub>和F<sub>23</sub>对2H5结合引起至关重要的相互作用。

[0047] 通过VH链改组提高2H5亲和力和中和活性。

[0048] 从2H5的VH链改组文库鉴别出前四种抗体。接下来使用链改组来提高2H5的结合亲和力和中和活性,其中固定两个链(VH和VL)中的一个且与另一链谱系组合以产生可针对优异活性进行选择的二级文库。首先,进行VH链改组,其中固定2H5的VL且与VH链的文库配对。构筑两个VH-Lib/2H5VL噬菌体呈现文库。一个文库大小为约 $2 \times 10^8$ ,另一个为约 $9 \times 10^8$ 。通过使用捕获于抗生蛋白链菌素偶联的磁性M-280 Dynabeads<sup>®</sup>(生命技术)上的肽作为靶,分开选择两个VH-Lib/2H5VL文库,各自一轮。在两个文库的一轮选择结束时,随机挑选总共576个个别克隆且通过ELISA针对与m47b的结合进行筛选。选择ELISA中的阳性克隆且测序。鉴别出10个具有独特VH序列的克隆(表1)且显示等于或强于2H5的与呈噬菌体抗体形式的m47<sub>b</sub>的结合活性。然后将这10个克隆转化成全长人类IgG1且通过ELISA验证与m47b的结合,通过试管内中和分析中和HBV(基因型D)(图1)和HDV。基于与m47b结合、中和HBV和HDV的总体活性来选择前四种抗体编号31、编号32、A14和A21。

[0049] 表1. 2H5 VH链改组文库选出的10种抗体的VH序列比对。

[0050]

	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
编号 4 VH	.....G.....K.VT.....E..TG.....F
编号31 VH	.....
编号32 VH	.....
编号69 VH	.....M.....SR.T.....E..TG.....F
2H5 VH	.....G.....K.....H
A14 VH	.....
A21 VH	.....
B103 VH	.....G.....K..T..V..A.....R.F
B129 VH	.....L.....R...R...V.....Q..
B172 VH	.....
B139 VH	.....T..V.....
	NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGKMGGMVDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:148)
编号 4 VH	.....V.....RG.....A.....
编号31 VH	.....T.QSWH..E.....
编号32 VH	.....S.....K.....SIAT.T.Y...L....
编号69 VH	.....V.....RG.....A.....
2H5 VH	.....Q..AL.....
A14 VH	.....TRW.....L....
A21 VH	.....A.VY.V.....
B103 VH	.....VK.....S....I....N..A.....
B129 VH	.....V.S.A...V.....TAM.-.A...L....
B172 VH	.....QGTTF.Y.....
B139 VH	.....L.....QASN.F.I...M....

[0051] 图1.显示来自2H5 VH链改组文库选择的10种抗体对HBV的中和。通过在不同浓度的抗体存在下与HBV(基因型D)一起培育16小时来感染HepG2-hNTCP细胞。随后洗掉抗体和病毒且继续培养7天,每2天更换细胞培养基。在感染后7天通过ELISA检测分泌性HBeAg。基于HBeAg含量的减少,计算HBV中和活性且表示为受感染细胞在抗体存在下相对于对照(在对照抗体存在下感染的细胞)的变化%。

[0052] 来自2H5 VH链改组文库的4种顶级抗体的表位映射.如上文所描述,使用肽竞争ELISA方法来映射自2H5 VH链改组文库鉴别出的4种顶级抗体的结合表位。使用LN16肽(对应于前-S1结构域的NT氨基酸(aa)11-28)和LN16肽突变体LN16-L19A、LN16-D20A、LN16-P21A、LN16-F23A来竞争这些抗体与m47b肽的结合。数据揭露,其均具有与2H5相似的肽竞争模式,氨基酸L19、D20、P21和F23对这些抗体结合至关重要。D20和F23对所有抗体最重要,而L19和P21对于不同抗体所起作用稍有不同。

[0053] 进一步表征来自2H5 VH链改组文库的4种顶级抗体.与亲代2H5抗体相比,这些抗

体具有15-20倍以上的HBV(基因型D)中和活性改良。这些抗体的IC<sub>50</sub>为约10-40pM。进一步比较这4种抗体中的代表性抗体A14与B型肝炎免疫球蛋白的中和HBV(基因型D)感染。自具有B型肝炎表面抗原(HBsAg)的高抗体水平的供体的血浆制备HBIG且用作诊所中具有罹患B型肝炎高风险人的暴露后预防。A14显示比HBIG大1000倍以上的中和活性。另外,A14显示针对其它两种HBV基因型B和C的广泛中和活性。基因型B、C和D的IC<sub>50</sub>分别为80pM、30pM和10pM。还检查A14的中和来自HBV感染患者的血浆的6种HBV基因型C病毒。另外,在中和这些病毒方面,A14比HBIG强效至少几百至1000倍。

[0054] A14具有80.2℃的最高Fab熔融温度(T<sub>m</sub>),此反映其可变结构域的最好热稳定性。A14与原始2H5相比稳定约2℃,而其它三种nAb均具有稍低的热稳定性。热稳定性是使用差示扫描量热(DSC)来测量。

[0055] 使用原代人类肝细胞(PHH),还展示A14针对来自HBV患者血浆样品的两个HBV临床株的强效中和活性。一种病毒是基因型B病毒,另一种病毒是基因型C病毒。在整个感染进程中使用商业试剂盒(自动生物诊断有限公司(Autobio Diagnostics Co.,Ltd.))每2天检查分泌至细胞培养物上清液的HBsAg或HBeAg。

[0056] A14与前-S1竞争结合至在细胞上表达的NTCP。A14以剂量依赖性方式有效地与前-S1(FITC标记的前-S1肽:m59)竞争结合至在HepG2细胞上表达的NTCP。

[0057] A14与代表6种不同组织的12个不同细胞系不具交叉反应性。此通过西方墨点(Western blotting)和免疫染色分析来分析。

[0058] A14具有针对在细胞表面上携载其表位的细胞和HBV产生细胞以及受感染细胞的抗体介导的细胞毒性(ADCC)活性。在ADCC分析中,A14的表位在CHO细胞表面上稳定表达,使用HBV产生DE19细胞和受感染的HepG2-hNTCP细胞作为靶细胞。使用人类NK细胞系(表达CD16(V158等位基因)和FcR $\gamma$ 链的NK92-M1)作为效应细胞。在A14或其Fc突变体存在下将效应细胞和靶细胞(E/T)以6:1的比率共培养6小时。通过使用来自普洛麦格(Promega)的LDH释放分析试剂盒测定细胞杀死。ADCC分析显示,A14展现表达表位的CHO细胞、HBV产生细胞和HBV感染的HepG2-hNTCP细胞、而非缺少表位表达的对照细胞、非HBV产生细胞和非HBV感染细胞的强特异性杀死。同时,缺少ADCC活性、但保留相同结合活性的A14 Fc突变体(D265A/N297A)不具ADCC活性。

[0059] ADCC活性为与A14具有相同或相似表位的抗体所共有,所述抗体包括2H5和其VH链改组衍生者:4、31、32、69、A14、A21、B103、B129、B139、B172,和VL链改组克隆编号8、20、20-m1、20-m2、20-m3,且具有不同表位的抗体(例如m36、71、76、T47、m150、m1Q)也可呈现ADCC活性;例如,m1Q也显示ADCC活性,其表位接近前S1上的A14表位的C末端。

[0060] A14保护小鼠免于HDV感染。先前揭露,支持HBV和HDV的病毒进入的限制小鼠NTCP(mNTCP)的分子决定簇位于mNTCP的残基84-87内。当残基84-87被人类NTCP对应物替代时,其可有效地支持细胞培养物中的病毒感染[16]。基于此,已建立可通过使用基因组编辑方法TALEN用hNTCP的相应残基替代mNTCP的残基84-87[17、18]支持HDV感染的小鼠模型(在FVB株背景下)。使用此小鼠模型,测试A14是否可保护小鼠免于HDV感染。以10mg/kg体重向具有mNTCP修饰纯合子的aa84-87的FVB小鼠(出生后9天龄)给予A14 mAb。在mAb给予后1小时,用HDV病毒激发小鼠。在HDV激发后第6天,杀死小鼠且在收集后立即将肝组织收获于液氮中。然后将小鼠肝样品均质化且通过Trizol®试剂溶解以提取总RNA。用Prime Script

RT-PCR试剂盒(塔克拉(Takara))将RNA样品反转录成cDNA。为量化HDV总RNA(基因组当量)和编辑的NTCP RNA拷贝,使用自20ng RNA获得的cDNA作为模板进行实时PCR分析。在ABI快速7500实时系统仪器(应用生物系统(Applied Biosystems),美国)上进行实时PCR。利用标准曲线计算编辑的NTCP和HDV病毒基因组当量拷贝且使用细胞GAPDH RNA作为内部对照。A14 mAb完全阻断HDV感染,而在对照组中HDV感染达到 $1-10 \times 10^6$ 个拷贝/20ng肝RNA。两组中的小鼠在肝组织中具有相当的NTCP mRNA拷贝。

[0061] A14在预防小鼠模型中保护小鼠免于HBV感染且在治疗小鼠模型中抑制HBV感染。使用移植有人类肝细胞的FRG (Fah<sup>-/-</sup>Rag2<sup>-/-</sup>IL2rg<sup>-/-</sup>)三敲除小鼠建立小鼠HBV感染模型[19、20]。FRG小鼠容许移植的人类肝细胞在小鼠肝中复制以形成具有高达98%人类肝细胞的嵌合肝,这是因为所述肝人类化FRG小鼠(FRGC)对HBV感染高度敏感。为测试A14的预防作用,将10只FRGC小鼠分成两组,每组5只小鼠。在HBV病毒激发之前通过每天单次IP给予向A14预防组小鼠注射15mg/kg剂量的A14,同时向对照组中的小鼠注射相同体积的PBS。在第0天时,通过尾静脉向所有小鼠各自注射 $10e9$  GE(基因组当量)HBV。为测试A14的治疗作用,在第0天时通过尾静脉用 $10e9$  GE/小鼠的HBV激发FRGC小鼠,在感染后第5天时,用恩替卡韦(entecavir, ETV)对照或A14或HBIG治疗小鼠。ETV是以0.1mg/kg每天经口给予;A14或HBIG分别是以20mg/kg和72mg/kg(40IU/kg)每3天通过I.P.注射给予。对于预防和治疗模型二者,每3天自所有小鼠收集血液样品用于测量血清中的HBsAg和HBV DNA效价。在实验结束时杀死小鼠,保存dpi35和肝组织用于HBsAg和HBcAg的免疫组织化学染色(IHC)。A14显示在预防模型中100%保护FRGC小鼠免于HBV感染;其还显示在治疗模型中显著抑制HBV感染。

[0062] 总之,结果明确展示A14 mAb是动物模型中强效的HDV和HBV进入抑制剂。A14mAb可用于替代HBIG来预防HDV和HBV感染。另一方面,小鼠中已建立HBV感染的A14治疗显著抑制HBV感染,另外A14显示针对HBV感染的细胞、而非非HBV感染细胞的特异性ADCC活性。这些结果指示,A14 mAb可与ETV组合治疗长期感染HBV的患者。由于A14阻断新病毒进入宿主细胞中且具有针对受感染细胞的ADCC活性,而ETV抑制病毒复制,所以A14与病毒复制抑制剂(例如ETV、拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adeфовir)、阿德福韦(tenоfovir)、替比夫定(telbivudine)或其它核苷酸和核苷酸类似物(NUC))的组合为患者提供新的治疗和预防选择且可实现较好的病毒血症控制和HBsAg减少。

[0063] 通过VL链改组改良A14亲和力和中和活性。为进一步改良A14活性,制备A14-VL链改组噬菌体展示文库,其中固定A14的VH且与VL链的文库配对。构筑的最终文库(A14VH/VL1ib)具有约 $3 \times 10^8$ 的大小。通过使用捕获于抗生蛋白链菌素偶联的磁M-280 Dynabeads®(生命技术)上的m47b肽作为靶,对A14VH/VL1ib文库进行两轮选择。通过ELISA针对与m47b的结合筛选196个克隆。所有克隆均呈阳性,但挑选24个具有最高OD450读数的克隆进行测序。鉴别出2个克隆编号8和编号20,其具有不同于A14的VL的VL链序列。将这两种抗体转化成全长人类IgG1且通过ELISA测试与m47b的结合。其均显示强于A14的与m47b的结合活性。在HBV(基因型D)的HBV中和分析中,编号8显示中和HBV感染的5倍改良,而编号20显示与A14相似的活性。编号20的VL(编号20-m1、20-m2、20-m3)的进一步诱变使其中和活性与A14相比改良约3-5倍,达到与编号8相似的水平。展示与A14相比,这些编号20突变体的HDV中和活性升高。因此,这些具有进一步改良活性的A14衍生的抗体可如上文所描述以与A14相似的方式单独或与病毒复制抑制剂组合使用。

## [0064] 参考文献

- [0065] 1. 哈尔森(Harrison), J.L. 等人, 噬菌体抗体文库的筛选(Screening of phage antibody libraries). 酶学方法(Methods Enzymol), 1996.267: 第83-109页。
- [0066] 2. 麦卡弗蒂(McCafferty), J. 等人, 噬菌体抗体: 展示抗体可变结构域的丝状噬菌体(Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains). 自然(Nature), 1990.348(6301): 第552-4页。
- [0067] 3. 颜(Yan), H. 等人, 牛磺胆酸钠共转运多肽是人类B型和D型肝炎病毒的无功能受体(Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus). E生命(Elife), 2012.1: 第e00049页。
- [0068] 4. 苏瑞,C等人, 试管内传染性δ型肝炎病毒的产生和用针对B型肝炎病毒前-S抗原的抗体中和(Production of infectious hepatitis delta virus in vitro and neutralization with antibodies directed against hepatitis B virus pre-S antigens). 病毒学杂志(J Virol), 1992.66(2): 第1241-5页。
- [0069] 5. 颜,H. 等人, B型和D型肝炎病毒的病毒进入和胆汁盐转运共享牛磺胆酸钠共转运多肽上的共有分子决定簇(Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide). 病毒学杂志, 2014.88(6): 第3273-84页。
- [0070] 6. 洪(Hong), H.J. 等人, 黑猩猩中抗前S1人类化抗体对B型肝炎病毒感染的体内中和(In vivo neutralization of hepatitis B virus infection by an anti-preS1 humanized antibody in chimpanzees). 病毒学(Virology), 2004.318(1): 第134-41页。
- [0071] 7. 如(Ryu), C.J. 等人, 在用重组前S1肽免疫后产生的针对B型肝炎病毒前S1的小鼠单克隆抗体(Mouse monoclonal antibodies to hepatitis B virus preS1 produced after immunization with recombinant preS1 peptide). 杂交瘤(Hybridoma), 2000.19(2): 第185-9页。
- [0072] 8. 奇(Chi), S.W. 等人, 广泛中和抗B型肝炎病毒抗体揭露互补决定区H3开盖机制(Broadly neutralizing anti-hepatitis B virus antibody reveals a complementarity determining region H3 lid-opening mechanism). 美国国家科学院院刊(Proc Natl Acad Sci USA), 2007.104(22): 第9230-5页。
- [0073] 9. 奥特威诺斯基(Otwinowski), Z. 和W.米诺(Minor), 以振动模式收集的X射线衍射数据的处理(Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode). 酶学方法, 1997.276: 第307-326页。
- [0074] 10. 麦考(McCoy), A.J. 等人, 相位器结晶软件(Phaser crystallographic software). 结晶学应用杂志(J Appl Crystallogr), 2007.40(Pt 4): 第658-674页。
- [0075] 11. 麦考, A.J., 通过分子置换与相位器解出蛋白复合物的结构(Solving structures of protein complexes by molecular replacement with Phaser). 晶体学报D生物晶体学(Acta Crystallogr D Biol Crystallogr), 2007.63(Pt 1): 第32-41页。
- [0076] 12. 乔丹(Jordan), J.B. 等人, 海帕西啉重新审视、二硫桥连接性、动力学和结构(Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure). 生物化学杂志(J Biol Chem), 2009.284(36): 第24155-67页。

- [0077] 13.阿达穆(Adams),P.D.等人,PHENIX:全面的基于Python的大分子结构解出系统(PHENIX:a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution).晶体学报D生物晶体学,2010.66(Pt 2):第213-21页。
- [0078] 14.埃姆斯(Emsley),P.和K.卡坦(Cowtan),Coot:分子图形学的模型构建工具(Coot:model-building tools for molecular graphics).晶体学报D生物晶体学,2004.60(Pt 12Pt 1):第2126-32页。
- [0079] 15.拉维(Lovell),S.C.等人,通过Calpha几何学: $\phi$ 、 $\psi$ 和Cbeta偏差的结构验证(Structure validation by Calpha geometry:phi,psi and Cbeta deviation).蛋白质(Proteins),2003.50(3):第437-50页。
- [0080] 16.颜,H.等人,小鼠牛磺胆酸钠共转运多肽中的B型和D型肝炎病毒进入限制的分子决定簇(Molecular determinants of hepatitis B and D virus entry restriction in mouse sodium taurocholate cotransporting polypeptide).病毒学杂志,2013.87(14):第7977-91页。
- [0081] 17.莫斯科(Moscou),M.J.和A.J.波诺维(Bogdanove),简单密码管控TAL效应物对DNA的识别(A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors).科学(Science),2009.326(5959):第1501页。
- [0082] 18.波池(Boch),J.等人,破坏TAL型III效应物的DNA结合特异性的代码(Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors).科学,2009.326(5959):第1509-12页。
- [0083] 19.斯特伦(Strom),S.C.、J.戴维拉(Davila)和M.格瑞皮(Grompe),具有人类化肝的嵌合小鼠:研究药物代谢、分泌和毒性的工具(Chimeric mice with humanized liver: tools for the study of drug metabolism,excretion,and toxicity).分子生物学方法(Methods Mol Biol),2010.640:第491-509页。
- [0084] 20.比斯格(Bissig),K.D.等人,人类肝嵌合小鼠提供B型和C型肝炎病毒感染和治疗的模型(Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment).临床研究杂志(J Clin Invest),2010.120(3):第924-30页。
- [0085] 衍生自幼稚文库的7种抗体的抗体序列
- [0086] m36
- [0087] m36 VH DNA:  
CAAGTTCCTTTATGTGCTGTCTCATCATTTTGGCAAGAATTCGCCACCATGAAACATCTGTGGT  
TCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGG  
GGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTT  
GATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTA  
[0088] TTAGTTGGAATAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG  
AGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTG  
TATTACTGTGCAAAAACGTCTACGGGGGGGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA  
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:01)
- [0089] m36 VL DNA:

- [0090] CAGCCTGTGCTGACTCAATCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTTCTGGAAACACTTCCAACATCGGAAGTTATTATGCATACTGGTATCAGCAACTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATGATAATAATCAGCGCCCTCGGGGATCCCTGCCCGATTCTCT  
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCAG  
ATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGT  
CACCGTCCTA (SEQ ID NO:02)
- [0091] m36 VH氨基酸:
- [0092] QMQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSV  
KGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKTSYGGAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID  
NO:03)
- [0093] m36 VL氨基酸:
- [0094] QPVLTSASASGTPGQRVTISCSGNTSNIGSYAYWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPARFS  
GSKSGTSASLAISGLQSEADYCATWDDSLNGPVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:04)
- [0095] 71:
- [0096] 71 VH DNA:
- [0097] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT  
GCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAGGCTACTATATACATTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA  
AGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAACTATGCACAGAAGTTT  
CAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGGACGGCCTACATGGAAGTGGAGTACAC  
TGACATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGAAGGAAGGGGCGGCATGGACGTCTG  
GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:05)
- [0098] 71 VL DNA:
- [0099] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCT  
CCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTTGGATTGGTACCTGCA  
GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCT  
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG  
AGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTCTACAACCTCCCATCACCTTCGGCCAGGGGAC  
ACGACTGGAGATTTAA (SEQ ID NO:06)
- [0100] 71 VH氨基酸:
- [0101] QVQLVESGAEVKPKPGASVKVSKASGYFTGYIHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSSGGTNYAQKF  
QGRVTMTRDTSIRIAYMELSTLTSSDDTAVYYCAREGRGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:07)
- [0102] 71 VL氨基酸:
- [0103] DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSNRASGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGLQPPITFGQTRLEIK (SEQ ID NO:08)
- [0104] 76:
- [0105] 76 VH DNA:
- [0106] GAGGTGCAGCTGTTGGAGACCGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT  
GTGCAGCCTCTGGATCACCTTACAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA  
GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTG  
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC  
TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGG  
GACAAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:09)
- [0107] 76 VL DNA:

- [0108] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCT  
CCTGCAGGTCTAGTCACAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGTTTCACCA  
GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGTTTTCTAATCGGGACTTTGGGGTCCCA  
GACAGATTGAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGACTTCACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCTG  
AGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCCTGGGACGTTTCGGCCAGGGGAC  
CAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO:10)
- [0109] 76 VH氨基酸:
- [0110] EVQLLETGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV  
KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGAFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID  
NO:11)
- [0111] 76 VL氨基酸:
- [0112] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSSHSLVYSDGNTYLSWFHQRPQSPRRLIYKVSNRDFGVP  
DRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQGTHTWPGTFGQGTKLDIK (SEQ ID NO:12)
- [0113] T47:
- [0114] T47 VHDNA:
- [0115] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCTCCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCCAGCAACAGTGTGTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTCTCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGAGCTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAAGAGCCGATGGTTTCGGCAGG  
GGGAGGGTATGACCAGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCCTCTCTTCA (SEQ ID NO:13)
- [0116] T47 VL DNA:
- [0117] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCA  
AATGCAAGTCCAGTCAGTCTATTTTATACAGGTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA  
ACACAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGT  
CCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGCCTGCAGG  
CTGAAGATGTGGCGGTTTATTACTGTCAGCAATATTATACTACTCCTCAGACTTTTGGCCAGGG  
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:14)
- [0118] T47 VH氨基酸:
- [0119] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSSLCAISGDSVSSNSVAWNWIRQSPSRGLEWLGRIYYRSKQWYNDYA  
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLSSVTPEDTAVYYCARADGSRGGGYDQWGQGLVTVSS (SEQ  
ID NO:15)
- [0120] T47 VL氨基酸:
- [0121] DIVMTQSPDSLAVSLGERATIKCKSSQSILYRSNNKNYLAWYQHKPGQPPKLLISWASTRESGV  
PDRFSGSGSGTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQYYTTPQTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
- [0122] m1Q
- [0123] m1Q VH DNA
- [0124] CAGGTCCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT  
GTGCAGCCTCTGGATTACCTTACAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA  
GGGGCTGGAGCAGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGTAGACTCCGTG  
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC  
TGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATCTACATACGGTATGGACGTCTGGGG  
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:17)
- [0125] m1Q-VL DNA

- [0126] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGTCGGCCTCCATCT  
CCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGTTTCAGCA  
GAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAATCGGGACTCCGGGGTCCCA  
GACAGATTGAGCGGCAGTGGGTGAGACTGATTTACACTGGAAATCAGCAGGGTGGAGCCG  
AGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAA  
GCTGGATATCAAA (SEQ ID NO:18)
- [0127] m1Q VH氨基酸:
- [0128] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEQVAVISYDGSNKYYVDSV  
KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTYGMVWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:19)
- [0129] m1Q Vk氨基酸:
- [0130] DVVMTQSPLSLPVTLGQSASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVP  
DRFSGSGSDTDFTLEISRVEAEDVGIYYCMQGTHTHWTFGQGTKLDIK (SEQ ID NO:20)
- [0131] 2H5:
- [0132] 2H5 VH DNA:
- [0133] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGGCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCC  
TTCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGCATAATGATTATGCA  
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCAGC  
TGAACCTGTGACCCCCGAAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGCGCGGCCAGATGGGAGCTTT  
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)
- [0134] 2H5 VL DNA:
- [0135] CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTTATTATGTATACTGGTACCAGCAATTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT  
GGTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGTGAGTCTATGACAGCAGCTGAGTGGTGTGATATTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:22)
- [0136] 2H5 VH氨基酸:
- [0137] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCGISGDSVSSKSAAWNWIQSPSRGLEWLGRTYYRSKWHNDYA  
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVIPEDTAVYYCARGQMGLDVGWQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:23)
- [0138] 2H5 VL氨基酸:
- [0139] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYVYVYQQFPGTAPKLLIYGNNQRPSGVPDRFS  
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGVIFFGGTKLTVL (SEQ ID NO:24)
- [0140] m150
- [0141] m150 VH DNA:
- [0142] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT  
GTGCAGCCTCTGGATCACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA  
GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG  
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC  
TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTTGGTGGCTGGTTCGAAGTGCTTTTGA  
TATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:25)
- [0143] m150 VK DNA:
- [0144] GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT  
CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC  
TCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGC

- [0145] AGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTT  
ATTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT  
TAAA (SEQ ID NO:26)
- [0146] m150 VH氨基酸:
- [0147] EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV  
KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVAGRSAFDIWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:27)
- [0148] m150 VK氨基酸:
- [0149] EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG  
SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPITFGQGTTRLEIK (SEQ ID NO:28)
- [0150] 衍生自2H5 VH链改组文库选择的10个抗体的抗体序列。应注意,这些抗体具有与  
2H5相同的VL序列,因此下文仅列示这些抗体的VH序列。
- [0151] 编号4
- [0152] 编号4 VH DNA:
- [0153] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGTACTTGGAAGTGGATCAGGGAGTCTCC  
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGCAGGACATACTATAGGTCCAAGTGGTTTAAATGATTATGCA  
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCAGC  
TAAACTCTGTGACTCCCAGGACAGGGGTGTCTATTACTGCGCACGCGCCAAGATGGGAGGTAT  
GGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:29)
- [0154] 编号4 VH氨基酸:
- [0155] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCGISGDSVSSSKSVTWNWIREPTGGLEWLGRITYYRSKWFNDYA  
VSVKSRIIVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:30)
- [0156] 编号31 VH DNA:
- [0157] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTTTATTACTGTACAAGACAGAGTTGGCACGGTAT  
GGAAGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:31)
- [0158] 编号31 VH氨基酸:
- [0159] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKQWYNDYA  
VSVKSRIITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCTRQSWHGMEVWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:32)
- [0160] 编号32 VH DNA:
- [0161] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACTCAGACACATCGAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGAGTATAGCAACAGGTAC  
TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:33)
- [0162] 编号32 VH氨基酸:
- [0163] QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKQWYNDYA  
VSVKSRIITINSDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSIAITGTDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID  
NO:34)

- [0164] 编号32 VH DNA:  
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGATGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGTAGCCGTGCTACTTGGAAGTGGATCAGGGAGTCTCC  
AACGGGAGGCCTTGAGTGGCTGGGCAGGACATACTATAGGTCCAAGTGGTTAATGATTATGCA  
[0165] GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACTGTCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCAGC  
TAACTCTGTGACTCCCAGGACAGGGGTGTCTATTACTGCGCACGCGCCAAGATGGGAGGTAT  
GGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:35)
- [0166] 编号69 VH氨基酸:  
QVQLQQSGPGLMKPSQTLISLTCAISGDSVSSSRATWNWIRESPTGGLEWLGRTYYRSKWFNDYA  
[0167] VSVKSRI TVNPDTSKNQFSLQLNSVTPEDRGVYYCARAKMGGMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID  
NO:36)
- [0168] A14 VH DNA:  
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
[0169] GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGA ACTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACACGTTGGGGTAT  
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACTGTCTCCTCA (SEQ ID NO:37)
- [0170] A14 VH氨基酸:  
QVQLQQSGPGLVKPSQTLISLTCAISGDSVSSNSAAWN WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK WYNDYA  
[0171] VSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTRWGM DVWGQGLTVTVSS (SEQ ID  
NO:38)
- [0172] A21 VH DNA:  
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
[0173] GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGA ACTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGCGAAAGTGTACGGTGT  
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:39)
- [0174] A21 VH氨基酸:  
QVQLQQSGPGLVKPSQTLISLTCAISGDSVSSNSAAWN WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK WYNDYA  
[0175] VSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARKVYGV DVWGQGT TVTVSS (SEQ ID  
NO:40)
- [0176] B103 VH DNA:  
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGGCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAAGAGTGCCACTTGGAAGTGGGTCAGGCAGTCCGC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAGGTGGTTAATGATTATGCA  
[0177] GTGTCTGTGAAAAGTCGAATAACCGTCAAGCCAGACACATCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCAAT  
TAAATTCTGTGAGTCCCAGGACACGGCTATCTATTACTGTGCACGCGGCAACATGGGAGCTAT  
GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:41)
- [0178] B103 VH氨基酸:  
QVQLQQSGPGLVKPSQTLISLTGCGISGDSVSSKSATWNWVRQSASRGLEWLGRTYYRSRWFNDYA  
[0179] VSVKSRI TVKPDTSKNQFSLQLNSVSPEDTAIYYCARGNMGAMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID  
NO:42)
- [0180] B129 VH DNA:

- [0181] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCAGGACTGCTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGGGTCTCTAGCAATAGAGCTGCTTGGAAGTGGGTACAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTCTCTGTAAAAAGTCGAGTGACCATCAGCCCAGACGCATCCAAGAACCAAGTCTCCCTGCAGC  
TGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGTACAGCTATGGGTGA  
CGCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:43)
- [0182] B129 VH氨基酸:
- [0183] QVQLQQSGPGLLKPSQTLTLTCAISGDRVSSNRAAWNVRQSPSRGLEWLGRYYRSQWYNDYA  
VSVKSRVTISPDASKNQVSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTAMGDAWQGLTVTVSS (SEQ ID  
NO:44)
- [0184] B139 VH DNA:
- [0185] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCACACTCACCT  
GTGTCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTTTCTCTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAAGCCTCCAACGGTTT  
TGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:45)
- [0186] B139 VH氨基酸:
- [0187] QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCVISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKQWYNDYA  
VSLKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQASNGFDIWGQGMVTVSS (SEQ ID  
NO:46)
- [0188] B172 VH DNA:
- [0189] CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCT  
GTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCC  
ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGATTATGCA  
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGC  
TGAAGTCTGTGACTCCCAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGACAGGGGACGACAGGCTT  
TGACTACTGGGGCCAGGGAACCACGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:47)
- [0190] B172 VH氨基酸:
- [0191] QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKQWYNDYA  
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGTTFDFYWGQGTIVTVSS (SEQ ID  
NO:48)
- [0192] 衍生自A14 VL链改组文库选择的两个抗体的抗体序列。应注意,这些抗体具有与  
A14相同的VH序列,因此下文仅列示这两个抗体的VL序列。
- [0193] 编号8 VL DNA:
- [0194] CAGTCTGTCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCT  
GCTCTGGAAGCAGTCCAACATTGGGAATTATTATGTGTCCTGGTACCAGCACCTCCCAGGAAC  
AGCCCCAAACTCCTCATTATGACAATGCTAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCT  
GGTCCAAGTCTGGCACGTAGCCACCCTGGGCATCACTGGGCTCCGGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGCCAGTCTATGACAATAGCCTTAGTGGTTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:49)
- [0195] 编号8 VL氨基酸:
- [0196] QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNYYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNAKRPSGIPDRFS  
GSKSGTSATLGITGLRAEDEADYCYQSYDNSLSGLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:50)
- [0197] 编号20 VL DNA:

- [0198] CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTAAGTATGTATACTGGTACCAGCGGCTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT  
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:51)
- [0199] 编号20 VL氨基酸:
- [0200] QSVLTQPPSASGTPGQRVTIISCSGTSSNIGSKYVYVYQRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS  
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:52)
- [0201] 编号20-m1 VL DNA:
- [0202] CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTTCTATGTATACTGGTACCAGCGGCTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT  
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:53)
- [0203] 编号20-m1 VL氨基酸:
- [0204] QSVLTQPPSASGTPGQRVTIISCSGTSSNIGSFYVYVYQRLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS  
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:54)
- [0205] 编号20-m2 VL DNA:
- [0206] CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTTCTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT  
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:55)
- [0207] 编号20-m2 VL氨基酸:
- [0208] QSVLTQPPSASGTPGQRVTIISCSGTSSNIGSFYVYVYQQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS  
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:56)
- [0209] 编号20-m3 VL DNA:
- [0210] CAGTCTGTGTTGACGCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTT  
GTTCTGGAACCAGCTCCAACATCGGAAGTTACTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAAC  
GGCCCCAAACTCCTCATCTATACTAATGATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGCCCGATTCTCT  
GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTG  
ATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGCGTGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT  
GACCGTCCTA (SEQ ID NO:57)
- [0211] 编号20-m3 VL氨基酸:
- [0212] QSVLTQPPSASGTPGQRVTIISCSGTSSNIGSYVYVYQQLPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPARFS  
GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLRAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:58)



[0039]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0040]	35 40 45
[0041]	Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[0042]	50 55 60
[0043]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[0044]	65 70 75 80
[0045]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[0046]	85 90 95
[0047]	Ala Lys Thr Ser Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
[0048]	100 105 110
[0049]	Met Val Thr Val Ser Ser
[0050]	115
[0051]	<210> 4
[0052]	<211> 110
[0053]	<212> PRT
[0054]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0055]	<400> 4
[0056]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[0057]	1 5 10 15
[0058]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Thr Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
[0059]	20 25 30
[0060]	Tyr Ala Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[0061]	35 40 45
[0062]	Ile Tyr Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
[0063]	50 55 60
[0064]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[0065]	65 70 75 80
[0066]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
[0067]	85 90 95
[0068]	Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
[0069]	100 105 110
[0070]	<210> 5
[0071]	<211> 351
[0072]	<212> DNA
[0073]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0074]	<400> 5
[0075]	caggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[0076]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tacattgggt gcgacaggcc 120
[0077]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180

[0078] gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag gacggcctac 240  
 [0079] atggaactga gtacactgac atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagaagga 300  
 [0080] aggggcggca tggacgtctg gggccaaggg accacgggtca cegtctcctc a 351  
 [0081] <210> 6  
 [0082] <211> 336  
 [0083] <212> DNA  
 [0084] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0085] <400> 6  
 [0086] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60  
 [0087] atctcctgca ggtctagtca gacgctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120  
 [0088] tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180  
 [0089] tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240  
 [0090] agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtct acaacctccc 300  
 [0091] atcaccttcg gccaggggac acgactggag attaaa 336  
 [0092] <210> 7  
 [0093] <211> 117  
 [0094] <212> PRT  
 [0095] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0096] <400> 7  
 [0097] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 [0098] 1 5 10 15  
 [0099] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 [0100] 20 25 30  
 [0101] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 [0102] 35 40 45  
 [0103] Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 [0104] 50 55 60  
 [0105] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Arg Thr Ala Tyr  
 [0106] 65 70 75 80  
 [0107] Met Glu Leu Ser Thr Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0108] 85 90 95  
 [0109] Ala Arg Glu Gly Arg Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 [0110] 100 105 110  
 [0111] Val Thr Val Ser Ser  
 [0112] 115  
 [0113] <210> 8  
 [0114] <211> 112  
 [0115] <212> PRT  
 [0116] <213> 智人(Homo sapiens)

[0117] <400> 8  
 [0118] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 [0119] 1 5 10 15  
 [0120] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser  
 [0121] 20 25 30  
 [0122] Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 [0123] 35 40 45  
 [0124] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 [0125] 50 55 60  
 [0126] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 [0127] 65 70 75 80  
 [0128] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly  
 [0129] 85 90 95  
 [0130] Leu Gln Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 [0131] 100 105 110  
 [0132] <210> 9  
 [0133] <211> 342  
 [0134] <212> DNA  
 [0135] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0136] <400> 9  
 [0137] gaggtgcagc tgttgagac cgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 [0138] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 [0139] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180  
 [0140] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 [0141] ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtgggtgct 300  
 [0142] tttgatatct ggggcccaagg gacaatggtc accgtctctt ca 342  
 [0143] <210> 10  
 [0144] <211> 336  
 [0145] <212> DNA  
 [0146] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0147] <400> 10  
 [0148] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaca gccggcctcc 60  
 [0149] atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120  
 [0150] tttcaccaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taatcgggac 180  
 [0151] tttgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgacttcac actgaagatc 240  
 [0152] agcagggtgg aggctgagga tgttgagtt tattactgca tgcaaggtag aactggcct 300  
 [0153] gggacgttcg gccaggggac caaactggat atcaaa 336  
 [0154] <210> 11  
 [0155] <211> 114

[0156] <212> PRT  
 [0157] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0158] <400> 11  
 [0159] Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 [0160] 1 5 10 15  
 [0161] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 [0162] 20 25 30  
 [0163] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 [0164] 35 40 45  
 [0165] Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 [0166] 50 55 60  
 [0167] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 [0168] 65 70 75 80  
 [0169] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0170] 85 90 95  
 [0171] Ala Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val  
 [0172] 100 105 110  
 [0173] Ser Ser  
 [0174] <210> 12  
 [0175] <211> 112  
 [0176] <212> PRT  
 [0177] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0178] <400> 12  
 [0179] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
 [0180] 1 5 10 15  
 [0181] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val Tyr Ser  
 [0182] 20 25 30  
 [0183] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 [0184] 35 40 45  
 [0185] Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Phe Gly Val Pro  
 [0186] 50 55 60  
 [0187] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 [0188] 65 70 75 80  
 [0189] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly  
 [0190] 85 90 95  
 [0191] Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys  
 [0192] 100 105 110  
 [0193] <210> 13  
 [0194] <211> 369

[0195] <212> DNA  
 [0196] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0197] <400> 13  
 [0198] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0199] tcctgtgcca tctccgggga cagtgtctcc agcaacagtg ttgcttggaa ctggatcagg 120  
 [0200] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0201] aatgattatg cagtctctgt gaaaagtcca ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
 [0202] cagttctccc tgcagctgag ctctgtgact cccgaggaca cggctgtata ttactgtgca 300  
 [0203] agagccgatg gttcgcgagg gggagggtat gaccagtggg gccaggaac cctggtcacc 360  
 [0204] gtctcttca 369  
 [0205] <210> 14  
 [0206] <211> 339  
 [0207] <212> DNA  
 [0208] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0209] <400> 14  
 [0210] gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60  
 [0211] atcaaatgca agtccagtc gtctatttta tacaggcca acaataagaa ctacttagct 120  
 [0212] tggtaccaac acaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctaccgg 180  
 [0213] gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
 [0214] atcaacagcc tgcaggctga agatgtggcg gtttattact gtcagcaata ttatactact 300  
 [0215] cctcagactt ttggccaggg gaccaagtg gagatcaaa 339  
 [0216] <210> 15  
 [0217] <211> 123  
 [0218] <212> PRT  
 [0219] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0220] <400> 15  
 [0221] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0222] 1 5 10 15  
 [0223] Thr Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0224] 20 25 30  
 [0225] Ser Val Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0226] 35 40 45  
 [0227] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0228] 50 55 60  
 [0229] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0230] 65 70 75 80  
 [0231] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0232] 85 90 95  
 [0233] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asp Gly Ser Arg Gly Gly Gly Tyr Asp Gln

[0234]	100	105	110
[0235]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0236]	115	120	
[0237]	<210> 16		
[0238]	<211> 113		
[0239]	<212> PRT		
[0240]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0241]	<400> 16		
[0242]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[0243]	1 5 10 15		
[0244]	Glu Arg Ala Thr Ile Lys Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Arg		
[0245]	20 25 30		
[0246]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln		
[0247]	35 40 45		
[0248]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[0249]	50 55 60		
[0250]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[0251]	65 70 75 80		
[0252]	Ile Asn Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[0253]	85 90 95		
[0254]	Tyr Tyr Thr Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
[0255]	100 105 110		
[0256]	Lys		
[0257]	<210> 17		
[0258]	<211> 348		
[0259]	<212> DNA		
[0260]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0261]	<400> 17		
[0262]	caggtccagt tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60		
[0263]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120		
[0264]	ccaggcaagg ggctggagca ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180		
[0265]	gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240		
[0266]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatctaca 300		
[0267]	tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctca 348		
[0268]	<210> 18		
[0269]	<211> 333		
[0270]	<212> DNA		
[0271]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0272]	<400> 18		

[0273] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gtcggcctcc 60  
 [0274] atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120  
 [0275] tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taatcgggac 180  
 [0276] tccggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcagaca ctgatttcac actggaaatc 240  
 [0277] agcagggtgg aggccgagga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtag aactgggtgg 300  
 [0278] acgttcggcc aagggaccaa gctggatata aaa 333  
 [0279] <210> 19  
 [0280] <211> 116  
 [0281] <212> PRT  
 [0282] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0283] <400> 19  
 [0284] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 [0285] 1 5 10 15  
 [0286] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 [0287] 20 25 30  
 [0288] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gln Val  
 [0289] 35 40 45  
 [0290] Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
 [0291] 50 55 60  
 [0292] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 [0293] 65 70 75 80  
 [0294] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0295] 85 90 95  
 [0296] Ala Arg Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
 [0297] 100 105 110  
 [0298] Thr Val Ser Ser  
 [0299] 115  
 [0300] <210> 20  
 [0301] <211> 111  
 [0302] <212> PRT  
 [0303] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0304] <400> 20  
 [0305] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
 [0306] 1 5 10 15  
 [0307] Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
 [0308] 20 25 30  
 [0309] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 [0310] 35 40 45  
 [0311] Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

[0312]	50	55	60	
[0313]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile			
[0314]	65	70	75	80
[0315]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
[0316]		85	90	95
[0317]	Thr His Trp Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys			
[0318]		100	105	110
[0319]	<210> 21			
[0320]	<211> 360			
[0321]	<212> DNA			
[0322]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0323]	<400> 21			
[0324]	caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctgcagac cctctcactc	60		
[0325]	acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ctgcttggaa ctggatcagg	120		
[0326]	cagtcccctt cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggcat	180		
[0327]	aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240		
[0328]	cagttttccc tgcagctgaa ctctgtgacc cccgaagaca cggctgtgta ttattgtgcg	300		
[0329]	cgcgccaga tgggagcttt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca	360		
[0330]	<210> 22			
[0331]	<211> 330			
[0332]	<212> DNA			
[0333]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0334]	<400> 22			
[0335]	cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60		
[0336]	tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agttattatg tatactggta ccagcaattc	120		
[0337]	ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat ggtaataatc agcggccctc aggggtccct	180		
[0338]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag	240		
[0339]	gctgaggatg aggctgatta ttactgtcag tcctatgaca gcagcctgag tgggtgtgata	300		
[0340]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330		
[0341]	<210> 23			
[0342]	<211> 120			
[0343]	<212> PRT			
[0344]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0345]	<400> 23			
[0346]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
[0347]	1	5	10	15
[0348]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys			
[0349]		20	25	30
[0350]	Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu			

[0351]	35	40	45
[0352]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp His Asn Asp Tyr Ala		
[0353]	50	55	60
[0354]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn		
[0355]	65	70	75
[0356]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val		
[0357]	85	90	95
[0358]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gln Met Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[0359]	100	105	110
[0360]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0361]	115	120	
[0362]	<210> 24		
[0363]	<211> 110		
[0364]	<212> PRT		
[0365]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0366]	<400> 24		
[0367]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln		
[0368]	1	5	10
[0369]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr		
[0370]	20	25	30
[0371]	Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu		
[0372]	35	40	45
[0373]	Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
[0374]	50	55	60
[0375]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln		
[0376]	65	70	75
[0377]	Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu		
[0378]	85	90	95
[0379]	Ser Gly Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[0380]	100	105	110
[0381]	<210> 25		
[0382]	<211> 357		
[0383]	<212> DNA		
[0384]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0385]	<400> 25		
[0386]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60		
[0387]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccagget 120		
[0388]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180		
[0389]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240		

[0390] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggttggtg 300  
 [0391] gctggtcgaa gtgcttttga tatctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357  
 [0392] <210> 26  
 [0393] <211> 324  
 [0394] <212> DNA  
 [0395] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0396] <400> 26  
 [0397] gaaattgtgc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 [0398] ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 [0399] ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 [0400] aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 [0401] gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgat caccttcggc 300  
 [0402] caagggacac gactggagat taaa 324  
 [0403] <210> 27  
 [0404] <211> 119  
 [0405] <212> PRT  
 [0406] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0407] <400> 27  
 [0408] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 [0409] 1 5 10 15  
 [0410] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 [0411] 20 25 30  
 [0412] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 [0413] 35 40 45  
 [0414] Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 [0415] 50 55 60  
 [0416] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 [0417] 65 70 75 80  
 [0418] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0419] 85 90 95  
 [0420] Ala Arg Leu Val Ala Gly Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
 [0421] 100 105 110  
 [0422] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 [0423] 115  
 [0424] <210> 28  
 [0425] <211> 108  
 [0426] <212> PRT  
 [0427] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0428] <400> 28

[0429] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 [0430] 1 5 10 15  
 [0431] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 [0432] 20 25 30  
 [0433] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 [0434] 35 40 45  
 [0435] Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 [0436] 50 55 60  
 [0437] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 [0438] 65 70 75 80  
 [0439] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro  
 [0440] 85 90 95  
 [0441] Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 [0442] 100 105  
 [0443] <210> 29  
 [0444] <211> 360  
 [0445] <212> DNA  
 [0446] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0447] <400> 29  
 [0448] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0449] acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ttacttggaa ctggatcagg 120  
 [0450] gagtctccaa cgggaggcct tgagtggctg ggcaggacat actataggtc caagtggttt 180  
 [0451] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataactgtca acccagacac atccaagaac 240  
 [0452] cagttttccc tgcagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcgca 300  
 [0453] cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtctgg ggccagggga ccacggtcac cgtctcttca 360  
 [0454] <210> 30  
 [0455] <211> 120  
 [0456] <212> PRT  
 [0457] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0458] <400> 30  
 [0459] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0460] 1 5 10 15  
 [0461] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys  
 [0462] 20 25 30  
 [0463] Ser Val Thr Trp Asn Trp Ile Arg Glu Ser Pro Thr Gly Gly Leu Glu  
 [0464] 35 40 45  
 [0465] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala  
 [0466] 50 55 60  
 [0467] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

[0468]	65	70	75	80
[0469]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Arg Gly Val			
[0470]		85	90	95
[0471]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Met Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln			
[0472]		100	105	110
[0473]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0474]		115	120	
[0475]	<210> 31			
[0476]	<211> 360			
[0477]	<212> DNA			
[0478]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0479]	<400> 31			
[0480]	caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc	60		
[0481]	acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg	120		
[0482]	cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat	180		
[0483]	aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac	240		
[0484]	cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgttta ttactgtaca	300		
[0485]	agacagagtt ggcacggtat ggaagtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca	360		
[0486]	<210> 32			
[0487]	<211> 120			
[0488]	<212> PRT			
[0489]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0490]	<400> 32			
[0491]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
[0492]	1	5	10	15
[0493]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn			
[0494]		20	25	30
[0495]	Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu			
[0496]		35	40	45
[0497]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala			
[0498]		50	55	60
[0499]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn			
[0500]	65	70	75	80
[0501]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val			
[0502]		85	90	95
[0503]	Tyr Tyr Cys Thr Arg Gln Ser Trp His Gly Met Glu Val Trp Gly Gln			
[0504]		100	105	110
[0505]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[0506]		115	120	

[0507] <210> 33  
 [0508] <211> 360  
 [0509] <212> DNA  
 [0510] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0511] <400> 33  
 [0512] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0513] acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
 [0514] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0515] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca actcagacac atcgaagaac 240  
 [0516] cagttctccc tgcagctgaa gtctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300  
 [0517] aggagtatag caacaggtac tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360  
 [0518] <210> 34  
 [0519] <211> 120  
 [0520] <212> PRT  
 [0521] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0522] <400> 34  
 [0523] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0524] 1 5 10 15  
 [0525] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0526] 20 25 30  
 [0527] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0528] 35 40 45  
 [0529] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0530] 50 55 60  
 [0531] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Ser Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0532] 65 70 75 80  
 [0533] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0534] 85 90 95  
 [0535] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Ala Thr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln  
 [0536] 100 105 110  
 [0537] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 [0538] 115 120  
 [0539] <210> 35  
 [0540] <211> 360  
 [0541] <212> DNA  
 [0542] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0543] <400> 35  
 [0544] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgatgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0545] acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agtagccgtg ctacttgga ctggatcagg 120

[0546] gagtctccaa cgggaggcct tgagtggctg ggcaggacat actataggtc caagtggttt 180  
 [0547] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataactgtca acccagacac atccaagaac 240  
 [0548] cagttttccc tgcagctaaa ctctgtgact cccgaggaca ggggtgtcta ttactgcgca 300  
 [0549] cgcgccaaga tgggaggtat ggacgtctgg ggccagggga ccacggtcac cgtctcctca 360  
 [0550] <210> 36  
 [0551] <211> 120  
 [0552] <212> PRT  
 [0553] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0554] <400> 36  
 [0555] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Gln  
 [0556] 1 5 10 15  
 [0557] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser  
 [0558] 20 25 30  
 [0559] Arg Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Glu Ser Pro Thr Gly Gly Leu Glu  
 [0560] 35 40 45  
 [0561] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Phe Asn Asp Tyr Ala  
 [0562] 50 55 60  
 [0563] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0564] 65 70 75 80  
 [0565] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Arg Gly Val  
 [0566] 85 90 95  
 [0567] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Met Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 [0568] 100 105 110  
 [0569] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 [0570] 115 120  
 [0571] <210> 37  
 [0572] <211> 360  
 [0573] <212> DNA  
 [0574] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0575] <400> 37  
 [0576] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0577] acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120  
 [0578] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0579] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
 [0580] cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300  
 [0581] agaggaacac gttggggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccctggtcac tgtctcctca 360  
 [0582] <210> 38  
 [0583] <211> 120  
 [0584] <212> PRT

[0585] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0586] <400> 38  
 [0587] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0588] 1 5 10 15  
 [0589] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0590] 20 25 30  
 [0591] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0592] 35 40 45  
 [0593] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0594] 50 55 60  
 [0595] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0596] 65 70 75 80  
 [0597] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0598] 85 90 95  
 [0599] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Arg Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 [0600] 100 105 110  
 [0601] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 [0602] 115 120  
 [0603] <210> 39  
 [0604] <211> 360  
 [0605] <212> DNA  
 [0606] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0607] <400> 39  
 [0608] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0609] acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
 [0610] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0611] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
 [0612] cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300  
 [0613] agagcgaaag tgtacggtgt ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360  
 [0614] <210> 40  
 [0615] <211> 120  
 [0616] <212> PRT  
 [0617] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0618] <400> 40  
 [0619] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0620] 1 5 10 15  
 [0621] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0622] 20 25 30  
 [0623] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

[0624]	35	40	45
[0625]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala		
[0626]	50	55	60
[0627]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn		
[0628]	65	70	75
[0629]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val		
[0630]	85	90	95
[0631]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Val Tyr Gly Val Asp Val Trp Gly Gln		
[0632]	100	105	110
[0633]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0634]	115	120	
[0635]	<210> 41		
[0636]	<211> 360		
[0637]	<212> DNA		
[0638]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0639]	<400> 41		
[0640]	caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc	60	
[0641]	acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agcaagagtg ccacttggaa ctgggtcagg	120	
[0642]	cagtccgcat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caggtggttt	180	
[0643]	aatgattatg cagtgtctgt gaaaagtcga ataaccgtca agccagacac atccaagaac	240	
[0644]	cagttttccc tgcaattaa ttctgtgagt cccgaggaca cggctatcta ttactgtgca	300	
[0645]	cgcggaaca tgggagctat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcttca	360	
[0646]	<210> 42		
[0647]	<211> 120		
[0648]	<212> PRT		
[0649]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0650]	<400> 42		
[0651]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[0652]	1	5	10
[0653]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys		
[0654]	20	25	30
[0655]	Ser Ala Thr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ser Ala Ser Arg Gly Leu Glu		
[0656]	35	40	45
[0657]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Arg Trp Phe Asn Asp Tyr Ala		
[0658]	50	55	60
[0659]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Val Lys Pro Asp Thr Ser Lys Asn		
[0660]	65	70	75
[0661]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Ser Pro Glu Asp Thr Ala Ile		
[0662]	85	90	95

[0663] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Met Gly Ala Met Asp Val Trp Gly Gln  
 [0664] 100 105 110  
 [0665] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 [0666] 115 120  
 [0667] <210> 43  
 [0668] <211> 357  
 [0669] <212> DNA  
 [0670] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0671] <400> 43  
 [0672] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgctgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0673] acctgtgccca tctccgggga cagggtctct agcaatagag ctgcttgga ctgggtcagg 120  
 [0674] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc ccagtggat 180  
 [0675] aatgattatg cagtctctgt aaaaagtcca gtgaccatca gccagacgc atccaagaac 240  
 [0676] caagtctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300  
 [0677] agaggtacag ctatgggtga cgctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcttca 357  
 [0678] <210> 44  
 [0679] <211> 119  
 [0680] <212> PRT  
 [0681] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0682] <400> 44  
 [0683] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gln  
 [0684] 1 5 10 15  
 [0685] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Arg Val Ser Ser Asn  
 [0686] 20 25 30  
 [0687] Arg Ala Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0688] 35 40 45  
 [0689] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0690] 50 55 60  
 [0691] Val Ser Val Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Pro Asp Ala Ser Lys Asn  
 [0692] 65 70 75 80  
 [0693] Gln Val Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0694] 85 90 95  
 [0695] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Ala Met Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly  
 [0696] 100 105 110  
 [0697] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 [0698] 115  
 [0699] <210> 45  
 [0700] <211> 360  
 [0701] <212> DNA

[0702] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0703] <400> 45  
 [0704] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctcacactc 60  
 [0705] acctgtgtca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
 [0706] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0707] aatgattatg cagtttctct gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
 [0708] cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300  
 [0709] agacaagcct ccaacggttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 360  
 [0710] <210> 46  
 [0711] <211> 120  
 [0712] <212> PRT  
 [0713] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0714] <400> 46  
 [0715] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0716] 1 5 10 15  
 [0717] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Val Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0718] 20 25 30  
 [0719] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0720] 35 40 45  
 [0721] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0722] 50 55 60  
 [0723] Val Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0724] 65 70 75 80  
 [0725] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0726] 85 90 95  
 [0727] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ala Ser Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln  
 [0728] 100 105 110  
 [0729] Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 [0730] 115 120  
 [0731] <210> 47  
 [0732] <211> 360  
 [0733] <212> DNA  
 [0734] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0735] <400> 47  
 [0736] caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60  
 [0737] acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120  
 [0738] cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180  
 [0739] aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240  
 [0740] cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

[0741] agacagggga cgacaggctt tgactactgg ggccagggaa ccacggtcac cgtctcctca 360  
 [0742] <210> 48  
 [0743] <211> 120  
 [0744] <212> PRT  
 [0745] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0746] <400> 48  
 [0747] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 [0748] 1 5 10 15  
 [0749] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn  
 [0750] 20 25 30  
 [0751] Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu  
 [0752] 35 40 45  
 [0753] Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala  
 [0754] 50 55 60  
 [0755] Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn  
 [0756] 65 70 75 80  
 [0757] Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 [0758] 85 90 95  
 [0759] Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Thr Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 [0760] 100 105 110  
 [0761] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 [0762] 115 120  
 [0763] <210> 49  
 [0764] <211> 330  
 [0765] <212> DNA  
 [0766] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0767] <400> 49  
 [0768] cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
 [0769] tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aattattatg tgtcctggta ccagcacctc 120  
 [0770] ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaatgcta agcgaccctc agggattcct 180  
 [0771] gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac tgggctccgg 240  
 [0772] gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca atagccttag tggtttggtg 300  
 [0773] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330  
 [0774] <210> 50  
 [0775] <211> 110  
 [0776] <212> PRT  
 [0777] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0778] <400> 50  
 [0779] Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

[0780]	1	5	10	15
[0781]	Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr			
[0782]		20	25	30
[0783]	Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu			
[0784]		35	40	45
[0785]	Ile Tyr Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
[0786]		50	55	60
[0787]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Arg			
[0788]		65	70	75
[0789]	Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu			
[0790]		85	90	95
[0791]	Ser Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[0792]		100	105	110
[0793]	<210> 51			
[0794]	<211> 330			
[0795]	<212> DNA			
[0796]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0797]	<400> 51			
[0798]	cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60			
[0799]	tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtaagtatg tatactggta ccagcggctc 120			
[0800]	ccaggaacgg ccccaaaact cctcatctat actaatgac agcggccctc aggggtcct 180			
[0801]	gcccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240			
[0802]	gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300			
[0803]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330			
[0804]	<210> 52			
[0805]	<211> 110			
[0806]	<212> PRT			
[0807]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0808]	<400> 52			
[0809]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln			
[0810]	1	5	10	15
[0811]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys			
[0812]		20	25	30
[0813]	Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu			
[0814]		35	40	45
[0815]	Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser			
[0816]		50	55	60
[0817]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln			
[0818]		65	70	75
				80

[0819] Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 [0820] 85 90 95  
 [0821] Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 [0822] 100 105 110  
 [0823] <210> 53  
 [0824] <211> 330  
 [0825] <212> DNA  
 [0826] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0827] <400> 53  
 [0828] cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 [0829] tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcggtc 120  
 [0830] ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaatgatc agcggccctc aggggtccct 180  
 [0831] gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggtccag 240  
 [0832] gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300  
 [0833] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330  
 [0834] <210> 54  
 [0835] <211> 110  
 [0836] <212> PRT  
 [0837] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0838] <400> 54  
 [0839] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 [0840] 1 5 10 15  
 [0841] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe  
 [0842] 20 25 30  
 [0843] Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 [0844] 35 40 45  
 [0845] Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 [0846] 50 55 60  
 [0847] Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 [0848] 65 70 75 80  
 [0849] Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 [0850] 85 90 95  
 [0851] Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 [0852] 100 105 110  
 [0853] <210> 55  
 [0854] <211> 330  
 [0855] <212> DNA  
 [0856] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0857] <400> 55

[0858] cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 [0859] tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtttctatg tatactggta ccagcagctc 120  
 [0860] ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaatgatc agcggccctc aggggtccct 180  
 [0861] gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240  
 [0862] gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300  
 [0863] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330  
 [0864] <210> 56  
 [0865] <211> 110  
 [0866] <212> PRT  
 [0867] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0868] <400> 56  
 [0869] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 [0870] 1 5 10 15  
 [0871] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe  
 [0872] 20 25 30  
 [0873] Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 [0874] 35 40 45  
 [0875] Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 [0876] 50 55 60  
 [0877] Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln  
 [0878] 65 70 75 80  
 [0879] Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 [0880] 85 90 95  
 [0881] Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 [0882] 100 105 110  
 [0883] <210> 57  
 [0884] <211> 330  
 [0885] <212> DNA  
 [0886] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0887] <400> 57  
 [0888] cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 [0889] tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agttactatg tatactggta ccagcagctc 120  
 [0890] ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaatgatc agcggccctc aggggtccct 180  
 [0891] gcccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggctccag 240  
 [0892] gctgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgcg tgctgtggtt 300  
 [0893] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330  
 [0894] <210> 58  
 [0895] <211> 110  
 [0896] <212> PRT

[0897]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0898]	<400>	58
[0899]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
[0900]	1	5 10 15
[0901]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr	
[0902]		20 25 30
[0903]	Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
[0904]		35 40 45
[0905]	Ile Tyr Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
[0906]		50 55 60
[0907]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln	
[0908]		65 70 75 80
[0909]	Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu	
[0910]		85 90 95
[0911]	Arg Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0912]		100 105 110
[0913]	<210>	59
[0914]	<211>	10
[0915]	<212>	PRT
[0916]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0917]	<400>	59
[0918]	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His	
[0919]	1	5 10
[0920]	<210>	60
[0921]	<211>	17
[0922]	<212>	PRT
[0923]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0924]	<400>	60
[0925]	Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[0926]	1	5 10 15
[0927]	Gly	
[0928]	<210>	61
[0929]	<211>	11
[0930]	<212>	PRT
[0931]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0932]	<400>	61
[0933]	Ala Lys Thr Ser Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Ile	
[0934]	1	5 10
[0935]	<210>	62

[0936] <211> 13  
 [0937] <212> PRT  
 [0938] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0939] <400> 62  
 [0940] Ser Gly Asn Thr Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr  
 [0941] 1 5 10  
 [0942] <210> 63  
 [0943] <211> 7  
 [0944] <212> PRT  
 [0945] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0946] <400> 63  
 [0947] Asp Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
 [0948] 1 5  
 [0949] <210> 64  
 [0950] <211> 11  
 [0951] <212> PRT  
 [0952] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0953] <400> 64  
 [0954] Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val  
 [0955] 1 5 10  
 [0956] <210> 65  
 [0957] <211> 9  
 [0958] <212> PRT  
 [0959] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0960] <400> 65  
 [0961] Gly Tyr Thr Thr Gly Tyr Tyr Ile His  
 [0962] 1 5  
 [0963] <210> 66  
 [0964] <211> 10  
 [0965] <212> PRT  
 [0966] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0967] <400> 66  
 [0968] Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn  
 [0969] 1 5 10  
 [0970] <210> 67  
 [0971] <211> 10  
 [0972] <212> PRT  
 [0973] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [0974] <400> 67



[1014] <211> 7  
 [1015] <212> PRT  
 [1016] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1017] <400> 73  
 [1018] Ala Ser Gly Ala Phe Asp Ile  
 [1019] 1 5  
 [1020] <210> 74  
 [1021] <211> 16  
 [1022] <212> PRT  
 [1023] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1024] <400> 74  
 [1025] Arg Ser Ser His Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser  
 [1026] 1 5 10 15  
 [1027] <210> 75  
 [1028] <211> 7  
 [1029] <212> PRT  
 [1030] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1031] <400> 75  
 [1032] Lys Val Ser Asn Arg Asp Phe  
 [1033] 1 5  
 [1034] <210> 76  
 [1035] <211> 9  
 [1036] <212> PRT  
 [1037] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1038] <400> 76  
 [1039] Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr  
 [1040] 1 5  
 [1041] <210> 77  
 [1042] <211> 12  
 [1043] <212> PRT  
 [1044] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1045] <400> 77  
 [1046] Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Val Ala Trp Asn  
 [1047] 1 5 10  
 [1048] <210> 78  
 [1049] <211> 18  
 [1050] <212> PRT  
 [1051] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1052] <400> 78



[1092] <210> 84  
 [1093] <211> 17  
 [1094] <212> PRT  
 [1095] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1096] <400> 84  
 [1097] Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
 [1098] 1                   5                   10                   15  
 [1099] Gly  
 [1100] <210> 85  
 [1101] <211> 9  
 [1102] <212> PRT  
 [1103] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1104] <400> 85  
 [1105] Ala Arg Ser Thr Tyr Gly Met Asp Val  
 [1106] 1                   5  
 [1107] <210> 86  
 [1108] <211> 16  
 [1109] <212> PRT  
 [1110] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1111] <400> 86  
 [1112] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn  
 [1113] 1                   5                   10                   15  
 [1114] <210> 87  
 [1115] <211> 7  
 [1116] <212> PRT  
 [1117] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1118] <400> 87  
 [1119] Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser  
 [1120] 1                   5  
 [1121] <210> 88  
 [1122] <211> 8  
 [1123] <212> PRT  
 [1124] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1125] <400> 88  
 [1126] Met Gln Gly Thr His Trp Trp Thr  
 [1127] 1                   5  
 [1128] <210> 89  
 [1129] <211> 12  
 [1130] <212> PRT

[1131]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1132]	<400>	89		
[1133]		Gly Asp Ser Val Ser Ser Lys Ser Ala Ala Trp Asn		
[1134]	1	5	10	
[1135]	<210>	90		
[1136]	<211>	15		
[1137]	<212>	PRT		
[1138]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1139]	<400>	90		
[1140]		Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp His Asn Asp Tyr Ala Val Ser		
[1141]	1	5	10	15
[1142]	<210>	91		
[1143]	<211>	10		
[1144]	<212>	PRT		
[1145]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1146]	<400>	91		
[1147]		Ala Arg Gly Gln Met Gly Ala Leu Asp Val		
[1148]	1	5	10	
[1149]	<210>	92		
[1150]	<211>	15		
[1151]	<212>	PRT		
[1152]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1153]	<400>	92		
[1154]		Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Tyr Trp Tyr		
[1155]	1	5	10	15
[1156]	<210>	93		
[1157]	<211>	7		
[1158]	<212>	PRT		
[1159]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1160]	<400>	93		
[1161]		Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser		
[1162]	1	5		
[1163]	<210>	94		
[1164]	<211>	11		
[1165]	<212>	PRT		
[1166]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1167]	<400>	94		
[1168]		Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Val Ile		
[1169]	1	5	10	

[1170] <210> 95  
 [1171] <211> 10  
 [1172] <212> PRT  
 [1173] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1174] <400> 95  
 [1175] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His  
 [1176] 1 5 10  
 [1177] <210> 96  
 [1178] <211> 17  
 [1179] <212> PRT  
 [1180] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1181] <400> 96  
 [1182] Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 [1183] 1 5 10 15  
 [1184] Gly  
 [1185] <210> 97  
 [1186] <211> 12  
 [1187] <212> PRT  
 [1188] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1189] <400> 97  
 [1190] Ala Arg Leu Val Ala Gly Arg Ser Ala Phe Asp Ile  
 [1191] 1 5 10  
 [1192] <210> 98  
 [1193] <211> 11  
 [1194] <212> PRT  
 [1195] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1196] <400> 98  
 [1197] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala  
 [1198] 1 5 10  
 [1199] <210> 99  
 [1200] <211> 7  
 [1201] <212> PRT  
 [1202] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1203] <400> 99  
 [1204] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr  
 [1205] 1 5  
 [1206] <210> 100  
 [1207] <211> 10  
 [1208] <212> PRT



[1248] <210> 106  
 [1249] <211> 10  
 [1250] <212> PRT  
 [1251] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1252] <400> 106  
 [1253] Thr Arg Gln Ser Trp His Gly Met Glu Val  
 [1254] 1 5 10  
 [1255] <210> 107  
 [1256] <211> 12  
 [1257] <212> PRT  
 [1258] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1259] <400> 107  
 [1260] Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn  
 [1261] 1 5 10  
 [1262] <210> 108  
 [1263] <211> 15  
 [1264] <212> PRT  
 [1265] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1266] <400> 108  
 [1267] Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser  
 [1268] 1 5 10 15  
 [1269] <210> 109  
 [1270] <211> 10  
 [1271] <212> PRT  
 [1272] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1273] <400> 109  
 [1274] Ala Arg Ser Ile Ala Thr Gly Thr Asp Tyr  
 [1275] 1 5 10  
 [1276] <210> 110  
 [1277] <211> 12  
 [1278] <212> PRT  
 [1279] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1280] <400> 110  
 [1281] Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Arg Ala Thr Trp Asn  
 [1282] 1 5 10  
 [1283] <210> 111  
 [1284] <211> 15  
 [1285] <212> PRT  
 [1286] <213> 智人(Homo sapiens)







[1404] <212> PRT  
 [1405] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1406] <400> 128  
 [1407] Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn  
 [1408] 1 5 10  
 [1409] <210> 129  
 [1410] <211> 15  
 [1411] <212> PRT  
 [1412] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1413] <400> 129  
 [1414] Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser  
 [1415] 1 5 10 15  
 [1416] <210> 130  
 [1417] <211> 10  
 [1418] <212> PRT  
 [1419] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1420] <400> 130  
 [1421] Ala Arg Gln Gly Thr Thr Gly Phe Asp Tyr  
 [1422] 1 5 10  
 [1423] <210> 131  
 [1424] <211> 15  
 [1425] <212> PRT  
 [1426] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1427] <400> 131  
 [1428] Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr  
 [1429] 1 5 10 15  
 [1430] <210> 132  
 [1431] <211> 7  
 [1432] <212> PRT  
 [1433] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1434] <400> 132  
 [1435] Asp Asn Ala Lys Arg Pro Ser  
 [1436] 1 5  
 [1437] <210> 133  
 [1438] <211> 11  
 [1439] <212> PRT  
 [1440] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1441] <400> 133  
 [1442] Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Leu Val

[1443]	1	5	10
[1444]	<210> 134		
[1445]	<211> 15		
[1446]	<212> PRT		
[1447]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1448]	<400> 134		
[1449]	Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Tyr Trp Tyr		
[1450]	1	5	10 15
[1451]	<210> 135		
[1452]	<211> 7		
[1453]	<212> PRT		
[1454]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1455]	<400> 135		
[1456]	Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser		
[1457]	1	5	
[1458]	<210> 136		
[1459]	<211> 11		
[1460]	<212> PRT		
[1461]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1462]	<400> 136		
[1463]	Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val		
[1464]	1	5	10
[1465]	<210> 137		
[1466]	<211> 15		
[1467]	<212> PRT		
[1468]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1469]	<400> 137		
[1470]	Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val Tyr Trp Tyr		
[1471]	1	5	10 15
[1472]	<210> 138		
[1473]	<211> 7		
[1474]	<212> PRT		
[1475]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1476]	<400> 138		
[1477]	Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser		
[1478]	1	5	
[1479]	<210> 139		
[1480]	<211> 11		
[1481]	<212> PRT		

[1482]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1483]	<400>	139
[1484]	Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val	
[1485]	1	5 10
[1486]	<210>	140
[1487]	<211>	15
[1488]	<212>	PRT
[1489]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1490]	<400>	140
[1491]	Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val Tyr Trp Tyr	
[1492]	1	5 10 15
[1493]	<210>	141
[1494]	<211>	7
[1495]	<212>	PRT
[1496]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1497]	<400>	141
[1498]	Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser	
[1499]	1	5
[1500]	<210>	142
[1501]	<211>	11
[1502]	<212>	PRT
[1503]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1504]	<400>	142
[1505]	Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val	
[1506]	1	5 10
[1507]	<210>	143
[1508]	<211>	15
[1509]	<212>	PRT
[1510]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1511]	<400>	143
[1512]	Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Tyr Trp Tyr	
[1513]	1	5 10 15
[1514]	<210>	144
[1515]	<211>	7
[1516]	<212>	PRT
[1517]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1518]	<400>	144
[1519]	Thr Asn Asp Gln Arg Pro Ser	
[1520]	1	5

[1521] <210> 145  
 [1522] <211> 11  
 [1523] <212> PRT  
 [1524] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1525] <400> 145  
 [1526] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Ala Val Val  
 [1527] 1 5 10  
 [1528] <210> 146  
 [1529] <211> 47  
 [1530] <212> PRT  
 [1531] <213> B型肝炎病毒(Hepatitis B virus)  
 [1532] <400> 146  
 [1533] Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His  
 [1534] 1 5 10 15  
 [1535] Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp  
 [1536] 20 25 30  
 [1537] Phe Asn Pro Asn Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly  
 [1538] 35 40 45  
 [1539] <210> 147  
 [1540] <211> 57  
 [1541] <212> PRT  
 [1542] <213> B型肝炎病毒(Hepatitis B virus)  
 [1543] <400> 147  
 [1544] Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu Ser  
 [1545] 1 5 10 15  
 [1546] Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala  
 [1547] 20 25 30  
 [1548] Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn Lys  
 [1549] 35 40 45  
 [1550] Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val  
 [1551] 50 55  
 [1552] <210> 148  
 [1553] <211> 60  
 [1554] <212> PRT  
 [1555] <213> 智人(Homo sapiens)  
 [1556] <400> 148  
 [1557] Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp  
 [1558] 1 5 10 15  
 [1559] Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu

---

[1560]				20					25					30			
[1561]	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Lys	Met	Gly	Gly	Met	Asp	
[1562]				35					40					45			
[1563]	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[1564]				50					55					60			

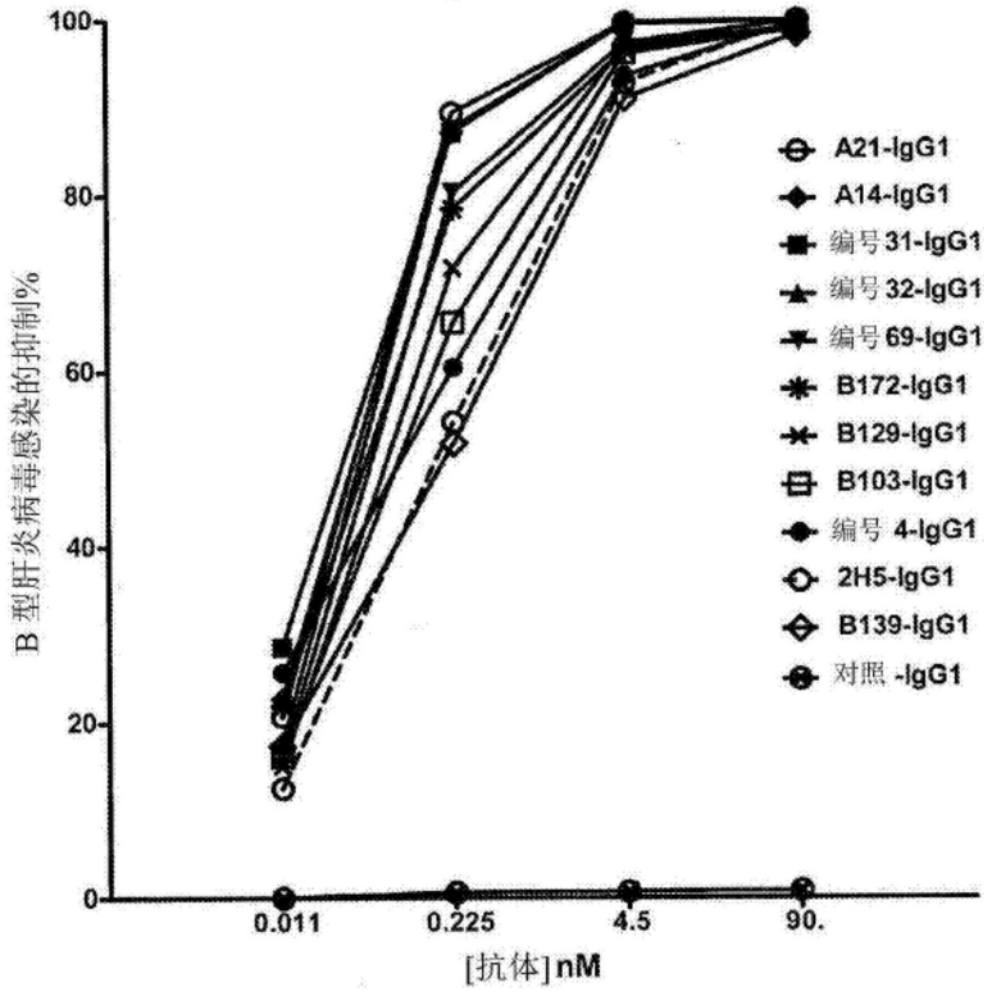


图1